

審査報告書

平成 24 年 5 月 15 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

〔販 売 名〕	① ネキシウムカプセル 10mg、② 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 名〕	アストラゼネカ株式会社
〔申請年月日〕	平成 23 年 10 月 21 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 (4) 及び (6) 新効能・新用量医薬品
〔特 記 事 項〕	なし
〔審査担当部〕	新薬審査第一部

審査結果

平成 24 年 5 月 15 日

[販 売 名] ① ネキシウムカプセル 10mg、② 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 名] アストラゼネカ株式会社

[申請年月日] 平成 23 年 10 月 21 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有し、低用量アスピリンの継続投与が必要と考えられる患者に対する本薬の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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、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

○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、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

○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

(下線部追加)

[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。

○ 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

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。

○ 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

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。

（下線部追加）

審査報告 (1)

平成 24 年 4 月 13 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
[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 23 年 10 月 21 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

[申請時効能・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、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

○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、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

○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

(下線部追加)

[申請時用法・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。

○ 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

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。

○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

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。

（下線部追加）

II. 提出された資料の概略及び審査の概要

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

アスピリンは解熱鎮痛消炎剤としてだけでなく、抗血小板剤として狭心症、心筋梗塞、虚血性脳血管障害等における血栓・塞栓形成の抑制に低用量（1日1回81～324mg）で用いられている。

一方、アスピリンはシクロオキシゲナーゼを阻害することでプロスタグランジン（以下、「PG」）の産生を抑制し、胃粘膜等の内因性 PG を減少させて胃酸に対する粘膜抵抗性を減少させ、酸環境下で粘膜に局所的に直接作用し、粘膜を傷害する（Mebio 18: 38-43, 2001）。

低用量アスピリン（以下、「LDA」）の継続投与によって発症した胃潰瘍や十二指腸潰瘍は症状が乏しく、便潜血や吐血等の出血で発見されることも少なくない（Aliment Pharmacol Ther 22: 795-801, 2005）。出血性潰瘍を発症すると、LDA の抗血小板作用により止血は困難となり、年間で LDA 服用患者の 0.3～1.2% に重症の上部消化管合併症が生じることが報告されている（N Engl J Med 360: 2066-2078, 2009; BMJ 333: 726-730, 2006; Lancet 351: 1755-1762, 1998; Aliment Pharmacol Ther 16: 1945-1953, 2002）。また、出血性潰瘍を発症しても、血栓・塞栓の形成抑制を目的として投与している LDA の休薬は容易ではないため、未然に重症の上部消化管合併症を予防することが重要となる。

「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）では、LDA 投与下での胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の再発防止にはプロトンポンプ阻害剤（以下、「PPI」）を用いるとされており、本邦では 2010 年 7 月にランソプラゾールが「LDA 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」の効能・効果を取得している。

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の一方の光学異性体（S 体）を含有する PPI であり、本邦では 2011 年 7 月に胃潰瘍、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、並びにヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の効能・効果で承認されている。

今般、申請者は血栓・塞栓形成の抑制のために LDA の継続投与を受けている胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有する患者を対象としたアジア国際共同第Ⅲ相試験を実施し、その試験成績を踏まえて承認申請に至った。

本薬は、2012 年 3 月現在、120 カ国以上で承認されており、LDA 起因性胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の予防については、フィリピン、メキシコ及びチリにおいて承認を取得している。なお、本薬と LDA の配合剤が欧州 20 カ国で承認を取得しており、本邦においても臨床試験を実施中である。

2. 品質に関する資料

品質に関する資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

薬理試験及び薬物動態試験成績に関する資料は提出されていない。

（i）毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬及びアスピリンの単独又は併用投与毒性試験として、イヌを用いた投与量設定試験及び

3 ヶ月間反復経口投与毒性試験が実施された。投与量設定試験の成績から、3 ヶ月間反復経口投与毒性試験の投与量は、重度ではないが明らかな毒性が生じる最小毒性発現用量であり、かつ各薬物の最大耐量より低い用量が設定された。また、イヌでの本薬及びサリチル酸の曝露量比がヒトでの曝露量比（試験番号：D961FC00001）と同一、なおかつ、曝露量については数倍の安全域があるように設定された。

なお、投与量の表記は本薬のフリー体¹換算量とし、各試験では雌雄動物が用いられた。

(1) イヌにおけるアスピリン投与に関する投与量設定試験（4.2.3.2.1：試験番号 802665）

イヌにアスピリン²28、56 又は 112mg/kg/日³を 1 ヶ月間経口投与した試験で、28mg/kg/日以上⁴の群で一過性の網状赤血球数の増加、56mg/kg/日群で内視鏡検査において胃幽門部の粘膜に一過性の表在性潰瘍（1/6 例）⁴、112mg/kg/日群で便潜血及び病理組織学的検査で胃粘膜に小糜爛（各 1/6 例）が認められた。

(2) 本薬及びアスピリンの併用に関する投与量設定試験（4.2.3.2.2：試験番号 802685）

イヌに本薬単独⁵56mg/kg/日、本薬 56mg/kg/日及びアスピリン 112mg/kg/日（併用）、本薬単独 112mg/kg/日、アスピリン単独 224mg/kg/日又は本薬 42mg/kg/日及びアスピリン 84mg/kg/日（併用）を 1 日 2 回に分け⁶、1 ヶ月間経口投与した試験で、本薬 42 及び 56mg/kg/日が投与された群（単独及び併用投与群）で、嘔吐、流涎、軟便又は液状便、体重減少、中枢神経性の症状（自発運動の低下、後肢引きずり、頭部反転動作等）、白血球及び赤血球系パラメータの変動、胃重量の増加、胃病変（胃の壁細胞の軽微な単細胞変性、単細胞壊死等）等が認められた。また、内視鏡検査では胃粘膜に紅斑、大小の糜爛及び刺激性の変化が認められたが、これらの変化の大部分は徐々に消失し、試験終了時には軽度の紅斑又は中程度の糜爛のみが認められた。なお、中枢神経性の症状及び胃病変は本薬を用いたイヌ 3 ヶ月間経口投与試験（初回承認申請時提出資料、2011 年 7 月承認）においても認められている。一方、本薬単独 112mg/kg/日群では、中枢神経性の症状（振戦、痙攣、頭部反転動作等）、流涎及び呼吸数増加等の一般症状が 56mg/kg/日までの群（単独及び併用投与群）に比べて顕著であったことから、投与 3 日目以降は 84mg/kg/日に減量し、投与 16 日目に試験を中止した。アスピリン単独 224mg/kg/日群では重度の嘔吐、流涎及び消瘦、並びに一部で出血を伴う胃潰瘍が認められたことから、6 日目以降の投与を中止し、8 日目に試験を中止した。

以上より、各群で認められた毒性の強さから、イヌ 3 ヶ月間反復投与毒性試験の最高用量として、本薬 42mg/kg/日以下、アスピリン 84mg/kg/日以下の用量による併用投与が適切と判断された。

¹ 無水物の単塩として分子量 345.4

² アスピリンの投与媒体はゼラチンカプセル（併用に関する投与量設定試験（試験番号 802685）、3 ヶ月間反復経口投与試験（試験番号 803425）及び回復性試験（試験番号 803644）も同様）

³ 28 及び 56mg/kg/日群は 1 日 1 回、112mg/kg/日群は 1 回 56mg/kg を 1 日 2 回投与された

⁴ 投与 11 日目の検査で確認され、投与 18 日目には消失した。便潜血や病理組織学的変化は認められなかった

⁵ 0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース懸濁液

⁶ 高用量の投与により各薬剤で高い 1 日全身曝露量（AUC）を得るにあたり、本薬の C_{max} が用量制限値に達するのを避けるため、1 日 2 回に分けて投与した。本薬の用量制限毒性としては、本薬を経口又は静脈内投与した際に C_{max} が 70～90µmol/L を超えた際に重度の中枢神経性の症状が観察されている（初回承認申請時提出資料）。

(3) 本薬及びアスピリンの併用によるイヌ 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.4: 試験番号 803425)

イヌに媒体⁷、本薬 14mg/kg/日⁸及びアスピリン 14mg/kg/日⁸ (併用)、本薬 42mg/kg/日⁹及びアスピリン 7mg/kg/日⁸ (併用)、本薬 42mg/kg/日⁹及びアスピリン 42mg/kg/日 (併用)^{9, 10}、本薬単独 42mg/kg/日⁹又はアスピリン単独 42mg/kg/日⁹を 3 ヶ月間経口投与した試験で、本薬 14mg/kg/日及びアスピリン 14mg/kg/日の併用群、並びに本薬 42mg/kg/日が投与された群 (単独及び併用投与群) で体重減少、血清鉄濃度の減少、肝臓又は脾臓のヘモジデリン沈着の減少、血液生化学パラメータの変動 (総タンパク、アルブミン、コレステロール値等)、胃重量の増加及び肝臓重量の増加傾向が認められた。さらに、本薬 42mg/kg/日が投与された群 (単独及び併用投与群) では一過性かつ散発性で軽度な中枢神経性の症状 (自発運動の低下、歩行異常、振戦及び頭部反転動作等)、嘔吐、便異常 (軟便及び液状便等)、消瘦、赤血球系パラメータの減少、CYP1A1/2 及び CYP2E1 活性の上昇¹¹等が認められた。一方、アスピリン群 (単独及び併用投与群) でのみ認められた所見は、内視鏡検査における一過性かつ少数の胃病変 (糜爛、潰瘍等、一部で出血を伴う) であったが、胃又は消化管に病理組織学的変化は認められなかった。また、アスピリン単独投与群では、軽度の中枢神経性の症状 (振戦、頭部反転動作)、嘔吐、便異常、赤血球系パラメータ及び血清鉄濃度の減少、肝臓のヘモジデリン沈着の減少が認められた。

本薬群 (単独及び併用投与群) で認められた所見は、アスピリン併用時の内視鏡検査による胃病変を除き、いずれも高用量の本薬を投与したイヌでの既知の所見と同様であった (初回承認申請時提出資料)。内視鏡検査による胃病変はアスピリンが投与された群でのみ発現したことから、アスピリン投与の影響と考えられるが、アスピリン単独投与群と本薬との併用投与群の発現数に差はなく、すべて散発性かつ軽度であり、胃に病理組織学的変化は認められなかった。また、アスピリンが投与された群でみられた胃病変からの出血は、赤血球系パラメータ及び血清鉄濃度の変動の要因の一つである可能性が考えられた。中枢神経性の症状、嘔吐及び便異常はアスピリン単独投与群でも認められていることから、アスピリンの併用投与がこれらの所見の発現に寄与していると考えられたが、アスピリン単独投与群での発現頻度は本薬群 (単独及び併用投与群) に比べて低かった。

トキシコキネティクスについて、本薬とサリチル酸¹²の投与 85 日目における曝露量 (AUC₀₋₂₄) に本薬とアスピリンの併用による上昇は認められなかった。

⁷ 0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース懸濁液 0.375mL/kg (本薬の溶媒) と空ゼラチンカプセル (アスピリンの投与媒体) を併用し、1日2回投与 (回復性試験 (試験番号 803644) も同様)

⁸ 1日1回投与

⁹ 1日2回投与 (回復性試験 (試験番号 803644) も同様)

