

アルタットカプセル 37.5

アルタットカプセル 75

(治験コード : AKP-004)

CTD 第 1 部

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

あすか製薬株式会社

略号一覧表

略号	省略しない形（英語表記）	省略しない形（日本語表記）
AUC	Area under Time Curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
C _{max}	Maximum Concentration	最高血漿中濃度
C _{trough}	Trough Concentration	定常状態における最低血漿中濃度
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
H ₂ ブロッカー	Histamine H ₂ receptor antagonist	ヒスタミンH ₂ 受容体拮抗剤
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態学
PPI	Proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害剤

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	4
1.5.1 起原又は発見の経緯	4
1.5.2 開発の経緯	8
1.5.2.1 本剤開発の経緯（既承認分）	8
1.5.2.2 小児における開発の経緯	10
1.5.3 参考文献	16

表

表 1.5-1. アルタット [®] カプセルのこれまでの承認状況	4
表 1.5-2. アルタット [®] カプセルの臨床データパッケージ（既承認分）	10

図

図 1.5-1. アルタット [®] カプセルの開発の経緯（既承認分）	9
図 1.5-2. ロキサチジンカプセルの小児における開発の経緯図	12

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩は、あすか製薬株式会社（旧帝国臓器製薬株式会社）が独自に開発したヒスタミン H_2 受容体拮抗剤（ H_2 ブロッカー）であり、胃の壁細胞に局在するヒスタミン H_2 受容体を競合的に阻害することで強力かつ持続的な胃酸分泌抑制作用を示す。

本化合物を有効成分とする 75 mg経口剤（アルタット[®]カプセル 75）は、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の効能・効果で 1986 年 7 月に、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）の改善の効能・効果で 1993 年 6 月に製造承認を取得している。その後、1995 年 1 月に 75 mg注射剤（アルタット[®]注 75）、1998 年 2 月に半量の 37.5 mg経口剤（アルタット[®]カプセル 37.5）の製造承認を取得している。本剤は初発売以来 20 年以上にわたり医療用医薬品として酸関連疾患の治療に広く使用されて高い有効性と安全性が確認されており、2005 年 2 月には一般用医薬品としての承認も取得している。

アルタット[®]カプセルのこれまでの承認状況を表 1.5-1に示す。

表 1.5-1. アルタット[®]カプセルのこれまでの承認状況

	販売名	効能・効果	承認年月
医療用 医薬品	アルタット [®] カプセル 75 (75 mg 経口剤)	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	1986 年 7 月
		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）の改善	1993 年 6 月
	アルタット [®] カプセル 37.5 (37.5 mg 経口剤)	(カプセル 75 と同じ)	1998 年 2 月
一般用 医薬品	アルタット [®] A、イノセアワン ブロック (75 mg 経口剤)	胃痛、胸やけ、もたれ、むかつき	2005 年 2 月

本剤の主な適応である胃・十二指腸潰瘍の発生には多くの因子が関与していることが明らかになってきたが、その主な成因の一つは胃酸であると考えられている。急性胃炎及び慢性胃炎の急性増悪も消化性潰瘍と類似した機序で発生すると考えられているが、潰瘍が粘膜筋板まで達する組織欠損であるのに対し、胃炎は粘膜層にとどまる組織傷害である。また、吻合部潰瘍は胃腸吻合術、胃切除術の吻合部の粘膜が胃酸にさらされることにより生ずる消化性潰瘍であり、Zollinger-Ellison 症候群はガストリン産生腫瘍による胃酸の分泌亢進により生ずる多発性難治性の胃・十二指腸潰瘍を主徴とする疾患である。一方、逆流性食道炎は胃酸が食道内に逆流することにより食道に炎症を起こす疾患であり、全身麻酔下の手術時に発症することがある嚥下性肺炎

は胃酸の気管内逆流により惹起される疾患である。これらの疾患に対し、本剤は胃酸分泌を強力に抑制することにより、治癒効果を示す。

H₂ブロッカーの適応症のうち、胃潰瘍の治療法に関してはEBMに基づく胃潰瘍診療ガイドライン第2版（2007年）¹⁾が制定されている。初期治療での非除菌治療（*Helicobacter pylori*除菌によらない方法）では、第一選択薬としてプロトンポンプ阻害剤（PPI）が推奨されているが、PPIには8週間の投与制限があるため使用上の制約がある。そして、PPIが投与できない症例に対してはH₂ブロッカーの投与が推奨されている。また、非除菌治療による胃潰瘍治癒例に対しては維持療法が勧められているが、PPIには保険で投与期間の制限があることから、H₂ブロッカーの半量投与が主流となっている。非除菌治療においては、シメチジン、ラニチジン塩酸塩、ファモチジン、ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩、ニザチジン、ラフチジンいずれかの投与が推奨されており、維持療法における再発抑制についてはラフチジンを除く前述の各H₂ブロッカーでエビデンスが認められている。このように、H₂ブロッカーは*Helicobacter pylori*除菌によらない潰瘍の治療において不可欠な薬剤であり、ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩を有効成分とするアルタット®カプセルは潰瘍治療において重要な役割を果たしていると考えられる。

