

付録 2.7.4-2 被験者の人口統計学的特性（安全性解析対象集団）（309 試験）（続き）

Category	RPZ 5 mg/day (N=201)	RPZ 10 mg/day (N=204)	Combined Total (N=405)
Feeling of Abdominal Fullness, n (%)			
No	195 (97.0)	190 (93.1)	385 (95.1)
Mild	4 (2.0)	12 (5.9)	16 (4.0)
Moderate	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.7)
Severe	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
Missing	0	0	0
Heartburn, n (%)			
No	191 (95.0)	185 (90.7)	376 (92.8)
Mild	10 (5.0)	17 (8.3)	27 (6.7)
Moderate	0 (0.0)	2 (1.0)	2 (0.5)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0	0	0
Nausea/Queasy, n (%)			
No	198 (98.5)	202 (99.0)	400 (98.8)
Mild	3 (1.5)	1 (0.5)	4 (1.0)
Moderate	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0	0	0
CYP2C19, n (%)			
homo EM	65 (32.3)	79 (38.7)	144 (35.6)
hetero EM	104 (51.7)	90 (44.1)	194 (47.9)
PM	32 (15.9)	35 (17.2)	67 (16.5)
Missing	0	0	0

Percentages are based on the total number of subjects with non-missing values in relevant treatment group.

RPZ 長期継続投与群については 308 試験の調査結果に基づき、RPZ 新規投与群については 309 試験の調査結果に基づく。ただし、Any Complications, Diagnostic Test of *H. pylori* (IgG Antibody), *H. pylori* Eradication Therapy History, Primary Disease, Medical History of Upper Gastrointestinal Bleeding, Medical History of Reflux Esophagitis, Medical History of Ulcer (I), (II), and (III), Prior Medications, Duration of Administration Low-Dose Aspirin (years) 及び CYP2C19 は、RPZ 長期継続投与群、RPZ 新規投与群のいずれの群においても 308 試験の調査結果に基づく。また、Antiplatelet Drug or Anticoagulant Drug は、RPZ 長期継続投与群については 308 試験中及び 309 試験中の併用状況に基づき、RPZ 新規投与群については 309 試験の併用状況に基づく。

a: Age is calculated at Date of Informed Consent.

b: Daily Dose of Low-Dose Aspirin using when starting to administer the RPZ.

(添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.1.3.1 を引用)

2.7.5 参考文献

1. Nishino M, Sugimoto M, Kodaira C, Yamade M, Shirai N, Ikuma M, et al. Relationship between low-dose aspirin-induced gastric mucosal injury and intragastric pH in healthy volunteers. *Dig Dis Sci*. 2010;55(6):1627-36. (5.4.2.5.27 項)
2. Miner Jr P, Katz PO, Chen Y, Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(12):2616-20. (5.4.2.5.39 項)
3. 「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン (2009 年改訂版)」循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2008 年度合同研究班報告) 2011/12/21 更新版 (5.4.2.7.1 項)
4. 「心筋梗塞二次予防に関するガイドライン (2011 年改訂版)」循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2010 年度合同研究班報告) 2013/4/25 更新版 (5.4.2.7.2 項)
5. 脳卒中治療ガイドライン (2009) (5.4.2.7.3 項)
6. Würtz M, Grove EL. Combining aspirin and proton pump inhibitors: for whom the warning bell tolls? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012;8(9):1051-55. (5.4.2.7.4 項)
7. Sung JJY, Lau JYW, Ching JYL, Wu JCY, Lee YT, Chiu PWY, et al. Continuation of low-dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;152(1):1-9. (5.4.2.7.5 項)
8. Steg PG, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Atar D, Badimon L, et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2011;32(15):1854-64. (5.4.2.7.6 項)
9. Gilard M, Arnaud B, Cornily J-C, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: The randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(3):256-60. (5.4.2.7.7 項)
10. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA*. 2009;301(9):937-44. (5.4.2.7.8 項)
11. Charlot M, Grove EL, Hansen PR, Olesen JB, Ahlehoff O, Selmer C, et al. Proton pump inhibitor use and risk of adverse cardiovascular events in aspirin treated patients with first time myocardial infarction: nationwide propensity score matched study. *Br Med J*. 2011;342:d2690. (5.4.2.5.47 項)
12. Würtz M, Grove EL, Kristensen SD, Hvas A-M. The antiplatelet effect of aspirin is reduced by proton pump inhibitors in patients with coronary artery disease. *Heart*. 2010;96(5):368-71. (5.4.2.5.48 項)
13. Adamopoulos AB, Sakizlis GN, Nasothimiou EG, Anastasopoulou I, Anastasakou E, Kotsi P, et al. Do proton pump inhibitors attenuate the effect of aspirin on platelet aggregation? A randomized crossover study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2009;54(2):163-8. (5.4.2.7.9 項)
14. Dupont I, Berthou F, Bodenez P, Bardou L, Guirriec C, Stephan N, et al. Involvement of cytochromes P-450 2E1 and 3A4 in the 5-hydroxylation of salicylate in humans. *Drug Metab Dispos*. 1999;27(3):322-6. (5.4.2.5.40 項)
15. Yasuda S, Horai Y, Tomono Y, Nakai H, Yamato C, Manabe K, et al. Comparison of the kinetic disposition and metabolism of E3810, a new proton pump inhibitor, and omeprazole in relation to *S*-mephenytoin 4'-hydroxylation status. *Clin Pharmacol Ther*. 1995;58(2):143-54. (5.4.2.5.41 項)
16. Vandenbranden M, Ring BJ, Binkley SN, Wrighton SA. Interaction of human liver cytochromes P450 *in vitro* with LY307640, a gastric proton pump inhibitor. *Pharmacogenetics*. 1996;6(1):81-91. (5.4.2.5.42 項)
17. Iñarra P, Esteva F, Cornudella R, Lanás A. Omeprazole does not interfere with the antiplatelet effect of low-dose aspirin in man. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35(3):242-6. (5.4.2.7.10 項)
18. Niazi M, Andersson T, Naucler E, Sundin M, Næsdal J. Evaluation of the pharmacokinetic interaction between esomeprazole (40 mg) and acetylsalicylic acid (325 mg) in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2009;47(9):564-9. (5.4.2.7.11 項)
19. Bardou M, Barkun AN, Hamza S, Le Ray I, Goirand F. Pharmacokinetic and clinical evaluation of

- esomeprazole and ASA for the prevention of gastroduodenal ulcers in cardiovascular patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012;8(9):1199-208. (5.4.2.7.12 項)
20. Nagata Y, Inomata J, Kinoshita M, Kurokawa K, Aburadani I, Maruyama M, et al. Impact of proton pump inhibitors or famotidine on the antiplatelet actions during dual-antiplatelet therapy in Japanese patients. *Cardiovasc Interv Ther*. 2013;28(1):22-9. (5.4.2.5.43 項)
21. Uotani T, Sugimoto M, Nishino M, Kodaira C, Yamade M, Sahara S, et al. Ability of rabeprazole to prevent gastric mucosal damage from clopidogrel and low doses of aspirin depends on CYP2C19 genotype. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(8):879-85. (5.4.2.5.44 項)
22. Andersson T, Morrison D, Nagy P, Pisupati J, Schettler J, Warner TD. Evaluation of the pharmacodynamics of acetylsalicylic acid 81 mg with or without esomeprazole 20 mg in healthy volunteers. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012;12(4):217-24. (5.4.2.7.13 項)
23. Yasu T, Ikee R, Miyasaka Y, Chubachi H, Saito S. Efficacy and safety of concomitant use of rabeprazole during dual-antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin after drug-eluting stent implantation: A retrospective cohort study. *Yakugaku Zasshi*. 2010;130(12):1743-50. (5.4.2.5.45 項)
24. Hsiao F-Y, Mullins CD, Wen Y-W, Huang W-F, Chen P-F, Tsai Y-W. Relationship between cardiovascular outcomes and proton pump inhibitor use in patients receiving dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *Pharmacoepidemiol Drug Safety*. 2011;20(10):1043-9. (5.4.2.5.46 項)
25. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet*. 2009;374(9694):989-97. (5.4.2.7.14 項)
26. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanos A, Schnitzer TJ, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *New Engl J Med*. 2010;363(20):1909-17. (5.4.2.7.15 項)
27. Douglas II, Evans SJW, Hingorani AD, Grosso AM, Timmis A, Hemingway H, et al. Clopidogrel and interaction with proton pump inhibitors: comparison between cohort and within person study designs. *Br Med J*. 2012;345:e4388. (5.4.2.7.16 項)
28. Kubota T, Chiba K, Ishizaki T. Genotyping of S-mephenytoin 4'-hydroxylation in an extended Japanese population. *Clin Pharmacol Ther*. 1996;60(6):661-6. (5.4.2.5.54 項)
29. 岡崎和一. 第 3 章消化性潰瘍の診断 内視鏡所見. 最新医学別冊 新しい診断と治療の ABC6 消化性潰瘍 消化器 1 (編集浅香正博): 最新医学社;2002:87-94. (5.4.2.7.17 項)
30. 長屋匡信, 赤松泰次. 消化管出血に対するストラテジー. 臨床消化器内科. 2009;24(8):1093-100. (5.4.2.7.18 項)
31. Lanza FL, Royer GL Jr, Nelson RS, Chen TT, Seckman CE, Rack MF. A comparative endoscopic evaluation of the damaging effects of nonsteroidal anti-inflammatory agents on the gastric and duodenal mucosa. *Am J Gastroenterol*. 1981;75(1):17-21. (5.4.2.7.19 項)
32. Lanza F, Peace K, Gustitus L, Rack MF, Dickson B. A blinded endoscopic comparative study of misoprostol versus sucralfate and placebo in the prevention of aspirin-induced gastric and duodenal ulceration. *Am J Gastroenterol*. 1988;83(2):143-6. (5.4.2.7.20 項)
33. 星原芳雄. 逆流性食道炎—新しい視点—逆流性食道炎の診断 (内視鏡). 消化器セミナー72. へるす出版. 1998(9):83-94. (5.4.2.7.21 項)
34. Lanos A, Scheiman J. Low-dose aspirin and upper gastrointestinal damage: epidemiology, prevention and treatment. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(1):163-73. (5.4.2.5.18 項)
35. Sugano K, Matsumoto Y, Itabashi T, Abe S, Sakaki N, Ashida K, et al. Lansoprazole for secondary prevention of gastric or duodenal ulcers associated with long-term low-dose aspirin therapy: results of a prospective, multicenter, double-blind, randomized, double-dummy, active-controlled trial. *J Gastroenterol*. 2011;46(6):724-35. (5.4.2.5.35 項)

