

再審査報告書

平成 28 年 1 月 29 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	①アルタットカプセル 37.5mg* ②アルタットカプセル 75mg* ③アルタット細粒 20%
有 効 成 分 名	ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩
申 請 者 名	あすか製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	1. 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、Zollinger-Ellison 症候群、逆流性食道炎、麻酔前投薬 2. 下記疾患の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善 急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期
承 認 の 用 法 ・ 用 量	1. 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎 ①② 通常、成人にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 1 回 75 mg を 1 日 2 回（朝食後、就寝前又は夕食後）経口投与する。また、1 回 150 mg を 1 日 1 回（就寝前）経口投与することもできる。 通常、小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として、体重 30kg 未満では 1 回 37.5mg を、体重 30kg 以上では 1 回 75mg を 1 日 2 回（朝食後、就寝前又は夕食後）経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 ③ 通常、成人にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 1 回 75 mg（本剤 375mg）を 1 日 2 回（朝食後、就寝前又は夕食後）経口投与する。また、1 回 150 mg（本剤 750mg）を 1 日 1 回（就寝前）経口投与することもできる。 通常、小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として、体重 30kg 未満では 1 回 37.5mg（本剤 187.5mg）を、体重 30kg 以上では 1 回 75mg（本剤 375mg）を 1 日 2 回（朝食後、就寝前又は夕食後）経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 2. Zollinger-Ellison 症候群 ①② 通常、成人にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 1 回 75mg を 1 日 2 回（朝食後、就寝前又は夕食後）経口投与する。 通常、小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として、体重 30kg 未満では 1 回 37.5mg を、体重 30kg 以上では 1 回 75mg を 1 日 2 回（朝食後、就寝前又は夕食後）経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 ③ 通常、成人にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 1 回 75mg（本剤 375mg）を 1 日 2 回（朝食後、就寝前又は夕食後）経口投与する。 通常、小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として、体重 30kg 未満では 1 回 37.5mg（本剤 187.5mg）を、体重 30kg 以上では 1 回 75mg（本剤 375mg）を 1 日 2 回（朝食後、就寝前又は夕食後）経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 3. 麻酔前投薬 ①② 通常、成人にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 1 回 75 mg を手術前日就寝前及び手術当日麻酔導入 2 時間前の 2 回経口投与する。また、1 回 150 mg を手術前日就寝前に 1 回経口投与することもできる。 通常、小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として、体重 30kg 未満では 1 回 37.5mg を、体重 30kg 以上では 1 回 75mg を手術前日就寝前及び手術当日麻酔導入 2 時間前の 2 回経口投与する。 ③ 通常、成人にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 1 回 75 mg（本剤 375mg）を手術前日就寝前及び手術当日麻酔導入 2 時間前の 2 回経口投与する。また、1 回 150 mg（本剤 750mg）を手術前日就寝前に 1 回経口投与することもできる。 通常、小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として、体重 30kg 未満では 1 回 37.5mg（本剤 187.5mg）を、体重 30kg 以上では 1 回 75mg（本剤 375mg）を手術前日就寝前及び手術当日麻酔導入 2 時間前の 2 回経口投与する。

	4. 下記疾患の胃粘膜病変（びらん、出血、発赤、浮腫）の改善 急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期 ①② 通常、成人にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 1 回 75 mg を 1 日 1 回（就寝前又は夕食後）経口投与する。 <u>通常、小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として、体重 30kg 未満では 1 回 37.5mg を、体重 30kg 以上では 1 回 75mg を 1 日 1 回（就寝前又は夕食後）経口投与する。</u> なお、年齢、症状により適宜増減する。 ③ 通常、成人にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として 1 回 75 mg（本剤 375mg）を 1 日 1 回（就寝前又は夕食後）経口投与する。 <u>通常、小児にはロキサチジン酢酸エステル塩酸塩として、体重 30kg 未満では 1 回 37.5mg（本剤 187.5mg）を、体重 30kg 以上では 1 回 75mg（本剤 375mg）を 1 日 1 回（就寝前又は夕食後）経口投与する。</u> なお、年齢、症状により適宜増減する。
承認年月日	①② 平成 23 年 1 月 21 日（小児の「用法及び用量」に係る承認事項一部変更承認） ③ 平成 24 年 1 月 23 日（剤形追加）
再審査期間	①② 下線部について 4 年間 ③ ①②の残余期間（平成 27 年 1 月 20 日まで）
備考	*「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日医薬発第 935 号）に基づき、平成 24 年 1 月 23 日付けで、販売名は「アルタットカプセル 37.5」及び「アルタットカプセル 75」から「アルタットカプセル 37.5mg」及び「アルタットカプセル 75mg」に変更された。 **成人に係る「効能・効果」及び「用法・用量」については、平成 6 年 9 月 8 日の再審査結果通知をもって再審査が終了している。

