

審査報告書

平成 21 年 8 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]	イノセアバランス、イノセアリズム、イノセア A 胃腸薬「散剤」、 イノセア A 胃腸薬、ナイスフル、ハイセプト
[一般名]	トロキシピド、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物、 ロートエキス 3 倍散、沈降炭酸カルシウム、 ケイ酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム
[申請者]	佐藤製薬株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 3 月 16 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 21 年 8 月 10 日作成

[販売名]	イノセアバランス、イノセアリズム、イノセア A 胃腸薬「散剤」、 イノセア A 胃腸薬、ナイスフル、ハイセプト	
[一般名]	トロキシピド、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物、 ロートエキス 3 倍散、沈降炭酸カルシウム、 ケイ酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウム	
[申請者]	佐藤製薬株式会社	
[申請年月日]	平成 19 年 3 月 16 日	
[成分・分量]	1 日量 3 包中	
	トロキシピド	300mg
	アズレンスルホン酸ナトリウム水和物	6mg
	ロートエキス 3 倍散	90mg
	沈降炭酸カルシウム	684mg
	ケイ酸マグネシウム	720mg
	炭酸水素ナトリウム	960mg

[審査結果]

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、胃部不快感、胃部膨満感、胃もたれ、胃重、胸つかえ、胸やけ、げっぷ、はきけ（胃のむかつき、二日酔・悪酔のむかつき、嘔気）、嘔吐、飲み過ぎ、胃酸過多

[用法・用量] 成人（15 歳以上）1 回 1 包 1 日 3 回、食前又は食間（空腹時）に服用する。

承認条件

承認後、少なくとも 3 年間の安全性に関する製造販売後調査を実施すること。

審査報告

平成 21 年 8 月 10 日

1. 品目の概要

- [販売名] イノセアバランス、イノセアリズム、イノセア A 胃腸薬「散剤」、イノセア A 胃腸薬、ナイスフル、ハイセプト
- [申請者] 佐藤製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 19 年 3 月 16 日
- [成分・分量] 1 日量 3 包中
- | | |
|-------------------|-------|
| トロキシピド | 300mg |
| アズレンスルホン酸ナトリウム水和物 | 6mg |
| ロートエキス 3 倍散 | 90mg |
| 沈降炭酸カルシウム | 684mg |
| ケイ酸マグネシウム | 720mg |
| 炭酸水素ナトリウム | 960mg |
- [申請時の効能・効果] 胃痛、胃部不快感、胃部膨満感、胃もたれ、胃重、胸つかえ、胸やけ、げっぷ、はきけ（胃のむかつき、二日酔・悪酔のむかつき、嘔気）、嘔吐、飲み過ぎ、胃酸過多
- [申請時の用法・用量] 成人（15 歳以上）1 回 1 包 1 日 3 回、食前又は食間（空腹時）に服用する。

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、一般用医薬品審査専門協議における議論を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）において審査がなされた。なお、本専門協議の専門委員からは、本品について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

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

本申請品目は、医療用医薬品において胃炎等に用いられているトロキシピドを一般用医薬品に初めて転用するスイッチ OTC であり、その他、胃腸薬製造販売承認基準（以下、承認基準）に記載されているアズレンスルホン酸ナトリウム水和物、ロートエキス 3 倍散、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、炭酸水素ナトリウムを配合した製剤である。

トロキシピドは、杏林製薬株式会社においてスクリーニングにより見出されたピペリジルベンズアミド誘導体であり、胃粘膜血流量増加作用、胃粘膜代謝賦活作用、胃粘膜構成成分正常化作用、胃粘膜内プロスタグランジン量増加作用などの胃粘膜防御因子増強作用が報告されている。昭和 61 年に医療用医薬品「アブレース」として胃潰瘍に対する効能が

承認され、平成 3 年には胃炎に対する効能が追加で承認された。平成 5 年 9 月には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、本剤の開発の妥当性について次のように述べている。

