

審議結果報告書

平成 26 年 11 月 6 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] パリエット錠5mg、同錠10mg
[一 般 名] ラベプラゾールナトリウム
[申 請 者 名] エーザイ株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 11 月 28 日

[審議結果]

平成 26 年 10 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、パリエット錠 5mg の承認申請及びパリエット錠 10mg の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年とされた。また、パリエット錠 5mg について、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、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された。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 26 年 10 月 10 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]	パリエット錠 5mg、同錠 10mg
[一 般 名]	ラベプラゾールナトリウム
[申 請 者 名]	エーザイ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 11 月 28 日
[剤形・含量]	1 錠中にラベプラゾールナトリウムを 5 又は 10mg 含有する錠剤
[申請区分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品、（8 の 2）剤形追加に係る医薬品（再審査期間中でないもの）
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 26 年 10 月 10 日

[販 売 名] パリエット錠 5mg、同錠 10mg
[一 般 名] ラベプラゾールナトリウム
[申 請 者 名] エーザイ株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 11 月 28 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、非びらん性胃食道逆流症、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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎
(下線部追加)

[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、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与するが、病状により 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与することができる。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。
逆流性食道炎
逆流性食道炎の治療においては、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与するが、病状により 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与することができる。なお、通常、8 週間までの投与とする。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な場合、1 回 10mg 又は 1 回 20mg を 1 日 2 回、さらに 8 週間経口投与することができる。ただし、1 回 20mg 1 日 2 回投与は重度の粘膜傷害を有する場合に限る。
再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与する。
非びらん性胃食道逆流症

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

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、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回5mgを1日1回経口投与するが、効果不十分の場合は1回10mgを1日1回経口投与することができる。

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mg、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回200mg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg(力価)1日2回を上限とする。

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mg、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 26 年 9 月 18 日

I. 申請品目

[販 売 名]	パリエット錠 5mg、同錠 10mg
[一 般 名]	ラベプラゾールナトリウム
[申 請 者 名]	エーザイ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 11 月 28 日
[剤形・含量]	1 錠中にラベプラゾールナトリウムを 5 又は 10mg 含有する錠剤
[申請時効能・効果]	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、 <u>非びらん性胃食道逆流症、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</u> 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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎 <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p>
[申請時用法・用量]	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群 通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与するが、病状により 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与することができる。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では 8 週間まで、十二指腸潰瘍では 6 週間までの投与とする。 逆流性食道炎 逆流性食道炎の治療においては、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与するが、病状により 1 回 20mg を 1 日 1 回経口投与することができる。なお、通常、8 週間までの投与とする。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な場合、1 回 10mg 又は 1 回 20mg を 1 日 2 回、さらに 8 週間経口投与することができる。ただし、1 回 20mg 1 日 2 回投与は重度の粘膜傷害を有する場合に限る。 再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与する。 非びらん性胃食道逆流症 通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、4 週間までの投与とする。 <u>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</u> <u>通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 5mg 又は 10mg を 1 日 1 回経口投与する。</u>

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mg、アモキシシリン水和物として1回750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして1回200mg（力価）の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mg、アモキシシリン水和物として1回750mg（力価）及びメトロニダゾールとして1回250mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

（下線部追加）

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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。

なお、本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「非臨床に関する資料」のうち、薬物動態試験成績及び毒性試験成績は提出されていない。

また、パリエット錠5mgについては、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質及び生物学的同等性に係る資料が提出されている。本報告書では新効能及び新用量に係る事項のみを記載するが、機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

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、胃粘膜への直接傷害、及びシクロオキシゲナーゼ阻害を介したプロスタグランジンの産生抑制により上部消化管等の粘膜傷害を引き起こすことが知られており¹、低用量アスピリン（以下、「LDA」）の服用者では、約1～2%に消化管出血が、約10～20%に消化性潰瘍が発症すると報告されている²。また、LDA服用中の消化管出血は、アスピリンの抗血小板作用のために止血に難渋する場合がある³。しかし、LDAの投与中止は心血管イベントの再発につながるおそれがあり⁴、消化管粘膜傷害を回避するために休薬することは困難な状況である。以上より、LDAによる治療を継続しつつ、LDAの副作用である消化管粘膜傷害を予防することが重要と考えられている。

¹ 医学のあゆみ 243: 941-946, 2012、日消誌 106: 1575-1581, 2009、J Gastroenterol 44: 912-918, 2009

² BMJ 321: 1183-1187, 2000、Arch Intern Med 162: 2197-2202, 2002、Aliment Pharmacol Ther 22: 795-801, 2005 等

³ 薬剤性消化管傷害 NSAIDs・アスピリンをめぐるエビデンスとプラクティス（南江堂、2009）

⁴ Ann Intern Med 152: 1-9, 2010

「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、じほう、2007年)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」)を用いることとされており、また、「消化性潰瘍診療ガイドライン」(日本消化器病学会編、南江堂、2009年)では、LDAによる上部消化管出血の再発抑制防止にはヘリコバクター・ピロリ(以下、「*H. pylori*」)除菌に加えてPPIの投与が有効であるとされている。本邦では、2010年7月にランソプラゾールが、また、2012年6月にエソメプラゾールマグネシウム水和物がそれぞれ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。

ラベプラゾールナトリウム(以下、「本薬」)はPPIの1つであり、本邦では、1997年10月に胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎及びZollinger-Ellison症候群を効能・効果として承認され、2007年1月から2013年2月にかけてヘリコバクター・ピロリの除菌の補助⁵、2010年6月に非びらん性胃食道逆流症の効能・効果がそれぞれ承認されている。また、2003年7月に再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法、2010年12月にPPIによる治療で効果不十分な逆流性食道炎に対する1日2回投与の用法・用量が承認されている。

今般、申請者は、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有するLDA投与患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び長期投与試験により、当該患者に対する本薬の有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、2013年11月時点において、本薬は海外103の国又は地域で承認されているが、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・効果で承認されている国又は地域はない。

2. 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>

効力を裏付ける試験として、*in vivo*におけるアスピリン誘発胃潰瘍に対する作用を検討した試験が評価資料として提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) ラットにおけるアスピリン誘発胃潰瘍に対する作用(4.2.1.1.1: 試験番号P110566)

幽門部を結紮した雄性ラットにラベプラゾールナトリウム(以下、「本薬」)0.1、0.3、1及び3mg/kg、ランソプラゾール(以下、「LPZ」)0.1、0.3、1及び3mg/kg、又は溶媒⁶を十二指腸内投与した10分後に、アスピリン200mg/kgを経口投与して胃粘膜傷害を惹起した際の潰瘍係数⁷及び胃潰瘍抑制率⁸は表1のとおりであった。本薬群はいずれも胃粘膜傷害の発生を有

⁵ 2007年1月に胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助(一次除菌)の効能・効果が承認され、2007年8月に二次除菌の補助に関する用法・用量が承認されている。また、2010年6月に胃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、2013年2月にヘリコバクター・ピロリ感染胃炎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

⁶ 0.5%メチルセルロース溶液

⁷ アスピリン投与5時間後に胃を摘出し、腺胃部に発生したそれぞれの胃粘膜損傷の長さを実体顕微鏡下で測定し、1匹当たりの総和を潰瘍係数(mm)とした

⁸ 胃潰瘍抑制率(%) = $\{(A-B) / A\} \times 100$

意に抑制し、その作用は用量依存的であった。一方、LPZ は 1 及び 3mg/kg 群のみ有意に抑制した。また、本薬及び LPZ の ED₅₀ 値⁹ [95%信頼区間] はそれぞれ 0.12 [0.053, 0.29] 及び 0.20 [0.077, 0.52] mg/kg であった。LPZ に比べ本薬の ED₅₀ 値は小さい傾向が認められたものの、有意差は認められなかったことから、両薬剤の効果は同程度と考えられると申請者は説明している。

表 1 アスピリン誘発胃粘膜傷害に対する本薬の作用

投与群	投与量 (mg/kg)	潰瘍係数 (mm)	胃潰瘍抑制率 (%)
溶媒対照群	-	88.7±12.8	-
本薬群	0.1	42.2±9.1**	52.5±10.3
	0.3	41.2±11.6**	53.5±13.1
	1	12.3±4.2**	86.1±4.7
	3	5.5±2.4**	93.8±2.7
LPZ 群	0.1	47.7±14.0	46.2±15.8
	0.3	50.5±19.1	43.1±21.5
	1	15.4±6.3**	82.7±7.0
	3	1.6±0.9**	98.2±1.0

n=10、平均値±標準誤差

** : p<0.01 (v.s.溶媒対照群 : Dunnett の多重比較法)

<審査の概略>

申請者は、低用量アスピリン（以下、「LDA」）による胃及び十二指腸粘膜傷害に対する本薬の薬理作用について、以下のように説明している。

アスピリンによる胃及び十二指腸粘膜傷害の主な発生機序は、粘膜局所への直接傷害、及びシクロオキシゲナーゼ（以下、「COX」）阻害を介した内因性プロスタグランジン（以下、「PG」）の産生抑制であると考えられている¹⁰。アスピリンは強酸性環境下では H⁺ と結合して胃及び十二指腸の粘膜内に蓄積し、粘膜を直接傷害する¹¹。また、アスピリンは COX を阻害し PG（主に PGE₂）の産生を抑制することで、粘膜防御能を低下させ、胃酸による粘膜傷害を引き起こす¹²。

LDA による胃粘膜傷害の発生には胃酸の存在が重要な役割を果たしており、胃内 pH が比較的低い条件下でのみ強い胃粘膜傷害を誘導することが報告されている¹³。また、十二指腸潰瘍の治癒率は胃酸分泌抑制の程度と相関することが報告されている¹⁴。したがって、LDA による胃及び十二指腸粘膜傷害に対し酸分泌抑制薬の投与が有効であると考えられる。

機構は、今般提出された効力を裏付ける試験成績から、LDA による胃及び十二指腸粘膜傷害に対する本薬の薬理作用は期待できると考える。

A : 溶媒対照群の潰瘍係数、B : 各被験薬群の潰瘍係数

⁹ 胃潰瘍抑制率が 50%となる投与量

¹⁰ N Engl J Med 340: 1888-1899, 1999

¹¹ Am J Med 86: 449-458, 1989

¹² Br J Pharmacol 60: 455-460, 1977

¹³ 医学のあゆみ 243: 941-946, 2012、Gastroenterology 93: 863-871, 1987

¹⁴ Gastroenterology 99: 345-351, 1990

3. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し評価資料として提出された臨床試験では、今般、剤形追加に係る医薬品として申請された 5mg 錠、並びに既承認製剤である 10mg 錠及び 20mg 錠が用いられた。

溶出試験では、ラベプラゾールナトリウム（以下、「本薬」）及びその ████████ は紫外可視吸光度測定法で測定された。また、臨床薬理試験では、本薬の未変化体は高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC-MS/MS）法により測定され、定量下限値は 0.5ng/mL であった。

溶出試験（5.3.1.1）

本薬 5mg 錠について、既承認の本薬 10mg 錠からの処方変更水準は、「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 日付 医薬審第 64 号〈平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正〉）における ████████ 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、両製剤間の溶出挙動の同等性が確認された。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

