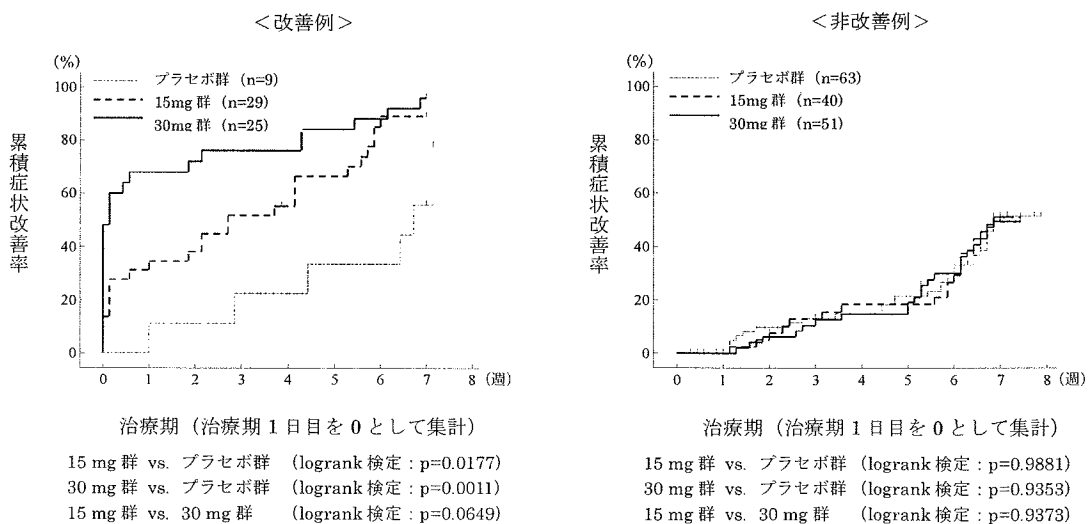


(2)酸逆流以外の要因による胸やけ症状を呈する患者の影響について

機構は、CCT-206 試験には本剤が奏効しない胸やけ症状を呈する患者が多く含まれていた可能性があることから、このような患者を含めた患者集団を対象として有効性の評価を行うことの妥当性について申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は以下のように回答した。CCT-206 試験においては、内視鏡所見及び胸やけ症状に基づいて患者の絞り込みを行ったものの（「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）、知覚過敏等の酸逆流以外の要因の機序が明らかになっていない現状において、その寄与度を患者背景情報から推定することは困難と考える。一方、外国の臨床現場ではプロトンポンプ阻害剤（以下、PPI）等の酸分泌抑制剤の投与に対する反応性（胸やけ症状の改善傾向の有無）を早期に見極めて、酸逆流以外の要因の寄与割合を予測すること（以下、PPI テスト）が行われており、治療早期に本剤投与による反応性を見極めることにより本剤による治療を必要としない患者を投与対象から除外することが可能と考える。具体的には、本剤投与 2 週後の胸やけ症状に改善が認められる患者を「改善例」、改善が認められない患者を「非改善例」と判別することにより、本剤の適正使用が確保されると考える。このような診断方法は、①簡便であること、②非侵襲的であることから、実医療現場に合致した方法であると考える。

CCT-206 試験について、病態定義である「1 週間あたり 2 日以上頻度の胸やけ」をもとに、当該週における「1 週間あたり 0 又は 1 日の頻度の胸やけ」の患者を本剤の「改善例」、「1 週間あたり 2 日以上頻度の胸やけ」の患者を本剤の「非改善例」と定義し、累積症状改善率に対する「改善例」、「非改善例」別の解析を行った結果、図 2 に示すとおり、「改善例」ではプラセボ群に対して 15mg 群と 30mg 群がより高く推移した (logrank 検定:それぞれ $p=0.0177$, $p=0.0011$) (図 2 左)。一方、「非改善例」では 15mg 群、30mg 群及びプラセボ群ともに治療期 5 週間後まで 20%程度で推移し、その後治療期 8 週時においても 50%程度に留まり、「改善例」における累積症状改善率に比べて低値を推移した (図 2 右)。



< 図 2 累積症状改善率 (Kaplan-Meier 法) [追加解析] >

以上、胸やけの症状改善の持続率について追加解析を行った結果、本剤 15mg 及び 30mg 群はプラセボ群に比べて早期に胸やけ症状を改善することが示された。なお、症状改善の持続性を考慮した有効性評価指標は、主要評価項目である患者日誌に基づく「胸やけ」の消失に関する指標であり、CCT-206 試験の主要評価項目である「胸やけの無症状日数の割合」と本質的に同様の意味を有する指標と考える。

