

## 審議結果報告書

平成 22 年 12 月 1 日  
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 アルタットカプセル37.5、同カプセル75  
〔一 般 名〕 ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩  
〔申 請 者〕 あすか製薬株式会社  
〔申請年月日〕 平成 21 年 10 月 26 日

### 〔審 議 結 果〕

平成 22 年 11 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は 4 年とされた。

## 審査報告書

平成 22 年 11 月 11 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]	アルタットカプセル 37.5、同カプセル 75
[一 般 名]	ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩
[申 請 者 名]	あすか製薬株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 10 月 26 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にロキサチジン酢酸エステル塩酸塩を 37.5mg 又は 75mg 含有するカプセル剤
[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 11 日

[販 売 名]           アルタットカプセル 37.5、同カプセル 75  
[一 般 名]           ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩  
[申 請 者 名]       あすか製薬株式会社  
[申請年月日]       平成 21 年 10 月 26 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、小児患者における本薬の有効性は期待でき、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、Zollinger-Ellison 症候群、逆流性食道炎、  
                          麻酔前投薬

下記疾患の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善  
急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期

[用法・用量]           胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎  
通常、成人にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 1 回 75mg を 1 日 2 回（朝食後、就寝前又は夕食後）経口投与する。また、1 回 150mg を 1 日 1 回（就寝前）経口投与することもできる。  
通常、小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として、体重 30kg 未満では 1 回 37.5mg を、体重 30kg 以上では 1 回 75mg を 1 日 2 回（朝食後、就寝前又は夕食後）経口投与する。  
なお、年齢、症状により適宜増減する。

### Zollinger-Ellison 症候群

通常、成人にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 1 回 75mg を 1 日 2 回（朝食後、就寝前又は夕食後）経口投与する。  
通常、小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として、体重 30kg 未満では 1 回 37.5mg を、体重 30kg 以上では 1 回 75mg を 1 日 2 回（朝食後、就寝前又は夕食後）経口投与する。  
なお、年齢、症状により適宜増減する。

### 麻酔前投薬

通常、成人にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 1 回 75mg を手術前日就寝前及び手術当日麻酔導入 2 時間前の 2 回経口投与する。また、1 回

150mg を手術前日就寝前に 1 回経口投与することもできる。

通常、小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として、体重 30kg 未満では 1 回 37.5mg を、体重 30kg 以上では 1 回 75mg を手術前日就寝前及び手術当日麻酔導入 2 時間前の 2 回経口投与する。

下記疾患の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善

急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期

通常、成人にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 1 回 75mg を 1 日 1 回（就寝前又は夕食後）経口投与する。

通常、小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として、体重 30kg 未満では 1 回 37.5mg を、体重 30kg 以上では 1 回 75mg を 1 日 1 回（就寝前又は夕食後）経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

（下線部追加、変更）

## 審査報告 (1)

平成 22 年 10 月 7 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	アルタットカプセル 37.5、同カプセル 75
[一 般 名]	ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩
[申 請 者 名]	あすか製薬株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 10 月 26 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にロキサチジン酢酸エステル塩酸塩を 37.5mg 又は 75mg 含有するカプセル剤
[申請時効能・効果]	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群、逆流性食道炎、麻酔前投薬 下記疾患の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善 急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期
[申請時用法・用量]	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎 通常、成人には <u>ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩</u> として 1 回 75mg を 1 日 2 回（朝食後、就寝前又は夕食後）経口投与する。また、1 回 150mg を 1 日 1 回（就寝前）経口投与することもできる。なお、年齢、症状により適宜増減する。 <u>通常、6 歳以上の小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 1 回 1～2mg/kg を 1 日 2 回（朝食後、就寝前又は夕食後）経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1 回 75mg を上限とする。</u>  Zollinger-Ellison 症候群 通常、成人には <u>ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩</u> として 1 回 75mg を 1 日 2 回（朝食後、就寝前又は夕食後）経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 <u>通常、6 歳以上の小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 1 回 1～2mg/kg を 1 日 2 回（朝食後、就寝前又は夕食後）経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1 回 75mg を上限とする。</u>  麻酔前投薬 通常、成人には <u>ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩</u> として 1 回 75mg を手術前日就寝前及び手術当日麻酔導入 2 時間前の 2 回経口投与する。また、1 回 150mg を手術前日就寝前に 1 回経口投与することもできる。 <u>通常、6 歳以上の小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 1 回 1～2mg/kg を手術前日就寝前及び手術当日麻酔導入 2 時間前の 2 回</u>

経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1 回 75mg を上限とする。

下記疾患の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善

急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期

通常、成人にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 1 回 75mg を 1 日 1 回（就寝前又は夕食後）経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

通常、6 歳以上の小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 1 回 1～2mg/kg を 1 日 1 回（就寝前又は夕食後）経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1 回 75mg を上限とする。

（下線部追加・変更）

## 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

ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩（以下、「本薬」）は、胃の壁細胞に存在するヒスタミン  $H_2$  受容体を競合的に阻害することで胃酸分泌抑制作用を示す薬剤であり、あすか製薬株式会社（旧帝国臓器製薬株式会社）により開発された。本薬は胃潰瘍、十二指腸潰瘍等の酸関連疾患に対する効能・効果を有しているが、酸関連疾患の主因となる胃酸分泌は 3～4 歳までに成人とほぼ同様のレベルに達することが報告されていること（Nelson Textbook of Pediatrics 18th ed. 1572-1575, Saunders Elsevier, 2007）、小児薬物療法検討会議において検討する薬物療法の候補として日本小児栄養消化器肝臓学会より  $H_2$  受容体拮抗薬及びプロトンポンプ阻害剤（以下、「PPI」）に対する要望が出されていることから、申請者は小児医療の要請に応えるべく、本薬の小児適応に対する開発を行うこととした。

本薬は、国内では 1986 年 7 月に胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群、逆流性食道炎及び麻酔前投薬を効能・効果として承認され、その後、急性胃炎及び慢性胃炎の急性増悪期の胃粘膜病変の改善に係る効能・効果が追加承認されている。また、2010 年 6 月現在、世界 4 ヶ国で発売されているが、小児に対する用法・用量が設定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

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>

ヒト血漿中の本薬濃度は液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析装置 (LC/MS/MS) により測定された。なお、生物薬剤学試験に関する資料は提出されていない。

##### (ii) 臨床薬理試験、有効性及び安全性試験成績の概要

承認申請時には健康成人薬物動態試験 (AKP-004/1-A)、小児薬物動態試験 (AKP-004/1-B) 及び小児臨床薬理試験 (AKP-004/1-C) が承認申請データパッケージとして提出されたが、機構は、小児に対して本薬を反復投与したときの安全性を確認する必要があると指摘し、承認申請後に小児一般臨床試験 (AKP-004/3-A) が追加で実施された。

###### <提出された資料の概略>

##### (1) 健康成人を対象とした薬物動態試験 (5.3.3.1-1 : 試験番号 AKP-004/1-A <以下、「成人 PK 試験」> <20■■年■■月>)

20 歳～45 歳の健康成人男子 (目標症例数 24 例) を対象に、本薬の薬物動態を検討する目的で、無作為化非盲検並行群間比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 37.5mg、75mg 又は 150mg を空腹時に単回経口投与することとされた。

総投与症例 24 例 (各群 8 例) 全例が薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、各群の薬物動態パラメータを表 1 に示した。

<表 1 成人における各群の薬物動態パラメータ>

投与群	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	CL/F (L/h)	V <sub>d</sub> /F (L)
37.5mg 群	8 例	157.5±20.2	1,353.2±249.4	5.57±0.28	2.50 [1.5, 3.0]	28.56±5.28	229.2±41.2
75mg 群	8 例	329.0±53.8	2,424.5±396.8	5.03±0.64	3.00 [2.0, 3.0]	31.78±5.97	231.7±61.8
150mg 群	8 例	628.5±66.7	5,275.2±695.7	5.01±0.43	2.00 [2.0, 3.0]	28.84±3.55	208.0±29.0

平均値±標準偏差

a) 中央値 [最小値, 最大値]

安全性について、有害事象は 75mg 群で 12.5% (1/8 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。75mg 群で認められた有害事象は「悪心・嘔吐」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。

