

審査報告書

平成 22 年 11 月 8 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]	① パリエット錠 10mg、② パリエット錠 20mg
[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 22 年 4 月 28 日
[剤形・含量]	① 1 錠中にラベプラゾールナトリウムを 10mg 含有する錠剤 ② 1 錠中にラベプラゾールナトリウムを 20mg 含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (6) 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 11 月 8 日

[販 売 名] ① パリエット錠 10mg、② パリエット錠 20mg
[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 22 年 4 月 28 日
[審査結果]

提出された資料から、逆流性食道炎における本薬 1 日 2 回投与の有効性は示され、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] ① パリエット錠 10mg
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~~
下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、
早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃
② パリエット錠 20mg
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
(本申請の後、点線部の内容が追加承認された)

[用法・用量] ① パリエット錠 10mg
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 回 10mg を 1 日 1 回経口
投与するが、病状により 1 回 20mg を 1 日 1 回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
逆流性食道炎の治療においては、通常、成人にはラベプラゾールナトリウム
として 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与するが、病状により 1 回 20mg を 1 日
1 回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。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な場合、1 回 10mg
又は 1 回 20mg を 1 日 2 回、さらに 8 週間経口投与することができる。ただし、1 回 20mg 1 日 2 回投与は重度の粘膜傷害を有する場合に限る。
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、通常、成人には
ラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与する。

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回10mgを1日1回経口投与する。なお、通常、4週間までの投与とする。

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、アモキシシリン水和物として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、アモキシシリン水和物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、アモキシシリン水和物として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。

② パリエット錠 20mg

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回10mgを1日1回経口投与するが、病状により1回20mgを1日1回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

逆流性食道炎の治療においては、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mgを1日1回経口投与するが、病状により1回20mgを1日1回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。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な場合、1回10mg又は1回20mgを1日2回、さらに8週間経口投与することができる。ただし、1回20mg1日2回投与は重度の粘膜傷害を有する場合に限る。

(下線部追加、変更)

(本申請の後、点線部の内容が追加承認された)

審査報告 (1)

平成 22 年 9 月 10 日

I. 申請品目

[販 売 名]	① パリエット錠 10mg、② パリエット錠 20mg
[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 22 年 4 月 28 日
[剤形・含量]	① 1 錠中にラベプラゾールナトリウムを 10mg 含有する錠剤 ② 1 錠中にラベプラゾールナトリウムを 20mg 含有する錠剤
[申請時効能・効果]	① パリエット錠 10mg 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、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 ② パリエット錠 20mg 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
[申請時用法・用量]	① パリエット錠 10mg ・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。 <u>既存治療で効果不十分な場合、1 回 10mg を 1 日 2 回又は 1 回 20mg を 1 日 2 回、経口投与することができる。</u> なお、通常、 <u>それぞれ 8 週間までの投与とする。</u> 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。 ・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

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。

② パリエット錠 20mg

・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。既存治療で効果不十分な場合、1回10mgを1日2回又は1回20mgを1日2回、経口投与することができる。なお、通常、それぞれ8週間までの投与とする。

(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

逆流性食道炎（reflux esophagitis：以下、「RE」）は胃酸の食道内への逆流により食道粘膜の傷害を来す疾患であり、自覚症状として胸やけ、呑酸等を呈する。近年、本邦におけるREの患者数は増加傾向にあり、その理由として、高齢者の増加、高脂肪食の摂取等の胃酸逆流要因の増加、*H. pylori* 感染率の低下による胃粘膜萎縮例の減少等が考えられている。また、REは、胃酸逆流の持続、粘膜傷害の重症化により、食道狭窄、食道出血等の重篤な合併症を誘発することも報告されている。

REに対する薬物治療としては、プロトンポンプ阻害剤（proton pump inhibitor：以下、「PPI」）、ヒスタミン H₂ 受容体拮抗剤（以下、「H₂ 受容体拮抗剤」）等の胃酸分泌抑制剤及び消化管運動機能改善剤が使用されるが、本邦では、財団法人 日本消化器病学会から発表された胃食道逆流症（GERD）診療ガイドライン（日本消化器病学会編，南江堂，2009）（以下、「診療ガイドライン」）においてPPIが第一選択薬として推奨されている。

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PPIであり、本邦では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、非びらん性胃食道逆流症、並びに胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、

特発性血小板減少性紫斑病及び早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃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。RE の治療に対する承認用法・用量は、1 日 1 回 10mg を 8 週間投与、ただし、病状が著しい場合や再発性・難治性の RE に対しては 20mg に増量することが可能とされている。しかし、現在までに申請者が実施した RE 患者を対象とした臨床試験では、本薬 1 日 1 回 20mg の 8 週間投与によっても、9.1%の患者で内視鏡的治癒が得られていないため、申請者は、これら既存の治療に抵抗性を示す難治性の RE に対し、本薬の 1 日 2 回投与について開発を行い、本申請に至った。

本薬は日本で初めて承認され、2010 年 6 月現在、海外 98 カ国で RE に対する効能が承認されているが、RE に対する 1 日 2 回投与が承認されている国はない。

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

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 安全性薬理試験

1997 年の初回承認時には、イヌの心血管系に対する一般薬理試験が静脈内投与で 3mg/kg まで、ラットの呼吸器系に対する一般薬理試験が静脈内投与で 10mg/kg まで検討されていた。今回提出された安全性薬理試験では、これらの試験よりも高用量の検討がなされている。

1) 心血管系に及ぼす影響 (4.2.1.3.1 : 試験番号 P070574)

覚醒下のイヌに溶媒 (pH10 に調製した生理食塩水)、本薬 3 及び 10mg/kg を単回静脈内投与したとき、心拍数、心電図及び観察所見に影響は認められなかった。また、本薬 3mg/kg の単回静脈内投与 4 時間後に、溶媒投与群と比べて血圧の低下が認められたものの、投与前値とは差が認められず、10mg/kg 投与群では血圧低下が認められなかったため、申請者は偶発的であると判断している。

2) 呼吸器系に及ぼす影響 (4.2.1.3.2 : 試験番号 P070575)

ラットに溶媒 (pH10 に調製した生理食塩水)、本薬 10 及び 30mg/kg を単回静脈内投与したとき、呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に影響は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 安全性薬理試験について

機構は、安全性薬理試験において問題となるような所見は認められていないこと、また、臨床試験においても、20mg 1 日 2 回投与による安全性上の問題は特段認められていないことから、本薬 20mg を 1 日 2 回投与することにより中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対し安全性上の問題を生じる可能性は高くないと考える。

(ii) 薬物動態試験及び毒性試験成績の概要

薬物動態試験及び毒性試験成績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) 生物薬剤学及び関連する分析法の概要、並びに臨床薬理試験成績の概要

生物薬剤学及び関連する分析法、並びに臨床薬理試験成績に関する資料は提出されていない。

(ii) 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) 難治性 RE 患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1 : 試験番号 E3810-J081-304 (以下、「304 試験」) <20 年 月~20 年 月>)