機構は、CCT-206 試験においては、酸逆流以外の要因による胸やけ症状を呈する患者が十分に排除できていなかったために、本剤の有効性が不明確になっていたものの、「非改善例」を含めた全患者集団においてプラセボ群に対する優越性が示されたことに加え、「改善例」及び「非改善例」を層別して解析することにより、本剤の有効性をより明確にできることが示唆されたことから、適切に治療対象を選別することにより本剤の有効性は期待できるものと考え、回答を了承した（「4）本剤による治療対象の選別について」の項参照）。

4) 本剤による治療対象の選別について

(1) 本剤への反応性による選別（PPI テスト）について

機構は、胸やけ症状に対する酸逆流以外の要因の寄与割合を評価する方法が現時点で存在しないために PPI テストを行って適正使用を確保するとの申請者の回答（「3）有効性について（2）酸逆流以外の要因による胸やけ症状を呈する患者の影響について」の項参照）において、PPI テストの期間を 2 週間とした妥当性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本疾患の定義である「1 週間あたり 2 日以上胸やけ」を基準に投与時点の「1 週間あたり 0 又は 1 日の胸やけ」を改善と定義し、1～5 週時改善例を基準（100%）とし、1～8 週時まで改善が持続する症例の割合を 1 週ごとに算出した（表 1）。判定時期を 2 週とした場合には、15mg 群及び 30mg 群では 6 週まで徐々に減少するものの、8 週時まで比較的高い値を保ち、その後 8 週時までほぼ同様の値で推移した。プラセボ群では改善の持続率は低く、2 週時で改善した症例は急激に減少し 5 週時には 0～11%程度まで低下し、その後 8 週時まで同様の値で推移した。

以上、2 週時点での改善例における持続改善率は 3 週以降の改善例の場合と比較して本剤群とプラセボ群の分離がより明らかなことから、判定時期として 2 週時に行うことが適当であると考えられる。なお、判定時期を 1 週とした場合にも 2 週時点の判定と同様の傾向が認められるが、2 週時以降に比べて改善例の症例数が少ないことから十分な評価は困難であると考えられる。

<表 1 治療期 1~5 週時における 1 週ごとの症状改善例の持続改善率の推移>

投与群	治療期							
	1 週	2 週	3 週	4 週	5 週	6 週	7 週	8 週
1 週時改善例								
プラセボ群	100% (4/4)	75.0% (3/4)	50.0% (2/4)	33.3% (1/3)	0.0% (0/3)	0.0% (0/3)	0.0% (0/3)	0.0% (0/3)
15mg 群	100% (13/13)	100% (13/13)	75.0% (9/12)	58.3% (7/12)	50.0% (6/12)	45.5% (5/11)	45.5% (5/11)	36.4% (4/11)
30mg 群	100% (15/15)	86.7% (13/15)	80.0% (12/15)	80.0% (12/15)	80.0% (12/15)	80.0% (12/15)	80.0% (12/15)	80.0% (12/15)
2 週時改善例								
プラセボ群	—	100% (9/9)	55.6% (5/9)	22.2% (2/9)	11.1% (1/9)	11.1% (1/9)	11.1% (1/9)	11.1% (1/9)
15mg 群	—	100% (29/29)	71.4% (20/28)	60.7% (17/28)	50.0% (14/28)	44.4% (12/27)	44.4% (12/27)	40.7% (11/27)
30mg 群	—	100% (25/25)	88.0% (22/25)	84.0% (21/25)	76.0% (19/25)	72.0% (18/25)	70.8% (17/24)	70.8% (17/24)
3 週時改善例								
プラセボ群	—	—	100% (18/18)	58.8% (10/17)	50.0% (8/16)	50.0% (8/16)	50.0% (8/16)	50.0% (8/16)
15mg 群	—	—	100% (26/26)	84.6% (22/26)	73.1% (19/26)	68.0% (17/25)	68.0% (17/25)	64.0% (16/25)
30mg 群	—	—	100% (30/30)	86.7% (26/30)	76.7% (23/30)	73.3% (22/30)	72.4% (21/29)	72.4% (21/29)
4 週時改善例								
プラセボ群	—	—	—	100% (20/20)	60.0% (12/20)	50.0% (10/20)	50.0% (10/20)	50.0% (10/20)
15mg 群	—	—	—	100% (33/33)	84.8% (28/33)	75.0% (24/32)	75.0% (24/32)	68.8% (22/32)
30mg 群	—	—	—	100% (35/35)	82.9% (29/35)	77.1% (27/35)	76.5% (26/34)	78.8% (26/33)
5 週時改善例								
プラセボ群	—	—	—	—	100% (19/19)	68.4% (13/19)	68.4% (13/19)	63.2% (12/19)
15mg 群	—	—	—	—	100% (32/32)	81.3% (26/32)	81.3% (26/32)	75.0% (24/32)
30mg 群	—	—	—	—	100% (40/40)	75.0% (30/40)	69.2% (27/39)	69.2% (27/39)

