

審査報告書

平成 16 年 11 月 24 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]	ゼリア胃腸薬H2ブロッカー ゼリア胃腸薬H2 ゼリア胃腸薬AR アシノンZ アシノンブロック アベラティH2ブロッカー ニザットH2ブロッカー
[一 般 名]	ニザチジン
[申 請 者 名]	ゼリア新薬工業株式会社
[申請年月日]	平成 9 年 12 月 4 日
[申 請 区 分]	一般用医薬品 区分 (2)
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	一般薬等審査部

審査結果

平成16年11月24日作成

[販 売 名] ゼリア胃腸薬H2ブロッカー
 ゼリア胃腸薬H2
 ゼリア胃腸薬AR
 アシノンZ
 アシノンブロック
 アベラティH2ブロッカー
 ニザットH2ブロッカー

[申 請 者] ゼリア新薬工業株式会社

[申請年月日] 平成9年12月4日

[剤型・含量] 1カプセル中ニザチジン75mgを含有する硬カプセル剤

[審査結果]

医薬品医療機器審査センター及び医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果、用法・用量のもとで一般用医薬品として承認して差し支えないと判断し、一般用医薬品部会において審議されることが適当であると判断した。なお、以下の条件を付すことが適当であると判断した。

[効能・効果] 胃痛、胸やけ、もたれ、むかつき（本剤は、胃のヒスタミンH₂受容体に拮抗する薬を含んでいます。）

[用法・用量] 成人（15歳以上、80歳未満）の方は、次の通り水又はお湯で服用してください。

- ・ 胃痛、胸やけ、もたれ、むかつきの症状があらわれた時、1回1カプセルを服用してください。
- ・ 服用後8時間以上たっても症状が治まらない場合は、もう1カプセル服用してください。
- ・ 但し1日2回（2カプセル）を超えて服用してはいけません。
- ・ 症状が治まった場合は、服用を止めてください。
- ・ 3日間服用しても症状の改善がみられない場合は、服用を止めて、医師又は薬剤師に相談してください。
- ・ 2週間を超えて続けて服用しないでください。
- ・ 15歳未満及び80歳以上の人は、服用しないでください。

[承認条件]

市販後、少なくとも3年間の安全性等に関する市販後調査を実施すること。

審査報告

平成16年11月24日

1. 品目の概要

[販売名]	ゼリア胃腸薬H2ブロッカー ゼリア胃腸薬H2 ゼリア胃腸薬AR アシノンZ アシノンブロック アベラティH2ブロッカー ニザットH2ブロッカー
[申請者]	ゼリア新薬工業株式会社
[申請年月日]	平成9年12月4日
[剤型・含量]	1カプセル中ニザチジン75mgを含有する硬カプセル剤
[申請時の効能・効果]	胃痛、胸やけ、もたれ、むかつき（本剤は、胃のヒスタミンH ₂ 受容体に拮抗する薬を含んでいます。）
[申請時の用法・用量]	成人（15歳以上、80歳未満）の方は、次の通り水又はお湯で服用してください。 <ul style="list-style-type: none">・胃痛、胸やけ、もたれ、むかつきの症状があらわれた時、1回1カプセルを服用してください。・服用後6時間以上たっても症状が治まらない場合は、もう1カプセル服用してください。・但し1日2回（2カプセル）を超えて服用してはいけません。・症状が治まった場合は、服用を止めてください。・3日間服用しても症状の改善がみられない場合は、服用を止めて、医師又は薬剤師に相談してください。・2週間を超えて続けて服用しないでください。・15歳未満及び80歳以上の人は、服用しないでください。

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

本品目については、一般用医薬品調査会において審議されており、また、専門協議における専門委員の議論を踏まえ、医薬品医療機器審査センター（以下「審査センター」という。）及び医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）において審査がなされている。

イ. 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

本品は、ヒスタミンH₂受容体拮抗剤であるニザチジンを一般用医薬品の有効成分として初めて含有する、新一般用医薬品（以下「スイッチOTC」という）の胃腸薬である。本品は、ニザチジン75mgを含有する医療用医薬品とカプセル剤皮の色を除いて成分・分量、剤型は同一である。

ニザチジンは、1979年に米国イーライリリー社により新規に合成されたチアゾリン骨格を有するヒスタミンH₂受容体拮抗剤である。海外では、胃潰瘍、十二指腸潰瘍及び逆流性食道炎を適応症とする医療用医薬品として1987年2月にスイスで承認され、その後フランス、英国、米国をはじめ世界約40ヶ国において承認されている。