PPI 抵抗性の RE 患者¹ (目標症例数 300 例) を対象として、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二重盲検並行群間比較試験が国内 71 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 20mg を 1 日 1 回朝食後 (以下、「20mg 1 回投与群」)、本薬 10mg を 1 日 2 回朝食後及び夕食後 (以下、「10mg 2 回投与群」)、又は本薬 20mg を 1 日 2 回朝食後及び夕食後 (以下、「20mg 2 回投与群」) に 8 週間経口投与することとされた。

総投与症例 337 例 (20mg 1 回投与群 113 例、10mg 2 回投与群 111 例及び 20mg 2 回投与群 113 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、規定の用法・用量で前治療薬としての PPI を服用していなかった患者 3 例、評価可能な有効性データがなかった患者 1 例、割付けとは異なる治療薬が処方された患者 1 例の計 5 例を除く 332 例 (20mg 1 回投与群 110 例、10mg 2 回投与群 111 例及び 20mg 2 回投与群 111 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、主要評価項目は投与 8 週後の内視鏡所見による治癒²率とされ、20mg 1 回投与群と 20mg 2 回投与群の間に有意差が認められた場合に、20mg 1 回投与群と 10mg 2 回投与群の比較が行われるとされた。結果は表 1 のとおりであり、20mg 1 回投与群に対する 20mg 2 回投与群の優越性が検証され (p=0.003、20mg 1 回投与群、10mg 2 回投与群、20mg 2 回投与群に対し <-1, 0, 1> の対比を用いた対比検定、有意水準 片側 2.5%)、また、20mg 1 回投与群に対する 10mg 2 回投与群の優越性が検証された (p=0.001、20mg 1 回投与群、10mg 2 回投与群、20mg 2 回投与群に対し <-1, 1, 0> の対比を用いた対比検定、有意水準 片側 2.5%)。

<表 1 FAS における 8 週後の内視鏡所見による治癒率^{a)}>

	20mg 1 回投与群	10mg 2 回投与群	20mg 2 回投与群	p 値 ^{b),c)}
8 週後	58.8% (60/102 例)	78.4% (80/102 例)	77.0% (77/100 例)	(-1, 0, 1) : p=0.003 (-1, 1, 0) : p=0.001
20mg 1 回投与群との有効率の差 [95%信頼区間]	-	19.6% [7.2%, 32.1%]	18.2% [5.6%, 30.8%]	

^{a)} 8 週以内視鏡検査が行われなかった患者は欠測とされ、FAS から除外された

^{b)} 20mg 1 回投与群、10mg 2 回投与群及び 20mg 2 回投与群に対し、(-1, 0, 1) 及び (-1, 1, 0) の対比を用いた対比検定、有意水準 片側 2.5%

^{c)} 20mg 1 回投与群と 20mg 2 回投与群の間に有意差が認められた場合 (<-1, 0, 1> の対比を用いた対比検定) に、20mg 1 回投与群と 10mg 2 回投与群の比較 (<-1, 1, 0> の対比を用いた対比検定) が行われることとされた

¹ 本薬 10mg/日、ランソプラゾール 30mg/日又はオメプラゾール 20mg/日を 8 週間以上投与したにもかかわらず未治癒の (ロサンゼルス分類 (改変 2) で grade A~D の RE が認められた) 患者、或いは本薬 10mg/日、ランソプラゾール 30mg/日又はオメプラゾール 20mg/日の維持療法中 (8 週間以上投与) に再発 (ロサンゼルス分類 (改変 2) で grade A~D の RE) が認められた患者

² ロサンゼルス分類 (改変 2) で grade M 及び grade N

安全性³について、有害事象は 20mg 1 回投与群 39.3% (44/112 例)、10mg 2 回投与群 47.7% (53/111 例) 及び 20mg 2 回投与群 54.4% (62/114 例) であり、治験薬との因果関係が否定されない有害事象 (以下、「副作用」) は 20mg 1 回投与群 9.8% (11/112 例)、10mg 2 回投与群 15.3% (17/111 例) 及び 20mg 2 回投与群 20.2% (23/114 例) であった。いずれかの群で 2.0% 以上に認められた有害事象を表 2 に示した。また、いずれかの群で 2.0% 以上に認められた副作用は血中甲状腺刺激ホルモン (以下、「TSH」) 増加のみであり、20mg 1 回投与群 2.7% (3/112 例)、10mg 2 回投与群 6.3% (7/111 例) 及び 20mg 2 回投与群 6.1% (7/114 例) であった。

<表 2 いずれかの群で 2.0% 以上に認められた有害事象>

	20mg 1 回投与群 (112 例)		10mg 2 回投与群 (111 例)		20mg 2 回投与群 (114 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	39.3%	44	47.7%	53	54.4%	62
鼻咽頭炎	7.1%	8	6.3%	7	3.5%	4
血中トリグリセリド増加	4.5%	5	0.9%	1	0.9%	1
上気道の炎症	3.6%	4	1.8%	2	1.8%	2
血中 TSH 増加	2.7%	3	6.3%	7	6.1%	7
ALT 増加	2.7%	3	0.0%	0	0.0%	0
下痢	1.8%	2	4.5%	5	0.9%	1
便秘	1.8%	2	2.7%	3	4.4%	5

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 20mg 1 回投与群で 3 例 (「頭蓋内動脈瘤」、
「背部痛」及び「気胸」)、10mg 2 回投与群で 6 例 (「胃腸炎」、「心不全」、「被殻出血」、
「腱断裂」、「間質性肺疾患」及び「皮膚炎」)、20mg 2 回投与群で 5 例 (「大動脈瘤・冠
動脈狭窄」、「脱水」、「蜂巣炎」、「ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症」及び「胃
腸炎」) に認められ、10mg 2 回投与群の「心不全」は治験薬との因果関係が否定されなかつ
た。

<審査の概略>

(1) 本申請用法・用量の臨床的位置付けについて

申請者は、RE の治療体系を踏まえ、既承認の用法・用量である本薬 10 又は 20mg 1 日 1 回投与に対し、本薬 10mg 又は 20mg 1 日 2 回投与の用法・用量を追加する意義について、以下のように説明した。

本邦における RE の患者数は増加しており、RE の増加とともに難治例も増加すると考えられること、現在までに申請者が実施した臨床試験では、本薬 1 日 1 回 20mg の 8 週間投与によっても 9.1% (5/55 例) の患者で内視鏡的治癒が得られていないこと、胃酸の逆流の持続及び粘膜傷害の重症化に伴い、食道狭窄、食道出血、バレット食道及び食道腺癌等の重篤な合併症を引き起こすことが報告されていることから (Am J Gastroenterol 101: 1900-1920, 2006)、RE の内視鏡的治癒の向上をもたらす治療法の確立が望まれていると考える。

