

審査報告書

平成 29 年 8 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] パリエット錠 5 mg、同錠 10 mg
[一 般 名] ラベプラゾールナトリウム
[申 請 者] エーザイ株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 10 月 28 日
[剤形・含量] 1 錠中にラベプラゾールナトリウム 5mg 又は 10 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な逆流性食道炎の維持療法に対するラベプラゾールナトリウム 10 mg の 1 日 2 回投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、非びらん性胃食道逆流症、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

(変更なし)

[用法及び用量]

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

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

逆流性食道炎

<治療>

逆流性食道炎の治療においては、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10 mgを1日1回経口投与するが、病状により1回20 mgを1日1回経口投与することができる。なお、通常、8週間までの投与とする。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な場合、1回10 mg又は1回20 mgを1日2回、さらに8週間経口投与することができる。ただし、1回20 mg1日2回投与は重度の粘膜傷害を有する場合に限る。

<維持療法>

再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回10 mgを1日1回経口投与する。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な逆流性食道炎の維持療法においては、1回10 mgを1日2回経口投与することができる。

非びらん性胃食道逆流症

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

低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

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

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回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。

（下線部追加）

審査報告 (1)

平成 29 年 7 月 12 日

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

申請品目

[販 売 名] パリエット錠 5 mg、同錠 10 mg

[一 般 名] ラベプラゾールナトリウム

[申 請 者] エーザイ株式会社

[申請年月日] 平成 28 年 10 月 28 日

[剤形・含量] 1 錠中にラベプラゾールナトリウム 5mg 又は 10 mg を含有する錠剤

[申請時の効能又は効果] 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、非びらん性胃食道逆流症、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎
(変更なし)

[申請時の用法及び用量] 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群

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

逆流性食道炎

<治療>

逆流性食道炎の治療においては、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10 mg を 1 日 1 回経口投与するが、病状により 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与することができる。なお、通常、8 週間までの投与とする。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な場合、1 回 10 mg 又は 1 回 20 mg を 1 日 2 回、さらに 8 週間経口投与することができる。ただし、1 回 20 mg 1 日 2 回投与は重度の粘膜傷害を有する場合に限る。

<維持療法>

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

る。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な逆流性食道炎の維持療法においては、1回 10 mg を1日2回経口投与することができる。

非びらん性胃食道逆流症

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

低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

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

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして1回 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。

（下線部追加）

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	13
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	13

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
CCDS	Company core data sheet	企業中核データシート
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
EM	Extensive metabolizer	代謝能が正常である人
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	US Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
F-T ₃	Free triiodothyronine	遊離型トリヨードサイロニン
F-T ₄	Free thyroxine	遊離型サイロキシン
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
Hetero EM	Heterozygous extensive metabolizer	代謝能が正常なアレルをヘテロに持つ人
Homo EM	Homozygous extensive metabolizer	代謝能が正常なアレルをホモに持つ人
LA 分類	Los Angeles classification	ロサンゼルス分類 [改変 2]
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
PM	Poor metabolizer	代謝能が欠損している人又は著しく低下している人
PPI	Proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害剤
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PSUR	Periodic safety update report	定期的安全性最新報告
RE	Reflux esophagitis	逆流性食道炎
TSH	Thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
中央判定 FAS	—	内視鏡中央判定委員会による中央判定結果に基づく FAS
担当医判定 FAS	—	治験責任医師又は治験分担医師判定に基づく FAS
本薬	—	ラベプラゾールナトリウム
10 mg 1 回群	—	ラベプラゾールナトリウム 10 mg を 1 日 1 回
10 mg 2 回群	—	ラベプラゾールナトリウム 10 mg を 1 日 2 回

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

逆流性食道炎（以下、「RE」）は胃酸の食道内への逆流により食道粘膜の傷害を来す疾患であり、自覚症状として胸やけ、呑酸等を呈する。

「胃食道逆流症（GERD）診療ガイドライン 2015 改訂第 2 版」（日本消化器病学会編, 南江堂, 2015）において、RE の薬物治療として、プロトンポンプ阻害剤（以下、「PPI」）が第一選択薬として推奨されているが、標準量の PPI を 8 週間投与しても食道粘膜傷害が治癒しない又は症状が十分に改善しない PPI 抵抗性 RE 患者が 1 割程度存在する（「パリエット錠 10 mg 他 審査報告書〈平成 22 年 11 月 8 日〉」、Gut 48: 310-313, 2001）。PPI 抵抗性 RE は PPI による胃酸分泌抑制が不十分なために生じると考えられ、PPI の倍量投与や分割投与等が推奨されている（胃食道逆流症（GERD）診療ガイドライン 2015 改訂第 2 版）。

ラベプラゾールナトリウム（以下、「本薬」）は PPI の一つであり、本邦では、1997 年 10 月に RE に係る効能・効果について承認されている。2003 年 7 月に、再発・再燃を繰り返す RE の維持療法として本薬 10 mg の 1 日 1 回投与が承認されている。また、2010 年 12 月に、PPI 抵抗性 RE の治療として本薬 10 mg 又は 20 mg の 1 日 2 回投与（投与期間 8 週間まで）が承認されている。