機構は、食道内への一過性の酸逆流は健康人でも日常的に起きている現象であり、病的な酸逆流の有無を判断するには、厳密には食道内 pH モニタリング等を実施する必要があると考えられるが、煩雑さ及び侵襲性の高さ等を考慮すると、胸やけを示すすべての患者に食道内 pH モニタリング等を実施してから診断することは、現実的ではないと考える。

CCT-206 試験の解析結果から、本剤群の 1 及び 2 週時点における改善例ではその後の改善率が高く維持されており、また、改善の有無を評価する時期として、投与後 1 又は 2 週時点で評価した場合、3~5 週時点と比較して本剤群とプラセボ群の持続率の差が大きくなることが示唆されていることから、改善の持続の観点からは 1 週及び 2 週の選択が可能であると考えられる。しかし、1 週時点の改善例は 2 週時点以降の改善例に比べて著しく少ないため、本剤の効果が十分に発揮されていない可能性もあり、PPI テストを実施する時期として投与後 2 週目とするという回答は妥当であると機構は判断し、回答を了承した。

以上より、機構は、問診による胸やけの発現状況の確認と併せて、本剤投与 2 週時に本剤に対する「改善例」と「非改善例」を見極めることについて、添付文書の「使用上の注意」に以下の記載（下線部）を追記することが適切と判断した。

<使用上の注意>

2.重要な基本的注意

(4)食道炎を伴わない胃食道逆流症の治療については、投与開始 2 週後を目安として効果を確認し、症状の改善傾向が認められない場合には、酸逆流以外の原因が考えられるため他の適切な治療への変更を考慮すること。

なお、当該解析について、CCT-206 試験の追加解析として実施されたものであることから、本剤による治療期間等とともに市販後に臨床試験を実施してその妥当性について確認すべきと考える。なお、市販後臨床試験の具体的な内容については「4)本剤による治療対象の選別について (3)内視鏡検査所見による対象患者の選別について」及び「5)用法・用量について」の項と合わせて専門協議の結果を踏まえて、最終的に結論することとする。

(2)食道内酸逆流のリスク因子による選別について

機構は、PPI テストを行って本剤の治療対象を選別する方法に一定の効果は認めるものの、胃食道逆流症が疑われる患者すべてにまず本剤が投与されることとなることから、それ以前にも酸逆流以外の寄与が大きい患者を除外する方法はないか、申請者に考察するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。酸逆流以外の要因の寄与度が大きい患者を治療対象から除外する方法については、調査を行ったが適切な方法を見出すことはできなかった。そこで、酸逆流に基づく胃食道逆流症の発症に関与するリスク因子について調査を行い、リスク因子を有さない患者を除外することにより、酸逆流以外の要因の寄与度が大きい患者を除外できる可能性について検討し、CCT-206 試験の解析を行った。

胃食道逆流症に関する総説 4 報及び 2002 年以降の PubMed に登録されている文献(検索条件: risk factor, GERD : 265 報)のレビューを行なった結果、食道内酸逆流のリスク因子としては「年齢 (5 報)」、「体重 (10 報)」及び「裂孔ヘルニア (5 報)」が適当であると判断したことから、CCT-206 試験で、「年齢が 40 歳以上、BMI が 25 以上、裂孔ヘルニア所見あり」のいずれか 1 つ以上のリスク因子を有する (高リスク) 患者数を検討したところ、15mg 群 71.0% (49/69 例)、30mg 群 76.6% (59/77 例) 及びプラセボ群 66.7% (48/72 例) と被験者全体の約 7 割を占めていた。8 週間の胸やけの無症状日数の割合 (中央値) において、上記 3 種の食道内酸逆流のリスク因子を 1 つも有しない低リスク患者における無症状日数の割合 (中央値) は、15mg 群 48.2%、30mg 群 52.7%及びプラセボ群 58.1%と、有意差は認められなかったが、高リスク患者においては、15mg 群 81.1%、30mg 群 75.0%及びプラセボ群 51.8%と、プラセボ群と本剤群との間に有意差が認められた (片側 Shirley-Williams 検定: $p=0.0002$ (調整 p 値))。