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ	3
2.7.6.1 健康成人男性を対象とした臨床薬理試験 (040 試験)	4
2.7.6.2 低用量アスピリン投与中かつ胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有する患者を対象とした第 2/3 相試験 (308 試験)	21
2.7.6.3 低用量アスピリン投与中かつ 308 試験の 24 週後内視鏡検査にて潰瘍非再発が確認された患者を対象とした長期投与試験 (309 試験)	87
2.7.6 個々の試験のまとめ (付表)	173

個々の試験のまとめの略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
AIDS	acquired Immune deficiency syndrome	後天性免疫不全症候群
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BMI	body mass index	体格指数
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	clearance following extravascular (eg. oral) administration	経口クリアランス
C _{max}	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{min}	minimum observed plasma concentration	最低血漿中濃度
CTD	Common Technical Document	国際共通化資料
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
EM	extensive metabolizer	代謝能が正常である人（代謝能が高い人又は中間型である人）
EMR	endoscopic mucosal resection	内視鏡的粘膜切除術
ESD	endoscopic submucosal dissection	内視鏡的粘膜下層剥離術
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
F-T ₃	free triiodothyronine	遊離型トリヨードサイロニン, 遊離型トリヨードチロニン
F-T ₄	free thyroxine	遊離型サイロキシン, 遊離型チロキシン
HBs 抗原	hepatitis B virus surface antigen	B 型肝炎ウイルス表面抗原
HCV 抗体	hepatitis C virus antibody	C 型肝炎ウイルス抗体
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	ヘリコバクター・ピロリ
ICH	International Conference on Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
LC/MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRT	mean residence time	平均滞留時間
NC	not calculated	算出不能
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症剤
pH	negative logarithm of the hydrogen ion concentration	—
PM	poor metabolizer	代謝能が欠損している人又は著しく低下している人
PPI	proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害剤
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
RPZ	rabeprazole sodium	ラベプラゾールナトリウム
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
t _{max}	time at which the highest drug concentration occurs	最高血漿中濃度到達時間
TSH	thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
t _{1/2}	terminal phase half-life	最終消失半減期
V _{zF}	volume of distribution at terminal phase	最終消失相の分布容積

パリエット錠 5 mg, 同錠 10 mg

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6 個々の試験のまとめ

臨床試験一覧表

治験の種類	治験実施計画書 番号	治験報告書を 添付した場所	治験の目的	治験デザイン及び 対照の種類	治験薬 投与量, 投与方法, 投与経路	被験者数 (登録例)	対象被験者	投与期間	治験の進行状況 報告書の種類
臨床薬理試験 (040 試験) 【評価資料】	E3810-J081-040	5.3.4.1.1	薬力学, 薬物動態	単施設 無作為化 オープン 4 剤 4 期クロスオ ーバー試験 対照薬なし	RPZ 5 mg 1 日 1 回 RPZ 10 mg 1 日 1 回 RPZ 20 mg 1 日 1 回 RPZ 40 mg 1 日 1 回 経口投与	24 例	健康成人男性	5 日間	完了 完全な報告書
第 2/3 相試験 (308 試験) 【評価資料】	E3810-J081-308	5.3.5.1.1	有効性, 安全性	多施設共同 無作為化 並行群間 二重盲検比較試験 テプレノン対照	RPZ 5 mg 1 日 1 回 RPZ 10 mg 1 日 1 回 テプレノン 50 mg 1 日 3 回 経口投与	472 例	低用量アスピリン投 与中かつ胃潰瘍又は 十二指腸潰瘍の既往 歴を有する患者	24 週間	完了 完全な報告書
第 2/3 相試験 (309 試験) 【評価資料】	E3810-J081-309	5.3.5.2.1	有効性, 安全性	多施設共同 無作為化 オープン ^a 並行群間試験 対照薬なし	RPZ 5 mg 1 日 1 回 RPZ 10 mg 1 日 1 回 経口投与	328 例	低用量アスピリン投 与中かつ 308 試験の 24 週後内視鏡検査 にて潰瘍非再発が確 認された患者	28~52 週間	完了 完全な報告書

RPZ = ラベプラゾールナトリウム

a: 308 試験の開鍵前までは二重盲検期間, 308 試験の開鍵後は非盲検期間としたが, 非盲検期間移行後においても, 治験依頼者側担当者以外の治験関係者に対して, 治療群の情報は開示しないこととした。なお, 308 試験にてテプレノン群であった患者群は 309 試験において二重盲検を維持したまま, 試験を実施した。

2.7.6.1 健康成人男性を対象とした臨床薬理試験 (040 試験)

..... (添付資料 5.3.4.1.1)

2.7.6.1.1 試験方法

本試験の試験方法の概略を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1 試験方法の概略 (040 試験)

項 目	内 容																													
治験実施計画番号	E3810-J081-040																													
治験の標題	日本人健康成人男性を対象とした E3810 の臨床薬理試験																													
目的	日本人健康成人男性を対象として、ラベプラゾールナトリウム（RPZ）5、10、20、40 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した際の RPZ が胃酸分泌に及ぼす影響並びに薬物動態について検討する。																													
治験デザイン	本治験は、対照を設けず、4 用量の被験薬（RPZ 5、10、20、40 mg）を用いる単施設、非盲検、無作為化、4 剤 4 期クロスオーバー試験とした。RPZ の代謝には、肝薬物代謝酵素チトクローム P450 2C19（CYP2C19）が関与しているため、CYP2C19 遺伝子型 homo EM（Extensive metabolizer；代謝能が正常である人）、hetero EM、PM（Poor metabolizer；代謝能が欠損している人又は著しく低下している人）の被験者を対象とした。4 剤 4 期のクロスオーバー法を用い、被験者を以下の表に示す A～D 群に 6 例ずつ（各群に CYP2C19 遺伝子型 homo EM、hetero EM 及び PM の者が各 2 例）無作為に割り付けた。 <table><tr><th rowspan="2">群</th><th colspan="4">試験期^a</th></tr><tr><th>I 期 (5 日間投与)</th><th>II 期 (5 日間投与)</th><th>III 期 (5 日間投与)</th><th>IV 期 (5 日間投与)</th></tr><tr><td>A</td><td>5 mg 錠 1 錠 (5 mg)</td><td>10 mg 錠 1 錠 (10 mg)</td><td>20 mg 錠 1 錠 (20 mg)</td><td>20 mg 錠 2 錠 (40 mg)</td></tr><tr><td>B</td><td>10 mg 錠 1 錠 (10 mg)</td><td>20 mg 錠 1 錠 (20 mg)</td><td>20 mg 錠 2 錠 (40 mg)</td><td>5 mg 錠 1 錠 (5 mg)</td></tr><tr><td>C</td><td>20 mg 錠 1 錠 (20 mg)</td><td>20 mg 錠 2 錠 (40 mg)</td><td>5 mg 錠 1 錠 (5 mg)</td><td>10 mg 錠 1 錠 (10 mg)</td></tr><tr><td>D</td><td>20 mg 錠 2 錠 (40 mg)</td><td>5 mg 錠 1 錠 (5 mg)</td><td>10 mg 錠 1 錠 (10 mg)</td><td>20 mg 錠 1 錠 (20 mg)</td></tr></table> a: 各試験期の間隔（休薬期間）は、中 6 日以上とした（II、III、IV 期投与開始日は各々 I、II、III 期治験薬投与終了 7 日後以降とした）。24 時間胃内 pH モニタリング検査は I 期の投与開始前及び各試験期の投与第 5 日目に実施した。	群	試験期 ^a				I 期 (5 日間投与)	II 期 (5 日間投与)	III 期 (5 日間投与)	IV 期 (5 日間投与)	A	5 mg 錠 1 錠 (5 mg)	10 mg 錠 1 錠 (10 mg)	20 mg 錠 1 錠 (20 mg)	20 mg 錠 2 錠 (40 mg)	B	10 mg 錠 1 錠 (10 mg)	20 mg 錠 1 錠 (20 mg)	20 mg 錠 2 錠 (40 mg)	5 mg 錠 1 錠 (5 mg)	C	20 mg 錠 1 錠 (20 mg)	20 mg 錠 2 錠 (40 mg)	5 mg 錠 1 錠 (5 mg)	10 mg 錠 1 錠 (10 mg)	D	20 mg 錠 2 錠 (40 mg)	5 mg 錠 1 錠 (5 mg)	10 mg 錠 1 錠 (10 mg)	20 mg 錠 1 錠 (20 mg)
群	試験期 ^a																													
	I 期 (5 日間投与)	II 期 (5 日間投与)	III 期 (5 日間投与)	IV 期 (5 日間投与)																										
A	5 mg 錠 1 錠 (5 mg)	10 mg 錠 1 錠 (10 mg)	20 mg 錠 1 錠 (20 mg)	20 mg 錠 2 錠 (40 mg)																										
B	10 mg 錠 1 錠 (10 mg)	20 mg 錠 1 錠 (20 mg)	20 mg 錠 2 錠 (40 mg)	5 mg 錠 1 錠 (5 mg)																										
C	20 mg 錠 1 錠 (20 mg)	20 mg 錠 2 錠 (40 mg)	5 mg 錠 1 錠 (5 mg)	10 mg 錠 1 錠 (10 mg)																										
D	20 mg 錠 2 錠 (40 mg)	5 mg 錠 1 錠 (5 mg)	10 mg 錠 1 錠 (10 mg)	20 mg 錠 1 錠 (20 mg)																										
対象	日本人健康成人男性																													
選択基準	(1)スクリーニング開始前、本治験の目的及び内容について十分に説明を受け、自由意思により本治験参加に文書で同意した者 (2)日本人健康成人男性 (3)文書同意取得日の年齢が 20 歳以上 40 歳未満の者 (4)CYP2C19 遺伝子型が判明している者 (5)<i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) 陰性の者 (6)スクリーニング時の Body Mass Index (BMI) ^{注)}が 18.5 kg/m² 以上 25.0 kg/m² 未満の者 注) BMI (kg/m²) = 体重 (kg) ÷ [身長 (m) × 身長 (m)] (7)I 期入院前 4 週間以内にスクリーニングを受け、治験責任医師又は治験																													

