

審査報告書

平成 22 年 5 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	パリエット錠 10mg
[一 般 名]	ラベプラゾールナトリウム
[申 請 者 名]	エーザイ株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 9 月 29 日
[剤形・含量]	1 錠中にラベプラゾールナトリウムを 10mg 含有する錠剤
[申請区分]	医療用医薬品（4）及び（6）新効能・新用量医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 22 年 5 月 18 日

[販 売 名] パリエット錠 10mg
[一 般 名] ラベプラゾールナトリウム
[申 請 者 名] エーザイ株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 9 月 29 日
[審査結果]

提出された資料から、本剤の非びらん性胃食道逆流症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、非びらん性胃食道逆流症、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

(下線部追加)

[用法・用量] 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群
通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 日 1 回 10mg を経口投与するが、病状により 1 日 1 回 20mg を経口投与することができる。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。

逆流性食道炎
通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 日 1 回 10mg を経口投与するが、病状により 1 日 1 回 20mg を経口投与することができる。なお、通常、8 週間までの投与とする。さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては 1 日 1 回 10mg を経口投与する。

非びらん性胃食道逆流症
通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 日 1 回 10mg を経口投与する。なお、通常、4 週間までの投与とする。

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg、アモキシシリンとして 1 回 750mg (力価) 及びクラリスロマイシンとして 1 回 200mg (力価) の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。
なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg (力価) 1 日 2 回を上限とする。
プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン及びクラリスロマイシンの 3

剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mg、アモキシシリンとして1回750mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

（下線部追加）

審査報告 (1)

平成 22 年 4 月 26 日

I. 申請品目

[販 売 名]	パリエット錠 10mg
[一 般 名]	ラベプラゾールナトリウム
[申 請 者 名]	エーザイ株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 9 月 29 日
[剤形・含量]	1 錠中にラベプラゾールナトリウムを 10mg 含有する錠剤
[申請時効能・効果]	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、 <u>非びらん性胃食道逆流症</u> 、 <u>胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助</u>

(下線部追加)

[申請時用法・用量]	<ul style="list-style-type: none">・胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群 通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 日 1 回 10mg を経口投与するが、病状により 1 日 1 回 20mg を経口投与することができる。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。・逆流性食道炎 通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 日 1 回 10mg を経口投与するが、病状により 1 日 1 回 20mg を経口投与することができる。なお、通常、8 週間までの投与とする。さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては 1 日 1 回 10mg を経口投与する。・<u>非びらん性胃食道逆流症</u> <u>通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 日 1 回 10mg を経口投与する。なお、通常、4 週間までの投与とする。</u>・胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg、アモキシシリンとして 1 回 750mg (力価) 及びクラリスロマイシンとして 1 回 200mg (力価) の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。 なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg (力価) 1 日 2 回を上限とする。 プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン及びクラリスロマイシンの 3 剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg、アモキシシリンとして 1 回 750mg (力価) 及びメトロニダゾールとして 1 回 250mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日
------------	---

間経口投与する。

(下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

非びらん性胃食道逆流症（non-erosive reflux disease：以下、「NERD」）は、胃酸などの胃内容物が食道内へ逆流することにより、主に胸やけ、呑酸等の自覚症状を呈するものの、内視鏡所見においては食道粘膜傷害（びらんや潰瘍等）が認められない疾患である。日本人 NERD 患者を対象とした検討において患者の生活の質（Quality of Life：以下、「QOL」）の低下が報告されており（J Gastroenterol 42: 444-449, 2007）、症状を取り除き、QOL を改善することが必要と考えられている。

治療方法としては、食生活を中心とした生活指導及び薬物療法が挙げられるが、NERD を含む胃食道逆流症患者の多くは生活指導だけでは症状のコントロールができないため、薬物療法が必要とされる。薬物療法としては、消化管運動機能改善剤、胃粘膜保護剤、ヒスタミン H₂ 受容体拮抗剤（以下、「H₂RA」）及びプロトンポンプ阻害剤（proton pump inhibitor：以下、「PPI」）が用いられるが、H₂RA や消化管運動機能改善剤等の有効性は必ずしも十分ではなく、PPI による治療が推奨されており（胃食道逆流症（GERD）診療ガイドライン：日本消化器病学会〈以下、「診療ガイドライン」〉）、本邦では、PPI としてランソプラゾール及びオメプラゾールが NERD に対する効能・効果を取得している。

ラベプラゾールナトリウム（以下、「本薬」）は、申請者により開発された、胃壁細胞内のプロトンポンプ(H⁺, K⁺-ATPase)を阻害することにより胃酸分泌を抑制する PPI の 1 種であり、ランソプラゾールやオメプラゾールと比較して、CYP2C19 遺伝子型による代謝の影響を受けにくいとされている（Aliment Pharmacol Ther 13 Suppl 3: 27-36, 1999）。本薬は本邦で 1997 年 10 月 14 日に胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群の効能・効果で承認され、その後、再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法に係る用法・用量、及び胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の効能・効果が承認されている。

本薬は日本で初めて承認され、2009 年 10 月現在、世界 98 カ国で承認されている。また、NERD 又は症候性胃食道逆流症（symptomatic gastroesophageal reflux disease：以下、「sGERD」）に対する効能については、世界 32 カ国で承認されている。

2. 品質に関する資料

品質に関する資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験に関する資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

NERD 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（以下、「461 試験」）及び NERD 患者を対象とした国内臨床薬理試験（以下、「462 試験」）では、既承認製剤である 10mg 錠のほか、本薬 5mg 錠も使用されている。5mg 錠と 10mg 錠との間の処方変更水準は「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日 医薬審第 64 号、平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号により一部改正）（以下、「含量違いガイドライン」）に準じて判断すれば E 水準に該当し、当該ガイドラインに従って溶出試験及びヒトを対象とした生物学的同等性（bioequivalence：以下、「BE」）試験が実施された。

なお、ヒト血漿中の本薬濃度は LC/MS/MS 法により測定された。

(1) 溶出試験（5.3.1.2.1 及び 5.3.1.2.3：試験番号 W-20050849 及び W-20080885）

5mg 錠及び 10mg 錠の溶出試験について、両製剤とも日局崩壊試験第 1 液（pH 1.2）では崩壊しないことが確認されたため、日局崩壊試験第 2 液（pH 6.8）及び薄めた McIlvaine 緩衝液（pH 6.0）を用いて溶出挙動が検討され、両製剤の溶出挙動は同等であると判断された。

(2) 単回投与生物学的同等性試験（5.3.1.2.2：試験番号 E3810-J081-401〈以下、「401 試験」〉

<20 年 月～20 年 月>

20 歳以上 40 歳未満で CYP2C19 遺伝子型が homo extensive metabolizer（以下、「homo EM」）又は hetero EM の健康成人男子（目標症例数 24 例）を対象に、5mg 錠及び 10mg 錠の BE を検証し、また、薬物動態を検討する目的で、無作為化非盲検試験¹が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、第Ⅰ期及び第Ⅱ期で 5mg 錠 2 錠又は 10mg 錠 1 錠を単回経口投与することとされ、第Ⅲ期で 5mg 錠 1 錠を単回経口投与することとされた。各期間の休薬期間は 6 日以上とされた。

総投与症例 25 例のうち、第Ⅱ期開始前に治験の継続を辞退した 1 例（第Ⅰ期：10mg 錠 1 錠投与）を除く 24 例が第Ⅰ期及び第Ⅱ期の薬物動態解析対象集団とされ、さらに、第Ⅲ期開始前に治験の継続を辞退した 1 例を除く 23 例が第Ⅲ期の薬物動態解析対象集団とされた。また、5mg 錠 2 錠が投与された 24 例、10mg 錠 1 錠が投与された 25 例及び 5mg 錠 1 錠が投与された 23 例が安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、単回投与時の薬物動態パラメータ、並びに、 C_{max} 及び AUC_{0-12} の幾何平均値の比の 90%信頼区間を表 1 に示したが、両パラメータともに含量違いガイドラインで定められている基準の範囲を逸脱し、両製剤の BE は検証されなかった。

¹ 第Ⅰ期及び第Ⅱ期は生物学的同等性が検討され（2 剤 2 期クロスオーバー法）、第Ⅲ期は薬物動態が検討された

＜表1 単回投与時の薬物動態パラメータ＞

	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₂ (ng・h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	幾何平均値の比 [90%信頼区間] ^{b)}	
						C _{max}	AUC ₀₋₁₂
5mg錠2錠	24例	233.5±107.6	349.3±141.7	3.75 [2.00, 8.00]	1.75±0.90	0.76	0.82
10mg錠1錠	24例	287.4±125.8	412.0±160.0	2.75 [2.00, 6.25]	1.67±0.72	[0.58, 1.00]	[0.71, 0.96]
5mg錠1錠	23例	150.8±55.0	198.4±73.8	3.50 [2.25, 5.50]	1.48±0.71	-	-

平均値±標準偏差、-：算出せず

a) 中央値 [最小値, 最大値]

b) 5mg錠2錠投与時/10mg錠1錠投与時

安全性について、有害事象は5mg錠2錠投与時で0.0% (0/24例)、10mg錠1錠投与時で0.0% (0/25例) 及び5mg錠1錠投与時で8.7% (2/23例) に認められたが、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）は認められなかった。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(3) 反復投与生物学的同等性試験 (5.3.1.2.4：試験番号 E3810-J081-031 (以下、「031試験」)
 <20 年 月～20 年 月>)

20歳以上40歳未満でCYP2C19の遺伝子型がhomo EM又はhetero EMの健康成人男子(目標症例数24例)を対象に、5mg錠及び10mg錠のBEを検証する目的で、無作為化非盲検2剤2期クロスオーバー試験が国内1施設で実施された。

用法・用量は、5mg錠2錠又は10mg錠1錠を1日1回7日間反復経口投与することとされた。各期間の休薬期間は6日以上とされた。

総投与症例24例全例が安全性解析対象集団とされ、投与第7日目のC_{max}が確認できなかった1例を除く23例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、反復投与第7日目の薬物動態パラメータ、並びに、C_{max}及びAUC₀₋₁₂の幾何平均値の比の90%信頼区間を表2に示した。C_{max}について含量違いガイドラインで定められた基準の範囲を逸脱し、両製剤のBEは検証されなかった。

