

審議結果報告書

平成 23 年 5 月 9 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 ネキシウムカプセル10mg、同カプセル20mg

〔一 般 名〕 エソメプラゾールマグネシウム水和物

〔申 請 者〕 アストラゼネカ株式会社

〔申請年月日〕 平成 22 年 7 月 15 日

〔審 議 結 果〕

平成 23 年 4 月 27 日に開催された医薬品第一部会において、本品目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、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

平成 23 年 4 月 12 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]	ネキシウムカプセル 10mg、同カプセル 20mg（ネキシウムカプセル 10、同カプセル 20 から変更）
[一 般 名]	エソメプラゾールマグネシウム水和物
[申 請 者 名]	アストラゼネカ株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 7 月 15 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にエソメプラゾールマグネシウム水和物を 11.1mg 又は 22.3mg（エソメプラゾールとして 10mg 又は 20mg）含有するカプセル剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化学構造]	

分子式 $C_{34}H_{36}N_6O_6S_2Mg \cdot 3H_2O$

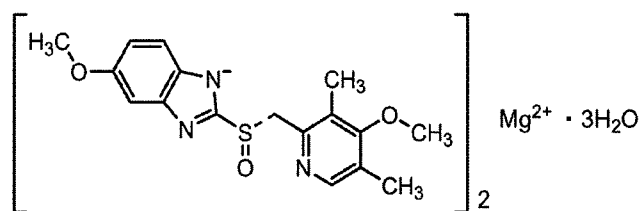
分子量 767.17

化学名

英 名 : Bis{5-methoxy-2-[(S)-(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methanesulfinyl]-1H-benzimidazol-1-yl} monomagnesium trihydrate

日本名 : ビス{5-メトキシ-2-[(S)-(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メタンスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル}一マグネシウム塩 三水和物

構造式



[特 記 事 項]	特になし
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 23 年 4 月 12 日

[販 売 名] ① ネキシウムカプセル 10mg、② 同カプセル 20mg（ネキシウムカプセル 10、同カプセル 20 から変更）
[一 般 名] エソメプラゾールマグネシウム水和物
[申 請 者 名] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 7 月 15 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤について、オメプラゾールの経口製剤において承認されている効能・効果に加えて、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制に係る効能・効果に対する有効性は期待でき、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 ネキシウムカプセル 10mg
胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

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 ネキシウムカプセル 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、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

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

[用法・用量] ① ネキシウムカプセル 10mg
○ 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群
通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与する。

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、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。

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回10～20mgを1日1回経口投与する。

○ 非びらん性胃食道逆流症

通常、成人にはエソメプラゾールとして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。

○ 非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。

○ ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mg、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、成人にはエソメプラゾールとして1回20mg、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 ネキシウムカプセル 20mg

○ 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。

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、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。

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回10～20mgを1日1回経口投与する。

○ 非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。

○ ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mg、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、成人にはエソメプラゾールとして1回20mg、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。

審査報告 (1)

平成 23 年 3 月 7 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ① ネキシウムカプセル 10、② 同カプセル 20、③ 同カプセル 40 (① ネキシウムカプセル 10mg、② 同カプセル 20mg、③ 同カプセル 40mg に変更予定)
- [一 般 名] エソメプラゾールマグネシウム水和物
- [申 請 者 名] アストラゼネカ株式会社
- [申請年月日] ①及び② 平成 22 年 7 月 15 日、③ 平成 22 年 9 月 7 日
- [剤形・含量] 1 カプセル中にエソメプラゾールマグネシウム水和物を 11.1mg、22.3mg 又は 44.5mg (エソメプラゾールとして 10mg、20mg 又は 40mg) 含有するカプセル剤
- [申請時効能・効果] ① 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群、非ステロイド性消炎鎮痛剤投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症抑制
- 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 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、非ステロイド性消炎鎮痛剤投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症抑制
- 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
- ③ 逆流性食道炎
- [申請時用法・用量] ① 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群
通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 日 1 回 20mg を経口投与する。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、成人にはエソメプラゾールとして 1 日 1 回 20mg を経口投与する。なお、病状により 1 日 1 回 40mg を経口投与することができ

る。また、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10～20mgを経口投与する。

非びらん性胃食道逆流症

通常、成人にはエソメプラゾールとして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。

非ステロイド性消炎鎮痛剤投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして1日1回20mgを経口投与する。

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mg、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、成人にはエソメプラゾールとして1回20mg、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 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群

通常、成人にはエソメプラゾールとして1日1回20mgを経口投与する。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、成人にはエソメプラゾールとして1日1回20mgを経口投与する。なお、病状により1日1回40mgを経口投与することができる。また、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10～20mgを経口投与する。

非ステロイド性消炎鎮痛剤投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして1日1回20mgを経口投与する。

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mg、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、成人にはエソメプラゾールとして1回20mg、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。

③ 逆流性食道炎

通常、成人にはエソメプラゾールとして1日1回20mgを経口投与する。なお、病状により1日1回40mgを経口投与することができる。また、通常、8週間までの投与とする。

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

エソメプラゾールマグネシウム水和物（以下、「本薬」）は、AstraZeneca R&D Mölndal（スウェーデン）が開発した、ラセミ体であるオメプラゾール（以下、「OPZ」）の一方の光学異性体（S体）を含有するプロトンポンプ阻害剤（以下、「PPI」）である。OPZは、本邦では1991年1月に胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎（以下、「RE」）及び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REの維持療法に係る用法・用量、非びらん性胃食道逆流症（以下、「NERD」）、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・効果がそれぞれ承認されている。

OPZを含むPPIは消化性潰瘍の治療に対して高い効果を示し汎用されているが、RE等の患者の一部では、OPZを含むPPIの通常用法・用量に基づく治療では治癒が得られにくいことが臨

床現場において知られており、より持続した胃酸分泌抑制作用等による、治療成績の向上が期待されている。また、胃潰瘍、十二指腸潰瘍については、特に近年、関節リウマチ、変形性関節症等の患者において炎症症状や疼痛の軽減を目的として広く用いられている非ステロイド性抗炎症薬（以下、「NSAID」）に起因するものが問題とされている。NSAID 投与中に発症した消化性潰瘍（以下、「NSAID 潰瘍」）の治療については、「EBM に基づく胃潰瘍診療ガイドライン 第2版」（胃潰瘍ガイドラインの適用と評価に関する研究班 編; 2007（以下、「胃潰瘍診療ガイドライン」））及び消化性潰瘍診療ガイドライン（日本消化器病学会 編; 2009）において、NSAID の投与を中止し通常の潰瘍治療を行うことが第一選択とされている。しかし、NSAID の投与中止は疼痛による QOL の著しい低下を招くおそれがあること、また、NSAID の鎮痛作用のため消化性潰瘍が発生しても自覚症状に乏しく、無症状のうちに消化性潰瘍が進行し、出血や穿孔のような重篤な状態に至る危険性があることから、潰瘍発症後の治療のみならず、NSAID の投与を継続しつつ消化性潰瘍の発症を防ぐことが临床上重要である旨が言及されている。

一方、OPZ の代謝には CYP2C19 が主に関与しているが、CYP2C19 には遺伝子多型が知られており、遺伝子型により血中濃度が異なることが知られている。申請者は、OPZ の光学異性体のうち、対掌体である R 体と比べて本薬では代謝における CYP2C19 の遺伝子多型の影響がより小さいことから、本薬では OPZ よりも安定した薬物動態と臨床効果が期待できると考え、OPZ と同様の臨床効果、さらに、通常用法・用量の PPI では治癒しない RE 患者に対する治療成績の向上と、「NSAID 潰瘍の発症抑制」に対する効能・効果の取得を目指して、本薬の国内開発を行った。

本薬は、2000 年 3 月にスウェーデンで承認された後、2011 年 1 月現在、米国を含む世界 120 カ国以上で承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬であるエソメプラゾールマグネシウム水和物は、三水和物であり、白色～ごくうすい灰色又はごくうすい黄色の結晶性の粉末である。その化学構造は、元素分析、質量スペクトル、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）、紫外吸収スペクトル（以下、「UV」）、旋光度、光学異性体純度（液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、X 線結晶構造解析及び核磁気共鳴スペクトル（ $^1\text{H-NMR}$ 及び $^{13}\text{C-NMR}$ ）により確認されている。

2) 製造

原薬は [] で製造される。製造方法は、[] [] を出発物質とし、第一工程（[] の []）、第二工程（[] の []）、第三工程（[] の []）、第四工程（エソメプラゾールマグネシウム水和物の合成）、第五工程（包装、表示、保管、試験）から成り、第 [] 工程が重

■工程及び第■工程が重要工程とされている。工程内試験として、第■工程では■及び■、第■工程及び第■工程では■、第■工程では■（■）（以下、■）が、第■工程では■が管理されている。

3) 製剤の管理

規格及び試験方法として、含量、性状（目視）、確認試験（HPLC）、純度試験（類縁物質（HPLC））、製剤均一性（質量偏差試験）、溶出性及び定量法（HPLC）が設定されている。確認試験、純度試験（類縁物質）及び定量法（HPLC）は、第■工程における■の確認試験（HPLC）、純度試験（類縁物質（HPLC））及び定量法（リアルタイムリリース試験（以下、「RTRT」））により代替することができる。定量法（RTRT）では、■で得られたエソメプラゾール含量及び■を用いて、表示量に対するエソメプラゾールの量（%）を求める。

4) 安定性

安定性試験は、実生産規模を反映したスケールの3ロットについて実施されている。保存条件及び測定項目は表2のとおりである。長期保存試験及び中間的試験ではブラケットティング法及びマトリキシング法が、加速試験ではブラケットティング法が適用されている。

＜表2 安定性試験における保存条件及び測定項目＞

試験		温度	湿度	保存形態	保存期間	測定項目
長期保存試験		25℃	60%RH	PP ブリスター	24 ヶ月 (36 ヶ月まで継続中)	外観、含量、純度試験（類縁物質）、 溶出性、エナンチオマー ^{a)} 、 微生物限度試験 ^{b)}
				HDPE ボトル		
中間的試験		30℃	65%RH	PP ブリスター	12 ヶ月	外観、含量、純度試験（類縁物質）、 溶出性
加速試験		40℃	75%RH	PP ブリスター	6 ヶ月	外観、含量、純度試験（類縁物質）、 溶出性
				HDPE ボトル		
苛酷試験	光	—	—	無包装	総照度 120 万 lx・hr 総近紫外放射 エネルギー 200W・h/m ²	外観、含量、純度試験（類縁物質）、 溶出性、エナンチオマー
	無包装	30℃	75%RH	無包装	2 ヶ月	外観、含量、純度試験（類縁物質）、 溶出性、崩壊性

PP：ポリプロピレン、HDPE：高密度ポリエチレン、■

a) エナンチオマーは PP ブリスター包装品のみ 12 ヶ月後及び 24 ヶ月後に実施しており、36 ヶ月後に実施する予定

b) 36 ヶ月後に実施する予定

長期保存試験では、PP ブリスター包装品、■包装品及び HDPE ボトル包装品で 24 ヶ月までに類縁物質のわずかな増加が認められた。■

■包装品では ■ ヶ月までに■。

加速試験では、PP ブリスター包装品（10mg 及び 40mg カプセル）及び■包装品 ■mg ■で類縁物質の増加及び溶出性の低下が認められたため、PP ブリスター包装品（10mg 及び 40mg カプセル）及び■包装品 ■mg ■について中間的試験（30℃/65%RH、12 ヶ月）が実施された。

中間的試験では、PP ブリスター包装品及び [] 包装品で類縁物質のわずかな増加が認められたが、その他の測定項目で経時的変化は認められなかった。

苛酷試験（光）及び苛酷試験（無包装）では、各測定項目に変化は認められなかった。

以上の結果から、製剤の有効期間は、室温保存で 24 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続中である（20 [] 年 [] 月終了予定）。

<審査の概略>

(1) 原薬について

機構は、提出された資料より原薬の品質は製造工程及び品質管理において適切に管理されていると判断した。

(2) 製剤について

1) 純度試験（類縁物質）について

申請者は、[] 工程は最終製品の分解生成物の生成に寄与しないことから、出荷時試験としては、最終製品の純度試験（類縁物質）を第 [] 工程（[] 工程）で得られた [] の純度試験（類縁物質）で代替することは可能であると説明している。

機構は、申請者より提出された最終製品の試験結果及び [] の試験結果を確認し、これを了承した。

2) 定量法（RTRT）について

機構は、定量法として RTRT を採用することとした理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

第 [] 工程（[] 工程）で得られた [] 中のエソメプラゾール含量は均一である。また、

[] 定量値 [] 定量値 [] した結果、[] 中のエソメプラゾール含量に影響しないことを確認している。したがって、出荷時試験として、最終製品の定量試験を [] 工程で得られた [] の定量試験と [] で代替することは可能と考える。

機構は、申請者より提出された、ネキシウムカプセルの含量均一性試験（HPLC）、[] 工程で得られたペレットの含量均一性試験（HPLC）及び [] の試験結果を確認し、回答を了承した。

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) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* 試験

① H^+/K^+ -ATPase に対する活性阻害作用 (4.2.1.1.1 : 試験番号 PH■2693 ; 参考資料)

ウサギ胃粘膜層より調製した酵素を用いて、本薬、OPZ 及び H199/19¹ の H^+/K^+ -ATPase 活性阻害作用が検討された。pH 5.7 において本薬、OPZ 及び H199/19 は 1~32 μ M で H^+/K^+ -ATPase 活性を濃度依存的に阻害し、その IC₅₀ 値はそれぞれ 3.7、5.4 及び 4.4 μ M であった。

② 胃酸産生抑制作用 (4.2.1.1.2 : 試験番号 20■/23919)

ウサギの胃底腺標本において、本薬、OPZ 及び H199/19 は 0.1~10 μ M でヒスタミン 100 μ M による胃酸産生²を濃度依存的に抑制し、その IC₅₀ 値 (平均値 $\pm$ 標準誤差) は、それぞれ 0.36 $\pm$ 0.04、0.33 $\pm$ 0.04 及び 0.32 $\pm$ 0.07 μ M であった。

2) *in vivo* 試験

薬理試験では、特に言及しない限り、OPZ としてナトリウム塩の水和物が、本薬及び H199/19 としてナトリウム塩が用いられ、溶媒は生理食塩液が用いられた。なお、本薬、OPZ 及び H199/19 の投与量はフリー体換算量として、「()」内に併記した。

① 胃瘻ラットにおける胃酸分泌抑制作用 (4.2.1.1.4 : 試験番号 24957;24977:2-3)

カニューレが胃に留置された絶食下の雌性ラット (胃瘻ラット) に溶媒、本薬、OPZ 又は H199/19 が 4.0、7.0 又は 12 μ mol/kg (1.4、2.4 又は 4.1mg/kg) 単回経口投与された。溶媒、本薬、OPZ 又は H199/19 の投与 120 分後から、ペンタガストリン (20nmol/kg $\cdot$ h) 及びカルバコール (110nmol/kg $\cdot$ h) が 150 分間持続皮下投与され、30 分間隔で胃液が採取された。溶媒、本薬、OPZ 及び H199/19 の胃液分泌 (胃液量及び胃酸度) に対する作用は、表 3 のとおりであり、本薬、OPZ 及び H199/19 のいずれにおいても用量依存的な胃酸分泌抑制作用が認められた。

<表 3 胃瘻ラットにおける胃酸分泌抑制作用^{a)}>

	投与量 ^{b)}	胃液量 (mL/h)	胃酸度 ^{c)} (mmol H ⁺ /L)	胃酸分泌量 ^{d)}		
				(μ mol H ⁺ /h)	抑制率 ^{e)}	ED ₅₀ 値 ^{b)}
本薬	溶媒	3.46 $\pm$ 0.17	116 $\pm$ 3	434 $\pm$ 18	—	—
	4.0 μ mol/kg (1.4mg/kg)	3.54 $\pm$ 0.18	110 $\pm$ 3	386 $\pm$ 19	11.1%	— ^{f)}
	7.0 μ mol/kg (2.4mg/kg)	3.19 $\pm$ 0.29	99 $\pm$ 6	321 $\pm$ 35	26.0%	
	12 μ mol/kg (4.1mg/kg)	2.51 $\pm$ 0.18	107 $\pm$ 2	268 $\pm$ 19	38.2%	
OPZ	4.0 μ mol/kg (1.4mg/kg)	3.21 $\pm$ 0.25	107 $\pm$ 5	343 $\pm$ 29	21.0%	7.2 $\pm$ 0.7 μ mol/kg (2.5 $\pm$ 0.2mg/kg)
	7.0 μ mol/kg (2.4mg/kg)	2.00 $\pm$ 0.23	88 $\pm$ 6	199 $\pm$ 27	54.1%	
	12 μ mol/kg (4.1mg/kg)	1.63 $\pm$ 0.35	77 $\pm$ 4	130 $\pm$ 23	70.0%	
H199/19	4.0 μ mol/kg (1.4mg/kg)	2.67 $\pm$ 0.42	103 $\pm$ 5	264 $\pm$ 39	39.2%	5.1 $\pm$ 0.1 μ mol/kg (1.8 $\pm$ 0.03mg/kg)
	7.0 μ mol/kg (2.4mg/kg)	1.84 $\pm$ 0.28	81 $\pm$ 4	154 $\pm$ 25	64.5%	
	12 μ mol/kg (4.1mg/kg)	1.21 $\pm$ 0.22	58 $\pm$ 8	67 $\pm$ 13	84.6%	

n=10、平均値 $\pm$ 標準誤差

a) 溶媒、本薬、OPZ 又は H199/19 投与後 150~270 分の測定値を基に算出

b) () 内：フリー体換算量

c) 採取した胃液を 0.1N NaOH により中和滴定し、測定

d) 胃酸分泌量=胃液量 $\times$ 胃酸度

e) 抑制率=薬物群の胃酸分泌量/溶媒群の胃酸分泌量 $\times$ 100

f) 本薬 12 μ mol/kg 投与時に胃酸分泌量の抑制率が 50%を超えなかったため、算出不能

¹ OPZ の R 体

² ¹⁴C-アミノピリンの取込みを指標に測定 (Acta Physiol Scand 97: 401-414, 1976)

② Heidenhain pouch イヌにおける胃酸分泌抑制作用 (4.2.1.1.5 : 試験番号 24942)

絶食下の雌雄 Heidenhain pouch イヌに溶媒、本薬、OPZ 又は H199/19 が 1.0、2.0 又は 4.0 μ mol/kg (0.35、0.69 又は 1.4mg/kg) 単回経口投与された³。溶媒、本薬、OPZ 又は H199/19 投与の 90 分前からヒスタミン (200~500nmol/kg $\cdot$ h⁴) が 390 分間持続静脈内投与され、30 分間隔で胃液が採取された。本薬、OPZ 及び H199/19 の胃液分泌 (胃液量及び胃酸度) に対する作用は、表 4 のとおりであり、いずれにおいても用量依存的な胃酸分泌抑制作用が認められた。

<表 4 Heidenhain pouch イヌにおける胃酸分泌抑制作用^{a)}>

	投与量 ^{b)}	抑制率 ^{c)}			胃酸分泌量抑制作用の ED ₅₀ 値
		胃液量	胃酸度 ^{d)}	胃酸分泌量 ^{e)}	
本薬	1.0 μ mol/kg (0.35mg/kg)	14.9 $\pm$ 3.9%	3.3 $\pm$ 0.7%	17.5 $\pm$ 4.2%	2.5 $\pm$ 0.1 μ mol/kg (0.86 $\pm$ 0.03mg/kg)
	2.0 μ mol/kg (0.69mg/kg)	33.5 $\pm$ 5.6%	5.9 $\pm$ 1.7%	37.0 $\pm$ 6.2%	
	4.0 μ mol/kg (1.4mg/kg)	60.4 $\pm$ 6.6%	22.5 $\pm$ 5.7%	71.4 $\pm$ 4.8%	
OPZ	1.0 μ mol/kg (0.35mg/kg)	17.6 $\pm$ 3.8%	2.7 $\pm$ 1.1%	19.7 $\pm$ 4.3%	2.9 $\pm$ 0.1 μ mol/kg (1.00 $\pm$ 0.03mg/kg)
	2.0 μ mol/kg (0.69mg/kg)	34.0 $\pm$ 5.9%	6.8 $\pm$ 1.6%	38.0 $\pm$ 6.4%	
	4.0 μ mol/kg (1.4mg/kg)	55.1 $\pm$ 4.0%	14.6 $\pm$ 2.0%	61.2 $\pm$ 4.0%	
H199/19	1.0 μ mol/kg (0.35mg/kg)	12.7 $\pm$ 4.6%	3.0 $\pm$ 0.5%	15.2 $\pm$ 4.7%	2.7 $\pm$ 0.1 μ mol/kg (0.93 $\pm$ 0.03mg/kg)
	2.0 μ mol/kg (0.69mg/kg)	30.6 $\pm$ 4.7%	6.3 $\pm$ 1.3%	34.8 $\pm$ 5.2%	
	4.0 μ mol/kg (1.4mg/kg)	63.4 $\pm$ 4.0%	18.1 $\pm$ 3.4%	68.3 $\pm$ 4.5%	

n=6、平均値 $\pm$ 標準誤差

a) 溶媒、本薬、OPZ 又は H199/19 投与後 120~300 分の測定値を基に算出

b) () 内：フリー体換算量

c) 抑制率=薬物群の胃酸分泌量等/溶媒群の胃酸分泌量等 $\times$ 100

d) 採取した胃液を 0.1N NaOH により中和滴定し、測定

e) 胃酸分泌量=胃液量 $\times$ 胃酸度

(2) 安全性薬理試験

本薬を用いた安全性薬理試験は実施されていない。

<審査の概略>

(1) 本薬の効力を裏付ける試験の成績について

申請者は、本薬、OPZ 及び H199/19 の胃酸分泌抑制作用について、Heidenhain pouch イヌを用いた非臨床薬理試験では効力に違いが認められなかったものの、胃瘻ラットを用いた非臨床薬理試験では違いが認められた理由について、OPZ (オメプラール錠 10、他) の初回承認申請時資料 (1991 年 1 月承認) (以下、「OPZ 初回申請時資料」) も踏まえて、以下のように説明している。

本薬、OPZ 及び H199/19 は、胃壁細胞内分泌細管において光学活性のない同一の活性本体 (スルフェンアミド体) に代謝されること (OPZ 初回申請時資料)、*in vitro* での H⁺/K⁺-ATPase 阻害作用及びウサギ胃底腺における胃酸産生阻害作用は 3 薬剤とも同程度であったことから、壁細胞に移行した後の胃酸分泌抑制作用は 3 薬剤で同じであると考えた。

一方、曝露量について、ラットにおける各薬剤の未変化体の AUC₀₋₄ は概ね用量依存的に増加したが、本薬の AUC₀₋₄ は OPZ 及び H199/19 より低い傾向が認められた (「(ii) 薬物動態

³ 10 剤 13 期クロスオーバー法 (休業期間は 4 日間以上、溶媒は各動物で 4 回投与された)

⁴ 各個体において、最大反応の約 70% の胃酸を分泌させる用量が用いられた

試験成績の概要 <提出された資料の概略> (1) 吸収」の項参照)。これに対し、Heindenhain pouch イヌにおける各薬剤の未変化体の $AUC_{0-\infty}$ は概ね用量依存的に増加し、 $AUC_{0-\infty}$ は 3 薬剤でほぼ同程度であった。

以上から、3 薬剤の薬理作用は質的に同一であり、ラットで認められた胃酸分泌抑制作用の違いには曝露量の違いが寄与している可能性が高いと考えた。

また、申請者は、本薬の効力を裏付ける試験として各種胃酸関連病態モデル及び *H. pylori* 感染モデルを用いた試験を実施しなかった理由について、以下のように説明している。

上述したように、壁細胞に移行した後の胃酸分泌抑制作用は OPZ、H199/19 及び本薬で同じであると考えられること、また、胃瘻ラットを用いた試験において認められた胃酸分泌抑制作用に対する効力の差異は曝露量に起因することが示唆されていることから、薬物動態の差異に基づく作用発現用量に差が生じる可能性はあるものの、OPZ について実施した *in vivo* 試験で認められた薬理作用は総て本薬にも当てはめることができると考え、本薬について改めて試験を実施しなかった。また、OPZ にはプロトンポンプ阻害作用に基づく胃酸分泌抑制作用以外に高い活性を示す副次的な薬理作用は観察されておらず、胃酸関連疾患病態モデルに対する OPZ の予防・治療効果に胃酸分泌抑制以外の機序が関与している可能性は低いと考えている。

H. pylori 除菌療法における OPZ 等の PPI 併用の意義は、主に PPI の胃酸分泌抑制作用による pH 上昇によって抗菌薬の抗菌活性を増強させることにあるため、*in vivo* における曝露量が同じであれば本薬と OPZ の胃酸分泌抑制作用は同様であることが示されていることから、OPZ の試験成績を以て本薬の効力を裏付ける作用を説明することは可能であると考えた。

機構は、以下のように考える。

胃瘻ラットで認められた本薬、OPZ 及び H199/19 の胃酸分泌抑制作用の効力の違いについて申請者は曝露量の差異に基づくものであると説明しているが、当該試験において胃酸分泌抑制作用と薬物動態は異なる個体で測定されており、その相関性は必ずしも明らかになっていないと考える。

しかし、Heindenhain pouch イヌを用いた検討では、同一個体で胃酸分泌抑制作用と薬物動態が検討されており、本薬、OPZ 及び H199/19 を同一用量経口投与したときに同様の曝露量及び胃酸分泌抑制作用が認められていること、本薬の $H^+/K^+-ATPase$ 阻害作用及びウサギ胃底腺における胃酸産生阻害作用は OPZ 及び H199/19 と同程度であること、本薬、OPZ 及び H199/19 は胃壁細胞内分泌細管において光学活性のない同一の活性本体（スルフェンアミド体）に代謝され、作用すると考えられることを踏まえると、ラットで認められた本薬、OPZ 及び H199/19 の胃酸分泌抑制作用の違いには、薬物動態の違いが寄与している可能性があるとする申請者の説明は理解可能であると考える。

また、本薬、OPZ 及び H199/19 は、壁細胞に移行した後は同様に胃酸分泌抑制作用を発現することから、曝露量が同様であれば、OPZ と同様の薬理作用が期待できるとの申請者の考えは理解可能であると考える。

以上から、OPZ について実施された、胃酸分泌抑制作用、各種胃粘膜障害モデル動物に対す

る効果、*H. pylori* 感染モデル動物における OPZ、アモキシシリン水和物（以下、「AMPC」）及びクラリスロマイシン（以下、「CAM」）の 3 剤併用投与による除菌効果を検討した効力を裏付ける試験成績を利用して本薬の有効性を評価することは、許容可能であると考え、OPZ と同様な有効性は期待できると考える。

(2) 本薬の安全性薬理試験を実施しなかった理由について

本薬を用いた安全性薬理試験は実施されておらず、申請者は、その理由について、以下のよう

に説明している。

本薬を含むラセミ体である OPZ の一般薬理試験において、雄性ネコに OPZ 10mg/kg を静脈内投与したときに、アドレナリンによる昇圧作用の増強傾向、降圧作用の抑制傾向が認められ、さらに、雄性ラットに OPZ 10mg/kg 以上を経口投与したときに、尿量並びに Na^+ 、 K^+ 及び Cl^- の排泄増加が認められた（OPZ 初回申請時資料）。また、各種摘出標本を用いた OPZ の *in vitro* 試験では、OPZ 1.0×10^{-4} g/mL において心房収縮増強作用、並びに伏在動脈、回腸、輸精管、胃、気管及び子宮の平滑筋の収縮抑制作用が認められたものの、各種動物に OPZ 100mg/kg を経口投与又は OPZ 10mg/kg を静脈内投与しても、各 *in vitro* 試験成績に対応する臓器の機能も含め、ほとんど作用は認められなかったことから（OPZ 初回申請時資料）、本薬の安全性に問題はないと判断した。

以上から、OPZ の安全性薬理試験成績を以て本薬の安全性は推定できると判断した。

機構は、OPZ の一般薬理試験において、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に関連した大きな問題は認められていないこと（OPZ 初回申請時資料）、また、本薬及び OPZ を用いた毒性試験において、本薬及び OPZ の毒性プロファイルは同等と考えられたこと（「(iii) 毒性試験成績の概要 <審査の概略> (2) 本薬の毒性評価を OPZ の毒性試験データで補完することについて」の項参照）を考慮すると、本薬を用いた安全性薬理試験を改めて実施せずとも、OPZ の安全性薬理試験成績に加えて、その他の安全性情報を併せて評価することで、本薬の中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対する安全性は OPZ と同様と推定することは可能と判断した。なお、OPZ の一般薬理試験における *in vivo* 試験において、心血管系及び泌尿器系にわずかに影響が認められたが、日本人を対象とした本薬の臨床試験において、本薬 40mg 投与時に心血管系及び泌尿器系の重篤な有害事象は確認されていない。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ラット及びイヌに本薬、OPZ 及び H199/19、並びに本薬及び OPZ の ^{14}C 標識体を投与したときの薬物動態、さらに *in vitro* 試験により各動物種及びヒトにおける血漿タンパク結合及び代謝が検討された。本薬、OPZ 及び H199/19 の未変化体及び代謝物の測定には、液体クロマトグラフィー質量分析（以下、「LC-MS」）法又は高速液体クロマトグラフィー紫外吸光光度（以下、「HPLC-UV」）法が用いられ、 ^{14}C 標識体使用時における放射能の測定には液体シンチレーション法が用いられた。また、光学異性化の検討を行った試験では、異性体分離カラムを

使用した HPLC-UV 法が用られた。定量下限値は、光学異性体を分離しない HPLC-UV 法で 25 ~125nmol/L⁵、異性体分離カラムを用いた HPLC-UV 法で 50nmol/L、LC-MS 法で 2.0nmol/L (イヌにおける反復投与後の代謝能を検討した *in vitro* 試験では 50nmol/L) であった。なお、薬物動態試験では、特に言及しない限り、OPZ としてはナトリウム塩の水和物が、本薬及び H199/19 としてはナトリウム塩が用いられ、本薬、OPZ 及び H199/19 の投与量はフリー体換算量として、「()」内に併記した。

(1) 吸収

1) 単回投与試験 (4.2.1.1.4、4.2.1.1.5 及び 4.2.2.2.1 : 試験番号 24957;24977:2-3、24942 及び 4151)

雌ラット、雌雄イヌに本薬、OPZ 又は H199/19 を単回経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。また、雄性ラットに本薬、OPZ 又は H199/19 を単回静脈内投与又は単回十二指腸内投与したときの未変化体の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。