##### (2) 小児患者を対象とした薬物動態試験 (5.3.3.2-1 : 試験番号 AKP-004/1-B <以下、「小児 PK 試験」> <20■■年■■月～20■■年■■月>)

5 歳～14 歳の小児患者<sup>1</sup> (目標症例数 24 例) を対象に、本薬の薬物動態及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検試験が国内 6 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 37.5mg 又は 75mg を朝食後に単回経口投与することとされた。

<sup>1</sup> 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群、逆流性食道炎、急性胃炎、又は慢性胃炎の急性増悪期の胃粘膜病変を有する、或いは疑いのある入院患者

総投与症例 25 例全例（37.5mg 群 12 例及び 75mg 群 13 例）が薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、年齢別の薬物動態パラメータを表 2 に示した。

＜表 2 小児における年齢別の薬物動態パラメータ＞

投与群	年齢	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng・h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	CL/F (L/h)	V <sub>d</sub> /F (L)
37.5mg 群	5～9 歳	6 例	383.0±133.8	2,038.8±646.5	4.45±0.70	2.0 [2.0, 3.0]	19.92±5.90	128.7±45.2
	10～14 歳	6 例	324.2±133.5	2,068.5±652.2	4.78±1.42	2.0 [2.0, 6.0]	19.34±4.72	139.2±67.6
	全体	12 例	353.6±131.1	2,053.6±619.4	4.62±1.08	2.0 [2.0, 6.0]	19.63±5.10	134.0±55.1
75mg 群	5～9 歳	6 例	554.8±156.0	3,962.4±870.7	4.24±0.90	2.5 [1.0, 6.0]	19.73±4.54	119.5±30.3
	10～14 歳	7 例	509.0±150.5	3,266.1±831.4	4.11±0.94	3.0 [1.0, 4.0]	24.63±8.00	153.8±95.7
	全体	13 例	530.2±148.4	3,587.5±889.9	4.17±0.89	3.0 [1.0, 6.0]	22.37±6.86	137.9±72.7

平均値±標準偏差

a) 中央値 [最小値, 最大値]

安全性について、有害事象は 37.5mg 群で 16.7%（2/12 例）及び 75mg 群で 23.1%（3/13 例）に認められ、副作用は 37.5mg 群 8.3%（1/12 例）及び 75mg 群 7.7%（1/13 例）に認められた。有害事象は 37.5mg 群で「インフルエンザ」及び「頭痛・尿中ブドウ糖陽性」が各 1 例に、75mg 群で「頭痛」、「腹痛」及び「血管性紫斑病」が各 1 例に認められ、37.5mg 群の「頭痛・尿中ブドウ糖陽性」及び 75mg 群の「血管性紫斑病」は治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

### (3) 小児患者を対象とした臨床薬理試験（5.3.4.2-1：試験番号 AKP-004/1-C〈以下、「小児臨床薬理試験」〉＜20■■年■■月～20■■年■■月＞）

5 歳～14 歳の逆流性食道炎を有する又は疑いのある小児患者（目標症例数 10 例）を対象に、本薬の薬力学的効果を検討する目的で、多施設共同非盲検試験が国内 4 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 37.5mg を夕食後から就寝までの間に単回経口投与することとされた。

総投与症例 11 例全例が安全性解析対象集団とされ、本薬投与前の胃内 pH が高かった 1 例<sup>2</sup>を除いた 10 例が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、治験薬投与 24 時間前から 12 時間前まで（以下、「コントロール期」）及び治験薬投与から投与 12 時間後まで（以下、「投与期」）のうち胃内 pH が各 pH 以上を保持する時間の割合（以下、「胃内 pH holding time (%)」)、並びにその変化率を表 3 に示した。

＜表 3 胃内 pH holding time の割合＞

	例数	コントロール期	投与期	変化率 <sup>a)</sup>
pH≥2	10 例	22.9% [2.2%, 85.4%]	84.3% [46.2%, 100.0%]	210.2% [17.1%, 2,493.4%]
pH≥3	10 例	11.8% [0.6%, 28.2%]	46.8% [21.1%, 97.2%]	401.0% [87.5%, 5,890.2%]
pH≥4	10 例	6.5% [0.3%, 12.9%]	31.6% [12.2%, 63.1%]	399.3% [97.8%, 11,105.2%]
pH≥5	10 例	1.9% [0.1%, 9.0%]	22.2% [5.2%, 53.4%]	1,393.0% [26.6%, 65,865.7%]
pH≥6	10 例	0.3% [0.0%, 3.5%]	12.3% [1.3%, 51.3%]	2,629.1% [-41.2%, 96,260.0%] <sup>b)</sup>

中央値 [最小値, 最大値]

a) コントロール期に対する投与期の変化率

b) n=8

安全性について、有害事象は 9.1%（1/11 例）に認められたが、治験薬投与前に認められた「嘔吐・脱水症状」であった。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。

<sup>2</sup> 申請者の判断により薬力学的効果解析対象集団から除外された



(4) 小児患者を対象とした一般臨床試験 (5.3.5.2-1: 試験番号 AKP-004/3-A (以下、「小児一般臨床試験」) <2011年11月～2012年11月>)

6～14 歳の小児患者<sup>3</sup> (目標症例数 20 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検試験が国内 8 施設で実施された。

用法・用量は、体重 30kg 未満の患者には本薬 37.5mg、体重 30kg 以上の患者には本薬 75mg を 1 日 2 回朝食後、並びに就寝前又は夕食後に 8 週間経口投与することとされた。

総投与症例 21 例全例が最大の解析対象集団 (full analysis set) とされ、有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

有効性について、投与前に自覚症状 (心窩部痛、もたれ、胸やけ、酸性げっぷ、げっぷ、吐き気、食欲不振) を有していた患者における終了時 (又は中止時) の自覚症状の消失率は、心窩部痛 75.0% (3/4 例)、もたれ 50.0% (1/2 例)、胸やけ 80.0% (4/5 例)、酸性げっぷ 50.0% (1/2 例)、げっぷ 100.0% (4/4 例)、吐き気 66.7% (2/3 例) 及び食欲不振 25.0% (1/4 例) であり、投与前に嘔吐が認められた患者はいなかった。また、終了時 (又は中止時) の自覚症状総合判定による自覚症状の改善率<sup>4</sup>は 30.0% (3/10 例) (37.5mg 投与例 2 例及び 75mg 投与例 1 例) であった。

安全性について、有害事象は 38.1% (8/21 例) に認められ、内訳は 37.5mg 投与例で 33.3% (2/6 例) 及び 75mg 投与例で 40.0% (6/15 例) であったが、副作用は認められなかった。有害事象は 37.5mg 投与例で「水痘」及び「ネフローゼ症候群」が各 1 例に、75mg 投与例で「ネフローゼ症候群」が 2 例に、「鼻咽頭炎」、「血中トリグリセリド増加」、「日光蕁麻疹」、「下痢・発熱・上気道の炎症」が各 1 例に認められた。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 75mg 投与例にネフローゼ症候群が 1 例認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

また、投与 2 週、4 週及び 8 週後の血漿中本薬トラフ濃度は表 4 のとおりであった。

<表 4 血漿中本薬トラフ濃度>

投与量	例数	2 週後	4 週後	8 週後
37.5mg	6 例	26.8ng/mL (n=1)	24.9±8.9ng/mL (n=5)	24.8±19.5ng/mL (n=5)
75mg	15 例	–	65.4±43.9ng/mL (n=14)	61.7±49.1ng/mL (n=13)

平均値±標準偏差

<審査の概略>

(1) 小児患者における本薬の位置付けについて

機構は、本薬の既承認効能・効果について、小児患者の疫学情報、治療状況等について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

1) 胃潰瘍及び十二指腸潰瘍について

本邦における 1970 年代から 30 年間の複数の公表論文に基づき、小児患者の平均年齢は胃潰瘍で 8～12 歳、十二指腸潰瘍で 10～13 歳で、いずれも男児に多く発症し、発生頻度は十二

<sup>3</sup> 胃潰瘍、十二指腸潰瘍又は逆流性食道炎のいずれかを有する、或いは疑いがあると診断され、内科的治療が必要な患者

<sup>4</sup> 投与前にいずれかの自覚症状を有する患者のうち、投与前と比べ終了時 (又は中止時) に「改善」以上であった患者の割合 (著明改善、改善、軽度改善、不変、悪化の 5 段階評価)

