

再審査報告書

平成 22 年 1 月 4 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① エグアレンナトリウム ② アズロキサ顆粒 2.5%*
有効成分名	エグアレンナトリウム水和物
申請者名	寿製薬株式会社
承認の 効能・効果	① : 医薬品の製造原料として用いる ② : <u>胃潰瘍における H₂ 受容体拮抗薬**との併用療法</u>
承認の 用法・用量	① : 医薬品の製造原料として用いる ② : <u>通常、成人には H₂ 受容体拮抗薬**に併用して、1 回 0.6g (エグアレンナトリウムとして 15mg) を 1 日 2 回 (朝食後および就寝前) 経口投与する。</u>
承認年月日	1. <u>平成 11 年 3 月 12 日</u>
承認事項 一部変更 年 月 日	2. 平成 19 年 9 月 28 日 : 品質再評価指定に伴う溶出試験規格の追加 3. 平成 20 年 11 月 7 日 : 効能・効果および用法・用量の記載整備 効能・効果 : 「 <u>胃潰瘍におけるシメチジンとの併用療法</u> 」 **→ 「胃潰瘍における H ₂ 受容体拮抗薬との併用療法」 用法・用量 : 「 <u>シメチジンに併用して</u> 」 **→ 「H ₂ 受容体拮抗薬に併用して」
再審査期間	1. 6 年 2. なし 3. なし
備 考	* 「アズロキサ顆粒」は、平成 21 年 6 月 19 日に名称変更に関わる代替新規申請の承認により「アズロキサ顆粒 2.5%」に変更された。 ** 平成 17 年 3 月 11 日の再審査期間終了後、平成 20 年 11 月 7 日に併用薬がシメチジンから H ₂ 受容体拮抗薬に記載整備されたが、その際に再審査期間は付与されていない。本再審査では、①の原薬及び②の製剤に関して「 <u>胃潰瘍におけるシメチジンとの併用療法</u> 」を対象として行った。

下線部 : 今回の再審査対象

1. 市販後調査全般

申請者は、以下のように使用成績調査1件を実施した。なお、特別調査および承認条件（「7. その他〔承認条件〕」の項参照）に基づく市販後臨床試験は実施していない。

使用成績調査					
目的	以下の3つの事項を把握するとともに、特別調査、市販後臨床試験の必要性の有無を検討すること。 (1) 未知の副作用（特に重要な副作用について） (2) 医薬品の使用実態下における副作用の発生状況の把握 (3) 安全性、有効性等に影響を与えられ得る要因				
調査方式	連続調査方式	調査期間	2001年1月～2004年1月	標準的観察期間	8週間
調査予定症例数	3,000例	回収	18施設、118例 安全性解析対象症例数：112例 有効性解析対象症例数：96例（内視鏡・X線所見） 104例（自覚症状・他覚所見総合改善度） 106例（有用度）		
登録症例数	128例				

2. 使用成績調査の概要

(1) 安全性

調査票を収集した118例のうち、初回投与以降来院せず有効性および安全性について全く評価されていない症例3例、および対象外疾患*の3例の合計6例を除外した112例を安全性解析対象症例とした（*使用理由：投薬後の内視鏡検査にて胃癌と判明したため投与を中止した症例、投薬後に十二指腸潰瘍であることが判明したため投与を中止した症例、急性胃粘膜病変症例が各1例）。

安全性解析対象症例に副作用の発現は認められなかった。また、本剤投与前後に臨床検査を実施した患者において異常変動は認められておらず、本剤の臨床検査値に影響を及ぼすような事象は認められなかった。また、対象外疾患の3例にも副作用は発現しなかった。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、以下の点について申請者に説明を求めた。

- ① 調査予定症例数3,000例に対して、安全性解析対象症例として112例しか収集せずに調査を終了した理由。
- ② 承認時までの臨床試験でも合計498例の症例を収集して、承認時までの臨床試験における副作用発現症例率は0.4%であり、市販後において本剤の安全性を確認するには本使用成績調査において収集した症例数では不十分であると考えたため、追加調査実施の必要性について。

