

## 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]	アルタットA イノセアワンブロック イノンワンブロック ザ・ガードコーワ [REDACTED] *) [REDACTED] *)
[一 般 名]	塩酸ロキサチジンアセタート
[申 請 者]	帝国臓器製薬株式会社
[申請年月日]	平成 9 年 4 月 30 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

\*) 承認時までに取り下げたため

## 審査結果

平成16年11月22日作成

[販 売 名]                   アルタットA  
                                  イノセアワンブロック  
                                  イノンワンブロック  
                                  ザ・ガードコーワ  
                                  [REDACTED]  
                                  [REDACTED]

[申 請 者]                   帝国臓器製薬株式会社

[申請年月日]               平成9年4月30日

[剤型・含量]               1カプセル中塩酸ロキサチジンアセタート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H<sub>2</sub>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、次のとお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とき、1回1カプセル服用してください。
- ・ 1日1回を限度として服用して下さい。
- ・ 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、医師又は薬剤師にご相談ください。
- ・ 1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22日

### 1. 品目の概要

[販売名]	アルタットA [redacted] ザ・ガードコーワ イノセアワンブロック イノンワンブロック [redacted]
[申請者]	帝国臓器製薬株式会社
[申請年月日]	平成9年4月30日
[剤型・含量]	1カプセル中塩酸ロキサチジンアセタート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 <sub>2</sub> 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、次のとお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とき、1回1カプセル服用してください。 ・服用後、翌日にな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。 ・1日1回（1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医薬品医療機器総合機構における審査の概略

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、医療用医薬品のヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗剤である塩酸ロキサチジンアセタート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。本品は医療用医薬品とカプセル剤皮の色を除いて成分・分量及び剤型は同一であり、1カプセル中に塩酸ロキサチジンアセタート75mgを含有する徐放性製剤である。

塩酸ロキサチジンアセタートは、帝国臓器製薬株式会社（以下「申請者」という。）により新規に開発された。本邦において、1985年6月に申請者より医療用製剤の製造承認申請がなされ、1986年7月に塩酸ロキサチジンアセタートとして1回75mg（1カプセル）1日2回の用法・用量で胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎等を適応症として承認された。その後、1989年12月に1回150mg（1カプセル）1日1回の用法が追加された。胃潰瘍等の適応を対象とした再審査期間は1992年6月に終了し、1994年9月に再審査結果が通知され、効能・効果及び用法・用量に変更はなかった。また、1993年6月に1回75mg1日1回の用法・用量で急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期を適応とする効能追加が承認され、胃炎を対象とした市販後調査（使用成績調査Ⅱ）は1993年11月から1996年10月までの3年間実施された。

海外においては、アベンティス社がライセンス契約により開発、販売を担当し、現在イタリア、オランダ、韓国、タイ等12カ国において医療用医薬品として販売されている。一方、一般用医薬品として海外における販売実績は無い。

申請者は、ヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗剤のファモチジン、シメチジン及び塩酸ラニチジンが既に一般用医薬品の胃腸薬として承認されていることを踏まえ、医療用医薬品の胃炎の効能追加申請時に収集された臨床試験成績及び市販後の使用成績調査結果を再解析し、一般用医薬品として1回75mg、1日1回の投与が適正な用法・用量であることを確認した上で、一般用医薬品としての有効性及び安全性を検証する臨床試験を実施して申請に至ったものである。

#### 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

「アルタットA」他申請の6品目は、既承認の医療用塩酸ロキサチジンアセタート75mg製剤と同一処方、同一剤型の製剤であり、いずれも日本薬局方（以下「日局」という。）カプセルに医療用と同じ徐放性顆粒を充填したカプセル剤である。ただし、製剤によりカプセルのキャップ及びボディの色が異なっている。

本品の規格及び試験方法については、3ロット3回の試験により得られた結果に基づき、医療用製剤の規格及び試験方法も参考にして、性状（カプセルの色、形状）、確認試験（呈色反応、紫外吸収スペクトル法）、質量偏差試験、崩壊試験、溶出試験及び定量法が設定されていた。また、アルタットAを用いて既承認の医療用製剤との溶出挙動を比較し、相違が認められないことを確認した。

調査会は、確認試験の紫外吸収スペクトル法において狭い波長範囲で2つの吸収極大と1つの吸収極小を規定しているが、高波長側の極大吸収と極小吸収の波長範囲が一部重なっており、日局では、極小波長について特別な場合を除き規定しないことになっていることを踏まえ、本品において極小波長を規定することの積極的意義について説明を求めた。