健康成人を対象とした国内臨床薬理試験（5.3.4.1.1：試験番号 E3810-J081-040 <2010 年 9 月～2010 年 12 月>）

20 歳～40 歳の日本人健康成人男性（目標症例数 24 例）を対象に、本薬の薬力学的効果、薬物動態及び安全性を検討する目的で、無作為化非盲検 4 群 4 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、各試験期において本薬 5mg、10mg、20mg 又は 40mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与することとされ、休薬期間は 6 日間以上とされた。

総投与症例 24 例全例が薬力学的効果、薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。なお、24 例における CYP2C19 遺伝子型の内訳は、homo Extensive Metabolizer（以下、「EM」）、hetero EM 及び Poor Metabolizer（以下、「PM」）各 8 例であった。

薬力学的効果について、投与前及び投与 5 日目において 24 時間のうち胃内 pH が 4 を超える時間の占める割合（以下、「胃内 pH>4 holding time」）は表 2 のとおりであった。また、薬物動態について、投与 1 日目及び投与 5 日目の薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。

<表 2 投与前及び投与 5 日目の胃内 pH>4 holding time>

本薬	homo EM		hetero EM		PM	
	投与前	5 日目	投与前	5 日目	投与前	5 日目
5mg	12.00±9.37%	36.31±15.74%	13.14±5.81%	54.95±18.46%	9.91±8.50%	62.51±14.79%
10mg		55.08±13.99%		60.54±12.05%		71.83±14.64%
20mg		59.10±10.48%		63.63±9.00%		75.74±20.62%
40mg		65.81±12.22%		77.23±9.75%		83.08±11.13%

n=8、平均値±標準偏差

＜表3 投与1日目及び5日目の本薬の薬物動態パラメータ＞

薬物動態パラメータ	本薬	投与日	homo EM	hetero EM	PM
C _{max} (ng/mL)	5mg	1日目	102.0±37.0	173.4±48.7	185.1±79.0
		5日目	115.4±47.9	176.5±48.8	251.9±55.1
	10mg	1日目	180.2±55.2	327.0±124.8	434.7±98.5
		5日目	319.3±56.4	446.2±48.4	508.5±63.8
	20mg	1日目	326.9±167.7	713.1±200.3	891.9±210.8
		5日目	499.3±264.1	808.9±368.2	821.9±231.7
	40mg	1日目	832.1±306.2	1,183.0±632.5	1,574.2±596.6
		5日目	668.7±321.3	1,368.3±435.4	1,986.5±439.1
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	5mg	1日目	144.9±43.3	286.1±59.0	455.0±137.7
		5日目	162.9±67.1	308.6±59.8	584.6±137.1
	10mg	1日目	285.4±103.0	574.1±189.1	1,029.6±293.9
		5日目	383.8±94.0	694.3±146.6	1,230.4±200.0
	20mg	1日目	563.1±229.7	1,170.7±234.3	2,112.9±628.8
		5日目	682.5±295.3	1,304.9±422.9	2,330.6±662.9
	40mg	1日目	1,221.2±390.6	2,393.2±996.6	4,002.3±1,216.0
		5日目	1,194.8±302.8	2,664.4±590.8	4,627.9±1,296.0
t _{max} (h) ^{a)}	5mg	1日目	3.8 [2.0, 5.5]	4.3 [2.0, 8.0]	2.3 [2.0, 5.5]
		5日目	3.5 [2.0, 4.5]	2.8 [2.5, 3.5]	2.5 [1.5, 5.5]
	10mg	1日目	4.0 [2.5, 8.0]	3.5 [1.5, 8.0]	3.3 [1.5, 4.5]
		5日目	3.8 [2.5, 4.5]	3.0 [2.0, 5.0]	2.8 [2.0, 4.5]
	20mg	1日目	4.3 [3.0, 8.0]	3.8 [3.0, 5.5]	3.0 [2.0, 5.0]
		5日目	5.0 [2.5, 8.0]	3.3 [2.5, 8.0]	3.3 [3.0, 6.0]
	40mg	1日目	4.5 [2.5, 6.0]	4.5 [3.0, 6.0]	3.0 [2.5, 5.5]
		5日目	4.3 [3.5, 6.0]	4.3 [2.0, 6.0]	4.3 [2.5, 6.0]
t _{1/2} (h)	5mg	1日目	1.3±0.4	1.7±0.5 ^{b)}	3.8±1.8
		5日目	1.3±0.4	2.4±1.0	4.2±0.5
	10mg	1日目	1.2±0.4 ^{b)}	2.1±0.9	3.6±0.3
		5日目	1.3±0.5	1.7±0.3	3.8±0.3
	20mg	1日目	1.7±1.0 ^{b)}	2.4±1.4	3.5±0.4
		5日目	1.6±1.4	3.0±1.0	3.7±0.3
	40mg	1日目	1.5±0.9	2.7±1.1	3.6±0.4
		5日目	2.7±1.2 ^{b)}	2.8±0.9	3.6±0.4

n=8、平均値±標準偏差

a) 中央値 [最小値, 最大値]

b) n=7

安全性について、いずれの群においても有害事象及び死亡例は認められなかった。

＜審査の概略＞

本薬とアスピリンとの相互作用について

申請者は、本薬とアスピリン併用時の薬物動態学的及び薬力学的相互作用について、公表論文に基づいて以下のように考察している。

薬物動態学的相互作用について、アスピリンの主要代謝経路は、加水分解酵素によるサリチル酸の生成、並びにそれに続くグリシン抱合及びグルクロン酸抱合であり、ごく一部はCYP2E1及びCYP3A4により水酸化されてゲンチジン酸となることが報告されている¹⁵。一方、本薬の主要代謝経路は非酵素的な還元によるチオエーテル体の生成であり、一部はCYP2C19及びCYP3A4により代謝されるものの、アスピリンとは主要な代謝経路が異なる。また、*in vitro*試験では、本薬のCYP2E1及びCYP3A4に対する阻害作用は強くないことが示唆されていることから¹⁶、薬物代謝酵素を介した相互作用の可能性は低いと考えられる。もう一つの機序として、本薬により胃内pHが上昇することで、弱酸性薬物 (pKa3.5) であるアスピリンの吸収が低下する可能性が考えられるが、プロトンポンプ阻害剤 (以下、「PPI」) であるオメプラゾール (以

¹⁵ Drug Metab Dispos 27: 322-326, 1999

¹⁶ Pharmacogenetics 6:81-91, 1996

下、「OPZ」(20mg/日)及びエソメプラゾールマグネシウム水和物(以下、「EPZ」)(40mg/日)では、アスピリンとの併用時にアスピリンの C_{max} 及びAUCに影響しなかったとの報告がある¹⁷。OPZ(20mg/日)、EPZ(40mg/日)及び本薬(20mg/日)を5日間反復投与したときの胃内pH>4 holding timeはそれぞれ49%、58%及び51%であり、同程度の薬力学的効果を有すると考えられること¹⁸を踏まえると、本薬においても、胃内pHの上昇によりアスピリンの吸収に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

薬力学的相互作用については、外国人の冠動脈疾患患者を対象に、PPI¹⁹の併用がLDAの抗血小板作用に及ぼす影響を検討した結果、PPI併用群で抗血小板作用の低下が認められたこと、また、心筋梗塞後にLDAを服用中の患者において、PPI非併用例に比べてPPI²⁰併用例の方が心血管イベントの発現リスクが上昇したことが報告されている²¹。ただし、これらの報告では、PPIとして本薬を使用した例は含まれていない又は少数であるため、本薬の影響を詳細に検討することは困難であった。

一方、日本人の冠動脈疾患患者又は健康成人を対象に、本薬と低用量アスピリン(以下、「LDA」)を併用投与した臨床試験において、本薬の併用によるLDAの抗血小板作用の減弱は認められなかったとの報告がある²²。また、今般実施した国内第Ⅱ/Ⅲ相試験では、表16に示したとおり、クロピドグレル非併用患者において、本薬5mg群及び10mg群とテプレノン群の重篤な心血管イベント発現頻度は同様であり、本薬の併用による心血管イベント発現への影響は認められなかった(「(iii)有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (2)6)クロピドグレルとの併用について」の項参照)。

以上より、現時点では明確に結論付けることはできないものの、日本人患者において本薬とアスピリンの併用による薬物動態学的及び薬力学的相互作用が起こる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明は受入れ可能と考える。

(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、国内臨床試験2試験(第Ⅱ/Ⅲ相試験及び長期投与試験)が提出された。

(1) 第Ⅱ/Ⅲ相試験(5.3.5.1-1:試験番号 E3810-J081-308 <2011年7月~2013年3月>)

20歳以上で胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴²³を有し、LDA²⁴の長期投与が必要な患者²⁵(目

¹⁷ Scand J Gastroenterol 35: 242-246, 2000, Int J Clin Pharmacol Ther 47: 564-569, 2009, Expert Opin Drug Metab Toxicol 8: 1199-1208, 2012

¹⁸ Am J Gastroenterol 98: 2616-2620, 2003

¹⁹ 本薬の使用例は含まれていない

²⁰ 本薬の使用例は30/4306例

²¹ Heart 96: 368-371, 2010, BMJ 342: d2690, 2011

²² Cardiovasc Interv Ther 28: 22-29, 2013, Clin Gastroenterol Hepatol 10: 879-885, 2012

²³ 投与開始時又はそれより過去に実施した内視鏡検査にて胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴(投与開始時の内視鏡検査の画像記録で癒痕期を満たす、又は過去の内視鏡検査の画像記録で活動期、治癒期若しくは癒痕期のいずれかを満たす)が確認された患者

²⁴ アスピリン 81mg/日又は100mg/日

²⁵ 狭心症、心筋梗塞、虚血性脳血管障害、冠動脈バイパス術又は経皮経管冠動脈形成術施行後における血栓・塞栓の形成抑制等のためにLDAの長期投与が必要とされる患者

標症例数 450 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実薬対照二重盲検並行群間比較試験が国内 63 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 5mg 又は 10mg を 1 日 1 回朝食後、若しくはテプレノン 50mg を 1 日 3 回毎食後に 24 週間連日経口投与することとされた²⁶。

総投与症例 471 例 (5mg 群 156 例、10mg 群 157 例及びテプレノン群 158 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、このうち 19 例²⁷を除外した 452 例 (5mg 群 150 例、10mg 群 151 例及びテプレノン群 151 例) が中央判定の最大の解析対象集団 (Full Analysis Set、以下、「FAS」とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 51 例 (5mg 群 18 例、10mg 群 15 例及びテプレノン群 18 例) で、主な中止理由は、有害事象 14 例 (5mg 群 4 例、10 mg 群 4 例及びテプレノン群 6 例)、被験者の都合 11 例 (5mg 群 4 例、10mg 群 4 例及びテプレノン群 3 例)、効果不十分 7 例 (5mg 群 2 例及びテプレノン群 5 例)、対象として不適格と判明 8 例 (5mg 群 2 例、10mg 群 4 例及びテプレノン群 2 例)、併用禁止薬の服用 4 例 (5mg 群 1 例及び 10mg 群 3 例) であった。

有効性について、主要評価項目である中央判定 FAS 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²⁸の累積再発率」は表 4 及び図 1 のとおりであり、5mg 群及び 10mg 群における累積再発率はいずれもテプレノン群と比較して統計学的に有意に低かった (いずれも $p < 0.001$ 、Log-rank 検定、有意水準両側 5%)。