指腸潰瘍が胃潰瘍の2～5倍であること、また、*H. pylori* 感染は胃潰瘍の約40%、十二指腸潰瘍の約80%に関与していると推測され、1990年代には*H. pylori* 感染率の低下によると推察される消化性潰瘍患者数の減少が認められることが報告されている（小児内科 39: 420-423, 2007）。さらに、1980～1988年における0～14歳の小児患者数は、胃潰瘍患者479例及び十二指腸潰瘍患者747例、並びに胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の併発患者12例と報告されている（日本医師会雑誌 105: 1476-1480, 1991）。

胃潰瘍及び十二指腸潰瘍に対する一般的な治療法は、PPI、H<sub>2</sub>受容体拮抗薬、粘膜防御因子増強薬等の投与の他、出血している場合には内視鏡的止血術や外科療法が行われ、*H. pylori* 陽性の場合には除菌治療が行われる。

## 2) 吻合部潰瘍について

小児における胃切除後等の吻合部潰瘍の報告はほとんどないが、一般的な治療法は成人と同様であり、H<sub>2</sub>受容体拮抗薬等の制酸剤や粘膜防御因子増強剤の投与の他、消化管内容物の停滞が問題になる場合は浣腸や減圧等の管理が行われ、また、手術は難治性の場合に行われる（小児外科 35: 1499-1504, 2003）。

## 3) Zollinger-Ellison 症候群について

ガストリン産生腫瘍（gastrinoma）に起因する高ガストリン血症と、続発する高酸症によって難治性、再発性の消化性潰瘍・びらんを来す Zollinger-Ellison 症候群の大部分は30～50歳で診断され、罹患率は消化性潰瘍患者の0.1～1%とされており（小児科診療 72: 298, 2009）、本邦における1989年の調査では、15歳以下の患者は7例であったと報告されている（日小児会誌 94: 141-144, 1990）。

Zollinger-Ellison 症候群における胃酸分泌過多はH<sub>2</sub>受容体拮抗薬やPPIでコントロールされる。しかし、一般に悪性の頻度が高く、肝転移のない散発性の症例では腫瘍の完全切除が治療の最終目標になる。ただし、gastrinomaの増殖・進展は一般に緩徐であり、外科的切除が奏効する反面、再発や転移等をきたしていてもH<sub>2</sub>受容体拮抗薬やPPIによる内科的な胃酸抑制が可能であれば長期生存が期待できるため、特に手術後の成長が問題となる小児では、無理な手術を避ける必要があるとされている（小児外科 32: 427-430, 2000）。

## 4) 逆流性食道炎について

新生児、乳児期には胃食道逆流現象は生理的に見られるが、多くは自然軽快する。しかし、胃食道逆流の発生が頻繁で長時間にわたる場合は食道炎をきたし、その場合、乳児では不眠、不機嫌、体重増加不良等を呈し、幼児及び学童期の小児では成人と同様に胸痛や上腹部痛を訴える。ただし、本邦における小児胃食道逆流症の自然史及び有病率の詳細は明らかになっていない。

逆流性食道炎に対する治療は、食事内容や体位の工夫等の生活指導に加え、PPIやH<sub>2</sub>受容体拮抗薬等の内科的治療が行われるが、それでも改善しないときは、噴門形成術が最終手段とされる（小児科 48: 583-589, 2007）。

## 5) 麻酔前投薬について

全身麻酔中の合併症の一つである嚥下性肺炎の予防のために、胃酸分泌抑制作用を有する  $H_2$  受容体拮抗薬が使用されているが、小児における情報は少ない。185,358 例の全身麻酔を受けた患者を対象に調査した結果、嚥下性肺炎発現率は 20～49 歳の患者（2.9/10,000 例）と比べ、0～9 歳の小児では約 3 倍（8.6/10,000 例）高く、これは緩徐導入を行うことに原因があると報告されており（Acta Anaesthesiol Scand 30: 84-92, 1986）、緩徐導入を行う機会の多い小児患者においては、嚥下性肺炎の発生に十分注意を払う必要があると考えられる。

## 5) 急性及び慢性胃炎について

小児の胃炎の原因としては、ステロイド及び非ステロイド性抗炎症薬等の薬剤、腐食性化学物質、食物抗原によるアレルギー性胃腸症、感染症、免疫異常、ストレス等が挙げられる。急性胃炎の原因としては、ステロイドやアスピリン等の非ステロイド性抗炎症薬によるものが比較的多く、内視鏡所見で発赤、びらん、浮腫、出血等が観察され、悪心、嘔吐等の症状を伴う。慢性胃炎は、*H. pylori* の感染が原因の一つとして考えられており、胃炎患者の 15～20% に認められ、リンパ濾胞形成を呈する結節状胃炎が特徴的である（小児内科 39: 420-423, 2007）。

治療としては、 $H_2$  受容体拮抗薬や潰瘍を伴う場合には PPI が用いられ、疼痛が強い場合には抗コリン薬等を併用する場合もある。また、*H. pylori* 陽性の小児患者においては成人同様に除菌療法が行われるが、副作用や再感染の問題に配慮が必要とされている（小児内科 39: 442-444, 2007; 小児内科 39: 445-448, 2007）。

機構は、本薬の既承認効能・効果における小児患者の疫学情報、治療状況等を踏まえ、小児に対して本薬を含む  $H_2$  受容体拮抗薬を投与したときの情報は限られているものの、小児においても酸分泌抑制薬が必要とされる患者が存在すること、また、本邦既承認の  $H_2$  受容体拮抗薬及び PPI のうち、小児用法・用量が設定された薬剤がないことを踏まえると、酸分泌抑制薬について小児に対する用法・用量を設定する必要性は理解できるものと判断した。

## (2) 小児における薬物動態について

機構は、成人と小児における本薬の薬物動態の異同について、反復投与時の薬物動態も含めて考察するよう、申請者に求めた。

申請者は、小児 PK 試験及び成人 PK 試験に基づき、以下のように説明した。

小児 PK 試験は小児患者を対象に朝食後に経口投与、成人 PK 試験は健康成人を対象に空腹時に経口投与で実施され、試験条件が異なっている。しかし、成人において、本薬の薬物動態は食事の影響をほとんど受けないことが知られていることから（Drugs 35: 82-89, 1988）、投与タイミングの異なる 2 試験の薬物動態を比較することは可能であると考えた。また、上部消化管傷害の有無が本薬の薬物動態に与える影響については、成人 PK 試験における薬物動態と胃粘膜病変<sup>5</sup>を有する 65 歳以上の成人を対象とした試験（薬理と治療 26: 343-347, 1998）にお

---

<sup>5</sup> 慢性胃炎の急性増悪

る薬物動態パラメータに大きな差異は認められなかったことから、胃粘膜病変の有無が薬物動態に影響する可能性は低いと考えた。

本薬単回投与時の薬物動態パラメータの平均値を健康成人と小児患者で比較すると、表5に示すように、健康成人と比べ小児患者の  $C_{\max}$  は 37.5mg で 2.2 倍、75mg で 1.6 倍、 $AUC_{0-\infty}$  はいずれの用量でも 1.5 倍であり、一方、 $CL/F$  はいずれの用量でも 0.7 倍、 $V_d/F$  はいずれの用量でも 0.59 倍であった。健康成人と小児患者の  $t_{\max}$  及び  $t_{1/2}$  がほぼ同等であることから、吸収速度及び消失速度には大きな差異がないことが推測され、 $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の違いは  $V_d/F$  の違いにより生じたと考えられた。なお、体重あたりの  $CL/F$  及び  $V_d/F$  は成人と小児で類似していた。

＜表5 健康成人と小児患者における単回投与時の薬物動態パラメータ（表1及び表2再掲）＞

投与群	対象	例数	$C_{\max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$t_{\max}^{a)}$ (h)	$CL/F^{b)}$	$V_d/F^{b)}$
37.5mg 群	小児	12 例	353.6±131.1	2,053.6±619.4	4.62±1.08	2.0 [2.0, 6.0]	19.63±5.10	134.0±55.1
							0.58±0.13	3.90±1.31
	成人	8 例	157.5±20.2	1,353.2±249.4	5.57±0.28	2.50 [1.5, 3.0]	28.56±5.28	229.2±41.2
							0.45±0.08	3.63±0.67
75mg 群	小児	13 例	530.2±148.4	3,587.5±889.9	4.17±0.89	3.0 [1.0, 6.0]	22.37±6.86	137.9±72.7
							0.68±0.14	4.13±1.24
	成人	8 例	329.0±53.8	2,424.5±396.8	5.03±0.64	3.00 [2.0, 3.0]	31.78±5.97	231.7±61.8
							0.49±0.05	3.55±0.71

