

審議結果報告書

令和 6 年 6 月 4 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ネキシウムカプセル10mg、同カプセル20mg、同懸濁用顆粒分
包10mg、同懸濁用顆粒分包20mg
[一 般 名] エソメプラゾールマグネシウム水和物
[申 請 者 名] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 6 月 29 日

[審 議 結 果]

令和 6 年 5 月 31 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和6年5月14日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] ①ネキシウムカプセル 10 mg、②同カプセル 20 mg、
③同懸濁用顆粒分包 10 mg、④同懸濁用顆粒分包 20 mg

[一 般 名] エソメプラゾールマグネシウム水和物

[申 請 者] アストラゼネカ株式会社

[申請年月日] 令和5年6月29日

[剤形・含量] ①②1カプセル中にエソメプラゾールマグネシウム水和物 11.1 mg 又は 22.3 mg（エソメプラゾールとして 10 mg 又は 20 mg）を含有するカプセル剤
③④1包中にエソメプラゾールマグネシウム水和物 11.1 mg 又は 22.3 mg（エソメプラゾールとして 10 mg 又は 20 mg）を含有する顆粒剤

[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、本品目について、小児における「逆流性食道炎の維持療法」、「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」及び「低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能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]

①③

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

○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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

(変更なし)

②④

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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

(変更なし)

[用法及び用量]

① (今回追加部分のみ)

○逆流性食道炎

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 回 10～20 mg を 1 日 1 回経口投与する。

小児

通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20 kg 未満では 1 回 10 mg を、体重 20 kg 以上では症状に応じて 1 回 10～20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 回 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、体重 20 kg 以上では症状に応じて 1 回 20 mg まで増量できる。

○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。

小児

通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、1 回 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。

○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。

小児

通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、1 回 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。

(下線部追加)

②（今回追加部分のみ）

○逆流性食道炎

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mgを1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回10～20 mgを1日1回経口投与する。

小児

通常、体重20 kg以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて1回10～20 mgを1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回10 mgを1日1回経口投与する。なお、体重20 kg以上では症状に応じて1回20 mgまで増量できる。

○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mgを1日1回経口投与する。

○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mgを1日1回経口投与する。

（下線部追加）

③（今回追加部分のみ）

○逆流性食道炎

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mgを用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回10～20 mgを用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

小児

通常、1歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重20 kg未満では1回10 mgを、体重20 kg以上では症状に応じて1回10～20 mgを用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回10 mgを用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、体重20 kg以上では症状に応じて1回20 mgまで増量できる。

○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mgを用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

小児

通常、1歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、1回 10 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

小児

通常、1歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、1回 10 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

(下線部追加)

④ (今回追加部分のみ)

○逆流性食道炎

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回 10～20 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

小児

通常、体重 20 kg 以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて1回 10～20 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回 10 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、体重 20 kg 以上では症状に応じて1回 20 mg まで増量できる。

○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回 20 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 6 年 3 月 27 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] ①ネキシウムカプセル 10 mg、②同カプセル 20 mg、
③同懸濁用顆粒分包 10 mg、④同懸濁用顆粒分包 20 mg
- [一 般 名] エソメプラゾールマグネシウム水和物
- [申 請 者] アストラゼネカ株式会社
- [申請年月日] 令和 5 年 6 月 29 日
- [剤形・含量] ①②1 カプセル中にエソメプラゾールマグネシウム水和物 11.1 mg 又は 22.3 mg (エソメプラゾールとして 10 mg 又は 20 mg) を含有するカプセル剤
③④1 包中にエソメプラゾールマグネシウム水和物 11.1 mg 又は 22.3 mg (エソメプラゾールとして 10 mg 又は 20 mg) を含有する顆粒剤

[申請時の効能・効果]

①③

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

○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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

(変更なし)

②④

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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

(変更なし)

[申請時の用法・用量]

① (今回追加部分のみ)

○逆流性食道炎

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回10～20mgを1日1回経口投与する。

小児

通常、1歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重20kg未満では1回10mgを、体重20kg以上では症状に応じて1回10～20mgを1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回10mgを1日1回経口投与するが、体重20kg以上では症状に応じて1回20mgまで増量できる。

○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。

小児

通常、1歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、1回10mgを1日1回経口投与するが、体重20kg以上では症状に応じて1回20mgまで増量できる。

○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

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。

小児

通常、1歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、1回10mgを1日1回経口投与するが、体重20kg以上では症状に応じて1回20mgまで増量できる。

(下線部追加)

② (今回追加部分のみ)

○逆流性食道炎

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mgを1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回10～20mgを1日1回経口投与する。

小児

通常、体重 20 kg 以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて 1 回 10～20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 回 10 mg を 1 日 1 回経口投与するが、体重 20 kg 以上では症状に応じて 1 回 20 mg まで増量できる。

○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。

小児

通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、1 回 10 mg を 1 日 1 回経口投与するが、体重 20 kg 以上では症状に応じて 1 回 20 mg まで増量できる。

○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

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。

小児

通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、1 回 10 mg を 1 日 1 回経口投与するが、体重 20 kg 以上では症状に応じて 1 回 20 mg まで増量できる。

(下線部追加)

③ (今回追加部分のみ)

○逆流性食道炎

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 回 10～20 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。

小児

通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20 kg 未満では 1 回 10 mg を、体重 20 kg 以上では症状に応じて 1 回 10～20 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 回 10 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与するが、体重 20 kg 以上では症状に応じて 1 回 20 mg まで増量できる。

○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。

小児

通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、1 回 10 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与するが、体重 20 kg 以上では症状に応じて 1 回 20 mg まで増量できる。

○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

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

小児

通常、1歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、1回10 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与するが、体重20 kg 以上では症状に応じて1回20 mg まで増量できる。

(下線部追加)

④ (今回追加部分のみ)

○逆流性食道炎

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回10～20 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

小児

通常、体重20 kg 以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて1回10～20 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回10 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与するが、体重20 kg 以上では症状に応じて1回20 mg まで増量できる。

○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

小児

通常、1歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、1回10 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与するが、体重20 kg 以上では症状に応じて1回20 mg まで増量できる。

○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

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

小児

通常、1歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、1回10 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与するが、体重20 kg 以上では症状に応じて1回20 mg まで増量できる。

(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	6
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	6

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	7
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	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
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....	7
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要	7
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	21
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	22

[略語等一覧]

別記のとおり。

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

エソメプラゾールマグネシウム水和物（本薬）は、ラセミ体であるオメプラゾールの一方の光学異性体（S 体）である。プロトンポンプ阻害剤（PPI）である本薬は、本邦において 2011 年 7 月に「胃潰瘍」、「十二指腸潰瘍」、「吻合部潰瘍」、「逆流性食道炎」、「非びらん性胃食道逆流症」、「Zollinger-Ellison 症候群」及び「非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」、並びに「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・ピロリの除菌の補助」、2012 年 6 月に「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」、2013 年 2 月に「ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助」の効能・効果で承認された。また、2018 年 1 月に「胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群、逆流性食道炎及び非びらん性胃食道逆流症」の効能・効果で小児の用法・用量が承認され、剤形追加に係る医薬品としてネキシウム懸濁用顆粒分包 10 mg 及び同懸濁用顆粒分包 20 mg が承認された。

胃食道逆流現象は乳児期には噴門機能が未熟である等の理由により比較的生じやすいが、多くの場合は生活に支障をきたす症状ではなく、家族への生活指導や授乳の調整等により対応可能で、成長とともに消失する。しかし、重度心身障害を有する小児等の一部の例では、胃食道逆流現象により食道炎、体重増加不良、反復性肺炎や喘息等を起こす場合があり、ヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬や PPI による治療が必要となる場合がある（「小児胃食道逆流症診断治療指針」〈日本小児科学会雑誌 2006; 110: 86-94〉）。また、再発を繰り返す小児の逆流性食道炎（RE）患者においては、ヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬や PPI による継続的な投与が必要となる。

アスピリンを含む非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）はシクロオキシゲナーゼを阻害することでプロスタグランジン（PG）の産生を抑制し、胃粘膜等の内因性 PG を減少させて胃酸に対する粘膜抵抗性を減少させ、また、酸環境下で粘膜に局所的に直接作用し、粘膜を傷害することで胃潰瘍（GU）又は十二指腸潰瘍（DU）のリスクが増大する（Mebio 2001; 18: 38-43）。NSAIDs 又は低用量アスピリン（LDA）投与時に GU 又は DU が発症しても、NSAIDs の投与中止は疼痛による QOL の著しい低下を招くおそれがあること、LDA は血栓・塞栓の形成抑制を目的として投与しているため休薬は容易ではないことから、NSAIDs 又は LDA の投与を継続しつつ GU 又は DU の発症を予防することが重要であり、消化性潰瘍診療ガイドライン（日本消化器病学会 編; 2020）においても、出血性潰瘍既往歴のある患者において NSAIDs 又は LDA 投与時の GU 又は DU の再発抑制を目的とした PPI の投与が推奨されている。

