

審査報告書

平成 18 年 5 月 9 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]	タケブロンカプセル 15、タケブロン OD 錠 15
[一 般 名]	ランソプラゾール
[申 請 者]	武田薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 9 月 29 日（製造承認事項一部変更承認申請）
[剤型・含量]	1 カプセル中にランソプラゾール 15mg を含有するカプセル剤 1 錠中にランソプラゾール 15mg を含有する素錠（腸溶性細粒を含む口腔内崩壊錠）
[申 請 区 分]	1・(4), (6) 新効能・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

平成 18 年 5 月 9 日

〔販 売 名〕 タケプロンカプセル 15、タケプロン OD 錠 15
〔一 般 名〕 ランソプラゾール
〔申 請 者〕 武田薬品工業株式会社
〔申請年月日〕 平成 16 年 9 月 29 日（製造承認事項一部変更承認申請）
〔特 記 事 項〕 なし
〔審 査 結 果〕

提出された資料から、非びらん性胃食道逆流症に対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、国内第Ⅲ相試験において、主要評価項目である「投与後 8 週間の胸やけの無症状日数の割合」で本剤群のプラセボ群に対する優越性が確認され、追加解析ではあるが、推奨投与期間である 4 週間においても同様にプラセボ群に対する優越性が確認された。また、有効例及び無効例の経時推移に対する解析の結果、投与 2 週時に本剤への薬剤反応性を確認し投与継続の可否を判断することが適当であることが示唆された。

安全性については、発現する有害事象とその頻度においてプラセボ群に比べ大きな差は認められず、既承認効能に対する安全性プロファイルとの間にも差は認められなかった。

なお、国内臨床試験の対象患者から除外されていた星原分類におけるグレード N の患者に対する本剤の有効性及び安全性の確認、並びに薬剤反応性を確認する期間を含めた投与期間の妥当性について、市販後に臨床試験を実施して確認すること、また、本剤投与終了後の経過について調査を実施し、臨床現場での使用状況を確認することが必要であると考ええる。

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・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

【効能・効果】

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、非びらん性胃食道逆流症、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助

（注：今回下線部追加変更。）

【用法・用量】

○非びらん性胃食道逆流症

通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 15mg 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。（注：今回追加分のみ記載。）

審査報告（１）

平成 18 年 4 月 11 日

I. 申請品目

- [販 売 名] タケプロンカプセル 15、タケプロン OD 錠 15
- [一 般 名] ランソプラゾール
- [申 請 者] 武田薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 16 年 9 月 29 日（製造承認事項一部変更承認申請）
- [申請時効能・効果] 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、食道炎を伴わない胃食道逆流症で色調変化が認められるもの、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助（今回下線部追加変更）
- [申請時用法・用量] ○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群の場合
通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30mg を 1 日 1 回経口投与する。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。
- 逆流性食道炎の場合
通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30mg 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 15mg を 1 日 1 回経口投与するが、効果不十分の場合は、1 日 1 回 30mg を経口投与することができる。
- 食道炎を伴わない胃食道逆流症で色調変化が認められるものの場合
通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 15mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、通常 6 週間までの投与とする。
- 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助の場合
通常、成人にはランソプラゾールとして 1 回 30mg、アモキシシリンとして 1 回 750mg（力価）及びクラリスロマイシンとして 1 回 200mg（力価）の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1 回 400mg（力価）1 日 2 回を上限とする。
（今回下線部追加変更）
- [特 記 事 項] なし

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

ランソプラゾール（以下、本薬）は、武田薬品工業株式会社において見出されたベンズイミダゾール化合物で、胃粘膜壁細胞における酸分泌機構の最終段階に位置する H^+ 、 K^+ -ATPase（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発揮する抗潰瘍剤である。本薬を主成分とする製剤は、1992年10月に「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」、2000年9月に「胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助」の適応を取得し、さらに同年12月に「再発・再燃を繰り返す逆流性食道炎に対する維持療法」に対する用量の追加を取得している。