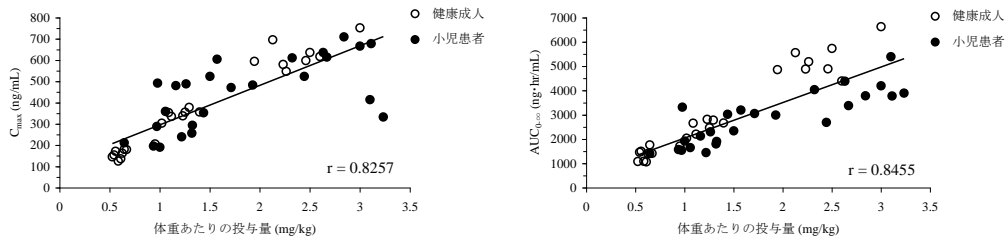
平均値±標準偏差

a) 中央値 [最小値, 最大値]

b) 上段:  $CL/F$  (L/h) 及び  $V_d/F$  (L)、下段: 体重あたりの  $CL/F$  (L/h/kg) 及び  $V_d/F$  (L/kg)

そこで、成人 PK 試験及び小児 PK 試験で得られた薬物動態パラメータを併合し、 $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  と体重あたりの投与量の関係を確認したところ、図1に示すとおり、 $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  とともに体重あたりの投与量との相関関係が示唆された ( $C_{\max}$ :  $r=0.826$  及び  $AUC_{0-\infty}$ :  $r=0.846$ )。また、小児 PK 試験及び成人 PK 試験における体重あたり投与量別の薬物動態パラメータは表6のとおりであった。

以上から、小児患者における本薬の単回投与時の薬物動態は  $V_d/F$  の影響を受け、体重換算した場合に健康成人と類似していると考えた。



＜図1 小児患者と健康成人における  $C_{\max}$  又は  $AUC_{0-\infty}$  と体重あたりの投与量との関係＞

＜表6 小児患者と健康成人における体重あたり投与量別の薬物動態パラメータ＞

投与量	対象	例数	$C_{\max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$t_{\max}^{a)}$ (h)	$CL/F$ (L/h)	$V_d/F$ (L)
1mg/kg 未満	小児患者	4 例	297.8±136.3	1,963.8±906.5	5.0±1.6	2.0 [2.0, 4.0]	21.5±6.9	163.2±81.4
	健康成人	9 例	163.0±25.1	1,393.8±263.3	5.6±0.3	3.0 [1.5, 3.0]	30.2±70.5	244.6±60.3
1mg/kg 以上 2mg/kg 未満	小児患者	12 例	395.9±131.1	2,318.8±610.2	4.4±0.9	3.0 [2.0, 6.0]	22.0±7.4	142.4±76.7
	健康成人	8 例	377.5±90.5	2,818.5±874.2	4.9±0.6	3.0 [2.0, 3.0]	30.2±35.7	211.0±27.9
2mg/kg 以上	小児患者	9 例	577.0±127.9	3,955.5±734.6	4.1±0.8	2.0 [1.0, 6.0]	19.6±3.8	115.4±24.9
	健康成人	7 例	633.3±70.5	5,333.0±730.5	5.1±0.4	2.0 [2.0, 3.0]	28.6±37.3	208.7±31.3

平均値±標準偏差

a) 中央値 [最小値, 最大値]

一方、小児一般臨床試験における薬物動態も踏まえ、小児における反復投与時の薬物動態については、以下のように考える。

本薬は経口投与時に投与量の 95% 以上が吸収され、約 70% が未変化体のまま尿中排泄されること (Drugs 35: 41-47, 1988)、また、血漿中からの消失はクレアチニンクリアランスに依存することから (薬理と治療 13: 3377-3388, 1985)、腎機能が正常な場合には本薬の排泄は速やかであると考えられ、実際、2 回目の投与時に体内に残存する本薬は限られていることが報告されている (診療と新薬 22: 1574-1580, 1985)。さらに、健康成人に本薬 50mg を 1 日 2 回 56 日間反復経口投与したとき、血漿中本薬濃度は反復投与開始後速やかに定常状態となり、反復投与による蓄積性はほとんど認められなかったこと、また、投与第 1 日目に得られた薬物動態パラメータから予測した反復投与時の血漿中本薬濃度のシミュレーション結果は、投与 8、15、29、43 及び 56 日目の実測値と比較的一致していたと報告されている (薬理と治療 13: 85-97, 1985)。実際に、体重あたりの投与量及び血漿中本薬濃度推移がほぼ同様であった小児 PK 試験の 37.5mg 投与群と成人 PK 試験の 75mg 投与群の単回投与時の血漿中本薬濃度の実測値に基づいた、本薬を 1 日 2 回 7 日間反復投与したときの血漿中本薬濃度のシミュレーション結果は、表 7 に示すとおりであり、健康成人と小児患者における本薬反復投与時の血漿中本薬濃度は比較的類似していた。

<表 7 小児と成人における反復投与時の血漿中本薬濃度のシミュレーション結果<sup>a)</sup>>

	例数	1 回目	14 回目	
		C <sub>max</sub>	C <sub>max</sub>	C <sub>trough</sub>
小児患者 (37.5mg 1 日 2 回)	12 例	277ng/mL	317ng/mL	52.5ng/mL
健康成人 (75mg 1 日 2 回)	8 例	322ng/mL	376ng/mL	78.5ng/mL

<sup>a)</sup> 小児患者及び健康成人の体重 (平均値±標準偏差) は、それぞれ 34.68±9.34kg 及び 65.14±8.47kg であり、体重あたりの投与量はほぼ等しい

また、小児 PK 試験における単回投与時の血漿中本薬濃度の実測値から予測した、本薬 37.5mg 又は 75mg を 1 日 2 回 8 週間反復投与したときの血漿中本薬トラフ濃度のシミュレーション結果からは、本薬が蓄積する傾向は認められず、さらに、表 4 に示す小児一般臨床試験で得られた本薬投与 2 週後、4 週後及び 8 週後の実測値とも大きな違いは認められなかった。

したがって、小児においても本薬を反復投与したときに蓄積性は認められないと考える。

以上より、反復投与時も含め、小児患者における本薬の薬物動態は体重あたりに換算すると成人の薬物動態に類似していると考えられる。

機構は、単回投与時における本薬の薬物動態は、体重を考慮した場合、小児患者と健康成人で大きく異なることを確認した。また、小児患者における単回投与時の薬物動態パラメータに基づくシミュレーション及び小児一般臨床試験の結果を踏まえると、反復投与時にも成人の薬物動態パラメータを大きく上回ることはないと考える。

### (3) 薬力学的効果と有効性について

申請者は、本薬の薬力学的効果と臨床効果の関係、成人と小児における薬力学的効果の類似性について以下の 1) ～3) のように説明し、小児においても成人と同様の有効性が期待できると説明した。

## 1) 薬力学的効果と臨床症状の関係について

潰瘍の治療効果と胃内 pH との関係について、十二指腸潰瘍の治癒率と酸分泌抑制効果の関係を検討した 144 の臨床試験の 14,208 例のデータを検討したメタアナリシスにおいて、胃内 pH が 3 以上の時間と治療期間が相関することが報告されている (Gastroenterol 99: 345-351, 1990)。胃潰瘍に関しても酸分泌抑制作用と治療効果には相関性があることが報告されており (Yale J Biol Med 69: 159-174, 1996; Dig Dis Sci 40: 24S-49S, 1995; 胃分泌研究会誌 25: 29-32, 1993)、pH 3.5 を超えるとペプシンの活性が低下し、pH 3 を超えるとガストリンの放出が増加することから、胃酸分泌の評価の指標として胃内 pH $\geq$ 3 holding time (%) を用いることが有用とされている (消化性潰瘍—臨床と基礎— 10: 47-53, 1991)。