これらのリスク因子については文献にも示され、CCT-206 試験結果からも患者選択に利用することは有益であることが示唆されたものの、これらのリスク因子を有さない患者であっても治療が必要な場合があり、当該情報のみで患者を選別することは一般診療に合致しないとの見解を消化器専門医より得ていることを考慮し、リスク因子の情報を参考として情報提供することとし、添付文書の「使用上の注意」に記載することが適切と判断した。

<使用上の注意>

9.その他の注意

(6)食道炎を伴わない胃食道逆流症の治療において、食道内酸逆流の高リスクである中高齢者、肥満者、裂孔ヘルニア所見ありのいずれにも該当しない場合には本剤の治療効果が得られにくいことが臨床試験により示されている。

機構は、現時点では本剤投与前に本剤による治療が必要な患者を明確にできる実用的な手段がないことから、リスク因子で対象患者を的確に選別できるのであれば、対象患者の選別基準として有用であると考え、**「年齢が 40 歳以上、BMI が 25 以上、裂孔ヘルニア所見あり」**のリスク因子が 1 つも該当しないことをもって治療対象の是非を決定するには情報が不足していると考え、現時点では、添付文書の使用上の注意における記載により、診療の際の参考に資することが適当であると判断し、回答を了承した。

(3)内視鏡所見による対象患者の選別について

機構は、本疾患は器質的疾患ではなく症候群であることから、その診断に際し本疾患を確認するためというより、食道がんや逆流性食道炎等の他の疾患ではないことを確認する除外診断のために内視鏡検査を実施する必要があると考える。

国内臨床試験（CCT-206 試験、CPH-206 試験）において内視鏡検査により食道炎は認められないものの色調変化は認められる星原分類のグレード M（以下、グレード M）を対象患者としたことについては、単に胸やけや吞酸だけの不定愁訴のみを診断根拠とするのではなく、微細な変化であっても食道に色調変化等の胃酸逆流の痕跡を認めた患者を酸逆流の寄与が多い患者と判断して選択したという意味で合理性があると考え。また、CCT-206 試験では、グレード M の患者に限定しており、星原分類のグレード N（以下、グレード N）に対する有効性及び安全性は確認されていないことから、グレード M のみを適用範囲とするのが論理的であると考え。しかし、グレード M とグレード N は明確な粘膜傷害を有していないことから、ともに逆流性食道炎と区別される病態であること、現在の臨床現場で M と N の区別がされていないと考えられること、また、粘膜色調の変化による評価であるため、評価者間に判断基準のばらつきが生じ医療現場において統一的な診断は困難であると予想されることから、酸逆流の痕跡を唯一の拠り所として適用範囲をグレード M に限定した場合、臨床現場の混乱を惹起するおそれがあると考え。さらに、本疾患は患者の自覚症状が主な診断根拠となることから、病的酸逆流の有無を粘膜の色調変化により判別するよりは、むしろ、本剤に対する反応性及びリスク因子の観点から、投与対象を選別する方が適しているのではないかと考える。

これに対し申請者は、CCT-206 試験計画時及び申請時には、内視鏡検査による色調変化を酸逆流による胸やけを特定する手段としていたが、臨床現場では色調変化が認められなくても日々の胸やけに苦しむ患者が数多く存在し、内視鏡所見による色調変化が認められる患者を治療対象と認めた場合にはこれらの患者の治療ができなくなることが懸念されること、海外においては色調変化を問わず「食道炎を伴わない胃食道逆流症」患者に対して PPI の効果が認められていることから、酸逆流による胸やけ患者を選択することができれば、グレード N の患者に対しても本剤の有効性は期待できると考える、と説明した。

機構は、国内臨床試験（CCT-206 試験、CPH-206 試験）がグレード M の患者に限定して実施され、グレード N の患者については有効性及び安全性は確認されていないものの、海外での使用実態及びグレード M とグレード N の識別の困難さを考慮すると、グレード N の患者がグレード M の患者に比して有効性及び安全性において著しく劣る可能性は低いと考え、グレード N についての有効性及び安全性については今後早急に臨床試験を実施して確認することを前提に、グレー