胃食道逆流症は、食道内への酸逆流に基づく病態の総称であり、酸逆流により食道の粘膜傷害ないし酸逆流症状を呈する疾患である。食道粘膜の傷害の有無により食道炎を伴う胃食道逆流症と食道炎を伴わない胃食道逆流症に分類され、前者は逆流性食道炎と同義である。食道炎を伴わない胃食道逆流症の場合、一過性の下部食道括約筋 (LES) 弛緩、裂孔ヘルニア、胃排出遅延及び *H. pylori* 非感染等の胃食道逆流に係る複数の要因に加えて、食道粘膜の知覚過敏性や中枢神経系の感受性の亢進も関与していると考えられている。本疾患では食道粘膜の傷害は有していないものの、典型症状である胸やけ、呑酸による患者の生活の質 (QOL) の低下が問題とされており、これらの症状に対しては胃酸の逆流による寄与が大きいと考えられたことから、本薬の治療効果が期待されて開発が進められたもので、今般、「食道炎を伴わない胃食道逆流症で色調変化が認められるもの」の効能追加に係る製造承認事項一部変更承認申請が提出された。国内において、申請時点で当該疾患を効能とする治療薬はない。

海外においては、1998年3月に米国で症候性胃食道逆流症 (Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease : sGERD) について承認されており、本薬の経口剤は2006年3月現在、97カ国で承認され、94カ国で販売されている。

2. 品質に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された臨床試験成績の概略>

本申請にあたり、有効性および安全性の評価資料として、国内臨床薬理試験 (CPH-206) 及び国内第Ⅲ相臨床試験 (CCT-206) が提出された。また、参考資料として、海外臨床試験 (M96-519 及び M96-521) が提出された。

1)国内臨床薬理試験 (試験番号 CPH-206 : 5.3.4.2<20■年■月~20■年■月>)

観察期開始前3週間において週2日以上頻度で中等度以上の胸やけを繰り返し、内視鏡検査にてびらん又は潰瘍性食道炎を認めないが色調変化所見があり (Los Angeles 分類を一部改変した星原らによる分類 (星原, Mebio. 1999; 16: 46-51) でグレードMに相当)、原則1週間 (最大21日間) の観察期中にマーレッジ懸濁内服用1包 (1.2g) を1日3回、毎食後経口投与されたにもかかわらず、24時間食道内 pH モニタリング検査で、食道内 pH が4.0未満になる時間の割合 (以下、% time pH<4.0) が4.0%以上であり、胸やけが週2日以上頻度で認められる症候性胃食

道逆流症患者（目標症例数 20 例）（注：病態名については、審査の概略「1）本剤の治療対象となる疾患の呼称について」の項参照）を対象に、本薬の 24 時間食道内 pH モニタリング検査における % time pH<4.0 を比較する目的で、多施設共同無作為化二重盲検群間比較試験が国内 13 施設で実施された。治療期での用法・用量は、本薬のカプセル剤（以下、本剤）15mg 又は 30mg を 1 日 1 回朝食後に 8 週間経口投与することとされた。

総登録症例 39 例のうち、観察期で終了した 17 例を除く 22 例（各群 11 例）が二重盲検下の治療期に移行し、有効性及び安全性データ解析対象集団とされ、中止・脱落した 2 例（各群 1 例）を除く 20 例（各群 10 例）が薬理学データ解析対象集団とされた。

主要評価項目である薬理学データ解析対象集団における % time pH<4.0（平均値 ± SD）は、観察期終了時で 15mg 群 $16.2 \pm 12.9\%$ 及び 30mg 群 $9.6 \pm 4.0\%$ 、治療期 5～8 週時で 15mg 群 $1.6 \pm 1.4\%$ 及び 30mg 群 $1.3 \pm 2.7\%$ であり、変化量（治療期 5～8 週時－観察期終了時）は、15mg 群 $-14.7 \pm 12.5\%$ (95 %信頼区間 $[-23.6\%, -5.7\%]$) 及び 30mg 群 $-8.4 \pm 4.1\%$ ($[-11.3\%, -5.4\%]$) といずれも投与前と比較し有意な差を認めたが（対応のある t 検定：それぞれ $p=0.0048$ 、 $p=0.0001$ ）、投与群間では有意な差は認められなかった（対応のない t 検定： $p=0.1472$ ）。