申請者は、小児の RE 患者、又は GU 若しくは DU の既往を有し NSAIDs 又は LDA の投与を必要とする小児患者を対象とした国内第 III 相試験（D961WC00001 試験）を実施し、小児患者における本薬の有効性及び安全性が確認されたとして、今般、「ネキシウムカプセル 10 mg、同カプセル 20 mg、同懸濁用顆粒分包 10 mg、同懸濁用顆粒分包 20 mg」の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、2024 年 3 月現在、本薬は、米国及び欧州を含む 107 以上の国又は地域で承認されており、RE の治療に係る小児の用法・用量は米国及び欧州を含む 58 の国又は地域で承認されているが、「再発・再燃を繰り返す RE の維持療法」、「NSAIDs 投与時における GU 又は DU の再発抑制」及び「LDA 投与時における GU 又は DU の再発抑制」に係る小児の用法・用量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、本薬の胃酸分泌抑制作用は既承認時（「ネキシウムカプセル 10 mg、同カプセル 20 mg」審査報告書〈平成 23 年 4 月 12 日〉）に評価済みであることから、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」は既承認時（「ネキシウムカプセル 10 mg、同カプセル 20 mg」審査報告書〈平成 23 年 4 月 12 日〉及び「ネキシウムカプセル 10 mg、同カプセル 20 mg、同懸濁用顆粒分包 10 mg、同懸濁用顆粒分包 20 mg」審査報告書〈平成 29 年 10 月 13 日〉）に評価済みであることから、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るが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は既承認時（「ネキシウムカプセル 10 mg、同カプセル 20 mg」審査報告書〈平成 23 年 4 月 12 日〉及び「ネキシウムカプセル 10 mg、同カプセル 20 mg、同懸濁用顆粒分包 10 mg、同懸濁用顆粒分包 20 mg」審査報告書〈平成 29 年 10 月 13 日〉）に評価済みであることから、新たな試験成績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、「生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「臨床薬理試験に関する資料」は既承認時（「ネキシウムカプセル 10 mg、同カプセル 20 mg」審査報告書〈平成 23 年 4 月 12 日〉及び「ネキシウムカプセル 10 mg、同カプセル 20 mg、同懸濁用顆粒分包 10 mg、同懸濁用顆粒分包 20 mg」審査報告書〈平成 29 年 10 月 13 日〉）に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

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要

有効性及び安全性の評価資料として、表 1 に示す 1 試験の成績が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する評価資料

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	投与例数	主な評価項目
評価	国内	D961WC00001	III	1～14 歳 ・RE 患者 又は ・GU 又は DU の既往を有し NSAIDs 又は LDA 投与が必要である患者	RE の維持療法 グループ 1（体重 10 kg 以上 20 kg 未満）：7 例 グループ 2（体重 20 kg 以上）：21 例 NSAIDs 又は LDA 投与時における GU 又は DU の再発抑制 グループ 3（体重 10 kg 以上 20 kg 未満）：9 例 グループ 4（体重 20 kg 以上）：13 例	有効性 安全性

7.1 国内第 III 相試験（CTD5.3.5.2.1：試験番号 D961WC00001＜2018 年 7 月～2022 年 12 月＞）

小児の RE 患者（維持療法期の目標症例数：15～30 例）及び GU 又は DU の既往を有し NSAIDs 又は LDA 投与が必要な小児患者（目標症例数：15～30 例）（表 2）を対象¹⁾に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 17 施設で実施された。本薬の用法・用量は、体重

¹⁾ 目標症例数は実現可能性からそれぞれ 15～30 例と設定された。なお、RE の維持療法コホートは、日本人の疫学データ（日消誌 2005; 102: 1010-24）で胸やけを有する患者の 24.5%が RE（LA Grade A 以上）であったことを参考に、小児における有病率を 15%と仮定した場合、150 例からの同意取得により 22～23 例で初期治療が開始し、最低でも 15 例が維持療法期に移行するとされた。

別（10 kg 以上 20 kg 未満、20 kg 以上）及びコホート別（RE の維持療法、NSAIDs 又は LDA 投与による GU 又は DU の再発抑制）の 4 つのグループ（グループ 1～4）毎にそれぞれ設定された（表 2）²⁾。

表 2 D961WC00001 試験の概要

コホート	RE の維持療法	NSAIDs 又は LDA 投与時における GU 又は DU の再発抑制
主な選択基準	初期治療開始時 ・同意取得時 1～14 歳 ・EGD の CEC 判定で LA 分類 Grade A 以上の RE 維持療法期への移行条件 ・症候的に RE が治癒（関連症状なし又は軽度） （EGD 実施の場合は粘膜障害が治癒している）	・同意取得時 1～14 歳 ・GU 又は DU を有していたと判断できる（上部消化器症状、便潜血又は EGD 所見に基づく判断） ・治験期間中 NSAIDs 又は LDA の投与が必要
主な除外基準	・体重 10 kg 未満 ・胃全摘術後 ・治験期間中にヘリコバクター・ピロリの除菌治療が必要 ・治験薬以外の PPI、ヒスタミン H ₂ 受容体拮抗薬、抗コリン薬、制酸剤、プロスタグランジン類似体、消化管運動促進剤、粘膜保護剤のいずれかによる薬物治療が必要 ・NSAIDs の連続使用（RE の維持療法コホートのみ）	
目標症例数 投与期間及び用法・用量	<u>グループ 1（体重 10 kg 以上 20 kg 未満）</u> 目標症例数：維持療法開始例 5～10 例 初期治療期（0～8 週）10 mg 1 日 1 回 維持療法期（8～32 週）10 mg 1 日 1 回 維持療法継続期（32～52 週、任意）10 mg 1 日 1 回 <u>グループ 2（体重 20 kg 以上）</u> 目標症例数：維持療法開始例 10～20 例 初期治療期（0～8 週）20 mg 1 日 1 回 維持療法期（8～32 週）10 mg 1 日 1 回 （20 mg/日まで増量可 ^{a)} ） 維持療法継続期（32～52 週、任意）10 mg 1 日 1 回 （20 mg/日まで増量可 ^{a)} ）	<u>グループ 3（体重 10 kg 以上 20 kg 未満）</u> 目標症例数：維持療法開始例 5～10 例 再発抑制期（0～32 週）10 mg 1 日 1 回 再発抑制継続期（32～52 週、任意）10 mg 1 日 1 回 <u>グループ 4（体重 20 kg 以上）</u> 目標症例数：維持療法開始例 10～20 例 再発抑制期（0～32 週）10 mg 1 日 1 回 （20 mg/日まで増量可 ^{a)} ） 再発抑制継続期（32～52 週、任意）10 mg 1 日 1 回 （20 mg/日まで増量可 ^{a)} ）

a) RE、GU 又は DU 関連症状又は所見の進展や持続により治験担当医師が必要と判断した場合は 20 mg/日に増量可。増量後の 10 mg/日への減量は不可。

RE の EGD 所見は LA 分類（表 3）、GU 又は DU の EGD 所見は改訂 Lanza スコア（表 4）に基づき判定された。

表 3 RE の EGD 所見：LA 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
Grade A	2 条の粘膜ヒダ間で連続しておらず、長径 5 mm 未満の粘膜障害が 1 カ所以上
Grade B	2 条の粘膜ヒダ間で連続しておらず、長径 5 mm 以上の粘膜障害が 1 カ所以上
Grade C	2 条以上の粘膜ヒダに連続して広がっている粘膜障害が 1 カ所以上あり、全周の 75%未満
Grade D	粘膜障害が 1 カ所以上あり、全周の 75%以上を占める

Grade A～D のいずれかの所見が確認された場合、RE（再発）と判定

表 4 GU 又は DU の EGD 所見：改訂 Lanza スコア

0	出血又はびらんがみられないもの
1+	1 個の出血又はびらんがみられるもの
2+	2～10 個の出血又はびらんがみられるもの
3+	11～25 個の出血又はびらんがみられるもの
4+	25 個を超えるの出血又はびらんもしくは大きさに関わらず浸潤性潰瘍がみられるもの

出血：管腔出血を伴う粘膜出血

びらん：深部に及ばない粘膜の非連続性病変

潰瘍：以下の①～③の特徴を有する部位。①潰瘍底：滑らかかつ規則的な粘膜内における、円形又は楕円形で白又は灰白色に打ち抜かれた欠損部分、②辺縁部：不連続、周囲との境界が極めて明瞭、規則的、滑らか、及び通常は潰瘍底と相関して隆起している、③関連する腫瘍病変やその他の悪性疾患の所見を伴わない。

改訂 Lanza スコア 1+以上の所見が確認された場合、GU 又は DU（再発）と判定

RE の維持療法コホートでは、グループ 1 に 7 例、グループ 2 に 21 例が登録され、初期治療期が開始された。登録された全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。グループ 1 は 7 例全例、

²⁾ 剤形（懸濁用顆粒又はカプセル）の選択は治験担当医師が行った。

グループ 2 は 21 例中 20 例が維持療法期に移行し、グループ 2 の投与継続基準未達成 1 例³⁾を除く 26 例（グループ 1：7 例、グループ 2：19 例）が主な有効性解析対象集団とされた。維持療法期に移行した被験者のうち、グループ 1 では 7 例中 6 例、グループ 2 では 20 例中 18 例が主要評価期間である 32 週までの治験薬投与を完了した。32 週までに治験中止となった 3 例の中止理由は、治験担当医師の判断（RE の再発以外）2 例（グループ 1：1 例、グループ 2：1 例）、投与継続基準（8 週時点での RE 治癒）未達成 1 例（グループ 2）であった。

NSAIDs 又は LDA 投与時における GU 又は DU の再発抑制コホートでは、グループ 3 に 9 例、グループ 4 に 13 例が登録された。登録された被験者の NSAIDs 又は LDA 投与の内訳は、グループ 3 では NSAIDs 投与 5 例、LDA 投与 4 例、グループ 4 では NSAIDs 投与 10 例、LDA 投与 3 例であった。登録された全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び主な有効性解析対象集団とされた。グループ 3 は、9 例全例、グループ 4 は、13 例中 12 例が主要評価期間である 32 週までの治験薬投与を完了した。32 週までに治験中止となった 1 例（グループ 4）の中止理由は、代諾者の同意撤回であった。

