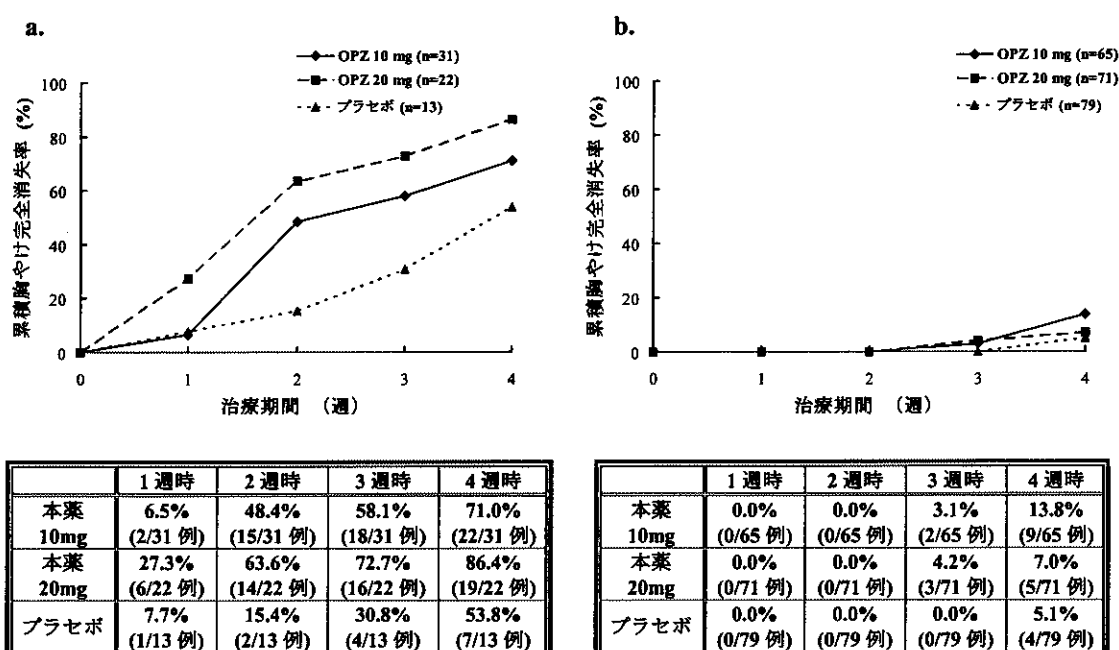


以上から、機構は、プラセボで症状の改善が得られる患者を除外しつつ、効果が認められるはずの患者から治療の機会を奪う可能性を低くするには、本薬により有効性を判定する時期を投与後2週目とする申請者の回答は適当であると考えます。

さらに機構は、効果判定時期を投与2週時に設定した場合に、国内第Ⅲ相臨床試験(D9584L00002)結果の評価に及ぼす影響について確認するため、当該試験の主要評価項目である「4週時点における胸やけ完全消失率」について、2週時点で十分な改善が認められた患者と認められなかった患者で層別解析して示すよう申請者に求めたところ、以下の図1のとおり2週時点で十分な改善が認められた患者と認められなかった患者で有効性に大きな差が認められることを確認した。



＜図1 投与後2週時点で十分な胸やけ改善が得られた症例 (a) と得られなかった症例 (b) に対する累積胸やけ完全消失率の推移＞

② 酸逆流のリスク因子による選別について

機構は、NERD は粘膜傷害が認められず、自覚的な胸やけ症状を中心とする疾患であることから、本薬による治療が必要となる患者をより明確にする目的で、臨床試験成績だけでなく広く文献等を検索して、代表的な胃酸逆流のリスク因子を抽出し、NERD のリスク因子と本薬の有効性について考察するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内臨床試験 (D9584L00002 及び D9584L00003) において、食道内胃酸逆流のリスク因子の可能性があると考えられる背景因子により胸やけ完全消失例及び十分な胸やけ改善例を層別集計した結果、リスク因子の有無により有効性の差異が示唆された患者背景は年齢及び食道裂孔ヘルニアの有無であった。若年齢者 (20～39 歳) では中高年齢者 (40～64 歳及び 65 歳以上) より有効性が低い傾向が示唆され、また、食道裂孔ヘルニアを合併していた患者は少なかったものの、食道裂孔ヘルニアを合併する患者では合併しない患者より有効性が高い傾向が示唆された。以上のことから、中高年齢者及び食道裂孔ヘルニアの合併は食道内胃酸逆流

