

## 目次

略号一覧表	8
2.5 臨床に関する概括評価	11
2.5.1 製品開発の根拠	11
2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類	11
2.5.1.1.1 TAK-438	11
2.5.1.1.2 ヘリコバクター・ピロリ ( <i>H. pylori</i> ) 除菌療法において TAK-438 と併用投与される薬剤	11
2.5.1.2 目標適応症の臨床的・病態生理学的側面	15
2.5.1.2.1 逆流性食道炎	16
2.5.1.2.2 胃潰瘍、十二指腸潰瘍	21
2.5.1.2.3 ヘリコバクター・ピロリ ( <i>H. pylori</i> ) の除菌の補助	25
2.5.1.2.4 低用量アスピリン (LDA) 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍 (LDA 潰瘍) の再発抑制	29
2.5.1.2.5 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍 (NSAID 潰瘍) の再発抑制	32
2.5.1.3 臨床試験実施に関する科学的背景・根拠	36
2.5.1.4 臨床開発計画及び臨床試験一覧表	37
2.5.1.5 臨床試験デザイン (実施・解析方法等含む) の設計根拠	47
2.5.1.6 臨床データパッケージ	52
2.5.1.7 治験相談の経緯	54
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	56
2.5.2.1 製剤開発の経緯	56
2.5.2.2 臨床試験製剤及び申請製剤の生物学的同等性	56
2.5.2.3 薬物動態に及ぼす食事の影響	57
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	58
2.5.3.1 <i>In vitro</i> 薬物代謝試験及び <i>in vitro</i> 薬物間相互作用試験	58
2.5.3.2 薬物動態	59
2.5.3.2.1 吸収、分布、代謝、排泄	59
2.5.3.2.2 健康成人における薬物動態	59
2.5.3.2.3 逆流性食道炎患者における薬物動態	61
2.5.3.2.4 薬物動態における内因性要因の影響	61
2.5.3.2.5 薬物動態における外因性要因の影響	63
2.5.3.2.6 母集団薬物動態解析	65
2.5.3.3 薬力学的作用	66
2.5.3.3.1 健康成人における薬理学	66
2.5.3.4 特別な試験 (QT/QTc 試験)	67
2.5.4 有効性の概括評価	68
2.5.4.1 有効性の評価に用いた臨床試験	68

2.5.4.2 逆流性食道炎（治療） .....	68
2.5.4.2.1 有効性の評価に用いた臨床試験の計画 .....	70
2.5.4.2.2 被験者背景 .....	72
2.5.4.2.3 有効性 .....	73
2.5.4.2.4 部分集団における結果の比較 .....	77
2.5.4.2.5 有効性と用法・用量の関係 .....	78
2.5.4.2.6 特別な患者集団における用量の調整 .....	81
2.5.4.3 逆流性食道炎（維持療法） .....	81
2.5.4.3.1 有効性の評価に用いた臨床試験の計画 .....	83
2.5.4.3.2 被験者背景 .....	84
2.5.4.3.3 有効性 .....	85
2.5.4.3.4 部分集団における結果の比較 .....	91
2.5.4.3.5 有効性と用法・用量の関係 .....	93
2.5.4.3.6 特別な患者集団における用量の調整 .....	94
2.5.4.3.7 長期投与時の有効性及び耐薬性 .....	95
2.5.4.4 胃潰瘍 .....	95
2.5.4.4.1 有効性の評価に用いた臨床試験の計画 .....	97
2.5.4.4.2 被験者背景 .....	98
2.5.4.4.3 有効性 .....	99
2.5.4.4.4 部分集団における結果の比較 .....	101
2.5.4.4.5 有効性と用法・用量の関係 .....	102
2.5.4.4.6 特別な患者集団における用量の調整 .....	103
2.5.4.5 十二指腸潰瘍 .....	103
2.5.4.5.1 有効性の評価に用いた臨床試験の計画 .....	105
2.5.4.5.2 被験者背景 .....	106
2.5.4.5.3 有効性 .....	107
2.5.4.5.4 部分集団における結果の比較 .....	112
2.5.4.5.5 有効性と用法・用量の関係 .....	113
2.5.4.5.6 特別な患者集団における用量の調整 .....	115
2.5.4.6 ヘリコバクター・ピロリ ( <i>H. pylori</i> ) の除菌の補助 .....	115
2.5.4.6.1 有効性の評価に用いた臨床試験の計画 .....	117
2.5.4.6.2 被験者背景 .....	118
2.5.4.6.3 有効性 .....	119
2.5.4.6.4 部分集団における結果の比較 .....	120
2.5.4.6.5 有効性と用法・用量の関係 .....	121
2.5.4.6.6 特別な患者集団における用量の調整 .....	123
2.5.4.7 LDA 潰瘍の再発抑制 .....	123
2.5.4.7.1 有効性の評価に用いた臨床試験の計画 .....	125
2.5.4.7.2 被験者背景 .....	127
2.5.4.7.3 有効性 .....	128

2.5.4.7.4 部分集団における結果の比較 .....	134
2.5.4.7.5 有効性と用法・用量の関係 .....	136
2.5.4.7.6 特別な患者集団における用量の調整 .....	138
2.5.4.7.7 長期投与時の有効性及び耐薬性 .....	139
2.5.4.8 NSAID 潰瘍の再発抑制 .....	139
2.5.4.8.1 有効性の評価に用いた臨床試験の計画 .....	141
2.5.4.8.2 被験者背景 .....	143
2.5.4.8.3 有効性 .....	144
2.5.4.8.4 部分集団における結果の比較 .....	149
2.5.4.8.5 有効性と用法・用量の関係 .....	150
2.5.4.8.6 特別な患者集団における用量の調整 .....	153
2.5.4.8.7 長期投与時の有効性及び耐薬性 .....	153
2.5.4.9 有効性に関する全般的結論 .....	154
2.5.5 安全性の概括評価 .....	157
2.5.5.1 安全性の評価に用いた臨床試験 .....	157
2.5.5.2 安全性評価の対象となった被験者集団の特徴及び曝露の程度 .....	169
2.5.5.2.1 投与量ごとの被験者数 .....	169
2.5.5.2.2 投与期間（曝露期間） .....	169
2.5.5.2.3 被験者の背景 .....	171
2.5.5.3 安全性の成績 .....	173
2.5.5.3.1 逆流性食道炎（治療） .....	173
2.5.5.3.2 逆流性食道炎（維持療法） .....	178
2.5.5.3.3 胃潰瘍 .....	183
2.5.5.3.4 十二指腸潰瘍 .....	186
2.5.5.3.5 ヘリコバクター・ピロリ（ <i>H. pylori</i> ）の除菌の補助 .....	188
2.5.5.3.6 LDA 潰瘍の再発抑制 .....	192
2.5.5.3.7 NSAID 潰瘍の再発抑制 .....	200
2.5.5.4 臨床薬理試験で得られた安全性データの要約 .....	207
2.5.5.4.1 CPH-001 試験 .....	207
2.5.5.4.2 CPH-002 試験 .....	207
2.5.5.4.3 CPH-003 試験 .....	208
2.5.5.4.4 CPH-007 試験 .....	208
2.5.5.4.5 CPH-401 試験 .....	208
2.5.5.4.6 111 試験 .....	209
2.5.5.5 特定の患者集団における安全性 .....	209
2.5.5.5.1 性別 .....	209
2.5.5.5.2 年齢 .....	210
2.5.5.5.3 CYP2C19 遺伝子型 .....	210
2.5.5.5.4 肝機能障害患者 .....	211
2.5.5.5.5 腎機能障害患者 .....	213

2.5.5.5.6 <i>H. pylori</i> 除菌の補助におけるクラリスロマイシンの1回投与量	214
2.5.5.5.7 低用量アスピリンの長期投与に至る慢性疾患	214
2.5.5.5.8 NSAID の長期投与に至る慢性疾患	214
2.5.5.5.9 妊婦及び授乳婦	215
2.5.5.6 安全性に関する全般的結論	216
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論	218
2.5.6.1 ベネフィット	218
2.5.6.2 リスク	225
2.5.6.3 結論	228
2.5.7 参考文献	229

表

表 2.5.1-1 ロサンゼルス分類 (LA 分類)	19
表 2.5.1-2 胃食道逆流症の薬物療法に関するステートメント	20
表 2.5.1-3 胃潰瘍、十二指腸潰瘍の初期治療に関するステートメント	24
表 2.5.1-4 <i>H. pylori</i> 除菌治療の推奨グレード及びエビデンスレベル	26
表 2.5.1-5 日本で承認されている PPI の <i>H. pylori</i> 除菌療法での用法・用量	29
表 2.5.1-6 LDA 潰瘍の併用薬による予防に関するステートメント	32
表 2.5.1-7 NSAID 潰瘍の併用薬による予防に関するステートメント	35
表 2.5.1-8 臨床試験一覧表	38
表 2.5.1-9 TAK-438 臨床開発の経緯	45
表 2.5.1-10 臨床データパッケージ	53
表 2.5.2-1 臨床試験で用いた製剤及び申請製剤の要約	56
表 2.5.3-1 薬物間相互作用試験一覧	64
表 2.5.4-1 有効性の評価に用いた臨床試験一覧	68
表 2.5.4-2 逆流性食道炎 (治療) に対する有効性の評価に用いた臨床試験一覧	69
表 2.5.4-3 逆流性食道炎の内視鏡所見での投与 4 週後の治癒率 (最大の解析対象集団) (CCT-001 試験)	74
表 2.5.4-4 逆流性食道炎の内視鏡所見での投与 4 週間までの治癒率 (最大の解析対象集団) (CCT-002 試験)	74
表 2.5.4-5 逆流性食道炎の内視鏡所見での投与 8 週後の治癒率 (最大の解析対象集団) (CCT-001 試験)	75
表 2.5.4-6 逆流性食道炎の内視鏡所見での投与 8 週間までの治癒率 (最大の解析対象集団) (CCT-002 試験)	75
表 2.5.4-7 逆流性食道炎の内視鏡所見での投与 2 週後の治癒率 (最大の解析対象集団) (CCT-001 試験)	76
表 2.5.4-8 逆流性食道炎の内視鏡所見での投与 2 週後の治癒率 (最大の解析対象集団) (CCT-002 試験)	77

表 2.5.4-9 逆流性食道炎の内視鏡所見での治癒率の比較（本剤 20 mg 群の投与 4 週後までの治癒率と AG-1749 30 mg 群の投与 8 週後までの治癒率）（最大の解析対象集団）（CCT-002 試験）	79
表 2.5.4-10 逆流性食道炎（維持療法）に対する有効性の評価に用いた臨床試験一覧	82
表 2.5.4-11 維持期投与 24 週後における逆流性食道炎の内視鏡所見での再発率（最大の解析対象集団）（CCT-003 試験）	86
表 2.5.4-12 維持期投与 24 週後における中央判定に基づく逆流性食道炎の内視鏡所見での再発率（最大の解析対象集団）（CCT-003 試験）	87
表 2.5.4-13 投与 24 週後における逆流性食道炎の内視鏡所見での再発率（最大の解析対象集団）（OCT-001 試験）	87
表 2.5.4-14 投与 36 週後及び投与 52 週後における逆流性食道炎の内視鏡所見での再発率（最大の解析対象集団）（OCT-001 試験）	88
表 2.5.4-15 維持期投与 12 週後における逆流性食道炎の内視鏡所見での再発率（最大の解析対象集団）（CCT-003 試験）	88
表 2.5.4-16 投与 12 週後における逆流性食道炎の内視鏡所見での再発率（最大の解析対象集団）（OCT-001 試験）	89
表 2.5.4-17 逆流性食道炎の自覚症状の頻度集計（最大の解析対象集団）（CCT-003 試験）	90
表 2.5.4-18 逆流性食道炎の自覚症状の頻度集計（最大の解析対象集団）（OCT-001 試験）	91
表 2.5.4-19 胃潰瘍に対する有効性の評価に用いた臨床試験一覧	96
表 2.5.4-20 既存の PPI の胃潰瘍（8 週間）の治癒率	98
表 2.5.4-21 胃潰瘍の内視鏡所見での投与 8 週後までの治癒率（最大の解析対象集団）（CCT-101 試験）	99
表 2.5.4-22 胃潰瘍の内視鏡所見での投与 2 週後の治癒率（最大の解析対象集団）（CCT-101 試験）	99
表 2.5.4-23 胃潰瘍の内視鏡所見での投与 4 週後までの治癒率（最大の解析対象集団）（CCT-101 試験）	100
表 2.5.4-24 胃潰瘍に関連する消化器症状が消失した被験者の割合（最大解析対象集団のうち、胃潰瘍に関連する各消化器症状を有する被験者）（CCT-101 試験）	101
表 2.5.4-25 十二指腸潰瘍に対する有効性の評価に用いた臨床試験一覧	104
表 2.5.4-26 既存の PPI の十二指腸潰瘍（6 週間）の治癒率	106
表 2.5.4-27 十二指腸潰瘍の内視鏡所見での投与 6 週後までの治癒率（最大の解析対象集団）（CCT-102 試験）	107
表 2.5.4-28 十二指腸潰瘍の内視鏡所見での投与 6 週後までの治癒率（治験実施計画書に適合した対象集団）（CCT-102 試験）	108
表 2.5.4-29 十二指腸潰瘍の内視鏡所見での投与 6 週後までの治癒率（最大の解析対象集団のうち、治験薬の投与終了状態が完了の被験者）（CCT-102 試験）	108
表 2.5.4-30 本剤又は類薬における十二指腸潰瘍の治癒率	109

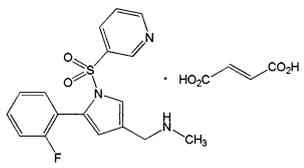
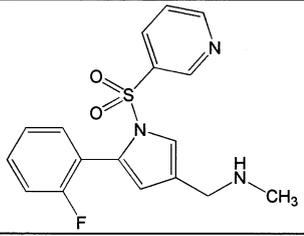
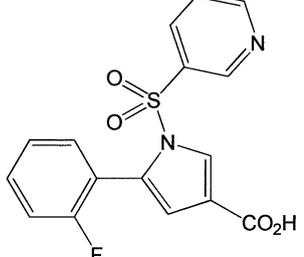
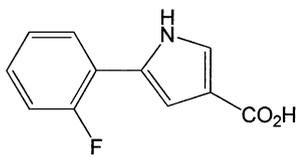
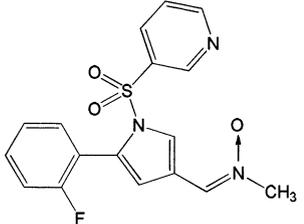
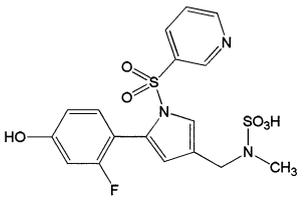
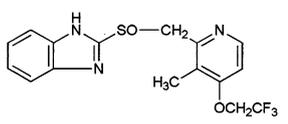
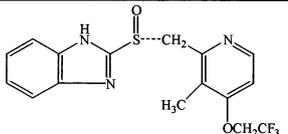
表 2.5.4-31 十二指腸潰瘍の内視鏡所見での投与 2 週後の治癒率（最大の解析対象集団） （CCT-102 試験） .....	110
表 2.5.4-32 十二指腸潰瘍の内視鏡所見での投与 2 週後の治癒率（最大の解析対象集団 のうち、治験薬の投与終了状態が完了の被験者）（CCT-102 試験） .....	110
表 2.5.4-33 十二指腸潰瘍の内視鏡所見での投与 4 週間までの治癒率（最大の解析対象 集団）（CCT-102 試験） .....	110
表 2.5.4-34 十二指腸潰瘍の内視鏡所見での投与 4 週間までの治癒率（最大の解析対象 集団のうち、治験薬の投与終了状態が完了の被験者）（CCT-102 試験） .....	111
表 2.5.4-35 十二指腸潰瘍に関連する消化器症状が消失した被験者の割合（最大の解析 対象集団のうち、十二指腸潰瘍に関連する各消化器症状を有する被験者）（CCT-102 試験） .....	112
表 2.5.4-36 <i>H. pylori</i> の除菌の補助に対する有効性の評価に用いた臨床試験一覧 .....	116
表 2.5.4-37 一次除菌投与終了 4 週間後の <i>H. pylori</i> 一次除菌率（最大の解析対象集団） （CCT-401 試験） .....	119
表 2.5.4-38 二次除菌投与終了 4 週間後の <i>H. pylori</i> 二次除菌率（最大の解析対象集団のう ち二次除菌期用治験薬が投与された全例）（CCT-401 試験） .....	120
表 2.5.4-39 LDA 潰瘍の再発抑制に対する有効性の評価に用いた臨床試験一覧 .....	124
表 2.5.4-40 投与 24 週間後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率（最大の解析対象集団） （CCT-302 試験） .....	129
表 2.5.4-41 投与 24 週間後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率（最大の解析対象集団） （OCT-304 試験） .....	129
表 2.5.4-42 投与 12 週間後、24 週間後、52 週間後、76 週間後及び 104 週間後の胃潰瘍又は十二指 腸潰瘍の再発率（最大の解析対象集団）（OCT-302 試験） .....	130
表 2.5.4-43 投与 12 週間後及び 24 週間後の胃又は十二指腸の出血性病変の発症率（最大の 解析対象集団）（CCT-302 試験） .....	131
表 2.5.4-44 投与 12 週間後、24 週間後、52 週間後、76 週間後及び 104 週間後の胃又は十二指腸の 出血性病変の発症率（最大の解析対象集団）（OCT-302 試験） .....	132
表 2.5.4-45 投与 12 週間後及び 24 週間後の胃又は十二指腸の出血性病変の発症率（最大の 解析対象集団）（OCT-304 試験） .....	133
表 2.5.4-46 NSAID 潰瘍の再発抑制に対する有効性の評価に用いた臨床試験一覧 .....	140
表 2.5.4-47 投与 24 週間後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率（最大の解析対象集団） （CCT-301 試験） .....	145
表 2.5.4-48 投与 24 週間後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率（最大の解析対象集団） （OCT-303 試験） .....	145
表 2.5.4-49 投与 12 週間後、24 週間後、52 週間後、76 週間後及び 104 週間後の胃潰瘍又は十二指 腸潰瘍の再発率（最大の解析対象集団）（OCT-301 試験） .....	146
表 2.5.4-50 投与 12 週間後及び 24 週間後の胃又は十二指腸の出血性病変の発症率（最大の 解析対象集団）（CCT-301 試験） .....	147
表 2.5.4-51 投与 12 週間後、24 週間後、52 週間後、76 週間後及び 104 週間後の胃又は十二指腸の 出血性病変の発症率（最大の解析対象集団）（OCT-301 試験） .....	147

表 2.5.4-52 投与 12 週後及び 24 週後の胃又は十二指腸の出血性病変の発症率（最大の解析対象集団）（OCT-303 試験） .....	148
表 2.5.5-1 申請する適応症別安全性の評価に用いた臨床試験一覧 .....	157
表 2.5.5-2 健康成人又は特別な患者集団を対象とした安全性の評価に用いた臨床試験一覧 .....	158
表 2.5.5-3 安全性の評価に用いた臨床試験一覧（対象：申請する適応症の患者集団） .....	159
表 2.5.5-4 安全性の評価に用いた臨床試験一覧（対象：健康成人又は特別な患者集団） ..	166
表 2.5.5-5 投与量ごとの被験者数の内訳 .....	169
表 2.5.5-6 本剤及び対照薬の投与期間（平均値） .....	170
表 2.5.5-7 除外基準で設定した肝機能検査値異常 .....	212
表 2.5.5-8 除外基準で設定した腎機能検査値異常 .....	214
表 2.5.6-1 本剤又は類薬における胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の治癒率 .....	221

図

図 2.5.1-1 胃食道逆流症の概念 .....	16
図 2.5.1-2 胃食道逆流症の発生機序 .....	17
図 2.5.1-3 逆流性食道炎の診断 .....	18
図 2.5.1-4 消化性潰瘍の治療のフローチャート .....	23
図 2.5.2-1 同一含量製剤間及び含量が異なる製剤間の生物学的同等性検討の概略 .....	57

略号一覧表

略号	一般名 (略称)	化学構造式	由来
TAK-438	Vonoprazan Fumarate ボノプラザンフマル酸塩(JAN)		原薬
TAK-438F	Vonoprazan ボノプラザン		フリー体
M-I			代謝物
M-II			代謝物
M-III			代謝物
M-IV-Sul			代謝物
AG-1749	Lansoprazole ランソプラゾール		原薬
TAK-390MR	Dexlansoprazole デクスランソプラゾール		原薬

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
AGP	$\alpha$ 1 acid glycoprotein [ $\alpha$ 1-酸性糖蛋白質]
ALP	Alkaline phosphatase [アルカリホスファターゼ]
ALT	Alanine aminotransferase [アラニンアミノトランスフェラーゼ]
AST	Aspartate aminotransferase [アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ]
ATPase	Adenosine triphosphatase [アデノシントリホスファターゼ]
AUC	Area under the plasma concentration - time curve [血漿中濃度-時間曲線下面積]
AUC(0-inf)	0 時間から無限大時間までの AUC
AUC(0-t)	0~t 時間までの AUC
AUC(0-tau)	0 時間から tau 時間までの AUC
BCRP	Breast cancer resistance protein [乳癌耐性蛋白]
BMI	Body Mass Index [体格指数]
CABG	Coronary artery bypass grafting [冠動脈バイパス術]
CK	Creatine phosphokinase [クレアチンホスホキナーゼ]
Cmax	Maximum plasma drug concentration [最高血漿中濃度]
CYP	Cytochrome P450 [シトクロム P450]
COX	Cyclo-oxygenase [シクロオキシゲナーゼ]
ddQTcF	QTcF 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量のプラセボとの差
DNA	Deoxyribonucleic acid [デオキシリボ核酸]
EBM	Evidence based medicine [根拠に基づく医療]
ECL	Enterochromaffin-like cell [腸クロム親和性細胞様細胞]
EM	Extensive Metabolizer [エクステンシブ メタボライザー]
EMR	Endoscopic mucosal resection [内視鏡的粘膜切除術]
EPZ	Esomeprazole [エソメプラゾール]
ESD	Endoscopic submucosal dissection [内視鏡的粘膜下層剥離術]
ESRD	End stage renal disease [末期腎不全]
GCP	Good Clinical Practice [医薬品の臨床試験の実施に関する基準]
GERD	Gastro-esophageal Reflux Disease [胃食道逆流症]
H <sub>2</sub> RA	Histamine H <sub>2</sub> -receptor antagonist [ヒスタミン H <sub>2</sub> 受容体拮抗薬]
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i> [ヘリコバクター・ピロリ菌]
HSA	Human serum albumin [ヒト血清アルブミン]
IARC	International Agency for Research on Cancer [国際癌研究機関]
IC <sub>50</sub>	50% Inhibitory concentration [50%抑制用量]
ICH	International Conference on Harmonisation [日米 EU 医薬品規制調和国際会議]
IL	Interleukin [インターロイキン]
INR	International normalized ratio [国際標準比]
ITP	Idiopathic thrombocytopenic purpura [特発性血小板減少性紫斑病]
LA 分類	Los Angeles Classification Grading System [ロサンゼルス分類]
LDA	Low dose aspirin [低用量アスピリン]
LDH	Lactate dehydrogenase [乳酸脱水素酵素]
LES	Lower esophageal sphincter [下部食道括約筋]
LPZ	Lansoprazole [ランソプラゾール]
MAC	Mycobacterium avium complex [マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス]

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明
MALT	Mucosa-associated lymphoid tissue [粘膜関連リンパ組織]
MIC	Minimum inhibitory concentration [最小発育阻止濃度]
NAB	Nocturnal gastric acid breakthrough
NERD	Non-erosive reflux disease [非びらん性胃食道逆流症]
NSAID	Nonsteroidal anti-inflammatory drug [非ステロイド性抗炎症薬]
OAT	Organic anion transporter [有機アニオントランスポーター]
OATP	Organic anion transporting polypeptide [有機アニオントランスポーターポリペプチド]
OCT	Organic cation transporter [有機カチオントランスポーター]
OPZ	Omeprazole [オメプラゾール]
OTC	Over the counter [一般用医薬品]
P-CAB	Potassium-competitive acid blocker [カリウムイオン競合型アシッドブロッカー]
PG	Prostaglandin [プロスタグランジン]
P-gp	P-glycoprotein [P-糖たん白質]
pH HTR	pH holding time ratio [pH4 HTR の場合、pH4 以上に保つ時間の割合]
PK	Pharmacokinetics [薬物動態]
PM	Poor Metabolizer [プア メタボライザー]
PPI	Proton pump inhibitor [プロトンポンプ阻害薬]
PT	Preferred term [基本語]
PTCA	Percutaneous transluminal coronary angioplasty [経皮経管冠動脈形成術]
QOL	Quality of Life
QTc	Corrected QT interval [心拍数で補正した QT 間隔]
QTcF	QT interval corrected by Fridericia formula
RCT	Randomized controlled trial [無作為化比較試験]
RPZ	Rabeprazole [ラベプラゾール]
SULT	Sulfotransferase [硫酸転移酵素]
T1/2	Half-life [半減期]
TIA	Transient ischemic attack [一過性脳虚血発作]
Tmax	Time to reach Cmax [最高血漿中濃度到達時間]
WHO	World Health Organization [世界保健機関]
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase [γ-グルタミルトランスペプチターゼ]

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 2.5.1 製品開発の根拠

#### 2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

##### 2.5.1.1.1 TAK-438

TAK-438（以下、本剤）は、武田薬品工業株式会社が創製したカリウムイオン競合型アシッドブロッカー（Potassium-Competitive Acid Blocker：P-CAB）とも呼ばれる新たな作用機序を有する新しいカテゴリーのプロトンポンプ阻害薬（Proton pump inhibitor：PPI）である。既存のPPIは胃壁細胞における酸分泌の最終段階に位置する $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase（プロトンポンプ）のSH基に非可逆的に結合して阻害するが、本剤はカリウムイオンと競合的な様式で可逆的にプロトンポンプを阻害することにより、強力かつ持続的な酸分泌抑制作用を示す酸関連疾患治療薬である。本剤の申請効能・効果を以下に示した。

- 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎、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、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制
- 下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助  
胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

##### 2.5.1.1.2 ヘリコバクター・ピロリ (*H. pylori*) 除菌療法において TAK-438 と併用投与される薬剤

今回申請を行う *H. pylori* 除菌療法において本剤と併用投与される薬剤は、アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びメトロニダゾールの3剤であり、いずれも日本で既に承認されている薬剤である。

#### (1) アモキシシリン水和物

アモキシシリン水和物は、Beecham Research Laboratories（英国）においてアンピシリンのベンゼン環の para 位に水酸基を導入したペニシリン系抗生物質で、細菌の細胞壁の合成阻害作用に基づき、大腸菌、変形菌（特に、プロテウス・ミラビリス）、インフルエンザ菌等のグラム陰性菌、ブドウ球菌、レンサ球菌、肺炎球菌等のグラム陽性菌に対して抗菌作用を有している。

日本では、協和醸酵工業株式会社（現協和発酵キリン株式会社）及び藤沢薬品工業株式会社（現アステラス製薬株式会社）、続いて武田薬品工業株式会社により開発が進められ、それぞれパセトシン®カプセル 125、同 250、パセトシン®錠 250 及びパセトシン®細粒、サワシリン®カプセル 250、サワシリン®錠 250 及びサワシリン®細粒 10%並びにアモリン®カプセル 125・同 250 及びアモリン®細粒 10%として承認されている。