ド N についても胸やけなどの臨床症状があればグレード M とほぼ同様な集団であると推定し治療対象に含めることは可能と判断した。

5)用法・用量について

(1)投与期間について

機構は、CCT-206 試験における主要評価項目の評価時期を 8 週としていながら、申請用法・用量では 6 週間を推奨投与期間としていることから、投与期間の設定の経緯及び妥当性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。CCT-206 試験は「食道炎を伴わない胃食道逆流症」を対象とした国内で最初の臨床試験であったことから、投与量・投与期間の設定は、米国において本剤の「Symptomatic GERD」の効能追加の際に実施した臨床試験を参考に設定した。その結果、主要評価項目において本剤の有効性が検証されたことから、「1 日 1 回 15mg、8 週間」を用法・用量として申請することを検討したが、機構における対面助言（申請前相談）において、症状の経時的推移において 7 週目以降プラセボ群と本剤群の差が小さく、投与期間の設定に疑問があるとの指摘を受けたことから、投与期間について再考した。「1 週毎の症状改善例の割合」（図 1 参照）で、7 週時と 8 週時の最後の 2 週間は本剤群とプラセボ群との差が小さく、本剤群とプラセボ群との間に有意な差が認められなかった原因を検討した結果、6 週時に比べて 7 及び 8 週時ではプラセボ群の症状改善例の割合がそれぞれ 23.5%及び 19.1%上昇しており、上昇した理由としては、6 週時以降になって食事指導等の効果がようやく発揮された症例が多かった可能性が考えられ、本剤群では 6 週時で既に 50%程度の症状改善がみられていたのに対し、プラセボ群では 32.4%とより低値に留まっていたことが、治療期 7 及び 8 週時にプラセボ群のみ食事指導等の効果が大きく現れたこととして考えられる。したがって、本剤群の有効性に寄与する度合いがより大きいと考えられる治療期 0～6 週時に着目し、追加解析として、治療期 0～6 週時の「6 週間の胸やけの無症状日数の割合」を検討したところ（FAS；中央値）、15mg 群 71.4%、30mg 群 59.5%及びプラセボ群 48.8%であり、群間差（15mg 群－プラセボ群、30mg 群－プラセボ群及び 30mg 群－15mg 群）は、それぞれ 22.6%、10.7%及び－11.9%であった。また、本剤群とプラセボ群との間に有意差が認められ（片側 Shirley-Williams 検定： $p=0.0036$ （調整 p 値））、30mg 群と 15mg 群間では有意な差は認められず（Wilcoxon 順位和検定：両側 $p=0.7746$ ）、「8 週間の胸やけの無症状日数の割合」と同様の結果であった。また、追加解析として実施した症状改善の持続性を考慮した「週単位の症状持続改善例の割合」及び「Kaplan-Meier 法による累積症状改善率」の推移では、治療期 4 週時までは 30mg 群が 15mg 群を上回り、6 週時まで 30mg 群が高い傾向を示すが、6 週時以降は 30mg 群と 15mg 群は同程度の効果であった。また、全体を通じて本剤群はプラセボ群に比べて、6 週時まで明らかに高い値で推移しており、一部を除き 6 週時まで統計学的有意な差が認められていること、30mg 群及び 15mg 群とも 7 週時以降はプラセボ群との有意な差が認められなかったことから、本剤の推奨投与期間として 6 週間が適切であると考えた。

機構は、当初予定していた投与期間である 8 週では生活指導等の効果によりプラセボ群の有効率が高くなるために本剤群との差が小さくなってしまい、本剤で治療する臨床的意義が薄れると考えられることから、申請者が本剤による治療効果を最大限引き出せるよう投与期間を見直したことは適切な対応であると考えるが、投与期間として 6 週が適切とするには説明が不十分である