本剤の主な適応症について、小児患者に関する疫学を以下に記載する。

（1）消化性潰瘍（胃潰瘍、十二指腸潰瘍）

小児の消化性潰瘍は成人と同様に、部位別に胃潰瘍と十二指腸潰瘍に大別される。胃潰瘍と十二指腸潰瘍はいずれも男児に多く、十二指腸潰瘍の発生頻度は胃潰瘍の2～5倍程度高い¹²⁾。*Helicobacter pylori*の関与は胃潰瘍で約40%、十二指腸潰瘍で80%前後と推測されている¹²⁾。

胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の小児患者の平均年齢は、それぞれ8～12歳及び10～13歳と報告されている¹²⁾。0～14歳の小児患者数は、1980～1988年の9年間で、胃潰瘍479人、十二指腸潰瘍747人及び胃・十二指腸併存潰瘍12人との報告がある¹³⁾。別の報告では、1980年代から20年間の全国主要施設統計における潰瘍の発見率は全内視鏡施行例の8.2%であり、1990年代には*Helicobacter pylori*感染率の低下によると推察される消化性潰瘍の減少が認められた¹²⁾。

主な臨床症状は胃潰瘍、十二指腸潰瘍共に、腹痛、吐下血である。胃潰瘍と比較して、十二指腸潰瘍では貧血も高頻度に認められる¹²⁾。一般的な治療法としては、攻撃因子抑制薬（PPI、H₂ブロッカー）、粘膜防御因子増強薬、内視鏡的止血術、内視鏡的狭窄拡張術、消化管穿孔や内科的治療抵抗性の出血に対する外科療法などがある¹⁴⁾。*Helicobacter pylori*陽性潰瘍の場合は、除菌治療を行う¹⁵⁾。

（2）吻合部潰瘍

本潰瘍は、手術後数年で発症する¹⁶⁾。幽門側胃切除後の吻合部潰瘍の頻度は5%未満とされている¹⁷⁾。

小児の吻合部潰瘍は、文献的には 8 及び 10 歳の発症例が見受けられ、臨床症状としては吐血、タール便、貧血等が報告されている^{16,18)}。

一般的に吻合部潰瘍の治療は、保存的治療と手術的治療に大別される。保存的治療は制酸剤、粘膜保護剤の使用が中心になる。消化管内容の停滞が問題になる場合は、浣腸や減圧などの管理が重要である。手術的治療は難治例に行われるが、手術後の再発例が多い¹⁸⁾。

(3) Zollinger-Ellison 症候群

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・びらんを招来する病態をいう¹⁹⁾。本症に特徴的な症状はないが、初発症状は上腹部痛が多く、吐下血も見られる。潰瘍は十二指腸に好発し、胃や空腸にも発生しうる。また、水様性下痢や吸収不良を呈する¹⁹⁾。Gastrinoma の 60～90% は悪性といわれている²⁰⁾。

Zollinger-Ellison 症候群の大部分は 30～50 歳で診断される²¹⁾。好発年齢は特にないといわれるが、岸本ら²²⁾の集計によると 40 歳代にもっとも多く、平均年齢は 46 歳である。男女比は 1.0 : 0.7 とほぼ同じ頻度である。初発年齢は、欧米・本邦共に最若年症例は 7 歳で、最高年齢は欧米で 90 歳、本邦では 77 歳である²⁰⁾。15 歳以下の報告例は少なく、本邦での 1989 年における調査では 7 例であった²³⁾。罹患率は、消化性潰瘍患者の 0.1～1% と報告されている²¹⁾。

胃酸分泌過多は H₂ ブロッカーや PPI でコントロールできる。しかし、Zollinger-Ellison 症候群は悪性の頻度が高く、肝転移のない散在性の症例では、腫瘍の完全切除が治療の最終目標になる^{20,21)}。ただし、gastrinoma の増殖・進展は一般に緩徐であり、積極切除が奏効する反面、再発や転移などを来していても H₂ ブロッカーや 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²⁰⁾。

(4) 逆流性食道炎

逆流性食道炎は、胃食道逆流現象 (GER) に伴って生じる食道の炎症で、胃食道逆流症 (GERD) の一つである。新生児、乳児期には GER は生理的に見られ、多くは自然軽快するが、頻繁で長時間にわたる GER は食道炎を来す。乳児では、不眠、不機嫌、体重増加不良を呈し、幼児及び学童では成人と同様に胸の痛みや上腹部痛を訴える。本邦における小児 GERD の自然史及び有病率の詳細は不明である。逆流性食道炎は食道内視鏡所見と生検により診断されるが、食道 pH モニタリング所見は食道炎の程度と相関する。治療は、食事内容や体位の工夫と酸分泌抑制剤投与などの内科的治療がまず選択され、最終手段として Nissen 噴門形成術が標準的に行われる²⁴⁾。

