

ご使用に際して、この説明文書を必ずお読みください。また、必要な時読めるよう大切に保管してください。

口唇ヘルペスの再発治療薬 アラセナS

ビダラビン配合

第1類医薬品

アラセナSは…

- 抗ヘルペスウイルス成分ビダラビンを含む口唇ヘルペスの再発治療薬です。
- 口唇やそのまわりにピリピリ、チクチクなどの違和感をおぼえたら、すぐに塗布することをおすすめします。



使用上の注意



してはいけないこと

(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなります)

1. 次の人は使用しないでください

- (1) 医師による口唇ヘルペスの診断・治療を受けたことのない人。
(医師による口唇ヘルペスの診断を受けたことのない人は、自分で判断することが難しく、初めて発症した場合には症状がひどくなる可能性がありますので、医師の診療を受けてください。)
- (2) 患部が広範囲の人。(患部が広範囲に及ぶ場合は重症ですので、医師の診療を受けてください。)
- (3) 本剤によるアレルギー症状を起こしたことがある人。(本剤の使用により再びアレルギー症状を起こす可能性があります。)
- (4) 6歳未満の乳幼児。(乳幼児の場合、初めて感染した可能性が高いと考えられます。)
- (5) 発熱、広範囲の発疹等の全身症状がみられる人。(発熱や広範囲の発疹など全身症状がみられる場合は、重症化する可能性がありますので、医師の診療を受けてください。)

2. 口唇や口唇周辺以外の部位には使用しないでください

(口唇ヘルペスは口唇やその周辺にできるものです。)

3. 長期連用しないでください

(本剤の使用により症状の改善がみられても、治るまでに2週間を超える場合は、重症か他の疾患の可能性がります。)



相談すること

1. 次の人は使用前に医師又は薬剤師にご相談ください

- (1) 医師の治療を受けている人。(医師から処方されている薬に影響したり、本剤と同じ薬を使用している可能性があります。)
- (2) 妊婦又は妊娠していると思われる人。(薬の使用には慎重を期し、専門医に相談して指示を受ける必要があります。)
- (3) 授乳中の人。(本剤と同じ成分を動物に注射したときに乳汁への移行が確認されています。)
- (4) 本人又は家族がアレルギー体質の人。(アレルギー体質の人は、本剤の使用によりアレルギー症状を起こす可能性があります。)
- (5) 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人。(何らかの薬でアレルギーを起こした人は、本剤でも起こる可能性があります。)
- (6) 湿潤やただれがひどい人。(重症の口唇ヘルペスか、他の疾患の可能性があるので、専門医に相談して指示を受ける必要があります。)



(7)アトピー性皮膚炎の人。(重症化する可能性がありますので、専門医に相談して指示を受ける必要があります。)

2. 次の場合は、直ちに使用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師にご相談ください

(1)使用後、次の症状があらわれた場合。

関係部位	症状
皮膚	発疹・発赤、はれ、かゆみ、かぶれ、刺激感

(本剤によるアレルギー症状であるか、本剤の刺激であると考えられ、このような場合、続けて使用すると症状がさらに悪化する可能性があります。)

(2)5日間使用しても症状がよくなる場合、又はひどくなる場合。(5日間使用しても症状の改善がみられないときは、重症か他の疾患の可能性がありますので、なるべく早く医師又は薬剤師にご相談ください。)

〔効 能〕

口唇ヘルペスの再発 (過去に医師の診断・治療を受けた方に限る)

〔用法・用量〕

1日1~4回、患部に適量を塗布する。(唇やそのまわりにピリピリ、チクチクなどの違和感をおぼえたら、すぐに塗布する)

- ・早期に使用すると治りが早く、ひどくなりくいいため、ピリピリ、チクチクなどの違和感をおぼえたら出来るだけ早く(5日以内)に使用を開始してください。
- ・使用時期は毎食後、就寝前を目安にご使用ください。

〔用法・用量に関連する注意〕

- (1)定められた用法・用量を厳守してください。
- (2)小児に使用させる場合には、保護者の指導監督のもとに使用させてください。
- (3)目に入らないよう注意してください。万一、目に入った場合には、すぐに水又はぬるま湯で洗ってください。なお、症状が重い場合には眼科医の診療を受けてください。
- (4)外用にのみ使用してください。
- (5)口に入れたり、なめたりしないでください。
- (6)家族で初めて発症したと思われる人が誤って使用しないよう、十分注意してください。