＜表2 反復投与第7日目の薬物動態パラメータ＞

	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₂ (ng・h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	幾何平均値の比 [90%信頼区間] ^{b)}	
						C _{max}	AUC ₀₋₁₂
5mg錠2錠	23例	354.8±136.1	515.3±180.0	3.50 [2.25, 5.75]	1.57±0.35	0.81	0.87
10mg錠1錠	23例	423.2±116.9	579.9±166.3	3.50 [1.25, 4.75]	1.44±0.37	[0.71, 0.93]	[0.82, 0.92]

平均値±標準偏差

a) 中央値 [最小値, 最大値]

b) 5mg錠2錠投与時/10mg錠1錠投与時

安全性について、有害事象は5mg錠2錠投与時で4.2% (1/24例) 及び10mg錠1錠投与時で8.3% (2/24例) に認められ、副作用は認められなかった。いずれかの投与時で2例以上に認められた有害事象はAST増加(5mg錠2錠投与時4.2% (1/24例) 及び10mg錠1錠投与時8.3% (2/24例))であった。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 5mg錠と10mg錠の生物学的同等性について

申請者は、401試験、NERD患者を対象とした第Ⅲ相試験(461試験)及びNERD患者を

対象とした臨床薬理試験（462 試験）の 3 試験を臨床データパッケージとして、平成 18 年 3 月 27 日に NERD に対する効能・効果を追加するための製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。しかし、401 試験における 5mg 錠と 10mg 錠の薬物動態プロファイルが明らかに異なっており、含量違いガイドラインによる薬物動態学的な BE の判定基準を満たしていなかったことから、審査において、薬物動態プロファイルが明らかに異なる製剤を用いた 461 試験で本薬の用量反応関係が適切に評価されているかは明らかにされていないと判断され、当該申請は平成 20 年 2 月 21 日に取り下げられた。

その後、申請者は、5mg 錠と 10mg 錠の薬物動態学的及び薬力学的な同等性について、031 試験及び健康成人男性を対象に本薬の薬力学的効果を検討する臨床薬理試験（以下、「032 試験」）を追加で実施し、改めて本薬の NERD に対する効能追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

申請者は、以下の 1) 及び 2) を踏まえ、本薬 5mg 錠 2 錠と 10mg 錠 1 錠の薬力学的効果は同等であると説明している。

1) 各 BE 試験及び臨床薬理試験における薬物動態及び薬力学的効果の比較について

本薬は腸溶性製剤であり、被験者側の要因（胃排出時間、小腸移動時間、腸管 pH）の影響を受けて薬物動態が変動したことが 401 試験において 5mg 錠と 10mg 錠の BE が検証できなかった主な原因と考えられた。

変則的 interdigestive myoelectric contractions（空腹期における消化管の強収縮運動、以下、「変則的 IMC」）は胃酸の流入による十二指腸・小腸内 pH の持続的な酸性化が原因となって発生することが報告されており（Am J Physiol 268: G146-G152, 1995）、実際、401 試験では、本薬が溶出しないまま小腸内を短時間で通過し、本薬の吸収性の低い大腸に到達して初めて溶出する現象が起こったと推定される症例が 2 例認められていた。したがって、本薬の反復投与により胃酸分泌が十分に抑制されれば変則的 IMC の発生頻度が減少し、本薬の溶出挙動のばらつきが軽減されると予測された。

以上の考察に基づき、本薬 5mg 錠及び 10mg 錠について反復投与時の薬物動態及び薬力学を比較検討する 031 試験を実施した。

031 試験の薬物動態について、401 試験において認められたような大腸で本薬が溶出したと推測される症例は認められなかったが、 AUC_{0-12} は含量違いガイドラインで定められた基準値の範囲内であったものの、 C_{max} は含量違いガイドラインの基準値の範囲を逸脱し、5mg 錠と 10mg 錠の BE を検証することはできなかった。 C_{max} について、含量違いガイドラインの基準値の範囲を逸脱した理由として、5mg 錠 2 錠の小腸内での溶出開始時間がばらついた結果、薬物濃度のピークが 2 回出現する症例が認められたことが原因と考えた。

一方、031 試験の薬力学的効果について、反復投与第 5 日目における 24 時間のうち胃内 pH が 3 以上又は 4 以上になる時間の占める割合（以下、「胃内 pH \geq 3 又は pH \geq 4 holding time (%)」）は表 3 のとおりであり、含量違いガイドラインにおける薬物動態パラメータを基にした BE の判定基準を準用すると、薬力学的に同等と判断可能と考えた。

<表 3 031 試験における反復投与第 5 日目の胃内 pH \geq 3 又は pH \geq 4 holding time (%) >

		例数	投与前 ^{a)}	投与後	変化量	投与後の幾何平均値の比 ^{b)} [90%信頼区間]
胃内 pH \geq 3 holding time	5mg 錠 2 錠	24 例	29.16 \pm 9.01%	68.72 \pm 7.91%	39.55 \pm 2.16%	1.00 [0.97, 1.03]
	10mg 錠 1 錠	24 例		68.83 \pm 8.36%	39.67 \pm 2.08%	
胃内 pH \geq 4 holding time	5mg 錠 2 錠	24 例	19.40 \pm 8.38%	58.70 \pm 8.72%	39.30 \pm 2.02%	0.98 [0.94, 1.04]
	10mg 錠 1 錠	24 例		59.44 \pm 7.59%	40.04 \pm 1.77%	

平均値 \pm 標準偏差

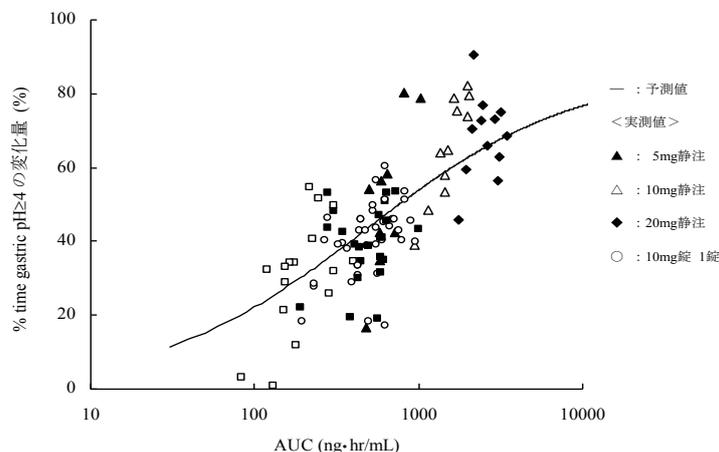
a) 第 1 期の投与開始前の測定値

b) 5mg 錠 2 錠投与時/10mg 錠 1 錠投与時

2) 本薬の薬物動態と薬力学的効果の関係について

本薬の類薬であるオメプラゾール又はエソメプラゾールの胃酸分泌抑制効果（胃内 pH 上昇作用）は AUC と相関することが報告されており（Eur J Clin Pharmacol 58: 453-458, 2002; Clin Pharmacol Ther 65: 552-561, 1999）、また、エソメプラゾールを急速静注時（3 分間かけて投与）と点滴静注時（30 分間かけて投与）の薬物動態及び胃内 pH \geq 4 holding time (%) を比較した結果、C_{max} は異なるものの AUC 及び胃内 pH \geq 4 holding time (%) は同程度であったことが報告されている（Clin Drug Investig 25: 517-525, 2005）。

一方、本薬について、定常状態における AUC と胃酸分泌抑制効果（胃内 pH 上昇作用）の関係について、031 試験、032 試験及び本薬の注射剤による臨床薬理試験 (E3810-J081-030)²（以下、「030 試験」）の成績を基に PK/PD モデル解析を行った結果、本薬の AUC と胃内 pH \geq 4 holding time (%) の変化量は、シグモイド E_{max} モデルに当てはまることが示唆され（図 1）、本薬についても AUC と薬力学的効果（胃内 pH 上昇作用）が相関することが示唆された。



<図 1 定常状態における本薬の AUC と胃内 pH \geq 4 holding time (%) の変化量の関係>

また、本薬 10mg 又は 20mg の静脈内投与時の AUC 及び胃内 pH \geq 4 holding time (%) の変化量は、本薬 10mg 経口投与時（031 試験及び 032 試験）と比較して大きいことから、本薬 10mg 経口投与時には胃内 pH 上昇作用は飽和に達していないことが示唆された。さらに、032 試験で本薬 5mg 錠 1 錠と 10mg 錠 1 錠投与時の胃内 pH \geq 3 及び pH \geq 4 holding time (%)

² 20 歳以上 55 歳未満で CYP2C19 遺伝子型が homo EM 又は hetero EM の健康成人男子を対象に、本薬の注射剤 5mg、10mg 又は 20mg を単回又は 5 日間反復静脈内投与時の薬力学的効果、薬物動態及び安全性を検討する試験

は、用量にほぼ対応した関係を示し（「(ii) 臨床薬理試験の概要 <提出された資料の概略> (1) 健康成人男性を対象とした臨床薬理試験 (032 試験)」の項 表 4 参照)、5mg 錠 1 錠投与時に比べ、10mg 錠 1 錠投与時の薬力学的効果 (胃内 pH 上昇作用) は大きいことが示唆された。

機構は、本薬 5mg 錠と 10mg 錠の BE について、以下のように考える。

031 試験において、投与 7 日目の C_{max} が含量違いガイドラインの基準値の範囲を逸脱していたことから、本薬 5mg 錠 2 錠と 10mg 錠 1 錠は薬物動態学的には同等とはいえないと考える。しかし、以下の理由から、本薬 5mg 錠 2 錠と 10mg 錠 1 錠は薬力学的には同様であることが示唆されていると考え、当該 10mg 製剤及び 5mg 製剤を使用して実施された 461 試験において、本薬の用量反応関係を評価することは可能と判断した。

- ① 031 試験における 5mg 錠 2 錠と 10mg 錠 1 錠投与時の投与 5 日目の薬力学的効果 (胃内 pH 上昇作用) について、胃内 pH \geq 4 holding time (%) に加えて、胃内 pH \geq 3 holding time (%) 及び胃内 pH の平均値の推移についても大きな差異は認められなかったこと
- ② 032 試験において、投与 5 日目の胃内 pH \geq 4 holding time (%) は、5mg 錠 1 錠投与時より、10mg 錠 1 錠投与時の方が高い値を示し、胃内 pH \geq 3 holding time (%) についても同様の傾向が認められ、また、胃内 pH の平均値の推移は 5mg 錠 1 錠よりも 10mg 錠 1 錠の方が高く推移したこと
- ③ 031 試験、032 試験及び本薬の注射剤を用いて実施された 030 試験から得られた AUC と胃内 pH \geq 4 holding time (%) の変化量との関係についての併合解析結果において、本薬 10mg 又は 20mg 静脈内投与時の AUC 及び胃内 pH \geq 4 holding time (%) の変化量は、本薬 5mg 錠 2 錠又は 10mg 錠 1 錠経口投与時と比較して大きく、5mg 錠 2 錠又は 10mg 錠 1 錠経口投与時の AUC 及び胃内 pH 上昇作用は飽和に達していないことが示唆されたこと、すなわち、10mg 経口投与時に胃内 pH 上昇作用が飽和していたために同様な薬力学作用が示されたわけではないと推測されること