のリスク因子であると考えられた。なお、国内第Ⅲ相臨床試験（D9584L00002）では体重を測定しておらず肥満がリスク因子か否かは検討できなかったが、肥満は食道内胃酸逆流のリスク因子であることが報告されていることから（Ann Intern Med 143:199-211, 2005）、肥満についても食道内胃酸逆流のリスク因子とすることが妥当であるとする。

機構は、国内第Ⅲ相臨床試験（D9584L00002）において、申請者が実施した「年齢」、「食道裂孔ヘルニアの有無」を因子とした層別解析の結果を用いて、各群の患者を「年齢が40歳未満」かつ「食道裂孔ヘルニアがない」患者とこれらのいずれか1つ以上の因子を有する患者に層別し、「4週目の胸やけ完全消失率」及び「4週目の十分な胸やけ改善率」を比較した。その結果、「年齢が40歳未満」かつ「食道裂孔ヘルニアがない」患者は「年齢が40歳以上」もしくは「食道裂孔ヘルニアを有する」をいずれか1つ以上を有する患者に比べ、以下の表4のように有効性が低かった。

＜表4 年齢及び食道裂孔ヘルニアの有無による本薬の有効性＞

	10mg 群	20mg 群
4週目の胸やけ完全消失率		
「40歳未満」かつ「食道裂孔ヘルニア無」	27.7% (13/47)	18.6% (8/43)
「40歳以上」もしくは「食道裂孔ヘルニア有」いずれか1つ以上を有する	36.7% (18/49)	32.0% (16/50)
4週目の十分な胸やけ改善率		
「40歳未満」かつ「食道裂孔ヘルニア無」	40.4% (19/47)	34.9% (15/43)
「40歳以上」もしくは「食道裂孔ヘルニア有」いずれか1つ以上を有する	51.0% (25/49)	56.0% (28/50)

また、肥満についても食道内胃酸逆流のリスクであることも報告されていることから、年齢及び食道裂孔ヘルニアとともに、臨床現場へリスク因子の情報を参考に情報提供することは必要であると考えたため、申請者に添付文書の【使用上の注意】に以下のように記載するよう求めたところ、申請者は、以下のとおり記載する旨回答した。また、申請者は、製造販売後調査において、BMI (body mass index) を中心とした NERD に関連する背景因子を検討する予定であると回答した。

【使用上の注意】

非びらん性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と考えられる中高齢者、肥満者、裂孔ヘルニアを合併する患者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可能性がある。

③ 内視鏡検査の必要性について

機構は、本疾患は食道粘膜に器質的な病変を認めない、胸やけ症状を中心とする疾患であることから、胃癌、食道癌等の悪性疾患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、NERD の診断及び治療に際する内視鏡検査の必要性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。NERD において患者の症状を十分に観察することは重要であるが、自覚症状のみに基づく診断・治療では、NERD と類似した症状を呈する逆流性食道炎や食道癌等の悪性疾患を見落とす可能性は否定できず、悪性疾患が併発していた場合には、本薬の投与により十分な症状の消失・改善が得られたことをもって治療を終了し、内視鏡検査による評価がなされない結果、適切な治療が遅れ、患者が不利益を被る可能性も考えられる。このように、症状に対し漫然と本薬を使用するのではなく、内視鏡検査等により NERD 以外の疾患の可能性を

除外することは、適正使用の観点からも重要であるとする。以上のことから、添付文書の「重要な基本的注意」を以下のように追加記載し、注意喚起に努めることとする。

【使用上の注意】

2.重要な基本的注意

(4) 非びらん性胃食道逆流症の治療を目的として本剤を投与する場合は、次の事項に十分注意すること。

- 1) 投与に際しては問診により胸やけ、胃液逆流感等の酸逆流症状が繰り返し見られること（1週間あたり2日以上）を確認の上投与すること。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。

（下線部追加）

機構は、国内では欧米と比較して胃癌の発症率が高いことを考慮すると、本薬による治療に際しては、申請者の示したように胃癌、食道癌等の悪性腫瘍や逆流性食道炎等の他の器質的消化器疾患を合併していないことを確認しておくことは重要であると考え、申請者の回答を了承した。