申請者は、申請品目の規格及び試験方法を設定するにあたり、医療用製剤の規格及び試験方法を準用し、確認試験に紫外吸収スペクトルの極大波長及び極小波長を設定したと説明した。

また、調査会は、製剤の溶出試験については数値を示すだけでなく、溶出曲線等を用いて溶出の挙動を説明することを求めた。

申請者は、医療用製剤の溶出試験条件と同一の条件で実施した試験結果を、グラフを用いて説明した。各時間における溶出率は医療用製剤の規格値に適合し、医療用製剤との平均値の差も $\pm 2\%$ 以内でほとんど差がなかったことから、本品の溶出挙動の妥当性が検証されたと説明した。

調査会は以上の回答を了承し、審査センターは回答の内容を資料概要に適切に反映することを求め、資料概要が整備された。

その他、塩酸ロキサチジンアセタートの規格を日本薬局方外医薬品規格に変更すること、申請書の記載表現を第14改正日局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

申請者は、申請6品目の安定性に差がないと考え、「アルタットA」を代表として加速試験(40℃、75%RH)を実施した。未包装で6ヵ月間保存した検体について、各規格試験項目に経時変化は認められず、「アルタットA」は加速試験条件下で6ヵ月間安定であるとされた。この結果より、申請者は、申請品目が市場流通期間中3年間は安定であると推定した。

#### ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

イヌにおける塩酸ロキサチジンアセレートと合成ケイ酸アルミニウム、酸化マグネシウム、ヒドロタルサイト及び臭化ブチルスコポラミンとの薬物間相互作用が検討された。申請者は、臭化ブチルスコポラミン併用時のC<sub>max</sub>及びAUCが塩酸ロキサチジンアセレート単独投与時の約60%と有意な低値を示したことについて、承認申請後に試験成績を再検討し、薬物動態パラメータのデータ処理に誤りがあったことを報告した。その理由は、血中濃度データ処理の際に内部標準物質のピーク高さを重複入力したことによるものであった。測定データが磁気保存されていないため、チャートから測定値を直接読み取りパラメータを算出する方法に変更し、全ての併用例について再度検討した。なお、塩酸ロキサチジンアセレートは生体内で速やかに加水分解を受け、多くは同等のヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する化合物M1として存在し、また血漿からの抽出操作中にM1に加水分解されるため、M1が血中濃度の指標とされた。

塩酸ロキサチジンアセレート単独経口投与時の血漿中M1濃度のC<sub>max</sub>及びAUCはそれぞれ774.23ng/mL及び4786.75 ng・hr/mLであり、合成ケイ酸アルミニウム、酸化マグネシウムあるいはヒドロタルサイト併用時のC<sub>max</sub>及びAUCと差を認めなかった。臭化ブチルスコポラミン併用時の血漿中M1濃度はわずかに上昇したが、C<sub>max</sub>及びAUCともに単独投与時と統計的に有意な差を認めなかった。申請者は、ヒトにおける塩酸ロキサチジンアセレート単独服用時

の吸収率はイヌと同様に良好であると考えられることから、AUCの増加率はわずかであると予測し、ヒトに及ぼす影響は少ないと考察した。

申請者は、以上の経緯にもとづいて、へ項に関する資料を評価資料から参考資料に変更すると説明し、参考資料に変更する場合の安全性については次の理由により問題ないと考察した。

抗コリン剤は、初回通過効果の大きい薬物との併用ではさらに初回通過効果が大きくなり、血中濃度（AUC及びC<sub>max</sub>）の低下として現れ、一方、吸収率の低い薬剤との併用では吸収時間が延長するため、血中濃度（AUC及びC<sub>max</sub>）の増大として現れることがあるとされている。塩酸ロキサチジンアセタートの吸収は良好で初回通過効果は小さい薬物であり、たとえ塩酸ロキサチジンアセタートの胃内容排出速度が臭化ブチルスコポラミンにより遅延したとしても、血中濃度パラメータの変動は小さいと予測されると説明した。

審査センターは、以上の説明を了承した。

## ト. 臨床試験に関する資料

申請者は、本品を一般用医薬品として申請するにあたり、医療用製剤の胃炎を対象とした臨床試験（第Ⅱ相用量設定試験、第Ⅲ相二重盲検試験、第Ⅲ相一般臨床試験）及び胃炎を対象とした市販後調査（使用成績調査Ⅱを含む）を再解析するとともに、本品の臨床試験を実施した。

