

## 6)再燃時の治療について

食道炎を伴わない胃食道逆流症は病的な酸逆流に基づく疾患であるが、本剤は胃酸分泌抑制剤であり、作用機序は胃液の pH を上昇させることにより食道粘膜への刺激を軽減させるもので、逆流そのものには作用しないことから、本剤の投与が終了し再び胃酸が分泌されれば症状が再燃することは十分予測される。機構は、申請者に本剤の投薬期間終了後の再発の可能性及び維持療法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。「食道炎を伴わない胃食道逆流症」は、比較的新しい疾患概念であることから治療終了後の長期的な推移において、どのような患者層が、どの程度の割合で、またどの程度の期間で再発するかといった疫学データは存在しない。また、本剤における再投与もしくは再発・再燃を繰り返す患者への治療法についても検討されていないことから、市販後に計画している「特定使用成績調査」において、投与終了 12 週後まで（4、8、12 週後）における自覚症状の有無、再燃の兆候等の経過についてアンケート等を用いた調査を行い、再燃患者に関するデータを集積し、再発・再燃を繰り返す患者に対する薬物治療の必要性の有無を検討し、今後の開発計画を検討したいと考える。

機構は、本剤による治療は急性期の胸やけ等の臨床症状を早期に沈静化させることであることから、長期の治療は必要ないと考えるが、酸逆流を起こす患者の素因が改善されない限り、いずれは再燃する可能性が高い。したがって、臨床現場においては本剤による治療が繰り返されるケースが少なくないと考えられることから、本剤による治療終了後の再発時期等、本疾患患者の病態の推移の中で本剤の治療がどのように行われるかについて確認する必要があると考えている。今後、市販後において本剤の使用実態を的確に把握し、その有効性と安全性を調査する必要があると考える。

## 7)安全性について

機構は、本剤が類似疾患である「逆流性食道炎」の効能を取得していることから、本剤の安全性において、逆流性食道炎と当該疾患における有害事象及び副作用発現に違いがみられるか、逆流性食道炎の効能追加に係る承認申請時の臨床試験成績及び市販後調査成績と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。CPH-206 試験及び CCT-206 試験の成績と逆流性食道炎及び逆流性食道炎の維持療法にかかる第Ⅲ相試験との比較では、15mg 群における自他覚的随伴症状の発現頻度は、CPH-206 試験及び CCT-206 試験（以下、NERD という）35.8%（29/81 例）、逆流性食道炎の維持療法（以下、EE（維持）という）30.8%（8/26 例）であり、因果関係が否定できない事象は、それぞれ 1.2%（1/81 例）、7.7%（2/26 例）であった。また、臨床検査値異常変動の発現頻度は、NERD 14.8%（12/81 例）、EE（維持）34.6%（9/26 例）であり、因果関係が否定できない事象は、それぞれ 7.4%（6/81 例）、7.7%（2/26 例）であった。一方、30mg 群における自他覚的随伴症状の発現頻度は、NERD 33.7%（30/89 例）、EE（維持）21.4%（22/103 例）であり、因果関係が否定できない事象は、それぞれ 5.6%（5/89 例）、8.7%（9/103 例）、逆流性食道炎（以下、EE という）8.3%（6/72 例）であった。臨床検査値異常変動の発現頻度のうち、因果関係が否定できないものは、NERD 5.6%（5/89 例）、EE 5.6%（4/72 例）、EE（維持）5.8%（6/103 例）であった。以上、NERD における安全性の成績と EE 及び EE（維持）の成績

では、15mg 群では副作用及び有害事象ともに、自他覚的随伴症状と臨床検査値異常変動の発現頻度に差がみられず、30mg 群では、NERD における自他覚的随伴症状の有害事象発現頻度が若干高いものの副作用では差はなく、臨床検査値異常変動の副作用発現頻度では同程度又は低値であり、いずれの投与群とも、各疾患で発現した事象に明らかな差異はみられなかった。

また、逆流性食道炎及び逆流性食道炎の維持療法にかかる市販後調査の成績の比較では、副作用発現頻度は、NERD 8.8% (15/170 例)、EE の使用成績調査 2.2% (6/268 例)、EE (維持) の特別調査 1.1% (3/283 例) であった。なお、EE (維持) の承認時までの成績は 32.0% (33/103 例) であった。以上のことから、NERD の臨床試験における副作用発現頻度は、EE 及び EE (維持) の市販後調査成績に比べて若干高いものの、両者の承認時までの成績と比べると同程度であり、各疾患において発現した事象に明らかな差異はみられなかった。