*H. pylori* 除菌療法において本剤と併用投与されるこれらのアモキシシリン水和物製剤のうちアモリン®カプセル 125・同 250 及びアモリン®細粒 10%の添付文書上の「効能・効果」及び「用法・用量」の記載は以下のとおりである。

効能・効果	用法・用量
<p>&lt;適応菌種&gt; 本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、大腸菌、プロテウス・ミラビリス、インフルエンザ菌、ヘリコバクター・ピロリ、梅毒トレポネーマ</p> <p>&lt;適応症&gt; 表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、乳腺炎、骨髄炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、淋菌感染症、梅毒、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、涙囊炎、麦粒腫、中耳炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、猩紅熱、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におけるヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎</p>	<p>[ヘリコバクター・ピロリ感染を除く感染症] 成人：アモキシシリン水和物として、通常1回 250 mg（力価）を1日3～4回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 小児：アモキシシリン水和物として、通常1日 20～40 mg（力価）/kg を3～4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量として最大 90 mg（力価）/kg を超えないこと。</p> <p>[ヘリコバクター・ピロリ感染症、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎] ○アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用の場合 通常、成人にはアモキシシリン水和物として1回 750 mg（力価）、クラリスロマイシンとして1回 200 mg（力価）及びプロトンポンプインヒビターの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 400 mg（力価）1日2回を上限とする。 ○アモキシシリン水和物、クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用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 通常、成人にはアモキシシリン水和物として1回 750 mg（力価）、メトロニダゾールとして1回 250 mg 及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。</p>

## (2) クラリスロマイシン

クラリスロマイシンは、エリスロマイシンの6位の水酸基を選択的にメチル化することにより酸に対する安定性を向上させたマクロライド系抗菌薬である。

日本では、大正製薬株式会社及びダイナボット株式会社（現アボット ジャパン株式会社）により共同開発が進められ、クラリス<sup>®</sup>錠 200（1錠中クラリスロマイシンとして 200 mg 力価含有）及びクラリシッド<sup>®</sup>錠 200 mg（1錠中クラリスロマイシンとして 200 mg 力価含有）として承認されている。

クラリスロマイシン 200 mg 錠の添付文書上の「効能・効果」及び「用法・用量」の記載は以下のとおりである。

効能・効果	用法・用量
<p>1. 一般感染症                      &lt;適応菌種&gt;                      本剤に感性的のブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, モラクセラ (ブランハメラ) ・カタラーリス, インフルエンザ菌, レジオネラ属, カンピロバクター属, ペプトストレプトコッカス属, クラミジア属, マイコプラズマ属                      &lt;適応症&gt;                      ○表在性皮膚感染症, 深在性皮膚感染症, リンパ管・リンパ節炎, 慢性膿皮症                      ○外傷・熱傷及び手術創等の二次感染                      ○肛門周囲膿瘍                      ○咽頭・喉頭炎, 扁桃炎, 急性気管支炎, 肺炎, 肺膿瘍, 慢性呼吸器病変の二次感染                      ○尿道炎                      ○子宮頸管炎                      ○感染性腸炎                      ○中耳炎, 副鼻腔炎                      ○歯周組織炎, 歯冠周囲炎, 顎炎</p>	<p>通常, 成人にはクラリスロマイシンとして1日 400 mg (力価) を2回に分けて経口投与する。                      なお, 年齢, 症状により適宜増減する。</p>
<p>2. 非結核性抗酸菌症                      &lt;適応菌種&gt;                      本剤に感性的のマイコバクテリウム属                      &lt;適応症&gt;                      マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症を含む非結核性抗酸菌症</p>	<p>通常, 成人にはクラリスロマイシンとして1日 800 mg (力価) を2回に分けて経口投与する。                      なお, 年齢, 症状により適宜増減する。</p>
<p>3. ヘリコバクター・ピロリ感染症                      &lt;適応菌種&gt;                      本剤に感性的のヘリコバクター・ピロリ                      &lt;適応症&gt;                      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におけるヘリコバクター・ピロリ感染症, ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎</p>	<p>通常, 成人にはクラリスロマイシンとして1回 200 mg (力価) , アモキシシリン水和物として1回 750 mg (力価) 及びプロトンポンプインヒビターの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 400 mg (力価) 1日2回を上限とする。</p>

### (3) メトロニダゾール

メトロニダゾールは、フランスのローヌプーラン・ローラー社（現サノフィ株式会社）で創製されたニトロイミダゾール系の合成抗菌薬である。その作用機序は、ニトロ基が還元され活性型となり、DNA の二重鎖切断等の DNA 合成を阻害するとされている。

日本では、塩野義製薬株式会社が開発を進め、フラジール®内服錠 250 mg として承認されている。

メトロニダゾール経口製剤の添付文書上の「効能・効果」及び「用法・用量」の記載は以下のとおりである。

効能・効果	用法・用量
1. トリコモナス症（腔トリコモナスによる感染症）	通常，成人にはメトロニダゾールとして，1クールとして，1回 250 mg を1日2回，10日間経口投与する。
2. 嫌気性菌感染症 ＜適応菌種＞ 本剤に感性のペプトストレプトコッカス属，バクテロイデス属，プレボテラ属，ボルフィロモナス属，フソバクテリウム属，クロストリジウム属，ユーバクテリウム属 ＜適応症＞ ○ 深在性皮膚感染症 ○ 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染 ○ 骨髄炎 ○ 肺炎，肺膿瘍 ○ 骨盤内炎症性疾患 ○ 腹膜炎，腹腔内膿瘍 ○ 肝膿瘍 ○ 脳膿瘍	通常，成人にはメトロニダゾールとして1回 500 mg を1日3回又は4回経口投与する。
3. 感染性腸炎 ＜適応菌種＞ 本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル ＜適応症＞ 感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む）	通常，成人にはメトロニダゾールとして1回 250 mg を1日4回又は1回 500 mg を1日3回，10～14日間経口投与する。
4. 細菌性膣症 ＜適応菌種＞ 本剤に感性のペプトストレプトコッカス属，バクテロイデス・フラジリス，プレボテラ・ビビア，モビルンカス属，ガードネラ・バジナリス ＜適応症＞ 細菌性膣症	通常，成人にはメトロニダゾールとして，1回 250 mg を1日3回又は1回 500 mg を1日2回7日間経口投与する。
5. ヘリコバクター・ピロリ感染症 ＜適応菌種＞ 本剤に感性のヘリコバクター・ピロリ ＜適応症＞ 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におけるヘリコバクター・ピロリ感染症，ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎	アモキシシリン水和物，クラリスロマイシン及びプロトンポンプインヒビター併用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 通常，成人にはメトロニダゾールとして1回 250 mg，アモキシシリン水和物として1回 750 mg（力価）及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回，7日間経口投与する。
6. アメーバ赤痢	通常，成人にはメトロニダゾールとして1回 500 mg を1日3回10日間経口投与する。 なお，症状に応じて1回 750 mg を1日3回経口投与する。
7. ランブル鞭毛虫感染症	通常，成人にはメトロニダゾールとして1回 250 mg を1日3回5～7日間経口投与する。

### 2.5.1.2 目標適応症の臨床的・病態生理学的側面

今回、以下の効能・効果にて本剤の承認申請を行うに至った。

- 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎、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、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制
- 下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助  
胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

以下に、各目標適応症の臨床的・病態生理学的側面を示す。

### 2.5.1.2.1 逆流性食道炎

#### (1) 逆流性食道炎の病態・疫学

逆流性食道炎は、食道内への酸逆流により下部食道の粘膜傷害 (mucosal break)<sup>1</sup>を認める疾患であり、下部食道の粘膜傷害及び／又は胸やけ・呑酸等の酸逆流症状を呈する病態を総称する疾患概念である胃食道逆流症 (Gastro-esophageal Reflux Disease : GERD) に含まれる。

胃食道逆流症の概念を図 2.5.1-1 に示した。胃食道逆流症は、食道の粘膜傷害を有する者と胸やけ等の酸逆流症状を有する者から構成される。逆流性食道炎は、胃食道逆流症のうち内視鏡検査で粘膜傷害が確認されたもの (=「食道炎を伴う胃食道逆流症」) である。胃食道逆流症のうち逆流性食道炎に相当する「食道炎を伴う胃食道逆流症」を除いたものは、非びらん性胃食道逆流症に相当する (=「食道炎を伴わない胃食道逆流症」)。

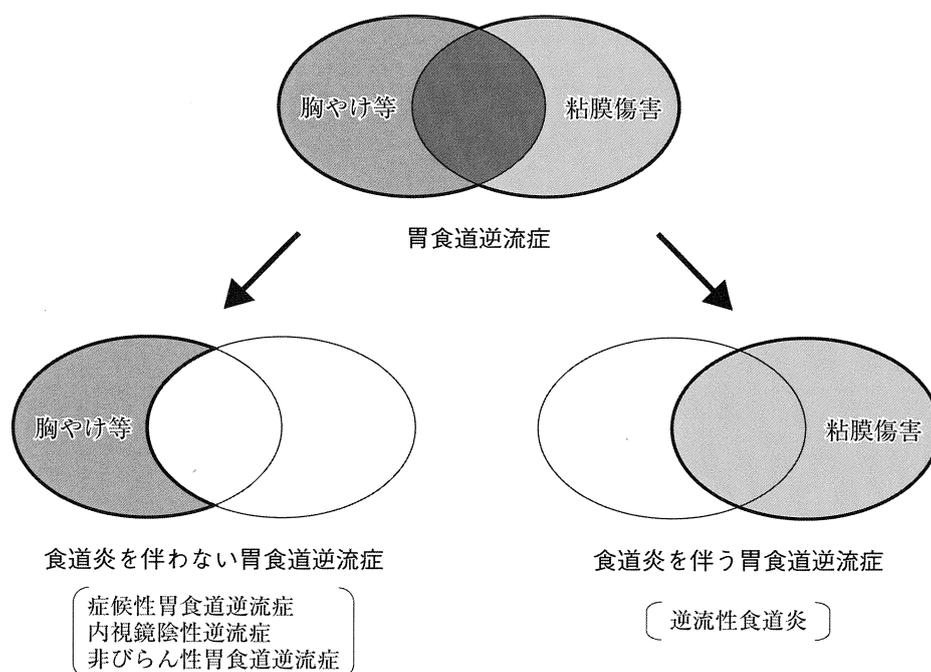


図 2.5.1-1 胃食道逆流症の概念

胃食道逆流症における酸逆流症状は、一般用医薬品ではコントロールできないほど強く、かつ、慢性的に繰り返すものが多いため、患者の Quality of Life (QOL) を損なう[1]。酸逆流症状のうち最も特徴的な定型的症状は胸やけ (heartburn) であり、次いで呑酸 (regurgitation) である[2]。なお、胸やけの中には、胃もたれ、嘔気、心窩部痛等の機能性胃腸障害 (functional dyspepsia) 等の症状や酸逆流によらない機能性胸やけ (functional heartburn) の症状を含む可能性が考えられる。その他、非定型的症状として非心臓性胸痛、呼吸器症状、咽喉頭症状、Zenker 憩室、口の苦味、耳痛、中耳炎等も指摘されている[3]。胃食道逆流症の治療を行うことは、これらの酸逆流症状を改善し、患者の QOL を高めるために重要である。

<sup>1</sup> 粘膜傷害 (mucosal break) とは“より正常に見える周囲粘膜と明確に区分される、白苔ないし発赤を有する領域”と定義される。

胃食道逆流症の発生機序を図 2.5.1-2 に示した。

胃食道逆流症は、食道内への酸逆流による食道粘膜の傷害・刺激が基本となる疾患である。

食道粘膜を傷害する攻撃因子は、主に胃酸（塩酸）及びペプシンである。一方、食道粘膜の防御因子は、下部食道括約筋（Lower esophageal sphincter : LES）部の逆流防止機構、及び食道の酸クリアランス能（逆流物質を胃へ排出するための食道体部の蠕動性収縮能力、粘膜表面に残存する胃酸を中和するための十分な唾液分泌量）である。胃食道逆流症は、これら攻撃因子と防御因子のバランスが崩れることにより発症する。その機序には、一過性の LES 弛緩、裂孔ヘルニア、胃排出遅延及び *H. pylori* 非感染等の複数の要因が関与していると考えられる[4]。

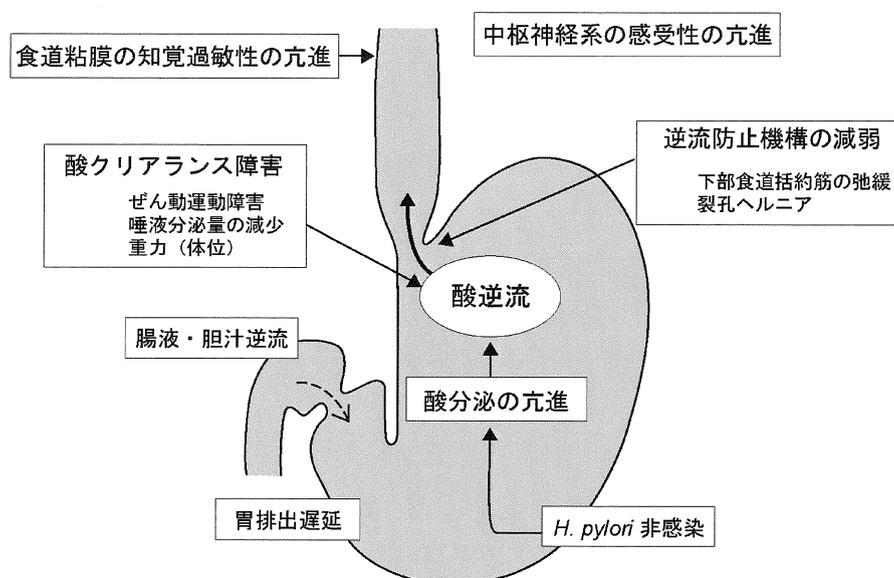


図 2.5.1-2 胃食道逆流症の発生機序

逆流性食道炎は、高齢者や *H. pylori* 非感染者に多く、特に男性では肥満者、女性では骨粗鬆症による円背が進行した症例に多く見られる。これは、*H. pylori* 非感染者及び肥満者では胃酸分泌能の亢進、高齢者に多い裂孔ヘルニア患者や円背では逆流防止機構の減弱が見られるためと考えられる。

逆流性食道炎の日本における有病率は、欧米に比べて少ないと言われていた。しかしながら、食生活の欧米化による肥満者の増加、衛生環境の改善による *H. pylori* 非感染者の増加、人口高齢化による裂孔ヘルニア患者の増加に伴い、逆流性食道炎の発症リスクが高まる傾向にある。さらには、内視鏡の性質向上・細径化や、拡大内視鏡の普及により検査症例数が増加し、逆流性食道炎の診断数は増加すると考えられる。

厚生労働省の「患者調査」をもとに推計した日本の「食道炎を伴う胃食道逆流症」（逆流性食道炎）の総患者数[5], [6], [7], [8]は、129 千人（平成 14 年度）、195 千人（平成 17 年度）、204 千人（平成 20 年度）、238 千人（平成 23 年度）であり、年々増加している。上述した食生活の欧米化、衛生環境の改善及び高齢化の進展、さらには診断技術の向上により、日本の逆流性食道炎患者の増加傾向は今後も続くものと推測される。

## (2) 逆流性食道炎の診断

逆流性食道炎の診断の流れを図 2.5.1-3 に示した。

逆流性食道炎を含む胃食道逆流症の診断には、食道内への酸逆流と症状との関連を確認することが重要となり、通常は問診と内視鏡検査の組合せによる診断が行われている。

具体的には、まず問診によりリスク要因及び症状の発現状況が確認される。胸やけや呑酸等の定型的症状が1週間あたり2日以上頻度で慢性的（4週間以上）に見られた場合に胃食道逆流症と診断され、内視鏡検査が行われる。内視鏡検査にて食道にびらん又は潰瘍型の明らかな粘膜傷害が確認された場合は逆流性食道炎、明らかな粘膜傷害が確認されない場合は非びらん性胃食道逆流症と診断される。

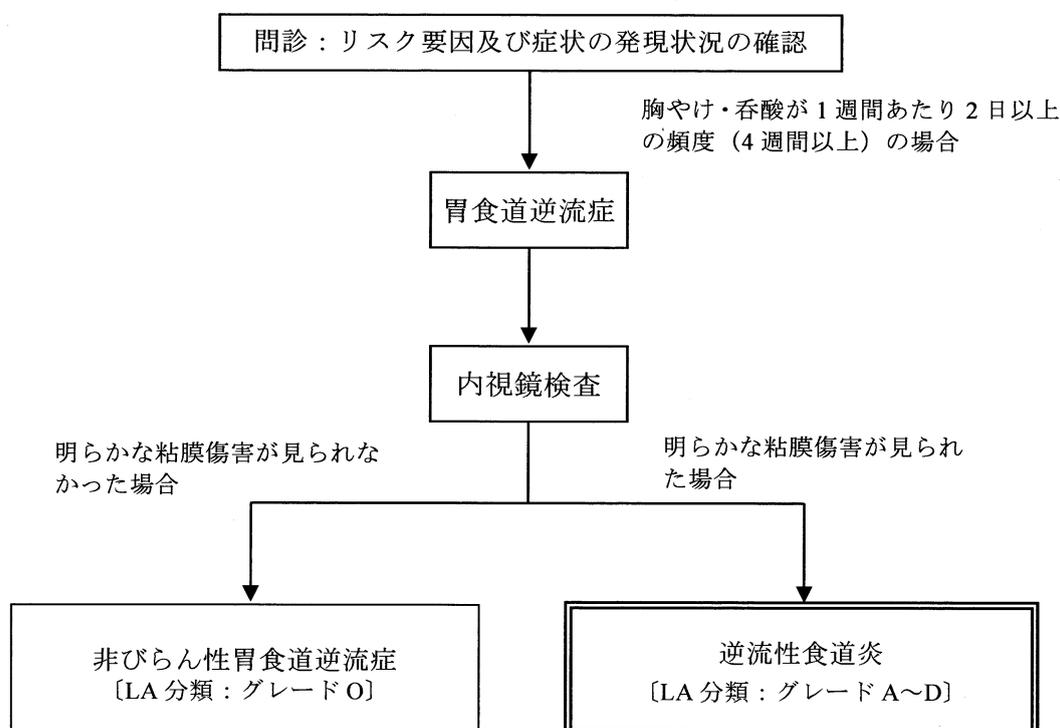


図 2.5.1-3 逆流性食道炎の診断

内視鏡検査による食道粘膜の重症度分類については、1994年にロサンゼルス分類（LA分類）が公表され、世界的に普及している[9]。表 2.5.1-1 に示すように、LA分類は粘膜傷害の広がりによって、グレードをA～Dの4段階に分類する。逆流性食道炎の内視鏡所見は、グレードA～Dに相当する。

表 2.5.1-1 ロサンゼルス分類 (LA 分類)

グレード O	粘膜傷害が見られないもの
グレード A	長径が 5 mm を超えない粘膜傷害で、粘膜ヒダに限局されるもの
グレード B	少なくとも 1 ヲ所の粘膜傷害の長径が 5 mm 以上あり、それぞれ別の粘膜ヒダ上に存在する粘膜傷害が互いに連続していないもの
グレード C	少なくとも 1 ヲ所の粘膜傷害は 2 条以上の粘膜ヒダに連続して広がっているが、全周の 75% を超えないもの
グレード D	全周の 75% 以上にわたる粘膜傷害

粘膜傷害：周囲粘膜と明確に区別される白苔ないし発赤を有する領域

付記項目：食道狭窄、食道潰瘍、Barrett 食道の有無

### (3) 逆流性食道炎の治療

逆流性食道炎の治療では、生活指導・食事指導、薬物治療及び外科的治療等が行われている。しかし、生活指導・食事指導の効果は限界があり、また外科的治療等の適応となる治療抵抗性の患者はかなり限定したものととどまることから、薬物治療が逆流性食道炎の治療の中心となっている。

#### 1) 薬物治療

##### ① 初期治療

2009 年に発表された「胃食道逆流症 (GERD) 診療ガイドライン」[10]で提案された胃食道逆流症の薬物療法に関するステートメントを表 2.5.1-2 に示した。本ガイドラインでは、PPI が逆流性食道炎の初期治療における第一選択薬として推奨されている。

初期治療では PPI 常用量を 8 週間投与し、内視鏡検査で治癒を確認する又は自覚症状の消失後に維持療法へ移行する。常用量の PPI でも食道炎が治癒しない、又は強い症状を訴える場合は、投与量・投与方法の変更が勧められている。また、逆流性食道炎の治癒速度及び症状消失の速さは、薬剤の酸分泌抑制力に依存すると述べられている。PPI はヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬 (Histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist : H<sub>2</sub>RA) より高い有効性を有するものの、酸分泌抑制という点ではまだ改善すべきであることが指摘され、投与後速やかに酸分泌を抑制し、24 時間にわたり酸分泌をコントロールする薬剤はいまだにない[11]と述べられている。

##### ② 維持療法

逆流性食道炎は初期治療により一旦治癒が得られても、治療の中止により再発・再燃が高頻度に見られ、特に内視鏡的重症例では再発が起りやすい。「胃食道逆流症 (GERD) 診療ガイドライン」では、維持療法においても PPI が強く勧められており、PPI の常用量又は半量投与が保険上でも認可されている。また、PPI 半量維持療法は費用対効果に優れているが、常用量の方が半量と比べて効果は高く、重症例の場合等、半量投与でコントロール不十分な患者では治療の選択肢になるとされている[12]。

表 2.5.1-2 胃食道逆流症の薬物療法に関するステートメント

ステートメント	推奨 グレード*	エビデンスレベル**	
		海外	日本
CQ4-03 アルギン酸塩、制酸薬、OTC 薬は GERD の治療に有効か？ 制酸薬、アルギン酸塩は、GERD の一時的症状改善に効果がある	B	I	なし
CQ4-04 酸分泌抑制薬は GERD の治療に有効か？ 逆流性食道炎（びらん性 GERD）の治癒速度および症状消失の早さは、薬剤の酸分泌抑制力に依存する	—	I	III
NERD（非びらん性 GERD）の治療に酸分泌抑制が有効である	A	I	なし
CQ4-05 PPI は GERD の第一選択薬か？			
CQ4-06 常用量の PPI で治療ができない場合はどうするか？			
CQ4-07 GERD の長期治療戦略は何か？維持療法、間欠療法、オンデマンド療法、ステップダウン療法はどう使い分けるか？			
CQ4-08 GERD 治療薬の長期維持療法は安全か？ PPI は GERD の第一選択薬である	A	I	I
常用量の PPI の 1 日 1 回投与にもかかわらず食道炎が治癒しない、もしくは強い症状を訴える場合には投与量、投与方法の変更が行われることがある	B	IVa	なし
就寝前の H <sub>2</sub> RA 追加投与は、PPI で効果不十分な患者の治療として行われることがある	C1	なし	IVa
薬物による長期管理には維持療法とオンデマンド療法がある。GERD の維持療法には PPI を用いるのが最も効果が高く、同時に費用対効果にも優れている	A	I	I
GERD の長期管理について、患者の視点からは、効果（症状の寛解）、安全性、費用、剤形（服用しやすさ）、服用回数なども考慮すべきである	B	II	IVa
PPI による維持療法の安全性は高い	B	IVa	IVa

\* Minds 推奨グレード

A：行うよう強く勧められる、B：行うよう勧められる、C1：行うほうがよい、C2：行わないほうがよい、D：行わないよう勧められる

\*\* エビデンスレベル

I：システマティックレビュー/RCT のメタアナリシス、II：1 つ以上のランダム化比較試験による、III：非ランダム化比較試験による、IVa：分析疫学的研究（コホート研究）、IVb：分析疫学的研究（症例対照研究、横断研究）、V：記述研究（症例報告やケース・シリーズ）、VI：患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

なお、逆流性食道炎の初期治療に用いられる PPI は、日本では 1991 年にオメプラゾール（Omeprazole：OPZ）が、1992 年にランソプラゾール（Lansoprazole：LPZ 又は AG-1749）が、1997 年にラベプラゾール（Rabeprazole：RPZ）が、2011 年にエソメプラゾール（Esomeprazole：EPZ）が、それぞれ「逆流性食道炎」の効能・効果で承認を取得した。また、維持療法に用いられる PPI は、日本では 2000 年に LPZ 及び OPZ が、2003 年に RPZ が、2011 年に EPZ が、それぞれ「再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法」に関する用法・用量の承認を取得した。

## 2) 生活指導・食事指導

逆流性食道炎における生活指導の内容は、喫煙習慣の改善、減量、姿勢の改善等である。食事指導の内容は、暴飲・暴食をしないこと、カフェイン、アルコール、高カロリー・高脂肪等の食事の摂取を避けること等である。逆流性食道炎患者では、これら生活指導・食事指導を継続的に遵守すれば、胸やけ等の酸逆流症状が軽減することが期待されるが、その効果は一定の限界があるとされている[13]。これら治療効果は速やかに現れにくく、また生活習慣の変更を必要とするために患者の良好なコンプライアンスが維持されにくいことがその背景にあると推定される。

### 3) 外科的治療等

生活指導・食事指導及び薬物治療に抵抗性の逆流性食道炎の治療として外科的治療等が行われる。外科的治療は、滑脱型裂孔ヘルニアを修復するとともに、下部食道噴門部の逆流防止機能の強化を目的とする Nissen 法や Collis-Nissen 法等が施行される。以前は開腹手術が中心であったが、近年では腹腔鏡下手術が施行されるようになってきている。外科的治療の適応は、治療抵抗性の患者の他、食道の狭窄又は出血等の重大な合併症を併発している患者であり、適応となる患者はかなり限定される。なお、2000 年以降、欧米にて種々の手法による内視鏡的治療の検討が行われているが、長期的な有効性及び安全性は十分に検証されていない。

#### 2.5.1.2.2 胃潰瘍、十二指腸潰瘍

##### (1) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍の病態・疫学

消化性潰瘍とは、胃酸やペプシンによる自己消化作用により発生する粘膜欠損であり、組織欠損の深さが粘膜筋板を越えるものをいう。

消化性潰瘍の成因は、胃酸やペプシンなどの攻撃因子と粘液、血流、重炭酸バリアなどの防御因子とのアンバランスであるとするバランス説で理解されてきた。しかし現在は、*H. pylori* 感染及び非ステロイド性抗炎症薬 (Nonsteroidal anti-inflammatory drug : NSAID) が主な要因であり、胃酸がそれぞれに共通した増悪因子であると考えられている。胃酸の存在又は過酸状態は消化性潰瘍の根本原因ではないが、消化性潰瘍発症の必須因子である。胃潰瘍と十二指腸潰瘍では、潰瘍発症に対する胃酸の関与は大きく異なり、十二指腸潰瘍でその重要性が高い。しかしながら、実際の治療では、胃潰瘍、十二指腸潰瘍のいずれでも、酸分泌の抑制が最も効果的である。すなわち、消化性潰瘍の治癒は酸存在下で障害されるために、発生要因にかかわらずその傷害因子 (酸) を除去することによって治癒が促進されることを意味している[14]。

胃潰瘍の好発部位は小弯側、次いで後壁、前壁であり、大弯側にはほとんど見られない。高齢者では、胃粘膜萎縮境界が体上部に高位進展するため、体上部後壁や前壁に潰瘍が好発すると考えられている。十二指腸潰瘍の好発部位は球部前壁及び後壁である。

胃潰瘍、十二指腸潰瘍の症状は、心窩部痛、上腹部不快感、胸やけ、げっぷ及び呑酸と多様であり、特異的な症状には乏しい。胸やけ、げっぷ及び呑酸は酸症状と呼ばれており、胃酸によって生じる症状である。