### （1）胃炎を対象とした用量設定試験成績

一般用医薬品としての至適用量を検討するため、用量設定試験について重症度が軽度及び中等度の症例を再解析した。1日1回37.5mg投与群（L群）、75mg投与群（M群）、150mg投与群（H群）の3群について、①主要解析項目として、自覚症状のうち一般用医薬品の効能・効果に該当する胃炎症状である心窩部痛（胃痛）、胃部膨満感、胃部不快感、胃部圧迫感（以上の3症状を合わせてもたれ）、胸やけ、悪心（むかつき）を中心に解析し、自他覚症状判定の改善率で評価した；②判定時期は1週後とした他、一般用医薬品の服薬期間としての3日後、及び連続して服薬できる期間の限度である2週後とした。

自他覚症状判定の改善率（改善以上）は3日後ではL群で40.5%、M群で59.5%、H群で52.6%であり、1週後ではL群で65.0%、M群で84.6%、H群で87.5%であった。

安全性解析対象症例はL群44例、M群45例、H群45例であり、副作用はL群で認められず、M群、H群ではともに1例ずつが発現した。M群の副作用は軽度の便秘であり、そのまま投与継続し投与中に症状が消失していた。H群の副作用は皮疹であり、投与中止となった。

申請者は、有効性及び安全性の再解析結果より、一般用医薬品として1回75 mg、1日1回が望ましい用量と判断した。

### （2）医療用第Ⅲ相二重盲検試験

総症例数176例のうち、軽症及び中等度の150例について解析した。用量設定試験と同様の胃炎症状について解析し、自他覚症状判定の改善率で評価した。また、評価時期も用量設定試験と同様に3日後、1週後及び2週後とした。

自他覚症状判定の改善率（改善以上）は、3日後で46.4%、1週後で80.2%、2週後で93.8%を

示した。

申請者は、一般用医薬品の対象となるような通常の胃炎症状は2週間の服用でほぼ完全に治療できると考察し、2週間を超えて症状がある場合は他の疾患の可能性が考えられ、一般用医薬品として2週間の服用の限度とすることが必要であると判断した。

### (3) 第Ⅲ相一般臨床試験

軽症及び中等度の76例について、二重盲検比較試験と同様の自覚症状、自他覚症状判定及び評価時期に基づいて解析した。自他覚症状判定の改善率（改善以上）は、3日後で80.8%、1週後で95.9%、2週後で97.3%を示した。

### (4) 胃炎を対象とした使用成績調査Ⅱ

使用成績調査Ⅱ 2,979例中、重症度が高度な症例を除外するなどして1,908例を有効性の解析対象とした。自他覚症状判定の改善率（改善以上）は、3日後で56.2%、1週後で82.5%、2週後で89.9%を示した。

### (5) 本品の臨床試験

申請者は、一般用医薬品としての有効性、安全性及び有用性を検討することを目的として新たに臨床試験を実施した。

総投与症例数は71例であり、安全性解析対象例は69例、有効性解析症例数は63例であった。

有効性について、胃炎に伴う心窩部痛、もたれ、むかつき、胸やけの各症状の改善効果を検討し、各自覚症状を総合して自覚症状総合判定を行った。1週後の総合判定は、著明改善36例（58.1%）、改善17例（27.4%）、軽度改善 7例（11.3%）及び不変 2例（3.2%）であった。改善以上の改善率は1日後30.2%（19/63）、2日後47.6%（30/63）、3日後74.2%（46/62）、1週後85.5%（53/62）であった。効果に対する患者の印象（満足率）は1日後50.8%（32/63）、2日後65.1%（41/63）、3日後77.4%（48/62）、1週後83.9%（52/62）であった。自覚症状総合判定と患者の印象を勘案した全般改善度判定の改善率（改善以上）は、1週後で84.1%であった。

参考として行った服用時期の調査において、自覚症状総合判定における3日後の改善率は昼間投与で72.5%（37/51）、夜間投与で81.8%（9/11）であり、1週後の改善率はそれぞれ84.3%（43/51）、90.9%（10/11）であった。また、患者の印象について昼間投与と夜間投与を比較すると3日後の満足率は昼間投与で74.5%（38/51）、夜間投与で90.9%（10/11）、1週後でそれぞれ84.3%（43/51）及び81.8%（9/11）であった。

副作用として、頭痛1例が認められた。症状は投与2日目に発現したが、投与中止後には消失しており、重篤なものではなかった。臨床検査値の異常変動が2例で認められた。1例はGOT及びGPT値の上昇であり、他の1例はGOT、GPT、 $\gamma$ -GTP、Al-P値の上昇及び白血球数の増加とリンパ球の減少であった。いずれも軽度な変化であった。