	分担医師により被験者として適格と判断された者
除外基準	(1)薬物又は食物のアレルギーあるいは臨床上問題となるアレルギー（例えば慢性的な喘息・蕁麻疹等）の現病又は既往を有する者 (2)スクリーニング時又は各試験期の入院前 4 週間以内に消化管、肝臓、腎臓、呼吸器、内分泌、血液系、神経系、精神系、心脈管系の疾患、先天性代謝異常症等、薬物の評価に影響を及ぼす可能性のある疾病を有する者 (3)薬物動態に影響を与えるような消化管等の外科的治療歴（例えば肝、腎又は消化器等の切除等）を有する者 (4)スクリーニングから各試験期入院第 1 日目までに体重変化が 10%以上あった者 (5)各試験期の入院前 72 時間以内にカフェインを含有する飲食物（コーヒー、お茶、チョコレート、コーラ等）を摂取した者 (6)各試験期の入院前 72 時間以内にグレープフルーツジュース又はグレープフルーツ含有飲食物を摂取した者 (7)各試験期の入院前 72 時間以内にアルコールを摂取した者 (8)入院期間中禁煙することの出来ない者 (9)各試験期の入院前 2 週間以内に激しい運動又は重労働（1 日 1 時間以上又は週 5 日以上）を実施した者 (10)病歴、症状及び徴候、バイタルサイン、心電図又は臨床検査値の測定により治療を要するような臨床症状の異常又は臓器機能障害が認められる者 (11)スクリーニング時の 12 誘導心電図測定において、QTc>450 msec（Bazett 法）に該当する者 (12)アルコール又は薬物の乱用の既往がある者、又は既往が疑われる者、又はスクリーニング時あるいは I 期入院時に尿中薬物検査が陽性である者 (13)各試験期の入院前 4 週間以内に医療用医薬品を使用した者^{注)} 注) ただし、I 期入院後、治験責任医師等が有害事象に対する治療の必要性から処方した薬剤は除く。 (14)各試験期の入院前 1 週間以内に一般用医薬品、制酸剤、栄養剤、ビタミン剤、ハーブを含有する製剤（漢方製剤、食品を含む）を服用した者。ただし、CYP 代謝酵素を誘導することが知られているハーブ製剤（例：セントジョーンズワート含有製剤、食品を含む）に関しては各試験期の入院前 4 週間以内に服用した者 (15)各試験期の入院前 16 週間以内に他の治験薬あるいは治験医療機器を使用した者 (16)各試験期の入院前 12 週間以内に輸血を受けた者、又は 12 週間以内に 400 mL 以上の全血採血又は 4 週間以内に 200 mL 以上の全血採血を行った者 (17)各試験期の入院前 4 週間以内に治療を要するような感染症の既往があった者 (18)B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBs 抗原）、C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体又は梅毒定性反応が陽性の者 (19)後天性免疫不全症候群（AIDS）と診断されるか、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）陽性の者

	(20)本治験の条件を遵守する意思がない者又は遵守できない者 (21)治験責任医師又は治験分担医師が治験参加を不適当と判断した者
投与量 投与方法 投与期間	被験薬：RPZ 5 mg/日 (5 mg 錠 1 錠), 10 mg/日 (10 mg 錠 1 錠), 20 mg/日 (20 mg 錠 1 錠), 40 mg/日 (20 mg 錠 2 錠) 投与方法及び投与期間：1 日 1 回 5 日間の反復経口投与 投与第 1 日目, 第 5 日目：10 時間以上の絶食下で RPZ 錠を 200 mL の水とともに朝 1 回経口投与した。 投与第 2 日目～第 4 日目：朝食終了 2 時間以上後に RPZ 錠を 200 mL の水とともに 1 回経口投与した。
観察・検査項目及び実施スケジュール	表 2.7.6.1-2 参照
評価項目	<u>薬力学的効果</u>： 24 時間胃内 pH モニタリング検査：RPZ 5 mg/日, 10 mg/日, 20 mg/日, 40 mg/日を反復投与した際の投与第 5 日目における胃内 pH が 4 以上になる時間が測定時間全体 (24 時間) に占める割合 (pH4 Holding time)。pH4 Holding time と同様に, pH1, pH2, pH3, pH5 及び pH6 Holding time も評価した。 <u>薬物動態</u>： 血漿中 RPZ 濃度 (LC/MS/MS 法を用いて測定)：RPZ 5 mg/日, 10 mg/日, 20 mg/日, 40 mg/日を反復投与した際の投与第 1 日目及び第 5 日目における RPZ の薬物動態パラメータ (C_{max}, AUC) <u>安全性</u>： 有害事象・副作用, 臨床検査 (血液学的検査, 血液生化学的検査, 甲状腺機能検査), バイタルサイン (収縮期血圧, 拡張期血圧, 脈拍数, 体温)
解析方法	<u>薬力学的効果</u>： 以下の解析を EM, PM 別 (EM については homo EM, hetero EM 別) に実施した。 胃内 pH が特定の pH 以上になる時間の測定時間全体 (24 時間) に占める割合を pH Holding time として算出した。 用量別, 測定時期別に pH1 Holding time, pH2 Holding time, pH3 Holding time, pH4 Holding time, pH5 Holding time, pH6 Holding time, pH 平均値及び pH 中央値について, 要約統計量を算出した。また, 用量別に pH1 Holding time, pH2 Holding time, pH3 Holding time, pH4 Holding time, pH5 Holding time, pH6 Holding time, pH 平均値及び pH 中央値の投与前後の変化量を求め, 要約統計量を算出した。pH3 Holding time, pH4 Holding time, pH 平均値及び pH 中央値については, 投与前後の変化量について, 4 剤 4 期のクロスオーバー法に対する分散分析を実施し, 用量ごとの最小二乗平均値及びその標準誤差を算出した。 <u>薬物動態</u>： 以下の解析を EM, PM 別 (EM については homo EM, hetero EM 別) に実施した。 血漿中 RPZ 濃度データからモデルインディペンデント解析により薬物動態パラメータ [最高血漿中濃度 (C_{max}), 最小血漿中濃度 (C_{min}), 最高血漿中

	濃度到達時間 ($t_{\max}$), 投与時から定量が可能であった最終採血時間 (t) までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{(0-t)}$), 投与時から投与後無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{(0-\infty)}$), 最終消失速度定数 (λ_z), 最終消失半減期 ($t_{1/2}$), 経口クリアランス (CL/F), 最終消失相の分布容積 (V_{zF}), 平均滞留時間 (MRT)] を算出した。 投与第 1 日目及び第 5 日目における RPZ の薬物動態パラメータについて, 用量別に要約統計量を算出した。$C_{\max}$ 及び AUC については, 用量との関係性を検討した。 <u>安全性</u> : 以下の解析を EM, PM 別及び全例について実施した。 有害事象, 副作用 (治験薬との因果関係が「関連なし」以外の有害事象) について, 本治験の治験実施計画書では下記に示す解析を計画した。ただし, 本治験で有害事象はみられなかったため, 治験実施計画書で計画した解析を実際には実施しなかった。バイタルサイン, 臨床検査については, 用量別に要約統計量を算出するとともに, 各期の治験薬投与前からの変化量を求め, 要約統計量を算出した。
症例数の設定根拠	本治験の目的は RPZ の薬力学的効果及び薬物動態の評価であるため, 臨床的な仮説や判断基準を設定しておらず, 統計的考察により被験者数を算出していない。また, 遺伝子多型ごとの薬力学的効果解析対象からの除外例が 3 例以上生じた場合には, 最低 6 例になるまで新たな被験者を補充することとした。
目標症例数	24 例 [A~D 群各 6 例 (各群に CYP2C19 遺伝子型 homo EM 及び hetero EM, PM の者が各 2 例)]。なお, 各用量における被験者数は 24 例 (homo EM, hetero EM, PM 各 8 例) となる。
実施施設	日本, 1 施設
実施期間	2010 年 9 月 14 日~2010 年 12 月 2 日

表 2.7.6.1-2 観察・検査項目及び実施スケジュール (040 試験)

試験日	期	スクリーニング ^a (4 週間 以内)	I 期								II～IV 期								事後 検査 ^{b)} (IV 期 退院 7 日 後)
	経過累計		1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6～7 日目	8 日目	9 日目	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5～6 日 目	7 日目	8 日目		
	投与累計					1 日目	2 日目	3～4 日目	5 日目				1 日目	2 日目	3～4 日目	5 日目			
来院，入院・退院 ^b		来院	入院							退院	入院						退院	来院	
同意取得		○																	
選択基準・除外基準		○	○ ^c								○ ^c								
被験者背景		○																	
CYP2C19 遺伝子型 ^d		○																	
身長		○																	
体重		○	○								○								
免疫学的検査（採血）		○																	
抗 <i>H.pylori</i> IgG 抗体（採血）		○																	
尿中薬物検査		○	○																
12 誘導心電図		○																	
症状及び徴候（問診等）		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
バイタルサイン		○	○			○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	
臨床検査（採血）		○	○							○	○						○	○	
被験者としての適否		○				○							○						
治験薬投与 ^e						○	○	○	○				○	○	○	○			
24 時間胃内 pH モニタリング ^g 検査				●●					●●							●●			
薬物濃度測定用採血					○	○ ^f		○	○ ^f				○	○ ^f		○	○ ^f		
治験薬投与前に生じた好ましくない事象																			
有害事象 ^g																			

a: I 期入院前 4 週間以内にスクリーニングを受ける。

b: 入院期間は, I 期 8 泊 9 日, II～IV 期 7 泊 8 日である。

c: 各試験期の入院第 1 日目には, スクリーニング実施以後あるいは各試験期終了以後の状況について, 選択基準・除外基準から逸脱していないことを確認する。

d: CYP2C19 遺伝子型は, 医療法人社団邦英会ボランティアパネルを使用する。

e: 治験薬投与第 1 日目, 投与第 5 日目は, 10 時間以上の絶食下で朝 1 回経口投与を行う。治験薬投与第 2～4 日目は朝食終了 2 時間以上後に経口投与を行う。

f: 前日投与後 24 時間のみ。

g: 有害事象は, I 期の治験薬投与後に発現した事象とし, 治験薬投与前に生じた好ましくない事象と区別する。

h: 被験者が都合により IV 期投与終了 7 日後に来院できない場合は, 事後検査の実施日を IV 期投与終了 14 日後まで許容する。また, 何らかの理由により治験を中止した場合には, 事後検査で規定された検査を実施して終了する。中止時検査の実施許容期間は中止を決定した日から 7 日以内とする。