<表 4 投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積再発率 (中央判定 FAS) >

	5mg 群 (150 例)	10mg 群 (151 例)	テプレノン群 (151 例)
累積再発例数	4	2	32
累積再発率 [95%信頼区間] ^{a)}	2.8% [1.0%, 7.2%]	1.4% [0.4%, 5.5%]	21.7% [15.8%, 29.3%]
ハザード比 [95%信頼区間] ^{b)}	0.11 [0.04, 0.31]	0.05 [0.01, 0.23]	
p 値 ^{c)}	$p < 0.001$	$p < 0.001$	

a) Kaplan-Meier 法による推定

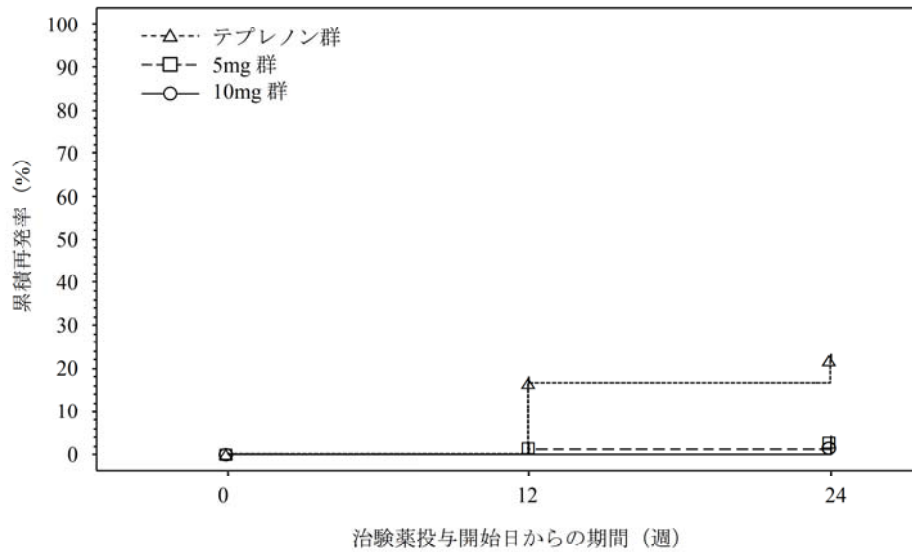
b) v.s.テプレノン群、Cox 比例ハザードモデルによる推定

c) Log-rank 検定、10mg 群からの閉手順による検定の多重性の調整、有意水準両側 5%

²⁶ 5mg 群及び 10mg 群では、5mg 錠と 10mg 錠のプラセボ、又は 10mg 錠と 5mg 錠のプラセボが 1 日 1 回朝食後に投与され、テプレノン 50mg カプセルのプラセボが 1 日 3 回毎食後に投与された。また、テプレノン群では、5mg 錠のプラセボと 10mg 錠のプラセボが 1 日 1 回朝食後に投与され、テプレノン 50mg カプセルが 1 日 3 回毎食後に投与された

²⁷ 投与開始後の内視鏡の画像記録なし 15 例、選択基準違反 2 例 (内視鏡の画像記録なしと重複) 及び除外基準違反 5 例 (1 例は内視鏡の画像記録なしと重複)

²⁸ 内視鏡検査において、直径 3mm 以上の白苔 (出血性病変を含む) を伴う粘膜欠損



At Risk 数	0	12	24
テプレノン群	151	151	114
5mg 群	150	150	139
10mg 群	151	151	142

<図 1 Kaplan-Meier 法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積再発率（中央判定 FAS）>

安全性について、有害事象は 5mg 群 54.5% (85/156 例)、10mg 群 58.0% (91/157 例) 及びテプレノン群 59.5% (94/158 例) に認められ、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 5mg 群 4.5% (7/156 例)、10mg 群 8.9% (14/157 例) 及びテプレノン群 10.1% (16/158 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は表 5 のとおりであった。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 5 いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象>

	5mg 群 (156 例)		10ng 群 (157 例)		テプレノン群 (158 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全有害事象	54.5%	85	58.0%	91	59.5%	94
鼻咽頭炎	16.0%	25	14.0%	22	15.8%	25
咽頭炎	3.8%	6	0.6%	1	1.3%	2
上気道感染	3.2%	5	1.9%	3	1.3%	2
下痢	2.6%	4	3.8%	6	1.3%	2
糖尿病	2.6%	4	1.3%	2	0.6%	1
挫傷	2.6%	4	0.0%	0	1.9%	3
湿疹	0.6%	1	3.8%	6	0.6%	1
便秘	0.6%	1	3.2%	5	3.8%	6
高血圧	0.0%	0	3.2%	5	1.9%	3
鼻出血	0.0%	0	0.6%	1	2.5%	4

MedDRA/J (Ver.15.1)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、5mg 群 6.4% (10/156 例)、10mg 群 3.8% (6/157 例) 及びテプレノン群 6.3% (10/158 例) に認められ、10mg 群の「急性胆嚢炎」1 例²⁹については治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、5mg 群 4.5% (7/156 例)、10mg 群 3.2% (5/157 例) 及びテプレノン群 3.2% (5/158 例) に認められた。

²⁹ 発現後 25 日目に回復が認められた

(2) 長期投与試験 (5.3.5.2-1 : 試験番号 E3810-J081-309 <2011年12月～2013年12月>)

第Ⅱ/Ⅲ相試験を終了した患者³⁰ (目標症例数 300 例) を対象に、LDA³¹との長期併用投与時における本薬の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同無作為化非盲検並行群間試験³²が国内 62 施設で実施された。

用法・用量³³は、本薬 5mg 又は 10mg を 1 日 1 回朝食後に連日経口投与することとされ³⁴、投与期間は 28～52 週間³⁵とされた。

第Ⅱ/Ⅲ相試験完了例 420 例のうち、328 例 (5mg 継続群 111 例、10mg 継続群 125 例、5mg 新規群 45 例及び 10mg 新規群 47 例) が長期投与試験へ移行した。中止例は 37 例 (5mg 継続群 8 例、10mg 継続群 20 例、5mg 新規群 5 例及び 10mg 新規群 4 例) で、中止理由は、有害事象 20 例 (5mg 継続群 4 例、10mg 継続群 11 例、5mg 新規群 4 例及び 10mg 新規群 1 例)、被験者の都合 11 例 (5mg 継続群 3 例、10mg 継続群 5 例、5mg 新規群 1 例及び 10mg 新規群 2 例)、その他 6 例 (5mg 継続群 1 例、10mg 継続群 4 例及び 10mg 新規群 1 例) であった。安全性解析対象集団は、5mg 群 201 例 (第Ⅱ/Ⅲ相試験の 5mg 群 156 例及び 5mg 新規群 45 例)、10mg 群 204 例 (第Ⅱ/Ⅲ相試験の 10mg 群 157 例及び 10mg 新規群 47 例) の計 405 例とされた。

安全性³⁶について、有害事象は 5mg 群 77.1% (155/201 例)、及び 10mg 群 83.8% (171/204 例) に認められ、副作用は 5mg 群 8.0% (16/201 例) 及び 10mg 群 13.7% (28/204 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は表 6 のとおりであった。いずれかの群で 2.0%以上に認められた副作用は「便秘」(5mg 群では 0.0% (0/201 例)、10mg 群 2.5% (5/204 例)) のみであった。

³⁰ 第Ⅱ/Ⅲ相試験において 24 週後の内視鏡検査で胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の非再発が確認された患者

³¹ 第Ⅱ/Ⅲ相試験中に LDA の用法・用量が変更された場合には、81mg/日または 100mg/日以外も許容する。ただし、可能な限り、第Ⅱ/Ⅲ相試験開始時の用法・用量に戻すこととされた

³² 第Ⅱ/Ⅲ相試験の開鍵までは二重盲検、開鍵後は非盲検とされた

³³ 第Ⅱ/Ⅲ相試験で 5mg 群であった患者は 5mg、10mg 群であった患者は 10mg を継続投与することとされた (5mg 継続群及び 10mg 継続群)。第Ⅱ/Ⅲ相試験でテブレノン群であった患者は、5mg 又は 10mg のいずれかに 1:1 の割合で無作為に割り付けられた (5mg 新規群及び 10mg 新規群)

³⁴ 5mg 継続群及び 5mg 新規群では、5mg 錠と 10mg 錠のプラセボが、10mg 継続群及び 10mg 新規群では 10mg 錠と 5mg 錠のプラセボが 1 日 1 回朝食後に投与された

³⁵ すべての被験者が、28 週間以前に潰瘍再発が確認される、又は 28 週間を経過した時点で、試験は終了することとされた (各被験者は、28 週間以上 52 週間以下のそれぞれ異なった投与期間で治験終了となる)

³⁶ 第Ⅱ/Ⅲ相試験中に発現した有害事象についても収集の対象とされた。また、第Ⅱ/Ⅲ相試験中に発現し、長期投与試験の症例登録時に転帰が未回復であった有害事象については、重症度及び因果関係評価は本試験移行後の経過及び転帰等に基づき判定された

<表 6 いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象>

	5mg 群 (201 例)		10mg 群 (204 例)			5mg 群 (201 例)		10mg 群 (204 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数		発現割合	例数	発現割合	例数
全有害事象	77.1%	155	83.8%	171	血圧上昇	2.0%	4	2.5%	5
鼻咽頭炎	31.8%	64	27.9%	57	変形性関節症	2.0%	4	2.5%	5
背部痛	7.0%	14	6.4%	13	口内炎	2.0%	4	2.0%	4
挫傷	7.0%	14	3.4%	7	血中トリグリセリド増加	2.0%	4	1.5%	3
下痢	5.5%	11	7.8%	16	節足動物刺傷	2.0%	4	1.0%	2
上気道感染	5.0%	10	4.9%	10	四肢痛	2.0%	4	1.0%	2
便秘	4.5%	9	7.8%	16	頭痛	2.0%	4	1.0%	2
咽頭炎	4.5%	9	3.9%	8	皮脂欠乏性湿疹	2.0%	4	1.0%	2
結膜炎	4.0%	8	1.5%	3	そう痒症	2.0%	4	0.5%	1
湿疹	3.0%	6	5.9%	12	嘔吐	1.5%	3	3.9%	8
気管支炎	3.0%	6	2.9%	6	高血圧	1.5%	3	3.4%	7
歯周炎	3.0%	6	2.9%	6	帯状疱疹	1.5%	3	2.0%	4
靭帯捻挫	3.0%	6	1.5%	3	膀胱炎	1.0%	2	3.4%	7
糖尿病	3.0%	6	1.5%	3	インフルエンザ	1.0%	2	2.5%	5
胃腸炎	2.5%	5	2.0%	4	季節性アレルギー	1.0%	2	2.0%	4
関節痛	2.5%	5	2.0%	4	熱中症	1.0%	2	2.0%	4
筋肉痛	2.5%	5	1.0%	2	眼乾燥	0.5%	1	2.0%	4
擦過傷	2.5%	5	0.5%	1	胃癌	0.5%	1	2.0%	4
変形性脊椎症	2.0%	4	4.9%	10	接触性皮膚炎	0.0%	0	3.9%	8
浮動性めまい	2.0%	4	2.9%	6	回転性めまい	0.0%	0	2.0%	4
白内障	2.0%	4	2.5%	5					