消化器疾患の中でも胃炎は最も多く見られるものであり、精神的緊張やストレスによって交感神経が緊張すると、胃粘膜の微小循環が低下し結果として防御する粘液の産生が低下し炎症が生じるとされている。トロキシピドは、このような場合に低下した粘膜血流を増加させることで胃粘膜組織修復を促進し、それを保護することにより効果を示す薬剤であり、本剤は種々の要因により現れる胃炎の自覚症状を軽減する一般用胃腸薬としての有用性が期待できる。一般消費者が薬剤師等からの情報提供をもとに自己管理下で使用できる薬剤の選択幅を広げることの意義は高いと考え、本剤の申請に至ったものである。

胃炎は胃粘膜攻撃因子と防御因子の不均衡により引き起こされると考えられていることから、本剤は防御因子を増強するトロキシピドに加えて、粘膜修復の作用をもつアズレンスルホン酸ナトリウム水和物、攻撃因子を抑制する成分として承認基準の範囲内の 4 種の制酸剤を配合した。トロキシピドは医療現場においても他剤と併用されることが多く、本剤で配合するアズレンスルホン酸ナトリウム水和物、無機性制酸剤及びロートエキスとの併用実績も十分に認められることから、本剤を配合剤とすることは妥当であると述べている。

トロキシピドの安全性に関し、医療用「アブレース」の承認時及び市販後調査成績が示されている。承認時及び使用成績調査で収集した総症例 12,092 例のうち、副作用発現症例は 91 例 (0.75%) であった。発現した主な副作用は、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇等の肝臓・胆管系障害 41 例 (0.34%)、便秘等の消化管障害 31 例 (0.26%)、発疹、掻痒等の皮膚・皮膚付属器障害 7 例 (0.06%) であり、重篤なものは認められなかった。

トロキシピドの海外での使用状況は、韓国で医療用医薬品としての製造許可を取得しているのみであり、一般用医薬品としての使用実績はない。トロキシピドは杏林製薬株式会社による国内開発品であるが、日本での発売当時、海外では既に制酸効果の強い H₂ プロツカーが上市されており、防御因子増強剤というコンセプトが受け入れられないと考えられたことから、他国での承認申請には至らなかった。

機構は、トロキシピドは我が国で医療用医薬品として十分な使用実績があり、安全性について特に懸念すべき点はないと考えられることから、一般用医薬品とすることに特段の問題はないものと判断した。

機構は、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物及び 4 種の制酸剤を配合する妥当性について更なる説明を求めた。申請者は、まず、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物は胃粘膜修復効果を目的として配合した。また、4 種の制酸剤はそれぞれ異なる特徴があり、そのうち 3 種の無機性制酸剤に関しては、速効的効果を目的とした 2 種 (胃酸により溶解して

効果を示す沈降炭酸カルシウム、水溶性の炭酸水素ナトリウム)と遅効的かつ持続的な効果を目的とした1種(ケイ酸マグネシウム)を選択し、さらに、作用機序の異なる制酸剤として、ムスカリン様受容体拮抗作用による胃酸分泌抑制効果を期待しロートエキスを配合した。これらの成分及び分量は全て承認基準で認められている範囲内であり、配合実績も十分に認められることから、本剤の処方設計は妥当であると回答し、機構は了承した。

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

本申請にあたって、3ロットの実測値及び安定性結果に基づき、規格及び試験方法が設定された。

機構は、製剤均一性試験として含量均一性試験を設定しない妥当性について説明を求めた。申請者は、有効成分のうち指定医薬品成分であるトロキシピドについては含量均一性試験を設定するが、本剤は配合剤であり、全ての有効成分について含量均一性試験を設定することは困難であるため、他成分は質量偏差試験を設定すると回答した。

機構は、トロキシピド、酸化マグネシウムの含量規格について、実測値に基づく再検討を求めたところ、いずれも規格幅が狭められた。

機構は以上の回答を了承し、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、3ロットを用いた6カ月の加速試験が実施されている。試験結果を踏まえ、本剤は市販予定の包装形態であるアルミニウム包装(内面ポリエチレン)において、室温で3年間の品質保持が可能とされている。