2.7.6.1.2 被験者の内訳

文書同意を取得後、スクリーニングに参加した被験者は 61 例であった。このうち、39 例が実施医療機関に入院したが、24 時間胃内 pH モニタリング検査時の電極挿管困難並びに被験者充足のため 6 例が除外され、残りの 33 例が治験薬投与前の 24 時間胃内 pH モニタリング検査を受けた。医学専門家による適格性確認の結果、5 例については、夜間の長時間の pH 上昇、夜間の度重なる pH 上昇、挿管直後に 2 時間の pH 上昇（体動のみの影響ではない）、夜間及び開始時の原因不明の pH 上昇、夜間の 2 時間以上の原因不明の pH 上昇がそれぞれ観察された。これらの症例は pH 値が酸性域で安定せず、食事に関係ない時間帯においても長時間中性域を示しており、センサー部が適切な位置で胃内を計測できていない可能性が考えられたため、「不適格」と判定された。さらに、予備被験者 4 例が除外され、最終的には 24 例（A 群 6 例、B 群 6 例、C 群 6 例、D 群 6 例）が治験薬の投与を受けた。投与例（24 例）は全て治験を完了し、中止例はなかった。

2.7.6.1.3 解析対象集団

治験薬投与例は 24 例であり、中止例はなかった。投与例のうち、24 例（A 群 6 例、B 群 6 例、C 群 6 例、D 群 6 例）全例を薬力学的効果解析対象集団、薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団に採用した。

2.7.6.1.4 被験者背景

薬力学的効果解析対象集団、薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団は、24 例（homo EM 8 例、hetero EM 8 例、PM 8 例）であった。全体での年齢の平均値±標準偏差は 27.7 ± 4.5 歳、身長の前平均値±標準偏差は 173.67 ± 6.02 cm、体重の前平均値±標準偏差は 64.18 ± 6.91 kg、BMI の前平均値±標準偏差は 21.25 ± 1.70 kg/m² であった。

CYP2C19 遺伝子型でみても、被験者背景の全ての項目について、薬力学的効果、薬物動態及び安全性に関する評価に影響を与えるような臨床上顕著な差異あるいは所見はみられなかった。

2.7.6.1.5 薬力学的効果の結果

RPZ の代謝には肝薬物代謝酵素 CYP2C19 が関与しているため、CYP2C19 遺伝子型（homo EM, hetero EM, PM 別）が判明している被験者を対象とした。したがって、薬力学的効果の解析結果を EM（homo EM+hetero EM）、PM 別に示した。

胃内 pH が 4 以上になる時間の測定時間全体（24 時間）に占める割合を pH4 Holding time（%）として算出した。投与前後の個別推移を CYP2C19 遺伝子型（EM, PM 別）別に図 2.7.6.1-1 に示した。EM, PM とともに全例で投与後に pH4 Holding time の上昇がみられた。

また、pH4 Holding time の要約統計量を表 2.7.6.1-3 に示した。EM における pH4 Holding time は、投与前は $12.57 \pm 7.55\%$ （平均値±標準偏差、以下同様）、投与第 5 日目は、5 mg では $45.63 \pm 19.17\%$ 、10 mg では $57.81 \pm 12.93\%$ 、20 mg では $61.36 \pm 9.72\%$ 、40 mg では $71.52 \pm 12.20\%$ であり、用量増加に伴い pH4 Holding time が高くなることが示された。同様に PM における pH4 Holding time は、投与前は $9.91 \pm 8.50\%$ （平均値±標準偏差、以下同様）、投与第 5 日目は、5 mg では $62.51 \pm 14.79\%$ 、10 mg では $71.83 \pm 14.64\%$ 、20 mg では $75.74 \pm 20.62\%$ 、40 mg では $83.08 \pm 11.13\%$ であり、用量増加に伴い pH4 Holding time が高くなった。pH4 Holding time の変化量（%）は各用量いずれも EM に比較して PM において高値を示した（表 2.7.6.1-3）。

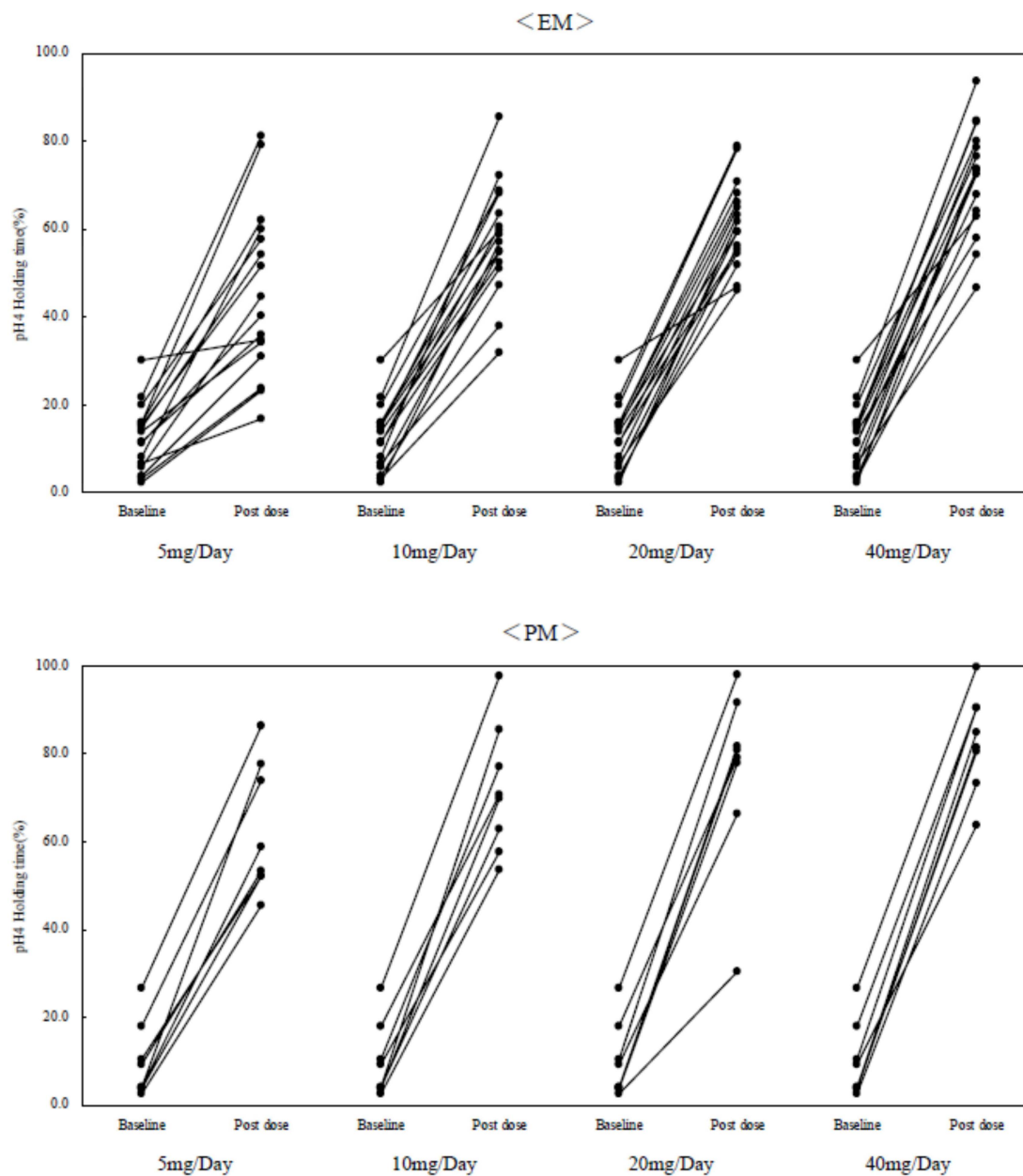


図 2.7.6.1-1 pH4 Holding time の投与前後の個別推移図（薬力学的効果解析対象集団）
（040 試験）

EM : 5 mg (n=16), 10 mg (n=16), 20 mg (n=16), 40 mg (n=16)

PM : 5 mg (n=8), 10 mg (n=8), 20 mg (n=8), 40 mg (n=8)

Baseline : I 期治験薬投与前の測定値

Post dose: 投与第 5 日目の測定値

(添付資料 5.3.4.1.1 の図 11-3)

表 2.7.6.1-3 pH4 Holding time の要約統計量（薬力学的効果解析対象集団）（040 試験）

				
投与量	5 mg (n=16)	10 mg (n=16)	20 mg (n=16)	40 mg (n=16)
投与前	12.57 ± 7.55 (2.3 – 30.2)			
投与後 ^a	45.63 ± 19.17 (16.9 – 81.3)	57.81 ± 12.93 (31.9 – 85.4)	61.36 ± 9.72 (46.0 – 78.9)	71.52 ± 12.20 (46.7 – 93.6)
変化量 ^b	33.06 ± 16.69 (4.5 – 63.3)	45.24 ± 10.73 (28.6 – 63.9)	48.79 ± 10.50 (16.8 – 59.4)	58.95 ± 11.69 (32.6 – 71.9)
<PM>				
投与量	5 mg (n=8)	10 mg (n=8)	20 mg (n=8)	40 mg (n=8)
投与前	9.91 ± 8.50 (2.7 – 26.7)			
投与後 ^a	62.51 ± 14.79 (45.5 – 86.4)	71.83 ± 14.64 (53.5 – 97.6)	75.74 ± 20.62 (30.3 – 97.9)	83.08 ± 11.13 (63.7 – 99.8)
変化量 ^b	52.60 ± 10.74 (41.7 – 73.6)	61.91 ± 11.36 (48.4 – 81.3)	65.83 ± 17.55 (27.6 – 81.3)	73.16 ± 8.41 (54.4 – 80.7)

平均値±標準偏差（最小値-最大値）

a: 投与第 5 日目の測定値

b: 各評価時期の測定値-I 期治験薬投与前の測定値

（添付資料 5.3.4.1.1 の表 11-3）

胃内 pH が 1～6 以上になる時間の測定時間全体（24 時間）に占める割合をそれぞれ pH Holding time（%）として算出した。投与第 5 日目の各 pH の平均 pH Holding time を図 2.7.6.1-2 に示した。