今般、申請者は、国内第 III 相試験を実施し、PPI 抵抗性 RE の維持療法として本薬 10 mg の 1 日 2 回投与の有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

本薬は 2017 年 5 月時点において、海外 105 の国又地域で RE に対する効能が承認されているが、PPI 抵抗性 RE の維持療法として本薬 10 mg の 1 日 2 回投与が承認されている国又は地域はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に審査済みであり¹⁾、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に審査済みであり¹⁾、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に審査済みであり¹⁾、新たな試験成績は提出されていない。

¹⁾ パリエット錠 5 mg 他 インタビューフォーム 2017 年 2 月改訂（第 23 版）

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性の評価資料として、国内第 III 相試験（E3810-J081-311）1 試験が提出された。

7.1 国内第 III 相試験（CTD 5.3.5.1.1 : E3810-J081-311 試験 <2013 年 9 月～2016 年 5 月>）

20 歳以上の PPI 抵抗性 RE 患者（表 1）（維持療法期の目標症例数 300 例：各群 150 例）を対象に、本薬の維持療法の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 85 施設で実施された。なお、国内第 III 相試験における内視鏡所見はロサンゼルス分類〔改変 2〕（以下、「LA 分類」）を用いて評価された（表 2）。

表 1 主な選択基準

<治療期>	
次の 1) 又は 2) のいずれかを満たす RE 患者	
1)	下記の用量の PPI を 1 日 1 回 8 週間あるいはそれ以上の期間に投与したにもかかわらず内視鏡的に治癒に至らなかった患者 ラベプラゾールナトリウム 10 mg/日又は 20 mg/日、ランソプラゾール 30 mg/日、オメプラゾール 20 mg/日、 エソメプラゾール 20 mg/日
2)	下記の用量の PPI の維持療法中に内視鏡的に再発を認めた患者 ラベプラゾールナトリウム 10 mg/日、ランソプラゾール 30 mg/日、オメプラゾール 20 mg/日、エソメプラゾール 20 mg/日
<維持療法期>	
・治療期 8 週時の内視鏡検査にて治癒が確認された患者	

表 2 LA 分類

LA 分類 (内視鏡下で確認された粘膜傷害 ^{a)} に基づき 6 段階に分類)	grade N	内視鏡的に変化を認めないもの
	grade M	色調変化型（粘膜傷害は認めないが下部食道の色調変化を認めるもの）
	grade A	長径が 5 mm を超えない粘膜傷害で、粘膜ヒダに限局しているもの
	grade B	少なくとも 1 カ所の粘膜傷害の長径が 5 mm 以上で、他の粘膜傷害と連続しないもの
	grade C	全周の 75 %未満の連続した粘膜傷害
	grade D	全周の 75 %以上の粘膜傷害
治癒	grade N 又は M に該当する患者	
再発	grade A～D に該当する患者	

a) より正常にみえる周囲粘膜と明確に区分される白苔又は発赤を有する領域

用法・用量は、治療期には本邦既承認の用法・用量で本薬を非盲検下で 8 週間投与することとされた²⁾。維持療法期では、治療期で治癒が確認された患者をランダムに割り付け、本薬 10 mg を二重盲検下で 1 日 1 回又は 1 日 2 回 52 週間投与することとされた。

治療期は 517 例（本薬 10 mg 1 日 2 回群 437 例、20 mg 1 日 2 回群 80 例）が登録され、359 例（10 mg 1 日 2 回群 305 例、20 mg 1 日 2 回群 54 例）が治療期を完了した。治療期を完了した 359 例（10 mg 1 回群 178 例、10 mg 2 回群 181 例）全例が維持期へ移行し、維持療法期の安全性解析対象集団とされた。このうち 16 例（「中央判定結果で維持療法期の選択基準を満たさなかった」11 例及び「治験薬投与後の評価可能な内視鏡所見データが 1 点も得られなかった」5 例）を除いた 343 例（10 mg 1 回群 170 例、10 mg 2 回群 173 例）が中央判定 FAS とされ、中央判定 FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。維持療法期における中止例は 35 例（10 mg 1 回群 15 例、10 mg 2 回群 20 例）で、中止理由の内訳は「有害事象の発現」10 例（10 mg 1 回群 3 例、10 mg 2 回群 7 例）、「被験者の都合」9 例（10 mg 1 回群 5 例、10 mg 2 回群 4 例）、「中央判定で維持療法期の選択基準（治療期 8 週時の内視鏡検査にて治癒が確認された患者）を満たさなかった」9 例（10 mg 1 回群 4 例、10 mg 2 回群 5 例）、「担当医判定は再発であったが中央判定は非再発であった」4 例（10 mg 1 回群 1 例、10 mg 2 回群 3 例）、「制限薬の服用が必

²⁾ 登録時の内視鏡所見が grade A 又は B の場合は本薬 10 mg を 1 日 2 回、grade C 又は D の場合は本薬 20 mg を非盲検下で 1 日 2 回 8 週間投与することとされた。

要となった」1例（10 mg 1回群 1例）、「治験の遵守事項が守れなくなった³⁾」1例（10 mg 1回群 1例）及び「妊娠」1例（10 mg 2回群 1例）であった。

