

## 審査報告書

平成 19 年 4 月 12 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 オメプラール錠 10 ② オメプラゾン錠 10mg
〔一 般 名〕	オメプラゾール
〔申 請 者 名〕	① アストラゼネカ株式会社 ② 三菱ウェルファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 17 年 7 月 29 日
〔剤型・含量〕	1 錠中オメプラゾール 10mg を含有するフィルムコート錠
〔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 19 年 4 月 12 日

[販 売 名]           ① オメプラール錠 10  
                      ② オメプラゾン錠 10mg  
[一 般 名]           オメプラゾール  
[申 請 者 名]        ① アストラゼネカ株式会社  
                      ② 三菱ウェルファーマ株式会社  
[申請年月日]        平成 17 年 7 月 29 日（製造販売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薬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相臨床試験において、主要評価項目である「投与 4 週後評価日までの連続 7 日間における胸やけ完全消失率」で本薬群のプラセボ群に対する優越性が確認された。また、追加解析ではあるが、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 週時に本薬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。

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、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群、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（下線部追加）

### 【用法・用量】

#### 非びらん性胃食道逆流症

通常、成人にはオメプラゾールとして 1 日 1 回 10mg を経口投与する。なお、通常、4 週間までの投与とする。（追加分のみ記載）

## 審査報告 (1)

平成 19 年 4 月 3 日

### I. 申請品目

〔販 売 名〕	① オメプラール錠 10 ② オメプラゾン錠 10mg
〔一 般 名〕	オメプラゾール
〔申 請 者 名〕	① アストラゼネカ株式会社 ② 三菱ウェルファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 17 年 7 月 29 日
〔剤型・含量〕	1 錠中オメプラゾール 10mg を含有するフィルムコート錠
〔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、 <u>非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群</u> 、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)
〔申請時用法・用量〕	胃潰瘍、吻合部潰瘍、十二指腸潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群 通常、成人にはオメプラゾールとして 1 日 1 回 20mg を経口投与する。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 通常、成人にはオメプラゾールとして 1 日 1 回 20mg を経口投与する。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 日 1 回 10～20mg を経口投与する。  <u>非びらん性胃食道逆流症</u> <u>通常、成人にはオメプラゾールとして 1 日 1 回 10mg を経口投与する。なお、通常、4 週間までの投与とする。</u>  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 通常、成人にはオメプラゾールとして 1 回 20mg、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 400mg (力価) の 3 剤を同時に 1 日 2 回、7 日間経口投与する。 (今回下線部追加)
〔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

オメプラゾール（以下、本薬）は、スウェーデンのアストラヘスレ社（現アストラゼネカ社）により開発された酸分泌抑制薬で、胃壁細胞内のプロトンポンプ（ $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase）を阻害することにより胃酸分泌を抑制する。本邦では 1991 年 1 月 18 日に胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群の効能・効果で承認され、その後、逆流性食道炎の維持療法、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効能・効果で承認されている。

非びらん性胃食道逆流症（以下、NERD：non-erosive reflux disease）は、胃酸などの胃内容物が下部

食道内へ逆流することにより、主に胸やけ等の自覚症状を呈するものの、内視鏡所見においてはロサンゼルス分類（以下、LA 分類）のグレード A から D に該当する食道粘膜傷害（びらんや潰瘍等）が認められない疾患である。NERD は明らかな粘膜傷害が認められないことから経験的に軽症疾患として扱われていたが、自覚症状の強さが患者の生活の質（以下、QOL : Quality of Life）へ与える影響は逆流性食道炎患者と変わらないこと、QOL への影響は症状の強さと大きく関連していることから（Scand J Gastroenterol Suppl 221: 8-13, 1996）、治療すべき疾患として臨床的に位置づけられるようになった。

米国において、1995 年 American College of Gastroenterology により、胃食道逆流症（以下、GERD : gastroesophageal reflux disease）の診断と治療に関するガイドラインが発表され、2005 年に改訂された（Am J Gastroenterol 100: 190-200, 2005）。また、NERD を含む GERD に対する治療方針がエビデンスに基づき検討され、Genval Workshop Report が発表され（Gut 44: S1-S16, 1999）、アジア-太平洋地域においても GERD の診断及び治療に関するコンセンサスレポートが発表された（J Gastroenterol Hepatol 19: 357-367, 2004）。これらの報告では NERD に対しても逆流性食道炎と同様にプロトンポンプ阻害剤（以下、PPI : proton pump inhibitor）が第一選択薬として位置づけられており、欧米においては PPI による NERD の治療は広く行われている。

本薬は 2006 年 5 月現在、米国、スウェーデン、英国をはじめ 110 カ国以上の国で抗潰瘍薬等として承認されており、非びらん性胃食道逆流症については symptomatic GERD (sGERD) 又は逆流性食道炎と合わせた逆流性食道疾患の適応症名で、欧米 60 カ国以上で承認されている。