副次評価項目である、①胸やけの無症状日数の割合（中央値）は、15mg 群 58.9% 及び 30mg 群 65.0%、②各日別胸やけの程度スコアの平均値（中央値）は、15mg 群 0.46 及び 30mg 群 0.45 であり、いずれも投与群間に有意差は認められなかった（Wilcoxon 順位和検定：それぞれ $p=0.6222$ 、 $p=0.8955$ ）。

安全性について、治療期の自他覚的随伴症状及び臨床検査値の異常変動を併合した有害事象の発現頻度は、15mg 群 36.4%（4/11 例）及び 30mg 群 18.2%（2/11 例）であった。そのうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、15mg 群にのみ 1 例（9.1%）で認められた（血中ビリルビン増加及び白血球数減少）。重篤な有害事象は 15 mg 群に発現した「虫垂炎」1 例のみで因果関係は否定された。有害事象の程度は、重篤な有害事象を除いていずれも「軽度」であり、「中等度」及び「高度」の有害事象は認められなかった。

以上より申請者は、本剤 15mg 及び 30mg の投与により、症候性胃食道逆流症患者の食道内への酸逆流を抑制し、また胸やけを緩解することに有効であり、安全性も特に問題はなく、臨床的に有用と考える旨を説明した。

2) 国内第Ⅲ相臨床試験（試験番号 CCT-206：5.3.5.1-1<20■■年■■月～20■■年■■月>）

観察期開始前 3 週間において週 2 日以上頻度で中等度以上の胸やけを繰り返す、内視鏡検査にてびらん又は潰瘍性食道炎を認めないが色調変化所見があり（星原分類グレード M に相当）、1 週間の観察期中にマーレージ懸濁内服用 1 包（1.2g）を 1 日 3 回、毎食後経口投与されたにもかかわらず、胸やけが週 2 日以上頻度で認められる症候性胃食道逆流症患者（目標症例数 180 例）

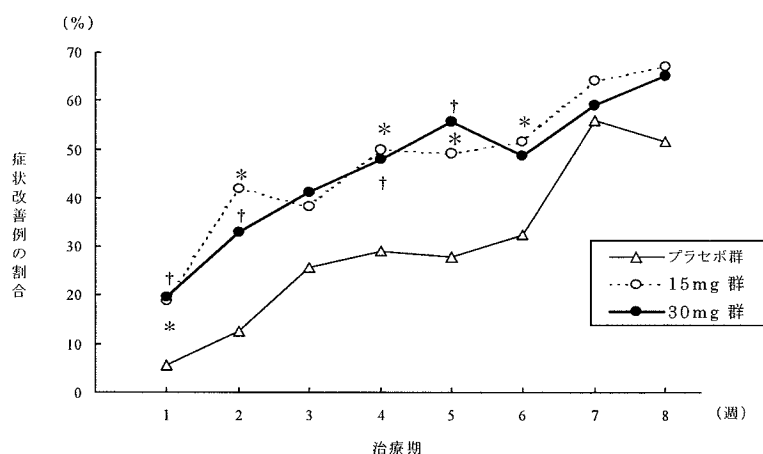
（注：病態名については、審査の概略「1）本剤の治療対象となる疾患の呼称について」の項参照）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検群間比較試験が国内 30 施設で実施された。治療期での用法・用量は、本剤 15mg 又は 30mg もしくはプラセボを 1 日 1 回朝食後に 8 週間経口投与とされた。

総登録症例 248 例のうち、観察期で終了した 28 例を除く 220 例（15mg 群 70 例、30mg 群 78 例、プラセボ群 72 例）が二重盲検下の治療期に移行し、安全性解析対象集団とされた。選択基準違反及び盲検性逸脱による 2 例を除く 218 例（15mg 群 69 例、30mg 群 77 例、プラセボ群 72

例) が FAS (Full Analysis Set)、さらに、服薬不良 2 例及び評価不能 1 例を除く 215 例 (15mg 群 68 例、30mg 群 76 例、プラセボ群 71 例) が PPS (Per Protocol Set) とされた。