本邦において、ゼリア新薬工業株式会社（以下「申請者」という。）は1986年より日本イーライリリー株式会社との共同開発を進め、1988年12月にニザチジン150mgを含有するカプセル剤（以下「医療用150mg製剤」という。）の製造承認を申請した。1990年6月に胃潰瘍、十二指腸潰瘍及び逆流性食道炎を効能・効果として承認され、再審査期間は6年とされた。再審査期間は1996年6月に終了し、1998年3月に再審査結果が通知され、効能・効果、用法・用量に変更はないとされた。

また、1996年11月に胃潰瘍等に関するニザチジン75mg含有カプセル剤（以下「医療用75mg製剤」という。）の剤型追加、並びに急性胃炎及び慢性胃炎の急性増悪期における胃粘膜病変の改善に対する1回75mg、1日2回投与の用法・用量の承認を取得した。なお、胃炎効能に関する使用成績調査は実施されていない。

ニザチジンの一般用医薬品は、1996年に米国において承認され同年より販売されている。また、カナダ、英国、スウェーデン等で承認されているが、販売は現時点で未定となっている。

申請者は、胃炎に対する適応を有するヒスタミンH₂受容体拮抗剤のいくつかが既にスイッチOTCとして承認されていることを参考に、医療用75mg製剤の胃炎効能に対する臨床試験成績及び医療用150mg製剤の再審査時の使用成績調査を再解析して、ニザチジン製剤がスイッチOTCとして販売され一般の人がセルフメディケーションとして直接使用する場合に本品に求められる特性を満たすか否かを検討した。その結果、ニザチジン75mgを含有する医薬品が一般用医薬品として具備すべき安全性について特に大きな問題はなく、一般用医薬品としての効能・効果についても十分な有効性が確認されたとして、本品の申請に至ったものである。

調査会は、ニザチジンの医療用製剤において報告されている高カリウム血症に関する副作用について、類薬において同様の報告がなされているか調査し比較した上で、本品の安全性について考察することを求めた。

申請者の回答は、以下の通りである。ニザチジンの服用で高カリウム血症が認められた3例では、用法・用量は1回150mg、1日2回投与であり、ニザチジン服用から発現までの期間が60～170日と長期間であった。64日後に高カリウム血症が認められた症例では、ニザチジンを91日間服用した後シメチジンに変更しても血清カリウム値が回復せず、全ての薬剤を中止し1ヶ月後に回復した。担当医師は、ニザチジン又はシメチジンによる副作用の可能性が高いと思われると判断していた。申請者は、これらの症例について、胃・十二指腸潰瘍、胃炎以外に合併症

があり複数の薬剤を使用していると説明した。一方、他のH₂受容体拮抗剤の使用成績調査において、血清カリウム上昇がシメチジンで1例、塩酸ロキサチジンアセタードで1例報告されていた。さらに、血清カリウム上昇に関してファモチジン3症例及びシメチジン1症例の国内文献報告が検索された。申請者は、ニザチジン及びその他のH₂受容体拮抗剤で発現した高カリウム血症（血清カリウム上昇）の副作用報告を比較し、他剤においても発現が認められていることより、高カリウム血症並びに血清カリウム上昇がニザチジンに特異的な副作用とは考えられないと考察した。

申請者は、これらの副作用に対する注意喚起として、①用法・用量及び使用上の注意に「2週間を超えて続けて服用しないこと」を記載し使用期間を限定することで、高カリウム血症の発現の可能性は低くなると考えられること、②使用上の注意の「してはいけないこと 1. (2) 医療機関で次の病気の治療や医薬品の投与を受けている人」の項に「腎臓・肝臓の病気」と記載し、注釈に「(腎臓・肝臓の病気を持っている場合には、薬の排泄が遅れる)」を記載して、高カリウム血症等が発現しやすいと思われる肝機能、腎機能の低下がみられる患者への投与を防止できると説明した。

以上の回答に対して、総合機構は、高カリウム血症が認められた症例のニザチジンの服用期間に関する説明に一部誤りが認められることを指摘した上で、高カリウム血症に対する安全性の考察を再度求めた。

申請者は、ニザチジンの投与から23日目に高カリウム血症の発現が認められた症例があり、薬剤投与から発現までの期間の説明に一部誤りがあったことを認めるとともに、安全性について再度考察した。申請者の説明は、以下のとおりである。