有効性について、RE の維持療法コホートの主要評価項目である「8～32 週の複合エンドポイント⁴⁾の評価による RE 再発割合 [95%信頼区間]（再発例数/評価例数）」は、グループ 1 では 0 [0.0, 41.0] % (0/7 例)、グループ 2 では 5.3 [0.1, 26.0] % (1/19 例) であり、グループ 2 の RE 再発を認めた 1 例は、20 mg/日に増量された（表 5）。

表 5 8～32 週の複合エンドポイントの評価による RE 再発割合（グループ 1 及び 2：有効性解析対象集団）

	グループ 1 (7 例)	グループ 2 (19 例)
RE 再発例数	0	1
RE 再発割合 [95%CI] ^{a)} (%)	0 [0.0, 41.0]	5.3 [0.1, 26.0]
再発の内訳		
EGD 所見	-	0
治験中止を要する症状増悪	-	0
20 mg/日へ増量を要する症状増悪	-	1

a) Clopper-Pearson 法により算出

NSAIDs 又は LDA 投与時における GU 又は DU の再発抑制コホートの主要評価項目である「0～32 週の複合エンドポイント⁵⁾の評価による GU 又は DU 再発割合 [95%信頼区間]（再発例数/評価例数）」は、グループ 3 では 11.1 [0.3, 48.2] % (1/9 例)、グループ 4 では 0 [0.0, 24.7] % (0/13 例) であり、グループ 3 で再発を認めた 1 例は、EGD 所見に基づき判断された（表 6）。

表 6 0～32 週の複合エンドポイントの評価による GU 又は DU 再発割合（グループ 3 及び 4：有効性解析対象集団）

	グループ 3 (9 例)	グループ 4 (13 例)
GU 又は DU 再発例数	1	0
GU 又は DU 再発割合 [95%CI] ^{a)} (%)	11.1 [0.3, 48.2]	0 [0.0, 24.7]
再発の内訳		
EGD 所見	1	-
治験中止を要する症状増悪	0	-
20 mg/日へ増量を要する症状増悪	0	-

a) Clopper-Pearson 法により算出

安全性について、RE の維持療法コホートにおける有害事象の概要は表 7 のとおりであった。有害事象は、グループ 1 では、初期治療期 71.4% (5/7 例)、維持療法期 100% (7/7 例)、維持療法継続期 83.3%

³⁾ 8 週時 EGD 所見で、治験担当医師の判定は Grade N で維持療法期に移行したが、CEC 判定で Grade A とされ、治験中止となった。

⁴⁾ RE 再発の定義：EGD 所見（表 3）又は症状増悪（投与中止又は 20 mg/日への増量を要する症状増悪）

RE 関連症状：胸やけ、呑酸、嚥下障害、心窩部痛

（各関連症状は、なし、軽度、中等度、重度の 4 段階評価）

⁵⁾ GU 又は DU 再発の定義：EGD 所見（表 4）又は症状増悪（投与中止又は 20 mg/日への増量を要する症状増悪）

GU 又は DU 関連症状：心窩部痛、胃部不快感、腹部膨満感、悪心／嘔吐、胸やけ、食欲不振

（各関連症状は、なし、軽度、中等度、重度の 4 段階評価）

(5/6 例)、グループ 2 では、初期治療期 61.9% (13/21 例)、維持療法期 80.0% (16/20 例)、維持療法継続期 75.0% (12/16 例) で認められた。副作用は、グループ 1 では、維持療法期 14.3% (1/7 例：便秘)、維持療法継続期 16.7% (1/6 例：好酸球性食道炎) で認められたが、グループ 2 では認められなかった。

表 7 RE の維持療法コホートにおける有害事象の概要 (グループ 1 及び 2 : 安全性解析対象集団)

	初期治療期 (0~8 週)		維持療法期 (8~32 週)		維持療法継続期 (32~52 週)	
	グループ 1 (7 例)	グループ 2 (21 例)	グループ 1 (7 例)	グループ 2 (20 例)	グループ 1 (6 例)	グループ 2 (16 例)
全有害事象	71.4 (5)	61.9 (13)	100 (7)	80.0 (16)	83.3 (5)	75.0 (12)
全副作用	0	0	14.3 (1)	0	16.7 (1)	0
重篤な有害事象	0	0	0	5.0 (1)	0	0
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	4.8 (1)	0	0	0	6.3 (1)
投与中止に至った副作用	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0
各期間及び各グループで 2 例以上に認められた有害事象						
上咽頭炎	28.6 (2)	19.0 (4)	71.4 (5)	20.0 (4)	50.0 (3)	25.0 (4)
胃腸炎	14.3 (1)	9.5 (2)	14.3 (1)	10.0 (2)	0	18.8 (3)
インフルエンザ	14.3 (1)	0	28.6 (2)	10.0 (2)	0	0
便秘	14.3 (1)	0	14.3 (1)	20.0 (4)	0	6.3 (1)
咽頭炎	0	0	28.6 (2)	0	50.0 (3)	0
熱傷	0	0	28.6 (2)	0	0	0
嘔吐	0	0	14.3 (1)	10.0 (2)	0	0
気管支炎	0	0	14.3 (1)	0	33.3 (2)	0
神経系障害	0	0	0	15.0 (3)	0	18.8 (3)
副鼻腔炎	0	0	0	10.0 (2)	16.7 (1)	0
頭痛	0	0	0	10.0 (2)	0	12.5 (2)
季節性アレルギー	0	0	0	10.0 (2)	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	10.0 (2)	0	0
口内炎	0	0	0	10.0 (2)	0	0

MedDRA/J ver.25.1、発現割合 (%) (発現例数)

死亡は、グループ 1 及びグループ 2 のいずれの期間においても認められなかった。重篤な有害事象は、グループ 1 では認められず、グループ 2 では、維持療法期で 5.0% (1/20 例：カンピロバクター胃腸炎) に認められたが、転帰は回復であった。投与中止に至った有害事象は、グループ 1 では認められず、グループ 2 では、初期治療期で 4.8% (1/21 例：腹痛)、維持療法継続期で 6.3% (1/16 例：大腸炎) に認められた。転帰は腹痛が回復、大腸炎が未回復であった。

NSAIDs 又は LDA 投与時における GU 又は DU の再発抑制コホートにおける有害事象の概要は表 8 のとおりであった。有害事象は、グループ 3 では、再発抑制期 88.9% (8/9 例)、再発抑制継続期 66.7% (4/6 例)、グループ 4 では、再発抑制期 84.6% (11/13 例)、再発抑制継続期 42.9% (3/7 例) で認められた。副作用は、グループ 3 及びグループ 4 のいずれの期間においても認められなかった。

表 8 NSAIDs 又は LDA 投与時における GU 又は DU の再発抑制コホートにおける有害事象の概要
(グループ 3 及び 4 : 安全性解析対象集団)

	再発抑制期 (0～32 週)		再発抑制継続期 (32～52 週)	
	グループ 3 (9 例)	グループ 4 (13 例)	グループ 3 (6 例)	グループ 4 (7 例)
全有害事象	88.9 (8)	84.6 (11)	66.7 (4)	42.9 (3)
全副作用	0	0	0	0
重篤な有害事象	11.1 (1)	15.4 (2)	33.3 (2)	0
重篤な副作用	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0
各期間及び各グループで 2 例以上に認められた有害事象				
胃腸炎	33.3 (3)	0	16.7 (1)	0
上咽頭炎	22.2 (2)	30.8 (4)	33.3 (2)	14.3 (1)
咽頭炎	22.2 (2)	23.1 (3)	16.7 (1)	0
レンサ球菌感染	22.2 (2)	0	0	0
汗疹	22.2 (2)	0	0	0
嘔吐	11.1 (1)	7.7 (1)	16.7 (1)	0
発熱	11.1 (1)	0	16.7 (1)	0
蕁麻疹	0	7.7 (1)	33.3 (2)	0
インフルエンザ	0	7.7 (1)	0	28.6 (2)

MedDRA/J ver.25.1、発現割合% (発現例数)

死亡は、グループ 3 及びグループ 4 のいずれの期間においても認めなかった。重篤な有害事象は、グループ 3 では、再発抑制期 11.1% (1/9 例：慢性再発性多発性骨髄炎)、再発抑制継続期 33.3% (2/6 例：カンピロバクター胃腸炎、周期性嘔吐症候群及び肺動脈閉鎖各 1 例〈重複あり〉) に認められ、グループ 4 では、再発抑制期 15.4% (2/13 例：中耳炎、結節性多発動脈炎及び皮膚潰瘍各 1 例〈重複あり〉) に認められたが、転帰はいずれも回復であった。治験薬投与中止に至った有害事象は、グループ 3 及びグループ 4 のいずれの期間においても認めなかった。

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、7.R.1.1～3 の検討より、小児における RE の維持療法及び NSAIDs 又は LDA 投与時における GU 又は DU の再発抑制について、本薬による臨床的意義のある有効性が期待できると考える。

7.R.1.1 国内第 III 相試験 (D961WC00001 試験) の計画について

申請者は、D961WC00001 試験 (001 試験) の計画について、以下のように説明している。

001 試験の目的は、日本人の小児を対象に「RE の維持療法」及び「NSAIDs 又は LDA 投与時における GU 又は DU の再発抑制」について、本薬の有効性及び安全性を評価することであった。対象患者の年齢 (1～14 歳) では、体重の個体差が大きいことから、コホート毎に体重で 2 グループ (体重 10 kg 以上 20 kg 未満、体重 20 kg 以上) に分割し、グループ毎に本薬の用量を設定した。また、低年齢の小児が対象であり長期間のプラセボ投与試験は保護者の同意が得られにくいこと及び症例数が非常に少ないことに加えて、成人と小児の RE、GU 又は DU の病態は類似していることから、非盲検非対照試験として実施し、成人を対象に RE の維持療法を検討した第 III 相試験 (D961HC00006 試験) 及び NSAIDs 又は LDA 投与時における GU 又は DU の再発抑制効果を検討した第 III 相試験 (D961HC00001 試験及び D961PC00001 試験) の結果と比較することとした。なお、計画時点で 10 kg 未満の小児に本薬を投与したデータが不足していたため、001 試験では体重 10 kg 未満の患者は除外することとした。