(5) 麻酔前投薬

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、強力な胃酸分泌抑制作用を有するH₂ブロッカーが麻酔前投与薬として使用されており、多くの報告がなされているが、小児における情報は少ない。Olssonらは185,358例の全身麻酔症例について検討し、嚥下性肺炎が2,131人に1例の割合で発生し、年齢別では0～9歳の小児に多く、緩徐導入を行うことに原因があると報告しており²⁵⁾、マスクホールドによる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²⁶⁾と考えられる。小児は体重あたりの胃液量、酸度とも成人より高いとの報告もあり²⁷⁾、胃内容を誤嚥した場合のリスクは高いと考えられる。

(6) 胃炎

一般に胃炎は、急性胃炎と慢性胃炎に分類され、これには臨床的、内視鏡的及び組織学的な概念がある。小児の胃炎の原因としては、薬剤（ステロイド、非ステロイド性抗炎症薬）、腐食性化学物質、食物（アレルギー性胃腸症）、感染症（アニサキス、サイトメガロウイルス、*Helicobacter pylori*）、免疫異常（好酸球性胃腸炎、Ménétrier病）及びストレスなどが挙げられる。成人の場合と同様に、小児でも*Helicobacter pylori*の感染が慢性胃炎の病原因子の一つと考えられており、感染は胃炎患者の15～20%に見られるが、リンパ濾胞形成を呈する結節状胃炎が特徴的であり、半数以上に観察される。また、薬剤やストレスによる二次性胃炎、食物抗原によるアレルギー性胃腸症及び好酸球性胃腸炎がまれに見られる¹²⁾。

急性胃炎の原因としては、ステロイドやアスピリンなどの非ステロイド性抗炎症薬によるものが比較的多く見られる。内視鏡所見では、発赤、びらん、浮腫、出血などが観察される。突発する胃症状（悪心、嘔吐、出血など）を伴い、内視鏡的に広範囲のびらん、出血や潰瘍形成を伴う多彩な急性胃病変は急性胃粘膜病変と呼ばれている。*Helicobacter pylori*の急性感染は急性胃粘膜病変として発症することもある¹²⁾。

小児の慢性胃炎については、*Helicobacter pylori*胃炎では、上述のように結節状胃炎を特徴とする。慢性化すると汎発性胃炎となっている例が多く、わが国の多施設調査では胃がんの母体といわれる上皮化生を見ることは少ないが、萎縮性胃炎を惹起しやすいことが懸念されている。好酸球性胃腸炎は末梢血の好酸球増多と共に、主に胃や小腸の粘膜組織中に好酸球の浸潤が見られる。特定の食物摂取に誘発されて生じる場合があり、好発年齢は幼児期から学童期である¹²⁾。

治療にはH₂ブロッカーあるいはPPIを用いる。疼痛が強い場合には抗コリン薬等を併用することもある。慢性、再発性で他に明らかな誘因のない場合は*Helicobacter pylori*感染が原因である可能性が最も高い²⁸⁾。*Helicobacter 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などに配慮が必要とされている²⁹⁾。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 本剤開発の経緯（既承認分）