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

(1) 健康成人男性を対象とした臨床薬理試験 (5.3.4.1.1 : 試験番号 E3810-J081-032 (032 試験) <20■■年■■月~20■■年■■月>)

20 歳以上 40 歳未満で CYP2C19 遺伝子型が homo EM 又は hetero EM の健康成人男子 (目標症例数 16 例) を対象に、本薬の薬力学的効果を検討する目的で、無作為化非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、5mg 錠 1 錠又は 10mg 錠 1 錠を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与することとされた。各期間の休薬期間は 6 日以上とされた。

総投与症例 16 例全例が薬力学的効果解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

薬力学的効果について、反復投与第 5 日目の胃内 pH \geq 3 及び pH \geq 4 holding time (%)、並びに、5mg 錠 1 錠及び 10mg 錠 1 錠投与後の変化量の算術平均値の差 [95%信頼区間] 及び幾何

平均値の比 [95%信頼区間] を表 4 に示した。

<表 4 反復投与第 5 日目の胃内 pH \geq 3 及び pH \geq 4 holding time (%) >

		例数	投与前 ^{a)}	投与後	変化量	変化量の算術平均値の差 (5mg 錠-10mg 錠) [95%信頼区間]	変化量の幾何平均値の比 (5mg 錠/10mg 錠) [95%信頼区間 ^{b)}]
胃内 pH \geq 3 holding time	5mg 錠 1 錠	16 例	11.58 \pm 8.49%	50.61 \pm 18.01%	39.03 \pm 4.26%	-10.28 [-17.20, -3.35]	0.767 [0.583, 1.009]
	10mg 錠 1 錠	16 例		60.88 \pm 14.44%	49.31 \pm 3.32%		
胃内 pH \geq 4 holding time	5mg 錠 1 錠	16 例	6.06 \pm 5.08%	36.51 \pm 15.99%	30.44 \pm 3.89%	-11.03 [-17.01, -5.04]	0.682 [0.509, 0.915]
	10mg 錠 1 錠	16 例		47.53 \pm 13.28%	41.47 \pm 3.09%		

平均値 \pm 標準偏差

^{a)} 第 I 期の投与開始前の測定値

^{b)} 自然対数変換後の値

安全性について、有害事象は 5mg 錠 1 錠投与時で 12.5% (2/16 例) 及び 10mg 錠 1 錠投与時で 6.3% (1/16 例) に認められ、副作用は 5mg 錠 1 錠投与時で 0.0% (0/16 例) 及び 10mg 錠 1 錠投与時で 6.3% (1/16 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象はなかった。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(2) NERD 患者を対象とした臨床薬理試験 (5.3.4.2.1 : 試験番号 E3810-J081-462 <462 試験>

<20 年 月~20 年 月>

20 歳以上で内視鏡検査にて色調変化型 (ロサンゼルス分類を一部改変した分類 (以下、「星原分類」) の grade M) (消化器病セミナー72 逆流性食道炎 新しい視点: 83-94, 1998) の NERD 患者³ (目標症例数 20 例) を対象に、本薬の薬力学的作用、有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 13 施設で実施された。

用法・用量は、観察期にマーレッジ懸濁内服用 (乾燥水酸化アルミニウムゲル及び水酸化マグネシウムの配合剤) 1.2g を 1 日 3 回毎食後に 1 週間反復経口投与、治療期には、本薬 5mg 又は 10mg を 1 日 1 回朝食後に 4 週間反復経口投与することとされた。

観察期における総投与症例 29 例のうち pH モニタリング検査の不備が認められた患者 7 例を除く 22 例が観察期における薬力学的効果解析対象集団とされた。また、治療期における総投与症例 26 例⁴ (5mg 群 13 例及び 10mg 群 13 例) 全例が有効性解析対象集団及び治療期における安全性解析対象集団とされ、治療期の投与期間が 7 日未満、併用禁止薬違反及び pH モニタリング検査の不備等が認められた患者 8 例を除く 18 例 (5mg 群 9 例及び 10mg 群 9 例) が治療期における薬力学的効果解析対象集団とされた。

薬力学的効果について、24 時間食道内 pH モニタリング検査における食道内の pH が 4 未満になる時間の占める割合 (以下、「食道内 pH $<$ 4.0 holding time (%)」) 及び食道内 pH $<$ 4.0 holding time が 4.0%未満の患者の割合を表 5 に示した。

³ 観察期前 3 週間において 1 週間あたり 2 日以上頻度で、胸やけ (胃又は胸部下方より上がってくる灼熱感で、かつ、食後、前屈姿勢時又は腹部圧迫時等に症状が発現しやすい又は増悪する) を毎週繰り返す患者

⁴ 観察期にマーレッジ懸濁内服用を投与され、治療期開始直前の 7 日間で 2 日以上胸やけが発現した患者

<表 5 食道内 pH<4.0 holding time が 4.0%未満の患者の割合及び食道内 pH<4.0 holding time (%) >

	例数	pH<4.0 holding time が 4.0%未満の患者				pH<4.0 holding time		
		観察期終了時		治療期終了時		観察期終了時	治療期終了時	
		割合	例数	割合	例数	平均値±標準偏差	平均値±標準偏差	
観察期	22 例	45.5%	10 例	-	-	6.04±4.84%	-	
治療期	5mg 群	9 例	44.4%	4 例	100.0%	9 例	6.72±5.30%	1.38±0.79%
	10mg 群	9 例	33.3%	3 例	88.9%	8 例	7.03±4.76%	0.87±1.22%

有効性について、治療期最終時における胸やけの完全消失率⁵ [95%信頼区間] は 5mg 群 38.5% (5/13 例) [13.9%, 68.4%] 及び 10mg 群 38.5% (5/13 例) [13.9%, 68.4%] であった。

安全性について、有害事象は 5mg 群 46.2% (6/13 例) 及び 10mg 群 76.9% (10/13 例) に認められ、副作用は 5mg 群 23.1% (3/13 例)、10mg 群 38.5% (5/13 例) に認められた。5mg 群又は 10mg 群のいずれかで 2 例以上に認められた有害事象を表 6 に、副作用を表 7 に示した。

<表 6 治療期の 5mg 群又は 10mg 群のいずれかで 2 例以上に認められた有害事象>

	5mg 群 (13 例)		10mg 群 (13 例)	
	発現率	例数	発現率	例数
全体	46.2%	6	76.9%	10
頭痛	7.7%	1	15.4%	2
胃食道逆流性疾患	0.0%	0	15.4%	2
下痢	23.1%	3	7.7%	1
悪心	15.4%	2	0.0%	0

<表 7 治療期の 5mg 群又は 10mg 群のいずれかで 2 例以上に認められた副作用>

	5mg 群 (13 例)		10mg 群 (13 例)	
	発現率	例数	発現率	例数
全体	23.1%	3	38.5%	5
頭痛	7.7%	1	15.4%	2
下痢	15.4%	2	0.0%	0

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬の用量と NERD 患者における胃内 pH と食道内 pH 及び症状消失との関係について

機構は、本薬の用量と本薬の薬力学的効果である胃内 pH の上昇作用と食道内 pH 及び NERD 症状消失との関連性について、以下のように考える。

032 試験においては、本薬 5mg 投与時に比べて 10mg 投与時には、胃内 pH の上昇の程度が上回る傾向が示されているものの、462 試験において食道内 pH<4 holding time (%) が 4%未満であった患者の割合に 5mg 群と 10mg 群で群間差が認められていない。しかし、462 試験は用量群間における差を統計的に検出する目的で計画された試験ではなかったこと、治療期開始時に食道内 pH<4 holding time が 4%以上であった患者の割合は 5mg 群 55.6% (5/9 例) 及び 10mg 群 66.7% (6/9 例) と少なかったことを考慮すると、群間差が認められていないことを以て、用量間に差がないとまでは断定できないと考える。

462 試験では 5mg 群及び 10mg 群ともに、観察期終了時と比較して、治療期終了時において食道内胃酸逆流回数の低下及び胸やけ回数の減少が認められており (表 8)、また、食道内 pH の上昇が認められていることから (表 5)、NERD 患者において、本薬の胃酸分泌抑制

⁵ 直前の 7 日間とも胸やけが消失していた患者の割合

作用によると考えられる食道内 pH の上昇と胸やけ回数の減少がともに認められていると考
える。

本薬の用量と有効性の関係については、第Ⅲ相試験も含めた臨床試験の結果を総合的に検
討することが適切であると考ええる。

<表 8 食道内 pH モニタリング中に認められた食道内の胃酸逆流及び胸やけ回数の変化>

	例数	食道内の胃酸逆流 ^{a)}		胸やけ	
		観察期終了時	治療期終了時	観察期終了時	治療期終了時
5mg	9	79.9±49.2 回	38.6±22.7 回	4.0±4.0 回	0.6±1.1 回
10mg	9	92.0±49.3 回	22.0±18.8 回	4.0±3.4 回	0.4±1.0 回

平均値±標準偏差

^{a)} 食道内 pH<4.0 が測定された時を逆流と定義

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 生物薬剤学試験及び臨床薬理試験

生物薬剤学試験及び臨床薬理試験として、031 試験、032 試験、401 試験及び 462 試験が実
施されている。各試験の概略及び安全性については、「(i) 生物薬剤学試験及び関連する
分析法の概要 <提出された資料の概略>」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <提出さ
れた資料の概略>」の項参照。

(2) NERD 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1 : 試験番号 E3810-J081-461 <461 試験> < 20 年 月~20 年 月>)

20 歳以上で内視鏡検査にて色調変化型 (星原分類の grade M) の NERD 患者⁶ (目標症例数
300 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化プラセ
ボ対照二重盲検並行群間比較試験が国内 35 施設で実施された。