一方、消化管出血や穿孔などの合併症が発現するまで無症状のこともある。特に高齢者では無症状潰瘍の頻度が高く、慎重な観察が必要である。一般的に、食後心窩部痛は胃潰瘍に多く、空腹時心窩部痛は十二指腸潰瘍に多いとされているが、胃潰瘍でも空腹時心窩部痛は少なくない[15]。また、胃潰瘍では食事又は制酸剤による症状の改善は十二指腸潰瘍に比べ少ない。

胃潰瘍、十二指腸潰瘍の重篤な合併症は、出血、穿通、穿孔及び狭窄である。胃潰瘍では、十二指腸潰瘍と比較して吐血の頻度が高いが、下血のみが見られる場合もある。穿通、穿孔は、十二指腸潰瘍に多く見られる。 $H_2RA$  や PPI の登場や、*H. pylori* 除菌治療の普及、内視鏡的治療手技の目覚ましい進歩によって、外科手術に至る潰瘍症例は近年減少傾向にある。

十二指腸潰瘍は若年者に多く、胃潰瘍は中高年以降に多い。厚生労働省の「患者調査」をもとに推計した日本の胃潰瘍、十二指腸潰瘍及び部位不明の消化性潰瘍の総患者数[5], [6], [7], [8]は、783 千人（平成 14 年度）、632 千人（平成 17 年度）、520 千人（平成 20 年度）、406 千人（平成 23 年度）であり、年々減少している。また、胃集検全国統計による胃潰瘍発見率は、1 年あたり約 1~2%で、最近はずかかながら漸減傾向が見られている。若年者での *H. pylori* 感染率の低下や除菌治療の普及による再発性潰瘍の減少に伴って、*H. pylori* 感染に由来する潰瘍患者が減少している一方、依然として *H. pylori* 感染率の高い高齢者では NSAID や低用量アスピリン（Low dose aspirin : LDA）による消化性潰瘍が増加している。

## (2) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍の診断

消化性潰瘍の診断では、上部消化管造影検査と上部消化管内視鏡検査が実施されるが、内視鏡検査が優先される傾向にある。

### 1) 上部消化管造影検査

潰瘍所見には、ニッシュェ（niche）、粘膜集中像、壁変形・短縮像及び球部変形がある。しかし、良悪性の鑑別のため潰瘍部からの生検が必要であり、造影検査で潰瘍性病変が指摘された場合には可能な限り上部内視鏡検査を行うことが重要である。

### 2) 上部内視鏡検査

消化性潰瘍は、上部内視鏡検査により、急性潰瘍（急性胃粘膜病変、急性十二指腸粘膜病変）と慢性潰瘍に分類される。さらに、慢性潰瘍は治癒期を含む活動性潰瘍と治癒後の癒痕状態に分類される。

急性潰瘍では、粘膜の浮腫、点状及び斑状発赤、並びに多発性及び不整形のびらん潰瘍を合併している場合が多い。なお、急性潰瘍の発症原因は、主に NSAID 及び *H. pylori* の初感染である。

## (3) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍の治療

2009 年に発表された「消化性潰瘍診療ガイドライン」[16]で提案されている、消化性潰瘍の治療のフローチャートを図 2.5.1-4 に、胃潰瘍、十二指腸潰瘍の初期治療に関するステートメントを表 2.5.1-3 に示した。

主要な診療の流れとして、まず第一に出血、穿孔及び狭窄等の消化性潰瘍の合併症の有無を確認する。消化性潰瘍の合併症がある場合は、合併症に対する治療を実施した後、通常の潰瘍治療を実施する。

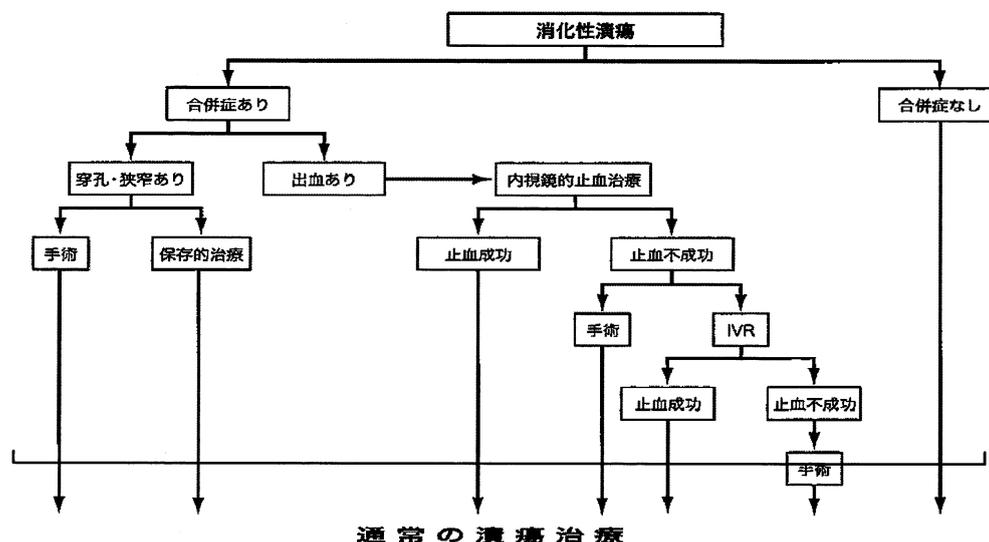


図 2.5.1-4 消化性潰瘍の治療のフローチャート

以下に、通常潰瘍治療のうち、非除菌治療（初期治療）の詳細を示す。*H. pylori* 除菌治療については2.5.1.2.3 (3) に示す。

本ステートメントでは、胃潰瘍、十二指腸潰瘍の非除菌療法では、主に酸分泌抑制薬の使用が推奨されている。

胃潰瘍では、高い潰瘍治癒率と速やかな潰瘍治癒が期待できるという点でPPIを第一選択とすることが強く勧められている。第一選択薬としてPPIを投与できない場合は、まずH<sub>2</sub>RAを投与することが強く勧められ、次いで選択的ムスカリン受容体拮抗薬又は一部の防御因子増強薬（スクラルファート、ミソプロストール、エンプロスチル）のいずれかを投与することが勧められている。さらに、これらの薬剤のいずれも選択できない場合は、その他の防御因子増強薬を投与することとしている。

また、十二指腸潰瘍では、胃潰瘍と同様に高い潰瘍治癒率と速やかな潰瘍治癒が期待できるという点でPPIを第一選択とすることが強く勧められている。第一選択薬としてPPIを投与できない場合は、まずH<sub>2</sub>RAを投与することが強く勧められ、次いで選択的ムスカリン受容体拮抗薬又は一部の防御因子増強薬（スクラルファート、ミソプロストール）のいずれかを投与することが勧められている。

酸分泌抑制薬と防御因子増強薬の併用による潰瘍治癒の上乗せ効果については、胃潰瘍、十二指腸潰瘍ともに、PPIでは上乗せ効果が見られないため、現時点では勧められないとしているが、H<sub>2</sub>RAでは併用する防御因子増強薬によっては上乗せ効果が見られるとし、それ以外の併用療法は現時点では勧められないとしている。

表 2.5.1-3 胃潰瘍、十二指腸潰瘍の初期治療に関するステートメント

ステートメント	推奨 グレード*	エビデンスレベル**	
		海外	日本
<b>【胃潰瘍】</b>			
CQ3-01 胃潰瘍に対する非除菌治療（初期治療）の薬剤選択は？ -a. 第一選択薬			
PPI（オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾールナトリウム）のいずれかを第一選択薬とする。	A	I	II
CQ3-01 胃潰瘍に対する非除菌治療（初期治療）の薬剤選択は？ -b. 第一選択薬としてPPIを選択できない場合			
H <sub>2</sub> RA（シメチジン、塩酸ラニチジン、ファモチジン、塩酸ロキサチジンアセタート、ニザチジン、ラフチジン）のいずれかを投与する。	A	II	II
選択的ムスカリン受容体拮抗薬（塩酸ピレンゼピン）もしくは一部の防御因子増強薬（スクラルファート、ミソプロストール、エンプロスチル）のいずれかを投与する。	B	II	なし
上記いずれの薬剤も投与できない場合、一部の防御因子増強薬（スクラルファート、ミソプロストール、エンプロスチル）を除くその他の防御因子増強薬のいずれかを投与する。	B	なし	II
CQ3-02 胃潰瘍に対する酸分泌抑制薬と防御因子増強薬の併用療法は有効か？			
PPIと防御因子増強薬の併用によって潰瘍治癒の上乗せ効果が得られる。	D	なし	III***
H <sub>2</sub> RAと防御因子増強薬の併用によって潰瘍治癒の上乗せ効果が得られる。			
シメチジンとエグアレンナトリウム	B	なし	II
シメチジンとエンプロスチル			
ラニチジンとテブレノン	C1	なし	III
シメチジンとエカベトナトリウム			
上記以外	D	II***	II***
<b>【十二指腸潰瘍】</b>			
CQ3-03 十二指腸潰瘍に対する非除菌治療（初期治療）の薬剤選択は？ -a. 第一選択薬			
PPI（オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾールナトリウム）のいずれかを第一選択薬とする。	A	I	II
CQ3-03 十二指腸潰瘍に対する非除菌治療（初期治療）の薬剤選択は？ -b. 第一選択薬としてPPIを選択できない場合			
H <sub>2</sub> RA（シメチジン、塩酸ラニチジン、ファモチジン、塩酸ロキサチジンアセタート、ニザチジン、ラフチジン）のいずれかを投与する。	A	II	II
選択的ムスカリン受容体拮抗薬（塩酸ピレンゼピン）もしくは一部の防御因子増強薬（スクラルファート、ミソプロストール）のいずれかを投与する。	B	II	III (ミソプロストールのみ)
CQ3-04 十二指腸潰瘍に対する酸分泌抑制薬と防御因子増強薬の併用療法は有効か？			
PPIと防御因子増強薬の併用によって潰瘍治癒の上乗せ効果が得られる。	D	なし	III***
H <sub>2</sub> RAと防御因子増強薬の併用によって潰瘍治癒の上乗せ効果が得られる。			
シメチジンとアルジオキサ	C1	なし	III
上記以外	D	なし	なし

\* Minds 推奨グレード

A：行うよう強く勧められる、B：行うよう勧められる、C1：行うほうがよい、C2：行わないほうがよい、D：行わないよう勧められる

\*\* エビデンスレベル

I：システマティックレビュー/RCTのメタアナリシス、II：1つ以上のランダム化比較試験による、III：非ランダム化比較試験による、IVa：分析疫学的研究（コホート研究）、IVb：分析疫学的研究（症例対照研究、横断研究）、V：記述研究（症例報告やケース・シリーズ）、VI：患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

\*\*\* ただし、上乗せ効果が得られないというエビデンスである。

なお、胃潰瘍、十二指腸潰瘍の治療に用いられるPPIは、日本では1991年にOPZが、1992年にLPZが、1997年にRPZが、2011年にEPZが、それぞれ「胃潰瘍、十二指腸潰瘍」の効能・効果で承認を取得した。

### 2.5.1.2.3 ヘリコバクター・ピロリ (*H. pylori*) の除菌の補助

#### (1) *H. pylori* の細菌学的特徴・感染率

*H. pylori* は、1983年に慢性胃炎患者の胃粘膜から初めて分離培養された[17]。本菌は、微好気性グラム陰性桿菌であり、胃粘液層及び胃粘膜上皮細胞の表層に密着して、強力なウレアーゼ活性を有することによりアンモニアを産生し、強力な胃酸環境内で胃酸を中和することにより生息している。環境が悪化すると、球形の coccoid form になり、糞便中に排泄され、感染源になり得る。

*H. pylori* の分布は全世界に広がり、一般に、発展途上国で感染率が高く、先進国では減少傾向にある。日本では *H. pylori* 陽性者は全人口の約半数と推定されており[18], [19]、世界的にも高い割合である。感染率は年齢の増加に伴い高率になる傾向がある。1992年のAsakaらの報告では、1950年以降生（0～39歳）では年齢が1歳上昇するごとに感染率が約1%上昇したが、1949年以前生（40～80歳）ではいずれの年代でも感染率が70～80%と高率で一定であった[19]。また、2007年に開催された第13回日本ヘリコバクター学会学術集会のワークショップでは、全国展開する総合企業の組合員8,635名（平均年齢45歳、男性8,347名）を対象とした *H. pylori* 陽性率の検討結果が報告され、年齢別の陽性率は、20歳代22%、30歳代34%、40歳代50%、50歳代65%、60歳代66%、70歳代89%であった[20]。また、2013年の徳毛らの報告では、1997年から2011年に上部消化管内視鏡検査を行った4500症例の年齢別 *H. pylori* 感染率は、30歳代までは低く、40歳代で50%を越え、60歳代では60.6%であることが示された[21]。また、2004年～2011年に全国各地の検診・人間ドック受診者21,688名を対象とした、加藤らによる厚生労働省の研究成果によると、*H. pylori* 陽性率は10歳代2.5%、20歳代13.3%、30歳代17.4%、40歳代28.1%、50歳代44.5%、60歳代52.6%、70歳代47.6%、80歳代44.4%であり、全体の *H. pylori* 陽性率は37.8%であった[22]。これらの結果から、1992年にAsakaらが報告した感染率よりは低いものの、現在でも中高年では依然として高い感染率を示していると考えられる。

#### (2) *H. pylori* 感染に関連する疾患

*H. pylori* 感染は胃粘膜の慢性炎症を背景として、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃MALTリンパ腫、胃癌などの様々な上部消化管疾患の病因・病態に重要な役割を担っていることが明らかにされ、さらには、特発性血小板減少性紫斑病 (Idiopathic thrombocytopenic purpura : ITP) や鉄欠乏性貧血、慢性蕁麻疹など消化管以外の疾患との関連性も指摘されている[18]。実地診療の指針として、日本ヘリコバクター学会が「*H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン」を2000年に公表した。最新の2009改訂版[18]では、すべての「*H. pylori* 感染症」を除菌治療の「推奨グレードA（強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる）」の疾患とし、「*H. pylori* 除菌は胃・十二指腸潰瘍の治癒だけではなく、胃癌を始めとする *H. pylori* 関連疾患の治療や予防、さらには感染経路の抑制に役立つ」と示している。

「*H. pylori* 感染の診断と治療のガイドライン」2009改訂版[18]での、*H. pylori* 除菌治療の推奨グレード及び各疾患のエビデンスレベルを表2.5.1-4に示した。

表 2.5.1-4 *H. pylori* 除菌治療の推奨グレード及びエビデンスレベル

	推奨グレード*	疾患	エビデンスレベル**
<i>H. pylori</i> 感染症	A	胃潰瘍、十二指腸潰瘍	I
		胃 MALT リンパ腫	III
		特発性血小板減少性紫斑病	I
		早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃	II
		萎縮性胃炎	I
		胃過形成性ポリープ	II
		機能性ディスペプシア	I
		逆流性食道炎	II
		鉄欠乏性貧血	III
		慢性蕁麻疹	III

\* Minds 推奨グレード

A：強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる、B：科学的根拠があり、行うよう勧められる、  
C1：科学的根拠がないが、行うことを考慮してもよい、C2：科学的根拠がなく、行わないよう勧められる  
D：無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる

\*\* エビデンスレベル

I：システマティックレビュー／メタ解析、II：1つ以上のランダム化比較試験、III：非ランダム化比較試験、  
IVa：分析疫学的研究（コホート研究）、IVb：分析疫学的研究（症例対照研究、横断研究）、  
V：記述的研究（症例報告やケースシリーズ）、VI：患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

このうち、*H. pylori* 除菌の補助として今回申請する効能・効果と *H. pylori* 感染との関連の概要を以下に示す。

### 1) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍

*H. pylori* の発見以降、複数のメタ解析論文を含むレベルの高い国内外のエビデンスに基づいて、*H. pylori* 陽性の胃潰瘍、十二指腸潰瘍は、除菌治療によって再発が抑制されること、出血などの潰瘍合併症が減少することが示されている[18]。

胃では、*H. pylori* 感染により、胃体部に広がって胃炎を生じ、粘膜萎縮へと進行する。胃酸分泌は、胃体部粘膜の萎縮や炎症性サイトカインの作用により抑制されるが、この炎症と萎縮の進展によって著しく障害された胃粘膜防御機構では、減弱した胃酸であっても十分な攻撃因子となり胃潰瘍が発症すると考えられている。また、十二指腸では、*H. pylori* 感染により幽門部胃炎が生じた結果、炎症性サイトカインや *H. pylori* が産生するアンモニアなどにより幽門部粘膜のガストリン産生細胞が刺激されて胃酸分泌が亢進することに加え、*H. pylori* が胃十二指腸球部の胃上皮化生部分に生着して胃酸分泌抑制因子の分泌を抑制するなど、十二指腸の酸分泌抑制機構を障害することにより潰瘍が発症すると考えられている。

胃潰瘍、十二指腸潰瘍は、たとえ治癒しても易再発性であり、いわゆる潰瘍症からの離脱を図るためにも、潰瘍が治癒した癒痕であっても *H. pylori* 陽性の場合には除菌を行うべきとされている[18]。

日本では、2000年に胃潰瘍、十二指腸潰瘍に対する *H. pylori* 除菌療法が保険適応となった。

### 2) 胃 MALT リンパ腫

MALT リンパ腫は、慢性炎症を背景に消化管、甲状腺、肺などの節外臓器に発生するリンパ組織（mucosa associated lymphoid tissue : MALT）の marginal 領域の B 細胞に由来する低悪性度リンパ腫である。

胃 MALT リンパ腫に対しては、*H. pylori* 除菌治療により *H. pylori* 陽性の胃 MALT リンパ腫患者の約 60～80%で病理組織学的所見の改善、内視鏡的所見の改善、リンパ腫の退縮が見られたとの報告もあり[18]、*H. pylori* 除菌療法の有効性が知られている。臨床では *H. pylori* 感染は胃 MALT リンパ腫の患者の 90%以上に見られること、*H. pylori* 感染率の高い集団で胃 MALT リンパ腫の発生率も高いことや、非臨床では胃 MALT リンパ腫由来の腫瘍細胞が *H. pylori* によって刺激されることなどが報告されており、*H. pylori* の持続感染によって慢性的炎症刺激が胃粘膜に加わり、胃粘膜内の T 細胞がサイトカインを産生、それによって B 細胞を増殖させることが、胃 MALT リンパ腫の成因として考えられている[23]。

日本では、2010 年に胃 MALT リンパ腫に対する *H. pylori* 除菌療法が保険適応となった。現在、限局期胃 MALT リンパ腫に対しては、*H. pylori* 除菌治療が第一選択として標準治療とされている。

### 3) 特発性血小板減少性紫斑病

ITP は、原因や基礎疾患が明らかでないにもかかわらず、血小板破壊が亢進して血小板減少をきたす後天性疾患である。

ITP 治療の基本方針は 20 年ほど変わっておらず、血小板数を正常に戻すのではなく、出血症状の改善、重篤な出血の予防を目標とし、血小板数と出血症状の程度に基づいて治療方法を決定することが通常だが、1998 年にイタリアの Gasbarrini らが、*H. pylori* 陽性の ITP 患者に除菌治療を行うと血小板数が増加することを最初に報告[18]して以降、日本でも追試が行われ、ITP に対する *H. pylori* 除菌療法の有効性が知られるようになった。

厚生労働省難治性疾患克服研究事業「血液凝固異常症に関する調査研究班」による 2004 年の研究報告書では、ITP の確定診断後、従来の副腎皮質ステロイド投与又は脾摘手術を選択する前段階に *H. pylori* 感染診断が追加され、*H. pylori* 陽性例であれば第一に除菌療法を実施する新治療ガイドラインが提案された[24]。Fujimura らが 2005 年に公表した厚生労働省難治性疾患克服研究事業による研究成績では、*H. pylori* 陽性の ITP 症例に対する除菌療法により、完全寛解が 20%以上、部分寛解が 40%以上の症例に認められている[25]。新治療ガイドラインは案としての位置づけで、ガイドライン改訂には至ってなかったが、2010 年に ITP に対する *H. pylori* 除菌療法が保険適応となり、現在参照ガイドの作成が進められている。

### 4) 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃

日本では、毎年 10 万人以上が新たに胃癌に罹患し、約 5 万人が胃癌によって死亡しており、悪性腫瘍全体に占める胃癌の罹患率は第 2 位（2011 年データ）[26]、死亡率は第 2 位である（2012 年データ）[27]。胃癌の病因はいまだ明らかではないものの、世界各国における胃癌の罹患率及び死亡率と *H. pylori* 感染率に関する疫学的研究に基づいて、1994 年 6 月には、WHO の国際癌研究機関（International Agency for Research on Cancer : IARC）により、*H. pylori* は明らかに胃癌発生と関わりのある definite carcinogen（Group 1）に分類された。

*H. pylori* 感染から胃癌発生に至る経路としては、*H. pylori* 感染に起因する慢性活動性胃炎から未分化型胃癌に至る経路と、慢性胃炎から進展した腸上皮化生を伴う萎縮性胃炎から分化型胃癌に至る経路が考えられている[28]。

一方、近年、検診の普及や診断技術の向上により、早期胃癌の段階で発見される割合が増加している。また、早期胃癌に対する治療法としては、開腹手術に比べて低侵襲な内視鏡的粘膜切除術（endoscopic mucosal resection：EMR）が1980年代から普及してきた。その適応は、リンパ節転移の可能性がほとんどない2 cm以下の肉眼的粘膜内癌（cM癌）で、分化型で病巣内に潰瘍がないものとされるが、1990年代後半からは、より大きな病変を一括切除できる内視鏡的粘膜下層剥離術（endoscopic submucosal dissection：ESD）が発達して適応拡大されつつある。早期胃癌の内視鏡的治療の予後は従来の外科的手術の場合と同様に良好である一方で、*H. pylori* 感染によって胃全体に炎症が惹起されることで、背景胃粘膜が発癌のハイリスク状態になっているため[18]、必然的に残胃における異時性胃癌発生のリスクが増大していると考えられる。

日本では、このハイリスクな早期胃癌の内視鏡的治療後の患者を対象として全国的な多施設共同ランダム化比較試験が実施され、その結果、*H. pylori* 除菌施行群では除菌非施行群と比較して有意に異時性胃癌発生が抑制されたと、2008年にFukaseらによって報告された[29]。これら公知の文献等に基づき、2010年に早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃に対する*H. pylori* 除菌療法が保険適応となった。

#### 5) ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

*H. pylori* は、感染すると主に胃の粘液層及び粘膜上皮に生息し、IV型分泌機構により胃粘膜上皮細胞内へ病原蛋白を注入し、胃粘膜に炎症を惹起することが分かっている[30]。慢性胃炎の基本病態は、胃粘膜における慢性的な炎症細胞の浸潤である。慢性胃炎患者の胃粘膜では、単核球系の慢性炎症細胞の浸潤に加えて、急性炎症で見られる多形核白血球の浸潤も見られる。これらの炎症細胞浸潤が持続することにより、幽門腺や胃底腺などの固有胃腺の萎縮が加わり（萎縮性胃炎）、さらには本来の胃粘膜細胞とは性質の異なる腸上皮への化生（腸上皮化生）へと進展する一連のシーケンスがあるとされている[31]。*H. pylori* が発見される以前には加齢に伴う変化と考えられてきた、日本人の萎縮性胃炎及び腸上皮化生の成因の大半も*H. pylori* 感染に基づくことが明らかにされてきた[32]。本邦では、慢性胃炎症例のうち、*H. pylori* によるもの（すなわち、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎）が90%以上を占める。*H. pylori* 除菌療法の対象とされる様々な疾患の背景には、*H. pylori* 感染によって引き起こされるヘリコバクター・ピロリ感染胃炎がある。*H. pylori* を除菌することは胃粘膜に対する炎症惹起因子を取り除くこととなり、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎及びこれを背景とする様々な併発疾患の根本的治療となる。

日本では、2013年にヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に対する*H. pylori* 除菌療法が保険適応となった。

#### (3) *H. pylori* 除菌療法

*H. pylori* 除菌におけるPPIの作用は、胃内pHを上昇させて抗菌薬の抗菌活性が有効となるpHに近づけ、除菌の補助を行うことであり、現在世界的に、*H. pylori* 除菌療法はPPIと抗菌剤2剤を含む3剤併用療法が主流である。現在日本で承認されているPPIの*H. pylori* 除菌療法での用法・用量を表2.5.1-5に示した。

表 2.5.1-5 日本で承認されている PPI の *H. pylori* 除菌療法での用法・用量

PPI	<i>H. pylori</i> 除菌療法での用法・用量
ランソプラゾール (LPZ)	通常、成人にはランソプラゾールとして1回 30 mg、アモキシシリン水和物として1回 750 mg (力価) 及びクラリスロマイシンとして1回 200 mg (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 400 mg (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、成人にはランソプラゾールとして1回 30 mg、アモキシシリン水和物として1回 750 mg (力価) 及びメトロニダゾールとして1回 250 mg の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。
オメプラゾール (OPZ)	通常、成人にはオメプラゾールとして1回 20 mg、アモキシシリン水和物として1回 750 mg (力価) 及びクラリスロマイシンとして1回 200 mg (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 400 mg (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、成人にはオメプラゾールとして1回 20 mg、アモキシシリン水和物として1回 750 mg (力価) 及びメトロニダゾールとして1回 250 mg の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。
ラベプラゾール (RPZ)	通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回 10 mg、アモキシシリン水和物として1回 750 mg (力価) 及びクラリスロマイシンとして1回 200 mg (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 400 mg (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 10 mg、アモキシシリン水和物として1回 750 mg (力価) 及びメトロニダゾールとして1回 250 mg の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。
エソメプラゾール (EPZ)	通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20 mg、アモキシシリン水和物として1回 750 mg (力価) 及びクラリスロマイシンとして1回 200 mg (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 400 mg (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 20 mg、アモキシシリン水和物として1回 750 mg (力価) 及びメトロニダゾールとして1回 250 mg の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

#### 2.5.1.2.4 低用量アスピリン (LDA) 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍 (LDA 潰瘍) の再発抑制

##### (1) LDA による治療

アスピリンは世界で初めて合成された薬剤であり、長い間、解熱鎮痛剤として使用されてきた。一方、アスピリンは低用量での抗血小板作用も広く知られており、LDA による抗血小板療法が世界中で行われている。日本では2000年にLDAの効能・効果として「狭心症(慢性安定狭心症、不安定狭心症)、心筋梗塞、虚血性脳血管障害〔一過性脳虚血発作(Transient ischemic attack : TIA)、脳梗塞〕における血栓・塞栓形成の抑制」及び「冠動脈バイパス術(Coronary artery bypass grafting : CABG)又は経皮経管冠動脈形成術(Percutaneous transluminal coronary angioplasty : PTCA)施行後における血栓・塞栓形成の抑制」が承認され、循環器内科や神経内科及び脳神経外科を中心に広く処方されるようになった。現在では、LDAは心血

管イベントの一次・二次予防に有効な薬剤の一つとして各種治療ガイドラインでその使用が推奨されている。日本循環器学会など 10 学会合同で作成された「虚血性心疾患の一次予防ガイドライン（2012 年改訂版）」[33]では、LDA は虚血性心疾患の危険因子を多数有する患者で投与を考慮すべきとされている。日本循環器学会など 12 学会合同で作成された「心筋梗塞二次予防に関するガイドライン（2011 年改訂版）」[34]では、禁忌がない場合の LDA の永続的投与が強く推奨されている。また、日本脳卒中学会など 5 学会合同で作成された「脳卒中治療ガイドライン 2009」[35]では、LDA は非心原性脳梗塞の再発予防上、最も有効な抗血小板療法の一つとして強く推奨されている。このように、LDA は心血管イベントの一次・二次予防の基本薬剤として位置付けられている。