アルタット[®]カプセルのこれまでの開発の経緯及び臨床データパッケージを図 1.5-1及び表 1.5-2に示す。

1980 年の開発開始から 2005 年の一般用医薬品としての承認取得までの間に、多くの臨床試験において本剤の有効性と安全性が確認されている。

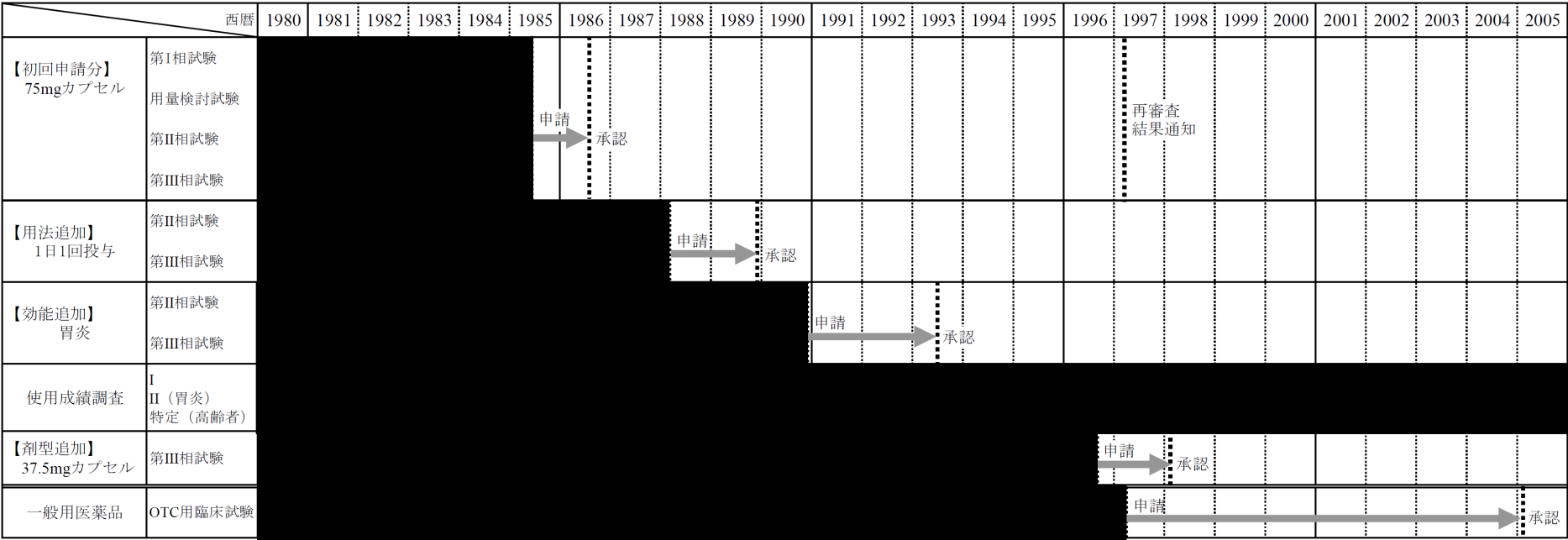


図 1.5-1. アルタット®カプセルの開発の経緯（既承認分）

表 1.5-2. アルタット®カプセルの臨床データパッケージ（既承認分）

	臨床試験の種別	
【1. 初回申請分】 75 mg カプセル	第 I 相試験	単一用量・1 日用量・長期連用（7 日間・56 日間）
	用量検討試験	臨床薬理試験（基礎分泌抑制・刺激分泌抑制・夜間分泌抑制）
	第 II 相試験	比較試験（2 用量・3 用量・高用量）
	第 III 相試験	二重盲検試験 一般臨床試験（対象疾患 6 種：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）
【2. 用法追加】 1 日 1 回投与	第 II 相試験	1 日投与回（1 回・2 回）
	第 III 相試験	一般臨床試験（対象疾患 3 種：胃潰瘍・十二指腸潰瘍・逆流性食道炎）
		比較試験（対象疾患 4 種：胃潰瘍・十二指腸潰瘍・逆流性食道炎・麻酔前投薬）
【3. 効能追加】 胃炎	第 II 相試験	（3 用量：37.5/75/150 mg）1 日 1 回就寝前投与
	第 III 相試験	比較試験
		一般臨床試験（就寝前・夕食後）
【4. 剤型追加】 37.5 mg カプセル	第 III 相試験	一般臨床試験（慢性腎不全）
		一般臨床試験〔（胃潰瘍・十二指腸潰瘍），急性胃炎〕
【5. 一般用医薬品】 75 mg カプセル	使用成績調査 II（胃炎）の再解析	
	一般用医薬品用臨床試験	
	【3. 効能追加】（胃炎）臨床試験の再解析	

1.5.2.2 小児における開発の経緯

近年、小児用医薬品のドラッグラグが社会的問題となり、適切な小児薬物療法のための環境整備が厚生労働省の小児薬物療法検討会議等で進められている。同会議において検討する薬物の候補（案）として、日本小児栄養消化器肝臓学会からH₂ブロッカー及びPPIの要望が出されているが、本邦ではこれら薬剤の小児における開発は行われていないのが現状である。酸関連疾患を有する国内の小児（0～14歳）患者数は、治療薬の売上げデータから、約18,000人と推定され、これら薬剤の小児に対する適応の追加、用法・用量の設定が待ち望まれている。

H₂ブロッカーであるアルタット®カプセルは、1986年の初発売以来、推定■■■■人の酸関連疾患患者の治療に使用され、高い有効性と安全性が確認されている薬剤である。これまでに実施した製造販売後調査における小児投与例では、長期投与例も含め副作用は認められておらず、また、自発報告でも軽微な内分泌異常（プロラクチン上昇）を発現した1例が報告されているのみであり、成人と同様の有効性と安全性が期待できることから、小児医療の要請に応えるべく小児における開発を検討した。

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²⁾ことから、この年齢以上の小児における効能・効果は、既に承認されている成人と同じで問題ないと考えられたため、今回の開発では、5～14歳の小児の用法・用量設定のための検討を行うこととした。

アルタット®カプセルの薬物動態に関しては以下のような知見が得られている：

- ・ アルタット®カプセルの有効成分であるロキサチジン酢酸エステル塩酸塩は経口投与において 95%以上の吸収率を有する³⁾。
- ・ 血漿中の活性本体であるロキサチジンは主として尿中に排泄（24 時間以内に投与量の 70%以上）され、蓄積性もない⁴⁾。
- ・ ロキサチジンの血漿中からの消失は腎機能（クレアチニンクリアランス）に依存する⁵⁾。
- ・ 健康成人におけるロキサチジンの血清たん白との結合率は約 9%と低い⁶⁾。
- ・ ロキサチジンはヒトCytochrome P450（CYP）の各分子種（CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 及び 3A4）の代謝活性に対して阻害効果を示さない⁷⁾。