用法・用量は、観察期にマーレッジ懸濁内服用 (乾燥水酸化アルミニウムゲル及び水酸化
マグネシウムの配合剤) 1.2g を 1 日 3 回毎食後に 1 週間反復経口投与、治療期には、プラセ
ボ、本薬 5mg 又は 10mg を 1 日 1 回朝食後に 4 週間反復経口投与することとされた。

治療期における総投与症例 286 例⁷ (プラセボ群 91 例、5mg 群 93 例及び 10mg 群 102 例)
全例が安全性解析対象集団とされ、不適格と判断された 1 例⁸を除く 285 例 (プラセボ群 91
例、5mg 群 93 例及び 10mg 群 101 例) が full analysis set (以下、「FAS」) とされ、主要な有
効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である治療期最終時における胸やけの完全消失率⁹ [95%信
頼区間]は表 9 のとおりであり、プラセボ群に対する 5mg 群の優越性は認められなかったが、
プラセボ群に対する 10mg 群の優越性は認められた。

⁶ 観察期前 3 週間において 1 週間あたり 2 日以上頻度で、胸やけ (胃又は胸部下方より上がってくる灼熱感で、かつ、
食後、前屈姿勢時又は腹部圧迫時等に症状が発現しやすい又は増悪する) を毎週繰り返す患者

⁷ 観察期にマーレッジ懸濁内服用を投与され、治療期開始直前の 7 日間で 2 日以上胸やけが発現した患者

⁸ 試験協力者であった

⁹ 直前の 7 日間とも胸やけが消失していた患者の割合

＜表 9 胸やけの完全消失率＞

	例数	胸やけの完全消失率 (%) [95%信頼区間]	p 値 ^{a)}
プラセボ群	91 例	20.9% (19/91 例) [13.1%, 30.7%]	-
5mg 群	93 例	34.4% (32/93 例) [24.9%, 45.0%]	p=0.074 (vs. プラセボ群)
10mg 群	101 例	43.6% (44/101 例) [33.7%, 53.8%]	p=0.001 (vs. プラセボ群)

^{a)} Steel 検定、有意水準両側 5%

安全性について、有害事象はプラセボ群 35.2% (32/91 例)、5mg 群 34.4% (32/93 例) 及び 10mg 群 36.3% (37/102 例) に認められ、副作用はプラセボ群 11.0% (10/91 例)、5mg 群 11.8% (11/93 例)、10mg 群 11.8% (12/102 例) に認められた。プラセボ群、5mg 群又は 10mg 群のいずれかで 2.0%以上に認められた有害事象を表 10 に、副作用を表 11 に示した。

＜表 10 プラセボ群、5mg 群又は 10mg 群のいずれかで 2.0%以上に認められた有害事象＞

	プラセボ群 (91 例)		5mg 群 (93 例)		10mg 群 (102 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	35.2%	32	34.4%	32	36.3%	37
鼻咽頭炎	9.9%	9	6.5%	6	3.9%	4
悪心	1.1%	1	1.1%	1	3.9%	4
腹部膨満	2.2%	2	2.2%	2	2.9%	3
早期満腹	2.2%	2	1.1%	1	2.9%	3
便秘	2.2%	2	0.0%	0	2.9%	3
下痢	4.4%	4	1.1%	1	2.0%	2
頭痛	1.1%	1	0.0%	0	2.0%	2
嘔吐	1.1%	1	0.0%	0	2.0%	2
浮動性めまい	1.1%	1	0.0%	0	2.0%	2
膀胱炎	0.0%	0	0.0%	0	2.0%	2
上気道の炎症	0.0%	0	5.4%	5	1.0%	1
発疹	0.0%	0	3.2%	3	1.0%	1
LDH 増加	2.2%	2	1.1%	1	1.0%	1
倦怠感	2.2%	2	0.0%	0	1.0%	1
上腹部痛	0.0%	0	3.2%	3	0.0%	0
γ-GTP 増加	1.1%	1	2.2%	2	0.0%	0
浮腫	0.0%	0	2.2%	2	0.0%	0
口渇	0.0%	0	2.2%	2	0.0%	0
咽頭不快感	3.3%	3	1.1%	1	0.0%	0
胃食道逆流性疾患	2.2%	2	0.0%	0	0.0%	0

＜表 11 プラセボ群、5mg 群又は 10mg 群のいずれかで 2.0%以上に認められた副作用＞

	プラセボ群 (91 例)		5mg 群 (93 例)		10mg 群 (102 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	11.0%	10	11.8%	11	11.8%	12
便秘	0.0%	0	0.0%	0	2.9%	3
腹部膨満	0.0%	0	2.2%	2	2.0%	2
LDH 増加	2.2%	2	1.1%	1	1.0%	1
口渇	0.0%	0	2.2%	2	0.0%	0
下痢	2.2%	2	0.0%	0	0.0%	0

重篤な有害事象は、治療期の 5mg 群 1 例に急性胃粘膜病変及び逆流性食道炎が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例は認められなかった。

＜審査の概略＞

(1) 臨床的位置づけについて

機構は、NERD の治療における本薬を含む PPI の臨床的位置づけについて、生活指導及び H₂RA を含む他の制酸剤による治療との関連を踏まえて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、診療ガイドラインに基づき、以下のように説明した。

生活習慣の改善について、「生活習慣の中には食道内酸逆流を引き起こすものがあるが、その変更や中止が症状改善に繋がるというエビデンスは少ない」とされていることから、その効果は限定的であると考え。また、薬物治療として、PPIのほか、制酸剤、アルギン酸塩、消化管運動機能改善剤、H₂RA が用いられるが、「制酸剤、アルギン酸塩は一時的症状改善に効果がある」とされ、また、「PPIは消化管運動機能改善剤やH₂RAよりも優れている」(Cochrane Database Syst Rev: CD002095, 2006; Arch Intern Med 160: 1803-1809, 2000)とされていることから、生活習慣の改善やPPI以外の薬剤療法による効果は限定的であると考え。

一方、systematic reviewにおいて、NERD患者にPPIを4週間投与したときに胸やけ完全消失率においてプラセボ群よりも優れることが報告されており (Clin Gastroenterol Hepatol 2: 656-664, 2004)、アジア-太平洋地域におけるGERDの診断及び治療に関するコンセンサスレポートでもPPIによる治療が推奨されている (J Gastroenterol Hepatol 23: 8-22, 2008 (Erratum in: J Gastroenterol Hepatol 23: 504, 2008))。

以上から、食道内酸逆流に伴う胸やけに対する初期治療としては、生活習慣の改善を基本に置き、薬物療法としては胸やけの重症度や頻度に拘わらずPPIを第一選択薬として治療を行うこととなる。その後、症状の改善が認められた際には、患者の状態等に応じてH₂RA等の薬剤への切り替えを行い、最終的には薬物療法からの離脱を図ることが望ましいと考える。

機構は、生活習慣の改善によって食道への胃酸逆流が減少する可能性があり、これらがNERDの原因治療にもつながり症状改善の一助になる可能性があると考え、生活習慣の指導は薬物療法と共に並行して積極的に実施されるべきであると考え。また、NERDの症状は酸逆流以外の機序で生じている場合も少なくないとされていることから、PPIはすべての症例に効果があるものではない点に留意する必要があると考える。

(2) 有効性について

1) 胸やけ完全消失率について

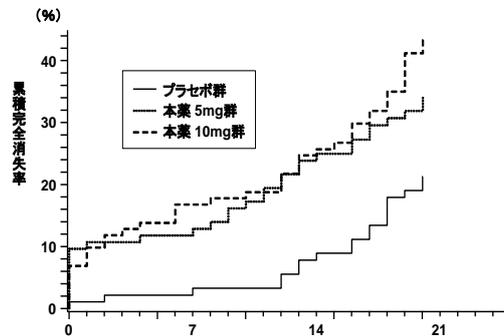
機構は、461試験において、主要評価項目である治療期最終時における胸やけの完全消失率について、プラセボ群と5mg群間に有意差は認められなかったものの、プラセボ群と10mg群間に有意差が認められていることから、本薬10mgの有効性は示されたと考える (p=0.074 (プラセボ群 vs. 5mg群) 及び p=0.001 (プラセボ群 vs. 10mg群)、Steel検定、有意水準両側5%)。

また、副次評価項目である治療期最終時における胸やけの緩解率¹⁰は、プラセボ群 34.1% (31/91例)、5mg群 48.4% (45/93例) 及び10mg群 55.4% (56/101例) であった (p=0.088 (プラセボ群 vs. 5mg群) 及び p=0.005 (プラセボ群 vs. 10mg群)、Steel検定)。

さらに、治療期4週時に胸やけの完全消失が認められ、その治療期4週までの胸やけの消失が維持された期間の第1日目をイベント発現日とした時の、Kaplan-Meier法による累積完

¹⁰ 評価時期の直前7日間を14区間 (昼間7区間及び夜間7区間) に分け、14区間のうち胸やけの発現が1区間を超えなかった患者の割合

全消失率は図2のとおりであった（ $p=0.075$ 〈プラセボ群 vs. 5mg 群〉及び $p=0.002$ 〈プラセボ群 vs. 10mg 群〉、Bonferroni 法による多重性調整 p 値、Log-rank 検定）。



	0日	7日	14日	21日
プラセボ群	91	88	82	70
本薬 5mg 群	93	81	69	57
本薬 10mg 群	101	84	76	55

(症例数)

<図2 Kaplan-Meier 法による累積完全消失率>

以上から、機構は、NERD 患者における胸やけ症状の改善に対し本薬 10mg の有効性は示されていると考えるが、本薬の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

2) 適切な投与対象の選別について

NERD 患者には、胃酸逆流が NERD 症状の発現に寄与していない患者も存在することが知られており、当該患者には胃酸分泌を抑制する本薬の有効性が期待できない可能性がある。461 試験において、10mg 群の治療期最終時の胸やけ完全消失率は 43.6% であり、4 週間の治療を行っても効果が得られなかった患者も少なくないことから、本薬の適切な投与対象とその選別について、以下に検討を行った。

① 本薬により効果が得られない患者の早期鑑別の可能性について

機構は、本薬が奏効*する患者の選別と継続投与の可否を判断する時期について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