下線部：今回の再審査対象**

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査は、小児に対するアルタットカプセル 37.5mg、アルタットカプセル 75mg 又はアルタット細粒 20%（以下、「本剤」という。）の安全性及び有効性について、日常診療の使用実態下の情報を収集して把握、確認するとともに、患者背景が安全性及び有効性に影響を与える要因について検討することを目的に、目標症例数を 300 例とし、平成 23 年 8 月から平成 26 年 8 月までの約 3 年間に中央登録方式にて実施され、国内 77 施設から 537 例（消化性潰瘍等 527 例、麻酔前投薬 10 例）の症例が収集された。なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は、実施されていない。

2. 特定使用成績調査の概要

2-1 安全性

2-1-1 副作用発現状況

安全性については、収集された 537 例から、計 97 例（初回処方以降来院なし 94 例、登録違反 2 例及び本剤の投与未確認 1 例）を除外した 440 例（消化性潰瘍等 430 例、麻酔前投薬 10 例）が解析対象とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 0.2 %（1/440 例）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、特定使用成績調査（以下「本調査」という。）における副作用発現率は、承認時までの試験の副作用発現率 0 %（0/21 例）と同様に低かった。本調査において発現した副作用は、消化性潰瘍等において報告された非重篤な便秘 1 例で、転帰は軽快であった。なお、安全性解析対象から除外した 97 例については、副作用は認めら

れなかった。

2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子

消化性潰瘍等に係る症例における安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、体重、BMI、処方理由、入院外来の別、過敏性素因の有無、既往歴の有無、合併症の有無、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、併用薬剤の有無、剤型、1日最大投与量、1日平均投与量及び投与期間（4週間毎又は1週間毎）について検討された。その結果、投与期間（1週間毎）において、副作用発現率に有意差が認められたが、副作用発現症例は1例のみであり、臨床的に意義のある発生傾向は見出せないものと考えられた。

また、承認審査時に製造販売後調査で確認すべきとされた、吻合部潰瘍又は Zollinger-Ellison 症候群の患者に投与された場合の安全性について、安全性解析対象症例のうち、本剤の処方理由が吻合部潰瘍であった症例は1例であり、Zollinger-Ellison 症候群はなかった。吻合部潰瘍の1例について副作用は認められなかった。

麻酔前投薬として投与された場合の安全性については、安全性解析対象症例10例に副作用が認められなかったことから、安全性に影響を及ぼす背景因子に係る検討は実施されなかった。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2 有効性

2-2-1 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計64例（予防的投与48例及び評価不能16例）を除いた376例（消化性潰瘍等366例、麻酔前投薬10例）が解析対象とされた。

消化性潰瘍等に係る有効性の評価は、自他覚所見の症状別消失率、自他覚所見の改善度（総合判定）、内視鏡所見の改善度（総合判定）等により行われた。

自他覚所見の消失率（投与前に症状を有するもののうち、各時期に症状が消失した割合をいう。以下同じ。）は、全ての自他覚症状（心窩部痛、膨満感、胃部不快感、胃部圧迫感、悪心、嘔吐、食欲不振、圧痛、胸やけ、げっぷ、嚥下困難、吞酸、吐血及び下血）において投与4週時点の評価で75%以上の消失率を示し、投与8週時点に「げっぷ」を除く自他覚症状において85%以上の消失率を示した。「げっぷ」については、投与4週時点で76.6%、投与8週時点で74.1%と他の症状に比較してやや消失率が低い傾向が認められたが、投与8週時以降の時点では消失率100%となった。患者背景等が異なるため直接の比較は困難であるが、本剤の承認時までに実施された、小児を対象とした国内第III相一般臨床試験において、投与前に自覚症状（心窩部痛、もたれ、胸やけ、酸性げっぷ、げっぷ、吐き気又は食欲不振）を有した患者における自覚症状の消失率（25～100%）と比べて劣るものではないと推測された。

自他覚所見の改善度（総合判定）については、自他覚所見の総合的な改善度について、症例毎に「著明改善」、「改善」、「軽度改善」、「不変」又は「悪化」の5段階で評価し、評価がなされた365例から「評価不能」の3例を除く362例のうち、「改善」以上の割合（%）を有効率として算出された。本調査における有効率は88.7%（321/362例）であり、患者背景等が異なるため直接の