(5) 本薬による治療後の再発・再燃例の治療について

NERDの症状の主な原因が食道内への胃酸逆流に起因する場合、本薬により胃酸分泌を抑制することで胸やけ症状を抑制できたとしても、胃酸の逆流自体は抑制できないと考えられるため、本薬の投与を中止した場合、胸やけ症状が再発・再燃することが予想される。機構は、本薬による治療終了後の再発・再燃の可能性及び維持療法の必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外では初期治療終了後の再発・再燃率は3ヵ月で60%、6ヵ月で75%と報告されているが（Eur J Gastroenterol Hepatol 10: 119-124, 1998）、日本人におけるNERDの再発・再燃率に関しては現時点ではエビデンスがないため結論づけることはできない。しかしながら、本薬の作用機序は胃酸分泌抑制であり、NERD症状の対症療法であることから、NERDの再発・再燃については少なくとも日本人でも海外と同様の傾向を示すと考えている。NERDの再発・再燃時の治療法としては、① 継続的なPPI投与、その後PPIの減量又はより作用の弱い治療薬への切替え、② 2～4週間のPPIの間歇投与、③ PPIのオンデマンド投与（患者が症状の発現に応じて自己判断で服薬）があるとされていることから（World J Gastroenterol 11: 4291-4299, 2005）、現在の本邦の医療現場における治療の現状や医療環境なども踏まえ、初期治療を繰り返すか、オンデマンド治療にすべきか等について、今後の検討が必要と考える。

機構は、本薬投与によりNERDの胸やけ症状が改善されても、胃酸逆流の素因が解消されない限り再発・再燃する可能性は高いと考えられ、医療現場においては本薬による治療が繰り返されることもあり得ると考えられる。本薬による治療終了後の再発・再燃時期等、本疾患患者の病態の推移の中で本薬の治療がどのように行われるかについては確認する必要があると考えているため、製造販売後に本薬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。

一方、申請者は、製造販売後調査において、患者背景因子の検討とともに、本薬によるNERD治療終了12週間までの再発・再燃の状況を確認する予定である旨を回答した。

機構は、本薬の治療後における NERD 患者の病態推移を調査し、最終的に再発・再燃を繰り返す患者に対する治療のあり方を探索することが必要であると考え、製造販売後調査等の内容については、専門協議を踏まえて最終的に判断することとする。

(6) 安全性について

機構は、本薬の NERD 患者に対する安全性について、NERD の類似疾患と考えられる逆流性食道炎との間に有害事象及び副作用発現の差異が認められるか、逆流性食道炎の効能・効果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説明した。逆流性食道炎の効能・効果に係る承認申請時の臨床試験（GOM2531）、市販後臨床試験（GOM2541）、市販後調査（PMS）と今回の NERD の効能追加に係る臨床試験（D9584L00002 及び D9584L00003）で報告された有害事象及び副作用を以下の表 5 のように比較したところ、両疾患における本薬の安全性プロファイルに明確な違いは認められなかった。

＜表 5 逆流性食道炎の効能・効果に係る承認申請時の臨床試験（試験 GOM2531）、市販後臨床試験（試験 GOM2541）、市販後調査（PMS）及び今回の効能効果に係る臨床試験（試験 D9584L00002 及び D9584L00003）で報告された有害事象及び副作用（いずれかの試験又は調査において発現率 3%以上であった有害事象及び副作用）＞

