

## 審査報告書

平成 22 年 2 月 10 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]	プロテカジン錠 5、同錠 10
[一般名]	ラフチジン
[申請者名]	大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 6 月 17 日
[剤形・含量]	1 錠中にラフチジンを 5mg 又は 10mg 含有する錠剤
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

## 審査結果

平成 22 年 2 月 10 日

[販 売 名] プロテカジン錠 5、同錠 10

[一 般 名] ラフチジン

[申 請 者 名] 大鵬薬品工業株式会社

[申請年月日] 平成 21 年 6 月 17 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の逆流性食道炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。

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・効果及び用法・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  
○下記疾患の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善  
急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期  
○麻酔前投薬

(下線部追加)

[用法・用量] ○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎  
通常、成人にはラフチジンとして 1 回 10mg を 1 日 2 回（朝食後、夕食後または就寝前）経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。  
○下記疾患の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善  
急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期  
通常、成人にはラフチジンとして 1 回 10mg を 1 日 1 回（夕食後または就寝前）経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。  
○麻酔前投薬  
通常、成人にはラフチジンとして 1 回 10mg を手術前日就寝前及び手術当日麻酔導入 2 時間前の 2 回経口投与する。

(下線部追加)

## 審査報告 (1)

平成 22 年 1 月 22 日

### I. 申請品目

[販売名]	プロテカジン錠 5、同錠 10
[一般名]	ラフチジン
[申請者名]	大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 6 月 17 日
[剤形・含量]	1 錠中にラフチジンを 5mg 又は 10mg 含有する錠剤
[申請時効能・効果]	○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、 <u>逆流性食道炎</u> ○下記疾患の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善 急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期 ○麻酔前投薬 <p style="text-align: right;">（下線部追加）</p>
[申請時用法・用量]	○胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、 <u>逆流性食道炎</u> 通常、成人にはラフチジンとして 1 回 10mg を 1 日 2 回（朝食後、夕食後または就寝前）経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。 ○下記疾患の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善 急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期 通常、成人にはラフチジンとして 1 回 10mg を 1 日 1 回（夕食後または就寝前）経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。 ○麻酔前投薬 通常、成人にはラフチジンとして 1 回 10mg を手術前日就寝前及び手術当日麻酔導入 2 時間前の 2 回経口投与する。 <p style="text-align: right;">（下線部追加）</p>

### II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

逆流性食道炎は、何らかの原因により胃内容物が食道内に逆流することで、食道が胃酸やペプシンに曝露され、食道粘膜に傷害を生じる疾患である。主に日中、特に食後に胃食道酸逆流が生じ、自覚症状として、胸やけ、呑酸、胸痛、嚥下困難等が認められる。

本邦における逆流性食道炎の患者数は平成 17 年度で 195,000 人と報告されており（厚生労働省 患者調査, 平成 17 年度）、また、粘膜傷害の重症度については、ロサンゼルス (Los Angeles :

以下、「LA」)分類<sup>\*</sup>の Grade A が 57.1% (68/119 例)、Grade B が 28.6% (34/119 例)、Grade C が 11.8%(14/119 例)及び Grade D が 2.5%(3/119 例)であったと報告されている (J Gastroenterol Hepatol 13: 927-930, 1998)。

ラフチジン (以下、「本薬」) は、ピリジン環を母核とした H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤 (H<sub>2</sub> receptor antagonist : 以下、「H<sub>2</sub>RA」) である。現在、H<sub>2</sub>RA として、本邦ではファモチジン、シメチジン、ラニチジン塩酸塩、ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩及びニザチジンが逆流性食道炎に対する適応を有している。本薬は、これらの H<sub>2</sub>RA のような腎排泄型の薬剤ではなく、また、高齢者の腎機能低下患者 (クレアチニンクリアランスが 60mL/min 以下) と腎機能正常者 (クレアチニンクリアランスが 61mL/min 以上) の薬物動態に大きな差は認められていないことから (薬理と治療 23: 3049-3059, 1995)、腎機能低下患者に対しても投与量を変更せずに投与することが可能な、逆流性食道炎治療の選択肢の一つとして開発された。

本邦において、本薬は 2000 年 1 月に「胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期及び麻酔前投薬」に対する効能・効果により承認されている。海外において、本薬は 2009 年 12 月現在、「胃潰瘍、十二指腸潰瘍、急性胃炎及び慢性胃炎の胃粘膜病変、麻酔前投薬、並びに、ヘリコバクター・ピロリ除菌」に対する適応が韓国で認められているが、現時点では逆流性食道炎について、海外での開発は行われていない。

## 2. 品質に関する資料

品質に関する資料は提出されていない。

## 3. 非臨床に関する資料

### (i) 薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

#### (1) 効力を裏付ける試験

##### 1) ラットにおける急性逆流性食道粘膜傷害に対する抑制作用 (4.2.1.1.1 : 試験番号 05AA01)

逆流性食道粘膜傷害モデルである前胃と胃体部の境界部及び幽門部を結紮したラット (以下、「前胃-幽門部結紮ラット」) に溶媒 (0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース : 対照群)、本薬 0.3~10mg/kg、ファモチジン 0.3~10mg/kg、シメチジン 3~100mg/kg 及びランソプラゾール 3mg/kg が十二指腸内投与され、6 時間後の食道粘膜表面の傷害部位の面積が測定された。対照群と比較し、本薬、ファモチジン、シメチジン及びランソプラゾールにより食道粘膜傷害は抑制され、ED<sub>50</sub> 値 [95%信頼区間]<sup>†</sup>は本薬群が 0.9mg/kg [算出不可]、ファモチジン群が 2.4mg/kg [0.9mg/kg, 12.9mg/kg] 及びシメチジン群が 34.7mg/kg [13.2mg/kg, 441.8mg/kg] であり、ランソプラゾール 3mg/kg 群では対照群に比較し約 65%食道粘膜損傷の抑制が認められた。なお、前胃と胃体部の境界部及び幽門部を結紮していない sham 群で