これらアルタット®カプセルの薬物動態に関連する知見及び 2 歳以上の小児における体表面積あたりの腎機能（クレアチニンクリアランス）は成人とほぼ同程度である⁸⁾ことから、小児でも成人と同様の薬物動態を示すであろうことが推定された。

以上のような背景より、小児におけるアルタットの用法・用量の設定にあたり、「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」（平成 12 年 12 月 15 日医薬審第 1334 号）を参考に、①小児患者を対象とした薬物動態（PK）試験（個人ごとの各種薬物動態パラメータが算出可能な採血ポイントを設定したフル PK 試験）を実施して成人の薬物動態と比較検討し、更に、②小児患者を対象とした薬力学的（PD）試験（胃内 pH の連続モニタリングによる胃酸分泌の測定）を実施して小児においても成人と同等の薬効を示すことを確認する計画を立てた。

小児 PK 試験、小児 PD 試験及び成人 PK 試験の結果から、体重あたりの投与量により用量設定が可能であることを確認後、小児用量を設定し、小児患者を対象とした一般臨床試験を実施して、反復投与における本剤の有効性及び安全性（薬物動態を含む）を確認することとした。

小児患者を対象とした臨床試験には低年齢の小児にも服用しやすい小型の 5 号カプセル（全長約 11.3 mm）のロキサチジンカプセル 37.5 mg（製品名：アルタット®カプセル 37.5，治験コード：AKP-004，旧治験コード：TZU-0460）を使用し、対象年齢は、同カプセルが服用可能と思われる 5 歳以上 14 歳以下の小児に設定した（小児患者における一般臨床試験は小児 PK 試験の実際の被検者の年齢を反映して 6 歳以上 14 歳以下に設定した）。

以下に今回の小児における開発の経緯図を示す（図 1.5-2）。

種別	試験名	実施時期			CTD 資料 番号
		2008	2009	2010	
測定法 バリデ ーショ ン	ヒト血漿中ロキサチジン濃度測定 法のバリデーション				5.3.1.4-1 評価資料
	ヒト血漿中ロキサチジンの長期保 存安定性試験				5.3.1.4-2 評価資料
臨床 薬物 動態 試験	AKP-004（カプセル剤）の健康成人 男性における薬物動態試験 [AKP-004/1-A]				5.3.3.1-1 評価資料
	AKP-004（カプセル剤）の小児にお ける臨床薬理試験 [AKP-004/1-B]				5.3.3.2-1 評価資料
臨床 薬力学	AKP-004（カプセル剤）の小児にお ける胃酸分泌抑制効果の検討 [AKP-004/1-C]				5.3.4.2-1 評価資料
有効性 及び 安全性 試験	AKP-004（カプセル剤）の小児患者 における一般臨床試験 [AKP-004/3-A]				5.3.5.2-1 評価資料

図 1.5-2. ロキサチジンカプセルの小児における開発の経緯図

1.5.2.2.1 成人を対象とした PK 試験（AKP-004/1-A）

今回、小児薬物動態試験の妥当性の根拠（成人での薬物動態の線形性）及び比較の際の対照データとするため、小児の臨床試験に先立ち、健康成人を対象とした PK 試験を計画した。

成人を対象としたPK試験では、1 群 8 例の健康成人にロキサチジンカプセル 37.5、75 又は 150 mgを単回経口投与した。その結果、血漿中ロキサチジン濃度は用量に依存して増加し、 C_{max} 、 AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ はいずれも、投与量に対し線形であることが確認された。

1.5.2.2.2 小児を対象とした PK 試験（AKP-004/1-B）

健康成人を対象としたPK試験で線形性が確認されたことから、小児PK試験を実施することとした。対象は、アルタット®カプセルの効能・効果に挙げられた疾患を有する又は有する疑いのある 5～14 歳の入院患者で、ロキサチジンカプセル 37.5 mg を 1 カプセル（37.5 mg）又は 2 カプ

セル（75 mg）投与し、経時的な採血により薬物動態パラメータを求めることとした。予期せぬ過剰な血漿中濃度上昇の発生を防ぐために、低用量の 37.5 mg 群の投与を先行して実施し、問題がないことを確認できた時点で 75 mg 群の投与を開始することとした。なお、37.5 mg 群及び 75 mg 群共に、可能な限り対象年齢を網羅できるよう、低年齢（5～9 歳）及び高年齢（10～14 歳）の 2 群を設け、各群 6 例、計 24 例での試験として計画した。

本試験では 6～14 歳の小児患者計 25 名にロキサチジンカプセルを 37.5 mg 又は 75 mg 投与した。健康成人のデータと比べると小児のデータはややばらつきが大きかったものの、 C_{max} 、 AUC_{0-t} は用量依存的に増加し、 T_{max} は同程度であった。また、小児にロキサチジンカプセル 37.5 mg を 1 カプセル（37.5 mg）又は 2 カプセル（75 mg）単回経口投与したときの安全性が確認された。

健康成人及び小児患者のパラメータを併合して検討した結果、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ と体重あたりの投与量（mg/kg）との間には高い相関が認められ、また、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ と体表面積あたりの投与量（mg/m²）の間でも同様の相関が認められたことにより、小児におけるロキサチジンカプセルの薬物動態は、体重及び体表面積換算した場合、成人と類似していることが確認された。

