

審査報告書

平成 18 年 1 月 17 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] | ノリコール、エトクロン |
| [一般名] | 臭化チキジウム |
| [申請者] | アボットジャパン株式会社 |
| [申請年月日] | 平成 1 0 年 7 月 1 7 日 |
| [申請区分] | 一般用医薬品 区分 (2) |
| [特記事項] | 特になし |
| [審査担当部] | 一般薬等審査部 |

審査結果

平成 18 年 1 月 17 日作成

[販売名] ノリコール、エトクロン
[一般名] 臭化チキジウム
[申請者] アボットジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 1 0 年 7 月 1 7 日
[成分・分量] 1 カプセル中臭化チキジウム 5mg

[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、腹痛、さしこみ（腹部疝痛）

（本剤は、胃腸の緊張をやわらげる成分を含んでいます）

[用法・用量] 15 才以上 1 回 1 カプセル、1 日 3 回を限度として服用すること。

服用間隔は 5 時間以上おくこと。

承認条件

承認後、少なくとも 3 年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施すること。

審査報告

平成 18 年 1 月 17 日

1. 品目の概要

| | |
|---------------|---|
| [販売名] | ノリコール、エトクロン |
| [申請者] | アボットジャパン株式会社 |
| [申請年月日] | 平成 10 年 7 月 17 日 |
| [成分・分量] | 1 カプセル中臭化チキジウム 5mg |
| [申請時の効能・効果] | 胃痛、腹痛、さしこみ（疝痛、癢）、胃酸過多、胸やけ、腹痛又は腹部膨満感を伴い繰り返し又は交互に現れる下痢及び便秘 |
| [申請時の用法・用量] | 15 才以上 1 回 1 カプセル、1 日 3 回を限度として服用すること。 服用間隔は 4 時間以上おくこと。 |

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及び一般用医薬品専門協議における議論等踏まえ、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（以下、「総合機構」という。）において審査がなされた。

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

本剤は、医療用医薬品として「胃炎、胃・十二指腸潰瘍、腸炎、過敏性大腸症候群、胆のう・胆道疾患、尿路結石症」の効能・効果で用いられてきた抗コリン作用を持つ合成鎮痙薬である。臭化チキジウムは、北陸製薬が開発したものであり、医療用医薬品として昭和 59 年に「チアトン」、「チアトン 5」（現在は「チアトンカプセル 5mg」）の販売名で、カプセル剤が承認され（昭和 62 年に「尿路結石症」の効能追加）、その後平成 2 年に顆粒剤が剤型追加された。平成 3 年に再審査結果が通知され、承認の効能・効果、用法・用量に変更はなされなかった。

申請者は臭化チキジウムを成分とする本剤を一般用医薬品とする妥当性について、

- (1) 胃炎、腸炎等の疾患における痙攣などに対して効果があり、医療用製剤の市販後調査結果においてもその有効性・安全性が確立されており、医療用経口抗コリン鎮痙剤の中で最も汎用されている。また、安全性については、特に重篤な副作用は認められておらず、副作用発現率もカプセル剤及び顆粒剤の使用成績調査において 0.49%（83/16,937）と低率であること、
- (2) 動物実験では、既に一般用医薬品にスイッチされている同種同効品である臭化ブチルスコポラミン及び臭化チメピジウムより鎮痙作用が強く、唾液分泌抑制作用、瞳孔散大作用、排尿抑制作用は臭化ブチルスコポラミンより弱く、臭化チメピジウム

と同程度という特徴を有すること、
(3) 現在一般用胃腸薬では、胃痛・腹痛をはじめとした消化器症状に対して制酸薬、H2ブロッカー、消化薬、鎮痛鎮痙薬が広く使用されている。この中で、臭化ブチルスコポラミンなどの抗コリン剤配合の鎮痛鎮痙薬は、主として症状が現れたときに服用する頓用として使われている。本剤も同様の抗コリン作用に基づくものであり、頓用を想定しているが、症状のある時に使用し、治まったら服用をやめるという用法は、一般の使用者にも判断が容易であること