有効性評価について、成人を対象とした臨床試験では EGD 所見を用いたが、小児では EGD の実施には鎮静が必要なが多く、EGD の実施は成人に比べ容易ではない。したがって、全例に EGD を実施すると規定した場合、試験に組入れ可能な小児患者が限定されてしまうこと及び実臨床では EGD を実施せずに症状に基づき診断や治療を行うことも多いことを考慮し、001 試験の主要評価項目は、複合エンドポイント（EGD 所見又は症状増悪）による RE 再発割合又は GU 若しくは DU 再発割合とした。なお、小児の RE、GU、DU、吻合部潰瘍、非びらん性胃食道逆流症又は Zollinger-Ellison 症候群患者を対象として本薬の治療効果を検討した第 I/III 相試験（D961TC00002 試験）において症状の消失に基づく有効性の評価を実施しており、主な有効性評価項目である「投与前に上部消化管症状を有していた患者における Kaplan-Meier 法による投与 8 週時点の累積持続消失率（患者日誌による評価）」において本薬による上部消化管症状の改善がみられた患者が一定の割合で認められたこと（「ネキシウムカプセル 10 mg 他 3 品目審査報告書」〈平成 29 年 10 月 13 日〉）を踏まえると、001 試験の主要評価項目を複合エンドポイント（EGD 所見又は症状増悪）による RE 再発割合又は GU 若しくは DU 再発割合とすることは妥当と考える。

RE の維持療法コホートにおける主要評価期間は、本邦での RE の治癒が認められた成人患者を対象とした第 III 相試験（D961HC00006 試験）において、主要評価期間を 24 週間とした際の本薬の有効性及び安全性が確認されたことから、001 試験でも主要評価期間を初期治療後 24 週間と設定した。NSAIDs 又は LDA 投与時における GU 又は DU の再発抑制コホートでは、NSAIDs を使用中の日本人の成人患者を対象とした第 III 相試験（D961HC00001 試験）において主要評価期間を 24 週間とした際の本薬の有効性及び安全性が確認されたことに基づき 24 週間以上の期間を主要評価期間に設定すれば小児患者に対する本薬の有効性及び安全性は評価可能と考え、RE の維持療法コホート（初期治療期 8 週及び維持療法期 24 週）と同様に主要評価期間を 32 週と設定した。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明も踏まえると、001 試験を非盲検非対照試験として実施したこと、主要評価項目を複合エンドポイント（EGD 所見又は症状増悪）による再発割合としたこと、主要評価期間を本薬投与開始後 32 週（RE の維持療法コホート：初期治療期 8 週及び維持療法期 24 週、NSAIDs 又は LDA 投与時における GU 又は DU の再発抑制コホート：再発抑制期 32 週）までとしたこと及び実現可能性に基づく症例数設定となったことはやむを得ない。そのため、001 試験の成績のみからでは、小児患者に対する本薬の有効性及び安全性を厳格に評価することは難しいが、成人と小児の RE、GU 又は DU の病態は類似していることを踏まえると、001 試験と成人患者を対象とした第 III 相試験（D961HC00006 試験、D961HC00001 試験及び D961PC00001 試験）の成績を比較することで、小児患者に対する本薬の有効性及び安全性を一定の確度で推定することは可能と考える。

7.R.1.2 RE の維持療法における本薬の有効性について

申請者は、小児の RE の維持療法における本薬の有効性について、以下のように説明している。

001 試験において、有効性の主要評価項目である複合エンドポイントの評価による維持療法期の RE 非再発割合は 96.1% (25/26 例) であった（表 5）。なお、グループ 2 で RE 再発（RE 関連症状の増悪）が認められた 1 例は、20 mg/日へ増量され、症状は改善した。

投与開始 32 週後以降の有効性について、投与を継続した被験者を対象とした維持療法継続期の複合エンドポイントで評価した RE 再発割合 [95%信頼区間] は、グループ 1 では 16.7 [0.4, 64.1] % (1/6 例)

で、再発した 1 例は EGD 所見に基づき判定されたものであった。グループ 2 の再発割合は 18.8 [4.0, 45.6] % (3/16 例) で、再発した 3 例はいずれも RE 関連症状の増悪に基づき判定され、用量は 20 mg/日に増量された (表 9)。

表 9 8～52 週の複合エンドポイントの評価による RE 再発割合 (RE の維持療法コホート)

	維持療法期 (8～32 週)		維持療法継続期 (32～52 週)		初期治療後全期間 (8～52 週)	
	グループ 1 (7 例)	グループ 2 (19 例)	グループ 1 (6 例)	グループ 2 (16 例)	グループ 1 (7 例)	グループ 2 (19 例)
RE 再発例数	0	1	1	3	1	4
RE 再発割合 [95%CI] ^{a)} (%)	0 [0.0, 41.0]	5.3 [0.1, 26.0]	16.7 [0.4, 64.1]	18.8 [4.0, 45.6]	14.3 [0.4, 57.9]	21.1 [6.1, 45.6]
再発の内訳						
EGD 所見	-	0	1	0	1	0
治験中止を要する症状増悪	-	0	0	0	0	0
20 mg/日へ増量を要する症状増悪	-	1	0	3	0	4

a) Clopper-Pearson 法により算出

成人の RE 患者を対象に本薬の維持療法の有効性を検討した第 III 相試験 (D961HC00006 試験) では、24 週投与後の RE 非再発割合は 92.6% (174/188 例) であった。001 試験の小児の RE の維持療法コホートにおいて、維持療法期 (24 週間) の RE 非再発割合は、グループ 1 で 100% (7/7 例)、グループ 2 で 94.7% (18/19 例) であり、001 試験の RE 維持療法コホートにおいて、本薬の有効性を評価するための閾値は設定していなかったものの、成人の RE 患者における結果と同程度であった。

以上より、001 試験の RE の維持療法コホートにおける RE の非再発割合は、臨床的に意義がある結果と考える。

機構は、以下のように考える。

001 試験において、本薬の有効性を評価するための閾値を事前に設定していなかったものの、001 試験と成人の RE 患者を対象に本薬の維持療法を検討した第 III 相試験 (D961HC00006 試験) の成績を比較することで、小児患者に対する本薬の有効性を一定の確度で推定することは可能と考える。001 試験の主要評価項目である「8～32 週の複合エンドポイントの評価による RE 再発割合」について、成人の RE 患者を対象に本薬の維持療法を検討した第 III 相試験 (D961HC00006 試験) と同程度の結果が認められたこと等から、小児患者における RE 初期治療後の維持療法として、本薬の有効性は期待できる。

7.R.1.3 NSAIDs 又は LDA 投与時の GU 又は DU の再発抑制における本薬の有効性について

申請者は、小児の NSAIDs 又は LDA 投与時の GU 又は DU の再発抑制における本薬の有効性について、以下のように説明している。

001 試験において、有効性の主要評価項目である複合エンドポイントで評価した再発抑制期 (0～32 週) の GU 又は DU 非再発割合は 95.5% (21/22 例) であった (表 6)。

32 週以降の有効性について、投与を継続した被験者を対象とした再発抑制継続期 (32～52 週) の複合エンドポイントによる GU 又は DU 再発割合 [95%信頼区間] は、グループ 3 で 0 [0.0, 45.9] % (0/6 例)、グループ 4 で 0 [0.0, 41.0] % (0/7 例) であった (表 10)。

表 10 0～52 週の複合エンドポイントの評価による GU 又は DU 再発割合
(NSAIDs 又は LDA 投与時における GU 又は DU の再発抑制コホート)

	再発抑制期 (0～32 週)		再発抑制継続期 (32～52 週)		全期間 (0～52 週)	
	グループ 3 (9 例)	グループ 4 (13 例)	グループ 3 (6 例)	グループ 4 (7 例)	グループ 3 (9 例)	グループ 4 (13 例)
GU 又は DU 再発例数	1	0	0	0	1	0
GU 又は DU 再発割合 [95%CI] ^{a)} (%)	11.1 [0.3, 48.2]	0 [0.0, 24.7]	0 [0.0, 45.9]	0 [0.0, 41.0]	11.1 [0.3, 48.2]	0 [0.0, 24.7]
再発の内訳						
EGD 所見	1	-	-	-	1	-
治験中止を要する症状増悪	0	-	-	-	0	-
20 mg/日へ増量を要する症状増悪	0	-	-	-	0	-

a) Clopper-Pearson 法により算出

成人の GU 又は DU の既往歴を有する患者を対象に NSAIDs 投与下における本薬の再発抑制効果を検討した第 III 相試験 (D961HC00001 試験) では、投与後 24 週時の GU 又は DU の非再発割合は 96.5% (167/173 例) であった。また、成人の GU 又は DU の既往歴を有する患者を対象に LDA 投与下における本薬の再発抑制を検討した第 III 相試験 (D961PC00001 試験) では、投与後 48 週時での GU 又は DU の推定非再発割合は、98.9% (180/182 例) であった。001 試験の小児の NSAIDs 又は LDA 投与時における GU 又は DU の再発抑制コホートにおいて、再発抑制期及び全期間の GU 又は DU 非再発割合は、グループ 3 で 88.9% (8/9 例)、グループ 4 で 100% (13/13 例) であり、001 試験の NSAIDs 又は LDA 投与時における GU 又は DU の再発抑制コホートにおいて、本薬の有効性を評価するための閾値は設定していなかったものの、成人の GU 又は DU の既往歴を有する患者における結果と同程度であった。