有効性について、主要評価項目である FAS における治療期 8 週間の胸やけの無症状日数の割合 (中央値) は、15mg 群 76.8%、30mg 群 66.7% 及びプラセボ群 53.6% であり、投与群間差 (15mg 群－プラセボ群及び 30mg 群－プラセボ群) の点推定値と 95% 信頼区間は、それぞれ 20.7%、[4.4%, 34.0%] 及び 12.7%、[-4.5%, 27.7%] であった。プラセボ群と 15mg 群及び 30mg 群との比較において、本剤群とプラセボ群との間にいずれも有意差が認められた (片側 Shirley-Williams 検定: $p=0.0034$ (調整 p 値))。また、15mg 群と 30mg 群との対比較では有意な差は認められなかった (Wilcoxon 順位和検定: $p=0.7868$)。なお、PPS においても、FAS と同様の結果であった。

開封後に、FAS における 1 週間あたり 2 日以上 の頻度で胸やけがみられなかった被験者、すなわち 1 週ごとの症状改善例の割合について解析を行った結果、15mg 群及び 30mg 群は、プラセボ群に比べ速やかに症状を改善することが示された (図 1)。



(注; *: 15 mg 群 vs プラセボ群 (分割表 χ^2 検定: $p \leq 0.05$)、†: 30 mg 群 vs プラセボ群 (分割表 χ^2 検定: $p \leq 0.05$))

投与群	治療期							
	1 週	2 週	3 週	4 週	5 週	6 週	7 週	8 週
プラセボ群	5.6 (4/72)	12.5 (9/72)	25.7 (18/70)	29.0 (20/69)	27.9 (19/68)	32.4 (22/68)	55.9 (38/68)	51.5 (35/68)
15 mg 群	18.8 (13/69)	42.0 (29/69)	38.2 (26/68)	50.0 (33/66)	49.2 (32/65)	51.6 (33/64)	64.1 (41/64)	67.2 (43/64)
30 mg 群	19.5 (15/77)	32.9 (25/76)	41.1 (30/73)	47.9 (35/73)	55.6 (40/72)	48.6 (35/72)	59.2 (42/71)	65.2 (45/69)

数字は%、() 内は例数

<図 1 1 週ごとの症状改善例の割合 (FAS) >

安全性については、治療期の自他覚的随伴症状及び臨床検査値異常変動を併合した有害事象の発現頻度は、15mg 群 47.1% (33/70 例)、30mg 群 41.0% (32/78 例) 及びプラセボ群 30.6% (22/72 例) であり、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、15mg 群 8.6% (6/70 例)、30mg 群 10.3% (8/78 例) 及びプラセボ群 2.8% (2/72 例) と、いずれも投与群間に有意な差は認められなかった (片側 Cochran-Armitage 検定: それぞれ $p=0.1013$ 、 $p=0.0400$)。また、治験薬との因果関係が否定できない自他覚的随伴症状については、15mg 群 1.4% (1/70 例)、30mg 群 6.4%

(5/78 例) 及びプラセボ群 1.4% (1/72 例) であり、投与群間に有意な差は認められなかった (片側 Cochran-Armitage 検定: $p=0.0381$)。さらに、治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常変動についても、15mg 群 7.1% (5/70 例)、30mg 群 6.4% (5/78 例) 及びプラセボ群 1.4% (1/72 例) であり、投与群間に有意な差は認められなかった (片側 Cochran-Armitage 検定: $p=0.0827$)。

15mg 群、30mg 群及びプラセボ群のいずれかにおいて発現率が 3%以上であった有害事象 (自覚的随伴症状) は以下の通りであった。また、発現率が 3%以上の臨床検査値異常は、本剤群にのみ認められた血中トリグリセリド増加 (15mg 群 4.3% (3/70 例)、30mg 群 6.4% (5/78 例)) のみであった。

＜いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象＞

	15mg 群 (n=70)	30mg 群 (n=78)	プラセボ群 (n=72)
下痢 NOS	8.6% (6)	5.1% (4)	1.4% (1)
鼻咽頭炎	5.7% (4)	5.1% (4)	2.8% (2)
頭痛 NOS	5.7% (4)	2.6% (2)	0% (0)
咽喉頭疼痛	5.7% (4)	1.3% (1)	1.4% (1)
発熱	5.7% (4)	1.3% (1)	0% (0)
上気道の炎症	4.3% (3)	2.6% (2)	8.3% (6)
咳嗽	4.3% (3)	0% (0)	1.4% (1)
上腹部痛	1.4% (1)	5.1% (4)	5.6% (4)