診療ガイドラインにおいて、RE に対しては PPI の 1 日 1 回投与が第一選択とされ、治癒が認められない場合には PPI の投与量及び投与方法の変更を行うことが勧められており、海外の

³ 割付けられた薬剤番号 (20mg 1 回投与群) の治験薬とは異なる薬剤番号 (20mg 2 回投与群) の治験薬が投与された 1 例は、実際に投与された治験薬の投与群 (20mg 2 回投与群) として安全性の解析に含められた

ガイドラインでも、通常用量のPPIによる治療に抵抗性を示す場合はPPIの倍量投与や1日2回投与が推奨されている (Am J Gastroenterol 100: 190-200, 2005; Gut 44 Suppl 2: S1-S16, 1999)。また、難治性のREに対する他の治療法として手術療法があるが、手術療法の長期的な治療成績は未だ十分とは言えず、術後の嚥下困難等の後遺症のリスクが存在していることから、手術療法は最終的な選択肢とされている。

今般、304試験において、通常用法・用量のPPI (本薬 10mg 1日1回、オメプラゾール 20mg 1日1回又はランソプラゾール 30mg 1日1回) を8週間以上投与したにも拘わらず内視鏡的に未治癒の患者又はPPIで維持療法中に内視鏡的に再発が認められた患者 (以下、「通常用法・用量のPPI治療に抵抗性のRE患者」) に対し、20mg 1回投与群に対する20mg 2回投与群及び10mg 2回投与群の優越性が認められたことから、通常用法・用量のPPI治療に抵抗性のRE患者に対して新たな治療選択肢を提供することができるものとする。

機構は、以下のように考える。

通常用法・用量のPPI治療に抵抗性のRE患者は、本邦では少ないと考えられるものの、臨床試験においても存在が確認されていることから、そのような患者に対する治療手段を提供することは臨床的に意義があると考えられる。当該患者を対象に実施された304試験において、20mg 1回投与群に対する10mg 2回投与群及び20mg 2回投与群の優越性が示されたことから、本薬の1日2回投与は、通常用法・用量のPPI治療に抵抗性のRE患者において治療選択肢の一つになり得ると考える。ただし、1日2回投与時の用量については、専門協議の議論も踏まえて判断する必要があると考える (「(6) 用法・用量について」の項参照)。

(2) 有効性について

1) 有効性評価項目について

通常用法・用量のPPI治療に抵抗性のRE患者を対象にした304試験において、主要評価項目である8週後の内視鏡所見による治癒率は表1のとおりであり、20mg 1回投与群に対する10mg 2回投与群及び20mg 2回投与群の優越性が検証された。

8週後の内視鏡検査が行われなかった患者の欠測値を last observation carried forward (以下「LOCF」) で補完したときの8週後の内視鏡所見による治癒率は表3に示すとおりであり、主解析と同様の傾向であることを確認した。また、副次評価項目である投与4週後の内視鏡所見による治癒率は表4に示すとおりであり、20mg 1回投与群と10mg 2回投与群及び20mg 2回投与群の間に有意差は認められなかったが、20mg 1回投与群と比べて10mg 2回投与群及び20mg 2回投与群では治癒率が高い傾向であることを確認した。

<表3 FAS (LOCF) における8週後の内視鏡所見による治癒率^{a)}>

	20mg 1回投与群	10mg 2回投与群	20mg 2回投与群	p 値 ^{b)}
8 週後	58.3% (63/108 例)	77.8% (84/108 例)	75.0% (81/108 例)	(-1, 0, 1) : p=0.005 (-1, 1, 0) : p=0.001
20mg 1回投与群との有効率の差 [95%信頼区間]	-	19.4% [7.3%, 31.6%]	16.7% [4.3%, 29.0%]	

^{a)} 8週までに内視鏡検査が行われなかった患者は欠測とされ、FAS (LOCF) から除外された

^{b)} 20mg 1回投与群、10mg 2回投与群及び20mg 2回投与群に対し、(-1, 0, 1) 及び (-1, 1, 0) の対比を用いた対比検定、有意水準 片側 2.5%

<表4 FASにおける4週後の内視鏡所見による治癒率^{a)}>

	20mg 1回投与群	10mg 2回投与群	20mg 2回投与群	p 値 ^{b)}
4 週後	51.9% (55/106 例)	65.1% (69/106 例)	62.5% (65/104 例)	(-1, 0, 1) : p=0.075 (-1, 1, 0) : p=0.034
20mg 1回投与群との有効率の差 [95%信頼区間]	-	13.2% [0.1%, 26.4%]	10.6% [-2.7%, 23.9%]	

^{a)} 4週に内視鏡検査が行われなかった患者は欠測とされ、FAS から除外された

^{b)} 20mg 1回投与群、10mg 2回投与群及び20mg 2回投与群に対し、(-1, 0, 1) 及び (-1, 1, 0) の対比を用いた対比検定、有意水準 片側 2.5%

以上より、機構は、通常用法・用量のPPI治療に抵抗性のRE患者における本薬10mg 1日2回投与及び本薬20mg 1日2回投与による有効性は示されたと考える。

2) 患者背景による有効性について

304試験の主要評価項目について、年齢、body mass index、食道裂孔ヘルニア、CYP2C19遺伝子型、「事前検査時のロサンゼルス分類(改変2)(以下、「LA分類改」)によるREの重症度」、前治療のPPIの種類及び事前検査時までのREの発症経緯による部分集団解析結果を表5に示した。

<表5 304試験における各部分集団の8週後の内視鏡所見による治癒率>

		20mg 1回投与群	10mg 2回投与群	20mg 2回投与群
年齢	65歳未満	67.5% (27/40 例)	84.6% (33/39 例)	73.5% (25/34 例)
	65歳以上	53.2% (33/62 例)	74.6% (47/63 例)	78.8% (52/66 例)
body mass index	25.0kg/m ² 未満	57.6% (38/66 例)	81.0% (47/58 例)	75.8% (47/62 例)
	25.0kg/m ² 以上	61.1% (22/36 例)	75.0% (33/44 例)	78.9% (30/38 例)
食道裂孔ヘルニア	なし	46.7% (7/15 例)	82.4% (14/17 例)	77.8% (14/18 例)
	あり	60.9% (53/87 例)	77.6% (66/85 例)	76.8% (63/82 例)
CYP2C19 遺伝子型	extensive metabolizer	57.3% (51/89 例)	79.3% (73/92 例)	77.3% (68/88 例)
	poor metabolizer	69.2% (9/13 例)	70.0% (7/10 例)	75.0% (9/12 例)
事前検査時のLA分類改によるREの重症度	grade A	71.9% (41/57 例)	89.2% (58/65 例)	80.9% (38/47 例)
	grade B	51.7% (15/29 例)	80.0% (16/20 例)	77.8% (28/36 例)
	grade C	25.0% (3/12 例)	42.9% (6/14 例)	69.2% (9/13 例)
	grade D	25.0% (1/4 例)	0.0% (0/3 例)	50.0% (2/4 例)
	grade A 及び grade B	65.1% (56/86 例)	87.1% (74/85 例)	79.5% (66/83 例)
	grade C 及び grade D	25.0% (4/16 例)	35.3% (6/17 例)	64.7% (11/17 例)
前治療のPPIの種類	本薬 10mg/日	64.4% (38/59 例)	75.8% (47/62 例)	76.7% (46/60 例)
	ランソプラゾール 30mg/日	46.7% (7/15 例)	60.0% (6/10 例)	75.0% (9/12 例)
	オメプラゾール 20mg/日	53.6% (15/28 例)	90.0% (27/30 例)	78.6% (22/28 例)
事前検査時までのREの発症経緯	PPIを8週間以上投与後に未治癒	57.3% (51/89 例)	74.7% (62/83 例)	78.9% (71/90 例)
	PPIの維持療法中に再発	69.2% (9/13 例)	94.7% (18/19 例)	60.0% (6/10 例)