〔成分・分量と働き〕1g中

成分	分量	働き
ビダラピン	30mg	ヘルペスウイルスの増殖をおさえます。

添加物として、ワセリン、流動パラフィンを含有します。

◎保管及び取扱い上の注意

- (1)直射日光の当たらない湿気の少ない30℃以下の涼しい所に密栓して保管してください。
- (2)小児の手の届かない所に保管してください。
- (3)使用前によく手を洗ってください。
- (4)他の容器に入れ替えないでください。(誤用の原因になったり品質が変わるおそれがあります。)
- (5)使用期限をすぎた製品は、使用しないでください。なお、使用期限内であっても、開封後は6ヵ月以内に使用してください。(開封後に使用する場合は、チューブ先端の油分を拭き取ってから使用してください。)



副作用被害救済制度のお問い合わせ先
|独|医薬品医療機器総合機構
<http://www.pmda.go.jp/kenkouhiga.html>
電話 0120-149-931 (フリーダイヤル)

本製品についてのお問い合わせは、お買い求めのお店又は
下記にお問い合わせ申し上げます。
佐藤製薬株式会社 お客様相談窓口
電話 03(5412)7393
受付時間:9:00~17:00 (土、日、祝日を除く)

製造販売元
佐藤製薬株式会社
東京都港区元赤坂1丁目5番27号

抗ウイルス剤

※ アラセナ-A軟膏3% アラセナ-Aクリーム3%

ARASENA-A Oint. 3% ARASENA-A Cream 3%

（ビダラビン・軟膏剤、クリーム剤）

貯 法：室温保存

注 意：高温を避けて保存すること

使用期限：直接容器及び外箱に表示

	軟膏3%	クリーム3%
※ 承認番号	22000AMX01484000	21300AMZ00217000
※ 薬価収載	2008年12月	2001年7月
販売開始	1992年5月	2001年7月
	再審査結果	2000年12月

【禁忌（次の患者には使用しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

※【組成・性状】

販売名	アラセナ-A軟膏3%	アラセナ-Aクリーム3%
成分・含量	1g中 ビダラビン 30mg	1g中 ビダラビン 30mg
添加物	白色ワセリン、流動パラフィン	ステアリン酸、パルミチン酸、セタノール、自己乳化型モノステアリン酸グリセリン、濃グリセリン、D-ソルビトール液(70%)、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、その他3成分
色調・剤形	白色・軟膏剤	白色・クリーム剤
識別コード	MO20E	MO20C

【効能・効果】

帯状疱疹、単純疱疹

【用法・用量】

患部に適量を1日1～4回、塗布又は貼布する。

（用法・用量に関連する使用上の注意）

1. 本剤の使用は、発病初期に近い程効果が期待できるので、原則として発症から5日以内に使用開始すること。
2. 本剤を7日間使用し、改善の兆しがみられないか、あるいは悪化する場合には他の治療に切り替えること。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

本剤は局所治療を目的とした薬剤であるため、発熱、汎発疹等の全身症状がみられる場合又は使用中にあらわれた場合には重症化することがあるので、他の全身的治疗を考慮すること。

2. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ペントスタチン	ビダラビン（注射剤）との併用により腎不全、肝不全、神経毒性等の重篤な副作用が発現したとの報告がある ¹⁾ 。	ペントスタチンが、ビダラビンの代謝に関与するADA（アデノシンデアミナーゼ）酵素の阻害作用を有するため、ビダラビンの血中濃度が高まることによると考えられる ²⁾ 。

3. 副作用

総症例6,410例中、27例(0.42%)に副作用が認められている。その主なものは接触皮膚炎様症状等の局所刺激症状(0.39%)であった。（アラセナ-A軟膏3% 再審査終了時）

副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1%未満
皮膚	接触皮膚炎様症状、刺激感、瘙痒感等

4. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、静脈投与による動物実験（ラット、ウサギ）で催奇形作用が報告されている。]

5. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

6. 適用上の注意

(1) 使用部位

眼科用として、角膜、結膜には使用しないこと。

(2) その他

本剤の基剤として使用されている油脂性成分は、コンドーム等の避妊用ラテックスゴム製品の品質を劣化・破損する可能性があるため、これらとの接触を避けさせること。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

