

日薬連発第726号
平成15年11月26日

関係会社殿

日本製薬団体連合会
薬効委員会 事務局

胃粘膜防禦因子増強薬に関する根拠論文等の
調査依頼について

拝啓 時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

さて、今回標記につきまして、当局より別紙調査の依頼がありました。

つきましては、期限（12/2）までに別紙様式（エクセルファイル）にて、
下記Eメールアドレス宛ご返事いただきたく、急なことですが、よろしくお願
い申し上げます。

<提出先>

電子メール アドレス : fpmaj@fpmaj.dp.u-netsurf.ne.jp

（日本製薬団体連合会）

（注）件名は“胃潰瘍：会社名”でお願いします。

平成 15 年 11 月 26 日

日本製薬団体連合会殿
関係会社殿

胃粘膜防御因子増強薬に関する根拠論文等の調査依頼について

先般、胃粘膜防御因子増強薬（一部のものを除く）に関する文献調査についてご協力いただきましたが、その中で、別添に記載された使用に応じたエビデンスの有無の「根拠となる論文、試験のリスト及び概要」及び参考情報について、下記の質問事項に回答いただき、別紙様式（エクセルファイルで作成）にご入力の上、取り纏めて平成 15 年 12 月 3 日までに審査管理課宛ご提出いただきますようお願いいたします。

質問事項

1. 「根拠となる論文、試験のリスト及び概要」でその題名（文献タイトル）
2. 文献の発表先、発表年
3. EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドラインの調査文献に該当するか否かについてお聞きいたします。

各根拠文献が下記のア～ウのいずれにあてはまるかを、ア～ウの記号でお書き下さい。なお、いずれの文献検索にもあてはまらない場合は、○印をお書き下さい。

ア. 英文文献は「MEDLINE」により、通常の胃潰瘍治療（初期治療及び維持療法）は、1980～2001年、その他の項目は全年代の範囲（2001年まで）の中に含まれている。

イ. 1987～2001年の和文文献は、「医学中央雑誌」に収載されている。

ウ. 1980～1986年の和文文献は、「JMEDICINE」に収載されている。

以 上

<問い合わせ先>

〒100-8916

東京都千代田区霞が関 1 丁目 2 番 2 号

厚生労働省医薬食品局審査管理課

谷地 豊、下荒磯 誠

TEL : 03-5253-1111 (内線 2743)

別紙（記載様式）

(会社名)	(製品名)	
(使用に応じたエビデンスの有無)の「根拠となる論文、試験のリスト及び概要」名(文献タイトル)	文献発表先、発表年	ア～ウにあてはまる場合はその記号を記入する。いずれにもあてはまらない場合は○印を記入する。
【記入例】福地創太郎他：シメチジンとオメプラゾールの高位胃潰瘍に対する治療効果の検討	【記入例】新薬と臨床, 47:1544-1554, 1998	イ
(参考情報) 文献タイトル	文献発表先、発表年	ア～ウにあてはまる場合はその記号を記入する。いずれにもあてはまらない場合は○印を記入する。