¹⁰ 併用に関する投与量設定試験 (試験番号 802685) では、アスピリン 84mg/kg/日でも十分な忍容性が認められたが、本薬 42mg/kg/日を超える用量で認容できない毒性がみられたため、本薬の用量が制限因子となり、アスピリンの最高用量が制限された

¹¹ CYP 酵素活性の検討は、対照群並びに本薬及びアスピリンの高用量 (42mg/kg/日) の単独又は併用投与群について実施された

¹² 併用に関する投与量設定試験 (試験番号 802685) でアスピリンは速やかに血漿中から消失して血漿中濃度が低下し、また個体差が大きいと認められたことから、アスピリンの血漿中濃度は測定していない

(4) 本薬及びアスピリンの併用によるイヌ 3 ヶ月間反復経口投与後 3 ヶ月間の回復性試験
(4.2.3.2.5 : 試験番号 803644)

イヌに媒体、本薬 42mg/kg/日及びアスピリン 42mg/kg/日（併用）、本薬単独 42mg/kg/日又はアスピリン単独 42mg/kg/日を 1 日 2 回に分け、3 ヶ月間経口投与した試験で、認められた変化はいずれも 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験（試験番号 803425）と一致し、いずれの変化も休業により回復あるいは回復傾向が認められた。

以上から、本薬とアスピリンの併用投与により、临床上重要な相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。また、併用投与により毒性の増強や新規の毒性、又は予期しない毒性は認められず、いずれの変化も軽微で発現数は低く、休業により回復あるいは回復傾向がみられたことから、併用投与による安全性の懸念は少ないと判断された。

<審査の概略>

機構は、毒性学的観点から、本薬とアスピリンの併用により重要な相互作用が生じる可能性は低いと考え、提出された試験成績から、臨床適用について特段の問題はないものと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

本申請に際し、新たな生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料は提出されていない。なお、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に示した海外第 I 相試験 (D961FC00001) において検討された本薬、並びにアスピリン及びサリチル酸の血漿中濃度は光学異性体を分離しない高速液体クロマトグラフィー—紫外吸光光度 (以下、「HPLC-UV」) 法が用いられた。HPLC-UV 法における本薬の定量下限値は 0.0250 μ mol/L であり、アスピリン及びサリチル酸の定量下限値はそれぞれ 0.555 μ mol/L 及び 3.62 μ mol/L であった。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、新たな国内臨床薬理試験は実施されていない。アスピリンとの薬物相互作用について、海外の健康成人を対象とした薬物動態試験、及び海外の健康成人を対象とした薬力学的試験が参考資料として提出されている。

(1) 海外第 I 相薬物相互作用 (薬物動態) 試験 (5.3.3.4.1 : 試験番号 D961FC00001 <2007 年 5 月～2007 年 8 月> (参考資料))

20～50 歳の健康成人 (目標症例数 54 例) を対象に、本薬反復経口投与時における本薬とアスピリンの薬物相互作用を検討する目的で、無作為化非盲検 3 群 3 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬単独 40mg、アスピリン単独 325mg、又は本薬 40mg 及びアスピリン 325mg (併用) を 1 日 1 回 5 日間食前に経口投与することとされ、各投与期の間には 13 日以上 of 休業期間が設定された。

薬物動態について、本薬、アスピリン及びサリチル酸の血漿中薬物動態パラメータは表1のとおりであった。各パラメータの幾何平均値の比の90%信頼区間が、薬物相互作用は認められないものとして事前に定義した0.80-1.25の範囲であったことから、本薬と低用量アスピリンとの薬物相互作用は認められないと判断された。

<表1 各薬剤の血漿中薬物動態パラメータ>

		症例数	単独投与 ^{a)}	併用投与 ^{b)}	併用投与/単独投与 ^{c)}
本薬	AUC ₀₋₈ (μmol・h/L)	52	13.49 [12.27, 14.82]	12.60 [11.46, 13.85]	0.93 [0.89, 0.98]
	C _{max} (μmol/L)	52	5.01 [4.64, 5.40]	4.80 [4.45, 5.18]	0.96 [0.91, 1.01]
アスピリン	AUC ₀₋₈ (μmol・h/L)	49	22.85 [21.52, 24.26]	23.83 [22.44, 25.31]	1.04 [1.00, 1.09]
	C _{max} (μmol/L)	51	19.21 [17.31, 21.33]	21.55 [19.41, 23.92]	1.12 [1.03, 1.22]
サリチル酸	AUC ₀₋₈ (μmol・h/L)	51	641.7 [593.1, 694.2]	632.8 [584.9, 684.6]	0.99 [0.95, 1.02]
	C _{max} (μmol/L)	51	129.0 [120.6, 138.0]	131.7 [123.1, 140.8]	1.02 [0.98, 1.06]

幾何平均値 [95%信頼区間]

a) 本薬 40mg 又はアスピリン 325mg を1日1回5日間反復経口投与

b) 2剤併用 (本薬 40mg 及びアスピリン 325mg) を1日1回5日間反復経口投与

c) 単独投与時の幾何平均値に対する併用投与時の幾何平均値の比 [90%信頼区間]

(2) 海外第I相薬物相互作用 (薬力学) 試験 (5.3.4.1.1: 試験番号 D961FC00011 <2010年9月~2010年11月> (参考資料))

18~75歳の健康成人 (目標症例数 34例) を対象に、本薬反復経口投与時に本薬がアスピリンの薬力学パラメータに与える影響を検討する目的で、無作為化非盲検2群2期クロスオーバー試験が海外1施設で実施された。

用法・用量は、アスピリン 81mg 又は本薬 20mg 及びアスピリン 81mg (併用) を1日1回5日間食前に経口投与することとされ、各投与期の間には14日以上での休薬期間が設定された。

薬力学について、アスピリンの反応性に関する薬学的パラメータ (Aspirin reactivity unit : ARU)¹³ は表2のとおり、また血清中トロンボキサン B₂ 濃度は表3のとおりであった。単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比 [95%信頼区間] がそれぞれ 1.0196 [0.9872, 1.0531] 及び 1.0628 [0.8757, 1.2898] であったことから、アスピリンの血小板凝集抑制及びトロンボキサン B₂ 産生抑制に対する本薬の影響はないと判断された。

<表2 薬学的パラメータ (ARU) >

	Day1 ^{a)}	Day6 ^{b)}	Day6/Day1 ^{c)}	併用投与/単独投与 ^{d)}
アスピリン単独投与	657±5	461±38	0.7004 [0.6796, 0.7219]	1.0196 [0.9872, 1.0531]
併用投与	655±9	469±37	0.7142 [0.6929, 0.7360]	

n=29、平均値±標準偏差、

a) 投与前の値、b) 投与後の値

c) 最小二乗幾何平均値 [95%信頼区間]

d) 単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比 [95%信頼区間]

<表3 血清中トロンボキサン B₂ 濃度 (pg/mL) >

	Day1 ^{a)}	Day6 ^{b)}	Day6/Day1 ^{c)}	併用投与/単独投与 ^{d)}
アスピリン単独投与	28,323±22,756	121±113	0.0041 [0.0032, 0.0052]	1.0628 [0.8757, 1.2898]
併用投与	26,839±20,866	126±139	0.0044 [0.0034, 0.0056]	

n=29、平均値±標準偏差、

a) 投与前の値、b) 投与後の値

c) 最小二乗幾何平均値 [95%信頼区間]

d) 単独投与時に対する併用投与時の幾何平均値の比 [95%信頼区間]

¹³ 残存血小板凝集測定装置 VerifyNow® (Accumetrics 社) を用いて血小板凝集能を測定

<審査の概略>

(1) アスピリン併用時の薬物動態及び薬力学的相互作用について

申請者は、本薬とアスピリンの薬物相互作用について、以下のように説明した。

海外臨床試験（D961FC00001 及び D961FC00011）成績から、本薬とアスピリンの併用により両薬剤間の薬物動態学的な相互作用が生じる可能性は低く、アスピリンの血小板凝集抑制作用及びトロンボキサン B₂ 産生抑制作用のいずれに対しても本薬投与による影響はないと考えられた。また、アスピリンは生体内でエステラーゼによりサリチル酸に加水分解され、更にサリチル酸は生体内でグリシン抱合体、グルクロン酸抱合体、及びごく一部は水酸化されてゲンチジン酸に代謝されるが、その水酸化には主に CYP2E1 が関与し、CYP3A4 も関与すると報告されている（Drug Metab Dispos 27: 322-326, 1999）。一方、本薬は主に CYP2C19 及び CYP3A4 により代謝されるが（Drug Metab Dispos 28: 966-972, 2000）、いずれもアスピリン及びサリチル酸の代謝に関与する主要な酵素ではないことから、アスピリンと本薬を併用投与した場合に代謝競合による薬物動態学的相互作用が起こる可能性は低いと考えられる。

以上より、本薬とアスピリンの薬物相互作用に関して、両薬剤間の薬物動態学的な相互作用は認められず、アスピリンの薬力学的作用に及ぼす本薬投与の影響もないと考えられたことから、両薬剤の併用により臨床問題となる相互作用は生じないと考えた。

機構は、本薬とアスピリンの薬物相互作用について、D961FC00001 試験及び D961FC00011 試験の成績から、本薬とアスピリンの併用投与時の薬物動態は、各単剤投与時と比較して大きく異なること、及びアスピリンの薬力学的効果に本薬の併用による影響はないことを確認した。

なお、本薬の代謝は肝代謝酵素による酸化反応が主であるのに対して、アスピリンの代謝はエステラーゼによる加水分解及び抱合反応が主であり、CYP 分子種が関与するものの、ごく一部であることから、本薬と代謝競合の可能性は低いと考えられること、さらに、*in vitro* データにおいて、本薬はアスピリンの代謝に関与する可能性のある CYP 分子種のうち、CYP2E1 に対する阻害作用の可能性も低いことが示唆されていることから（「平成 23 年 4 月 12 日ネキシウムカプセル 10mg、他の審査報告書」参照）、CYP を介した薬物相互作用の可能性は低いと考えられる。

(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 1 試験が提出された。

(1) 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1 及び 5.3.5.1.1-1：試験番号 D961PC00001 <2010 年 2 月～2011 年 11 月>）

20 歳以上で、低用量アスピリン¹⁴（以下、「LDA」）の継続投与が必要と考えられる慢性疾患¹⁵があり、かつ胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴¹⁶を有する患者（目標症例数 426 例）を対

¹⁴ アスピリンとして 81～324mg/日

¹⁵ 血栓・血栓形成の抑制が必要な狭心症、心筋梗塞、虚血性脳血管障害等

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3つの国及び地域の57施設（日本41施設、台湾9施設、韓国7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回朝食後に最長72週間経口投与することとされた。また、全例にゲファルナート50mgを1日2回朝食後及び夕食後に経口投与することとされた。

本試験は、250例以上が無作為割付けされ、かつ18例以上の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症を確認した時点¹⁷で、独立データモニタリング委員会（以下、「IDMC」）により、早期有効中止を目的として、本薬群のプラセボ群に対する優越性を評価するための中間解析を1回実施する計画とされた。

なお、中間解析の結果、治験依頼者が本試験の早期有効中止を決定した場合、52週後まで投与を継続された本薬群の症例数が100例未満の場合には、長期安全性の確認のため、当該症例が100例以上になるまで本薬群の被験者のみ本試験を継続することとされた。