比較は困難であるが、承認時まで実施された小児を対象とした国内第Ⅲ相一般臨床試験における改善率 30.0% (3/10 例) と比較して劣る傾向は認められなかった。

内視鏡所見の改善度（総合判定）については、症例毎に同 5 段階で評価された。本調査の対象は小児患者であり、内視鏡検査が実施可能であった症例は少なかったが、内視鏡所見の改善度が報告された 34 例から「評価不能」とされた 30 例を除く 4 例について、有効率（「改善」以上の割合）は 50.0% (2/4 例) であった。

麻酔前投薬に係る有効性の評価は、「誤嚥性肺炎」が認められるか否かにより判断された。麻酔前投薬に係る有効性解析対象症例 10 例について、誤嚥性肺炎は認められなかった。なお、承認時まで実施された小児を対象とした国内第Ⅲ相一般臨床試験においては、麻酔前投薬は対象とされていない。

2-2-2 有効性に影響を及ぼす背景因子

消化性潰瘍等に係る有効性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、体重、BMI、処方理由、入院外来の別、過敏性素因の有無、既往歴の有無、合併症の有無、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、併用薬剤の有無、剤型、1 日最大投与量、1 日平均投与量及び投与期間（4 週間毎又は 1 週間毎）について検討された。その結果、入院外来の別、既往歴の有無、合併症の有無及び併用薬剤の有無において、自他覚所見の改善度（総合判定）に係る有効率に差が認められた。これらの項目について、申請者は以下のように説明した。

入院外来の別について、「外来」の患者では有効率が 90.8% (286/315 例) であったのに対し、「入院」の患者で 77.8% (21/27 例)、「期間中に入院あるいは退院した」の患者で 70.0% (14/20 例) と低かった。「入院」及び「期間中に入院あるいは退院した」の患者では、合併症の有無、併用薬剤の有無及び既往歴の有無のいずれにおいても「あり」の割合が高かったことから、合併症及び既往歴を有すること、並びに併用薬剤が使用されていることが、入院外来の別に影響を及ぼす一因と考えられた。また、合併症については有無にかかわらず、併用薬剤では「あり」の場合に、さらに既往歴では「なし」の場合に、それぞれ「入院」及び「入院⇄外来」の患者層において有効率が低くなっていた。入院加療が必要な患者は、全身状態も良好とはいえ、合併疾患や入院等に伴うストレスが有効性に影響を与えている可能性も推測されるが、その要因を明確にすることはできなかった。

既往歴の有無について、有効率は「あり」の患者で 76.8% (63/82 例)、「なし」の患者で 92.1% (258/280 例) であり、「あり」の患者の方が低かった。既往歴の器官別大分類別に検討したところ、有効率が低かったのは「胃腸障害」66.7% (6/9 例)、「神経系障害」71.4% (10/14 例)、「精神障害」50.0% (2/4 例)、「先天性、家族性および遺伝性障害」66.7% (2/3 例)、「代謝および栄養障害」50.0% (1/2 例) 及び「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」0% (0/1 例) であったが、いずれの症状も対象症例が少なく、特定の傾向を見出すことは困難であった。

合併症の有無について、有効率は「あり」の患者で 84.5% (125/148 例)、「なし」の患者で 91.6% (195/213 例)、「不明」の患者で 100% (1/1 例) であり、「あり」の患者の方が低かった。合併症の器官別大分類別に検討したところ、有効率が低かったのは、「先天性、家族性および遺伝性障害」0% (0/2 例)、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」0% (0/1 例) 、

「傷害、中毒および処置合併症」50.0% (1/2 例)、「皮膚および皮下組織障害」60.0% (3/5 例)、「筋骨格系および結合組織障害」66.7% (2/3 例) 及び「腎および尿路障害」71.4% (5/7 例) であり、さらに基本語において集計すると、罹患患者数が 10 例以上の疾患のうち、喘息を合併する患者及びアレルギー性鼻炎を合併する患者の有効率が、それぞれ 75.9% (22/29 例) 及び 77.8% (14/18 例) とやや低かった。喘息やアレルギー疾患を合併する患者では、疾患治療のために副腎皮質ステロイド剤の投与を受けていることが多く、併用薬剤が影響する可能性が考えられるが、該当症例数が少なく、特定の傾向を見出すことは困難であった。