	D9584L00002			D9584L00003		GOM2531		GOM2541	PMS
	10mg	20mg	プラセボ	10mg	20mg	第 I 期	第 II 期	total	total
有害事象発現率	21.9%	36.6%	30.9%	35.3%	30.0%	14.5%	13.1%	70.2%	9.5%
重篤な有害事象発現率	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	10.0%	2.3%	1.6%	6.6%	2.2%
鼻咽頭炎	4.2%	5.4%	9.6%	0.0%	10.0%	0.0%	0.0%	14.9%	1.1%
不眠症	0.0%	1.1%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	3.3%	0.2%
頭痛	1.0%	0.0%	1.1%	0.0%	0.0%	0.8%	1.6%	5.8%	0.2%
上気道の炎症	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.6%	9.1%	0.7%
鼻漏	1.0%	0.0%	0.0%	5.9%	0.0%	0.0%	0.0%	1.7%	0.0%
下痢	4.2%	7.5%	2.1%	0.0%	0.0%	2.3%	1.6%	8.3%	0.6%
上腹部痛	0.0%	0.0%	1.1%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	3.3%	0.0%
軟便	2.1%	3.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.8%	0.1%
腹痛	0.0%	1.1%	0.0%	0.0%	5.0%	0.0%	0.0%	1.7%	0.1%
便秘	1.0%	1.1%	2.1%	0.0%	5.0%	2.3%	0.0%	4.1%	0.4%
そう痒症	0.0%	0.0%	0.0%	5.9%	0.0%	0.0%	1.6%	2.5%	0.2%
関節痛	0.0%	1.1%	1.1%	5.9%	0.0%	0.8%	0.0%	4.1%	0.1%
背部痛	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.8%	0.0%	3.3%	0.2%
膀胱炎	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	3.3%	0.0%
過量投与	1.0%	3.2%	2.1%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
副作用発現率	5.2%	4.3%	1.1%	0.0%	0.0%	5.3%	4.9%	9.9%	3.0%

- * 試験 D9584L00002、D9584L00003、GOM2531 及び PMS では MedDRA Ver.7.0、GOM2541 では MedDRA Ver.6.0 を用いて分類
- ** いずれかの試験又は調査において発現率 3%以上の副作用はなかった
- † GOM2531 では、治療期（第 I 期）は本薬 20mg のみであるが、維持療法期（第 II 期）本薬 10mg と 20mg のデータを合算
- †† GOM2541 では、本薬 10mg と 20mg のデータを合算
- + PMS では、本薬 10mg～40mg のすべてのデータを合算

機構は、逆流性食道炎患者に比べて NERD 患者で有害事象の発現率や重篤度が問題となる可能性は低いと考えた。

(7) 生活指導及び食事指導や制酸剤及び H₂ 受容体拮抗薬による治療との関係について

機構は、NERD に対する治療における本薬の位置づけについて、生活指導及び食事指導や H₂ 受容体拮抗薬を含む他の制酸剤による治療との関連を踏まえて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。NERD に対する生活指導及び食事指導では、腹部を圧迫するような服装や腹圧を上昇させるような作業の禁止、特定の食品の回避、高脂肪食や大量の摂食の禁

止などが挙げられる。このような生活習慣や食習慣の改善は、症状を誘発するような因子を患者に認識させ、症状の増悪を避けるという患者教育としての意義はあるが（GERD の診断と治療: 153-163, 1999）、これらの臨床的効果を支持する十分なエビデンスはないため、画一的に厳しい生活、食事指導を行うことで患者の QOL を低下させるべきではなく、可能な場合にのみ遵守するよう指導すべきであるとの意見がある（GERD 治療の新たなストラテジー: 126-131, 2005）。

薬物療法としては、病態生理学的に NERD は食道内酸逆流が関連しているため、基本的に逆流性食道炎に準じた治療が行われている（日本臨牀 62: 1565-1569, 2004）。日本人 NERD 患者に対する H₂ 受容体拮抗薬の効果については、NERD 患者 98 例に FAM 20mg 1 日 2 回又は本薬 20mg 1 日 1 回を 4 週間経口投与したところ、投与 4 週目に GERD 症状が全く出現しない状態が FAM 群で 47.9%、本薬群で 56.0%であった（Aliment Pharmacol Ther 21: 10-18, 2005）。また、制酸剤は胃酸を中和させ、自覚症状を軽減させる対症療法的薬剤として使用されるが、速効性はあるものの作用時間が短く頻回の服用が必要であり、その効果は限定的であるとされている（日本臨牀 62: 1421-1426, 2004; GERD の診断と治療: 153-163, 1999）。なお、国内第Ⅲ相試験（D9584L00002）では、1 週間の観察期間中に 1 日 3 回制酸剤が投与され、症状なしに改善する、又は週 1 日まで胸やけの発現回数が抑制された症例は 355 例中 13 例とわずかであった。