24例¹⁸の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍が発症した時点（データカットオフ日：2017年12月15日）のデータを対象に、IDMCにおいて中間解析が行われた結果、主要評価項目である「無作為割付けから胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症¹⁹までの期間」について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証されたため、IDMCから本試験の早期有効中止が勧告され、治験依頼者（申請者）により早期有効中止が決定された。

中間解析において、総投与症例364例（プラセボ群182例〈日本人136例、韓国人28例及び台湾人18例〉及び本薬群182例〈日本人134例、韓国人31例及び台湾人17例〉）全例がFull Analysis Set（以下、「FAS」）とされ、有効性解析対象集団（中間解析時）及び安全性解析対象集団（中間解析時）とされた。FASにおける治験薬の投与期間の中央値〔最小値、最大値〕はプラセボ群142.5日〔1日、365日〕、本薬群169.0日〔1日、372日〕であった。

有効性について、主要評価項目である「無作為割付けから胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症までの期間」について、Kaplan-Meier法により算出された胃潰瘍又は十二指腸潰瘍非発症率は表4及び図1のとおりであった。本薬群は投与48週までの期間を通じてプラセボ群と比較して潰瘍の非発症率が有意に高かった（ $p<0.001$ 、Log-rank検定、有意水準は両側3.35%（Pocock型のLan-DeMetsの α 消費関数に基づき算出））。

<表4 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率（FAS〈治験責任医師等による判定〉）（中間解析時）>

	プラセボ群 (182例)	本薬群 (182例)
胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症例数	22例	2例
投与48週後の非発症率 ^{a)} [96.65%信頼区間]	81.2% [72.7%, 89.7%]	98.3% [95.7%, 100.0%]
ハザード比 ^{b)} [96.65%信頼区間]	0.09 [0.02, 0.41]	
p値 ^{c)}	$p<0.001$	

a) Kaplan-Meier法による推定

b) 投与群を説明変数としたCoxの比例ハザードモデルにより推定

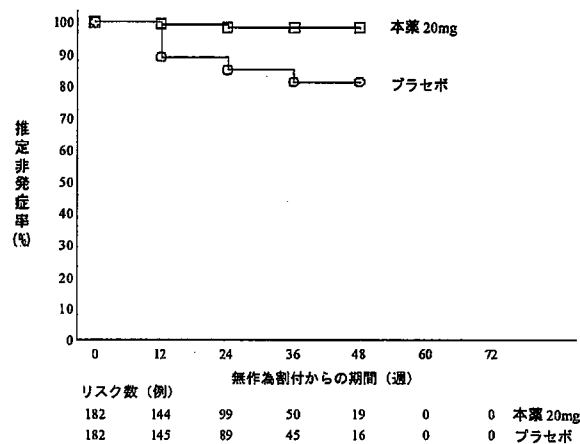
c) Log-rank検定、有意水準 両側3.35%（Pocock型のLan-DeMetsの α 消費関数に基づき算出）

¹⁶ 無作為割付け前2週間以内に実施された上部消化管内視鏡検査により胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の癒痕が確認された患者。癒痕が不明な場合は、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された患者。

¹⁷ 主治医及び中央判定委員会の両判定ともに、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症例数として18例以上を確認した時点

¹⁸ 主治医による判定として。中央判定委員会による判定では20例であった

¹⁹ 上部消化管内視鏡検査において、3mm以上の粘膜欠損で、環状又は楕円状の白苔のある潰瘍底を伴い、辺縁は境界明瞭で不整のない所見（腫瘍病変・悪性所見は伴わない）が認められた場合、潰瘍ありと判断



<図1 Kaplan-Meier 法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率 (FAS (治験責任医師等による判定)) (中間解析時)>

安全性について、中間解析時までの有害事象はプラセボ群 58.2% (106/182 例) 及び本薬群 62.6% (114/182 例) に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (以下、「副作用」) はプラセボ群 13.2% (24/182 例) 及び本薬群 11.0% (20/182 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 5 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「便秘」のみであり、プラセボ群 2.2% (4/182 例) 及び本薬群 0.5% (1/182 例) であった。

<表 5 いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象 (中間解析時)>

	プラセボ群 (182 例)		本薬群 (182 例)			プラセボ群 (182 例)		本薬群 (182 例)	
	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
全体	58.2%	106	62.6%	114	背部痛	0.5%	1	2.2%	4
鼻咽頭炎	12.6%	23	16.5%	30	高血圧	3.3%	6	1.6%	3
下痢	3.3%	6	3.8%	7	湿疹	2.7%	5	1.6%	3
上腹部痛	2.2%	4	2.7%	5	頭痛	2.2%	4	1.6%	3
便秘	4.4%	8	2.2%	4	胃炎	2.7%	5	1.1%	2
びらん性胃炎	3.3%	6	2.2%	4	歯痛	2.2%	4	1.1%	2
腹部膨満	1.6%	3	2.2%	4	十二指腸炎	4.4%	8	0.5%	1
上気道の炎症	1.1%	2	2.2%	4	咳嗽	2.2%	4	0.5%	1
糖尿病	1.1%	2	2.2%	4	回転性めまい	2.2%	4	0.5%	1
胃ポリープ	0.5%	1	2.2%	4	逆流性食道炎	2.2%	4	0.0%	0

MedDRA ver13.1

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 6.0% (11/182 例) 及び本薬群 5.5% (10/182 例) に認められ、プラセボ群の「びらん性胃炎」1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

中間解析のためのデータカットオフ時点で、本薬群において 52 週後まで投与を継続された症例数が 100 例未満であったため、本薬の長期投与時の安全性データを収集する目的で、申請者は本薬群の被験者のみ本試験を継続した²⁰。本項において以降は、最終解析時の結果を示す。

総投与症例 428 例中、選択除外基準を満たしていなかった 1 例を除く 427 例 (プラセボ群 213 例²¹ (日本人 159 例、韓国人 33 例及び台湾人 21 例) 及び本薬群 214 例²¹ (日本人 161 例、

²⁰ 本薬群に割り付けられた被験者の投与期間が 52 週以降であれば治験を完了、52 週未満であれば 52 週まで治験薬の投与を継続することとされた

²¹ プラセボ群に割り付けられた 1 例に対して誤って本薬が投与されたため、安全性の解析においては当該症例を本薬群と

韓国人 31 例及び台湾人 22 例)) が安全性解析対象集団 (最終結果) とされた。各群における治験薬の投与期間の中央値 [最小値, 最大値] はプラセボ群 195.0 日 [1 日, 476 日]、本薬群 357.5 日 [2 日, 488 日] であった。

安全性について、試験開始時から終了時までの有害事象は、プラセボ群 65.3% (139/213 例) 及び本薬群 72.4% (155/214 例) に、副作用はプラセボ群 13.6% (29/213 例) 及び本薬群 14.5% (31/214 例) に認められた。2.0%以上に認められた有害事象は表 6 のとおりであり、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 6 2.0%以上に認められた有害事象 (最終結果) >

	プラセボ群 (213 例)		本薬群 (214 例)			プラセボ群 (213 例)		本薬群 (214 例)	
投与日数の 中央値	195.0 日		357.5 日			195.0 日		357.5 日	
	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
全体	65.3%	139	72.4%	155	糖尿病	2.3%	5	2.3%	5
鼻咽頭炎	14.1%	30	20.1%	43	頭痛	1.9%	4	2.3%	5
便秘	5.2%	11	5.6%	12	肝機能異常	0.0%	0	2.3%	5
胃ポリープ	0.5%	1	5.1%	11	十二指腸炎	5.2%	11	1.9%	4
下痢	3.3%	7	4.7%	10	湿疹	3.3%	7	1.9%	4
背部痛	1.4%	3	3.7%	8	胃炎	3.3%	7	1.9%	4
末梢性浮腫	2.3%	5	3.3%	7	齲歯	2.8%	6	1.9%	4
上気道感染	1.9%	4	2.8%	6	腹部膨満	2.8%	6	1.9%	4
上気道の炎症	0.9%	2	2.8%	6	アレルギー性鼻炎	2.3%	5	1.9%	4
筋骨格痛	0.0%	0	2.8%	6	咽頭炎	2.3%	5	0.9%	2
びらん性胃炎	4.2%	9	2.3%	5	咳嗽	2.3%	5	0.9%	2
上腹部痛	3.3%	7	2.3%	5	回転性めまい	2.3%	5	0.5%	1
高血圧	3.3%	7	2.3%	5	びらん性十二指腸炎	3.3%	7	0.0%	0

MedDRA ver13.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、中間解析以降新たにプラセボ群で 4 例及び本薬群で 7 例に認められたが、全て治験薬との因果関係は否定された。

<審査の概略>

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

(1) 国際共同試験による評価について

第Ⅲ相試験は東アジア地域 (日本、韓国及び台湾) での国際共同試験として実施されていることから、機構は、民族的要因 (内因性及び外因性) による差異が有効性及び安全性に与える影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本薬の代謝には遺伝子多型のある CYP2C19 が主に関与し、本薬の血漿中濃度は CYP2C19 の遺伝子多型により差がみられることから、内因性の民族的要因として CYP2C19 の遺伝子多型を検討した。本薬の薬物動態は、日本人と白人では homozygous extensive metabolizer (以下、「homo EM」) 間、heterozygous extensive metabolizer (以下、「hetero EM」) 間、poor metabolizer (以下、「PM」) 間でほぼ類似しており、人種にかかわらず CYP2C19 の遺伝子型に依存すると考えられた。アジア各国 (日本、中国、韓国、台湾等) における PM の存在比率は概ね 15

して取り扱った

～25%程度とされており（J Gastroenterol 36: 669-672, 2001、Clinician 503:88-93, 2001、Ther Drug Monit 20:243-247, 1998、薬物動態 10:576-586, 1995）、PM の存在比率が類似している韓国人及び台湾人と日本人では本薬の薬物動態プロファイルに大きな違いはないと考えた。なお、これまでに実施された国内臨床試験における安全性について、CYP2C19 遺伝子型の違いによる影響は認められなかった（「平成 23 年 4 月 12 日ネキシウムカプセル 10mg、他の審査報告書」参照）。

外因性の民族的要因としては、上部消化管内視鏡検査（以下、「EGD」）に用いた内視鏡の機種及び潰瘍の診断基準等について事前に十分調査し、第Ⅲ相試験の実施環境に参加国間で差がないことを確認したため、第Ⅲ相試験の成績を評価するにあたり支障はないと考えた。

以上より、本薬の有効性及び安全性の評価において、日本、韓国及び台湾間での民族的要因が影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、本薬の有効性及び安全性の評価に影響を与える可能性がある民族差について、以下のように考える。

日本人と、韓国人及び台湾人において、内因性の民族的要因として本薬の代謝に影響を及ぼすと考えられる CYP2C19 の遺伝子型の存在比率については、臨床的に問題となるような大きな差異は認められないと推測される。また、外因性の民族的要因としての内視鏡検査及び診断については、申請者による事前の調査に加え、実施された第Ⅲ相試験では日本での中央判定が実施されており、地域間差を防ぐ対策はとられていたと考える。

したがって、日本人に、韓国人及び台湾人を加えた国際共同試験を評価資料とすることは問題ないとするが、第Ⅲ相試験成績については、CYP2C19 の遺伝子多型の影響及び内視鏡診断の妥当性（施設判定と中央判定による相違の有無）等も踏まえて確認する必要があると考える。なお、第Ⅲ相試験に組み入れられた日本人の割合については全体の 70%以上を占めており、特に問題ないとする。