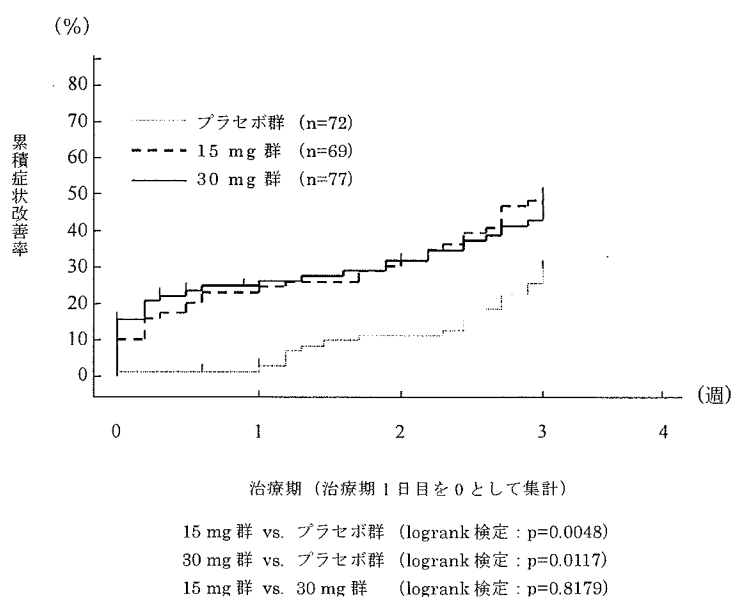
と考え、本剤の臨床的位置づけも加味して投与期間の見直しを行うよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。米国における本剤の承認投与期間は 8 週間であるが、他の PPI の承認投与期間は 4 週間であり、米国における PPI の投与期間としては 4~8 週間が一般的であると考えられる。本剤が漫然と投与されることなく、臨床現場において適切に使用されるためにも、早期症状改善の観点から本剤の投与期間を 4 週間とする妥当性について検討した。CCT-206 試験の日誌データをもとに、「4 週間の胸やけ無症状日数の割合」について追加解析を実施したところ (FAS ; 中央値)、15mg 群 67.9%、30mg 群 53.6%及びプラセボ群 42.9%であり、本剤群とプラセボ群との間に有意差が認められ (片側 Shirley-Williams 検定 : $p=0.0037$) (表 2)、8 週間及び 6 週間の無症状日数の割合と同様な傾向が認められた。さらに、症状の持続改善については、4 週間での「累積症状改善率 (Kaplan-Meier 法)」において、15mg 群及び 30mg 群ともにプラセボ群との間に有意差が認められた (logrank 検定 : それぞれ $p=0.0048$ 、 $p=0.0117$) (図 3)。以上より、本疾患の治療として重要な点の一つである早期症状改善の観点からも、4 週間でも十分な治療効果が得られると考えられた。

<表 2 FAS における 4 週間の胸やけの無症状日数の割合 [追加解析] >

投与群	例数	中央値	第 1 四分位	第 3 四分位	平均値±標準偏差
プラセボ群	72	42.90	10.70	71.40	40.82±29.290
15 mg 群	69	67.90	21.40	85.70	55.93±34.068
30 mg 群	77	53.60	20.00	85.70	52.49±34.022

投与群 (群間差)	中央値	片側 Shirley-Williams 検定	2 標本 Wilcoxon 検定
15 mg 群-プラセボ群	25.00	$p=0.0037$ (調整 p 値)	—
30 mg 群-プラセボ群	10.70	$p=0.0037$ (調整 p 値)	—
30 mg 群-15 mg 群	-14.30	—	$p=0.6646$



<図 3 治療期間を 4 週間とした場合の累積症状改善率-Kaplan-Meier 法 [追加解析] >

機構は、追加解析で4週時点においても CCT-206 試験の主要評価項目と同じ「無症状日数の割合」をはじめ累積症状改善率において本剤群とプラセボ群との間に有意差が認められていること、また自然治癒が期待できる本疾患に対する治療意義が早期の症状改善であることに鑑み、患者選別期間(PPIテスト期間)も含めた治療期間を4週間とすることは否定するものではないと考え、市販後に臨床試験で確認することを前提に回答を了承した。なお、市販後臨床試験の具体的な内容については「4)本剤による治療対象の選別について」の項と合わせて専門協議の結果を踏まえて、最終的に結論することとする。

(2)用量設定の妥当性について

機構は、本申請に関する用量設定に関し、①逆流性食道炎との病態の類似性から用量設定を行ったことの妥当性について、②至適用量を15mgと判断した根拠について、それぞれ申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

①CCT-206 試験における用量設定の根拠について

「食道炎を伴わない胃食道逆流症」の経過において、治癒するものなのか、再発を繰り返すものなのか、逆流性食道炎等のより重篤な疾患に進展するものなのか等について大規模な疫学調査は行われていない。海外の「食道炎を伴わない胃食道逆流症」患者を調査対象とした結果では、「食道炎を伴わない胃食道逆流症」患者には、治癒するものが多いが、一部は再発を繰り返して次第に悪化して「逆流性食道炎」や「Barrett 食道」に至るとされている(久恒等, 消化器の臨床, 1999; 2: 133-139)。「食道炎を伴わない胃食道逆流症」の発症は、食道内への酸逆流のみならず食道粘膜の知覚過敏や心理的要因等の諸因子の寄与が無視できないことが、近年明らかになり、逆流性食道炎に比べて食道粘膜の傷害の程度は少なく、酸逆流以外の因子の影響が大きいことが推測される。しかし、「食道炎を伴わない胃食道逆流症」と「逆流性食道炎」は、いずれも食道内への酸逆流による胃酸曝露時間が大きな役割を果たしているという点で、その発症機序において共通する部分が大いと考えられる。以上のことから、「逆流性食道炎」に対する治療の承認用量である30mg/日を本疾患についても有効性が十分期待できる用量として設定し、粘膜傷害の程度において「逆流性食道炎」とは異なり明らかな粘膜傷害がみられないという点で、より軽症と位置付けられることから、30mg/日の半量である15mg/日を選択し、プラセボ群との比較で本剤の臨床用量を設定することが可能と考えた。