一般名	販売名	会社名
アズレンスルホン酸ナトリウム	アズレン錠「陽進」	(株)陽進堂
アズレンスルホン酸ナトリウム・ L-グルタミン	ヨウズレンS顆粒	(株)陽進堂
アルジオキサ	ヨウアネート顆粒	(株)陽進堂
ゲファルナート	ヨウファナート「カプセル」	(株)陽進堂
スルピリド	ヨウマチール「カプセル」	(株)陽進堂
塩酸セトラキサート	レスラートカプセル、レスラート細粒	(株)陽進堂
ソファルコン	スコウエ細粒10%	(株)陽進堂
テブレノン	アンタゴスチンカプセル、アンタゴ スチン細粒10%	(株)陽進堂
テブレノン	セルベックスカプセル50mg、細粒 10%	エーザイ(株)
レバミピド	ムコスタ錠100	大塚製薬(株)
オルノプロステル	ロノックカプセル	小野薬品工業(株)
アルジオキサ	アランタ-SP、アランタ-SF錠	キッセイ薬品工業(株)
アルギン酸ナトリウム	アルロイドG、アルロイドG-ドライ	共成製薬(株)
トロキシピド	アプレース錠100mg、アプレース 細粒	杏林製薬(株)
アズレンスルホン酸ナトリウム・ L-グルタミン	セダガストン顆粒、グリクラミン顆 粒	協和医療開発(株)、メルク・ホ エイ(株)
スルピリド	スルピリド錠「アメル」、スルピリド 細粒「アメル」、スルピリド細粒50% 「アメル」	共和薬品工業(株)
テブレノン	テルペノンカプセル50mg、テルペ ノン細粒	共和薬品工業(株)
アルジオキサ	イサロン錠、イサロン顆粒25%、イ サロン顆粒50%	グレラン製薬(株)
アズレンスルホン酸ナトリウム・ L-グルタミン	マーズレン-S顆粒	寿製薬(株)
エグアレンナトリウム	アズロキサ顆粒	寿製薬(株)
アルジオキサ	アルキサ錠、アルキサ顆粒25、ア ルキサ顆粒50	小林化工(株)
ソファルコン	ソロファール錠50、ソロファール細 粒	小林化工(株)
メチルメチオニンスルホニウム クロリド	ウルチオU注	小林化工(株)
スルピリド	ドグマチール注射薬	小林製薬工業(株)、藤沢薬品 工業(株)
テブレノン	コバルノン	小林薬学工業(株)
L-グルタミン	グルタミン顆粒「サワイ」	沢井製薬(株)
ゲファルナート	ゲファロンS-100、ゲファロンカプ セル	沢井製薬(株)
スルピリド	ベタマックT50	沢井製薬(株)
スルピリド	ベタマック注	沢井製薬(株)
ソファルコン	ソルドロン細粒	沢井製薬(株)
テブレノン	セフタックカプセル50、セフタック 細粒10%	沢井製薬(株)

マレイン酸イルソグラジン	イノマール細粒、イノマール錠2	沢井製薬(株)
ブラウノール	ケルナックカプセル・細粒	三共(株)
アズレンスルホン酸ナトリウム・ L-グルタミン	アズレン・グルタミン細粒「EMEC」	サンノーバ(株)
テプレノン	セルパス細粒、セルパスカプセル	シー・エイチ・オー新薬(株)
塩酸ベネキサート ベータデクス	ウルグートカプセル	塩野義製薬(株)
アルジオキサ	エルミー細粒25%	シオノケミカル(株)
ゲファルナート	ゲファニール注射液	住友製薬(株)
スルピリド	アビリットカプセル、アビリット錠 50、アビリット細粒10%、アビリット 細粒50	住友製薬(株)
ゲファルナート	ゲファニールカプセル50,100、ゲファ ニール細粒、ゲファニールソフトカ プセル50,100	住友製薬(株)
ポラプレジック	プロマック顆粒15%	ゼリア新薬工業(株)
塩酸セトラキサート	ノイエル	第一製薬(株)
アズレンスルホン酸ナトリウム	水溶性アズレン顆粒、アズプロ錠 2mg	大興製薬(株)
ソファルコン	ソロン	大正製薬(株)、大正富山医薬 品(株)
アルジオキサ	カルマイサ顆粒	大正薬品工業(株)
マレイン酸イルソグラジン	ガスロイル錠2mg	大正薬品工業(株)
スルピリド	スルピリドカプセル	大正薬品工業(株)
スルピリド	スルピリド錠50mg	大正薬品工業(株)
ソファルコン	ファソレミン細粒	大正薬品工業(株)
テプレノン	セルテプレノンカプセル50mg、セル テプレノン細粒10%	大正薬品工業(株)
アズレンスルホン酸ナトリウム	水溶性アズレン顆粒「ナカノ」1%、 水溶性アズレン錠「タイヨー」	大洋薬品工業(株)
アズレンスルホン酸ナトリウム・ L-グルタミン	ポドニンS顆粒	大洋薬品工業(株)
マレイン酸イルソグラジン	セレガスロン細粒、セレガスロン錠 2、セレガスロン錠4	大洋薬品工業(株)
スルピリド	スプロチン錠	大洋薬品工業(株)
ソファルコン	ソルニラート細粒、ソルニラート錠 50、ソルニラートカプセル100	大洋薬品工業(株)
テプレノン	セループ細粒10%、セループカプセ ル50mg	大洋薬品工業(株)
メチルメチオニンスルホニウム クロリド	チオスペン錠、チオスペン注	大洋薬品工業(株)
アルジオキサ	アラネトリン錠、顆粒	高田製薬(株)
アズレンスルホン酸ナトリウム・ L-グルタミン	ヒズレンS顆粒	辰巳化学(株)
マレイン酸イルソグラジン	モスピット細粒0.8%	辰巳化学(株)