<sup>\*</sup> Grade O : 粘膜傷害なし、Grade A : 長径が 5mm を超えない粘膜傷害あり、Grade B : 少なくとも 1 カ所の長径が 5mm 以上の粘膜傷害あり (それぞれ別の粘膜ヒダ上に存在する粘膜傷害が互いに連続していない)、Grade C : 2 条以上の粘膜ヒダに連続して広がっているが全周の 3/4 を超えない粘膜傷害が少なくとも 1 カ所あり、Grade D : 全周の 3/4 以上をわたる粘膜傷害あり

<sup>†</sup> 90%信頼区間 (参考値) : 本薬 [0.4×10<sup>-5</sup>mg/kg, 3.8mg/kg]、ファモチジン [1.1mg/kg, 7.6mg/kg]、シメチジン [15.8mg/kg, 171.2mg/kg]

は食道粘膜傷害は認められなかった。

#### <審査の概略>

##### (i) 逆流性食道炎に対する本薬の有効性について

機構は、逆流性食道粘膜傷害モデルである前胃-幽門部結紮ラットにおいて、本薬により食道粘膜傷害が抑制されたため、逆流性食道炎に対する効果は期待できると考える。

##### (ii) 薬物動態試験成績及び毒性試験成績の概要

薬物動態試験及び毒性試験に関する資料は提出されていない。

#### 4. 臨床に関する資料

##### (i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料は提出されていない。

##### (ii) 臨床薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

##### (1) 非びらん性症候性胃食道逆流症患者における臨床薬理試験 (5.3.5.2.4 : 試験番号 10019360 (以下、「360」) <20●●年●月～20●●年●月>)

20歳以上のLA分類でGrade Oの症候性胃食道逆流症 (symptomatic gastroesophageal reflux disease : 以下、「s-GERD」) 患者<sup>†</sup> (目標症例数 24例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、単盲検<sup>§</sup>試験が国内1施設で実施された。

用法・用量は、観察期としてプラセボを朝食後及び夕食後 (又は就寝前) に1日2回2週間経口投与後、治療期として本薬 10mg を朝食後及び夕食後 (又は就寝前) に1日2回4週間経口投与することとされた。

総投与症例 24例全例が安全性解析対象集団とされ、試験終了時のpHモニタリングが未実施である1例を除く23例が full analysis set (以下、「FAS」) とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である24時間pHモニタリングによる食道内pH<4の時間の割合 (平均値±標準偏差) は、観察期終了時 3.07±3.11%及び治療期4週後 (終了時) 1.17±1.26%で、本薬投与前後の差は -1.90±2.72%であり、有意に減少が認められた (p=0.003、有意水準 両側 5%、対応のある t 検定)。

安全性について、有害事象は 58.3% (14/24例) に、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (以下、「副作用」) は 4.2% (1/24例) に認められた。2例以上に認められた有害事象は頭痛、悪心、嘔吐、発熱、リンパ球数減少及び白血球数増加であり、それぞれ2例に認められた。

<sup>†</sup> 観察期開始前1週間に、10分以上不快感が持続する胸やけ症状を2回以上訴え、かつ、観察期開始前2週間以内に questionnaire for the diagnosis of reflux disease (QUEST) 問診票でスコア6以上

<sup>§</sup> 被験者盲検 (治験期間のうち、プラセボと本薬の投与期間は患者に伝えられていない)

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

## <審査の概略>

### (1) 臨床薬理試験成績の評価について

機構は、360 試験の対象である s-GERD 患者は、逆流性食道炎患者とは異なり、胸やけ症状の発現に胃酸逆流以外の要因が寄与している場合もあること、実際に 360 試験では食道内 pH<4 の時間の割合が 0.0%の患者が認められていることから、s-GERD 患者を対象とした 360 試験成績から、本薬の薬力学的効果を検討することの適切性を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

s-GERD 患者における胸やけ症状の発現に胃酸の逆流以外の要因が寄与する可能性はあるものの、360 試験において、全 23 例中、食道内 pH<4 の時間が 1 日の 4.0%以上であった 7 例における食道内 pH<4 の時間の割合（平均値±標準偏差）は、観察期終了時 7.11±2.33%に対し治療期 4 週後（終了時）1.79±1.43%と、本薬投与前後の差は-5.33±1.91%であり、有意な減少が認められた（ $p<0.001$ 、対応のある t 検定）。また、食道内への胃酸の逆流時間と食道粘膜傷害の程度が相関することが報告されていることから（日本臨床 58: 1789-1794, 2000）、360 試験で食道内 pH<4 の時間が 1 日の 4.0%以上であった s-GERD 患者を対象とした検討結果は、本薬の逆流性食道炎に対する有効性を検討する上で有用と考える。

機構は、以下のように考える。

逆流性食道炎患者では 1 日に占める食道内 pH<4 の時間の割合が 10%以上の患者も認められること（日内会誌 89; 3-8, 2000; Gastroenterology 111; 1192-1199, 1996; Gut 30; 1523-1525, 1989）を考慮すると、必ずしも 360 試験における食道内 pH<4 の時間が 1 日の 4.0%以上であった s-GERD 患者での検討結果を以て、本薬の逆流性食道炎患者における薬力学的効果が評価可能とは判断できないと考える。

しかし、360 試験において、1 日に占める胃内 pH $\geq$ 3 及び胃内 pH $\geq$ 4 の時間の割合が本薬の投与によって増加することが示されており（胃内 pH $\geq$ 3 及び胃内 pH $\geq$ 4 の時間の割合の本薬投与前後の差〈平均値±標準偏差〉：29.9±17.8%及び 25.2±15.8%）、本薬が胃内 pH を上昇させることにより胃酸の逆流による刺激を低減させて逆流性食道炎を抑制することは推測可能であると考える。