## (2) LDA 潰瘍の発症頻度と発症予防の必要性

NSAID の一つであるアスピリンは、低用量投与中でも、胃粘膜保護作用や胃粘膜血流量の維持作用を有する内因性プロスタグランジン（Prostaglandin : PG）の生合成を抑制し、胃酸に対する粘膜抵抗性を破綻させ、胃潰瘍、十二指腸潰瘍（LDA 潰瘍）を引き起こすことが知られている。また、LDA 投与中の無症状の患者に活動性の潰瘍が見つかる等、LDA は鎮痛効果を有していることから自覚症状に乏しい。このため、症状から LDA 潰瘍の有無を的確に判断できない場合も多く、無症状のうちに進行することから、生命を脅かす出血や穿孔の危険性が高くなる。これに対処するため、LDA 処方前に上部消化管内視鏡検査を行って潰瘍の有無などを精査する必要があるが、実際に施行している施設は少ない。消化管イベントが発症すれば、LDA を主体とした抗血栓療法を一時中止せざるを得ず、この間に心血管イベントが生じるリスクが増大する。このような LDA 潰瘍を防ぐことを目的として、胃への直接作用を防止するための腸溶性コーティング錠であるアスピリン腸溶錠や胃酸を中和するための制酸剤との配合剤である制酸緩衝アスピリン錠が上市されているが、LDA 潰瘍や出血の発症リスクは依然として臨床的に大きな問題である。

日本で実施された MAGIC study と呼ばれる大規模調査（1,492 例を対象）によると、LDA を 1 ヶ月以上服薬した患者の 6.5%に消化性潰瘍が、29.2%にびらんが認められたと報告されている[36]。Sakamoto らの報告では、全国 14 施設共同で実施されたケースコントロール研究で、消化性潰瘍若しくは出血性胃炎を原因とした吐血又は下血を伴う上部消化管出血で入院した患者をケースとして、居住地、性別、年齢を一致させた住民コントロールを 1:2 の割合でマッチングさせた結果、アスピリン以外の NSAID 投与によるオッズ比は 6.1（NSAID 常用者では 7.3）、アスピリン投与によるオッズ比は 5.5（アスピリン常用者では 7.7）であった[37]。消化性潰瘍の既往を有する LDA 長期服用患者を対象とした LPZ の第 III 相試験では、Kaplan-Meier 法により推定した最終解析時の 361 日時点の累積潰瘍発症率は、LPZ 群 3.7%、対照薬のゲファルナート群 31.7%であった[38]。同様の対象で実施された EPZ のアジア共同第 III 相試験（日本人患者を含む）では、Kaplan-Meier 法により推定した最終解析時の 48 週後の潰瘍非発症率は、全例ゲファルナート併用下にて EPZ 群 96.0%、プラセボ群 80.9%であった[39]。

2007 年に発表された「EBM に基づく胃潰瘍診療ガイドライン第 2 版」での NSAID 潰瘍に対する診療指針[14]によると、アスピリンを含む NSAID 投与中に発生した胃潰瘍等に対しては、可能ならば NSAID の投与を中止し、通常の潰瘍治療を行うことが治療の第一選択とな

る。しかしながら、LDA を含む抗血栓薬は、脳血管系、循環器系の血栓・塞栓形成の抑制を目的として使用されていることから、その投与を中止することにより、生命にかかわる重大な心血管イベントを誘発する危険性がある。実際に、LDA の投与を中止したところ、心血管イベントが発症したと報告されている[40], [41]。日本消化器内視鏡学会は抗血栓薬を休薬することに対する血栓症の発症リスクを考慮し、2012年に「抗血栓薬服用患者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン」[42]を刊行した。アスピリン単剤においても3日休薬とした出血予防重視の従来のガイドラインを見直し、抗血栓薬を継続して使用することによる消化管出血だけでなく、休薬による血栓塞栓症の誘発にも配慮された。アスピリン服用者の出血高危険度の内視鏡検査は、血栓症高危険群では休薬なし、血栓症低危険群では3~5日休薬とされた。

一方でLDAはその抗血小板作用のために、出血性潰瘍が発症すると止血が困難となり、消化管からの多量の出血により生命へ危険を及ぼすことや、消化管出血により全身循環が悪化し血栓・塞栓を誘発すること等により生命に危険を及ぼすことがある。LDA投与中に重篤な出血性潰瘍を発症する患者の割合は、Ishikawaらが日本で実施した調査では、2.65/1,000人年(95%信頼区間2.56~2.74)[43]、また、Shiotaniらによる海外でのLDAのプラセボ対照臨床試験を対象としたメタアナリシスでは、LDA投与患者の重大な上部消化管出血の発症率は1.2/1,000人年で、プラセボに対するrelative riskは2.07(95%信頼区間1.61~2.66)であった[44]。Tahaらが海外で実施した調査では、LDA投与患者の吐血又は下血を伴う上部消化管出血の発症率は1996年15/100,000人年、1999年18/100,000人年、2002年27/100,000人年であった[45]。LDA単剤より他の抗血栓薬と併用した方が高い抗血栓効果が得られることから、近年LDAとクロピドグレル等との併用が増加している。Hermosilloらは1966年から2008年までの消化管出血の文献のシステマティックレビューの結果、抗血栓薬の併用数が多くなるほど出血リスクが高まると報告している[46]。今後、複数の抗血栓薬を併用する際には潰瘍予防の必要性は更に高まるものと考えられる。近年、Sungらにより、LDA潰瘍患者を対象に、PPI投与下でLDA継続群とLDA中止群の潰瘍出血再発率及び死亡率を比較した二重盲検試験の結果が報告された。30日間経過後の再出血率は、LDA継続群ではLDA中止群より高かった(10.3% vs. 5.4%)ものの、全死亡率は、LDA継続群ではLDA中止群より低かった(1.3% vs. 12.9%)。死因を心血管疾患、脳血管疾患又は消化管合併症に限定した場合の死亡率についても、LDA継続群ではLDA中止群より低かった(1.3% vs. 10.3%)[47]。このことから、LDAの継続投与は再出血率を上昇させる傾向があるが、生命予後を改善させる可能性が示された。また、LDA潰瘍出血症例は増加傾向にあることが示されており、出血の原因となる潰瘍予防の必要性が一層求められている[45], [48]。

したがって、LDA投与患者の病態を考えると、潰瘍発症後の治療よりむしろLDAの投与を継続しつつ潰瘍発症をいかにして防ぐかが临床上重要である。「EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドライン第2版」[14]では、潰瘍発症の確実な危険因子として、高齢(年齢とともに増加)、潰瘍の既往、糖質ステロイドとの併用、高用量又は複数のNSAIDの服薬、抗凝固療法の併用、全身性疾患の合併が挙げられており、これらの高リスク患者にとっては、潰瘍発症抑制方法の確立は急務である。

### (3) LDA 潰瘍の発症予防の現状

2009年に発表された「消化性潰瘍診療ガイドライン」[16]で提案されたLDA潰瘍のステートメントのうち、併用薬による予防に関するものを表2.5.1-6に示した。本ガイドラインでは、LDAを服薬する患者の上部消化管出血発症率、有病率を低下させるために用いる併用薬について、酸分泌抑制薬が有効であるとされている。また、上部消化管出血既往歴がある患者がLDAを服薬する場合は、LDA潰瘍出血という合併症の重篤さを考慮すると、再発予防にはH. pylori除菌又はPPI投与が有効であるが、除菌単独療法に比べ、除菌に加えてPPIを投与する方が有効であるとされている。

表 2.5.1-6 LDA 潰瘍の併用薬による予防に関するステートメント

ステートメント	推奨 グレード*	エビデンスレベル**	
		海外	日本
CQ4-15 LDAを服用する患者ではどのような併用薬を用いれば、用いない場合と比べ、消化性潰瘍発症率、有病率が低くなるか？			
LDA服用者の潰瘍発生への有効な一次予防法に関するエビデンスは得られていない*1	—	なし	なし
CQ4-17 LDAを服用する患者はどのような併用薬を用いれば、併用薬のない場合と比べ、上部消化管出血発症率、有病率が低くなるか？			
LDAによる上部消化管出血の発症率、有病率の抑制には酸分泌抑制薬が有効である	C1	IV	なし
CQ4-18 上部消化管出血既往歴がある患者がLDAを服用する場合、どのような併用薬を用いれば、用いない場合と比べ上部消化管再出血率が低くなるか？			
LDAによる上部消化管出血の再発抑制には、除菌単独療法に比べ、除菌に加えてPPIを投与するほうが有効である	B	II	なし

\* Minds 推奨グレード

A：行うよう強く勧められる、B：行うよう勧められる、C1：行うほうがよい、C2：行わないほうがよい、D：行わないよう勧められる

\*\* エビデンスレベル

I：システマティックレビュー／RCTのメタアナリシス、II：1つ以上のランダム化比較試験による、III：非ランダム化比較試験による、IVa：分析疫学的研究（コホート研究）、IVb：分析疫学的研究（症例対照研究、横断研究）、V：記述研究（症例報告やケース・シリーズ）、VI：患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

\*1 今回の文献検索期間以降にPPI及びH<sub>2</sub>RAで有効性を示す論文が報告されている。

「消化性潰瘍診療ガイドライン」が発表された2009年当時、LDAを含むNSAIDによる消化性潰瘍の発症抑制方法として海外ではPPIが効能・効果を取得していたが、日本では取得していなかった。2010年に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」の効能・効果で日本初の承認を取得し、続いて2012年にはEPZが同様の効能・効果で承認を取得した。しかし、LPZ及びEPZによってもLDA潰瘍の再発が認められており、既存のPPIではLDA潰瘍の再発を抑制できない患者が存在する。現時点においては、このような患者に対する治療選択肢はなく、より強力かつ持続的に酸分泌を抑制する薬剤が必要とされている。

#### 2.5.1.2.5 非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍（NSAID潰瘍）の再発抑制

##### (1) NSAIDによる治療

NSAIDは医療用医薬品として関節リウマチ、外傷及び手術後疼痛、変形性関節症、変形性脊椎症、頸肩腕症候群、腰痛症等の消炎・鎮痛目的で広く用いられている。このうち関節リウマチ、変形性関節症や腰痛症ではNSAIDが長期使用されている。

関節リウマチの治療において NSAID は、炎症症状の軽減及び鎮痛を目的として、メトトレキサートを代表とする抗リウマチ薬やインフリキシマブ、エタネルセプト等の生物学的製剤と併用されている。2004 年の厚生労働省研究班の「診断のマニュアルと EBM に基づく治療ガイドライン」[49]によれば、関節破壊の進行をほとんど抑制しない NSAID は、関節リウマチ治療の補助的な薬剤として考えられている。しかしながら、抗リウマチ薬が十分に効果を発現するまでに数週間から数ヵ月を要することから、投与後速やかに効果を発揮する NSAID の投与は、関節リウマチの疼痛に対する対症療法として、関節リウマチ患者の QOL 改善に有効である。さらに、NSAID 投与中の関節リウマチ患者にとっては、関節破壊による運動時痛のために NSAID を中止できないことも少なくないことから、NSAID は関節リウマチ患者の治療において必要不可欠な薬剤と考えられている。

変形性関節症は関節疾患の中でも最も多い疾患であり、特に膝（変形性膝関節症）及び股関節（変形性股関節症）に多く発症する。発症機序は不明な部分が多く、症状を軽減するための様々な保存的治療が行われている。疼痛や運動制限のために患者の QOL は大きく損なわれることが多く、疼痛を除去する目的で NSAID が広く用いられている。日本整形外科学会で作成された「変形性股関節症診療ガイドライン」[50]では NSAID は疼痛緩和に有効であるとして推奨されている。

腰痛症の中でも退行性変化以外の器質的所見が認められない慢性腰痛は原因不明なものが多い。腰痛の発症や慢性化には心理的なストレスが関与しており、画像検査でも原因が特定できない非特異的腰痛が大半を占める。日本整形外科学会で作成された「腰痛診療ガイドライン 2012」[51]によると、安静は必ずしも有効ではなく、非特異的腰痛ではできるだけ普段の動きを維持した方が早い改善につながるとされており、薬物療法としてアセトアミノフェンと NSAID が第一選択薬として位置付けられている。

このように、NSAID は日本で消炎・鎮痛を目的として幅広く使用されており、疼痛緩和に不可欠な薬剤と考えられている。

## (2) NSAID 潰瘍の発症頻度と発症予防の必要性

NSAID は、胃粘膜保護作用や胃粘膜血流量の維持作用を有する内因性 PG の生合成を抑制し、胃酸に対する粘膜抵抗性を破綻させ、胃潰瘍・十二指腸潰瘍（NSAID 潰瘍）を引き起こすことが知られている。また、NSAID 投与中の無症状の患者に活動性の潰瘍が見つかる等、NSAID は鎮痛効果を有していることから自覚症状に乏しい。このため、症状から NSAID 潰瘍の有無を的確に判断できない場合も多く、無症状のうちに進行することから、生命を脅かす出血や穿孔の危険性が高くなる。

日本リウマチ財団の大規模調査（1,008 例を対象）によると、消化器症状の有無にかかわらず、無作為に選出された NSAID を 3 ヶ月以上服薬した関節リウマチ患者の 15.5%に胃潰瘍が、1.9%に十二指腸潰瘍が認められ、胃潰瘍の発症率は一般の母集団（日本消化器集団検診学会集計での 4.1%や東北大学集計での 2.2%）に比較して有意に高率であったと報告されている[52]。消化性潰瘍の既往を有する NSAID 継続服用患者を対象とした LPZ の第 III 相試験では、Kaplan-Meier 法により推定した最終解析時の 361 日時点の累積潰瘍発症率は、LPZ 群 12.7%、対照薬のゲファルナート群 36.9%であった[53]。同様の対象で実施された EPZ の第 III 相試験

では、Kaplan-Meier 法により推定した最終解析時の 24 週後の潰瘍非発症率は、全例ゲファルナート併用下にて EPZ 群 96.0%、プラセボ群 64.4%であった[39]。

2007 年に発表された「EBM に基づく胃潰瘍診療ガイドライン第 2 版」[14]での NSAID 潰瘍に対する診療指針によると、NSAID 投与中に発症した胃潰瘍等に対しては、可能ならば NSAID の投与を中止し、通常の潰瘍治療を行うことが治療の第一選択となる。しかしながら、NSAID の投与目的は関節リウマチ、変形性関節症等の疼痛管理であることから長期間の継続投与が必要であり、NSAID の投与を中止することは疼痛による QOL の著しい低下を招くおそれがある。NSAID 中止後の患者の QOL の状況については、IL-1 阻害薬であるジアセレインの薬効の持続性を検討する目的でジアセレイン及び対照薬であるピロキシカム（NSAID）を 16 週間投与後に 8 週間休薬して QOL の状況を観察した臨床試験の報告が参考となる。本試験では、疼痛を伴う変形性膝関節症の患者を対象として、前治療薬の NSAID を 1 週間休薬した後にジアセレイン又はピロキシカムを 16 週間投与し、その後薬物治療は実施せず被験者の観察のみを実施する期間を 8 週間設け、エントリー基準に合致しピロキシカムを投与された 79 例において被験者の炎症症状の悪化、回復の程度を評価する目的で痛み、こわばり及び身体機能の QOL を評価した。その結果、痛み、こわばり及び身体機能のすべての QOL はピロキシカム休薬期間中に休薬期間前に比べて悪化した[54]。また、石川らによる内視鏡的止血を要した NSAID 潰瘍に関する報告で、NSAID 中止に関する記載がある。緊急内視鏡的止血術を行った出血性胃・十二指腸潰瘍患者 192 例のうち、NSAID 服薬者は 89 例であった。NSAID 服薬者の全例において止血確認まではすべての NSAID 投与を中止されたが、原疾患に関する主治医判断により止血確認後も NSAID 中止可能と判断された例は 24 例（27.0%）、NSAID 再開が必要と判断された例は 65 例（73.0%）であった。早期の再開が必要と判断された症例のうち、LDA を除く NSAID 投与患者の原疾患は変形性関節症 26 例、癌性疼痛 7 例であった。癌性疼痛 7 例については、麻薬の使用拒否又は NSAID の疼痛軽減効果の高い症例であった[55]。NSAID による出血性胃・十二指腸潰瘍により NSAID の投与が中止された患者においても、止血確認後は多くの患者が NSAID の投与再開が必要であると判断されていることから、潰瘍による出血後であっても多くの場合 NSAID の使用を完全に中止することは困難と考えられる。

したがって、NSAID の投与患者の病態を考えると、潰瘍発症後に治療するよりむしろ NSAID の投与を継続しつつ潰瘍発症をいかにして防ぐかが臨床上重要である。「EBM に基づく胃潰瘍診療ガイドライン第 2 版」[14]では、潰瘍発症の確実な危険因子として、高齢（年齢とともに増加）、潰瘍の既往、糖質ステロイドとの併用、高用量又は複数の NSAID の服薬、抗凝固療法の併用、全身性疾患の合併が挙げられており、これらの高リスク患者にとっては、潰瘍発症抑制方法の確立は急務である。

### (3) NSAID 潰瘍の発症予防の現状

2009 年に発表された「消化性潰瘍診療ガイドライン」[16]では、NSAID 潰瘍予防に COX-2 選択的阻害薬は有用であると記載されている。日本では 2007 年に COX-2 選択的阻害薬であるセレコキシブが関節リウマチ及び変形性関節症の効能・効果で承認を取得しており、NSAID 潰瘍予防の選択肢の一つとして用いられている。また、本ガイドラインで提案された NSAID 潰瘍のステートメントのうち、併用薬による予防に関するものを表 2.5.1-7 に示した。

NSAID 潰瘍に対する *H. pylori* 除菌治療の有用性について、メタアナリシスの結果から、NSAID 投与開始予定者での効果は明白であるものの、NSAID 継続投与中での効果は期待できず、PPI 投与のほうが有効とされている。NSAID 短期投与（3 ヶ月未満）での一次予防について、PG 製剤及び PPI は胃潰瘍、十二指腸潰瘍への予防効果があり、H<sub>2</sub>RA は十二指腸潰瘍に対する予防効果が強いとしている。NSAID 長期投与（3 ヶ月以上）での一次予防には PG 製剤、PPI 及び高用量の H<sub>2</sub>RA が有効とされている。高リスク群での予防について、PG 製剤及び PPI は一次予防、二次予防ともに有効とされているが、H<sub>2</sub>RA では効果が見られなかったとしている。

表 2.5.1-7 NSAID 潰瘍の併用薬による予防に関するステートメント

ステートメント	推奨 グレード*	エビデンスレベル**	
		海外	日本
<b>CQ4-09</b> <i>H. pylori</i> 陽性の場合、除菌治療すべきか？			
NSAIDs 投与開始予定例（NSAID-naive）での潰瘍発生防止のため、 <i>H. pylori</i> 除菌を勧める	B	I	なし
NSAIDs 投与中での潰瘍発生防止のため、 <i>H. pylori</i> 除菌を勧める	C2	I	なし
<b>CQ4-10</b> 短期投与（3 ヶ月未満）での一次予防はどうするか？			
NSAIDs の短期投与での胃潰瘍発生の予防には PG 製剤、PPI が有効である	B	II	なし
NSAIDs の短期投与での十二指腸潰瘍発生の予防には PG 製剤、PPI、H <sub>2</sub> RA が有効である	B	II	なし
防御因子増強薬の一部は PG 製剤と同等の予防効果が期待できる	C1	II	なし
<b>CQ4-11</b> 長期投与（3 ヶ月以上）での一次予防はどうするか？			
NSAIDs 長期投与（3 ヶ月以上）での潰瘍発生の予防には PG 製剤、PPI あるいは高用量の H <sub>2</sub> RA が有効である	A	I	なし
<b>CQ4-12</b> 高リスク群の一次予防はどうするか？			
高リスク群（高齢・消化性潰瘍の既往）での NSAIDs 潰瘍の予防には PG 製剤、PPI が有効である	A	I	なし
<b>CQ4-13</b> 高リスク群の二次予防はどうするか？			
高リスク群での NSAIDs 潰瘍の再発予防には PG 製剤、PPI が有効である	A	I	なし

\* Minds 推奨グレード

A：行うよう強く勧められる、B：行うよう勧められる、C1：行うほうがよい、C2：行わないほうがよい、D：行わないよう勧められる

\*\* エビデンスレベル

I：システマティックレビュー/RCTのメタアナリシス、II：1つ以上のランダム化比較試験による、III：非ランダム化比較試験による、IVa：分析疫学的研究（コホート研究）、IVb：分析疫学的研究（症例対照研究、横断研究）、V：記述研究（症例報告やケース・シリーズ）、VI：患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

「消化性潰瘍診療ガイドライン」[16]が発表された2009年当時、NSAIDによる消化性潰瘍の発症抑制方法として海外ではPPIが効能・効果を取得していたが、日本では取得していなかった。2010年にLPZが「非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」の効能・効果で日本初の承認を取得し、続いて2011年にはEPZが同様の効能・効果で承認を取得した。しかし、LPZ及びEPZによってもNSAID潰瘍の再発が認められており、既存のPPIではNSAID潰瘍の再発を抑制できない患者が存在する。現時点においては、このような患者に対する治療選択肢はなく、より強力かつ持続的に酸分泌を抑制する薬剤が必要とされている。

### 2.5.1.3 臨床試験実施に関する科学的背景・根拠

#### (1) 胃酸関連疾患の治療の現状と課題

現在、逆流性食道炎に代表される酸関連疾患の治療には、酸分泌抑制薬として H<sub>2</sub>RA 及び PPI が使用されている。中でも、LPZ（以降、AG-1749 として表記）等の PPI が第一選択薬として、日本を含め世界的に広く使われている（2.5.1.2 参照）。既存の PPI は、酸存在下で変換された活性体が胃酸分泌の最終段階に位置するプロトンポンプの SH 基に非可逆的に結合し、酵素活性を阻害することで酸分泌抑制効果を発揮する。

しかしながら、優れた PPI にも幾つかの問題があり、患者にとって、既存の PPI による症状改善の速さや程度は、必ずしも十分に満足のいく状況ではない[56]。今後、既存の PPI の改善すべき点として、以下のような点が挙げられている。

- 1) 既存の PPI は酸に不安定であるため腸溶性製剤であり、疾患や併用薬による胃排出能の遅延や亢進などが原因となり、作用発現時間や血中薬物濃度がばらつく。
- 2) 既存の PPI は十分な効果発現に時間がかかり、最大効果を得るまでに内服開始後約 3～5 日間を要する。
- 3) 近年、*H. pylori* 感染率の低下や、発育成長期の良好な栄養環境による粘膜増殖の促進などが原因で日本人の胃酸分泌能が向上している。このため、昼間の酸分泌抑制はほぼ満足のいく効果が得られているが、夜間に認められる酸分泌（nocturnal gastric acid breakthrough : NAB）を既存の PPI で十分に抑制できない症例が存在する。
- 4) 既存の PPI は、遺伝子多型のある CYP2C19 で主に代謝されるため、血中薬物濃度及び酸分泌抑制効果に、代謝の速い Extensive Metabolizer (EM) と代謝の遅い Poor Metabolizer (PM) の間で違いが見られる。

一般に、消化性潰瘍（胃潰瘍及び十二指腸潰瘍）では pH3 以上、逆流性食道炎では pH4 以上、*H. pylori* 除菌の補助では中性領域に近い胃内 pH をそれぞれ維持することが、各疾患における治療のポイントであるとされている[57], [58], [59]。既存の PPI による酸分泌抑制効果は、胃内 pH を 3 以上に保つ点では十分に近い薬効が得られ、消化性潰瘍の治療においては十分に高い治癒率が達成される。一方、より高い pH の維持が重要とされる、逆流性食道炎をはじめとした酸分泌との関連が強い疾患及び *H. pylori* 除菌の補助では、既存の PPI では必ずしも十分な治療効果が得られておらず、より強力かつ持続的に酸分泌を抑制する薬剤が必要とされる。

#### (2) 本剤開発の意義

本剤は従来の PPI とは異なり、胃壁細胞で、酸による活性化を必要とせずに、K<sup>+</sup>競合的様式で可逆的にプロトンポンプを阻害し、酸分泌抑制作用を示す薬剤である。

本剤は、非臨床試験で AG-1749 と比較して強い胃酸分泌抑制効果を示し、ヒスタミン刺激酸分泌に対して長い作用持続を示した（2.4.2 参照）。組織分布試験では、標的臓器である胃に高濃度移行し持続するという成績が得られている（2.4.3 参照）ことから、長い作用持続は本剤の臓器移行性に基づくものと考えられる。以上の知見から、持続的な酸分泌抑制を必要

とし既存の PPI では必ずしも満足のいく治療が得られていない疾患領域において、本剤は既存の PPI よりも優れた治療効果を期待できる。

また、本剤は酸に安定で（2.3.S.7 参照）、酸溶液中での溶解度が非常に高いことから、既存の PPI で用いられた腸溶性製剤などの製剤学的工夫を必要とせず、一般的な速放錠にすることができる。これにより、経口投与後に胃から十二指腸への速やかな移行と吸収が期待でき、疾患や併用薬による胃排出速度の遅延や亢進の影響を受ける可能性は低く、作用発現期のばらつきも既存の PPI に比べ小さいことが期待される。

さらに、本剤は従来の PPI とは異なり、遺伝子多型のある CYP2C19 の関連は少なく、主に CYP3A4 で代謝される（2.4.3 参照）。このため、個体間で曝露量や酸分泌抑制効果が著しく異なる可能性は低く、安定して有効性を発揮することが期待される。

以上のとおり、本剤は標準的治療薬である既存の PPI より強力かつ持続的な酸分泌抑制効果を安定的に発揮すると考えられ、前項に示した胃酸関連疾患治療の問題点を解決する新たな治療薬となることが期待されることから、本剤を開発する意義があると考えた。

#### 2.5.1.4 臨床開発計画及び臨床試験一覧表

##### (1) 臨床試験一覧表

本剤の臨床試験一覧表を表 2.5.1-8 に示した。

表 2.5.1-8 臨床試験一覧表

地域	相	試験番号	試験内容	対象	試験デザイン	用法・用量	計画被験者数	投与期間	資料区分	添付資料番号
日本	I	CPH-001	単回投与試験 (用量漸増パート)	日本人健康成人男子	二重盲検 無作為割付	TAK-438 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg, 120 mg プラセボ 1日1回 朝食絶食下投与	84例	1日	評価	5.3.3.1-1
			単回投与試験 (食事の影響パート)		二重盲検 無作為割付 2×2クロスオーバー	TAK-438 10 mg, 40 mg プラセボ 1日1回 朝食後又は朝食絶食下投与	24例	1日×2		
海外	I	101	単回投与試験	健康成人男子	二重盲検 無作為割付	TAK-438 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg プラセボ 1日1回 絶食下投与	63例	1日	参考	5.3.3.1-2
日本	I	CPH-002	反復投与試験	日本人健康成人男子	二重盲検 無作為割付	TAK-438 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg プラセボ 1日1回 朝食絶食下投与	60例	7日	評価	5.3.3.1-3
海外	I	107	反復投与試験	健康成人男子	二重盲検 無作為割付	TAK-438 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg プラセボ 1日1回 絶食下投与	48例	7日	参考	5.3.3.1-4
日本	II	CPH-003	LDA 又は NSAID との薬物間相互作用試験	日本人健康成人男子	非盲検	TAK-438 40 mg アスピリン 100 mg ロキソプロフェナトリウム 60 mg ジクロフェナトリウム 25 mg メロキシカム 10 mg 1日1回 朝食後投与し、ウォッシュアウト後、各薬剤を6日間反復投与(ロキソプロフェナトリウムとジクロフェナトリウムは1日3回、毎食後投与、それ以外は1日1回、朝食後投与)の5日目に併用投与	64例	単独単回+6日	評価	5.3.3.4-1