NERD 患者の中には、食道内への酸逆流が正常範囲内で症状発現と酸逆流が一致しない機能性胸やけ（functional heartburn）と呼ばれる患者群が存在する。機能性消化管障害の分類である Rome III（Gastroenterology 130: 1459-1465, 2006）において、内視鏡検査で食道に粘膜傷害が認められないが胸やけ症状を呈する患者について、食道の酸曝露時間が長い群（Type 1）、食道の酸曝露時間が正常な群のうち胸やけ症状と酸逆流が発生するタイミングに関連性がある群（Type 2）、関連性のない群（Type 3）に分類されており、Type 3 のうち PPI に反応しない群が機能性胸やけとされている。

機能性胸やけの選別は、理論的には、Rome III に則して内視鏡検査、24 時間食道内 pH モ

ニタリング検査及び高用量 PPI 短期間投与時の胸やけ症状の有無による診断（PPI テスト）により行うことが適切であるが、一般の臨床現場において現実的な診断方法とは言えない。欧米の臨床現場では PPI テストが汎用されており、本邦の診療ガイドラインでもステートメントとして記載されているが、本邦の臨床現場では診断のみを目的として PPI を投与することは少ないことから、本薬による治療を行いながら、症状の改善効果を指標として継続投与の是非を判断することが適当であると考えられる。

そこで、投与継続の是非を判断する時期を検討するため、461 試験の FAS について、治療薬投与開始後 1 週、2 週又は 3 週時点（治療期 1 週、2 週又は 3 週時点）で胸やけの完全消失が得られた患者における完全消失維持率を検討した（表 12）。

治療期 1 週後に胸やけの完全消失を達成した患者における治療期 4 週後の完全消失維持率、及び治療期 2 週後に胸やけの完全消失を達成した患者における治療期 4 週後の完全消失維持率について、プラセボ群と本薬 10mg 群の群間差はいずれも大きかったが、治療期 3 週後に胸やけの完全消失を達成した患者における治療期 4 週後の胸やけ完全消失維持率には、プラセボ群と本薬 10mg 群の群間差はほとんど認められなかった。

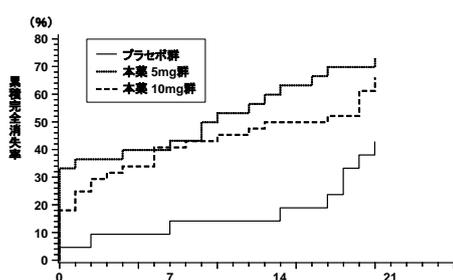
一方、本薬 10mg 群において、治療期 2 週後の胸やけ完全消失率 28.0%（28/100 例）と比べて、治療期 1 週後の胸やけ完全消失率 14.9%（15/101 例）は低値であるため、治療期 1 週後では本薬の効果が十分発揮されていない可能性がある。

<表 12 治療期の各時点における胸やけの完全消失例の維持率の推移>

	例数	1 週時	2 週時	3 週時	4 週時
治療期 1 週時点の胸やけ完全消失例					
プラセボ群	89	100.0% (5/5 例)	40.0% (2/5 例)	40.0% (2/5 例)	20.0% (1/5 例)
5mg 群	92	100.0% (14/14 例)	85.7% (12/14 例)	76.9% (10/13 例)	84.6% (11/13 例)
10mg 群	101	100.0% (15/15 例)	80.0% (12/15 例)	71.4% (10/14 例)	57.1% (8/14 例)
治療期 2 週時点の胸やけ完全消失例					
プラセボ群	89	-	100.0% (9/9 例)	33.3% (3/9 例)	33.3% (3/9 例)
5mg 群	91	-	100.0% (18/18 例)	82.4% (14/17 例)	82.4% (14/17 例)
10mg 群	100	-	100.0% (28/28 例)	74.1% (20/27 例)	74.1% (20/27 例)
治療期 3 週時点の胸やけ完全消失例					
プラセボ群	89	-	-	100.0% (11/11 例)	72.7% (8/11 例)
5mg 群	88	-	-	100.0% (30/30 例)	76.7% (23/30 例)
10mg 群	98	-	-	100.0% (33/33 例)	78.8% (26/33 例)

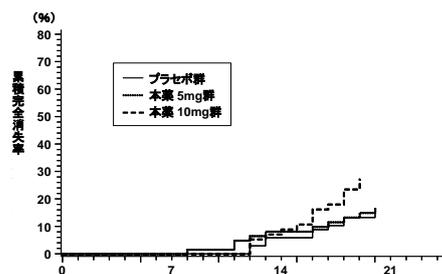
* 各基点では当該時点における完全消失例を母数とし、また、それ以降は完全消失例のうち各集計時点で治験を継続している患者を母数とした

以上より、本薬 10mg で投与を開始し、2 週後に投与継続の是非を判断することが望ましいと考えられた。そこで、効果の有無の判断時期を 2 週後に設定して患者選別を行うことの妥当性を確認するために、461 試験において 2 週後に緩解が認められた患者と認められなかった患者の Kaplan-Meier 法による胸やけの累積完全消失率を算出したところ（図 3）、10mg 群の胸やけの累積完全消失率に 2 週後に緩解が認められた患者と認められなかった患者で大きな差が認められた。



	0日	7日	14日	21日
プラセボ群	21	19	18	12
本薬 5mg 群	30	18	12	8
本薬 10mg 群	44	26	22	15

(症例数)



	0日	7日	14日	21日
プラセボ群	68	68	64	58
本薬 5mg 群	61	61	55	49
本薬 10mg 群	56	56	51	40

(症例数)

<図3 2週間緩解例(左図)及び2週間非緩解例(右図)のKaplan-Meier法による累積完全消失率>

したがって、投与開始2週間を目安として本薬投与に対する反応性を評価することで適切な治療対象の選別が可能になると考えた。2週後に症状の改善傾向が認められない場合には酸逆流以外の原因を考え、患者背景や病状を考慮の上、他の適切な治療への変更を検討する旨を注意喚起することで、本薬の治療対象とすべき対象患者を選別することは可能と考える。

機構は、提示された解析結果を参考にすれば、本薬の投与開始後2週間を目安に治療効果の評価を行い、投与継続の可否を判断することが適切であるとの申請者の説明は理解できることから、添付文書において適切に注意喚起する必要があると考える。

② 酸逆流のリスク因子と本薬治療効果の関係について

機構は、食道内酸逆流のリスク因子として、食道裂孔ヘルニア、体重、年齢、*H.pylori*感染の有無等が知られていることから (Am J Gastroenterol 101: 1900-1920, 2006; 消化器科 40: 227-230, 2005; Am J Gastroenterol 100: 754-758, 2005)、これらのリスク因子と本薬の有効性との関連について考察するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

診療ガイドラインでは、GERDのリスク因子として、性別、年齢、body mass index (以下、「BMI」)、食道裂孔ヘルニア及び*H.pylori*感染の5つが挙げられているが、アジア地域のGERDに関する総説によると、「NERDに限定すると、男性は必ずしもリスク因子とはならない」とされていることから (J Gastroenterol Hepatol 23: 1785-1793, 2008)、461試験について、性別を除く4つのリスク因子による患者背景別のサブグループ解析を行った。

表13に示すように、食道内酸逆流のリスクが高いとされるBMI 25以上で本薬群の有効性が高い傾向が認められる一方、リスクが低いとされる*H.pylori*感染陽性、食道裂孔ヘルニアなしの患者で本薬群の有効性が高い傾向が認められた。

<表 13 治療期最終時の胸やけの完全消失率>

リスク因子		胸やけの完全消失率 (%)			p 値 ^{a)}	
		プラセボ群	5mg 群	10mg 群	プラセボ群 vs. 5mg 群	プラセボ群 vs. 10mg 群
年齢	40 歳未満	8.8% (3/34 例)	11.1% (4/36 例)	33.3% (14/42 例)	p=0.927	p=0.021
	40 歳以上	28.1% (16/57 例)	49.1% (28/57 例)	50.8% (30/59 例)	p=0.040	p=0.023
BMI	25 未満	19.1% (13/68 例)	31.5% (23/73 例)	39.5% (30/76 例)	p=0.162	p=0.015
	25 以上	26.1% (6/23 例)	45.0% (9/20 例)	56.0% (14/25 例)	p=0.333	p=0.069
食道裂孔 ヘルニア	なし	19.7% (13/66 例)	39.3% (24/61 例)	45.1% (32/71 例)	p=0.028	p=0.003
	あり	24.0% (6/25 例)	25.0% (8/32 例)	40.0% (12/30 例)	p=0.994	p=0.345
<i>H.pylori</i> 感染	陰性	17.0% (8/47 例)	34.5% (20/58 例)	35.6% (21/59 例)	p=0.080	p=0.061
	陽性	25.0% (11/44 例)	34.3% (12/35 例)	54.8% (23/42 例)	p=0.575	p=0.009

^{a)} Steel 検定

また、リスクが低いと考えられる集団（年齢 40 歳未満、BMI25 未満、食道裂孔ヘルニアなし、*H.pylori* 感染陽性）及び、リスクが高いと考えられる患者背景（年齢 40 歳以上、BMI25 以上、食道裂孔ヘルニアあり、*H.pylori* 感染陰性）を 1 つでも持つ集団における本薬の有効性を検討した。治療期最終時の胸やけの完全消失率は、リスクが低いと考えられる集団ではプラセボ群 20.0% (2/10 例) 及び 10mg 群 25.0% (1/4 例)、リスクが高いと考えられる患者背景を 1 つでも持つ集団ではプラセボ群 21.0% (17/81 例) 及び 10mg 群 44.3% (43/97 例) と、リスクが低いと考えられる集団での本薬の有効性は低かった。ただし、リスクが低いと考えられる集団の対象例数が少なく、上記の比較では厳密な評価ができないと考えた。

以上より、461 試験における食道内酸逆流のリスク因子と本薬の有効性について検討した結果、各リスク因子やリスクの程度と本薬の有効性の間に一定の傾向は認められず、明確な関連性はないと考えられた。

機構は、以下のように考える。

NERD は食道粘膜病変を伴わない、胸やけ等の自覚症状を中心とする疾患であることから、本薬による治療の有用性が期待できる患者をより明確にし、予め情報提供することは重要と考える。しかし、461 試験の食道内酸逆流のリスク因子によるサブグループ解析の結果からは、各リスク因子及びリスクの程度と本薬の有効性の間に一定の傾向は認められておらず、現時点で添付文書等において情報提供できるだけの根拠は得られていないと考える。