機構は、総アルカロイドの約9%の含量低下が認められることから、トロパ酸エステルの加水分解に関し純度試験を設定する必要があるか見解を求めた。申請者は、室温条件下での3年間の長期保存試験で含量低下が認められていないことを示し、加速試験のみに含量低下が認められた理由を高温条件下で加水分解反応の進行が促進されたためと考察した。よって、室温保存を想定した本剤については純度試験の設定は不要であると回答し、機構は回答を了承した。

ニ．薬理作用に関する資料

本項ではトロキシピドの配合による効果について検討するため、0.6mol/L塩酸又はエタノールによるラット急性胃粘膜障害モデルを用い、本剤、本剤からトロキシピドのみを除いた製剤及びトロキシピド単独での胃粘膜傷害抑制作用の比較が行われた。以下に試験の概略を示す。

(1) 0.6mol/L塩酸誘発胃粘膜傷害に対する作用

本剤、本剤からトロキシピドのみを除いた製剤(以下、SAG-030(-))及びトロキシピド

ド単独について、低用量群として本剤 0.3g/kg、SAG-030(-)0.3g/kg、トロキシピド 25mg/kg、高用量群として本剤 0.6g/kg、SAG-030(-)0.6g/kg、トロキシピド 50mg/kg の各用量が投与された。その結果、低用量群では、本剤投与群は対照群（0.3%カルボキシメチルセルロースナトリウム投与群）及びトロキシピド投与群に比べ、有意な傷害抑制作用を示し、高用量群では、本剤及び SAG-030(-)投与群共に対照群及びトロキシピド投与群に比べ、有意な傷害抑制作用を示した。

（２）エタノール誘発胃粘膜傷害に対する作用

エタノールにより誘発された急性胃粘膜傷害モデルを用い、（１）と同様の方法で実施された。その結果、低用量群、高用量群共に、本剤投与群は対照群及びトロキシピド投与群に比べて有意な傷害抑制作用を示し、さらに高用量群では、本剤投与群は SAG-030(-)投与群に比べても、有意な傷害抑制作用を認めた。

以上の結果より、本剤はトロキシピド単独又は本剤からトロキシピドのみを除いた製剤と比較して胃粘膜傷害を同等以上に抑制することが示された。このことから、トロキシピドに各種成分を配合した本剤は胃炎症状を呈する患者に対し、胃粘膜傷害抑制効果が期待できる胃腸薬となりうるものと推察された。

機構は、塩酸誘発及びエタノール誘発胃粘膜傷害モデルがいずれも化学物質により惹起させたモデルであることから、これらを選択した理由及びストレス誘発モデル等他の要因による胃粘膜傷害モデルについて検討しなかった理由の説明を求めた。申請者は、塩酸誘発モデルでは制酸剤による直接的な酸中和作用、エタノール誘発モデルでは胃粘膜保護作用の比較が可能なモデルであり、本剤が制酸剤と胃粘膜保護成分から成ることを踏まえると、適切な評価モデルであると考えた。ストレス誘発モデルとして代表的な水浸拘束モデルや NSAIDs モデルは動物へ苦痛を与える時間が長く、動物倫理上の観点から改めての実施は必要ないと考えた。なお、上記を含めた各種ストレスモデルに対するトロキシピドの影響については医療用医薬品申請時に検討済みであると回答し、機構は了承した。

機構は、低用量群と高用量群に分けて薬理作用を検討した目的と各用量の設定根拠について説明を求めた。申請者は、一般的に急性胃粘膜傷害モデルでは薬効評価に必要な傷害を安定して得るために重度の傷害を発生させており、臨床用量と比較して高用量の薬剤が必要となることから、薬理作用を明確に評価するために 2 用量を設定した。各用量の設定根拠は、低用量群においてトロキシピドの臨床血中濃度に相当する用量を投与し、高用量群はその 2 倍量としたと回答し、機構は了承した。