ほとんどの部分集団において、20mg 1回投与群に比べ、10mg 2回投与群及び20mg 2回投与群の8週後の内視鏡所見による治癒率が高くなる傾向が認められたが、「CYP2C19遺伝子型がpoor metabolizer(以下、「PM」)」の患者では、内視鏡所見による治癒率に大きな差異は認められなかった。また、「事前検査時のLA分類改によるREの重症度がgrade D」の患者では、20mg 1回投与群と比べて10mg 2回投与群の治癒率が低い傾向が認められ、「事前検査時までのREの発症経緯として、PPI維持療法中に再発した」患者では、20mg 1回投与群と比べて20mg 2回投与群の治癒率が低い傾向が認められた。

以上、いくつかの部分集団では8週後の内視鏡所見による治癒率について異なる傾向が認められたが、機構は、いずれの部分集団も検討症例数が少ないため、その傾向を明確に判断することはできないと考える。

(3) 安全性について

304 試験における有害事象の発現率は、20mg 1 回投与群 39.3% (44/112 例)、10mg 2 回投与群 47.7% (53/111 例) 及び 20mg 2 回投与群 54.4% (62/114 例) であり、投与回数及び用量の増加に伴い、主に便秘及び血中 TSH 増加等の有害事象の発現率が増加する傾向が認められた (表 2)。しかし、便秘及び血中 TSH 増加についてはいずれも高度の事象は認められなかった。また、血中 TSH 増加が認められた患者において、血中遊離サイロキシン及び遊離トリヨードサイロニンの異常変動は認められず正常範囲内であり、本薬投与終了後の追跡検査で血中 TSH 濃度は正常化又は低下傾向にあった。

死亡例は認められず、重篤な有害事象に一定の傾向は認められなかった。

機構は、本薬が甲状腺機能に与える影響について、304 試験における有害事象の発現状況から、1 日 1 回投与と比較して、1 日 2 回投与の方が血中 TSH 濃度に対し、より影響を及ぼす可能性が否定できず、非臨床試験においても血中サイロキシン濃度の上昇が認められていることから、添付文書の副作用の項において注意喚起が必要であると考え。さらに、便秘については、高度の事象は認められていないことから、これまでと同様の対応をとることで特段問題は生じないとする。

本薬 10mg 又は 20mg を 1 日 2 回投与したときの安全性については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

(4) 近年報告された PPI の懸念事項について

1) 骨折増加のリスクについて

機構は、本薬を含む PPI の長期投与と骨折リスクの増加との関係についての報告が複数存在し (JAMA 296: 2947-2953, 2006 等)、2010 年 5 月には FDA より Safety Announcement が発出されていることから、本薬投与による骨折リスクの増加について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

PPI 投与期間の長期化に伴って骨折リスクの上昇が認められるとする報告 (JAMA 296: 2947-2953, 2006)、PPI の投与期間と骨折リスクの上昇に一定の傾向は認められないが、PPI の用量に関連ありとする報告 (Gastroenterology 139: 93-101, 2010)、また PPI 使用の有無及び PPI の投与期間と大腿骨近位部骨折リスクとの間には関連はなかったとする報告もあり (Pharmacotherapy 28: 951-959, 2008)、PPI の長期投与と骨折リスクとの関係を検討した疫学研究の結果には大きなばらつきが認められる。また、PPI の投与と骨密度の変化の関連性にも一定の傾向は認められていない (Arch Intern Med 170: 765-771, 2010; Gastroenterology 138: 896-904, 2010)。これらの疫学研究のデータのまとめ方には不十分な点が多く、明確な結論を導くには、より信頼性の高い、前向きな無作為化比較試験の実施が待たれる状況である。

なお、本薬の国内外の臨床試験で骨折に関連する副作用は認められておらず、国内の自発報告等でも確認されていない。

以上より、現時点では、本薬の長期投与と骨折リスク上昇との関連について明確に結論付けることはできないと考えるが、今後も継続的に情報収集を行い、必要に応じて安全対策を

講じる予定である。

機構は、以下のように考える。

現時点では、国内において本薬の長期投与と骨折リスク上昇の関連を示唆する報告はなく、また、海外における疫学研究等においても骨折のリスクと PPI の長期投与との関係については必ずしも明確にはなっていないと考えることから、本薬の長期投与による骨折リスク増加の可能性について、現時点において、添付文書等で注意喚起を行うだけの明確な根拠はないと考える。

しかし、骨折リスクの上昇については、今後、注意深く情報収集し、新たな情報が得られた際には、必要に応じて医療現場に情報提供を行う等の対応が必要と考える。

2) クロピドグレルとの併用について

類薬のオメプラゾールをクロピドグレルと併用することにより、クロピドグレルの血小板凝集抑制効果が低下する可能性が指摘されている (CMAJ 180: 699-700, 2009; J Am Coll Cardiol 51: 256-260, 2008 等)。機構は、本薬とクロピドグレルとの相互作用に関する情報に基づいて、クロピドグレル併用時の対応について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

非びらん性胃食道逆流症の効能追加に係る承認審査（「平成 22 年 5 月 18 日 パリエット錠 10mg 審査報告書」参照）以降に得られた新たな情報として、2010 年 4 月及び 6 月に、クロピドグレル及びオメプラゾールの添付文書が改訂され、CYP2C19 を介した相互作用により、オメプラゾールがクロピドグレルの血小板凝集抑制作用を減弱するおそれがある旨の注意喚起が追記された。また、クロピドグレル服用患者について PPI の併用の有無により心血管イベントの発現状況を比較した後ろ向きコホート研究において、PPI 併用の影響がないとする報告 (Circulation 120: 2322-2329, 2009) と PPI の影響があったとする報告 (Arch Intern Med 170: 704-710, 2010、Am J Cardiol 105: 1705-1709, 2010、Dig Dis Sci 55: 1964-1968, 2010) が新たに公表されている。さらに、国内外における本薬の安全性情報として、2010 年 9 月 1 日時点における副作用報告において、本薬とクロピドグレルとの相互作用に関する副作用は国内では報告されておらず、海外においては 2 例の心血管系の副作用が報告されているが、情報が十分ではなく、本薬との因果関係は明確ではない。