なお、ランソプラゾール及びオメプラゾールの添付文書の「その他の注意」の項で、背景因子として一つも有さない NERD 患者では治療効果が得られにくいとされている患者背景因子（中高年齢者、肥満者、裂孔ヘルニア所見あり）について、461 試験成績から有効性との関係を解析した結果は、食道内酸逆流のリスクが低いと考えられる集団（40 歳未満、BMI25 未満かつ食道裂孔ヘルニアなし）における治療期最終時の胸やけ完全消失率はプラセボ群 9.5% (2/21 例) 及び 10mg 群 37.5% (9/24 例) であったのに対し、リスクが高いと考えられる患者背景を 1 つでも持つ集団ではプラセボ群 24.3% (17/70 例) 及び 10mg 群 45.5% (35/77 例) であった。いずれの集団においてもプラセボ群と 10mg 群間の有効性の差に大きな違いは認められず、これらリスク因子と本薬による治療効果との間に一定の傾向は見

い出せなかった。

(3) 安全性について

NERD 患者を対象とした臨床試験（461 試験及び 462 試験）、逆流性食道炎の維持療法に対する臨床試験、並びに胃潰瘍・十二指腸潰瘍の治療及び逆流性食道炎の維持療法を対象とした市販後臨床試験において、本薬群で 2.0%以上に認められた有害事象を表 14 に示した。

＜表 14 各臨床試験のいずれかの本薬群で 2.0%以上に認められた有害事象＞

	臨床試験 ^{a)}				市販後臨床試験			
	NERD ^{b)} (221 例)		逆流性食道炎維持 ^{c)} (190 例)		胃潰瘍・十二指腸潰瘍 ^{d)} (291 例)		逆流性食道炎維持 ^{e)} (192 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	39.4%	87	92.1%	175	27.5%	80	95.3%	183
鼻咽頭炎	5.0%	11	10.0%	19	2.7%	8	56.8%	109
下痢	3.6%	8	5.8%	11	2.7%	8	11.5%	22
腹部膨満	3.6%	8	0.5%	1	1.4%	4	1.6%	3
悪心	3.2%	7	5.3%	10	0.7%	2	2.1%	4
上気道の炎症	3.2%	7	2.6%	5	0.7%	2	13.0%	25
便秘	2.3%	5	5.8%	11	2.4%	7	5.7%	11
頭痛	2.3%	5	4.2%	8	1.4%	4	3.6%	7
早期満腹	2.3%	5	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
LDH 増加	1.4%	3	4.7%	9	0.3%	1	2.1%	4

^{a)} 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎及び Zollinger-Ellison 症候群に対する承認申請時の臨床試験では、副作用として集計されていたため、有害事象として集計されていない

^{b)} 461 試験及び 462 試験

^{c)} E3810-J081-161 試験

^{d)} PT002R 試験及び PT003R 試験

^{e)} E3810-J081-171 試験

機構は、NERD 患者を対象に実施された臨床試験において認められた有害事象の発現率に、他の疾患を対象に実施された臨床試験と比較して問題となる差異は認められなかったことから、本薬を NERD 患者に投与した際の安全性に、新たに懸念すべき点はないと考える。

なお、逆流性食道炎の維持療法に対する臨床試験（E3810-J081-161 及び E3810-J081-171）での有害事象発現率が高くなっているが、逆流性食道炎の維持療法については NERD や胃潰瘍・十二指腸潰瘍を対象とした臨床試験と比べて試験期間が長い（試験期間：32 週間又は 2 年間）と考えられた。

(4) 効能・効果について

1) grade N の患者を本薬の投与対象に含めることについて

機構は、461 試験及び 462 試験の対象患者は、NERD 患者のうち内視鏡検査で色調変化が認められた grade M の患者のみとされており、grade N の患者は含まれていなかったことから、食道内への胃酸の逆流の寄与が少ないと考えられる grade N の患者を本薬の投与対象とする必要性について、申請者に見解を示すよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

臨床現場では、酸逆流に関連する不快な症状（胸やけ及び呑酸等）を有しているにもかかわらず、内視鏡検査で食道に明らかな粘膜傷害（びらん及び潰瘍）がない場合に NERD と診断される。診断の際、GERD に詳しい内視鏡専門医の間では grade N と grade M に区別す

ることが広く普及しているが、内視鏡専門医以外及び海外においては厳密な区別はなされていないのが現状である。また、診療ガイドラインでは、NERD について、grade N と grade M に対する治療を分けて行うとの記載はない。

日本人 NERD 患者を対象に grade N と grade M の病態の差異を比較した臨床研究において、胸やけ発現頻度、QOL 評価及び Symptom Index (酸逆流と胸やけ発現の関連性を表す症状係数) は、いずれも同程度であったと報告されている (J Gastroenterol 42: 444-449, 2007)。また、grade N に対する PPI の治療効果としては、週 2 日以上胸やけを訴える grade N 及び grade M の日本人 NERD 患者に対し本薬 10mg を 1 日 1 回 4 週間投与したとき、胸やけ完全消失率は、grade N で 33.3% (19 例/57 例) 及び grade M で 39.5% (15 例/38 例) と、両群間に差が認められなかったこと (Aliment Pharmacol Ther 26: 69-77, 2007)、さらに、grade N 及び grade M の日本人 NERD 患者を対象とした類薬であるオメプラゾールの国内臨床試験において、4 週後の胸やけ完全消失率に grade N と grade M の患者で差は認められなかったことが報告されている (J Gastroenterol 43: 670-678, 2008)。

以上より、461 試験では酸逆流以外の原因による胸やけ患者を適切に除外することを目的として grade M の患者のみを対象としたが、grade N の病状及び PPI による有効性に係る公表論文を参考にすると、grade N に対する治療意義は grade M の患者と同様と考えられ、一般の臨床現場では両者が厳密に区別されていないことも考慮すると、grade N を含めた NERD 患者全体を本薬の投与対象とすることが妥当と考える。

機構は、以下のように考える。

461 試験は grade M の患者に限定して実施されており、grade N の患者に対する本薬の有効性及び安全性は確認されていない。機構は、基本的には、臨床試験において有効性及び安全性が確認された患者層を本薬の投与対象とすることが適切であると考え。一方、NERD は、患者の主訴により診断され器質的な変化を伴わない疾患であること、grade M 及び grade N について内視鏡専門医の間ではその区別が為されているものの、臨床現場において一般に広く区別されているとは考えにくいこと、さらに grade M 及び grade N で治療方針に違いはなく、本薬の治療にあたって両者を区別する必要性は低いことを踏まえると、あえて grade M の患者のみを選択して治療対象とすることの意義は低いと考えられる。したがって、NERD 患者の病状及び類薬の試験成績を参考に、本薬の投与対象を grade N を含めた NERD 患者とすることは妥当との申請者の説明は、理解可能である。

以上を踏まえ、NERD 患者として grade M 及び grade N の両方の患者を本薬の投与対象に含めることに大きな問題はないと考える。

2) 効能・効果について

機構は、本薬の投与対象とすべき患者の範囲について 1) の検討を踏まえ、効能・効果を「非びらん性胃食道逆流症」とすることが適切であると考え。また、461 試験における治療期最終時の胸やけ完全消失率は、プラセボ群で 20.9% (19/91 例)、10mg 群で 43.6% (44/101 例) と、本薬が奏効*しない患者も少なくないと考えられるため、本薬による治療効果が期

待できない患者に漫然と継続投与されることがないように、投与継続の要否を判断する時期について添付文書で適切に注意喚起を行う必要があると考える（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (2) 有効性について 2) 適切な投与対象の選別について」の項参照）。

本薬の効能・効果については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

(5) 用法・用量について

1) 用量について

機構は、461 試験において本薬 10mg はプラセボに対する優越性が示されているが、本薬 10mg を超える用量については検討されていないことから、10mg を超える用量における本薬の有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

日本人 NERD 患者に本薬 20mg を投与した試験成績は得られていないが、米国において sGERD 患者を対象に実施した第Ⅱ相試験（以下、「RAB-USA-2 試験」）において、本薬 10mg と 20mg の比較が行われた。投与 4 週後の胸やけの完全消失率は、プラセボ群 3.4% (2/59 例)、10mg 群 29.3% (17/58 例) 及び 20mg 群 28.3% (17/60 例) と、10mg 群と 20mg 群の間に差は認められなかった。

RAB-USA-2 試験と 461 試験を比較すると、461 試験ではプラセボ群の胸やけの完全消失率が高いが、患者背景を比較すると 461 試験では治療期開始時の胸やけ頻度が少ない患者が多く組み入れられていたこと、RAB-USA-2 試験では観察期にプラセボが単盲検で投与されたのに対し 461 試験ではマーレッジ懸濁内服用が非盲検で投与されており、461 試験の治療期移行例にはプラセボに反応しやすい患者がより多く混在したことが原因と推測された。また、国内外の NERD の病態について調査したところ、国内外ともに食道内への酸逆流の程度が健康成人よりも多く逆流性食道炎患者よりも少ない点や、食道粘膜が酸に対して過敏になっていること（日消誌 103: 901-910, 2006; 内科 98: 583-589, 2006）についてはほぼ共通していると考えられること、治療期 4 週後の胸やけ完全消失率におけるプラセボ群と 10mg 群の群間差は 461 試験で 22.7%及び RAB-USA-2 試験で 25.9%と近似しており、プラセボ群に対する本薬群の治療的利益はほぼ同程度であることから、RAB-USA-2 試験成績は参照可能であると考ええる。

さらに、日本人に本薬を 7 日間反復経口投与したときの胃内 pH>4 holding time (%)（中央値 [最小値, 最大値]）は、本薬 10mg で 51% [28%, 78%] 及び本薬 20mg で 59% [36%, 83%]（Clin Pharmacol Ther 79: 144-152, 2006）、日本人に本薬を 4 日間反復経口投与したときの胃内 pH>4 holding time (%)（平均値）は、本薬 10mg で 72.6%及び本薬 20mg で 78.3%であり（Tohoku J Exp Med 186: 43-50, 1998）、外国人を対象とした試験における systematic review によると、本薬の胃内 pH>4 holding time (%)（平均値±標準偏差）は、本薬 10mg で 51.2±13.1%及び本薬 20mg で 57.7±14.2%であった（Eur J Clin Pharmacol 65: 19-31, 2009）。被験者背景や試験デザインに差異があるものの、日本人及び外国人ともに、本薬 10mg 及び本薬 20mg の薬力学的効果に大きな差は認められず、数値が近接していた。