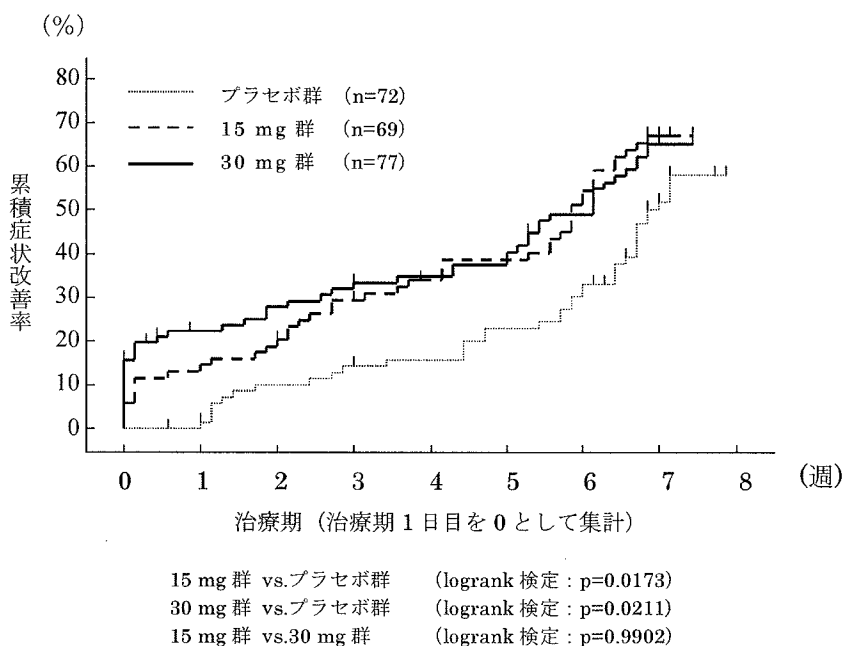
②至適用量を15mgと判断した根拠について

CCT-206 試験の主要評価項目である「8週間における胸やけの無症状日数の割合」の分布に正規性が仮定できなかったため、Shirley-Williams 検定及び Wilcoxon 順位和検定を用いた分布の相対的な位置関係の結果から、15mg 群を臨床用量の候補とした。

また、各日の胸やけの有無という評価項目について他の観点からも用量反応パターンを検討することは有用であると考え、胸やけ症状改善の持続性に着目し、「週単位の症状持続改善例の割合」に基づく追加解析を行った。その結果、15mg 群及び30mg 群は治療期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%に達したこと、「治療期間を8週間とした場合の Kaplan-Meier 法による累積症状改善率」(図4)では、15mg 群及び30mg 群はともにプラセボ群との間に有意な差が認められ(logrank 検定:それぞれ $p=0.0173$ 、 $p=0.0211$)、本剤両群間に有意な差は認められなかったが(logrank 検定: $p=0.9902$)、治療期4

週時までは、30mg 群 > 15mg 群、治療期 4 から 6 週時までは 30mg 群 \geq 15mg 群、治療期 6 週時以降は 30mg 群 \approx 15mg 群で症状改善がみられた。さらに、投与期間を 4 週間と設定したことに伴い、「4 週間の胸やけ無症状日数の割合」について検討したところ、本剤群とプラセボ群の間に有意差が認められ、本剤両群間に有意な差は認められなかった（表 2 参照）。また、症状の持続改善については、治療期間を 4 週間とした場合の「累積症状改善率（Kaplan-Meier 法）」において本剤群とプラセボ群の間に有意差が認められ、本剤用量群間に差は認められなかった（図 3 参照）。

以上より、「胸やけ無症状日数の割合」及び「累積症状改善率」のいずれの指標においても 30mg 群と 15mg 群間に有意な差は認められず、本剤 15mg で十分な有効性を示すと考え、最終的な推奨用法・用量である投与期間 4 週、PPI テスト 2 週とした場合について解析したところ、表 5 及び図 5 のとおり、15mg 群及び 30mg 群はプラセボ群に対して有意な差が認められ、非改善例に比べて安定した改善が認められた。