健康成人男子にアラセナ-A軟膏3%10g（ビダラビンとし

て300mg)を24時間、密封塗布したところ、ビダラビンの血漿中濃度は検出限界以下であった³⁾。

2. 排泄

健康成人男子にアラセナーA軟膏3%10g(ビダラビンとして300mg)を24時間、密封塗布したところ、塗布開始後48時間までのビダラビン及び主代謝物であるAra-Hx(9-β-D-arabinofuranosyl hypoxanthine)の尿中濃度は検出限界以下であった³⁾。

【臨床成績】

アラセナーA軟膏3% データ(二重盲検比較試験を含む)⁴⁻¹²⁾

1. 帯状疱疹に対し有用性評価がなされた216例中、極めて有用41例、有用99例で有用以上の有用率は64.8%であった。
2. 単純疱疹に対し有用性評価がなされた234例中、極めて有用76例、有用94例で有用以上の有用率は72.6%であった。
3. 性器ヘルペス症に対する二重盲検比較試験においてウイルス学的効果の検討がなされ、ウイルスの陰性化率はプラセボ投与群に比し有意に優れていた。

【薬効薬理】

1. 抗ウイルス作用

- (1) ビダラビンは単純ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス、アデノウイルス、ワクチニアウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス等のDNAウイルスに対しては強い増殖抑制作用を有するが、インフルエンザウイルス等のRNAウイルスに対する増殖抑制作用は認められていない(*in vitro*)^{13,14)}。
- (2) 単純ヘルペスウイルス1型を側腹部皮内に接種したマウスにウイルス接種3時間後よりビダラビン3%含有軟膏を12時間ごとに塗布した実験において、ビダラビン投与群ではプラセボ投与群に比し死亡率が有意に低下した。また、ウイルス接種24時間後より塗布を開始した実験でも軟膏非塗布の対照群に比し有意な生存期間の延長が認められた¹⁵⁾。
- (3) 単純ヘルペスウイルス1型又はアシクロビル耐性の単純ヘルペスウイルス2型を側腹部皮内に接種したマウスにウイルス接種3時間後よりビダラビン3%含有クリームを12時間ごとに塗布した実験において、ビダラビン投与群ではプラセボ投与群に比しいずれのウイルス接種においても死亡率の有意な低下と生存期間の有意な延長が認められた^{16,17)}。

2. 作用機序

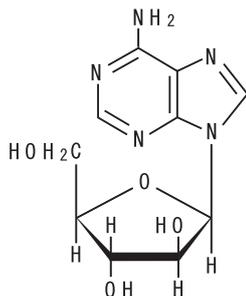
ウイルスのDNA依存DNAポリメラーゼを強力に阻害することにより抗ウイルス作用が発現するものと推察されている¹⁸⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ビダラビン (vidarabine)

化学名：9-β-D-arabinofuranosyladenine

構造式：



分子式：C₁₀H₁₃N₅O₄

分子量：267.24

性状：ビダラビンは白色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。本品はジメチルスルホキシドに溶けやすく、酢酸(100)に溶けにくく、水又はエタノール(95)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。本品は吸湿性である。

融点：約250℃(分解)

【包装】

軟膏3% (2g入)：5本、10本
(5g入)：5本、10本、30本
(10g入)：5本、10本
クリーム3% (2g入)：1本、5本
(5g入)：1本、5本

【主要文献】

- 1) Miser, J. S. et al. : Am. J. Clin. Oncol. 15 (6), 490~493 (1992)
- 2) Agarwal, R. P. : Cancer Treat. Symp. 2, 17~22 (1984)
- 3) 伊藤裕喜 他：臨床医薬 6 (2), 277~284 (1990)
- 4) 持田製薬社内資料(本田まりこ 他：MJD-1741 (Ara-A軟膏)の初期臨床試験成績)
- 5) 新村真人 他：臨床医薬 5 (3), 491~499 (1989)
- 6) 新村真人 他：臨床医薬 5 (8), 1685~1702 (1989)
- 7) 永島敬士 他：臨床医薬 6 (2), 285~294 (1990)
- 8) 熊本悦明 他：臨床医薬 6 (4), 727~744 (1990)
- 9) 池田重雄 他：臨床医薬 6 (1), 175~184 (1990)
- 10) 安藤正明 他：西日本皮膚科 52 (2), 365~370 (1990)
- 11) 上田 宏 他：皮膚 32 (2), 285~292 (1990)
- 12) 上田 宏 他：皮膚 32 (2), 293~301 (1990)
- 13) Miller, F. A. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 1968, 136~147 (1969)
- 14) 山西弘一 他：皮膚 26 (4), 772~775 (1984)
- 15) 作間俊治 他：西日本皮膚科 51 (2), 281~287 (1989)
- 16) 皆川洋子：西日本皮膚科 60 (2), 184~187 (1998)
- 17) 皆川洋子：西日本皮膚科 61 (6), 770~774 (1999)
- 18) Müller, W. E. G. et al. : Ann. N. Y. Acad. Sci. 284, 34~48 (1977)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