申請者は、以下のように回答した。

- ① 調査予定症例数に満たないまま調査を終了した理由
以下の理由により本剤の投与例数そのものが少なかったこともあり、予定の期間内で調査予定の症例数に達することができなかった。また、可能な限り症例数を確保するべく、調査期間を延長する等の努力も行ったが、シメチジンの処方量が減少していく中で、これ以上調査期間を延長しても再審査期間内に予定の症例数を得ることは困難であると判断し、調査を終了した。
 - i. 本剤の承認時の効能・効果が「胃潰瘍におけるシメチジンとの併用療法」に限定されていたことより、そもそも投与可能な症例数が少なかった。
 - ii. 本剤の発売後に、プロトンポンプ阻害薬が承認され、現在では胃潰瘍の標準治療薬となっていること、また、シメチジン以降に上市された他のH₂受容体拮抗薬の影響によりシメチジンの処方量が継続的かつ大幅に減少したため、シメチジンに併用する本剤の処方量も低迷した。
 - iii. 申請者の販売エリアが限定的であり、営業部員数も限られていたことより、販売量が少なかった（出荷数量から推定した、再審査期間中に本剤が投与された患者数はのべ約[]）。

② 追加調査の必要性

主として肝代謝酵素への関与から、H₂受容体拮抗薬の中で最も薬物相互作用を起こしやすいと言われているシメチジンとの併用で、市販後調査において収集例数は118例と少なかったものの、副作用は認められておらず、その後の使用実態においても副作用の報告はなかった。したがって、シメチジンとの併用療法に関しては追加調査の必要性はないと考える。

一方、本剤の効能・効果の記載を「胃潰瘍におけるシメチジンとの併用療法」から「胃潰瘍におけるH₂受容体拮抗薬との併用療法」に整備するための承認事項一部変更承認申請を行い、平成20年11月7日付けにて承認された。その際、新たな製造販売後調査の実施は指示されなかった。

なお、今後、本剤とシメチジン以外のH₂受容体拮抗薬との併用投与の増加が予想されることから、これらのH₂受容体拮抗薬との併用投与時の安全性を確認するために、今後とも副作用の種類、発現症例率、発生状況等を注意深く観察することとする。

機構の見解は以下のとおりである。なお、今後も、一定の安全性情報が集積されるまで安全性定期報告に準じた報告を定期的に規制当局に行うよう申請者を指導した（「3. 副作用および感染症」の項参照）。

- 申請者は症例の登録期間を延長して収集症例数の増加に一定の努力は示しているものの、使用成績調査における症例の収集状況が悪い場合は、適宜、審査当局と相談する等により、可能な限り当初の計画を遂行できるよう工夫を行うべきであったと考える。
- 承認時までの臨床試験における総症例数より大幅に少ない症例数しか市販後において収集されておらず、使用実態下での本剤の安全性は評価困難である。

(2) 有効性

安全性解析対象症例112例のうち、『内視鏡・X線所見』が得られた症例96例、『自覚症状および他覚所見』の得られた症例104例、『有用度』の記載のあった症例106例を有効性解析対象とした。

『内視鏡・X線所見』が得られた症例は、担当医師により「治癒、著明縮小、軽度縮小、不変、悪化、不明」の5段階6区分にて評価され、「治癒」の割合を治癒率とした。また、『自覚症状および他覚所見』の得られた症例は、担当医師により「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、全期間症状無」の5段階6区分にて評価され、「改善」以上の割合を改善率とした。また、さらに、安全性および有効性の総合評価である『有用度』の記載があった症例は、担当医師により「極めて有用、有用、やや有用、どちらともいえない、有用でない、判定不能」の5段階6区分にて評価され、「有用」以上の割合を有用率とした。

本調査における有効性は表1のとおりであった。患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、参考までに承認時までの試験（第Ⅲ相一般臨床試験：本剤とシメチジンとの8週間の併用投与試験）における有効性と比較すると、『内視鏡・X線所見治癒率』は承認時までの臨床試験より高かったものの、『自覚症状・他覚所見改善率』および『有用率』は本調査の方が承認時までの臨床試験より低かった。なお、第Ⅲ相一般臨床試験における有効性の評価は、『内視鏡所見』判定では「治癒、略治、縮小、不変、悪化」の5段階評価、『自覚症状および他覚所見』判定では「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化、投薬前後とも症状なし」の5段階6区分評価、『有用度』判定では「極めて有用、有用、やや有用、どちらとも言えない、好ましくない」の5段階評価により担当医師が評価した。