重篤な有害事象は、30mg 群に「帯状疱疹」1 例が認められたが、因果関係は「関連なし」と判定された。有害事象の発現により治験薬の投与を中止した症例は、15 mg 群では 2 例 (「白血球数増加・リンパ球数減少・単球数増加・発熱・腹痛 NOS・下痢 NOS」及び「下痢 NOS・腹痛 NOS・嘔吐 NOS」)、30 mg 群では 2 例 (「帯状疱疹」及び「全身性そう痒症」) に認められたが、プラセボ群ではみられなかった。このうち、「下痢 NOS・腹痛 NOS・嘔吐 NOS」及び「全身性そう痒症」については、治験薬との因果関係が否定されなかった。

以上より申請者は、本剤 15mg 及び 30mg の投与により胸やけに対する有効性が認められ、安全性も特に問題はなく、本剤群間で有効性の差が認められないことから、臨床用量として本剤 15mg が症候性胃食道逆流症患者の治療に有用と考える旨を説明した。

＜機構における審査の概略＞

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

1) 本剤の治療対象となる疾患の呼称について

胃食道逆流症 (Gastroesophageal Reflux Disease : GERD) とは 1999 年 Genval Workshop Reoport において「食道内酸逆流によって起こる下部食道粘膜のびらんもしくは潰瘍、あるいは胸やけ・呑酸の定型的自覚症状のいずれか、もしくは両方があるもの」と定められ、内視鏡的に明らかに食道炎を有する患者はもちろん、胃食道逆流が原因であれば「胸やけ」等の症状のみで内視鏡的に食道炎を認めない症例も GERD の範疇に含まれる。今回の申請効能である「食道炎を伴わない胃食道逆流症」に該当するものとして、論文等では、「症候性胃食道逆流症 (Symptomatic GERD : sGERD)」、「非びらん性胃食道逆流症 (Non-Erosive Reflux Disease : NERD)」、「内視

鏡陰性胃食道逆流症（Endoscopic Negative Reflux Disease：ENRD）」などさまざまな名称で呼ばれていることから、機構は、対象疾患名の妥当性について申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。本疾患は、公的疾病分類である「ICD-10（International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems tenth revision）」及び「疾病、傷害及び死因分類」において「K21.9 食道炎を伴わない胃食道逆流症（Gastro-oesophageal reflux disease without oesophagitis）」とされていることから、効能・効果を「食道炎を伴わない胃食道逆流症」とした。

一方、本疾患に対する治療薬として各種 PPI が承認されている米国においては、添付文書において胃食道逆流症に関連する効能・効果は、薬剤によって記載名に若干の相違はあるものの、逆流性食道炎には「Erosive Esophagitis」、本疾患には「Symptomatic GERD」が用いられている。本邦においては本疾患に対する治療薬が承認されてないことから、ガイドラインが作成されておらず、学会及び専門医の中でも統一された呼称がない。今回、当該疾病の呼称について消化器専門家に意見聴取を行った結果、ICD-10 に記載されており申請効能としても採用した「食道炎を伴わない胃食道逆流症」は、一般臨床医において認知度が低く、認知度の高いのは海外でも用いられている「症候性胃食道逆流症（sGERD）」であり、本邦の医療現場で最も受け入れられ易い呼称として適切な表現であるとの意見であった。以上の状況を踏まえ、本疾患の効能・効果として表示する呼称は、医療現場において汎用されている最もわかり易い表現として、既承認の効能・効果である「逆流性食道炎」にも ICD-10 の「食道炎を伴う胃食道逆流症」とは異なる呼称が採用されていることから、今回「食道炎を伴わない胃食道逆流症」についても「逆流性食道炎」と同様、本邦の医療現場における認知度が高く、また国際的にも広く用いられている米国の効能・効果の和訳である「症候性胃食道逆流症」が最も妥当な呼称であると考える。

機構は、「症候性胃食道逆流症」には逆流性食道炎も含まれるおそれがあり、また、「内視鏡陰性胃食道逆流症」には色調変化（minimal change）を伴う星原分類のグレード M が含まれないおそれがあることから、本申請における対象疾患にこれらの表現は避けるべきであると考え（対象疾患の妥当性については「2）CCT-206 試験における患者選択の妥当性について」の項参照）。また、申請効能である「食道炎を伴わない胃食道逆流症」については、色調変化を食道炎ととらえるかどうかで議論が分かれる可能性があることから、「非びらん性胃食道逆流症」とすることが適当であると考えるが、最終的には専門協議の結果を踏まえて決定したいと考える。