表 2.5.1-8 臨床試験一覧表（続き）

地域	相	試験番号	試験内容	対象	試験デザイン	用法・用量	計画被験者数	投与期間	資料区分	添付資料番号
海外	I	103	単回投与 マスバランス 試験	健康成人 男子	非盲検	[ <sup>14</sup> C] TAK-438 15 mg 1日1回 絶食下投与	6例	1日	参考	5.3.3.1-5
海外	I	109	食事及び性別 の影響検討 試験	健康成人 男女	非盲検 2×2クロス オーバー	TAK-438 20 mg 1日1回 食後又は絶食下投与	24例	1日×2	参考	5.3.3.3-1
海外	I	110	クラリスロマイ シンの薬 物間相互作用	健康成人 男子	非盲検	TAK-438 40 mg 1日目と8日目に1日 1回、朝食後投与 クラリスロマイシン 500 mg を 3～9日目に1日2回 朝夕食前投与	16例	8日	参考	5.3.3.4-3
海外	I	111	Thorough QT/QTc 試験	健康成人 男女	二重盲検 無作為割付 4×4クロス オーバー	TAK-438 40 mg, 120 mg プラセボ モキシフロキサシ ン 400 mg 1日1回 絶食下投与	64例	1日×4	評価	5.3.3.1-6
海外	I	112	肝障害 PK 試験	軽度、中等 度又は高度 肝機能障害 患者、健康 成人男女	非盲検	TAK-438 20 mg 1日1回 絶食下投与	32例	1日	評価	5.3.3.3-2
海外	I	113	腎障害 PK 試験	軽度、中等 度、高度腎 機能障害患 者又は ESRD患者、 健康成人 男女	非盲検	TAK-438 20 mg 1日1回 絶食下投与	40例	1日 (ESRD 患者は1 日×2)	評価	5.3.3.3-3
日本	II	CCT-001	逆流性食道炎 用量設定試験	逆流性食道 炎患者	二重盲検 無作為割付	TAK-438 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg AG-1749 30 mg 1日1回 朝食後投与	725例	8週	評価	5.3.5.1-1
日本	III	CPH-007	食事の影響 検討試験	日本人 健康成人 男子	非盲検 2×2クロス オーバー	TAK-438 20 mg, 1日1回 朝食後又は朝食絶食 下投与	12例	1日×2	評価	5.3.1.1-1
日本	III	CCT-002	逆流性食道炎 二重盲検 比較試験	逆流性食道 炎患者	二重盲検 無作為割付	治療期： TAK-438 20 mg AG-1749 30 mg 追加投与期： TAK-438 40 mg 1日1回 朝食後投与	400例	治療期： 2, 4 又は 8週 追加投与 期： 4 又は 8週	評価	5.3.5.1-2

表 2.5.1-8 臨床試験一覧表 (続き)

地域	相	試験番号	試験内容	対象	試験デザイン	用法・用量	計画被験者数	投与期間	資料区分	添付資料番号
日本	III	CCT-003	逆流性食道炎維持療法二重盲検比較試験	逆流性食道炎治癒患者	二重盲検無作為割付	治療期： TAK-438 20 mg 維持期： TAK-438 10 mg, 20 mg AG-1749 15 mg 1日1回 朝食後投与	600例	治療期： 2, 4 又は 8 週 維持期： 24 週	評価	5.3.5.1-3
日本	III	OCT-001	逆流性食道炎長期投与試験	逆流性食道炎治癒患者 (CCT-002 試験を完了した被験者)	単盲検無作為割付	TAK-438 10 mg, 20 mg 1日1回 朝食後投与	300例	52 週	評価	5.3.5.2-1
日本	III	CCT-101	胃潰瘍二重盲検比較試験	胃潰瘍患者	二重盲検無作為割付	TAK-438 20 mg AG-1749 30 mg 1日1回 朝食後投与	480例	2, 4 又は 8 週	評価	5.3.5.1-4
日本	III	CCT-102	十二指腸潰瘍二重盲検比較試験	十二指腸潰瘍患者	二重盲検無作為割付	TAK-438 20 mg AG-1749 30 mg 1日1回 朝食後投与	390例	2, 4 又は 6 週	評価	5.3.5.1-5
日本	III	CPH-401	<i>H. pylori</i> 除菌3剤療法における薬物間相互作用試験	<i>H. pylori</i> 陰性の日本人健康成人男子	非盲検4×4クロスオーバー無作為割付	コホート1： TAK-438 20 mg/ アモキシシリン 750 mg/ クラリスロマイシン 400 mg 3剤併用投与 + 単独投与 コホート2： TAK-438 20 mg/ アモキシシリン 750 mg/ メトロニダゾール 250 mg 3剤併用投与 + 単独投与 いずれのコホートも1日2回 朝夕食後投与	24例	コホート1及び2 いずれも 7日	評価	5.3.3.4-2
日本	III	CCT-401	<i>H. pylori</i> 除菌二重盲検比較試験	<i>H. pylori</i> 陽性の胃潰瘍癒痕又は十二指腸潰瘍癒痕患者	二重盲検無作為割付	一次除菌： TAK-438 20 mg 又は AG-1749 30 mg + アモキシシリン 750 mg + クラリスロマイシン 200 mg 又は 400 mg 二次除菌： TAK-438 20 mg + アモキシシリン 750 mg + メトロニダゾール 250 mg 1日2回	648例	一次除菌及び 二次除菌 いずれも 1週	評価	5.3.5.1-6
日本	III	CCT-302	LDA 潰瘍再発抑制 二重盲検比較試験	LDA 長期投与を必要とする胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有する患者	二重盲検無作為割付	TAK-438 10 mg, 20 mg AG-1749 15 mg 1日1回 朝食後投与	630例	24 週	評価	5.3.5.1-7





する、国内第 III 相 *H. pylori* 除菌 二重盲検比較試験 (CCT-401 : 以下、CCT-401 試験) を実施した。本試験では、一次除菌不成功と判断された被験者を対象として、本剤 20 mg/アモキシシリン/メトロニダゾール (1 日 2 回投与) の 3 剤併用療法の有効性も併せて確認した。また、CCT-401 試験の実施に先立ち、*H. pylori* 陰性の健康成人男子を対象に、本剤 20 mg/アモキシシリン/クラリスロマイシン及び本剤 20 mg/アモキシシリン/メトロニダゾールそれぞれ 1 日 2 回 3 剤併用反復投与時の各薬剤単剤 1 日 2 回反復投与時の薬物動態に対する影響を検討することを目的として 4 剤 4 期クロスオーバー試験を非盲検下で実施した〔国内第 III 相 *H. pylori* 除菌 3 剤療法における薬物間相互作用試験 (CPH-401 : 以下、CPH-401 試験) 〕。

#### 4) LDA 潰瘍の再発抑制、NSAID 潰瘍の再発抑制

CCT-001 試験の結果から、本剤が酸関連疾患において AG-1749 と同程度以上の治療効果が期待されたことから、LDA 長期投与を必要とする胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有する患者、及び NSAID 長期投与を必要とす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て、それぞれ、国内第 III 相 LDA 潰瘍再発抑制 二重盲検比較試験 (CCT-302 : 以下、CCT-302 試験)、及び国内第 III 相 NSAID 潰瘍再発抑制 二重盲検比較試験 (CCT-301 : 以下、CCT-301 試験) を実施した。両試験ともに、検討用量を本剤 20 mg/日及び 10 mg/日とし、潰瘍の再発抑制に対する有効性を、AG-1749 15 mg/日に対する非劣性を検証することで確認した。また、1 年以上の長期併用投与時における安全性及び有効性を評価するため、それぞれ CCT-302 試験及び CCT-301 試験に引き続き最短 28 週〔先行試験の治験薬投与開始日から起算して 52 週 (1 年) 〕、最長 80 週〔先行試験の治験薬投与開始日から起算して 104 週 (2 年) 〕継続して投与する長期継続投与試験を実施した〔それぞれ国内第 III 相 LDA 潰瘍再発抑制 長期継続投与試験 (OCT-302 : 以下、OCT-302 試験) 及び国内第 III 相 NSAID 潰瘍再発抑制 長期継続投与試験 (OCT-301 : 以下、OCT-301 試験) 〕。

さらに、「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について (平成 7 年 5 月 24 日付薬審第 592 号) 〕〔日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (International Conference on Harmonisation : ICH) E1 ガイドライン〕に基づき、本剤 20 mg を 6 ヶ月 (24 週間) 投与した際の症例数をそれぞれ CCT-302 試験又は CCT-301 試験とあわせて 300 例以上とするため、CCT-302 試験又は CCT-301 試験と同様の患者を対象に、本剤 20 mg を 24 週間投与した際の安全性の検討を主目的とする試験をそれぞれ非盲検下で実施した〔国内第 III 相 LDA 潰瘍再発抑制 長期投与試験 (OCT-304 : 以下、OCT-304 試験)、及び国内第 III 相 NSAID 潰瘍再発抑制 長期投与試験 (OCT-303 : 以下、OCT-303 試験) 〕。なお、これらの試験の実施に先立ち、健康成人男子を対象とし、本剤 40 mg と低用量アスピリン又は NSAID 併用時の薬物間相互作用を検討する試験を実施した〔国内第 II 相 LDA 又は NSAID との薬物間相互作用試験 (CPH-003 : 以下、CPH-003 試験) 〕。

その他の第 III 相試験として「医薬品の臨床薬物動態試験について (平成 13 年 6 月 1 日医薬審発第 796 号) 〕に基づき、健康成人男子を対象に、最終製剤を用いた薬物動態及び食事が薬物動態に及ぼす影響を検討するため国内第 III 相 食事の影響検討試験 (最終製剤) (CPH-007 : 以下、CPH-007 試験) を実施した。

なお、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ついては、治験相談( )相談:受付番号( )の結果( )を踏まえ、( )は実施しなかった。

表 2.5.1-9 TAK-438 臨床開発の経緯

<国内>

主要試験（試験番号）	資料区分	実施時期	20	20	20	20	20	20
			H	H	H	H	H	H
医薬品第I相試験 開始前相談	—	20 年 月						
医薬品後期第II相試験 開始前相談	—	20 年 月						
医薬品第II相試験 終了後相談	—	20 年 月						
医薬品申請前相談	—	20 年 月						
I相	単回投与試験 (CPH-001)	評価	20 年 月～ 20 年 月					
	反復投与試験 (CPH-002)	評価	20 年 月～ 20 年 月					
II相	LDA 又は NSAID との 薬物間相互作用試験 (CPH-003)	評価	20 年 月～ 20 年 月					
	用量設定試験 (CCT-001)	評価	20 年 月～ 20 年 月					
III相	食事の影響検討試験 (CPH-007)	評価	20 年 月～ 20 年 月					
	逆流性食道炎	逆流性食道炎 二重盲検比較試験 (CCT-002)	評価	20 年 月～ 20 年 月				
		逆流性食道炎 長期投与試験 (OCT-001)	評価	20 年 月～ 20 年 月				
		逆流性食道炎 維持療法 二重盲検比較試験 (CCT-003)	評価	20 年 月～ 20 年 月				
	胃潰瘍	胃潰瘍 二重盲検比較試験 (CCT-101)	評価	20 年 月～ 20 年 月				
	腸十二指腸潰瘍	十二指腸潰瘍 二重盲検比較試験 (CCT-102)	評価	20 年 月～ 20 年 月				

表 2.5.1-9 TAK-438 臨床開発の経緯（続き）

主要試験（試験番号）		資料区分	実施時期	20	20	20	20	20	20
				H	H	H	H	H	H
III 相	H. pylori 除菌の補助	H. pylori 除菌 3 剤療法における 薬物間相互作用試験 (CPH-401)	評価	20 年 月 ~ 20 年 月					
		H. pylori 除菌 二重盲検比較試験 (CCT-401)	評価	20 年 月 ~ 20 年 月					
	LDA 潰瘍再発抑制	LDA 潰瘍再発抑制 二重盲検試験 (CCT-302)	評価	20 年 月 ~ 20 年 月					
		LDA 潰瘍再発抑制 長期継続投与試験 (OCT-302)	評価	20 年 月 ~ 20 年 月					
		LDA 潰瘍再発抑制 長期投与試験 (OCT-304)	評価	20 年 月 ~ 20 年 月					
	NSAID 潰瘍再発抑制	NSAID 潰瘍再発抑制 二重盲検試験 (CCT-301)	評価	20 年 月 ~ 20 年 月					
		NSAID 潰瘍再発抑制 長期継続投与試験 (OCT-301)	評価	20 年 月 ~ 20 年 月					
		NSAID 潰瘍再発抑制 長期投与試験 (OCT-303)	評価	20 年 月 ~ 20 年 月					

表 2.5.1-9 TAK-438 臨床開発の経緯（続き）

<海外>

主要試験（試験番号）	資料区分	実施時期	20	20	20	20	20	20	
			H	H	H	H	H	H	
I 相	単回投与試験 (101)	参考	20	年	月	～	20	年	月
	反復投与試験 (107)	参考	20	年	月	～	20	年	月
	単回投与マスバランス試験 (103)	参考	20	年	月	～	20	年	月
	食事及び性別の影響 検討試験 (109)	参考	20	年	月	～	20	年	月
	クラリスロマイシンとの 薬物間相互作用試験 (110)	参考	20	年	月	～	20	年	月
	Thorough QT/QTc 試験 (111)	評価	20	年	月	～	20	年	月
	肝障害 PK 試験 (112)	評価	20	年	月	～	20	年	月
	腎障害 PK 試験 (113)	評価	20	年	月	～	20	年	月

(3) 海外臨床データの利用計画

本申請では、海外で本剤を用いて実施した3試験〔海外第I相 Thorough QT/QTc 試験(111：以下、111試験)、海外第I相 肝障害 PK 試験(112：以下、112試験)、海外第I相 腎障害 PK 試験(113：以下、113試験)〕を評価資料、5試験〔海外第I相 単回投与試験(101：以下、101試験)、海外第I相 反復投与試験(107：以下、107試験)、海外第I相 単回投与マスバランス試験(103：以下、103試験)、海外第I相 食事及び性別の影響検討試験(109：以下、109試験)、海外第I相 クラリスロマイシンとの薬物間相互作用試験(110：以下、110試験)〕を参考資料として利用した。なお、海外臨床試験の利用にあたっては、薬物動態の民族間の類似性について、健康成人を対象とした国内及び海外の第I相試験から検討し、日本人と外国人では本剤の薬物動態に大きな民族差が認められなかったことから、これらの海外臨床試験成績を利用することは可能と判断した(2.5.3参照)。

2.5.1.5 臨床試験デザイン（実施・解析方法等含む）の設計根拠

本剤の臨床試験デザインは、治験相談での総合機構の見解を踏まえて設定した。以下に各臨床試験の設計根拠について記載した。

## (1) 逆流性食道炎

### 1) 初期治療

逆流性食道炎の初期治療に関する試験として、第 II 相試験 (CCT-001 試験) 及び第 III 相試験 (CCT-002 試験) を実施した。

対象は、CCT-001 試験及び CCT-002 試験では食道に粘膜傷害が認められる LA 分類のグレード A~D の逆流性食道炎患者とした。なお、LA 分類は近年汎用されている逆流性食道炎の診断基準である。

主要評価項目は、内視鏡所見での食道粘膜傷害の治癒が逆流性食道炎の治療目標であることから、CCT-001 試験では「逆流性食道炎の内視鏡所見での投与 4 週後の治癒率」、CCT-002 試験では「逆流性食道炎の内視鏡所見での投与 8 週間までの治癒率」と設定した。主要評価項目の評価時期について、CCT-001 試験では本剤が AG-1749 に比べ早期の治癒が期待されるため投与 4 週後とし、CCT-002 試験では AG-1749 に対する非劣性の検証を目的としたため、AG-1749 が承認されている投与期間が 8 週間までであることから投与 8 週後とした。

投与量として、CCT-001 試験では 5、10、20 及び 40 mg、CCT-002 試験では 20 mg を設定した。CCT-001 試験では、逆流性食道炎に対する AG-1749 の承認用量 30 mg よりも酸分泌抑制効果の大きい本剤 20 mg 及び 40 mg を逆流性食道炎の臨床用量として想定し、20 mg から公比 2 で減量した 10 mg 及び 5 mg を投与量に加えた。これは、第 I 相反復投与試験 (CPH-002 試験) 及び国内で実施した TAK-390MR (Dexlansoprazole: AG-1749 の光学異性体 [R(+)] 体) の腸溶性製剤) の第 I 相反復投与試験 (TAK-390MR/CPH-002) の成績[60]より、本剤の各用量と AG-1749 30 mg との間の酸分泌抑制効果 (pH4 HTR) の関係が「本剤 5 mg < 本剤 10 mg ≈ AG-1749 30 mg ≤ 本剤 15 mg < 本剤 20 mg < 本剤 30 mg ≤ 本剤 40 mg」と推定され、逆流性食道炎の治癒成績が一般的に pH4 HTR に影響されると言われていることから決定した。また、CCT-002 試験では、CCT-001 試験の結果から逆流性食道炎に対する本剤の臨床推奨用量は 20 mg であると考えられたため、投与量を 20 mg と設定した。

投与期間は、CCT-001 試験では本剤の有効性及び安全性を AG-1749 と比較するため、AG-1749 が承認されている投与期間である 8 週間と設定した。CCT-002 試験では、主要評価項目を投与 8 週間までの治癒率としたことから投与期間は AG-1749 が承認されている 8 週間を最大投与期間とし、投与 2 週後、4 週後又は 8 週後に内視鏡検査で治癒が確認された時点で治験を完了とし、長期投与試験 (OCT-001 試験) に移行できるデザインとした。

### 2) 維持療法

逆流性食道炎の維持療法に関する試験として、第 III 相試験 (CCT-003 試験及び OCT-001 試験) を実施した。CCT-003 試験では臨床用量の検討を目的とし、OCT-001 試験は長期投与時の安全性の検討を目的として実施した。

両試験の対象は、逆流性食道炎の治癒が確認された被験者とした。

主要評価項目は、AG-1749 での逆流性食道炎の維持療法に関する試験と同様に、「維持期投与 24 週後における逆流性食道炎の内視鏡所見での再発率」とした。OCT-001 試験では、本剤の長期投与時の安全性の評価を目的とするため、「有害事象」とした。

投与量として、CCT-003 試験及び OCT-001 試験では、標準的治療薬である既存の PPI の維持療法に関する用量が初期治療の用量の同量又はその半量であることから、維持期の投与量は 10 mg 又は 20 mg と設定した。

CCT-003 試験の投与期間は、AG-1749 での維持療法に関する試験と同様の 24 週間とした。OCT-001 試験の投与期間は、ICH E1 ガイドラインを満たす投与期間として 1 年間（52 週間）とした。

## (2) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍

### 1) 胃潰瘍

胃潰瘍の効能・効果を取得することを目的として第 III 相試験 (CCT-101 試験) を実施した。

対象は、胃潰瘍の客観的な診断を行うため、内視鏡検査で胃潰瘍〔白苔（凝血付着を含む）を伴う粘膜欠損〕が確認でき、長径 5 mm 以上の白苔を伴う胃潰瘍を少なくとも 1 つ以上有する被験者とした。

主要評価項目は、胃潰瘍の治療目標が内視鏡所見での治癒であること、さらに、対照薬の AG-1749 の承認用法が 8 週間までの投与であることから、「胃潰瘍の内視鏡所見での投与 8 週間までの治癒率（内視鏡検査において、すべての胃潰瘍の白苔が消失したと判定された被験者の割合）」とした。

投与量は、胃潰瘍が逆流性食道炎と同じく酸分泌関連疾患であり、既存の PPI の治療用量は両疾患で同一であることから、本剤の逆流性食道炎の臨床推奨用量と同用量の 20 mg とした。

投与期間は、胃潰瘍治療の第一選択薬である既存の PPI で承認されている投与期間が 8 週間であることから、最大 8 週間とし、投与 2 週間又は 4 週後に治癒が確認された時点で治験薬の投与を終了することとした。

治癒が確認された被験者に対し、血清ガストリン値の回復状況を確認するために、治験薬投与終了後から最大 8 週間を後観察期として設定した。ただし、血清ガストリン値の回復が確認された時点で後観察期は終了することとした。

### 2) 十二指腸潰瘍

十二指腸潰瘍の効能・効果を取得することを目的として第 III 相試験 (CCT-102 試験) を実施した。

対象は、十二指腸潰瘍の客観的な診断を行うため、内視鏡検査で十二指腸潰瘍〔白苔（凝血付着を含む）を伴う粘膜欠損〕が確認でき、長径 5 mm 以上の白苔を伴う十二指腸潰瘍を少なくとも 1 つ以上有する被験者とした。

主要評価項目は、十二指腸潰瘍の治療目標が内視鏡所見での治癒であること、さらに、対照薬の AG-1749 の承認用法が 6 週間までの投与であることから、「十二指腸潰瘍の内視鏡所見での投与 6 週間までの治癒率（内視鏡検査において、すべての十二指腸潰瘍の白苔が消失したと判定された被験者の割合）」とした。

投与量は、十二指腸潰瘍が逆流性食道炎と同じく酸分泌関連疾患であり、既存の PPI の治療用量は両疾患で同一であることから、本剤の逆流性食道炎の臨床推奨用量と同量の 20 mg とした。

投与期間は、十二指腸潰瘍治療の第一選択薬である既存のPPIで承認されている投与期間が6週間であることから、最大6週間とし、投与2週間又は4週後に治癒が確認された時点で治験薬の投与を終了することとした。

治癒が確認された被験者に対し、血清ガストリン値の回復状況を確認するために、治験薬投与終了後から最大6週間を後観察期として設定した。ただし、血清ガストリン値の回復が確認された時点で後観察期は終了することとした。

### (3) ヘリコバクター・ピロリ (*H. pylori*) の除菌の補助

*H. pylori* の除菌の補助の効能・効果を取得することを目的として第III相試験 (CCT-401 試験) を実施した。

対象は、*H. pylori* 除菌療法が胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の再発抑制に有用であり、保険診療が認められていることから、「*H. pylori* 陽性の胃潰瘍瘢痕又は十二指腸潰瘍瘢痕患者」とした。

主要評価項目は、*H. pylori* 除菌では *H. pylori* 陰性となることが治療目標となるため、「一次除菌投与終了4週後の *H. pylori* 一次除菌率 ( $^{13}\text{C}$ -尿素呼気テストにより、*H. pylori* 陰性と判断された症例の割合)」とした。

また、一次除菌後観察期終了時の除菌判定により一次除菌不成功と判断された被験者を対象に、副次評価項目として「二次除菌投与終了4週後の *H. pylori* 二次除菌率 ( $^{13}\text{C}$ -尿素呼気テストにより、*H. pylori* 陰性と判断された症例の割合)」を検討した。

1回投与量は20 mgとした。これは、第I相反復投与試験 (CPH-002 試験) で、pH5 HTR を用い検討したところ、本剤15 mgでAG-1749の承認用量である30 mgと同程度、本剤20 mgでAG-1749 30 mg以上の強力かつ持続的な酸分泌抑制効果を示したこと、さらに、日本で *H. pylori* 除菌補助に用いる既存の各PPIの1回投与量は逆流性食道炎の治療の投与量と同一であることを根拠に設定した。

投与期間は、既存のPPIを用いた3剤併用療法での投与期間と同様、一次除菌及び二次除菌とも1週間とした。

なお、本試験は、2009年に日本ヘリコバクター学会 ガイドライン作成委員会により公表された「*Helicobacter pylori* 感染の診断と治療のガイドライン2009改訂版」[18]を参考とした。

### (4) LDA 潰瘍の再発抑制

LDA 潰瘍の再発抑制の効能・効果を取得することを目的として、第III相試験 (CCT-302 試験、OCT-302 試験及びOCT-304 試験) を実施した。

CCT-302 試験及びOCT-304 試験の対象は、LDA 長期投与を必要とする胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有する患者とした。これは、LDA の副作用として消化性潰瘍が問題とされているが、その投与中止は脳・心血管イベントのリスクを高めるおそれがあるため、LDA の投与を継続しつつ消化性潰瘍の発症を防ぐことが臨床上重要であり、一方、LDA を投与されていても消化性潰瘍を発症しない患者が存在することから、潰瘍再発リスクの高い患者として設定した。また、OCT-302 試験の対象は、LDA との長期併用投与時の本剤の安全性及び有効性を検討するため、先行試験 (CCT-302 試験) を終了した被験者とした。

CCT-302 試験の主要評価項目は、AG-1749 の第 III 相試験の結果から潰瘍再発の多くが投与 24 週以内に発現したこと並びに本剤の潰瘍再発数及び潰瘍再発時期は AG-1749 と大きな相違はないと想定されたことを踏まえ、「投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率」とした。また、OCT-302 試験及び OCT-304 試験の主要評価項目は、試験の主目的が LDA との長期併用投与時の本剤の安全性の検討であるため、「有害事象」とした。

CCT-302 試験の投与量は、本剤の逆流性食道炎、胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の治療用量を 1 日 1 回 20 mg としたことを踏まえ、治療用量と同量の 20 mg 及びその半量の 10 mg と設定した。これは、潰瘍再発抑制の用量は、これまで多くの既存の PPI の臨床試験で、代表的酸関連疾患の治療用量と同量又はその半量を投与量として検討されていること、さらに、本剤も既存の PPI と同様に酸分泌抑制を介して効果を発揮するため、潰瘍再発抑制の臨床推奨用量は代表的酸関連疾患の治療用量と同量又はその半量となる可能性が高いことから設定した。また、OCT-302 試験の投与量は、先行試験である CCT-302 試験と同量の 10 mg 及び 20 mg と設定した。OCT-304 試験の投与量は、LDA との長期併用投与時の本剤の安全性を検討するため、潰瘍再発抑制の臨床推奨用量と考えられる用量のうち高用量の 20 mg と設定した。

CCT-302 試験の投与期間は、AG-1749 の第 III 相試験の結果から潰瘍再発の多くが投与 24 週以内に発現したことを踏まえ、24 週間とした。また、OCT-302 試験の投与期間は、1 年以上の長期併用投与時の本剤の安全性を評価するため、投与期間を 28 週〔先行試験 (CCT-302 試験) の投与開始から 52 週〕以上最長 80 週 (先行試験の投与開始から 104 週) とした。OCT-304 試験の投与期間は、ICH E1 ガイドラインの 6 ヶ月投与症例の条件を満たすため、24 週間とした。

#### (5) NSAID 潰瘍の再発抑制

NSAID 潰瘍の再発抑制の効能・効果を取得することを目的として、第 III 相試験 (CCT-301 試験、OCT-301 試験及び OCT-303 試験) を実施した。

CCT-301 試験及び OCT-303 試験の対象は、NSAID 長期投与を必要とする胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を有する患者とした。これは、NSAID の副作用として消化性潰瘍が問題とされているが、その投与中止は疼痛による QOL の低下を招くおそれがあるため、NSAID の投与を継続しつつ消化性潰瘍の発症を防ぐことが临床上重要であり、一方、NSAID を投与されていても消化性潰瘍を発症しない患者が存在することから、潰瘍再発リスクの高い患者として設定した。また、OCT-301 試験の対象は、NSAID との長期併用投与時での本剤の安全性及び有効性を検討するため、先行試験 (CCT-301 試験) を終了した被験者とした。