EM, PM ともに pH1 Holding time については、投与前からほぼ 100%であったため、投与前後で明確な変化はみられなかった。pH2 Holding time については、全ての用量で投与前に比較して投与第 5 日目に上昇したが、用量間で差はみられなかった。また、pH3～6 の Holding time, pH 平均値, pH 中央値に対する効果について、EM, PM ともに投与前に比較して投与第 5 日目に上昇し、用量の増加に伴って投与前後の変化量が大きくなる傾向がみられた。また、EM と PM の pH Holding time を比較した場合、各用量ともに PM の方が投与前後の変化量が大きくなる傾向がみられた。

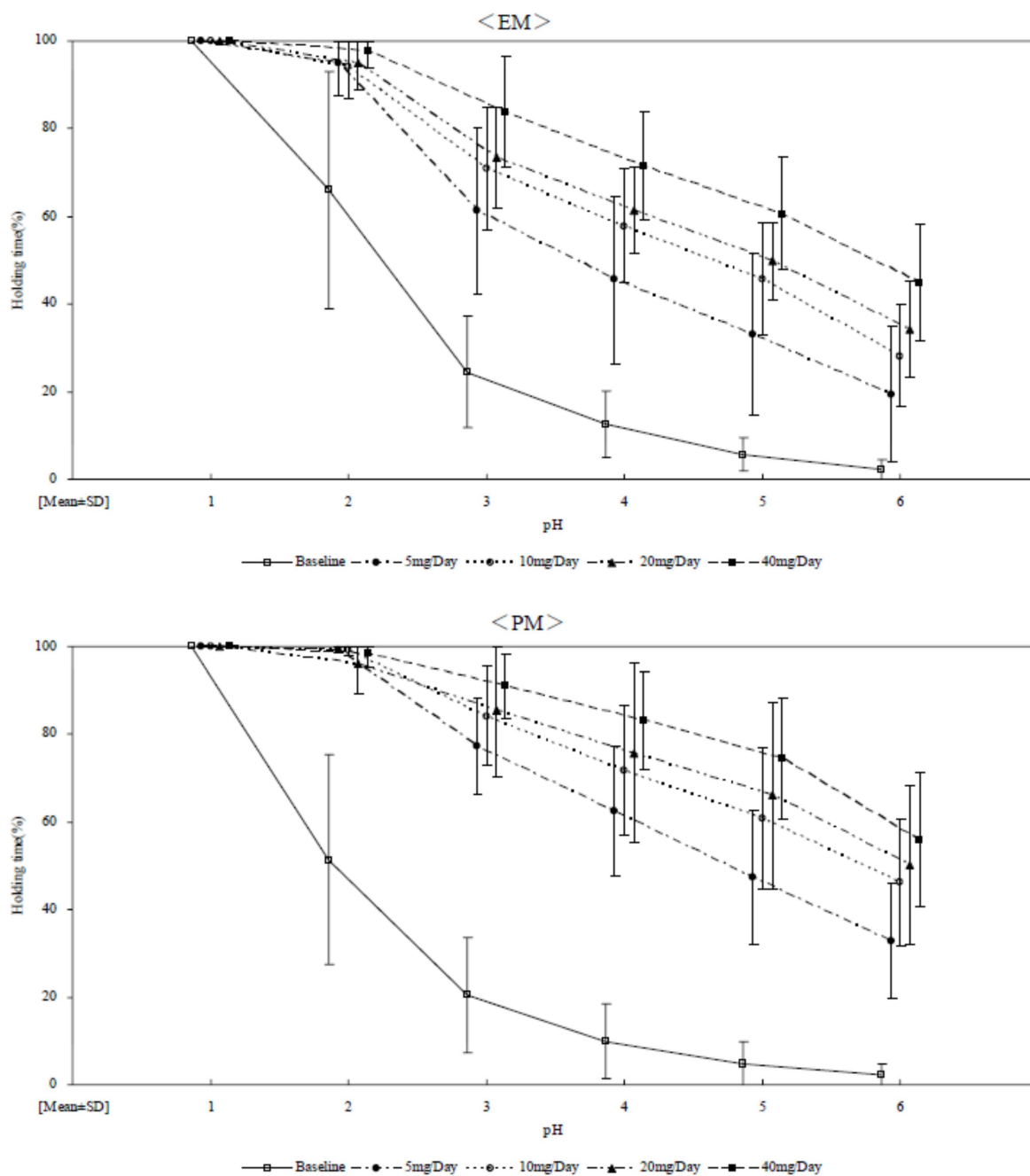


図 2.7.6.1-2 24 時間胃内 pH モニタリング検査の各 pH における平均 Holding time (%)
(投与第 5 日目の測定値) (薬力学的効果解析対象集団) (040 試験)

EM : 5 mg (n=16), 10 mg (n=16), 20 mg (n=16), 40 mg (n=16)

PM : 5 mg (n=8), 10 mg (n=8), 20 mg (n=8), 40 mg (n=8)

(添付資料 5.3.4.1.1 の図 11-6)

2.7.6.1.6 薬物動態の結果

RPZ の代謝には肝薬物代謝酵素 CYP2C19 が関与しているため、CYP2C19 遺伝子型 (homo EM, hetero EM, PM 別) が判明した被験者を対象とした。したがって薬力学的効果の解析同様に、薬物動態解析の解析結果を EM (homo EM+hetero EM), PM 別に示した。

日本人健康成人男性 24 例に RPZ 5, 10, 20, 40 mg を 5 日間反復経口投与した際の投与第 5 日目の平均血漿中 RPZ 濃度推移を CYP2C19 遺伝子型 (EM, PM) 別に図 2.7.6.1-3 (線形表示) に示した。また、血漿中 RPZ 濃度からモデルインディペンデント解析により算出した RPZ の薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.1-4 に示した。

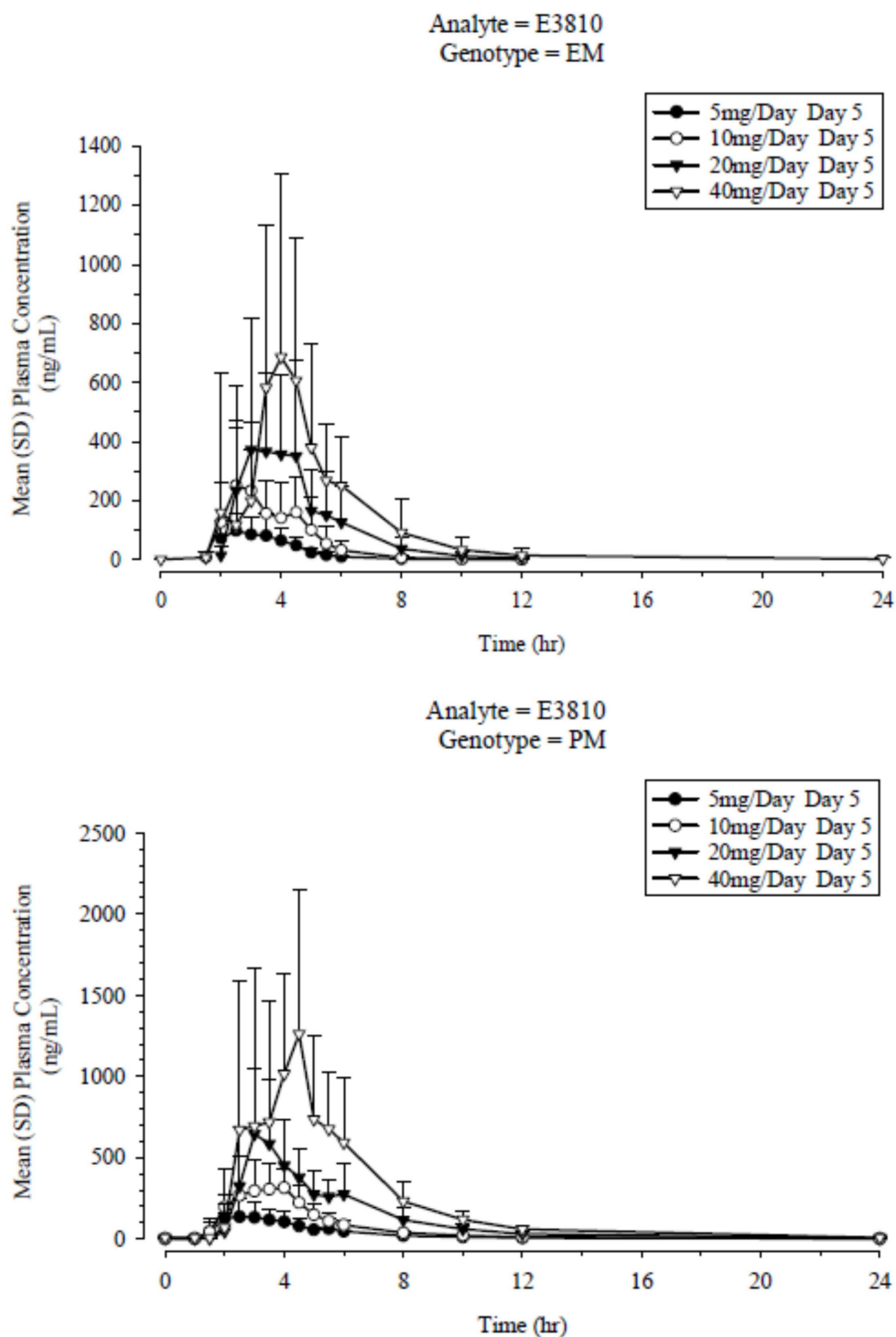


図 2.7.6.1-3 投与第 5 日目の平均血漿中 RPZ 濃度推移 [線形表示]
(投与第 5 日目の薬物動態解析対象集団) (040 試験)

平均値+標準偏差, EM : n=16 PM : n=8

(添付資料 5.3.4.1.1 の図 11-13)

表 2.7.6.1-4 投与第 5 日目の RPZ の薬物動態パラメータの要約
(投与第 5 日目の薬物動態解析対象集団) (040 試験)