スルピリド	マーゲノール錠、マーゲノールカプセル	辰巳化学(株)
塩酸セトラキサート	エルグリルカプセル	辰巳化学(株)
ソファルコン	ラビン錠50mg、ラビン細粒	辰巳化学(株)
エカベトナトリウム	ガストローム顆粒	田辺製薬(株)
アズレンスルホン酸ナトリウム・ L-グルタミン	アズクレニンS顆粒	長生堂製薬(株)
ゲファルナート	ゲファルナートソフト50、ゲファル ナートソフト100、ファルネートカプ セル	長生堂製薬(株)
スルピリド	錠、スペサニール顆粒	長生堂製薬(株)
ソファルコン	セスファルコ50カプセル、セスファ アルコ100カプセル、セスファルコ 細粒	長生堂製薬(株)
テブレノン	アントベックスカプセル50mg、アン トベックス細粒10%	長生堂製薬(株)
トロキシピド	アニトラール錠100mg、アニトラ ール細粒	長生堂製薬(株)
アズレンスルホン酸ナトリウム	アテネレン錠(ツルハラ)	鶴原製薬(株)
アズレンスルホン酸ナトリウム	アテネレン顆粒	鶴原製薬(株)
アズレンスルホン酸ナトリウム・ L-グルタミン	マナミンGA顆粒	鶴原製薬(株)
アルギン酸ナトリウム	アルクレイン液	鶴原製薬(株)
アルジオキサ	アテネントイン錠、アテネントイン 顆粒25%、アテネントイン顆粒	鶴原製薬(株)
ゲファルナート	ゲファルナートC、ゲファルナートS	鶴原製薬(株)
テブレノン	デムナロン細粒10%、デムナロンカ プセル	鶴原製薬(株)
幼牛血液抽出物	ソルコセリル「注」	東菱薬品工業(株)
リンゴ酸クレボプリド	ミタプリド錠	東洋ファルマー(株)
ゲファルナート	ゲルナー	東洋ファルマー(株)
スルピリド	トーピリドカプセル	東洋ファルマー(株)
ソファルコン	トファルコン100、トファルコン細粒	東洋ファルマー(株)
アルジオキサ	アルサ錠、アルサG	東和薬品(株)
アズレンスルホン酸ナトリウム・ L-グルタミン	トワズレン顆粒	東和薬品(株)
スクラルファート	ウルバンA顆粒	東和薬品(株)
トロキシピド	プララース錠	東和薬品(株)
スルピリド	スタマクリットカプセル50	東和薬品(株)
塩酸セトラキサート	ラクマーゼカプセル、ラクマーゼ細 粒	東和薬品(株)
ソファルコン	パランコン細粒	東和薬品(株)
テブレノン	エクペックカプセル、エクペック細 粒	東和薬品(株)
スルピリド	シーグル錠	ナガセ医薬品(株)
塩酸ベネキサート ベータデク ス	ロンミールカプセル	ナガセ医薬品(株)
アルジオキサ	ベスタス	日清キョーリン製薬(株)
ゲファルナート	グリトールカプセル	日新製薬(株)
スルピリド	ニチマールカプセル	日新製薬(株)