高カリウム血症又は血清カリウム上昇が報告された3症例では、高カリウム血症の主要な臨床症状である脱力感・知覚異常などの神経・筋症状、悪心・嘔吐・腹痛・下痢などの消化器症状、心拍数減少・心電図変化などの循環器症状は報告されていなかった。23日目に症状発現の見られた症例はアルコール性肝障害を合併した患者であり、ニザチジン服用前より血清カリウム値が高く(4.8)、服用後23日目の血清カリウム値(5.1)が僅かに正常域を超えたものであった。担当医師も、副作用とすべきか疑問とし本剤との関係を不明と判断した。その他の症例は投与後64日及び141日投与の長期服用例であり、このうち141日投与例については本剤との因果関係が確立していなかった。

また、胃炎を対象とした医療用75mg製剤での臨床試験において高カリウム血症の発現は見られていないこと、海外においてニザチジンの医療用及び一般用医薬品ともに、高カリウム血症の副作用は報告されていないことも考慮して、申請者は本品で高カリウム血症等の副作用が発現する可能性は少ないと考察した。

その上で、本品の販売にあたり、本品の適正使用及び副作用防止の観点から服薬指導を徹底し、用法・用量を厳守するよう情報提供に努めるとともに、高カリウム血症を含め副作用について十分留意するよう努めると回答した。

また、審査センターは、胃腸薬は長期間服用するという文化的背景があり、2週間程度使用

し休薬の後に再度使用することで長期間の使用につながる可能性が予想され、休薬を繰り返すことによる長期間使用を防止するための対策等、市販後の安全対策を説明することを求めた。

申請者の回答は、以下の通りである。類薬の一般用ヒスタミンH₂受容体拮抗剤含有胃腸薬の市販後調査において、定められた用法・用量又は使用上の注意を守らない長期服用例が報告されていることから、本品の発売にあたっては、安全確保のため、薬局・薬店の薬剤師及び消費者に対する情報提供と薬剤師による服薬指導が必要と考え、薬局・薬店の薬剤師には製品解説書、販売チェックシートを提供して服薬指導の内容の統一を図ると説明した。また、申請者においては医薬情報担当者が直接に薬局・薬店を訪問して医薬品を販売する方式をとっていることから、定期的・継続的に情報提供や販売助言を行っていくことを説明した。一方、一般人には、薬剤師による情報提供とその内容を分かりやすくまとめた消費者向けの小冊子を配布し、適正使用の促進に努めると述べた。

これらの情報提供資料には、「3日間服用しても症状の改善がみられない場合は服用を止めて、医師または薬剤師に相談すること。」及び「2週間を超えて続けて服用しないこと」を記載する他に、休薬を繰り返すことによる長期使用を防止するため、「症状の改善がみられる場合でも同じ症状が頻繁にあらわれる方は、医師又は薬剤師に相談してください。」を記載して注意喚起を促すとされた。

その他、市販後調査を実施するとともに、市販後の薬局・薬店の薬剤師からの有害事象情報の収集、薬剤師への添付文書改訂等の適正使用情報の伝達にも迅速に対応すると回答した。

総合機構は以上の回答を了承し、回答内容を資料概要に適切に反映させることを求め、資料概要が整備された。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本品は、カプセルの色調を除いて医療用製剤と同一の成分・分量の処方である。製剤の規格及び試験方法の性状の項における色調の規定以外は、医療用75mg製剤の規格及び試験方法と同一の内容とされた。

調査会では、本品の溶出挙動について説明を求めた。

申請者は、日本薬局方外医薬品規格（以下「局外規」という。）第三部に記載されているニザチジンカプセルの溶出試験に従い試験を実施した結果、3ロットとも局外規の規格に適合したと回答した。この試験結果に基づき、申請者は規格及び試験方法中の崩壊試験に代えて溶出試験を新たに設定すると説明し、審査センターは回答を了承した。

その他、ニザチジンの規格を局外規に変更すること、申請書の記載表現を第14改正日本薬局方に準拠して改めること、及びカプセルに使用するゼラチンのウシ等由来原材料に係る記載を追加することの対応がなされた。

ハ. 安定性に関する資料

医療用製剤の承認申請時の資料より、医療用75mg製剤は長期間安定な医薬品であることが確認されていた。申請者は、本品をPTP包装し紙箱に入れ、新たに加速試験（40℃-75%RH）を実施した。性状、確認試験、質量偏差試験及び溶出試験の試験結果は規格及び試験方法に定められている規定に適合し、有効成分の含量にも著しい変化は認められなかった。これらの結果より、申請者は、本品が通常の流通過程において品質を十分に保証しうると考察した。