から、本剤を一般用医薬品に加えることで、消費者の薬剤選択の幅を広げることができるとしている。

調査会では、医療用抗コリン剤の売上高が年々減少していることについて、その理由の説明を求めた。これに対し、申請者は、臭化チキジウム製剤は同系統の薬剤の中で最も汎用されているが、抗コリン剤全体の市場が減少してきており、この理由としては、胃炎・胃潰瘍の分野で治癒効果に優れる H2 ブロッカーやプロトンポンプ阻害薬が抗コリン剤に替わって汎用されるようになってきていること、薬価引き下げの影響、以前多かった胃粘膜障害を起こす薬剤との予防的な併用が適正使用の観点から行われなくなってきたことなどが挙げられるとし、安全性上の問題によるものではないと回答した。

外国では、昭和61年に韓国で医療用医薬品として承認されている。外国における臭化チキジウムの一般用医薬品としての使用実績はない。

ロ．物理化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本剤は医療用の「チアトン5」と同一の製剤であり、本申請にあたっては、チアトン5の規格試験方法を基に日局通則、製剤総則及び一般試験法を準用して検討を行い、3ロットを用いた実測値及び医療用申請時の安定性試験の結果から、規格及び試験方法を設定している。

調査会は、確認試験について、 等の有害試薬を用いない試験方法への変更の検討を求め、申請者からは を に変更するなどにより を使用しない試験方法に変更するとの回答があり、これが了承された。

以上の結果、設定された規格及び試験方法は妥当であると判断した。

ハ．安定性に関する資料

本剤の安定性については、チアトンカプセル5mgの医療用申請時の安定性試験結果が提出されている。この結果から、本製剤は、通常の保存状態において、3年間以上安定な製剤であると判断した。

ニ．毒性に関する資料

本項については新たな試験は行われていない。医療用製剤申請時に、急性毒性、亜急性及び慢性毒性、生殖毒性の各試験が行われている。

ホ．薬理作用に関する資料

本項についても新たな試験は行われていない。医療用製剤申請時に、薬効薬理試験において、マウスにおける経口投与による腸管輸送能抑制作用、ラット、ネコ、イヌにおける静脈内投与又は経口投与による胃攣縮抑制作用、モルモット、ウサギ、イヌにおける静脈内投与による回腸又は胃自動運動抑制作用、ヒトへの 10mg 経口投与による胃蠕動運動抑制作用などの鎮痙作用等が示されている。

ヘ．吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

本項についても新たな試験は実施されていない。医療用申請時に実施された試験により、次のような結果が示されている。

ラット（10～100mg/kg）及びイヌ（2～10mg/kg）に経口投与した際の、最高血中濃度到達時間は、ラットで1～2時間、イヌで2～3時間であった。ラットに標識体 10mg/kg を経口投与した時の組織内分布は、小腸、胃及び肝臓に高い放射活性が認められたが、他の組織ではわずかであり、各組織の放射活性は時間とともに減少し、蓄積性は認められなかった。

ヒトで本剤 5～20mg を健康成人に単回経口投与した時の未変化体の最高血中濃度到達時間は1～2時間であり、半減期約1時間で速やかに減少した。また、10mg 1日3回10回連続経口投与（3日間及び4日目1回）では、3日間とも初回投与後1時間目の血中濃度はほぼ一定であり、最終回投与後の推移も単回投与における推移とほとんど変わらず、連続投与による蓄積の影響はないものと推察されている。

ト．臨床試験に関する資料

本項についても、医療用製剤申請時の資料が提出され、新たな試験は実施されていない。

医療用承認時の臨床試験としては、以下の試験が実施されている（「尿路結石症」効能追加時の二重盲検試験は記載省略）。主要な試験については、結果の概略を併せて示した。

（1）第1相試験

臨床効果の検討に先立ち、安全性の確認を目的とした健常成人男子 12 名における 40mg までの単回投与及び 1 回 30mg、1 日 3 回 5 日間連続投与試験