＜表 5 単回経口投与時の未変化体の薬物動態パラメータ＞

		投与量 ^{a)}	C _{max} (μmol/L)	AUC ^{b)} (μmol·h/L)	t _{1/2} ^{c)} (h)	t _{max} (h)
雌ラット	本薬	4μmol/kg (1.4mg/kg)	0.108±0.037	0.025±0.004	1.58±0.74	0.09±0.06
		7μmol/kg (2.4mg/kg)	0.186±0.011	0.066±0.003	1.27±0.26	0.07±0.02
		12μmol/kg (4.1mg/kg)	0.554±0.259	0.113±0.024	1.31±0.22	0.03 ^{d)}
	OPZ	4μmol/kg (1.4mg/kg)	0.621±0.191	0.167±0.058	1.15±0.13	0.07±0.02
		7μmol/kg (2.4mg/kg)	0.673±0.121	0.176±0.021	1.32±0.36	0.07±0.02
		12μmol/kg (4.1mg/kg)	2.17±0.36	0.595±0.082	1.01±0.08	0.08 ^{d)}
	H199/19	4μmol/kg (1.4mg/kg)	0.835±0.230	0.226±0.056	0.64±0.26	0.05±0.02
		7μmol/kg (2.4mg/kg)	2.113±0.347	0.566±0.084	1.00±0.21	0.08 ^{d)}
		12μmol/kg (4.1mg/kg)	2.723±0.117	0.714±0.012	0.60±0.11	0.07±0.02
雄性イヌ ^{e), f)}	本薬	1μmol/kg (0.35mg/kg)	0.268±0.041	0.520±0.079	0.90±0.07	0.50 ^{d)}
		2μmol/kg (0.69mg/kg)	0.532±0.107	1.170±0.243	1.00±0.07	0.50 ^{d)}
		4μmol/kg (1.4mg/kg)	1.067±0.229	2.082±0.386	0.90±0.09	0.33±0.08
	OPZ	1μmol/kg (0.35mg/kg)	0.324±0.088	0.598±0.111	0.99±0.13	0.5±0.14
		2μmol/kg (0.69mg/kg)	0.588±0.113	1.155±0.248	0.95±0.07	0.42±0.08
		4μmol/kg (1.4mg/kg)	1.056±0.256	2.405±0.705	0.94±0.07	0.50 ^{d)}
	H199/19	1μmol/kg (0.35mg/kg)	0.209±0.050	0.472±0.049	1.20±0.22	0.83±0.36
		2μmol/kg (0.69mg/kg)	0.399±0.059	0.918±0.148	0.89±0.07	0.83±0.17
		4μmol/kg (1.4mg/kg)	0.778±0.069	1.810±0.212	0.92±0.07	0.67±0.17
雌性イヌ ^{e), f)}	本薬	1μmol/kg (0.35mg/kg)	0.206±0.059	0.295±0.097	0.97±0.05	0.19±0.06
		2μmol/kg (0.69mg/kg)	0.403±0.046	0.677±0.073	0.78±0.03	0.33±0.08
		4μmol/kg (1.4mg/kg)	0.659±0.166	1.098±0.128	0.71±0.02	0.58±0.22
	OPZ	1μmol/kg (0.35mg/kg)	0.191±0.050	0.346±0.079	0.89±0.06	0.42±0.08
		2μmol/kg (0.69mg/kg)	0.343±0.026	0.624±0.074	0.77±0.03	0.50 ^{d)}
		4μmol/kg (1.4mg/kg)	0.709±0.063	1.395±0.162	0.73±0.03	0.67±0.17
	H199/19	1μmol/kg (0.35mg/kg)	0.170±0.044	0.366±0.120	0.90±0.06	0.75±0.25
		2μmol/kg (0.69mg/kg)	0.327±0.047	0.664±0.090	0.82±0.01	0.50 ^{d)}
		4μmol/kg (1.4mg/kg)	0.800±0.125	1.427±0.293	0.70±0.07	0.33±0.08

平均値±標準誤差、n=3

a) () 内：フリー体換算量

b) ラットは AUC_{0-∞}、イヌは AUC₀₋₄₈

c) ラットでは 2 相性の消失を示し、終末相の t_{1/2} を記載

d) 総ての動物で同一の測定値が得られた

e) Heidenhain porch イヌ

f) 同一個体に各用量の本薬、OPZ 及び H199/19 が少なくとも 4 日間の休薬期間をあげて、順次投与され、薬物動態パラメータが算出された

⁵ 測定に供した試料の量により異なる

＜表 6 雄性ラット単回十二指腸内又は静脈内投与時の未変化体の薬物動態パラメータ＞

	投与量 ^{a)}	十二指腸内投与					静脈内投与			
		C _{max} (μmol/L)	AUC _{0-1h} (μmol·h/L)	t _{1/2} (min)	t _{max} (min)	F (%)	AUC _{0-1h} (μmol·h/L)	t _{1/2} ^{b)} (min)	CL (mL/min/kg)	V _s (L/kg)
本薬	40μmol/kg (14mg/kg)	19.1±3.9	2.8±0.2	9±1	3±1	33±2	9.08±0.93	11±0	75±8	0.8±0.1
OPZ	40μmol/kg (14mg/kg)	21.5±11.6	3.7±1.2	10±2	3±2	39±13	9.25±0.77	12±1	75±7	0.9±0.1
H199/19	40μmol/kg (14mg/kg)	24.9±5.3	4.7±0.7	10±1	2±0	49±6	10.08±1.08	11±1	66±7	0.7±0.1

平均値±標準偏差、n=5

a) () 内：フリー体換算量

b) 静脈内投与では2相性の消失を示し、終末相の t_{1/2} を記載

2) 反復投与試験 (4.2.3.2.2、4.2.3.2.3 及び 4.2.3.2.4 : 試験番号 ■170、■477 及び ■103)

雌雄ラットに本薬、OPZ 又は H199/19 を1日1回1ヵ月間反復経口投与、雌雄ラットに本薬（マグネシウム塩）又は OPZ（フリー体）を1日1回3ヵ月間反復経口投与、並びに雌雄イヌに本薬又は OPZ（いずれもマグネシウム塩）を1日1回3ヵ月間反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは、表7～表9のとおりであった。

＜表 7 ラット1ヵ月間反復経口投与時の本薬の薬物動態パラメータ^{a)}＞

	投与量 ^{b)}		例数/時点	AUC _{0-1h} (μmol·h/L)		
				本薬	OPZ ^{c)}	H199/19
雄	40μmol/kg (14mg/kg)	投与開始日	4	0.0705 [0.0403, 0.122]	—	0.407 [0.32, 0.538]
		投与1ヵ月目	4	0.11 [0.06, 0.20]	—	0.417 [0.223, 0.643]
	130μmol/kg (45mg/kg)	投与開始日	4	0.71 [0.588, 1.40]	—	1.12 [0.253, 2.12]
		投与1ヵ月目	4	0.642 [0.592, 1.56]	—	1.82 [1.00, 2.4]
	400μmol/kg (140mg/kg)	投与開始日	4	3.78 [3.42, 8.43] ^{d)}	6.83 [4.92, 17.2] 9.27 [2.70, 14.0]	9.62 [4.8, 11.8]
		投与1ヵ月目	4	3.03 [1.64, 3.77]	12.2 [6.03, 82.3] 4.60 [3.28, 7.45]	6.73 [5.73, 23.2]
雌	40μmol/kg (14mg/kg)	投与開始日	4	0.110 [0.0547, 3.23]	—	2.72 [1.93, 3.73]
		投与1ヵ月目	4	0.180 [0.092, 0.522]	—	1.35 [0.80, 1.68]
	130μmol/kg (45mg/kg)	投与開始日	4	3.43 [1.15, 6.75]	—	3.77 [2.38, 8.4]
		投与1ヵ月目	4	1.92 [0.728, 2.55]	—	8.38 [4.05, 12.2]
	400μmol/kg (140mg/kg)	投与開始日	4	40.3 [17.2, 60.0]	20.0 [15.5, 65.5] 22.3 [8.52, 44.3]	29.5 [23.7, 54.7]
		投与1ヵ月目	4	10.4 [3.95, 15.3]	33.3 [21.7, 48.7] 21.8 [8.33, 29.0]	27.7 [15.3, 32.5]

中央値 [最小値, 最大値]、—: 実施せず

a) AUC のみ検討された

b) () 内：フリー体換算量

c) OPZ のみフリー体も投与された（上段はナトリウム塩投与時、下段はフリー体投与時）

d) n=3（最初の採血後に1例が死亡した）

＜表 8 ラット3ヵ月間反復経口投与時の本薬の薬物動態パラメータ＞

	投与量 ^{a)}		例数	C _{max} (μmol/L)		AUC _{0-2h} (μmol·h/L) ^{b)}	
				本薬	OPZ	本薬	OPZ
雄	40μmol/kg (14mg/kg)	投与開始日	6	0.336 [0.223, 0.606]	—	NC	—
		投与3ヵ月目	8	0.921 [0.456, 4.74]	—	0.423 [NC, 1.72]	—
	200μmol/kg (69mg/kg)	投与開始日	6	3.53 [2.76, 9.33]	—	1.63 [1.27, 4.77]	—
		投与3ヵ月目	8	10.6 [4.39, 32.7]	—	4.55 [2.32, 14.1]	—
	400μmol/kg (140mg/kg)	投与開始日	6	—	14.2 [8.25, 37.7]	—	7.88 [4.75, 22]
		投与3ヵ月目	8	—	17.9 [9.08, 36.3]	—	16.4 [5.88, 33]
雌	40μmol/kg (14mg/kg)	投与開始日	6	14.7 [11.9, 30.1]	—	9.28 [NC, 16.0]	—
		投与3ヵ月目	8	40.7 [24.9, 218]	—	29.2 [12.3, 135]	—
	200μmol/kg (69mg/kg)	投与開始日	6	0.453 [0.286, 0.643]	—	0.263 [NC, 0.357]	—
		投与3ヵ月目	8	0.683 [0.300, 5.24]	—	0.33 [0.228, 2.33]	—
	400μmol/kg (140mg/kg)	投与開始日	6	22.9 [10.2, 97.8]	—	7.88 [NC, 60.3]	—
		投与3ヵ月目	8	6.46 [2.55, 65.6]	—	4.67 [1.62, 64]	—
雌	800μmol/kg (280mg/kg)	投与開始日	6	—	38.7 [18.3, 67.1]	—	46.8 [12.6, 114]
		投与3ヵ月目	8	—	76.6 [21.2, 111]	—	97.8 [18.3, 180]
雌	800μmol/kg (280mg/kg)	投与開始日	6	98.8 [54.9, 243]	—	136 [57.3, 388]	—
		投与3ヵ月目	8	122 [67.5, 247]	—	141 [77.5, 213]	—

中央値 [最小値, 最大値]、—: 実施せず、NC: not calculated (投与開始 60 分以降に検出限界未満のため算出できず)

a) () 内：フリー体換算量

b) 検出限界未満の測定ポイントが認められたため、算出できなかった場合は NC と表記した

＜表9 イヌ3ヵ月間反復経口投与時の本薬の薬物動態パラメータ＞

		投与量 ^{a)}		C _{max} (μmol/L)		AUC _{0-inf} (μmol・h/L)	
				本薬	OPZ	本薬	OPZ
イヌ	雄	1.9μmol/kg (0.65mg/kg)	投与開始日	2.60 [1.59, 3.41]	—	2.58 [1.40, 3.35]	—
			投与3ヵ月目	1.88 [1.39, 3.99]	—	1.56 [1.53, 4.08]	—
		16μmol/kg (5.5mg/kg)	投与開始日	19.8 [6.53, 24.4]	—	19.7 [8.35, 23.3]	—
			投与3ヵ月目	15.6 [14.7, 19.7]	—	15.2 [13.3, 19.3]	—
	雌	80μmol/kg (28mg/kg)	投与開始日	89.9 [62.2, 109]	58.2 [39.7, 98.1]	134 [102, 137]	97.3 [70.7, 202]
			投与3ヵ月目	79.6 [60.7, 99.7]	88.9 [47.2, 90.6]	101 [62.7, 108]	96.3 [92.3, 115]
		1.9μmol/kg (0.65mg/kg)	投与開始日	3.82 [0.55, 4.89]	—	3.15 [0.62, 4.32]	—
			投与3ヵ月目	4.48 [2.35, 5.36]	—	3.93 [1.82, 4.47]	—
		16μmol/kg (5.5mg/kg)	投与開始日	20.2 [9.64, 23.6]	—	21.8 [11.6, 32.2]	—
			投与3ヵ月目	18.6 [2.14, 19.1]	—	17.5 [1.73, 18.5]	—
	80μmol/kg (28mg/kg)	投与開始日	79.5 [7.19, 93.3]	62.4 [53.6, 67.5]	90.7 [15.9, 111]	91.3 [80.7, 108]	
		投与3ヵ月目	83.2 [80.7, 93.3]	60.1 [52.0, 60.7]	76.2 [74.3, 92.2]	67.3 [64.3, 68.3]	

中央値 [最小値, 最大値]、n=3、–: 実施せず

a) () 内: フリー体換算量

(2) 分布

1) ラット、イヌ及びヒトにおける *in vitro* 血漿蛋白結合率 (4.2.2.3.1 及び 5.3.2.1.1 : 試験番号 ZEN/12 及び 24049)

本薬のフリー体の [¹⁴C] 標識体 5 又は 50μmol/L 添加時のラット及びイヌの血漿タンパク結合率 (平均値±標準偏差) は、それぞれラットで 90.6±0.7~94.7±0.4% 及び 88.8±1.0~91.8±0.6%、並びにイヌで 89.6±0.8~91.7±0.6% 及び 82.4±0.6~87.0±0.9% であった。

また、本薬、OPZ 又は H199/19 を 2 又は 20μg/mL 添加時のヒトの血漿タンパク結合率 (平均値±標準偏差) は、それぞれ本薬で 97.1±0.5% 及び 97.2±0.4%、OPZ で 96.8±0.3% 及び 97.1±0.4%、並びに H199/19 で 96.8±0.5% 及び 96.8±0.7% であった。

2) 臓器・組織分布、血球移行性、胎盤通過性及び乳汁移行性等の検討について

本薬の臓器・組織分布、血球移行性、胎盤通過性、乳汁移行性等を検討していない理由について、申請者は以下のように説明している。

本薬と OPZ はともに血漿タンパク結合率が 90% 以上と高いことから、血漿タンパク結合に立体選択性はないと考えられる。本薬と OPZ で分布が異なる場合には血漿中未変化体の濃度推移が異なる可能性があるが、ラット単回静脈内投与試験における V_{ss} は本薬、OPZ、H199/19 で同程度であり、イヌに単回経口投与したときの本薬、OPZ 及び H199/19 の薬物動態パラメータにも差異は認められていない。また、イヌに本薬又は OPZ の [¹⁴C] 標識体を投与したときの尿中及び糞中の代謝物の種類及び存在割合は同様であった。毒性試験においても、本薬で新たに問題となるような毒性所見は認められなかった。

以上より、本薬の分布は OPZ と大きく異ならないと推察し、血漿タンパク結合以外の臓器・組織分布等は検討しなかった。

(3) 代謝

1) 本薬の代謝物について

① *in vivo* 試験: イヌ単回投与時の代謝物の検討 (4.2.2.4.1 : 試験番号 23992)

雌性イヌに本薬及び OPZ (いずれもフリー体) の [¹⁴C] 標識体 16μmol/kg (5.5mg/kg) を

単回経口投与後、尿中及び糞中試料から代謝物が 25 種類以上検出された。

尿中代謝物について、本薬又は OPZ 投与後 0～10 時間⁶の尿中には、それぞれ総投与量の 20.0%及び 8.3%の放射能が排泄され、そのうち、本薬又は OPZ の未変化体が占める割合は、いずれも 0.1%以下であった。また、代謝物として、ベンズイミダゾール環の 5-O-脱メチル化及び水酸化、スルホン体への酸化又はスルフィドへの還元、ピリジン環側鎖の水酸化の組合せにより生成された 6 種類の代謝物のグルクロン酸抱合体が、本薬では投与後 0～10 時間の尿中排泄放射能の 53.8%を占め、OPZ では 51.0%を占めていた。

糞中代謝物について、本薬又は OPZ 投与後 24～48 時間⁷の糞中には、それぞれ総投与量の 36.4%及び 30.7%の放射能が排泄され、そのうち、本薬又は OPZ の未変化体が占める割合は、本薬で 0.7%及び OPZ で 0.3%であった。また、代謝物として、ベンズイミダゾール環の 5-O-脱メチル化及び水酸化、スルフィドへの還元、並びにピリジン環側鎖の水酸化によって生成した 3 種の代謝物が、本薬では投与後 24～48 時間の糞中排泄放射能の 26.5%を占め、OPZ では 25.5%を占めていた。

② *in vitro* 試験：肝ミクロソームを用いた代謝物の検討 (4.2.2.4.2：試験番号 24988)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ又はヒト肝ミクロソームと本薬又は OPZ のフリー体の [¹⁴C] 標識体 50μmol/L をインキュベーションしたとき、15 種類の代謝物が同定された。主な代謝物はベンズイミダゾール環の 5-O-脱メチル体、ピリジン環側鎖の 5-水酸化体（以下、「水酸化体」）、スルホン体、ピリジン環側鎖の 2-又は 3-メチル基の水酸化体、及びピリドンスルフィド体であった。各動物種の肝ミクロソームにおける各主要代謝物の占める割合を表 10 に示した。

＜表 10 各動物種の肝ミクロソームにおける各代謝物の占める割合＞

		マウス	ラット	ウサギ ^{a)}	イヌ	ヒト
本薬	スルホン体	21% (24%)	2.1% (1.0%)	4.6%	28% (22%)	34% (40%)
	水酸化体	30% (30%)	34% (13%)	39%	37% (42%)	25% (18%)
	5-O-脱メチル体	27% (17%)	37% (65%)	25%	18% (18%)	15% (13%)
	2-又は 3-メチル基の水酸化体	5.2% (8.8%)	0.5% (0.2%)	1.4%	4.3% (5.4%)	8.9% (8.6%)
	ピリドンスルフィド体	0.7% (3.3%)	1.4% (0.8%)	7.1%	6.4% (5.4%)	8.9% (8.6%)
OPZ	スルホン体	10% (11%)	1.8% (0.9%)	3.1%	20% (16%)	22% (26%)
	水酸化体	58% (55%)	38% (21%)	42%	37% (40%)	39% (34%)
	5-O-脱メチル体	14% (9.6%)	34% (53%)	21%	17% (23%)	19% (13%)
	2-又は 3-メチル基の水酸化体	5.1% (7.6%)	1.4% (0.5%)	1.9%	7.1% (6.5%)	11% (11%)
	ピリドンスルフィド体	1.0% (1.1%)	1.4% (1.6%)	9.6%	7.1% (6.5%)	4.4% (7.5%)

2 回の検討結果の平均値、() 内は雌性動物による検討結果

a) 雄性動物における検討のみ

2) イヌ反復投与時の代謝能の検討 (4.2.2.4.4：試験番号 26154)

生後 66 日の雌雄幼若イヌに対し溶媒 (0.5% HPMC) 又は本薬 (マグネシウム塩) 80μmol/kg (28mg/kg) を 1 日 1 回 8 週間反復経口投与、及び生後 66 日の雌雄幼若イヌに本薬 (マグネシウム塩) 80μmol/kg (28mg/kg) を 14 日間に 1 回 8 週間反復経口投与、並びに 9～10 ヶ月齢

⁶ 投与後 0～24 時間の尿が採取され、0～10 時間までと 0～24 時間までの代謝物のプロファイルに大きな差異は認められず、0～10 時間までの方が S/N 比が改善したため、0～10 時間までのサンプルを用いて検討された

⁷ 投与後 0～48 時間の糞が採取されたが、0～24 時間までに採取されたサンプルが少なかったため、24～48 時間までのサンプルを用いて検討された

の雌雄イヌに対し本薬（マグネシウム塩）80 μ mol/kg（28mg/kg）を1日1回8週間反復経口投与、及び9～10ヵ月齢の雌雄イヌに生理食塩液を28日間持続静脈内投与し、それぞれ投与終了後の肝臓から調製した肝ミクロソームに本薬2.0 μ mol/Lを添加したときの $t_{1/2}$ 及び CL_{int} は表11のとおりであった。

＜表11 反復投与後の $t_{1/2}$ 及び CL_{int} ＞

		例数	$t_{1/2}$ (min)	CL_{int} (μ L/min/mg)
幼若イヌ	溶媒1日1回8週間反復経口投与	4例	25.0 $\pm$ 6.1	58.8 $\pm$ 17.6
	本薬80 μ mol/kg（28mg/kg）1日1回8週間反復経口投与	4例	25.4 $\pm$ 4.4	55.9 $\pm$ 9.3
	本薬80 μ mol/kg（28mg/kg）14日間に1回8週間反復経口投与	4例	27.4 $\pm$ 8.4	53.7 $\pm$ 13.3
9～10ヵ月齢イヌ	本薬80 μ mol/kg（28mg/kg）1日1回8週間反復経口投与	4例	35.0 $\pm$ 5.9	40.4 $\pm$ 6.8
	生理食塩液を28日間持続静脈内投与	6例	47.2 $\pm$ 13.5	31.3 $\pm$ 8.0

平均値 $\pm$ 標準偏差

3) 光学異性化の検討（4.2.2.4.3 及び 4.2.2.2.2：試験番号 4146 及び 23870）

雌雄ラットに本薬又はH199/19 40 μ mol/kg（14mg/kg）を単回十二指腸内投与したときの投与後20～29分までの血漿試料を、異性体分離カラムを用いたHPLCにより分析した。本薬を投与したときの血漿中総濃度（本薬+H199/19）に対する血漿中H199/19濃度の割合は0.6～2.4%であり、H199/19を投与したときの血漿中総濃度（本薬+H199/19）に対する血漿中本薬濃度の割合は0.2～1.5%であった。

雌性イヌに本薬（マグネシウム塩）又はOPZ（フリー体）を1日1回5日間反復経口投与したとき⁸の血漿中の本薬、OPZ又はH199/19濃度が検討され、反復投与5日目の薬物動態パラメータは表12のとおりであった。また、各動物で本薬投与5日目の C_{max} を示した時点の血漿中総濃度（本薬+H199/19）に対するH199/19濃度の割合は0.95～1.36%であった。

＜表12 本薬又はOPZを5日間反復経口投与5日目の薬物動態パラメータ＞

	投与量 ^{a)}	分析対象	C_{max} (μ mol/L)	$AUC_{0-\infty}$ (μ mol $\cdot$ h/L)	$t_{1/2}$ (min)	t_{max} (min)
本薬	80 μ mol/kg（28mg/kg）	本薬 ^{b)}	47.5 $\pm$ 35.6	49.6 $\pm$ 32.9	32 $\pm$ 10	18 $\pm$ 10
OPZ	80 μ mol/kg（28mg/kg）	OPZ ^{b)}	22.0 $\pm$ 7.9	32.1 $\pm$ 22.0 ^{d)}	37 $\pm$ 12 ^{e)}	25.8 $\pm$ 19.3
		本薬 ^{c)}	14.2 $\pm$ 4.6	22.2 $\pm$ 12.3 ^{d)}	35 $\pm$ 8 ^{e)}	25.8 $\pm$ 19.3
		H199/19 ^{c)}	7.7 $\pm$ 4.3	9.48 $\pm$ 9.82 ^{d)}	28 $\pm$ 4.4 ^{e)}	25.8 $\pm$ 19.3

平均値 $\pm$ 標準偏差、n=6

a) () 内：フリー体換算量

b) 光学異性体非分離カラムを用いて測定

c) 光学異性体分離カラムを用いて測定

d) $t_{1/2}$ が算出できなかった2例は AUC_{0-4} を用いて、平均値が算出された

e) n=4

4) ヒトにおける本薬の代謝酵素の検討（5.3.2.2.1：試験番号 24113）

本薬又はH199/19 5～200 μ mol/Lをヒト肝ミクロソームとインキュベーションしたときの各酵素反応パラメータを表13に示した。

また、ヒト肝ミクロソーム（n=10）を各CYP分子種（CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4）の基質とインキュベートした際の酵素活性と、ヒト肝ミクロソーム（n=10）を本薬及びH199/19 10 μ mol/Lとインキュベーションしたときのスルホン体、水酸化体及び5-O-脱メチル体の3種の代謝物の生成速度との相関性から、各代

⁸ 2剤2期クロスオーバー法（休薬期間は5日間）

謝物の生成に関与する CYP 分子種が検討された⁹。その結果、本薬及び H199/19 とともに水酸化体及び 5-O-脱メチル体の生成には主に CYP2C19 が、スルホン体の生成には主に CYP3A4/5 が関与し、本薬からのスルホン体の生成には一部 CYP1A1/2 及び CYP2A6 も関与していると考えられた。

＜表 13 ヒト肝ミクロソームに本薬又は H199/19 添加時の各酵素反応パラメータ＞

	代謝物	V _{max} (nmol/min/mg protein)	K _m (μmol/L)	CL _{int} ^{a)} (μL/min/mg protein)	本薬又は H199/19 の CL _{tot} ^{b)} (μL/min/mg protein)
本薬	スルホン体	0.18±0.09	47.9±16.1	3.90±1.70	14.6±5.98
	水酸化体	0.11±0.01	31.7±12.2	4.00±1.60	
	5-O-脱メチル体	0.09±0.02	16.5±8.3	6.70±4.30	
H199/19	スルホン体	0.05±0.02	58.4±14.7	0.84±0.17	42.4±31.8
	水酸化体	0.28±0.04	7.90±2.80	39.9±22.5	
	5-O-脱メチル体	0.04±0.01	26.3±10.1	1.80±0.56	

平均値±標準偏差、n=3

a) 固有代謝クリアランス：V_{max}/K_m

b) 総固有代謝クリアランス

さらに、本薬及び H199/19 5～500μmol/L を CYP2C19 及び CYP3A4 の cDNA が発現している肝ミクロソームとインキュベーションしたときの各酵素反応パラメータは表 14 のとおりであった。

＜表 14 CYP2C19 及び CYP3A4 における本薬又は H199/19 添加時の酵素反応パラメータ＞

		代謝物	V _{max} (nmol/min/nmol protein)	K _m (μmol/L)	CL _{int} ^{a)} (μL/min/nmol protein)
本薬	CYP2C19	スルホン体	—	—	—
		水酸化体	0.99±0.10	6.01±2.80	165±67.0
		5-O-脱メチル体	2.35±0.15	1.59±0.99	1,479±853
	CYP3A4	スルホン体	13.3±0.53	83.0±8.80	160±11.6
		水酸化体	2.13±0.80	367±235	5.80±1.70
		5-O-脱メチル体	0.74±0.24	262±162	2.80±0.90
H199/19	CYP2C19	スルホン体	—	—	—
		水酸化体	12.9±0.8	3.99±1.46	3,233±1,053
		5-O-脱メチル体	0.60±0.05	4.48±2.1	133±56
	CYP3A4	スルホン体	1.30±0.29	82.4±33.6	15.7±3.09
		水酸化体	5.95±0.80	316±82	18.8±2.6
		5-O-脱メチル体	—	—	—

平均値±標準偏差、n=3、—：検出されず

a) V_{max}/K_m

5) ヒトにおける本薬の酵素阻害作用の検討 (5.3.2.2.2：試験番号 24312)

ヒト肝ミクロソームを用いて、各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) の代謝活性に対する本薬の阻害作用が検討された。CYP1A2 及び CYP3A4 に対しては、本薬 10～400μmol/L で阻害作用が認められた (それぞれ、K_i 値は 37μmol/L 〈本薬 50～400μmol/L の検討から算出〉及び 38μmol/L 〈本薬 25～400μmol/L の検討から算出〉)。CYP2C9 に対しては、本薬 10～100μmol/L で阻害作用が認められ (K_i 値 12 又は 25μmol/L)、CYP2D6 及び CYP2E1 に対しては、本薬 10 及び 50μmol/L で阻害作用が認められた (K_i 値 84μmol/L 及び 58μmol/L)。CYP2A6 に対しては、本薬 10 及び 50μmol/L は阻害作用を示さなかった。

⁹ 各 CYP 分子種の酵素活性と各代謝物の生成速度の相関性を、重回帰分析において変数増減法による変数選択を行って求め、各代謝物の生成と相関性のある CYP 分子種を検討

(4) 排泄

1) イヌにおける尿中及び糞中排泄 (4.2.2.4.1 : 試験番号 23992)

雌性イヌに本薬（フリー体）の $[^{14}\text{C}]$ 標識体 $16\mu\text{mol/kg}$ (5.5mg/kg) を単回経口投与したとき、投与後 120 時間までに尿中及び糞中に排泄された放射能（平均値 $\pm$ 標準偏差）は、それぞれ投与放射能の $27.6\pm 7.1\%$ 及び $60.7\pm 6.8\%$ であった。OPZ（フリー体）の $[^{14}\text{C}]$ 標識体 $16\mu\text{mol/kg}$ (5.5mg/kg) を単回経口投与したときの尿中及び糞中排泄放射能は、それぞれ投与放射能の 21.3% 及び 56.6% であった（1 例での検討）。

<審査の概略>

(1) 本薬の代謝特性（OPZ との比較）について

申請者は、本薬の代謝特性について、以下のように説明している。

各代謝物の生成と相関する CYP 分子種を検討した *in vitro* 試験から、水酸化体及び 5-O-脱メチル体の生成には主に CYP2C19 が、また、スルホン体の生成には主に CYP3A4 が関与することが示唆されている。また、総代謝固有クリアランスに占める水酸化体及び 5-O-脱メチル体の代謝固有クリアランスの割合から、本薬及び H199/19 の代謝における CYP2C19 の寄与率を算出¹⁰したところ、本薬では約 73.3%であるのに対し、H199/19 では約 98.3%であった（表 13）。また、総代謝固有クリアランスに占めるスルホン体の代謝固有クリアランスの割合から、本薬及び H199/19 の代謝における CYP3A4 の寄与率を算出¹¹したところ、本薬では約 26.7%であるのに対し、H199/19 では CYP3A4 の寄与率は約 2.0%であった（表 13）。以上より、本薬は H199/19 と比較して代謝過程における CYP2C19 の寄与率が低いことが示唆される。

また、日本人を対象とした臨床薬理試験（D961HC00004 及び D961HC00009）において、CYP2C19 の遺伝子型が Poor Metabolizer（以下、「PM」）の被験者に OPZ 10mg 又は 20mg を投与したときの $\text{AUC}_{0-\tau}$ の幾何平均値は、CYP2C19 の遺伝子型が homo Extensive Metabolizer（以下、「EM」）及び hetero EM の被験者に OPZ 10mg 又は 20mg を投与したときと比べて、それぞれ 5.7～7.3 倍及び 3.0～3.1 倍であるのに対し、本薬 10mg 又は 20mg 投与時にはそれぞれ 2.3～3.5 倍及び 1.5 倍と、CYP2C19 の遺伝子型による $\text{AUC}_{0-\tau}$ の差異は、OPZ 投与時と比較して本薬投与時には小さかった（表 21 及び表 23）。

また、胃酸分泌抑制効果については、各 CYP2C19 遺伝子型の被験者における投与 5 日目の 24 時間のうち胃内 pH>4 の時間の占める割合（以下、「胃内 pH>4 holding time」）は表 22 及び表 24 のとおりであり、OPZ 投与時と比べて本薬投与時には CYP2C19 の遺伝子型による胃内 pH>4 holding time のばらつきが小さくなることが示唆された。

以上より、非臨床試験及び臨床試験成績から、本薬では OPZ に対して CYP2C19 の遺伝子多型による曝露量及び胃酸分泌抑制効果の個体間変動が小さくなることが示されていると考える。

¹⁰ (水酸化体の $\text{CL}_{\text{int}} + 5\text{-O-脱メチル体の } \text{CL}_{\text{int}}) / \text{CL}_{\text{tot}}$

¹¹ スルホン体の $\text{CL}_{\text{int}} / \text{CL}_{\text{tot}}$

機構は、以下のように考える。

各代謝物の生成と関連する CYP 分子種を検討した *in vitro* 試験において、本薬と OPZ を比較した成績は得られていないものの、OPZ は本薬と H199/19 の等量混合物であり、CYP2C19 を介して生成すると考えられる水酸化体及び 5-O-脱メチル体の代謝固有クリアランスが総代謝クリアランスに占める割合が、H199/19 と比べて本薬で小さかったことから、本薬の代謝における CYP2C19 の寄与率は OPZ と比較して小さいと推察することは可能と考える。

また、臨床薬理試験においては、試験によってその程度には差があるものの、OPZ 投与時と比較して、本薬投与時には CYP2C19 の遺伝子型による AUC_{0- ∞} 及び胃内 pH>4 holding time のばらつきは小さくなる傾向にあることから、本薬は OPZ と比べて CYP2C19 の遺伝子多型による曝露量及び胃酸分泌抑制効果の個体間変動が小さくなることが期待できると考える。

(2) 薬物動態の種差及び性差について

機構は、ラットにおける反復経口投与試験では雄に比べて雌で C_{max} 及び AUC が高い傾向が認められた原因、また、イヌにおける反復経口投与試験では本薬、OPZ 及び H199/19 の C_{max} 及び AUC は同程度であったのに対し、ラットにおける反復経口投与試験では本薬の C_{max} 及び AUC が OPZ 及び H199/19 と比較して低い傾向が認められた原因について考察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。