MedDRA/J (Ver.15.1)

死亡例は 5mg 群に 1 例（「自殺既遂」）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は 5mg 群で 16.4% (33/201 例) 及び 10mg 群で 14.7% (30/204 例) に認められ、10mg 群で認められた「急性胆嚢炎」及び「胃腸出血」各 1 例³⁷⁾について因果関係は否定されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、5mg 群 8.0% (16/201 例) 及び 10mg 群 8.8% (18/204 例) に認められた。

有効性について、中央判定 FAS 継続群³⁸⁾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の累積再発率」は表 7 及び図 2 のとおりであった。

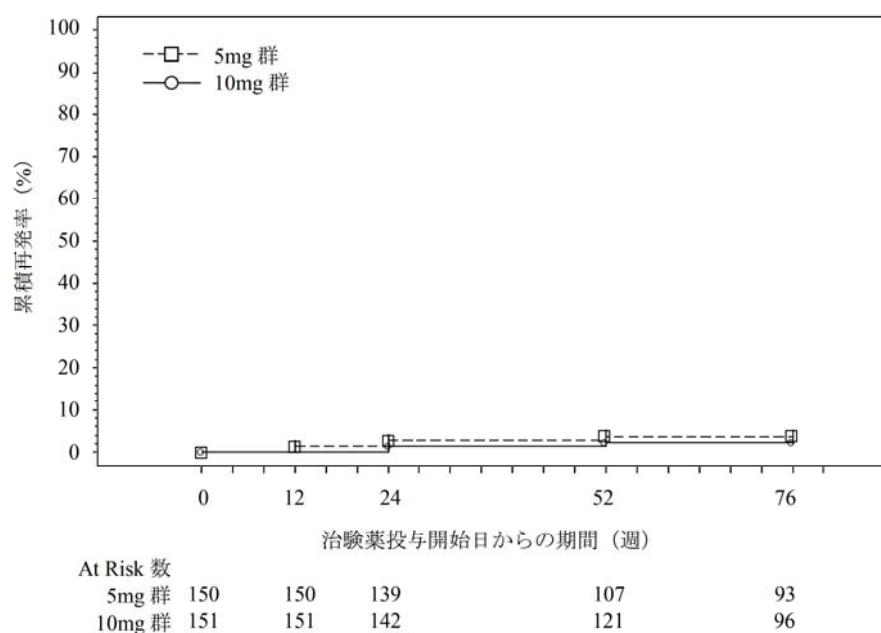
<表 7 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積再発率（中央判定 FAS 継続群）：第 II/III 相試験と長期投与試験の併合>

治験薬投与開始後		5mg 群 (150 例)	10mg 群 (151 例)
投与 12 週後	累積再発例数	2	0
	累積再発率 [95%信頼区間] ^{a)}	1.3% [0.3%, 5.2%]	0.0% [0.0%, 0.0%]
投与 24 週後	累積再発例数	4	2
	累積再発率 [95%信頼区間] ^{a)}	2.8% [1.0%, 7.2%]	1.4% [0.4%, 5.5%]
投与 52 週後	累積再発例数	5	3
	累積再発率 [95%信頼区間] ^{a)}	3.7% [1.5%, 8.6%]	2.2% [0.7%, 6.8%]
投与 76 週後	累積再発例数	5	3
	累積再発率 [95%信頼区間] ^{a)}	3.7% [1.5%, 8.6%]	2.2% [0.7%, 6.8%]

a) Kaplan-Meier 法による推定

³⁷⁾ 「急性胆嚢炎」及び「胃腸出血」はそれぞれ発現後 25 日目及び 33 日目に回復が認められた

³⁸⁾ 第 II/III 相試験の中央判定 FAS と同一集団。投与期間は第 II/III 相試験からの合計（最大 76 週間）



<図 2 Kaplan-Meier 法による胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積再発率（中央判定 FAS 継続群）
：第Ⅱ/Ⅲ相試験と長期投与試験の併合>

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、以下の 1)～4) の検討から、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有し、血栓・塞栓の形成抑制のために LDA を継続投与している患者に対する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。

1) 第Ⅱ/Ⅲ相試験における有効性について

第Ⅱ/Ⅲ相試験の主要評価項目である、中央判定 FAS 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の累積再発率」は表 4 及び図 1 のとおりであり、5mg 群及び 10mg 群における累積再発率はテプレノン群に対して統計学的に有意に低かった。また、Per Protocol Set³⁹（以下、「PPS」）及び担当医判定 FAS⁴⁰における Kaplan-Meier 法により算出された投与 24 週後の「胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積再発率」は表 8 のとおりであり、中央判定 FAS の結果と同様の傾向であった。

³⁹ 中央判定 FAS からさらに、治験薬の服薬不良、治験薬の投与日数不足、併用禁止薬違反及び内視鏡検査の実施許容範囲逸脱の計 21 例が除外された

⁴⁰ 内視鏡中央判定委員会にて投与開始時の内視鏡所見が潰瘍ありと判断され、中央判定 FAS では除外された 3 例が含まれる

<表 8 投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積再発率（第Ⅱ/Ⅲ相試験の PPS 及び担当医判定 FAS）>

PPS		5mg 群 (144 例)	10mg 群 (144 例)	テプレノン群 (143 例)
	累積再発例数	4	2	31
	累積再発率 [95%信頼区間] ^{a)}	2.8% [1.1%, 7.4%]	1.4% [0.4%, 5.6%]	22.0% [16.0%, 29.8%]
	ハザード比 [95%信頼区間] ^{b)}	0.11 [0.04, 0.32]	0.06 [0.01, 0.23]	
	p 値 ^{c)}	p<0.001	p<0.001	
担当医判定 FAS		5mg 群 (150 例)	10mg 群 (152 例)	テプレノン群 (153 例)
	累積再発例数	7	3	31
	累積再発率 [95%信頼区間] ^{a)}	4.8% [2.3%, 9.7%]	2.1% [0.7%, 6.4%]	20.9% [15.1%, 28.4%]
	ハザード比 [95%信頼区間] ^{b)}	0.20 [0.09, 0.46]	0.08 [0.03, 0.28]	
	p 値 ^{c)}	p<0.001	p<0.001	

a) Kaplan-Meier 法による推定

b) v.s.テプレノン群、Cox 比例ハザードモデルによる推定

c) Log-rank 検定、有意水準両側 5%

以上より、機構は、LDA を継続投与している患者に対する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) 長期投与時の有効性について

本薬長期投与時の有効性について、第Ⅱ/Ⅲ相試験と長期投与試験を併合した中央判定 FAS 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の累積再発率」は表 7 及び図 2 のとおりであり、本薬 5mg 又は 10mg を長期間投与したときに累積再発率が上昇する傾向は認められなかった。

3) 上部消化管出血について

LDA 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍では、出血性病変の発現が臨床上重大な問題となることから、上部消化管出血の発症率について検討した。第Ⅱ/Ⅲ相試験では、内視鏡検査の結果により「潰瘍所見あり」と判定された場合、潰瘍に該当する病変の出血について、Forrest 分類⁴¹⁾に基づき判定された。中央判定 FAS における Kaplan-Meier 法により算出された、投与 24 週後の「上部消化管出血（胃又は十二指腸の出血性潰瘍）⁴²⁾の累積発症率」は表 9 のとおりであった。

<表 9 投与 24 週後の上部消化管出血の発症率（第Ⅱ/Ⅲ相試験の中央判定 FAS）>

	5mg 群 (150 例)	10mg 群 (151 例)	テプレノン群 (151 例)
累積発症例数	0	0	7
累積発症率 [95%信頼区間] ^{a)}	0.0% [0.0%, 0.0%]	0.0% [0.0%, 0.0%]	4.6% [2.2%, 9.5%]
p 値 ^{b)}	p=0.001	p=0.001	

a) Kaplan-Meier 法による推定

b) Log-rank 検定、有意水準両側 5%

長期投与試験では上部消化管出血を発症した患者はいなかった。

機構は、5mg 群及び 10mg 群ではテプレノン群より胃又は十二指腸の出血性潰瘍の累積発症率が低い傾向にあること、また、本薬を長期間投与したときに累積発症率は上昇しないことを確認した。

⁴¹⁾ I：活動性出血の状態、II：出血した痕跡がある状態、III：出血なし

⁴²⁾ Forrest 分類の I 又は II と判定された場合を出血ありと定義

4) 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍再発のリスク因子の検討

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発までの期間に対する背景因子の影響について、第Ⅱ/Ⅲ相試験において表 10 に示した項目を説明変数とした多変量 Cox 回帰分析により検討された。

＜表 10 背景因子の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発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）（第Ⅱ/Ⅲ相試験の中央判定 FAS）＞

背景因子	区分	ハザード比 [95%信頼区間]	p 値 (Wald 検定)
投与群	本薬/テプレノン	0.071 [0.029, 0.172]	<0.0001
性別	男性/女性	1.841 [0.683, 4.959]	0.2276
年齢	65 歳以上/65 歳未満	0.615 [0.300, 1.261]	0.1845
<i>H. pylori</i> 感染	陽性/陰性	1.484 [0.764, 2.883]	0.2443
CYP2C19 遺伝子型	EM (homo, hetero) /PM	2.288 [0.774, 6.762]	0.1345
喫煙	現在あり/なし	1.543 [0.657, 3.624]	0.3200
飲酒	現在あり/なし	1.736 [0.834, 3.614]	0.1405
抗血栓剤の併用	あり/なし	1.330 [0.635, 2.788]	0.4498
上部消化管出血の既往	あり/なし	0.855 [0.304, 2.401]	0.7661

多変量 Cox 回帰分析では、本薬投与の有無の他に、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発に影響のある因子は認められなかった。

(2) 安全性について

機構は、1)～6) の検討から、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有し、血栓・塞栓の形成抑制のために LDA を継続投与している患者に対する本薬の安全性について、臨床試験成績等からは現時点で大きな問題は認められないと考える。ただし、本薬長期投与時の安全性、骨折に関する有害事象の発現状況、本薬とクロピドグレルとの併用時における安全性等については、製造販売後調査等においてさらに情報収集する必要があると考える。

1) 第Ⅱ/Ⅲ相試験の有害事象について

第Ⅱ/Ⅲ相試験において認められた有害事象のうち（表 5）、テプレノン群に比べ 5mg 群又は 10mg 群で発現割合が 3.0%以上高い事象は認められなかった。また、重篤な有害事象の発現状況に群間で問題となる差異は認められず（表 11）、10mg 群の「急性胆嚢炎」1 例²⁹が副作用とされた以外は治験薬との因果関係は否定された。

＜表 11 重篤な有害事象（第Ⅱ/Ⅲ相試験）＞

投与群	発現割合 (例数)	事象名
5mg 群 (156 例)	6.4% (10 例)	肩回旋筋腱板症候群、脊椎圧迫骨折、基底細胞癌、低血糖症・コントロール不良の糖尿病、急性膵炎、嘔吐、狭心症、誤嚥性肺炎、肺の悪性新生物、胃腺腫 (各 1 例)
10mg 群 (157 例)	3.8% (6 例)	硬膜下血腫、急性胆嚢炎、胆管癌、頸動脈狭窄、リウマチ性多発筋痛、胸部不快感 (各 1 例)
テプレノン群 (158 例)	6.3% (10 例)	肺炎、出血性胃潰瘍・マイコプラズマ性肺炎、出血性十二指腸潰瘍、十二指腸潰瘍、胃腸出血、狭心症・腎動脈狭窄症、狭心症、塞栓性脳卒中、貧血、手根管症候群 (各 1 例)