有効性について、主要評価項目である「内視鏡中央判定委員会判定に基づく維持療法期 52 週時の非再発率」は表 3 のとおりであり、本薬 10 mg 2回群と 10 mg 1回群に統計学的な有意差が認められた ($p < 0.001$ 、 χ^2 検定、有意水準両側 5%)。

表 3 維持療法期 52 週時の非再発率（中央判定 FAS）

	本薬 10 mg 1 回群 (170 例)	本薬 10 mg 2 回群 (173 例)
52 週時の非再発例	73/163 例 ^{a)}	119/161 例 ^{a)}
52 週時の非再発率 [95 %信頼区間] ^{b)}	44.8 % [37.2, 52.4]	73.9 % [67.1, 80.7]
群間差 (10 mg 2 回群－10 mg 1 回群) [95 %信頼区間] ^{b)}	29.1 [18.9, 39.3]	
p 値 ^{c)}	$p < 0.001$	

a) 維持療法期 52 週前に中止し、中止時又は最終の中央判定の LA 分類で Grade M (非再発) と判定された患者 (10 mg 1 回群 7 例、10 mg 2 回群 12 例) を除いた例数

b) 正規近似による 95 %信頼区間

c) χ^2 検定、有意水準両側 5 %

安全性について、維持療法期の有害事象は本薬 10 mg 1 回群 62.4 % (111/178 例)、10 mg 2 回群 69.1 % (125/181 例) に認められ、いずれかの群で 2.0 % 以上に認められた有害事象は表 4 のとおりであった。副作用は 10 mg 1 回群 3.9 % (7/178 例)、10 mg 2 回群 6.1 % (11/181 例) に認められ、いずれかの群で 2.0 % 以上に認められた副作用はなかった。

表 4 いずれかの群で 2.0 % 以上に認められた有害事象

	本薬 10 mg 1 回群 (178 例)	本薬 10 mg 2 回群 (181 例)		本薬 10 mg 1 回群 (178 例)	本薬 10 mg 2 回群 (181 例)
全体	62.4 (111)	69.1 (125)	糖尿病	0.6 (1)	2.8 (5)
鼻咽頭炎	18.0 (32)	18.2 (33)	筋痙攣	0 (0)	2.8 (5)
上気道感染	5.1 (9)	5.5 (10)	インフルエンザ	2.8 (5)	2.2 (4)
下痢	1.7 (3)	5.5 (10)	関節痛	2.2 (4)	2.2 (4)
背部痛	2.2 (4)	5.0 (9)	血圧上昇	1.1 (2)	2.2 (4)
湿疹	3.4 (6)	4.4 (8)	肋骨骨折	0.6 (1)	2.2 (4)
咽頭炎	2.8 (5)	4.4 (8)	高血圧	0 (0)	2.2 (4)
挫傷	2.8 (5)	3.3 (6)	齲歯	3.9 (7)	1.7 (3)
上腹部痛	1.7 (3)	3.3 (6)	便秘	2.2 (4)	1.7 (3)
嘔吐	1.7 (3)	2.8 (5)	頭痛	2.8 (5)	1.1 (2)
胃腸炎	1.1 (2)	2.8 (5)	口内炎	2.2 (4)	0.6 (1)
発熱	0.6 (1)	2.8 (5)			

MedDRA ver.19.0 発現割合% (発現例数)

維持療法期において、死亡例は本薬 10 mg 1 回群に 1 例（「溺死⁴⁾」）認められたが、本薬との因果関係は否定された。死亡例含む重篤な有害事象は 10 mg 1 回群 6.2 % (11/178 例)、10 mg 2 回群 9.4 % (17/181 例) に認められた (表 5) が、いずれも本薬との因果関係は否定された。

表 5 重篤な有害事象（維持療法期）

	発現割合	事象名
本薬 10 mg 1 回群 (178 例)	6.2 % (11 例)	大腸ポリープ、敗血症、意識消失、前立腺癌、単径ヘルニア、溺死、感染性胸水、脊椎圧迫骨折、食道潰瘍、胃癌、挫傷・頭蓋底骨折
本薬 10 mg 2 回群 (181 例)	9.4 % (17 例)	単径ヘルニア、脊柱管狭窄症、胃癌、胃腺癌、蜂巣炎、糖尿病、乳頭様甲状腺癌、良性前立腺肥大症、胃食道逆流性疾患、硬膜下血腫、肺結核、プリンツメタル狭心症、アルコール性肝炎、医療機器位置異常 (眼内レンズ偏位)、乳癌、心嚢液貯留・発熱、先天性心臓疾患 (出生児に発現)

MedDRA Ver.19.0

³⁾ 維持療法期の治験薬の服薬不遵守

⁴⁾ 75 歳女性、自宅で入浴中に溺死

維持療法期において投与中止に至った有害事象は本薬 10 mg 1 回群 1.7 % (3/178 例：「溺死」、「感染性胸水」及び「胃癌」)、10 mg 2 回群 3.9 % (7/181 例：「胃癌」、「食欲減退」、「乳頭様甲状腺癌」、「硬膜下血腫」、「下痢」、「慢性腎臓病」及び「アルコール性肝疾患」) に認められ、10 mg 2 回群の「下痢」及び「食欲減退」各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかったが、転帰は回復又は軽快であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下の 7.R.1.1～7.R.1.3 の検討及び確認を行った結果、PPI 抵抗性 RE の維持療法における本薬 10 mg の 1 日 2 回投与の有効性は示されたと考える。