ニ. 毒性に関する資料

医療用150mg製剤の承認申請時の資料に基づいて、毒性に関する内容がまとめられており、新たな資料は提出されていない。

ホ. 薬理作用に関する資料

医療用150mg製剤及び医療用75mg製剤の承認申請時の資料に基づいて、薬理作用に関する内容がまとめられており、新たな資料は提出されていない。

ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

医療用150mg製剤の承認申請時の資料に基づいて、吸収、分布、代謝、排泄に関する内容がまとめられており、新たな資料は提出されていない。

ト. 臨床試験に関する資料

申請者は、本品を申請するにあたり、①医療用75mg製剤の臨床試験において、急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期の自他覚症状が速やかに消失する成績が得られ、一般の人が胃痛、胸やけ、むかつき、もたれの自覚症状の改善に自己の判断で適切に使用することが可能であり、症状の改善の効果についても自己で判断できると考えられること、②一般用医薬品として本品を使用する場合に症状は比較的軽度な内容に限られていることから、医療用75mg製剤の臨床試験成績より重症度が高度な症例を除外しても有効性及び安全性の情報を得るに十分な症例数を確保できること、等の理由から、胃炎を対象とした医療用75mg製剤の臨床試験の再解析結果を本品の臨床試験に代用することが可能と判断し、新たな臨床試験は実施していない。

有効性の再解析にあたっては、本品が一般用医薬品として使用される場合に、一般の人が胃炎の自覚症状の改善を適切に判断できることが必要との観点から、臨床試験における自他覚症状の評価項目から心窩部痛、胸やけ、腹部膨満感、胃部不快感、食欲不振、悪心及び嘔吐を選択し、これらを一般用医薬品の効能・効果として適当と考えられる胃痛（心窩部痛）、胸やけ（胸やけ）、もたれ（腹部膨満感、胃部不快感及び食欲不振）、及びむかつき（悪心及び嘔吐）に対応させて評価した。また、一般用医薬品として使用される状況を考慮して、重症度が高度な症例を除き軽度及び中等度の患者を有効性及び安全性の解析対象とした。

（1）用量設定試験

ニザチジン37.5mg、75mg及び150mgの1日2回、2週間投与による3用量比較試験より1回75mg、1日2回投与群58例を抽出した。自他覚症状判定解析対象症例は44例、内視鏡所見による総合判定及び全般改善度解析対象症例は40例、安全性の解析対象症例は57例であった。

自他覚症状の消失率は、胃痛（1週後：60.6%、2週後：72.7%）、胸やけ（1週後：53.8%、2週後：76.9%）、もたれ（1週後：47.3%、2週後：74.3%）、むかつき（1週後：63.0%、2週後：77.8%）であった。また、自他覚症状改善度の改善率（改善以上）は3日後で52.9%、1週後で80.6%、2週後で84.1%であった。びらん、出血、発赤及び浮腫の所見を総合した内視鏡所見による総合判定の改善率（改善以上）は72.5%であり、全般改善度の改善率（改善以上）は77.5%であった。

副作用は、全例で認められなかった。ニザチジンとの関連性が否定できない臨床検査値異常の症例が2例認められ、その全般安全度はいずれも「安全である」と判定された。

（2）二重盲検比較試験

ニザチジン1回75mg、1日2回投与とシメチジン1回200mg、1日2回投与との二重盲検比較臨床試験成績（総症例231例）のうち、ニザチジン投与群114例を解析対象とした。自他覚症状判定解析対象症例は88例、内視鏡所見による総合判定及び全般改善度解析対象症例は82例、安全性の解析対象症例は110例であった。自他覚症状消失率は、胃痛（1週後：62.1%、2週後：77.3%）、胸やけ（1週後：76.0%、2週後：92.0%）、もたれ（1週後：63.2%、2週後：77.4%）、むかつき（1週後：83.3%、2週後：91.7%）であった。また、自他覚症状改善度の改善率（改善以上）は3日後で48.0%、1週後で82.7%、2週後で87.4%であった。さらに、自他覚症状改善度の改善率について背景因子別の解析を行い、重症度について軽度で86.2%、中等度で87.9%であった。びらん、出血、発赤及び浮腫の所見を総合した内視鏡所見による総合判定の改善率（改善以上）は76.8%であり、全般改善度の改善率（改善以上）は81.7%であった。