2) 長期投与時の有害事象について

第Ⅱ/Ⅲ相試験及び長期投与試験において、5mg 群又は 10mg 群⁴³のいずれかで 5.0%以上に認められた有害事象の時期別の発現状況は表 12 のとおりであった。投与期間が長くなるにつ

⁴³ 5mg 群：第Ⅱ/Ⅲ相試験の 5mg 群＋長期投与試験の 5mg 群（継続群、新規群）、10mg 群：第Ⅱ/Ⅲ相試験の 10mg 群＋長期投与試験の 10mg 群（継続群、新規群）、テプレノン群：第Ⅱ/Ⅲ相試験のテプレノン群

れ有害事象の発現割合が大きく上昇する傾向は認められなかった。

<表 12 いずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象の時期別発現状況（第Ⅱ/Ⅲ相試験及び長期投与試験）>

	0～3 ヶ月			3 ヶ月超～6 ヶ月		
	5mg 群 (201 例)	10mg 群 (204 例)	テブレノン群 (158 例)	5mg 群 (187 例)	10mg 群 (192 例)	テブレノン群 (122 例)
全有害事象	34.8% (70)	43.6% (89)	43.7% (69)	35.8% (67)	38.5% (74)	37.7% (46)
副作用	2.5% (5)	6.9% (14)	8.2% (13)	1.1% (2)	3.6% (7)	3.3% (4)
重篤な有害事象	3.0% (6)	2.0% (4)	4.4% (7)	2.1% (4)	4.7% (9)	3.3% (4)
投与中止に至った有害事象	2.5% (5)	2.5% (5)	2.5% (4)	1.1% (2)	1.6% (3)	0.8% (1)
個別の有害事象						
背部痛	2.0% (4)	1.0% (2)	0.0% (0)	0.5% (1)	0.5% (1)	0.8% (1)
挫傷	1.0% (2)	0.0% (0)	1.3% (2)	1.6% (3)	0.0% (0)	0.8% (1)
下痢	1.5% (3)	1.5% (3)	1.3% (2)	0.5% (1)	2.6% (5)	0.0% (0)
上気道感染	2.0% (4)	1.0% (2)	1.3% (2)	0.5% (1)	1.6% (3)	0.0% (0)
便秘	1.0% (2)	3.9% (8)	3.2% (5)	0.5% (1)	0.5% (1)	0.8% (1)
鼻咽頭炎	9.0% (18)	10.3% (21)	7.6% (12)	12.3% (23)	8.3% (16)	12.3% (15)
湿疹	1.0% (2)	2.0% (4)	0.0% (0)	0.5% (1)	1.6% (3)	0.8% (1)

	6 ヶ月超～9 ヶ月		9 ヶ月超～12 ヶ月		12 ヶ月超	
	5mg 群 (158 例)	10mg 群 (170 例)	5mg 群 (146 例)	10mg 群 (159 例)	5mg 群 (106 例)	10mg 群 (111 例)
全有害事象	40.5% (64)	42.9% (73)	45.2% (66)	46.5% (74)	54.7% (58)	47.7% (53)
副作用	5.1% (8)	2.9% (5)	2.7% (4)	1.9% (3)	0.9% (1)	0.9% (1)
重篤な有害事象	6.3% (10)	2.9% (5)	4.8% (7)	3.8% (6)	9.4% (10)	5.4% (6)
投与中止に至った有害事象	3.2% (5)	1.2% (2)	0.7% (1)	2.5% (4)	2.8% (3)	3.6% (4)
個別の有害事象						
背部痛	2.5% (4)	4.7% (8)	1.4% (2)	1.9% (3)	2.8% (3)	0.9% (1)
挫傷	0.6% (1)	1.2% (2)	3.4% (5)	1.9% (3)	2.8% (3)	2.7% (3)
下痢	0.6% (1)	1.8% (3)	2.7% (4)	3.1% (5)	1.9% (2)	0.9% (1)
上気道感染	1.3% (2)	1.8% (3)	1.4% (2)	2.5% (4)	3.8% (4)	0.9% (1)
便秘	1.9% (3)	0.6% (1)	0.7% (1)	1.9% (3)	1.9% (2)	2.7% (3)
鼻咽頭炎	7.6% (12)	9.4% (16)	10.3% (15)	10.7% (17)	17.9% (19)	9.9% (11)
湿疹	0.6% (1)	1.8% (3)	1.4% (2)	0.0% (0)	1.9% (2)	1.8% (2)

発現割合 (例数)

また、長期投与試験において認められた重篤な有害事象 (表 13) は、第Ⅱ/Ⅲ相試験で認められた重篤な有害事象と比べ異なる傾向は認められず、10mg 群の「急性胆嚢炎⁴⁴⁾」及び「胃腸出血」各 1 例³⁷⁾が副作用とされた以外は治験薬との因果関係は否定された。

<表 13 重篤な有害事象 (長期投与試験)>

投与群	発現割合	事象名	
5mg 群 (201 例)	16.4% (33 例)	各 2 例	狭心症、白内障
		各 1 例	冠動脈再狭窄、急性心筋梗塞、慢性心不全、僧帽弁閉鎖不全症・三尖弁閉鎖不全症、頭位回転性めまい、急性膵炎、嘔吐、医療機器位置異常 ^{a)} 、上気道感染、大腿骨頸部骨折・出血性腸憩室、脊椎圧迫骨折、狭心症・血圧上昇、低血糖症・コントロール不良の糖尿病、肩回旋筋腱板症候群、椎間板突出、基底細胞癌、乳癌、胃癌、肺の悪性新生物、胃腺腫、前立腺癌、動脈解離・脳幹梗塞、脳梗塞、一過性脳虚血発作・挫傷、ラクナ梗塞、自殺既遂、誤嚥性肺炎、痔核手術・気管支炎・咽頭炎、末梢動脈閉塞性疾患・冠動脈再狭窄
10mg 群 (204 例)	14.7% (30 例)	3 例	胃癌
		各 1 例	狭心症、白内障、結腸ポリープ、胃癌・出血性胃潰瘍、胃腸出血、イレウス、単径ヘルニア、急性膵炎、胸部不快感、急性胆嚢炎、大腿骨頸部骨折、脊椎圧迫骨折、硬膜下血腫、半月板障害、下肢骨折、脊柱損傷、血圧上昇、変形性関節症・腱鞘炎、リウマチ性多発筋痛、胆管癌、食道癌、大腸癌、胃腺腫、前立腺癌、頸動脈狭窄、尿路感染・脳梗塞、末梢動脈閉塞性疾患

a) 白内障術後の眼内レンズ偏位

⁴⁴⁾ 第Ⅱ/Ⅲ相試験と同一症例

機構は、本薬の長期投与時の安全性について、既承認効能・効果のうち本薬の長期投与がなされる再燃・再発を繰り返す逆流性食道炎の維持療法の臨床試験成績と比較し説明するよう求めたところ、申請者は以下のように説明した。

逆流性食道炎の維持療法に対する本薬の有効性及び安全性を検討した E3810-J081-161 試験（以下、「161 試験」）⁴⁵（投与期間 16～32 週間）及び E3810-J081-171 試験（以下、「171 試験」）⁴⁶（同 52～104 週間）と、今般実施した第Ⅱ/Ⅲ相試験（同 24 週間）及び長期投与試験（同 52～76 週間）を比較したところ、有害事象、副作用及び重篤な有害事象の発現割合に問題となるような差異は認められなかった。また、器官別大分類及び個々の有害事象についても、留意すべきと思われる特定の 카테고리や事象は認められなかった。

以上より、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有し、血栓・塞栓の形成抑制のために LDA を継続投与している患者に本薬を使用した際の安全性について、逆流性食道炎患者に対する長期投与時の安全性と比べ、明らかな差異は認められていないと考える。

機構は、提出された臨床試験成績において、本薬の長期投与により有害事象の発現割合が大きく上昇する傾向は認められていないことを確認した。また、長期投与試験において心血管系に関する重篤な有害事象が認められているものの、LDA の継続投与が必要となる基礎疾患の影響も考えられ、いずれも因果関係が否定されていることを考慮すると、既承認の適応において長期投与がなされる逆流性食道炎患者の安全性情報と比べて、臨床的に問題となる違いは認められていないと考える。

ただし、逆流性食道炎患者と LDA を継続投与している患者では、基礎疾患や併用薬等に差異があることから、本薬長期投与時の安全性について製造販売後調査等においてさらに情報収集する必要があると考える。

3) 高齢者について

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は高齢者が多く、第Ⅱ/Ⅲ相試験及び長期投与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 70 歳（35 歳，90 歳）であった。長期投与試験において、5mg 群又は 10mg 群のいずれかで 5.0% 以上に認められた有害事象の年齢層別の発現状況を表 14 に示した。

⁴⁵ 「平成 15 年 4 月 24 日 パリエット錠 10mg」の審査報告書参照

⁴⁶ 「平成 21 年 9 月 24 日 パリエット錠 10mg」の再審査報告書参照

<表 14 いずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象の年齢層別の発現状況（長期投与試験）>

	65 歳未満 (116 例)		65 歳以上 75 歳未満 (162 例)		75 歳以上 (127 例)	
	5mg 群 (61 例)	10mg 群 (55 例)	5mg 群 (80 例)	10mg 群 (82 例)	5mg 群 (60 例)	10mg 群 (67 例)
全有害事象	77.0% (47)	85.5% (47)	76.3% (61)	84.1% (69)	78.3% (47)	82.1% (55)
副作用	8.2% (5)	12.7% (7)	6.3% (5)	11.0% (9)	10.0% (6)	17.9% (12)
重篤な有害事象	9.8% (6)	5.5% (3)	20.0% (16)	11.0% (9)	18.3% (11)	26.9% (18)
投与中止に至った有害事象	6.6% (4)	1.8% (1)	8.8% (7)	4.9% (4)	8.3% (5)	19.4% (13)
個別の有害事象						
鼻咽頭炎	24.6% (15)	36.4% (20)	36.3% (29)	26.8% (22)	33.3% (20)	22.4% (15)
下痢	4.9% (3)	9.1% (5)	5.0% (4)	7.3% (6)	6.7% (4)	7.5% (5)
背部痛	4.9% (3)	5.5% (3)	10.0% (8)	3.7% (3)	5.0% (3)	10.4% (7)
上気道感染	4.9% (3)	10.9% (6)	3.8% (3)	3.7% (3)	6.7% (4)	1.5% (1)
挫傷	4.9% (3)	5.5% (3)	5.0% (4)	2.4% (2)	11.7% (7)	3.0% (2)
便秘	3.3% (2)	5.5% (3)	5.0% (4)	6.1% (5)	5.0% (3)	11.9% (8)
湿疹	1.6% (1)	5.5% (3)	5.0% (4)	6.1% (5)	1.7% (1)	6.0% (4)