（2）第2相試験

用量設定を目的とした 1 回 5mg、10mg、20mg、1 日 3 回 7 日間の連続投与試験（消化器系疾患等により腹痛を主訴とする患者 111 例）。結果として、腹痛その他の自覚症状を含めた全般的な有効性の評価において、「有効」以上の有効率で用量依存性が認められた（5mg 群 65.7%、10mg 群 72.2%、20mg 群 80.0%）。副作用は、い

ずれも軽度で一過性であったが、副作用発現症例率は、5mg 群で 5.7%、10mg で 8.3%、20mg 群で 30.0%と 20mg 群で高いことから至適用量は 10mg/回であるが、5mg でも十分に臨床的な有用性があると結論している。

(3) 二重盲検試験 (プラセボ対照の頓用試験)

消化器系疾患における腹痛に対する臭化チキジウムの頓用効果を検討するため、胃炎、腸炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍等による疼痛を有する患者 261 例を対象に、1 回 5mg、10mg、20mg、プラセボの 4 群で行われた。その結果、いずれの用量でも「中等度改善」以上の腹痛改善度でプラセボより有意に高率であった。また、概括安全度では 4 群間で有意な差はなかった。

(4) 二重盲検試験 (プラセボ、臭化ブチルスコポラミン対照の連用試験)

消化器系疾患における腹痛及びその他の自覚症状 (胸やけ、もたれ、悪心、嘔吐、食欲不振、腹部膨満感、げっぷ、腹鳴、便秘下痢) に対する臭化チキジウムの有効性と安全性を検討するため、胃炎、腸炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍等に伴う腹痛を主訴とする患者 234 例を対象に、臭化チキジウム 1 回 10mg × 3 回/日、臭化ブチルスコポラミン 1 回 20mg × 3 回/日、プラセボの 3 群で行われた (7 日間投与)。その結果、腹痛及びその他の自覚症状の改善度を総合的に評価した全般改善度で「中等度改善」以上の改善率は、臭化チキジウム群が臭化ブチルスコポラミン群、プラセボ群より有意に高率であった。また、概括安全度は 3 群間で有意な差はなかった。

(5) 二重盲検試験 (臭化チメピジウム対照の連用試験)

消化器系疾患における腹痛その他の自覚症状に対する臭化チキジウム (1 回 5mg 群及び 10mg 群、1 日 3 回投与) の有効性、安全性を検討するため、胃炎、腸炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍等に伴う腹部疼痛を主訴とする患者 212 例を対象に、臭化チメピジウム (1 回 30mg 群、1 日 3 回投与) を対照として実施された (7 日間投与)。その結果、腹痛及びその他の自覚症状の改善度を総合的に評価した全般改善度で「中等度改善」以上の改善率は 3 群間で有意な差を認めなかった。概括安全度も 3 群間で有意な差はなかった。

(6) 一般臨床試験

消化器系疾患などの内臓の平滑筋の痙攣及び運動機能亢進に基づく疼痛など諸症状に対する有効性、安全性の検討を目的に 36 試験が実施されている。

承認申請時に実施した上記の臨床試験は、消化器系疾患等の内臓平滑筋における痙攣及び運動機能亢進に基づく疼痛等の諸症状に対し、計 1,609 例で行われている。このうち、有効性解析対象例は 1,539 例、安全性解析対象は 1,609 例であった。

調査会は当初の一般用医薬品としての本剤の申請効能・効果のうち、過敏性大腸症候群 (IBS) を読み替えた「腹痛又は腹部膨満感を伴い繰り返し又は交互に現れる下痢及び腹痛」