安全性の総合評価について、問題なしとされた症例数は66例であり、安全率は95.7%（66/69）であった。

申請者は、追加臨床試験の結果より、本品は1回75 mg（1カプセル）、1日1回の服用で十分な安全性と有効性が認められ、一般用医薬品として有用であると考察した。

## (6) 安全性のまとめ

医療用の胃炎を対象とした臨床試験及び今回実施した本品の臨床試験で認められた副作用は、37.5 mg/日、75 mg/日及び150 mg/日投与の安全性解析対象総472例中3例（0.64%）に認められた。副作用の内訳は、1日150 mg投与で中等度の皮疹、1日75 mg投与で軽度の便秘と中等度の頭痛であった。

臨床検査値異常について、37.5 mg/日、75 mg/日及び150 mg/日の全用量での発現率は1.27%（6/472）であった。主なものは、血液検査では白血球数の増加又は減少等、血液生化学検査ではGOT、GPTの上昇等であり、それらの発現率は0.60～0.91%であった。

胃炎を対象とした使用成績調査Ⅱの総症例2,979例のうち、安全性解析対象症例は2,827例であり、そのうち42例/54件（1.49%）に副作用が認められた。主な副作用は、器官別大分類別では、肝臓・胆管系障害11例（0.39%）、白血球・網内系障害11例（0.39%）、代謝・栄養障害9例（0.32%）等であった。症状別では、白血球減少（症）6件（0.21%）、好酸球増多（症）4件（0.14%）等であったが、いずれも類薬に認められている副作用であり、塩酸ロキサチジンアセテートに特異的な副作用は認められなかった。本調査では、重篤な副作用は認められなかった。

承認後これまでに報告された副作用自発報告のうち、胃炎患者でみられた重篤な副作用は4例であった。4例中3例が血液障害に関する副作用であり、いずれの症例も65歳以上の高齢者であった。

申請者は、以上の臨床試験及び市販後調査の成績に基づいて、本品は一般用医薬品の対象となる集団において胃炎に伴う各種の自覚症状を速やかに消失させ、かつ3日以内に胃炎に対する改善効果を発揮したことから、一般用医薬品としての有効性が確認されたと判断した。また、本剤を一般用医薬品として用いる際は特定の疾患を合併した患者及び高齢者への投与は注意を要するが、それ以外の一般の使用者における安全性に問題はないと考察した。

調査会は、本品の臨床試験の自覚症状総合判定の改善率（改善以上）及び全般改善度の改善率（改善以上）が1週後で80%以上であること等から、本品を一般用医薬品として使用することで胃癌等の重篤な疾病を隠蔽することがないか考察すること、及び有効性について既承認のヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗剤と比較して考察することを指示した。

申請者は、重篤な疾病が隠蔽されることを避けるためには、兆候がある場合に医療機関を早期に受診すること、服用期間を短くすることが重要であるとし、以下の方策を実施すると述べた；①使用上の注意に、「原因不明の体重減少のある人」及び「腹痛の持続している人」は服用前に医師又は薬剤師に相談することを明記し、服薬指導で注意を促す；②用法・用量及び使用上の注意に、「3日間服用しても症状の改善がみられない場合は、他の病気の可能性もあるので、服用を止めて、医師または薬剤師にご相談ください。」と記載して注意を促す。これを徹底するため、市販後調査期間中は包装単位が3日間分の製品のみを販売する；③店頭における服薬指導に役立つ情報として、薬剤師向けの製品説明書及び服薬適正確認のチェックシート、購入者向けの小冊子等を準備する。

申請者は、以上の対応等により胃癌等の重篤な疾病の発見が遅れる可能性は低いと考察した。

また、自覚症状の改善効果について、本品の一般用医薬品としての臨床試験成績と、既承認のヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗剤の一般用医薬品としての臨床試験成績とを比較した。本品の改善率（改善以上）は3日後74.2%、1週後85.5%であり、他剤の改善率（中等度改善以上）はファモチジン製剤で3日後30.6%、1週後65.2%、シメチジン製剤で3日後40.8%、1週後86.0%、塩酸ラニチジン製剤で1週後64.1%であった。「胃痛」、「胸やけ」、「むかつき」、「もたれ」の各自覚症状別に1週後の消失率を比較すると、「むかつき」以外の3症状では他剤とほぼ同程度であり、既承認のヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗剤と比較して改善効果は早めに発現するが、改善効果は同程度であると考察した。