持田製薬株式会社 学術
東京都新宿区四谷1丁目7番地 〒160-8515
TEL (03)5229-3906 FAX (03)5229-3955

N 19 D

製造販売元



持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地
電話(03)3358-7211(代) 〒160-8515

審査報告書

平成 21 年 5 月 11 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]	アラセナ S、コールドシール、コールドソア
[一般名]	ピダラビン
[申請者]	佐藤製薬株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 3 月 30 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 5 月 11 日作成

[販売名] アラセナ S、コールドシール、コールドソア
[一般名] ビダラビン
[申請者] 佐藤製薬株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 3 月 30 日
[成分・分量] 100g 中ビダラビン 3g

[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] 口唇ヘルペスの再発（過去に医師の診断・治療を受けた方に限る）

[用法・用量] 1 日 1 ～ 4 回、患部に適量を塗布する。

（唇やそのまわりにピリピリ、チクチクなどの違和感をおぼえたら、すぐに塗布する）

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 21 年 5 月 11 日

1. 品目の概要

[販売名]	アラセナ S、コールドシール、コールドソア
[申請者]	佐藤製薬株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 3 月 30 日
[成分・分量]	100g 中 ビダラビン 3g
[申請時の効能・効果]	口唇ヘルペスによる次の諸症状の緩和：唇、唇のまわりにできる痛みを伴う水ほう、発赤、ただれ、かゆみ
[申請時の用法・用量]	1 日 1 ~ 4 回、患部に適量を塗布する。

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は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付、20 達第 8 号）の規定により、指名した。

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、抗ヘルペスウイルス成分であるビダラビンを一般用医薬品の有効成分として初めて含有する新一般用医薬品（以下、スイッチ OTC）である。ビダラビンは、塩基としてアデニンを含有したアラビノシドであり、1960 年（昭和 35 年）に Stanford Research Institute の Lee らにより合成された。我が国では持田製薬株式会社にて医療用医薬品としての開発が行われ、昭和 59 年に「単純ヘルペス脳炎」の適応で点滴静注用製剤が承認され、翌年に「免疫抑制患者における带状疱疹」の効能が追加された。その後、平成 4 年に軟膏剤が「带状疱疹、単純疱疹」の適応で承認され、平成 20 年 3 月に医療事故防止に係る代替新規承認を取得し、現在は「アラセナ - A 軟膏 3%」の販売名で使用されている。軟膏剤については平成 12 年 12 月に再審査結果が通知され（再審査期間 6 年）承認の効能・効果、用法・用量に変更はないとされた。その他、クリーム剤が平成 13 年に承認を取得している。

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。

口唇ヘルペスは単純ヘルペスウイルス HSV-1 が不顕性感染を起こし、発熱等により誘発され発症するもので、国内で同ウイルスには成人の 7~9 割が感染し、そのうち 1~10% に発症するとされている。1~2 週間程度で自然治癒するが、口唇に痛みや水疱を伴うことから患者にとっては大きな負担となる。本疾患はしばしば再発を繰り返し、再発の場合、発

症する部位や症状がほぼ同じという特徴があることから、販売時に十分に情報提供を行うことで一般用医薬品として適正に使用することが可能と考えられる。また、一般用医薬品承認審査合理化等検討会の中間報告書「セルフメディケーションにおける一般用医薬品のあり方について」(平成 14 年 11 月)においても、国民のニーズを反映した一般用医薬品の例として「口唇ヘルペスの改善」(外用剤)が挙げられていることから、再発性口唇ヘルペス患者の生活の質(QOL)の改善のために本剤をスイッチ OTC とする意義は大きいと考え、本申請に至ったものである。