また、胃酸逆流及び食道内の胃酸曝露時間を評価する 24 時間食道内 pH モニタリングでは、成人の場合、食道内 pH $<$ 4 holding time (%)、胃酸逆流回数及び 5 分以上の胃酸逆流回数を主な評価項目としている (東京 ヴァン メディカル: 62-67, 2009)。一方、小児においては、1997 年に日本小児消化管機能研究会により「24 時間食道 pH モニタリングのガイドライン」が公表され、食道内の pH が 4 未満に低下する現象は総て逆流と定義され、食道内 pH $<$ 4 holding time (%) (4.0% をカットオフ値とする) を食道への酸逆流の評価指標にするとされている (小児外科 29: 1255-1263, 1997)。

さらに、重篤な嚥下性肺炎が起こるリスクとして、胃液量が 25mL (又は 0.4mL/kg) 以上及び胃液 pH が 2.5 以下との報告がある (Anesthesia and Analgesia 53: 859-868, 1974)。

## 2) 小児と成人における薬力学的効果の異同について

健康成人及び癒痕期の十二指腸潰瘍患者に本薬 75mg を投与したときの胃内 pH $\geq$ 3 holding time (%) (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、それぞれ 59.5 $\pm$ 23.9% 及び 36.7 $\pm$ 10.8% であり (薬理と治療 25: 1463-1469, 1997; 日内会誌 78: 968-969, 1989)、小児臨床薬理試験において本薬 37.5mg を投与したときの胃内 pH $\geq$ 3 holding time (%) (表 3) と比較すると、小児と成人における本薬の薬力学的効果は同程度と考える<sup>6</sup>。ただし、成人における胃内 pH $\geq$ 2 及び pH $\geq$ 4 holding time (%) は不明であるため、小児患者と比較することはできなかった。

また、小児患者における本薬投与量と胃内 pH $\geq$ 3 holding time (%) との関係については、小児臨床薬理試験に組み入れられた症例数が少ないことから厳密な検討は困難であるものの、成人と小児で体重あたりの投与量と血漿中本薬濃度推移は類似していること、成人に本薬 150mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの 14 日目の血漿中本薬濃度推移と胃内 pH は相関することが示唆されていることから (r=0.95) (Drugs 35: 53-64, 1988)、体重あたりの投与量として考えた場合、本薬の薬物動態及び薬力学的効果は成人及び小児で類似していると考ええる。

食道内 pH $<$ 4 holding time (%) については、小児臨床薬理試験においてコントロール期の食道内 pH $<$ 4 holding time (%) が 4.0% を超える小児患者の割合は 30.0% (3/10 例) と少なく、

<sup>6</sup> 申請者は、癒痕期の十二指腸潰瘍患者を対象とした臨床薬理試験では 1 日 1 回 3 日間の投与が行われ、3 日目の胃内 pH $\geq$ 3 holding time (%) が測定されているものの、反復投与時にも血漿中への本薬の蓄積はほとんど認められないことから、単回投与による小児臨床薬理試験と比較可能であると考察している

十分な評価ができなかったものの、コントロール期の食道内 pH<4 holding time (%) が 4.0% を超えた小児患者において、食道内 pH<4 holding time (%) が減少し(コントロール期に 38.42%、7.73% 及び 4.01% であったが、投与期に 9.09%、0.12% 及び 0.04% とそれぞれ低下が認められた)、胃酸の食道内への逆流が抑制される傾向が認められた。

また、本薬を麻酔前投与したときの薬力学的効果は、本薬の初回承認時に実施した臨床試験及び公表論文によると、成人と小児について表 8 のとおりであり、小児においても成人と同程度の酸分泌抑制効果が確認されている。

＜表 8 胃液量が 25mL (又は 0.4mL/kg) 以上及び胃液 pH 2.5 以下の症例の割合＞

投与量 (手術前日及び当日の2回投与)	対象	評価時期	胃液量 25mL 以上の症例の割合	胃液 pH 2.5 以下の 症例の割合
75mg <sup>a)</sup>	成人	麻酔導入時	4.2% (1/24 例)	12.5% (3/24 例)
		抜管時	0.0% (0/24 例)	0.0% (0/24 例)
	小児	麻酔導入時	33.3% (1/3 例)	33.3% (1/3 例)
		抜管時	0.0% (0/3 例)	0.0% (0/3 例)
2mg/kg <sup>b)</sup>	小児	麻酔導入時	11.1% (1/9 例) <sup>c)</sup>	0.0% (0/9 例)
1.25mg/kg <sup>c), d)</sup>	小児	挿管直後	0.0% (0/10 例)	20.0% (2/10 例)
		手術終了後	0.0% (0/10 例)	0.0% (0/10 例)

<sup>a)</sup> 本薬の初回承認時(1986年7月承認)の臨床試験(診療と新薬 24: 2023-2030, 1987)

<sup>b)</sup> 臨床麻酔 13: 597-601, 1989

<sup>c)</sup> 日歯麻誌 16: 647-652, 1988

<sup>d)</sup> 75mg が投与された 15 歳以上の成人の成績も含まれる

<sup>e)</sup> 胃液量 0.4mL/kg 以上の症例の割合

### 3) 小児一般臨床試験における自覚症状及び他覚症状について

小児一般臨床試験においては、症状別の自覚症状の消失率は、食欲不振を除き、総ての項目で 50～100% を示したが、自覚症状総合判定の改善率は 30.0% (3/10 例) であった(「(ii) 臨床薬理試験、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> (4) 小児患者を対象とした一般臨床試験」の項参照)。他覚症状について、投与前に心窩部圧痛を有する患者における終了時(又は中止時)の心窩部圧痛の消失率は 40.0% (2/5 例) であった。

本薬の初回承認時に実施した胃潰瘍、十二指腸潰瘍及び逆流性食道炎を有する成人患者を対象とした臨床試験では、自他覚症状改善率(医師による総合判定で改善以上)及び各症状の消失率は概ね 90% 以上を示しており、成人に比べて小児における自他覚症状改善率及び各症状の消失率は低い傾向が認められた。これは、小児一般臨床試験に組み入れられた患者では自覚症状が軽度であった患者が多かったため、本薬による効果を明確に評価することが困難であったことが原因と考える。しかし、小児一般臨床試験で投与前にいずれかの自覚症状が中等度以上であった患者においては、自覚症状総合判定の改善率は 60.0% (3/5 例) であり、ほとんどの症例において症状の改善及び消失が観察された。

以上より、本薬は、小児に対しても成人の酸関連疾患に対する場合と同様の効果を期待できると考える。

機構は、申請者の上記 1) ～3) の説明を踏まえ、以下のように考える。

小児臨床薬理試験と健康成人又は癒痕期の十二指腸潰瘍患者における薬力学的効果の比較については、同一試験内の比較ではなく外部比較であること、体重あたりの投与量を厳密に一致させた試験ではないことから、小児において、体重あたりで成人と同様の投与量となる

よう本薬を投与したときに成人と同様の胃酸分泌抑制作用が得られるかは明確になっていないと考える。しかし、小児臨床薬理試験、公表論文の成績等から、小児に本薬を投与したときの胃酸分泌抑制作用は、成人と比べて大きく劣らないと推測することは可能と考える。したがって、小児においても本薬の胃酸分泌抑制効果は期待できると考える。

一方、本薬の有効性について、小児を対象とした客観的評価指標（上部消化管内視鏡等）による本薬の有効性を評価した比較試験は実施されていない。また、自覚症状の改善効果については、小児一般臨床試験では自覚症状を有した患者が限られていたこともあり、本薬による自覚症状の改善効果は明確になっていない。しかしながら、小児を対象に上部消化管内視鏡検査による評価を行う試験の実施は困難であり、さらに、本薬の投与対象となる小児患者が少ないことから、小児において本薬の有効性を検証する試験の実施が極めて困難であることは理解できる。また、本薬が胃酸分泌抑制作用を作用機序とする薬剤であること、成人において、胃酸分泌抑制作用に基づく消化性潰瘍、麻酔前投薬等に対する有効性が確認されていることを踏まえると、成人と小児で薬物動態及び胃酸分泌抑制効果に大きな差異が認められなければ、小児においても成人と同様な有効性が期待できると考える。

本薬の小児における薬力学的効果及び有効性に関しては、専門協議の議論を踏まえて、最終的に判断したい。

#### (4) 安全性について

機構は、以下に示すように、臨床試験成績、使用成績調査及び公表論文に基づき、本薬を小児に投与したときの安全性について確認したが、特に注意すべき事象は認められていないと考えられるため、現時点では本薬の安全性について、成人において注意すべきとされている事象に加えて小児特有の問題が生じる可能性は低いと考える。ただし、小児に対する使用経験は少ないため、製造販売後調査において、本薬の小児に対する安全性について確認する必要があると考える。