2) CCT-206 試験における患者選択の妥当性について

CCT-206 試験の主要評価項目である投与 8 週間における胸やけの無症状日数の割合についてプラセボ群と本剤群との間に有意差が認められたものの、プラセボ群の有効率も 53.6%と半数を超えており、本剤群との差（中央値）は 13～23%程度しか認められていないこと、また、1 週ごとの症状改善例の割合の経時的推移（図 1 参照）では、いずれの群においても経時的な増加が認められ、7 週目以降ではプラセボ群と本剤群間に有意差が認められなくなっていることから、機構は、本剤により症状の改善が認められる患者は存在するとは推測するものの、被験者の中には本剤による治療を必要としない患者が相当数含まれていたのではないかと考える。一方で、申請者は、本疾患には食道内への酸逆流が大きな役割を果たしているものの、近年「食道粘膜の知覚過敏」や「中枢神経系の感受性の亢進」など他の要因の寄与が無視できないことが明らかになって

いると述べていることから、胃液 pH を上昇させるだけでは改善しない（すなわち本剤が無効な）胸やけ症状を示す患者も対象患者に含まれていた可能性が示唆される。このため、機構は、CCT-206 試験で設定された患者選択基準の妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。酸逆流による胸やけと酸逆流以外の要因の寄与が大きい胸やけの鑑別は重要であるが、「食道粘膜の知覚過敏」や「中枢神経系の感受性の亢進」など他の要因の影響を確認するための検査方法は確立していないことから、CCT-206 試験の計画においては次のように一般診療で実施可能な規定を設けることで、酸逆流の寄与がより高い患者を組み入れることとしており、対象患者選択は妥当であったと考える。

①内視鏡的評価

食道炎（Los Angeles 分類 A～D）を伴わない患者のうち、星原分類によるグレード N（内視鏡的に変化を認めない）に比べて星原分類によるグレード M（色調変化型）では病態形成において酸逆流の寄与がより高いと考えられていることを踏まえ、食道粘膜に病的な異常所見が認められる患者として、グレード M のみを対象とした。

②胸やけの程度及び頻度

Genval Workshop（Dent J, et al., Gut. 1999; 44: s1-16）における胃食道逆流症の定義に従って胸やけの頻度規定（1 週間に 2 日以上）を設けるとともに、胃食道逆流症の定型症状である「胸やけ」及びこれに次ぐ特徴的な定型症状である「呑酸」並びに「咽頭部違和感」のいずれかが中等度以上であることを規定した。胸やけの頻度及び程度を調査する期間として、過食等による一過性の胸やけ患者を除外し、慢性的に繰り返す胸やけを確認するために、観察期を含めた 4 週間を設定し、さらに制酸剤で奏効する軽症患者を除外した。

機構は、食道炎を伴わない胃食道逆流症の診断基準は国内では未だ確立したものがないことから国際的なコンセンサスに基づいて頻度基準を設定し、内視鏡的評価基準や胸やけ以外にも酸逆流症状の程度を総合的に捉える症状の程度の基準を設定した経緯については理解するものの、CCT-206 試験の結果から、被験者の中には本剤による治療を必要としない患者が相当数含まれていたことは否定できないものと考えられ、適用患者を限定せずに本剤を承認した場合、本剤の投与が不要な患者にも本剤が投与されてしまう可能性があることから、適応患者を明確にする必要があると考える。本疾患は症候群であり、潰瘍等の器質的症状を伴わないことから、症状の原因を特定することは困難であるが、臨床試験成績を詳細に解析して、国内における適切な対象患者の選別方法について検討する必要があると考える（「4）本剤による治療対象の選別について」の項参照）。