				
薬物動態パラメータ	5 mg (n=16)	10 mg (n=16)	20 mg (n=16)	40 mg (n=16)
$C_{\max}$ (ng/mL)	146.0 ± 56.4	382.8 ± 82.9	654.1 ± 348.4	1018.5 ± 516.9
$AUC_{(0-t)}$ (ng•hr/mL)	235.7 ± 97.1	539.1 ± 199.6	993.7 ± 476.9	1929.6 ± 884.1
$t_{\max}$ (hr)	3.0 (2.0 – 4.5)	3.3 (2.0 – 5.0)	4.0 (2.5 – 8.0)	4.3 (2.0 – 6.0)
$t_{1/2}$ (hr)	1.8 ± 0.9	1.5 ± 0.4	2.3 ± 1.4	2.7 ± 1.0 ^a
<PM>				
薬物動態パラメータ	5 mg (n=8)	10 mg (n=8)	20 mg (n=8)	40 mg (n=8)
$C_{\max}$ (ng/mL)	251.9 ± 55.1	508.5 ± 63.8	821.9 ± 231.7	1986.5 ± 439.1
$AUC_{(0-t)}$ (ng•hr/mL)	584.6 ± 137.1	1230.4 ± 200.0	2330.6 ± 662.9	4627.9 ± 1296.0
$t_{\max}$ (hr)	2.5 (1.5 – 5.5)	2.8 (2.0 – 4.5)	3.3 (3.0 – 6.0)	4.3 (2.5 – 6.0)
$t_{1/2}$ (hr)	4.2 ± 0.5	3.8 ± 0.3	3.7 ± 0.3	3.6 ± 0.4

値は平均値±標準偏差を示す。ただし、 $t_{\max}$ は中央値（最小値-最大値）を示す。

a: n= 15 : 最終消失相を評価するために十分なポイント数がなかった被験者については、 λ_z 関連パラメータを算出しなかった。

(添付資料 5.3.4.1.1 の表 11-15)

(1) EM

RPZ 5, 10, 20, 40 mg 投与後の血漿中 RPZ 濃度は、それぞれ 3.0, 3.3, 4.0 及び 4.3 hr（中央値）で $C_{\max}$ に達し、その後速やかに消失した（図 2.7.6.1-3）。5～20 mg の範囲において、ほとんどの被験者で最終採血時間（投与後 24 時間）に血漿中 RPZ 濃度は検出されなかった。RPZ 5, 10, 20, 40 mg 投与後の薬物動態パラメータは、それぞれ $C_{\max}$ が 146.0 ± 56.4, 382.8 ± 82.9, 654.1 ± 348.4 及び 1018.5 ± 516.9 ng/mL, $AUC_{(0-t)}$ が 235.7 ± 97.1, 539.1 ± 199.6, 993.7 ± 476.9 及び 1929.6 ± 884.1 ng•hr/mL, $t_{1/2}$ が 1.8 ± 0.9, 1.5 ± 0.4, 2.3 ± 1.4 及び 2.7 ± 1.0 hr であった（表 2.7.6.1-4）。

(2) PM

RPZ 5, 10, 20, 40 mg 投与後の血漿中 RPZ 濃度は、それぞれ 2.5, 2.8, 3.3 及び 4.3 hr（中央値）で $C_{\max}$ に達し、その後速やかに消失した（図 2.7.6.1-3）。RPZ 5, 10, 20, 40 mg 投与後の薬物動態パラメータは、それぞれ $C_{\max}$ が 251.9 ± 55.1, 508.5 ± 63.8, 821.9 ± 231.7 及び 1986.5 ± 439.1 ng/mL, $AUC_{(0-t)}$ が 584.6 ± 137.1, 1230.4 ± 200.0, 2330.6 ± 662.9 及び 4627.9 ± 1296.0 ng•hr/mL, $t_{1/2}$ が 4.2 ± 0.5, 3.8 ± 0.3, 3.7 ± 0.3 及び 3.6 ± 0.4 hr であった（表 2.7.6.1-4）。PM の $C_{\max}$ 及び $AUC_{(0-t)}$ は EM と比較して高値を示し、PM の $t_{1/2}$ は EM と比較して延長した。

EM, PM とともに、投与第 1 日目と投与第 5 日目の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは類似しており、反復投与による蓄積は認められなかった。

また、投与量と薬物動態パラメータについて視覚的に検討した結果、投与第 1 日目及び第 5 日目における EM, PM いずれにおいても RPZ の $C_{\max}$ （図 2.7.6.1-4）及び $AUC_{(0-t)}$ （図 2.7.6.1-5）は 5～40 mg の範囲で概ね用量に比例した増加を示した。