本薬の小児に対する安全性については、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。

##### 1) 今回提出された臨床試験について

小児を対象に実施された本薬の臨床試験のうち、単回投与試験である小児 PK 試験及び小児臨床薬理試験における有害事象発現率は、37.5mg 投与時に 8.7% (2/23 例) 及び 75mg 投与時に 23.1% (3/13 例) であった。また本薬が反復投与された小児一般臨床試験における有害事象発現率は、37.5mg 投与例で 33.3% (2/6 例) 及び 75mg 投与例で 40.0% (6/15 例) であり、ネフローゼ症候群が 3 例に認められたが、合併症の再発が関連する事象であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

小児を対象とした臨床試験において死亡例は認められず、重篤な有害事象は小児一般臨床試験で 75mg 投与例に認められたネフローゼ症候群の 1 例であり、治験薬との因果関係は否定された。

以上より、小児を対象とした臨床試験において認められた有害事象は、合併症が関連する事象以外に小児特有の傾向は認められていないことを確認した。



## 2) その他の臨床試験について

本薬は、1986年7月に胃潰瘍等を効能・効果として1回75mgを1日2回の用法・用量で承認され、その後、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎の効能に対し、1日1回150mgを投与する用法・用量が、また、麻酔前投薬の効能・効果に対し手術前日に1回150mgを投与する用法・用量が承認されている。麻酔前投薬に対する用法・用量を追加するために実施した臨床試験において、3例の小児患者（9歳2例及び11歳1例）に対し、手術前日及び手術当日にそれぞれ本薬75mgが投与されたが、副作用は認められなかった（診療と新薬 24: 2023-2030, 1987）。

## 3) 使用成績調査について

### ① 本薬の使用成績調査（調査期間：1986年10月14日～1992年6月30日、調査症例数：12,593例）における小児患者について

26例の小児患者（11～14歳：胃潰瘍3例、十二指腸潰瘍11例、胃炎4例、ステロイド潰瘍の予防1例及び麻酔前投薬7例）の成績が集積された。投与量は150mg/日が15例、75mg/日が8例、及び150mg/日から75mg/日へ減量された患者が3例であり、投与期間は単回投与が2例、2日間投与が5例、1週間投与が1例及び2週間以上投与が18例であったが（2週間以上投与された患者のうち12例は8週間を超えて投与され、最長363日間投与されていた）、副作用は認められなかった。

### ② 本薬の注射剤の使用成績調査（調査期間：1995年9月1日～1999年8月31日、調査症例数：4,171例）における小児患者について

11例の小児患者（10～14歳：麻酔前投薬8例、十二指腸潰瘍又は胃炎に伴う上部消化管出血3例）の成績が集積された。投与量及び投与期間は75mgの単回投与が8例、150mg/日を1日2回に分けて1、4又は7日間投与が3例であったが、副作用は認められなかった。

## 4) 公表論文について

36例の手術を予定している小児患者（2～12歳）に対し、本薬1mg/kgが手術前日に単回投与、2mg/kgが手術前日又は当日に単回投与、或いは2mg/kgが手術前日及び当日に2回投与された（臨床麻酔 13: 597-601, 1989）。また、手術患者を対象とした臨床試験において、1例の小児患者（12歳）に対し本薬75mgが手術前日及び当日に2回投与された（臨牀と研究 64: 2937-2942, 1987）。いずれの試験においても副作用は報告されていない。

## (5) 小児における用法・用量を追加する効能・効果の対象について

機構は、「(3) 薬力学的効果と有効性について」に記載したように、本薬の既承認効能・効果がいずれも本薬による胃酸分泌抑制効果を作用機序としたものであること、小児における本薬の胃酸分泌抑制作用は成人と比較して大きく劣らないと考えられることから、本薬の小児における用法・用量を追加する効能・効果の対象は、成人に準じ、既承認効能・効果と同一とすることが適切であると考え、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

## (6) 用法・用量について

申請時の小児に対する用法・用量は、「通常、6 歳以上の小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 1 回 1~2mg/kg を 1 日 2 回（朝食後、就寝前又は夕食後）経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減するが、1 回 75mg を上限とする。」等、いずれの効能・効果に対しても体重換算で設定されていた。

機構は、提出された小児を対象とした臨床試験が総て体重に依らず固定用量で実施されていることと整合しないことから、本薬の用法・用量について再考するよう、申請者に求めた。また、追加実施された小児一般臨床試験における用法・用量の設定根拠についても、併せて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

申請時には、成人及び小児 PK 試験並びに小児臨床薬理試験の結果より、小児に対し本薬の成人用量に相当する体重換算又は体表面積換算した用量（mg/kg 又は mg/m<sup>2</sup>）を投与することで、成人とほぼ同様の薬物動態が得られると共に同程度の薬効も得られると推定し、体重換算の用量を設定した。しかし、製剤は 2 規格のカプセル剤であり、患者の体重に応じた投与量の微調整は困難なこと、一定の体重や年齢を境界としてカプセル剤の用量を選択する方が現実的であること、また、体重及び体表面積あたりの投与量と C<sub>max</sub> 及び AUC の関係は成人と小児で類似する傾向があることを確認しているが、医療現場における利便性及び「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」（平成 12 年 12 月 15 日 医薬審第 1334 号）において、小児集団で使用される医薬品の推奨用量は最大成人用量を最高値とした体重換算に基づくものが多いとされていることを考慮し、体重で区分して投与量を設定することが適切と考え、小児一般臨床試験では以下のような検討に基づき、体重区分による固定用量で実施した。

- 1) 体重 25kg を区切りとして、体重 25kg 未満の小児患者に本薬 37.5mg、体重 25kg 以上の小児患者に本薬 75mg を投与すると仮定した場合、小児 PK 試験において本薬 75mg が投与された体重 25kg 以上の小児患者の AUC はいずれも成人 PK 試験における本薬 75mg 投与時の「AUC の平均値-2×標準偏差」を上回っていたが、本薬 37.5mg が投与された体重 25kg 未満の小児患者で AUC が測定されたのは 1 例のみであったため、検討することが困難であった。
- 2) 体重 30kg を区切りとして、体重 30kg 未満の小児患者に本薬 37.5mg、体重 30kg 以上の小児患者に本薬 75mg を投与すると仮定した場合、小児 PK 試験において本薬 37.5mg が投与された体重 30kg 未満の小児患者及び本薬 75mg が投与された体重 30kg 以上の小児患者の AUC はいずれも成人 PK 試験における本薬 75mg 投与時の「AUC の平均値-2×標準偏差」を上回っていた。
- 3) 体重 35kg を区切りとして、体重 35kg 未満の小児患者に本薬 37.5mg、体重 35kg 以上の小児患者に本薬 75mg を投与すると仮定した場合、小児 PK 試験において本薬 75mg が投与された体重 35kg 以上の小児患者の AUC はいずれも、成人 PK 試験における本薬 75mg 投与時の「AUC の平均値-2×標準偏差」を上回っていたが、本薬 37.5mg が投与された体重 35kg 未満の小児患者のうち、体重 35kg 近傍の小児患者では、成人 PK 試験における

本薬 75mg 投与時の「AUC の平均値-2×標準偏差」を下回る小児患者が認められた。

- 4) 体重 30kg 及び体重 35kg のいずれを境界とした場合も、境界の近傍の体重の患者における本薬 75mg 投与時の AUC では、成人 PK 試験における本薬 75mg 投与時の「AUC の平均値+2×標準偏差」を上回る患者が認められたものの、成人 PK 試験における本薬 150mg 投与時の「AUC の平均値+2×標準偏差」を超えておらず、また、成人に本薬 150mg を 1 日 2 回 6 又は 8 週間投与したときに問題となるような有害事象は認められていないことから（診療と新薬 22: 1475-1479, 1985）、小児患者に対し、安全上の問題が生じる可能性は低いと考える。

以上から、小児一般臨床試験では、体重 30kg を区切りとして、体重 30kg 未満の患者に本薬 37.5mg、体重 30kg 以上の患者に本薬 75mg を 1 日 2 回経口投与することとした。また、申請用法・用量も小児一般臨床試験に準ずることとし、試験では 6 歳以上を対象としていたことから、投与対象は 6 歳以上とすることが適切であると考えた。