(2) 有効性について

機構は、1) ～4) の検討の結果、LDA の継続投与がなされている患者における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍（以下、「LDA 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) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症の有無について

第Ⅲ相試験において、主要評価項目である「無作為割付けから胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症までの期間」について、中間解析時における Kaplan-Meier 法により算出された胃潰瘍又は十二指腸潰瘍非発症率（治験責任医師等による判定）は表 4 及び図 1 のとおりであり、本薬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 3.35%）。また、中央判定委員会による判定及び治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol Set（以下、「PPS」））における結果は表 7 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らないことを確認した。

<表 7 投与 48 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率（中間解析時）>

		プラセボ群	本薬群
FAS (治験責任医師等 による判定)	症例数	182 例	182 例
	胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症例数	22 例	2 例
	非発症率 ^{a)} [96.65%信頼区間]	81.2% [72.7%, 89.7%]	98.3% [95.7%, 100.0%]
	ハザード比 ^{b)} [96.65%信頼区間]	0.09 [0.02, 0.41]	
	p 値 ^{c,d)}	p<0.001	
FAS (中央判定委員会 による判定) ^{e)}	症例数	176 例	173 例
	胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症例数	19 例	1 例
	非発症率 ^{a)} [96.65%信頼区間]	82.8% [74.4%, 91.3%]	99.0% [96.8%, 100.0%]
	ハザード比 ^{b)} [96.65%信頼区間]	0.05 [0.01, 0.45]	
	p 値 ^{e)}	p<0.001	
PPS ^{f)} (治験責任医師等 による判定)	症例数	127 例	130 例
	胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症例数	19 例	2 例
	非発症率 ^{a)} [96.65%信頼区間]	81.2% [72.1%, 90.3%]	98.2% [95.4%, 100.0%]
	ハザード比 ^{b)} [96.65%信頼区間]	0.10 [0.02, 0.46]	
	p 値 ^{e)}	p<0.001	

a) Kaplan-Meier 法による推定

b) 投与群を説明変数とした Cox の比例ハザードモデルにより推定

c) Log-rank 検定

d) 有意水準 両側 3.35% (Pocock 型の Lan-DeMets の α 消費関数に基づき算出)

e) 中央判定委員会により投与前に潰瘍痕がなしと判定された患者は除外されている

f) プロトコルからの逸脱、EGD 所見が得られなかった患者が除外された

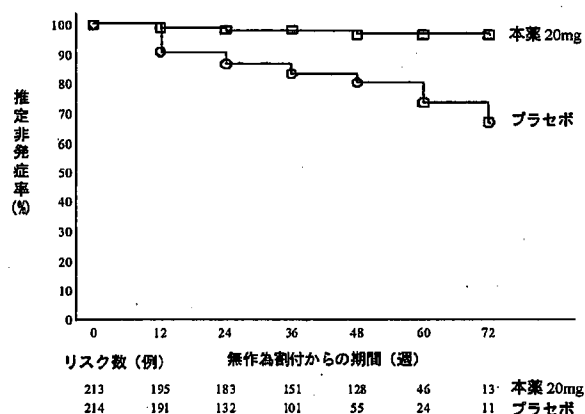
なお、最終解析時における、Kaplan-Meier 法により算出された胃潰瘍又は十二指腸潰瘍非発症率（治験責任医師等による判定）は表 8 及び図 2 のとおりであり、本薬を長期間投与したときに、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制効果の減弱傾向は認められていないと考える。

<表 8 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率（FAS（治験責任医師等による判定））（最終結果）>

	プラセボ群 (214 例)	本薬群 (213 例)
胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症例数	33 例	6 例
投与 72 週後の非発症率 ^{a)} [96.65%信頼区間]	66.7% [49.4%, 84.0%]	96.4% [93.3%, 99.5%]
ハザード比 ^{b)} [96.65%信頼区間]	0.14 [0.05, 0.35]	

a) Kaplan-Meier 法による推定

b) 投与群を説明変数とした Cox の比例ハザードモデルにより推定



<図 2 Kaplan-Meier 法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率（FAS（治験責任医師等による判定））（最終結果）>

2) 部分集団における有効性の検討

① 国及び地域別の有効性について

第Ⅲ相試験の参加国及び地域別の Kaplan-Meier 法による投与 48 週後の胃潰瘍又は十二指

腸潰瘍の非発症率は表9のとおりであった。機構は、日本人のみの結果においても、本薬群はプラセボ群と比較して投与48週後の非発症率が高く、ハザードが低い傾向にあることを確認した。

＜表9 国及び地域別の投与48週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率
(FAS〈治験責任医師等による判定〉) (中間解析時)＞

		プラセボ群	本薬群
日本	症例数	136例	134例
	胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症例数	15例	2例
	非発症率 ^{a)} [96.65%信頼区間]	84.0% [75.6%, 92.4%]	97.9% [94.8%, 100.0%]
	ハザード比 ^{b)} [96.65%信頼区間]	0.12 [0.02, 0.61]	
	p値 ^{c)}	p<0.001	
韓国	症例数	28例	31例
	胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症例数	4例	0例
	非発症率 ^{a)} [96.65%信頼区間]	42.9% [0.0%, 100.0%]	100.0% [100.0%, 100.0%]
	ハザード比 [96.65%信頼区間]	—	
	p値 ^{c)}	p=0.031	
台湾	症例数	18例	17例
	胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症例数	3例	0例
	非発症率 ^{a)} [96.65%信頼区間]	80.0% [58.0%, 100.0%]	100.0% [100.0%, 100.0%]
	ハザード比 [96.65%信頼区間]	—	
	p値 ^{c)}	p=0.122	

a) Kaplan-Meier 法による推定

b) 投与群を説明変数とした Cox の比例ハザードモデルにより推定

c) Log-rank 検定

—: 算出せず

一方、韓国人のプラセボ群における投与48週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率が日本人及び台湾人に比べ低かったことから、機構は、この理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

中間解析のデータカットオフ時点で、EGDは最長48週後まで実施されていたが、48週後のEGDが実施された患者はすべて日本人(35例: プラセボ群16例及び本薬群19例)であり、韓国人では5例(プラセボ群2例及び本薬群3例)が最長36週後、台湾人では5例(プラセボ群3例及び本薬群2例)が最長24週後までEGDを受けていた。韓国人集団では、36週後に胃潰瘍又は十二指腸潰瘍非発症率が大きく減少していたが、その原因として、36週後のEGDを受けたプラセボ群2例のうちの1例で潰瘍の発症が認められ、リスク集団数が少ない時点で潰瘍発症のイベントが発現した為に大きく非発症率が減少したことが考えられる。一方、韓国人患者におけるプラセボ群の投与24週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍非発症率は85.7%であり、同時点のプラセボ群の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍非発症率の推移は参加国間で大きな違いはないと考える。以上より、韓国人集団のプラセボ群における推定非発症率が日本人集団及び台湾人集団のプラセボ群における推定非発症率と比べて低かった理由は、リスク集団数が少ない時点でイベントが発現したことによる、推定のバラツキが原因と考えられた。

機構は、申請者の考察を了承した。

② CYP2C19 の遺伝子型について

第Ⅲ相試験における CYP2C19 の遺伝子型別の Kaplan-Meier 法による投与 48 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率は表 10 のとおりであった。胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率は、プラセボ群において CYP2C19 の遺伝子型が PM の集団では EM の集団に比べて低い傾向が認められたものの、いずれの遺伝子型でも本薬群の非発症率はプラセボ群よりも高い傾向が認められていることを確認した。

＜表 10 CYP2C19 遺伝子型別の投与 48 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率
(FAS (治験責任医師等による判定)) (中間解析時)＞

		プラセボ群	本薬群
homo EM	症例数	66 例	63 例
	胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症例数	7 例	0 例
	非発症率 ^{a)} [95%信頼区間]	83.3% [69.8%, 96.9%]	100.0% [100.0%, 100.0%]
	ハザード比 [95%信頼区間]	—	
	p 値 ^{c)}	p=0.016	
hetero EM	症例数	77 例	93 例
	胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症例数	9 例	2 例
	非発症率 ^{a)} [95%信頼区間]	83.3% [72.7%, 93.9%]	97.0% [92.7%, 100.0%]
	ハザード比 ^{b)} [95%信頼区間]	0.17 [0.04, 0.80]	
	p 値 ^{c)}	p=0.010	
PM	症例数	35 例	23 例
	胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症例数	6 例	0 例
	非発症率 ^{a)} [95%信頼区間]	72.9% [53.9%, 91.8%]	100.0% [100.0%, 100.0%]
	ハザード比 [95%信頼区間]	—	
	p 値 ^{c)}	p=0.016	

a) Kaplan-Meier 法による推定

b) 投与群を説明変数とした Cox の比例ハザードモデルにより推定

c) Log-rank 検定

—: 算出せず

また、日本人、韓国人及び台湾人での CYP2C19 の遺伝子型別の組入れ比率 (homo EM / hetero EM / PM) は、それぞれ 30.7% / 50.0% / 17.4%、50.8% / 37.3% / 11.9%、45.7% / 37.1% / 11.4%であった。CYP2C19 遺伝子型別かつ参加国及び地域別の Kaplan-Meier 法による投与 48 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率は表 11 のとおりであった。

＜表 11 CYP2C19 遺伝子型別かつ国及び地域別の投与 48 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率 (FAS (治験責任医師等による判定)) (中間解析時)＞

			プラセボ群	本薬群
homo EM	日本	症例数	44	39
		胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症例数	3	0
		非発症率 ^{a)} [95%信頼区間]	91.4% [82.2%, 100.0%]	100.0% [100.0%, 100.0%]
		ハザード比 [95%信頼区間]	—	
		p 値 ^{c)}	p=0.109	
	韓国及び台湾 ^{d)}	症例数	22	24
		胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症例数	4	0
		非発症率 ^{a)} [95%信頼区間]	0.0% [0.0%, 0.0%]	100.0% [100.0%, 100.0%]
		ハザード比 [95%信頼区間]	—	
		p 値 ^{c)}	p=0.159	
hetero EM	日本	症例数	62	73
		胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症例数	7	2
		非発症率 ^{a)} [95%信頼区間]	84.5% [73.4%, 95.6%]	96.3% [91.2%, 100.0%]
		ハザード比 ^{b)} [95%信頼区間]	0.24 [0.05, 1.14]	
		p 値 ^{c)}	p=0.051	
	韓国及び台湾 ^{d)}	症例数	15	20
		胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症例数	2	0
		非発症率 ^{a)} [95%信頼区間]	80.0% [55.2%, 100.0%]	100.0% [100.0%, 100.0%]
		ハザード比 [95%信頼区間]	—	
		p 値 ^{c)}	p=0.067	
PM	日本	症例数	27	20
		胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症例数	5	0
		非発症率 ^{a)} [95%信頼区間]	72.4% [51.5%, 93.3%]	100.0% [100.0%, 100.0%]
		ハザード比 [95%信頼区間]	—	
		p 値 ^{c)}	p=0.021	
	韓国及び台湾 ^{d)}	症例数	8	3
		胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症例数	1	0
		非発症率 ^{a)} [95%信頼区間]	80.0% [44.9%, 100.0%]	100.0% [100.0%, 100.0%]
		ハザード比 [95%信頼区間]	—	
		p 値 ^{c)}	p=0.527	

a) Kaplan-Meier 法による推定

b) 投与群を説明変数とした Cox の比例ハザードモデルにより推定

c) Log-rank 検定

d) 韓国人及び台湾人の組入れ例数が少なく、さらに CYP2C19 遺伝子型で部分集団に分けた場合、各部分集団の症例数が非常に少なくなるため、韓国人と台湾人は併合して解析した