以上のように、現在までに得られている情報から、クロピドグレルと本薬との間に相互作用を生じる危険性は低いと考えられ、現時点ではクロピドグレル服用患者に対する本薬の投与は可能であり、添付文書を改訂する等の新たな安全確保措置を実施する必要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。

現時点では本薬とクロピドグレルの相互作用について確定的な情報が得られていないこと

から、本薬とクロピドグレルとの併用に関して、具体的な注意喚起を行うだけの根拠は得られていないと考える。しかし、申請者が提示した報告の他に、直近ではクロピドグレルの血小板凝集抑制作用に PPI の併用が及ぼす影響について検討した報告の中で、本薬がクロピドグレルの血小板凝集抑制作用を減弱したとの結果も認められていることから (Br J Clin Pharmacol 70: 383-392, 2010、Circ J, 2010, in press (doi: 10.1253/circj.CJ-09-0913))、今後得られる情報に引き続き注視し、必要に応じて、速やかに対応する必要があると考える。

(5) 効能・効果について

機構は、304 試験の対象とされた通常用法・用量の PPI 治療に抵抗性の RE 患者は、本薬の既承認の効能・効果である「逆流性食道炎」に含まれるため、現在の効能・効果を変更する必要はないと考える。

(6) 用法・用量について

1) 本薬 20mg 1 日 1 回投与について

304 試験では、通常用法・用量の PPI 治療 (本薬 10mg、ランソプラゾール 30mg 又はオメプラゾール 20mg 1 日 1 回投与) に抵抗性の RE 患者における、20mg 1 回投与群に対する 10mg 2 回投与群及び 20mg 2 回投与群の優越性が示された。

機構は、RE の治療に対する本薬の既承認用法・用量は「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。」であるが、304 試験で 20mg 1 回投与群に対する 10mg 2 回投与群及び 20mg 2 回投与群の優越性が示されていることから、既承認用法・用量に設定されている「本薬 20mg 1 日 1 回投与」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①～③より、医療現場で本薬 20mg 1 日 1 回と本薬 1 日 2 回の投与は使い分けられると想定され、また、通常用法・用量の PPI 治療に抵抗性の RE 患者の場合であっても、患者のコンプライアンスを考慮して本薬 20mg 1 日 1 回が選択される場合もあると考えられるため、本薬 20mg 1 日 1 回の用法・用量は必要であると考えたと説明した。

① 初期治療について

現在、RE の治療では、本薬 10mg、ランソプラゾール 30mg 又はオメプラゾール 20mg の 1 日 1 回投与が第一選択として主に使用されている。しかし、粘膜傷害が著しい場合や高度の自覚症状を有する場合等には、早期に病状をコントロールすることを目的として、本薬 20mg の 1 日 1 回から投与が開始される場合がある。

また、本薬の胃内 pH が 4 を超える時間の割合 (以下、「pH>4 holding time (%)」) の平均値は、10mg 1 日 1 回投与で 64.7%、20mg 1 日 1 回投与で 76.4%と、20mg 1 日 1 回投与時の胃酸分泌抑制効果がより高いことが示されており (試験番号 E3810-J081-007 (初回承認申請資料))、RE の治癒率と胃酸分泌抑制効果は正の相関を示すことから (Digestion 51 Suppl 1: 59-67, 1992))、20mg 1 日 1 回投与により 10mg 1 日 1 回投与に比べより高い RE の治療効果が期待できる。

② PPI 治療に抵抗性を示す場合について

304 試験では、通常用法・用量の PPI 治療に抵抗性の RE 患者において、20mg 1 回投与群よりも 10mg 2 回投与群及び 20mg 2 回投与群の内視鏡所見による治癒率が有意に高い結果が得られたことから、通常用量の PPI で内視鏡所見による治癒が得られない患者には、本薬 10mg 1 日 2 回投与又は本薬 20mg 1 日 2 回投与が適用され则认为される。しかし、20mg 1 日 1 回投与群でも約 60% の患者で内視鏡所見による治癒が得られていることから、本薬 20mg 1 日 1 回投与によっても治療効果が期待できる患者集団が想定されたため、部分集団解析を実施した。

患者数は少ないものの、「CYP2C19 が PM」、「過去に最も高度だった LA 分類改による RE の重症度が grade A」及び「RE の罹病期間が 1 年未満」の部分集団において、本薬の 20mg 1 回投与群と 10mg 2 回投与群及び 20mg 2 回投与群の 8 週後の内視鏡所見による治癒率に大きな差は認められておらず、これらの背景因子を有する患者では、本薬 20mg 1 日 1 回投与でも効果が期待できると考えた（「CYP2C19 が PM」：69.2% 〈9/13 例〉、70.0% 〈7/10 例〉及び 75.0% 〈9/12 例〉、「過去に最も高度だった LA 分類改による RE の重症度が grade A」：78.3% 〈18/23 例〉、83.9% 〈26/31 例〉及び 78.3% 〈18/23 例〉、「RE の罹病期間が 1 年未満」：83.3% 〈10/12 例〉、81.3% 〈13/16 例〉及び 72.7% 〈16/22 例〉；それぞれ、20mg 1 回投与群、10mg 2 回投与群及び 20mg 2 回投与群）。また、服薬コンプライアンスの点から本薬 20mg 1 日 1 回が選択されることも考えられる。

③ PPI の維持療法中に再発した場合について

304 試験の対象患者のうち、PPI の維持療法中に RE が再発した患者の部分集団における 20mg 1 回投与群の 8 週後の内視鏡所見による治癒率は 69.2% (9/13 例) であったことから、本薬 10mg 1 日 1 回投与による維持療法中に RE が再発した場合にも、20mg 1 日 1 回投与が選択される場合が想定される。

機構は、RE の治療に対する本薬 20mg 1 日 1 回投与の位置付けについて、以下のように考える。

304 試験の部分集団解析結果から、通常用法・用量の PPI 治療に抵抗性の RE 患者のうち、本薬 20mg 1 日 1 回投与でも本薬 10mg 又は 20mg 1 日 2 回投与と同程度の効果が期待できる患者集団の存在が示唆されるとの申請者の説明は理解できる。しかし、症例数も少なく、探索的な解析結果であることから、通常用法・用量の PPI 治療に抵抗性の RE 患者においてあえて 20mg 1 日 1 回投与を選択する根拠としては脆弱であるとする。