なお、成人では、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎の効能・効果に対し、1 日 1 回 150mg 経口投与することが、さらに、麻酔前投薬の場合には、1 回 150mg を手術前日に 1 回経口投与することができるが、小児に 1 回 150mg を投与したときの情報は限られていることから、用法・用量に設定することは困難であると考えた。

機構は、以下のように考える。

小児臨床薬理試験では、体重に関係なく本薬 37.5mg が投与されていたものの（小児臨床薬理試験における対象患者の体重は 42.2kg [18.0kg, 60.7kg] 〈中央値 [最小値, 最大値]〉）、胃内 pH $\geq$ 3 holding time (%) の平均値を成人と比較したときに小児患者で劣る傾向は認められていないこと（「(3) 薬力学的効果と有効性について」の項参照）、体重あたりの投与量と胃内 pH $\geq$ 3 holding time (%) に明らかな相関関係は認められなかったことから、小児患者に対し体重に依らず 1 回あたり 37.5mg を投与することで概ね十分な胃酸分泌効果が得られる可能性はあると考えるが、検討症例数が少なく、明確な結論を出すことは困難である。一方、成人では血漿中本薬濃度推移と胃内 pH に相関関係が認められていること、潰瘍の治癒率は酸分泌抑制作用の持続時間と相関することが示唆されていることから、小児患者と成人の本薬の AUC を比較することにより本薬の薬力学的効果を推察するとの申請者の説明は、理解可能であると考えた。

したがって、小児一般臨床試験の用法・用量を、体重 30kg 未満の患者には本薬 37.5mg、体重 30kg 以上の患者には本薬 75mg を 1 日 2 回経口投与としたこと、また、小児一般臨床試験において、安全性上特段の問題は認められなかったことから、小児における本薬の用法・用量を、小児一般臨床試験に準じて設定したことは許容可能であると考えた。また、小児の投与対象を 6 歳以上と明記することについては、小児一般臨床試験で本薬 37.5mg が投与された患者の年齢と体重の分布を情報提供し、医師の判断で使用することで、敢えて年齢を明記しなくても大きな問題が生じる可能性は低いと考える。ただし、小児に対する使用経験は限られており、低出生体重児、新生児、乳幼児及び幼児に対する安全性は確立していないことは情報提供する必要があると考える。

一方、成人では、1 回 150mg を投与することも可能であるが、小児に対して 1 回 150mg が

投与された経験は使用成績調査における 21 例(カプセル剤 18 例及び注射剤 3 例)のみであり、また、1 回 150mg を投与したときの薬物動態、薬力学的効果及び有効性に関する情報は得られていないため、小児において 1 回 150mg 投与の用法を規定することは困難であるとする。

本薬の小児における用法・用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### (7) 〇〇の開発について

申請者は、〇〇に係る開発について、以下のように説明している。

本薬はカプセル剤であり、今回実施した小児患者を対象とする臨床試験では服用が困難な事例は認められなかったものの、小児患者の中には固形剤の服用に不慣れな患者がいること、基礎疾患のため嚥下が困難であり、チューブ等による投与が必要な患者も存在することから、〇〇

機構は、申請者の説明を了承した。

#### (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。

これまでに実施された臨床試験や製造販売後調査からは、懸念される安全性上の問題は特段認められていない。しかし、小児に対する本薬の使用経験は十分ではないことから、小児に対する本薬の安全性及び有効性を確認するために、小児患者の中でも比較的患者数が多く、比較的投与期間の長い、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎、並びに急性胃炎及び慢性胃炎の急性増悪期の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）を対象に、表 9 に示すような特定使用成績調査を実施する予定である。

<表 9 特定使用成績調査計画骨子（案）>

目 的	日常診療の使用実態下における小児に関する本薬の安全性、有効性の把握
調査実施期間	3 年間（登録期間 2.5 年間）
予定症例数	300 例
症例登録	中央登録
対象患者	・ 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎 ・ 急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）
観察期間	・ 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎：8 週間 ・ 急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期の胃粘膜病変：2 週間
主な調査項目	・ 患者背景（性別、年齢、合併症等） ・ 本薬及び併用薬の投与状況 ・ 有効性（自他覚症状、内視鏡所見） ・ 有害事象及び臨床検査（検査した項目）

機構は、提示された項目の他、以下の項目についても製造販売後調査において情報を集積し、確認することが適切であるとするが、調査計画については、専門協議の議論を踏まえて、最終的に判断したいとする。

- ・ 吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群の患者に投与された場合の安全性及び有効性
- ・ 麻酔前投薬として投与された場合の用法・用量、安全性及び有効性

### 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、小児患者における本薬の有効性は期待でき、安全性に特段の問題が生じる可能性は低いと考える。また、機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項については、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 11 月 11 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	アルタットカプセル 37.5、同カプセル 75
[一 般 名]	ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩
[申 請 者 名]	あすか製薬株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 10 月 26 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) 小児における薬物動態、薬力学的作用、有効性及び効能・効果について

本薬について、小児を対象とした客観的評価指標（上部消化管内視鏡等）による比較試験は実施されていない。しかし、機構は、本薬が胃酸分泌抑制を作用機序とする薬剤であること、成人において承認されている効能・効果は胃酸分泌抑制作用に基づく消化性潰瘍等であることを踏まえると、成人と小児で薬物動態及び胃酸分泌抑制効果に大きな差異が認められなければ、小児においても成人と同様な有効性が期待できると考えた。

本薬の薬物動態について、単回投与時における本薬の薬物動態は、体重を考慮した場合、小児患者と健康成人で大きく異なることを確認し、また、反復投与時の薬物動態についても、単回投与時の薬物動態パラメータに基づくシミュレーション及び小児一般臨床試験の薬物動態の結果から、成人の薬物動態を大きく上回ることはないと判断した。また、小児臨床薬理試験、成人を対象とした公表論文の成績等から、小児における本薬の胃酸分泌抑制効果は成人に対し大きく劣ることはないと判断することは可能であると考えた。

したがって、本薬の既承認の効能・効果に対する有効性は小児においても期待できると考え、小児における用法・用量を追加する効能・効果の対象は既承認効能・効果と同一とすることが適切であると考えた。

以上の機構の判断に対し、専門委員より以下の意見が出された。

- ・ 小児を対象とした客観的評価指標（上部消化管内視鏡等）による比較試験は実施されていないものの、成人と小児で薬物動態及び胃酸分泌抑制効果に大きな差がなければ、小児においても成人と同様な臨床的有効性が期待できるとする機構の判断に異論はない。
- ・ 小児用法・用量を追加する効能・効果の対象は、既承認効能・効果と同一とすることが適切とする機構の判断に異論はない。

また、個々の効能・効果に対し、以下の意見が出された。

- ・ 「胃潰瘍」、「十二指腸潰瘍」及び「逆流性食道炎」については、成人と比べ、薬物動態及び薬力学的効果に大きな差が認められなければ、小児に対する有効性が期待できると考え

ることに異論はない。

- ・「吻合部潰瘍」について、小児の胃幽門側切除後の吻合部潰瘍は稀であり、広義には胃潰瘍又は十二指腸潰瘍に含まれると解釈されることから、敢えて効能・効果とする必要性は感じられない。
- ・「Zollinger-Ellison 症候群」はガストリン産生腫瘍による高ガストリン血症が原因であり、 $H_2$  受容体拮抗薬である本薬は壁細胞に対するガストリンによる酸分泌刺激を抑制できないことから、「胃潰瘍」、「十二指腸潰瘍」及び「逆流性食道炎」等の酸関連疾患と同様に取り扱うことには無理があると考ええる。
- ・「麻酔前投薬」について、米国麻酔学会のガイドラインでは、 $H_2$  受容体拮抗薬による胃内 pH の上昇と嚥下性肺炎のリスクの低減との関連性を示唆する十分なエビデンスはないとされ、ルーチンでの  $H_2$  受容体拮抗薬の術前の投与は推奨されていない（Anesthesiology 90: 896-905, 1999）。
- ・「急性胃炎」は急性の胃潰瘍や十二指腸潰瘍の範疇にある程度含まれ、また、「慢性胃炎の急性増悪」は、現在の医学的知見を鑑みると、現時点では不適切な表現と考える。