—: 算出せず

機構は、CYP2C19 遺伝子型別かつ参加国及び地域別での検討から、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率について homo EM のプラセボ群では日本人と韓国及び台湾人との間に違いが認められるものの、本薬群の非発症率はいずれの遺伝子型でも大きく異なることを確認した。

3) 背景因子の影響について

背景因子の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症までの期間に対する影響について検討するため、第Ⅲ相試験における投与群、性別、年齢、*H.pylori* 感染の有無、CYP2C19 遺伝子型、喫煙、飲酒及び抗血小板剤の併用の有無を説明変数とした多変量の Cox の比例ハザードモデルを用いた回帰分析の結果を表 12 に示す。

＜表 12 各背景因子の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症までの期間に対する影響
(多変量の Cox の比例ハザードモデル) (FAS (治験責任医師等による判定)) (中間解析時)＞

背景因子	区分	ハザード比 [96.65%信頼区間]	p 値 (Wald 検定)
投与群	本薬/プラセボ	0.07 [0.01, 0.37]	<0.001
性別	男性/女性	0.33 [0.11, 0.96]	0.026
年齢	65 歳以上/65 歳未満	0.87 [0.35, 2.18]	0.743
<i>H.pylori</i> 感染	陽性/陰性	1.39 [0.57, 3.38]	0.432
CYP2C19 遺伝子型	EM (homo, hetero) /PM	0.71 [0.24, 2.10]	0.501
喫煙	現在あり/過去あり及びなし	1.26 [0.46, 3.47]	0.627
飲酒	現在あり/過去あり及びなし	1.74 [0.64, 4.77]	0.240
抗血小板剤の併用	あり/なし	0.15 [0.02, 1.45]	0.075

多変量の Cox の比例ハザードモデルの結果より、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍発症のハザードは、本薬投与の有無の他には、男性に比べて女性で統計学的に有意に高かったことから（有意水準 5%）、機構は、性別が潰瘍発症に与える影響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Ⅲ相試験に組み入れられた男性は 291 例（プラセボ群 144 例及び本薬群 147 例）、女性は 73 例（プラセボ群 38 例及び本薬群 35 例）であり、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症例は男性 16 例（プラセボ群 14 例及び本薬群 2 例）、女性 8 例（プラセボ群のみ）であった（表 13）。

＜表 13 性別での投与 48 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍非発症率（中間解析時）＞

	男性		女性	
	プラセボ群 (144 例)	本薬群 (147 例)	プラセボ群 (38 例)	本薬群 (35 例)
胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症例数	14	2	8	0
非発症率 ^{a)}	84.6%	98.0%	67.1%	100.0%
[95%信頼区間]	[76.6%, 92.6%]	[95.2%, 100.0%]	[45.1%, 89.1%]	[100.0%, 100.0%]
ハザード比 ^{b)} [95%信頼区間]	0.13 [0.03, 0.56]		—	
p 値 ^{c)}	p=0.001		p=0.008	

a) Kaplan-Meier 法による推定

b) 投与群を説明変数とした Cox の比例ハザードモデルにより推定

c) Log-rank 検定

—: 算出せず

一般的に胃潰瘍又は十二指腸潰瘍のリスク因子と考えられる年齢と *H.pylori* 感染について、第Ⅲ相試験における男女それぞれの組入れ比率を検討したが、本薬群とプラセボ群のいずれも男女で明らかな差はなかった。また、海外第Ⅲ相試験 (D9617C00011)²² (参考資料: 5.3.5.1.2) 及び D961FC00003²³ (参考資料: 5.3.5.1.3) では、男女間での胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症率に明確な差はなかった。

「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

²² LDA 継続投与患者を対象に本薬 20mg 1 日 1 回 26 週間投与時の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症に対する効果を検討したプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験

²³ LDA 継続投与患者を対象に本薬 20mg 及び 40mg 1 日 1 回 26 週間投与時の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症に対する効果を検討したプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験

関する研究班 編;2007)によると、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の男/女比は1.47と記載されており、男性に多い傾向にある。また、これまでにLDA継続投与中の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症と性別の関連について言及された報告はない。

以上より、第Ⅲ相試験で女性が男性に比べてハザードが大きい傾向を示した理由は不明であり、一般的にLDA継続投与中の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症が女性に多い傾向にあるとは考えていない。

機構は、第Ⅲ相試験の多変量のCoxの比例ハザードモデルの結果において、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍発症のハザードが、男性に比べて女性で高かった原因は不明であるが、男女いずれにおいてもプラセボ群より本薬群において投与48週後の非発症率は高かったことから、いずれの性別においても本薬の有効性は期待できると考える。

4) 出血性病変について

LDA投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍において臨床的重大な問題となるのは出血性病変の発現であるが、第Ⅲ相試験では出血性病変についてはEGDの評価に含まれておらず、検討することができなかった。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、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

「吐血」や「下血」等の上部消化管出血が疑われる有害事象は両群とも認められず、上部消化管出血の可能性を否定できない有害事象として、「便潜血」が本薬群で1例、「貧血」がプラセボ群で3例、「出血性貧血」がプラセボ群で1例認められたが、いずれも重篤な有害事象ではなかった。

機構は、本薬投与により明らかな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、第Ⅲ相試験において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と考える。しかし、消化管の粘膜損傷が出血性病変の発症につながることを踏まえると、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) 安全性について

機構は、1)～8)の検討の結果、本薬の安全性は許容可能であり、既承認の効能・効果での使用時に比べ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。なお、本項では主に第Ⅲ相試験の最終結果を記載しているが、プラセボ群と本薬群では投与期間が異なることから、必要に応じて中間解析時の結果についても検討した。

1) 第Ⅲ相試験における有害事象の発現状況の概要

第Ⅲ相試験における本薬群とプラセボ群の比較について、中間解析時において本薬群がプラセボ群に比べて3.0%以上高い発現率を示した有害事象は「鼻咽頭炎」のみであり(表5)、

治験薬との因果関係は否定されている。なお、最終結果においてプラセボ群に比べて本薬群で3.0%以上高い発現率を示した有害事象は、「鼻咽頭炎」及び「胃ポリープ」であり（表6）、治験薬との因果関係が否定されなかったのは「胃ポリープ」のプラセボ群1例及び本薬群2例であった。

第Ⅲ相試験において認められた重篤な有害事象は表14のとおりであった。重篤な有害事象のうち、2例以上に発現した有害事象は本薬群の「脳幹出血」0.9%（2/214例）、プラセボ群の「急性心筋梗塞」0.9%（2/213例）であった。治験薬との因果関係が否定されなかった事象はプラセボ群の「びらん性胃炎」1例のみであった。

<表14 重篤な有害事象（最終結果）>

	例数	有害事象名
プラセボ群 (213例)	各2例	急性心筋梗塞
	各1例	狭心症、心室性頻脈、心臓粘液腫、脳梗塞、てんかん、出血性腸憩室、胃癌、脱水・びらん性胃炎、胃腸炎 ^{a)} 、股関節部骨折、肺の悪性新生物、肺炎、感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪 ^{b)}
本薬群 (214例)	各2例	脳幹出血
	各1例	狭心症、冠動脈狭窄、ステント内冠動脈再狭窄、冠動脈硬化症、脳梗塞、胃癌、急性胆管炎・胆嚢切除、悪性腹水、腎梗塞 ^{a)} 、前立腺特異性抗原増加、精巣上体炎 ^{b)} 、尿路感染、痔核 ^{a)} 、椎間板突出・腰部脊柱管狭窄症 ^{a)} 、睡眠時無呼吸症候群

同一患者に認められた事象名は「・」で連結

a) 韓国人

b) 台湾人

第Ⅲ相試験において認められた投与中止に至った有害事象は表15のとおりであった。投与中止に至った有害事象のうち、複数例に発現した有害事象は本薬群では「びらん性胃炎」及び「脳幹出血」各2例のみであった。

<表15 投与中止に至った有害事象（最終結果）>

	例数	有害事象名
プラセボ群 (213例)	各2例	急性心筋梗塞、心房細動、上腹部痛
	各1例	狭心症、心臓粘液腫、脳梗塞、肝炎、胃癌、胃炎、胃炎・十二指腸炎、胃食道逆流性疾患・胃十二指腸炎、逆流性食道炎、逆流性食道炎・回転性めまい、消化不良、下痢、間質性肺疾患、蕁麻疹、多形紅斑、貧血 ^{a)} 、血圧上昇 ^{a)}
本薬群 (214例)	各2例	びらん性胃炎、脳幹出血、
	各1例	心房細動、脳梗塞、労作性呼吸困難、頭痛、骨髄腫、下痢、膀胱新生物、悪性腹水、腎梗塞 ^{a)} 、便秘、発疹、蕁麻疹、血小板減少症

同一患者に認められた事象名は「・」で連結

a) 韓国人

機構は、第Ⅲ相試験における有害事象の発現状況から、本薬の安全性上大きな問題となる事象は認められていないことを確認した。

2) 国及び地域別の有害事象の発現状況

日本人と韓国人及び台湾人の安全性について、第Ⅲ相試験における有害事象の発現状況は表 16 のとおりであった。

<表 16 全体でいずれかの群で 3.0%以上に認められた有害事象の国及び地域別発現状況（最終結果）>

	日本人				韓国人				台湾人			
	プラセボ群 (159 例)		本薬群 (161 例)		プラセボ群 (33 例)		本薬群 (31 例)		プラセボ群 (21 例)		本薬群 (22 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	発現率	例数
全有害事象	70.4%	112	76.4%	123	30.3%	10	51.6%	16	81.0%	17	72.7%	16
重篤な有害事象	8.2%	13	8.1%	13	0.0%	0	9.7%	3	9.5%	2	4.5%	1
投与中止に至った有害事象	12.6%	20	9.9%	16	6.1%	2	3.2%	1	0.0%	0	0.0%	0
鼻咽頭炎	17.6%	28	23.6%	38	3.0%	1	12.9%	4	4.8%	1	4.5%	1
便秘	5.7%	9	3.1%	5	0.0%	0	12.9%	4	9.5%	2	13.6%	3
胃ポリープ	0.6%	1	6.8%	11	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
下痢	3.1%	5	5.6%	9	0.0%	0	3.2%	1	9.5%	2	0.0%	0
背部痛	1.9%	3	3.7%	6	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	9.1%	2
末梢性浮腫	1.3%	2	2.5%	4	0.0%	0	0.0%	0	14.3%	3	13.6%	3
びらん性胃炎	4.4%	7	1.9%	3	0.0%	0	0.0%	0	9.5%	2	9.1%	2
上腹部痛	2.5%	4	1.2%	2	0.0%	0	0.0%	0	14.3%	3	13.6%	3
高血圧	4.4%	7	3.1%	5	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
十二指腸炎	6.3%	10	1.2%	2	0.0%	0	6.5%	2	4.8%	1	0.0%	0
湿疹	4.4%	7	2.5%	4	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
胃炎	2.5%	4	1.9%	3	0.0%	0	0.0%	0	14.3%	3	4.5%	1
びらん性十二指腸炎	2.5%	4	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	14.3%	3	0.0%	0