一方、既承認の用法・用量に記載されている「病状により 1 日 1 回 20mg を経口投与することができる」は、主に初期治療の RE 患者を対象とした用量設定であり、通常用法・用量の PPI 治療に抵抗性の RE 患者を対象とした 304 試験の患者背景とは必ずしも一致しないと考える。RE の初期治療における本薬 20mg 1 日 1 回と本薬 10mg 又は 20mg 1 日 2 回の位置付けは明確ではないが、本薬 20mg 1 日 1 回の用法・用量は 1997 年の RE に対する初回承認時

から臨床現場において用いられていることを踏まえると、初期治療の RE 患者に対する本薬 20mg 1 日 1 回の用法・用量を、今般の通常用法・用量の PPI 治療に抵抗性の RE 患者に対する用量追加において否定するだけの根拠はないと考える。

以上の機構の判断については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

2) 本薬 10mg 1 日 2 回と 20mg 1 日 2 回投与について

304 試験の 8 週後の内視鏡所見による治癒率について、20mg 1 回投与群、10mg 2 回投与群及び 20mg 2 回投与群に対し、 $(-1, -1, 2)$ 、 $(-2, 1, 1)$ 及び $(-1, 0, 1)$ の対比を用いた対比検定を実施したところ、10mg 1 日 2 回投与で飽和するパターンに最も近いと考えられたことから（それぞれ、 $p=0.076$ 、 $p<0.001$ 及び $p=0.003$ 、有意水準 片側 2.5%）、機構は、本薬 20mg 1 日 2 回投与の必要性を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

304 試験の 10mg 2 回投与群と 20mg 2 回投与群のデータを用い、「8 週後の内視鏡的治癒の有無」を応答変数、「投与群」とその他の 22 変数⁴、並びに「投与群」とその他の 22 変数の交互作用を説明変数とした多変量 logistic 回帰分析を行い、変数減少法を用いて変数選択を行った（モデルから説明変数を除く際の有意水準は両側 20%）。変数選択の結果、「事前検査時の LA 分類改による RE の重症度：grade A 及び grade B / grade C 及び grade D」及び「直前 8 週間以内における H₂ 受容体拮抗剤又は消化管運動機能改善剤の併用投与：なし/あり」と「投与群」の交互作用が示唆された（それぞれ、 $p=0.047$ 及び $p=0.005$ 、Wald 検定、有意水準 両側 5%）。

交互作用が示唆されたそれぞれの患者背景について、8 週後の内視鏡所見による治癒率の部分集団解析を実施した。「事前検査時の LA 分類改による RE の重症度が grade C 及び grade D」の患者の部分集団解析の結果、8 週後の内視鏡所見による治癒率は、10mg 2 回投与群で 35.3%（6/17 例）及び 20mg 2 回投与群で 64.7%（11/17 例）、「直前 8 週間以内における H₂ 受容体拮抗剤又は消化管運動機能改善剤の併用投与あり」の患者の 8 週後の内視鏡所見による治癒率は、10mg 2 回投与群で 70.0%（14/20 例）及び 20mg 2 回投与群で 90.0%（18/20 例）であった。したがって、このような集団では本薬 20mg 1 日 2 回投与によって内視鏡所見による治癒率の向上が期待されると考えた。ただし、「直前 8 週間以内における H₂ 受容体拮抗剤又は消化管運動機能改善剤の併用投与あり」については、10mg 2 回投与群の内視鏡所見による治癒率が 70.0%であり、10mg 2 回投与群全体の内視鏡所見による治癒率である 78.4%（80/102 例）と大きな差は認められていないことから、10mg 1 日 2 回投与でも十分効果が期待できると考えた。

以上の検討から、重度の粘膜傷害である grade C 及び grade D の患者では 10mg 1 日 2 回投与では効果が不十分であり、20mg 1 日 2 回投与でより高い効果が期待できると考えた。

⁴ 「性別」、「年齢」、「BMI」、「喫煙」、「飲酒」、「コーヒー」、「事前検査時までの RE の発症経緯」、「RE の前治療としての PPI」、「直前 8 週間以内における H₂ 受容体拮抗剤又は消化管運動機能改善剤の併用投与」、「RE の罹病期間」、「事前検査時の LA 分類改による RE の重症度」、「最も高度だった RE の重症度判定時の治療薬」、「既往歴」、「脊柱変形」、「*H. pylori* 除菌療法歴」、「食道裂孔ヘルニア」、「胃粘膜萎縮の程度」、「治験薬投与開始時の日中の胸やけの頻度」、「治験薬投与開始時の夜間の胸やけの頻度」、「治験薬投与開始時の夜間の胸やけ又は呑酸による睡眠障害」、「CYP2C19 遺伝子」及び「抗 *H. pylori* IgG 抗体」

機構は、以下のように考える。

304 試験の 8 週後の内視鏡所見による治癒率は 10mg 2 回投与群で飽和していることが示唆されており、また、CYP2C19 が homo 又は hetero extensive metabolizer である *H.pylori* 陰性の日本人健康成人における本薬 10mg 1 日 2 回投与及び 20mg 1 日 2 回投与の日中及び夜間の胃内 pH>4 holding time (%) の中央値 [最小値, 最大値] に大きな差は認められていない (日中: 10mg 1 日 2 回投与群 88% [76%, 99%] 及び 20mg 1 日 2 回投与群 89% [59%, 98.5%]、夜間: 10mg 1 日 2 回投与群 73% [28%, 100%] 及び 20mg 1 日 2 回投与群 86% [20%, 100%]) (Dig Liver Dis 38: 802–808, 2006)。

以上を踏まえると、本薬 20mg 1 日 2 回投与によって本薬 10mg 1 日 2 回投与を上回る有効性が期待できる患者は多くないと考える。また、申請者の主張にある grade C 及び grade D の RE 患者に対する有効性については、304 試験では「事前検査時の LA 分類改による RE の重症度が grade C 及び grade D」の症例数が少なく、本薬 20mg 1 日 2 回投与による grade C 及び grade D の RE 患者に対する有効性が本薬 10mg 1 日 2 回投与よりも優れているかについては、必ずしも明確にはなっていないと考える。

以上から、機構は、通常用法・用量の PPI 治療に抵抗性の RE 患者に対する本薬 10mg 1 日 2 回投与を既存用量より有効な用量として認めることに特段の問題はないと考えるが、本薬 20mg 1 日 2 回投与は、10mg 1 日 2 回投与以上に有用と判断できる根拠が十分とは言えないことから、用法・用量として許容すべきかについて、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

3) 投与期間について

304 試験における治癒率は、10mg 1 日 2 回投与群、20mg 1 日 2 回投与群ともに、投与 4 週後と比較して投与 8 週後で内視鏡的治癒率が高くなっていること、8 週間投与の安全性にも特段の問題は生じていないことから (表 2)、通常用法・用量の本薬を含む PPI 治療に抵抗性の RE 患者に対して、投与期間を 8 週間とすることに問題はないと判断する。

(7) 製造販売後調査等について

申請者は、本薬 1 日 2 回投与の経験は 304 試験に限られていることから、本薬 1 日 2 回投与における安全性及び有効性を確認するために、使用成績調査の実施を予定している。