ラット肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験において、ラットにおいてもヒトと同様に水酸化体、5-O-脱メチル体及びスルホン体が生成することが示されていることから、ラットにおいても本薬は CYP による代謝を受けると考えられる。しかし、動物種によって、発現している CYP 分子種、発現量及び代謝活性が異なり、ラットでは CYP2C 分子種の発現に性差があることも知られている (Expert Opin Drug Metab Toxicol 2: 875-894, 2006; Drug Metab Rev 30: 441-498, 1998; Biochem Pharmacol 51: 1041-1050, 1996)。また、ヒトとラットでは CYP 分子種の基質特異性に違いがあることが報告されており (日薬理誌 134: 146-148, 2009)、各種動物に OPZ を投与したときの水酸化及びスルホン化活性に種差が認められたことから、CYP 活性には種差が認められるとする報告もある (Xenobiotica 37: 1367-1377, 2007)。さらに、ヒト肝ミクロソームにおいては、本薬と H199/19 で生成する代謝物の割合が異なっていることから、代謝反応において立体選択性があることが推測される。ラット及びイヌにおける本薬及び H199/19 の代謝過程の立体選択性については検討していないが、雄性ラットにおいて、本薬、OPZ 及び H199/19 でバイオアベイラビリティに差異が認められていることから (表 6)、動物においてもヒトと同様に代謝過程には立体選択性があり、CYP 分子種発現の性差及び種差に起因して、本薬及び H199/19 の C_{max} 及び AUC に差異が認められた可能性がある。

機構は、本薬の C_{max} 及び AUC に種差が認められ、また、ラットで性差が認められた原因は明確になっていないものの、発現している CYP 分子種の発現量及び代謝活性の違いによるものであるという申請者の考察は理解可能と考える。なお、今回提出された日本人における臨床薬理試験は総て男性を対象として実施されており、日本人における本薬の薬物動態及び薬力学

的効果の性差については検討されていないが、海外臨床薬理試験 12 試験の統合解析結果から、本薬 40mg 反復経口投与 5 日目の男性に対する女性の C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比 [95% 信頼区間] は、それぞれ 1.13 [0.98, 1.31] 及び 1.14 [1.02, 1.27] であり、大きな性差は認められていないことを確認している。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及び胚・胎児発生に関する試験が実施された。特に言及しない限り、雌雄動物が用いられ、溶媒として精製水が用いられ、また、*in vivo* 試験では本薬、OPZ 及び H199/19 のナトリウム塩が投与された。また、本薬、OPZ 及び H199/19 の投与量としてはフリー体換算量を「()」内に併記した。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1.1~4.2.3.1.3 : 試験番号 ■115、■013 及び ■03LD)

ラットに本薬、OPZ 又は H199/19 をそれぞれ 700¹²、1,400、2,700 又は 5,400 $\mu\text{mol/kg}$ (242、484、933 又は 1,865mg/kg) 単回経口投与した結果、本薬投与群の雌で 1,400 $\mu\text{mol/kg}$ (484mg/kg) 以上、その他の投与群は 2,700 $\mu\text{mol/kg}$ (933mg/kg) 以上で、いずれも投与後 23 時間以内に死亡が認められ、概略の致死量は本薬が雄 2,700 $\mu\text{mol/kg}$ (933mg/kg) 及び雌 1,400 $\mu\text{mol/kg}$ (484mg/kg)、OPZ 及び H199/19 が雌雄ともに 2,700 $\mu\text{mol/kg}$ (933mg/kg) と判断されている。

ラットに本薬又は H199/19 をそれぞれ 500 又は 850 $\mu\text{mol/kg}$ (173 又は 294mg/kg <溶媒: 生理食塩液>)、OPZ を 500、650 又は 850 $\mu\text{mol/kg}$ (173、225 又は 294mg/kg <溶媒: 生理食塩液>)、あるいは OPZ を 0 又は 850 $\mu\text{mol/kg}$ (0 又は 294mg/kg <溶媒: 40%ポリエチレングリコール 400>) 単回静脈内投与した結果、OPZ (溶媒: 生理食塩液) 投与群の雄で 650 $\mu\text{mol/kg}$ (225mg/kg) 以上、その他の投与群は 850 $\mu\text{mol/kg}$ (294mg/kg) でいずれも投与後 2 時間以内に死亡が認められた。概略の致死量は本薬及び H199/19 が雌雄ともに 850 $\mu\text{mol/kg}$ (294mg/kg)、OPZ が雄 650 $\mu\text{mol/kg}$ (225mg/kg) 及び雌 850 $\mu\text{mol/kg}$ (294 mg/kg) と判断されている。

ラットでは、いずれの薬剤及び投与経路においても呼吸困難を伴う間代性痙攣、振せん、流涎等が認められ、また、雌での所見は雄より長時間認められた。

雄性イヌに本薬 (マグネシウム塩三水和物) を 21.7、43.4、65 又は 87 $\mu\text{mol/kg}$ (7.5、15、22.5 又は 30mg/kg <溶媒: 0.5% HPMC>) 単回経口投与した結果、死亡例は認められず、65 $\mu\text{mol/kg}$ (22.5mg/kg) 以上で自発運動低下、痙攣、流涎等が認められた。概略の致死量は 87 $\mu\text{mol/kg}$ (30mg/kg) 超と判断されている。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性については、ラット (1 及び 3 ヶ月間) 及びイヌ (3 ヶ月間) における経口投与試験が実施された。ラット及びイヌに共通した主な影響として、胃の重量増加、胃粘膜への影響及び血清中のガストリン濃度の高値が認められた。OPZ 又は H199/19 と比べて、本薬投与時に特異な所見は認められなかった。

¹² 本薬のみ投与

1) ラットにおける1ヵ月間投与試験 (4.2.3.2.1 及び 4.2.3.2.2 : 試験番号 ■148 及び ■170)

ラットに溶媒、本薬又は H199/19 をそれぞれ 40、130 又は 400 μ mol/kg/日 (14、45 又は 138mg/kg/日)、並びに OPZ (ナトリウム塩又はフリー体) を 400 μ mol/kg/日 (140mg/kg/日) (フリー体の溶媒: 0.5% HPMC) 1ヵ月間経口投与した結果、本薬 130 μ mol/kg/日 (45mg/kg/日) 以上で甲状腺及び胃の重量増加、本薬 400 μ mol/kg/日 (140mg/kg/日) 群で流涎、体重増加抑制、摂餌量減少、赤血球系パラメータの変動、血小板数の増加、トリヨードチロキシンの増加、脾臓・胸腺・卵巣の重量減少、胃粘膜主細胞の好酸性変化等が認められた。本薬群で認められたこれらの所見は、H199/19 及び OPZ 投与群でも認められた。本薬投与により認められた所見は軽度な変化であること、また、脾臓、胸腺及び卵巣の臓器重量の変動については病理組織学的変化が認められないことから、毒性学的意義はないとして、無毒性量は 400 μ mol/kg/日 (140mg/kg/日) (1ヵ月時点の AUC_{0-1h} [中央値 [最小値, 最大値]] : 雄 3.03 μ mol $\cdot$ h/L [1.64 μ mol $\cdot$ h/L, 3.77 μ mol $\cdot$ h/L]、雌 10.4 μ mol $\cdot$ h/L [3.95 μ mol $\cdot$ h/L, 15.3 μ mol $\cdot$ h/L]) と判断されている。また、400 μ mol/kg/日 (140mg/kg/日) 投与時の曝露量 (AUC_{0-1h}) は OPZ 及び H199/19 と比較して本薬で低く、いずれも雌が雄より高値を示した。

2) ラットにおける3ヵ月間投与試験 (4.2.3.2.3 : 試験番号 ■477)

ラットに溶媒 (0.5% HPMC)、本薬 (マグネシウム塩) 40、200 又は 800 μ mol/kg/日 (14、69 及び 276mg/kg/日)、並びに OPZ (フリー体) 400 μ mol/kg/日 (138mg/kg/日)¹³を3ヵ月間経口投与した結果、本薬投与群で血清中ガストリン濃度の高値及び胃の重量増加が用量相関的に認められ、本薬 200 μ mol/kg/日 (69mg/kg/日) 以上で流涎、赤血球系パラメータの変動、血小板数の増加、脾臓の重量減少、本薬 800 μ mol/kg/日 (276mg/kg/日) 群で体重増加抑制、ビリルビン及びコレステロールの増加、肝重量の増加、胸腺の重量減少、胃粘膜腺細胞の空胞化、腎皮質尿細管の好塩基性変化が認められた。本薬投与群で認められた所見は、肝重量の増加以外は OPZ 投与群でも認められた。ただし、肝重量の増加は、OPZ を用いたラット3ヵ月間反復投与毒性試験 (OPZ 初回申請時資料) においても認められていること、及び本薬の肝臓における CYP 酵素誘導が認められていることから、代謝負荷の増加によると考えられるが、関連する組織学的変化が認められていないことから毒性学的意義はないと考察されている。本薬 200 μ mol/kg/日 (69mg/kg/日) 群で認められた所見は軽微であり、毒性学的意義はないとして、本薬の無毒性量は 200 μ mol/kg/日 (69mg/kg/日) と判断されている。

3) イヌにおける3ヵ月間投与試験 (4.2.3.2.4 : 試験番号 ■103)

イヌに溶媒 (0.5% HPMC)、本薬 (マグネシウム塩) 1.9、16 又は 80 μ mol/kg/日 (0.66、5.5 及び 28mg/kg/日)、あるいは OPZ 80 μ mol/kg/日 (28mg/kg/日) を3ヵ月間経口投与した結果、本薬投与群で胃及び肝臓の重量増加、本薬 16 μ mol/kg/日 (5.5mg/kg) 以上で軟便、血中ガストリン濃度の高値、胃の粘膜過形成・主細胞萎縮・胃腺の巣状壊死等が、本薬 80 μ mol/kg/日 (28mg/kg/日) 群で失調性歩行及び頭部の振動等の中枢神経性の症状及び赤色尿が認められ、OPZ 投与群においても中枢神経性の症状以外の所見が認められた。ただし、中枢神経性の症

¹³ ラット1ヵ月反復投与毒性試験で、本薬と OPZ を同用量投与した結果、OPZ の曝露量が本薬より高かったことから、本試験の OPZ の投与量は本薬の半分の用量とされた

状は、OPZ を用いたイヌ 13 週間反復投与毒性試験（OPZ 初回申請時資料）においても認められている。16 $\mu\text{mol/kg/日}$ （5.5mg/kg/日）以下の投与群の所見は軽微であり、毒性学的意義はないとして、本薬の無毒性量は 16 $\mu\text{mol/kg/日}$ （5.5mg/kg/日）と判断されている。

ラット及びイヌの 3 ヶ月間反復投与毒性試験における無毒性量（ラット 200 $\mu\text{mol/kg/日}$ （69mg/kg/日）及びイヌ 16 $\mu\text{mol/kg/日}$ （5.5mg/kg/日））投与時（3 ヶ月時点）の本薬の非結合型の C_{max} 及び AUC^{14} （中央値〔最小値, 最大値〕）は、同用量を投与したトキシコキネティック（以下、「TK」）試験（試験番号 ■477 及び ■103）から、ラットで C_{max} 0.98 $\mu\text{mol/L}$ [0.39 $\mu\text{mol/L}$, 9.9 $\mu\text{mol/L}$] 及び AUC 0.71 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ [0.24 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$, 9.6 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$]、並びにイヌで C_{max} 1.7 $\mu\text{mol/L}$ [0.21 $\mu\text{mol/L}$, 2.0 $\mu\text{mol/L}$] 及び AUC 1.6 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ [0.17 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$, 1.9 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$] と推定された。ラット及びイヌの無毒性量における曝露量は、CYP2C19 の遺伝子型が PM の日本人に対する本薬 40mg 投与時（D961HC00004 試験）の非結合型の C_{max} 0.18 $\mu\text{mol/L}$ [0.16 $\mu\text{mol/L}$, 0.21 $\mu\text{mol/L}$] 及び AUC^{15} 0.57 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ [0.48 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$, 0.69 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$]（中央値〔最小値, 最大値〕）と比較して、 C_{max} はラットで 5.4 倍及びイヌで 9.4 倍、 AUC はラットで 1.2 倍及びイヌで 2.8 倍と推定されている。

また、申請者は、ラット及びイヌの反復投与毒性試験において、本薬及び OPZ では同様の所見が認められており、類似の毒性プロファイルを有すると考えられることから、OPZ の長期投与毒性試験のデータを本薬の安全性評価のデータとして利用することは可能と考え、本薬の 3 ヶ月を超える反復投与毒性試験を実施していない。

なお、OPZ の 12 ヶ月間反復投与毒性試験において認められ、3 ヶ月間反復投与毒性試験では認められなかった胃のクロム親和性様細胞（ECL 細胞）の過形成は、長期間の胃酸分泌抑制及び高ガストリン血症による二次的な影響と考えられるとされている。

(3) 遺伝毒性試験（4.2.3.3.1.1～4.2.3.3.1.5 及び 4.2.3.3.2.1～4.2.3.3.2.7：試験番号 ■153、■052、■045、■034、524/12、■484、■551、524/9、■550、1889/39、1889/41 及び ■1721）

細菌を用いた復帰突然変異試験において、本薬の変異原性は認められなかった。

ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験において、S9 mix 存在下の本薬 1,120 $\mu\text{mol/L}$ （386.8mg/L）で、また、S9 mix 非存在下の本薬 560 $\mu\text{mol/L}$ （193.4mg/L）以上で、いずれも染色体異常誘発性が認められた。S9 mix 非存在下で実施した標本を用いて、本薬の濃度と染色体異常誘発の関係性を検討した結果、1,400 $\mu\text{mol/L}$ （483.6mg/L）で染色体異常を示す細胞の割合が明らかに増加したが、560 $\mu\text{mol/L}$ （193.4mg/L）から 1,120 $\mu\text{mol/L}$ （386.8mg/L）の染色体異常の発現頻度は低く、用量反応性が低かった。また、本薬、OPZ、H199/19 及びランソプラゾールの染色体異常誘発性を比較した結果、S9 mix 非存在下の本薬、H199/19 及び OPZ は 1,350 $\mu\text{mol/L}$ （466mg/L）以上で、ランソプラゾールは 600 $\mu\text{mol/L}$ （222mg/L）以上で染色体異常誘発性が認められた。

¹⁴ ラット： $\text{AUC}_{0-2\text{h}}$ 及びイヌ： $\text{AUC}_{0-\infty}$ （タンパク結合率をラット 85% 及びイヌ 90% として算出（試験番号 ■550 及び ZEN/12））

¹⁵ AUC_t （タンパク結合率を 97% として算出（試験番号 24049））

マウスを用いた小核試験、ラットを用いた *in vivo* 経口投与染色体異常試験（本薬のマグネシウム塩を使用）、マウス及びラットを用いた *in vivo* 静脈内投与染色体異常試験において、いずれも本薬の染色体異常誘発性は認められなかった。これらの *in vivo* 試験における最大投与量（マウス小核試験 3,600 μ mol/kg（1,243mg/kg）、ラット経口投与染色体異常試験 5,100 μ mol/kg（1,762mg/kg）、マウス静脈内投与染色体異常試験 460 μ mol/kg（159mg/kg） $\times$ 2 回、及びラット静脈内投与染色体異常試験 232 μ mol/kg（80mg/kg） $\times$ 2 回）における AUC_{0- ∞} は¹⁶、同用量を投与した TK 試験（試験番号 97484、99550、1889/41 及び 96172）の成績から、マウス小核試験 193 μ mol $\cdot$ h/L（平均値）、ラット経口投与染色体異常試験 433 μ mol $\cdot$ h/L（中央値）、マウス静脈内投与染色体異常試験¹⁷92 μ mol $\cdot$ h/L（中央値）及びラット静脈内投与染色体異常試験¹⁸118 μ mol $\cdot$ h/L（中央値）と推定された。*in vivo* 遺伝毒性試験の最大投与量の曝露量は、CYP2C19 の遺伝子型が PM の日本人に対する本薬 40mg 投与時の曝露量¹⁹と比較して、160 倍以上の差があると推定されている。

以上、*in vitro* 試験で染色体異常誘発性を示す本薬の濃度と比較して、臨床用量を投与したときの AUC は十分に低いこと、並びに *in vivo* 経口投与染色体異常試験における曝露量から求めた安全域は大きいことから、本薬はヒトの臨床使用において遺伝毒性を示す可能性は低いと考察されている。

(4) がん原性試験

申請者は、本薬のがん原性は OPZ を用いたマウス及びラットがん原性試験（OPZ 初回申請時資料）から評価可能と判断し、本薬のがん原性試験を実施していない。

(5) 生殖発生毒性試験

1) ラットにおける胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2.2：試験番号 ■469）

妊娠ラットに溶媒（0.5% HPMC）、本薬（マグネシウム塩）40、200 又は 800 μ mol/kg/日（14、69 又は 276mg/kg/日）、あるいは OPZ（フリー体）400 μ mol/kg/日（138mg/kg/日）を妊娠 6～16 日に 1 日 1 回経口投与した結果、母動物に対する一般毒性として、本薬 200 μ mol/kg/日（69mg/kg/日）以上及び OPZ 投与群で体重増加抑制、本薬 800 μ mol/kg/日（276mg/kg/日）群で摂餌量減少が認められた。胎児に影響は認められなかった。本薬の無毒性量は、母動物に対する一般毒性について 40 μ mol/kg/日（14mg/kg/日）、母動物に対する生殖毒性及び胎児の発生毒性について、いずれも 800 μ mol/kg/日（276mg/kg/日）と判断されている。

¹⁶ マウス小核試験、ラット経口投与染色体異常試験及びラット静脈内投与染色体異常試験：AUC_{0- ∞} 、マウス静脈内投与染色体異常試験：AUC₀₋₄

¹⁷ TK 試験（試験番号 1889/41）では 30 分かけて、単回静脈内投与され、染色体異常試験（試験番号 1889/39）では 30 分かけて、単回静脈内投与が 6 時間間隔で 2 回行われたため、1889/41 試験の AUC を 2 倍した（タンパク結合率を 85%として算出（試験番号 ■551））

¹⁸ TK 試験（試験番号 ■1721）では 30 分かけて、単回静脈内投与が 4 時間間隔で 2 回行われ、1 回目と 2 回目の AUC が合算された（タンパク結合率を 85%として算出（試験番号 ■550））

¹⁹ CYP2C19 の遺伝子型が PM の日本人に対する本薬 40mg 投与時（D961HC00004 試験）の非結合型の AUC（中央値〔最小値、最大値〕）は 0.57 μ mol $\cdot$ h/L [0.48 μ mol $\cdot$ h/L, 0.69 μ mol $\cdot$ h/L]

2) ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2.6 : 試験番号 ■498)

妊娠ウサギに溶媒 (0.5% HPMC)、本薬 (マグネシウム塩) 20、80 又は 250 μ mol/kg/日 (6.9、28 又は 86mg/kg/日)、あるいは OPZ (フリー体) 80 μ mol/kg/日 (28mg/kg/日) を妊娠 6~18 日に 1 日 1 回経口投与した結果、母動物において、本薬 80 μ mol/kg/日 (28mg/kg/日) 以上で摂餌量減少、体重増加抑制傾向、本薬 250 μ mol/kg/日 (86mg/kg/日) 群で軟便、飲水量減少が認められた。胎児において、本薬 250 μ mol/kg/日 (86mg/kg/日) 群で骨格異常の発現頻度のわずかな増加が認められたが、本薬の母体に対する毒性による影響と考察されている。OPZ 投与群では母動物の摂餌量の減少傾向が認められた。本薬の無毒性量は、母動物に対する一般毒性について 20 μ mol/kg/日 (6.9mg/kg/日)、母動物に対する生殖毒性及び胎児の発生毒性について、いずれも 250 μ mol/kg/日 (86mg/kg/日) と判断されている。

申請者は、本薬を用いた胚・胎児毒性試験の結果、胚・胎児発生に対する毒性所見は認められなかったこと、OPZ を用いた生殖発生毒性試験 (OPZ 初回申請時資料) において、妊娠、出産及び出生後の発育に対する直接的・間接的な毒性学的所見は認められなかったことから、本薬の予定臨床用量ではヒトの生殖に対してリスクを示さないと判断し、本薬を用いた受胎能及び着床までの初期発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験を実施していない。

(6) その他

1) 不純物の毒性

原薬の不純物として安全性確認が必要な閾値以上に含有される 不純物A*は、本薬及び OPZ の血漿中代謝物であることから、申請者は、不純物A*の安全性は確認されていると判断している。

2) 抗菌薬との併用毒性

申請者は、本薬について実施された毒性試験成績から、本薬と OPZ の曝露量が同じ場合毒性プロファイルに差はないと考えられること、OPZ を用いた AMPC 又は CAM の 2 剤又は 3 剤併用による毒性試験 (オメプラール錠 10、他 ヘリコバクター・ピロリ除菌療法に関する用法・用量追加の製造承認事項一部変更承認申請時資料〈2002 年 4 月承認〉概要、以下、「OPZ *H. Pylori* 除菌効能追加承認申請時資料」) において、毒性の増強及び新たな毒性所見は認められなかったことから、本薬とこれらの抗菌薬との併用投与試験を実施しても毒性の増強及び新たな毒性所見が発現する可能性は低いと判断し、*H. pylori* 除菌療法における各種抗菌薬と本薬の併用投与毒性試験を実施していない。

<審査の概略>

(1) 本薬の染色体異常誘発性及びがん原性について

機構は、ヒト末梢血リンパ球を用いた OPZ の *in vitro* 染色体異常試験 (以下、「■037 試験」) (OPZ 初回申請時資料) では染色体異常誘発性が認められなかったにもかかわらず、524/12

* : 新薬承認情報提供時に置き換え

試験（「＜提出された試験の概略＞（3）遺伝毒性試験」の項参照）では OPZ の染色体異常誘発性が認められていることから、両試験結果が異なった理由、並びに OPZ 及び本薬の染色体異常誘発性について説明した上で、本薬のがん原性を OPZ のがん原性試験成績に基づいて評価することが適切であるとする理由を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

524/12 試験は、本薬のヒト末梢血を用いた染色体異常試験（試験番号 ■045）の追加試験として、同じ試験条件で実施したが、■037 試験とは培養条件及びプロトコルが異なる。■037 試験では、524/12 試験と比較すると分裂促進処理時間、細胞採取時間及び被験物質の処理時間等が短いことから、染色体異常を誘発する程度の細胞毒性を引き起こさなかった可能性があり、さらに、解析された細胞数が少ないことから、試験の検出感度が低かった可能性もある。なお、各試験に用いた OPZ の純度はいずれも 99.9%以上であったことから、試験に影響を及ぼす程度の量の遺伝毒性不純物が含まれていた可能性は低いと考える。

以上より、本薬と OPZ の *in vitro* での染色体異常誘発性については、524/12 試験の結果に基づき、本薬と OPZ では差異がないと考える。

また、本薬のがん原性については、*in vitro* 試験で本薬と OPZ に染色体異常誘発性が認められたが、*in vivo* 試験では最大耐量の投与量でも認められなかったこと、*in vitro* 試験では細胞が薬剤に高濃度、又は長時間曝露されていること、並びに生体内における遺伝毒性作用に対する防御機構の違いが影響したと考えられることから、*in vitro* での染色体異常誘発性を *in vivo* に単純に外挿するのは適切ではないと考える。なお、OPZ のがん原性試験において認められたラットの胃の ECL 細胞カルチノイドは、OPZ 投与による胃酸分泌抑制及び高ガストリン血症による二次的作用であり、OPZ に直接的ながん原性はないと判断しており、また、P53+/-マウス及び C57BL/6 マウスを用いた OPZ の 6 ヶ月がん原性試験において、がん原性は認められなかった。

以上から、本薬及び OPZ はヒトに対して遺伝毒性のリスクを示さず、また、遺伝毒性がん原性物質ではないと考える。

機構は、本薬及び OPZ の *in vitro* における染色体異常誘発能は同程度であることから、OPZ を用いたがん原性試験結果から本薬のがん原性を評価することは可能と考え、申請者の回答を了承した。

(2) 本薬の毒性評価を OPZ の毒性試験データで補完することについて

本薬の毒性について、3 ヶ月を超える反復投与毒性試験、受胎能及び着床までの初期発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施されていない。しかし、機構は、提出された毒性試験において、本薬投与群で認められた所見は OPZ 投与群、又は OPZ を用いた毒性試験（OPZ 初回申請時資料）でも認められており、本薬投与による新たな毒性の発現は認められなかったこと、また、同用量における C_{max} 及び AUC（3 ヶ月時点）が本薬及び OPZ と類似していたイヌ 3 ヶ月反復投与毒性試験（試験番号 ■103）において（各薬物動態パラメータは表 9 参照）、各群で共通して認められた所見にその発現の程度又は頻度

の差はほとんど認められなかったことから、本薬と OPZ の毒性プロファイルは類似しており、その程度はほぼ同等と考えられ、OPZ の毒性試験のデータを併せて本薬の毒性を評価することに特段の問題はないと判断した。

4. 臨床に関する資料

本項における臨床試験での本薬の用量はエソメプラゾール（フリー体）としての量で表示する。

(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>

本申請に際し評価資料として提出された臨床試験では、腸溶性コーティングされたペレットを硬ゼラチンカプセル中に充填した製剤（1 カプセル中にエソメプラゾールとして 10mg、20mg 及び 40mg 含有のカプセル剤：以下、「臨床試験用製剤」）が用いられ、カプセル剤皮のみ [REDACTED] に変更した製剤が申請製剤（内容物〈ペレット〉は同一）とされた。

なお、本薬は、体内ではほとんど H199/19 に異性化されないことが非臨床試験から示されており（「3. 非臨床に関する資料（ii）薬物動態試験成績の概要 <提出された資料の概略>（3）代謝 2）光学異性化の検討」の項参照）、海外臨床試験でも、本薬単回投与時の血漿中における本薬に対する H199/19 の AUC_{0-t} の幾何平均値の比 [95%信頼区間] は 0.004 [0.001, 0.011] であり、ヒトにおいても同様であることが示されているとして（SH-QBE-0027〈参考資料〉）、本薬及び代謝物の血漿中濃度の測定には光学異性体を分離しない HPLC-UV 法が用いられた。また、ロキソプロフェンとの薬物相互作用試験（D961HC00007）では、ロキソプロフェン及びその代謝物の血漿中濃度の測定に HPLC-UV 法が用いられた。HPLC-UV 法における本薬及び代謝物の定量下限値は 25~50nmol/L であり、ロキソプロフェン及びロキソプロフェン代謝物の定量下限値はそれぞれ [REDACTED] $\mu\text{mol/L}$ 及び [REDACTED] $\mu\text{mol/L}$ であった。

(1) 溶出試験

臨床試験用製剤から申請製剤への変更点はカプセル剤皮のみであることから、その影響を確認する目的で、最も溶出速度の遅い 40mg カプセルを用いた溶出試験が実施されたが、臨床試験用製剤と申請製剤の溶出挙動は同等性の [REDACTED]。

また、本薬の 10mg、20mg、40mg 申請製剤については、同一の腸溶ペレットを色調及び大きさの異なるカプセルに充填したものであり、「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〉）を準用した場合に [REDACTED] 水準に該当することから、当該水準で求められる溶出試験が実施され、各製剤間の溶出の同等性が確認された。

(2) 生物学的同等性試験（試験番号 D961HC00008 : 5.3.1.2.1 <20[REDACTED]年[REDACTED]月~20[REDACTED]年[REDACTED]月>）

20~45 歳で CYP2C19 の遺伝子型が homo EM の健康成人男性（目標症例数 48 例）を対象に、40mg カプセルの申請製剤及び臨床試験用製剤間での生物学的同等性（以下、「BE」）を検討する目的で、無作為化非盲検 2 群 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、本薬 40mg の臨床試験用製剤又は申請製剤を 1 日 1 回 4 日間朝食後に反復経口投与、5 日目のみ空腹時に経口投与することとされた。各期間の休薬期間は 14 日間とされた。

総投与症例 48 例全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、投与 5 日目の本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は表 15 に示すとおりであり、申請製剤と臨床試験用製剤の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値の比の 90%信頼区間は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号〈平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号により一部改正〉）における BE の判定基準を満たしたため、両製剤は生物学的に同等であると判断された。

＜表 15 各製剤の本薬の薬物動態パラメータ及びその比＞

	例数	$C_{max}^a)$ ($\mu\text{mol/L}$)	$AUC_{0-\tau}^a)$ ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	比 (申請製剤/臨床試験用製剤) [90%信頼区間]	
				C_{max}	$AUC_{0-\tau}$
申請製剤	48	4.84 [4.49, 5.21]	11.57 [10.58, 12.66]	0.94 [0.87, 1.02]	1.01 [0.96, 1.06]
臨床試験用製剤	48	5.13 [4.77, 5.53]	11.47 [10.49, 12.55]		

a) 投与 5 日目の幾何平均値 [95%信頼区間]

安全性について、有害事象は申請製剤群 4.2% (2/48 例) 及び臨床試験用製剤群 4.2% (2/48 例) に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (以下、「副作用」) は認められなかった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象は、「鼻咽頭炎」 (申請製剤群 2 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) 製剤間の生物学的同等性について

機構は、40mg カプセルの臨床試験用製剤及び申請製剤についてヒトにおいて BE が確認され、また、各含量の申請製剤の溶出挙動は同等であったことから、臨床試験用製剤と申請製剤間、並びに各含量の申請製剤間の BE について特に問題はないと判断した。

(2) 食事の影響について

白人の健康成人を対象に臨床試験用製剤 40mg を用いて実施された食事の影響試験 (SH-QBE-0044 試験) では、空腹時投与と比べて食後投与で、投与 1 日目の本薬の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 53% 及び 79%、投与 5 日目ではそれぞれ 43% 及び 61% 低下することが示されている。一方、本薬の本邦における第Ⅲ相試験は総て食後投与で実施され、申請用法・用量では投与タイミングに関する規定は設定されていない。機構は、本邦の第Ⅲ相試験における用法の設定理由、及び本薬の用法として投与タイミングを規定する必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

SH-QBE-0044 試験において、食事摂取により C_{max} 及び AUC は低下したが、胃内 pH>4 holding time (平均値) は投与 1 日目では空腹時投与 26.4% 及び食後投与 22.6%、投与 5 日目では空腹時投与 58.3% 及び食後投与 56.1% であり、投与タイミングによる影響は認められていない。し

たがって、食事は本薬の臨床効果に対して影響しないと考えられたこと、また、本邦の一般的な服薬習慣は食後服用であることから、本邦の第Ⅲ相試験では投与タイミングを食後投与と規定し、実施した。

なお、申請製剤を用いた食後投与時の薬物動態及び胃酸分泌抑制効果は検討していないが、① 日本人において臨床試験用製剤と申請製剤の BE が確認されていること、② 臨床試験用製剤を用いた SH-QBE-0044 試験で胃内 pH>4 holding time に対して食事の影響は認められていないこと、③ 本邦の第Ⅲ相試験では曝露量が低下すると推測される食後投与においても有効性が示されていること等から、本邦における本薬の用法について投与タイミングを規定する必要はないと考えた。

機構は、空腹時に本薬を投与した際に曝露量が上昇することも想定されるが、その際の安全性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。

Zollinger-Ellison 症候群患者を含めた胃酸分泌過多状態の患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (D9612C00025) において、本薬 80mg/日 (1 回 40mg 1 日 2 回) から 240mg/日 (1 回 120mg 1 日 2 回又は 1 回 80mg 1 日 3 回) が食前投与されたが、有害事象により投与量を減量した症例は認められず、忍容性は良好であった。

機構は、以下のように考える。

空腹時投与した際の安全性については、空腹時投与で実施された国内外の第Ⅰ相試験及び臨床薬理試験において本薬 40mg 群で有害事象発現率の増加傾向や重篤な有害事象の発現は認められなかったこと、また、海外の D9612C00025 試験で本薬 240mg/日を投与した際にも安全性上の問題は特段認められていないことから、空腹時投与では曝露量が多くなる可能性はあるものの、安全上、特段の問題が生じる可能性は高くないと考える。

また、有効性に及ぼす影響については、食後投与で実施された国内第Ⅲ相試験において、RE については OPZ に劣らないこと、また、NSAID 潰瘍についてはプラセボに対する本薬の有効性が示されていることから、食後投与で臨床的に問題となるほどの本薬の有効性の低下が認められる可能性は低いと考える。

以上より、OPZ の用法・用量と同様に本薬の用法・用量に投与タイミングに関する規定を設けないことに関しては差し支えないと考える。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) ヒト試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト試料を用いた *in vitro* 試験成績は、「3. 非臨床に関する資料 (ii) 薬物動態試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 分布及び (3) 代謝」の項参照。