本薬の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.1.1 主要評価項目について

国内第 III 相試験において、主要評価項目である「内視鏡中央判定委員会判定に基づく維持療法期 52 週時の内視鏡検査所見による非再発率」(中央判定 FAS) は、本薬 10 mg 1 回群 44.8 % (73/163 例) 及び 10 mg 2 回群 73.9 % (119/161 例) であり、10 mg 2 回群の 10 mg 1 回群に対する優越性が検証された(表 3 参照)。

7.R.1.2 副次評価項目について

国内第 III 相試験における副次評価項目である「内視鏡中央判定委員会判定に基づく維持療法期 52 週時の内視鏡検査所見による非再発率」(PPS⁵⁾) 及び「担当医判定に基づく維持療法期 52 週時の内視鏡検査所見による非再発率」(担当医判定 FAS) は表 6 のとおりであり、主要評価項目と同様の傾向であった。

表 6 維持療法期 52 週時の内視鏡検査所見による非再発率

	本薬 10 mg 1 回群	本薬 10 mg 2 回群
内視鏡中央判定委員会判定に基づく非再発率 (中央判定 FAS)	44.8 % [37.2, 52.4] (73/163 例) ^{a)}	73.9 % [67.1, 80.7] (119/161 例) ^{a)}
内視鏡中央判定委員会判定に基づく非再発率 (PPS)	44.7 % [37.0, 52.4] (72/161 例) ^{b)}	74.1 % [67.2, 80.9] (117/158 例) ^{b)}
担当医判定に基づく非再発率 (担当医判定 FAS)	49.7 % [41.8, 57.5] (77/155 例) ^{c)}	75.9 % [69.3, 82.6] (120/158 例) ^{c)}

非再発率 [95 %信頼区間 (正規近似)] (再発例数/解析対象例数)

a) 中央判定 FAS (10 mg 1 回群 170 例、10 mg 2 回群 173 例) のうち、維持療法期 52 週前に中止し、中止時又は最終の中央判定の LA 分類で Grade M (非再発) と判定された患者 (10 mg 1 回群 7 例、10 mg 2 回群 12 例) を除いた例数

b) PPS (10 mg 1 回群 168 例、10 mg 2 回群 170 例) のうち、維持療法期 52 週前に中止し、中止時又は最終の中央判定の LA 分類で Grade M (非再発) と判定された患者 (10 mg 1 回群 7 例、10 mg 2 回群 12 例) を除いた例数

c) 担当医判定 FAS (10 mg 1 回群 171 例、10 mg 2 回群 173 例) のうち、維持療法期 52 週前に中止し、中止時又は最終の担当医判定の LA 分類で Grade M (非再発) と判定された患者 (10 mg 1 回群 16 例、10 mg 2 回群 15 例) を除いた例数

また、維持療法期の評価時期別の「内視鏡中央判定委員会判定に基づく内視鏡検査所見による非再発率」(中央判定 FAS) は表 7 のとおりであり、12 週時及び 24 週時のいずれも 52 週時と同様に、本薬 10 mg 2 回群では 10 mg 1 回群に比べ非再発率が高かった。

⁵⁾ 中央判定 FAS のうち併用禁止薬の使用 1 例 (10 mg 2 回群) と併用制限薬違反 4 例 (10 mg 1 回群 2 例、10 mg 2 回群 2 例) の 5 例を除いた 338 例 (10 mg 1 回群 168 例、10 mg 2 回群 170 例) が PPS とされた

表 7 維持療法期の評価時期別の内視鏡検査所見による非再発率（中央判定 FAS）

投与開始後	本薬 10 mg 1 回群 (170 例)	本薬 10 mg 2 回群 (173 例)
12 週時	62.5 % [55.2, 69.8] (105/168 例)	92.4 % [88.4, 96.4] (158/171 例)
24 週時	55.8 % [48.2, 63.3] (92/165 例)	85.1 % [79.7, 90.5] (143/168 例)
52 週時	44.8 % [37.2, 52.4] (73/163 例)	73.9 % [67.1, 80.7] (119/161 例)

非再発率 [95 %信頼区間 (正規近似)] (再発例数/解析対象例数)

機構は、国内第 III 相試験における副次評価項目の結果について、主要評価項目と矛盾する傾向はないことを確認した。

7.R.1.3 患者背景別の有効性について

維持療法期の患者背景別の内視鏡中央判定委員会判定に基づく非再発率（中央判定 FAS）は表 8 のとおりであった。CYP2C19 遺伝子型が PM（Poor metabolizer）の患者では、本薬 10 mg 1 回群と比較して 10 mg 2 回群で非再発率が高い傾向は認められなかったが、その他の部分集団では 10 mg 2 回群は 10 mg 1 回群に比べ非再発率が高い傾向が認められた。