1.5.2.2.3 小児を対象とした PD 試験（AKP-004/1-C）

小児 PD 試験は、ロキサチジンカプセル 37.5 mg を 1 カプセル経口投与した際の胃酸分泌抑制効果を胃内 pH モニタリングにより確認することとした。対象は、5～14 歳の入院又は入院予定のある、逆流性食道炎を有する又は有する疑いのある患者とした。胃及び食道の pH を測定できる 2 チャンネルセンサーを経鼻的に挿入・固定し、最初に非投薬時 24 時間の pH モニタリングを行い、引き続き、夕食後にロキサチジンカプセル 37.5 mg を 1 カプセル投与して、その後の夜間 12 時間の pH モニタリングを行うこととした。主要評価項目は胃における pH 2、pH 3、pH 4、pH 5 及び pH 6 以上の保持時間（ホールディングタイム）とした。

本試験は 6～13 歳の小児患者で実施され、胃内におけるロキサチジンカプセル 37.5 mg 投与期の各 pH ホールディングタイムは、いずれの pH（pH 2～pH 6）においてもコントロール期に比べ有意に増加しており、小児におけるロキサチジンカプセルの胃酸分泌抑制効果が確認された。一般的に胃酸分泌抑制効果の指標とされている pH 3 ホールディングタイム⁹⁾に着目すると、小児患者におけるロキサチジンカプセル 37.5 mg 投与期の平均値は 51.96%（21.1～97.2%）であり、この値は成人にロキサチジンカプセル 75 mg を夕食 1 時間後に 1 回 1 カプセル単回投与したときの平均値として報告されている 36.7%¹⁰⁾ 及び 59.5%¹¹⁾ と同程度であった。

また、同時に測定した食道内 pH については、pH 4 未満の時間率（逆流時間率）が、日本小児消化管機能研究会の「24 時間食道 pH モニタリングのガイドライン」³⁰⁾ が定める胃食道逆流の診断のカットオフ値である 4.0% を超えた症例が 3 例と少なく、統計学的な評価を行うためには十分な症例数ではなかった。しかし、これら 3 症例について個別にロキサチジンカプセルの効果を評価したところ、いずれにおいても胃食道逆流の明らかな抑制が観察された。

本試験において有害事象は発現せず、ロキサチジンカプセル 37.5 mg を単回経口投与したときの安全性が確認された。

1.5.2.2.4 小児患者を対象とした反復投与試験（AKP-004/3-A）

小児反復投与試験では、胃潰瘍、十二指腸潰瘍もしくは逆流性食道炎のいずれかを有する、又は有する疑いと診断され、内科的治療を要する 6～14 歳の小児患者に、ロキサチジンカプセルを体重 30 kg未満では 1 回 37.5 mg、体重 30 kg以上では 1 回 75 mgを 1 日 2 回、原則として 8 週間反復経口投与したときの有効性及び安全性（薬物動態を含む）を検討した。有効性は、治験薬投与開始前に自覚症状又は他覚症状がある者を対象に評価を行った。投与前に自覚症状を有する患者においては自覚症状の改善率及び消失率、並びに他覚症状（親もしくは法的保護者の印象）の改善率を、投与前に他覚症状（心窩部圧痛）を有する患者においては心窩部圧痛の消失率を算出した。安全性の評価項目は有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び血漿中薬物濃度（定常状態における最低血漿中濃度；C_{trough}）とした。

本剤の投与前に酸関連疾患に伴う明確な症状（自覚症状の程度が中等度以上）を有する症例における終了又は中止時の症状別の改善度は、ほとんどの症状において「改善」以上であり、総合判定における改善率は 60%であった。また、自覚症状の程度についても同様の結果で、ほぼ全例で症状の消失が観察された。よって、本剤の小児の酸関連疾患に対する薬効は、成人でのもの（自他覚症状判定における改善率及び自他覚症状の症状別消失率が共におおむね 90%以上）と大きな差異はないと考えられた。

安全性については、重篤な有害事象（ネフローゼ症候群）が 1 例あったが投与前から合併していたものが投与後に再発したものであり、その他の有害事象も含めた 8 例すべてで治験薬との因果関係は「無」と判定されており、副作用は認められなかった。また、その他の安全性評価項目（臨床検査、バイタルサイン）についても臨床問題となる変化は認められなかった。更に、投与 4 週後及び終了又は中止時におけるC_{trough}の結果から、血漿中ロキサチジン濃度は定常状態に達していること、蓄積性は無いことが示された。

1.5.2.2.5 小児臨床試験の結論

単回投与による薬物動態、薬力学及び安全性並びに反復投与による有効性及び安全性（薬物動態を含む）について検討した結果、ロキサチジンカプセルの小児における臨床薬理について以下の結論が得られた。

- 小児患者においては、体重又は体表面積で換算した用量（mg/kg又はmg/m²）を投与することで、成人と同等の血漿中ロキサチジン濃度推移が得られることが示された。また、小児において本剤の反復投与による蓄積は無いものと考えられた。