機構は、本薬 1 日 2 回投与時の安全性について、現時点で特に懸念する事項はないと考えるが、本薬 20mg 1 日 2 回投与が必要と最終的に判断された場合には、本薬 20mg 1 日 2 回投与時の安全性を製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。また、骨折に関する情報、クロピドグレルとの相互作用については、継続して情報収集する必要があると考える。

製造販売後調査については、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

後日報告。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、機構は、通常用法・用量の PPI 治療に抵抗性の RE 患者における本薬 1 日 2 回投与の有効性は示され、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
- ・ 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、新用法・用量を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 22 年 11 月 8 日

I. 申請品目

[販 売 名] ① パリエット錠 10mg、② パリエット錠 20mg
[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 22 年 4 月 28 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 日付 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、通常用法・用量の PPI による治療に抵抗性の RE 患者を対象にした 304 試験において、主要評価項目である「投与 8 週後の内視鏡所見による治癒率」について、20mg 1 回投与群に対する 10mg 2 回投与群及び 20mg 2 回投与群の優越性が検証されたことから、通常用法・用量の PPI による治療に抵抗性の RE 患者に対する 10mg 及び 20mg の 1 日 2 回投与の有効性は示されたと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

(2) 安全性について

機構は、304 試験における有害事象の発現状況から（表 2）、1 日 2 回投与については、1 日 1 回投与と比較して甲状腺機能へ与える影響に注意する必要があると考え、添付文書の【使用上の注意】4. 副作用（3）その他の副作用の項において注意喚起する必要があると考えた。また、便秘については、高度の事象は認められていないことから、これまでと同様の対応をとることで特段問題は生じないと考えた。なお、骨折との関連に関する情報及びクロピドグレルとの相互作用については、継続して公表論文等の情報収集を行う必要があると考えた。

その他、本薬 10mg 又は 20mg を 1 日 2 回投与したときの安全性に、1 日 1 回投与時に加えて更なる特段の問題は現時点では認められないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

(3) 用法・用量について

1) 本薬 20mg 1 日 1 回投与について

本薬の既承認の用法・用量は、「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。」であるが、機構は、304 試験において本薬 20mg 1 日 1 回に対し本薬 10mg 又は 20mg 1 日 2 回のい

れも有意に高い有効性を示していることから、1日2回投与の用法を追加する場合、本薬20mg 1日1回の位置付けが明確ではなくなる懸念があると考えた。しかし、既承認の用法・用量である20mg 1日1回投与は、主にREの初期治療時に病状に応じて選択する用量として設定されており、304試験の対象である通常用法・用量のPPI治療に抵抗性のRE患者とは対象患者が必ずしも一致していない。したがって機構は、本薬20mg 1日1回の用法・用量は1997年のREに対する初回承認時から臨床現場において用いられている用量であること、今般の用法・用量の追加は通常用法・用量のPPI治療に抵抗性のRE患者に対して更に投与する場合の用法・用量であることを考慮し、初期治療のRE患者を対象に含む本薬20mg 1日1回の用法・用量は削除しないことが適切であると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

2) 本薬10mg 1日2回と本薬20mg 1日2回投与について

機構は、1日2回投与時の1回の投与量について以下のように考えた。

304試験の8週後の内視鏡所見による治癒率は本薬10mg 1日2回投与で飽和することが示唆されていること、また、CYP2C19がEMである*H. pylori*陰性の日本人健康成人において本薬10mg 1日2回及び本薬20mg 1日2回投与時の胃内pH>4 holding time (%)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 1日2回投与によって本薬10mg 1日2回投与を上回る有効性が得られる患者は多くないと考えた。さらに、申請者が「事前検査時のREの重症度がLA分類改のgrade C及びgrade D」の患者においては本薬20mg 1日2回投与の方が高い有効性が認められると主張していることについて、304試験では当該患者数が少なく、試験結果からその傾向は必ずしも明確ではないと考えた。

以上より、通常用法・用量のPPI治療に抵抗性のRE患者に対する本薬20mg 1日2回投与が本薬10mg 1日2回投与以上に有用と判断できる根拠が十分とは言えないと考えた。

以上の機構の判断に対し、専門委員から、以下のような意見が出された。

- ・ 304試験において、本薬10mg 1日2回投与と本薬20mg 1日2回投与との間に内視鏡所見による治癒率に差が認められていないことから、本薬20mg 1日2回投与を認める必要性は高くないと考える。
- ・ 304試験に組み入れられた患者のうち、grade C及びgrade Dの患者では、本薬10mg 1日2回投与に比べ、本薬20mg 1日2回投与の有効性が高い傾向が認められている。少数例の成績ではあるものの、grade C及びgrade Dの患者に対しては、本薬20mg 1日2回投与の方がより高い効果を示すことが期待できる結果であると考えられる。
- ・ 通常用法・用量のPPI治療に抵抗性であっても、grade A及びgrade BのRE患者に対しては本薬10mg 1日2回投与で十分であると考えられ、本薬20mg 1日2回投与の必要性は認められない。しかし、grade C及びgrade Dの患者について見ると、本薬10mg 1日2回投与で治癒に至った患者は35.3% (6/17例)に留まっており、本薬10mg 1日2回投与では治療に難渋する患者がある程度存在することが示唆されている。304試験において、本薬20mg 1日2回投与群の安全性に本薬10mg 1日2回投与群と比べて特段の問題はなく、必要な患者に絞って20mgを投与することは認めてよいと考える。ただし、無制限に1回20mg

投与を認めることは避けるべきであり、内視鏡検査により grade C 及び grade D 等の重度の粘膜傷害が確認された患者に限り、本薬 20mg 1 日 2 回投与を可能とすることが適当と考える。

- ・ 製造販売後調査等において、通常用法・用量の PPI 治療に抵抗性の RE 患者に対する本薬 20mg 1 日 2 回投与の有効性をさらに確認する必要がある。

以上の専門委員の意見を踏まえ、機構は、以下のように考える。

本邦で実施された調査研究で、内視鏡検査が施行された患者 3,608 例のうち LA 分類改で grade A 以上の RE 患者は 16.7% であり、その内訳は grade A が 10.6%、grade B が 4.4%、grade C が 1.3%、grade D が 0.4% であったことが報告されている（日消誌 102: 1010-1024, 2005）。このように、本邦では grade C 及び grade D の RE 患者の比率は極めて低いことから、grade C 及び grade D の RE 患者を対象とした本薬 10mg 1 日 2 回投与に対する本薬 20mg 1 日 2 回投与の優越性を検証する臨床試験の実施は困難であることは理解できる。