塩酸セトラキサート	ノイフィッドカプセル、ノイフィッド細粒	日新製薬(株)
アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン	アズレミン細粒	ニプロファーマ(株)
L-グルタミン	L-グルタミン顆粒「ヒシヤマ」	ニプロファーマ(株)
ゲファルナート	ゲファルト細粒	ニプロファーマ(株)
スルピリド	クールスパン細粒、クールスパン錠50	ニプロファーマ(株)
アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン	ガイサール顆粒	日本医薬品工業(株)
アルジオキサ	アルラント顆粒	日本医薬品工業(株)
マレイン酸イルソグラジン	イルガスロン錠2mg、イルガスロン錠4mg、イルガスロン細粒0.8%	日本医薬品工業(株)
アルジオキサ	アスコンプ、アスコンプ細粒25%	日本ケミファ(株)
スルピリド	ミラドールカプセル、ミラドール錠50、ミラドール細粒10%、ミラドール細粒50%	日本シェーリング(株)
アズレンスルホン酸ナトリウム	アズノール細粒0.4%、アズノール細粒1%、アズノール錠	日本新薬(株)
マレイン酸イルソグラジン	ガスロンN細粒0.8%、ガスロンN錠2mg、ガスロンN錠4mg	日本新薬(株)
アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン	グロリアミン顆粒	日本ヘキサール(株)
マレイン酸イルソグラジン	ゲルソ錠2mg	ハイゾン製薬(株)
オルノプロスチル	アロカ	ファルマシア(株)
スルピリド	ドグマチールカプセル、ドグマチール錠50mg、ドグマチール細粒10%、ドグマチール細粒50%	藤沢薬品工業(株)
アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン	アルサズレン顆粒	扶桑薬品工業(株)
ゲファルナート	エラシオンカプセル-50、エラシオンカプセル-100	扶桑薬品工業(株)
アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン	ルフレン顆粒	マルコ製薬(株)
アルジオキサ	フラマーゲン顆粒	マルコ製薬(株)
スクラルファート	ピンガスト顆粒	マルコ製薬(株)
アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン	グリマック顆粒	メディサ新薬(株)

平成 15 年 6 月 23 日

胃粘膜防御因子増強薬に関する文献調査等の依頼について

胃粘膜防御因子増強薬（一部のものを除く）について、再評価の必要性の有無を判断するため、各品目の位置づけ及びその根拠となる資料を以下のとおり、平成 15 年 7 月 31 日までに 3 部提出されたい。

(1) 要約表：

製品の概要、位置づけ等について記載すること。記載内容及び方法の詳細は記載要領に示すが、特に留意する点は以下のとおり。

3. 当該品目の位置づけについて

胃潰瘍診療ガイドラインに示されているフローチャートを別紙に示す。当該品目が、フローチャート上①～④のどの段階で、どのように（ア～エ）使用されるべきものであるかを明確にすること。その上で、現在の科学水準に照らしてそれらを十分に裏付けるエビデンスの有無を記載すること。