に関し、IBS であるか否かは医師による診断を要し、一般の使用者が判断することは困難であると考えられることから、一般用医薬品の投与対象として過敏性大腸症候群が妥当であるかについて申請者の見解を求めた。これを受けて申請者は、IBS の治療の現状についてさらに調査した結果、IBS を対象とした一般用医薬品の開発は時期尚早であると判断し、当該効能・効果を申請効能・効果から削除すると回答した。

また、上記回答を踏まえ申請者は、先述の承認時臨床試験の症例 1,609 例中、一般用医薬品の対象となり得ると考えた胃炎、腸炎（胃腸炎を含む）に対し申請の用量である 5mg/回が用いられた症例 176 例を有効性解析対象症例として、解析結果を提示した。総合機構では、これらの中に治験時の重症度判定が「高度」の症例（入院患者を含む）が含まれていることに対して、一般用医薬品の臨床評価にこれらを組み入れることの妥当性の説明を求めた。申請者は、一般用医薬品の臨床評価に疾患自体が重症である例を含めることは妥当ではないとしたが、本剤の臨床試験において重症度「高度」である症例は、患者の自覚症状としての腹痛が「高度」なのであって、必ずしも疾患が重症なものではないと回答し、その根拠として、胃炎の症例において重症な疾患として考え得る急性胃粘膜病変、アニサキス幼虫によるアレルギー性胃炎等でみられる吐血、下血等の症状、また腸炎の症例において発熱、血便、脱水、ショック等の症状を呈する患者が含まれていなかったことを挙げて説明した。ただし、入院患者については一般用医薬品の臨床評価に組み入れる妥当性を明確化できないことから、重症度にかかわらず、本剤の有効性解析対象からは除外すると回答があり、総合機構はこれを了承した。

上記を受けて、入院患者 16 例を除く 160 例（胃炎 136 例、腸炎 11 例、胃腸炎 13 例）における有効性が示された。腹痛改善度で「中等度改善」以上の改善率は 56.9%（91/160）、投与方法別（単回、連続）では、単回投与 63.6%（14/22）、連続投与 55.8%（77/138）であった。総合機構は、腹痛の改善度が比較的低率であると考えられることから、本剤の有効性を再度整理して考察するよう求めた。これに対し、申請者は、単回投与 22 例における腹痛改善度は上記のとおり 63.6%であり、これら 22 例での腹痛消失率 1 時間以内で 54.5%、3 時間以内で 72.7%を示し、単回服用でも良好な消失率を示したこと、また、連続投与における本剤の改善率 55.8%に対し、同種同効品である臭化チメピジウムの胃炎、腸炎等における改善度も 40.4～62.2%と同程度の改善率であったことから、本品においても有効性は確保できると回答し、総合機構はこれを了承した。

承認時の臨床試験における副作用発現症例率は、20mg/回までの用量を含む 1,609 例においては 5.3%（86/1,609）であり、5mg/回投与例 445 例においては 4.9%（22/445）であった。主たる副作用は口渇、便秘、下痢、悪心、嘔吐などの消化器症状であり、急性で重篤なものはなかった。抗コリン剤特有の症状として心悸亢進 2 件、羞明 1 件が認められたが、中等度の心悸亢進と羞明が見られた 1 例は投与中止後、軽快した。軽度の心悸亢進が見られた症例は投与継続し、症状は自然消失している。

再審査申請時の使用成績調査では、承認後から再審査期間終了（平成2年10月）までの6年間に15,891例、その後顆粒剤について追加された1,046例の計16,937例における成績が得られている。

これらのうち胃炎、腸炎における有効性は、「改善」以上の改善率で胃炎80.5%（5,642/7,010）、腸炎89.9%（1,396/1,553）であった。

また、使用成績調査における副作用発現症例率は0.49%（83/16,937）であり、頻度は承認時より低率であったが、主たる副作用の種類は口渇、便秘、下痢等の消化器症状であり、食欲不振、腹部膨満感、湿疹、掻痒感、蕁麻疹様症状、倦怠感、寒気等が使用上の注意に記載のない副作用として見られたが、重篤なものはなく、中等度の掻痒感2件、蕁麻疹様症状1件も投与中止もしくは投与継続により回復している。