CCT-301 試験の主要評価項目は、AG-1749 の第 III 相試験の結果から潰瘍再発の多くが投与 24 週以内に発現したこと並びに本剤の潰瘍再発数及び潰瘍再発時期は AG-1749 と大きな相違はないと想定されたことを踏まえ、「投与 24 週後の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発率」とした。また、OCT-301 試験及び OCT-303 試験の主要評価項目は、試験の主目的が NSAID との長期併用投与時の本剤の安全性の検討であるため、「有害事象」とした。

CCT-301 試験の投与量は、本剤の逆流性食道炎、胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の治療用量を 1 日 1 回 20 mg としたことを踏まえ、治療用量と同量の 20 mg 及びその半量の 10 mg と設定した。これは、潰瘍再発抑制の用量は、これまで多くの既存の PPI の臨床試験で、代表的酸関連疾患の治療用量と同量又はその半量を投与量として検討されていること、さらに、本剤も

既存の PPI と同様に酸分泌抑制を介して効果を発揮するため、潰瘍再発抑制の臨床推奨用量は代表的酸関連疾患の治療用量と同量又はその半量となる可能性が高いことから設定した。また、OCT-301 試験の投与量は、先行試験である CCT-301 試験と同量の 10 mg 及び 20 mg と設定した。OCT-303 試験の投与量は、NSAID との長期併用投与時の本剤の安全性を検討するため、潰瘍再発抑制の臨床推奨用量と考えられる用量のうち高用量の 20 mg と設定した。

CCT-301 試験の投与期間は、AG-1749 の第 III 相試験の結果から潰瘍再発の多くが投与 24 週以内に発現したことを踏まえ、24 週間とした。また、OCT-301 試験の投与期間は、1 年以上の長期併用投与時の本剤の安全性を評価するため、投与期間を 28 週〔先行試験 (CCT-301 試験) の投与開始から 52 週〕以上最長 80 週 (先行試験の投与開始から 104 週) とした。OCT-303 試験の投与期間は、ICH E1 ガイドラインの 6 ヶ月投与症例の条件を満たすため、24 週間とした。

#### 2.5.1.6 臨床データパッケージ

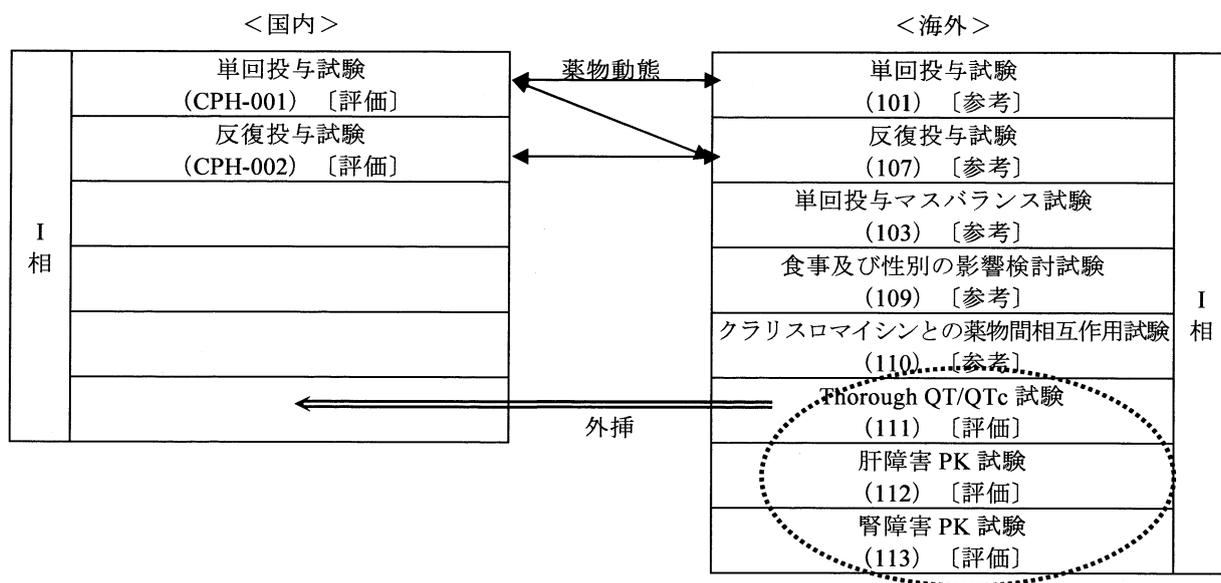
本申請における臨床データパッケージを表 2.5.1-10 に示した。

本申請では、2.5.1.4 (2) に示した国内臨床試験の他、海外で実施した QT 延長及び催不整脈リスクを検討する Thorough QT/QTc 試験 (111 試験)、肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験 (112 試験) 及び腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験 (113 試験) を評価資料として用いた。その他、本剤の薬物動態、薬理学的作用、食事及び性別の影響並びに他剤併用時の薬物間相互作用を検討するために海外試験を参考資料として用いた。

本剤の臨床データパッケージについては、平成●年●月●日 (●●●●●●) 相談：受付番号 (●●●●●●)、平成●年●月●日 (●●●●●●) 相談：受付番号 (●●●●●●) 及び平成●年●月●日 (●●●●●●) 相談：受付番号 (●●●●●●) の治験相談の助言を踏まえ決定した。

本申請資料に用いたすべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言及び医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (Good Clinical Practice : GCP) の下に実施した。

表 2.5.1-10 臨床データパッケージ



II 相	LDA 又は NSAID との薬物間相互作用試験 (CPH-003) [評価]
	逆流性食道炎 用量設定試験 (CCT-001) [評価]

III 相	食事の影響検討試験 (最終製剤) (CPH-007) [評価]
	<逆流性食道炎> 逆流性食道炎 二重盲検比較試験 (CCT-002) [評価]
	逆流性食道炎 長期投与試験 (OCT-001) [評価]
	逆流性食道炎 維持療法二重盲検 比較試験 (CCT-003) [評価]
	<胃潰瘍> 胃潰瘍 二重盲検比較試験 (CCT-101) [評価]
	<十二指腸潰瘍> 十二指腸潰瘍 二重盲検比較試験 (CCT-102) [評価]

表 2.5.1-10 臨床データパッケージ（続き）

III 相	<H. pylori の除菌の補助> H. pylori の除菌 3 剤療法における 薬物間相互作用試験 (CPH-401) [評価]
	H. pylori の除菌 二重盲検比較試験 (CCT-401) [評価]
	<LDA 潰瘍の再発抑制> LDA 潰瘍再発抑制 二重盲検比較試験 (CCT-302) [評価]
	LDA 潰瘍再発抑制 長期継続投与試験 (OCT-302) [評価]
	LDA 潰瘍再発抑制 長期投与試験 (OCT-304) [評価]
	<NSAID 潰瘍の再発抑制> NSAID 潰瘍再発抑制 二重盲検比較試験 (CCT-301) [評価]
	NSAID 潰瘍再発抑制 長期継続投与試験 (OCT-301) [評価]
	NSAID 潰瘍再発抑制 長期投与試験 (OCT-303) [評価]

### 2.5.1.7 治験相談の経緯

国内開発を開始するにあたり、総合機構に試験計画及び申請に必要な臨床データパッケージの妥当性について相談した。

- (1) ██████████相談（20██年██月██日：受付番号██████████）  
██████████について相談し、総合機構の了承を得た。
- (2) ██████████相談（20██年██月██日：受付番号██████████）  
██████████について相談を行い、総合機構の了承を得た。  
また、██████████  
██████████について相談し、総合機構の了承を得た。
- (3) ██████████相談
  - 1) ██████████相談（██████████等）（20██年██月██日：受付番号██████████）  
██████████  
██████████  
██████████について相談し、██████████について総合機構の了承を得た。

2) [redacted]相談 ([redacted]等) (20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：受付  
番号[redacted])

[redacted]  
[redacted]について相談し、[redacted]こつ  
いて総合機構の了承を得た。

また、[redacted]について相談し、[redacted]  
[redacted]について総合機構の了承を得た。

3) [redacted]相談 (20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：受付番号[redacted])

[redacted]について相談し、[redacted]こつ  
いて総合機構の了承を得た。また、[redacted]について、総合機構の了  
承を得た。

[redacted]についても総合機構の見解を得た。

(4) [redacted]相談 (20[redacted]年[redacted]月[redacted]日：受付番号[redacted])

[redacted]について相談し、[redacted]  
[redacted]について総合機構の見解を得た。

### 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

TAK-438（以下、本剤）の生物薬剤学に関する評価として、臨床試験で用いた製剤及び申請製剤の生物学的同等性を溶出試験により検討した。

#### 2.5.2.1 製剤開発の経緯

臨床試験で用いた製剤及び申請製剤の要約を表 2.5.2-1 に示した。

国内第 I 相試験では、含量 1 mg、10 mg 及び 40 mg のフィルムコーティング錠（製剤 a）を用いた。その後、XXXXXXXXXXすることを目的に、XXXXXXXXXXの変更等を行った含量 5 mg、10 mg 及び 20 mg のフィルムコーティング錠（製剤 b）を用いた。

国内第 II 相試験でも製剤 b を用いた。

国内第 III 相試験では、XXXXXXXXXX変更を行った含量 10 mg、20 mg 及び 40 mg のフィルムコーティング錠（製剤 c）を用いた。

最終的には、XXXXXXXXXXができるように、XXXXXXXXXXを変更したフィルムコーティング錠（製剤 d：10 mg 錠、20 mg 錠）を国内申請製剤とした。

食事の影響検討試験（CPH-007 試験）は、製剤 d を用いた。また、海外第 I 相試験では製剤 c を用いた。

表 2.5.2-1 臨床試験で用いた製剤及び申請製剤の要約

製剤開発の流れ	含量	剤形	用途
製剤 a	1 mg	フィルム コーティング錠	国内第 I 相試験 (CPH-001)
	10 mg		
	40 mg		
製剤 b	5 mg	フィルム コーティング錠	国内第 I 相試験 (CPH-002)
	10 mg		国内第 II 相試験
	20 mg		(CCT-001、CPH-003)
製剤 c	10 mg 20 mg 40 mg	フィルム コーティング錠	国内第 III 相試験 (OCT-301、CCT-301、CCT-302、OCT-001、CCT-003、 OCT-302、CCT-101、CCT-102、CCT-002、OCT-303、 OCT-304、CPH-401、CCT-401)
			海外第 I 相試験 (111、112、113)
			食事の影響検討試験 (CPH-007)
			国内申請製剤
製剤 d	10 mg	フィルム コーティング錠	国内申請製剤
	20 mg		

#### 2.5.2.2 臨床試験製剤及び申請製剤の生物学的同等性

臨床試験製剤及び申請製剤の各製剤間の生物学的同等性検討の概略を図 2.5.2-1 に示した。

##### (1) 開発段階における処方変更

開発段階における処方変更による製剤間の生物学的同等性は、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号）に準じて検討した。国内第 I 相及び国内第 II 相試験で用いた製剤 b（10 mg 錠、20 mg 錠）と国内第 III 相及び海外第 I 相試験で用いた製剤 c（10 mg 錠、20 mg 錠）との同一含量製剤間の生物学的同等性は処方変更水準が ● 水準であることから溶出試験により検討し、生物学的に同

等であることを確認した。また、国内第 III 相及び海外第 I 相試験で用いた製剤 c (10 mg 錠、20 mg 錠) と申請製剤である製剤 d (10 mg 錠、20 mg 錠) との同一含量製剤間の生物学的同等性は処方変更水準が●又は●水準であることから溶出試験により検討し、生物学的に同等であることを確認した。

## (2) 含量が異なる製剤間の生物学的同等性

開発段階における含量が異なる製剤間の生物学的同等性は、「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 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号) に準じて検討した。申請製剤である製剤 d (10 mg 錠、20 mg 錠) の含量が異なる製剤間の生物学的同等性は処方変更水準が●水準であることから溶出試験により検討し、生物学的に同等であることを確認した。

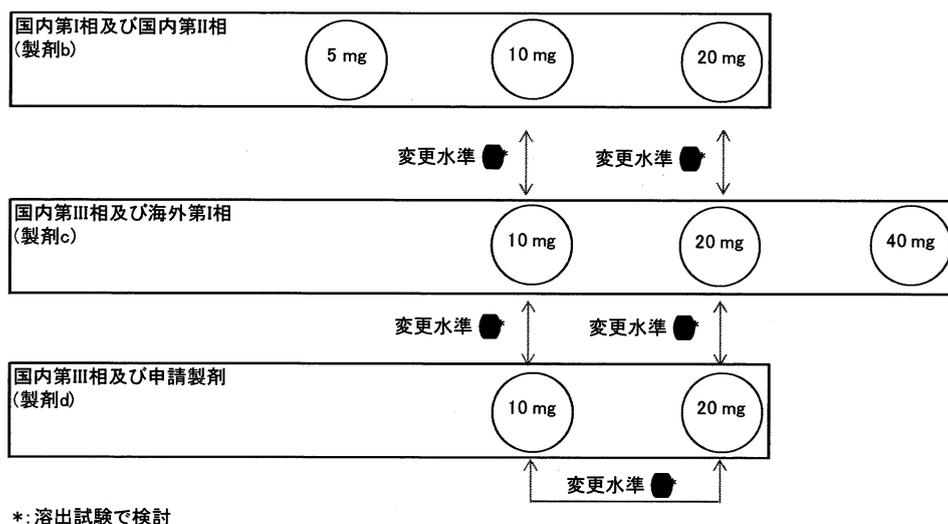


図 2.5.2-1 同一含量製剤間及び含量が異なる製剤間の生物学的同等性検討の概略

### 2.5.2.3 薬物動態に及ぼす食事の影響

国内で実施した CPH-007 試験において、日本人の健康成人男子を対象に、本剤の申請製剤 (20 mg) を単回投与したときの TAK-438F の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。食事の影響は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発 0229 第 10 号) を参考に検討した。

CPH-007 試験では、TAK-438F の薬物動態に及ぼす食事の影響はほとんど見られなかった。TAK-438F の AUC(0-48)は、食後投与の絶食下投与に対する調整済み幾何平均値の比 (以下、食後投与/絶食下投与比) の両側 90%信頼区間が生物学的同等性の判定基準である 0.80~1.25 の範囲内であった。一方、Cmax では、食後投与/絶食下投与比の両側 90%信頼区間の下限値が 0.80~1.25 の範囲内であったものの、上限値が 1.25 をやや上回った。

以上より、食事は本剤の申請製剤 (20 mg) の薬物動態に大きな影響を及ぼさないと考えられた。

### 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

#### 2.5.3.1 *In vitro* 薬物代謝試験及び *in vitro* 薬物間相互作用試験

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験により、本剤の吸収、分布、代謝及び薬物間相互作用を評価した。

Caco-2 細胞を用いた検討から、TAK-438 は P-gp 及び BCRP の基質とはならないと考えられた。

ヒト血液中での [<sup>14</sup>C]TAK-438 の血球移行率は 43.7~46.0%であった。またヒト血漿中 [<sup>14</sup>C]TAK-438 の蛋白結合率は 85.2~88.0%であり、TAK-438 はヒト血漿中で HSA 及び AGP に結合することが明らかとなった。

各種動物肝細胞、各種動物肝ミクロソーム又はヒト CYP 発現ミクロソームを用いて [<sup>14</sup>C]TAK-438 を代謝させた結果、ヒトでは TAK-438 は主に CYP3A4 により M-I、M-III 及び TAK-438 *N*-脱メチル体へ代謝され、一部 CYP2B6、CYP2C19 及び CYP2D6 により代謝された。その他ヒト肝細胞では M-II 及び M-IV-Sul の生成も認められた。また、各種動物肝サイトゾル及びヒト硫酸転移酵素 (SULT) 発現サイトゾルを用いた試験から、 [<sup>14</sup>C]TAK-438 は SULT2A1 により硫酸抱合を受け、TAK-438 *N*-sulfate へ代謝された。さらにヒト CYP 発現ミクロソームを用いた試験では TAK-438 *N*-sulfate から CYP2C9 による代謝で、M-IV-Sul が生成した。これらの結果より、M-IV-Sul は TAK-438 *N*-sulfate を経由して生成すると考えられた。

ヒト肝ミクロソームを用いて、各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5) に対する阻害作用を調べた結果、TAK-438 は CYP2B6 活性及び CYP3A4/5 活性に対して阻害作用を示し、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 16 µmol/L 及び 29 µmol/L であった。また、TAK-438 は CYP2B6 活性、CYP2C19 活性及び CYP3A4/5 活性に対して時間依存的阻害作用を示し、このうち、CYP2B6 活性及び CYP3A4/5 活性に対する時間依存的阻害のパラメータを算出した結果、k<sub>inact</sub> 及び K<sub>i</sub> 値はそれぞれ 0.0115 min<sup>-1</sup> 及び 3.50 µmol/L、0.0161 min<sup>-1</sup> 及び 1.22 µmol/L であった。

ヒト初代肝細胞を用いた試験において、TAK-438 による CYP1A2 誘導作用が認められたが、最大で陽性対照 (オメプラゾール、50 µmol/L) 添加時の 7.3~9.3%と弱かった。CYP2B6 及び CYP3A4/5 誘導作用は認められなかった。

臨床において TAK-438 との併用が想定される薬物を選択し、それら併用薬物と TAK-438 の血漿蛋白結合の競合について調べたところ、TAK-438 及び試験した併用薬物は互いの血漿蛋白結合に対して影響を与えなかった。

OATP1B1 及び OATP1B3 の発現細胞を用いた検討から、TAK-438 は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質でないことが示唆された。TAK-438 の P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 に対する阻害作用を検討したところ、TAK-438 は P-gp の輸送活性を阻害し、P-gp に対する IC<sub>50</sub> 値は 50.3 µmol/L と算出された。また、TAK-438 は OAT3 及び OCT2 に対して弱い阻害作用を示したが、IC<sub>50</sub> 値は 30 µmol/L 以上であった。その他のトランスポーターに対して TAK-438 は阻害作用を示さなかった。

### 2.5.3.2 薬物動態

#### 2.5.3.2.1 吸収、分布、代謝、排泄

外国人の健康成人男子を対象として本剤の吸収、分布、代謝、排泄を検討した結果〔海外第I相 単回投与マスバランス試験 (103) 〕を示す。

##### (1) 吸収

本剤の放射性標識体を経口投与したとき、放射性標識された本剤は投与後速やかに吸収され、初回の検体採取時点（全血中及び血漿中では投与 0.5 時間後、赤血球中では投与 2 時間後）においても検出された。TAK-438F の血漿中濃度は、概ね投与後 1.0 時間（中央値）で Cmax に到達した。主要代謝物 M-I、M-II、M-III 及び M-IV-Sul の血漿中濃度は、それぞれ概ね投与後 1.0 時間、3.5 時間、1.25 時間及び 1.5 時間（いずれも中央値）で Cmax に到達した。

##### (2) 分布

本剤の放射性標識体を経口投与したとき、全血中、血漿中及び赤血球中の総放射能濃度から、赤血球への放射能の選択的取込みがないことが示された。

##### (3) 代謝

TAK-438F は、体内で M-I、M-II、M-III、M-IV-Sul 及びその他の成分に代謝される。本剤の放射性標識体を経口投与したとき、TAK-438F の血漿中曝露量は血漿中総放射能の 13.9% であり、主要代謝物 M-I、M-II、M-III、M-IV-Sul 及び M-I-G の血漿中曝露量は血漿中総放射能のそれぞれ 8.2%、6.8%、4.3%、16.9%及び 19.2%であった。

なお、*in vitro* の検討では、主要代謝物 M-I、M-II、M-III 及び M-IV-Sul の H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase 阻害活性は TAK-438F の 1/150 以下であった。

##### (4) 排泄

本剤の放射性標識体を経口投与したとき、投与 168 時間後までに、投与された放射能の 98.47%が尿及び糞便中に排泄された。このうち、67.38%が尿中へ、31.08%が糞便中へ排泄され、主な排泄経路は尿であった。また、TAK-438F、M-I、M-II、M-III、M-IV-Sul 及び M-I-G が尿中総放射能に占める割合はそれぞれ 12.0%、2.8%、0.1%、1.1%、11.4%及び 20.6%であり、糞便中総放射能に占める割合はそれぞれ 4.4%、1.0%、0.2%、2.4%、15.9%及び未検出であった。TAK-438F、M-I、M-II、M-III、M-IV-Sul 及び M-I-G の消失に及ぼす尿中及び糞便中排泄の寄与は小さいことが示された。

#### 2.5.3.2.2 健康成人における薬物動態

##### (1) 単回投与時における薬物動態

日本人の健康成人男子を対象に本剤 (1 mg、5 mg、10 mg、20 mg、40 mg、80 mg 又は 120 mg) を単回経口投与したとき〔国内第I相 単回投与試験 (CPH-001 試験)〕、TAK-438F の AUC(0-inf) 及び Cmax は投与量の増加に伴い増加し、これらの増加の程度は投与量比をわずかに上回っていた。べき回帰モデル ( $y=A \cdot \text{Dose}^B$ ) による線形性評価の結果、回帰係数 (B) の点推定値

(両側 95%信頼区間) は、TAK-438F の AUC(0-inf) で 1.287 (1.229~1.345) 、C<sub>max</sub> で 1.285 (1.222~1.348) であった。

また、外国人の健康成人男子を対象に本剤 (1 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、30 mg 又は 40 mg) を単回経口投与したとき〔海外第 I 相 単回投与試験 (101 試験)〕も同様に、TAK-438F の AUC(0-inf) 及び C<sub>max</sub> は投与量の増加に伴い増加し、これらの増加の程度は投与量比をわずかに上回っていた。べき回帰モデル ( $y=A \cdot \text{Dose}^B$ ) による線形性評価の結果、回帰係数 (B) の点推定値 (両側 95%信頼区間) は、TAK-438F の AUC(0-inf) で 1.24 (1.14~1.34) 、C<sub>max</sub> で 1.30 (1.21~1.39) であった。

日本人の健康成人男子を対象とした単回投与試験 (CPH-001 試験) 及び外国人の健康成人男子を対象とした単回投与試験 (101 試験) における、同一投与量 (本剤 1 mg、5 mg、10 mg、20 mg 及び 40 mg) を単回経口投与したときの TAK-438F の薬物動態学的パラメータ

(AUC(0-24)、AUC(0-inf)、C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub> 及び T<sub>1/2</sub>) を比較した結果、血漿中濃度は日本人及び外国人のいずれでも、投与量の増加に伴い増加した。TAK-438F の C<sub>max</sub> は日本人と比較して外国人でやや低く、T<sub>1/2</sub> は日本人と比較して外国人でやや延長する傾向が見られたものの、その他のパラメータは人種間でほぼ同程度であった。

## (2) 反復投与時における薬物動態

日本人の健康成人男子を対象に本剤 (10 mg、15 mg、20 mg、30 mg 又は 40 mg) を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき〔国内第 I 相 反復投与試験 (CPH-002 試験)〕、投与 7 日目の TAK-438F の AUC(0-tau) 及び C<sub>max</sub> は投与量の増加に伴い増加し、これらの増加の程度は投与量比をわずかに上回っていた。べき回帰モデル ( $y=A \cdot \text{Dose}^B$ ) による線形性評価の結果、回帰係数 (B) の点推定値 (両側 95%信頼区間) は、投与 7 日目の TAK-438F の AUC(0-tau) で 1.264 (1.080~1.448) 、C<sub>max</sub> で 1.313 (1.118~1.507) であった。また、TAK-438F の血漿中濃度のトラフ値は、投与 3 日目から 7 日目まで一定であり、投与 3 日目までに定常状態に達していると考えられた。さらに、TAK-438F の AUC 及び T<sub>1/2</sub> に関する蓄積性評価の結果から、反復投与時の TAK-438F の薬物動態に時間依存性はないと考えられた。

外国人の健康成人男子を対象に本剤 (10 mg、20 mg、30 mg 又は 40 mg) を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき〔海外第 I 相 反復投与試験 (107 試験)〕、投与 7 日目の TAK-438F の AUC(0-tau) 及び C<sub>max</sub> は、投与量の増加に伴い用量比例的に増加した。べき回帰モデル

( $y=A \cdot \text{Dose}^B$ ) による線形性評価の結果、回帰係数 (B) の点推定値 (両側 95%信頼区間) は、投与 7 日目の TAK-438F の AUC(0-tau) で 1.15 (0.93~1.37) 、C<sub>max</sub> で 1.16 (0.94~1.38) であった。また、TAK-438F の血漿中濃度のトラフ値の推移から、投与 4 日目までに定常状態に達していると考えられた。さらに、TAK-438F の AUC に関する蓄積性評価の結果から、反復投与時の TAK-438F の薬物動態に時間依存性はないと考えられた。

日本人の健康成人男子を対象とした反復投与試験 (CPH-002 試験) 及び外国人の健康成人男子を対象とした反復経口投与試験 (107 試験) における、同一投与量 (本剤 10 mg、20 mg、30 mg 及び 40 mg) を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの投与 7 日目の TAK-438F の平均血漿中濃度及び薬物動態学的パラメータ (AUC(0-tau)、C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub> 及び T<sub>1/2</sub>) を比較した結果、投与 7 日目の TAK-438F の血漿中濃度は日本人及び外国人のいずれでも、投与量の増加に伴い増加した。また、投与 7 日目の TAK-438F の AUC(0-tau) は日本人と比較して外国人でやや

高く、 $T_{1/2}$  は日本人と比較して外国人でやや延長する傾向が見られたものの、その他のパラメータは人種間でほぼ同程度であった。さらに、投与7日目の TAK-438F の  $AUC(0\text{-}\tau)$  及び  $C_{\max}$  と投与量との関連性について、べき回帰モデル ( $\ln(\text{PKパラメータ}) = \ln(A) + B \times \ln(\text{投与量})$ ) を用いて人種間の類似性の検討を行った結果、外国人における切片 ( $\ln(A)$ ) の増分の点推定値 (両側 95%信頼区間) は、投与7日目の TAK-438F の  $AUC(0\text{-}\tau)$  で 0.559 (-0.307~1.425)、 $C_{\max}$  で 0.415 (-0.477~1.306)、また、外国人における回帰係数 (B) の増分の点推定値 (両側 95%信頼区間) は、投与7日目の TAK-438F の  $AUC(0\text{-}\tau)$  で -0.118 (-0.397~0.161)、 $C_{\max}$  で -0.153 (-0.441~0.134) であり、いずれの両側 95%信頼区間も 0 を含んでいた。また、本モデルにおけるパラメータの点推定値より、投与7日目の TAK-438F の  $AUC(0\text{-}\tau)$  及び  $C_{\max}$  の外国人に対する日本人の比は、それぞれ 0.750~0.884 及び 0.941~1.16 と推定され、人種間で大きな差は見られなかった。

### (3) 最終製剤投与時における薬物動態

日本人の健康成人男子に本剤の最終製剤 (20 mg) を朝食絶食下及び朝食後に単回経口投与したとき [国内第 III 相 食事の影響検討試験 (最終製剤) (CPH-007 試験)]、絶食下では TAK-438F の血漿中濃度は、投与後 1.50 時間 (中央値) で  $C_{\max}$  に到達し、その後 7.700 時間 (平均値) の半減期で体内から徐々に消失した。食後投与では、絶食下投与と比較して  $T_{\max}$  の延長が見られ、TAK-438F の血漿中濃度は、投与後 3.00 時間 (中央値) で  $C_{\max}$  に到達し、その後 7.738 時間 (平均値) の半減期で体内から徐々に消失した。 $AUC(0\text{-}48)$  及び  $C_{\max}$  の平均値は、絶食下投与でそれぞれ 222.1 ng·hr/mL 及び 24.27 ng/mL、食後投与でそれぞれ 238.3 ng·hr/mL 及び 26.81 ng/mL であり、絶食下投与と食後投与で同程度であった。