## 2. 品質及び非臨床に関する資料

物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法、非臨床に関する資料は提出されていない。

## 3. 臨床に関する資料

### 1) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

国内で実施された 24 時間食道内 pH モニタリング試験（D9584L00003）及び第Ⅲ相臨床試験（D9584L00002）が評価資料として提出された。

#### (1) 24 時間食道内 pH モニタリング試験（試験番号 D9584L00003 : 5.3.5.2<20 年 月～20 年 月>）

スクリーニング期間以前の直近 1 カ月以上の間、週 2 日以上頻度で中等度から重度の胸やけ（胃又は胸部下端から首にかけて焼けるような感じ）を呈し、制酸剤（乾燥水酸化アルミニウムゲル-水酸化マグネシウム 1.2g 1 日 3 回）を 7 日間（最大 13 日間）経口投与したにもかかわらず、観察期間の最後の 1 週間に 2 日以上胸やけを呈するもののうち、内視鏡所見にてグレード M（色調変化型〈minimal change〉）又はグレード N（内視鏡的に変化を認めないもの）（グレード M 及びグレード N のいずれも、食道内にびらん又は潰瘍を認めない；LA 分類を一部改変した星原等による分類〈Mebio 16: 46-51, 1999〉、以下同様）に分類される患者を対象に本薬 10mg 及び本薬 20mg を 1 日 1 回経口投与時の薬力学的作用、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 16 施設で実施された。当該試験では、治験スケジュール完了例として 20 例集積するために、治験薬割り付け前の中止例を考慮した 40 例が目標症例数とされた。

用法・用量は本薬 10mg 及び 20mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与することとされた。

総登録症例 57 例のうち 37 例に治験薬が投与され（本薬 10mg 群：17 例、本薬 20mg 群：20 例）、安全性解析対象とされた。総投与症例 37 例のうち、除外基準に抵触した 1 例、禁止薬剤を併用した 2 例、pH モニタリングデータの異常/欠測の認められた 4 例の計 7 例を除く 30 例（本薬 10mg 群：13 例、本薬 20mg 群：17 例）が pH データ解析対象とされた。また、総投与症例から、除外基準に抵触した 1 例、禁止薬剤を併用した 2 例の計 3 例を除く 34 例（本薬 10mg 群：16 例、本薬 20mg 群：18 例）が有効性解析対象とされた。

薬力学的作用について、主要評価項目である「本薬投与前日から投与 4 週後（投与開始後 24 日～28 日目）における 24 時間食道内 pH4 未満の時間率（割合：％）の変化量（中央値 [95%信頼区間]、以下同様）」は、本薬 10mg 群で-4.3% [-11.2%, -1.8%]（投与前の割合 4.8% [2.8%, 12.8%]、投与 4 週時の割合 0.8% [0.2%, 2.0%]）、本薬 20mg 群で-4.6% [-6.4%, -0.2%]（投与前の割合 5.8% [4.6%, 7.7%]、投与 4 週時の割合 1.0% [0.5%, 2.6%]）であった。

有効性について、副次評価項目の一つである「投与 4 週後評価日までの連続 7 日間における胸やけの完全消失率」は本薬 10mg 群で 18.8% (3/16 例)、本薬 20mg 群で 11.1% (2/18 例) であった。

安全性について、有害事象は本薬 10mg 群で 35.3% (6/17 例) 及び本薬 20mg 群で 30.0% (6/20 例) に認められたが、因果関係の否定できない有害事象（以下、副作用）は認められなかった。試験で認められたすべての有害事象を以下の表 1 に示した。

<表 1 試験で認められたすべての有害事象>

	本薬 10mg 群 (例数 17)	本薬 20mg 群 (例数 20)
動悸	5.9% (1)	0.0% (0)
歯痛	5.9% (1)	0.0% (0)
食欲不振	5.9% (1)	0.0% (0)
関節痛	5.9% (1)	0.0% (0)
片頭痛	5.9% (1)	0.0% (0)
咳嗽	5.9% (1)	0.0% (0)
鼻漏	5.9% (1)	0.0% (0)
過角化	5.9% (1)	0.0% (0)
そう痒症	5.9% (1)	0.0% (0)
鼻咽頭炎	0.0% (0)	10.0% (2)
耳鳴	0.0% (0)	5.0% (1)
腹痛	0.0% (0)	5.0% (1)
便秘	0.0% (0)	5.0% (1)
倦怠感	0.0% (0)	5.0% (1)
末梢性浮腫	0.0% (0)	5.0% (1)
血腫	0.0% (0)	5.0% (1)