以上の検討を踏まえ、RAB-USA-2 試験で認められたように、NERD 患者における症状消失効果は本薬 10mg で飽和している可能性があり、本薬 10mg と薬力学的効果が接近している 20mg を投与しても、胸やけ症状消失の上乗せ効果は得られない可能性が高いと考え、10mg までの用量の検討で十分であると判断した。

機構は、以下のように考える。

461 試験の治療期最終時における胸やけの完全消失率について、対比を用いた検討では、プラセボ群、5mg 群及び 10mg 群で直線的に大きくなる用量反応関係が示唆されており、10mg を超える用量でより高い有効性を示す可能性もあると考えるが、申請者の説明にもあるように、日本人患者における本薬 10mg 及び本薬 20mg の薬力学的効果に大きな差は認められていないことを踏まえると、本薬 20mg によって本薬 10mg を上回る有効性が期待できる可能性は小さいと考える。

したがって、461 試験において、10mg 群においてプラセボ群に対する優越性が検証されていることから、NERD 患者に対する本薬の投与量を 10mg とすることに特段問題は無いと考える。

2) 投与期間について

機構は、461 試験の治験薬投与期間は 4 週間であり、4 週間を超える投与期間について有効性及び安全性が検討されていないことから、4 週間を超える本薬の投与の必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

4 週間投与により実施された 461 試験及び米国の sGERD 患者対象第Ⅲ相試験 (RAB-USA-2 試験及び RAB-USA-3 試験) における、投与 2 週後及び投与 4 週後までの昼間と夜間の胸やけ重症度スコア¹¹の変化量は表 15 に示すとおりであった。3 試験ともに、本薬群の重症度スコアは投与 2 週後までに大きく改善し、後半の 2 週間の改善は穏やかであった。

<表 15 投与開始前からの胸やけ重症度スコアの変化量^{a)}>

			プラセボ群	5mg 群	10mg 群	20mg 群
昼間	461 試験	投与開始 2 週後	-0.2±0.1	-0.3±0.1	-0.4±0.1	—
		投与開始 4 週後	-0.3±0.1	-0.5±0.1	-0.4±0.1	—
	RAB-USA-2 試験	投与開始 2 週後	-0.35±0.08	—	-1.26±0.14	-1.04±0.12
		投与開始 4 週後	-0.64±0.09	—	-1.25±0.15	-1.10±0.12
	RAB-USA-3 試験	投与開始 2 週後	-0.64±0.13	—	—	-1.01±0.14
		投与開始 4 週後	-0.67±0.13	—	—	-1.22±0.17
夜間	461 試験	投与開始 2 週後	-0.2±0.1	-0.4±0.1	-0.2±0.1	—
		投与開始 4 週後	-0.3±0.1	-0.5±0.1	-0.3±0.1	—
	RAB-USA-2 試験	投与開始 2 週後	-0.41±0.08	—	-1.18±0.13	-0.91±0.10
		投与開始 4 週後	-0.73±0.09	—	-1.07±0.14	-1.06±0.12
	RAB-USA-3 試験	投与開始 2 週後	-0.76±0.11	—	—	-0.86±0.12
		投与開始 4 週後	-0.71±0.13	—	—	-1.05±0.13

平均値±標準誤差

^{a)} 投与開始前と投与開始 2 週後又は 4 週後の胸やけ重症度スコアの差

また、類薬であるランソプラゾールを 4 週間以上投与した海外試験において、投与 4 週～

¹¹ 症状日誌による 5 段階評価 (0: なし、1: 軽度、2: 中等度、3 高度、4: 極めて高度)

8 週後の胸やけ重症度スコアは変動が少なく、ほぼ定常状態であった (Aliment Pharmacol Ther 13: 795-804, 1999)。

国内外の NERD 患者の病状や臨床試験成績を考察した結果、海外臨床試験成績は参照可能であると考えられるため、以上の情報を踏まえると、本薬による胸やけの改善効果は 4 週間でほぼ定常状態に達していると考えられ、本薬による初期治療の投与期間は 4 週間で十分であると考ええる。

機構は、以下のように考える。

4 週間を超えて本薬を投与した場合の臨床試験成績は国内外ともに得られていないため、4 週間を超えて投与した場合の有効性及び安全性は不明であると考ええる。一方、類薬であるランソプラゾールの NERD 患者を対象とした 8 週間投与による国内第Ⅲ相試験において、プラセボ群の改善率は投与期間と共に上昇し、8 週時点ではプラセボ群とランソプラゾール群の差が小さくなっていることから (平成 18 年 5 月 9 日タケブロンカプセル 15、他 審査報告書 参照)、NERD においては時間の経過と共に症状の自然消失が期待でき、PPI を 4 週間以上継続投与することの意義が高くない可能性があると考ええる。

器質的変化を伴わない NERD の PPI による治療目的は症状の早期改善であることから、症状の改善が一定期間得られた後は投薬を中止して NERD 症状の経過を観察することも必要ではないかと考えられる。したがって、本薬の投与期間を通常 4 週間までとし、その後 NERD 症状の経過を観察するとすることに特段問題はないと考える。

(6) 抗血小板剤クロピドグレルとの薬物相互作用の可能性について

機構は、最近類薬のオメプラゾールとクロピドグレルの併用により、クロピドグレルの血小板凝集抑制作用が減弱する可能性が指摘されていることから (CMAJ 180: 699-700, 2009; J Am Coll Cardiol 51: 256-260, 2008、等)、本薬とクロピドグレル併用時の薬物相互作用の可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

クロピドグレルは薬物代謝酵素により代謝されて活性型に変換され、代謝には CYP2C19 が重要な役割を果たすと報告されている (N Engl J Med 360: 354-362, 2009; Clin Pharmacol Ther 84: 236-242, 2008; J Thromb Haemost 6: 1439-1441, 2008)。CYP2C19 は PPI の代謝にも寄与しているため、クロピドグレルと PPI の併用時には、競合的阻害によりクロピドグレルの活性代謝物の血中濃度が低下し、血小板凝集抑制作用が低下する可能性が指摘されている (Am J Gastroenterol 105: 34-41, 2010; 臨床薬理 40: 267-272, 2009)。しかし、本薬の主な代謝経路は非酵素的な還元反応であり、オメプラゾール及びランソプラゾールと比較して CYP2C19 の寄与が小さいことが知られている (Pharmacogenomics* 5: 181-202, 2004; Aliment Pharmacol Ther 13 Suppl 3: 27-36, 1999)。

また、PPI とクロピドグレル併用群、PPI 非併用群との間で血小板凝集作用を比較した結果が複数報告されている。研究方法が異なるため一概に比較することは困難であるものの、それらのうち、オメプラゾール併用群では非併用群と比較して血小板凝集抑制作用の減弱が認

められる可能性が示唆されているが (Thromb Haemost 101: 714-719, 2009; J Am Coll Cardiol 51: 256-260, 2008)、現時点では、本薬を含めた他の PPI がクロピドグレルの血小板凝集抑制作用を減弱することは明確にはなっていない。さらに、心血管イベントとの関連については、クロピドグレルと PPI の併用が心血管イベントの発現リスク上昇に關与するという報告と (JAMA 301: 937-944, 2009; J Am Coll Cardiol 52: 1038-1039, 2008、他)、關与しないという報告が存在している (Lancet 374: 989-997, 2009; N Engl J Med 360: 363-375, 2009、他)。試験デザイン及び対象患者の背景因子等が異なるため、一概に比較することは困難であるものの、現時点では必ずしもクロピドグレル服用患者における PPI の併用が心血管イベントの発現率上昇に影響すると結論付けることはできないと考える。また、これまでに公表されている研究報告を総合すると、必ずしも各 PPI の代謝における CYP2C19 の寄与の程度の違いが反映されてはいないため、CYP2C19 の競合的阻害の他にも薬物相互作用の原因が存在するとの考え方も示されている (Am J Gastroenterol 105: 34-41, 2010; Gastroenterol 137: 1168-71, 2009)。

一方、海外では、欧州医薬品庁が 2009 年 5 月に、米国食品医薬品局が 2009 年 11 月に、クロピドグレルと PPI の併用により、クロピドグレルの有効性が減弱する可能性があるという安全性情報を公表しているが、オメプラゾール及びエソメプラゾール以外の PPI がどの程度クロピドグレルの有効性に影響するかは言及されていない。

以上より、現時点では、本薬がクロピドグレルの作用を減弱させるとの明確なエビデンスは存在しないため、添付文書における注意喚起等の必要性はないと考えている。ただし、PPI とクロピドグレルとの相互作用に関しては、引き続き情報収集に努め、必要に応じて臨床試験の実施を含めた具体的な対応や適切な安全性情報の伝達を早急に行う予定である。

機構は、以下のように考える。

本薬とクロピドグレルの薬物相互作用について、十分な情報は得られておらず、現時点においては、一律に本薬とクロピドグレルとの併用禁止や添付文書で注意喚起を行うだけの根拠はないと考える。しかし、急性冠症候群の既往を有する患者を対象としたレトロスペクティブな調査研究において、クロピドグレルと PPI の併用が死亡又は急性冠症候群による入院リスク上昇と関連していたことが報告されていること (JAMA 301: 937-944, 2009)、米国ではクロピドグレルに対し PPI であるオメプラゾールとの併用に関する注意喚起がなされており、オメプラゾール、エソメプラゾール以外の PPI では十分な情報が不足しているとされていることも踏まえると、今後得られる情報を注視し、必要に応じて、臨床現場へ資材等を用いて情報提供を行う等、速やかに対応する必要があると考える。

(7) 内視鏡検査等による除外診断の必要性について

申請者は、NERD の主な症状である胸やけ及び呑酸は、胃癌、食道癌等の悪性腫瘍が原因で発症することもあり、本薬の投与がこれらの原疾患による症状を隠蔽し、悪性疾患の発見が遅れることが懸念されるため、治療に際しては、内視鏡検査等によりこれらの疾患ではないことを確認する旨を添付文書において注意喚起することとしている。

機構は、以下のように考える。

NERD は器質的変化を伴わないため、診断の際には内視鏡検査等により癌や逆流性食道炎等、他の器質的消化器疾患を除外する必要がある、特に本邦では欧米と比較して胃癌の発生率が高いことから内視鏡等による検査の必要性は高いと考える。