### (iii) 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>

有効性及び安全性の評価資料として国内 3 試験が提出された。

### (1) 非びらん性症候性胃食道逆流症患者における臨床薬理試験 (5.3.5.2.4 : 試験番号 10019360

<20●●年●月～20●●年●月>)

試験の概略、有効性及び安全性の成績については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <提

出された資料の概略> (1) 非びらん性症候性胃食道逆流症患者における臨床薬理試験 (360)」の項参照。

(2) 第Ⅲ相臨床試験 (5.3.5.1.1 : 試験番号 10019350 (以下、「350」) <20●●年●●月~20●●年●●月>)

20歳以上で胸やけ症状を有し、LA分類でGrade A又はGrade Bの逆流性食道炎患者(目標症例数325例)を対象に、本薬の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並行群間二重盲検比較試験が国内53施設で実施された。

用法・用量は、観察期としてプラセボを朝食後及び夕食後(又は就寝前)に1日2回1週間経口投与後、治療期としてプラセボ、本薬10mg又はファモチジン20mgを朝食後及び夕食後(又は就寝前)に1日2回8週間経口投与することとされた。

治療期において治験薬が投与された患者372例のうち、GCP不遵守\*\*とされた10例を除く362例(プラセボ群73例、本薬群147例及びファモチジン群142例)全例が安全性解析対象集団とされた。有効性の解析対象集団としては、二つのper protocol set(以下、「PPS」)の解析対象集団が設定された。PPS(治験責任医師等)は、治験薬が投与された患者から、内視鏡検査が実施されていない又は規定された実施日から逸脱した患者、併用薬違反が認められた患者及び観察期間の検査・観察時期から逸脱した患者計26例を除く336例(プラセボ群65例、本薬群135例及びファモチジン群136例)とされ、PPS(内視鏡判定委員会)は、PPS(治験責任医師等)から内視鏡判定委員会により選択基準であるLA分類のGradeとは異なると写真判定された患者及び写真による評価が不可能とされた患者計91例を除外した245例(プラセボ群51例、本薬群96例及びファモチジン群98例)とされた。

有効性について、主要評価項目である内視鏡治癒率††を表1に示した。本試験は、PPS(内視鏡判定委員会)及びPPS(治験責任医師等)の両解析対象集団において本薬群のプラセボ群に対する優越性及びファモチジン群に対する非劣性が検証された場合に本薬の有効性が検証されると規定され、それぞれの解析対象集団において本薬群とプラセボ群の間に有意差が認められた場合に、本薬群とファモチジン群の比較が行われることとされた。PPS(内視鏡判定委員会)における内視鏡治癒率ではプラセボ群に対する本薬群の優越性が検証された( $p=0.002$ 、有意水準片側2.5%、 $\chi^2$ 検定)、また、ファモチジン群に対する非劣性が検証された( $p=0.012$ 、有意水準片側2.5%、非劣性限界値10%、Dunnett-Gentの検定(Biometrics 33: 593-602, 1977))。一方、PPS(治験責任医師等)における内視鏡治癒率ではプラセボ群に対する本薬群の優越性が検証されず( $p=0.045$ 、有意水準片側2.5%、 $\chi^2$ 検定)、ファモチジン群に対する非劣性の検証は実施されなかった。

\*\* 1つの治験実施医療機関において、当該施設と関係を有しない委員が欠席していたにも拘わらず治験審査委員会の審議を行い、議事録と出席者一覧が改ざんされていたため、治験依頼者である申請者がGCP不遵守と判断した

†† 治験終了時の内視鏡検査において、LA分類でGrade Oとなった患者を治癒と定義

＜表1 治療期8週目の内視鏡治療率＞

解析対象集団		対象例数	治療率	治療例数	p値
PPS (内視鏡判定委員会)	プラセボ群	51例	41.2%	21例	p=0.002 (プラセボ群 vs. 本薬群、 $\chi^2$ 検定 <sup>a)</sup> ) p=0.012 (本薬群 vs. ファモチジン群、Dunnett-Gentの検定 <sup>b)</sup> )
	本薬群	96例	67.7%	65例	
	ファモチジン群	98例	61.2%	60例	
PPS (治験責任医師等)	プラセボ群	65例	47.7%	31例	p=0.045 (プラセボ群 vs. 本薬群、 $\chi^2$ 検定 <sup>a)</sup> ) <sup>c)</sup>
	本薬群	135例	61.5%	83例	
	ファモチジン群	136例	56.6%	77例	

<sup>a)</sup> 有意水準 片側 2.5%

<sup>b)</sup> 非劣性限界値 10%、有意水準 片側 2.5%

<sup>c)</sup> プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証されなかったため、本薬群とファモチジン群の比較は実施されなかった

安全性について、有害事象はプラセボ群 53.4% (39/73 例)、本薬群 58.5% (86/147 例) 及びファモチジン群 47.9% (68/142 例) に認められ、副作用はプラセボ群 6.8% (5/73 例)、本薬群 8.8% (13/147 例) 及びファモチジン群 9.2% (13/142 例) に認められた。いずれかの群で 3.0%以上 に認められた有害事象を表 2 に示した。また、いずれかの群で 3.0%以上 に認められた副作用はなかった。

＜表2 いずれかの群で 3.0%以上 に認められた有害事象＞

	プラセボ群 (73 例)		本薬群 (147 例)		ファモチジン群 (142 例)	
	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数
全体	53.4%	39	58.5%	86	47.9%	68
鼻咽頭炎	17.8%	13	12.9%	19	13.4%	19
下痢	6.8%	5	6.1%	9	4.2%	6
上気道の炎症	1.4%	1	5.4%	8	2.1%	3
便秘	4.1%	3	3.4%	5	3.5%	5
背部痛	0.0%	0	3.4%	5	0.7%	1
頭痛	1.4%	1	2.7%	4	4.2%	6
ALT 増加	1.4%	1	2.0%	3	3.5%	5