副作用は全例で認められず、ニザチジンとの関連性が否定できない臨床検査値異常の症例が、白血球数、好中球分葉核及びリンパ球の増加、GOT、GPT、尿酸値の上昇など5例9件認められた。いずれの症例も、全般安全度は「安全である」と判定された。

（3）一般臨床試験

ニザチジン1回75mgを1日2回、2週間投与した一般臨床試験（総症例70例）については、自他覚症状判定解析対象症例が62例、内視鏡所見による総合判定及び全般改善度解析対象症例は56例、安全性の解析対象症例が69例であった。自他覚症状消失率は胃痛（1週後：68.2%、2週後：88.6%）、胸やけ（1週後：82.6%、2週後：82.6%）、もたれ（1週後：68.8%、2週後：91.4%）、むかつき（1週後：94.4%、2週後：100%）であった。また、自他覚症状改善度の改善率（改善以上）は3日後で69.6%、1週後で88.2%、2週後で90.3%であった。自他覚症状改善度の改善率について背景因子別の解析を行い、重症度について軽度で90.0%、中等度で90.5%であった。びらん、出血、発赤及び浮腫の所見を総合した内視鏡所見による総合判定の改善率（改善以上）は87.5%であり、全般改善度の改善率（改善以上）は89.3%であった。

副作用は全例で認められず、ニザチジンとの関連性が否定できない臨床検査値異常の症例が、白血球数、好酸球及び好塩基球の増加、 γ -GTPの上昇など7例8件あり、いずれの症例も、全般

安全度は「安全である」と判定された。

(4) ニザチジン150mg製剤の臨床試験、使用成績調査等

安全性については、消化性潰瘍等を対象としたニザチジン150mg製剤の申請時までに実施した臨床試験及び市販後の使用成績調査も再解析の対象とされた。

医療用150mg製剤の臨床試験における2,188症例のうち、安全性解析対象症例2,044例中36例(1.76%) 39件において副作用が認められた。その主な内容は、便秘(12件)、下痢(4件)、嘔気(2件)等の消化器関連が24件、発疹(2件)等の皮膚・皮膚付属器関連が8件などであった。

臨床検査値異常は2,044例中111例(5.4%) 191件に認められた。血液検査の異常(47件)のうち、主なものは好酸球増多1.12%(13/1,165)、白血球増多0.76%(13/1,715)及び白血球減少0.47%(8/1,715)であった。肝機能検査ではGPT上昇1.68%(29/1,729)、GOT上昇0.98%(17/1,730)及びγ-GTP上昇0.57%(9/1,572)等69件が認められ、腎機能検査では尿酸値上昇0.87%(12/1,383)及びBUN上昇0.55%(9/1,631)等22件が認められた。臨床検査値異常について、99件(51.8%)は全般安全度判定が「安全である」と判定され、その他の83件(43.5%)はほとんどが軽微な変動であり、申請者は、臨床上特に問題となる症例は認められなかったと考察した。

医療用150mg製剤の市販後の使用成績調査は、1990年6月から1996年6月までの6年間で12,291例が収集された。安全性解析対象例における副作用発現率は0.73%(89/12,125)であり、承認時までに認められた副作用発現率1.76%よりも低い結果であった。その主な内容は、承認時までに認められた皮膚・皮膚付属器障害及び消化管障害であり、それ以外に、特に重大なものは認められなかった。

使用成績調査における臨床検査値異常の発現率について、承認までに認められた比較的発現率の高い項目と比較すると、白血球数1.30%(承認まで1.22%)、好酸球数1.20%(同1.12%)、トリグリセライド1.24%(同0.88%)、LDH1.04%(同0.73%)等ほぼ同程度の発現率であり、市販後において新たに異常値発生率が高く出現したものはなかった。医療用製剤の使用上の注意に記載のない項目では、総コレステロール1.33%、BUN0.81%、クレアチニン0.33%に発現率の増加傾向が認められたが、申請者は、いずれも発現率は高くなく、ほとんどの症例は再調査によっても担当医師が副作用と捉えていないことから特に問題はないと考察した。

再審査期間中に発現した重篤な副作用は30例34件(使用成績調査:1例1件、副作用自発報告:29例33件)であり、赤血球障害5件、白血球・網内系障害9件、血小板・出血凝血障害11件、肝機能障害4件、高カリウム血症、急性腎不全、アナフィラキシー様反応、アレルギー反応及び発熱が各1件であり、ニザチジンに特異な副作用は認められなかった。