機構は、示された結果から、胃酸逆流によって引き起こされる類似疾患である逆流性食道炎への本剤の適用例に比べて有害事象の発現率が特に高くなることはないと考えた。

### III. 承認審査資料適合性調査結果及び判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

書面による調査の結果、試験の信頼性あるいは結果の評価に影響を及ぼすと思われる事項は認められなかったことから、機構は、本品目について提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する判断

提出された資料に対して GCP 実地調査が行われた。その結果、遺伝子検査に同意していない被験者への検査の実施、エントリー違反、治験審査委員会議事録要旨の不備等、及び、治験依頼者においては、安全性に関する情報、モニタリングに関して不適切な点があったが、試験の信頼性あるいは結果の評価に影響を及ぼすと思われる事項は認められなかったことから、機構は、本品目について提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

### IV. 総合評価

以上の審査の結果、「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」に対して、有効性については、CCT-206 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たものの、投与期間終盤ではプラセボ群の有効率が高くなり本剤群に追いつく傾向が認められた。このことは、CCT-206 試験における対象患者の選択及び投与期間が必ずしも本剤による本疾患の治療として適切ではなかったことを意味すると考えられたことから、追加解析等を実施することにより適切な治療対象の選別及び適切な投与期間について検討を行った。その結果、患者の選別方法として投与開始 2 週目に効果の評価を行い、継続投与の可否を判断する段階を設けること (PPI テスト)、本疾患のリスク因子を 1 つも有していない患者では有効性が期待できないことが示唆されたことから、リスク因子について情報提供することで患者の選別を行うこと、また本剤の治療目的が早期の症状改善にあ

ることを考慮し、投与期間を4週間とすることが適切であると判断した。

また、安全性について、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。

以上の整理を行った上で、本品目を承認して差し支えないと考えるが、国内臨床試験（CPH-206試験及びCCT-206試験）の対象患者から除外されていたグレードNの患者についての本剤の有効性及び安全性については未確認であることから、追加解析に基づくPPIテスト期間（2週間）及び投与期間（4週間）の妥当性の確認を含めて、市販後に臨床試験を実施して確認することとし、また、本剤による治療は対症療法であり、投与終了後には再燃の可能性があることから、投与終了後の経過について調査し、臨床現場での使用状況を確認することが必要であるとする。

## 審査報告 (2)

平成 18 年 5 月 9 日

### 1. 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)
[特記事項]	なし

### 2. 審査内容

医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) は、審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

#### 1)臨床に関する資料について

##### (1)効能・効果について

##### ①星原分類のグレード M 及びグレード N について

本効能に対する開発では、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) を対象患者として臨床試験 (CCT-206 試験及び CPH-206 試験) が実施されたため、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直接的に確認されていないが、グレード M とグレード N は判別が困難であり、現在の臨床現場での治療方針において区別されないと考えられることから、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、臨床現場が混乱するおそれがあると考え、市販後にグレード N についての有効性及び安全性を確認することで、グレード N も効能・効果の範囲に含めることが適当であるとする機構の判断は、専門協議において支持された。

##### ②病態の定義について

本疾患は Genval Workshop において「胸やけが週 2 日以上認められる」と定義されており、国内臨床試験の選択基準にも使用されたことから、効能・効果に対象疾患名を記載するだけでなく、使用上の注意にこの定義を明記することが適当であると、専門協議において指摘されたため、機構は、申請者に対し添付文書に対象疾患の定義を追記するよう求めた。

申請者は、本疾患に対する適正使用の観点から対象を明確にする必要があると考え、国内臨床試験で用いた問診の基準である「1 週間あたり 2 日以上認められる酸逆流症状」について、添付文書の<2.重要な基本的注意>に以下のように追記すると回答した。

#### <2.重要な基本的注意>

(5)非びらん性胃食道逆流症の治療については、問診により胸やけ、呑酸等の酸逆流症状が繰り返しみられること (1 週間あたり 2 日以上) を確認のうえ投与すること。