#### 2.5.3.2.3 逆流性食道炎患者における薬物動態

日本人の逆流性食道炎患者を対象に本剤 (5 mg、10 mg、20 mg 又は 40 mg) を 1 日 1 回朝食後に 8 週間経口投与したとき [国内第 II 相 逆流性食道炎 用量設定試験 (CCT-001 試験)]、投与 2 週後、4 週後及び 8 週後の投与前の平均血漿中濃度は、本剤 5 mg 群では約 0.8~0.9 ng/mL、本剤 10 mg 群では約 1.8 ng/mL、本剤 20 mg 群では約 4.0~4.4 ng/mL、本剤 40 mg 群では約 7.8~8.0 ng/mL であった。TAK-438F の平均血漿中濃度は、投与量の増加に伴い増加し、治療期間中はほぼ一定であった。

#### 2.5.3.2.4 薬物動態における内因性要因の影響

##### (1) 人種

日本人の健康成人男子を対象とした単回投与試験 (CPH-001 試験) 及び外国人の健康成人男子を対象とした単回投与試験 (101 試験) における、同一投与量 (本剤 1 mg、5 mg、10 mg、20 mg 及び 40 mg) を単回経口投与したときの TAK-438F の薬物動態学的パラメータ

( $AUC(0\text{-}24)$ 、 $AUC(0\text{-}\infty)$ 、 $C_{\max}$ 、 $T_{\max}$  及び  $T_{1/2}$ ) を比較した結果、人種間に大きな違いは見られなかった [2.5.3.2.2 (1) 参照]。

また、日本人の健康成人男子を対象とした反復投与試験 (CPH-002 試験) 及び外国人の健康成人男子を対象とした反復投与試験 (107 試験) における、同一投与量 (本剤 10 mg、20 mg、30 mg 及び 40 mg) を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの投与 7 日目の TAK-438F の平均

血漿中濃度及び薬物動態学的パラメータ（AUC(0-tau)、Cmax、Tmax 及び T1/2）を比較し、さらに、投与7日目の TAK-438F の AUC(0-tau)及び Cmax と投与量との関連性について、ベキ回帰モデル [ $\ln(\text{PKパラメータ})=A+B \times \ln(\text{投与量})$ ] を用いて人種間の類似性の検討を行った結果、人種間に大きな違いは見られなかった〔2.5.3.2.2 (2) 参照〕。

以上より、今回の国内申請において、海外で実施した3試験〔海外第I相 Thorough QT/QTc 試験（111 試験）、海外第I相 肝障害 PK 試験（112 試験）及び海外第I相 腎障害 PK 試験（113 試験）〕を評価資料として用いることは妥当であると判断した。

## (2) 年齢

日本人の逆流性食道炎患者を対象とした国内第II相 用量設定試験（CCT-001 試験）で測定された TAK-438F の血漿中濃度について母集団薬物動態解析を実施した結果、年齢は TAK-438F のクリアランスに影響を及ぼすことが示された。被験者固有の薬物動態学的パラメータ（クリアランス）のベイズ推定値の要約統計量を投与量及び年齢で層別した結果、クリアランスの中央値は、いずれの投与量でも、65歳以上75歳未満の層及び75歳以上の層では65歳未満の層と比較してそれぞれ約18～25%及び約19～35%低かった。しかしながら、年齢による大きな影響はないと考えられ、年齢に応じた投与量の調整は不要と考えられた。

## (3) 性別

外国人の健康成人男女を対象に薬物動態に及ぼす性別の影響を検討した結果〔海外第I相 食事及び性別の影響検討試験（109 試験）〕、TAK-438F の AUC(0-inf)及び Cmax は女性の方が男性に比べてそれぞれ約16%及び22%低かったが、性別による大きな影響はないと考えられた。

日本人の逆流性食道炎患者を対象とした国内第II相 用量設定試験（CCT-001 試験）で測定された TAK-438F の血漿中濃度について母集団薬物動態解析を実施した結果、性別は TAK-438F のクリアランスに影響を及ぼすことが示された。被験者固有の薬物動態学的パラメータ（クリアランス）のベイズ推定値の要約統計量を投与量及び性別で層別した結果、クリアランスの中央値は、いずれの投与量でも、女性では男性と比較して約5～24%高かった。しかしながら、性別による大きな影響はないと考えられ、性別に応じた投与量の調整は不要と考えられた。

## (4) 肝障害

肝機能正常者、並びに軽度、中等度及び高度肝障害者（男女）を対象に本剤の薬物動態に及ぼす肝障害の影響を検討した結果（112 試験）、TAK-438F の AUC(0-inf)及び Cmax は、軽度、中等度及び高度肝障害者では肝機能正常者と比較してそれぞれ1.2～2.6倍及び1.2～1.8倍に増加した。肝障害の程度ごとの例数が少なく、十分な考察は困難であるものの、肝機能の低下に伴う AUC(0-inf)及び Cmax の減少傾向は認められておらず、忍容性に問題がないことから、肝障害の程度に応じた投与量の調整は不要と考えられた。

### (5) 腎障害

腎機能正常者、軽度、中等度及び高度腎障害者、並びに末期腎不全（ESRD）患者（男女）を対象に本剤の薬物動態に及ぼす腎障害の影響を検討した結果（113 試験）、TAK-438F の AUC(0-inf)及び Cmax は、軽度、中等度及び高度腎障害者では腎機能正常者と比較してそれぞれ 1.3～2.4 倍及び 1.2～1.8 倍高かった。また、ESRD 患者の TAK-438F の AUC(0-inf)及び Cmax は、腎機能正常者と比較してそれぞれ 1.3 倍及び 1.2 倍高かった。腎障害の程度ごとの例数が少なく、十分な考察は困難であるものの、腎機能の低下に伴う AUC(0-inf)及び Cmax の減少傾向は認められておらず、忍容性に問題がないことから、腎障害の程度に応じた投与量の調整は不要と考えられた。

### (6) CYP2C19 遺伝子型

日本人の健康成人男子を対象とした単回投与試験（CPH-001 試験）及び反復投与試験（CPH-002 試験）において、TAK-438F の AUC 及び Cmax と CYP2C19 遺伝子型との関連性を検討した結果、本剤を単回及び反復経口投与したときのいずれでも、TAK-438F の AUC 及び Cmax と CYP2C19 遺伝子型との間に明確な関係は見られず、CYP2C19 遺伝子型は TAK-438F の薬物動態にほとんど影響を与えないと考えられた。

日本人の逆流性食道炎患者を対象とした国内第 II 相 用量設定試験（CCT-001 試験）で測定された TAK-438F の血漿中濃度について母集団薬物動態解析を実施した結果、CYP2C19 遺伝子型は TAK-438F のクリアランスに影響を及ぼすことが示された。被験者固有の薬物動態学的パラメータ（クリアランス）のベイズ推定値の要約統計量を投与量及び CYP2C19 遺伝子型で層別した結果、クリアランスの中央値は、いずれの投与量でも、CYP2C19 遺伝子型が PM の層では EM の層と比較して約 15～29%低かった。しかしながら、CYP2C19 遺伝子型による大きな影響は無いと考えられ、CYP2C19 遺伝子型に応じた投与量の調整は不要と考えられた。

#### 2.5.3.2.5 薬物動態における外因性要因の影響

##### (1) 食事

日本人の健康成人男子を対象に本剤の最終製剤（20 mg）を朝食絶食下及び朝食後に単回経口投与したとき（CPH-007 試験）、TAK-438F の薬物動態に及ぼす食事の影響はほとんど見られなかった。TAK-438F の AUC(0-48)は、食後投与の絶食下投与に対する調整済み幾何平均値の比（以下、食後投与／絶食下投与比）の両側 90%信頼区間が生物学的同等性の判定基準である 0.80～1.25 の範囲内であった。一方、Cmax では、食後投与／絶食下投与比の両側 90%信頼区間の下限値が 0.80～1.25 の範囲内であったものの、上限値が 1.25 をやや上回った。

日本人の健康成人男子を対象に本剤 10 mg 又は 40 mg を朝食絶食下及び朝食後に単回経口投与したとき（CPH-001 試験）、TAK-438F の AUC(0-48)及び Cmax は絶食下投与と比較して食後投与でやや増加する傾向が見られたものの、その程度は小さかった（食後投与／絶食下投与比の点推定値：1.076～1.318）。

外国人の健康成人男女に本剤 20 mg を朝食絶食下及び朝食後に単回経口投与したとき（109 試験）、TAK-438F の性別全体の AUC(0-inf)及び Cmax は、いずれも食後投与／絶食下投与

比の両側 90%信頼区間が生物学的同等性の判定基準である 0.80～1.25 の範囲内にあり、食事の影響はないと考えられた。

以上より、食事は本剤の薬物動態に大きな影響を及ぼさないと考えられた。

## (2) 薬物間相互作用

検討した薬物間相互作用試験一覧を表 2.5.3-1 に示した。これらの試験は、いずれも健康成人男子を対象とした。

表 2.5.3-1 薬物間相互作用試験一覧

試験番号	被相互作用薬	相互作用薬
CPH-003	TAK-438	アスピリン (LDA)
	TAK-438	ロキソプロフェンナトリウム (NSAID)
	TAK-438	ジクロフェナクナトリウム (NSAID)
	TAK-438	メロキシカム (NSAID)
	アスピリン (LDA)	TAK-438
	ロキソプロフェンナトリウム (NSAID)	TAK-438
	ジクロフェナクナトリウム (NSAID)	TAK-438
	メロキシカム (NSAID)	TAK-438
CPH-401	TAK-438、アモキシシリン又はクラリスロマイシンの各単剤	TAK-438/アモキシシリン/クラリスロマイシンの 3 剤併用 ( <i>H. pylori</i> 除菌 3 剤療法)
	TAK-438、アモキシシリン又はメトロニダゾールの各単剤	TAK-438/アモキシシリン/メトロニダゾールの 3 剤併用 ( <i>H. pylori</i> 除菌 3 剤療法)
110	TAK-438	クラリスロマイシン (CYP3A4 阻害剤)

本申請には、LDA 又は NSAID 投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制の効能を含むため、日本人の健康成人男子を対象として、本剤と LDA 又は NSAID との薬物間相互作用試験〔国内第 II 相 LDA 又は NSAID との薬物間相互作用試験 (CPH-003)〕を実施した。その結果、本剤の薬物動態に及ぼす LDA 又は NSAID の影響、及び LDA 又は NSAID の薬物動態に及ぼす本剤の影響について、いずれも臨床的に意味のある影響は見られなかった。

また、本申請には、*H. pylori* の除菌の補助の効能を含むため、日本人の健康成人男子を対象として、*H. pylori* 除菌 3 剤療法における薬物間相互作用試験〔国内第 III 相 *H. pylori* 除菌 3 剤療法における薬物間相互作用試験 (CPH-401)〕を実施した。その結果、本剤、アモキシシリン及びメトロニダゾールの 3 剤併用投与が TAK-438F、アモキシシリン未変化体又はメトロニダゾール未変化体の薬物動態に及ぼす影響はほとんど見られなかった。一方、本剤、アモキシシリン及びクラリスロマイシンの 3 剤併用投与については、アモキシシリン未変化体の薬物動態に及ぼす影響は見られなかったものの、3 剤併用投与により TAK-438F の AUC(0-12)及び Cmax はそれぞれ約 1.8 倍及び 1.9 倍増加し、クラリスロマイシン未変化体の AUC(0-12)及び Cmax はそれぞれ 1.5 倍及び 1.6 倍増加した。しかしながら、3 剤併用投与時の安全性に問題は見られなかったことから、本剤、アモキシシリン及びクラリスロマイシン 3 剤併用投与時、及び本剤、アモキシシリン及びメトロニダゾール 3 剤併用投与時において、各単剤投与時と比較して臨床的に意味のある変化が見られる可能性は低いと考えられた。なお、この 3 剤併用投与による TAK-438F の薬物動態学的パラメータの増加は、TAK-438F の代謝に CYP3A4 が関与していることに起因するものと考えられた。実際、後述のとおり、強力な CYP3A4 阻害剤であるクラリスロマイシンの併用により、TAK-438F の AUC 及び

Cmax は増加し、その増加の程度は、本剤、アモキシシリン及びクラリスロマイシン 3 剤併用投与時で見られた増加と同程度であった。また、クラリスロマイシン未変化体の薬物動態学的パラメータの増加は、本剤の類薬であるオメプラゾールとの併用によるクラリスロマイシン未変化体及びその代謝物の薬物動態学的パラメータの増加が報告されている[61]ことから、胃内 pH の上昇がクラリスロマイシンのバイオアベイラビリティに影響を与えていることに起因する可能性が考えられた。

さらに、ヒトにおける TAK-438F の消失並びに M-I 及び M-III の生成には主に CYP3A4 が関与することから、外国人の健康成人男子を対象に、強力な CYP3A4 阻害剤であるクラリスロマイシンとの薬物間相互作用試験〔海外第 I 相 クラリスロマイシンとの薬物間相互作用試験 (110) 〕を実施した。その結果、TAK-438F の AUC 及び Cmax は、本剤の単独投与時と比較してクラリスロマイシン反復投与との併用投与時に約 1.4~1.6 倍増加した。また、M-IV-Sul の AUC 及び Cmax は、本剤の単独投与時と比較してクラリスロマイシン反復投与との併用投与時に約 1.5~2.1 倍増加した。一方、M-I、M-II 及び M-III の AUC 並びに Cmax は、本剤の単独投与時と比較してクラリスロマイシン反復投与との併用投与時に減少した。しかしながら、クラリスロマイシンとの併用投与時に本剤の安全性に問題は見られなかったことから、クラリスロマイシンとの併用投与により臨床的に意味のある変化が見られる可能性は低いと考えられた。

#### 2.5.3.2.6 母集団薬物動態解析

日本人の逆流性食道炎患者を対象とした国内第 II 相 用量設定試験 (CCT-001 試験) において測定された TAK-438F の血漿中濃度について母集団薬物動態解析を実施し、逆流性食道炎患者における TAK-438F のクリアランスを推定すると共に、TAK-438F のクリアランスに及ぼす背景因子を探索した。

薬物動態モデルに共変量〔投与量、性別、年齢、体重、BMI、CYP2C19 遺伝子型、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、クレアチニンクリアランス (Cockcroft-Gault の式)、尿酸、AST、ALT、ALP、LDH、 $\gamma$ -GTP 及び CK〕を組み込み、各共変量が TAK-438F のクリアランスに及ぼす影響を変数増加減少法を用いて解析した結果、投与量、性別、年齢及び CYP2C19 遺伝子型 (EM 又は PM) がクリアランスに影響を及ぼすことが示された。

被験者固有の薬物動態学的パラメータ (クリアランス) のベイズ推定値の要約統計量について、投与量及び性別で層別した結果、クリアランスの中央値は、いずれの投与量でも、女性では男性と比較して約 5~24%高かった。

被験者固有の薬物動態学的パラメータ (クリアランス) のベイズ推定値の要約統計量について、投与量及び年齢で層別した結果、クリアランスの中央値は、いずれの投与量でも、65 歳以上 75 歳未満の層及び 75 歳以上の層では 65 歳未満の層と比較してそれぞれ約 18~25% 及び約 19~35%低かった。

被験者固有の薬物動態学的パラメータ (クリアランス) のベイズ推定値の要約統計量について、投与量及び CYP2C19 遺伝子型で層別した結果、クリアランスの中央値は、いずれの投与量でも、CYP2C19 遺伝子型が PM の層では EM の層と比較して約 15~29%低かった。

以上より、TAK-438F のクリアランスは投与量、性別、年齢及び CYP2C19 遺伝子型の影響を受けることが示された。しかしながら、影響の程度はいずれも 35%以内であり、各因子により層別した、被験者固有の薬物動態学的パラメータ（クリアランス）のベイズ推定値の分布は、層間で重複していた。このことから、性別、年齢及び CYP2C19 遺伝子型に応じた投与量の調整は不要と考えられた。

### 2.5.3.3 薬力学的作用

#### 2.5.3.3.1 健康成人における薬理学

日本人の健康成人男子を対象に本剤（1 mg、5 mg、10 mg、20 mg、40 mg、80 mg 又は 120 mg）を単回経口投与した結果（CPH-001 試験）、本剤 20 mg 以上の投与量で強力な酸分泌抑制効果が示された。24 時間の pH3 HTR、pH4 HTR 及び pH5 HTR は、投与量の増加に伴い増加し、本剤 10 mg から 20 mg の投与では急峻な増加を示し、本剤 40 mg 以上の投与量では 90%を超えてプラトーに達することが確認された。

日本人の健康成人男子を対象に本剤（10 mg、15 mg、20 mg、30 mg 又は 40 mg）を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した結果（CPH-002 試験）、本剤 10 mg 以上の投与量で強力な酸分泌抑制効果が示された。24 時間の pH3 HTR、pH4 HTR 及び pH5 HTR は、投与量の増加に伴い増加し、本剤 40 mg の投与 7 日目ではそれぞれ 100%、99.99%及び 98.58%であった。また、投与 7 日目の酸分泌抑制効果は、いずれの投与量でも投与 1 日目と比較して大きく、反復投与による効果の増大が見られた。

外国人の健康成人男子を対象に本剤（1 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、30 mg 又は 40 mg）を単回経口投与した結果（101 試験）、本剤 20 mg 以上の投与量で強力な酸分泌抑制効果が示された。24 時間の pH4 HTR 及び pH5 HTR は、投与量の増加に伴い増加し、本剤 15 mg から 20 mg の投与では急峻な増加を示し、本剤 40 mg では最大のそれぞれ約 90%及び 70%に達した。

外国人の健康成人男子を対象に本剤（10 mg、20 mg、30 mg 又は 40 mg）を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した結果（107 試験）、本剤 10 mg 以上の投与量で強力な酸分泌抑制効果が示された。24 時間の pH4 HTR 及び pH5 HTR は、投与量の増加に伴い増加し、本剤 40 mg の投与 7 日目ではいずれも約 90%に達した。また、投与 7 日目の酸分泌抑制効果は、いずれの投与量でも投与 1 日目と比較して大きく、反復投与による効果の増大が見られた。

以上より、日本人及び外国人のいずれの健康成人男子においても、本剤を単回及び反復投与したときの酸分泌抑制効果は投与量の増加に伴い増加し、単回投与では 20 mg 以上、反復投与では 10 mg 以上の投与量で強力な酸分泌抑制効果が示された。

また、TAK-390MR の国内第 I 相 反復投与試験（TAK-390MR/CPH-002）[60]では、日本人の健康成人男子を対象に AG-1749 30 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与しており、投与 5 日目の 24 時間の pH4 HTR 及び夜間 12 時間の pH4 HTR は、それぞれ、CYP2C19 遺伝子型が EM では 56.07%及び 37.83%、PM では 91.08%及び 88.80%であった。日本人において CYP2C19 遺伝子型の EM が一般に約 8 割を占めることを考慮すると、本剤の CPH-002 試験における本剤 20 mg の投与 7 日目の 24 時間の pH4 HTR 及び夜間 12 時間の pH4 HTR がそれぞれ、83.37% 及び 73.03%であったことから、本剤 20 mg の酸分泌抑制効果は夜間を含めて AG-1749 の通常用量を上回ることが示唆された。

#### 2.5.3.4 特別な試験 (QT/QTc 試験)

健康成人男女 (海外) を対象に実施した海外第 I 相 Thorough QT/QTc 評価試験 (111 試験) において、本剤 40 mg (治療用量) 及び 120 mg (治療用量を超えた用量) 投与により QT 延長が見られなかった [QT/QTcF 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量の調整済み平均値のプラセボとの差 (ddQTcF) の片側 95% (両側 90%) 信頼区間の上限値の最大値 : 4.9 msec]。このことから、ICH E14 ガイドラインに準じた QT/QTc 評価試験が陰性であることが示された。また、モキシフロキサシン 400 mg 投与の QT 延長作用から、本試験が十分な分析感度を有することが確認された。

## 2.5.4 有効性の概括評価

### 2.5.4.1 有効性の評価に用いた臨床試験

申請する適応症の患者集団を対象とした本剤の有効性を検討する試験として、逆流性食道炎（治療）、逆流性食道炎（維持療法）、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、*H. pylori* の除菌の補助、LDA 潰瘍の再発抑制及び NSAID 潰瘍の再発抑制の 7 適応症に関して 13 試験を実施し、13 試験すべてを評価資料とした。申請する適応症別に有効性の評価に用いた臨床試験一覧を表 2.5.4-1 に示した。

表 2.5.4-1 有効性の評価に用いた臨床試験一覧

申請する適応症	臨床試験名
逆流性食道炎（治療）	国内第 II 相 逆流性食道炎 用量設定試験 (CCT-001 試験)
	国内第 III 相 逆流性食道炎 二重盲検比較試験 (CCT-002 試験)
逆流性食道炎（維持療法）	国内第 III 相 逆流性食道炎 維持療法二重盲検比較試験 (CCT-003 試験)
	国内第 III 相 逆流性食道炎 長期投与試験 (OCT-001 試験) <sup>1)</sup>
胃潰瘍	国内第 III 相 胃潰瘍 二重盲検比較試験 (CCT-101 試験)
十二指腸潰瘍	国内第 III 相 十二指腸潰瘍 二重盲検比較試験 (CCT-102 試験)
<i>H. pylori</i> の除菌の補助	国内第 III 相 <i>H. pylori</i> 除菌 二重盲検比較試験 (CCT-401 試験)
LDA 潰瘍の再発抑制	国内第 III 相 LDA 潰瘍再発抑制 二重盲検比較試験 (CCT-302 試験)
	国内第 III 相 LDA 潰瘍再発抑制 長期継続投与試験 (OCT-302 試験)
	国内第 III 相 LDA 潰瘍再発抑制 長期投与試験 (OCT-304 試験)
NSAID 潰瘍の再発抑制	国内第 III 相 NSAID 潰瘍再発抑制 二重盲検比較試験 (CCT-301 試験)
	国内第 III 相 NSAID 潰瘍再発抑制 長期継続投与試験 (OCT-301 試験)
	国内第 III 相 NSAID 潰瘍再発抑制 長期投与試験 (OCT-303 試験)

1) CCT-002 試験の内視鏡検査で逆流性食道炎の治療が確認され、CCT-002 試験を完了した被験者を対象として、本試験への登録時に、CCT-002 試験の観察期開始時の内視鏡所見により層別無作為割付を実施した。

### 2.5.4.2 逆流性食道炎（治療）

逆流性食道炎（治療）に対する有効性の評価に用いた臨床試験一覧を表 2.5.4-2 に示した。

表 2.5.4-2 逆流性食道炎（治療）に対する有効性の評価に用いた臨床試験一覧

試験番号（資料区分） 試験の名称 添付資料番号	対象	試験デザイン	主要評価項目	投与群 <sup>1)</sup>	無作為化 例数	投与期間	試験期間 実施国 施設数		
CCT-001（評価） 国内第II相 逆流性食道炎 用量設定試験 5.3.5.1-1	LA 分類のグレード A～D と診断された 逆流性食道炎患者	多施設共同 二重盲検 層別無作為割付 実薬対照 並行群間 5群比較	逆流性食道炎の内視鏡所見での 投与4週後の治癒率 注) 治療期の内視鏡検査で、LA 分類 で明確にグレードOと判定され た被験者を治癒とした。なお、内 視鏡判定は、中央判定委員会の判 定結果を用いた。	[被験薬]		8週間	20●●年●●月 ～20●●年●●月 日本、66施設		
				TAK-438 5 mg	148				
				TAK-438 10 mg	145				
				TAK-438 20 mg	154				
				TAK-438 40 mg	146				
[対照薬]									
				AG-1749 30 mg	140				
					(計 733)				
CCT-002（評価） 国内第III相 逆流性食道炎 二重盲検比較試験 5.3.5.1-2	LA 分類のグレード A～D と診断された 逆流性食道炎患者	多施設共同 二重盲検 層別無作為割付 実薬対照 並行群間 2群比較	逆流性食道炎の内視鏡所見での 投与8週間までの治癒率 注) 治療期の内視鏡検査で、LA 分類 のグレードOと判定された被験 者を治癒とした。なお、内視鏡判 定は、医師の判定結果を用いた。	[被験薬]		治療期： 最大8週間 <sup>2)</sup> 追加投与期 (TAK-438 40 mg 投与)： 最大8週間 <sup>3)</sup>	20●●年●●月 ～20●●年●●月 日本、39施設		
				TAK-438 20 mg	207				
				[対照薬]					
				AG-1749 30 mg	202				
					(計 409)				

- 1) TAK-438 及び AG-1749 の用法は、1日1回朝食後投与とした。  
 2) 投与2週間又は4週後の内視鏡検査で逆流性食道炎の治癒が確認された場合は、その時点で治療期用治験薬の投与を終了した。  
 3) 追加投与4週後の内視鏡検査で逆流性食道炎の治癒が確認された場合は、その時点で追加投与期用治験薬の投与を終了した。

#### 2.5.4.2.1 有効性の評価に用いた臨床試験の計画

##### 2.5.4.2.1.1 CCT-001 試験

###### (1) 試験デザイン

逆流性食道炎患者を対象として本剤の臨床用量を検討するため、本剤の有効性の用量反応関係及び安全性について、AG-1749 30 mg を対照とする、第 II 相、多施設共同、二重盲検、内視鏡所見による層別無作為割付、並行群間比較試験により検討した。

対象は、内視鏡検査で LA 分類のグレード A~D と診断された逆流性食道炎患者とした。逆流性食道炎に対する第一選択薬の PPI である AG-1749 を実薬対照とし、投与群は、本剤 5 mg 群、10 mg 群、20 mg 群、40 mg 群及び AG-1749 30 mg 群の計 5 群とした。

治験薬の投与方法は 1 日 1 回朝食後投与とし、投与期間は 8 週間とした。

###### (2) 有効性評価方法

主要評価項目は「逆流性食道炎の内視鏡所見での投与 4 週後の治癒率」と設定した。また、副次評価項目は「逆流性食道炎の内視鏡所見での投与 2 週間及び 8 週後の治癒率」、その他の評価項目は「患者日誌に基づく逆流性食道炎の自覚症状（胸やけ、胃酸の逆流、吐き気、膨満感、げっぷ、咳、かすれ声、寝つき、中途覚醒、起床時の疲労感）」と設定した。

主要評価項目の統計解析では、本剤群の AG-1749 30 mg 群に対する非劣性を検討することとした。

本試験の計画被験者数は、割付被験者数として各群 145 例、合計 725 例、主要評価項目の評価可能被験者数として各群 138 例、合計 690 例と設定した。その設定根拠は以下のとおりである。

逆流性食道炎の 4 週間の治癒率を評価した TAK-390MR の第 II/III 相試験の結果から、TAK-390MR 30 mg 群、TAK-390MR 60 mg 群、TAK-390MR 90 mg 群及び AG-1749 30 mg 群の逆流性食道炎の 4 週間の治癒率はそれぞれ 93.5%、88.6%、94.4%及び 90.5%であった。上記結果より、AG-1749 30 mg 群、本剤 20 mg 群及び本剤 40 mg 群の逆流性食道炎の 4 週間の治癒率をそれぞれ 90.5%、91.5%及び 91.5%と想定した。このとき、上記の想定値を用い、許容限界値を 10%と設定した時、本剤 40 mg 群と AG-1749 30 mg 群の比較及び本剤 20 mg 群と AG-1749 30 mg 群の比較の同時検出力 80%を確保するためには、主要評価項目の評価可能被験者数として 1 群あたり 138 例が必要となる。薬剤割付け後の脱落の割合を若干考慮すると、割付被験者数は 1 群あたり 145 例となる。