再審査期間終了時においては、使用成績調査及び自発報告において重篤な副作用は見られなかった。

再審査期間終了後に副作用症例報告されたもの（重篤な副作用、未知かつ中等度の副作用）は16例18件であった。そのうち重篤な副作用は12例13件、未知かつ中等度の副作用は5例5件見られた。内訳は、黄疸、肝機能障害などの肝臓関連の副作用8件、アナフィラキシーショック3件、全身発疹1件、薬疹1件、浮腫1件、好中球減少症1件、尿閉1件等であった。

調査会では、3例のアナフィラキシーショックについて類薬における状況を調査、比較して、本剤の安全性について考察するよう求めた。申請者は、臭化ブチルスコポラミンについては海外で錠剤の服用によりアレルギー等の既往のある患者で呼吸困難を起こした例があること、国内においては臭化ブチルスコポラミン、臭化チメピジウムのいずれにもショック例の報告はなかったが、発疹などの過敏症の報告はあること、注射剤においては両成分ともショック例の報告があることから、これら類薬においてもショックを起こす可能性はあると考察している。また、3例は処方数からすると稀であると考えられるが、一般用医薬品の中でショック例が確認されているアセトアミノフェン等の解熱鎮痛薬やH₂プロックカーなどの使用上の注意では、当該薬剤の服用によりアレルギーの既往のある患者は服用しないよう記載があることに倣い、「してはいけないこと」の項に「今までに本品によるアレルギー症状（例えば発疹、発赤、かゆみ等）を起こしたことがある人」は服用しないこととして記載すると回答した。総合機構は更に、アナフィラキシーショックが生命の危険を伴う重篤なものであり、単に発疹、発赤、かゆみ等のアレルギー症状で対応することは警告として不十分と考えられることから、使用上の注意の記載の再検討を求めた。これに対し、本品が安全性が優先されるべき一般用医薬品であることを考慮し、ショック3例については本剤との関連が否定できず、症状としても呼吸困難、血圧低下等の重篤な症状が発現していることから、「相談すること」の中に「ショック（アナフィラキシー）」として

「服用後すぐにじんましん、浮腫、胸苦しさ等とともに、顔色が青白くなり、手足が冷たくなり、冷や汗、息苦しさがあらわれる」とアナフィラキシーショックとその具体的な症状を明記し、そのような症状が起こった場合は直ちに医師の診療を受けるよう注意喚起を図ることとするとの回答があり、総合機構はこれを了承した。

また、副作用報告及び動物実験から、「肝臓障害」を惹起する可能性及び「下部尿路閉塞性疾患」について使用上の注意での注意喚起の検討を求めたところ、「肝臓障害」については、再審査期間終了後の自発報告における8例の黄疸等の肝障害、動物での亜急性及び慢性毒性試験の高投与群の一部に限局性又は点状の肝細胞壊死像がみられたことから、使用上の注意の「相談すること」の項に黄疸の症状などを記載し、これらの症状が現れた場合は直ちに受診するよう記載するとの回答、また、「下部尿路閉塞性疾患」については、一般使用者がより理解しやすい「排尿困難」を副作用症状の一つとして記載し、前立腺肥大の診断を受けた人を禁忌の項に、排尿困難の症状のある人を「相談すること」の項に記載して注意喚起を図ることとしているとの回答があり、これを了承した。

効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

効能・効果について

申請時は、医療用医薬品の効能・効果である「胃炎、胃・十二指腸潰瘍、腸炎、過敏性大腸症候群、胆のう・胆道疾患、尿路結石症」のうち、「胃炎、腸炎、過敏性大腸症候群」を一般用医薬品としての対象疾患と考え、一般用医薬品における類薬の効能・効果、一般用医薬品胃腸薬承認基準などを参考に該当する症状に読み替えた効能・効果案としていた。