表1 有効性・有用性の比較（最終判定）

	使用成績調査			第Ⅲ相一般臨床試験（参考）		
	総症例数	有効/有用症例	有効/有用症例率	総症例数	有効/有用症例	有効/有用症例率
内視鏡・X線所見*	42	39	92.9%	70	61	87.1%
自覚症状・他覚所見	102	71	69.6%	75	71	94.7%
有用度	102	80	78.4%	72	66	91.7%

*：第Ⅲ相一般臨床試験では「内視鏡所見判定」

有効性に影響を及ぼす背景因子について解析した結果、有意差の認められた要因はなかった。

機構は、本調査における『自覚症状・他覚所見改善率』および『有用率』は承認時までの臨床試験より低かったため、承認時までの臨床試験と同様の背景を有する症例に関する有効性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

承認時までの臨床試験と異なり、使用成績調査では8週時点の『自覚症状・他覚所見』評価と『有用性有用度』評価を必須としていなかったため、承認時までの臨床試験と同一時期の有効性を比較することはできなかった。承認時までのシメチジンとの併用試験で対象とした「大きさ中程度以上の潰瘍」層における使用成績調査での最終の『自覚症状・他覚所見改善率』および『有用率』はそれぞれ83.3% (40/48例)、93.6% (44/47例)となった。また、「A₁、A₂ステージの潰瘍」での最終の『自覚症状・他覚所見改善率』および『有用率』はそれぞれ86.4% (38/44例)、95.3% (41/43例)であった。

機構は、以上の申請者の回答を了承した。

以上より、有効性について現時点で特段の対応が必要となるような問題点は認められなかった。

(3) 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、長期使用）については、使用成績調査として収集した症例より抽出し、それぞれ安全性および有効性について検討した。なお、小児、妊産婦の患者は収集されなかった。また、腎障害を有する患者および肝障害を有する患者は、それぞれ1例および3例収集したが、副作用は認められなかった。

- **高齢者（65歳以上）**：安全性解析対象症例として36例を収集したが、副作用の発現は認められなかった。また、本剤投与前後に臨床検査を実施した患者において異常変動は認められておらず、本剤の臨床検査値に影響を及ぼすような事象は認められなかった。また、有効性について、高齢者の『内視鏡・X線所見治癒率』、『自覚症状・他覚所見改善率』および『有用率』は、それぞれ89.5% (17/19例)、66.7% (22/33例) および79.4% (27/34例)であり、非高齢者における『内視鏡・X線所見治癒率』95.7% (22/23例)、『自覚症状・他覚所見改善率』71.1% (49/69例)、および『有用率』77.9% (53/68例)との間に有意な差は認められなかった。
- **長期使用患者**：本剤の使用成績調査の標準的な観察期間は8週間であるため、8週間を超える期間にわたって投与された症例60例を収集したが、副作用の発現は認められなかった。また、本剤投与前後に臨床検査を実施した患者において異常変動は認められておらず、本剤の臨床検査値に影響を及ぼすような事象は認められなかった。また、有効性について、長期使用者の『内視鏡・X線所見治癒率』、『自覚症状・他覚所見改善率』および『有用率』は、それぞれ91.2% (31/34例)、77.2% (44/57例) および86.4% (51/59例)であった。なお、8週以下の使用者の『内視鏡・X線所見治癒率』は8例中8例、『自覚症状・他覚所見改善率』は60.0% (27/45例)、『有用率』は67.4% (29/43例)であった。

以上、特別な背景を有する患者（高齢者、長期使用、腎障害を有する患者、肝障害を有する患者）において、安全性および有効性に特段の対応が必要な問題点は認められなかった。

3. 副作用および感染症

再審査期間中に副作用および感染症症例の報告はなかった。

機構は、本剤との因果関係が否定された症例も含めた重篤な有害事象症例および自発報告症例の有無について申請者に説明を求めた。

申請者は、市販後調査中に発現した重篤な有害事象はなく、再審査申請後から現時点（平成21年11月末）までにおいて、肝障害（併用 H₂ 受容体拮抗薬：ラニチジン）1例が重篤な副作用として自発報告されている（15日報告済み）と回答した。