< 図 4 治療期間を 8 週間とした場合の累積症状改善率—Kaplan-Meier 法〔追加解析〕 >

<表5 改善・非改善別 4週間無症状日数の割合〔追加解析〕>

<改善例>

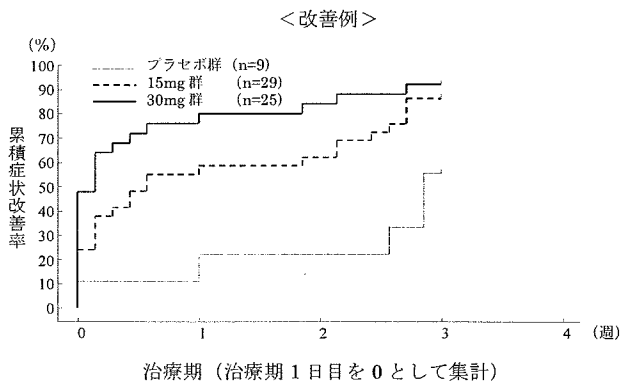
投与群	例数	中央値	第1四分位	第3四分位	平均値±標準偏差
プラセボ群	9	78.60	71.40	78.60	76.99±8.409
15 mg 群	29	89.30	78.60	92.90	86.09±9.608
30 mg 群	25	89.30	85.70	96.40	90.57±8.366

投与群 (群間差)	中央値	片側 Shirley-Williams 検定	2 標本 Wilcoxon 検定
15 mg 群-プラセボ群	10.70	p=0.0094 (調整 p 値)	—
30 mg 群-プラセボ群	10.70	p=0.0004 (調整 p 値)	—
30 mg 群-15 mg 群	0.00	—	p=0.0832

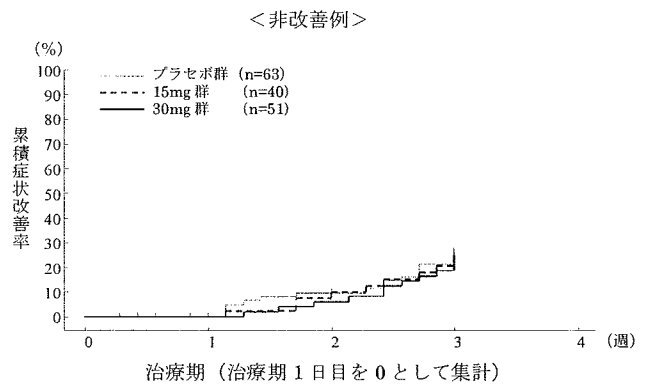
<非改善例>

投与群	例数	中央値	第1四分位	第3四分位	平均値±標準偏差
プラセボ群	63	35.70	7.10	60.70	35.65±27.499
15 mg 群	40	30.35	5.35	57.10	34.07±28.125
30 mg 群	51	32.10	10.70	53.60	34.02±25.511

投与群 (群間差)	中央値	片側 Shirley-Williams 検定	2 標本 Wilcoxon 検定
15 mg 群-プラセボ群	-5.35	—	—
30 mg 群-プラセボ群	-3.60	p=0.6494 (調整 p 値)	—
30 mg 群-15 mg 群	1.75	—	p=0.9011



15 mg 群 vs. プラセボ群 (logrank 検定 : p=0.0234)
 30 mg 群 vs. プラセボ群 (logrank 検定 : p=0.0023)
 15 mg 群 vs. 30 mg 群 (logrank 検定 : p=0.0916)



15 mg 群 vs. プラセボ群 (logrank 検定 : p=0.7456)
 30 mg 群 vs. プラセボ群 (logrank 検定 : p=0.8317)
 15 mg 群 vs. 30 mg 群 (logrank 検定 : p=0.9137)

<図5 改善・非改善別 累積症状改善例の割合 (Kaplan-Meier 法)〔追加解析〕>

機構は、あくまでも追加解析に基づく考察ではあるが、CPH-206 試験において 15mg 群と 30mg 群で% time pH<4.0 に差が認められていないことから、胃酸分泌抑制作用の観点では 30mg と 15mg に差があるとは考えられず、また、評価期間を 8 週、6 週、4 週のいずれに設定したときにも「胸やけ無症状日数」において、一貫して本剤両群とプラセボ間に有意差が認められ、かつ本剤両群間に差が認められていないこと、「累積症状改善率」においても同様であることから、15mg で十分な有効性が認められたとする申請者の回答を了承した。(投与期間の妥当性については前項「5)用法・用量について (1)投与期間について」参照)。