使用成績調査において検討された特殊な患者に関する事項のうち、高齢者の安全性については、65歳以上での副作用発現率0.69%(21例/3,031例)は15~64歳における副作用発現率0.75%(68例/9,084例)と有意差は認められなかった。このうち、重篤な副作用として白血球減少と血小板減少が同時にみられた1例があった。本症例は87歳の高齢者で、ニザチジン1日300mgを白血球減少まで67日間、血小板減少まで46日間服用していた。ニザチジン投与中止後に白血球数及び血小板数が回復していることから、担当医師はニザチジンによる骨髄抑制と判断し関連

性を確実とした。申請者は、本品の用法・用量が、1回75mgであり、1日2回を限度とすること、2週間を超えて続けて服用しないこと、及び80歳以上の人は服用しないこと、としていることから、申請者は白血球減少、血小板減少等の重篤な血液障害が発現する可能性は低いと考察した。また、本品の使用上の注意の「相談すること」において、重篤な症状が起こる場合は直ちに服用を中止し医師の診療を受けること、として血液障害とその具体的な症状を記載して注意喚起を行うと説明された。

ニザチジンの主排泄経路は腎臓であり、腎機能障害患者ではニザチジンの排泄が遅延することが確認されている。腎機能障害の有無での安全性については、腎機能正常者の副作用発現率0.77%に対して、腎機能障害患者の副作用発現率は1.85%と有意差が認められた。

医療用75mg製剤について、本品の申請の用法・用量と異なる用量で投与されている195例のうち、全般安全度判定例187例について副作用及びニザチジンとの関連性が否定されない臨床検査値異常は認められなかった。

以上の再解析結果にもとづいて、申請者は、①医療用製剤の胃炎を対象とした臨床試験の再解析の結果、自他覚症状改善度の改善以上の改善率は87.6%であり、胃痛、胸やけ、もたれ、むかつきの症状消失率はいずれも70%以上を示し、②医療用製剤の胃炎を対象とした臨床試験において副作用は1例も認められず、また、消化性潰瘍等を対象とした使用成績調査における副作用発現率は0.73% (89例/12,125例) であり、ニザチジンの安全性が確認されたと考察した。

調査会は、医療用製剤において報告されている副作用全般について、本品の用法・用量、効能・効果、使用上の注意の範囲内で服用した場合とそれより逸脱している場合とに分けて整理し、本品の一般用医薬品としての安全性について再度考察することを求めた。

申請者の回答は、以下の通りである。医療用75mg製剤の臨床試験において、本品の申請の用法・用量、効能・効果及び使用上の注意の範囲内で服用した236例について副作用は1例も認められず、臨床検査異常値が14例認められた。14例について重篤なものはなく、本薬との関連性が疑われた症例は好酸球数の増多を認めた1例のみで、その他は関連性が不明であった。これら全例が安全であると判定された。

一方、胃炎を対象とし本品の申請の用法・用量と異なる服用例として、高用量(150mg×2)服用の55例と低用量(37.5mg×2)服用の48例があるが、いずれも副作用及び臨床検査異常値は認められなかった。

申請者は、以上の結果より、一般の人が自らの判断で本品の用法・用量・効能・効果、使用上の注意に従い服用する場合において、一般用医薬品としての安全性は高いものと考察した。

以上の回答に対して、審査センターは、医療用75mg製剤について市販後における胃炎患者での安全性を治験での安全性と比較して説明することを求めた。

申請者は、胃炎適応の医療用75mg製剤については再審査期間が指定されていないために使用成績調査を実施していないことから、その自発報告例(50例70件)について副作用発現までの期間、程度、因果関係、転帰をまとめて考察した。

1997年から2003年までに報告された医療用75mg製剤の副作用自発報告における重篤な16件のうち、主なものは汎血球減少（症）（2件）、無顆粒球症（1件）、リンパ節腫脹（1件）の白血球・網内系障害、肝障害（2件）、肝機能障害（1件）の肝臓・胆管系障害、血小板減少（症）（2件）の血小板・出血凝血障害であり、これらは15日以上 of 長期間服用（平均55日）で発現していた。また、3日以内に発現が見られた重篤な副作用は、アナフィラキシー様反応と性器出血の各1件であった。アナフィラキシー様反応については、担当医師により添加物（トウモロコシデンプン）によるアレルギー反応の可能性が疑われた。性器出血に関しては詳細な情報はなく、担当医師は軽微、薬剤との因果関係は可能性小と判断していた。医療用150mg製剤承認時の慢性毒性試験において、関連した所見は認められていなかった。申請者は、ニザチジンとの因果関係は否定できないため、引き続き医療現場での症例の収集に努めると説明した。