機構は、回答を了承した。

### ③内視鏡検査について

本疾患は症候群であることから、診断するには内視鏡検査により癌や逆流性食道炎等他の器質的消化器疾患を除外する必要がある、また、疾患の定義からも内視鏡検査が実施されることに疑いはないと考え、添付文書に疾患の診断方法まで必ずしも記載する必要はないと機構は考えていた。これに対し専門委員より、本申請は慢性的な強い胸やけを訴えるものの食道に炎症所見が認められない患者のうち、その原因が胃酸の逆流である患者について、症状そのものを疾患と定義して治療を行うことを可能とするもので、胸やけ症状だけを診断根拠とすることが本来の治療の位置づけではないことを明確にする必要がある、特に本疾患はこれまでの消化器潰瘍や逆流性食道炎と異なり、器質的疾患ではないために患者の愁訴だけで安易に本剤による治療が開始されてしまうおそれがあるため、学会及び企業による適正使用を徹底させるための医療機関への情報提供が必要であるとの意見が出された。また、臨床での使用について先行している欧米では、胃癌発生率が低く、内視鏡の普及率も低いことから、内視鏡で除外診断を行なうことなく患者の愁訴である胸やけ症状をもとに治療を行なっても問題は少ないと考えられるが、国内では欧米と比較して胃癌の発症率が高いことから、悪性疾患である癌や他の器質的疾患の可能性を確実に排除するために内視鏡検査は必須であり、国内における内視鏡の普及率から考えても内視鏡検査の実施は可能と考えられるとされ、本疾患が国内において初めて適応症として認められることを考慮し、国内における本疾患の臨床上的定義の明確化と適正使用の推進の観点から、添付文書に内視鏡検査による診断の必要性を記載することが必要である、との見解が示された。

機構は、本疾患が内視鏡で確認可能な病変がないことで、逆に同様な症状を示す他の疾患との鑑別が十分に行なわれることなく安易に投薬され医療現場が混乱する可能性があるとの専門委員の懸念について理解し、本疾患は病態としては胃食道逆流に基づく逆流性食道炎と類似性があるものの、臨床及び治療上の位置づけとしては従来の疾患と異なることから、適正使用のためには従来の疾患に対する適用とは別段の注意喚起が不可欠であると判断した。そのため、疾患の定義における内視鏡検査の重要性並びに国内における胃癌の発症率の高さ及び内視鏡検査を実施しないことによりこれらの悪性疾患を見逃すリスクに鑑み、本疾患については添付文書に内視鏡検査による診断の必要性を明記するよう申請者に求めた。

申請者は、疾患概念を明らかにするとともに悪性疾患による胸やけの可能性を排除する必要があると考えることから、内視鏡検査について添付文書の<2.重要な基本的注意>に以下のように追記すると回答した。

#### <2.重要な基本的注意>

(5)非びらん性胃食道逆流症の治療については、問診により胸やけ、呑酸等の酸逆流症状が繰り返しみられること（1週間あたり2日以上）を確認のうえ投与すること。なお、本剤の投与が胃癌、食道癌等の悪性腫瘍及び他の消化器疾患による症状を隠蔽することがあるので、内視鏡検査等によりこれらの疾患でないことを確認すること。

機構は、これを了承した。

## (2)対象疾患の呼称について

本申請は、「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」として申請されたが、本疾患について国内では適切な呼称がまだ確立されていないのが現状であり、申請効能は ICD-10 に基づいて設定されているもの一般臨床医の認知度及び逆流性食道炎との概念の重複を避ける必要性を考慮し、「非びらん性胃食道逆流症」とすることが妥当であるとする機構の判断は、専門協議において支持され、これに基づいて申請者に、対象疾患名を「非びらん性胃食道逆流症」とするよう求めた。

申請者は以下のように回答した。「症候性胃食道逆流症」は他の PPI を含めて海外各国で効能・効果の呼称として用いられている「symptomatic GERD」の和訳であり、医療現場で最も受け入れられやすい適当な呼称であると考えるが、近年になり「症候性胃食道逆流症」と同様に「非びらん性胃食道逆流症」も一般臨床医への認知度が高くなっていること、また学会として GERD 診療ガイドラインの検討が開始され、「非びらん性胃食道逆流症」が候補として提案されていることを勘案し、＜効能・効果＞を以下のように変更する。

### ＜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

機構は、回答を了承した。

## (3)対象患者の選別の方法について

### ①薬剤反応性の確認について

疾病の治療のための投薬については、一般的には、疾患及び原因を特定してから開始するのが原則であると考えられるが、本疾患の特徴は「胸やけ」や「吞酸」といった患者の愁訴に基づく疾患であり、第三者がその内容を評価することは困難であると考えられる。一方、病的な胃食道逆流の確定診断を行うためには多くの検査が必要であり、患者への侵襲性のある煩雑な検査が必要となること等から現実的ではないと考えられるため、本疾患に対しては治療薬を投与することで薬剤への反応性を 2 週間後に確認し、その後の投与継続の是非を判断することが例外的ではあるが適当であるとする機構の判断は、専門協議において支持された。