胸やけ症状が患者の日常生活に支障を及ぼす程度や患者の治療に対する満足度は、患者の生活環境によっても異なると考えられるが、胃酸逆流による胸やけ症状を確実に早期に消失・改善させる本薬による治療をその選択肢のひとつとして提供することの意義は大きいと考えられる。なお、NERD の胸やけ症状は食後に起こりやすいことが知られているが、食事による胃酸分泌は胃の壁細胞に存在する 3 種類の受容体をすべて介するため、H₂ 受容体拮抗薬では食後の胃酸分泌を抑制しきれないと報告されていることから（GERD 治療の新たなストラテジー: 99-104, 2005）、PPI は NERD 治療において第一選択として位置づけられると考える。

機構は、NERD では食事指導や生活改善により病的胃酸逆流が減少し、胸やけ症状が改善する症例も考えられることから、本薬による薬物治療を実施する前に、患者に対する生活改善や食事指導がなされることが重要であると考え。そのため、実際に国内臨床試験が実施された各施設における患者への生活指導及び食事指導の内容及び各患者のその遵守状況について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相臨床試験（D9584L00002）及び pH モニタリング試験（D9584L00003）の割付け症例を対象とし、調査可能な施設について患者への生活指導及び食事指導の内容及び各患者の遵守状況について調査した。担当医師による食事・生活指導について「あり」（あり及び時々あり）と「なし」として集計した結果、食事療法・生活指導が行われた施設の頻度は以下の表 6 のとおりであった。

<表 6 試験別担当医師による食事・生活指導の有無>

	食事・生活指導 「あり」	食事・生活指導 「なし」
D9584L00002 試験 (33 施設) *	18 施設	12 施設
D9584L00003 試験 (15 施設)	10 施設	5 施設

* 調査結果未入手 3 施設

機構は、国内臨床試験において約 1/3 近くの医療施設で食事・生活指導が行われていないとの回答に対し、本薬による薬物治療を行う前に、まず食事・生活指導を行う必要があるのではないかと考え、本薬による治療と食事・生活指導との位置づけ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。GERD ガイドラインワークショップレポートでは、ライフスタイルの要因は逆流性食道炎の主な病因ではないとしているものの、生活習慣の改善や制酸薬はGERDの初期治療及び長期治療の基本になり、逆流関連症状を誘発する脂肪やアルコールなどの特定の食物や飲料を回避することは、症状軽減に効果が期待されると記載されている（GERD治療の新たな戦略：88-94, 2005）。国内臨床試験では食事指導及び生活指導の効果や遵守状況は記録されていなかったが、調査結果からNERDの治療においては、これらの指導が日常的に行われていることが伺われ、国内第Ⅲ相臨床試験（D9584L00002）でプラセボ群の胸やけ完全消失率と十分な胸やけ改善率があまり高くなかったことから、その効果には限界があるものと考えられる。

本薬の役割としては、胃酸逆流に起因する症状に対する対症療法として位置づけられ、一方、食事指導及び生活指導は、増悪因子の軽減や除去を目的とした長期的な基礎療法として位置づけられると考えられることから、NERDの治療に際しては、本薬による薬物治療で患者が訴える症状を早期に寛解、消失させ、併せて長期的な基礎療法として食事指導及び生活指導を行うことが望ましいと考える。

機構は、食事指導及び生活改善により、胃酸の過剰な分泌や病的逆流を調節できる可能性があり、これらがNERDの原因治療にもつながり症状改善の一助になり得ると考えるため、食事・生活指導は積極的に実施されるべきであると考え。しかし、現時点では食事療法や生活改善によりどの程度症状が改善するか、またどの程度迅速に効果が発現するかは不明であることから、食事療法・生活指導と並行して、速やかな症状改善のために本薬が使用されることは適当であると考え。

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、試験の信頼性又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

提出された資料第Ⅲ相臨床試験（試験番号 D9584L00002：5.3.5.1）及び24時間食道内pHモニタリング試験（試験番号 D9584L00003：5.3.5.2）に対してGCP実地調査が行われた。その結果、治験依頼者においては、海外の重篤で予測できない副作用情報等が速やかに実施医療機関の長に提供されていない事例、一部の治験実施医療機関に対し、他の試験において投与されるべき治験薬が交付され、さらにこれが被験者に交付されていた事例等が認められたが、重大な問題はなかったことから、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、機構は本薬のNERDに対する有効性について、国内第Ⅲ相試験（D9584L00002）において主要評価項目である「投与4週目の胸やけ完全消失率」で本薬10mg及び20mg群のプラセボ群に対する優越性が確認されたことから、本薬4週間投与の有効性は認められたものと判断する。しかしながら、有効率は本薬10mg群で32.3%と低率であったことから、器質的変化が認められず患者の