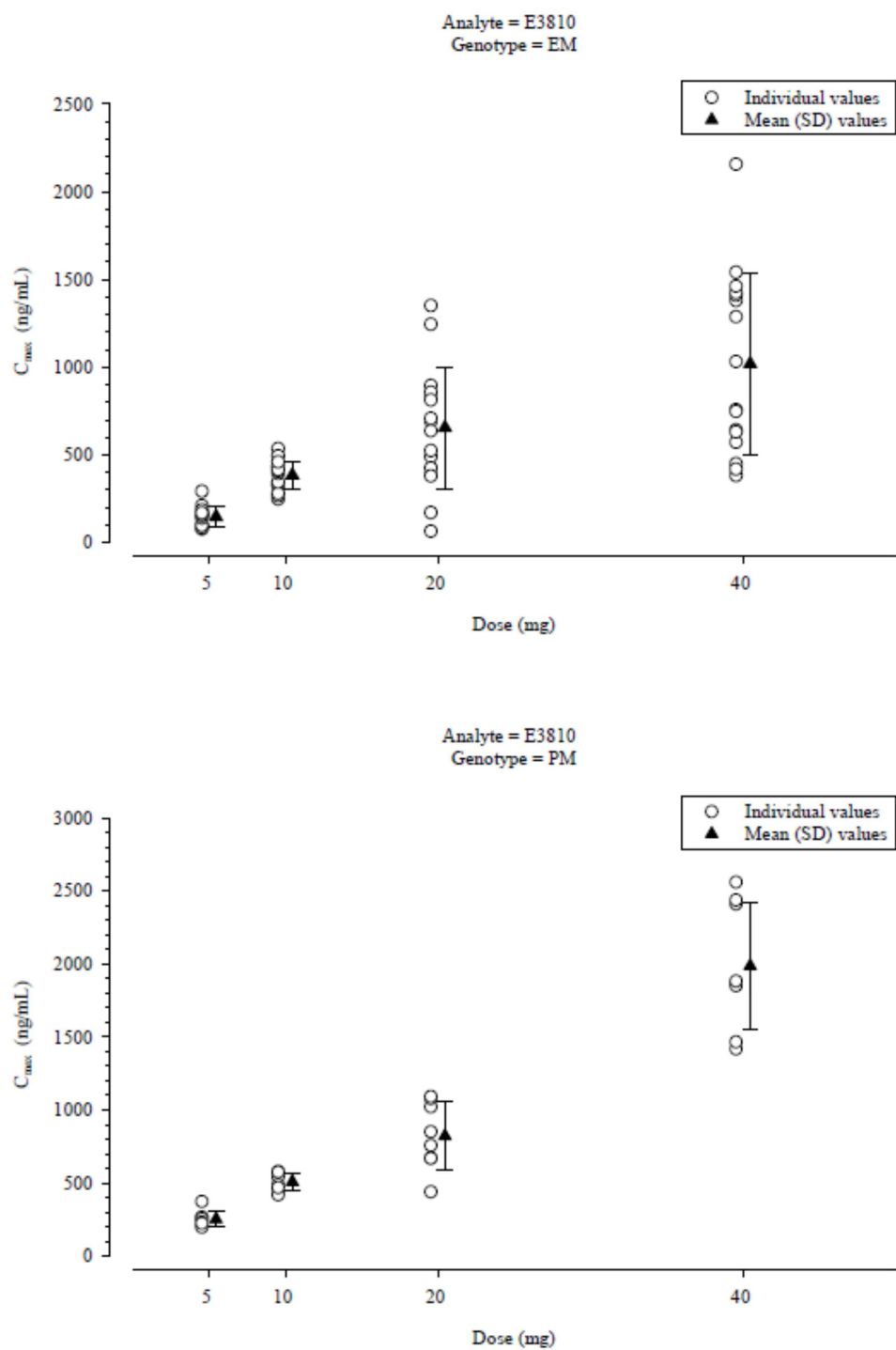


図 2.7.6.1-4 RPZ の C_{max} と投与量の関係（投与第 5 日目の薬物動態解析対象集団）
（040 試験）

EM : n=16 PM : n=8

（添付資料 5.3.4.1.1 の図 11-15）

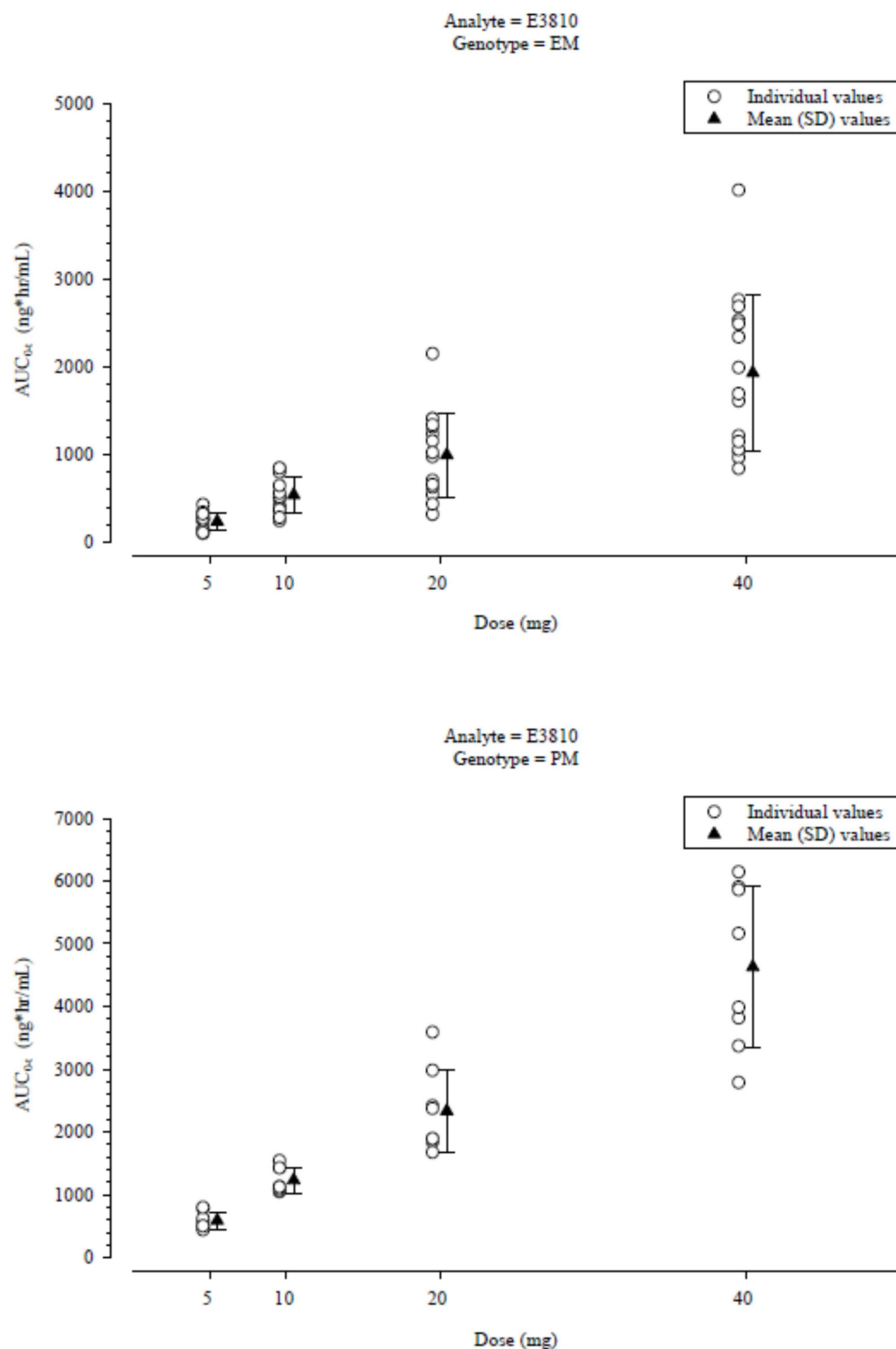


図 2.7.6.1-5 RPZ の $AUC_{(0-t)}$ と投与量の関係（投与第 5 日目の薬物動態解析対象集団）
(040 試験)

EM : n=16 PM : n=8

(添付資料 5.3.4.1.1 の図 11-16)

2.7.6.1.7 薬物動態と pH4 Holding time (%)との関係

RPZ の薬物動態パラメータと pH Holding time との関係性を探索的に検討する目的で、薬物動態パラメータと pH Holding time の関係の検討について解析を行った。

投与 5 日目の RPZ の薬物動態パラメータ ($C_{\max}$, $AUC_{(0-t)}$) と pH4 Holding time との関係を散布図として図 2.7.6.1-6 に Spearman の順位相関係数とともに示した。 $C_{\max}$ 及び $AUC_{(0-t)}$ と pH4 Holding time との関係について検討した結果、 $C_{\max}$ 及び $AUC_{(0-t)}$ の増加に伴い、pH4 Holding time は高くなった。また、 $C_{\max}$ 及び $AUC_{(0-t)}$ と pH Holding time との関係について Spearman の順位相関係数 (r) を算出したところ、それぞれ $r = 0.765$, $r = 0.823$ であり、相関関係がみられた。

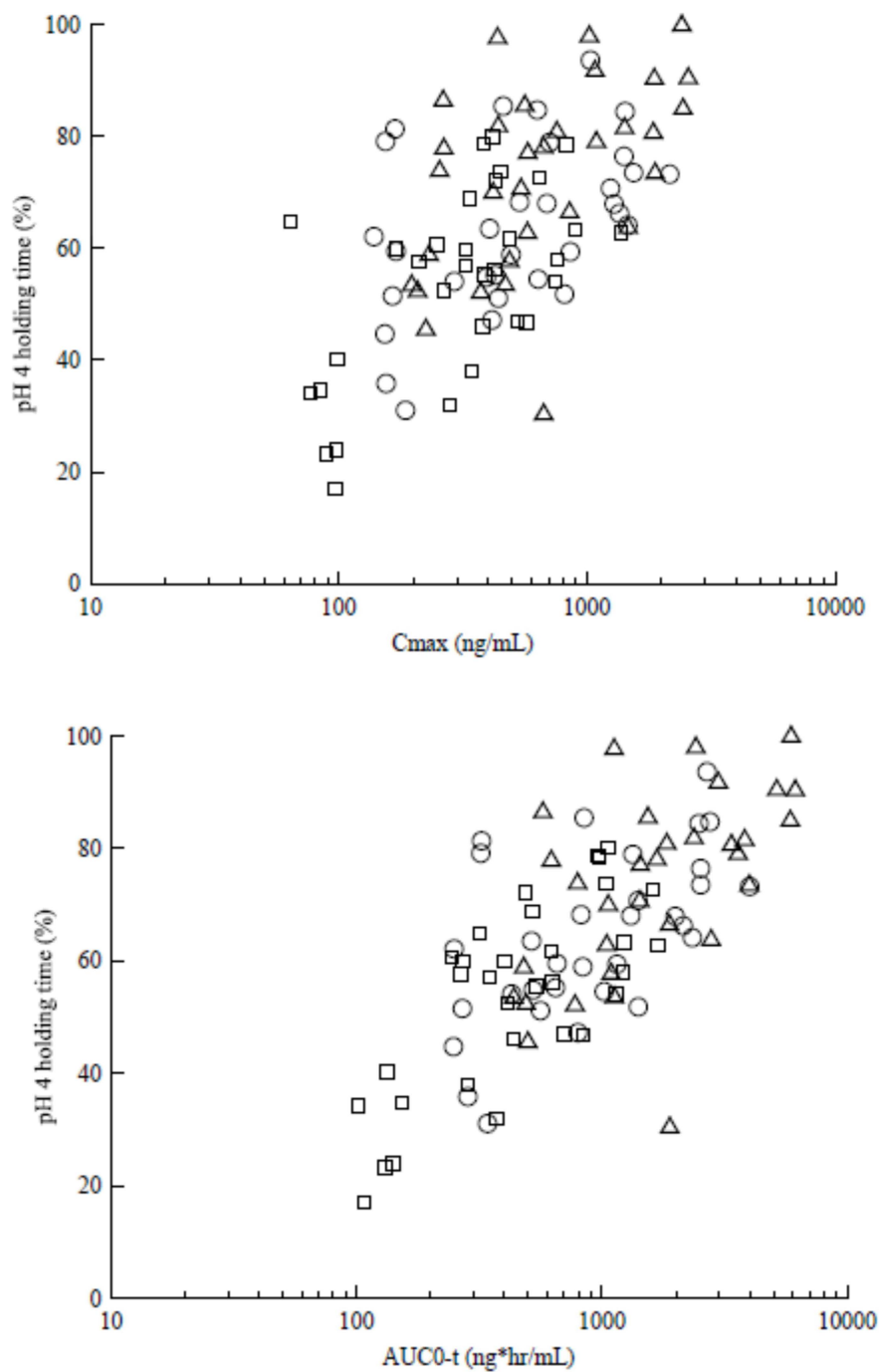


図 2.7.6.1-6 RPZ の $C_{\max}$ 及び $AUC_{(0-t)}$ と pH4 Holding time との関係 (040 試験)

□: homo EM, ○: hetero EM, △: PM

Spearman の順位相関係数 (r): $r = 0.765$ ($C_{\max}$), $r = 0.823$ ($AUC_{(0-t)}$)

(添付資料 5.3.4.1.1 の図 11-21)

2.7.6.1.8 安全性の結果

本治験では有害事象はみられなかった。

各投与量において治験薬投与前後で変化量の大きい臨床検査項目（血液学的検査，血液生化学的検査，甲状腺機能検査）はなく，臨床的に問題はないものと考えられた。本治験において，臨床検査値異常変動はみられなかった。

バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温）の投与前からの変化量は小さく，用量間で同程度であった。また，心電図項目における異常所見がみられた被験者はなかった。

2.7.6.1.9 結論

RPZ 5, 10, 20, 40 mg の 1 日 1 回 5 日間反復経口投与における薬力学的効果を 24 時間胃内 pH モニタリング検査により比較検討した結果，CYP2C19 遺伝子型が EM, PM とともに，薬力学的効果は用量の増加に伴って高くなることが示された。また，RPZ の $C_{\max}$ 及び $AUC_{(0-1)}$ は 5～40 mg の範囲で概ね用量に比例した増加を示した。

2.7.6.2 低用量アスピリン投与中かつ胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往歴を有する患者を対象とした第 2/3 相試験 (308 試験)

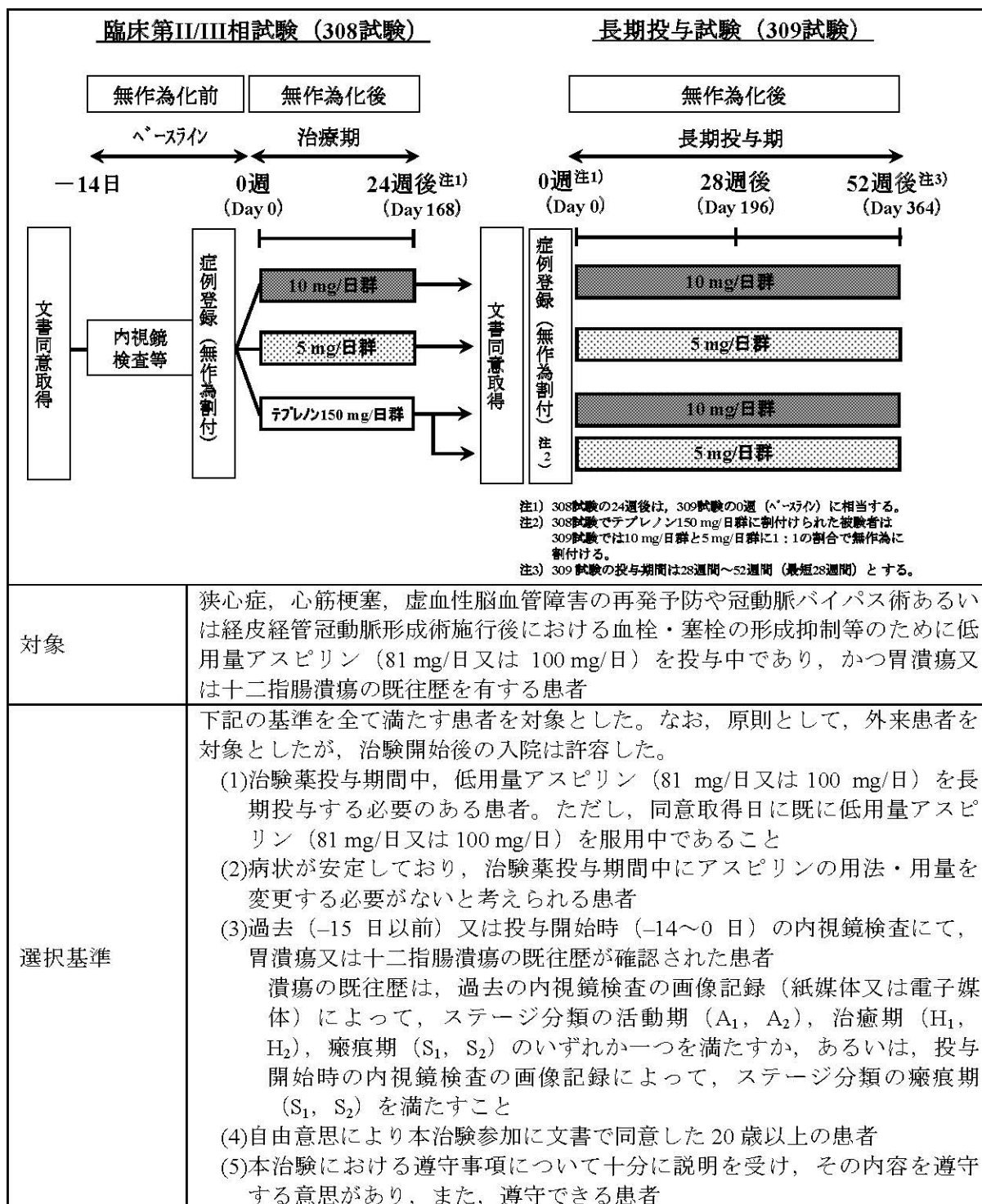
..... (添付資料 5.3.5.1.1)