- ・ 小児患者にロキサチジンカプセルを 37.5 mg 投与したときの胃酸分泌抑制効果は、成人に 75 mg を投与したときの効果とほぼ同程度であり、小児においてもおおむね体重換算の投与量、すなわち血漿中薬物濃度に見合うロキサチジンの薬効が得られていると考えられた。また、同時に測定した食道内 pH において、胃食道逆流と診断できる症例は 3 例と少なく統計学的検討はできなかったが、いずれの例でも本剤による胃食道逆流の明らかな抑制が観察された。
- ・ PK 試験及び PD 試験の結果に基づいて設定した小児用量（体重 30 kg 未満は 1 回 37.5 mg、体重 30 kg 以上は 1 回 75 mg、それぞれ 1 日 2 回投与）で 8 週間の反復投与試験を行い、有効性（自他覚症状への効果）及び安全性（薬物動態を含む）の結果から用量設定が妥当であることを確認した。
- ・ 小児患者を対象とした単回投与の PK 試験及び PD 試験、並びに反復投与試験において、特に問題となる副作用は認められなかった。

以上、6～14 歳の小児においては、体重 30 kg 未満では 1 回あたり 37.5 mg、体重 30 kg 以上では 1 回あたり 75 mg の投与により、成人と同様の薬物動態（血漿中濃度推移）と薬効を得ることができ、その際の安全性も高いことが示された。

1.5.2.2.6 その他

(1) 製造販売後調査

今回実施した小児の各試験で特に問題となる副作用は認められず、また、これまでの製造販売後調査の結果からも、ロキサチジンカプセルの安全性は成人同様、小児でも高いと考えられた。しかしながら、小児の使用経験は十分とは言えないことから、改めて小児臨床のエビデンスを収集し安全性に関する情報を補完することには意味がある。よって、ロキサチジンカプセルの小児用法・用量の承認取得後に製造販売後調査を行うことを計画している。

(2) [REDACTED]

今回の治験においては、参加したいずれの小児患者もカプセル剤服用にあたって特段の困難は生じなかったことから、小児の多くは本剤を服用可能と考えられる。しかし、小児の中にも固形剤の服用に不慣れな者がいること、各種疾患（脳性麻痺等）により嚥下自体が困難でチューブ等による投与が必要な者がいることなどから、あすか製薬株式会社は、[REDACTED]

1.5.3 参考文献

- 1) 胃潰瘍ガイドラインの適用と評価に関する研究班 編. EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドライン 第2版. 東京: じほう; 2007. p.87-100. (CTD 資料番号 5.4.1-1)
- 2) Samra SB, Steven JC. Peptic ulcer disease in children. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia(PA): Saunders Elsevier; 2007. p.1572-5. (CTD 資料番号 5.4.1-2)
- 3) Collins JD, Pidgen AW. Pharmacokinetics of roxatidine in healthy volunteers. Drugs. 1988; 35(Suppl. 3): 41-7. (CTD 資料番号 5.4.1-3)
- 4) 本間 誠次郎, 坪 玲子, 岩村 敏, 川辺 勝弘, 塚本 國雄. H₂受容体拮抗薬, 2-Acetoxy-N-[3-[*m*-(1-piperidinylmethyl)phenoxy]propyl] acetamide hydrochloride (TZU-0460) の体内動態 (第8報) ヒトにおける代謝. 応用薬理. 1985;30(3):555-63. (CTD資料番号 5.4.1-4)
- 5) 高島 利一, 太田 博真, 山本 嘉治, 石田 陽一, 原 博元, 中村 三郎 他. 腎機能障害時における TZU-0460 の生体内動態. 薬理と治療. 1985;13(6):3377-88. (CTD 資料番号 5.4.1-5)
- 6) 坪 玲子, 岩村 敏, 本間 誠次郎, 塚本 國雄, 川辺 勝弘. H₂受容体拮抗薬, 2-Acetoxy-N-[3-[*m*-(1-piperidinylmethyl)phenoxy]propyl] acetamide hydrochloride (TZU-0460) の体内動態 (第3報) —イヌにおける吸収および排泄—. 薬理と治療. 1985;13(3):1435-43. (CTD資料番号 5.4.1-6)
- 7) 代田 和彦, 植田 薫, 藤方 明, 岩村 敏. H₂受容体拮抗剤塩酸ロキサチジンアセタートのヒトCytochrome P450 分子種による薬物代謝に対する阻害効果の検討. 薬理と治療. 2003;31(5):363-6. (CTD資料番号 5.4.1-7)
- 8) Kauffman RE. Chapter 3 Drug action and therapy in the infant and child. In: Yaffe SJ, Aranda JV, editors. Neonatal and Pediatric Pharmacology: Therapeutic Principles in Practice. Third Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.20-31. (CTD 資料番号 5.4.1-8)
- 9) 山形 迪. 胃内 pH 24 時間モニタリング. 消化性潰瘍—臨床と基礎—. 1991;10:47-53. (CTD 資料番号 5.4.1-12)
- 10) 木平 健, 吉田 行雄, 笠野 哲夫, 広瀬 完夫, 佐藤 貴一, 橋本 実 他. 24 時間胃内 pH モニターよりみた roxatidine 用量別酸抑制効果について. 日内会誌. 1989;78(7):968-9. (CTD 資料番号 5.4.1-10)
- 11) 中村 幹, 白井 浩昭. 24 時間胃内 pH モニタリングによる塩酸ロキサチジンアセタート 75 mg の胃酸分泌抑制効果の検討 —昼投与と夜投与の比較—. 薬理と治療. 1997;25(5):1463-9. (CTD 資料番号 5.4.1-11)
- 12) 豊田 茂. 胃炎・消化性潰瘍—小児の特徴と疫学. 小児内科. 2007;39(3):420-3. (CTD 資料番号 5.4.1-22)