主訴に基づき診断される本疾患において、胸やけの主原因が胃酸逆流ではない患者、すなわち本薬が無効の患者にも本薬が漫然と投与される懸念があるため、追加解析等を実施することにより、本薬による治療が適する患者の選別方法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が適当であると判断した。

また、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て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臨床的に問題となる差は認められなかった。

以上から、本品目を承認して差し支えないと考えるが、本薬による治療は対症療法であり、投与終了後に再発・再燃する可能性があることから、製造販売後には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把握した上で、再発・再燃時の対応等について検討することが必要であると考ええる。必要な製造販売後調査等の内容については、専門協議を踏まえて最終的に判断することとする。

審査報告 (2)

平成 19 年 4 月 12 日作成

1. 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 (製造販売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

胸やけ症状の発現には胃食道逆流が大きな役割を果たしていると考えられるものの、食道粘膜の知覚過敏等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ことから、胃酸分泌抑制作用を有する本薬の効果が期待できる患者を的確に選択し投与対象とするためには、患者の自覚症状に基づく診断のみではなく、少なくとも食道内への胃酸の逆流の痕跡が認められる星原分類のグレード M を対象に選択することが適切であるとする考え方もある。

しかし、本効能に対する本薬の開発では、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 及び色調変化が認められないグレード N の両方の患者を対象に臨床試験が実施され、全体としての有効性及び安全性が確認されたもので、個々のグレードの患者に対する有効性及び安全性については直接的に確認されていない。

この点について、グレード M とグレード N の判別に関する内視鏡専門医の判定の一致率が必ずしも高くなく、グレード M とグレード N についての統一的な判別が困難であること、患者の食道内胃酸曝露の程度や自覚症状の頻度について国内 pH モニタリング試験 (D9584L00003) においてグレード M 及びグレード N で差が認められておらず、現在の臨床現場においても区別され治療が行われていないと考えられることから、グレード M 及びグレード N の両方を取りまとめて有効性及び安全性を評価することは妥当であり、両方のグレードの患者を効能・効果の範囲と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。

(2) 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

NERD は「胸やけ」や「呑酸」といった患者の自覚症状に基づく疾患であり、これらの自覚症状は胃酸の逆流以外にも食道粘膜の知覚過敏等の因子に大きく影響を受けるとされていることから、胸やけを主訴とする患者群には胃酸分泌抑制を作用機序とする本薬では奏功しない患者が相当数含まれている可能性が考えられる。

疾病の治療に際しては、疾患及び原因を特定してから治療法を決定するのが原則であると考えられるものの、NERDに関しては、胸やけの原因が病的胃食道逆流によるものであるか否かの確定診断を行うためには、患者への侵襲性を伴い多くの時間を要する検査が必要であることから、検査による確定診断を前提とすることは現実的ではないと考えられるため、NERDに対しては例外的に治療薬を投与することにより反応性を確認すること、また、その反応性を確認する期間を2週間と設定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た。

② リスク因子について

国内第Ⅲ相臨床試験（D9584L00002）において、食道内胃酸逆流のリスク因子の可能性があると考えられている背景因子のうち、「年齢が40歳以上」又は「食道裂孔ヘルニアを有する」の因子を一つも有さない患者は、いずれか1つ以上を有する患者に比べて有効性が低い傾向が認められている。また、国内第Ⅲ相臨床試験（D9584L00002）では体重が測定されていなかったため、肥満については検討できなかったものの、肥満についても年齢及び食道裂孔ヘルニアと同様に食道内胃酸逆流のリスク因子とする報告もある。しかしながら、現時点においては、これらの因子が胃食道逆流症の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、添付文書においては本薬適用の際の参考情報とすることが適切であるとして、機構は、専門委員に意見を求めた。これに対し専門委員より、「年齢が40歳以上」又は「食道裂孔ヘルニアを有する」について、治療対象を選別する因子と判断するだけの根拠は得られていないものの、添付文書において本薬適用の際の参考情報として記載することには同意が得られた。一方、肥満については、国内第Ⅲ相臨床試験（D9584L00002）においてその影響が確認されていないことから、製造販売後調査で検討を行い、その結果を反映させることが必要との意見が出された。