4. 現時点における適切な効能又は効果等について

当該品目の位置づけや根拠データの有無をふまえ、効能又は効果、使用上の注意等について削除、追加、修正すべき事項を記載すること。また、その理由を記載すること。

5. 臨床試験等の実施の希望について

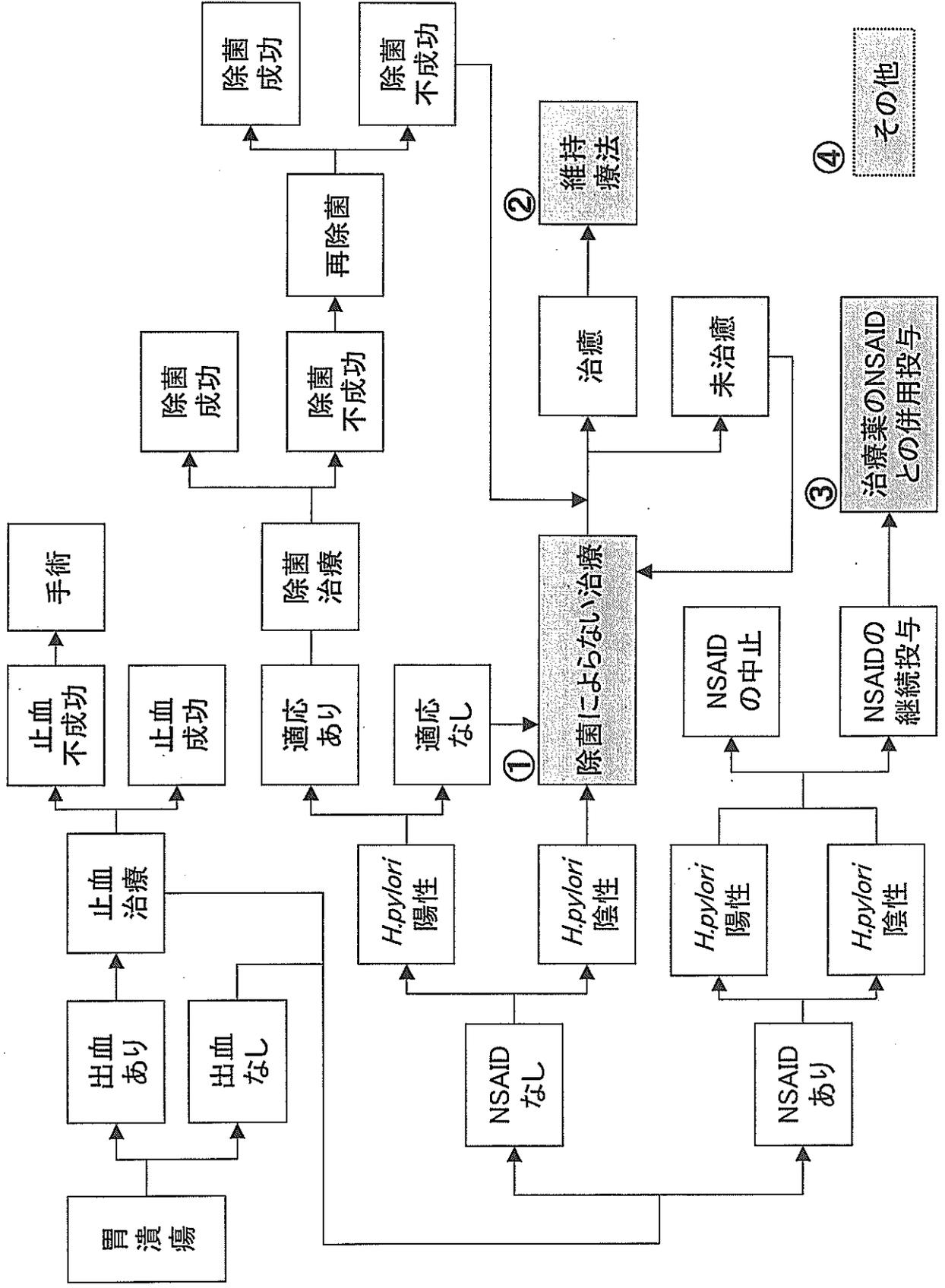
効能又は効果につき、現時点では明確な根拠データはないが、今後、臨床試験を実施すること等により、データを提出することを希望する場合には、その旨を記載すること。

(2) 別添：

要約表において、当該品目の有用性があるとした段階（①～④）に応じて、それぞれ理由や根拠データ等を記載すること。

（①除菌によらない治療、②維持療法、③NSAID との併用投与、④その他）

胃潰瘍治療のプロフローチャート (EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドラインp77, 一部改変)



要約表 (記載様式)

1. 製品の概要	会社名		販売名 (一般名)	
	剤型・規格			
	効能・効果			
	用法・用量			
	承認、再審査、 再評価年月日		年間販売数 量、金額	
2. 欧米の承認状況				
3. 位置づけ				
4. 現時点における効能・効果について	変更の必要性の有無 (どちらかに○を記載) (有 ・ 無)			
	変更前		変更後	
	(理 由)			
5. 臨床試験の希望	臨床試験の実施の希望の有無 (どちらかに○を記載) (有 ・ 無)			
6. その他				
7. 連絡先	担当者、会社名、所属部署、連絡先 (住所、電話番号、FAX番号、E-mailアドレス) 等			

要約表 (記載要領)