2.7.6.2.1 試験方法

本試験の試験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1 試験方法の概略 (308 試験)

項 目	内 容
試験実施計画番号	E3810-J081-308
試験の標題	低用量アスピリン投与患者に対する E3810 併用投与時の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制効果及び安全性を検討する二重盲検比較試験
目的	主要目的： 低用量アスピリン投与患者を対象に、テプレノン 150 mg/日群 (50 mg 1 日 3 回投与) を対照として、ラベプラゾールナトリウム (RPZ) 5 mg 錠, 10 mg 錠を 1 日 1 回投与した際の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制効果を評価し、RPZ 投与群のテプレノンに対する優越性を検討する。 副次目的： 低用量アスピリン投与患者を対象に、テプレノン 150 mg/日群 (50 mg 1 日 3 回投与) を対照として、RPZ 5 mg 錠, 10 mg 錠を 1 日 1 回投与した際の上部消化管出血 (胃又は十二指腸), 胃十二指腸粘膜傷害, 逆流性食道炎, 上腹部症状の発現状況及び安全性を評価する。
試験デザイン	本試験は、テプレノン 150 mg/日群 (50 mg 1 日 3 回投与) を対照とし、2 用量の被験薬 (RPZ 5 mg/日群, RPZ 10 mg/日群, いずれも 1 日 1 回投与) を用いた多施設共同、無作為化、並行群間、二重盲検比較試験とした。 年齢 (70 歳未満/以上), 抗血小板薬 (低用量アスピリン以外) 又は抗凝固薬の併用 (有無), 施設を割付調整因子とした動的割付を行い、被験者は 3 つの治療群のいずれかに 1 : 1 : 1 の割合で無作為に割り付けられた。 本試験の治療期は 24 週間とした。試験中の内視鏡検査で潰瘍 (直径 3 mm 以上の白苔 [出血性病変を含む] を伴う粘膜欠損) が確認された場合は、「再発」とみなし、その時点で試験を終了した。治療期 24 週後の内視鏡検査を実施し、潰瘍の再発が認められなかった患者については、長期投与試験 (309 試験) に移行可能とした。 本試験及び本試験の後に続く 309 試験のデザインを次の図に示した。なお、本試験で RPZ 5 mg/日群, RPZ 10 mg/日群に割り付けられた被験者は、309 試験においても、同じ投与群に割り付けられ、本試験でテプレノン 150 mg/日群に割り付けられた被験者は、309 試験では RPZ 5 mg/日群, RPZ 10 mg/日群のいずれかに 1 : 1 の割合で無作為に割り付けられ、試験薬を 28~52 週間投与された。



除外基準	下記のいずれかの基準に該当する場合は、対象から除外した。 (1)投与開始時の内視鏡検査にて、急性胃十二指腸粘膜病変、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍（直径 3 mm 以上の白苔を伴う粘膜欠損）、上部消化管出血（食道、胃、十二指腸）が確認された患者 (2)投与開始時の内視鏡検査にて、逆流性食道炎（Los Angeles 分類「改変 1」 grade A 以上）、パレット食道（Long segment Barrett's esophagus : 3 cm 以上の円柱上皮化生）が確認された患者 ※除外基準(1)及び(2)に抵触し、一旦除外された場合でも、その後の通常診療にて該当する所見が治癒した場合は、再同意を取得した後の症例登録を可とする。 (3)食道手術又は胃酸分泌に影響を及ぼす手術（上部消化管切除術又は迷走神経切離術等）の既往歴がある患者（ただし、内視鏡的粘膜切除術 [EMR]、内視鏡的粘膜下層剥離術 [ESD] の既往は除く） (4)治験薬投与期間中、非ステロイド性抗炎症剤（NSAIDs）又は副腎皮質ステロイドを併用投与する必要のある患者（ただし、坐剤以外の外用剤、NSAIDs の頓用使用「連続 7 日以内かつ累積 21 日以内」は可とする） (5)重篤な心疾患（例；心筋梗塞急性期等）、脳血管障害急性期、血液疾患（例；再生不良性貧血等）、腎疾患（例；急性及び慢性腎不全等）、肝疾患（例；肝硬変等）、悪性腫瘍等、高度の疾患を合併している患者（高度の疾患とは、「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版-2010 年 9 月 11 日」の grade 3 を参考に判断する） (6)アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者 (7)プロトンポンプ阻害剤（PPI）、テプレノン、低用量アスピリン製剤又はサリチル酸系製剤に対し薬物アレルギーの現病又は既往を有する患者 (8)妊婦又は妊娠している可能性のある患者、本治験中に妊娠を希望している患者及び授乳中の患者、本人又はパートナーが信頼性の高い避妊法の使用を望まない患者 (9)他の開発中の薬剤を服用している患者あるいは服用後から同意取得時までに 12 週間未満である患者 (10)アルコール依存又は薬物依存を有する患者 (11)その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した患者
投与量 投与方法 投与期間	トリプルダミー法にて、以下の治験薬を 24 週間投与した。 <被験薬> RPZ 5 mg/日群： RPZ 5 mg 錠、RPZ 10 mg 錠プラセボ錠を 1 日 1 回朝食後に経口投与した。テプレノン 50 mg カプセルプラセボカプセルを 1 日 3 回毎食後に経口投与した。 RPZ 10 mg/日群： RPZ 5 mg 錠プラセボ錠、RPZ 10 mg 錠を 1 日 1 回朝食後に経口投与した。テプレノン 50 mg カプセルプラセボカプセルを 1 日 3 回毎食後に経口投与した。 <対照薬> テプレノン 150 mg/日群： RPZ 5 mg 錠プラセボ錠、RPZ 10 mg 錠プラセボ錠を 1 日 1 回朝食後に経口投与した。テプレノン 50 mg カプセルを 1 日 3 回毎食後に経口投与した。

併用治療	併用禁止薬剤及び併用禁止療法： 治験薬投与開始日以降の以下の薬剤の併用や療法の新たな施行を禁止した（市販薬を含む）。ただし、上部消化管内視鏡検査の前処置薬（キシロカイン、抗コリン剤、鎮静剤等）並びに後処置薬（鎮静の解除剤、止血剤等）については、その場合に限り頓用での使用を認めた。 (1)潰瘍や消化器症状の改善に適応のある薬剤のうち下記薬剤 PPI, H₂ 受容体拮抗薬, 消化管運動機能改善薬, 防御因子増強薬, 制酸薬（便秘症の改善を目的とする場合は除く）, タンパク分解酵素阻害剤, 抗コリン剤, 消化管粘膜局麻剤, 抗ガストリン剤, プロスタグランジン剤, ムスカリン M₁ 受容体拮抗剤, 漢方製剤, スルピリド (2)消化管粘膜傷害の発症リスクを高める薬剤のうち下記薬剤 NSAIDs, 高用量アスピリン（≥325 mg/日）, 副腎皮質ステロイド （ただし、坐剤以外の外用剤, NSAIDs の頓用使用「連続 7 日以内かつ累積 21 日以内」は可とした） (3)治験薬と併用禁忌である薬剤 アタザナビル硫酸塩（レイアタツ）, リルピビリン塩酸塩（エジュラント） (4)<i>H. pylori</i> 除菌療法 (5)内視鏡的止血術 止血術が必要な場合には、治験を終了又は中止した。 なお、抗血小板薬（低用量アスピリン以外）及び抗凝固薬の併用投与は可とした。また、治験薬である RPZ（商品名：パリエット錠）及び低用量アスピリン（商品名：バファリン配合錠 A81, バイアスピリン錠 100 mg 等, ジェネリック医薬品含む）の各添付文書の相互作用欄に、「併用注意」として記載されている薬剤を使用する場合には、被験者の安全性に留意しながら慎重に使用することとした（デプレノンの併用注意薬は該当薬剤なし）。
観察・検査項目及び実施スケジュール	表 2.7.6.2-2 参照
評価項目	有効性： 主要評価項目：胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の累積再発率 直径 3 mm 以上の白苔（出血性病変を含む）を伴う粘膜欠損を潰瘍と取り扱った。 内視鏡中央判定委員会を開催し、治験責任医師又は治験分担医師が提出した個々の内視鏡検査画像記録（紙媒体又は電子媒体）に対する中央判定結果を決定した。治験責任医師又は治験分担医師と中央判定結果が不一致であった場合には、中央判定結果を主要な解析として採用した（治験責任医師又は治験分担医師判定は副次解析）。 副次評価項目：上部消化管出血（胃又は十二指腸）、胃十二指腸粘膜傷害、逆流性食道炎、上腹部症状 上部消化管出血では、内視鏡検査の結果より「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を評価した。 ファーマコゲノミクス：