死亡例は認められず、重篤な有害事象は本薬群に 2 例 (「下肢骨折」1 例及び「肺吸虫症」1 例) 及びファモチジン群に 2 例 (「発熱・全身性皮疹」1 例及び「発作性頻脈」1 例) に認められ、ファモチジン群の「発熱・全身性皮疹」については治験薬との因果関係は否定されなかった。

(3) 第Ⅲ相臨床試験 (5.3.5.1.2 : 試験番号 10019370 (以下、「370」) <20 年 月～20 年 月>)

20歳以上で胸やけ症状を有し、LA分類でGrade A又はGrade Bの逆流性食道炎患者 (目標症例数495例) を対象に、本薬の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並行群間二重盲検比較試験が国内35施設で実施された。

用法・用量は、観察期としてプラセボを朝食後及び夕食後 (又は就寝前) に1日2回1週間経口投与後、治療期としてプラセボ、本薬10mg又はファモチジン20mgを朝食後及び夕食後 (又は就寝前) に1日2回8週間経口投与することとされた。

治療期において治験薬が投与された患者501例 (プラセボ群169例、本薬群169例及びファモチジン群163例) 全例が安全性解析対象集団とされた。治験薬が投与された患者のうち、内視鏡検査が実施されていない又は規定された実施日から逸脱した患者、治験薬の服薬率が75%未満の患者、併用薬違反が認められた患者及び観察期間を逸脱した患者計28例を除く473例



(プラセボ群158例、本薬群165例及びファモチジン群150例)がPPSとされ、PPSから内視鏡判定委員会により選択基準であるLA分類のGradeとは異なると判定された患者及び写真による評価が不可能とされた患者計26例を除く447例(プラセボ群145例、本薬群162例及びファモチジン群140例)がPPS(内視鏡判定委員会)とされ、PPS(内視鏡判定委員会)が主要な有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である内視鏡治癒率を表3に示した。本薬群のプラセボ群に対する優越性及びファモチジン群に対する非劣性が検証された場合に本薬の有効性が検証されるとされた。本薬群とプラセボ群の間に有意差が認められた場合に、本薬群とファモチジン群の比較が行われることとされ、プラセボ群に対する本薬群の優越性(p<0.001、有意水準 片側 2.5%、 $\chi^2$ 検定)及びファモチジン群に対する本薬群の非劣性が検証された(p<0.001、有意水準 片側 2.5%、非劣性限界値 10%、Dunnett-Gent の検定)。

＜表3 治療期8週目の内視鏡治癒率 [PPS (内視鏡判定委員会)]＞

	対象例数	治癒率	治癒例数	p 値
プラセボ群	145 例	9.7%	14 例	p<0.001 (プラセボ群 vs. 本薬群、 $\chi^2$ 検定 <sup>a)</sup> ) p<0.001 (本薬群 vs. ファモチジン群、Dunnett-Gent の検定 <sup>b)</sup> )
本薬群	162 例	71.0%	115 例	
ファモチジン群	140 例	61.4%	86 例	

<sup>a)</sup> 有意水準 片側 2.5%

<sup>b)</sup> 非劣性限界値 10%、有意水準 片側 2.5%

安全性について、有害事象はプラセボ群 41.4% (70/169 例)、本薬群 52.7% (89/169 例)及びファモチジン群 42.9% (70/163 例)に認められ、副作用はプラセボ群 4.7% (8/169 例)、本薬群 8.9% (15/169 例)及びファモチジン群 5.5% (9/163 例)に認められた。いずれかの群で3.0%以上に認められた有害事象を表4に示した。また、いずれかの群で3.0%以上に認められた副作用はなかった。

＜表4 いずれかの群で3.0%以上に認められた有害事象＞

	プラセボ群 (169 例)		本薬群 (169 例)		ファモチジン群 (163 例)	
	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数
全体	41.4%	70	52.7%	89	42.9%	70
鼻咽頭炎	14.2%	24	15.4%	26	15.3%	25
下痢	1.2%	2	4.1%	7	4.3%	7
血中尿酸増加	3.0%	5	1.8%	3	0.6%	1
白血球数増加	0.6%	1	1.2%	2	3.7%	6
上気道の炎症	0.0%	0	1.2%	2	3.1%	5
AST 増加	3.0%	5	0.6%	1	1.2%	2
便秘	1.8%	3	0.0%	0	3.1%	5

死亡例は認められず、重篤な有害事象はプラセボ群で3例(「肺の悪性新生物」1例、「下咽頭新生物」1例及び「気管支炎」1例)、本薬群で3例(「慢性副鼻腔炎」1例、「急性心筋梗塞」1例及び「頭位性回転性めまい」1例)及びファモチジン群で2例(「小腸癌」1例及び「胸膜炎」1例)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

## ＜審査の概略＞

### (1) 本薬の臨床的位置付けについて

申請者は、逆流性食道炎の治療における本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説

明している。

逆流性食道炎の治療において、プロトンポンプ阻害剤 (proton pump inhibitor: 以下、「PPI」) は強力な酸分泌抑制作用を有し高い治癒率を示すため、逆流性食道炎全般に対して欧米及び日本で広く使用されている。しかし、本邦における逆流性食道炎患者は LA 分類の Grade A が 57.1%、Grade B が 28.6%と比較的軽症な患者が多いことが報告されている (J Gastroenterol Hepatol 13: 927-930, 1998)。また、一部の PPI は CYP2C19 で代謝されるため、CYP2C19 と同じ代謝経路を有する薬剤との併用には注意を要するとされており、近年、クロピドグレルの作用が PPI の併用により減弱することが報告されていることから (Cardiol Rev 17: 198-200, 2009; JAMA 301: 937-944, 2009)、これらの薬剤の併用が必要な患者等では H<sub>2</sub>RA も選択肢の一つになりうると考える。