機構は、年齢及び裂孔ヘルニアについて本薬適用の際の参考情報として添付文書に記載することとし、その他のリスク因子については製造販売後調査の中で検討後、その結果を反映することが妥当と判断した（「2）製造販売後の調査等について（2）リスク因子の検討について」の項参照）。

(3) 用法・用量について

国内第Ⅲ相臨床試験（D9584L00002）において、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られること、また、10mgよりも低用量での検討はなされていないものの、本邦において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おり（臨床医薬 5: 241-256, 1989）、10mgより低用量では胃酸分泌抑制作用が更に低下すると考えられること、さらに、本薬10mgの4週間投与において、安全性上大きな問題は認められなかったことから、10mgを選択することが妥当であるとして、機構は専門委員の意見を求めた。これに対し、専門委員より、より低用量でも有効である可能性についても今後検討の必要性を議論する必要があること、また、一部の患者においては20mgを必要とする可能性があることについても意見が出されたが、推奨用量を10mgとすることについては、異論は出されなかった。機構は、10mgより低用量でも有効である可能性は否定されていないと考えるが、現時点においてより低用量の有効性を探索する必要性は高くないと考えること、また10mgと20mg投与時の有効性に差が認められておらず、増量の必要性を示唆する成績がないことから、NERDに対する臨床推奨用量は10mgとすることが妥当と判断した。

(4) 治療期間について

国内第Ⅲ相臨床試験（D9584L00002）は4週間投与で実施されており、投与期間4週間における本薬の有効性及び安全性は確認されたと考えられる。

また、投与期間を延長したときの効果について具体的に検討した国内臨床試験成績はないものの、本薬20mgを8週まで投与した海外第Ⅲ相臨床試験（I-1601a及びI-1602a）において、本薬20mgの4週投与で効果が不十分だった症例について8週間まで投与期間を延長しても、恩恵を受ける患者の割合は組み入れ患者の約10%程度であったこと、国内第Ⅲ相臨床試験（D9584L00002）における事後的な追加集計において、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群で3.1%及び2.1%であり、投与3週目まで（1週→2週目：16.7%及び19.8%、2週→3週目：8.3%及び11.5%）と比較して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ることから、本薬の投与期間は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。

2) 製造販売後の調査等について

NERDは、本薬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、患者の自覚症状のみに基づいて漫然と使用されることが懸念されるが、本薬の投与により胃癌等重篤な疾病に起因する症状を隠蔽し、診断の遅れにつながるものが危惧されるため、内視鏡等による除外診断の必要性を含めて製造販売後においては適正に使用されるよう情報提供が徹底されるとともに、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調査することが適当であるとする。

(1) 再発・再燃時の対応について

本薬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発・再燃することが想定される。投与終了後どの程度の期間で症状の再発・再燃が認められるか、また再発・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、市販後に本薬による治療を行った患者の追跡調査を実施し、再発・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。また、専門委員より、NERDと逆流性食道炎は全く独立した病態ではなく、相互に移行がある病態であることが一般的な理解となっていることから（Am J Gastroenterol 101: 2457-2462, 2006）、本邦においても、症状が悪化する例において、びらんを伴う逆流性食道炎への移行がどの程度あるのかは臨床的に重要な問題となるため、製造販売後調査における内視鏡検査の必要性について強調すべきとの意見、及び4週間までの投与とすることは妥当であるが、4週間以上の投与や再発時に再投与等が行われた患者における有効性についても調査すべきとの意見が示された。機構は、上記専門委員の指摘を踏まえ、製造販売後調査では投与終了後の再発・再燃及びその際の再投与の状況について調査し、医療実態下における本薬の使用状況と有効性及び安全性について検討するよう申請者に求め、申請者より対応する旨回答されたため、これを了承した。

(2) リスク因子の検討について

専門協議において、今回挙げられたリスク因子の確認を行うとともに、アルコール、喫煙といった生活習慣がNERDのリスク因子である可能性について調査するべきであるとの指摘があったこと

から、機構は国内第Ⅲ相臨床試験（D9584L00002）で検討されていなかった背景因子である「体重」とともに、製造販売後調査の中でこれらのリスク因子に関する患者背景の調査項目を充実させて確認するよう申請者に求めたところ、申請者より製造販売後調査の中で調査する旨の回答が得られたことから、機構は回答を了承した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、本薬の効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本薬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、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)