( ) : 発現例数

重篤な有害事象は本薬 20mg 群に腹痛及び血腫が各 1 例認められたが、いずれも回復し因果関係は否定された。死亡例及び有害事象による中止例は認められなかった。

## (2) 国内第Ⅲ相臨床試験（試験番号 D9584L00002 : 5.3.5.1 <20 年 月～20 年 月>）

スクリーニング期間以前の直近 1 ヶ月以上の間、週 2 日以上頻度で中等度から重度の胸やけ（胃又は胸部下端から首にかけて焼けるような感じ）を呈し、制酸剤（乾燥水酸化アルミニウムゲル-水酸化マグネシウム 1.2g 1 日 3 回）を 7 日間（最大 14 日間）経口投与したにもかかわらず、観察期間の最後の 1 週間に 2 日以上胸やけを呈するもののうち、内視鏡所見にてグレード M 又は N に分類される患者を対象に本薬 10mg 及び本薬 20mg を 1 日 1 回経口投与時の有効性及び安全性を検討する目的で、プラセボを対照とした多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 33 施設で実施された。当該試験では、評価可能症例数として 270 例（各群 90 例）集積するために、治

験薬割り付け前の中止例を考慮した 540 例が目標症例数とされた。

用法・用量は本薬 10mg 及び 20mg を 1 日 1 回 4 週間経口投与することとされた。

総登録症例 355 例のうち 284 例に治験薬が投与され（プラセボ群：95 例、本薬 10mg 群：96 例、本薬 20mg 群：93 例）、割り付け後のデータがなかった 1 例を除く 283 例（プラセボ群：94 例、本薬 10mg 群：96 例、本薬 20mg 群：93 例）が安全性解析対象とされた。このうち、除外基準に抵触した 2 例を除く 281 例（プラセボ群：92 例、本薬 10mg 群：96 例、本薬 20mg 群：93 例）が主要解析対象集団（以下、FAS：Full Analysis Set）とされた。FAS のうち、除外基準に抵触した 2 例、服薬状況不良 6 例、禁止薬剤の併用 22 例、評価項目の測定不備 6 例の計 36 例を除く 245 例（プラセボ群：74 例、本薬 10mg 群：89 例、本薬 20mg 群：82 例）が Per Protocol Set（以下、PPS）とされた。

有効性について、主要評価項目である「投与 4 週後評価日までの連続 7 日間における胸やけ完全消失率」は、FAS においてプラセボ群：12.0%（11/92 例）、本薬 10mg 群：32.3%（31/96 例）及び本薬 20mg 群：25.8%（24/93 例）であった。開検定手順に基づき各群の「投与 4 週後評価日までの連続 7 日間における胸やけ完全消失率」を評価した結果、「投与 4 週後評価日までの連続 7 日間における胸やけ完全消失率の群間差」（推定値 [95%信頼区間]、以下同様）は、本薬 20mg 群-プラセボ群で 13.8% [2.8%, 24.9%] ( $p=0.016$ ,  $\chi^2$  検定)、本薬 10mg 群-プラセボ群で 20.3% [8.9%, 31.8%] ( $p<0.001$ ,  $\chi^2$  検定)、本薬 20mg 群-本薬 10mg 群で -6.5% [-19.4%, 6.4%] ( $p=0.326$ ,  $\chi^2$  検定)であった。また、PPS においても同様の結果であった。

安全性について、有害事象はプラセボ群 30.9%（29/94 例）、本薬 10mg 群 21.9%（21/96 例）及び本薬 20mg 群 36.6%（34/93 例）に認められ、副作用はプラセボ群 1.1%（1/94 例）、本薬 10mg 群 5.2%（5/96 例）及び本薬 20mg 群 4.3%（4/93 例）に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象を以下の表 2 に示した。

＜表 2 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象＞

	プラセボ群 (例数 94)	本薬 10mg 群 (例数 96)	本薬 20mg 群 (例数 93)
鼻咽頭炎	9.6% (9)	4.2% (4)	5.4% (5)
下痢	2.1% (2)	4.2% (4)	7.5% (7)
過量投与	2.1% (2)	1.0% (1)	3.2% (3)
便秘	2.1% (2)	1.0% (1)	1.1% (1)
上気道感染	2.1% (2)	0.0% (0)	1.1% (1)
軟便	0.0% (0)	2.1% (2)	3.2% (3)
咽喉頭疼痛	0.0% (0)	0.0% (0)	2.2% (2)

( )：発現例数

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。なお、中止例は 5 例（プラセボ群：2 例、本薬 10mg 群：1 例及び本薬 20mg 群：2 例）認められ、いずれも過量投与が原因であったが、これらの症例では、過量投与に起因する有害事象の発現は認められていない。

#### ＜機構における審査の概略＞

##### (1) 対象患者について

###### ① グレード N を本薬の対象とすることについて

NERD は食道内にびらんや潰瘍等の粘膜傷害は認められないものの、胸やけに代表される自覚症状を呈する疾患である。NERD には種々の原因が考えられるが、胸やけ等の自覚症状が、食道内への胃酸逆流ではなく心理的要因等の他の原因による場合には、胃酸分泌を抑制することで逆