(2) 国内外第 I 相単回投与試験 (試験番号 SH-QBE-0094 : 5.3.3.1.1 <20 年 月 ~ 20 年 月>)

20~45 歳の日本人及び白人健康成人男性 (目標症例数 日本人 32 例及び白人 29 例) を対象に、本薬の安全性及び薬物動態を検討する目的で、多施設共同プラセボ対照無作為化²⁰二重盲検 4 群 4 期クロスオーバー試験が、国内 1 施設及び海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、あるいは本薬 10mg、20mg 又は 40mg を用量漸増法により空腹時に単回経口投与することとされ、各期間の休薬期間は 5~7 日とされた。

総投与症例 58 例 (日本人 32 例 (homo EM 12 例、hetero EM 12 例及び PM 8 例) 及び白人 26 例 (homo EM 12 例、hetero EM 10 例及び PM 4 例)) のうち、日本人は全例が、白人はプラセボ投与期及び 10mg 投与期では 26 例全例、20mg 投与期及び 40mg 投与期では被験者の申し出により治験を中止した 1 例を除く 25 例が、薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬の薬物動態パラメータを表 16 に示した。

<表 16 本薬の薬物動態パラメータ>

			homo EM		hetero EM		PM	
			例数		例数		例数	
C_{max} ($\mu\text{mol/L}$)	本薬	日本人	12	0.45 [0.34, 0.58]	12	0.65 [0.46, 0.90]	8	1.29 [1.12, 1.48]
		白人	12	0.38 [0.24, 0.60]	10	0.68 [0.57, 0.82]	4	1.18 [0.48, 2.88]
	10mg	日本人	12	0.98 [0.69, 1.39]	12	1.73 [1.26, 2.37]	8	3.39 [2.92, 3.94]
		白人	12	0.89 [0.61, 1.30]	10	1.25 [0.95, 1.64]	3	2.33 [1.40, 3.86]
	20mg	日本人	12	2.58 [1.89, 3.52]	12	4.01 [2.91, 5.53]	8	5.95 [5.02, 7.04]
		白人	12	2.61 [1.88, 3.63]	10	3.40 [2.90, 3.98]	3	5.57 [4.45, 6.96]
t_{max} (h) ^{a)}	本薬	日本人	12	2.50 (1.50, 3.00)	12	2.00 (1.00, 4.00)	8	3.00 (1.00, 5.00)
		白人	12	1.75 (0.75, 4.00)	10	1.50 (1.00, 2.50)	4	2.50 (0.75, 4.00)
	10mg	日本人	12	2.50 (1.00, 4.00)	12	2.00 (1.00, 4.00)	8	1.25 (1.00, 3.00)
		白人	12	1.50 (1.00, 4.00)	10	2.00 (0.75, 3.00)	3	4.00 (1.50, 4.00)
	20mg	日本人	12	2.50 (1.00, 4.00)	12	1.75 (0.75, 3.00)	8	2.25 (1.00, 4.00)
		白人	12	1.50 (1.00, 3.00)	10	1.50 (1.00, 3.00)	3	1.50 ^{b)}
$t_{1/2}$ (h)	本薬	日本人	12	0.67 [0.55, 0.80]	12	0.81 [0.66, 1.01]	8	1.76 [1.54, 2.00]
		白人	9	0.84 [0.68, 1.04]	10	0.82 [0.69, 0.98]	4	2.42 [1.93, 3.04]
	10mg	日本人	11	0.64 [0.52, 0.79]	12	0.93 [0.75, 1.15]	8	1.72 [1.49, 1.98]
		白人	12	0.76 [0.66, 0.88]	10	0.85 [0.71, 1.00]	3	2.34 [2.00, 2.75]
	20mg	日本人	12	0.84 [0.65, 1.07]	12	1.17 [0.95, 1.45]	8	1.74 [1.49, 2.03]
		白人	12	0.84 [0.66, 1.08]	10	1.17 [0.95, 1.44]	3	2.20 [1.68, 2.89]
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	本薬	日本人	12	0.65 [0.48, 0.88]	12	1.08 [0.80, 1.46]	8	4.12 [3.67, 4.64]
		白人	9	0.78 [0.46, 1.30]	10	1.11 [0.91, 1.36]	4	4.76 [3.08, 7.34]
	10mg	日本人	11	1.64 [1.12, 2.41]	12	3.31 [2.33, 4.70]	8	9.21 [8.12, 10.44]
		白人	12	1.54 [1.01, 2.35]	10	2.28 [1.82, 2.86]	3	10.31 [7.74, 13.73]
	20mg	日本人	12	4.51 [3.03, 6.72]	12	8.82 [6.10, 12.77]	8	17.85 [15.48, 20.59]
		白人	12	4.50 [2.93, 6.91]	10	6.81 [5.02, 9.24]	3	20.70 [14.20, 30.17]

幾何平均値 [95%信頼区間]

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) 3 例とも同一の値が得られた

安全性について、有害事象は、日本人ではプラセボ投与期 0.0% (0/32 例)、10mg 投与期 3.1% (1/32 例)、20mg 投与期 3.1% (1/32 例) 及び 40mg 投与期 0.0% (0/32 例) に、白人ではプラセボ投与期 7.7% (2/26 例)、10mg 投与期 7.7% (2/26 例)、20mg 投与期 20.0% (5/25 例) 及び 40mg 投与期 20.0% (5/25 例) に認められ、副作用は、日本人ではプラセボ投与期 0.0% (0/32 例)、10mg 投与期 3.1% (1/32 例)、20mg 投与期 0.0% (0/32 例) 及び 40mg 投与期 0.0% (0/32 例) に、白人ではプラセボ投与期 3.8% (1/26 例)、10mg 投与期 3.8% (1/26 例)、20mg 投与期 4.0% (1/25 例) 及び 40mg 投与期 4.0% (1/25 例) に認められた。いずれかの投与期で 2 例

²⁰ 本薬 40mg 群の PM の被験者は無作為化されていない

以上に認められた有害事象は、白人における「呼吸器感染」（プラセボ投与期 1 例、10mg 投与期 1 例、20mg 投与期 4 例及び 40mg 投与期 3 例）及び「頭痛」（10mg 投与期 2 例、20mg 投与期 1 例及び 40mg 投与期 2 例）であり、いずれかの投与期で 2 例以上に認められた副作用はなかった。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(3) 国内第 I 相反復投与試験（試験番号 SH-QBE-0098 : 5.3.3.1.2 <20 年 月 ~ 20 年 月>）

20~45 歳の健康成人男性（目標症例数 90 例）を対象に、本薬を反復投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学的効果を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、あるいは本薬 10mg、20mg 又は 40mg を 1 日 1 回空腹時に 5 日間反復経口投与することとされた。

総投与症例 90 例（プラセボ群 18 例〈homo EM、hetero EM 及び PM 各 6 例〉、10mg 群、20mg 群及び 40mg 群各 24 例〈homo EM、hetero EM 及び PM 各 8 例〉）全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされ、データの欠測のあった 6 例を除く 84 例（プラセボ群 18 例〈homo EM、hetero EM 及び PM 各 6 例〉、10mg 群 24 例〈homo EM、hetero EM 及び PM 各 8 例〉、20mg 群 22 例〈homo EM 及び hetero EM 各 8 例、PM 6 例〉及び 40mg 群 20 例〈homo EM 及び hetero EM 各 7 例、PM 6 例〉）が薬力学的効果解析対象集団とされた。

薬物動態及び薬力学的効果について、本薬の投与 1 日目及び投与 5 日目の薬物動態パラメータを表 17 に、投与 5 日目の胃内 pH>4 holding time を表 18 に示した。

＜表 17 投与 1 日目及び 5 日目の本薬の薬物動態パラメータ＞

			homo EM		hetero EM		PM	
			例数		例数		例数	
C_{max} ($\mu\text{mol/L}$)	本薬 10mg	1 日目	8	0.34 [0.27, 0.42]	8	0.76 [0.57, 1.02]	8	1.41 [1.22, 1.64]
		5 日目	8	0.47 [0.32, 0.68]	8	1.36 [1.05, 1.76]	8	2.01 [1.77, 2.27]
	本薬 20mg	1 日目	8	0.67 [0.38, 1.17]	8	1.48 [0.79, 2.77]	8	2.87 [2.41, 3.41]
		5 日目	8	1.71 [1.12, 2.61]	8	3.00 [2.31, 3.91]	8	3.26 [2.79, 3.81]
	本薬 40mg	1 日目	8	2.64 [2.06, 3.40]	8	3.24 [2.74, 3.84]	8	5.69 [5.03, 6.45]
		5 日目	8	4.56 [3.41, 6.09]	8	5.86 [4.69, 7.32]	8	6.81 [6.10, 7.61]
t_{max} (h) ^{a)}	本薬 10mg	1 日目	8	2.75 (2.00, 5.00)	8	2.25 (1.00, 5.00)	8	3.25 (1.00, 5.00)
		5 日目	8	1.75 (1.00, 5.00)	8	1.50 (1.00, 3.00)	8	2.00 (1.00, 2.00)
	本薬 20mg	1 日目	8	2.25 (0.75, 5.00)	8	4.00 (1.00, 6.00)	8	2.75 (1.00, 5.00)
		5 日目	8	2.50 (1.00, 4.00)	8	1.50 (1.00, 4.00)	8	2.50 (1.00, 4.00)
	本薬 40mg	1 日目	8	1.75 (1.00, 3.00)	8	4.00 (1.50, 5.00)	8	2.75 (2.00, 4.00)
		5 日目	8	2.25 (1.50, 5.00)	8	2.26 (1.00, 4.00)	8	2.25 (1.00, 3.00)
$t_{1/2}$ (h)	本薬 10mg	1 日目	1 ^{b)}	1.13	8	0.88 [0.68, 1.13]	8	1.66 [1.25, 2.20]
		5 日目	7 ^{b)}	0.73 [0.49, 1.07]	8	1.17 [0.94, 1.46]	8	1.74 [1.38, 2.19]
	本薬 20mg	1 日目	7 ^{b)}	0.76 [0.62, 0.93]	7 ^{b)}	1.03 [0.73, 1.46]	8	1.65 [1.39, 1.94]
		5 日目	7 ^{b)}	0.89 [0.72, 1.11]	8	1.33 [1.07, 1.66]	8	1.58 [1.30, 1.92]
	本薬 40mg	1 日目	7 ^{b)}	0.81 [0.67, 0.97]	8	1.21 [1.05, 1.40]	8	1.76 [1.44, 2.16]
		5 日目	8	1.17 [0.99, 1.39]	8	1.46 [1.32, 1.63]	8	1.83 [1.43, 2.35]
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	本薬 10mg	1 日目	1 ^{b)}	0.60	8	1.50 [1.12, 2.02]	8	4.42 [3.38, 5.78]
		5 日目	7 ^{b)}	0.77 [0.55, 1.07]	8	2.94 [2.15, 4.01]	8	5.22 [3.83, 7.11]
	本薬 20mg	1 日目	7 ^{b)}	1.25 [0.81, 1.93]	7 ^{b)}	3.49 [1.87, 6.51]	8	8.14 [6.29, 10.54]
		5 日目	7 ^{b)}	3.56 [2.25, 5.65]	8	7.28 [5.14, 10.31]	8	9.19 [7.16, 11.79]
	本薬 40mg	1 日目	7 ^{b)}	4.47 [3.27, 6.11]	8	7.72 [6.79, 8.76]	8	18.24 [14.56, 22.86]
		5 日目	8	12.41 [9.06, 16.99]	8	17.19 [13.50, 21.87]	8	19.96 [15.94, 24.99]

幾何平均値 [95%信頼区間]

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) 消失半減期を算出するための終末相が特定できなかった症例を除く

<表 18 投与 5 日目の胃内 pH>4 holding time>

	homo EM			hetero EM			PM		
	例数	投与前	5 日目	例数	投与前	5 日目	例数	投与前	5 日目
プラセボ	6	9.1±5.2%	11.1±6.9%	6	7.2±3.3%	12.6±9.4%	6	13.5±9.3%	7.9±2.7%
本薬 10mg	8	8.8±3.4%	15.2±7.1%	8	9.0±7.8%	51.5±11.7%	8	10.6±7.3%	54.8±15.2%
本薬 20mg	8	10.6±6.8%	46.8±15.4%	8	10.6±5.9%	69.2±9.0%	6	10.7±8.2%	61.6±10.8%
本薬 40mg	7	10.4±4.8%	63.4±15.9%	7	8.4±9.2%	71.5±12.0%	6	15.1±8.9%	66.9±15.2%

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象はプラセボ群 0.0% (0/18 例)、10mg 群 0.0% (0/24 例)、20mg 群 4.1% (1/24 例) 及び 40mg 群 8.3% (2/24 例) に認められ、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。

(4) 海外第 I 相反復投与試験 (試験番号 SH-QBE-0095 : 5.3.3.1.3 <20 年 月 ~ 20 年 月>)

20~45 歳の白人健康成人男性 (目標症例数 64 例) を対象に、本薬の安全性、薬物動態及び薬力学的効果を検討する目的で、プラセボ対照無作為化²¹並行群間単盲検²²試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、あるいは本薬 10mg、20mg 又は 40mg を 1 日 1 回空腹時に 5 日間反復経口投与することとされた。

総投与症例 64 例 (プラセボ群 12 例 (homo EM 及び hetero EM 各 6 例)、10mg 群及び 20mg 群各 16 例 (homo EM 及び hetero EM 各 8 例)、並びに 40mg 群 20 例 (homo EM 及び hetero EM 各 8 例、PM 4 例)) 全例が薬物動態、薬力学的効果及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態及び薬力学的効果について、本薬の投与 1 日目及び投与 5 日目の薬物動態パラメータを表 19 に、投与 5 日目の胃内 pH>4 holding time を表 20 に示した。

<表 19 投与 1 日目及び 5 日目の本薬の薬物動態パラメータ>

			homo EM			hetero EM			PM		
			例数			例数			例数		
C _{max} (μmol/L)	本薬	1 日目	8	0.44	[0.29, 0.68]	8	0.62	[0.40, 0.97]	—	—	—
	10mg	5 日目	8	0.57	[0.31, 1.03]	8	0.94	[0.76, 1.16]	—	—	—
	本薬	1 日目	8	0.60	[0.46, 0.80]	8	1.13	[0.73, 1.76]	—	—	—
	20mg	5 日目	8	1.30	[0.78, 2.17]	8	1.83	[1.60, 2.10]	—	—	—
	本薬	1 日目	8	2.06	[1.58, 2.69]	8	3.67	[2.85, 4.73]	4	4.63	[3.44, 6.22]
	40mg	5 日目	8	4.46	[4.02, 4.93]	8	5.16	[4.13, 6.45]	4	4.78	[4.13, 5.54]
t _{max} (h) a)	本薬	1 日目	8	1.51	(1.00, 3.00)	8	1.51	(1.00, 3.98)	—	—	—
	10mg	5 日目	8	1.75	(0.75, 2.98)	8	2.00	(0.75, 2.50)	—	—	—
	本薬	1 日目	6	2.50	(1.02, 5.02)	8	1.51	(1.00, 4.00)	—	—	—
	20mg	5 日目	8	1.75	(1.00, 5.00)	8	1.75	(1.00, 4.00)	—	—	—
	本薬	1 日目	8	2.75	(1.00, 5.02)	8	2.00	(1.00, 4.02)	4	2.27	(1.50, 4.00)
	40mg	5 日目	8	1.76	(0.75, 3.00)	8	1.26	(0.75, 3.00)	4	2.00	(1.52, 2.02)
t _{1/2} (h)	本薬	1 日目	7	0.68	[0.57, 0.81]	7	0.92	[0.67, 1.27]	—	—	—
	10mg	5 日目	6	0.89	[0.71, 1.12]	8	1.03	[0.81, 1.30]	—	—	—
	本薬	1 日目	6	0.69	[0.62, 0.77]	8	0.73	[0.61, 0.87]	—	—	—
	20mg	5 日目	7	1.00	[0.85, 1.16]	8	1.08	[0.99, 1.18]	—	—	—
	本薬	1 日目	8	0.80	[0.66, 0.96]	8	1.31	[1.08, 1.58]	4	1.62	[1.31, 2.00]
	40mg	5 日目	8	1.27	[1.07, 1.49]	8	1.56	[1.37, 1.78]	4	1.76	[1.16, 2.67]
AUC _{0-∞} (μmol·h/L)	本薬	1 日目	7	0.65	[0.36, 1.19]	7	1.15	[0.74, 1.77]	—	—	—
	10mg	5 日目	6	1.30	[0.88, 1.93]	8	2.10	[1.57, 2.81]	—	—	—
	本薬	1 日目	6	1.04	[0.76, 1.43]	8	2.15	[1.67, 2.78]	—	—	—
	20mg	5 日目	7	2.69	[1.60, 4.52]	8	3.90	[3.47, 4.38]	—	—	—
	本薬	1 日目	8	3.44	[2.37, 4.99]	8	9.01	[6.40, 12.68]	4	13.54	[9.23, 19.89]
	40mg	5 日目	8	10.51	[8.08, 13.68]	8	14.37	[11.41, 18.09]	4	15.61	[9.73, 25.04]

幾何平均値 [95%信頼区間]

a) 中央値 (最小値, 最大値)

²¹ 本薬 40mg 群の PM の被験者は無作為化されていない

²² 被験者盲検

<表 20 投与 5 日目の胃内 pH>4holding time>

	homo EM			hetero EM			PM		
	例数	投与前	5 日目	例数	投与前	5 日目	例数	投与前	5 日目
プラセボ	6	9.8±5.1%	8.6±6.0%	6	12.4±9.5%	11.5±6.7%	—	—	—
本薬 10mg	8	10.4±6.2%	27.6±19.8%	8	13.5±7.9%	40.9±9.2%	—	—	—
本薬 20mg	8	10.2±7.0%	43.4±14.3%	8	14.3±7.3%	53.0±9.8%	—	—	—
本薬 40mg	8	12.3±7.8%	62.2±8.8%	8	11.5±8.3%	62.2±10.0%	4	16.4±8.2%	73.4±5.5%

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象はプラセボ群 16.7% (2/12 例)、10mg 群 25.0% (4/16 例)、20mg 群 31.3% (5/16 例) 及び 40mg 群 20.0% (4/20 例) に認められ、副作用はプラセボ群 0.0% (0/12 例)、10mg 群 6.3% (1/16 例)、20mg 群 12.5% (2/16 例) 及び 40mg 群 5.0% (1/20 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「頭痛」(10mg 群 2 例)、「鼓腸」(20mg 群及び 40mg 群各 2 例) 及び「下痢」(20mg 群 2 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は「鼓腸」(20mg 群 2 例) 及び「下痢」(20mg 群 2 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。

(5) 国内第 I 相臨床薬理試験 (試験番号 D961HC00004 : 5.3.3.1.4 <20 年 月 ~ 20 年 月>)

20~45 歳の健康成人男性 (目標症例数 42 例) を対象に、本薬及び OPZ の安全性、薬物動態及び薬力学的効果を検討する目的で、無作為化単盲検²³ 群 3 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、本薬 20mg 又は 40mg、あるいは OPZ 20mg を 1 日 1 回空腹時に 5 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 14 日間以上とされた。

総投与・症例 42 例 (本薬 20mg 投与期 41 例 (homo EM 14 例、hetero EM 14 例及び PM 13 例)、本薬 40mg 投与期 38 例 (homo EM 13 例、hetero EM 13 例及び PM 12 例) 及び OPZ 20mg 投与期 39 例 (homo EM 13 例、hetero EM 13 例及び PM 13 例)) が安全性解析対象集団とされ、同意撤回した患者を除く 40 例 (本薬 20mg 投与期 40 例 (homo EM 13 例、hetero EM 14 例及び PM 13 例)、本薬 40mg 投与期 37 例 (homo EM 13 例、hetero EM 12 例及び PM 12 例) 及び OPZ 20mg 投与期 38 例 (homo EM 13 例、hetero EM 13 例及び PM 12 例)) が薬物動態及び薬力学的効果解析対象集団とされた。

薬物動態及び薬力学的効果について、投与 5 日目の薬物動態パラメータを表 21 に、本薬の投与 5 日目の胃内 pH>4 holding time を表 22 に示した。

<表 21 投与 5 日目の本薬の薬物動態パラメータ>

	C _{max} (μmol/L)			t _{max} (h) ^{a)}		
	OPZ 20mg	本薬 20mg	本薬 40mg	OPZ 20mg	本薬 20mg	本薬 40mg
homo EM	1.66 [1.34, 2.05]	1.90 [1.61, 2.24]	5.01 [4.30, 5.84]	1.50 (1.00, 4.00)	2.50 (1.00, 4.00)	2.00 (1.00, 3.00)
hetero EM	2.08 [1.55, 2.80]	2.21 [1.78, 2.76] ^{b)}	4.91 [4.27, 5.64] ^{a)}	2.00 (1.00, 4.00)	2.50 (1.00, 5.00) ^{b)}	1.50 (1.00, 4.00) ^{a)}
PM	3.55 [3.14, 4.01] ^{a)}	3.07 [2.73, 3.44]	5.99 [5.20, 6.90] ^{a)}	2.00 (1.00, 2.50) ^{a)}	3.00 (1.00, 4.00)	2.00 (1.00, 4.00) ^{a)}
	t _{1/2} (h)			AUC ₀₋₂₄ (μmol·h/L)		
	OPZ 20mg	本薬 20mg	本薬 40mg	OPZ 20mg	本薬 20mg	本薬 40mg
homo EM	0.78 [0.65, 0.94]	1.04 [0.89, 1.22]	1.31 [1.21, 1.41]	2.31 [1.68, 3.18]	4.14 [3.23, 5.30]	12.58 [11.00, 14.40]
hetero EM	1.12 [0.97, 1.29]	1.39 [1.25, 1.55] ^{b)}	1.43 [1.31, 1.56] ^{a)}	4.39 [3.13, 6.15]	6.12 [4.83, 7.77] ^{b)}	14.00 [12.23, 16.02] ^{a)}
PM	2.49 [2.17, 2.85] ^{a)}	1.92 [1.63, 2.27]	1.78 [1.63, 1.95] ^{a)}	13.15 [10.99, 15.74] ^{a)}	9.44 [7.85, 11.35]	19.19 [15.81, 23.28] ^{a)}

幾何平均値 [95%信頼区間]、n=13

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) n=14

c) n=12

²³ 被験者盲検

<表 22 投与 5 日目の胃内 pH>4 holding time>

	投与前		5 日目					
			OPZ 20mg		本薬 20mg		本薬 40mg	
	例数		例数		例数		例数	
homo EM	13	7.92±5.96%	13	43.46±13.40%	13	55.45±14.21%	13	65.98±5.71%
hetero EM	14	7.17±5.44%	13	56.36±14.56%	14	64.21±14.16%	12	66.60±9.01%
PM	13	5.02±4.12%	12	78.41±6.37%	13	67.37±13.12%	12	73.09±7.94%
全体	40	6.71±5.25%	38	58.91±18.67%	40	62.39±14.40%	37	68.49±8.09%

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象は OPZ 20mg 投与期 2.6% (1/39 例)、本薬 20mg 投与期 7.3% (3/41 例) 及び本薬 40mg 投与期 7.9% (3/38 例) に認められ、副作用は OPZ 20mg 投与期 2.6% (1/39 例)、本薬 20mg 投与期 0.0% (0/41 例) 及び本薬 40mg 投与期 7.9% (3/38 例) に認められた。いずれかの投与期で 2 例以上に認められた有害事象は、本薬 40mg 投与期に認められた「AST 増加」及び「ALT 増加」の各 2 例であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象として、「熱射病・脱水・急性腎不全・横紋筋融解症」が本薬 20mg 投与期の最終投与 3 日後に 1 例認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

(6) 国内第 I 相追加臨床薬理試験 (試験番号 D961HC00009 : 5.3.3.1.10 <20 年 月 月~20 年 月>)

20~45 歳の健康成人男性 (目標症例数 42 例) を対象に、本薬及び OPZ の安全性、薬物動態及び薬力学的効果を検討する目的で、無作為化単盲検²⁴ 群 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、本薬 10mg 又は OPZ 10mg を 1 日 1 回空腹時に 5 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 14 日間以上とされた。

総投与症例 42 例 (本薬 10mg 投与期及び OPZ 10mg 投与期各 42 例 (homo EM、hetero EM 及び PM 各 14 例)) 全例が薬物動態、薬力学的効果及び安全性解析対象集団とされた。

薬物動態及び薬力学的効果について、投与 5 日目の薬物動態パラメータを表 23 に、投与 5 日目の胃内 pH>4 holding time を表 24 に示した。

<表 23 投与 5 日目の本薬の薬物動態パラメータ>

	C _{max} (μmol/L)		t _{max} (h) ^{a)}		t _{1/2} (h)		AUC _{0-∞} (μmol·h/L)	
	OPZ 10mg	本薬 10mg	OPZ 10mg	本薬 10mg	OPZ 10mg	本薬 10mg	OPZ 10mg	本薬 10mg
homo EM	0.59 [0.47, 0.74]	0.64 [0.48, 0.86]	1.75 (1.00, 4.00)	1.50 (1.00, 4.00)	0.57 ^{b)} [0.47, 0.69]	0.75 ^{c)} [0.63, 0.89]	0.72 ^{b)} [0.54, 0.97]	1.17 ^{c)} [0.80, 1.70]
hetero EM	1.07 [0.92, 1.24]	1.24 [1.11, 1.38]	2.50 (1.00, 4.00)	1.50 (1.00, 3.00)	0.87 [0.73, 1.03]	1.15 [1.00, 1.31]	1.68 [1.34, 2.12]	2.69 [2.26, 3.20]
PM	1.73 [1.54, 1.94]	1.42 [1.22, 1.66]	2.00 (1.00, 4.00)	2.00 (1.00, 4.00)	2.12 [1.98, 2.27]	1.70 [1.56, 1.85]	5.25 [4.61, 5.98]	4.05 [3.60, 4.56]

幾何平均値 [95%信頼区間]、n=14

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) n=13

c) n=12

²⁴ 被験者盲検

＜表 24 投与 5 日目の胃内 pH>4 holding time＞

	例数	投与前	5 日目	
			OPZ 10mg	本薬 10mg
homo EM	14	4.50±4.36%	16.65±13.10%	26.99±18.49%
hetero EM	14	6.33±4.72%	41.19±15.59%	51.14±14.76%
PM	14	7.47±6.60%	70.37±15.50%	64.36±16.44%
全体	42	6.10±5.33%	42.74±26.49%	47.50±22.55%

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象は本薬 10mg 投与期 0.0% (0/42 例) 及び OPZ 10mg 投与期 2.4% (1/42 例) に認められ、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。

(7) 国内薬物相互作用試験 (ロキソプロフェン) (試験番号 D961HC00007 : 5.3.3.4.9 <20 年 月～20 年 月>)

20～45 歳の健康成人男性 (目標症例数 30 例) を対象に、本薬とロキソプロフェン併用時の安全性及び薬物動態を検討する目的で、無作為化非盲検 3 群 3 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、本薬単独投与期は本薬 20mg を 1 日 1 回食後に 4 日間反復経口投与した後 5 日目は空腹時に単回経口投与、ロキソプロフェン単独投与期はロキソプロフェン 60mg を 1 日 3 回食後に 4 日間反復経口投与した後 5 日目は空腹時に単回経口投与、本薬とロキソプロフェン併用投与期は本薬 20mg を 1 日 1 回及びロキソプロフェン 60mg を 1 日 3 回食後に 4 日間反復経口投与した後 5 日目は空腹時にそれぞれ単回経口投与することとされた。各期間の休薬期間は 14 日間以上とされた。

総投与症例 30 例 (homo EM 及び hetero EM 各 12 例、PM 6 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、本薬単独投与期及び本薬とロキソプロフェン併用投与期では総投与症例 30 例 (homo EM 及び hetero EM 各 12 例、PM 6 例) 全例が、ロキソプロフェン単独投与期では薬物動態データの欠測があった homo EM 1 例を除く 29 例 (homo EM 11 例、hetero EM 12 例及び PM 6 例) が、それぞれ薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、各投与期における本薬、並びにロキソプロフェン及びロキソプロフェンの代謝物の薬物動態パラメータを表 25 及び表 26 に示した。

＜表 25 本薬単独投与時及びロキソプロフェン併用投与時の本薬の薬物動態パラメータ＞

		例数	C _{max} (μmol/L)	t _{1/2} (h)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-τ} (μmol・h/L)	AUC _{0-τ} の比 ^{b)} [95%信頼区間]
homo EM	本薬単独	12	1.88 [1.51, 2.35]	0.92 [0.80, 1.06]	1.50 (1.00, 3.00)	3.43 [2.54, 4.64]	0.91 [0.79, 1.04]
	本薬+ロキソプロフェン	12	1.47 [0.95, 2.27]	0.93 ^{c)} [0.80, 1.08]	1.50 (1.00, 5.00)	3.37 ^{c)} [2.39, 4.74]	
hetero EM	本薬単独	12	2.44 [2.00, 2.97]	1.26 [1.10, 1.45]	2.50 (1.03, 4.00)	6.02 [4.70, 7.72]	1.01 [0.89, 1.15]
	本薬+ロキソプロフェン	12	2.53 [2.01, 3.18]	1.26 [1.09, 1.46]	2.00 (1.00, 3.00)	6.10 [4.76, 7.81]	
PM	本薬単独	6	2.50 [1.64, 3.82]	1.36 [1.08, 1.71]	2.25 (2.00, 3.00)	6.95 [4.87, 9.92]	1.08 [0.94, 1.23]
	本薬+ロキソプロフェン	6	2.97 [2.05, 4.32]	1.40 [1.14, 1.72]	2.00 (1.00, 2.50)	7.48 [5.43, 10.30]	

幾何平均値 [95%信頼区間]

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) 併用投与時の AUC_{0-τ} の幾何平均値/本薬単独投与時の AUC_{0-τ} の幾何平均値

c) n=11

**<表 26 ロキソプロフェン単独投与時及び本薬併用投与時の
ロキソプロフェン及びロキソプロフェン代謝物の薬物動態パラメータ>**

測定薬物	投与期	例数	C _{max} (μmol/L)	t _{1/2} (h)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-t} (μmol・h/L)	AUC の比 ^{b)} [95%信頼区間]
ロキソプロフェン	ロキソプロフェン単独	29	20.9 [19.4, 22.6]	2.63 [2.12, 3.27]	0.33 (0.33, 1.50)	34.6 [32.7, 36.6]	1.06 [1.03, 1.08]
	本薬+ロキソプロフェン	30	22.9 [21.7, 24.3]	3.68 [2.67, 5.05]	0.33 (0.33, 0.50)	36.6 [34.5, 38.9]	
ロキソプロフェン 代謝物	ロキソプロフェン単独	29	3.32 [3.16, 3.48]	1.86 [1.75, 1.98]	1.0 (0.33, 2.00)	10.3 [9.76, 10.9]	1.03 [0.99, 1.07]
	本薬+ロキソプロフェン	30	3.46 [3.31, 3.62]	1.86 [1.72, 2.00]	0.50 (0.33, 1.00)	10.6 [9.97, 11.2]	

幾何平均値 [95%信頼区間]

a) 中央値 (最大値, 最小値)

b) 併用投与時の AUC_{0-t} の幾何平均値/ロキソプロフェン単独投与時の AUC_{0-t} の幾何平均値

安全性について、有害事象は本薬単独投与期 20.0% (6/30 例)、ロキソプロフェン単独投与期 30.0% (9/30 例)、本薬及びロキソプロフェン併用投与期 33.3% (10/30 例) に認められ、副作用は本薬単独投与期 10.0% (3/30 例)、ロキソプロフェン単独投与期 16.7% (5/30 例)、本薬及びロキソプロフェン併用投与期 23.3% (7/30 例) に認められた。いずれかの投与期で 2 例以上に認められた有害事象を表 27 に示した。いずれかの投与期で 2 例以上に認められた副作用は「便潜血」(ロキソプロフェン単独投与期 3 例、本薬及びロキソプロフェン併用投与期 4 例) 及び「傾眠」(ロキソプロフェン単独投与期 2 例、本薬及びロキソプロフェン併用投与期 2 例) であった。