3)有効性について

(1)食事療法等の影響について

機構は、CCT-206 試験のプラセボ群の有効性が高い原因として食事療法等の生活指導が影響している可能性があるとして申請者が説明していることについて、本剤による治療が対症療法であることから、まずは生活指導を行った上で改善が見られない症例に限定して本剤による治療を検討すべきであると考えことから、本疾患に対する食事療法・生活指導の位置づけと、臨床試験においてこれらの影響をどのように評価したのか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。「食道炎を伴わない胃食道逆流症」患者は、胸やけ等の酸逆

流症状により、①食後に発現する症状により食事を楽しむことができない、②アルコール、カフェイン及びタバコ等の嗜好品を摂取できない、③腹圧上昇時の酸逆流症状の出現を気にすることで作業に集中することができない、④就寝時に起こる free reflux のため、夜間に覚醒してしまい十分な睡眠をとることができない、等の日常生活の制限が生じる。そのため、本疾患の治療目標は、これら日常生活に制限を強いる胸やけ等の酸逆流症状を早期に取り除くことにあると考える。臨床現場では、これら胸やけ等の酸逆流症状を改善するために、食事指導・生活指導（食事療法等）と薬物療法が並行して行われ、治療抵抗性の場合等に外科的治療が行われている。食事指導・生活指導としては、酸逆流症状を誘発・増悪させる食事及び生活行動を回避する指導が行われており、具体的には、食事の制限（高脂肪食、大食の禁止）、アルコール、カフェイン及びタバコ等の嗜好品の禁止、前屈などの腹圧を上昇させるような作業や腹部を圧迫する服装の禁止、就寝時の体位改善などの指導が行われている。しかし、これらの効果については一定の見解が得られていないものもあり、さらに、効果発現にはある程度の期間を要すると考えられる。

CCT-206 試験における食事療法等の影響については、酸逆流症状を発症・増悪させると考えられる食事は多岐にわたり、食事の詳細な情報を正確に調査し定量的に評価することは困難であること、腹圧に影響する作業等についても同様の理由から、CCT-206 試験において食事療法等の具体的内容を規定しておらず評価はできなかった。なお、「年齢」、「身長及び体重 (BMI : body mass index)」、「習慣の有無（喫煙、アルコール摂取及びカフェイン摂取）」、「裂孔ヘルニア所見」及び「*H. pylori* 非感染」等の増悪因子に関連する患者背景を調査した結果、年齢と BMI において「高齢者の層」及び「BMI の高い層」で、は無症状日数の割合が高くなること及び用量群間の差が大きくなることが示唆されたものの、増悪因子による層別集計全体では用量群間の明らかな差は見られず、プラセボ群に対して効果が安定していたことから、これらの増悪因子は薬剤効果に大きな影響を及ぼしていないことが示唆された。

CCT-206 試験において食事療法等の規定は行わなかったものの、臨床現場と同様に本試験においても食事療法等は、基礎治療として実施されたと考えられることから、食事療法等の総合的な効果をみるためにプラセボ群における症状持続改善例について追加解析を行ったところ、「週単位の症状持続改善例の割合」は、本剤 15mg 及び 30mg 群では治療期 6 週時で 40%を超え、7 週時で 57.8%及び 53.5%となり、さらに 8 週時では 67.2%及び 65.2%に達したのに対し、プラセボ群では、治療期 6 週時で 25.0%であり、8 週時でも 51.5%に留まっていた。この結果よりことから、プラセボ群でも時間をかければ一定の改善が認められることが示唆されたが、臨床現場で求められていることは患者の苦痛を早期に取り除くことであると考えことから、食事療法等により 6～8 週後に改善が見られる患者においても、本剤の治療によってより早期に胸やけ等の苦痛が軽減されるのであれば、それは患者にとって福音であると考え。

機構は、食事療法等の生活指導により症状が改善する患者については、本来、薬物療法によらず食事指導・生活指導で治療することが望ましいと考えるが、胸やけ症状が強い場合には、まず症状の沈静化を図るために食事指導・生活指導とともに本剤による治療を行うことは臨床上当たであると考え。CCT-206 試験における早期の改善率はプラセボ群に比べて高いものの、7～8 週時での 1 週ごとの症状改善率ではプラセボ群と本剤群との間に有意差が認められなかったことを考慮すると、適切な治療期間が設定されるのであれば、本剤の治療意義及び有効性は認められると考え、回答を了承した（治療期間の妥当性については、「5)用法・用量について」の項参照）。