流する胃酸による食道粘膜への刺激を減少させる本薬では有効性が期待できない。一方、自覚症状の主原因が胃酸逆流であれば、粘膜傷害に至らないまでも食道内に胃酸が曝露した痕跡として食道粘膜の発赤等が認められると考えられ、これにより客観的に治療対象患者が特定でき、本薬の有効性が期待できると考えられる。

機構は、第Ⅲ相臨床試験では、胃酸逆流の痕跡として食道の色調変化が認められるグレード M だけでなく、食道内の色調変化が認められないグレード N の患者も試験対象患者とされていることから、グレード N も含めて本薬の治療対象とすることについて、申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 pH モニタリング試験 (D9584L00003) において治療前の食道内の胃酸曝露を検討した結果、24 時間食道内 pH 4 未満の時間率が 4% 以上であった症例は、グレード M で 66.7% (12/18 例)、グレード N で 66.7% (10/15 例) であった。また、胃酸逆流に起因する胸やけ症状の指標のひとつとされる症状指数<sup>\*</sup>は、グレード M で 58.7%、グレード N で 61.4% であった。以上のことから、治療前の食道内の胃酸曝露の程度や胃酸逆流に起因する胸やけ症状の頻度は、グレード M とグレード N でほぼ同様であると考ええる。また、公表論文において、上部消化管内視鏡を実施した症例のうち胸やけ症状を有する患者 1,532 名のうち、グレード A~D が 14.3%、グレード M が 26.8% 及びグレード N が 58.9% であったと報告されていることから (日本臨牀 62: 1459-1464, 2004)、内視鏡的に変化の認められないグレード N であっても胸やけ症状の治療が必要な患者は多く存在するものと考えられる。

一方、国内第Ⅲ相臨床試験におけるグレード M とグレード N の症例ごとに、投与 4 週目の胸やけ完全消失率を評価した。その結果、グレード N の症例では、プラセボ群 12.7% (8/63 例)、本薬 10mg 群 27.0% (17/63 例) 及び本薬 20mg 群 29.8% (17/57 例) であり、本薬 10mg 群及び本薬 20mg 群のいずれにおいてもプラセボ群との間に有意差が認められた (本薬 10mg 群 vs プラセボ群:  $p=0.044$ 、本薬 20mg 群 vs プラセボ群:  $p=0.021$ 、いずれも  $\chi^2$  検定)。グレード M の症例では、プラセボ群 10.3% (3/29 例)、本薬 10mg 群 42.4% (14/33 例) 及び本薬 20mg 群 19.4% (7/36 例) であり、本薬 10mg 群とプラセボ群の間に有意差が認められた (本薬 10mg 群 vs プラセボ群:  $p=0.005$ 、本薬 20mg 群 vs プラセボ群:  $p=0.312$ 、いずれも  $\chi^2$  検定)。また、国内 pH モニタリング試験で 24 時間食道内 pH モニタリング検査における pH4 未満の時間率 (%) の投与前から投与 4 週時の変化量 (中央値 [95%信頼区間]) は、グレード M とグレード N で層別すると、グレード N では本薬 10mg 群 -3.4% [-4.3%, 2.3%] 及び本薬 20mg 群 -6.0% [-24.9%, 24.5%] で、グレード M では本薬 10mg 群 -8.9% [-18.8%, -0.2%] 及び本薬 20mg 群 -2.5% [-6.4%, 0.9%] であり、食道内 pH4 未満の時間率は投与前に比べて減少していた。

以上のことから、グレード M とグレード N のいずれに対しても本薬の有効性が認められると考えられ、また、グレード N においてもグレード M と同様に、胸やけ症状発現の主な原因が胃酸逆流であり、胸やけ症状改善の目的でグレード N の患者に投与することはグレード M の患者と同様に意義があると考えられる。

また、国内第Ⅲ相臨床試験 (D9584L00002) 及び pH モニタリング試験 (D9584L00003) のうち食道内視鏡写真が入手できた 296 例について、3 名の内視鏡専門医による中央判定を実施したところ、評価可能であった 282 例中 279 例 (98.9%) について評価が一致 (LA 分類の A~D ではないとの判定) したが、グレード M 及び N の判別については、一致率 ( $\kappa$  値) は 0.34~0.50 となり、「少し悪い (0.21~0.40)」から「そこそこ (0.41~0.60)」程度の一致にとどまり、グレード M