<表 27 いずれかの投与期で 2 例以上に認められた有害事象>

	本薬 (30 例)		ロキソプロフェン (30 例)		本薬+ロキソプロフェン (30 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	36.7%	11	30.0%	9	36.7%	11
便潜血	13.3%	4	13.3%	4	13.3%	4
鼻咽頭炎	6.7%	2	3.3%	1	3.3%	1
傾眠	3.3%	1	6.7%	2	6.7%	2
血中ビリルビン上昇	3.3%	1	6.7%	2	3.3%	1
血中 CPK 上昇	3.3%	1	6.7%	2	3.3%	1

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) 本薬と OPZ との薬力学的効果の異同について

本薬は、ラセミ体である OPZ に含まれる光学異性体の一方 (S 体) であり、OPZ の臨床効果が胃酸分泌抑制効果に起因することを前提に、本薬の胃酸分泌抑制効果が OPZ と同程度以上であれば両薬剤の臨床効果も同程度以上であるとすることを開発のコンセプトとしている (「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (1) 本薬の開発の妥当性について」の項参照)。しかし、本申請に含まれる NERD に対する用法・用量は 10mg であるにも拘わらず、申請時に提出された臨床薬理試験では本薬 20mg 及び 40mg、並びに OPZ 20mg の薬物動態及び薬力学を比較した成績のみが提示され (D961HC00004 試験)、本薬 10mg 及び OPZ 10mg の胃酸分泌抑制作用を比較検討した試験成績がなかったことから、本薬 10mg の胃酸分泌抑制作用が同用量の OPZ と同程度以上であると考えの根拠を説明するよう、申請者に求め

た。

申請者は、機構の指摘を受けて本薬 10mg と OPZ 10mg の胃酸分泌抑制作用を比較検討することを目的とした D961HC00009 試験を追加で実施し、その結果に基づいて、以下のように説明した。

本薬 10mg 及び OPZ 10mg 投与時の投与 5 日目の胃内 pH>4 holding time (平均値±標準偏差) はそれぞれ 47.50±22.55% 及び 42.74±26.49% (表 24)、本薬 20mg 及び OPZ 20mg 投与時の投与 5 日目の胃内 pH>4 holding time (平均値±標準偏差) はそれぞれ 62.39±14.40% 及び 58.91±18.67% であった (表 22)。以上より、本薬は同用量の OPZ と少なくとも同程度の胃酸分泌抑制作用を有することが示されたと考える。

機構は、本薬と OPZ の薬力学的効果について、D961HC00004 試験及び D961HC00009 試験の成績から、本薬 10mg 及び 20mg の胃酸分泌抑制作用は、OPZ 10mg 及び 20mg の胃酸分泌抑制作用にそれぞれ少なくとも劣らないことが期待できると考える (表 22 及び表 24)。

(2) *H. pylori* 除菌療法における本薬と併用薬剤との薬物動態学的相互作用について

申請者は、*H. pylori* 感染に対する一次除菌療法及び二次除菌療法における本薬と併用薬剤との薬物動態学的相互作用について、それぞれ以下のように考察している。

1) 一次除菌療法について

外国人健康成人を対象に本薬 20mg、AMPC 1,000mg 又は CAM 500mg をそれぞれ単独で、あるいは 3 剤を併用して 1 日 2 回 7 日間反復経口投与²⁵した薬物相互作用試験 (SH-QBE-0040 〈Int J Clin Pharmacol Ther 44: 119-127, 2006〉) における投与 7 日目の各薬剤及び各薬剤の代謝物の薬物動態パラメータは表 28 のとおりであった。

<表 28 本薬、AMPC 及び CAM の単独投与又は 3 剤併用投与時の投与 7 日目の薬物動態パラメータ>

測定薬物		単独 ^{a)}	3 剤併用 ^{b)}	併用/単独 ^{c)}
本薬	AUC _{0-12h} (μmol・h/L)	4.97 [3.97, 6.21]	11.29 [9.03, 14.12]	2.27 [2.00, 2.58]
	C _{max} (μmol/L)	2.33 [1.99, 2.71]	3.23 [2.76, 3.76]	1.39 [1.24, 1.55]
本薬のスルホン体	AUC _{0-12h} (μmol・h/L)	7.55 [5.34, 10.7]	6.18 [4.38, 8.74]	0.82 [0.69, 0.98]
	C _{max} (μmol/L)	1.10 [0.83, 1.45]	0.64 [0.48, 0.85]	0.58 [0.49, 0.70]
本薬の水酸化体	AUC _{0-12h} (μmol・h/L)	0.46 [0.41, 0.52]	0.48 [0.43, 0.55]	1.05 [0.91, 1.21]
	C _{max} (μmol/L)	0.14 [0.13, 0.16]	0.11 [0.10, 0.12]	0.75 [0.70, 0.81]
AMPC	AUC _{0-12h} (μmol・h/L)	89.3 [79.8, 99.9]	90.3 [80.7, 101.0]	1.01 [0.90, 1.14]
	C _{max} (μmol/L)	28.9 [24.4, 34.3]	32.9 [27.7, 39.1]	1.14 [0.96, 1.35]
CAM	AUC _{0-12h} (μmol・h/L)	20.5 [17.8, 23.7]	23.4 [20.3, 26.9]	1.14 [0.99, 1.30]
	C _{max} (μmol/L)	2.66 [2.29, 3.10]	3.10 [2.66, 3.60]	1.16 [0.98, 1.38]
14-OH-CAM ^{d)}	AUC _{0-12h} (μmol・h/L)	8.60 [7.45, 9.94]	13.2 [11.4, 15.2]	1.53 [1.35, 1.74]
	C _{max} (μmol/L)	0.94 [0.80, 1.09]	1.43 [1.22, 1.67]	1.53 [1.32, 1.76]

幾何平均値 [95%信頼区間]、n=19

a) 本薬 20mg、AMPC 1,000mg 又は CAM 500mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与

b) 3 剤併用 (本薬 20mg、AMPC 1,000mg、CAM 500mg) を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与

c) 単独投与時の幾何平均値に対する 3 剤併用投与時の幾何平均値の比

d) CAM とほぼ同等の抗菌活性を有する主代謝物

一方、OPZ との相互作用について、外国人健康成人を対象に、OPZ 20mg、AMPC 1,000mg

²⁵ 7 日目の投与回数は 1 回

又は CAM 500mg をそれぞれ単独で、あるいは 3 剤を併用して 1 日 2 回 7 日間反復経口投与²⁶した薬物相互作用試験 (SH-OMH-0016 〈「OPZ *H. Pylori* 除菌効能追加申請時資料」〉) における投与 7 日目の各薬剤及び各薬剤の代謝物の薬物動態パラメータは表 29 のとおりであった。

<表 29 OPZ、AMPC 及び CAM の単独投与又は 3 剤併用投与時の投与 7 日目の薬物動態パラメータ>

測定薬物		単独 ^{a)}	3 剤併用 ^{b)}	併用/単独 ^{c)}
OPZ	AUC (μmol·h/L)	2.68 [1.82, 3.94]	5.63 [3.83, 8.28]	2.10 [1.85, 2.38]
	C _{max} (μmol/L)	1.45 [1.10, 1.91]	2.43 [1.84, 3.21]	1.68 [1.31, 2.16]
OPZ のスルホン体	AUC (μmol·h/L)	2.09 [1.15, 3.79]	1.21 [0.67, 2.19]	0.58 [0.44, 0.76]
	C _{max} (μmol/L)	0.39 [0.26, 0.58]	0.17 [0.11, 0.25]	0.43 [0.33, 0.56]
OPZ の水酸化体	AUC (μmol·h/L)	0.99 [0.81, 1.20]	1.41 [1.17, 1.71]	1.43 [1.27, 1.62]
	C _{max} (μmol/L)	0.43 [0.33, 0.56]	0.49 [0.37, 0.64]	1.15 [0.89, 1.48]
AMPC	AUC (μmol·h/L)	81.1 [71.5, 92.1]	89.6 [79.0, 101.7]	1.10 [1.00, 1.22]
	C _{max} (μmol/L)	28.0 [23.7, 33.1]	32.4 [27.5, 38.3]	1.16 [1.03, 1.30]
CAM	AUC (μmol·h/L)	23.2 [19.2, 28.0]	26.4 [21.9, 31.9]	1.14 [0.95, 1.36]
	C _{max} (μmol/L)	3.06 [2.53, 3.70]	3.42 [2.83, 4.14]	1.12 [0.89, 1.40]
14-OH-CAM ^{d)}	AUC (μmol·h/L)	10.4 [9.18, 11.8]	14.0 [12.4, 15.8]	1.34 [1.15, 1.57]
	C _{max} (μmol/L)	1.13 [0.98, 1.29]	1.47 [1.28, 1.68]	1.31 [1.08, 1.58]

幾何平均値 [95%信頼区間]、n=16

a) OPZ 20mg、AMPC 1,000mg 又は CAM 500mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与

b) 3 剤併用 (OPZ 20mg、AMPC 1,000mg、CAM 500mg) を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与

c) 単独投与時の幾何平均値に対する 3 剤併用投与時の幾何平均値の比

d) CAM とほぼ同等の抗菌活性を有する主代謝物

表 28 及び表 29 から、本薬と一次除菌療法における併用薬剤との薬物相互作用を、OPZ と各併用薬剤との薬物相互作用と比べて、顕著な差は認められないと考える。

2) 二次除菌療法について

本薬とメトロニダゾール (以下、「MNZ」) 及び AMPC の併用による薬物動態学的相互作用試験は実施されていないものの、OPZ と MNZ 及び AMPC の 3 剤併用による薬物動態学的相互作用試験 (SH-OMH-0015) が実施されており、OPZ、AMPC 及び MNZ のいずれの薬物動態パラメータにも変動はみられず、薬物動態学的相互作用は認められなかった。

MNZ は、*in vitro* 試験において弱い CYP3A4 阻害作用を示すことが示唆されているものの (Ann Pharmacother 41: 653-658, 2007 〈Erratum in: Ann Pharmacother 41: 903, 2007〉)、OPZ と MNZ 及び AMPC の 3 剤併用投与時に薬物動態学的相互作用が認められなかったこと、本薬及び OPZ の代謝における CYP3A4 の寄与はともに CYP2C19 に比べて高いものではないことを踏まえると、OPZ と同様に、本薬と MNZ を併用投与した場合に、MNZ の CYP3A4 阻害作用により本薬の体内動態が変動して臨床上問題となる薬物相互作用を起こす可能性は低いと考える。また、本薬及び OPZ は CYP2C19 阻害作用を有しているが、MNZ の代謝における CYP2C19 の関与は知られておらず、CYP2C19 の基質であるメフェニトインは MNZ の水酸化体の生成を阻害しないことも報告されている (Biochem Pharmacol 41: 1127-1134, 1991)。したがって、本薬と MNZ を併用した場合に、MNZ の体内動態へ影響を与える可能性は低いと考える。

また、AMPC は代謝を受けずに腎排泄されるため (Clin Pharmacokinet 38: 243-270, 2000)、その薬物動態に CYP は関与しないと考えられる。

²⁶ 7 日目の投与回数は 1 回

以上より、本薬と AMPC 及び MNZ を併用投与する二次除菌療法において、本薬と併用薬剤との間で薬物動態学的相互作用が生じる可能性は、OPZ と MNZ 及び AMPC の 3 剤併用投与時と同様にはないと考えられる。

機構は、1) 及び 2) を踏まえ、以下のように考える。

一次除菌療法における 3 剤併用投与が各薬剤の薬物動態に与える影響について、SH-QBE-0040 試験及び SH-OMH-0016 試験の結果から、本薬と OPZ で大きく異なることを確認した。

また、二次除菌療法について、本薬と MNZ 及び AMPC の 3 剤併用による薬物動態試験は実施されていないものの、MNZ と AMPC は本薬の代謝に主に関与する CYP2C19 を阻害しないこと、MNZ と AMPC により CYP3A4 が阻害された場合でも本薬の代謝における CYP3A4 の寄与率は CYP2C19 に比べて低いこと（「3. 非臨床に関する資料（ii）薬物動態試験成績の概要＜審査の概略＞（1）本薬の代謝特性（OPZ との比較）について」の項参照）、また、SH-OMH-0015 試験において OPZ、AMPC 及び MNZ の併用時に薬物動態学的相互作用が認められていないことから、本薬と併用薬剤との薬物動態学的相互作用が起こる可能性は低いと考える。

以上より、機構は、*H. pylori* 除菌療法で用いられる各薬剤と本薬の薬物動態学的相互作用は OPZ と大きく異なるとする申請者の説明を理解可能であると考ええる。

（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＞

有効性及び安全性の評価資料として 10 試験が提出された。

（1）臨床薬理試験

「（i）生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」及び「（ii）臨床薬理試験成績の概要」に記載した国内臨床試験（SH-QBE-0094、SH-QBE-0098、D961HC00004、D961HC00009、D961HC00007 及び D961HC00008）の計 6 試験が安全性の評価に用いられた。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」及び「（ii）臨床薬理試験成績の概要」の項参照。

（2）RE の治療における第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1：試験番号 D961HC00002（以下、「02 試験」）＜20 年 月～20 年 月＞）

20 歳以上の RE 患者²⁷（目標症例数 555 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二重盲検並行群間比較試験が国内 58 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 20mg 又は 40mg、あるいは OPZ 20mg を 1 日 1 回朝食後に 4 週間²⁸又は 8 週間経口投与することとされた。

総投与症例 569 例（本薬 20mg 群 189 例、本薬 40mg 群 190 例及び OPZ 20mg 群 190 例）全例が Full analysis set（以下、「FAS」）とされ、有効性及び安全性解析対象集団とされた。

²⁷ ロサンゼルス分類でグレード A～D と診断された患者

²⁸ 投与 4 週間後の上部消化管内視鏡検査で治癒と判定された場合、その時点で試験を終了することとされた

有効性について、主要評価項目である投与 8 週後の RE 治癒率²⁹ [95%信頼区間] は、表 30 のとおりであり、本薬 40mg 群と OPZ 20mg 群、本薬 20mg 群と OPZ 20mg 群の群間差の 95% 信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性限界値である -10% を上回ったため、OPZ 20mg 群に対する本薬 40mg 群及び本薬 20mg 群の非劣性がいずれも検証された³⁰。

<表 30 投与 8 週後の RE 治癒率>

群	治癒例数	治癒率 [95%信頼区間]	群間差 [95%信頼区間]	
			本薬 20mg 群-OPZ 20mg 群	本薬 40mg 群-OPZ 20mg 群
OPZ 20mg 群 (190 例)	166 例	87.4% [81.9%, 91.4%]	-0.1% [-6.9%, 6.7%]	2.6% [-3.8%, 9.1%]
本薬 20mg 群 (189 例)	165 例	87.3% [81.8%, 91.3%]		
本薬 40mg 群 (190 例)	171 例	90.0% [84.9%, 93.5%]		

安全性について、有害事象は本薬 20mg 群 24.9% (47/189 例)、本薬 40mg 群 22.1% (42/190 例) 及び OPZ 20mg 群 25.8% (49/190 例) に認められ、副作用は本薬 20mg 群 7.9% (15/189 例)、本薬 40mg 群 4.2% (8/190 例) 及び OPZ 20mg 群 8.4% (16/190 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及び副作用を表 31 及び表 32 に示した。

<表 31 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象>

	OPZ 20mg 群 (190 例)		本薬 20mg 群 (189 例)		本薬 40mg 群 (190 例)	
	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数
全体	25.8%	49	24.9%	47	22.1%	42
鼻咽頭炎	5.3%	10	3.2%	6	5.3%	10
頭痛	0.5%	1	1.1%	2	2.1%	4
発疹	0.0%	0	0.5%	1	1.6%	3
下痢	3.2%	6	1.6%	3	1.1%	2
ALT 増加	0.5%	1	1.1%	2	1.1%	2
便秘	0.5%	1	0.0%	0	1.1%	2
鼻炎	0.0%	0	0.0%	0	1.1%	2
肝機能障害	0.0%	0	0.0%	0	1.1%	2
CPK 増加	1.6%	3	1.1%	2	0.5%	1
蕁麻疹	1.1%	2	0.0%	0	0.5%	1
湿疹	0.0%	0	1.6%	3	0.0%	0
胃腸炎	1.6%	3	1.1%	2	0.0%	0
萎縮性胃炎	0.0%	0	1.1%	2	0.0%	0
腹痛	1.1%	2	0.5%	1	0.0%	0
回転性めまい	1.1%	2	0.0%	0	0.0%	0

<表 32 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用>

	OPZ 20mg 群 (190 例)		本薬 20mg 群 (189 例)		本薬 40mg 群 (190 例)	
	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数
全体	8.4%	16	7.9%	15	4.2%	8
発疹	0.0%	0	0.0%	0	1.1%	2
ALT 増加	0.0%	0	1.1%	2	0.5%	1
下痢	2.1%	4	1.1%	2	0.0%	0
CPK 増加	1.6%	3	1.1%	2	0.0%	0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本薬 20mg 群に「インフルエンザ様疾患・気管支肺炎」及び OPZ 20mg 群に「胃腸炎」が各 1 例に認められ、OPZ 20mg 群の「胃腸炎」は治験薬との因果関係が否定されなかった。

²⁹ 投与 4 週後の上部消化管内視鏡検査で治癒と判定された患者は、投与 8 週後も治癒として取り扱われた

³⁰ OPZ 20mg 群に対する本薬 40mg 群の非劣性が検証された場合に、OPZ 20mg 群と本薬 20mg 群の比較が行われることとされた

(3) RE の維持療法における第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: 試験番号 D961HC00006 (以下、「06 試験」)
 <20 年 月～20 年 月>)

20 歳以上で、PPI 投与により RE の治癒が確認された患者³¹ (目標症例数 540 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二重盲検並行群間比較試験が国内 61 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 10mg 又は 20mg、あるいは OPZ 10mg を 1 日 1 回朝食後に 24 週間経口投与することとされた。

総投与症例 563 例 (本薬 10mg 群 188 例、本薬 20mg 群 188 例及び OPZ 10mg 群 187 例) 全例が FAS とされ、有効性及び安全性解析対象集団とされた。

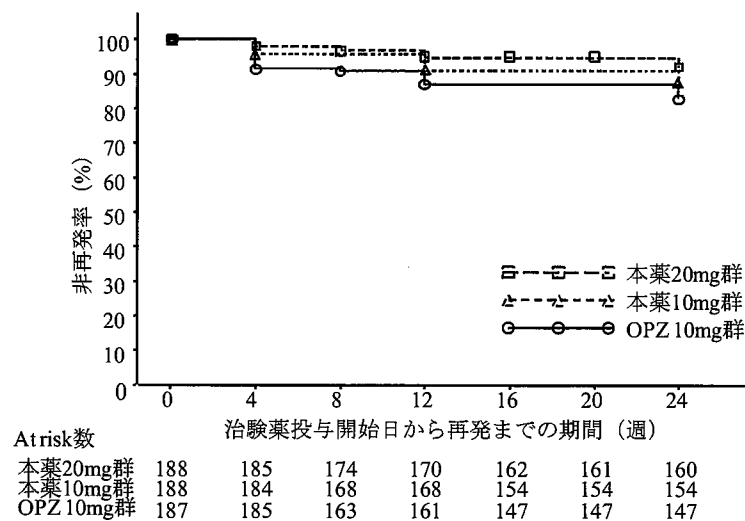
有効性について、主要評価項目である投与期間を通じての RE の再発の有無は、表 33 及び図 1 に示すとおりであり、本薬 20mg 群は OPZ10mg 群と比較して統計学的に有意に高い非再発率を示したが、本薬 20mg 群と本薬 10mg との間に統計学的な有意差は認められなかった (本薬 20mg vs. OPZ 10mg : $p=0.007$ 及び本薬 20mg vs. 本薬 10mg : $p=0.158$ 、Log-rank 検定、有意水準 両側 5%、Hochberg の方法による検定の多重性の調整)。

<表 33 投与 24 週後の RE の非再発率>

	OPZ 10mg 群 (187 例)	本薬 10mg 群 (188 例)	本薬 20mg 群 (188 例)
再発例数	31 例	22 例	14 例
投与 24 週後の非再発率 [95%信頼区間] ^{a)}	82.7% [77.2%, 88.3%]	87.5% [82.7%, 92.4%]	92.0% [88.0%, 96.0%]
ハザード比 [95%信頼区間]	0.62 [0.32, 1.21] (本薬 20mg 群 vs 本薬 10mg 群) 0.43 [0.23, 0.80] (本薬 20mg 群 vs OPZ 10mg 群)		
p 値 ^{b)}	$p=0.158$ (本薬 20mg 群 vs 本薬 10mg 群) $p=0.007$ (本薬 20mg 群 vs OPZ 10mg 群)		

a) Kaplan-Meier 法による推定

b) Log-rank 検定、有意水準 両側 5%、Hochberg の方法による検定の多重性の調整



<図 1 Kaplan-Meier 法による RE の非再発率>

³¹ 02 試験で RE の治癒が確認された患者、又は通常診療で PPI の投与を受け、上部消化管内視鏡検査で RE の治癒が確認された患者のうち、PPI の投与期間が 12 週間以内である患者

安全性について、有害事象は本薬 10mg 群 58.0% (109/188 例)、本薬 20mg 群 60.1% (113/188 例) 及び OPZ 10mg 群 48.1% (90/187 例) に認められ、副作用は本薬 10mg 群 8.0% (15/188 例)、本薬 20mg 群 9.0% (17/188 例) 及び OPZ 10mg 群 5.3% (10/187 例) に認められた。いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象を表 34 に示した。いずれかの群で 2.0%以上に認められた副作用はなかった。

＜表 34 いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象＞

	OPZ 10mg 群 (187 例)		本薬 10mg 群 (188 例)		本薬 20mg 群 (188 例)	
	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数
全体	48.1%	90	58.0%	109	60.1%	113
鼻咽頭炎	16.6%	31	19.7%	37	16.5%	31
上腹部痛	2.1%	4	1.6%	3	5.9%	11
血中 CPK 増加	1.1%	2	2.7%	5	2.7%	5
挫傷	1.1%	2	0.0%	0	2.7%	5
下痢	3.7%	7	3.7%	7	2.1%	4
上気道感染	0.0%	0	0.5%	1	2.1%	4
胃ポリープ	0.5%	1	2.1%	4	1.6%	3
咳嗽	0.5%	1	2.1%	4	1.6%	3
胃食道逆流性疾患	2.7%	5	1.1%	2	1.1%	2
便秘	2.1%	4	0.5%	1	1.1%	2
血圧上昇	0.5%	1	2.7%	5	0.5%	1
腹部膨満	2.1%	4	0.0%	0	0.0%	0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本薬 10mg 群 2.1% (4/188 例)、本薬 20mg 群 2.7% (5/188 例) 及び OPZ 10mg 群 0.5% (1/187 例) に認められ、本薬 20mg 群の「頻脈性不整脈」及び「食道炎」各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

(4) NSAID 継続投与患者における第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.3 : 試験番号 D961HC00001 (以下、「01 試験」) <20 年 月～20 年 月>)

20 歳以上で、治験薬投与期間中にわたり NSAID³²の継続投与が必要と考えられる慢性疾患³³で、かつ胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴³⁴を有する患者 (目標症例数 340 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二重盲検並行群間比較試験が国内 57 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 20mg を 1 日 1 回朝食後に 24 週間経口投与することとされた³⁵。

総投与症例 341 例 (プラセボ群 168 例及び本薬 20mg 群 173 例) 全例が FAS とされ、有効性及び安全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投与期間を通じての胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症³⁶の有無は表 35 及び図 2 のとおりであり、本薬 20mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い非発症率を示した ($p<0.001$ 、Log-rank 検定、有意水準 両側 5%)。

³² アスピリンは、単独投与の場合 1,000mg/日以上、NSAID との併用投与の場合 325mg/日以上

³³ 関節リウマチ、変形性関節症又は腰痛症等

³⁴ 上部消化管内視鏡検査により潰瘍癒痕 (活動期又は治癒期は除外) が確認、あるいは過去に実施された上部消化管内視鏡検査所見から潰瘍の存在が確認できた患者

³⁵ 胃粘膜防御因子増強剤の継続使用は可能とされており、プラセボ群 94.6% (159/168 例) 及び本薬 20mg 群で 88.4% (153/173 例) で併用されていた

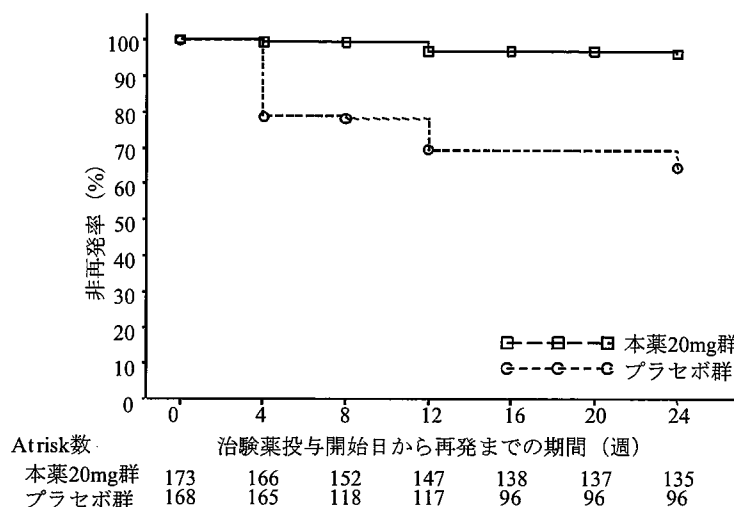
³⁶ 上部消化管内視鏡検査において、崎田・三輪分類のステージ分類の活動期 (A1、A2 ステージ) 又は治癒期 (H1、H2 ステージ) の潰瘍が確認された場合

＜表 35 投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率＞

	プラセボ群 (168 例)	本薬 20mg 群 (173 例)
胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症例数	56 例	6 例
投与 24 週後の非発症率 [95%信頼区間] ^{a)}	64.4% [56.8%, 71.9%]	96.0% [92.8%, 99.1%]
ハザード比 [95%信頼区間]	0.09 [0.04, 0.20]	
p 値 ^{b)}	p<0.001	

a) Kaplan-Meier 法による推定

b) Log-rank 検定、有意水準 両側 5%



＜図 2 Kaplan-Meier 法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率＞

安全性について、有害事象はプラセボ群 73.8% (124/168 例) 及び本薬 20mg 群 77.5% (134/173 例) に、副作用はプラセボ群 16.1% (27/168 例) 及び本薬 20mg 群 13.9% (24/173 例) に認められた。いずれかの群で 2.0% 以上に認められた有害事象を表 36 に示した。いずれかの群で 2.0% 以上に認められた副作用は、プラセボ群の「逆流性食道炎」2.4% (4/168 例) のみであった。

＜表 36 いずれかの群で 2.0% 以上に認められた有害事象＞

	プラセボ群 (168 例)		本薬 20mg 群 (173 例)			プラセボ群 (168 例)		本薬 20mg 群 (173 例)	
	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
全体	73.8%	124	77.5%	134	肝機能異常	0.6%	1	3.5%	6
鼻咽頭炎	16.1%	27	15.6%	27	気管支炎	2.4%	4	2.9%	5
上腹部痛	13.1%	22	10.4%	18	咳嗽	1.8%	3	2.9%	5
胃不快感	10.1%	17	8.7%	15	嘔吐	1.2%	2	2.9%	5
腹部膨満	6.5%	11	8.7%	15	骨関節炎	1.2%	2	2.9%	5
悪心	5.4%	9	6.4%	11	血圧上昇	0.6%	1	2.9%	5
食欲不振	3.6%	6	6.4%	11	そう痒症	2.4%	4	2.3%	4
逆流性食道炎	7.7%	13	5.8%	10	挫傷	2.4%	4	2.3%	4
下痢	3.6%	6	5.2%	9	浮動性めまい	1.2%	2	2.3%	4
消化不良	6.0%	10	4.0%	7	胃腸炎	0.0%	0	2.3%	4
便秘	3.0%	5	4.0%	7	咽頭炎	3.0%	5	1.7%	3
背部痛	1.8%	3	4.0%	7	血中 CPK 増加	2.4%	4	1.2%	2
関節リウマチ	0.6%	1	4.0%	7	湿疹	2.4%	4	1.2%	2
高血圧	3.0%	5	3.5%	6					

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群で 3.0% (5/168 例) 及び本薬 20mg 群で 6.9% (12/173 例) に認められ、本薬 20mg 群の「腎盂腎炎」、「胃癌」及び「腰部脊柱管狭窄症」の各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

(5) NSAID 継続投与患者における長期投与試験 (5.3.5.2.4 : 試験番号 D961HC00005 (以下、「05 試験」) <20 年 月~20 年 月>)

20 歳以上で、治験薬投与期間中にわたり NSAID³⁷の継続投与が必要と考えられる慢性疾患³⁸で、かつ胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴³⁹を有する患者 (目標症例数 130 例) を対象に、本薬の安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検試験が国内 20 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 20mg を 1 日 1 回朝食後に 52 週間経口投与することとされた。

総投与症例 130 例全例が FAS とされ、安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は 94.6% (123/130 例)、副作用は 16.9% (22/130 例) に認められた。2.0%以上に認められた有害事象を表 37 に示した。2.0%以上に認められた副作用はなかった。

<表 37 2.0%以上に認められた有害事象>

本薬群 (130 例)							
	発現率	例数		発現率	例数		発現率 例数
全体	94.6%	123	背部痛	4.6%	6	血中 CPK 増加	3.1% 4
鼻咽頭炎	29.2%	38	肝機能異常	4.6%	6	浮動性めまい	3.1% 4
関節リウマチ	13.1%	17	鼻炎	3.8%	5	上気道の炎症	3.1% 4
上腹部痛	10.8%	14	関節炎	3.8%	5	爪囲炎	2.3% 3
便秘	9.2%	12	湿疹	3.8%	5	咽頭炎	2.3% 3
下痢	8.5%	11	γGTP 増加	3.8%	5	口腔ヘルペス	2.3% 3
胃不快感	7.7%	10	発熱	3.8%	5	歯肉炎	2.3% 3
骨関節炎	6.9%	9	季節性アレルギー	3.8%	5	変形性脊椎炎	2.3% 3
悪心	6.2%	8	気管支炎	3.1%	4	皮膚炎	2.3% 3
頭痛	6.2%	8	膀胱炎	3.1%	4	四肢損傷	2.3% 3
口内炎	5.4%	7	帯状疱疹	3.1%	4	血中尿酸増加	2.3% 3
嘔吐	5.4%	7	上気道感染	3.1%	4	脱水	2.3% 3
関節痛	5.4%	7	腹部膨満	3.1%	4	結膜炎	2.3% 3
挫傷	5.4%	7	消化不良	3.1%	4	口腔咽頭痛	2.3% 3
食欲不振	5.4%	7	筋痙攣	3.1%	4	頻尿	2.3% 3
高血圧	5.4%	7	そう痒症	3.1%	4	不眠症	2.3% 3

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 10.8% (14/130 例) に認められ、「丹毒・肺炎」の 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。

<審査の概略>

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

(1) 本薬の開発方針の妥当性について

本薬はラセミ体である OPZ の一方の光学活性体 (S 体) である。OPZ の代謝には CYP2C19 が主に関与しており、OPZ の血中濃度推移は CYP2C19 の遺伝子型により異なるが、申請者は、本薬は対掌体である R 体と比べて代謝における CYP2C19 の遺伝子多型の影響がより小さいことから、OPZ よりも安定した薬物動態と臨床効果が期待できると考え、本薬の開発に着手した。申請者は、本薬が OPZ の構成成分であることを利用し、以下の①~④が示された場合には、