発現割合 (例数)

いずれの本薬群でも重篤な有害事象は、65 歳以上では 65 歳未満に比べて発現割合が高い傾向が認められたが、全有害事象の発現割合では年齢による違いは認められず、個別の有害事象についても特定の傾向は認められなかった。高齢者については、現在の添付文書において慎重に投与するよう注意喚起がなされており、現在の注意喚起を継続することで、本申請の承認により新たに大きな問題が生じる可能性は低いと機構は考える。

4) 基礎疾患の影響について

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。長期投与試験において、5mg 群又は 10mg 群のいずれかで 5.0%以上に認められた有害事象の基礎疾患（虚血性心疾患及び虚血性脳血管障害）別の発現状況を表 15 に示した。

<表 15 いずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象の基礎疾患別の発現状況（長期投与試験）>

	虚血性心疾患				虚血性脳血管障害			
	あり (210 例)		なし (195 例)		あり (197 例)		なし (208 例)	
	5mg 群 (104 例)	10mg 群 (106 例)	5mg 群 (97 例)	10mg 群 (98 例)	5mg 群 (99 例)	10mg 群 (98 例)	5mg 群 (102 例)	10mg 群 (106 例)
全有害事象	78.8% (82)	83.0% (88)	75.3% (73)	84.7% (83)	74.7% (74)	83.7% (82)	79.4% (81)	84.0% (89)
副作用	8.7% (9)	13.2% (14)	7.2% (7)	14.3% (14)	6.1% (6)	16.3% (16)	9.8% (10)	11.3% (12)
重篤な有害事象	18.3% (19)	9.4% (10)	14.4% (14)	20.4% (20)	15.2% (15)	18.4% (18)	17.6% (18)	11.3% (12)
投与中止に至った有害事象	9.6% (10)	6.6% (7)	6.2% (6)	11.2% (11)	6.1% (6)	11.2% (11)	9.8% (10)	6.6% (7)
個別の有害事象								
鼻咽頭炎	38.5% (40)	26.4% (28)	24.7% (24)	29.6% (29)	25.3% (25)	30.6% (30)	38.2% (39)	25.5% (27)
背部痛	8.7% (9)	6.6% (7)	5.2% (5)	6.1% (6)	4.0% (4)	4.1% (4)	9.8% (10)	8.5% (9)
下痢	7.7% (8)	10.4% (11)	3.1% (3)	5.1% (5)	4.0% (4)	6.1% (6)	6.9% (7)	9.4% (10)
挫傷	7.7% (8)	0.0% (0)	6.2% (6)	7.1% (7)	7.1% (7)	6.1% (6)	6.9% (7)	0.9% (1)
湿疹	3.8% (4)	3.8% (4)	2.1% (2)	8.2% (8)	2.0% (2)	8.2% (8)	3.9% (4)	3.8% (4)
上気道感染	2.9% (3)	4.7% (5)	7.2% (7)	5.1% (5)	7.1% (7)	3.1% (3)	2.9% (3)	6.6% (7)
便秘	1.9% (2)	9.4% (10)	7.2% (7)	6.1% (6)	5.1% (5)	6.1% (6)	3.9% (4)	9.4% (10)

発現割合 (例数)

機構は、基礎疾患（虚血性心疾患及び虚血性脳血管障害）の有無別の有害事象発現状況に臨床的に問題となるような差異は認められないことを確認した。

5) 骨折について

第Ⅱ/Ⅲ相試験では骨折関連事象はテプレノン群では認められなかったものの、本薬 5mg 群で 4 例（「手骨折」2 例、「肋骨骨折」及び「脊椎圧迫骨折」各 1 例）、10mg 群で 1 例（「胸椎

骨折)に認められた。長期投与試験では骨折関連事象は、5mg 群で3例(継続群:「手骨折」1例、新規群:「大腿骨頸部骨折」及び「足骨折」各1例)、10mg 群で5例(継続群:「足関節部骨折」、「大腿骨頸部骨折」、「脊椎圧迫骨折」(2件)及び「下肢骨折」各1例、新規群:「鎖骨骨折」1例)に認められた。

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、本薬の投与対象には高齢者が多いことを踏まえ、本薬の長期投与と骨折リスク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説明した。

PPIと骨折リスクの関係については、PPI投与により胃酸分泌が抑制され胃内pHが上昇すると、カルシウムの吸収低下⁴⁷等を引き起こし、骨折リスクが上昇する可能性が指摘されている⁴⁸。米国食品医薬品局(FDA)はPPI使用に伴う骨折リスクに関する警告を2010年に発出し、それ以降のシステマティックレビューやメタアナリシスでは、PPIの使用が大腿骨頸部骨折と脊椎骨折のリスクを上昇させると報告されているが⁴⁹、手又は前腕骨折のリスク上昇との関係は明らかではない⁵⁰。また、システマティックレビューやメタアナリシスに使用された論文は疫学研究(大半が後ろ向きの観察研究)であり、交絡バイアス、選択バイアス等の影響が入り込みやすく、統計学的に患者背景の補正を行っているものの、結果の信頼性には限界があると考えられる。

本薬については、逆流性食道炎患者を対象とした161試験及び171試験と特定使用成績調査⁴⁶(投与期間6ヶ月～2年間)における骨折関連事象(総骨折)の発現割合は、0.4%～3.6%であった。また、長期投与試験における骨折関連事象の発現割合は、5mg群及び10mg群⁴³でそれぞれ3.5%及び2.9%であった。一方、本邦の大腿骨頸部骨折の全国調査(1997年)⁵¹によると、人口1万人当たりの発現状況は、60～69歳の男性5.1人及び女性9.1人、70～79歳の男性17.3人及び女性40.8人、80～89歳の男性57.4人及び女性147.8人であり、大腿骨頸部骨折だけでも高齢者(60歳～89歳)では0.05%～1.5%の頻度であった。逆流性食道炎患者を対象とした本薬の臨床試験及び特定使用成績調査、並びに長期投与試験における骨折関連事象の発現割合は、高齢者の一般的な骨折頻度と比べて決して高いものではなかった。

PPI投与と骨折との関係を調査した発症理論に関する研究や臨床データには、試験デザインやバイアスの補正方法に問題点があるものも含まれ、必ずしも両者の関係を強く示唆する状況には至っていない。さらに、PPIの投与対象は高齢者が多く、骨粗鬆症患者や閉経後の女性が含まれ、骨折リスクが元々高い集団であること、また、第II/III相試験及び長期投与試験を含む本薬の長期投与臨床試験や本薬の既承認効能・効果の製造販売後調査における骨折の発生頻度から、本薬投与と骨折との因果関係を明確に示す十分な根拠は得られていないと考える。

PPIの骨折リスクに対する注意喚起は既に添付文書の使用上の注意で行っており、また、本薬を含むPPIの投与と骨折リスクとの関係については、今後も引き続き情報収集する予定

⁴⁷ 酸性下で不溶性のカルシウム塩からカルシウムイオンが遊離するため、胃酸分泌を抑制すると消化管におけるカルシウム吸収が阻害される (N Engl J Med 317: 532-536, 1987)

⁴⁸ Am J Med 122: 896-903, 2009 等

⁴⁹ Bone 48: 768-776, 2011、Ann Fam Med 9: 257-267, 2011、Am J Med 124: 519-526, 2011 等

⁵⁰ Am J Gastroenterol 106: 1209-1218, 2011

⁵¹ J Bone Miner Metab 18: 126-131, 2000

である。

機構は、現時点において、本薬が骨折リスクを上昇させるか否かについて明確ではないと考える。ただし、LDA 投与時の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制を目的とする場合の本薬の投与期間は長期にわたること、投与対象には高齢者が多く含まれること、高齢者では骨粗鬆症等の骨関連疾患の合併が稀ではないことを考慮すると、骨折に関する有害事象の発現状況については製造販売後調査等においてさらに情報収集する必要があると考える。

6) クロピドグレルとの併用について

LDA 投与患者は基礎疾患として虚血性心疾患又は虚血性脳血管障害を有しており、LDA と共に抗血小板薬であるクロピドグレルも併用される可能性があり、類薬の OPZ ではクロピドグレルの抗血小板作用が低下する可能性が指摘されている。機構は、本薬とクロピドグレルとの相互作用に関する情報に基づいて、クロピドグレルとの併用時の対応について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように説明した。

クロピドグレルはプロドラッグであり、CYP2C19 等により活性代謝物に変換される。PPI の代謝経路は薬剤によって異なるが、主に CYP2C19 によって代謝を受けるため、両薬剤を併用した場合に CYP2C19 の競合的阻害によりクロピドグレルの活性代謝物の血中濃度が低下し、抗血小板作用が減弱することにより、临床上重大な心血管イベントの再発リスク上昇につながる可能性があると考えられている⁵²。一方、本薬の主要な代謝経路は非酵素的な還元反応であることから（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <審査の概略> 本薬とアスピリンとの相互作用について」の項参照）、CYP2C19 の競合的阻害の可能性は小さいと考えられる。

また、本薬の併用がクロピドグレルの血中濃度及び抗血小板作用に及ぼす影響を検討した報告⁵³や、クロピドグレルを使用している心疾患患者を対象に、本薬等の PPI の併用の有無による心血管イベント発現状況を検討した臨床研究の報告⁵⁴を中心に文献的考察を行った結果、両薬剤の併用によって臨床的に問題となる心血管イベントの発症リスクが増加する可能性は低いと考えられた。

第Ⅱ/Ⅲ相試験及び長期投与試験におけるクロピドグレル併用の有無別の有害事象発現状況は表 16 のとおりであった。長期投与試験の 5mg 群ではクロピドグレル併用ありで重篤な心血管イベントの発現割合が高い傾向が認められたが、10mg 群の併用ありでは重篤な心血管イベントは認められず、クロピドグレル併用との間に明らかな関係性はないと考えられた。

⁵² Am J Gastroenterol 105: 34-41, 2010

⁵³ Arch Cardiovasc Dis 106: 661-671, 2013

⁵⁴ Lancet 374: 989-997, 2009、Thromb Res 133: 599-605, 2014

<表 16 クロピドグレル併用の有無別の有害事象発現状況（第Ⅱ/Ⅲ相試験及び長期投与試験）>

	クロピドグレル併用		第Ⅱ/Ⅲ相試験			長期投与試験	
			テブレノン群 (158例)	5mg群 (156例)	10mg群 (157例)	5mg群 (201例)	10mg群 (204例)
全有害事象	あり	発現割合 (例数)	45.0% (9/20例)	78.6% (11/14例)	46.2% (6/13例)	80.0% (16/20例)	84.2% (16/19例)
	なし	発現割合 (例数)	61.6% (85/138例)	52.1% (74/142例)	59.0% (85/144例)	76.8% (139/181例)	83.8% (155/185例)
重篤な 心血管 イベント	あり	発現割合 (例数)	5.0% (1/20例)	7.1% (1/14例)	0.0% (0/13例)	30.0% (6/20例)	0.0% (0/19例)
		有害事象名	狭心症	狭心症	—	狭心症 ^{a)} 冠動脈再狭窄 ^{a)} 慢性心不全 一過性脳虚血発作	—
	なし	発現割合 (例数)	1.4% (2/138例)	0.0% (0/142例)	1.4% (2/144例)	2.8% (5/181例)	2.2% (4/185例)
		有害事象名	狭心症 塞栓性脳卒中	—	硬膜下血腫 頸動脈狭窄	急性心筋梗塞 狭心症 脳幹梗塞 脳梗塞 ラクナ梗塞	狭心症 硬膜下血腫 頸動脈狭窄 脳梗塞

a) 2例

また、本薬の海外臨床試験、国内製造販売後調査及び国内外自発報告について、心血管イベントに関する重篤な有害事象を評価した結果、クロピドグレル併用が非併用に比べて明らかに心血管イベントを増加させている徴候は認められなかった。