\* 症状指数 = pH4 未満時の胸やけ症状発現回数 ÷ 全胸やけ症状発現回数 × 100

及びグレードNの判別の信頼性は高くないと考えられた。

機構は、国内 pH モニタリング試験 (D9584L00003) では、グレードM群とグレードN群の患者において、本薬投与前の胃酸曝露の程度や胸やけ症状の頻度に差は認められず、本薬はグレードMのみならずグレードNに対しても有効であったことが示唆されたことから、胸やけ症状を有するグレードM及びグレードNごとに治療法を変える積極的な理由は認められないと判断する。また、グレードM及びグレードNは、明確な粘膜傷害を有さない点で、逆流性食道炎とは区別される類似病態であるのに対し、グレードMとグレードNの区別は、食道粘膜の色調変化に基づいて行われるため、評価者ごとの判断が必ずしも一致するとは限らず、明確な判断基準に基づいて区別することは困難であると推測する。したがって、実際の医療現場ではグレードMとグレードNを区別した診療はなされていないと考える。

以上より機構は、本薬無効の患者の除外が適切に実施されることを前提に、グレードNも本薬の治療対象とすることは適当であると考えた。(本薬が有効又は無効であると考えられる患者を選別する方策については「(3) 治療対象患者の選別法について」の項参照)

## (2) 用法・用量について

### ① 用量について

機構は、国内第Ⅲ相臨床試験 (D9584L00002) では、本薬 10mg と 20mg では有効性に差が認められず、本薬の有効性は 10mg で飽和していると考えるが、10mg より低用量でも十分有効である可能性が否定できないため、本薬 10mg よりも低用量での有効性について、申請者に考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外で本薬による酸分泌抑制作用を検討した臨床試験において、本薬 5～40mg 1 日 1 回 7 日間投与時のペンタガストリン刺激による胃酸分泌は、5mg から 20mg の範囲内で用量依存的に抑制され、5mg ではほとんど抑制作用を示さなかった (Scand J Gastroenterol 21: 137-138, 1986)。また、他の海外臨床試験において、本薬 5mg 及び 10mg 1 日 1 回経口投与により酸分泌抑制効果が認められなかった被験者も認められた (Scand J Gastroenterol 23: 1259-1266, 1988)。一方、国内では、本薬 10mg より低用量が経口投与された報告は認められないが、本薬 10～20mg 1 日 1 回 4 日間投与時のテトラガストリン刺激に対する胃酸分泌抑制作用の減少率は 10mg で約 52%、15mg で約 84%、20mg で約 93%と、用量依存性が認められることが報告されている (臨床医薬 5: 241-256, 1989)。

以上の胃酸分泌抑制作用を検討した国内及び海外臨床試験成績から、本薬の薬力学的作用を指標とすると、国内外共に本薬 10～20mg の用量範囲における効果は用量依存的であり、国内外の胃酸分泌抑制作用の類似性及び海外試験における本薬 5mg 投与時の成績を考慮すると、日本人に本薬 10mg より低用量を投与しても、十分な有効性を得ることはできないと考えた。

機構は、NERD 患者を対象とした海外臨床試験 (I-1601a) において、本薬 10mg と本薬 20mg の有効性に差が認められており、海外における NERD 患者に対する用法・用量は 20mg 1 日 1 回とされていることから、国内外で用量反応性に差が生じた原因 (内因性要因及び外因性要因等) 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。国内外で用量反応性に差が生じたことに関し、内因性及び外因性の民族的要因を検討した。民族差が考えられる内因性要因としては、体型、胃酸分泌能 (Gut



41: 452-458, 1997)、CYP2C19 遺伝子多型 (日本人: ホモ extensive metabolizer (以下、EM) 約 35%、ヘテロ EM 約 50%、poor metabolizer (以下、PM) 約 15% (消化器科 32: 238-248, 2001)、欧米人: ホモ EM 約 67%、ヘテロ EM 約 30%、PM 約 3% (Gastroenterology 119: 670-676, 2000)) 及び *H. pylori* 感染率 (Gastroenterology 102: 760-766, 1992) が挙げられる。また、外因性要因としては、食生活、胸やけ症状の捉え方、胸やけ症状に対する社会的文化的背景等が考えられる。そこで、国内第Ⅲ相臨床試験 (D9584L00002) 及び海外第Ⅲ相臨床試験 (I-1601a) の患者背景因子を比較したところ、国内第Ⅲ相臨床試験 (D9584L00002) では体重、海外第Ⅲ相臨床試験 (I-1601a) では CYP2C19 遺伝子多型及び *H. pylori* 感染の有無についてデータを収集していなかったため、これらの要因については検討できなかったが、それ以外の両試験の患者背景の差異を検討したところ、国内第Ⅲ相臨床試験 (D9584L00002) では、食道裂孔ヘルニアの患者と観察期間における胸やけを有する日数の少ない患者の割合が少なく、若年層の患者と喫煙患者の割合が高い傾向が認められた。これらの背景因子が主要評価項目である胸やけ完全消失率に及ぼす影響を検討したところ、海外第Ⅲ相臨床試験 (I-1601a) では 52.1% (265/509) の患者が食道裂孔ヘルニアを合併しており、食道裂孔ヘルニアを合併していた症例では用量反応傾向が認められていた (本薬 10mg 32.0%、本薬 20mg 38.5%)。国内第Ⅲ相臨床試験 (D9584L00002) で食道裂孔ヘルニアを合併している患者割合は少ないため (5.7% (16/281 例))、国内外の臨床試験における用量反応性の差異は、食道裂孔ヘルニアを有する患者の割合の差異に起因する可能性が示唆された。