370 試験において、本薬は軽症 (LA 分類の Grade A 及び Grade B) の逆流性食道炎に対して、内視鏡治癒率の評価においてプラセボに対する優越性が検証され、かつ、ファモチジンに対する非劣性が示された。また、本薬は他の H<sub>2</sub>RA と異なり腎排泄型の薬剤ではなく、腎機能低下患者 (クレアチニンクリアランスが 60mL/min 以下) と腎機能正常者 (クレアチニンクリアランスが 61mL/min 以上) の薬物動態に大きな差が認められていないことから (薬理と治療 23: 3049-3059, 1995)、腎機能低下患者に対しても投与量を変更せずに使用できると考えられる。

したがって、本薬は逆流性食道炎に対する選択肢の一つとして有用な薬剤であると考えられる。

機構は、以下のように考える。

逆流性食道炎の薬物治療では、現在 PPI が第一選択薬とされており (胃食道逆流症 (GERD) 診療ガイドライン 日本消化器病学会編, 2009)、また、逆流性食道炎の短期治療において、PPI と H<sub>2</sub>RA は共にプラセボより有効であるが、PPIの方が H<sub>2</sub>RA よりも有効であることが示唆されるとの海外臨床試験成績に基づくメタアナリシスも報告されている (Cochrane Database Syst Rev: CD003244, 2009)。しかし、CYP2C19 で代謝される PPI はクロピドグレルの作用を減弱させる可能性が指摘されているように、薬物相互作用等の点から PPI の投与が困難な患者等には、必要に応じて H<sub>2</sub>RA が使用されることが考えられる。本薬については、370 試験において軽症の逆流性食道炎に対する有効性が示され、安全性に特段の問題は生じていないことから (「(3) 有効性について」及び「(4) 安全性について」の項参照)、他の H<sub>2</sub>RA と同様に、本薬を逆流性食道炎に対する薬物療法の選択肢の一つとして位置づけられると考える。

## (2) 350 試験成績と審査方針について

申請者は、350 試験の PPS (治験責任医師等) においてプラセボ群に対する本薬群の優越性が検証されなかった原因について、以下のように説明している。

350 試験の試験開始時には、治験責任医師等と内視鏡判定委員会の内視鏡判定が異なる場合は内視鏡判定委員会による判定を採用することとしていた。しかし、内視鏡判定委員会による判定においては、PPS (治験責任医師等) のうち 27.1% (91/336 例; プラセボ群 14 例、

本薬群 39 例及びファモチジン群 38 例) が、選択基準に規定された LA 分類の Grade とは異なる又は写真による評価が不可能な患者であることが判明したため、PPS(内視鏡判定委員会)ではファモチジンに対する非劣性を検証するための検出力が低下することが想定された。そのため、開鍵前に PPS (治験責任医師等) と PPS (内視鏡判定委員会) の両解析対象集団においても本薬群のプラセボ群に対する優越性及びファモチジン群に対する非劣性が検証された場合に本薬の有効性が検証されることとすると治験実施計画書を変更した。その結果、PPS (治験責任医師等) において、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証されなかった。その原因としては、試験開始前に登録時の内視鏡判定で明確な基準を設定しなかったために適切な判定が行われなかったことが挙げられる。

350 試験の成績を踏まえ、370 試験では LA 分類の画像を用いて撮影方法や写真の質の統一を図り、内視鏡判定委員会に提出する写真の治療期開始前での再確認を必須とし、さらに、350 試験成績を基に目標症例数の再設定を行った。

機構は、350 試験では内視鏡判定委員会による判定不能例が多数例に上り、その結果を踏まえて、370 試験は対象患者の選択及び治療判定が適切に実施されるように試験計画及びその実施体制を整備した上で実施されていることから、370 試験成績を基に有効性の評価を行うこと、また、350 試験及び 370 試験を基に安全性の評価を行うことは可能であると考えます。

### (3) 有効性について

370 試験において、主要評価項目である PPS (内視鏡判定委員会) における治療期 8 週目の内視鏡治療率はプラセボ群 9.7% (14/145 例)、本薬群 71.0% (115/162 例) 及びファモチジン群 61.4% (86/140 例) であり、本薬群のプラセボ群に対する優越性が検証され ( $p < 0.001$ 、 $\chi^2$  検定)、また、ファモチジン群と本薬群の治療率の差は-9.6%であり、本薬群のファモチジン群に対する非劣性が検証された ( $p < 0.001$ 、非劣性限界値 10%、Dunnett-Gent の検定)。以上より、機構は、本薬の有効性は示されたと考える。

なお、主要評価項目の副次解析である PPS 及び FAS のうち内視鏡判定委員会による評価可能症例 (以下、「FAS (内視鏡判定委員会)」) における治療期 8 週目の内視鏡治療率は表 5 のとおりであり、主たる解析対象集団とされた PPS (内視鏡判定委員会) における評価と大きく変わらないことを確認している。

＜表 5 副次解析における治療期 8 週目の内視鏡治療率＞

解析対象集団		対象例数	治療率	治療例数	p 値
PPS	プラセボ群	158 例	14.6%	23 例	$p < 0.001$ (プラセボ群 vs. 本薬群、 $\chi^2$ 検定 <sup>a)</sup> ) $p = 0.003$ (本薬群 vs. ファモチジン群、Dunnett-Gent の検定 <sup>b)</sup> )
	本薬群	165 例	69.1%	114 例	
	ファモチジン群	150 例	64.0%	96 例	
FAS (内視鏡判定委員会)	プラセボ群	148 例	10.8%	16 例	$p < 0.001$ (プラセボ群 vs. 本薬群、 $\chi^2$ 検定 <sup>a)</sup> ) $p < 0.001$ (本薬群 vs. ファモチジン群、Dunnett-Gent の検定 <sup>b)</sup> )
	本薬群	163 例	71.2%	116 例	
	ファモチジン群	144 例	61.8%	89 例	