以上より、001 試験の NSAIDs 又は LDA 投与時における GU 又は DU の再発抑制コホートにおける GU 又は DU の非再発割合は、臨床的に意義がある結果と考える。

機構は、以下のように考える。

001 試験において、本薬の有効性を評価するための閾値を事前に設定してなかったものの、001 試験と成人の GU 又は DU の既往を有する患者を対象とした NSAIDs 投与下における本薬の GU 又は DU 再発抑制を検討した第 III 相試験 (D961HC00001 試験) 及び LDA 投与下における本薬の GU 又は DU 再発抑制を検討した第 III 相試験 (D961PC00001 試験) の成績を比較することで、小児患者に対する本薬の有効性を一定の確度で推定することは可能と考える。001 試験の主要評価項目である「0～32 週の複合エンドポイントの評価による GU 又は DU の再発割合」及び副次評価項目である「0～52 週の複合エンドポイントの評価による GU 又は DU の再発割合」について、成人の GU 又は DU の既往を有する患者を対象とした NSAIDs 投与下における本薬の GU 又は DU 再発抑制を検討した第 III 相試験 (D961HC00001 試験) 及び LDA 投与下における本薬の GU 又は DU 再発抑制を検討した第 III 相試験 (D961PC00001 試験) と同程度の結果が認められたこと等から、小児における NSAIDs 又は LDA 投与下における GU 又は DU の再発抑制として、本薬の有効性は期待できる。

7.R.2 安全性について

機構は、7.R.2.1～7.R.2.4 の検討の結果、日本人小児における RE の維持療法及び NSAIDs 又は LDA 投与時における GU 又は DU の再発抑制について、既承認効能・効果での注意喚起等を順守すれば、本薬の安全性は管理可能と考える。ただし、8 週を超えて本薬を投与された小児の症例数は限られており、小児における本薬の長期投与時の安全性等について、製造販売後調査等において情報収集してリスクベネフィットバランスを確認する必要があると考える。

7.R.2.1 001 試験における有害事象について

申請者は、001 試験における有害事象について、以下のように説明している。

001 試験における有害事象の発現状況について、RE の維持療法コホートでは表 7、NSAIDs 又は LDA 投与時における GU 又は DU の再発抑制コホートでは表 8 のとおりである。成人の RE 患者を対象に本薬の維持療法を検討した第 III 相試験 (D961HC00006 試験) の 0~24 週における本薬 20 mg 群の有害事象の発現割合は 60.1% (113/188 例) であり、5%以上に認められた有害事象は上咽頭炎 19.7% (37/188 例) 及び上腹部痛 5.9% (11/188 例) であった。また、成人の GU 又は DU の既往歴を有する患者を対象に NSAIDs 投与下における本薬の再発抑制を検討した第 III 相試験 (D961HC00001 試験) の 0~24 週及び成人の GU 又は DU の既往歴を有する患者を対象に LDA 投与下における本薬の再発抑制を検討した第 III 相試験 (D961PC00001 試験) の 0~72 週における本薬 20 mg 投与時の有害事象の発現割合はそれぞれ 77.5% (134/173 例) 及び 72.4% (155/214 例) であり、D961HC00001 試験で 5%以上に認められた有害事象は上咽頭炎 15.6% (27/173 例)、上腹部痛 10.4% (18/173 例)、胃不快感、腹部膨満各 8.7% (15/173 例)、悪心、食欲不振各 6.4% (11/173 例)、逆流性食道炎 5.8% (10/173 例) 及び下痢 5.2% (9/173 例)、D961PC00001 試験で 5%以上に認められた有害事象は上咽頭炎 20.1% (43/214 例)、便秘 5.6% (12/214 例) 及び胃ポリープ 5.1% (11/214 例) であった。001 試験 RE の維持療法コホート、NSAIDs 又は LDA 投与時における GU 又は DU の再発抑制コホート、D961HC00006 試験、D961HC00001 試験及び D961PC00001 試験における感染症 (MedDRA SOC「感染症および寄生虫症」に含まれる有害事象) の発現割合は、それぞれ 57.1% (16/28 例)、72.7% (16/22 例)、26.6% (50/188 例)、31.8% (55/173 例) 及び 27.6% (59/214 例) であり、001 試験において、成人患者を対象とした第 III 相試験と比較して感染症に関連する有害事象の発現割合が高いものの、001 試験で認められた感染症は治験薬との因果関係が否定されている。したがって、成人患者と比較して小児患者の有害事象の発現状況に臨床的・特設問題となる点は認められなかった。

001 試験における有害事象の時期別の発現割合について、RE の維持療法コホートでは表 11、NSAIDs 又は LDA 投与時における GU 又は DU の再発抑制コホートでは表 12 のとおりであり、本薬の投与期間の長期化に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。また、グループ 1 とグループ 2 及びグループ 3 とグループ 4 で有害事象の発現状況について、臨床的に問題となるような差異は認められなかった。

表 11 期間別の有害事象の発現状況 (RE の維持療法コホート、安全性解析対象集団)

	0～8 週		8～20 週		20～32 週		32～42 週		42～52 週		全期間	
	グループ		グループ		グループ		グループ		グループ		グループ	
	1 (7 例)	2 (21 例)	1 (7 例)	2 (20 例)	1 (7 例)	2 (19 例)	1 (6 例)	2 (16 例)	1 (6 例)	2 (16 例)	1 (7 例)	2 (21 例)
全有害事象	71.4 (5)	61.9 (13)	85.7 (6)	75.0 (15)	71.4 (5)	57.9 (11)	50.0 (3)	62.5 (10)	83.3 (5)	62.5 (10)	100 (7)	95.2 (20)
全副作用	0	0	14.3 (1)	0	0	0	0	0	16.7 (1)	0	14.3 (1)	0
重篤な有害事象	0	0	0	5.0 (1)	0	0	0	0	0	0	0	4.8 (1)
投与中止に至った有害事象	0	4.8 (1)	0	0	0	0	0	0	0	6.3 (1)	0	9.5 (2)
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全期間で 2 例以上に認めた有害事象												
上咽頭炎	28.6 (2)	19.0 (4)	57.1 (4)	10.0 (2)	14.3 (1)	10.5 (2)	33.3 (2)	12.5 (2)	50.0 (3)	12.5 (2)	85.7 (6)	28.6 (6)
インフルエンザ	14.3 (1)	0	0	10.0 (2)	28.6 (2)	0	0	0	0	0	42.9 (3)	9.5 (2)
咽頭炎	0	0	0	0	28.6 (2)	0	16.7 (1)	0	33.3 (2)	0	42.9 (3)	0
胃腸炎	14.3 (1)	9.5 (2)	0	10.0 (2)	14.3 (1)	0	0	6.3 (1)	0	12.5 (2)	28.6 (2)	28.6 (6)
気管支炎	14.3 (1)	0	14.3 (1)	0	14.3 (1)	0	16.7 (1)	0	16.7 (1)	0	28.6 (2)	0
熱傷	0	0	14.3 (1)	0	14.3 (1)	0	0	0	0	0	28.6 (2)	0
便秘	14.3 (1)	0	14.3 (1)	10.0 (2)	0	10.5 (2)	0	6.3 (1)	0	0	14.3 (1)	23.8 (5)
靱帯捻挫	0	4.8 (1)	0	0	14.3 (1)	0	0	6.3 (1)	0	0	14.3 (1)	9.5 (2)
副鼻腔炎	0	0	0	10.0 (2)	0	5.3 (1)	0	0	16.7 (1)	0	14.3 (1)	9.5 (2)
口内炎	0	0	0	5.0 (1)	0	5.3 (1)	0	0	0	0	0	9.5 (2)
嘔吐	0	0	14.3 (1)	5.0 (1)	0	5.3 (1)	0	0	0	0	14.3 (1)	9.5 (2)
頭痛	0	0	0	10.0 (2)	0	5.3 (1)	0	12.5 (2)	0	6.3 (1)	0	14.3 (3)
腹痛	0	4.8 (1)	0	0	0	5.3 (1)	0	0	0	0	0	9.5 (2)
皮膚炎	0	4.8 (1)	0	0	0	0	0	0	0	6.3 (1)	0	9.5 (2)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	10.0 (2)	0	0	0	0	0	0	0	9.5 (2)
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	10.5 (2)	0	0	0	0	0	9.5 (2)
上気道感染	0	4.8 (1)	0	5.0 (1)	0	0	0	6.3 (1)	0	6.3 (1)	0	9.5 (2)
蕁麻疹	0	4.8 (1)	0	0	0	0	0	6.3 (1)	0	6.3 (1)	0	9.5 (2)

MedDRA/J ver.25.1、発現割合% (発現例数)

表 12 期間別の有害事象の発現状況
(NSAIDs 又は LDA 投与時における GU 又は DU の再発抑制コホート、安全性解析対象集団)