通常用法・用量の PPI 治療により治癒が認められない場合の RE の治療については、本邦の診療ガイドラインでは、PPI の投与量及び投与方法の変更を行うことが勧められており、海外のガイドラインでも、PPI の倍量投与や 1 日 2 回投与が推奨されている（Am J Gastroenterol 100: 190-200, 2005; Gut 44 Suppl 2: S1-S16, 1999）。RE の治癒が遅延した場合には、胃酸逆流の持続、粘膜傷害の重症化により、食道狭窄、食道出血等の重篤な合併症が誘発される可能性も報告されており（J Gastroenterol 101: 1900-1920, 2006; Ther Res 25: 10-14, 2004）、専門委員からの指摘のように、臨床現場においては、通常用法・用量の PPI 治療で効果が得られない RE 患者に対する治療法が求められていると考える。

304 試験において、試験の対象患者全体では本薬 10mg 1 日 2 回投与と本薬 20mg 1 日 2 回投与の成績は同様であるものの、LA 分類改で grade C 及び grade D の RE 患者に対する有効性が高くなる傾向は認められている。1 回 20mg 投与により有効性が上昇するとの確証は得られていないものの、通常用量の PPI によっても胃酸逆流による食道粘膜傷害が治癒せず重度の粘膜傷害を呈している患者においては、より高用量の投与が有効である可能性が示唆されており、難治例に対する治療手段の一つとして 20mg の選択肢を残すことは許容されたと考える。また、本薬 10mg 1 日 2 回投与と本薬 20mg 1 日 2 回投与で安全性上特に異なる傾向は認められていない。

以上より、grade C 及び grade D のような重度の粘膜傷害を有する RE 患者に対しては、本薬 20mg 1 日 2 回の使用を許容することは可能と判断した。ただし、本薬 20mg 1 日 2 回投与による治療を開始する際には、内視鏡検査によって食道粘膜傷害が重度であることの確認が必須であると考ええる。

以上の 1) 及び 2) の議論を踏まえ、機構は、本薬の逆流性食道炎に対する【用法・用量】及び＜用法・用量に関連する使用上の注意＞を整備するよう申請者に対応を求めたところ、申請者は以下のように対応し、機構はこれを了承した。

【用法・用量】

① パリエット錠 10mg

逆流性食道炎

逆流性食道炎の治療においては、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与するが、病状により 1 回 20mg を 1 日 1 回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。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な場合、1 回 10mg 又は 1 回 20mg を 1 日 2 回、さらに 8 週間経口投与することができる。ただし、1 回 20mg 1 日 2 回投与は重度の粘膜傷害を有する場合に限る。

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、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与する。

② パリエット錠 20mg

逆流性食道炎

逆流性食道炎の治療においては、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与するが、病状により 1 回 20mg を 1 日 1 回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。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な場合、1 回 10mg 又は 1 回 20mg を 1 日 2 回、さらに 8 週間経口投与することができる。ただし、1 回 20mg 1 日 2 回投与は重度の粘膜傷害を有する場合に限る。

(下線部追加、変更)

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- ・ 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群の治療において、病状が著しい場合及び再発性・難治性の場合に 1 回 20mg を 1 日 1 回投与することができる。
- ・ 逆流性食道炎の治療において、病状が著しい場合及び再発性・難治性の場合に 1 回 20mg を 1 日 1 回投与することができる（再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な場合は除く）。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な患者に対し 1 回 10mg 又は 1 回 20mg を 1 日 2 回、さらに 8 週間投与する場合は、内視鏡検査で逆流性食道炎が治癒していないことを確認すること。なお、本剤 1 回 20mg の 1 日 2 回投与は、内視鏡検査で重度の粘膜傷害を確認した場合に限る（【臨床成績】の項参照）。

(下線部追加、変更)

(4) 製造販売後調査等について

機構は、1 日あたりの投与量が既承認用量の範囲内である本薬 10mg 1 日 2 回投与の安全性について、現時点で特に懸念する事項はなく、本薬 10mg 1 日 2 回投与時の製造販売後調査の必要性は高くないと考えた。しかし、本薬 20mg 1 日 2 回投与については、1 日あたりの用量が既承認用量の 2 倍となるため、製造販売後に安全性情報を収集し確認することが望ましいと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。その他、専門委員より、本薬 20mg 1 日 2 回

投与開始前の内視鏡所見（REの重症度）と有効性について、並びに胃酸分泌に影響すると思われる睡眠導入剤の併用と本薬の有効性との関連性についても情報を収集し確認する必要があるとの意見が出された。

機構は、上記の専門委員からの提案を踏まえた製造販売後調査計画書の骨子（案）を提出するよう申請者に求めた。申請者は、表6に示した製造販売後調査計画の骨子（案）を提示したことから、機構はこれを了承した。

<表6 特定使用成績調査計画骨子（案）>

目 的	本薬の安全性、有効性の把握
調査実施期間	2年6ヵ月間（登録期間1年6ヵ月間）
予定症例数	調査予定症例数：3,750例（1回10mg 1日2回投与 3,375例、1回20mg 1日2回投与 375例） 安全性集計対象症例数：3,000例（1回10mg 1日2回投与 2,700例、1回20mg 1日2回投与 300例）
症例登録	中央登録方式
施設数	700施設
対象患者	PPIによる治療にも拘わらず効果不十分で内視鏡検査により粘膜傷害が確認された逆流性食道炎患者
観察期間	32週間（1日2回投与による治療期8週間に加え、その後の観察期24週間）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景（性別、年齢、合併症、粘膜傷害の重症度等） ・ 本薬及び併用薬の投与状況 ・ 有効性（自覚症状、内視鏡所見） ・ 有害事象及び臨床検査（検査した項目）

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を実施し、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（5.3.5.1.1：試験番号 E3810-J081-304）に対してGCP実地調査を実施しその結果、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

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] ① パリエット錠 10mg
 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
 下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、...
早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

② パリエット錠 20mg

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
(本申請の後、点線部の内容が追加承認された)

[用法・用量]

① パリエット錠 10mg

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回 10mg を 1日 1回 経口投与するが、病状により 1回 20mg を 1日 1回 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

逆流性食道炎の治療においては、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1回 10mg を 1日 1回 経口投与するが、病状により 1回 20mg を 1日 1回 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。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な場合、1回 10mg 又は 1回 20mg を 1日 2回、さらに 8 週間 経口投与することができる。ただし、1回 20mg 1日 2回投与は重度の粘膜傷害を有する場合に限る。

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

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、アモキシシリン水和物として 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、アモキシシリン水和物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、アモキシシリン水和物として 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。

② パリエット錠 20mg

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回 10mg を 1日 1回 経口投与するが、病状により 1回 20mg を 1日 1回 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

逆流性食道炎の治療においては、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mgを1日1回経口投与するが、病状により1回20mgを1日1回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。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な場合、1回10mg又は1回20mgを1日2回、さらに8週間経口投与することができる。ただし、1回20mg1日2回投与は重度の粘膜傷害を有する場合に限る。

(下線部追加、変更)

(本申請の後、点線部の内容が追加承認された)