表 8 患者背景別の維持療法期 52 週時の非再発率（中央判定 FAS）

		本薬 10mg 1 回群 (170 例)	本薬 10mg 2 回群 (173 例)
年齢	65 歳未満	52.2 % (36/69 例)	71.4 % (45/63 例)
	65 歳以上	39.4 % (37/94 例)	75.5 % (74/98 例)
body mass index	25.0 kg/m ² 未満	46.8 % (44/94 例)	76.4 % (68/89 例)
	25.0 kg/m ² 以上	42.0 % (29/69 例)	70.8 % (51/72 例)
CYP2C19 遺伝子型	Homo EM	32.4 % (24/74 例)	73.4 % (47/64 例)
	Hetero EM	51.3 % (39/76 例)	75.0 % (57/76 例)
	PM	76.9 % (10/13 例)	71.4 % (15/21 例)
治療期登録時の LA 分類による RE の重症度	grade A	61.7 % (50/81 例)	77.6 % (59/76 例)
	grade B	29.6 % (16/54 例)	75.5 % (40/53 例)
	grade C	26.9 % (7/26 例)	65.5 % (19/29 例)
	grade D	0.0 % (0/2 例)	33.3 % (1/3 例)
治療期の用量	本薬 10 mg 1 日 2 回	49.6 % (69/139 例)	76.6 % (105/137 例)
	本薬 20 mg 1 日 2 回	16.7 % (4/24 例)	58.3 % (14/24 例)

非再発率（再発例数）

CYP2C19 遺伝子型が PM の患者において、本薬 10 mg 1 回群と比較して 10 mg 2 回群で非再発率が高い傾向が認められなかった理由について、申請者は以下のように説明している。

本薬は CYP2C19 遺伝子型が homo EM 及び hetero EM の患者と比較して PM の患者で血漿中濃度が高くなることが報告されていること（Aliment Pharmacol Ther 15: 793-803, 2001）から、本薬 10mg の 1 日 1 回投与でも一定の有効性を示していることが理由と考える。また、日本人における CYP2C19 遺伝子型が PM の患者割合は約 20 %と報告されており（Aliment Pharmacol Ther 13: 27-36, 1999）、国内第 III 相試験における CYP2C19 遺伝子型が PM の患者での検討例数が限られたことが理由と考える。

しかしながら、国内第 III 相試験における CYP2C19 遺伝子型が PM の患者のうち、重症例では本薬 10 mg 1 回群よりも 10 mg 2 回群で有効性がやや高い傾向がみられていることから、CYP2C19 遺伝子型が PM の患者においても本薬 10 mg 1 日 2 回投与が必要となる患者が想定される。なお、CYP2C19 遺伝子型が PM の患者における有害事象の発現状況について、10 mg 1 回群及び 10 mg 2 回群の有害事象の発現割合は 73.3 % (11/15 例) 及び 69.6 % (16/23 例)、副作用の発現割合は 6.7 % (1/15 例) 及び 4.3 % (1/23 例) であり、10 mg 1 回群と 10 mg 2 回群で問題となるような差異は認められなかった。

また、適正使用の観点から、RE の維持療法については、添付文書で「再発・再燃を繰り返す患者や PPI による治療で効果不十分な患者に対し行うこととし、本来、維持療法の必要のない患者に行うこととな

いように留意すること」、「寛解状態が長期にわたり継続する場合には休薬又は減量を考慮すること」と注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

患者背景別の検討において、症例数が限られていることに留意する必要があるものの、維持療法期 52 週時の非再発率は概ね本薬 10 mg 2 回群の方が 10 mg 1 回群よりも高い傾向であった。CYP2C19 遺伝子型が PM の患者については検討例数が少なかったこと等から、10 mg 1 回群と比較して 10 mg 2 回群で非再発率が高い傾向が認められなかった。しかしながら、CYP2C19 遺伝子型が PM の患者のうち、重症例では 10 mg 1 回群よりも 10 mg 2 回群で有効性がやや高い傾向がみられていることから、CYP2C19 遺伝子型が PM の患者（本薬 10 mg の 1 日 1 回投与では維持できない患者）においても本薬 10 mg の 1 日 2 回投与が必要となる患者が想定されることは理解する。本薬の添付文書において、RE の維持療法について「再発・再燃を繰り返す患者や PPI による治療で効果不十分な患者に対し行うこととし、本来、維持療法の必要のない患者に行うことのないように留意すること」、「寛解状態が長期にわたり継続する場合には休薬又は減量を考慮すること」と注意喚起することは適切である。

7.R.2 安全性について

機構は、7.R.2.1～7.R.2.3 の検討及び確認を行った結果、PPI 抵抗性 RE の維持療法における本薬 10 mg の 1 日 2 回投与の安全性について、本薬 10 mg の 1 日 1 回投与と比較して臨床上特に懸念される傾向は認められなかった。

本薬の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.1 本薬 10 mg の 1 日 1 回投与との比較について

国内第 III 相試験において、本薬 10 mg 1 回群と 10 mg 2 回群で有害事象の発現状況に臨床的に問題となる差異は認められなかった（表 4 参照）。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象についても、10 mg 1 回群と 10 mg 2 回群で臨床上問題となるような差異は認められなかった（7.1 参照）。