機構は、いずれのモデルでもトロキシピド単独投与では対照群に対して有意な作用が認められていないが、他成分と配合した本剤では SAG-030(-)群より作用が増強されていることから、トロキシピドが他の有効成分の作用を増強させた可能性はないか考察を求めた。申請者は、急性胃粘膜傷害モデルでは臨床用量と比較して高用量の薬剤が必要とされてお

り、医療用医薬品申請時の資料における塩酸及びエタノール誘発モデルでの有効用量は 100 ~ 300mg/kg であることから、本試験で使用した 25 及び 50mg/kg では十分な抑制作用を示さないことが推測される。また、本試験の主目的はトロキシピドの配合の有無による胃粘膜傷害抑制作用の比較であるが、特に塩酸誘発モデルでは SAG-030(-)に含まれる制酸剤の直接的な酸中和作用により傷害が抑制され、効果に差が生じづらいことから、より重度の傷害を発生させている。エタノール誘発胃粘膜傷害モデルでは有意ではないものの用量に依存した抑制作用を示しており、医療用医薬品申請時に実施された他の傷害モデルにおいては今回用いたトロキシピド 25mg/kg でも治癒促進作用の傾向を認めている。以上より、トロキシピドは他成分の作用を単に増強させるのではなく、本実験モデルにおいて直接的な胃粘膜保護作用により他成分とともに胃粘膜傷害抑制に相加的に作用しているものと推察すると回答し、機構は了承した。

へ．毒性に関する資料

本項については、ラットを用いた製剤による単回経口投与毒性試験が実施されている。8 週齢のラット雄雌各 5 匹に本剤を 0、500、1,000、2,000mg/kg の各用量で投与し、その結果、本剤投与による死亡は認められなかった。一般状態観察において 2,000mg/kg 投与群の雄で投与 10 分後に軽度の自発運動低下 (1/5) が認められ、同群の雌で投与 10 分後に半眼 (1/5) 投与 10 ~ 30 分後に軽度の自発運動低下 (2/5) が認められたが、いずれも一過性であった。また、体重、剖検に異常は認められなかった。以上の結果から、本剤の経口投与による概略の致死量は 2,000mg/kg 以上と推察している。

機構は、本剤 2,000mg/kg 投与群で観察された自発運動低下等の所見に対し、他の投与群と投与量が同一であるにもかかわらず、被験物質の大量投与による腹部違和感が原因と考察した理由について説明を求めた。申請者は、高用量群では薬液の密度や薬液中の不溶物量及び沈殿量が増加することから、胃に対する物理的負荷が生じやすいと回答した。機構は、他の有効成分の関与、所見の発現時間と有効成分の体内動態 (T_{max}) との関係も含めて更に考察するよう求めた。申請者は、他の有効成分の関与について、炭酸水素ナトリウムと胃酸との中和反応で発生した炭酸ガスによる一時的な胃部膨満感、あるいはロートエキスに含まれるスコポラミンについて報告されている眠気、脱力感の副作用による可能性を推察した。また、トロキシピドの T_{max} は 1 ~ 1.5 時間であるのに対し、自発運動低下は本剤投与後 10 ~ 30 分で発現していること、本剤 2,000mg/kg 中のトロキシピドは 166.7mg/kg であり、医療用申請時にラットで自発運動低下が見られた量 (雄 : 2,500mg/kg、雌 : 2,066mg/kg) の 1/12 ~ 1/15 であることから、トロキシピドとの関連性は低いと述べている。

さらに機構は、自発運動低下の原因として胃部膨満感を挙げていることから、本剤の空腹時服用により腹部膨満感の悪化が生じる可能性はないか説明を求めた。申請者は、胃部膨満感の原因となる炭酸ガスの発生にトロキシピドが関与する可能性は低いと考えられること、トロキシピド以外の成分については承認基準において空腹時服用が認められている