ここで、非劣性の許容限界値を 10%と設定した設定根拠は以下のとおりである。

海外における逆流性食道炎の 4 週間の治癒率を評価した AG-1749 とプラセボの二重盲検並行群間比較試験[62]では、逆流性食道炎の 4 週間の治癒率の投与群間差（AG-1749 30 mg プラセボ）は 42.9%であり、両側 95%信頼区間の下側限界は 27.8%であったため、許容限界値は 10%と設定した。

#### 2.5.4.2.1.2 CCT-002 試験

##### (1) 試験デザイン

逆流性食道炎患者を対象として本剤の AG-1749 に対する非劣性を検証し、本剤の有効性を確認するため、AG-1749 30 mg を対照とする、第 III 相、多施設共同、二重盲検、内視鏡所見による層別無作為割付、並行群間比較試験により検討した。

対象は、内視鏡検査で LA 分類のグレード A～D と診断された逆流性食道炎患者とした。

逆流性食道炎に対する第一選択薬の PPI である AG-1749 を実薬対照とし、投与群は、本剤 20 mg 群及び AG-1749 30 mg 群の計 2 群とした。また、投与 8 週後の内視鏡検査で逆流性食道炎の治癒が認められなかった場合は、治療期を完了して追加投与期に移行し、追加投与期用治験薬として本剤 40 mg を非盲検下で投与することとした。

治験薬の投与方法は 1 日 1 回朝食後投与とし、投与期間は治療期で最大 8 週間、追加投与期で最大 8 週間とした。治療期では投与 2 週間又は 4 週間、追加投与期では追加投与 4 週後の内視鏡検査で逆流性食道炎の治癒が確認された場合は、その時点で治験薬の投与を終了した。

##### (2) 有効性評価方法

主要評価項目は「逆流性食道炎の内視鏡所見での投与 8 週間までの治癒率」と設定した。また、副次評価項目は「逆流性食道炎の内視鏡所見での投与 2 週間及び 4 週間までの治癒率」、その他の評価項目は「追加投与症例における追加投与 4 週間及び 8 週間までの治癒率」及び「患者日誌に基づく逆流性食道炎の自覚症状（胸やけ、胃酸の逆流）」と設定した。

主要評価項目及び副次評価項目の統計解析では、本剤 20 mg 群の AG-1749 30 mg 群に対する非劣性を検討することとした。

本試験の計画被験者数は、割付被験者数として各群 200 例、合計 400 例、主要評価項目の評価可能被験者数として各群 111 例、合計 222 例と設定した。その設定根拠は以下のとおりである。

CCT-001 試験の結果から、本剤 20 mg 群及び AG-1749 30 mg 群の逆流性食道炎の投与 8 週後の治癒率はそれぞれ 96.5%及び 95.5%であったため、本剤 20 mg 群及び AG-1749 30 mg 群の逆流性食道炎の投与 8 週間までの治癒率を共に 95.5%と想定した。このとき、上記の想定値を用い、本剤 20 mg 群及び AG-1749 30 mg 群の逆流性食道炎の治癒率における投与群間差の両側 95%信頼区間の下側限界が-10%を上回ることをシミュレーションで確認したところ、1 群あたり 111 例であれば、検出力は 90%となることから、主要評価項目の評価可能被験者数として 1 群あたり 111 例が必要となる。しかしながら、本試験の継続投与試験である国内第 III 相 逆流性食道炎 長期投与試験 (OCT-001 試験) において、300 例の組み入れを予定していることから、脱落例等を考慮して、本試験の割付被験者数として 1 群あたり 200 例が必要であると考えた。

ここで、非劣性の許容限界値を 10%と設定した設定根拠は以下のとおりである。

海外における逆流性食道炎の治癒率を評価した AG-1749 とプラセボの二重盲検並行群間比較試験[62]では、逆流性食道炎の治癒率の投与群間差 (AG-1749 30 mg-プラセボ) は 42.9%であり、両側 95%信頼区間の下側限界は 27.8%であったため、許容限界値は 10%と設定した。

#### 2.5.4.2.2 被験者背景

##### 2.5.4.2.2.1 人口統計学的及び他の基準値の特性

CCT-001 試験での「無作為化された全例」の人口統計学的及び他の基準値の特性について、いずれの項目においても、投与群間で大きな違いは見られなかった。無作為化された被験者の年齢（平均値、以下同様）は、各投与群で 55.8～58.3 歳であった。性別の割合は、男性が各投与群で 70.7～78.1%であり、いずれの投与群でも男性の割合が高かった。観察期における LA 分類のグレード（中央判定）の分布は投与群間で同様であり、各グレードの被験者の割合は、グレード O が 3.4～7.6%、グレード A が 20.7～23.0%、グレード B が 36.3～40.7%、グレード C が 26.6～28.8%、グレード D が 3.4～8.8%であった。観察期における LA 分類のグレード（医師判定）の分布についても投与群間で同様であり、各グレードの被験者の割合は、グレード A が 21.4～26.6%、グレード B が 29.7～35.7%、グレード C が 34.5～40.0%及びグレード D が 4.1～9.5%であった（2.7.3.3.1.2 A 参照）。

CCT-002 試験での「無作為化された全例」の人口統計学的及び他の基準値の特性について、いずれの項目においても、投与群間で大きな違いは見られなかった。無作為化された被験者の年齢は、本剤 20 mg 群及び AG-1749 30 mg 群でそれぞれ 58.3 歳及び 57.4 歳であった。性別の割合は、男性が本剤 20 mg 群及び AG-1749 30 mg 群でそれぞれ 66.2%及び 76.2%であり、男性の割合が高かった。観察期における LA 分類のグレード（医師判定）の分布は投与群間で同様であり、各グレードの被験者の割合は、本剤 20 mg 群及び AG-1749 30 mg 群でグレード A がそれぞれ 26.6%及び 35.1%、グレード B がそれぞれ 37.2%及び 28.7%、グレード C がそれぞれ 31.4%及び 28.7%並びにグレード D がそれぞれ 4.8%及び 7.4%であった（2.7.3.3.1.2 A 参照）。

以上、CCT-001 試験と CCT-002 試験の間で、「無作為化された全例」の人口統計学的及び他の基準値の特性に大きな違いは見られなかった。

##### 2.5.4.2.2.2 試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差

CCT-001 試験及び CCT-002 試験の対象集団と、市販後に使用が予想される患者集団との差異について検討した。

CCT-001 試験及び CCT-002 試験の対象集団は、「LA 分類のグレード A～D と診断された逆流性食道炎患者」とした。LA 分類は、1994 年の世界消化器病会議にて発表された内視鏡検査による食道粘膜の重症度分類であり [9]、逆流性食道炎の診断に近年汎用されている。日常診療の実態下で使用されている診断基準に基づいて対象集団を設定したことに加えて、2.5.4.2.2.1 に示したように、年齢、性別、体重等について多様な背景を有する患者を対象に両試験を実施したことから、両試験の試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との間に大きな差異はないと考えられた。

また、CCT-001 試験及び CCT-002 試験では、LA 分類でグレード C 又は D と判定された被験者が全体の 30%以上になることを目標とした。より重症度の高いグレード C/D の患者ではグレード A/B と比較して治癒率が低いと考えられており、グレード C/D の患者も一定の割合で対象に含めて有効性及び安全性を評価することが必要と考え対象集団を設定した。国内では、逆流性食道炎患者のうち重症度の高いグレード C/D の割合は 13%程度とされている [63] が、近年における食生活の欧米化や *H. pylori* 非感染者の増加、高齢化の進展等に伴って、重

症度の高い患者の増加傾向は続くものと推測され、両試験における「グレード C/D の被験者が全体の 30%以上」との対象集団の設定は適切であると考えた。

#### 2.5.4.2.3 有効性

逆流性食道炎（治療）に対する有効性を検討した臨床試験（CCT-001 試験及び CCT-002 試験）では、有効性の解析の主たる解析対象集団として「最大の解析対象集団」を用いた。「最大の解析対象集団」は、「無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者」として定義した。また、主要評価項目は、CCT-001 試験では「逆流性食道炎の内視鏡所見での投与 4 週後の治癒率」、CCT-002 試験では「逆流性食道炎の内視鏡所見での投与 8 週間までの治癒率」と設定し、有効性を評価した。

得られた臨床試験成績及び AG-1749 で承認された投与期間（8 週間）を踏まえ、本効能にかかわる本剤の投与期間は「通常 4 週間までの投与とし、効果不十分の場合は 8 週間まで投与することができる。」と設定した（2.5.4.2.5.1 参照）。そのため本項では、投与 4 週間後、投与 8 週間後、投与 2 週間後の順で治癒率の成績を記載した。

#### 2.5.4.2.3.1 逆流性食道炎の内視鏡所見での治癒率（投与 4 週間後）

##### (1) CCT-001 試験

投与 4 週間後の治癒率（本試験の主要評価項目）は、本剤 5 mg 群、10 mg 群、20 mg 群、40 mg 群及び AG-1749 30 mg 群でそれぞれ 92.3%、92.5%、94.4%、97.0%及び 93.2%であった。観察期における LA 分類のグレード（A/B 又は C/D）を層別因子とし、許容限界値を 10%とした非劣性 Cochran-Mantel-Haenszel 検定を適用した結果、本剤のすべての投与群で AG-1749 30 mg 群に対する非劣性が検証された。本剤各投与群の AG-1749 30 mg 群に対する投与群間差は、本剤 5 mg 群、10 mg 群、20 mg 群及び 40 mg 群でそれぞれ-0.9%、-0.7%、1.3%及び 3.8%であった。本剤 20 mg 群及び 40 mg 群では AG-1749 30 mg 群をやや上回ったものの、有意な差は見られなかった（表 2.5.4-3）。

表 2.5.4-3 逆流性食道炎の内視鏡所見での投与 4 週後の治癒率（最大の解析対象集団）  
（CCT-001 試験）

	TAK-438 5 mg	TAK-438 10 mg	TAK-438 20 mg	TAK-438 40 mg	AG-1749 30 mg
治癒率 (%)					
点推定値 [治癒例数/評価対象例数] (両側 95%信頼区間)	92.3 [132/143] (86.653, 96.098)	92.5 [123/133] (86.607, 96.336)	94.4 [136/144] (89.347, 97.571)	97.0 [130/134] (92.533, 99.181)	93.2 [123/132] (87.452, 96.835)
非劣性 Cochran-Mantel-Haenszel 検定 <sup>1)</sup>					
p 値	0.0026	0.0038	0.0006	<0.0001	—
治癒率 (%)の投与群間差 (vs AG-1749 30 mg)					
点推定値 (両側 95%信頼区間)	-0.9 (-7.003, 5.255)	-0.7 (-6.911, 5.510)	1.3 (-4.437, 6.962)	3.8 (-1.343, 9.009)	—
Cochran-Mantel-Haenszel 検定 <sup>2)</sup>					
p 値	0.8580	0.7826	0.6642	0.1323	—

—：該当せず

投与 4 週後の治癒判定が欠測又は判定不能である場合は、未治癒として取り扱った。観察期の中央判定委員会の判定結果がグレード O 又は判定不能である症例は、本集計の解析から除外した。

- 1) AG-1749 30 mg 群を対照群、観察期の LA 分類のグレード (A/B 又は C/D) を層別因子、許容限界値を 10%とした非劣性 Cochran-Mantel-Haenszel 検定
- 2) AG-1749 30 mg 群を対照群、観察期の LA 分類のグレード (A/B 又は C/D) を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

CCT-001 試験の総括報告書 (5.3.5.1-1) Table 11.c、Table 11.d、Table 11.e、Table 11.f から引用

## (2) CCT-002 試験

投与 4 週後までの治癒率（本試験の副次評価項目）は、本剤 20 mg 群及び AG-1749 30 mg 群でそれぞれ 96.6%及び 92.5%であり、本剤 20 mg 群の AG-1749 30 mg 群に対する非劣性が確認された ( $p < 0.0001$ )。治癒率は本剤 20 mg 群が AG-1749 30 mg 群を上回ったものの、有意な差は見られなかった（表 2.5.4-4）。

表 2.5.4-4 逆流性食道炎の内視鏡所見での投与 4 週後までの治癒率（最大の解析対象集団）  
（CCT-002 試験）

	TAK-438 20 mg	AG-1749 30 mg
治癒率 (%)		
点推定値 [治癒例数/評価対象例数] (両側 95%信頼区間)	96.6 [198/205] (93.091, 98.616)	92.5 [184/199] (87.872, 95.720)
治癒率 (%)の投与群間差 (vs AG-1749 30 mg)		
点推定値 (両側 95%信頼区間)	4.1 (-0.308, 8.554)	—
非劣性検定 <sup>1)</sup>		
p 値	<0.0001	—

—：該当せず

- 1) 許容限界値を 10%とした、Farrington and Manning による非劣性検定

CCT-002 試験の総括報告書 (5.3.5.1-2) Table 11.h から引用

以上、CCT-001 試験では主要評価項目である投与 4 週後の治癒率において、本剤の 5~40 mg のすべての投与群で AG-1749 30 mg 群に対する非劣性が検証され、CCT-002 試験では副次評価項目である投与 4 週後までの治癒率において、本剤 20 mg 群の AG-1749 30 mg 群に対する非劣性が確認された。

2.5.4.2.3.2 逆流性食道炎の内視鏡所見での治癒率（投与 8 週後）

(1) CCT-001 試験

投与 8 週後の治癒率（本試験の副次評価項目）は、本剤 5 mg 群、10 mg 群、20 mg 群、40 mg 群及び AG-1749 30 mg 群でそれぞれ 96.5%、95.5%、96.5%、97.0%及び 95.5%であった。いずれの投与群でも 95%を超えており、投与 8 週後の治癒率は投与群間で同程度であった。本剤各投与群の AG-1749 30 mg 群に対する投与群間差は、本剤 5 mg 群、10 mg 群、20 mg 群及び 40 mg 群でそれぞれ 1.0%、0.0%、1.1%及び 1.6%であった（表 2.5.4-5）。

表 2.5.4-5 逆流性食道炎の内視鏡所見での投与 8 週後の治癒率（最大の解析対象集団）  
（CCT-001 試験）

	TAK-438 5 mg	TAK-438 10 mg	TAK-438 20 mg	TAK-438 40 mg	AG-1749 30 mg
治癒率 (%)					
点推定値 [治癒例数/評価対象例数]	96.5 [138/143]	95.5 [127/133]	96.5 [139/144]	97.0 [130/134]	95.5 [126/132]
(両側 95%信頼区間)	(92.029, 98.855)	(90.440, 98.327)	(92.083, 98.863)	(92.533, 99.181)	(90.369, 98.314)
治癒率 (%)の投与群間差 (vs AG-1749 30 mg)					
点推定値	1.0	0.0	1.1	1.6	—
(両側 95%信頼区間)	(-3.608, 5.706)	(-4.973, 5.041)	(-3.571, 5.717)	(-3.014, 6.135)	—

—：該当せず

投与 8 週後の治癒判定が欠測又は判定不能である場合は、未治癒として取り扱った。観察期の中央判定委員会の判定結果がグレード 0 又は判定不能である症例は、本集計の解析から除外した。

CCT-001 試験の総括報告書（5.3.5.1-1）Table 11.g、Table 11.h から引用

(2) CCT-002 試験

投与 8 週後までの治癒率（本試験の主要評価項目）は、本剤 20 mg 群及び AG-1749 30 mg 群でそれぞれ 99.0%及び 95.5%であり、本剤 20 mg 群の AG-1749 30 mg 群に対する非劣性が検証された ( $p < 0.0001$ )。さらに、本剤 20 mg 群の AG-1749 30 mg 群に対する投与群間差（両側 95%信頼区間）は 3.5%（0.362～6.732%）であり、両側 95%信頼区間の下側限界（0.362%）が 0 を上回ったことから、本剤 20 mg 群の AG-1749 30 mg 群に対する優越性が確認された（表 2.5.4-6）。

表 2.5.4-6 逆流性食道炎の内視鏡所見での投与 8 週後までの治癒率（最大の解析対象集団）  
（CCT-002 試験）

	TAK-438 20 mg	AG-1749 30 mg
治癒率 (%)		
点推定値 [治癒例数/評価対象例数]	99.0 [203/205]	95.5 [190/199]
(両側 95%信頼区間)	(96.520, 99.882)	(91.589, 97.911)
治癒率 (%)の投与群間差 (vs AG-1749 30 mg)		
点推定値 (両側 95%信頼区間)	3.5 (0.362, 6.732)	—
非劣性検定 <sup>1)</sup>		
p 値	<0.0001	—

—：該当せず

1) 許容限界値を 10%とした、Farrington and Manning による非劣性検定

CCT-002 試験の総括報告書（5.3.5.1-2）Table 11.f から引用

以上、CCT-001 試験では副次評価項目である投与 8 週後の治癒率において、いずれの投与群でも 95%を超えており、投与群間で同程度であった。また、CCT-002 試験では主要評価項

目である投与 8 週間までの治癒率において、本剤 20 mg 群の AG-1749 30 mg 群に対する非劣性が検証され、さらに、本剤 20 mg 群の AG-1749 30 mg 群に対する優越性が確認された。

### 2.5.4.2.3.3 逆流性食道炎の内視鏡所見での治癒率（投与 2 週間後）

#### (1) CCT-001 試験

投与 2 週間後の治癒率（本試験の副次評価項目）は、本剤 5 mg 群、10 mg 群、20 mg 群、40 mg 群及び AG-1749 30 mg 群でそれぞれ 86.0%、93.2%、93.8%、94.8%及び 88.6%であった。本剤 5 mg 群及び AG-1749 30 mg 群と比較して、投与 2 週間後の治癒率は本剤の 10 mg 以上の投与群でやや高かった。本剤各投与群の AG-1749 30 mg 群に対する投与群間差は、本剤 5 mg 群、10 mg 群、20 mg 群及び 40 mg 群でそれぞれ-2.6%、4.6%、5.1%及び 6.1%であった（表 2.5.4-7）。

表 2.5.4-7 逆流性食道炎の内視鏡所見での投与 2 週間後の治癒率（最大の解析対象集団）  
（CCT-001 試験）

	TAK-438 5 mg	TAK-438 10 mg	TAK-438 20 mg	TAK-438 40 mg	AG-1749 30 mg
治癒率 (%)					
点推定値 [治癒例数/評価対象例数]	86.0 [123/143]	93.2 [124/133]	93.8 [135/144]	94.8 [127/134]	88.6 [117/132]
(両側 95%信頼区間)	(79.229, 91.243)	(87.543, 96.859)	(88.467, 97.103)	(89.533, 97.874)	(81.951, 93.499)
治癒率 (%)の投与群間差 (vs AG-1749 30 mg)					
点推定値	-2.6	4.6	5.1	6.1	—
(両側 95%信頼区間)	(-10.473, 5.228)	(-2.298, 11.491)	(-1.590, 11.818)	(-0.456, 12.736)	—

—：該当せず

投与 2 週間後の治癒判定が欠測又は判定不能である場合は、未治癒として取り扱った。観察期の中央判定委員会の判定結果がグレード 0 又は判定不能である症例は、本集計の解析から除外した。

CCT-001 試験の総括報告書（5.3.5.1-1）Table 11.g、Table 11.h から引用

#### (2) CCT-002 試験

投与 2 週間後の治癒率（本試験の副次評価項目）は、本剤 20 mg 群及び AG-1749 30 mg 群でそれぞれ 90.7%及び 81.9%であり、本剤 20 mg 群の AG-1749 30 mg 群に対する非劣性が確認された（ $p < 0.0001$ ）。さらに、本剤 20 mg 群の AG-1749 30 mg 群に対する投与群間差（両側 95%信頼区間）は 8.8%（2.105～15.448%）であり、両側 95%信頼区間の下側限界（2.105%）が 0 を上回ったことから、本剤 20 mg 群の AG-1749 30 mg 群に対する優越性が確認された（表 2.5.4-8）。

表 2.5.4-8 逆流性食道炎の内視鏡所見での投与 2 週後の治癒率（最大の解析対象集団）  
(CCT-002 試験)

	TAK-438 20 mg	AG-1749 30 mg
治癒率 (%)		
点推定値 [治癒例数/評価対象例数] (両側 95%信頼区間)	90.7 [185/204] (85.838, 94.299)	81.9 [163/199] (75.846, 86.996)
治癒率 (%)の投与群間差 (vs AG-1749 30 mg)		
点推定値 (両側 95%信頼区間) 非劣性検定 <sup>1)</sup>	8.8 (2.105, 15.448)	—
p 値	<0.0001	—

— : 該当せず

1) 許容限界値を 10%とした、Farrington and Manning による非劣性検定

CCT-002 試験の総括報告書 (5.3.5.1-2) Table 11.g から引用

以上、CCT-001 試験では副次評価項目である投与 2 週後の治癒率において、AG-1749 30 mg 群及び本剤 5 mg 群と比較して、本剤の 10 mg 以上の投与群でやや高かった。また、CCT-002 試験では副次評価項目である投与 2 週後の治癒率において、本剤 20 mg 群の AG-1749 30 mg 群に対する非劣性が確認され、さらに、本剤 20 mg 群の AG-1749 30 mg 群に対する優越性が確認された。

#### 2.5.4.2.4 部分集団における結果の比較

本剤の有効性が被験者背景により影響を受けるか否かを検討するために、CCT-001 試験の主要評価項目（逆流性食道炎の内視鏡所見での投与 4 週後の治癒率）及び副次評価項目（逆流性食道炎の内視鏡所見での投与 2 週間後及び 8 週間後の治癒率）、並びに CCT-002 試験の主要評価項目（逆流性食道炎の内視鏡所見での投与 8 週間までの治癒率）及び副次評価項目（逆流性食道炎の内視鏡所見での投与 2 週間後及び 4 週間までの治癒率）について、「最大の解析対象集団」を対象として、被験者背景による層別解析を行った。

##### (1) CCT-001 試験

CCT-001 試験の逆流性食道炎の内視鏡所見での投与 2 週間後、4 週間後及び 8 週間後の治癒率（以下、投与 2 週間後、4 週間後及び 8 週間後の治癒率）について、観察期における LA 分類のグレード〔(A/B、C/D)、(A、B、C、D)〕、CYP2C19 遺伝子型 (homoEM、heteroEM 又は PM) による層別集計を行った。LA 分類のグレード (A/B 又は C/D) で層別した結果、投与 2 週間後及び 4 週間後の治癒率は、観察期における LA 分類のグレードが A/B の層ではすべての投与群で同程度であったが（本剤 5 mg 群、10 mg 群、20 mg 群、40 mg 群及び AG-1749 30 mg 群でそれぞれ、投与 2 週間後：90.9%、95.5%、92.6%、94.0%及び 91.9%、投与 4 週間後：95.5%、95.5%、91.5%、97.6%及び 96.5%）、より重症度の高い C/D の層では本剤 20 mg 群及び 40 mg 群で AG-1749 30 mg 群よりも高かった（本剤 5 mg 群、10 mg 群、20 mg 群、40 mg 群及び AG-1749 30 mg 群でそれぞれ、投与 2 週間後：78.2%、88.6%、96.0%、96.0%及び 82.6%、投与 4 週間後：87.3%、86.4%、100%、96.0%及び 87.0%）。CYP2C19 遺伝子型で層別した結果、本剤 20 mg 群における投与 4 週間後の治癒率は、PM と比較して EM (homoEM 又は heteroEM) で低くなる傾向は見られなかった (homoEM、heteroEM 及び PM でそれぞれ、95.3%、95.5%及び 90.6%)。また、投与 4 週間後の治癒率について、年齢、性別、バレット粘膜の有無、飲酒状況、逆流性

食道炎の既往の有無及びPPI（前治療）使用の有無による層別集計を行った。75歳以上の層（本剤5 mg 群、10 mg 群、20 mg 群、40 mg 群及びAG-1749 30 mg 群でそれぞれ、80.0%、77.8%、100%、100%及び85.7%）及び女性の層（本剤5 mg 群、10 mg 群、20 mg 群、40 mg 群及びAG-1749 30 mg 群でそれぞれ、83.3%、92.9%、91.4%、96.4%及び88.6%）では他の層と比較して、本剤20 mg 群及び40 mg 群でAG-1749 30 mg 群よりも投与4週後の治癒率が高かった（2.7.3.3.3（1）A参照）。

## (2) CCT-002 試験

CCT-002 試験の逆流性食道炎の内視鏡所見での投与2週後、4週後まで及び8週後までの治癒率（以下、投与2週後、4週後まで及び8週後までの治癒率）について、年齢、性別、観察期におけるLA分類のグレード、*H. pylori* 存在診断及びCYP2C19 遺伝子型検査による層別集計を行った。投与2週後、4週後まで及び8週後までの治癒率は、本剤20 mg 群ではいずれの層においても高かった。特に、性別における女性の層（本剤20 mg 群及びAG-1749 30 mg 群でそれぞれ、投与2週後：95.6%及び80.4%、投与4週後：100%及び82.6%、投与8週後：100%及び91.3%）、LA分類のグレードにおけるC/Dの層（本剤20 mg 群及びAG-1749 30 mg 群でそれぞれ、投与2週後：88.0%及び63.9%、投与4週後：96.0%及び80.6%、投与8週後：98.7%及び87.5%）、CYP2C19 遺伝子型検査におけるEMの層（本剤20 mg 群及びAG-1749 30 mg 群でそれぞれ、投与2週後：90.0%及び79.3%、投与4週後：96.1%及び90.9%、投与8週後：98.9%及び94.5%）では、いずれの評価時点でも他の層と比較して本剤20 mg 群とAG-1749 30 mg 群との投与群間差が大きかった。LA分類のグレードにおけるC/Dの層での投与2週後の治癒率は、本剤20 mg 群及びAG-1749 30 mg 群でそれぞれ88.0%及び63.9%であり、投与群間差が大きい傾向が顕著であった（2.7.3.3.3（2）A参照）。

### 2.5.4.2.5 有効性と用法・用量の関係

#### 2.5.4.2.5.1 用法

##### (1) 投与回数

国内第I相 反復投与試験（CPH-002 試験）では、日本人の健康成人男子に本剤10～40 mg を1日1回反復投与したとき、十分な酸分泌抑制効果が24時間にわたって見られた。胃食道逆流症の治癒成績には一般的にpH4 HTR が影響すると言われている[58]ことから、pH4 HTR について検討したところ、投与7日目の24時間のpH4 HTR の平均値は本剤10 mg 群、15 mg 群、20 mg 群、30 mg 群及び40 mg 群でそれぞれ63.33%、68.51%、83.37%、95.17%及び99.99%であった（2.7.6.4参照）。

また、逆流性食道炎患者を対象としてAG-1749 30 mg 1日1回投与と比較したCCT-001 試験及びCCT-002 試験では、本剤20 mg 1日1回投与による有効性及び安全性が確認されている。

以上の成績より、本剤の逆流性食道炎の治療における用法を「1日1回投与」とした。

##### (2) 食事の影響

国内第III相 食事の影響検討試験（最終製剤）（CPH-007 試験）において、日本人の健康成人男子を対象に本剤の最終製剤（20 mg）を朝食絶食下及び朝食後に単回投与したとき、