なお、我が国ではアシクロビル軟膏剤が一般用口唇ヘルペス治療薬として平成 19 年 7 月に承認されており、本剤の効能・効果、用法・用量等はそれと同様である。

ビダラピンの海外での使用状況は、眼軟膏が 1975 年(昭和 50 年)以降の 6 年間で旧西ドイツ、米国、イギリス、フランスで承認され、注射剤が 1978 年(昭和 53 年)以降の 3 年間で米国、フランス、イギリスで承認された。その後、販売されていたが、現在では医療用・一般用ともに使用は確認されていない。

機構は、海外で現在それらが使用されていない理由及び本剤が海外で発売されなかった理由について説明を求めた。申請者は、眼軟膏、注射剤ともにより有用な成分が処方されるようになったため使用されなくなったものと推察している。機構は、安全性での問題はなかったのか照会したところ、申請者は、文献調査等において副作用報告数が少ないなどの理由より、安全面での問題から販売中止となったものではないと説明した。また、本剤が海外で発売されなかった理由は、開発元である持田製薬株式会社の方針である、と回答した。

機構は、以上の回答と共に、本成分が我が国で医療用のヘルペスウイルス外用剤として十分な使用実績があり 7 割以上のシェアを占めること、本邦での副作用報告などをみても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、本剤を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。

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

本剤は医療用医薬品「アラセナ - A 軟膏 3%」と同一処方・分量の製剤であり、本剤の規格及び試験方法についても、医療用医薬品と同一の内容にて申請された。

機構は、確認試験及び定量法においてクロロホルムが用いられていたことから、有害試験を使用しない試験法へ変更するよう検討を求めた。申請者は 3 ロット 3 回の実測値に基づき、別の溶媒を用いた方法に変更すると回答した。また、申請書の記載を第十五改正日本薬局方に準拠した表現に改めるよう照会したところ、これも対応された。

機構は以上の回答について、問題ないものと判断した。

ハ．安定性に関する資料

医療用医薬品の承認申請時の試験成績に基づき、安定性に関する内容が資料概要中にまとめられており、新たな試験は実施されていない。

機構は、医療用の苛酷試験で「40 以上の高温で本剤が液状化するため 35 に設定された」との経緯があったことに関連し、高温多湿な日本の気候条件下での流通において問題が生じないか説明を求めた。申請者は、実際に液状化が認められるのは 付近であるものの、日本の気候を考慮し、添付文書に保管及び取扱い上の注意として具体的な保存温度を「30 以下」と記載し注意喚起を行うと回答した。機構は、日本の気候条件において液状化するような高温下におかれることは一般的に考えにくいこと、室温条件下での長期保存試験で安定であったことも考慮し、回答を了承した。

二．薬理作用に関する資料

本項については、医療用医薬品申請時の試験成績、及び参考資料として薬剤耐性ウイルス出現における他剤との比較に関する資料が添付されているが、新たな試験は実施されていない。

ホ．吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

本項についても、医療用医薬品申請時の試験成績が添付されており、新たな試験は実施されていない。

ヘ．毒性に関する資料

本項についても、医療用医薬品申請時の試験成績が添付されており、新たな試験は実施されていない。

ト．臨床試験に関する資料

本項については、医療用医薬品申請時の試験成績を基に一般用医薬品としての有効性・安全性が検討されており、新たな試験は実施されていない。また、再審査終了時の副作用報告及び再審査終了後の重篤な副作用報告がまとめられている。

医療用医薬品申請時には、耐薬性の検討、皮膚刺激性の検討のほか、帯状疱疹・単純疱疹（陰部疱疹及びカボジー水痘様発疹症）における患者内比較試験、二重盲検比較試験、一般臨床試験の計 11 試験に関する資料が提出されている。本剤の対象疾患を口唇ヘルペスとすることから、単純疱疹に対して実施された一般臨床試験 3 試験のうち患部が口唇部である症例のみを集計した結果が示された。

集計対象症例は、口唇ヘルペスに対する総症例数 72 例であり、全症例が安全性解析対象症例とされた。そのうち本剤の適用外である 6 歳未満の乳幼児 3 例、中止症例、併用薬違反例、開始病日違反例各 1 例を除いた 66 例が有効性解析対象症例とされた。