以上の専門委員の意見に対し、機構は、以下のように考える。

胃酸の分泌抑制効果の評価を以て小児においても酸関連疾患に対する成人と同様な有効性は期待できるとする機構の判断は、専門委員より支持された。一方、個別の効能・効果に対し専門委員より疑問が提示された点について、小児適用のみに係る問題ではなく、成人への適用及び類薬にも関連する問題であることから、本薬の製造承認以降の医学的知見を踏まえ、今後必要に応じ、 $H_2$  受容体拮抗薬又は酸分泌抑制剤全体において検討すべき事項と考えられる。

したがって、現時点においては、本薬が成人において承認されている酸関連疾患に係る効能・効果の範囲を小児においても適用することが適当と判断した。

## (2) 安全性について

機構は、臨床試験及び使用成績調査の成績、並びに公表論文での報告に基づき本薬の小児に対する安全性を確認したが、小児に特異的な事象の発現及び発現頻度の上昇は認められていないことから、現時点では成人に対する注意喚起に加えてさらなる注意喚起は必要ないと考えた。ただし、小児に対する使用経験は少ないことから、製造販売後調査において本薬の小児に対する安全性情報を集積し確認する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

## (3) 用法・用量について

小児に対する用法・用量について、以下の 1) ～3) に示す機構の判断は、専門委員より支持された。

### 1) 体重 30kg を区切りとして用法・用量を設定することについて

機構は、小児臨床薬理試験成績より、小児患者に対しては体重によらず 1 回あたり 37.5mg を投与することで概ね十分な胃酸分泌抑制効果が得られる可能性はあると考える。一方、成人

では血漿中本薬濃度と胃内 pH の推移に相関関係が認められていること、潰瘍の治癒率と酸分泌抑制作用の持続時間との関連が示唆されていることを踏まえると、小児患者と成人の本薬の AUC を比較することにより本薬の薬力学的効果を推察するとの申請者の説明は受容可能と考えた。さらに、小児一般臨床試験において、安全性上特段の問題は認められていない。以上より、小児における本薬の用法・用量を、小児一般臨床試験に準じて、体重 30kg 未満の患者には本薬 37.5mg、体重 30kg 以上の患者には本薬 75mg を 1 日 2 回経口投与と設定することは許容可能であると考えた。

## 2) 小児の年齢下限の設定について

機構は、臨床現場では医師の判断の元で患者の状態に応じて本薬が使用されることを考慮すると、用法・用量には小児としての年齢下限を取って明記せず、添付文書の【臨床成績】の項で、小児一般臨床試験で本薬が投与された患者の年齢と体重の分布を情報提供することにより小児に対する投与に際して大きな問題が生じる可能性は低いと考えた。これに対し専門委員より、投与対象は原則 6 歳以上とするべきとの意見が出され、機構は、この点について低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対する安全性は確立していないことについて情報提供することで対応可能であると判断した。

## 3) 1 回 150mg 投与の是非について

機構は、現行の成人を対象とした用法・用量では、1 回 150mg の投与が可能とされているが、小児に 1 回あたり 150mg を投与した際の情報は使用成績調査における少数例に限られること、また、1 回 150mg を投与したときの薬物動態、薬力学的効果及び有効性に関する情報は得られていないことから、小児において 1 回 150mg 投与の用法を設定することは困難であると考えた。

以上、1) ～3) より、機構は、本薬の小児の【用法・用量】を以下のように整備することが適切であると考え、申請者に対応を求めたところ、申請者は適切に対応したため、機構はこれを了承した。

### 【用法・用量】

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

通常、小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として、体重 30kg 未満では 1 回 37.5mg を、体重 30kg 以上では 1 回 75mg を 1 日 2 回（朝食後、就寝前又は夕食後）経口投与する。

### 麻酔前投薬

通常、小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として、体重 30kg 未満では 1 回 37.5mg を、体重 30kg 以上では 1 回 75mg を手術前日就寝前及び手術当日麻酔導入 2 時間前の 2 回経口投与する。



下記疾患の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善

急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期

通常、小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として、体重 30kg 未満では 1 回 37.5mg を、  
体重 30kg 以上では 1 回 75mg を 1 日 1 回（就寝前又は夕食後）経口投与する。

（追加分のみ記載）

#### （4）製造販売後調査等について

申請者より提示された表 9 に示す製造販売後調査計画の骨子（案）について、機構は、提示された調査項目の他に、1）吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群の患者に投与された場合の安全性及び有効性、2）麻酔前投薬として使用された場合の用法・用量、安全性及び有効性についても情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断に対し、専門委員から、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群では小児症例の集積が非常に困難であること、麻酔前投薬における有効性は何を以て評価するのかが不明確であること、慢性胃炎の急性増悪は疾患の定義が明確ではないことから、十分な情報収集ができるか懸念され、評価可能な疾患に対して安全性及び有効性を確認することが重要である、との意見が出された。

機構は、上記の専門委員からの意見に対し、小児において、吻合部潰瘍又は Zollinger-Ellison 症候群の患者は非常に少ないことは理解しているものの、症例が集積された場合には、情報を集積できるようにしておく必要があると考えること、麻酔前投薬として本薬を使用する目的は、嚥下性肺炎の予防であるため、嚥下性肺炎の発現の有無を確認できるようにしておくこと、現在の医療現場では、慢性的な上腹部症状については慢性胃炎と診断されることがあると考えられることから、診断根拠も含め、確認しておくことが必要と考えた。

機構は、以上の点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、申請者は、表 10 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 10 特定使用成績調査計画骨子（案）＞

目 的	日常診療の使用実態下における小児に関する本薬の安全性、有効性の把握
調査実施期間	3 年間（登録期間 2 年 6 ヶ月間）
予定症例数	300 例
対象患者	・ 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群 ・ 急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫） ・ 麻酔前投薬
観察期間	・ 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群：8 週間 ・ 急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期の胃粘膜病変：2 週間 ・ 麻酔前投薬：2 日間
主な調査項目	・ 患者背景（性別、年齢、合併症等） ・ 本薬及び併用薬の投与状況 ・ 有効性（自覚症状、内視鏡所見、麻酔前投薬として使用された場合は嚥下性肺炎の有無） ・ 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（5.3.3.2-1：試験番号 AKP-004/1-B、5.3.4.2-1：試験番号 AKP-004/1-C 及び 5.3.5.2-1：試験番号 AKP-004/3-A）に対して GCP 実地調査を実施した。一部の治験実施医療機関において、治験への参加を前提として同意取得前に併用薬が中止されていた事例が認められた。また、治験依頼者において、上記の事例に対し手順書に従ったモニタリングが実施されていなかったこと、治験責任医師等が被験者の適格性を適切に判断できる治験実施計画とすべきであったこと、治験薬の被包（PTP 包装）へ予定される販売名が記載されていたことが認められたが、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。本薬は小児に対する用法・用量を追加する新用量医薬品に該当することから、再審査期間は4年とすることが適当と判断する。

[効能・効果]	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群、逆流性食道炎、 麻酔前投薬 下記疾患の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善 急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期
[用法・用量]	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎 通常、成人には <u>ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩</u> として1回75mgを1日2回（朝食後、就寝前又は夕食後）経口投与する。また、1回150mgを1日1回（就寝前）経口投与することもできる。 <u>通常、小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として、体重30kg未満では1回37.5mgを、体重30kg以上では1回75mgを1日2回（朝食後、就寝前又は夕食後）経口投与する。</u> なお、年齢、症状により適宜増減する。  Zollinger-Ellison 症候群 通常、成人には <u>ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩</u> として1回75mgを1日2回（朝食後、就寝前又は夕食後）経口投与する。 <u>通常、小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として、体重30kg未満では1回37.5mgを、体重30kg以上では1回75mgを1日2回（朝食後、就寝前又は夕食後）経口投与する。</u> なお、年齢、症状により適宜増減する。

#### 麻酔前投薬

通常、成人にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として1回75mgを手術前日就寝前及び手術当日麻酔導入2時間前の2回経口投与する。また、1回150mgを手術前日就寝前に1回経口投与することもできる。

通常、小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として、体重30kg未満では1回37.5mgを、体重30kg以上では1回75mgを手術前日就寝前及び手術当日麻酔導入2時間前の2回経口投与する。

下記疾患の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善

急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期

通常、成人にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として1回75mgを1日1回（就寝前又は夕食後）経口投与する。

通常、小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として、体重30kg未満では1回37.5mgを、体重30kg以上では1回75mgを1日1回（就寝前又は夕食後）経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

（下線部追加、変更）