また、調査会は、本品の「1日1回、1回75mg」の用法・用量について、(1)本品の効能・効果からみて「1日1回」の用法が適当か、(2)一般用医薬品の用法として、また頓服的用法として適当か、(3)本品の臨床試験において自覚症状総合判定の改善率（改善以上）が1週後で80%以上であり、全般改善度の改善率（改善以上）も1週後で80%以上であることを踏まえて、医療用の胃炎の用法・用量と同一とすることが妥当か、(4)イヌを用いた試験において12時間後の血中濃度は低いと考えられ用法・用量が妥当であるか、の観点から考察することを求めた。また、既承認のヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗剤の用法・用量と比較して考察することを指示した。

申請者の回答は、以下の通りである。

(1)に対しては、本品を1日1回、1回75mg投与した臨床試験成績において、服用1日後の自覚症状改善率はシメチジン製剤（1日3回）と比較し同程度であり、本剤1日1回服用で十分な効果が期待でき、本剤を複数回服用する必要性はないと述べた。また、本品服用3日後、1週後の自覚症状消失率は他のヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗剤（ファモチジン、塩酸ラニチジン）と同程度の効果を示していることから、申請者は、本品の予定している効能・効果から判断して「1日1回」の用法は適当であると考察した。

(2)に対しては、ヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗剤の頓服的な用法を「症状を速やかに緩和させるために、症状が現れたときに服用すること」と位置づけた。薬物動態試験より、塩酸ロキサチジンアセタート75mgを服用後に胃酸分泌を50%抑制するのに必要な血漿中濃度（IC<sub>50</sub>値）への到達時間を39分と判断した。また、本品及びファモチジン製剤の最大血漿中濃度到達時間（T<sub>max</sub>）はそれぞれ3.0時間及び3.5時間であり、本品の血漿中濃度はファモチジン製剤と同様に上昇すると判断した。申請者は、IC<sub>50</sub>値及びT<sub>max</sub>への到達時間が短いことから、本品では速やかな効果が期待できると考察した。

また、一般用医薬品としての臨床試験において評価した服用時期の調査では、昼・夜投与のいずれの投与時期においても良好な成績が得られていると評価し、本品は症状が発現したときにいつでも使用できるものであり、1日1回の用法は一般用医薬品の用法として、また頓服的用法として適当と考察した。

(3)に対しては、胃炎を対象とした医療用製剤の用量設定試験の再解析から、申請者は1日用量37.5mgでは効果が不十分で75mgが適正な用量であり、医療用の胃炎の用法及び用量と同一とすることが妥当であると考察した。

(4)に対しては、申請者は、ヒトに本薬 75mg を 1 回投与した時の血中濃度が IC<sub>50</sub> 値を超える時間を 605 分と推定した。一方、ヒトでの他のヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤投与の場合には、シメチジン 1 回 100mg 投与では 100 分、塩酸ラニチジン 1 回 63mg 投与では 265 分、ファモチジン 1 回 10mg 投与では 250 分と推測し、本品の IC<sub>50</sub> 値を超える時間は他剤に比較して十分に長く、他剤の一般用医薬品における 1 日の服用回数を考慮して本品の服用間隔 1 日は妥当と考えると述べた。

これらの回答と関連して、申請時の用法・用量の「服用後、翌日にな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。」について、通常、用法・用量は 1 日の中で記述することから翌日についての記載を削除し、また、「1 日 1 回 (1 カプセル) を超えて服用してはいけません。」の記載については、一般用医薬品の解熱鎮痛剤における 1 日 1 回服用の記載例を参考にして「1 回 1 カプセル、1 日 1 回を限度として服用してください。」に修正すると説明した。

以上の回答に対して、調査会は本品の用法・用量について、既承認のヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤スイッチ OTC の用法と比較し、(1)本品の用法「1 日 1 回」について誤用等の安全性の観点から考察すること;(2)医療用医薬品として 37.5mg 製剤があることを踏まえ、本品の用法・用量「1 日 1 回、1 回 75mg」が適切か再度考察すること、を指示した。また、副作用の 1 日投与量別内訳について、75mg、150mg 及び 225mg 投与群における副作用の発現状況を比較して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。

本品の安全性について、全般的な安全性及び誤用等に対する安全性の観点から考察された。全般的な安全性では、塩酸ロキサチジンアセタート含有の医療用製剤は、販売数量から推計すると発売以来 17 年間で胃炎患者 ■■■ 万人、潰瘍患者等 ■■■ 万人、総計約 ■■■ 万人に使用されている。これまでに報告した副作用 676 例 869 件のうち、重篤な副作用 66 例 77 件について分析し、発現件数が多いものは「皮膚・皮膚付属器障害」(18 件)、「肝臓・胆管系障害」(15 件)、「血液障害」(29 件)であると述べた。申請者は、これらの重篤な障害が発現した患者では、影響を与えうる重篤な疾患を有する症例も見られ、また併用薬剤も用いられており、合併症と併用薬剤が影響を与えると分析した。来院せず及び転院等により転帰が不明な症例を除き、ほとんどの症例で中止により回復又は軽快していた。