したがって、添付文書において、治療に際しては内視鏡検査等により NERD 以外の疾患を除外することと記載し注意喚起することは適切であると考ええる。

(8) 製造販売後調査等について

申請者は、製造販売後調査について、以下のように説明した。

grade N の患者と grade M の患者で本薬の有効性に差異はないと考えられること、NERD 患者を対象にした臨床試験における有害事象の発現状況は、既存の効能・効果に対して実施された臨床試験及び製造販売後調査における有害事象の発現状況と比較して大きな差異は認められないことから、本薬について NERD 患者に対する特段の安全性及び有効性に関する不明な点はないため、製造販売後調査は不要であると考ええる。

機構は、本薬の他疾患への適応時と比べて、NERD 患者に特異的な有害事象は認められていないこと、既承認類薬の状況を踏まえると第Ⅲ相試験（461 試験）の対象とされていなかった grade N の患者への投与についても特段の問題はないと考えられることから、製造販売後調査を実施し、NERD 患者における本薬投与時の有効性及び安全性について確認する必要性は高くないと考える。

製造販売後調査の必要性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（試験番号 E3810-J081-401 : 5.3.1.2.2、試験番号 E3810-J081-031 : 5.3.1.2.4、試験番号 E3810-J081-032 : 5.3.4.1.1、試験番号 E3810-J081-461 : 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、機構は、NERD 患者における本薬の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、機構は、以下の点については、さらに検討が必要と考える。

- ・ 有効性について
- ・ 安全性について
- ・ 効能・効果について
- ・ 用法・用量について
- ・ 製造販売後の検討事項について

専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 22 年 5 月 18 日

I. 申請品目

[販 売 名]	パリエット錠 10mg
[一 般 名]	ラベプラゾールナトリウム
[申 請 者 名]	エーザイ株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 9 月 29 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、461 試験の主要評価項目である治療期最終時における胸やけの完全消失率について、プラセボ群と 10mg 群の間に有意差が認められていること（表 9）、また、副次評価項目である治療期最終時における胸やけの緩解率、並びに、治療期 4 週時に胸やけの完全消失が認められ、その治療期 4 週までの胸やけの消失が維持された期間の第 1 日目をイベント発現日とした時の、Kaplan-Meier 法による累積完全消失率（図 2）について、いずれも主要評価項目と同様の傾向を示していたことから、本薬 10mg/日の有効性は示されたと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(2) 安全性について

機構は、NERD 患者を対象とした臨床試験において認められた有害事象の発現率について、他の疾患を対象に実施された臨床試験と比較して問題となる差異は認められなかったことから、本薬を NERD 患者に投与した際の安全性に、新たに懸念すべき点はないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(3) 効能・効果について

機構は、以下のように考えた。

461 試験では、NERD 患者のうち内視鏡検査で色調変化が認められない grade N の患者は含まれていなかった。しかし、NERD は患者の主訴により診断され器質的な変化を伴わない疾患であること、内視鏡専門医の間では grade M 及び grade N の区別が為されているものの、臨床現場で広く区別されているとは考えにくいこと、また、grade M 及び grade N で治療方針に違いはなく、本薬による治療にあたって両者を区別する必要性は低いことを踏まえると、あえて grade M の患者のみを選択して治療対象とすることの意義は低いと考えた。また、類薬であるオメプラ

ゾールの臨床試験における胸やけ完全消失率について、grade N と grade M の両群間に差が認められなかったことを踏まえると、本薬の投与対象を grade N を含めた NERD 患者とすることは許容可能であると考えた。

一方、461 試験における治療期最終時の胸やけ完全消失率は 10mg 群で 43.6% (44/101 例) と本薬が奏効*しない患者も少なくないと考えられるため、本薬による治療効果が期待できない患者に漫然と継続投与されることがないよう、投与継続の要否を判断する時期について添付文書で適切に注意喚起を行う必要があると考えた。また、本薬の投与にあたっては、症状の確認とともに悪性疾患を除外するための内視鏡検査等が必要であり、添付文書に類薬と同様の内容を記載することが適切と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から概ね支持され、その他に以下のような意見が出された。

- ・ 461 試験の 10mg 群における評価時期毎の胸やけの完全消失率は、治療期 2 週後で 28.0% (28/100 例)、治療期 4 週後で 43.9% (43/98 例) であり、投与開始 2 週後以降からも効果が得られる可能性はあるため、投与開始 2 週後を目安に投与継続の要否を判断する旨の記載は不要なのではないか。
- ・ NERD 患者においてはプラセボ効果が高く認められる傾向があるため、本薬の投与は慎重に行われるべきである。

以上の意見に対し、機構は、治療期 2 週後よりも治療期 4 週後の方が胸やけの完全消失率は高いものの、投与開始 2 週時点で胸やけ症状の改善傾向が認められていない患者では、2 週以降の胸やけの累積完全消失率はプラセボ群と本薬 10mg 群で同様に推移しているため (図 3)、2 週以降になってから効果が認められる患者については、自然軽快との判別が難しいと考えている。したがって、投与開始 2 週時点で効果が認められない患者に対し、その時点で本薬の投与を一律に中止するべきとまでは言えないが、投与開始 2 週後に症状の改善傾向が認められない場合には酸逆流以外の原因を考え、投与継続の要否を判断するよう注意喚起することは適切であると考えた。

以上から、機構は、本薬の【効能・効果】を申請時のとおり「非びらん性胃食道逆流症」とすることが適切と考えた。また、【使用上の注意】2. 重要な基本的注意の項を以下のように修正するよう申請者に求めたところ、申請者は適切に対応したため、機構は、これを了承した。

【使用上の注意】2. 重要な基本的注意

- ・ 非びらん性胃食道逆流症の治療については、問診により胸やけ、呑酸等の酸逆流症状が繰り返しみられること (1 週間あたり 2 日以上) を確認のうえ投与すること。なお、本剤の投与が胃癌、食道癌等の悪性腫瘍及び他の消化器疾患による症状を隠蔽することがあるので、内視鏡検査等によりこれらの疾患でないことを確認すること。
- ・ 非びらん性胃食道逆流症の治療については、投与開始 2 週後を目安として効果を確認し、症状の改善傾向が認められない場合には、酸逆流以外の原因が考えられるため他の適切な治療への変更を考慮すること。

(4) 用法・用量について

機構は、461 試験において本薬 10mg/日の有効性が示され、他疾患への適応時と比べて安全性上特段の問題は認められなかったことから、本薬の用量を 10mg/日とすることに問題はないと考えた。また、461 試験の投与期間は 4 週間であったことから、4 週間を超えて本薬を投与した場合の有効性及び安全性は不明であり、さらに、類薬であるランソプラゾールの NERD 患者を対象とした 8 週間投与による臨床試験成績を踏まえると、4 週間を超えて本薬を継続投与することの意義は高くないと考えた。

以上から、本薬の【用法・用量】を申請時のとおり「通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 日 1 回 10mg を経口投与する。なお、通常、4 週間までの投与とする。」とすることが適切であると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から概ね支持され、その他に専門委員から、本薬 5mg/日についても更に検討する意義はあるのではないかとの意見が出された。

機構は、461 試験において本薬 5mg 投与時にも症状が改善した患者が認められているものの、本薬 5mg 群ではプラセボ群に対する優越性は認められておらず、また、本薬 5mg 群と 10mg 群の間で安全性上特段の差異は認められていないことから、現時点で本薬 5mg/日について更に検討する必要性は低いと考えた。

(5) 製造販売後調査等について

機構は本薬の他疾患への適応時と比べて、NERD 患者に特異的な有害事象は認められていないこと、既承認の類薬の試験成績を踏まえると 461 試験の対象とされていなかった grade N の患者への投与についても特段の問題はないと考えられることから、製造販売後調査を実施し、NERD 患者における本薬投与時の有効性及び安全性について確認する必要性は高くないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

III. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
19	20	<p>なお、ランソプラゾール及びオメプラゾールの添付文書の「その他の注意」の項で、背景因子として一つも有さないNERD患者では治療効果が得られにくいとされている患者背景因子（中高齢者、肥満者、裂孔ヘルニア所見あり）について、461試験成績から有効性との関係を解析した結果は、食道内酸逆流のリスクが低いと考えられる集団（40歳未満、BMI25未満かつ食道裂孔ヘルニアなし）における治療期最終時の胸やけ完全消失率はプラセボ群9.5% (2/21例)及び10mg群37.5% (9/24例)であったのに対し、リスクが高いと考えられる患者背景を1つでも持つ集団ではプラセボ群24.3% (17/70例)及び10mg群45.5% (35/77例)であった。</p>	<p>なお、ランソプラゾール及びオメプラゾールの添付文書の「その他の注意」の項で、背景因子として一つも有さないNERD患者では治療効果が得られにくいとされている患者には「<u>食道内酸逆流の高リスクである中高齢者、肥満者、裂孔ヘルニア所見ありのいずれにも該当しない場合には本剤の治療効果が得られにくいことが臨床試験により示されている</u>」及び「<u>食道内酸逆流の高リスクであると考えられる中高齢者、裂孔ヘルニアを合併する患者のいずれにも該当しない場合には本剤の治療効果が得られにくい可能性がある</u>」と記載されている。これらの背景因子（中高齢者、肥満者、裂孔ヘルニア所見あり）について、461試験成績から有効性との関係を解析した。その結果は、食道内酸逆流のリスクが低いと考えられる集団（40歳未満、BMI25未満かつ食道裂孔ヘルニアなし）における治療期最終時の胸やけ完全消失率はプラセボ群9.5% (2/21例)及び10mg群37.5% (9/24例)であったのに対し、リスクが高いと考えられる患者背景を1つでも持つ集団（<u>40歳以上、BMI25以上、食道裂孔ヘルニアありのいずれかを有する</u>）ではプラセボ群24.3% (17/70例)及び10mg群45.5% (35/77例)であった。 (下線部追記、取り消し線削除)</p>

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本薬を承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群、非びらん性胃食道逆流症、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

(下線部追加)

[用法・用量] 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群
通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1日1回10mgを経口投与するが、病状により1日1回20mgを経口投与することができる。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

逆流性食道炎

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1日1回10mgを経口投与

するが、病状により1日1回20mgを経口投与することができる。なお、通常、8週間までの投与とする。さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては1日1回10mgを経口投与する。

非びらん性胃食道逆流症

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1日1回10mgを経口投与する。なお、通常、4週間までの投与とする。

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mg、アモキシシリンとして1回750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回200mg（力価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mg、アモキシシリンとして1回750mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

（下線部追加）