<sup>a)</sup> 有意水準 片側 2.5%

<sup>b)</sup> 非劣性限界値 10%、有意水準 片側 2.5%

#### (4) 安全性について

機構は、以下の 1) ~3) に示すように、350 試験、370 試験及び逆流性食道炎以外の疾患の患者を対象とした臨床試験において、本薬の投与により特段問題となるような有害事象は認められなかったこと、並びに、現在までに得られている製造販売後調査（自発報告を含む）等の結果から、新たな対応が必要な問題は認められないことを確認した。したがって、逆流性食道炎に対しても、現在の添付文書の注意喚起に準じて使用することで、安全性上の新たな問題が生じる可能性は低いと考える。

##### 1) 逆流性食道炎患者を対象とした臨床試験における安全性について

370 試験及び 350 試験の成績を併合し、3.0%以上に認められた有害事象を表 6 に示した。

＜表 6 いずれかの群で 3.0%以上に認められた有害事象＞

	プラセボ群 (242 例)		本薬群 (316 例)		ファモチジン群 (305 例)	
	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数
全体	45.0%	109	55.4%	175	45.2%	138
鼻咽頭炎	15.3%	37	14.2%	45	14.4%	44
下痢	2.9%	7	5.1%	16	4.3%	13
上気道の炎症	0.4%	1	3.2%	10	2.6%	8
頭痛	1.7%	4	2.5%	8	3.0%	9
便秘	2.5%	6	1.6%	5	3.3%	10

本薬群の有害事象発現率は、プラセボ群及びファモチジン群に比べてやや高い傾向が認められたが、本薬群で発現した有害事象のうち、高度の事象は 1.7% (3/175 例) であり（「肺吸虫症」1 例、「急性心筋梗塞」1 例及び「下肢骨折」1 例）、ほとんどが中等度又は軽度の事象であった。

なお、350 試験では、GCP 不遵守により、1 施設において組み入れられた 10 例（プラセボ群 2 例、本薬群 4 例及びファモチジン群 4 例）が安全性解析対象からも除外されているが、除外された患者のうち、本薬群で認められた有害事象は鼻咽頭炎、血圧上昇及び白血球数増加各 1 例で、いずれも軽度の事象であり、治験薬との因果関係は否定されている。

##### 2) その他の臨床試験について

申請者は、2000 年 1 月の本薬の製造承認以降に実施した臨床試験成績について、以下のように説明している。

2000 年 1 月の製造承認以降に実施した 340 試験及び 360 試験（s-GERD 患者対象、投与期間 4 週間）、320 試験（*H. pylori* 除菌不成功の胃潰瘍患者対象、投与期間 24 週間）及び 330 試験（*H. pylori* 除菌不成功の十二指腸潰瘍患者対象、投与期間 24 週間）を併合し、本薬群のいずれかで 3.0%以上に認められた有害事象は表 7 のとおりであった。認められた有害事象のうち、高度の有害事象は本薬 40mg 群で認められた 1 例（「肺の悪性新生物」）のみであり、ほとんどが軽度の事象であった。また、投与量の増加に伴い発現率が増加する有害事象は認められなかった。

<表 7 320 試験、330 試験、340 試験及び360 試験を併合し、本薬群のいずれかで3.0%以上に認められた有害事象>

	本薬 10mg/日群 (72 例)		本薬 20mg/日群 (94 例)		本薬 40mg/日群 (57 例)		合計 (223 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	33.3%	24	46.8%	44	35.1%	20	39.5%	88
鼻咽頭炎	6.9%	5	3.2%	3	1.8%	1	4.0%	9
下痢	4.2%	3	6.4%	6	0.0%	0	4.0%	9
尿中タンパク陽性	2.8%	2	3.2%	3	5.3%	3	3.6%	8
頭痛	6.9%	5	2.1%	2	0.0%	0	3.1%	7
ALT 増加	5.6%	4	2.1%	2	0.0%	0	2.7%	6
白血球数増加	2.8%	2	4.3%	4	3.5%	2	3.6%	8
便秘	2.8%	2	4.3%	4	1.8%	1	3.1%	7
尿中ブドウ糖陽性	2.8%	2	3.2%	3	3.5%	2	3.1%	7
上腹部痛	0.0%	0	4.3%	4	0.0%	0	1.8%	4
嘔吐	0.0%	0	4.3%	4	0.0%	0	1.8%	4
背部痛	0.0%	0	4.3%	4	0.0%	0	1.8%	4
悪心	1.4%	1	3.2%	3	0.0%	0	1.8%	4
γ-GTP 増加	0.0%	0	3.2%	3	1.8%	1	1.8%	4
胃不快感	4.2%	3	1.1%	1	0.0%	0	1.8%	4
血中 ALP 増加	1.4%	1	1.1%	1	3.5%	2	1.8%	4
AST 増加	4.2%	3	1.1%	1	0.0%	0	1.8%	4
ヘモグロビン減少	0.0%	0	1.1%	1	3.5%	2	1.3%	3
赤血球数減少	0.0%	0	1.1%	1	3.5%	2	1.3%	3
白血球数減少	0.0%	0	0.0%	0	3.5%	2	0.9%	2

### 3) 製造販売後の安全性情報について

本薬の製造承認取得後、2000年1月18日～2009年2月28日までの調査期間に申請者が入手した市販後安全性情報約 11,000 例（自発報告約 700 例を含む）のうち、重篤な副作用で報告頻度の多かったものは、血液障害関連が 40 例 55 件、肝機能障害関連が 38 例 47 件であり、使用成績調査及び特定使用成績調査（腎機能障害を有する患者を対象とした調査及び腎機能と中枢神経系副作用の関係を検討するための調査）で認められた重篤な副作用は 14 例 16 件で、個々の事象の発現頻度からは特別な傾向は認められなかった。また、使用成績調査及び特定使用成績調査において、1.0%以上に認められた副作用はなかった。

なお、血液障害及び肝機能障害に関連する重篤な副作用については、添付文書の【使用上の注意】の「重大な副作用」の項に「肝機能障害、黄疸、無顆粒球症、血小板減少」を記載し、注意喚起を行っている。