### ②リスクファクターについて

胃食道逆流症の増悪因子について、「体重」、「年齢」及び「裂孔ヘルニア」との相関が推測されているが、これらの因子が未だ十分な予測因子として確立されているとは言えず、治療対象を選別する因子と判断するのは時期尚早と考え、添付文書において本剤適用の参考情報とすることが適切であるとする機構の判断は、専門協議において支持された。

## (4)用法・用量について

第Ⅲ相試験において、当初の主要評価項目である「無症状日数の割合」を指標としたときに、投与期間 8 週、6 週及び 4 週のいずれの時点でも 15mg 群及び 30mg 群ではプラセボ群に対して有意な改善効果が認められ、また、15mg 群と 30mg 群の間に有意な差が認められなかったことから、15mg を選択することが適当であるとする機構の判断は、専門協議において支持された。

## (5)治療期間について

第Ⅲ相試験において、投与 6 週以降で特にプラセボ群の有効性が高くなった結果、実薬群とプラセボ群の有効性の差が小さくなり、中長期的に食事療法等の生活改善がかなり奏効したことが示唆されることから、本疾患はある期間の後には改善するものが少なくないと推測され、本剤による治療の意義は「症状の早期改善」にあると考えられる。したがって、第Ⅲ相試験では投与期間は 8 週、申請時の推奨投与期間は 6 週とされていたものの、より短い 4 週間においても「無症状日数の割合」や「累積症状改善率」を指標にしたときに十分な有効性が認められたため、投与期間としては 4 週間が適当であるとする機構の判断は、専門協議において支持された。加えて専門委員からは、長期的には自然治癒する症例が少ない本疾患に対し本剤を投与して早期に改善することの有用性が試験において必ずしも明らかにされていないとの指摘を受け、本剤による治療の意義を明確にするためにも、市販後臨床試験では QOL の改善効果についても評価するよう配慮することが適当である旨が指摘された。

## 2)市販後の調査等について

本疾患は、本剤のこれまでの適応疾患と異なり器質的疾患ではないため、臨床現場において内視鏡等による除外診断を行うことなく患者の愁訴のみに基づいて安易に使用されるおそれがあることが専門協議において指摘されたことをうけ、機構は添付文書を整備させるとともに市販後においては医療機関へ適正使用のための情報提供を徹底する必要があると判断している。それに加えて、申請時に提出された資料からは確認できなかった以下の事項について試験・調査することが適当であると考えられる。

### (1)グレード N の患者に対する有効性及び安全性の確認について

第Ⅲ相試験においては、グレード M のみを対象患者としたため、本剤のグレード N の患者に対する有効性及び安全性がグレード M の患者と同じかどうか確認する必要があるとする機構の判断は、専門協議において支持された。なお、専門協議において市販後に実施する臨床試験においては QOL の改善効果についても評価するよう配慮する必要がある旨の指摘もあったことから、機構は市販後臨床試験の骨子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。非びらん性胃食道逆流症患者を対象に 1 日 1 回 15mg、4 週間経口投与したときの有効性及び安全性について、プラセボを対照とする二重盲検 2 群比較試験により検討する予定である。主要評価項目は試験の再現性にも配慮して、第Ⅲ相試験と同様に治療期（4 週間）における胸やけの無症状日数の割合とし、主要評価項目に関連する他の評価指標として 4 週間の累積症状改善率及び 4 週間の胸やけの程度を評価する。副次評価項目として、投与 2 週時の効果判定に基づいた改善例及び非改善例の層別後の無症状日数の割合、グレード M 及びグレード N 別の無症状日数の割合、その他の評価項目として QOL の改善について評価する予定である。

機構は、回答を了承した。

### (2)投与継続の可否の判定及び投与期間について

第Ⅲ相試験においては 8 週間を評価期間とし、本剤への薬剤反応性を確認する期間も設定されていなかったことから、追加解析により示された、2 週時での反応性の確認、及び 4 週時で最終

評価を行うことの適切性を確認する必要があるとする機構の判断は、専門協議において支持された（市販後臨床試験の骨子は「(1)グレードNの患者に対する有効性及び安全性の確認について」の項参照）。

### (3)再燃時の対応について

本剤による治療は対症療法であるため、投与終了後には症状が再燃することが想定されるが、投与終了後どの程度の期間で再燃が認められるか、また再燃患者に対して頓服的治療を行うのか、初回治療と同様の治療を行うのかも含めて、市販後に調査を実施し、最終的に再燃を繰り返す患者に対する薬物治療のあり方を探索することが必要であるとする機構の判断は、専門協議において支持された。

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、本剤の効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本剤を承認して差し支えないと判断する。

### 【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：今回追加のみ記載。)