日本及び台湾の有害事象の発現率と比べて韓国人の有害事象の発現率は低かった。また、「鼻咽頭炎」、「末梢性浮腫」、「上腹部痛」等、地域間で発現率に差異がみられた有害事象も認められた。

申請者は、韓国人で全体の有害事象発現率が低かった理由は不明であるが、いずれの国及び地域においても本薬群とプラセボ群に明らかな差はなかったこと、「鼻咽頭炎」、「末梢性浮腫」、「上腹部痛」等については日本人と台湾人で発現率に差異が認められているが、台湾人の組入れ例数自体が少ないことから、これらの差は安全性評価に影響を及ぼさなかったと説明している。

機構は、有害事象の発現率は日本人及び台湾人では韓国人に比べて高く、有害事象の判断に国及び地域によって違いがある可能性は否定できないと考えるが、それぞれの国及び地域で本薬群とプラセボ群の間に臨床的に問題となる差異は認められていないことを確認した。また、韓国人及び台湾人については症例数が限られていることから、さまざまな患者背景が及ぼす影響について、十分な検討をすることは困難と考える。

3) 時期別の有害事象の発現状況

第Ⅲ相試験の本薬群で 2.0%以上に認められた有害事象の時期別発現状況は表 17 のとおりであった。本薬の投与期間の延長と共に、有害事象の発現率が上昇する傾向は特に認められていないことを確認した。なお、日本人集団でも同様の傾向にあった。

<表 17 本薬群で 2.0%以上に認められた有害事象の時期別発現状況（最終結果）>

	0～3 ヶ月 (214 例)		3 ヶ月超～6 ヶ月 (187 例)		6 ヶ月超～9 ヶ月 (177 例)		9 ヶ月超～12 ヶ月 (141 例)		12 ヶ月超～ (46 例)		全期間合計 (214 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	発現率	例数
全体	46.7%	100	42.2%	79	37.9%	67	41.1%	58	28.3%	13	72.4%	155
鼻咽頭炎	7.5%	16	5.9%	11	6.8%	12	5.7%	8	4.3%	2	20.1%	43
便秘	2.3%	5	1.6%	3	1.7%	3	0.7%	1	0.0%	0	5.6%	12
胃ポリープ	1.9%	4	0.5%	1	1.1%	2	1.4%	2	4.3%	2	5.1%	11
下痢	2.8%	6	1.6%	3	0.6%	1	1.4%	2	0.0%	0	4.7%	10
背部痛	0.9%	2	2.1%	4	0.0%	0	1.4%	2	0.0%	0	3.7%	8
末梢性浮腫	1.4%	3	1.1%	2	0.6%	1	1.4%	2	0.0%	0	3.3%	7
上気道感染	0.9%	2	1.1%	2	0.6%	1	0.7%	1	0.0%	0	2.8%	6
上気道の炎症	1.9%	4	0.0%	0	1.1%	2	1.4%	2	0.0%	0	2.8%	6
筋骨格痛	0.9%	2	0.5%	1	0.6%	1	1.4%	2	0.0%	0	2.8%	6
びらん性胃炎	0.5%	1	0.0%	0	1.7%	3	0.7%	1	0.0%	0	2.3%	5
上腹部痛	1.9%	4	0.5%	1	1.1%	2	0.0%	0	0.0%	0	2.3%	5
高血圧	0.9%	2	0.5%	1	0.0%	0	1.4%	2	0.0%	0	2.3%	5
糖尿病	1.4%	3	0.0%	0	0.6%	1	0.0%	0	2.2%	1	2.3%	5
頭痛	0.9%	2	1.1%	2	0.0%	0	0.7%	1	0.0%	0	2.3%	5
肝機能異常	1.9%	4	0.0%	0	0.6%	1	0.0%	0	0.0%	0	2.3%	5

4) 年齢別の有害事象の発現状況

第Ⅲ相試験において、組み入れられた患者の年齢（中央値）（最小値，最大値）はプラセボ群 69.0 歳（36 歳，88 歳）及び本薬群 68.0 歳（38 歳，85 歳）であり、LDA が投与される虚血性心疾患や虚血性脳血管障害の既往を有する患者には高齢者が多く含まれていた。第Ⅲ相試験における年齢層別の有害事象の発現状況は表 18 のとおりであった。

<表 18 年齢別の有害事象発現状況（最終結果）>

	年齢	プラセボ群 (213 例)	本薬群 (214 例)
有害事象	64 歳以下	62.0% (44/71 例)	75.3% (64/85 例)
	65 歳以上 74 歳以下	64.8% (57/88 例)	63.9% (53/83 例)
	75 歳以上	70.4% (38/54 例)	82.6% (38/46 例)
重篤な有害事象	64 歳以下	1.4% (1/71 例)	7.1% (6/85 例)
	65 歳以上 74 歳以下	9.1% (8/88 例)	7.2% (6/83 例)
	75 歳以上	11.1% (6/54 例)	10.9% (5/46 例)

機構は、第Ⅲ相試験の年齢層別の有害事象の発現状況は、64 歳以下及び 75 歳以上の部分集団において有害事象の発現率がプラセボ群に比べ本薬群で高い傾向が認められたが、全集団での結果と大きく異なる傾向ではなかったこと、また、重篤な有害事象についてもプラセボ群と本薬群に問題となる差は認められておらず（表 14）、年齢とともに発現率が顕著に上昇する傾向はなかったことを確認した。なお、中間解析時の結果及び日本人集団での結果においても同様の傾向であった。

5) 基礎疾患別の有害事象の発現状況

第Ⅲ相試験における基礎疾患別の有害事象の発現状況は表 19 のとおりであった。

<表 19 基礎疾患別の有害事象発現状況（最終結果）>

	基礎疾患		プラセボ群(213 例)	本薬群 (214 例)
有害事象	虚血性心疾患	あり	70.7% (70/99 例)	72.1% (75/104 例)
		なし	60.5% (69/114 例)	72.7% (80/110 例)
	虚血性脳血管障害	あり	72.3% (47/65 例)	75.6% (59/78 例)
		なし	62.2% (92/148 例)	70.6% (96/136 例)
	その他の合併症	あり	65.1% (138/212 例)	73.0% (154/211 例)
		なし	100.0% (1/1 例)	33.3% (1/3 例)
重篤な有害事象	虚血性心疾患	あり	7.1% (7/99 例)	11.5% (12/104 例)
		なし	7.0% (8/114 例)	4.5% (5/110 例)
	虚血性脳血管障害	あり	9.2% (6/65 例)	6.4% (5/78 例)
		なし	6.1% (9/148 例)	8.8% (12/136 例)
	その他の合併症	あり	7.1% (15/212 例)	8.1% (17/211 例)
		なし	0.0% (0/1 例)	0.0% (0/3 例)

LDA の投与が必要となる患者の基礎疾患は、主に虚血性心疾患と虚血性脳血管障害であるが、機構は、基礎疾患により有害事象の発現率に特段の傾向は認められないことを確認した。なお、中間解析時の結果及び日本人集団での結果においても同様の傾向であった。

6) その他の患者背景因子の影響

機構は、第Ⅲ相試験の中間解析時の成績について、その他の患者背景因子（性別、CYP2C19 遺伝子型、*H. pylori* 感染の有無等）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、性別については、本薬群の筋骨格系及び結合組織障害の有害事象発現率が男性（プラセボ群 3.5%〈5/144 例〉及び本薬群 6.8%〈10/147 例〉）に比べて女性（プラセボ群 2.6%〈1/38 例〉及び本薬群 20.0%〈7/35 例〉）で発現率が高い傾向が認められた。機構は、この点について詳細に説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

基本語で集計すると、特に著しく発現率の高い事象はなく、女性の本薬群で複数例に認められた事象は「関節痛」の 2 例のみであり、基本語による集計において特に性差はないと考えられる。また、副作用と判断された有害事象においても女性の発現率はプラセボ群及び本薬群のいずれも 0%と群間に違いは認められなかった。なお、女性の本薬群で報告された 7 例の重症度は、6 例が軽度で 1 例が中程度であった。よって、本薬の女性の筋骨格系及び結合組織障害への影響はないと考える。

機構は、女性の本薬群において筋骨格系及び結合組織障害に関する特定の事象が出現している傾向はないことから、申請者の説明を了承した。また、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なかったことを確認した。

7) 骨折リスクについて

機構は、LDA は長期間服用されることから本薬の投与期間も長期に及ぶこと、LDA の服用患者には高齢者が多く含まれることから、本薬を含むプロトンポンプ阻害剤（以下、「PPI」）の長期投与と骨折リスク上昇との関係について、最新の知見に基づいて説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

胃酸抑制剤と股関節部骨折や転倒のリスクに関し、申請者が実施した薬剤疫学試験が 2011

年第1四半期に終了し、2011年10月に United European Gastroenterology Week で発表された。試験結果の要約は次のとおりである。

英国の Health Improvement Network のデータベースを使用し、ネステッドケースコントロール解析を行うレトロスペクティブコホート試験として実施した。2000年1月から2008年12月の間に年齢が40～89歳、
(N=1,538,855) を対象とし、

平均追跡期間は股関節骨折が5.5年、転倒が5.3年であった。本試験において、一般集団の代表抽出標本では、PPI使用中の場合、股関節骨折リスクがわずかに増加し（調整済みオッズ比 [95%信頼区間] 〈以下、同様〉：1.09 [1.01, 1.17] ）、ヒスタミン-2 受容体拮抗薬（以下、「H₂RA」）使用中の場合、調整済みオッズ比 [95%信頼区間] は1.04 [0.90, 1.19] であった。また、本データから、PPI と H₂RA 高用量ではわずかなリスク増加が認められた。PPI 使用中の場合、低用量では調整済みオッズ比 [95%信頼区間] は1.02 [0.92, 1.13]、中用量では1.11 [1.01, 1.22]、高用量では1.31 [1.06, 1.61] であった。

また、PPI あるいは H₂RA の使用患者に、転倒のリスク増加は認められなかった。

申請者が過去に実施した英国のプライマリケアデータベース（GPRD）における、股関節骨折患者 1,098 例と股関節骨折の重大なリスク因子のないコントロール 10,923 例を対象とした試験では、重大なリスク因子のない患者では、PPI の使用によって股関節骨折リスクは増加しないとの結論が得られている（Pharmacotherapy 28: 951–959, 2008）。さらに、臨床及び非臨床データの広範囲なレビューを行ったが、PPI 使用者において骨粗鬆症性骨折の仮説的リスク増加を明確に説明すると考えられる病態生理学的機序は特定されなかった。

以上から、申請者は本薬の使用と骨折について、因果関係を示す十分な根拠はないと考えるが、本件について今後も注意深くサーベイランスを行う。

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及び臨床試験等における情報からは、本薬を含む PPI と骨折リスクの上昇について現時点で明確な結論は得られていないものの、PPI の高用量あるいは長期間の投与が骨折リスクを高める懸念はあると考える。LDA 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すること、海外も含め新たな知見が得られた際には必要に応じて医療現場に情報提供を行う等の対応が必要と考える。