機構は、「2. 使用成績調査の概要」の項で申請者が回答しているように、本剤の販売数量を考慮すれば、再審査期間中に本剤の安全性情報を十分に収集できなかったことはやむをえなかったと考える。しかし、本剤の使用実態における安全性は現時点においてほとんど確認されていないため、一定の安全性情報が集積されるまで、今後も定期的に安全性定期報告に準じた報告を規制当局に行うよう申請者を指導した。

4. 相互作用

再審査期間中に本剤と併用薬との相互作用に関する事項は認められなかった。

5. 研究報告

本剤承認後に本剤の品質、安全性および有効性の評価に影響を及ぼすと考えられる学会・研究報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成21年11月現在、日本の他、韓国1カ国のみで承認販売されている。再審査期間中および再審査申請後現時点まで、海外において回収、販売中止等に該当する措置は実施されていない。

7. その他（承認条件）

本剤の承認審査時に審査側より指示され、申請者が追加実施したシメチジンとの併用試験（第Ⅲ相一般臨床試験）では、比較的軽症の胃潰瘍症例を除いた被験者を対象として実施されていた¹ため、本剤の有効性に関して議論され、以下のような承認条件が付帯された。

承認条件

シメチジンとの併用試験は比較的軽症の症例を除いた被験者を対象に実施されていることを踏まえ、本薬とシメチジンとの併用効果を軽症の胃潰瘍患者を含めた市販後臨床試験により確認すること。

機構は、以下の(1)および(2)の点について申請者に説明を求めた。

- (1) 承認時までの臨床試験は、デザインとして後期第Ⅱ相比較試験および第Ⅲ相比較試験は二重盲検比較試験であったのに対して、第Ⅲ相一般臨床試験は単盲検比較試験であったため、無作為化割付および効果判定（主治医判定）においてバイアスが入りやすいこと、比較的軽症の胃潰瘍症例における有効性が確認されていないこと、試験の再現性という観点から、

¹ a) 後期第Ⅱ相二重盲検比較試験（胃潰瘍〔崎田・三輪の分類による内視鏡所見ステージ A₁、A₂、H₁〕対象、解析対象例数 188 例）において、『内視鏡所見改善度』は 3 群（18 mg/日群、24 mg/日群、30 mg/日群）間で有意な差が認められていない。
b) 第Ⅲ相二重盲検比較試験（胃潰瘍〔内視鏡所見ステージ A₁、A₂、H₁〕対象、解析対象例数 247 例、塩酸セトキサート対照）において、対照薬群に対する『内視鏡所見改善度』の非劣性が検証されていない。
c) 審査側からの指示による第Ⅲ相一般臨床試験（単盲検比較試験、封筒法、胃潰瘍〔内視鏡所見ステージ A₁、A₂〕対象、「シメチジン+プラセボ」群対「シメチジン+本剤」群、解析対象例数 162 例）において、投与 8 週後の『内視鏡所見判定』は、「シメチジン+プラセボ」群に比し「シメチジン+本剤」群が有意に高かった。

現在の科学的水準に照らして十分な成績ではないこと、の問題点があると機構は考える。したがって、胃潰瘍治療に対する本剤の上乗せ効果に関する現時点におけるエビデンスの有無について説明が必要である。

- (2) 使用成績調査で収集された有効性解析対象症例数は約 100 例であり、軽症症例におけるシメチジンとの併用療法に関する本剤の有効性は未だ十分に確認されていないため、承認条件に従って軽症症例も含めた適切にデザインされたシメチジンとの併用療法に関する比較試験を実施する必要性について。

申請者は以下のように回答した。

(1) 本剤の上乗せ効果のエビデンス

本剤の上乗せ効果を無作為化比較試験により検討した報告は、承認申請時に提出した第Ⅲ相一般臨床試験（薬理と治療 1999; 27: 853-68）のみである。厚生労働省により設置された医療技術評価推進検討会の報告を受け、胃潰瘍ガイドラインの適用と評価に関する研究班により制定された「EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドライン（第2版）」（じほう; 2007. pp.87-93、東京）（以下、「EBM ガイドライン」という。）の中では本試験成績を根拠として、『シメチジンとエグアレンナトリウムの併用、シメチジンとエカベトナトリウムとの併用では防御因子増強薬による潰瘍治癒の上乗せ効果があるが、シメチジンとソファルコンの併用、塩酸ラニチジンとスクラルファートの併用、H₂受容体拮抗薬とレバミピドの併用では上乗せ効果はない。H₂受容体拮抗薬またはシメチジンとテプレノンとの併用では上乗せ効果は相反する報告となっている。』と述べられていることより、本剤の上乗せ効果がエビデンスとして示されているものと考え²。