それらの効能・効果における有効性と安全性は主として承認時の臨床試験と使用成績調査及びその後の副作用報告を根拠としている。

ト項で記載したように、過敏性大腸症候群を一般用医薬品の効能・効果とすることの妥当性に疑問が呈された結果、それらの申請効能・効果から過敏性大腸症候群を読み替えた効能・効果が削除された。

また、申請された効能・効果のうち、「胃酸過多」の設定根拠において、「腹痛」及び「胸やけ」の改善度が考慮されている一方で、個別の症状としても「腹痛」「胸やけ」は効能・効果に設定されていることから、胃酸過多の設定の考え方について説明を求めた。申請者はこの結果、「胃酸過多」は自覚症状の原因を示す効能・効果であり、自覚症状である腹痛、胸やけと重複する内容ではないが、当該効能・効果はH₂ ブロッカー含有胃腸薬の効能・効果と同様の表現であり、主作用が鎮痙作用であるという本品の一般用医薬品の胃腸薬における位置付けを明確にする観点から「胃酸過多」を削除すると回答した。

「胸やけ」については、本薬のような抗コリン薬が下部食道括約筋静止圧を低下させ、胃食道逆流症を引き起こし、胸やけを惹起する因子となることを指摘する文献があることを踏まえ、効能・効果として設定することの妥当性について説明を求めた。これに対し申

請者は、臭化チキジウムが胃食道逆流症の原因である胃酸分泌を抑制する作用があること、医療用申請時の臨床試験において「胸やけ」に対する効果が見られていることなどからこの効能・効果を設定したが、胸やけの大きな原因の一つとして指摘されている胃食道逆流症を誘発させる可能性が否定できないこと、胃食道逆流症の治療には現在 H2 ブロッカー等が一般的に使用されることから、本効能・効果を削除すると回答した。

なお申請者は、H2 ブロッカーと対比した場合の本剤の位置付けを明らかにする観点から、一般用の H2 ブロッカー含有医薬品において効能・効果に記載されている「(本剤は H2 ブロッカー薬を含んでいます)」に倣って、効能・効果欄に、本剤の働きを平易に表現する「(本剤は胃腸の緊張をやわらげる成分を含んでいます。)」との文言を追記するとしている。

また、効能・効果案のうち「さしこみ(疝痛、癢)」については、本剤が腹部の痛みに対して用いる薬剤であることを分かりやすく表現するため、「さしこみ(腹部疝痛)」とするよう申請者に検討を求めたところ、申請者より指摘のとおりとするとの回答があったため、これを了承した。

以上の結果、本剤は胃炎、腸炎においてみられる「胃痛、腹痛、さしこみ(腹部疝痛)」を効能・効果とすることが妥当と考えられた。当該効能・効果における有効性及び安全性の根拠については、ト項で既に記載したとおりである。

用法・用量について

臭化チキジウムの医療用製剤申請時の用量設定試験においては、胃炎、腸炎などを含む消化器疾患における腹痛等の自覚症状に対して、1回 5mg、10mg、20mg 投与において、「有効」以上の有効率で1回 5mg は 65.7%、1回 10mg は 72.2%、1回 20mg は 80.0% であり、副作用発現率は1回 5mg で 5.7%、1回 10mg で 8.3%、1回 20mg で 32.5% と1回 20mg の副作用発現率は高いことから、臨床的に有用な用量ではないと考えられたとしている。また、1回 5mg でも 65.7%の有効率が得られており、自らの判断で使用する一般用医薬品としては安全性を第一に考慮すべきと考えられることから、「15才以上1回1カプセル(5mg)、1日3回を限度として服用すること。」と設定したとしており、妥当と判断した。