8) クロピドグレルとの併用について

本薬との相互作用を有することが知られているクロピドグレルに関して、第Ⅲ相試験ではクロピドグレルの継続的な投与が必要な患者は除外されていた。機構は、クロピドグレルとの併用について、最新の知見及び相互作用を検討する目的で実施された海外試験成績を踏まえて申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

PPI とクロピドグレルの相互作用について検討を行うため、海外健康成人における薬物動態学的及び薬力学的な相互作用試験 (D9612C00034 試験及び D961FC00010 試験) を実施した。

D9612C00034 試験は、健康成人を対象にクロピドグレルと、本薬、オメプラゾール (以下、「OPZ」) 又はランソプラゾール (以下、「LPZ」) を併用投与したときの薬力学的及び薬物動態学的な相互作用を評価する目的で、無作為化非盲検 4 剤 3 期クロスオーバー試験²⁵が実施された。

本薬、OPZ 又は LPZ 併用により、投与 5 日目、14 日目及び 29 日目におけるクロピドグレル活性代謝物の曝露量は、クロピドグレル単独投与と比較してそれぞれ 35～46%、41～51% 及び 17～29% 低下した。また、投与 2 日目、6 日目、15 日目及び 30 日目における血小板最大凝集抑制率 (以下、「mIPA」) の平均値は、クロピドグレル単独投与と比較して同様に 11～17%、16～17% 及び 6～11% 有意な低下を示した。安全性については、全ての投与群で良好な忍容性を示した。

D961FC00010 試験は、健康成人を対象にクロピドグレルと、本薬 20mg とアスピリン 81mg の配合剤 (以下、「本配合剤」) を併用投与した時のクロピドグレルの薬力学作用及びクロピドグレルの活性代謝物の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、無作為化非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験²⁶が実施された。

本配合剤の併用により、クロピドグレルの活性代謝物の曝露量は、クロピドグレル単独投与時と比べて約 40% 低下した。また、mIPA の最小二乗平均は、クロピドグレル単独投与時で 49.7%、本配合剤との併用投与時で 49.6% であり、絶対値の差 [95% 信頼区間] は -0.104% [-3.99%, 3.78%] と、本配合剤の併用による mIPA の有意な変動はみられなかった。また、本配合剤をクロピドグレルと併用した場合の忍容性は良好であった。

以上、クロピドグレルと PPI の薬物動態学的及び薬力学的な相互作用の臨床上的意義については明らかにされていないが、本薬の Core Data Sheet に相互作用として当該試験結果に関する記載を追記することとした。

機構は、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

²⁵ 用法・用量として、クロピドグレル初回投与 300mg 及び維持量 75mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与 (処置 A)、又は本薬 40mg (処置 B)、オメプラゾール 80mg (処置 C) 又はランソプラゾール 60mg (処置 D) を 1 日 1 回 29 日間反復経口投与が設定され、処置 A 単独、及び処置 A と処置 B、C、D のうちいずれか 2 つの処置を併用投与することによる 3 期クロスオーバー試験として実施された。各投与期の休薬期間は 14 日間以上とされた。

²⁶ 用法・用量として、クロピドグレル 75mg を 1 日 1 回 9 日間反復経口投与 (処置 A)、又はクロピドグレル 75mg を 1 日 1 回 4 日間反復経口投与した後、クロピドグレル 75mg 及び本配合剤を併用で 1 日 1 回 5 日間反復経口投与 (処置 B) が設定された。各投与期の休薬期間は 14 日間以上とされた。

喚起を行うだけの根拠はないと考えるが、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。

(4) 効能・効果について

機構は、LDA 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第Ⅲ相試験において、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」の項参照）。一方、LDA 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消化管出血であるが、第Ⅲ相試験では出血性病変については評価されていなかった。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 4) 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、機構は以下のように考える。第Ⅲ相試験は LDA 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、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往がない患者については検討されていない。また、第Ⅲ相試験から、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 3) 背景因子の影響について」の項参照）。したがって、機構は、本薬の投与対象は、基本的には第Ⅲ相試験の対象患者と同様の患者集団である、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有する LDA の継続投与が必要な患者とすることが適切であると考え。なお、第Ⅲ相試験において Kaplan-Meier 法により算出された投与 48 週後までの胃潰瘍又は十二指腸潰瘍非発症率は、プラセボ群において 81.2%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、また、本薬群でも胃潰瘍又は十二指腸潰瘍を発症した患者が認められており（表 4 及び図 1）、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

申請者は、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、初回承認申請時提出資料）において、homo EM の被験者における本薬 10mg 群の 24 時間のうち胃内 pH>4 の時間の占める割合はプラセボ群とほぼ同程度であったが、20mg 及び 40mg 群ではすべての CYP2C19 遺伝子型に対して十分な胃酸分泌抑制効果を示す結果であった（「平成 23 年 4 月 12 日 ネキシウムカプセル 10mg、他の審査報告書」参照）。LDA 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の抑制にはすべての CYP2C19 遺伝子型に対して確実な胃酸分泌抑制が必要であると考え、胃潰瘍等の治療用量である 20mg を第Ⅲ相試験の用量とした。その結果、第Ⅲ相試験において、本薬 20mg 群は 48 週後までの期間を通じてプラセボ群と比較して統計学的に有意に胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発を抑制し、安全性に特段の問題は認められていないことから、本薬 20mg 1 日 1 回を用法・用量とし

て設定した。

機構は、以下のように考える。

LDA 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の治療と同じ用量である 20mg ではなく、逆流性食道炎の維持療法と同様の 10mg で効果が得られる可能性もあると考える。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、本薬 10mg の LDA 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。海外の LDA 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症抑制に関する承認用量は 1 日 1 回 20mg 又は 40mg であること、欧州で承認されている本薬と LDA の配合剤における本薬の用量は 20mg であること、第Ⅲ相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、また、非ステロイド性抗炎症薬（以下、「NSAID」）潰瘍の再発抑制についても本薬の用法・用量は 1 回 20mg 1 日 1 回であること等から、LDA 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 7）骨折リスクについて」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。

LDA 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）胃粘膜防御因子増強剤の併用について

第Ⅲ相試験では、全例でゲファルナートが併用されていたことから、機構は、胃粘膜防御因子増強剤の併用が本薬の評価に与えた影響及び併用の必要性について、申請者に説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

本薬の投与対象である LDA 継続投与による消化性潰瘍発症の可能性が高い患者に対し医療現場では、胃粘膜防御因子増強剤等が潰瘍予防の目的で使用されているケースがあること、また、プラセボ群を設定していることに対する倫理面からの配慮から、第Ⅲ相試験では胃粘膜防御因子増強剤の 1 つであるゲファルナートを全例に使用することとした。しかし、これまでの報告では、LDA 投与時における消化性潰瘍に対する胃粘膜防御因子増強剤の予防効果は証明されておらず、安全性においては、ランソプラゾール投与群とゲファルナート投与群における LDA 継続投与による消化性潰瘍発症を比較した試験では、両群で明らかな差はなかった（J Gastroenterol. 46: 724-735, 2011）。

また、NSAID による上部消化管粘膜傷害の病態は、LDA と同様に粘膜に対する直接作用と血中を介した内因性プロスタグランジンの減少から粘膜防御能の減弱をきたすことに起因する（N Engl J Med. 340: 1888-1899, 1999）。胃粘膜防御因子増強剤の併用を可能とした NSAID 継続投与による消化性潰瘍発症を比較した第Ⅲ相試験（D961HC00001、初回承認申請時提出資料）において、胃粘膜防御因子増強剤が 88.4%併用されていた本薬群での投与 24 週後の胃潰

瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率の Kaplan-Meier 法による推定値は 96.0%であり、一方、胃粘膜防御因子増強剤の併用を行っていない NSAID 継続投与患者を対象とした長期投与試験 (D961HC00005、初回承認申請時提出資料) における本薬群での投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非発症率の Kaplan-Meier 法による推定値は 96.7%であり、胃粘膜防御因子増強剤の有無に関わらず同様に高い値であった。また、本薬投与患者における 24 週までの有害事象発現率は、D961HC00001 及び D961HC00005 試験で、それぞれ 77.5%、80.8%と明らかな違いは認められなかった。患者背景は異なるものの、これらの 2 試験の結果からも、本薬の有効性及び安全性に胃粘膜防御因子増強剤が影響を与える可能性は低いと考えられる。さらに、胃粘膜防御因子増強剤を併用していない LDA 継続投与による消化性潰瘍発症をプラセボ群と比較した 2 つの海外第Ⅲ相試験 (D9617C00011 及び D961FC00003) においても本薬の有効性及び安全性に問題はなかった。

以上より、LDA 継続投与による消化性潰瘍再発抑制については、本薬投与時に胃粘膜防御因子増強剤であるゲファルナートを併用する必要性はないと考える。

機構は、以下のように考える。

申請者は、第Ⅲ相試験でプラセボ群に組み入れられた患者に対する倫理面の配慮として、本薬群も含めた全例に対してゲファルナートを併用するデザインとしていたことから、本薬単独投与時の有効性は確認されていない。一般的に、既存薬に上乗せするデザインで臨床試験が実施された場合には、その薬剤は既存薬との併用が前提になると考える。しかし一方で、ゲファルナートを含む胃粘膜防御因子増強剤については、LDA 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関するエビデンスはない。また、海外第Ⅲ相試験 (D9617C00011 及び D961FC00003) では本薬単独での有効性が確認されており、本薬の NSAID 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、並びに類薬であるランソプラゾールの LDA 及び 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胃粘膜防御因子増強剤との併用は必須とされていない。

以上を踏まえると、本薬の LDA 継続投与による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制に対して胃粘膜防御因子増強剤の併用を必須とする必要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。

(7) 本薬の位置付けについて

機構は、LDA 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の適応を有する他の薬剤との位置づけについて説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

第Ⅲ相試験の計画立案時、「LDA 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」の効能・効果を取得している薬剤はなく、臨床現場における差別化について計画段階で考慮すべき先行薬剤は存在しなかった。現在、ランソプラゾールが同効能・効果を取得しているが、第Ⅲ相試験の対象患者はランソプラゾールの臨床試験と同じであり、また、LDA 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍のリスク因子と考えられるステロイドの併用や他の NSAID の併用、年齢、*H. pylori* 感染に関しては、同一の選択基準及び除外基準を用いた。実際に登録された患

者群のステロイドの併用や他の NSAID の併用等のリスクが結果的に両試験で同様か否かの確認は困難であるが、年齢分布及び *H. pylori* 感染の有無の割合に試験間で大きな差異はなく、リスク全体としても大きな差異はないと考えられる。両薬剤とも LDA 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発を抑制することが検証され、また同じ PPI であることから、本薬と既承認のランソプラゾールとの位置づけに考慮すべき明らかな相違はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承し、本薬は LDA 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選択肢の一つとなると考える。

(8) 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、表 20 のように計画している。

<表 20 長期使用に関する特定使用成績調査 (LDA 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制) 骨子 (案) >