こと、医学専門家からも本剤の配合量であれば腹部膨満感を悪化させることはない旨の見解が示されていることから、本剤の空腹時服用における安全性に問題はないと回答した。

機構は、以上の申請者の回答を了承した。

ト．臨床試験に関する資料

本申請にあたり、本剤の有効性及び安全性を確認するために、一般臨床試験が実施された。対象は15歳以上で、上部消化管症状（胃痛、胃部不快感、胃重感、胃部膨満感、胃もたれ、はきけ、胸やけ、げっぷ、胸のつかえ）のうち2つ以上を有し、胃X線検査又は胃内視鏡検査を行い、急性胃炎又は慢性胃炎の急性増悪期と診断された患者とされた。投薬は、1回1包、1日3回食前又は食間（空腹時）に服用とし、投薬期間は原則として2週間と設定された。

総症例数は173例で、このうち完全例は165例、不完全例は8例であった。有効性解析対象例は完全例の165例とし、安全性解析対象例は173例とされた。

有効性については、主要評価項目である最終全般改善度において、中等度改善以上の改善率は86.1%（142/165）であった。副次評価項目である症状別改善度について、中等度改善以上の改善率は、胃痛 89.1%（98/110）、胃部不快感 86.2%（131/152）、胃重感 91.1%（112/123）、胃部膨満感 88.9%（88/99）、胃もたれ 87.1%（121/139）、吐き気 96.6%（56/58）、胸やけ 87.4%（76/87）、げっぷ 77.0%（67/87）、胸のつかえ 88.6%（62/70）であった。

胃内視鏡所見による中等度改善の改善率は、出血 100.0%（15/15）、びらん 57.1%（24/42）、発赤 51.0%（25/49）、浮腫 76.2%（16/21）であった。軽度改善以上の改善率は、びらん 76.2%（32/42）、発赤 79.6%（39/49）、浮腫 81.0%（17/21）であった。

安全性については、概括安全度、有害事象、臨床検査において評価が行われた。概括安全度は対象173例中、169例が「安全である」（安全率97.7%）と評価された。有害事象については、治験薬投与症例173例中の発現例数が12例14件（6.9%）であった。発現症状を器官分類別にみると呼吸器、胸郭及び縦隔障害3件（アレルギー性鼻炎1件、咳嗽1件、鼻漏1件）、胃腸障害5件（下痢1件、軟便2件、悪心1件、便秘1件）、感染症及び寄生虫症2件（急性虫垂炎1件、足部白癬1件）、全身障害及び投与局所様態3件（口渴3件）、神経系障害1件（片頭痛1件）であった。重症度別では高度1件（急性虫垂炎1件）、軽度13件であった。これらのうち、治験薬との関連性が否定できない症例は4例4件（口渴3例3件、軟便1例1件）であったが、いずれの症例も軽度であり、処置することなく継続投与し、服薬終了後症状は消失した。

最終全般改善度と概括安全度を総合した有用度について、有用以上は86.1%（142/165）であった。

以上より、急性胃炎又は慢性胃炎の急性増悪期と診断された上部消化管症状（胃痛、胃部不快感等）について、本剤の服用による改善が確認され、また安全性に特段の問題もないことから、本剤は一般用医薬品として有用であると考察している。

機構は、ヘリコバクター・ピロリを誘因とする症例が1例含まれていることに関し、一般用医薬品の解析対象とすることに問題はないか見解を求めた。申請者は、「慢性胃炎の患者では高い確率でヘリコバクター・ピロリに感染しており、急性胃炎患者でも感染していることがある。事前に感染の有無を確認した方がよいが、本試験にエントリーすることに問題はない」との旨を医学専門家に確認している。また、本症例は試験実施前にIgG抗体検査を行い、慢性胃炎の急性増悪期と診断されており、本臨床試験における胃痛、胸やけ、胃もたれ、胃部不快感等の自覚症状の評価には問題ないと判断した、と回答し、機構は了承した。