(2) 承認条件への対応

「2. 使用成績調査の概要 (1)安全性」の項で前述したとおり、本剤の発売後の使用例は非常に少なく、軽症症例を含めて新たにシメチジンとの併用療法に関する市販後臨床試験を実施することは困難であった。代替案として、他の H₂ 受容体拮抗薬との併用療法による使用への拡大を企図した治験計画において、軽症症例も含めた対象とすることを検討した。しかし、医学専門家から、「自然治癒傾向の大きい軽症患者を対象に多く組み入れ、主要評価項目を 8 週目の治癒率とした場合、ノイズが大きく、本剤の上乗せの真の薬効を検証するための精度、検出力が著しく低下し、臨床試験として不相当である。」との見解が示されたため、治験実施を断念した。以上より、軽症症例も含めた新たな臨床試験の実施は困難と考える。

なお、使用成績調査において収集した比較的軽症の症例における治癒率は、潰瘍の大きさが「小」の症例で 100.0%（12/12 例）であり、投与前潰瘍ステージが「H₁、H₂」の症例で 100.0%（10/10 例）であった。

【機構の判断】

EBM ガイドラインにおいて、胃潰瘍に対する現在の治療法は *H. pylori* 除菌療法と非除菌療法に大別され、非除菌療法における第一選択はプロトンポンプ阻害薬とされている。H₂ 受容体拮抗薬の位置付けは、非除菌療法においてプロトンポンプ阻害薬を選択できない場合、または維持療法と記載されている。また、従来行われてきた攻撃因子抑制薬（プロトンポンプ阻害薬または H₂ 受容体拮抗薬）と防御因子増強薬の併用療法に関しては、プロトンポンプ阻害薬については明確な根拠がないという理由で推奨されておらず、H₂ 受容体拮抗薬については『エビデンスは十分ではなく、エビデンスが示された併用療法以外は現時点では勧められない』とも記載されている。

² 日本消化器病学会で 2009 年 10 月 25 日に発行された「消化性潰瘍診療ガイドライン」（南江堂; 2009. pp. 58-66、東京）の中では、『シメチジンとエグアレンナトリウムとの併用、シメチジンとエカベトナトリウムとの併用、シメチジンとエンプロスチルとの併用では防御因子増強薬による潰瘍治癒の上乗せ効果がある。』と述べられている。さらに、「H₂ 受容体拮抗薬と防御因子増強薬によって潰瘍治癒の上乗せ効果が得られる（シメチジンとエグアレンナトリウム）」というステートメントにおいて、推奨グレードが B（行うよう勧められる）とされ、エビデンスレベルは II（1 つ以上のランダム化比較試験による）である。

本剤のエビデンスに関しては、本剤の承認時までの臨床試験成績以外に無作為化比較試験成績はなく、EBM ガイドラインにおける本剤のエビデンスレベルはⅡ、Minds 推奨グレードは C1 であり、「科学的根拠がないが、行うことを考慮してもよい」とされている。

本剤については、承認時までの追加試験（第Ⅲ相一般臨床試験）においてシメチジンに対する上乗せ効果が示されてはいるものの、本剤の承認条件において問題としている点は、「軽症症例」におけるシメチジンと本剤の併用療法の有効性及び安全性が確認されていない点である。軽症症例を対象とした二重盲検比較試験を実施する場合、非常に大きなサンプルサイズが必要となることは容易に推察でき、また、EBM ガイドラインにおける「H₂受容体拮抗薬と防御因子増強薬の併用療法」の位置付けを考慮すれば、今後、新たに H₂受容体拮抗薬と本剤との併用療法に関する臨床試験を実施してその有用性を確認する意義は乏しいと考えられる。

したがって、承認条件とされた試験は実施されていないものの、現在の医療水準を考慮すれば、承認条件の市販後臨床試験が実施されていないことはやむを得ないと考えるので、承認条件を解除することとした。

なお、本剤の有効性を否定する研究報告は存在しないことから、有効性に関して現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性および有効性の評価に基づき、カテゴリ-1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。