³⁷ アスピリンは、単独投与の場合 1,000mg/日以上、NSAID との併用投与の場合 325mg/日以上

³⁸ 関節リウマチ、変形性関節症又は腰痛症等

³⁹ 上部消化管内視鏡検査により潰瘍痕 (活動期又は治癒期は除外) が確認、あるいは過去に実施された上部消化管内視鏡検査所見から潰瘍の存在が確認できた患者

OPZ と同一の効能・効果及び用法・用量での有効性及び安全性が推定できるという開発戦略の基に、本邦での本薬の開発を行っている。

- ① 非臨床薬理試験において、同じ用量又は同じ曝露量において本薬と OPZ の薬力学的効果が同様であること
- ② OPZ と比べて本薬の臨床薬物動態は CYP2C19 による代謝の影響を受けにくいこと
- ③ 本薬のヒトにおける胃酸分泌抑制作用が同用量の OPZ に少なくとも劣らないこと
- ④ 胃酸関連疾患として代表的な RE を対象とした臨床試験において、本薬の有効性が同用量の OPZ に少なくとも劣らない結果が示され、かつ、安全性にも特段の問題が認められないこと

また、上述したように OPZ の効能・効果及び用法・用量の取得に加え、申請者は、海外の RE 患者を対象とした臨床試験 (SH-QBE-0013 試験; Aliment Pharmacol Ther 14: 1249-1258, 2000) において、本薬 40mg 群は OPZ 20mg 群よりも統計学的に高い治癒率を示したこと、ロサンゼルス (以下、「LA」) 分類の grade C 及び grade D の重症な患者において本薬 40mg 群は OPZ 20mg 群及び本薬 20mg 群よりも高い治癒率を示したことから、本薬の高用量を用いることにより、既承認用法・用量の PPI では十分な治癒が得られない本邦の RE 患者に対しても治療成績の向上ができると考え、高用量での検討も行っている。

さらに、胃潰瘍、十二指腸潰瘍については、*H. Pylori* 感染に起因する再発が除菌療法の普及により減少する中で、特に近年、関節リウマチ、変形性関節症等の患者の炎症症状や疼痛の軽減を目的として広く用いられている NSAID に起因する潰瘍が問題とされていること、NSAID 潰瘍の発症抑制に対しても海外では既に本薬を含む PPI が適応を取得していることを踏まえ、本邦における NSAID 潰瘍に対する開発も行っている。

機構は、上記の開発方針や本薬の試験成績等を踏まえ、本薬の開発戦略について、以下のよう考える。

OPZ は胃酸分泌抑制効果を有し、その薬力学的効果に基づいて消化性潰瘍の治癒、発症抑制、*H. Pylori* 除菌の補助等に対し治療効果を示す薬剤であることを考慮すると、その構成成分である本薬について、OPZ と同用量で同程度の胃酸分泌抑制効果が得られるならば、同様な治療効果が得られる可能性があるとすることは理解可能である。したがって、薬物動態、薬力学的効果及び臨床試験で RE 等の代表的な胃酸関連疾患に対する有効性及び安全性を確認することで、OPZ の総ての効能・効果に対して臨床試験を実施しなくても、OPZ の有する総ての効能・効果の取得が可能であるとする考え方について、基本的には理解できる。このような方針に基づき、今般の開発において得られた試験成績に加え、OPZ が各疾患に対して示す有効性及び安全性の差異の有無、本薬既承認国における本薬の安全性情報等、その他の情報も確認した上で、その開発戦略の妥当性について確認することが必要と考え審査を行った。

(2) 有効性について

機構は、以下の 1) 及び 2) の検討から、本薬の RE の治癒及び維持効果、並びに NSAID 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制効果は示されたと考えるが、専門協議の議論

を踏まえて最終的に判断したい。

1) RE について

① RE の治療について

i) 投与 8 週後の RE 治癒率について

02 試験において、主要評価項目である FAS（治験責任医師等による判定）における投与 8 週後の RE 治癒率 [95%信頼区間] は、表 30 及び表 38 のとおりであり、本薬 40mg 群と OPZ 20mg 群及び本薬 20mg 群と OPZ 20mg 群の群間差の 95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性限界値である-10%を上回ったため、本薬 40mg 群及び本薬 20mg 群の OPZ 20mg 群に対する非劣性が検証された。また、FAS（中央判定委員会による判定）及び PPS（治験責任医師等による判定）における投与 8 週後の RE 治癒率（表 38）は、FAS（治験責任医師等による判定）における結果と大きく異なることを確認した。

以上から、機構は、RE の治癒に対する本薬 20mg 及び本薬 40mg の有効性は示されたと考える。

<表 38 02 試験における投与 8 週後の RE 治癒率>

解析対象集団	群	治癒 例数	治癒率 [95%信頼区間]	群間差 [95%信頼区間]		
				本薬 20mg 群 -OPZ20mg 群	本薬 40mg 群 -OPZ20mg 群	本薬 40mg 群 -本薬 20mg 群
FAS (治験責任医師等 による判定)	OPZ 20mg 群 (190 例)	166 例	87.4% [81.9%, 91.4%]	-0.1% [-6.9%, 6.7%]	2.6% [-3.8%, 9.1%]	2.7% [-3.8%, 9.2%]
	本薬 20mg 群 (189 例)	165 例	87.3% [81.8%, 91.3%]			
	本薬 40mg 群 (190 例)	171 例	90.0% [84.9%, 93.5%]			
FAS ^{a)} (中央判定委員会 による判定)	OPZ 20mg 群 (183 例)	169 例	92.3% [87.6%, 95.4%]	-2.6% [-8.7%, 3.4%]	-0.2% [-5.9%, 5.5%]	2.4% [-3.7%, 8.6%]
	本薬 20mg 群 (176 例)	158 例	89.8% [84.4%, 93.4%]			
	本薬 40mg 群 (179 例)	165 例	92.2% [87.3%, 95.3%]			
PPS ^{b)} (治験責任医師等 による判定)	OPZ 20mg 群 (179 例)	162 例	90.5% [85.3%, 94.0%]	1.6% [-4.4%, 7.6%]	3.8% [-1.8%, 9.6%]	2.2% [-3.2%, 7.8%]
	本薬 20mg 群 (177 例)	163 例	92.1% [87.2%, 95.2%]			
	本薬 40mg 群 (176 例)	166 例	94.3% [89.9%, 96.9%]			

a) 中央判定委員会により治験薬投与前の RE が認められない患者は除外された

b) 投与 4 週以降の内視鏡結果がなし、併用禁止薬の使用、選択除外基準の重要な逸脱、割付け後の不来院、治験薬服薬不遵守であった患者は除外された

ii) 患者背景別の RE 治癒率

02 試験の主要評価項目について、年齢、body mass index（以下、「BMI」）、治験薬投与前の LA 分類による RE の重症度、CYP2C19 遺伝子型、食道裂孔ヘルニア及び *H. pylori* 感染の有無による部分集団解析結果を表 39 に示した。

治験薬投与前の RE の重症度による検討では、LA 分類が grade D の患者の投与 8 週後の RE 治癒率は、OPZ 20mg 群に比べて本薬 20mg 群及び本薬 40mg 群で高い傾向が認められたが、本薬 20mg 群と本薬 40mg 群の有効性と用量の関係は明確ではなかった。

年齢、BMI、LA 分類、CYP2C19 遺伝子型、食道裂孔ヘルニア及び *H. pylori* 感染の有無による検討では、投与 8 週後の RE 治癒率について、OPZ 20mg 群と比べて各本薬投与群で大きく劣る傾向は認められず、本薬 20mg 群と本薬 40mg 群の有効性と用量の関係は明確ではなかった。

<表 39 02 試験における各部分集団の投与 8 週後の RE 治癒率>

		FAS (治験責任医師等による判断)		
		OPZ20mg 群	本薬 20mg 群	本薬 40mg 群
年齢	65 歳未満	88.9% (112/126 例)	90.4% (122/135 例)	92.1% (117/127 例)
	65 歳以上	84.4% (54/64 例)	79.6% (43/54 例)	85.7% (54/63 例)
BMI	25 以下	87.8% (101/115 例)	87.4% (90/103 例)	88.7% (102/115 例)
	25 超	86.7% (65/75 例)	87.2% (75/86 例)	92.0% (69/75 例)
投与前の LA 分類	grade A	90.6% (48/53 例)	90.7% (49/54 例)	94.4% (51/54 例)
	grade B	92.2% (71/77 例)	88.2% (67/76 例)	88.3% (68/77 例)
	grade C	85.4% (41/48 例)	84.0% (42/50 例)	91.8% (45/49 例)
	grade D	50.0% (6/12 例)	77.8% (7/9 例)	70.0% (7/10 例)
	grade A 及び grade B	91.5% (119/130 例)	89.2% (116/130 例)	90.8% (119/131 例)
	grade C 及び grade D	78.3% (47/60 例)	83.1% (49/59 例)	88.1% (52/59 例)
CYP2C19 遺伝子型	homo EM	84.3% (59/70 例)	82.0% (50/61 例)	84.1% (58/69 例)
	hetero EM	89.4% (84/94 例)	90.6% (87/96 例)	93.5% (86/92 例)
	PM	88.5% (23/26 例)	87.5% (28/32 例)	93.1% (27/29 例)
食道裂孔ヘルニア	なし	95.5% (64/67 例)	86.1% (62/72 例)	89.2% (58/65 例)
	あり	82.9% (102/123 例)	88.0% (103/117 例)	90.4% (113/125 例)
<i>H. pylori</i> 感染の有無	なし	89.1% (122/137 例)	85.5% (124/145 例)	90.1% (127/141 例)
	あり	83.0% (44/53 例)	93.2% (41/44 例)	89.8% (44/49 例)

② RE の維持療法について

i) RE の非再発率について

06 試験において、主要評価項目である FAS (治験責任医師等による判定) における投与期間を通じての RE の再発の有無は表 33 及び表 40 のとおりであり、本薬 20mg 群は OPZ10mg 群に対して統計学的に有意に高い非再発率を示したが、本薬 20mg 群と本薬 10mg 群との間に、統計学的に有意な差は認められなかった (本薬 20mg vs. OPZ 10mg : $p=0.007$ 及び本薬 20mg vs. 本薬 10mg : $p=0.158$ 、Log-rank 検定、有意水準 両側 5%、Hochberg の方法による検定の多重性の調整)。また、FAS (中央判定委員会による判定) 及び PPS (治験責任医師等による判定) における投与 24 週後の RE の非再発率は表 40 に示すとおりであり、FAS (治験責任医師等による判定) における結果と大きく異なることを確認した。

<表 40 06 試験における投与 24 週後の RE の非再発率>

		OPZ 10mg 群	本薬 10mg 群	本薬 20mg 群
FAS (治験責任医師等 による判定)	症例数	187 例	188 例	188 例
	再発例数	31 例	22 例	14 例
	非再発率 [95%信頼区間] ^{b)}	82.7% [77.2%, 88.3%]	87.5% [82.7%, 92.4%]	92.0% [88.0%, 96.0%]
	ハザード比 [95%信頼区間]	0.62 [0.32, 1.21] 0.43 [0.23, 0.80]	(本薬 20mg 群 vs 本薬 10mg 群) (本薬 20mg 群 vs OPZ 10mg 群)	
FAS (中央判定委員会 による判定) ^{a)}	症例数	179 例	178 例	175 例
	再発例数	31 例	16 例	11 例
	非再発率 [95%信頼区間] ^{b)}	82.0% [76.2%, 87.7%]	90.3% [85.8%, 94.9%]	93.2% [89.4%, 97.1%]
	ハザード比 [95%信頼区間]	0.69 [0.32, 1.48] 0.34 [0.17, 0.68]	(本薬 20mg 群 vs 本薬 10mg 群) (本薬 20mg 群 vs OPZ 10mg 群)	
PPS ^{c)} (治験責任医師等 による判定)	症例数	171 例	174 例	176 例
	再発例数	26 例	20 例	11 例
	非再発率 [95%信頼区間] ^{b)}	84.4% [78.9%, 89.9%]	88.0% [83.1%, 93.0%]	93.4% [89.6%, 97.2%]
	ハザード比 [95%信頼区間]	0.53 [0.25, 1.10] 0.39 [0.19, 0.79]	(本薬 20mg 群 vs 本薬 10mg 群) (本薬 20mg 群 vs OPZ 10mg 群)	

a) 中央判定委員会により評価対象に該当しないと判断された患者が除外された

b) Kaplan-Meier 法による推定

c) 併用禁止薬の使用、治験薬服薬不遵守、割付け後の不来院、内視鏡結果がなしであった患者が除外された

以上から、機構は、本薬 20mg 1 日 1 回投与について、PPI により RE が治癒した患者における維持療法での再発抑制に対する有効性は示されたと考える（本薬 10mg 1 日 1 回投与の有効性については、「(5) 用法・用量について 1) RE について ② RE の維持療法について」の項参照）。

ii) 患者背景別の RE の非再発率

06 試験の主要評価項目について、年齢、BMI、CYP2C19 遺伝子型、組入れ前の治療、食道裂孔ヘルニア及び *H. pylori* 感染の有無による部分集団解析結果を表 41 に示した。

＜表 41 06 試験における各部分集団の投与 24 週後の RE の非再発率 [95%信頼区間] ^{a)}>

		FAS (治験責任医師等による判断)					
		例数	OPZ 10mg 群 (187 例)	例数	本薬 10mg 群 (188 例)	例数	本薬 20mg 群 (188 例)
年齢	65 歳未満	137	81.4% [74.7%, 88.2%]	131	87.2% [81.4%, 93.1%]	131	92.7% [88.2%, 97.3%]
	65 歳以上	50	85.9% [76.2%, 95.6%]	57	88.1% [79.2%, 97.1%]	57	90.4% [82.5%, 98.4%]
BMI	25 以下	99	80.9% [72.9%, 88.9%]	103	90.7% [84.9%, 96.5%]	109	95.1% [90.9%, 99.3%]
	25 超	98	84.7% [77.0%, 92.4%]	85	83.8% [75.8%, 91.9%]	79	87.9% [80.4%, 95.3%]
CYP2C19 遺伝子型	homo EM	59	70.4% [58.6%, 82.3%]	53	85.8% [76.1%, 95.6%]	69	85.7% [77.0%, 94.4%]
	hetero EM	99	88.1% [81.5%, 94.7%]	105	87.9% [81.5%, 94.3%]	92	96.6% [92.9%, 100.0%]
	PM	29	89.7% [78.6%, 100.0%]	30	89.3% [77.8%, 100.0%]	27	92.0% [81.4%, 100.0%]
組入れ前の治療	02 試験	149	82.0% [75.7%, 88.3%]	147	87.6% [82.1%, 93.2%]	153	92.3% [87.9%, 96.7%]
	通常診療	38	85.6% [73.9%, 97.3%]	41	87.2% [76.8%, 97.7%]	35	90.9% [81.1%, 100.0%]
食道裂孔ヘルニア	なし	69	85.2% [76.7%, 93.7%]	67	87.4% [79.2%, 95.6%]	61	98.1% [94.5%, 100.0%]
	あり	118	81.3% [74.0%, 88.5%]	121	87.7% [81.6%, 93.7%]	127	89.1% [83.5%, 94.7%]
<i>H. pylori</i> 感染の有無	なし	150	81.6% [75.2%, 88.0%]	136	85.1% [78.9%, 91.3%]	144	90.4% [85.5%, 95.4%]
	あり	37	86.5% [75.5%, 97.5%]	52	94.0% [87.5%, 100.0%]	44	97.4% [92.5%, 100.0%]

a) Kaplan-Meier 法による推定

投与 24 週後の RE の非再発率は、CYP2C19 遺伝子型による検討では、homo EM では本薬 20mg 群と本薬 10mg 群は同程度であり、OPZ 10mg 群に比べると高い傾向が認められた。hetero EM では、本薬 10mg 群と OPZ 10mg に大きな差はないものの、両群と比べて本薬 20mg 群では非再発率が高い傾向が認められた。PM では 3 用量群間に明確な差は認められなかった。

組入れ前の治療による検討では、投与 24 週後の RE の非再発率は 02 試験から移行した患者では本薬 20mg 群が最も高く、OPZ 10mg 群が最も低い傾向であったが、通常診療で PPI が維持投与されていた患者では、本薬 10mg 群と OPZ 10mg は同程度であった。

また、02 試験から組み入れられた患者について、RE の治療開始前 (02 試験組入れ時) の LA 分類による RE の重症度による部分集団解析結果を表 42 に示した。

＜表 42 02 試験から 06 試験へ組み入れられた患者における
治療開始前の RE の重症度別の投与 24 週後の RE の非再発率 [95%信頼区間] ^{a)}>

		FAS (治験責任医師等による判断)					
		例数	OPZ 10mg 群 (149 例)	例数	本薬 10mg 群 (147 例)	例数	本薬 20mg 群 (153 例)
投与前の LA 分類	grade A 及び grade B	102	81.9% [74.3%, 89.5%]	103	89.6% [83.6%, 95.7%]	105	95.9% [91.9%, 99.8%]
	grade C 及び grade D	47	82.1% [70.8%, 93.4%]	44	82.8% [71.2%, 94.4%]	48	84.7% [74.3%, 95.1%]

a) Kaplan-Meier 法による推定

投与 24 週後の RE の非再発率は、治療開始前の LA 分類で grade A 及び grade B の患者では、本薬 20mg 群で OPZ 10mg 群と比べて非再発率が高い傾向が認められたが、grade C 及び grade D の患者では、3 用量群間に明確な差は認められなかった。

2) NSAID 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制について

① 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症の有無について

01 試験において、主要評価項目である FAS（治験責任医師等による判定）における投与期間を通じての胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症の有無は表 35、表 43 及び図 2 のとおりであり、本薬 20mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い非発症率を示した（ $p < 0.001$ 、Log-rank 検定、有意水準 両側 5%）。また、FAS（中央判定委員会による判定）及び PPS における結果は、表 43 に示すとおりであり、FAS（治験責任医師等による判定）の結果と大きく異なることを確認した。

＜表 43 01 試験における投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率＞

		プラセボ群	本薬 20mg 群
FAS (治験責任医師等 による判定)	症例数	168 例	173 例
	胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症例数	56 例	6 例
	非発症率 ^{a)} [95%信頼区間]	64.4% [56.8%, 71.9%]	96.0% [92.8%, 99.1%]
	ハザード比 [95%信頼区間]	0.09 [0.04, 0.20]	
FAS (中央判定委員会 による判定) ^{b)}	症例数	147 例	159 例
	胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症例数	47 例	4 例
	非発症率 ^{a)} [95%信頼区間]	65.6% [57.5%, 73.7%]	97.1% [94.3%, 99.9%]
	ハザード比 [95%信頼区間]	0.07 [0.02, 0.19]	
PPS ^{c)} (治験責任医師等 による判定)	症例数	149 例	149 例
	胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症例数	49 例	5 例
	非発症率 ^{a)} [95%信頼区間]	65.9% [58.1%, 73.7%]	96.4% [93.3%, 99.5%]
	ハザード比 [95%信頼区間]	0.08 [0.03, 0.21]	

a) Kaplan-Meier 法による推定

b) 中央判定委員会により投与前に潰瘍瘢痕がなし判定とされ患者が除外された

c) 併用禁止薬の使用、割付け後の不来院、治験薬服薬不遵守、内視鏡結果がなしであった患者が除外された

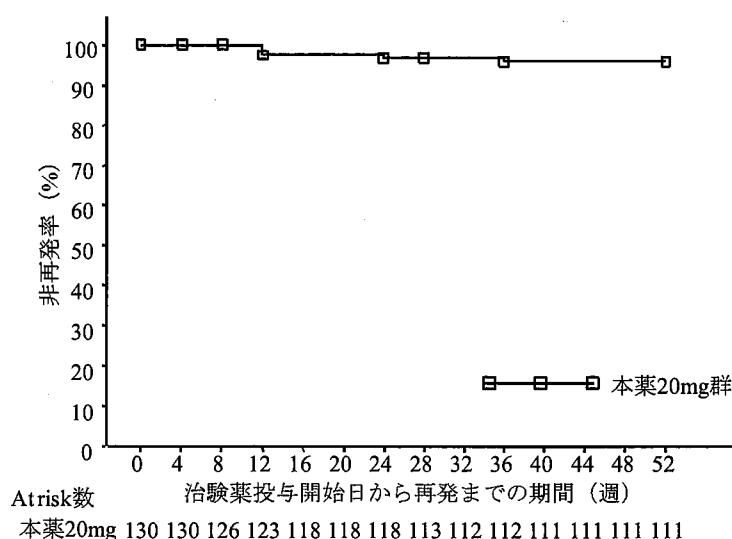
また、05 試験における投与期間を通じての胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症の有無について、本剤 20mg 群における Kaplan-Meier 法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率は表 44 及び図 3 のとおりであり、01 試験と大きく変わらないことを確認した。

以上より機構は、本薬 20mg 1 日 1 回投与における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制効果は示されたと考える。

＜表 44 05 試験における投与 24 週後及び 52 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率＞

投与 24 週後の非発症率 [95%信頼区間] ^{a)}	96.7% [93.6%, 99.9%]
投与 52 週後の非発症率 [95%信頼区間] ^{a)}	95.9% [92.3%, 99.4%]

a) Kaplan-Meier 法による推定



＜図3 05試験におけるKaplan-Meier法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率＞

② 出血性病変について

NSAID 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍において临床上重大な問題となるのは出血性病変の発現であるが、01試験及び05試験では、上部消化管内視鏡検査記録について出血性病変の有無に関する規定がされておらず、発現率を検討することはできなかった。そのため、有害事象において上部消化管出血が疑われる事象が認められた症例について、以下のとおり検討した。

上部消化管出血が疑われる事象は、01試験ではプラセボ群 2.4% (5/168例：「出血性十二指腸炎」、「出血性胃炎」、「胃十二指腸出血」、「変色便」及び「上部消化管出血」)であり、本薬 20mg 群では認められなかった。プラセボ群に認められた「変色便」は内痔核が、「上部消化管出血」は内視鏡検査時の生検が原因と判断されている。また、05試験では、上部消化管出血が疑われる有害事象は認められなかった。

以上、結果として01試験及び05試験では本薬 20mg 投与により上部消化管出血が疑われる有害事象は認められなかったものの、出血性病変の有無に関する記録が規定されていなかったこと、出血性病変が疑われる有害事象が発現した患者は限られていたことから、出血性病変の発症抑制に関する十分な評価は困難であった。しかし、消化管の粘膜損傷が出血性病変の発症に繋がることを踏まえると、機構は、潰瘍の発症抑制効果から出血性病変の発症抑制効果についても推測することは可能と考える。

③ 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍発症のリスク因子と非発症率の関係について

機構は、01試験について、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍のリスク因子と考えられる患者背景の影響を考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

胃潰瘍診療ガイドラインにおいて、NSAID 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍発症のリスク因子として挙げられている患者背景のうち、01試験では、選択基準に潰瘍の既往

を規定していること、抗凝固療法は併用禁止としたこと、及び高度の全身疾患の合併がある患者は除外したことから、その他の危険因子である「高齢」、「糖質ステロイドの併用」、「複数の NSAID 服用」、「*H. pylori* 感染」、「喫煙」及び「アルコール摂取」について、単変量 Cox 回帰分析にて検討したところ、表 45 のとおりであり、「糖質ステロイドの併用」及び「喫煙」が、統計学的に有意であった（それぞれ $p=0.064$ 、 $p=0.056$ 、有意水準 両側 10%、Wald 検定）。

＜表 45 01 試験におけるリスク因子別の投与 24 週後の非発症率＞

	非発症率 [95%信頼区間] ^{a)}		ハザード比 [95%信頼区間]	p 値 ^{b)}
	65 歳以上 (172 例)	65 歳未満 (169 例)		
年齢	81.4% [75.3%, 87.6%]	79.0% [72.6%, 85.4%]	0.88 [0.53, 1.44]	0.604
糖質ステロイド併用の有無	あり (72 例)	なし (269 例)	0.50 [0.24, 1.04]	0.064
	88.0% [80.1, 95.8%]	78.1% [72.9%, 83.3%]		
複数の NSAID 服用の有無	2 剤以上 (11 例)	1 剤のみ (330 例)	1.00 [0.24, 4.09]	1.000
	77.9% [50.2%, 100.0%]	80.2% [75.7%, 84.7%]		
<i>H. pylori</i> 感染の有無	陽性 (183 例)	陰性 (158 例)	1.15 [0.70, 1.91]	0.580
	78.6% [72.3%, 84.8%]	82.2% [76.0%, 88.5%]		
喫煙習慣の有無	あり (99 例)	なし (242 例)	1.65 [0.99, 2.75]	0.056
	74.3% [65.3%, 83.2%]	82.7% [77.6%, 87.7%]		
アルコール摂取習慣の有無	あり (141 例)	なし (200 例)	0.81 [0.48, 1.35]	0.415
	82.6% [76.2%, 89.1%]	78.5% [72.5%, 84.5%]		

a) Kaplan-Meier 法による推定

b) 単変量 Cox 回帰分析における Wald 検定

また、単変量 Cox 回帰分析において統計学的に有意であった 2 つの背景因子と投与群を説明変数とした多変量 Cox 回帰分析を行い、有意水準 両側 5% で変数減少法、変数増加法及び変数増減法を用いて変数選択を行った。その結果、すべての変数選択法により選択された因子は「糖質ステロイドの併用」のみであり ($p=0.0394$ 、有意水準 両側 5%、Wald 検定)、多変量 Cox 回帰分析において、糖質ステロイドの「併用なし」に対する「併用あり」のハザード比 [95%信頼区間] は 0.458 [0.218, 0.963] であった。

機構は、単変量及び多変量 Cox 回帰分析の結果より、糖質ステロイドの「併用あり」の場合と比べて「併用なし」の場合には胃潰瘍又は十二指腸潰瘍発症のハザードが統計学的に有意に高くなることを確認した。

④ 部分集団における有効性の検討

i) NSAID の種類について

01 試験において使用されていた NSAID の種類別に Kaplan-Meier 法による投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率を表 46 に示した。

<表 46 01 試験における NSAID の種類別の投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率>

		胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の 発症例数	非発症率 ^{a)} [95%信頼区間]	ハザード比 [95%信頼区間]	p 値 ^{b)}
ロキソプロフェン ナトリウム	プラセボ群 (54 例)	18 例	61.4% [47.2%, 75.6%]	0.07 [0.02, 0.31]	<0.001
	本薬 20mg 群 (66 例)	2 例	96.7% [92.2%, 100.0%]		
メロキシカム	プラセボ群 (36 例)	11 例	67.6% [51.8%, 83.5%]	0.08 [0.01, 0.61]	0.002
	本薬 20mg 群 (36 例)	1 例	96.9% [90.8%, 100.0%]		
エトドラク	プラセボ群 (19 例)	6 例	68.0% [46.9%, 89.2%]	0.19 [0.04, 0.96]	0.027
	本薬 20mg 群 (33 例)	2 例	92.0% [81.3%, 100.0%]		
ジクロフェナク ナトリウム	プラセボ群 (26 例)	11 例	53.6% [32.8%, 74.4%]	0.14 [0.02, 1.10]	0.029
	本薬 20mg 群 (12 例)	1 例	90.9% [73.9%, 100.0%]		
その他	プラセボ群 (39 例)	12 例	68.6% [53.8%, 83.4%]	0.00 [0.00, 0.00]	0.001
	本薬 20mg 群 (30 例)	0 例	100.0% [100.0%, 100.0%]		

a) Kaplan-Meier 法による推定

b) Log-rank 検定 (vs. プラセボ群)

機構は、NSAID の種類別に部分集団解析を行ったときの Kaplan-Meier 法による投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率は、NSAID の種類によらず本薬 20mg 群はプラセボ群に比べて高い傾向にあることを確認した。

一方、機構は、セレコキシブのような選択的シクロオキシゲナーゼ-2 (以下、「COX-2」) 阻害薬では、他の NSAID と比較して胃潰瘍や十二指腸潰瘍の発生率が低いことが報告されていることから (Lancet 354: 2106-2111, 1999 等)、選択的 COX-2 阻害薬の長期投与時に胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制を目的として本薬を投与する必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

選択的 COX-2 阻害薬では、従来の NSAID と比較して胃潰瘍や十二指腸潰瘍の発生率が低いとの報告はあるものの (Lancet 354: 2106-2111, 1999)、この報告の対象患者のうち、潰瘍の既往を有する患者は 10%未満であった。NSAID 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍について、選択的 COX-2 阻害薬と従来の NSAID 投与例を本薬の海外第Ⅲ相試験 2 試験 (SH-NEN-0013 及び SH-NEN-0014) の統合解析を行って比較検討した報告では (Am J Gastroenterol 101: 701-710, 2006)、生命表法による 6 ヶ月後の消化性潰瘍発症率 [95%信頼区間] は、選択的 COX-2 阻害薬投与例と従来の NSAID 投与例で、プラセボ群ではそれぞれ 16.5% [9.7%, 23.4%] 及び 17.1% [12.6%, 21.6%] と同様であり、本薬 20mg 群でもそれぞれ 0.9% [0.0%, 2.6%] 及び 6.8% [3.9%, 9.7%] と、選択的 COX-2 阻害薬投与例と従来の NSAID 投与例間に大きな差がなく、本薬 20mg 群ではプラセボ群に比べて消化性潰瘍発症率が低かった。01 試験においても、Kaplan-Meier 法による投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指

腸潰瘍の非発症率 [95%信頼区間] は、プラセボ群の選択的 COX-2 阻害薬⁴⁰投与例 (65 例) で 65.1% [53.3, 76.9]、従来の NSAID 投与例 (103 例) で 63.6% [53.7%, 73.5%] と大きな差は認められておらず、本薬 20mg 群の選択的 COX-2 阻害薬投与例 (75 例) で 95.1% [89.7%, 100.0%]、従来の NSAID 投与例 (98 例) で 96.6% [92.8%, 100.0%] と、いずれも本薬 20mg 群ではプラセボ群に比べて高い非発症率を示した。

以上より、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往がある患者においては、選択的 COX-2 阻害薬投与例でも従来の NSAID 投与例に比べて胃潰瘍又は十二指腸潰瘍発症率が低い傾向は認められず、いずれの NSAID を投与した場合であっても本薬を併用することで消化性潰瘍の発症を抑制できると考える。

機構は、01 試験の結果及び海外試験の併合解析結果のいずれにおいても、選択的 COX-2 阻害薬と従来の NSAID 投与時とで胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症率に大きく異なる結果は認められておらず、本薬 20mg 群ではプラセボ群に比べて胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率が高い傾向が認められていることから、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有する患者においては、選択的 COX-2 阻害薬投与時でも本薬の有効性は期待できると考える。

ii) 胃粘膜防御因子増強剤併用の有無について

01 試験では、胃粘膜防御因子増強剤の併用が可能とされていたことから、機構は、胃粘膜防御因子増強剤併用の有無及び併用された薬剤の種類が本薬の有効性に与える影響について、考察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。

01 試験における胃粘膜防御因子増強剤の種類別の Kaplan-Meier 法による投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率を表 47 に示した。

<表 47 01 試験における胃粘膜防御因子増強剤別の投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率>

		胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の 発症例数	非発症率 ^{a)} [95%信頼区間]	ハザード比 [95%信頼区間]	p 値 ^{b)}
なし	プラセボ群 (9 例)	5 例	44.4% [12.0%, 76.9%]	0.08 [0.01, 0.64]	0.003
	本薬 20mg 群 (20 例)	1 例	95.0% [85.4%, 100.0%]		
レバミピド	プラセボ群 (84 例)	27 例	65.8% [55.2%, 76.3%]	0.10 [0.03, 0.34]	<0.001
	本薬 20mg 群 (77 例)	3 例	95.1% [89.6%, 100.0%]		
テブレノン	プラセボ群 (50 例)	17 例	63.1% [49.0%, 77.1%]	0.00 [0.00, 0.00]	<0.001
	本薬 20mg 群 (42 例)	0 例	100.0% [100.0%, 100.0%]		
その他	プラセボ群 (37 例)	11 例	69.6% [54.5%, 84.7%]	0.13 [0.03, 0.59]	0.002
	本薬 20mg 群 (45 例)	2 例	95.1% [88.5%, 100.0%]		

a) Kaplan-Meier 法による推定

b) Log-rank 検定 (vs. プラセボ群)

⁴⁰ セレコキシブ、メロキシカム、エトドラク及びナブメトン

Kaplan-Meier 法による投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率は、本薬 20mg 群では、胃粘膜防御因子増強剤の「併用なし」とレバミピド、テプレノン又はその他の薬剤の「併用あり」とで大きく異なる傾向は認められなかった。一方、プラセボ群では、胃粘膜防御因子増強剤の「併用なし」は 44.4%であったが、「併用あり」は胃粘膜防御因子増強剤の種類によらず 65%前後であった。