しかし、国内外の上記第Ⅲ相臨床試験はブリッジングを目的とした治験計画下で実施されたものではなく、実施時期も異なることから、国内と海外の第Ⅲ相臨床試験における用量反応性の違いは、想定される内因性及び外因性要因によるものか否か評価することは出来ないと考えられる。

機構は、以下のように考える。本薬 10mg よりも低用量の有効性について、申請者はペンタガストリン誘発胃酸分泌に対する本薬の胃酸分泌抑制作用を検討した海外臨床試験成績を根拠に、本薬 10mg より低用量は十分な胃酸分泌抑制作用を期待できないと説明しているが、国内第Ⅲ相臨床試験 (D9584L00002) 及び海外第Ⅲ相臨床試験 (I-1601a) において異なる用量反応性が認められていることから、外国人のデータをもとに日本人の用量反応性を議論することの妥当性は示されていないと考える。しかしながら、日本人 NERD 患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験

(D9584L00002) において、本薬 10mg/日群はプラセボ群に比して重篤な有害事象の発現や有害事象発現率の上昇が認められないこと、また、本薬 10mg/日は逆流性食道炎の維持療法における承認最低用量であり、日本人における長期投与経験のある用量であることから、安全性が許容できる範囲であることを考慮すると、更に低用量の探索を行う必要性は低いと考え、10mg 1 日 1 回の用法・用量は容認できると判断した。

## ② 投与期間について

機構は、国内第Ⅲ相臨床試験 (D9584L00002) は 4 週間投与で実施されたが、NERD 患者を対象とした海外臨床試験における 8 週間投与の成績、並びに国内逆流性食道炎及び逆流性食道炎の維持療法の臨床試験成績を踏まえて、本薬を 4 週間以上投与することの必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外第Ⅲ相臨床試験 (I-1601a 及び I-1602a) では、本薬 10mg、若しくは本薬 20mg を 1 日 1 回、又は対照薬 (I-1601a 試験ではプラセボ 1 日 1 回投与、I-1602a 試

験ではラニチジン 150mg 1 日 2 回投与) を二重盲検下で 4 週間投与後、「十分な胸やけ改善」<sup>†</sup>を達成した患者は 4 週時点で治験薬の投与が終了され、「十分な胸やけ改善」を達成しなかった場合に非盲検下で本薬 20mg の 1 日 1 回投与が更に 4 週間追加できる試験デザインであった。このため、20mg 群以外は 4 週以降投与量に変更されることになり、また、20mg 群も非盲検で継続投与されることとなっていたため、これらの海外第Ⅲ相試験成績から 4 週間以降の期間延長効果を評価することは、適切ではないと考える。なお、8 週目の胸やけ完全消失率は I-1601a 試験で 11.7% (24/205 例)、I-1602a 試験で 12.7% (42/332 例) であり、本薬 20mg を 8 週間投与することにより、恩恵を受ける患者の割合は、組み入れ患者の約 10%程度であること、本薬 20mg を 4 週間投与し十分な胸やけ改善を達成した患者は I-1601a 試験で 64.9% (133/205 例)、I-1602a 試験で 66.6% (221/332 例) と半数を超えていることから、4 週を超えて本薬投与を継続するメリットは大きくないと考える。

また、国内第Ⅲ相臨床試験 (D9584L00002) において、胸やけ完全消失率及び十分な胸やけ改善率の経時的推移を事後的に追加集計したところ、本薬投与 3 週目から 4 週目における胸やけ完全消失率及び十分な胸やけ改善率の増加は、本薬 10mg で 3.1%及び 2.1%であり、本薬 20mg で 1.1%及び 5.4%であり、投与 3 週目までと比較すると明らかにその増加率は減少しており、投与 3 週目以降はほぼ定常状態に達していると考えられた。

一方、国内の逆流性食道炎及び逆流性食道炎の維持療法の臨床試験において、胸やけ症状等の自覚症状改善度が著明改善と判定された症例の割合は、投与 2 週後でそれぞれ 55.4% (31/56 例) 及び 72.2% (57/79 例)、投与 4 週目でそれぞれ 71.4% (40/56 例) 及び 84.1% (59/82 例)、8 週目でそれぞれ 78.6% (44/56 例) 及び 86.5% (77/89 例) であり、投与 4 週以降の自覚症状改善度はほぼ定常状態に達していたことから、逆流性食道炎における胸やけ症状のコントロールが可能となった時期は 4 週間であると考えられる。