	0～10 週		10～21 週		21～32 週		32～42 週		42～52 週		全期間	
	グループ		グループ		グループ		グループ		グループ		グループ	
	3 (9 例)	4 (13 例)	3 (9 例)	4 (13 例)	3 (9 例)	4 (12 例)	3 (7 例)	4 (9 例)	3 (5 例)	4 (7 例)	3 (9 例)	4 (13 例)
全有害事象	44.4 (4)	69.2 (9)	66.7 (6)	69.2 (9)	77.8 (7)	75.0 (9)	42.9 (3)	33.3 (3)	60.0 (3)	28.6 (2)	100.0 (9)	84.6 (11)
全副作用	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	7.7 (1)	11.1 (1)	15.4 (2)	0	0	28.6 (2)	0	20.0 (1)	0	33.3 (3)	15.4 (2)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全期間で 2 例以上に認めた有害事象												
胃腸炎	0	0	22.2 (2)	0	11.1 (1)	0	14.3 (1)	0	0	0	33.3 (3)	0
上咽頭炎	11.1 (1)	23.1 (3)	11.1 (1)	30.8 (4)	22.2 (2)	8.3 (1)	28.6 (2)	0	20.0 (1)	14.3 (1)	22.2 (2)	30.8 (4)
咽頭炎	0	7.7 (1)	22.2 (2)	0	22.2 (2)	16.7 (2)	0	0	20.0 (1)	0	22.2 (2)	23.1 (3)
上気道感染	0	7.7 (1)	0	0	11.1 (1)	0	14.3 (1)	0	0	0	22.2 (2)	7.7 (1)
蕁麻疹	0	0	0	7.7 (1)	0	0	0	0	40.0 (2)	0	22.2 (2)	7.7 (1)
嘔吐	0	0	11.1 (1)	0	0	8.3 (1)	0	0	20.0 (1)	0	22.2 (2)	7.7 (1)
汗疹	11.1 (1)	0	11.1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	22.2 (2)	0
発熱	0	0	11.1 (1)	0	0	0	14.3 (1)	0	0	0	22.2 (2)	0
レンサ球菌感染	11.1 (1)	0	0	0	11.1 (1)	0	0	0	0	0	22.2 (2)	0
インフルエンザ	0	0	0	7.7 (1)	0	0	0	22.2 (2)	0	0	0	23.1 (3)

MedDRA/J ver.25.1、発現割合% (発現例数)

機構は、001 試験における有害事象の発現状況を検討した結果、成人患者と比較して小児患者で臨床
上特段問題となる新たな懸念点はないこと、特定の投与時期に有害事象の発現割合が高くなる傾向は認
められなかったこと等から、成人と同様の注意喚起を行うことで安全性は管理可能と考える。

7.R.2.2 001 試験からの情報が限られた集団における本薬の安全性について

001 試験において、維持期の本薬 20 mg 投与例 (4 例)、長期投与例 (52 週以上 33 例)、比較的低体
重の症例 (20 kg 未満 16 例) の情報は限られ、また、体重 10 kg 未満の患者は除外されていた。これら
の患者における安全性について、申請者は、国内における本薬の市販後の小児患者での安全性情報から、
以下のように説明している。

本薬は、2018 年 1 月に RE や GU、DU 等における 1 歳以上の幼児及び小児の用法・用量の追加に係る
製造販売承認事項一部変更承認を取得後、2018 年 5 月から 2021 年 5 月までの期間で「小児に対する特
定使用成績調査」を実施した。同調査では、安全性解析対象症例 212 例のうち、RE 患者は 124 例であ
り、そのうち 39 例 (うち体重 30 kg 以下の患者 21 例、本薬 20 mg 投与患者 17 例) は 8 週を超えて (最
長 99 日) 本薬を投与されたが、副作用を発現した症例はなかった。GU、DU 及び非びらん性胃食道逆流
症患者で 8 週を超えて (最長 129 日) 本薬を投与した症例は 12 例 (うち体重 30 kg 以下の患者 6 例、本
薬 20 mg 投与患者 5 例) であり、副作用を発現した症例はなかった。

001 試験計画時に体重 10 kg 未満の症例に本薬を投与したデータが不足していたため、体重 10 kg 未満
の症例は 001 試験へは組み入れないこととしたが、小児に対する特定使用成績調査において、安全性解
析症例の 8.0% (17/212 例) が体重 10 kg 未満に該当 (体重: 中央値 9.0 kg、最小値 4.9 kg、最大値 9.9 kg)

し、17 例中 9 例が RE、3 例が GU 又は DU、5 例が非びらん性胃食道逆流症であった。17 例中 5 例は本薬投与で症状改善し投与完了、2 例は効果不十分で投与中止、2 例は有害事象で投与中止となった。残りの 8 例は副作用を認めることなく投与継続となり、うち 5 例は 8 週を超えて投与が継続されていた。副作用は 5.9% (1/17 例：AST 上昇、ALT 上昇及び γ -GT 上昇各 1 件〈重複あり〉) で報告され、いずれも非重篤であった。肝酵素上昇は本薬において既知の副作用であり、体重 10 kg 未満小児の特有な事象とは考えにくい。小児での初期治療に係る特定使用成績調査において、体重 10 kg 未満の小児患者に本薬 10 mg を、8 週を超えて投与（投与期間：中央値 63 日、最小値 59 日、最大値 76 日）が行われている事例があったが、特段の安全性上の懸念は認めなかった。

以上より、8 週を超えて本薬 20 mg を投与した場合、体重 30 kg 以下の患者に 8 週を超えて本薬を投与した場合及び体重 10 kg 未満の患者に本薬を投与した場合でも臨床特段問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明の通り、小児に対する特定使用成績調査において、8 週を超えて本薬 20 mg を投与した場合、体重 30 kg 以下の患者に 8 週を超えて本薬を投与した場合及び体重 10 kg 未満の患者に本薬を投与した場合に臨床問題となる程の事象は認められていないと判断できる。しかしながら、小児に対して本薬を 52 週以上投与した症例は 001 試験結果で示された 33 例（グループ 1：6 例、グループ 2：15 例、グループ 3：5 例、グループ 4：7 例）に限られている。また、本邦における小児に対する特定使用成績調査で集積された小児患者のうち、8 週を超えて本薬を投与した症例は 51 例であり、本薬を投与された最長期間は 129 日までであった。したがって、小児患者に対して本薬を長期間投与した場合の安全性を十分に評価できているとは言えず、本薬 20 mg の長期投与や、比較的低体重の小児患者に本薬を投与した場合の安全性データは特に限られていることから、それら患者の情報を製造販売後調査等において引き続き収集して、得られた安全性に係る情報から、それら患者への本薬の使用による本薬の小児患者におけるリスクベネフィットバランスへの影響を検討する必要があると考える。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

RE について、本邦では年間 1,500 人の小児患者が治療を受けていると推定されている（Surg Today 2022; 52: 1153-9）。本邦において、2023 年 6 月時点で RE の初期治療に係る小児の用法・用量が承認されている薬剤はヒスタミン H_2 受容体拮抗薬のロキサチジン酢酸エステル塩酸塩と本薬のみであり、RE の維持療法に係る小児の用法・用量が承認されている薬剤はない。RE の再発を繰り返す小児患者に対する治療法は初期治療と同様であるが、肢体不自由児等、常時臥床状態にあるような小児の RE は難治性、再発性であることが多く、RE 治療後の維持療法に対するニーズは高い。001 試験において、小児の RE の維持療法に対する本薬の有効性が確認され（7.R.1.2 参照）、安全性にも大きな問題がなかった（7.R.2 参照）。したがって、本薬は再発・再燃を繰り返す小児の RE 患者に対する維持療法として、新たな治療選択肢となると考える。

小児の NSAIDs 又は LDA 投与時の GU 又は DU の再発について、小児においても NSAIDs 又は LDA の長期投与が必要な場合があるが、NSAIDs 又は LDA に起因した上部消化管症状は原疾患の治療を中断させ、疾患の悪化をもたらす懸念があり問題となっている。現時点では NSAIDs 又は LDA 投与時の GU 又は DU の再発抑制に係る小児の用法・用量が承認されている薬剤はなく、制酸剤、胃粘膜防御因子増

強剤、胃酸分泌抑制薬が投与されることが多い。001 試験において、小児の NSAIDs 又は LDA 投与時の GU 又は DU の再発抑制に対する本薬の有効性が確認され (7.R.1.3 参照)、安全性にも大きな問題がなかった (7.R.2 参照)。したがって、本薬は NSAIDs 又は LDA 投与が必要である小児患者における GU 又は DU の再発抑制のための、新たな治療選択肢となると考える。

以上より、本薬の効能・効果を小児に対しても成人と同様に「逆流性食道炎」、「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」及び「低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」とすることは妥当と考えた。

機構は、001 試験の対象患者と試験成績を踏まえると、成人と同様の注意喚起の下、適正に使用されれば、本薬は再発・再燃を繰り返す小児の RE 患者の維持療法として、また、GU 又は DU 既往を有し NSAIDs 又は LDA 投与が必要である小児患者における GU 又は DU の再発抑制のための新たな治療選択肢となると考える。また、本薬の効能・効果を小児においても「逆流性食道炎」、「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」及び「低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制」とすることは妥当と考える。

7.R.4 用法・用量について

7.R.4.1 RE の維持療法における本薬の用法・用量について

申請者は、RE の維持療法における本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。

米国では、1～11 歳の症候性胃食道逆流症に対して本薬 10 mg を 1 日 1 回 8 週間まで、逆流性食道炎に対して、体重 20 kg 未満の患者では本薬 10 mg を 1 日 1 回 8 週間まで、体重 20 kg 以上の患者では本薬 10 mg 又は 20 mg を 1 日 1 回 8 週間まで投与可能な用法・用量で承認されている。米国の承認用法・用量で実施した、胃酸関連疾患⁶⁾の日本人小児患者を対象とした第 I/III 相試験 (D961TC00002 試験) において、本薬 10 mg 又は 20 mg を 8 週間投与した時の安全性、忍容性及び有効性が確認された。以上を踏まえ、001 試験の用法・用量を「初期治療期 (8 週間) では、グループ 1 (1～14 歳：体重 10 kg 以上 20 kg 未満) の被験者に本薬 10 mg、グループ 2 (1～14 歳：体重 20 kg 以上) の被験者に本薬 20 mg を投与し、その後、維持療法に移行した被験者は各グループとも本薬 10 mg で投与を開始し、体重 20 kg 以上の被験者については、治験担当医師の判断で症状等に応じ 20 mg に増量可能」と設定した。