- 13) 並木 正義. 子どもの消化性潰瘍. 日本医師会雑誌. 1991;105(9):1476-80. (CTD 資料番号 5.4.1-23)
- 14) 余田 篤. *Helicobacter pylori* 陰性消化性潰瘍. 小児内科. 2007;39(3):431-3. (CTD 資料番号 5.4.1-24)
- 15) 澤田 敦. 小児消化性潰瘍. 日本臨床. 2004;62(3):546-50. (CTD 資料番号 5.4.1-25)
- 16) 大浜 和憲, 下竹 孝志, 石川 暢己, 黒瀬 亮太. 吻合部潰瘍と QOL. 日小外会誌. 2008;44(1):84. (CTD 資料番号 5.4.1-26)
- 17) Hardy JD. Chapter 19 Complications of gastric surgery. In: Hardy JD, editor. Complications in surgery and their management. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 1981. p.478-9. (CTD 資料番号 5.4.1-27)
- 18) 黒田 達夫, 本名 敏郎, 田中 潔, 森川 信行, 北野 良博, 湊本 康史 他. 吻合部潰瘍の病態と治療. 小児外科. 2003;35(12):1499-504. (CTD 資料番号 5.4.1-28)
- 19) 加藤 清一. 小児の症候群 Zollinger-Ellison 症候群. 小児科診療. 2001; 64(増刊):231. (CTD 資料番号 5.4.1-29)
- 20) 鈴木 竜洋, 清水 俊明, 山城 雄一郎. 小児・思春期の Gastrinoma (Zollinger-Ellison 症候群). 小児外科. 2000;32(4):427-30. (CTD 資料番号 5.4.1-30)
- 21) 今村 卓司. Zollinger-Ellison 症候群 (多発性内分泌腺腫症 1 型). 小児科診療. 2009; 72(増刊):298. (CTD 資料番号 5.4.1-31)
- 22) 岸本 真也, 梶山 梧朗, 三好 秋馬. Zollinger-Ellison 症候群, current concepts in Zollinger-Ellison syndrome. 日本臨床. 1993;51(増刊):241-6. (CTD 資料番号 5.4.1-32)
- 23) 桑島 信, 鮎瀬 征夫, 志貴 祐二, 落合 二葉, 三浦 大. 空腸 gastrinoma (Zollinger-Ellison 症候群) の 1 例. 日小児会誌. 1990;94(1):141-4. (CTD 資料番号 5.4.1-33)
- 24) 上野 滋, 幕内 博康, 平川 均, 檜 友也. 逆流性食道炎. 小児科. 2007;48(5):583-9. (CTD 資料番号 5.4.1-34)
- 25) Olsson GL, Hallen B, Hambræus-Jonzon K. Aspiration during anaesthesia: a computer-aided study of 185,358 anaesthetics. Acta Anaesthesiol Scand. 1986 Jan;30(1):84-92. (CTD 資料番号 5.4.1-35)
- 26) 青木 裕司, 智原 栄一, 田中 宏, 細川 豊史, 宮崎 正夫. 小児前投薬におけるラニチジン (ザンタック®) の投与方法の検討. 麻酔. 1990;39(7):877-81. (CTD 資料番号 5.4.1-36)
- 27) Manchikanti L, Colliver JA, Marrero TC, Roush JR. Assessment of age-related acid aspiration risk factors in pediatric, adult, and geriatric patients. Anesth Analg. 1985 Jan;64(1):11-7. (CTD 資料番号 5.4.1-37)

- 28) 虫明 聡太郎. 胃炎・消化性潰瘍の治療および予防. 小児内科. 2007;39(3):442-4. (CTD 資料番号 5.4.1-38)
- 29) 藤井 徹, 清水 俊明. *Helicobacter pylori* 感染症－小児の特徴. 小児内科. 2007;39(3):445-8. (CTD 資料番号 5.4.1-39)
- 30) 大浜 用克, 鈴木 則夫. 24 時間食道 pH モニタリングのガイドライン－ガイドラインと解説－. 小児外科. 1997;29(10):1255-63. (CTD 資料番号 5.4.1-13)