参考として、NERD 患者を含む GERD 患者を対象に本薬 20mg を 1 日 1 回 8 週間投与した国内臨床試験において、NERD 患者における日中の胸やけ症状の消失は、投与 4 週後でほぼ定常状態に達し、夜間の胸やけ症状の消失は投与 5 週以降でほぼ定常状態に達していたことが報告されている (Aliment Pharmacol Ther 21 Suppl 2: 2-9, 2005)。

以上のことから、NERD 患者に対する国内での治療期間は、4 週間とすることが妥当であると考えられる。

機構は、NERD 患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (D9584L00002) における胸やけ症状の改善効果が 3~4 週目でほぼ定常状態に達していること、NERD と同一機序に起因する逆流性食道炎及び逆流性食道炎の維持療法における胸やけ症状等の自覚症状改善度が投与 4 週以降ほぼ定常状態に達していること、海外第Ⅲ相臨床試験成績から 4 週間以上投与を継続することのメリットは大きくないと考えられることから、本薬の治療期間を 4 週間とすることは妥当であると考えられる。

### (3) 治療対象患者の選別法について

#### ① 本薬が有効であると考えられる患者を選択する方策について

機構は、国内第Ⅲ相臨床試験 (D9584L00002) における本薬 10mg の投与 4 週目における胸やけ完全消失率が 32.3%に留まっており、本薬が奏効しない患者が多く組み入れられていた可能性があ

<sup>†</sup> 評価時点において、7 日間連続で「胸やけなし」又は 7 日間のうち 1 日のみ「軽度」の場合

ることから、本薬が有効であると考えられる患者を適切に選択する方策について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。NERD の原因は、胃酸逆流に関連するものとししないものがあると考えられており、胃酸逆流に関連するものとして、病的な食道への胃酸逆流や酸に対する食道知覚過敏がある（World J Gastroenterol 11: 4291-4299, 2005; Gut 51: 885-892, 2002）。一方、胃酸逆流に関連しないものとして、食道蠕動運動の異常、内臓知覚過敏、胃酸以外の胃内容物の逆流や情緒・心理的要因等が複数関与していることが知られている（Clin Gastroenterol Hepatol 2: 656-664, 2004; Aliment Pharmacol Ther 19: 28-34, 2004; Scand J Gastroenterol 32: 965-973, 1997）。したがって、本薬の有効性は、各患者における胸やけ症状の発現に胃酸逆流がどの程度寄与するのかに依存すると考えられる。例えば本薬を用いた治療で「胸やけ完全消失」が得られた患者では、NERD の原因のほぼ 100%が食道内への酸逆流によると考えられ、「十分な胸やけ改善」が得られる患者では、食道内への胃酸逆流が優位な原因ではあるが、その他の原因も症状発現に関与していると考えられる。一方で、本薬を用いた治療に全く反応しない患者では、NERD の原因として胃酸逆流の寄与は少ない、あるいは全くないと考えられ、他の原因が症状発現に寄与していると考えられる。このように、NERD には酸逆流以外に様々な要因があることから、その原因を明らかにするための特殊検査の方法として以下のようなものが知られているが、これらの検査は、研究的及び実験的であるとともに、NERD 診断に対する基準が確立していない等の問題があり、臨床現場において NERD の診断方法として現実的な選択肢とはいえない。

- ・ PPI を用いた治療的診断（通常 2～3 倍量の PPI を 1 週間程度投与）
- ・ 24 時間食道内 pH モニタリング検査
- ・ 食道内酸還流テスト（Bernstein test）
- ・ バロスタットテスト
- ・ 多チャンネル食道内圧モニタリング検査
- ・ 食道内インピーダンス測定
- ・ ビリテックセンサー
- ・ 内視鏡下生検組織の電子顕微鏡観察

国内第Ⅲ相臨床試験（D9584L00002）では、本薬の臨床使用を想定し、症状、既往歴及び合併症に基づいて本薬の治療対象となる患者を選択するため、「胸やけ（胃もしくは胸部下端から首にかけて焼けるような感じ）が主訴である患者」と「スクリーニング前 1 ヶ月以上、週 2 日以上の中重度から重度の胸やけ症状がみられる患者」を選定し、NERD の定型症状である胸やけと紛らわしい症状を呈する疾患や胃酸逆流以外の原因となる可能性がある疾患（消化管運動不全を引き起こす可能性がある不安定糖尿病等）を有する患者を除外した。その結果、本薬 10mg を 4 週間投与することにより、胸やけ完全消失率で 32.3%（31/96 例）、十分な胸やけ改善率で 45.8%（44/96 例）であったことから、NERD の主訴である胸やけの頻度と程度を厳密に定義することに加えてある程度の除外診断を行うことで、少なくとも 45.8%の患者においては本薬が適切な治療法であったと考えている。