### (5) 効能・効果について

機構は、370 試験成績から、LA 分類の Grade A 又は B の逆流性食道炎に対する本薬の有効性が示されていると考えるため、本薬の効能・効果を「逆流性食道炎」とすることとし、また、軽症の逆流性食道炎に対する有効性が確認されている旨を添付文書において情報提供することが適切と考える。

### (6) 用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について以下のように説明している。

350 試験及び 370 試験における本薬の用法・用量の設定に際し、本薬とファモチジンの 24 時間胃内 pH モニタリングによる酸分泌抑制作用はファモチジンと同程度と報告されていること（Aliment Pharmacol Ther 20: 559-565, 2004）、胃・十二指腸潰瘍の患者を対象とした臨床

試験において、本薬 10mg 群はファモチジン 20mg 群と同等の効果を示したと報告されていること（臨床医薬 14: 2085-2102, 1998; 臨床医薬 14: 2103-2119, 1998）、また、ファモチジン及び他の H<sub>2</sub>RA は、逆流性食道炎に対して胃・十二指腸潰瘍と同じ用法・用量で使用されていることを踏まえ、胃・十二指腸潰瘍の用法・用量と同様の 1 回 10mg、1 日 2 回投与と設定した。

370 試験において、本薬群のプラセボ群に対する優越性及びファモチジン群に対する非劣性が検証できたため、本薬の用法・用量は 370 試験と同様に 1 回 10mg、1 日 2 回とすることが適切と考えた。

機構は、370 試験において、有効性の主要評価項目である PPS（内視鏡判定委員会）における内視鏡治癒率で、本薬群のプラセボ群に対する優越性及びファモチジン群に対する非劣性が検証され、安全性上も特段の問題は認められないことから、申請者の提示した用法・用量（案）のとおり 1 回 10mg 1 日 2 回（朝食後、夕食後又は就寝前）経口投与とすることは問題ないと考える。

#### **(7) 製造販売後調査等について**

申請者は、製造販売後調査等について、以下のように説明している。

本薬は胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期及び麻酔前投薬の効能・効果を取得しており、2006 年に再審査期間が満了し、2009 年 3 月 30 日に再審査結果が通知されている。今回の申請効能である逆流性食道炎に対する用法・用量は、既存の効能・効果に対する用法・用量と同一であること、既存の効能・効果に対する製造販売後調査成績及び今回提出した臨床試験成績において安全性上の特段の問題は認められていないことから、逆流性食道炎患者を対象とした製造販売後調査を実施する必要はないと考える。

機構は、申請者の説明どおり、既存の効能・効果に対する製造販売後調査成績及び今回提出された臨床試験成績において、安全性上の特段の問題は認められないことから、逆流性食道炎患者を対象とした製造販売後調査を行う必要はないと考える。

### **III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断**

#### **1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断**

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないと機構は判断した。

#### **2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断**

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（試験番号 10019370 : 5.3.5.1.2）に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、治験依頼者において重篤で予測できない副作用等情報について治験責任医師及び治験実施医療機関の長への伝達が直ちに実施されていない事例が認められたものの、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないと機

構は判断した。

#### IV. 総合評価

提出された資料から、本薬の逆流性食道炎患者における有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考えるため、本薬は他の H<sub>2</sub>RA と同様に逆流性食道炎に対する薬物療法の選択肢の一つとなると考える。

専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 22 年 2 月 10 日

### I. 申請品目

[販売名]	プロテカジン錠 5、同錠 10
[一般名]	ラフチジン
[申請者名]	大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 6 月 17 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### (1) 本薬の臨床的位置付けについて

逆流性食道炎の薬物治療では、現在、PPI が第一選択薬とされており（胃食道逆流症（GERD）診療ガイドライン 日本消化器病学会編, 2009）、また、逆流性食道炎の短期治療において、PPIの方が H<sub>2</sub>RA よりも優れているとのメタアナリシスも報告されていることから（Cochrane Database Syst Rev: CD003244, 2009）、逆流性食道炎に対し、本薬が必要とされる状況は多くはないと考えられる。しかし、CYP2C19 で代謝される PPI には、クロピドグレルの作用を減弱させる可能性が指摘されているように、薬物相互作用等の点から PPI の投与が困難な場合等には、必要に応じて H<sub>2</sub>RA が使用されると考えられるため、本薬を既存の H<sub>2</sub>RA と同様に逆流性食道炎に対する薬物療法の選択肢の一つとする意義はあると考える。

以上の機構の判断に対し、専門委員から H<sub>2</sub>RA 及び本薬について以下のような意見が出され、本薬の位置付けに関する機構の意見は支持された。

- ・ PPI の方が H<sub>2</sub>RA よりも優れているとのメタアナリシスの報告（Cochrane Database Syst Rev: CD003244, 2009）は重症の逆流性食道炎の割合が高い欧米人を対象としたものである。一方、日本人における逆流性食道炎は軽症のものが過半数を占め（J Gastroenterol Hepatol 13: 927-930, 1998）、PPI ではなく H<sub>2</sub>RA で十分な酸抑制効果、治療効果が得られる可能性があることから、H<sub>2</sub>RA の臨床的役割は存在すると考える。
- ・ 本薬は肝代謝を受け、胆汁排泄されるため、腎機能障害を合併するような高齢者に対しても安全に使用できると推測される。

#### (2) 有効性について

機構は、370 試験において、本薬群のプラセボ群に対する優越性が検証され、また、本薬群のファモチジン群に対する非劣性が検証されたため、本薬の有効性は示されたと考えた。

以上の機構の判断は、概ね専門委員から支持されたが、一部の専門委員から以下の意見が出された。



- ・ 370 試験における有効性の主要な解析対象集団として PPS（内視鏡判定委員会）を設定した理由、及び、結果として、PPS（内視鏡判定委員会）では治験薬が投与された患者から 10.8%（54/501 例）が除外されたことが試験成績に及ぼす影響については、説明が必要であると考えられる。