また、申請時の用法・用量では、類薬の記載を参考とし、「また、服用間隔は4時間以上おくこと。」と記載していた。この記載に関し総合機構は、服用後4時間においても臭化チキジウムの血中濃度が完全に消失しているとは言いがたいこと、動物による薬効薬理試験結果では、他の一般用医薬品の抗コリン薬(臭化ブチルスコポラミン、臭化チメピジウム)と比べて薬理作用が強いこと、血中濃度と薬効の持続性の関係が明確ではないことなどから服用間隔として4時間の設定が妥当なものであるかにつき、再度考察を求めた。これに対して申請者は、本剤 5mg 単回投与の3~5時間後においても腹痛消失症例が認められていること、5時間間隔で1日3回投与した際の血中濃度測定によれば、血中濃度は投与後5時間でも残存が見られるとともに連続投与による蓄積傾向も認められないことから、「5時

間以上」と設定した場合、投与後 5 時間までの薬効の確保とともに薬効の増強の回避が可能と考えられるとし、服用間隔を「5 時間以上」と設定することが妥当と考察し、総合機構はこれを了承した。

使用上の注意について

本剤の使用上の注意案は、非臨床試験成績、臨床試験成績、平成 14 年 8 月 29 日医薬安発第 0829001 号・医薬審発第 0829001 号「かぜ薬等の添付文書等に記載する使用上の注意について（鎮痛鎮痙薬）」に準拠し、医療用臭化チキジウム製剤、一般用同種同効薬の使用上の注意を参考に、設定されている。

総合機構は、穿孔やヘルニア嵌頓などに誤って用いられ、結果として受診を遅らせることのないよう、服用数時間経過しても激痛が治まらないような場合、これらの疾患の可能性があるため、直ちに受診するよう勧奨する記載の検討を求めた。申請者はこれを受けて「相談すること」の項に「(2)服用後数時間たっても激痛がおさまらない場合 [他の重篤な疾患[穿孔（胃腸に穴があく）、ヘルニア嵌頓（正常位置から脱出した腸がもとにもどらず、腸閉塞症状を呈する。）等]の可能性ががあります。]」を記載すると回答したため、了承した。

本剤は、ト項にも記載したように、重症な疾患に伴う胃痛、腹痛には使用されるべきではないと考えられるため、本剤を適用すべきでない疾患に誤って用いられないようどのように注意喚起するかについて申請者の見解を求めた。これに対し、申請者は使用すべきでない高度の重症度を有する疾患として胃・十二指腸潰瘍、尿路結石などを挙げ、「相談すること」の項に「(4)症状の改善が見られても服用期間が 1 週間を超える場合（他の胃腸疾患を見過ごすおそれがあるので、漫然と使用しないで下さい。）」と記載すると回答し、総合機構はこれらの回答を了承した。

また、申請当初の使用上の注意案に、医療用抗コリン製剤では使用禁忌とされている緑内障のある人が、「相談すること」の項に記載されていたため、記載の区分が適切か再度検討を求めたところ、「してはいけないこと」の「次の人は服用しないでください」の項に緑内障の診断を受けた人を記載する旨の回答があり、これを了承した。

その他、ト項で記載したように、副作用自発報告などにに基づき、肝機能障害、アナフィラキシーショックについての注意事項を追記している。

これらを踏まえ、使用上の注意案については、妥当であると判断した。

包装単位について

総合機構では、本剤が頓用を意図した製剤であり、誤用や漫然と使用されることを防ぐために 10 回分 10 カプセルを 1 包装とするよう検討を求めた。申請者からは、これを踏まえて 1 包装 10 カプセル以内とする旨の回答があり、総合機構はこれを了承した。

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、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、腹痛、さしこみ（腹部疝痛）

（本剤は、胃腸の緊張をやわらげる成分を含んでいます）

[用法・用量] 15才以上1回1カプセル、1日3回を限度として服用すること。

服用間隔は5時間以上おくこと。

承認条件

承認後、少なくとも3年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施すること。