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

本剤は、防御因子増強剤であるトロキシピドに、攻撃因子抑制剤である制酸剤等を配合した胃腸薬である。本剤に配合している制酸剤の成分及び分量は承認基準の「制酸剤」の効能を標榜する条件を満たすことから、それと同一の効能・効果が設定された。また、本剤の一般臨床試験においても急性胃炎又は慢性胃炎の急性増悪期と診断された上部消化管症状に対し改善効果が得られている。

機構は、本剤の効能・効果は妥当であると判断した。

用法・用量について

用法・用量については、医療用「アブレース」の用法・用量及び承認基準に基づき設定された。ただし、医療用製剤は「食後」服用であるのに対し、本剤では「食前又は食間（空腹時）」と服用時期が異なっている。

機構は、服用時期が医療用と異なることの妥当性につき説明を求めた。申請者は、本剤は制酸剤を主体とした配合剤であり、空腹時に過剰に分泌された胃酸を中和することで胃壁への刺激を減らす効果に加え、胃酸による胃粘膜損傷の減少効果を期待したこと、制酸剤が効果的に作用するために、特に胃内pHが低下するとされる食前・食間（空腹時）の服用が適切と考えられること、医療用製剤の開発時に実施されたラット経口投与試験において、トロキシピドの血中動態は食餌に影響されないことが確認されていること、医療用製剤の開発当時、胃潰瘍の成因として攻撃因子と防御因子のバランスの破綻によって生ずるとされるShayらの説が比較的多くの賛同を得ており、トロキシピドと酸分泌抑制作用を有するH₂ブロッカーとの併用が多くなることが予想された背景から食後用法とした経緯があったことから、本剤で「食前又は食間（空腹時）」と設定することは妥当であると回答した。

機構は、服用時期を食後とする特段の必要性はなく、医療用と服用時期が異なる点を含めて本剤の用法・用量に問題はないと判断した。

使用上の注意（案）について

本剤の使用上の注意案は、医療用「アブレース」の添付文書及び「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」（平成 14 年 8 月 29 日付医薬安発第 0829001 号、同日付医薬審発 0829001 号）に基づき設定された。また、医療用の添付文書に記載されている副作用のうち痒痒、嘔気、浮腫については、一般使用者に理解しやすい表現に読み替えられた。

機構は、慢性胃炎患者が本剤を長期連用することを避けるための注意喚起を行うよう求めた。申請者は「してはいけないこと」の項に「長期連用しないこと」と記載すると回答し、機構は了承した。

機構は、適正使用のために使用上の注意以外にも具体的な方策を示すよう検討を求めた。申請者から、情報提供資料として薬局・薬店向け解説書及び使用者向け冊子が提示され、機構はその内容を了承した。

その他

本申請においては、当初より申請資料全体を通し誤記及び体裁の不備等が多数存在し、さらに機構からの照会に対する回答にも誤記が散見された。データ自体の信頼性にも関わる問題でもあるため、機構はそれらの事実確認や修正等に多大な時間及び労力を費やさざるを得ない状況であった。なお、結果的に本申請についてはデータ等の信頼性に問題はないと考えた。

同申請者は、以前より他品目においても同様の問題を起こしていたことから、根本的な改善を図るよう説明を求めたところ、申請者から体制を見直すなどして、今後は二度と起こさないよう十分な点検を行い、信頼性を確保する旨約束した。機構はこの回答を了承した。

3. 総合評価

以上のような検討を行った結果、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・用量において本品目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する。

[効能・効果] 胃痛、胃部不快感、胃部膨満感、胃もたれ、胃重、胸つかえ、胸やけ、げっぷ、はきけ（胃のむかつき、二日酔・悪酔のむかつき、嘔気）嘔吐、飲み過ぎ、胃酸過多

[用法・用量] 成人（15 歳以上）1 回 1 包 1 日 3 回、食前又は食間（空腹時）に服用する。

承認条件

承認後、少なくとも3年間の安全性に関する製造販売後調査を実施すること。