・原則として、製品ごとに作成すること。
(ただし、複数製品をまとめたほうがより明確で簡潔な回答が得られる場合はその限りではない。)

・記載項目は以下のとおり。

1. 製品の概要

会社名、販売名(一般名)、剤型・規格、効能又は効果、用法及び用量、承認・再審査・再評価の年月日、年間の販売数量及び販売金額*

*直近の1年間の販売額を記載すること、また、胃潰瘍以外の効能又は効果で使用された場合と区別できない場合はその旨*として記すこと。

2. 欧米での承認状況(取り消されものも含む)

欧米各国(アメリカ、イギリス、ドイツ、フランス)で承認されている場合は、国名、承認年月日、剤型・規格、効能又は効果、用法及び用量を記載すること。また、過去に承認取消等の措置が講じられた場合にはその情報を記載すること。添付文書(日本語訳)を添付することが望ましい。

3. 当該品目の位置づけ

胃潰瘍診療ガイドラインに示されているフローチャート(別紙)のうち、①～④のどの段階で使用されるものかを明確にすること。

- ① 除菌によらない場合
- ② 維持療法
- ③ NSAIDとの併用投与
- ④ その他(簡単に記載)

また、各段階(①～④)において、 H_2 受容体拮抗薬(H_2RA)やプロトンポンプ阻害薬(PPI)との比較から、どのように使用すべきかを明確に記載すること。

- ア. 単独投与(H_2RA 等と同等以上の効果を示す場合など)
- イ. H_2RA 等との併用投与
- ウ. H_2RA 等他の薬剤が使用できない場合
- エ. その他(簡単に記載)

それぞれの使用方法について、現在の科学水準に照らしてそれらを十分に裏付けるエビデンスがある場合には○を、ない場合には×を記載すること。

なお、詳細は別添に記載することとなるのでここでは記号等によるのみ示すこと。(例. ①-イ-○ など)

4. 現時点における適切な効能又は効果等について

胃潰瘍をめぐる治療方法、特に薬物療法の近年の進歩は著しい。防御因子増強薬が開発されて以後、H₂RA、PPI、*H. pylori* 除菌療法等の開発により、胃潰瘍の治療効果は著しく向上している。このような背景及び各品目の 2. の位置づけやデータの有無をふまえて、必要に応じ、効能又は効果、使用上の注意等について削除、追加、修正すべき事項を記載すること。なお、詳細は別添に記載することとなるのでここでは以下の例に示すとおり簡単な要約を記載することとされたい。

例 1. 効能又は効果：「胃潰瘍」→「H₂受容体拮抗薬との併用による胃潰瘍の治療」

(理由) プラセボや他の防御因子増強薬と同等又はそれ以上に有効性を示すデータはあるが、H₂受容体拮抗薬等と比べてその作用は弱く、単独で使用する意義あるいはそれを証明するデータはない。他方、併用効果については、ファモチジンほか複数の H₂ 受容体拮抗薬に対する上乗せ効果を確認した信頼すべきデータがある。

例 2. 効能又は効果：「胃潰瘍」→削除

(理由) プラセボや他の防御因子増強薬と同等の効果を示すデータしかなく、除菌療法等他の有用な薬剤が多く存在する中、当該品目の役割は既に終えたものと考えられる。

5. 臨床試験の実施の希望について

現時点で明確な位置づけ又はその根拠となるエビデンスがないと判断した場合に臨床試験を実施する希望があるかどうかについて記載する。

6. その他

安全性や有効性に関し、特に問題があるとの国内外の報告を入手している場合等、再評価の実施の必要性を判断する上で必要な情報を記載すること。

7. 連絡先

担当者、会社名、所属部署、連絡先（住所、電話番号、FAX 番号、E-mail アドレス）を記載すること。

別添 (記載様式)