001 試験では、RE の維持療法コホートにおいて、体重 10 kg 以上 20 kg 未満の被験者全例で試験期間を通して本薬 10 mg/日が投与された。体重 20 kg 以上の被験者全例で初期治療期に本薬 20 mg/日が投与され、維持療法は 10 mg/日で投与開始され、4 例が 20 mg/日へ増量した (7.R.1.2 参照)。本薬 20 mg/日へ増量した 4 例では、増量後に症状は軽快又は消失し、RE の再発はなかった。また、増量後の安全性に特段の懸念はなかったことを踏まえると、症状等に応じて 20 mg へ増量可能と設定することは可能と考える。

以上より、1 歳以上の幼児及び小児における再発・再燃を繰り返す RE の維持療法として本薬 10 mg を 1 日 1 回経口投与し、体重 20 kg 以上の小児患者では症状に応じて 20 mg まで増量可能とする用法・用量は妥当であると考ええる。

⁶⁾ 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、非びらん性胃食道逆流症、逆流性食道炎又は Zollinger-Ellison 症候群

機構は、以下のように考える。

RE の維持療法について、001 試験において、本薬 10 mg の有効性及び安全性が確認されたことから (7.R.1.3 及び 7.R.2 参照)、本薬 10 mg を 1 日 1 回投与とすることは妥当と考える。また、本薬 20 mg/日への増量について、増量した被験者数が限られており評価に限界はあるものの、RE 関連症状の増悪が認められた体重 20 kg 以上の 4 例に本薬 20 mg/日が投与され、増量後に症状は改善し、増量後の安全性に特段の懸念はなかったことを踏まえると、001 試験での設定と同様に体重 20 kg 以上の小児患者では症状等に応じて本薬 20 mg/日に増量することは可能と考える。したがって、RE の維持療法に係る小児の用法・用量について、本薬 10 mg を 1 日 1 回経口投与し、体重 20 kg 以上の小児患者では症状に応じて 20 mg まで増量可能とすることは妥当と考える。ただし、寛解状態が良好に保たれていると判断された場合等には、本薬の減量又は休薬を検討するよう、成人と同様の注意喚起を行うことが適切である。なお、本薬 20 mg/日が投与されたのは 4 例に留まることから、製造販売後調査等において、本薬 20 mg/日投与時の安全性に関する情報を収集して、小児の RE 患者での増量の本薬のリスクベネフィットバランスへの影響を検討する必要があると考える。

7.R.4.2 NSAIDs 又は LDA 投与時の GU 又は DU の再発抑制における本薬の用法・用量について

申請者は、NSAIDs 又は LDA 投与時の GU 又は DU の再発抑制における本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。

001 試験における NSAIDs 又は LDA 投与時の GU 又は DU の再発抑制に対する用法・用量を検討するにあたり、本邦で小児患者に対して承認されている本薬の用法・用量を参考に「グループ 3 (1~14 歳：体重 10 kg 以上 20 kg 未満) の被験者に治験期間中を通して本薬 10 mg を投与し、グループ 4 (1~14 歳：体重 20 kg 以上) の被験者に本薬 10 mg で投与を開始し、体重 20 kg 以上の被験者については、治験担当医師の判断で症状等に応じ 20 mg に増量可能」と設定した。

001 試験では、NSAIDs 又は LDA 投与時の GU 又は DU の再発抑制コホートにおいて、体重 10 kg 以上 20 kg 未満の被験者全例で試験期間を通して本薬 10 mg/日が投与された。体重 20 kg 以上の被験者では本薬 20 mg/日へ増量した被験者はいなかったが、本申請は 1~14 歳の小児患者を対象としており、臨床現場では成人と体重が大きく変わらない小児もいることから、10 mg/日から 20 mg/日への増量の選択肢がないことは患者の不利益となる可能性があると考えた。RE の維持療法を対象とした体重 20 kg 以上の被験者では 4 例が本薬 20 mg/日へ増量したが、増量後の RE の再発はなく、増量後の安全性に特段の懸念はなかった。また、D961TC00002 試験では、体重 20 kg 以上の患者に本薬 20 mg を投与した際に、臨床上問題となる安全性データは得られていない。

以上より、NSAIDs 又は LDA を服用している小児患者の GU 又は DU の再発抑制に対して、本薬 10 mg を 1 日 1 回経口投与し、体重 20 kg 以上の小児患者では症状に応じて 1 回 20 mg まで増量可能とする用法・用量は妥当であると考ええる。

機構は、以下のように考える。

NSAIDs 又は LDA 投与時における GU 又は DU の再発抑制について、001 試験の結果から、本薬 10 mg の有効性及び安全性が確認されたと判断し、本薬 10 mg を 1 日 1 回投与とすることは妥当と考える。一方で、本薬 10 mg により 95.5% (21/22 例) の被験者で GU 又は DU の再発を認めず、再発した 1 例についても EGD 所見は軽度で 20 mg/日への増量は必要がないと判断され、20 mg/日へ増量した症例はいなかったことから、001 試験では GU 又は DU の再発抑制において 20 mg/日投与の必要性、増量時の有効性及

び安全性に関する情報は示されていない。したがって、NSAIDs 又は LDA 投与時における GU 又は DU の再発抑制において、症状等に応じて本薬 20 mg/日への増量を推奨できる根拠はないことから、NSAIDs 又は LDA 投与時における GU 又は DU の再発抑制に係る 1 歳以上の幼児及び小児の用法・用量については、本薬 10 mg を 1 日 1 回経口投与とすることが適切と考える。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査を実施する必要はないと説明し、その理由を以下のように説明している。

本薬の安全性情報は十分に集積されていること、既承認効能・効果と用法・用量及び使用する診療科に変更がなく、かつ安全性において注意喚起が追加されることがない場合等の臨床使用状況の変化が生じないこと、7.R.2 に示したとおり、本薬の新たな安全性の懸念は認められていないことから、製造販売後調査は不要と判断した。なお、PPI 投与との関連性が示唆されている、骨折及び CD による胃腸感染について、8 週間を超えて本薬の投与が可能であった成人患者を対象とした 3 つの製造販売後調査⁷⁾においては、CD による胃腸感染に関する事象の報告はなく、各調査における骨折に関連する副作用の発現割合は、0.3%以下⁸⁾であった。また、小児における本薬を含む PPI 投与に関して、0～18 歳を調査対象集団とした 2 つの安全性に関する海外薬剤疫学試験⁹⁾が実施されているが、本薬を含む PPI 投与による成長期の小児における骨への影響や、CD 等の感染症を含めた新たな安全性に関する懸念は報告されていない。以上より、成長期の小児における骨への影響や CD 等の感染症のリスク等に関する安全性に現時点で特段の懸念はないと考える。しかしながら、骨折及び CD を含む胃腸感染症のリスクについて、引き続き注意深く監視していく予定である。

機構は、以下のように考える。

市販後の安全性情報から、骨折及び CD による胃腸感染について、現時点で新たな措置が必要となる程の安全性の問題は生じていないと判断した。ただし、成人患者を対象とした製造販売後調査において、骨折に関連する副作用が認められており、001 試験において本薬を 52 週以上投与した症例は 33 例と限られている。また、海外薬剤疫学試験 2 試験は本薬が投与された症例の例数や投与期間等が不明であり、今回の開発において不足している情報を補完するとは判断できない。したがって、小児患者に対して本薬を長期投与した際の安全性情報は十分とは言えず、さらに本薬 20 mg の長期投与や、比較的低体重の小児患者に本薬を投与した場合の安全性情報は限られており（7.R.2.2 参照）、特に成長期の小児における本薬の骨への影響に関する安全性情報は乏しいことから、骨折の発現状況を含め、使用実態下でのそれら安全性情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施し、リスクベネフィットバランスへの影響を評価する必要がある。

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

⁷⁾ 再発・再燃を繰り返す RE の維持療法に関する特定使用成績調査、NSAIDs 投与時における GU 又は DU の再発抑制に関する特定使用成績調査（NSAIDs 調査）、LDA 投与時における GU 又は DU の再発抑制に関する特定使用成績調査（LDA 調査）

⁸⁾ NSAIDs 調査 0.26%（4/1,521 例：骨粗鬆症 2 例、手首関節骨折及び骨盤骨折各 1 例）LDA 調査 0.04%（1/2,295 例：骨粗鬆症）。

⁹⁾ D9612N00014 試験（Pharmacoepidemiological study to examine characteristics of children who use esomeprazole and the occurrence of certain outcomes 及び D9612N00016 試験（Drug utilization and safety events among children using esomeprazole, other proton pump inhibitors or histamine-2-receptor antagonists）。

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 5.3.5.2.1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

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、本品目の小児の RE の維持療法及び NSAIDs 又は LDA 投与時における GU 又は DU の再発抑制に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は小児の RE の維持療法及び NSAIDs 又は LDA 投与時における GU 又は DU の再発抑制に係る新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和 6 年 5 月 13 日

申請品目

[販 売 名] ①ネキシウムカプセル 10 mg、②同カプセル 20 mg、
③同懸濁用顆粒分包 10 mg、④同懸濁用顆粒分包 20 mg
[一 般 名] エソメプラゾールマグネシウム水和物
[申 請 者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 6 月 29 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