目的	LDA 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	2,000 例 (目標登録症例数)、1 年投与例 300 例
予定施設数	約 400 施設
対象患者	LDA 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再発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、<i>H. pylori</i> 検査結果、CYP2C19 遺伝子多型等) - LDA の投与目的・薬剤名・投与量・投与期間 - 本薬の投与量・投与期間、併用薬の使用状況 - 有効性 (EGD 所見の有無 (有の場合は出血の有無等)、自覚症状等) - 有害事象 (発現日、重篤度、転帰、本薬との因果関係等) - 骨折、市中肺炎、クロストリジウム・ディフィシレ関連腸炎の発現時には詳細情報を収集 - クロビドグレルの併用の有無と併用患者における心血管イベントの有無

機構は、提示された調査計画案については特段問題ないと考えますが、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。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

後日報告。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有し LDA の継続投与が必要と考えられる患者に対する本薬の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後

の検討事項等について、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 24 年 5 月 15 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
[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 23 年 10 月 21 日

II. 審査内容

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

(1) 有効性について

第Ⅲ相試験の主要評価項目である「無作為割付けから胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症までの期間」について、中間解析時における Kaplan-Meier 法により算出された胃潰瘍又は十二指腸潰瘍非発症率（治験責任医師等による判定）は表 4 及び図 1 のとおりであり、本薬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。また、最終解析時の成績は表 8 及び図 2 のとおりであり、本薬を長期間投与したときの有効性について減弱傾向は認められていないこと、日本人のみの結果においても本薬群はプラセボ群と比較して投与 48 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍非発症率が高く、ハザードが低い傾向にあることから、本薬の有効性は示されたと考えた。なお、第Ⅲ相試験からは出血性病変の発症抑制に関する十分な評価は困難と考えるが、消化管の粘膜損傷が出血性病変の発症につながることを踏まえると、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た。

以上の機構の判断は、専門委員から支持され、その他に以下のような意見も出された（以下の意見に関する対応については、「(5) 製造販売後調査等について」の項参照）。

- ・低用量アスピリン（以下、「LDA」）の投与が必要となる患者では本薬が生涯にわたって使用される可能性があるので、製造販売後も長期の有効性に関して情報収集すべきと考える。

(2) 安全性について

LDA の継続投与がなされている患者における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍（以下、「LDA 潰瘍」）患者に対する本薬の安全性について、第Ⅲ相試験で認められた有害事象から検討した結果、本薬の安全性は許容可能であり、既承認の効能・効果での使用時に比べ新たな問題が生じる可能性は低いと考えた。従って、新たな注意喚起は必要ないと考えるが、本薬が比較的長期に投与される可能性があることから、製造販売後調査等で本薬の骨折リスクや本薬とクロピドグレル

との薬物相互作用について重要な知見が得られた際には、医療現場への情報提供等、速やかに対応する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持され、その他に以下のような意見も出された（以下の意見に関する対応については、「（5）製造販売後調査等について」の項参照）。

- ・LDA 投与が必要な高齢患者での生涯にわたる長期投与では、骨粗鬆症による大腿骨頸部骨折や microaspiration による肺炎などが問題となる可能性は否定できないことから、製造販売後調査は1年間よりは長い期間が必要ではないかと考える。
- ・本薬は検討された試験期間（約1年）よりも長期に使用される可能性があり、より長期に投与した時の安全性は明らかではないと考えるため、情報収集とそれに応じた適切な対応が必要である。
- ・Collagenous colitis の合併についても注意が必要であると考ええる。
- ・抗血小板薬及び抗凝固薬との併用例の安全性について、特に出血性の有害事象を確認すべきである。

（3）効能・効果について

第Ⅲ相試験は、LDA 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たため、「潰瘍の既往」がない患者におけるリスクの程度、並びに本薬による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍発症抑制効果については、当該試験では明らかにされていない。また、第Ⅲ相試験の解析からは、特に本薬の投与が必要又は不要と考えられる患者の特徴を見出すことはできなかった。したがって、本薬の投与対象としては、原則として第Ⅲ相試験の対象とされた、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有する LDA の継続投与が必要な患者とすることが適切であると考えた。

以上の機構の判断について、専門委員から支持され、その他に以下のような意見も出された。

- ・第Ⅲ相試験の結果については、対照群も含めて Kaplan-Meier 法による非発症率を示す図を添付文書等に提示し情報提供することが妥当と考える。
- ・出血性の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の発症が臨床的には問題であるが、第Ⅲ相試験では潰瘍からの顕出血を起こした患者はプラセボ群でも認められなかった。理論的には、さらに多くの症例を集めれば出血性潰瘍の発症抑制についても有効性は示されると推測されるが、本薬の Number Needed to Treat は相当大きくなると考える。潰瘍の発症リスクが低い患者も本薬の投与対象とされた場合には、本薬の投与が必須ではない患者がさらに多く含まれることになると思う。そのような観点からも、本薬の投与対象は第Ⅲ相試験の組入れ基準である消化性潰瘍の既往が内視鏡的に確認された患者に準じるべきと考える。

以上より、本薬の【効能・効果】及び＜効能・効果に関連する使用上の注意＞については、申請時の設定どおり、以下のように設定することで差し支えないと考えたが、以上の専門委員の意見を踏まえ、添付文書において試験成績を適切に図示すること、投与対象については医療

従事者向けの資材等において適切に情報提供するよう申請者に対応を求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【効能・効果】

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

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- ・ 血栓・塞栓の形成抑制のために低用量のアスピリンを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。

(4) 用法・用量について

機構は、LDA 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制に有効な用量として、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の治療用量である 20mg ではなく、逆流性食道炎の維持療法と同様の 10mg で効果が得られる可能性もあり、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。しかし、本薬 10mg の LDA 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こと、第Ⅲ相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、また、非ステロイド性抗炎症薬（以下、「NSAID」）潰瘍の再発抑制についても本薬の用法・用量は 1 回 20mg 1 日 1 回であること等から、LDA 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た。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（審査報告（1）「（3）安全性について 7）骨折リスクについて」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た。

なお、第Ⅲ相試験では全例でゲファルナートが併用されていたことから、本薬単独投与時の有効性は確認されていない。一般的に、既存薬に上乘せするデザインで臨床試験が実施された場合には、その薬剤は既存薬との併用が前提になると考えられるが、ゲファルナートを含む胃粘膜防御因子増強剤については LDA 潰瘍の再発抑制効果に関するエビデンスがないこと、海外第Ⅲ相試験（D9617C00011 及び D961FC00003）では本薬単独での有効性が確認されていること、本薬の NSAID 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、並びに類薬であるランソプラゾールの LDA 及び 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胃粘膜防御因子増強剤との併用は必須とされていないことから、機構は胃粘膜防御因子増強剤の併用を必須とする必要性は低いと考えた。

以上の機構の判断について、専門委員より以下のような意見が出され、機構の判断は支持された。

- ・ 胃粘膜防御因子増強剤との併用を必須にする必要性は低いと考えるが、第Ⅲ相試験が本薬群も含めた全例でゲファルナートが併用されていたことを添付文書において適切に情報

提供する必要があると考える。

- ・ NSAID 潰瘍の再発抑制と比較して LDA 投与は粘膜傷害を起こしにくいと考えられるため、10mg/日でも効果が十分な症例が存在すると推測でき、10mg/日も検討されるべきであったと考えるが、既承認の NSAID 潰瘍の用量も考慮し、また実際に実施された第Ⅲ相試験の結果を踏まえて用量を 20mg/日とすることは差し支えないと考える。

以上を踏まえ、本薬の【用法・用量】は、申請時の設定どおり、以下のように設定することで差し支えないと考えたが、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 10mg 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、20mg 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。また、申請者より、第Ⅲ相試験において本薬群も含めた全例でゲファルナートが併用されていたことについて、添付文書の臨床成績の項で情報提供する旨回答されたことから、機構はこれを了承した。

【用法・用量】

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。

(5) 製造販売後調査等について

申請者は、審査報告 (1) 表 20 のような製造販売後調査計画の骨子 (案) を提示しているが、機構は、提示された調査計画案については特段の問題ないと考えた。

以上の機構の判断は専門委員から概ね支持され、その他、調査を実施する際の項目について以下の意見が出された。

- ・ 近年 PPI の投与と *Collagenous colitis* との関連が報告されていることから、骨折、市中肺炎、クロストリジウム・ディフィシレ関連腸炎と同様に、*Collagenous colitis* の発現が確認された場合についても詳細情報の収集を検討してほしい。
- ・ 出血性病変に関する情報が第Ⅲ相試験では得られていないことから、長期間でも有効性に変化がないことを確認する必要がある。
- ・ 製造販売後はより長期にわたり投与される症例も少なくないと思われるため、安全性についての追跡調査を行う必要がある。

機構は、以上の点及び安全性に関連して出された専門委員の意見も踏まえ、製造販売後調査計画を検討するよう申請者に求めたところ、表 21 に示す製造販売後調査計画骨子 (案) が提出され、また、製造販売後に本薬を 1 年以上長期に使用した際の有効性 (特に出血性潰瘍の発現) 及び安全性 (特に骨折関連有害事象) については、特定使用成績調査に加え、海外も含めて広く文献調査などの情報収集を行う旨回答されたことから、機構はこれを了承した。

<表 21 長期使用に関する特定使用成績調査 (LDA 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制) 骨子 (案) >

目 的	LDA 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	2,000 例 (目標登録症例数)、1 年投与例 300 例
予定施設数	約 400 施設
対象患者	LDA 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再発抑制目的で本薬を初めて使用する患者
観察期間	1 年以上 (最長 2 年)
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、<i>H. pylori</i> 検査結果、CYP2C19 遺伝子多型等) - LDA の投与目的・薬剤名・投与量・投与期間 - 本薬の投与量・投与期間、併用薬の使用状況 - 有効性 (上部消化管内視鏡所見の有無 (有の場合は出血の有無等)、自覚症状等) - 有害事象 (発現日、重篤度、転帰、本薬との因果関係等) - 骨折、市中肺炎、クロストリジウム・ディフィシル関連腸炎、顕微鏡的大腸炎 (<i>collagenous colitis</i>, <i>lymphocytic colitis</i>) の発現時には詳細情報を収集 - クロビドグレルの併用の有無と併用患者における心血管イベントの有無 (2 年後調査項目) - 本薬および LDA 投与の継続状況 - 上部消化管内視鏡所見の有無 (有の場合は出血の有無等) - 骨折の発現状況 (有りの場合は詳細情報を収集)

Ⅲ. 審査報告 (1) の訂正事項

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

頁	行	改訂前	改訂後
22	3	…性別、年齢、 <i>H. pylori</i> 感染の有無、CYP2C19 遺伝子型、…	…性別、年齢、 <i>H. pylori</i> 感染の有無、 <u>LDA の用量</u> 、CYP2C19 遺伝子型、… (下線部追加)
22	表 12	(記載なし)	<u>背景因子: LDA の用量</u> <u>区分: 100mg 超/100mg 以下</u> <u>ハザード比 [96.65%信頼区間]: 3.09 [0.51, 18.89]</u> <u>p 値 (Wald 検定): 0.185</u> (下線部を表 12 に追加)

Ⅳ. 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、提出された承認申請資料に基づいて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。

Ⅴ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本薬を承認して差し支えないと判断する。なお、本申請に係る再審査期間は、既承認の効能・効果に対する残余期間 (平成 31 年 6 月 30 日まで) とすることが適当と判断する。

[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、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

○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、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

○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

(下線部追加)

[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。

○ 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

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。

○ 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

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。

（下線部追加）