維持療法期における有害事象の時期別発現状況は表 9 のとおりであり、本薬 10 mg 1 回群及び 10 mg 2 回群のいずれも時期別の有害事象の発現状況に問題となる傾向は認められなかった。

表 9 いずれかの群で 5.0 %以上に認められた有害事象の時期別発現割合（国内第 III 相試験：維持療法期）

	8 週～18 週		19 週～29 週		30 週～41 週	
	10 mg 1 回群 (164 例)	10 mg 2 回群 (174 例)	10 mg 1 回群 (108 例)	10 mg 2 回群 (157 例)	10 mg 1 回群 (92 例)	10 mg 2 回群 (141 例)
全有害事象	28.7 (47)	33.9 (59)	34.3 (37)	36.9 (58)	37.0 (34)	35.5 (50)
副作用	1.8 (3)	1.7 (3)	0.9 (1)	2.5 (4)	1.1 (1)	2.1 (3)
重篤な有害事象	1.2 (2)	3.4 (6)	0.9 (1)	1.9 (3)	4.3 (4)	2.1 (3)
中止に至った有害事象	0.6 (1)	0.6 (1)	0.0 (0)	1.3 (2)	1.1 (1)	2.1 (3)
中止に至った副作用	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.6 (1)	0.0 (0)	0.7 (1)
鼻咽頭炎	3.7 (6)	5.7 (10)	7.4 (8)	5.7 (9)	8.7 (8)	7.1 (10)
上気道感染	1.8 (3)	2.3 (4)	0.9 (1)	1.3 (2)	1.1 (1)	1.4 (2)
下痢	0.6 (1)	1.1 (2)	0.9 (1)	2.5 (4)	1.1 (1)	0.0 (0)
背部痛	0.0 (0)	2.3 (4)	2.8 (3)	0.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
	42 週～52 週		全期間			
	10 mg 1 回群 (88 例)	10 mg 2 回群 (136 例)	10 mg 1 回群 (178 例)	10 mg 2 回群 (181 例)		
全有害事象	25.0 (22)	35.3 (48)	62.4 (111)	69.1 (125)		
副作用	1.1 (1)	2.9 (4)	3.9 (7)	6.1 (11)		
重篤な有害事象	0.0 (0)	2.9 (4)	6.2 (11)	9.4 (17)		
中止に至った有害事象	0.0 (0)	0.0 (0)	1.7 (3)	3.9 (7)		
中止に至った副作用	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.1 (2)		
鼻咽頭炎	9.1 (8)	7.4 (10)	24.7 (44)	18.2 (33)		
上気道感染	1.1 (1)	0.7 (1)	18.0 (32)	5.5 (10)		
下痢	0.0 (0)	1.5 (2)	1.7 (3)	5.5 (10)		
背部痛	1.1 (1)	1.5 (2)	2.2 (4)	5.0 (9)		

発現割合%（発現例数）

機構は、国内第 III 相試験における本薬 10 mg 1 回群と 10 mg 2 回群を比較した結果、有害事象の発現状況で臨床懸念される差異は認められなかったことから、本薬 10 mg の 1 日 2 回投与については本薬 10 mg の 1 日 1 回投与と同様の注意喚起を行うことで安全性には特段問題ないとする。

7.R.2.2 注目すべき有害事象について

7.R.2.2.1 血清ガストリン値への影響及び胃ポリープについて

本薬の胃酸分泌抑制作用により胃内 pH が上昇し、フィードバック機構によりガストリン産生細胞からのガストリン分泌が亢進し、高ガストリン血症となることが懸念されるが、申請者は、国内第 III 相試験における血清ガストリン値について以下のように説明している。

国内第 III 相試験の維持療法期における血清ガストリン値の推移は表 10 のとおりであり、本薬 10 mg 2 回群は 10 mg 1 回群に比べて高値だが、いずれの群も 40 週時を除いて 12 週時とほぼ同程度で推移した。40 週時に血清ガストリンが上昇した理由について、ガストリンは食事などの影響により分泌されることが知られているが、40 週時は内視鏡検査がなく来院時の食事に関する規定を設けなかったため、食事が血清ガストリン値に影響したと考えられた。

表 10 血清ガストリン (pg/mL) の推移（維持療法期）

時期	本薬 10 mg 1 回群 (178 例)	本薬 10 mg 2 回群 (181 例)
投与開始時	359.1±256.6 (178 例)	404.1±305.0 (181 例)
12 週時	271.1±195.4 (178 例)	434.8±288.2 (180 例)
24 週時	291.7±244.2 (107 例)	418.4±288.5 (157 例)
40 週時	366.7±349.7 (90 例)	626.1±503.5 (139 例)
52 週時	283.3±228.2 (88 例)	432.8±253.8 (133 例)

平均値±標準偏差

基準値：0～200 pg/mL

本薬を含む PPI では長期投与で胃底腺ポリープの発現リスクが高まることが報告されている (Aliment Pharmacol Ther 24: 1341-1348, 2006 等)。申請者は、国内第 III 相試験における胃腫瘍について以下のように説明している。