併用薬剤の有無について、有効率は「あり」の患者で 85.5% (206/241 例)、「なし」の患者で 95.0% (115/121 例) であり、「あり」の患者の方が低かった。併用薬剤の薬効分類別に検討したところ、「ホルモン剤」68.8% (11/16 例)、「ビタミン剤」66.7% (6/9 例)、「その他の代謝性医薬品」69.2% (9/13 例)、「漢方製剤」64.7% (11/17 例) 及び「化学療法剤」69.2% (9/13 例) においては、やや有効率が低かった。「ホルモン剤」に該当する薬剤は全て副腎皮質ホルモン製剤であったが、副腎皮質ホルモン製剤は喘息やアレルギー性疾患の治療に使用されることも多く、また、胃腸障害作用による副作用として消化性潰瘍が発現することが知られていることから、副腎皮質ホルモン製剤の併用によって有効性が低くなった可能性も否定することができない。「ビタミン剤」、「その他の代謝性医薬品」、「漢方製剤」、「化学療法剤」については、使用目的等による検討を試みたものの、該当症例数が少なく、明確な要因を特定することはできなかった。

以上のように、特に問題となるものはなかったと考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者及び長期投与がなされた患者）については、特定使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、本再審査の対象は小児の「用法及び用量」であるため、高齢者については該当しない。また、妊産婦に係る症例の収集はなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 22 例（24 疾患）、有効性解析対象症例として 7 例が収集された。腎機能障害を有する患者に副作用は認められなかった。また、「あり」の患者における有効率は 71.4% (5/7 例)、「なし」の患者における有効率は 89.0% (315/354 例)、「不明」の患者における有効率は 100% (1/1 例) であり、差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 13 例（14 疾患）、有効性解析対象症例として 8 例が収集された。肝機能障害を有する患者に副作用は認められなかった。また、「あり」の患者における有効率は 100% (8/8 例)、「なし」の患者における有効率は 88.4% (312/353 例)、「不明」の患者における有効率は 100% (1/1 例) であり、差は認められなかった。

長期投与がなされた患者：長期投与に関する特定使用成績調査は実施していないが、小児を対象とした本調査のうち、消化性潰瘍等の安全性解析対象症例 430 例における平均投与期間は 48.5 日（最小 1 日、最大 661 日）であった。副作用が認められた 1 例は、投与 8 日目に「便秘」を発現し、本剤投与開始 43 日目に治療終了に伴い本剤の投与も終了となっており、長期投与に区分さ

れる症例ではなかった。また、消化性潰瘍等の有効性解析対象症例 366 例について、自他覚所見の有効率に影響を及ぼす可能性がある患者背景について検討した結果、投与期間別（4 週間毎）の有効率は、「4 週間以下」88.9%（208/234 例）、「4 週間超 8 週間以下」88.1%（52/59 例）及び「8 週間超」88.4%（61/69 例）であり、有意差は認められず、投与期間別による有効性への影響は認められなかった。

以上のことから、特別な背景を有する患者における本剤の安全性及び有効性に特段の問題は認められず、「使用上の注意」の変更等の措置は不要と考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、小児で特別な背景を有する患者（肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者及び長期投与がなされた患者）について、安全性及び有効性に現時点で特段の問題はないと判断した。

3. 副作用及び感染症

再審査の対象である小児について、再審査期間中に機構に報告された副作用症例及び感染症症例はなかった。

また、「使用上の注意」から予測できない未知の副作用についても、小児について再審査期間中に収集された症例はなかった。

4. 相互作用

再審査期間中、相互作用によるものと考えられる副作用の収集はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

再審査期間中、国内外の重大な措置に係る報告はなかった。

6. 研究報告

再審査期間中に本剤の安全性に関する 1 報の研究報告が、厚生労働省又は機構に報告され、申請者は以下のように説明した。

当該報告は米国内の調査に係る海外文献情報であり、プロトンポンプ阻害剤及び H₂ 受容体拮抗剤の 2 年以上の使用は、ともにビタミン B₁₂ 欠乏症のリスク増加と関連していた旨の報告であった。プロトンポンプ阻害剤及び H₂ 受容体拮抗剤の長期使用に関する報告であり、本剤について特異的に述べられているものではない。

また、再審査期間終了後に、本剤の安全性に関する 1 報の研究報告が報告された。内容は、胃酸分泌抑制剤への曝露はセリアック病と関連している旨の報告であったが、プロトンポンプ阻害剤及び H₂ 受容体拮抗剤に関する報告であり、本剤について特異的に述べられているものではない。

現時点において、「使用上の注意」に追記等の必要性は低いと考えているが、今後の発現状況を継続的に注視し、措置を検討していくこととする。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第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。

以上