申請者は、副作用の発現頻度は低く、副作用の種類も他のヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤と同様に塩酸ロキサチジンアセタートに特有なものは認められず、一般用医薬品としての安全性は高いと考察した。

誤用に対する安全性については、75mg/日以上投与量別に副作用症状の発現率(以下「副作用症状発現率」という。)及び副作用と臨床検査値異常を合わせた副作用の発現率(以下「副作用発現率」という。)を胃炎と潰瘍等の適応に分けて集計した。

副作用症状発現率は、全症例の集計で 75mg/日 (1 カプセル)、150mg/日 (2 カプセル) 及び 225mg/日 (3 カプセル) についてそれぞれ 0.40% (14/3,532)、0.97% (142/14,568) 及び 1.15%

(2/174)であった。副作用発現率は、全症例の集計で 75mg/日、150mg/日及び 225mg/日についてそれぞれ 1.42% (50/3,532)、2.41% (351/14,568) 及び 1.72% (3/174) であった。300 mg/日投与では 5.41% (2/37) であったが、この 2 例は肝酵素の軽度上昇で特に問題はなかった。胃炎については、副作用症状発現率は 75mg/日、150mg/日で、それぞれ 0.45% (13/2,868)、0.42% (2/477)、副作用発現率は 75mg/日、150mg/日で、それぞれ 1.64% (47/2,868)、1.05% (5/477) であった。

副作用の発現件数について、重症度が未記載の例を除いて、投与量 75mg/日、150mg/日及び 225mg/日の重症度別の頻度を集計すると、75mg/日では軽症が 86.5% (45 件)、中等度が 13.5% (7 件)、150mg/日では軽症が 74.5% (321 件)、中等度が 22.3% (96 件)、高度が 3.2% (14 件) であり、225mg/日の 3 件はすべて軽症であった。

副作用の種類については、器官大分類別の副作用で 75mg/日に比較して 150mg/日が多い内容は、皮膚・皮膚付属器障害、精神障害、消化管障害、肝臓・胆管系障害、血小板・出血凝血障害であり、いずれも頻度が低く、またほとんどが軽度及び中等度で、高度の症例では不明の 2 例を除き全例が回復/消失又は軽快していた。

用量ごとの副作用発現率を発現時期別に集計すると、150 mg/日全体では 2.28% であったが、投与開始 3 日以内では 0.19%、4~7 日では 0.18% であった。150 mg/日を超える用量でも投与開始 3 日以内では 0%、4~7 日で 0.47% であった。

大量服用の例については、これまで 1 回に 75mg カプセルを 10 カプセル服用した 1 症例が報告されていた。経過は、精神症状、神経症状及び嘔吐等の消化器症状もなく、無処置にて経過をフォローし、観察入院させたが第 2 病日には退院となり問題はなかった。

申請者は、これらの集計結果より、3 カプセルに相当する 225mg/日までの誤用があった場合でも安全性には問題が無いと考察した上で、本品の誤用の防止対策を再度説明した；①本品の 1 包装単位を 3 日分 (3 カプセル) とし、包装設計上の工夫として PTP シート上に「1 日 1 回 1 カプセル」を大きく見やすく記載し誤用防止を図る；②服用者に対する適正使用推進の方策として、薬剤師向けのわかりやすい製品解説書、服薬適正の確認&服薬説明書等を作成し、誤用防止を図る；③服用者にわかりやすい添付文書、服用時の状況を確認・把握するためのアンケート付服用者用小冊子を添付する。

本品の用法・用量の妥当性については、次のように考察された。胃炎に対する医療用製剤の用量設定試験において、軽度及び中等度症例での 1 週後の全般改善度の改善率 (改善以上の率) は、37.5mg/日、75mg/日、150mg/日でそれぞれ 60.0%、83.3%、92.6% であり、申請者は、37.5mg/日の改善率は他の 2 用量と比較して約 20% 低く効果は十分でない判断した。また、再審査、使用成績調査Ⅱ及び臨床試験における胃炎に対する 1 日 1 回 75mg 投与での成績は、副作用症状発現率が 0.45%、自覚症状改善率 (改善以上) が 83.5% であった。申請者は、1 日 1 回 75mg 投与においてスイッチ OTC とするための安全性及び有効性の十分なデータが集積されており、適切な投与方法であると考察した。なお、1 日 1 回の用法は消化器用剤の一般用医薬品としてはこれまでにないが、本品と同様に頓用される解熱鎮痛薬の一般用医薬品では既存の用法であると述べた。