申請者は、性器出血を除くこれらの重篤な副作用については、医療用製剤の添付文書の「重大な副作用」に記載されていることも踏まえて、本品の使用上の注意の「相談すること」に重篤な症状として記載し、症状が起こった場合には直ちに服用を中止し、医師の診療を受けるよう注意喚起すると説明した。なお、類薬であるファモチジン、シメチジン、塩酸ラニチジンを配合する一般用医薬品の使用上の注意においても同様な記載がなされていると述べた。

また、発現件数が多く副作用の程度が軽微であった皮疹（6件）、発疹（3件）等の皮膚・皮膚付属器障害18件、嘔気（4件）、嘔吐（2件）、下痢（2件）等の消化管障害11件については、ほとんどが服用を中止することにより回復もしくは軽快していた。申請者は、これらは一般の人が自分で症状の発現を判断できるものであり、添付文書に記載して注意喚起を行うことで、症状が現れた場合には速やかに服用を中止し医師又は薬剤師に相談することで安全性を確保できると考察した。

申請者は、医療用150mg製剤の使用成績調査、医療用75mg・150mg製剤（消化性潰瘍等）の副作用自発報告、及び医療用75mg製剤（胃炎）の副作用自発報告について、器官別大分類別副作用発現状況を比較し、内容は同じ傾向にあると説明した。副作用自発報告の投与母数は不明であるが、医療用75mg・150mg製剤（消化性潰瘍等）及び医療用75mg製剤（胃炎）の副作用自発報告の年平均数は、それぞれ43例58件及び7例10件であり、医療用75mg製剤における副作用発現率は医療用150mg製剤の使用成績調査の副作用発現率0.73%と同等もしくはそれより低いものと申請者は推察した。

また、審査センターは、一般用医薬品としての申請製剤である医療用75mg製剤の治験における副作用は1例も認められていないが、医療用150mg製剤の使用成績調査における副作用発現率は0.73%であることから、投与量に関連する安全性プロファイルを他のヒスタミンH₂受容体拮抗剤と比較し考察することを求めた。さらに、市販後の誤用防止のため「使用上の注意」に反映させて注意喚起する必要性について見解を求めた。

申請者は、類薬であるファモチジン、塩酸ラニチジン、シメチジンの治験における副作用発現状況について、インタビューフォーム及び文献報告を整理し、ニザチジンと比較した。

ファモチジン、塩酸ラニチジン、シメチジンにおいても、1日用量が2倍となる消化性潰瘍

等において副作用発現率は高くなる傾向が見られた。申請者は、服用量が増えることで副作用が多く観察されることはニザチジン特有のものではなく、ニザチジンはファモチジン、塩酸ラニチジンと同じような安全性プロファイルを有しているものと考察した。誤用による過量服用への注意喚起としては、用法及び用量に関連する注意の欄に「定められた用法・用量を厳守すること」を追加記載するとともに、消費者に分かりやすく理解してもらうために、消費者向け小冊子に具体的な服用法を図示し、誤用による過量服用の防止を図るとともに適正使用の促進に努めると回答した。

その他、審査センターは、医療用製剤の臨床試験成績の解析について資料概要の記載を整理することを求め、申請者は医療用 75mg 製剤の急性胃炎及び慢性胃炎の急性期の改善を対象とした臨床試験成績を中心に資料概要を改訂すると回答した。

総合機構は以上の回答を了承し、回答内容を資料概要に適切に反映させることを求め、資料概要が整備された。

◎効能・効果、用法・用量、添付文書等に記載する事項及びその設定根拠

本品の効能・効果、用法・用量の設定根拠について、以下のように説明されている。

効能・効果については、症状の発現・消失について一般の人が自ら判断できるものであり、その自覚症状の改善を中心に表現することとし、医療用 75mg 製剤の胃炎の臨床試験における自覚症状のうち、胃酸の過剰分泌によると思われる心窩部痛、腹部膨満感、胃部不快感、食欲不振、悪心、嘔吐及び胸やけを、一般の人が理解できるような胃痛、もたれ、むかつき及び胸やけに対応させて表現することとした。さらに、既承認の類薬と同様に、かつ書きで「ヒスタミンH₂受容体拮抗剤」である旨を記載しその他の胃腸薬と区別することとした。