以上より、本薬の有効性に胃粘膜防御因子増強剤が影響を与える可能性はなく、本薬と胃粘膜防御因子増強剤を併用する必要性はないと考える。

機構は、01 試験において、プラセボ群では胃粘膜防御因子増強剤の併用の有無により Kaplan-Meier 法による投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率に差異がある傾向が認められたものの、本薬 20mg 群では併用の有無及び併用する薬剤の種類によらず、プラセボ群よりも非発症率が高い傾向であったことを確認した。

以上より、機構は、胃粘膜防御因子増強剤の併用の有無によらず本薬の投与により同様の再発抑制効果が期待できると考える。

iii) CYP2C19 の遺伝子型について

01 試験における CYP2C19 の遺伝子型別の Kaplan-Meier 法による投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率を表 48 に示した。

<表 48 01 試験における CYP2C19 遺伝子型別の投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率^{a)}>

		胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の 発症例数	非発症率 ^{b)} [95%信頼区間]	ハザード比 [95%信頼区間]	p 値 ^{c)}
PM	プラセボ群 (39 例)	11 例	69.1% [53.7%, 84.5%]	0.08 [0.01, 0.64]	0.002
	本薬 20mg 群 (35 例)	1 例	96.8% [90.6%, 100.0%]		
hetero EM	プラセボ群 (74 例)	30 例	57.2% [45.5%, 68.9%]	0.08 [0.02, 0.26]	<0.001
	本薬 20mg 群 (80 例)	3 例	95.7% [91.0%, 100.0%]		
homo EM	プラセボ群 (54 例)	15 例	71.2% [58.8%, 83.5%]	0.11 [0.02, 0.47]	<0.001
	本薬 20mg 群 (58 例)	2 例	95.8% [90.2%, 100.0%]		

a) CYP2C19 遺伝子型が不明であったプラセボ群の 1 例は集計から除外

b) Kaplan-Meier 法による推定

c) Log-rank 検定 (vs. プラセボ群)

機構は、本薬 20mg 群における Kaplan-Meier 法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率は、CYP2C19 の遺伝子型によらずいずれもプラセボ群よりも高い傾向が認められたことから、CYP2C19 の遺伝子型の違いによらず本薬の有効性は期待できると考える。

iv) 糖質ステロイドの併用の有無について

01 試験における多変量 Cox 回帰分析において統計学的に有意であった患者背景因子である「糖質ステロイドの併用」について、「投与群」との交互作用を検討したところ、有意な交互作用が認められたことから (p=0.0007、有意水準 両側 5%、回帰係数の検定)、「糖

質ステロイドの併用」について、部分集団解析を行った。その結果、プラセボ群の「併用あり」の患者では、「併用なし」の患者よりも Kaplan-Meier 法による投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率が高かった（表 49）。

＜表 49 01 試験における糖質ステロイド併用別の投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率の推定値＞

		胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の 発症例数	非発症率 [95%信頼区間] ^{a)}	ハザード比 [95%信頼区間]	p 値 ^{b)}
併用あり	プラセボ群 (36 例)	4	88.1% [77.1%, 99.2%]	0.92 [0.23, 3.68]	0.903
	本薬 20mg 群 (36 例)	4	88.1% [77.2%, 99.1%]		
併用なし	プラセボ群 (132 例)	52	57.9% [49.1%, 66.7%]	0.03 [0.01, 0.13]	<0.001
	本薬 20mg 群 (137 例)	2	98.4% [96.1%, 100.0%]		

a) Kaplan-Meier 法による推定

b) Log-rank 検定 (vs. プラセボ群)

申請者は、糖質ステロイド併用例で非発症率が高かったことについて、当該患者に対する本薬投与による再発抑制の必要性を以下のように考察している。

01 試験における糖質ステロイドの「併用あり」の患者の割合は約 20%であり、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍が発症した患者数が 8 例と少ないことから、この結果を以て糖質ステロイド併用例に対して本薬の投与が必要ないと結論付けることは困難である。

機構は、以下のように考える。

表 49 の結果によると、プラセボ群の非発症率は、糖質ステロイドの「併用なし」に比べて「併用あり」で高く、また、糖質ステロイドの「併用あり」の患者における非発症率はプラセボ群と本薬 20mg 群で同様であった。しかし、01 試験における糖質ステロイドの「併用あり」の患者数及びイベント数は限られていたことから、01 試験における部分集団解析の結果を以て、糖質ステロイド併用例に対する本薬の投与を不要とまで判断することは困難と考える。また、一般的に「糖質ステロイドの併用」は潰瘍発症のリスクとされていることから、製造販売後調査等において糖質ステロイドの併用と潰瘍発症の関係について情報収集し、新たな知見が得られた際には臨床現場に情報提供すべきと考える。

(3) 安全性について

機構は、1) ～4) の検討の結果、本薬の安全性は忍容可能であり、OPZ と同様の対応をとることによって、新たな問題が生じる可能性は低いと考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 臨床試験における有害事象について

① RE に関する臨床試験について

RE 患者を対象とした 02 試験では、OPZ 20mg に比べ、本薬 20mg 群及び本薬 40mg 群で発現率が高くなる有害事象は認められず、RE 治癒後の患者を対象とした維持療法における 06 試験では、OPZ 10mg 群に比べ、本薬 10mg 群及び本薬 20mg 群で発現率が高くなる有害事象は認められなかった（表 31 及び表 34）。

また、02 及び 06 試験で認められた重篤な有害事象を表 50 に示した。02 試験の OPZ 20mg 群の「胃腸炎」と、06 試験の本薬 20mg 群の「頻脈性不整脈」及び「食道炎」については治験薬との因果関係が否定されなかったが、その他の事象については、治験薬との因果関係は否定された。また、両試験で死亡例は認められず、重篤な有害事象の発現に一定の傾向は認められなかった。

＜表 50 02 試験及び 06 試験における重篤な有害事象＞

		発現例数	有害事象名
02 試験	OPZ 20mg 群 (190 例)	1 例	胃腸炎
	本薬 20mg 群 (189 例)	1 例	インフルエンザ様疾患・気管支肺炎
	本薬 40mg 群 (190 例)	0 例	なし
06 試験	OPZ 10mg 群 (187 例)	1 例	便秘
	本薬 10mg 群 (188 例)	各 1 例	結腸ポリープ、手骨折、硬膜下血腫、小腸癌
	本薬 20mg 群 (188 例)	各 1 例	結腸ポリープ、食道炎、脾癌、頻脈性不整脈、喘息

以上より、機構は、RE における本薬の忍容性は許容可能であり、OPZ と同様の注意を払うことで特段の問題が生じる可能性は低いと考える。

② NSAID 潰瘍に関する臨床試験について

i) 有害事象の発現状況

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有する NSAID 継続投与患者を対象とした 01 試験において認められた有害事象のうち（表 36）、プラセボ群に比べて本薬 20mg 群の方が 3.0% 以上高い発現率を示した有害事象は、NSAID の服薬理由である原疾患に起因する「関節リウマチ」のみであり、いずれも本薬との因果関係は否定されている。

また、01 試験及び本薬（20mg）1 群で実施された長期投与試験（05 試験）において認められた重篤な有害事象を表 51 に示した。01 試験において認められた重篤な有害事象として複数発現した事象はなく、本薬 20mg 群の「腎盂腎炎」、「胃癌」及び「腰部脊柱管狭窄症」の各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかったが、その他の事象は治験薬との因果関係が否定されている。05 試験において認められた重篤な有害事象は、NSAID の服薬理由である原疾患に起因する「関節リウマチ」の 3 例以外には特定の傾向は認められず、「丹毒・肺炎」の 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかったが、その他の事象は治験薬との因果関係は否定された。

＜表 51 01 試験及び 05 試験における重篤な有害事象＞

		発現例数	有害事象名
01 試験	プラセボ群 (168 例)	各 1 例	変色便、食道癌・上部消化管出血、胃十二指腸出血・出血性貧血、胃癌、細菌性肺炎
	本薬 20mg 群 (173 例)	各 1 例	結腸ポリープ、腸炎、嘔吐、蜂巣炎、肺炎球菌性肺炎、腎盂腎炎、胃癌、小腸癌、医療機器合併症、腰部脊柱管狭窄症、喘息、ショック
05 試験	本薬 20mg 群 (130 例)	3 例	関節リウマチ
		2 例	骨関節炎
		各 1 例	四肢痛・肺の悪性新生物、脊椎すべり症、丹毒・肺炎、インフルエンザ、敗血症・腎盂腎炎、脳梗塞、カンピロバクター腸感染、脱水・腎盂腎炎、唾液腺の良性新生物

同一患者に認められた事象名は「・」で連結

ii) 長期投与時の有害事象

05 試験で 5.0%以上に認められた有害事象の発現率の経時的推移を表 52 に示した。本薬の投与期間が長期に亘った場合も有害事象の発現率が上昇する傾向は認められなかった。

＜表 52 05 試験において 5.0%以上に認められた有害事象発現率の経時的推移＞

	0～3 カ月未満 (130 例)		3～6 カ月未満 (119 例)		6～9 カ月未満 (116 例)		9～12 カ月未満 (113 例)		合計 (130 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	56.2%	73	61.3%	73	56.9%	66	44.2%	50	94.6%	123
鼻咽頭炎	9.2%	12	16.0%	19	6.0%	7	12.4%	14	29.2%	38
関節リウマチ	7.7%	10	2.5%	3	2.6%	3	0.9%	1	13.1%	17
上腹部痛	3.8%	5	3.4%	4	2.6%	3	4.4%	5	10.8%	14
便秘	3.1%	4	3.4%	4	2.6%	3	0.9%	1	9.2%	12
下痢	3.8%	5	1.7%	2	2.6%	3	1.8%	2	8.5%	11
胃不快感	3.1%	4	1.7%	2	3.4%	4	0.9%	1	7.7%	10
骨関節炎	1.5%	2	1.7%	2	1.7%	2	1.8%	2	6.9%	9
頭痛	2.3%	3	2.5%	3	0.9%	1	0.0%	0	6.2%	8
悪心	0.0%	0	0.0%	0	2.6%	3	3.5%	4	6.2%	8
食欲不振	1.5%	2	0.8%	1	1.7%	2	1.8%	2	5.4%	7
関節痛	0.0%	0	2.5%	3	3.4%	4	0.0%	0	5.4%	7
高血圧	1.5%	2	1.7%	2	1.7%	2	0.9%	1	5.4%	7
口内炎	1.5%	2	0.0%	0	0.9%	1	2.7%	3	5.4%	7
嘔吐	1.5%	2	0.8%	1	0.0%	0	3.5%	4	5.4%	7
挫傷	0.0%	0	3.4%	4	2.6%	3	0.9%	1	5.4%	7

iii) 高齢者における有害事象について

01 試験及び 05 試験に組み入れられた患者の年齢の中央値〔最小値, 最大値〕は 65 歳〔24 歳, 90 歳〕及び 65 歳〔32 歳, 84 歳〕であり、本薬の投与対象となる原疾患を有する関節リウマチや変形性関節症等の患者には高齢者が多く含まれていた。01 及び 05 試験における年齢層別の有害事象発現率を表 53 に示した。

＜表 53 01 試験及び 05 試験における年齢別の有害事象及び重篤な有害事象発現率＞

	年齢	01 試験		05 試験
		プラセボ群 (168 例)	本薬 20mg 群 (173 例)	本薬 20mg 群 (130 例)
有害事象	64 歳以下	69.2% (63/91 例)	73.1% (57/78 例)	93.7% (59/63 例)
	65 歳以上 74 歳以下	81.5% (44/54 例)	86.4% (51/59 例)	95.3% (41/43 例)
	75 歳以上	73.9% (17/23 例)	72.2% (26/36 例)	95.8% (23/24 例)
重篤な有害事象	64 歳以下	3.3% (3/91 例)	3.8% (3/78 例)	11.1% (7/63 例)
	65 歳以上 74 歳以下	1.9% (1/54 例)	13.6% (8/59 例)	9.3% (4/43 例)
	75 歳以上	4.3% (1/23 例)	2.8% (1/36 例)	12.5% (3/24 例)

01 試験の本薬群における年齢層別の有害事象発現率に、プラセボ群と本薬 20mg 群で特段の差異は認められず、01 及び 05 試験ともに本薬 20mg 群において 75 歳以上で有害事象の発現率が高くなる傾向は認められなかった。

重篤な有害事象については、01 試験の本薬群では 65 歳以上 74 歳以下において 64 歳以下の患者と比べて発現率が高い傾向が認められたが（表 53）、特定の事象が多く発現している傾向はなかった（表 51）。

iv) 基礎疾患の影響について

01 試験及び 05 試験における基礎疾患別の有害事象発現率を表 54 に示した。

＜表 54 01 試験及び 05 試験における基礎疾患別の有害事象発現率＞

	基礎疾患		01 試験		05 試験 (130 例)
			プラセボ群 (168 例)	本薬 20mg 群 (173 例)	
有害事象	関節リウマチ	あり	70.8% (34/48 例)	81.5% (44/54 例)	97.6% (41/42 例)
		なし	75.0% (90/120 例)	75.6% (90/119 例)	93.2% (82/88 例)
	変形性関節症	あり	75.0% (24/32 例)	79.5% (35/44 例)	94.1% (32/34 例)
		なし	73.5% (100/136 例)	76.7% (99/129 例)	94.8% (91/96 例)
	その他	あり	75.0% (66/88 例)	73.3% (55/75 例)	92.6% (50/54 例)
		なし	72.5% (58/80 例)	80.6% (79/98 例)	96.1% (73/76 例)
重篤な 有害事象	関節リウマチ	あり	8.3% (4/48 例)	9.3% (5/54 例)	16.7% (7/42 例)
		なし	0.8% (1/120 例)	5.9% (7/119 例)	8.0% (7/88 例)
	変形性関節症	あり	0.0% (0/32 例)	4.5% (2/44 例)	17.6% (6/34 例)
		なし	3.7% (5/136 例)	7.8% (10/129 例)	8.3% (8/96 例)
	その他	あり	1.1% (1/88 例)	6.7% (5/75 例)	1.9% (1/54 例)
		なし	5.0% (4/80 例)	7.1% (7/98 例)	17.1% (13/76 例)

01 試験において、関節リウマチ患者では、プラセボ群に比べて本薬 20mg 群で有害事象の発現率が高くなる傾向が認められたものの、重度の有害事象の発現率はプラセボ群 6.3% (3/48 例) 及び本薬 20mg 群 1.9% (1/54 例) であり、本薬群で高くなる傾向は認められなかった。関節リウマチではない患者及び関節リウマチ以外の疾患については、有害事象の発現率に大きな差は認められなかった。

重篤な有害事象については、01 試験の本薬 20mg 群では基礎疾患の種類により発現率に差異が認められる傾向があるものの (表 54)、特定の事象が多く発現している傾向はなかった (表 51)。

v) その他の患者背景因子の影響について

機構は、01 試験の成績について、その他の患者背景因子 (性別、CYP2C19 遺伝子型、糖質ステロイド剤の併用、*H. Pylori* 感染及び投与前の NSAID 種類) が有害事象の発現率に及ぼす影響について検討した。その結果、*H. Pylori* 感染ありの場合に本薬 20mg 群ではプラセボ群に比べて有害事象発現率がやや高い傾向が認められたが (プラセボ群 66.3% (57/86 例) 及び本薬 20mg 群 77.3% (75/97 例))、*H. Pylori* 感染なしの場合にはプラセボ群と同程度 (プラセボ群 81.7% (67/82 例) 及び本薬 20mg 群 77.6% (59/76 例)) であり、その他の因子については本薬 20mg 群とプラセボ群の間に特段の差異は認められず、05 試験でもこれらの因子の有無により臨床的に問題となるような差異は認められなかったことを確認した。

2) RE 以外の OPZ が有する効能・効果に対する本薬の安全性について

OPZ が有する効能・効果のうち、RE の治療及び維持療法を除く疾患における本薬の安全性は臨床試験では確認されていない。しかし、02 試験及び 06 試験成績において本薬と OPZ の安全性プロファイルに大きな差異は認められていないこと、また、以下の①及び②の検討も踏まえると、機構は、RE の治療及び維持療法を含め、OPZ が有する総ての効能・効果に対し、現時点で本薬の安全性について OPZ と比べて臨床的に大きな問題が生じる可能性は低いと考える。

① OPZ の国内臨床試験の安全性情報について

OPZ の国内臨床試験において認められた対象疾患別の副作用⁴¹の発現率は、胃潰瘍 2.1% (15/717 例)、十二指腸潰瘍 2.0% (10/503 例)、吻合部潰瘍 2.4% (1/42 例)、Zollinger-Ellison 症候群 8.3% (1/12 例) 及び RE 3.4% (2/59 例) であった (OPZ 初回申請時資料)。また、NERD を対象とした臨床試験 (4 週間) における有害事象及び副作用の発現率は 29.6% (67/226 例) 及び 4.0% (9/226 例) であった (オメプラール錠 10、他 NERD に関する効能追加に係る製造承認事項一部変更承認申請時資料 (2007 年 5 月承認))。いずれの疾患においても 2.0% 以上に認められた副作用はなかった。また、主な副作用は、下痢、便秘、頭痛、発疹・皮疹、発熱等であり、疾患により大きな差異は認められなかった。

以上より、OPZ 投与時の有害事象の発現傾向には、対象疾患による大きな差異は認められていないことを確認した。

② 海外の製造販売後の安全性情報について

本薬の海外での製造販売後の安全性情報について、20 年 月 日をデータカットオフ日 (データ収集開始時期: 20 年 月 日) とし、OPZ の製造販売後の安全性情報 (データ収集開始時期: 19 年 月 日) と比較した。機構は、報告された主な副作用は、下痢、頭痛、発疹、悪心等であり、その傾向は本薬と OPZ ではほぼ同様であったことを確認したことから、海外製造販売後の安全性情報において、本薬と OPZ の安全性プロファイルに大きな差異は認められないと考える。

3) 骨折に対する影響について

本薬を含む PPI の長期投与と骨折リスク上昇との関係についての報告が複数なされている (JAMA 296: 2947-2953, 2006 等)。本薬の投与対象となる NSAID の継続投与が必要な患者には、骨粗鬆症等の合併、筋力低下による易転倒性等、骨折のリスク要因を持つ患者が多く含まれると考えられ、また、NSAID との併用による本薬の服用期間は長期に亘ると想定されることから、機構は、本薬長期投与時の骨折リスクについて、現時点までの情報を踏まえて、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本薬を含む PPI の投与と骨折 (主に骨粗鬆症性骨折) リスク上昇に関する 2 報の論文が公表されたが (JAMA 296: 2947-2953, 2006; Calcif Tissue Int 79: 76-83, 2006)、その後公表された観察研究の結果には一貫性がなく、交絡因子の影響を除外しきれていないと考えられ、また、PPI の用量及び投与期間に関しても一定の傾向は認められず、曝露の定義も不明確であった (Arch Intern Med 170: 765-771, 2010; Calcif Tissue Int 84: 13-19, 2009; CMAJ 179: 319-326, 2008 等)。一方、PPI 投与による骨折リスク上昇の機序は不明であり、PPI の長期投与と骨塩量減少との間には関連がないという報告もある (Gastroenterology 138: 896-904, 2010)。PPI 長期投与と骨折発現との関係について前向きは無作為割付け試験は実施されていないが、海外に

⁴¹ 試験実施当時は有害事象ではなく、副作用のみが集計されていた

において PPI（本薬及び OPZ）の長期投与と酸逆流防止手術の有効性を比較する 2 つの長期（最長 12 年）試験（D9612C00003 及び D9584C00004）を完了しており、当該試験においては PPI 投与群と酸逆流防止手術群の間で骨折の発現状況に大きな差異は認められていない。

以上より、PPI の投与と骨折リスク上昇との関連については、その可能性が示唆されているが、因果関係が確立されているわけではないと考える。

なお、本件については、現在、PPI 及び H₂ 受容体拮抗薬の投与に関連した股関節骨折のリスクを評価すること、並びに投与量及び投与期間が股関節骨折のリスクに与える影響について評価することを目的とした薬剤疫学調査を実施中であり、20 年 第 四半期に調査結果が得られる予定である。また、今後も本薬と骨粗鬆症及び骨折との関連性についての情報収集を行い、注意深く安全監視活動を継続する予定である。

機構は、以下のように考える。

現時点までに得られた公表論文、本薬の臨床試験成績、海外の製造販売後調査等における情報からは、本薬及び OPZ と骨折リスクの上昇について明確な根拠は得られていないものの、海外における薬剤疫学調査の結果や新たな情報を引続き注視し、注意喚起の要否について検討していく必要があると考える。また、NSAID 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制を目的として投与される場合、対象患者には骨関連疾患を有する患者や高齢者が多く含まれること、本薬が比較的長期間投与される可能性があることを考慮すると、製造販売後調査において骨折に関する有害事象の発現状況を確認し、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。

4) クロピドグレルとの併用について

PPI 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効果が低下する可能性について報告されており（CMAJ 180: 699-700, 2009; J Am Coll Cardiol 51: 256-260, 2008 等）、クロピドグレルの国内添付文書では OPZ との併用に関する注意喚起がなされている。機構は、クロピドグレルと本薬の薬物相互作用及び併用の可否について考察するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

クロピドグレルは各 CYP 分子種（CYP1A2、2B6、2C19、2C9、3A4）により活性代謝物に変換されるが、CYP2C19 の寄与が大きいことが報告されていることから（Drug Metab Dispos 38, 92-99, 2010）、CYP2C19 を阻害する薬剤とクロピドグレルを併用すると、クロピドグレルの活性代謝物の生成が低下することにより抗血小板作用が低下し、心血管系イベントが増加するおそれがある。OPZ 及び本薬を含む PPI は、主に CYP2C19 により代謝されるが、CYP3A4 もその代謝に関わっており（Clin Drug Investig 28: 263-279, 2008）、その程度は各薬剤により異なる。*in vitro* 試験において、PPI（OPZ、本薬、ランソプラゾール、ラベプラゾール及びパントプラゾール⁴²）は CYP2C19 を阻害したが、CYP3A4 に対する阻害能は強いことが示されている（Drug Metab Dispos 32: 821-827, 2004）。

⁴² 本邦未承認

OPZ については、OPZ 80mg とクロピドグレル併用時の薬物相互作用試験において相互作用が認められたことから、本邦のクロピドグレルの添付文書には OPZ との相互作用について、注意喚起がなされているが、本薬の代謝における CYP2C19 の寄与度は OPZ よりも小さいことが報告されており（Clin Pharmacokinet 43: 279-285, 2004）、クロピドグレルの作用に本薬が与える影響の程度は OPZ とは異なる可能性が考えられるものの、試験成績からは実証されていない。一方、複数の薬剤疫学調査、社内及び社外の安全性データベース、並びに合計 47,000 人以上の患者を対象とした海外臨床試験（CREDO 試験〈Circulation 118: S_815, 2008〉、TRITON-TIMI 38 試験〈Lancet 374: 989-987, 2009〉、OASIS 7 試験〈NEJM 363: 930-942, 2010〉及び PLATO 試験〈NEJM 361: 1045-1057, 2009〉）、さらに、消化器及び心血管系イベントの発現について評価を行ったプロスペクティブな無作為割付け対照臨床試験（COGENT 試験〈NEJM 363: 1909-1917, 2010〉）の結果を解析したところ、クロピドグレル単独投与時と比較し、心血管系イベントの発現に PPI の併用が好ましくない影響を与えるという結果は得られなかった。

以上より、クロピドグレルと PPI の併用により心血管系イベントのリスクが増大するというエビデンスは得られていないと考えるため、現時点では、本薬とクロピドグレルとの併用について注意喚起する必要はないと考える。

ただし、

。今後、PPI とクロピドグレルとの薬物相互作用について、
、継続的に新たなデータを入手次第詳細な評価を行い、注意深く観察を行う予定である。

なお、海外では、クロピドグレルとの併用について、欧州医薬品庁は 2010 年 3 月に PPI の中でも OPZ 及び本薬の併用は避けるべきとの安全性情報を公表したが、米国では、米国食品医薬品局から OPZ については併用を避けるように注意喚起が出されたものの、本薬については注意喚起が必要との指示を受けていないため、特段の注意喚起は行われていない。

機構は、以下のように考える。

本薬とクロピドグレルの相互作用が臨床に及ぼす影響については、現時点で結論に至るだけの十分な情報が未だ得られていないことから、本薬の添付文書において具体的な注意喚起を行うだけの根拠はないと考える。しかし、本薬を含め、PPI とクロピドグレルとの薬物相互作用について今後も引き続き情報収集を継続し、
、重要な知見が得られた際には速やかに対応する必要があると考える。

なお、02 及び 06 試験ではクロピドグレルの投与対象である心臓疾患及び脳血管障害を有する患者は除外されており、01 及び 05 試験ではクロピドグレル等の抗血小板薬は併用禁止とされていたため、国内の臨床試験において本薬とクロピドグレルが併用された患者はいな

かった。

(4) 効能・効果について

1) OPZ が有する効能・効果について

機構は、RE 患者を対象とした 02 試験及び PPI により RE が治癒した患者を対象とした 06 試験成績から、RE の治療及び RE の維持療法に対する本薬の有効性は認められ、安全性については、OPZ と比べ、特段問題となるような事象は認められていないことを確認した。

本薬については、「(1) 本薬の開発方針の妥当性について」の項で示した方針により開発されており、OPZ が承認を有する効能・効果のうち、RE 以外の疾患に対する臨床試験は実施されていない。この開発方針に対し、機構は、これまでの薬物動態、薬力学的効果、有効性及び安全性に関する検討結果を踏まえ、RE に対する有効性を以てその他の酸関連疾患に対する有効性は推測可能とすること、また、*H. pylori* 感染における除菌療法の補助に対する効能・効果に対しても同様に本薬の有効性は期待できるとすることは、受け入れ可能と考える。また、安全性についても、現時点で OPZ 投与時に対し大きな問題が生じる可能性は低いと考える（「(3) 安全性について 2) RE 以外の OPZ が有する効能・効果に対する本薬の安全性について」の項参照）。

以上から、OPZ が有している酸関連疾患（胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群）及び *H. Pylori* 除菌の補助の効能・効果を認めることは可能であると考え。

以上の機構の判断については、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

2) NSAID 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制について

機構は、NSAID の継続投与が必要で、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往がある患者を対象に実施された 01 試験において、本薬の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制効果は示されたと考える（「(2) 有効性について 2) NSAID 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制について」の項参照）。一方、NSAID 潰瘍において临床上重大な問題となるのは消化管出血であるが、01 試験では出血性病変の発症抑制効果を評価することができなかった。しかし、消化管の粘膜損傷が出血性病変の発症に繋がることを踏まえると、潰瘍の発症抑制効果から潰瘍に起因する消化管出血の発症抑制効果についても推測することは可能と考える（「(2) 有効性について 2) NSAID 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制について ② 出血性病変について」の項参照）。

本薬の投与対象となる患者については、以下のように考える。

01 試験は、NSAID の継続投与が必要な胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有する患者を対象に実施されていたことから、潰瘍の既往がない患者については検討されておらず、また、短期間の NSAID 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の潰瘍発症抑制効果については明らかにされていない。さらに、01 試験から、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有する患者のうち、特に本薬の投与が必要又は不要と考えられる患者の特徴を見出すことはできなかった（「(2) 有効性について 2) NSAID 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の抑制について」の項参照）。

て ③ 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍発症のリスク因子について 及び ④ 部分集団における有効性の検討」の項参照)。したがって、機構は、本薬の投与対象は、基本的には 01 試験の対象患者と同様の患者集団である、慢性疾患による疼痛に対し NSAID の継続投与が必要な、潰瘍の既往を有する患者とすることが適切であると考ええる。

なお、01 試験において胃潰瘍又は十二指腸潰瘍を発症した患者は、プラセボ群においても約 1/3 であり、必ずしも本薬による再発抑制が必要ない患者の存在が示唆されること (図 2)、また、本薬 20mg 群でも胃潰瘍又は十二指腸潰瘍を発症した患者が一定数認められており、本薬によっても胃潰瘍又は十二指腸潰瘍発症を完全には抑制できない患者がいることには留意が必要と考える。

以上の機構の判断については、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

(5) 用法・用量について

1) RE について

① RE の治療について

機構は、02 試験において OPZ 20mg に対する本薬 20mg 及び本薬 40mg の非劣性がいずれも示されたことから、本薬 20mg 又は 40mg の RE の治療に対する有効性は示されていると考える。一方、本薬 20mg と本薬 40mg の有効性に明らかな差が認められていないことから (表 30)、機構は、本薬 40mg の必要性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。

02 試験の成績を用い、OPZ 20mg 又は本薬 20mg により有効性が得られにくい患者の特徴を検討するため、「投与 8 週後の RE の未治癒」を目的変数、「性別」、「*H. pylori* 感染の有無」、「食道裂孔ヘルニアの有無」、「投与前の逆流症状 (胸やけ・呑酸) の重症度⁴³」、「BMI」、「年齢」、「RE の既往歴」及び「投与前の LA 分類」を説明変数とした多変量ロジスティック回帰分析を実施し、各要因の影響について検討した。結果は表 55 のとおりであり、「投与前の逆流症状の重症度が中等度以上」及び「投与前の LA 分類が grade C 及び grade D」について、OPZ 20mg 又は本薬 20mg では RE が未治癒となる要因であることが示唆された (それぞれ $p=0.0010$ 及び $p=0.0375$ 有意水準 両側 5%、Wald 検定)。

＜表 55 02 試験の OPZ 20mg 群及び本薬 20mg 群における
投与 8 週後の RE の未治癒に対する多変量ロジスティック回帰分析＞

説明変数		オッズ比 [95%信頼区間]	p 値 ^{a)}
性別	男性 vs. 女性	0.697 [0.346, 1.404]	0.3127
<i>H. pylori</i> 感染	陰性 vs. 陽性	0.879 [0.421, 1.831]	0.7297
裂孔ヘルニア	あり vs. なし	1.448 [0.709, 2.958]	0.3097
逆流症状 ^{b)}	中等度以上 vs. それ以外	3.209 [1.559, 6.441]	0.0010
BMI	25 超 vs. 25 以下	1.067 [0.558, 2.038]	0.8451
年齢	65 歳以上 vs. 65 歳未満	1.437 [0.713, 2.896]	0.3102
RE 既往歴	あり vs. なし	0.939 [0.472, 1.865]	0.8568
投与前の LA 分類	grade C 及び grade D vs. grade A 及び grade B	2.008 [1.041, 3.871]	0.0375

n=379

a) 多変量ロジスティック回帰分析における Wald 検定

b) 胸やけ又は呑酸、あるいはその両方を有する患者

⁴³ なし：症状なし、軽度：症状はあったが、容易に耐えられた、中等度：日常生活 (食事、睡眠等) に支障を来すほどの不快な症状があった、重度：症状のため日常生活 (食事、睡眠等) を送ることができなかった

「投与前の LA 分類が grade C 及び grade D」は海外臨床試験⁴⁴の統合解析結果においても国内臨床試験と同様に RE が未治癒となる要因であることが示唆されていることからリスク因子とし、「逆流症状の重症度が中等度以上」については、海外臨床試験の統合解析結果では統計学的な有意差が認められなかったことから、可能性の高いリスク因子と考えた。

「投与前の LA 分類が grade C 及び grade D」の患者に対する有効性について、02 試験における各群の投与 8 週後の RE の治癒率を検討したところ、OPZ 20mg 群 78.3% (47/60 例)、本薬 20mg 群 83.1% (49/59 例) 及び本薬 40mg 群 88.1% (52/59 例)、また、「逆流症状の重症度が中等度以上」かつ「投与前の LA 分類が grade C 及び grade D」の患者における投与 8 週後の RE の治癒率は、OPZ 20mg 群 72.7% (8/11 例)、本薬 20mg 群 77.8% (7/9 例) 及び本薬 40mg 群 81.8% (9/11 例) であり、いずれも本薬 20mg 及び OPZ 20mg と比較して、本薬 40mg の方が高い傾向が認められた。