塩酸ロキサチジンアセタート 37.5mg 製剤に関して胃炎の用法・用量は、1回2カプセル、1日1回で承認された。したがって、1回37.5mg、1日2回服用の安全性及び有効性のデータは蓄積されていないと説明した。

総合機構は以上の回答を了承し、回答の内容を資料概要に適切に反映することを指摘し、資料概要が整備された。

また、調査会は、医療用製剤の市販後成績調査について副作用発現の患者背景及び合併症の内容等を解析し、本品を一般用医薬品として使用する場合の安全性について用法及び用量、使用上の注意等も含めてまとめることを指示した。

申請者は、市販後に胃炎を対象として行った使用成績調査Ⅱにおいて発現した42例54件の副作用について、副作用症状(15例18件)及び臨床検査値異常(28例36件)の項目別に患者の背景因子の内容を検討し、性別、年齢別、合併症有無別、併用薬剤有無別、1日投与量別、副作用発現日数別、過敏性素因の有無別の患者背景因子を詳細に検討した結果、副作用との関連を明確に示唆する患者背景はみられないと考察した。

このうち、年齢別の「65歳以上」群及び併用薬剤「あり」群において、副作用の発現数はやや多い傾向がみられた。本品の使用上の注意(案)において、禁忌[次の人は服用しないでください]として「80歳以上」を、また服薬前の注意事項[次の人は服用前に医師又は薬剤師にご相談下さい]として「65歳以上」を記載し、服用の年齢に関する注意喚起をすると説明した。

複数症例で発現した副作用のうち、肝機能異常の3例はいずれも「65歳以上」、「併用薬剤あり」であるが、3例に共通な併用薬剤はみられなかった。貧血の2例はいずれも「男性」、「65歳以上」で「合併症あり」、「併用薬剤あり」であったが、併用薬剤及び合併症に共通なものはみられなかった。臨床検査値項目については、白血球減少(症)の6例のうち3例が「65歳以上」の高齢者であった。また、「合併症あり」が4例みられた。血小板減少(症)の2例はいずれも「45～64歳」で、「合併症あり」、「併用薬剤あり」、「2カプセル(150mg)/日投与」であった。以上より、申請者は、「併用薬剤あり」の症例がやや多く、更に年齢的にも「65歳以上」での発現が多い傾向があるが、特異的又は顕著な傾向を示す患者背景、合併症及び併用薬剤はみられないと説明した。

総合機構は以上の回答を了承し、回答の内容を資料概要に適切に反映することを指摘し、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

### 「効能・効果」及びその設定根拠

申請者は、本品はヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗剤であり、胃酸が原因の諸症状を対象とする一般用医薬品としての有用性が期待されると判断した。

既に、他のヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗剤であるシメチジン、塩酸ラニチジン、ファモチジンが、「胃痛、胸やけ、もたれ、むかつき」の効能・効果で一般用医薬品の胃腸薬として承認を受

けていた。申請者は、これらの症状は過剰な胃酸分泌に起因する症状と考え、臨床試験及び市販後調査における各自覚症状の改善効果に基づき、既承認の同種同効薬も参考に、本品の効能・効果を「胃痛、胸やけ、もたれ、むかつき」（本剤は、胃のヒスタミンH<sub>2</sub>受容体に拮抗する薬を含んでいます。）と設定した。

#### 「用法及び用量」並びにその設定根拠

申請者は、医療用医薬品の胃炎に対する用量設定試験成績を再解析し、一般用医薬品として「1回75mg、1日1回」が至適であると判断した。

また、胃炎に対する臨床試験成績より、本品は症状が現れた時に服用し、投与期間の目安として服薬指導の基準を3日間とし、漫然と長期服用することを防止するために2週間を超えて続けて服用しないこととした。さらに、市販後調査において小児への投与例は少ないため、対象を成人（15歳以上）と限定した。

調査会は、本品で実施した臨床試験の各評価判定が1週間に行われていることを踏まえ、本品の用法・用量及び使用上の注意において「2週間を超えて続けて服用しないで下さい」とすることが妥当か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。新たに実施した臨床試験では、服用期間を原則として1週間とし2週間までの服用も可として実施して、69例中5例で2週間服用された。この5例の全般安全度判定は全例「問題なし」であった。