用法・用量については、医療用の胃炎の用法・用量「1回1カプセル、1日2回」を基本として、症状が発現した時に服用する頓用の医薬品と位置付け、1日2回と画一的な服用で漫然と使用することを避けて最大服用回数を2回とするとともに、症状が治まった場合には服用を終了することとした。その他、服用年齢の限定、服用を中止する時期、服用期間の限度等が既承認の類薬と同様に設定された。

審査センターは、服用間隔の6時間について類薬と比較して説明することを求めた。申請者の回答は、以下のとおりである。

1回服用量及び1日服用回数が医療用の胃炎の用法・用量と同じ内容で承認された一般用ファモチジン含有胃腸薬では、服用間隔が8時間以上とされていた。医療用製剤の胃炎の用法・用量は、ファモチジンとニザチジンとで同様であることを参考にして、申請者は、本品の服用間隔も8時間以上に変更すると回答した。

審査センターは、以上の回答を了承した。

調査会は、使用上の注意の設定根拠について説明が不相当と考えられる箇所が見られるので、既承認品目の使用上の注意を調査するなどして設定根拠の説明を再度検討することを指示

した。

申請者は、平成13年5月30日の薬事食品衛生審議会・医薬品等安全対策部会において「一般用H₂ブロッカー含有胃腸薬について」が審議されたこと、及び医療用ニザチジン製剤の添付文書を改訂したことを踏まえ、重要な情報が確実に一般消費者に伝達されるよう添付文書を見やすくわかりやすいものとし、その設定根拠を全面的に改訂した。

総合機構は、回答を了承した。

また申請者は、本品の申請後、平成14年12月に医療用製剤の使用上の注意「その他の副作用 精神神経系」の項に「しびれ」が追加記載されたことから、本品の使用上の注意においても、「相談すること」の服用後に症状があらわれた場合には直ちに服用を中止する事項の「精神神経系」に、「手足・口のしびれ」を追加すると報告した。申請者の説明は、以下の通りである。

平成14年9月までの医療用ニザチジン製剤の市販後調査により「しびれ」に関する症例が10例収集された。症状の程度は中等度3例、軽微7例であり、転帰については未回復1例、軽微の転帰不明1例を除いて特に治療を必要とせず軽快または回復していた。未回復1例は、合併症である変形性頸椎症による可能性が高く、ニザチジンとの因果関係について担当医師は「可能性小」と判断し、ニザチジンは継続投与されていた。その後、平成15年11月に手足のしびれを訴えた症例が報告された。その程度は重篤で、因果関係はニザチジンとの関連が否定できないとされた。また、末梢神経障害の関与は否定できないとされた。本症例については、治療のため入院または入院期間の延長、障害につながるおそれのある症例ではなく、ニザチジン製剤投与中止後に軽快していることが担当医師により確認されていた。

申請者は、医療用製剤の販売開始後14年間でしびれの発現症例は11例であり、ニザチジン製剤の販売量を考慮して、しびれが副作用として発現する頻度は非常に低いと考察した。しびれが発現した11例のうち、9例については服用を中止することにより軽快または回復していることから、しびれが認められた場合には直ちに服用を中止するよう本品の使用上の注意で対応すると説明した。

なお、既承認のシメチジン含有一般用医薬品の使用上の注意において、本品と同様に「手足のしびれ・こわばり感」が記載されていた。

総合機構は、以上の説明を了承した。

3. 総合評価

以上のような検討を行った結果、総合機構は提出された申請内容について、以下の効能・効果及び用法・用量において本品を承認して差し支えないと判断し、一般用医薬品部会において審議されることが適当であると判断した。なお、以下の条件を付すことが適当であると判断した。

[効能・効果] 胃痛、胸やけ、もたれ、むかつき（本剤は、胃のヒスタミンH₂受容体に拮抗する薬を含んでいます。）

[用法・用量] 成人（15歳以上、80歳未満）の方は、次の通り水又はお湯で服用してください。

- ・胃痛、胸やけ、もたれ、むかつきの症状があらわれた時、1回1カプセルを服用してください。
- ・服用後8時間以上たっても症状が治まらない場合は、もう1カプセル服用してください。
- ・但し1日2回（2カプセル）を超えて服用してはいけません。
- ・症状が治まった場合は、服用を止めてください。
- ・3日間服用しても症状の改善がみられない場合は、服用を止めて、医師又は薬剤師に相談してください。
- ・2週間を超えて続けて服用しないでください。
- ・15歳未満及び80歳以上の人は、服用しないでください。

[承認条件]

市販後、少なくとも3年間の安全性等に関する市販後調査を実施すること。