したがって、本薬 40mg の必要性が高い患者は「LA 分類の grade C 及び grade D」の患者（特に逆流症状の重症度の高い患者）であると考ええる。

機構は、以下のように考える。

02 試験の主要評価項目である投与 8 週後の RE の治癒率について、本薬 20mg 群と 40mg 群の両群間に大きな差は認められていない。また、「投与前の LA 分類が grade C 及び grade D」の患者における本薬 20mg 群と本薬 40mg 群の治癒率の差は大きいとは言えず（表 39）、さらに、その他の背景因子で層別した部分集団解析においても、本薬 20mg 群と本薬 40mg 群の治癒率に大きな差は認められなかった（表 39）。

以上から、本薬 20mg を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 40mg については、本薬 20mg との有効性に大きな差が認められず、また、本薬 40mg が特に有用と考えられる患者集団の特徴についても明らかではないことから、本薬 20mg 以上の有用性が示されたと判断できる明確な根拠は示されていないと考える。

本薬 40mg を RE の治療の用法・用量に含める必要性については、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

なお、RE の治療期間については、02 試験において、いずれの投与群でも投与 4 週後に対し投与 8 週後の内視鏡的治癒率が高くなっていることを確認しており、また、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 34）、本薬の投与期間を OPZ と同様に 8 週間とすることに問題はないと考える。

② RE の維持療法について

06 試験では、OPZ 10mg 群又は本薬 10mg 群に対する本薬 20mg 群の優越性を検証することが目的とされ、本薬 10mg 群の OPZ 10mg 群に対する位置付けの検証は計画されておらず、また、OPZ 20mg 群は設定されていなかった。機構は、06 試験をこのようなデザインとした理由及び RE の維持療法における本薬 10mg と OPZ 10mg、並びに本薬 20mg と OPZ 20mg の

⁴⁴ SH-QBE-0013、SH-QBE-0016、SH-QBE-0052、SH-QBE-0083、D9612C00046 及び D9612C09008

有効性の関係について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

RE の維持療法に対する OPZ の承認用量は 1 日 1 回 10～20mg であり、OPZ からの切替えを検討する場合には、06 試験で本薬 1 日 1 回 10mg と 20mg の両用量について検討する必要がある。一方、これまでに実施された OPZ 及び本薬の臨床試験において、RE の維持療法に対する海外第Ⅲ相試験（SH-QBE-0014 及び SH-QBE-0015）における主要評価項目である生命表法による 6 ヶ月後の RE の非再発率 [95%信頼区間] は、本薬 10mg 群で 54.2% [42.9%, 65.5%] 及び 57.1% [45.2%, 69.0%]、本薬 20mg 群で 78.7% [69.5%, 87.8%] 及び 93.2% [87.4%, 99.0%] と、本薬 20mg 群に比べて本薬 10mg 群で低かったこと、また、OPZ の RE の維持療法に対する国内臨床試験（RO-1）における Kaplan-Meier 法による投与 24 週後の RE の非再発率は、OPZ 10mg 群で 59.8%、OPZ 20mg 群で 87.3%と、OPZ 20mg 群に比べて OPZ 10mg 群で低かったことから（オメプラール錠 10、他 逆流性食道炎の維持療法の用法・用量追加に係る製造承認事項一部変更承認申請時資料〈2000 年 12 月承認〉）、OPZ 10mg と同様に本薬 10mg では維持効果に対する有効性は不十分であると考えた。

したがって、総ての RE 患者において十分な維持効果を得るためには、本邦においても海外承認用量である本薬 20mg を選択することが適切と考え、06 試験の主要な解析計画を OPZ 10mg 又は本薬 10mg に対する本薬 20mg の優越性を検証することとした。また、本薬 10mg と OPZ 10mg の非劣性を統計学的に検証する計画とはしなかったが、得られた結果を比較することは可能と判断した。06 試験における Kaplan-Meier 法による投与 24 週後の RE 非再発率 [95%信頼区間] は、OPZ 10mg 群 82.7% [77.2%, 88.3%] 及び本薬 10mg 群 87.5% [82.7%, 92.4%] であり（表 33）、治療期間における総ての時期で本薬 10mg 群の Kaplan-Meier 法による非再発率は OPZ 10mg 群より数値的に高かった（図 1）。したがって、本薬 10mg の RE の維持療法に対する有効性は OPZ 10mg と同程度以上であることが確認された。

一方、OPZ 20mg 群を設定しなかったことについては、04 試験における胃内 pH>4 holding time(平均値±標準偏差)が本薬 20mg 投与時 62.39±14.40%及び OPZ 20mg 投与時 58.91±18.67%であったこと、また、RE 患者を対象とした 02 試験において本薬 20mg 群の OPZ 20mg に対する非劣性が示されたことから（表 30）、本薬 20mg の維持療法における有効性は OPZ 20mg と同程度以上と推察可能であると判断した。

機構は、以下のように考える。

OPZ に含まれる光学異性体の一方である本薬の開発は、同用量の OPZ に対して少なくとも劣らない有効性を示すことが前提であることから、06 試験では本薬 10mg と OPZ 10mg 及び本薬 20mg と OPZ 20mg のそれぞれについて、有効性に関する位置付けを確認・検証することを目的とした試験計画とすることが最も適切であったと考える。

本薬 10mg の有効性について、06 試験は本薬 10mg と OPZ 10mg の有効性に関する位置付けを確認・検証することを目的とした試験ではなかったものの、探索的な解析において、Kaplan-Meier 法による RE の非再発率で、本薬 10mg 群が OPZ 10mg 群に劣る傾向は認められなかったこと（図 1）、国内第Ⅰ相臨床薬理試験（D961HC00009）における投与 5 日目の

pH>4 holding time で、本薬 10mg は OPZ 10mg に少なくとも劣らない傾向が認められたことから（表 24）、RE の維持療法において OPZ 10mg と本薬 10mg の間の有効性に大きな違いがないと推測することは理解可能と考える。

一方、本薬 20mg の有効性については、OPZ 20mg との比較が行われていないため、OPZ 20mg との関係は明確になっていない。申請者は、本薬 20mg と OPZ 20mg の RE の維持療法における有効性を、RE の治癒率を評価した 02 試験成績に基づいて推測しているが、OPZ を含めた既存の PPI では RE の維持療法における通常用量と RE の治療用量は異なっており、RE の治療と維持療法では必要とされる酸分泌抑制の程度が異なる可能性があることを踏まえると、申請者の説明は必ずしも適切ではないと考える。しかし、06 試験において、本薬 20mg の OPZ 10mg に対する優越性が示されていること、本薬 20mg と本薬 10mg の安全性には特段の差異は認められていないことから、RE 維持療法における本薬 10mg 及び 20mg の有効性は期待できると考えられ、本薬の用量を 10mg に限定せず 20mg を含むことは許容可能と考える。

以上より、本薬の RE 維持療法に関する用法・用量を、OPZ の既承認用法・用量と同様に 1 日 1 回 10mg～20mg とすることは許容可能と考えるが、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

2) RE 以外の OPZ が有する効能・効果における用法・用量について

機構は、本薬の酸分泌抑制効果は同用量の OPZ に少なくとも劣らないことが示唆され、胃酸が関連する代表的疾患である RE 患者を対象とした臨床試験において本薬の有効性が示されたこと、また、RE に対する用法・用量における議論も踏まえると、RE 以外の疾患及び *H. Pylori* 除菌の補助に対する本薬の用法・用量を OPZ と同一とすることは差し支えないと考えるが、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

3) NSAID 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制について

申請者は、NSAID 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制に関する本薬の用量設定根拠について、以下のように説明している。

国内第 I 相反復投与試験（SH-QBE-0098）において、homo EM の被験者における本薬 10mg 群の pH>4 holding time はプラセボ群とほぼ同程度であったことから（表 18）、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の抑制にはより確実な胃酸分泌抑制が必要であると考え、本薬 20mg の有効性及び安全性を検討することとした。01 試験における投与期間を通じての胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非再発率について、本薬 20mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高く（表 35）、安全性については、本薬 20mg 群とプラセボ群で有害事象の発現状況に臨床的に特段問題のある差異は認められず、長期投与試験である 05 試験でも本薬 20mg 群の安全性に特段の問題はなかった。

以上より、NSAID 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制に関して、本薬 20mg 1 日 1 回を用法・用量として設定した。

機構は、NSAID 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制を目的とする場合、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍、あるいは RE の治療時と同じ用量ではなく、RE の維持療法と同様に本薬 10mg で効果が得られる可能性もあると考える。しかし、本薬 10mg の NSAID 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制効果は国内外において検討されていない。機構は、本薬 10mg についても臨床試験において検討することが望ましかったと考えるが、海外の NSAID 潰瘍の発症抑制に関する承認用量は欧州で 1 日 1 回 20mg、米国で 1 日 1 回 20 又は 40mg であること、01 試験において結果的に本薬 20mg 群の有効性が示され、安全性上も特段の問題は認められていないこと等から、NSAID 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制に対する本薬の用法・用量を 1 日 1 回 20mg とすることは可能と考える。ただし、PPI については長期又は高用量投与と骨折リスク上昇等との関連が指摘されていることから（「(3) 安全性について 3) 骨への影響について」の項参照）、製造販売後調査等において本薬投与中の骨関連有害事象に関する情報を集積し、必要に応じて、低用量の開発を検討することが望ましいと考える。

NSAID 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制に対する用法・用量については、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

(6) 本薬の位置付けについて

機構は、以上の (2) ～ (5) の議論を踏まえると、OPZ が有する効能・効果について、本薬が OPZ より高い有用性を示すか否かを臨床の有効性及び安全性の点から明確に示す成績は得られていないものの、少なくとも、PPI として同用量の OPZ と同様の位置付けで使用することは可能と考えられ、また、OPZ が効能・効果を有していない NSAID 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制に対しても、選択肢の一つとなり得ると考える。

(7) 小児について

機構は、本薬の小児に対する開発計画について、国内臨床現場の現状及び欧米における本薬の承認状況を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本邦では、小児用法・用量が設定された PPI はいないが、日本小児栄養消化器肝臓学会と日本小児消化管機能研究会が共同で「小児胃食道逆流症診断治療指針」（日本小児科学会雑誌 110: 86-94, 2006）を作成しており、胃食道逆流症の薬物療法の項では、小児の推奨用法・用量は記載されていないものの、H₂受容体拮抗薬や PPI の使用が推奨されている。また、日本小児栄養消化器肝臓学会の *H. pylori* 除菌ガイドラインワーキンググループによる「日本小児栄養消化器肝臓学会報告 小児期ヘリコバクター・ピロリ感染症の診断、治療、および管理指針」において、胃・十二指腸潰瘍等の疾患に対する PPI を含む 3 剤除菌療法は 5 歳以上の小児が対象となること、治療期間は 7 日間で、小児では 14 日間投与を推奨する意見もあること、PPI の用量は年齢や体重に合わせて決定し、投与量の目安（最大量）は OPZ 1.0mg/kg/日（40mg/日）、ランソプラゾール 1.5mg/kg/日（60mg/日）を 1 日 2 回投与とすることが記載されている（日本ヘリコバクター学会誌 8: 38-43, 2007）。

欧米においては、小児患者を対象にした臨床試験が実施され、現在45ヵ国で1～11歳又は12～18歳の小児に対し、主に胃食道逆流症（逆流性食道炎及び症候性胃食道逆流症）の効能・効果で承認されているが、本邦における小児に対する開発計画については、現時点で未定である。

機構は、胃食道逆流症のような胃酸関連疾患は小児における発症も認められること、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H₂受容体拮抗薬及びPPIに対する要望が出されていることから、本邦においても本薬の小児患者に対する開発について検討することが望ましいと考える。また、製造販売後調査等において小児患者に対する投与例を確認した場合には、可能な限り情報収集を行うことが適切であると考ええる。

(7) 製造販売後調査等について

申請者は、本薬の製造販売後調査計画案について、以下のように説明した。

RE、並びに本邦で臨床試験を実施していない胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、NERD、Zollinger-Ellison 症候群については、表 56 に示した使用成績調査を実施し、また、*H. pylori* 除菌における本薬、AMPC 及び CAM、あるいは本薬、AMPC 及び MNZ の 3 剤併用療法については、表 57 に示した特定使用成績調査を実施する予定である。さらに、NSAID 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍再発抑制は、本邦で OPZ が有していない効能・効果であり、日常診療下における情報が十分でないこと、また対象患者、対象医療機関、診療科等が、OPZ とは異なる可能性があることから、表 58 に示した長期使用に関する特定使用成績調査を実施する予定である。

また、小児、妊婦又は授乳婦及び肝又は腎機能障害患者に対する情報は、使用成績調査及び特定使用成績調査において当該患者に対する使用例があった場合に検討することとし、妊産婦症例の場合は追跡調査を実施し、分娩・新生児に及ぼす影響を検討する予定である。

<表 56 使用成績調査骨子（案）>

目 的	使用実態下における予測できない副作用、副作用の発現状況、安全性及び有効性に影響を与える要因の確認
調査方法	中央登録方式
予定症例数	3,000 例
観察期間	胃潰瘍、吻合部潰瘍：8 週間、十二指腸潰瘍：6 週間、Zollinger-Ellison 症候群：8 週間 逆流性食道炎：8 週間、非びらん性胃食道逆流症：4 週間
対象患者	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群に対し本薬を初めて使用する患者
主な調査項目	- 患者背景（性別、年齢、使用理由、合併症、既往歴等） - 本薬及び併用薬の使用状況 - 有効性 - 有害事象（発現日、重篤性、転帰、本薬との因果関係等）

<表 57 特定使用成績調査（*H. pylori* 除菌）骨子（案）>

目 的	<i>H. pylori</i> 除菌における本薬を含む 3 剤併用療法の除菌率、副作用の発現状況、有効性及び安全性に影響を与える要因の確認
調査方法	中央登録方式
予定症例数	300 例
対象患者	<i>H. pylori</i> 除菌に対し、初めて本薬を含む 3 剤併用療法を行う患者
主な調査項目	- 患者背景（性別、年齢、診断名、合併症、既往歴等） 3 剤併用療法の使用薬剤の投与量・投与期間 - 併用薬の使用状況 - 有効性 - 有害事象（発現日、重篤性、転帰、本薬との因果関係等） <i>H. pylori</i> 感染診断（除菌療法開始時、除菌判定時）

<表 58 長期使用に関する特定使用成績調査（NSAID 潰瘍）骨子（案）>

目 的	NSAID 継続服薬中の患者に本薬を長期投与した際の安全性及び有効性（消化性潰瘍の非発症率）に関する情報の抽出及び影響を与えと考えられる要因の確認
調査方法	中央登録方式
予定症例数	1,000 例（目標登録症例数）、1 年投与例 130 例
対象患者	NSAID 継続投与中の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有する患者に対し、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症抑制目的で本薬を初めて使用する患者
観察期間	1 年間
主な調査項目	- 患者背景（性別、年齢、合併症、既往歴〈胃潰瘍・十二指腸潰瘍〉、前治療薬の有無等） - NSAID 及び本薬の投与量・投与期間 - 併用薬の使用状況 - 有効性（投与 8 週後、12 週後、24 週後、48 週後の臨床経過：消化性潰瘍発症の有無、内視鏡所見、自覚症状、自覚症状改善度等） - 有害事象（発現日、重篤度、処置、転帰、本薬との因果関係等）

機構は、提示された項目のほか、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、確認することが必要と考える。調査計画の詳細については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

- 患者背景として CYP2C19 の遺伝子多型に関する情報（情報が得られた場合）
- PPI 投与との関連性が報告されている骨折、市中肺炎、*Clostridium difficile* 関連腸炎（発現時には詳細情報を可能な限り収集する）
- クロピドグレルの併用の有無と、併用している患者における心血管イベントの有無
- RE の維持療法に関する調査
- H. pylori* の除菌に関する特定調査については、過去の除菌歴、感染診断の時期と方法、*H. pylori* の抗菌薬感受性（情報が得られた場合）
- NSAID 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制に関する特定調査については、胃又は十二指腸の出血性病変の有無

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た。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ものと機構は判断した。

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 D961HC00002、

5.3.5.1.2 : 試験番号 D961HC00006、5.3.5.1.3 : 試験番号 D961HC00001、5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.4 : 試験番号 D961HC00005) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、治験依頼者において、重篤で予測できない副作用等の情報入手から治験責任医師及び医療機関の長へ直ちに通知されていない例が認められた。また、一部の治験実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（選択除外基準の不遵守、併用禁止薬の投与）が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、全体としては治験が GCP に従って実施されたと判断されたことから、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ものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、機構は、本薬について、OPZ において承認されている効能・効果に加えて、NSAID 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制に係る効能・効果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考える。また、機構は、本薬の開発方針の妥当性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項等について、専門協議の議論を踏まえて、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 23 年 4 月 12 日

I. 申請品目

[販 売 名] ① ネキシウムカプセル 10mg、② 同カプセル 20mg (① ネキシウムカプセル 10、② 同カプセル 20 から変更)
[一 般 名] エソメプラゾールマグネシウム水和物
[申 請 者 名] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 7 月 15 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) 本薬の開発方針の妥当性について

本薬はラセミ体である OPZ の一方の光学異性体であり、代謝における CYP2C19 遺伝子型の影響を受け難いため、OPZ と比べてより安定した薬物動態を示すことを期待して開発された。機構は、OPZ は胃酸分泌を抑制することにより消化性潰瘍の治癒、再発抑制、*H. pylori* 除菌の補助等における治療効果を示す薬剤であることを考慮すると、OPZ の構成成分である本薬について、同用量の OPZ に少なくとも劣らない胃酸分泌抑制効果が得られれば同様な治療効果が得られるとする考え方は、理解可能であり、大きな問題はないと判断した。したがって、本薬について、OPZ と比較して CYP2C19 の遺伝子多型による薬物動態パラメータのばらつきが小さくなる傾向が認められること、OPZ に少なくとも劣らない薬力学的効果を有すること、並びに代表的な胃酸関連疾患である RE の治療及び維持療法に対する有効性及び安全性を臨床試験で確認することにより、OPZ の有する総ての効能・効果に対してあらためて臨床試験を実施しなくても、OPZ と同様の効能・効果を取得可能とする開発方針は、基本的に受け入れることが可能であると考えた。

このような前提に基づき、提出された試験成績に加え、OPZ が各疾患に対して示す有効性及び安全性、本薬既承認国における本薬の安全性情報等、その他の情報も確認した上で、本薬の効能・効果及び用法・用量について検討することとした。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(2) 有効性について

1) RE について

① RE の治療について

RE 患者を対象とした 02 試験の主要評価項目において、本薬 40mg 群及び本薬 20mg 群の OPZ 20mg 群に対する非劣性が検証されたことから、RE の治療に対する本薬 1 日 1 回 20mg

及び 40mg の有効性は示されたと考える。

しかし、本薬 40mg については、本薬 20mg との間に有効性における明確な差が認められなかったこと（表 39）、本薬 20mg 又は OPZ 20mg で RE の治癒が得られない患者の背景因子について検討したものの本薬 40mg が特に有用と考えられる患者集団の特徴について明らかにはならなかったこと（表 55）から、本薬 40mg が本薬 20mg 以上に有用と判断できる明確な根拠は示されていないと考える。

したがって、RE の治療に対する用量は、本薬 1 日 1 回 20mg とすることが適切であると考ええる。

以上の機構の判断は専門委員から支持されたため、機構は、申請者に対し RE の治療に対する本薬の用量を 1 日 1 回 20mg とすることが適切との判断を伝達し、申請者はこれを了解した。

② RE の維持療法について

PPI 投与により RE の治癒が確認された患者を対象とした 06 試験は、本薬 10mg 群の OPZ 10mg 群に対する位置付けを検証する計画とされておらず、また、OPZ 20mg 群は設定されていなかったこと、結果として本薬 20mg 群は OPZ 10mg 群に対して統計学的に有意に高い非再発率を示したが、本薬 20mg 群と本薬 10mg 群との間には統計学的に有意な差は認められなかったことから（表 33）、RE の維持療法における本薬と OPZ の同用量間での位置付けは必ずしも明らかになっていないと考える。

しかし、本薬 10mg の有効性について、探索的な解析ではあるが、06 試験の Kaplan-Meier 法による RE の非再発率において、本薬 10mg は OPZ 10mg 群に対し劣る傾向を示さなかったこと（本薬 10mg 群 87.5% [82.7%、92.4%]、OPZ 10mg 群 82.7% [77.2%、88.3%] 〈非再発率 [95%信頼区間]〉図 1）、また、国内第 I 相臨床薬理試験（D961HC00009）における投与 5 日目の pH>4 holding time について、本薬 10mg は OPZ 10mg に少なくとも劣らない傾向を示したことから（本薬 10mg 群 47.50±22.55%、OPZ 10mg 群 42.74±26.49% 〈平均値±標準偏差〉表 24）、RE の維持療法において OPZ 10mg に対し本薬 10mg の有効性が劣る傾向はないと推測することは可能と考えた。

また、本薬 20mg については、OPZ 20mg との比較が行われていないため両者の関係は明確ではないものの、本薬 20mg 群の OPZ 10mg 群に対する優越性が示されていること、及び本薬 20mg 群と本薬 10mg 群の安全性に特段の差異は認められていないことから、維持療法における本薬の用量を 10mg に限定せず 20mg を含むことは許容可能と考えた。

以上より、機構は、本薬の RE 維持療法に関する用法・用量を、OPZ と同様に 1 日 1 回 10mg ～20mg とすることは可能と考えた。

以上の機構の意見に対し、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 臨床薬理試験成績及び 06 試験成績から、RE の維持療法における本薬の用法・用量を OPZ と同一とすることは妥当と考える。
- ・ 06 試験から、本薬 10mg でも十分な有効性があることが示唆されているため、本薬 20mg が必要となる患者集団を、検討すべきと考える。

以上の専門委員の意見に関して、機構は、以下のように考える。

本薬 10mg については、前述したように、OPZ 10mg との間の有効性に大きな違いがないと推測できると考える。また、本薬 20mg 群の OPZ 10mg 群に対する優越性が示されていること、本薬 20mg 群と本薬 10mg 群の安全性に特段の差異は認められていないことから、本薬が臨床現場において OPZ と同様の位置づけで使用されることを考慮すると、RE 維持療法における本薬の用量を 1 日 1 回 10mg に限定せず、OPZ と同様に 1 日 1 回 20mg を含むことは許容可能と考える。

一方、本薬 20mg が必要となる患者集団の特徴については、06 試験の部分集団解析結果（表 41）において、CYP2C19 遺伝子型が hetero EM の患者では本薬 10mg 群と比べて本薬 20mg 群で有効性が高くなる傾向が認められたものの、homo EM や PM の患者ではそのような傾向が認められず、CYP2C19 遺伝子型による一貫した傾向は認められなかった。また、「食道裂孔ヘルニアなし」の患者において、本薬 10mg 群と比べ本薬 20mg 群で有効性がやや高くなる傾向が認められたが、RE のリスク因子とされている「食道裂孔ヘルニアあり」の患者では本薬 10mg 群と本薬 20mg 群で明確な差は無く、06 試験の部分集団解析の結果を以て、食道裂孔ヘルニアとの関係を判断することは困難であった。その他の患者背景についても、本薬 10mg と比べて本薬 20mg で著しく有効性が向上するような背景因子は明らかではなかったことから、06 試験の結果に基づいて本薬 20mg が特に必要となる患者集団の特徴を見い出すことはできなかった。

OPZ では、添付文書において、再発を繰り返す RE の維持に対して使用する場合には再発の既往歴や症状の程度等を考慮して用量を選択するよう注意喚起がなされており、臨床現場で OPZ 20mg が用いられるのは、OPZ 10mg では RE が再発する場合等と考えられる。したがって、本薬についても、OPZ と同様に、再発の既往歴や症状に応じて用量を選択するよう添付文書において注意喚起を行う必要があると考える。なお、RE の維持療法に対して本薬 20mg が必要となる患者の特徴については、今後製造販売後調査において、RE の維持療法に本薬 20mg が使用された患者の背景情報を収集してさらに検討する必要があると考える。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

2) RE 以外で OPZ が効能・効果を有する疾患について

機構は、「(1) 本薬の開発方針の妥当性について」の項で示した考え方に基づき、① 国内第 I 相臨床薬理試験（D961HC00004 及び D961HC00009）の成績から本薬の薬力学的効果は同用量の OPZ に少なくとも劣らない傾向が認められたこと、② 胃酸関連疾患の代表として RE を対象に実施した臨床試験について、治療に関する 02 試験では同用量の OPZ に対し少なくとも劣らない有効性が認められたこと、維持に関する 06 試験では OPZ 10mg と本薬 10mg の間の有効性に大きな違いがないと推測でき、本薬 20mg 群の OPZ 10mg 群に対する優越性が示されていること、さらに、OPZ の胃潰瘍、十二指腸潰瘍及び非びらん性胃食道逆流症に対する有効性は、それぞれ初回申請時及び効能追加申請時に提出された比較臨床試験

成績により確認されていること、吻合部潰瘍及び Zollinger-Ellison 症候群に対しては一般臨床試験成績が得られていることを踏まえ、RE 以外の OPZ が効能・効果を有する総ての胃酸関連疾患に対する本薬の有効性を推測することは可能と考えた。また、*H.pylori* 感染における除菌療法の補助に対する効能・効果については、OPZ はその胃酸分泌抑制作用により、抗菌剤の作用を高める効果を示すという前提のもと、本薬の薬力学的効果が同用量の OPZ に少なくとも劣らない傾向が認められたことから、同一用法・用量で本薬の有効性は期待できるとすることは可能と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

3) NSAID 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制について

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有する NSAID 投与中の患者を対象とした 01 試験において、本薬 20mg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高い非発症率を示した。したがって、機構は、本薬 1 日 1 回 20mg の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制効果は示されたと考えた。

ただし、再発抑制に対して必要な用量が潰瘍の治癒及び RE の治療と同じであるかは不明であり、RE の維持療法と同様に本薬 10mg でも有効な可能性はあると考える。しかし、本薬 10mg での当該患者に対する臨床試験成績は国内外ともに存在しないこと、海外の承認用量は欧州で 20mg、米国で 20 又は 40mg であること、01 試験において本薬 20mg 群の安全性に特段の問題は認められていないことから、NSAID 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制に対する本薬の用量を 1 日 1 回 20mg とすることは可能と考えた。

以上の機構の意見に対し、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 類薬のランソプラゾールでは、胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の治療時の半分の用量で NSAID 投与時の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制効果が得られていることを考えると、本薬 10mg で効果がある可能性があり、今後、用量の検討が必要とも考えられる。しかし、20mg の長期投与時の安全性は OPZ の RE に対する維持療法において示されているとの判断も可能である。
- ・ 類薬のランソプラゾールのことを考えると、本薬 10mg の有効性については興味深いが、本薬の欧米での承認用量と本薬 20mg の安全性を考慮すると、1 日 1 回 20mg とすることは妥当と考える。

以上の専門委員の意見を踏まえ、機構は、NSAID 投与時の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制に対する用量を 20mg とすることは受入れ可能であると判断するが、本薬 10mg の有効性について今後の臨床現場の状況も踏まえて検討する必要があると考え、その旨を申請者に伝えたところ、申請者から製造販売後調査の中で本薬 10 mg の使用例に関する情報を収集し、臨床現場における意見も踏まえ、20 mg よりも低用量での開発を行う必要性について、今後も引き続き検討するとの回答が得られたため、機構はこれを了承した。

(3) 安全性について

機構は、審査報告(1)「(iii)有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (3)安全性について」の項の1)～4)に示すように、本薬の安全性は忍容可能であり、OPZと同様の対応をとることによって、新たな問題が生じる可能性は低いと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(4) 効能・効果について

上記の(1)～(3)の項での検討結果を踏まえ、REの治療及び維持療法に対する有用性は認められ、また、臨床薬理試験成績及びREを対象とした臨床試験成績を以て、OPZが有している胃酸関連疾患(胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison症候群、RE及び非びらん性胃食道逆流症)並びにヘリコバクター・ピロリの除菌の補助に対する効能・効果を認めることは可能と考えた。また、NSAID投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制についても、効能・効果に加えることは差し支えないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持されたが、以下の意見も出された。

- ・ 低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制効果については、別途試験を実施し、検証する必要があると考える。
- ・ NSAID投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制については、安易に広汎な対象に使用されないよう、適切な投与対象患者の選別が可能となるような規定が必要であると考える。

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。

低用量アスピリン投与時の潰瘍再発抑制については、NSAID投与患者とは基礎疾患等の患者背景が異なることから、別途検討すべきと考える。したがって、低用量アスピリン投与患者における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制効果は確認されていない旨を添付文書において情報提供する必要があると考える。なお、低用量アスピリン投与患者を対象とした胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制効果を検討する本薬の臨床試験は、現在実施中である。

また、NSAID投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制について、01試験の成績からは、特に本薬の投与が必要又は不要と考えられる患者集団の特徴を見出すことはできなかったことから、本薬の投与対象は、基本的には01試験の対象患者と同様の患者集団、すなわち、慢性疾患による疼痛に対しNSAIDの継続投与を必要とし、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有する患者とすることが適切であると考えた。

以上より、機構は、本薬の【効能・効果】及び<効能・効果に関連する使用上の注意>を以下のように設定することが適切であると考え、申請者に検討するよう求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【効能・効果】

① ネキシウムカプセル10mg

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison症候群、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

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 ネキシウムカプセル 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、非ステロイド
性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

① ネキシウムカプセル 10mg 及び② 同カプセル 20mg

1 非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の場合

関節リウマチ、変形性関節症等における疼痛管理等のために非ステロイド性抗炎症薬を
長期継続投与している患者を投与対象とし、投与開始に際しては、胃潰瘍又は十二指腸
潰瘍の既往を確認すること。

2 ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合

- (1) 進行期胃 MALT リンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立し
ていない。
- (2) 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・
ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。
- (3) 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療によ
る胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。

(5) 用法・用量について

上記の (1) ～ (4) の項での検討結果を踏まえ、機構は、本薬の【用法・用量】を以下のよ
うに設定することが適切であると考え、申請者に検討するよう求めたところ、適切に対応され
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、Zollinger-Ellison症候群

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。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、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。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回10～20mgを1日1回経口投与する。

○ 非びらん性胃食道逆流症（ネキシウムカプセル10mgのみ）

通常、成人にはエソメプラゾールとして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。

○ 非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。

○ ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mg、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、成人にはエソメプラゾールとして1回20mg、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。

（6）製造販売後調査等について

機構は、申請者の提示した使用成績調査及び特定使用成績調査骨子（案）（表 56～表 58）に対し、審査報告（1）の「（iii）有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略>（7）製造販売後調査等について」の項に示した項目、さらに、RE の維持に対して本薬 20mg が使用された場合には、RE の既往歴や再発歴等の患者背景について情報収集が必要と考える。

以上の機構の判断は専門委員から支持され、また、専門委員より、今回の製造販売承認申請において、今般の承認申請に際し臨床試験を実施していない効能・効果の投与対象については、最低限集積すべき症例数をそれぞれ設定しておくことが望ましいとの意見が出された。

機構は、上記を踏まえた製造販売後調査計画書（案）を提出するよう申請者に求めたところ、申請者より、表 56～表 58 に加えて、機構が指摘した調査項目を設定するとの回答が得られた。また、今回の製造販売承認申請において試験を実施していない効能・効果の投与対象についての調査予定症例数をそれぞれ設定し、実施するとの回答が得られたことから、機構はこれを了承した。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、本薬について効能・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。本薬は新有効成分含有医薬品であるため、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬及び毒薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。なお、用法・用量の整備に伴い、1 回 40mg を投与する場合はなくなったため、「ネキシウムカプセル 40」の製造販売承認申請は取下げられた。

[効能・効果]

① ネキシウムカプセル 10mg

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

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 ネキシウムカプセル 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、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

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

[用法・用量]

① ネキシウムカプセル 10mg

○ 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。
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、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。
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回10～20mgを1日1回経口投与する。

○ 非びらん性胃食道逆流症

通常、成人にはエソメプラゾールとして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。

○ 非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。

○ ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mg、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、成人にはエソメプラゾールとして1回20mg、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 ネキシウムカプセル 20mg

○ 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。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、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。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回10～20mgを1日1回経口投与する。

○ 非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。

○ ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mg、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、成人にはエソメプラゾールとして1回20mg、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。