さらに、投与期間の限度について胃炎に関する臨床試験成績を再検討した。用量設定試験（75mg/日投与群）1週後の自覚症状判定における改善率（改善以上）は84.6%、2週間では87.5%であった。医療用第Ⅲ相試験成績の1週後の自覚症状改善率は、二重盲検試験で80.2%、一般臨床試験で95.9%、2週後の自覚症状改善率は二重盲検試験で93.8%、一般臨床試験で97.3%であった。本品で新たに実施した臨床試験における各自覚症状の消失率の増大は3日以降1週間にかけてやや緩やかになり、1週間では71.2~94.4%であった。1週後の自覚症状総合判定では、改善以上の改善率は85.5%であった。また、胃炎を対象とした市販後使用成績調査における2週服用後の副作用症状発現率及び臨床検査値異常発現率は、それぞれ0.57%（14/2,464）及び0.97%（24/2,464）であった。

申請者は、本品は1週間で一般用医薬品として十分な効果を有し、既承認のヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗剤と比較して同程度の有効性を示すものであり、安全性については2週間の服用でも高い安全性を示しており、1週間の服用期間中の安全性も十分に保証されるものと考察した。従って、本品の服用期間の限度を1週間としても差し支えないと考え、用法・用量及び使用上の注意を変更すると回答した。

調査会は、以上の回答を了承した。

また、調査会は、本品の一般臨床試験において20歳以上の被験者がエントリーされていることから、本品の用法を15歳以上とすることが妥当か考察することを指示した。

申請者の回答は、以下の通りである。胃炎の再審査、使用成績調査Ⅱ及び臨床試験において、

15歳から19歳の症例は248例集積された。胃炎に対して1日1回75mgを投与した39例のうち、有効性の自他覚症状判定が行われた症例36例での改善率は91.7%を示した。また、副作用発現率は2.02%であり、全症例の副作用発現率2.25%と大きな差は見られなかった。重篤な副作用として、15歳の患者で横紋筋融解症が1件報告されていた。本症例では、入院、補液により軽快し、本剤中止から27日後に退院した。退院後も嘔吐、腹痛、咽頭痛が継続しており、処置医師のコメントよりインフルエンザ等により発症した可能性も考えられた。

申請者は、これらの安全性・有効性の解析結果から、本品の対象年齢を15歳以上とすることに問題はないと考察した。

総合機構は以上の回答を了承し、回答の内容を資料概要に適切に反映することを指摘し、資料概要が整備された。

### 使用上の注意（案）及びその設定根拠

医療用製剤の使用上の注意に基づき、昭和52年8月10日薬発第840号厚生省薬務局長通知「一般用医薬品の使用上の注意記載要領について」及び昭和55年4月22日薬発第522号厚生省薬務局長通知「胃腸薬の添付文書等に記載する使用上の注意について」に準拠し、また、同種同効品（シメチジン、塩酸ラニチジン、ファモチジン含有一般用医薬品）の使用上の注意を参考にし設定した。

調査会は、使用上の注意案の設定根拠について、塩酸ロキサチジンアセタートの薬物相互作用を詳しく説明することを指示した。

申請者は、以下のように回答した。既承認のヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗剤の一般用医薬品で報告されている薬物相互作用を示す薬剤も含め、他剤との併用において本薬又は併用薬に影響を及ぼす報告は現在のところ見当たらなかった。本薬の医療用医薬品の添付文書にも、相互作用の項目は設定されていなかった。しかしながら、既承認のヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗剤の一般用医薬品の添付文書を比較し、アゾール系抗真菌剤が禁忌事項として共通に記載されていることから、本品においても安全性を考慮し設定したと説明した。

以上の回答に対して、調査会は、既承認のヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗剤含有のスイッチOTCにおける設定の理由を調査し、科学的根拠を示して再度回答すること、及び使用上の注意（案）全般について、その設定根拠について具体的な理由を示して整理することを再度指示した。

申請者は、医療用製剤の使用上の注意及び医療用製剤の安全性情報解析に基づいて、使用上の注意の各項目とその設定根拠とを対比させて具体的に説明した。使用上の注意の設定に当たっては、同種同効品（シメチジン、塩酸ラニチジン、ファモチジン含有製品）の使用上の注意の設定理由を参考とし、書式については平成11年8月12日付け医薬発第983号医薬安全局長通知及び同年9月30日付け医薬審第1515号審査管理課長通知に準拠したと回答した。

総合機構は以上の回答を了承し、使用上の注意（案）の改訂を求め、使用上の注意（案）が整備された。

### 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 $H_2$ 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、次のとお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とき、1回1カプセル服用してください。
- ・1日1回を限度として服用して下さい。
- ・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、医師又は薬剤師にご相談ください。
- ・1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。