国内第 III 相試験の維持療法期における 52 週時の累積胃腫瘍発現率⁶⁾ は、本薬 10 mg 1 回群 6.4 % (11/171 例)、10 mg 2 回群 13.3 % (23/173 例) であったが、Kaplan-Meier 法から推定される 52 週時の累積胃腫瘍発現率 [95%信頼区間] は 10 mg 1 回群 12.7 % [6.9, 23.0]、10 mg 2 回群 15.7 % [10.3, 23.6] であり、10 mg 2 回群では 10 mg 1 回群と比較してやや高い程度であった。52 週時までに発現した胃腫瘍の種類別の累積発現率 (重複集計) は、10 mg 1 回群は「胃底腺ポリープ」5.8% (10/171 例)、「胃過形成性ポリープ」1.2% (2/171 例) であった一方、10 mg 2 回群は「胃底腺ポリープ」8.7% (15/173 例)、「胃過形成性ポリープ」4.0% (7/173 例)、「胃癌」及び「胃腺癌」⁷⁾ 各 0.6 % (1/173 例) であった。国内第 III 相試験の維持療法期の曝露期間 (平均値±標準偏差) は 10 mg 1 回群 227.7±138.3 日、10 mg 2 回群 302.2±107.6 日であり、また 52 週間以上投与した患者は 10 mg 1 回群 28.1% (50/178 例)、10 mg 2 回群 39.8% (72/181 例) であった。国内第 III 相試験では 10 mg 2 回群と比較して 10 mg 1 回群で RE の再発により早期に治験を終了した患者が多く、胃腫瘍の累積発現率は投与期間等で補正すると 10 mg 1 回群と 10 mg 2 回群で大きな違いはないことから、曝露期間の違いが累積胃腫瘍発現率に影響を及ぼした可能性が考えられた。

以上より、本薬 10 mg の 1 日 2 回投与は本薬 10 mg の 1 日 1 回投与と比較して胃腫瘍の発現頻度及び種類に大きな違いはないことから、本薬 10 mg の 1 日 2 回投与における安全性に特段問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。

血清ガストリン値については、本薬 10 mg 1 回群と 10 mg 2 回群のいずれも投与開始時に比べて投与期間の長期化に伴い上昇し続ける傾向はなく、一定程度で推移することを確認した。胃腫瘍については、52 週時の累積胃腫瘍発現割合が 10 mg 1 回群に比べ 10 mg 2 回群でやや高い傾向はあるものの、両群の投与期間の違いも考慮すると臨床的に問題となる差異ではない。ただし、本薬の添付文書で注意喚起しているように、PPI 抵抗性 RE の維持療法においても定期的に内視鏡検査を実施するなど観察を十分に行うことが望ましく、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめることが重要である。

7.R.2.2.2 骨折増加のリスクについて

本薬を含む PPI の長期投与と骨折リスクの増加との関係についての報告が複数存在し (JAMA 296: 2947-2953, 2006 等)、2010 年 5 月には米国食品医薬品庁 (FDA) より Safety Announcement が発出されているが、申請者は国内第 III 相試験における骨折関連事象について以下のように説明している。

国内第 III 相試験の維持療法期において、骨折関連事象は本薬 10 mg 1 回群で 2.8% (5/178 例: 「頭蓋底骨折」、「肋骨骨折」、「足骨折」、「脊椎圧迫骨折」及び「胸椎骨折・骨粗鬆症」各 1 例)、10 mg 2 回群で 3.9% (7/181 例: 「肋骨骨折」4 例、「足関節部骨折」、「橈骨骨折」及び「骨粗鬆症」各 1 例)

⁶⁾ 安全性解析対象集団のうち本薬 10 mg 1 回群 7 例、10 mg 2 回群 8 例で維持療法期開始後に評価可能な胃腫瘍データがなかった

⁷⁾ 胃癌及び胃腺癌のいずれも本薬との因果関係は否定された

認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。重篤な骨折関連事象は 10 mg 2 回群では認められず、10 mg 1 回群で 2 例（「脊椎圧迫骨折」及び「頭蓋底骨折」各 1 例）認められた。

機構は、骨折関連事象の発現状況について本薬 10 mg 1 回群と 10 mg 2 回群で臨床的に問題となる差は認められないことを確認した。

7.R.2.2.3 甲状腺機能への影響について

本薬のラット反復経口投与毒性試験において甲状腺重量の増加と血中サイロキシンの増加が認められているが（パリエット錠 5 mg 他 インタビューフォーム 2017 年 2 月改訂〈第 23 版〉）、申請者は甲状腺機能への影響について国内第 III 相試験において検討し、以下のように説明している。

国内第 III 相試験において甲状腺機能検査（TSH、F-T₃ 及び F-T₄）を実施し、甲状腺機能への影響について検討した。維持療法期の投与開始時と 52 週時の TSH、F-T₃ 及び F-T₄ は、本薬 10 mg 1 回群と 10 mg 2 回群のいずれの群でも明らかな変動はなかった（表 11）。