以上を踏まえると、現時点では、本薬とクロピドグレルの相互作用によりクロピドグレルの効果が減弱し、結果的に臨床的に問題となる心血管イベントが増加する危険性を明確に示す根拠はなく、新たな安全確保措置を講じる必要はないと考える。

ただし、本薬を含むPPIとクロピドグレルとの相互作用については、今後も引き続き情報収集する予定である。

機構は、以下のように考える。

現時点において、本薬とクロピドグレルを併用した場合にクロピドグレルの効果が減弱し心血管イベントが増加すると結論するだけの十分な情報はないことから、クロピドグレルとの併用について現時点では添付文書において具体的な注意喚起をする必要はないと考える。ただし、第Ⅱ/Ⅲ相試験及び長期投与試験でクロピドグレルを使用していた患者は限られていることから、本薬とクロピドグレルとの併用時における安全性等については製造販売後調査等においてさらに情報収集する必要があると考える。

(3) 効能・効果について

機構は、第Ⅱ/Ⅲ相試験において胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有し、LDAの長期投与が必要な患者に対する本薬の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制効果が示されたこと、当該試験の本薬群において臨床上問題となる上部消化管出血病変は認められなかったこと（「(1) 有効性について」の項参照）、第Ⅱ/Ⅲ相試験及び長期投与試験において本薬の安全性に大きな問題は認められなかったこと（「(2) 安全性について」の項参照）等から、本薬の効能・効果を「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」とすることは妥当と

考える。

(4) 用法・用量について

申請者は、第Ⅱ/Ⅲ相試験における本薬の用量として1日1回5mgと10mgを選択した理由、申請時用法・用量の設定根拠等について、以下のように説明している。

1) 第Ⅱ/Ⅲ相試験の本薬の用量として1日1回5mgと10mgを選択した理由

本薬の胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の治療に関する国内後期第Ⅱ相試験⁵⁵において、胃潰瘍に対する8週後の内視鏡的潰瘍治癒率は5mg/日群92.3% (48/52例)、10mg/日群96.8% (60/62例)及び20mg/日群98.1% (52/53例)、十二指腸潰瘍に対する6週後の内視鏡的潰瘍治癒率は5mg/日群98.2% (54/55例)、10mg/日群100% (55/55例)及び20mg/日群98.0% (50/51例)であり、胃潰瘍と十二指腸潰瘍のいずれについても、3群間で統計学的な有意差は認められなかった。また、ランソプラゾール(以下、「LPZ」)の非ステロイド性抗炎症薬(以下、「NSAID」)潰瘍予防に関する海外臨床試験では15mgと30mg⁵⁶の有効性に差はなかった⁵⁷。一方で、日本人健康成人を対象としたクロスオーバー試験において、胃内pH>4 holding time(中央値)は、本薬10mgで51%、LPZ15mg⁵⁸で34%であり、LPZ15mgに比べて、本薬10mgの薬力学的効果が高かった⁵⁹。したがって、LDA潰瘍の再発抑制に対する本薬の効果は、潰瘍治療に対する通常用量である10mgで頭打ちになる可能性が高く、倍量である20mgの有効性が10mgの有効性を大きく上回る可能性は小さいと考えられた。また、反対に5mgの用量でも十分な臨床効果を示す可能性も想定された。

以上より、第Ⅱ/Ⅲ相試験における本薬の用量として、10mgとその半量である5mgを選択した。

2) 第Ⅱ/Ⅲ相試験における5mg群と10mg群の有効性の比較計画について

第Ⅱ/Ⅲ相試験では、主要評価項目の解析には検定の多重性を調整するために閉手順を用い、10mg群とテプレノン群との比較を最初に行い、統計学的な有意差が認められた場合のみ5mg群とテプレノン群の比較を行う計画とした。一方、5mg群と10mg群の有効性の比較については事前に規定しておらず、統計学的検定を用いて両群を比較する計画はなかった。このような解析計画とした経緯は以下のとおりである。

第Ⅱ/Ⅲ相試験開始当時は、LDA潰瘍の再発抑制に対する本薬のエビデンスがなかったことから、LPZの国内臨床試験成績を参考にして症例数の設計を行った。症例数算出の際には10mgを用量の中心に据え、24週後における潰瘍再発率を4%と見積もった。また、E3810-J081-040試験(以下、「040試験」)(「(ii)臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略>健康成人を対象とした国内臨床薬理試験」の項参照)の結果、5mgの胃内pH>4 holding timeが10mgに比べて劣っていたことから、5mgの24週後における潰瘍再発率は、本

⁵⁵ Modern Physician 14: 38-68, 1994

⁵⁶ LPZ 15mg 及び 30mg は胃潰瘍、十二指腸潰瘍等における国内承認用量

⁵⁷ Arch Intern Med 162: 169-175, 2002

⁵⁸ LPZ 15mg は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における国内承認用量

⁵⁹ Clin Pharmacol Ther 79: 144-152, 2006

薬 10mg (4%) とテプレノン (17%) の間 (4~7%) になると仮定した。この仮定のもとでは、1 群あたり 150 例の症例数で 5mg とテプレノンの比較における検出力も 93%~72%を確保できることを試験開始前に確認していた。

以上のとおり、第Ⅱ/Ⅲ相試験は 10mg と対照薬であるテプレノンとの間に統計学的な有意差を検出することを基に立案した試験デザインであった。一方、5mg と 10mg の有効性に統計学的な有意差を見出すためには、類推した潰瘍再発率から算出した症例数は 1 群 1,000 例以上となり (10mg 4% vs. 5mg 7%、有意水準両側 5%、検出力 90%)、試験の実施可能性は極めて低いと判断されたことから、統計学的検定を用いて両群を比較する計画とはしなかった。

3) 第Ⅱ/Ⅲ相試験成績を踏まえた申請時用法・用量の設定根拠

第Ⅱ/Ⅲ相試験において 5mg と 10mg はともに有効性及び安全性が確認された。

5mg 群と 10mg 群の有効性比較については、テプレノン群に対する潰瘍再発のハザード比 (5mg 群 : 0.11、10mg 群 : 0.05)、潰瘍再発時期、再発した潰瘍の重症度、胃粘膜傷害の重症度等、両群の上部消化管粘膜傷害に対する発症抑制効果を総合的に判断すると 5mg 群に比べて 10mg 群の方が高い有効性を示す傾向が認められた。また、040 試験の結果から、5mg 群に比べて 10mg 群の胃酸分泌抑制効果は、CYP2C19 遺伝子型によらずより強力であった。

安全性については、両群とも LDA との併用に特段の問題がないことが確認され、また、テプレノン群と比較して両群の有害事象や副作用の発現割合及び発現事象の内訳に明らかな差異はなく、特有の事象も認められなかった。

このように、5mg は潰瘍再発抑制の最大効果を発揮していないという分析に加え、潰瘍再発例は 1 例でも少ない方が好ましいこと、潰瘍や出血性病変の発症は胃及び十二指腸粘膜傷害の悪化と密接につながっていることを考慮すると、LDA 服用者の長期にわたる疾患マネジメントにおいて、胃及び十二指腸粘膜傷害の発症抑制及び潰瘍再発の時期遅延と重症度の最小化に最も適切かつ有効であると示唆され、また安全性にも問題のない 10mg が当該適応の中心用量と考えた。ただし、5mg 群についても、10mg 群とともに第Ⅱ/Ⅲ相試験の主要目的を達成しており、また類薬である LPZ の試験成績とほぼ同様であることから、今回の申請にあたっては、両用量の設定が妥当であると判断した。なお、第Ⅱ/Ⅲ相試験及び長期投与試験の試験成績から本薬 10mg が推奨される患者について特定することは難しいが、日常診療では試験では除外していた NSAID やステロイド剤との併用や重篤な全身疾患の合併等、潰瘍再発リスク因子を複数有する患者が存在する実態を踏まえると、5mg で十分な効果を示すかは判断できないと考える。

機構は、以下のように考える。

第Ⅱ/Ⅲ相試験における本薬の用量を 5mg 及び 10mg と設定したことは理解でき、結果的に 5mg 群と 10mg 群のいずれもテプレノン群に対する有効性及び安全性が確認されている。ただし、第Ⅱ/Ⅲ相試験からは、10mg の有効性が 5mg より統計学的に優れることは確認されていないと考える。また、臨床的に重要である出血性胃潰瘍の発症抑制については現時点では 5mg 群と 10mg 群で明確な差は確認できなかった (「(1) 3) 上部消化管出血について」の項参照)。

安全性については、長期投与試験も含め、5mg と 10mg に臨床的に問題となる大きな差は認められないが、有害事象及び副作用の発現割合は 10mg の方がやや高い傾向が認められた（「(2) 安全性について」の項参照）。

本薬は LDA と共に服用されるが、LDA は生涯服用が必要な場合もあり、本薬も長期間の使用が想定されること、PPI の長期使用により骨折リスク等が高まる懸念があること、10mg は 5mg と比較して有効性が優れるかどうか明らかではないことを踏まえると、機構は、LDA を継続投与している患者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、本薬の中心用量を 5mg とすることが妥当と考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(5) 本薬の臨床的位置付けについて

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臨床的位置付けについて、第Ⅱ/Ⅲ相試験における対照薬をテプレノンと設定した経緯も含めて説明するよう求めたところ、申請者は以下のように説明した。

第Ⅱ/Ⅲ相試験実施計画の立案時、すでに国内の 2 つのガイドライン⁶⁰では LDA 服用者の潰瘍再発抑制に対し PPI 投与が推奨されていた。また、LPZ が「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」の適応を取得していた。当該状況を踏まえ、対照薬として LPZ を設定することを検討したが、LPZ を対照薬として本薬の有効性を確認するためには 1 群 1,000 例を超える症例数の規模での非劣性試験を実施する必要があったことから、対照薬に LPZ を設定することは実現困難と考えた。一方、当時、国内臨床現場では LDA による潰瘍の予防効果を期待して防御因子増強薬が汎用されている状況にあったため、胃潰瘍の適応を持つテプレノンを対照薬として選定した。

本薬の臨床的位置付けについて検討するため、本薬、LPZ 及び EPZ の第Ⅱ/Ⅲ相又は第Ⅲ相試験⁶¹について、試験デザイン、被験者背景及び試験成績を比較した。3 つの試験は対象患者が「胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有し、血栓・塞栓の形成抑制のために LDA を継続投与している患者」という点で同一であり、また、対照群は少なくとも防御因子増強薬を服用していた点で共通していた⁶²。被験者背景のうち潰瘍再発のリスク因子と考えられる年齢（平均）や *H. pylori* 陽性率は概ね一致しており、得られた潰瘍再発率も同じ投与時期で比較するとほぼ同程度の成績を示していた。したがって、本薬と LPZ 及び EPZ を直接比較した臨床試験成績は存在しないものの、本薬と LPZ 及び EPZ の臨床上的有用性はほぼ同等と考えられた。