また、NERD の原因が胃酸逆流に因るものであれば、ある程度の期間本薬により胃酸分泌を抑制することである程度症状の軽快が認められると考えたが、高用量の PPI を用いた従来の治療的診断（通常 2～3 倍量の PPI を 1 週間程度投与）は保険適応がないため、今回の申請用法・用量で治療開始 2 週間以内の治療反応を確認することにより治療 4 週目の治療効果を推測できるかどうか

かを検討し、本薬 10mg を 2 週間投与した時点で「胸やけ症状の改善」（定義：胸やけ日数と最大重症度のいずれかあるいは両方が治療前と比較して改善した場合、但しいずれかが悪化した場合を除く）が得られた患者について評価することにより、治療 4 週目の治療効果が推測できるか否かを検討した<sup>‡</sup>。その結果、投与 2 週目で「胸やけ症状の改善」が認められた患者における投与 4 週目の「完全な胸やけ消失率」は 41.9% (31/74 例)、「十分な胸やけ改善率」は 56.8% (42/74 例)であり、本薬投与 2 週目で評価を行わない場合の「完全な胸やけ消失率」33.3% (31/93 例)、「十分な胸やけ改善率 47.3% (44/93 例) に比べて、いずれも約 10%程度高い値であった。したがって、明確な胸やけの定義を行い、その症例に基づく診断と投与 2 週目における胸やけ症状の改善傾向を確認することにより、本薬が有効であると考えられる患者を適切に選択できると考え、その旨を添付文書（案）の重要な基本的注意に記載することとした。

本薬は胃酸の分泌を抑制することにより薬理作用を発現するものであり、患者の自覚症状の改善が本薬の薬理作用に基づくものであれば、その効果は持続するものであると考えられることから、申請者は上記回答において 2 週時点を評価時期としている。機構は、患者の選定方法として投与後どの時点において治療の継続の可否にかかる効果判定を行うことが適当であるか、ある評価時点で「十分な胸やけ改善」が認められた患者の効果持続率を提示するよう、申請者に求めた。

申請者は、ある評価時点で「十分な胸やけ改善」が得られた症例について、その十分な改善がどの程度持続するかを検討するために、投与後 1 週時、2 週時及び 3 週時に「十分な胸やけ改善」が得られた症例のうち、その後も「十分な胸やけ改善」が持続した症例の割合を、以下の表 3 に示した。

＜表 3 投与後 1～3 週時点において十分な胸やけ改善が得られた患者に対する効果持続率の推移＞

投与群	例数	1 週時	2 週時	3 週時	4 週時
<b>1 週時点の十分改善例</b>					
プラセボ群	92	100% (6/6)	66.7% (4/6)	50.0% (3/6)	50.0% (3/6)
10mg 群	96	100% (12/12)	83.3% (10/12)	83.3% (10/12)	83.3% (10/12)
20mg 群	93	100% (16/16)	75.0% (12/16)	68.8% (11/16)	68.8% (11/16)
<b>2 週時点の十分改善例</b>					
プラセボ群	92	—	100% (13/13)	53.8% (7/13)	53.8% (7/13)
10mg 群	96	—	100% (31/31)	93.5% (29/31)	83.9% (26/31)
20mg 群	93	—	100% (22/22)	90.9% (20/22)	90.9% (20/22)
<b>3 週時点の十分改善例</b>					
プラセボ群	92	—	—	100% (13/13)	76.9% (10/13)
10mg 群	96	—	—	100% (42/42)	81.0% (34/42)
20mg 群	93	—	—	100% (38/38)	81.6% (31/38)

機構は、上記の表から、改善の有無を評価する時期を投与 1 週又は 2 週時点にした場合、投与 4 週時における本薬群とプラセボ群の持続率の差が、3 週時点での改善の有無を評価した場合と比較して大きくなることが示唆されていることから（1 週〈10mg-プラセボ：33.3%、20mg-プラセボ：18.8%〉、2 週〈10mg-プラセボ：30.1%、20mg-プラセボ：37.1%〉、3 週〈10mg-プラセボ：4.1%、20mg-プラセボ：4.7%〉）、プラセボで有効となる患者を除外するための評価時期として 1 週時又は 2 週時点が適当であると考え。一方、本薬 10mg 群の 1 週時点と 2 週時点の改善患者数を比較すると、1 週時点の改善患者数（12 例）は 2 週時点の改善患者数（31 例）に比べて少なく、本薬の継続投与の評価を 1 週時点に実施した場合、治療を継続することにより効果が認められるはずの患者の治療の機会を奪う割合が高くなってしまうおそれがあると考えられる。

<sup>‡</sup> 本薬 10mg 群 96 例のうち 4 週目の胸やけ日誌データのある 93 症例を対象として検討した