(会社名)	(製品名)
(使用の段階) 適当なものに○を付与 ① ② ③ ④	
(使用に応じたエビデンスの有無)	
<p>例.</p> <p>① : アについて</p> <p>(1) 有用性の有無 (例. あり)</p> <p>(2) その理由 (例. 日本人胃潰瘍患者を対象としたファモチジンとの二重盲検比較試験においてファモチジンと同等である結果がある (注: (3)、(4) を引用しつつ詳細に説明する))</p> <p>(3) 根拠となる論文、試験のリスト及び概要 (例: 別紙のとおり)</p> <p>(4) 論文等を参考として添付すること。</p> <p>① : イについて</p> <p>(1) 有用性の有無 (例. あり)</p> <p>(2) その理由 (例. 日本人胃潰瘍患者を対象としてファモチジンとの併用によりファモチジン単独よりも有意な効果を示す二重盲検比較試験の結果がある (注: (3)、(4) を引用しつつ詳細に説明する))</p> <p>(3) 根拠となる論文、試験のリスト及び概要 (例: 別紙のとおり)</p> <p>(4) 論文等を参考として添付すること。</p> <p>① : ウ、エについてはその有用性を示す根拠は所有していない。</p> <p>②~④についてはその有用性を示す根拠は所有していない。</p>	
(試験の実施希望) どちらかに○を付与 有 ・ 無	
(具体的な内容)	
<p>例.</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 維持療法における有用性について、ファモチジン等との併用による二重盲検比較試験において明らかにする。 ・ NSAID との併用投与における有用性をファモチジン等との併用による二重盲検比較試験において明らかにする。 	
(参考情報)	
<p>例.</p> <p>プラセボ及び他の二重盲検比較試験において、有意な効果を示す複数の論文がある。</p>	
(診療指針について)	

別添 (記載要領)

1. 会社名、製品名

会社名、製品名を記載すること

2. 使用の段階

以下の①～④のどの段階に使用されるものであるか記載すること。

①除菌によらない治療、②維持療法、③NSAID との併用投与、④その他

なお、複数ある場合には、複数を記載し、以下の記載はそれぞれの場合について回答を行うこと。

3. 使用方法に応じたエビデンスの有無

2. の各使用の段階において、当該製剤は、現在の科学水準に照らして、以下のような使用方法について有用性を示す十分なエビデンスはあるか。なお、現在では PPI、H₂RA、除菌療法等が存在し、粘膜増強因子が承認されら当時とは医療環境が異なることから、プラセボや他の防御因子増強薬と比較し有意に優る試験成績があることだけでは十分でない可能性があることに留意されたい。また、プラセボや他の防御因子増強薬と比較試験等については、4. に記載すること。

ア. 単独投与 [H₂RA 等と同等以上の効果を示す場合など]

(1) 有用性の有無 (例. あり)

(2) その理由 (例. 日本人胃潰瘍患者を対象としたファモチジンとの二重盲検比較試験においてファモチジンと同等である結果 など)

(3) 根拠となる論文、試験のリスト及び概要 (別紙として可)

(4) 論文等を参考として添付すること。

イ. H₂RA 等との併用投与 [H₂RA との併用効果を有する場合など]

ア. (1)～(4)と同様に記載すること。

ウ. H₂RA 等他の薬剤が使用できない場合

ア. (1)～(4)と同様に記載すること。

特に他の薬剤が使用できず当該医薬品が有用性を示す根拠を論文等を使用し、明確にすること。

エ. その他

ア. ～ウ. 以外で有用性があると判断される場合には、上記に準じ、記載すること。

3. 試験の実施希望

2. において、その位置づけが明確にならない場合、現在の科学水準に照らして科学的根拠がないと判断される場合に、追加試験の実施を希望するかどうか。希望する場合には、証明すべき「効能又は効果」を具体的に記載した上で、どのような内容の試験を実施する必要があると考えるかについて、可能な範囲で

記載すること。

4. 参考情報

プラセボ又は他の防御因子増強薬との二重盲検比較試験において、同等以上の効果が認められる場合は、その試験成績の概要（簡単なものでよい）を参考として記載すること。その他、有効性及び安全性について特に報告すべき情報があれば記載すること。

5. 診療指針について

診療指針やステートメントにおいて、標準的な治療法として妥当と考えるか。妥当でないと考える場合には、その理由を記載すること。

（注：各製剤の評価ではなく診療指針が示す標準的な治療法についての問題点）