よって、本薬は LPZ 及び EPZ と同じ臨床的位置付けにあり、LDA を服用中でかつ潰瘍の既往歴を有する患者の潰瘍再発を抑制するための選択肢の一つになり得ると考える。

機構は、本来であれば第Ⅱ/Ⅲ相試験において LPZ を対照薬に設定し、本薬の有効性を直接

⁶⁰ 「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、じほう、2007 年）及び「消化性潰瘍診療ガイドライン」（日本消化器病学会編、南江堂、2009 年）

⁶¹ 「平成 22 年 4 月 6 日 タケブロンカプセル 15、同 OD 錠 15」及び「平成 24 年 5 月 15 日 ネキシウムカプセル 10mg、同カプセル 20mg」の審査報告書参照

⁶² ランソプラゾールの第Ⅲ相試験の対照は防御因子増強薬であるゲファルナートであった。また、EPZ の第Ⅲ相試験の対照はプラセボであったが、全例でゲファルナートを併用することとされた

比較することが適切であると考え、臨床試験の実施可能性を考慮すると、テブレノンを対照薬と設定したことはやむを得ないと考える。本薬の臨床的位置付けについては、申請者の考察を踏まえると、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。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、表 17 に示す特定使用成績調査を実施すると説明している。

<表 17 特定使用成績調査の実実施計画骨子 (案) >

目的	LDA を継続投与中の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有する患者に対し、本薬を長期併用投与した際の安全性及び有効性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	血栓・塞栓形成の抑制等のため、LDA (1 日 1 回 81~324mg) を継続投与中で、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有し、その再発抑制のために本薬の長期投与を必要とする患者 ただし、本薬投与開始時に胃潰瘍、十二指腸潰瘍又は活動性の上部消化管出血を有する患者は除く
目標症例数	1,400 例
予定施設数	約 500 施設
調査期間	調査期間 3 年間 (登録期間: 2 年間)
観察期間	52 週間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景 (性別、年齢、LDA 投与目的疾患、合併症、既往歴、<i>H. pylori</i> 感染の有無、CYP2C19 遺伝子多型等) 本薬の投与状況 (1 回投与量、投与期間、服薬状況) LDA の投与状況 (薬剤名、1 日投与量、投与期間) クロピドグレルの投与状況 (併用の有無、1 日投与量、投与期間、心血管系又は脳血管系イベントの有無) LDA 以外の NSAID、クロピドグレル以外の抗血小板薬・抗凝固薬・血栓溶解薬、その他の併用薬剤の投与状況 (薬剤名、投与経路、使用理由等) 有害事象 (発現日、重篤度、処置、転帰、本薬との因果関係等) 臨床検査 (血液学的検査、生化学的検査) 内視鏡検査所見 自覚症状

機構は、申請者が提示した特定使用成績調査の実実施計画骨子 (案) に大きな問題はないと考えるが、骨折の発現状況については詳細に情報収集する必要があると考える。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。

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、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。

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、5.3.5.2.1) 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、本薬の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、用法・用量及び製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考える。

専門協議の議論を踏まえて用法・用量等に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 26 年 10 月 9 日

I. 申請品目

[販 売 名]	パリエット錠 5mg、同錠 10mg
[一 般 名]	ラベプラゾールナトリウム
[申 請 者 名]	エーザイ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 11 月 28 日

II. 審査内容

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

(1) 有効性について

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（以下、「LDA」）の長期投与が必要な患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験において、主要評価項目である、中央判定の最大の解析対象集団（以下、「FAS」）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の累積再発率」は、テプレノン群と比較してラベプラゾールナトリウム（以下、「本薬」）5mg 群及び 10mg 群で統計学的に有意に低かった。また、第Ⅱ/Ⅲ相試験と当該試験を終了した患者を対象とした長期投与試験の併合解析では、本薬 5mg 群及び 10mg 群のいずれも、長期間の投与において、中央判定 FAS 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の累積再発率」が上昇する傾向は認められなかった。

以上の結果等から、機構は、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有し、血栓・塞栓の形成抑制のために LDA を継続投与している患者に対する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た。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(2) 安全性について

機構は、第Ⅱ/Ⅲ相試験及び長期投与試験成績等について検討した結果、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有し、血栓・塞栓の形成抑制のために LDA を継続投与している患者に対する本薬の安全性について、現時点で大きな問題は認められないと考えた。ただし、本薬長期投与時の安全性、骨折に関する有害事象の発現状況、本薬とクロピドグレルとの併用時における安全性等については、製造販売後調査等においてさらに情報収集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た。

(3) 効能・効果について

機構は、有効性及び安全性の検討結果から、本薬の効能・効果を「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」とすることは妥当と考えた。また、本薬の投与対象は胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有し、血栓・塞栓の形成抑制のために LDA を継続投与している患者であることから、添付文書においてその旨を注意喚起することが適切と考えた。

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、申請者案どおり、本薬の【効能・効果】及び<効能・効果に関連する使用上の注意>を以下のとおり設定することは差し支えないと判断した。

【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>

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の場合

血栓・塞栓の形成抑制のために低用量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。

(追加部分のみ)

(4) 用法・用量について

第Ⅱ/Ⅲ相試験では、本薬 5mg 群及び 10mg 群のいずれにおいてもテプレノン群に対する有効性が確認されたが、10mg 群の有効性が 5mg 群より統計学的に優れることは確認されず、臨床的に重要な出血性胃潰瘍の発症抑制についても 5mg 群と 10mg 群で明確な差は確認できなかった。安全性については、長期投与試験を含め、5mg 群と 10mg 群に臨床的に問題となる大きな差は認められないが、有害事象及び副作用の発現割合は 10mg 群の方がやや高い傾向が認められた。

第Ⅱ/Ⅲ相試験では本薬 5mg 群と 10mg 群の有効性は同程度であったこと、本薬は LDA と共に服用されるが、LDA は生涯服用が必要な場合もあり、本薬も長期間の使用が想定されること、LDA の投与対象は高齢者が多く、プロトンポンプ阻害剤（以下、「PPI」）の長期使用により骨折リスク等が高まる懸念があることから、機構は、LDA を継続投与している患者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、本薬の中心用量は 1 日 1 回 5mg とすることが妥当と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から概ね支持され、以下のような意見が出された。

- 5mg では効果不十分な場合には、国内臨床薬理試験における胃内 pH>4 holding time の結果から 5mg よりも高い胃酸分泌抑制効果が期待される 10mg（「審査報告 (1) II.3. (ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）を使用可能とすることが適切であると考える

機構は、上記の議論と、逆流性食道炎等で広く使用実績のある 10mg にこれまで安全性上特段の問題が生じていないこと等も踏まえ、「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」の効能・効果に対する【用法・用量】について、以下のように整備するよう申請者に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】

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 5mg を 1 日 1 回経口投与するが、効果不十分の場合は 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与することができる。

(5) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、申請者が提示した特定使用成績調査の実施計画骨子（案）に大きな問題はないが、骨折の発現状況については詳細に情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から概ね支持されたが、以下のような意見が出された。

- 本薬による併用薬への影響について、クロピドグレルと同様に LDA の効果減弱についても確認することが望ましいことから、製造販売後調査において、心血管系又は脳血管系イベントの発現状況についてはクロピドグレル併用の有無に関わらず情報収集することが適切である

機構は、上記の議論を踏まえ、医薬品リスク管理計画（案）を検討するよう申請者に求めた。申請者より、表 18 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、表 19 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動、並びに表 20 に示す特定使用成績調査計画骨子（案）が提出されたため、機構はこれを了承した。

＜表 18 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項＞

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ ショック、アナフィラキシー ・ 血液障害 ・ 肝機能障害 ・ 間質性肺炎 ・ 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群等の重篤な皮膚障害 ・ 急性腎不全、間質性腎炎 ・ 低ナトリウム血症 ・ 横紋筋融解症 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 視力障害 ・ 錯乱状態 ・ 胃痛 ・ 骨折 ・ クロストリジウム・ディフィシルによる胃腸感染 ・ 肺炎 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ LDA との長期併用投与時の有効性 		

＜表 19 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要（効能追加のみ）＞

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査による情報提供

＜表 20 特定使用成績調査の実施計画書骨子（案）＞

目的	LDAを継続投与中の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有する患者に対し、本薬を長期併用投与した際の安全性及び有効性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	血栓・塞栓形成の抑制等のため、LDA（1日1回81～324mg）を継続投与中で、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有し、その再発抑制のために本薬の長期投与を必要とする患者 ただし、本薬投与開始時に胃潰瘍、十二指腸潰瘍又は活動性の上部消化管出血を有する患者は除く
目標症例数	1,400例
予定施設数	約500施設
調査期間	調査期間3年間（登録期間：2年間）
観察期間	52週間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景（性別、年齢、LDA投与目的疾患、合併症、既往歴、ヘリコバクター・ピロリ感染の有無、CYP2C19遺伝子多型等） ・ 本薬の投与状況（1回投与量、投与期間、服薬状況） ・ LDAの投与状況（薬剤名、1日投与量、投与期間） ・ クロピドグレルの投与状況（併用の有無、1日投与量、投与期間） ・ LDA以外の非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、クロピドグレル以外の抗血小板薬・抗凝固薬・血栓溶解薬、その他の併用薬剤の投与状況（薬剤名、投与経路、使用理由等） ・ 有害事象（発現日、重篤度、処置、転帰、本薬との因果関係等） ・ 心血管系又は脳血管系イベントの有無 ・ 臨床検査（血液学的検査、生化学的検査） ・ 内視鏡検査所見 ・ 自覚症状

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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。なお、本申請は、既承認の効能・効果とは異質の効能・効果を追加する新効能・新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る再審査期間は4年間と設定することが適切と判断する。また、パリエット錠5mgは、パリエット錠10mgと同様に、原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬に該当せず、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。

[効能・効果] 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群、非びらん性胃食道逆流症、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、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

（下線部追加）

[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、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mgを1日1回経口投与するが、病状により1回20mgを1日1回経口投与することができる。なお、通常、胃潰瘍、吻合部潰瘍では8週間まで、十二指腸潰瘍では6週間までの投与とする。

逆流性食道炎

逆流性食道炎の治療においては、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10mgを1日1回経口投与するが、病状により1回20mgを1日

1 回経口投与することができる。なお、通常、8 週間までの投与とする。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な場合、1 回 10mg 又は 1 回 20mg を 1 日 2 回、さらに 8 週間経口投与することができる。ただし、1 回 20mg 1 日 2 回投与は重度の粘膜傷害を有する場合に限る。

再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与する。

非びらん性胃食道逆流症

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

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、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 5mg を 1 日 1 回経口投与するが、効果不十分な場合は 1 回 10mg を 1 日 1 回経口投与することができる。

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750mg (力価) 及びクラリスロマイシンとして 1 回 200mg (力価) の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。

なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg (力価) 1 日 2 回を上限とする。

プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの 3 剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10mg、アモキシシリン水和物として 1 回 750mg (力価) 及びメトロニダゾールとして 1 回 250mg の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。