表 11 甲状腺機能検査（維持療法期）

		本薬 10 mg 1 回群 (178 例)	本薬 10 mg 2 回群 (181 例)
TSH (mIU/L)	投与開始時	2.42±2.37 (178 例)	2.17±1.87 (181 例)
	52 週時	2.47±1.64 (88 例)	2.11±1.52 (133 例)
F-T ₃ (pmol/L)	投与開始時	4.82±0.66 (178 例)	4.81±0.72 (181 例)
	52 週時	4.96±0.67 (88 例)	4.80±0.80 (133 例)
F-T ₄ (pmol/L)	投与開始時	16.70±2.43 (178 例)	17.04±2.38 (181 例)
	52 週時	16.43±2.13 (88 例)	16.99±2.71 (133 例)

平均値±標準偏差

基準値：TSH 0.500～5.000 mIU/L、F-T₃ 3.5～6.6 pmol/L、F-T₄ 11.6～21.9 pmol/L

機構は、本薬 10 mg 1 回群と 10 mg 2 回群のいずれにおいても甲状腺機能検査値（TSH、F-T₃ 及び F-T₄）に問題となる傾向は見られないことを確認した。

7.R.2.3 市販後の安全性情報について

申請者は、本薬の市販後の安全性情報について、以下のように説明している。

本薬の最新の PSUR（Periodic Safety Update Report）（調査対象期間：2010 年 10 月 14 日～2015 年 10 月 13 日）において、全世界における本薬の使用患者数は 〇 万人・年と推定された。1997 年 10 月（国際誕生日）からの本薬の使用患者数は 〇 万人・年と推定された。調査対象期間において、新たな安全性の知見は確認されなかった。また、調査対象期間において、企業中核データシート（CCDS）の改訂を要するような新たな安全性情報は報告されなかった。

機構は、国内及び海外における市販後の安全性情報において現時点で新たな措置が必要となるような安全性の問題は生じていないことを確認した。

7.R.3 効能又は効果について

機構は、PPI 抵抗性 RE は本薬の既承認の効能又は効果である「逆流性食道炎」に含まれることから、現在の効能又は効果を変更する必要はないと考える。

7.R.4 用法及び用量について

機構は、国内第 III 相試験において PPI 抵抗性 RE の維持療法における本薬 10 mg の 1 日 2 回投与は、本薬 10 mg の 1 日 1 回投与に対して優越性が検証され（7.R.1 参照）、安全性について臨床上特段問題がなかったこと（7.R.2 参照）から、PPI 抵抗性 RE の維持療法の選択肢として本薬 10 mg の 1 日 2 回投与を本薬の用法・用量に追加することは差し支えないと考える。

本薬の用法・用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

本薬の臨床試験成績等を踏まえると、本申請に関する医薬品リスク管理計画において、新たな安全性の懸念はないと考えられることから、追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動は現時点では不要と考える。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・ 一部の被験者において、再採血にあたり被験者に情報を提供し治験継続の意思を確認したことが文書に記録されていなかった

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、機構は、PPI 抵抗性 RE の維持療法に対する本薬 10 mg の 1 日 2 回投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また機構は、有効性、安全性、用法・用量について、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本申請を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 8 月 10 日

申請品目

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

1. 審査内容

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

1.1 有効性、安全性、効能又は効果、用法及び用量について

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」及び「7.R.4 用法及び用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

また、専門委員からは以下のような意見が出された。

- ・国内第 III 相試験における治療期登録時の LA 分類の grade により非再発率が異なり、grade A では 61.7% (50/81 例) が本薬 10 mg の 1 日 1 回投与で非再発であった(表 8 参照)。また、PPI の長期投与に伴う骨粗鬆症・骨折リスク等の増大が知られており、本薬の用量が高い場合にはより注意すべきである。したがって、比較的軽症の患者では本薬 10 mg 1 日 2 回投与後に寛解状態が継続している場合には 10 mg 1 日 1 回投与への減量を考慮するのが適切である。

機構は、本薬の添付文書で注意喚起しているように、PPI 抵抗性 RE の維持療法においても、既承認の効能・効果と同様、本薬を使用する際には「経過を十分に観察し、病状に応じ治療上必要最小限の使用にとどめること」及び「逆流性食道炎の維持療法において寛解状態が長期にわたり継続する場合には休薬又は減量を考慮すること」が重要と考える。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、承認申請された以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断する。

[効能又は効果]

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、非びらん性胃食道逆流症、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎

(変更なし)

[用法及び用量]

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

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

逆流性食道炎

<治療>

逆流性食道炎の治療においては、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10 mg を 1 日 1 回経口投与するが、病状により 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与することができる。なお、通常、8 週間までの投与とする。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な場合、1 回 10 mg 又は 1 回 20 mg を 1 日 2 回、さらに 8 週間経口投与することができる。ただし、1 回 20 mg 1 日 2 回投与は重度の粘膜傷害を有する場合に限る。

<維持療法>

再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。また、プロトンポンプインヒビターによる治療で効果不十分な逆流性食道炎の維持療法においては、1 回 10 mg を 1 日 2 回経口投与することができる。

非びらん性胃食道逆流症

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

低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

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

ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

通常、成人にはラベプラゾールナトリウムとして 1 回 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。

（下線部追加）

以上