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、安全性及び効能・効果について

専門協議において、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.3 効能・効果について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

専門協議を踏まえ、機構は、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意は小児においても成人と同じく以下のとおりとすることが適切と判断した。

[効能・効果]

ネキシウムカプセル 10 mg、同懸濁用顆粒分包 10 mg：

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

○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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

（変更なし）

ネキシウムカプセル 20 mg、同懸濁用顆粒分包 20 mg：

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、非ステロイド性抗

炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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

(変更なし)

[効能・効果に関連する注意]

〈NSAIDs 投与時における GU 又は DU の再発抑制〉

- 関節リウマチ、変形性関節症等における疼痛管理等のために非ステロイド性抗炎症薬を長期継続投与している患者を投与対象とし、投与開始に際しては、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を確認すること。

〈LDA 投与時における GU 又は DU の再発抑制〉

- 血栓・塞栓の形成抑制のために低用量のアスピリンを継続投与している患者を投与対象とし、投与開始に際しては、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の既往を確認すること。

〈ヘリコバクター・ピロリの除菌の補助〉

- 進行期胃 MALT リンパ腫に対するヘリコバクター・ピロリ除菌治療の有効性は確立していない。
- 特発性血小板減少性紫斑病に対しては、ガイドライン等を参照し、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療が適切と判断される症例にのみ除菌治療を行うこと。
- 早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃以外には、ヘリコバクター・ピロリ除菌治療による胃癌の発症抑制に対する有効性は確立していない。
- ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎に用いる際には、ヘリコバクター・ピロリが陽性であること及び内視鏡検査によりヘリコバクター・ピロリ感染胃炎であることを確認すること。

(変更なし)

1.2 用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.4 用法・用量について」に記載した RE の維持療法及び NSAIDs 又は LDA を投与時の GU 又は DU の再発抑制に係る小児の用法・用量について、専門委員から支持する意見があった一方、以下のような意見も出された。

- NSAIDs 又は LDA を投与時の GU 又は DU の再発抑制に係る本薬の用量について、臨床現場では成人患者に対して GU 又は DU に係る治療の用量(20 mg)の半量(10 mg)を投与することが多いと考えるため、体重 20 kg 未満の小児患者に対して GU 又は DU に係る治療と同量の 10 mg とすることは、過剰投与である可能性がある。

機構は、専門協議における議論等を踏まえ、以下のように考える。

臨床試験において、NSAIDs 又は LDA を投与時の GU 又は DU の再発抑制における体重 20 kg 未満の小児患者での本薬 10 mg の有効性及び安全性は確認されている。また、臨床試験において、10 mg 以外の用量は検討されていないことや、体重 20 kg 未満を含めた小児患者に本薬 10~20 mg を投与したとき

の血漿中本薬未変化体の $C_{\max}$ 及び AUC_{τ} は、成人に本薬 10～20 mg の用量で投与したときと概ね同程度であったこと（「ネキシウムカプセル 10 mg、同カプセル 20 mg、同懸濁用顆粒分包 10 mg、同懸濁用顆粒分包 20 mg」審査報告書〈平成 29 年 10 月 13 日〉）を踏まえると、NSAIDs 又は LDA を投与時の GU 又は DU の再発抑制における体重 20 kg 未満の小児患者に対する本薬の用量を 10 mg とすることは妥当と判断した。

以上の本薬の用法・用量に係る機構の判断は専門委員から支持された。

専門協議を踏まえ、機構は、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断した。

[用法・用量]

ネキシウムカプセル 10 mg（今回追加部分のみ）：

○逆流性食道炎

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 回 10～20 mg を 1 日 1 回経口投与する。

小児

通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20 kg 未満では 1 回 10 mg を、体重 20 kg 以上では症状に応じて 1 回 10～20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 回 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、体重 20 kg 以上では症状に応じて 1 回 20 mg まで増量できる。

○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。

小児

通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、1 回 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。

○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。

小児

通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、1 回 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。

（下線部追加）

ネキシウムカプセル 20 mg（今回追加部分のみ）：

○逆流性食道炎

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mgを1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回10～20 mgを1日1回経口投与する。

小児

通常、体重20 kg以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて1回10～20 mgを1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回10 mgを1日1回経口投与する。なお、体重20 kg以上では症状に応じて1回20 mgまで増量できる。

○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mgを1日1回経口投与する。

○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mgを1日1回経口投与する。

(下線部追加)

ネキシウム懸濁用顆粒分包10 mg (今回追加部分のみ) :

○逆流性食道炎

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mgを用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回10～20 mgを用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

小児

通常、1歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重20 kg未満では1回10 mgを、体重20 kg以上では症状に応じて1回10～20 mgを用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回10 mgを用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、体重20 kg以上では症状に応じて1回20 mgまで増量できる。

○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mgを用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

小児

通常、1歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、1回10 mgを用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。

小児

通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、1 回 10 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。

(下線部追加)

ネキシウム懸濁用顆粒分包 20 mg (今回追加部分のみ) :

○逆流性食道炎

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 回 10～20 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。

小児

通常、体重 20 kg 以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて 1 回 10～20 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 回 10 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。なお、体重 20 kg 以上では症状に応じて 1 回 20 mg まで増量できる。

○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。

○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を用時水で懸濁して 1 日 1 回経口投与する。

(下線部追加)

[用法・用量に関連する注意]

ネキシウムカプセル 10 mg、同カプセル 20 mg、同懸濁用顆粒分包 10 mg、同懸濁用顆粒分包 20 mg (今回追加部分のみ)

〈逆流性食道炎〉

- 成人又は体重 20 kg 以上の幼児及び小児において、1 日 10 mg の維持療法で再発が認められた場合は 1 日 20 mg で再治療を行うこと。
- 最大用量での維持療法で再発が認められた場合、あるいは予期せぬ体重減少、吐血、嚥下障害等の症状が認められた場合は、改めて内視鏡検査等を行い、その結果に基づいて他の適切な治療法に切り替えることを考慮すること。

(下線部追加)

1.3 医薬品リスク管理計画(案)について

なお、製造販売後データベース調査の実施計画の詳細については引き続き検討し、適切な計画に基づいて当該調査を実施する必要があると考える。

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

○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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

(変更なし)

ネキシウムカプセル 20 mg、同懸濁用顆粒分包 20 mg :

○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制、低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

○下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

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

(変更なし)

[用法及び用量]

ネキシウムカプセル 10 mg (今回追加部分のみ) :

○逆流性食道炎

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 回 10～20 mg を 1 日 1 回経口投与する。

小児

通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重 20 kg 未満では 1 回 10 mg を、体重 20 kg 以上では症状に応じて 1 回 10～20 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常、8 週間までの投与とする。

さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1 回 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、体重 20 kg 以上では症状に応じて 1 回 20 mg まで増量できる。

○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして 1 回 20 mg を 1 日 1 回経口投与する。

小児

通常、1 歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、1 回 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。

○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mgを1日1回経口投与する。

小児

通常、1歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、1回10 mgを1日1回経口投与する。

(下線部追加)

ネキシウムカプセル 20 mg (今回追加部分のみ) :

○逆流性食道炎

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mgを1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回10～20 mgを1日1回経口投与する。

小児

通常、体重20 kg以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて1回10～20 mgを1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回10 mgを1日1回経口投与する。なお、体重20 kg以上では症状に応じて1回20 mgまで増量できる。

○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mgを1日1回経口投与する。

○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mgを1日1回経口投与する。

(下線部追加)

ネキシウム懸濁用顆粒分包 10 mg (今回追加部分のみ) :

○逆流性食道炎

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mgを用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回10～20 mgを用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

小児

通常、1歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、体重20 kg未満では1回10 mgを、体重20 kg以上では症状に応じて1回10～20 mgを用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回10 mgを用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、体重20 kg以上では症状に応じて1回20 mgまで増量できる。

○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

小児

通常、1歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、1回10 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

小児

通常、1歳以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、1回10 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

(下線部追加)

ネキシウム懸濁用顆粒分包20 mg (今回追加部分のみ) :

○逆流性食道炎

成人

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回10～20 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

小児

通常、体重20 kg 以上の幼児及び小児にはエソメプラゾールとして、症状に応じて1回10～20 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、通常、8週間までの投与とする。

さらに再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎の維持療法においては、1回10 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。なお、体重20 kg 以上では症状に応じて1回20 mg まで増量できる。

○非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

○低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制

通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20 mg を用時水で懸濁して1日1回経口投与する。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
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
CD	<i>Clostridium (Clostridioides) difficile</i>	クロストリジウム (クロストリジオイデス) ・デ ィフィシル
CEC	Central evaluation committee	中央評価委員会
CI	Confidence interval	信頼区間
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DU	Duodenal ulcer	十二指腸潰瘍
EGD	Esophagogastroduodenoscopy	上部消化管内視鏡検査
FAS	Full analysis set	最大解析対象集団
γ -GT	γ -glutamyltransferase	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
GU	Gastric ulcer	胃潰瘍
homo EM	Homozygote 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
LDA	Low-dose aspirin	低用量アスピリン
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
PPI	Proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害薬
RE	Reflux esophagitis	逆流性食道炎
001 試験		RE 患者における初期治療後の維持療法を要する 小児患者及び NSAIDs 又は LDA 投与による GU 又は DU の再発抑制治療を要する小児患者に対 して、本薬長期投与に関する有効性及び安全性を検 討する目的とした国内多施設共同非盲検並行群 間試験（試験番号 D961WC00001）
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬	—	エソメプラゾールマグネシウム水和物