以上の専門委員の意見に対し、機構は以下のように考えた。

有効性の主要な解析対象集団は、偏りを避けるため基本的には FAS とするべきと考えるが、370 試験では最終的には対照薬との非劣性検証を目的としていたことを踏まえて、FAS ではなく PPS が選択されたことは理解できる。また、選択基準及び主要評価項目に用いる LA 分類の判定に、医師又は治験実施施設間でばらつきが生じることを回避するため、写真を用いた中央判定である内視鏡判定委員会判定が主要評価項目として採用され、主要な解析対象集団が PPS（内視鏡判定委員会）とされたことも理解できる。結果として、370 試験の FAS（内視鏡判定委員会）及び PPS を有効性の解析対象集団とした成績も、PPS（内視鏡判定委員会）における成績と大きく変わらないことが確認されたことも踏まえ（表 5）、当該試験において本薬の有効性は示されていると考える。

一方、PPS 自体に含まれなかった被験者 28 例の理由には、内視鏡検査に関連するもの（内視鏡検査未実施 14 例、内視鏡検査時期の許容範囲からのずれ 5 例）が多かった。さらに、適切な施設の選定や担当医師に対する事前の説明等がなされたとされるものの、内視鏡判定委員会における不採用例が 26 例みられた。本薬の有効性評価が主に内視鏡検査結果に基づくものであることを踏まえると、試験を実施するにあたっては、被験者に対して検査に関する十分な説明を行う等、検査が適切に実施されるような対策を講じた上で、内視鏡判定委員会における不採用例も可能な限り少なくなるよう配慮することが望ましかったと考える。

### (3) 安全性について

機構は、350 試験、370 試験及び逆流性食道炎以外の疾患の患者を対象とした臨床試験、並びに、現在までに得られている自発報告を含む製造販売後調査の結果から、安全性上、新たな対応が必要な問題は認められないと考え、逆流性食道炎に対しても、現在の添付文書の注意喚起に準じて使用することで、新たな問題が生じる可能性は低いと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

### (4) 効能・効果について

機構は、370 試験成績から、本薬の効能・効果に「逆流性食道炎」を追加することが適切であると考えた。また、370 試験の対象患者を添付文書の〈効能・効果に関連する使用上の注意〉及び【臨床成績】の項に記載して情報提供することが適切であると考えた。

以上の機構の判断に対し、専門委員から、以下の意見が出された。

- ・ 既承認の他の H<sub>2</sub>RA では、逆流性食道炎の重症度を考慮せずに臨床試験が実施され、〈効能・効果に関連する使用上の注意〉において重症度に関する注意喚起はされていないことを踏まえると、本薬の〈効能・効果に関連する使用上の注意〉に敢えて重症度を記載する

必要性はなく、臨床試験成績の項に記載することで情報提供できると考える。

- ・日本における生活環境の欧米化や *H. pylori* 感染率の低下傾向等から、将来的には重症の逆流性食道炎が増加してくることが予想されるため、重症の逆流性食道炎に対する有効性は確立していないという情報は重要であると考え、＜効能・効果に関連する使用上の注意＞において注意喚起することが必要と考える。

機構は、以上の専門委員の意見を踏まえ、以下のように考えた。

過去に承認されている他の H<sub>2</sub>RA の状況を踏まえると、本薬の添付文書において敢えて＜効能・効果に関連する使用上の注意＞として対象となる逆流性食道炎の重症度を記載する必要性は高くないと考える専門委員の意見も理解できる。しかし、今回提出された臨床試験成績を勘案すると、重症の逆流性食道炎に対する本薬の効果は不明であること、逆流性食道炎の薬物治療では、PPI が第一選択薬とされており（胃食道逆流症〈GERD〉診療ガイドライン 日本消化器病学会編, 2009）、特に、重症の逆流性食道炎患者に対しては酸分泌抑制作用の強い PPI が主に使用されると考えられることを考慮すると、基本的には、臨床試験において確認された逆流性食道炎の重症度の範囲を明示的に情報提供することが適切であると考えた。

以上より、機構は、申請者に対し、本薬の＜効能・効果に関連する使用上の注意＞において「重症（LA 分類の Grade C 又は D）の逆流性食道炎に対する有効性及び安全性は確立していない」と注意喚起するよう求め、申請者は適切に対応したため、機構はこれを了承した。

#### (5) 用法・用量について

機構は、370 試験で用いられた用法・用量のとおり、1 回 10mg 1 日 2 回（朝食後、夕食後または就寝前）経口投与とすることに特段問題はないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

#### (6) 製造販売後調査等について

機構は、逆流性食道炎に対する用法・用量は本薬の既存の効能・効果である胃潰瘍等と同一であり、作用機序も同様であると考え、既存の効能・効果に対する製造販売後調査成績及び今回提出された臨床試験成績において、安全性上、特段の問題は認められないことから、逆流性食道炎患者を対象とした製造販売後調査を行う必要はないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

### III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本薬を承認して差し支えないと判断する。本薬は胃酸分泌抑制作用により胃酸逆流時の食道に対する刺激を低減させ逆流性食道炎の治癒をもたらすものであり、既承認の適応症である胃潰瘍等と同様の作用機序によるものであると考えられることから、改めて再審査期間を設定し製造販売後調査を実施する必要はないと判断する。

[効能・効果]

- 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎
- 下記疾患の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善  
急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期
- 麻酔前投薬

(下線部追加)

[用法・用量]

- 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎  
通常、成人にはラフチジンとして1回10mgを1日2回（朝食後、夕食後または就寝前）経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。
- 下記疾患の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善  
急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期  
通常、成人にはラフチジンとして1回10mgを1日1回（夕食後または就寝前）経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。
- 麻酔前投薬  
通常、成人にはラフチジンとして1回10mgを手術前日就寝前及び手術当日麻酔導入2時間前の2回経口投与する。

(下線部追加)