有効性は、全般改善度及び症状別重症度（紅斑 42 例、水疱 58 例、膿疱 15 例、痂皮 44 例、掻痒感 28 例、疼痛 45 例、びらん・潰瘍 44 例）について評価が行われた。全般改善度について、「著効」及び「有効」の割合はそれぞれ 18.2%（12/66）及び 53.0%（35/66）であり、「有効」以上の有効率は 71.2%（47/66）であった。症状別重症度については平均値の推移が示され、治癒の経過で発現する症状である痂皮及びびらん・潰瘍は投与 3（3±1）日目で一過性の重症度増加が認められたが、投与 7（7±2）日目からは減少に転じた。他の症状においては経日的な重症度の減少が認められ、特に紅斑、水疱、疼痛において顕著な重症度減少が認められた。

一方、医療用申請時の単純疱疹に対する臨床試験成績がまとめられており、陰部疱疹に対するプラセボ対照二重盲検比較試験において「有効」以上の有効率は本剤群 71.6%（68/95）、プラセボ群 54.2%（52/96）であり、本剤群が有意に高かったこと、カボジー水痘様発疹症に対するプラセボ対照患者内比較試験で、「有効」以上の有効率は本剤群 60.0%（15/25）、プラセボ群 20.0%（5/25）であり、本剤群が有意に高かったことが示された。

機構は、異なる試験を単純に比較することは難しいものの、ビダラビンの単純ヘルペスウイルスの増殖抑制作用は既知であり、口唇ヘルペスへの本剤の有効性は担保できると考えた。

また、本剤が我が国で医療用医薬品として長年使用されている事実も考え合わせ、以上より、本剤の本効能効果に対する有効性に特段の問題はないと判断した。

安全性については、解析対象症例 72 例中 1 例に接触皮膚炎様症状の副作用が認められ投与中止となっているが、成分パッチテストで陽性反応は認められていないことから、発疹部位への外用による刺激反応の可能性が大きいと考察している。

また、承認時までの副作用報告において、評価対象症例 512 例中、副作用発現症例は 8 例 8 件（1.56%）が認められた。発現した副作用は全て局所の皮膚・皮膚付属器障害であり、内訳は接触皮膚炎様症状 4 件（軽度 2 件、中等度 2 件）、しみる 2 件（いずれも軽度）、かゆみ 1 件（軽度）、びらん・潰瘍部位の二次感染 1 件（重篤）であった。このうち重篤例については、二次感染ということもあり、ビダラビンに特異的な副作用とは考え難いとされている。なお、全身性の副作用は認められなかった。

再審査終了時の副作用報告によると、使用成績調査で収集された 5,898 例中、副作用発現症例は 19 例 29 件（0.32%）であった。主なものは皮膚・皮膚付属器障害 0.20%（12 例 13 件）、適用部位障害 0.15%（9 例 10 件）等の使用部位に係る副作用であり、重篤な副作用は認められなかった。また、再審査期間中の副作用・感染症自発報告において重篤な副作用が 3 例 5 件認められ、内訳は「接触性皮膚炎」、「紅皮症」、非投与部位の「発疹、掻痒、顔面浮腫」各 1 件でいずれも回復又は軽快している。

再審査終了後の重篤な副作用報告として、因果関係が否定できないと考えられる「スターブンス・ジョンソン症候群」1 例 1 件が報告されている。対応措置については、ビダラ

ピンにおいて初めて報告された例であるため、特段の措置としては実施しないものの、副作用の発現に十分留意し情報収集を行うとされた。その後、現在までに同様の報告はなされていない。

機構は、本剤の適用対象を再発に限定していることから、初発と再発を分けて解析する必要はないか、再発患者のみで再解析した場合においても結果に違いが生じないかについて検討を求めた。申請者は、再発症例のみについて再集計し、「有効」以上の有効率は64.4% (29/45) であり、全症例における有効率71.2%と比較して大きな差は認められないと回答した。また、症状別重症度(平均値)推移については水疱、痂皮、掻痒感、疼痛、びらん・潰瘍では初発と再発に違いは認められず、紅斑、膿疱では、投与開始日に重症度の差が認められたが、重症度の推移の傾向は同様であったと述べている。

機構は、一般用医薬品の使用対象としての重症度を考慮する必要はないか検討を求めた。申請者は、一般薬の対象と考えられる軽度・中等度の症例のみについて再集計を行った結果を提示し、「有効」以上の有効率71.0% (44/62) は全症例における有効率71.2%と同等であり、症状別重症度(平均値)推移はいずれの症状においても全症例と軽症・中等症で違いは認められなかったと回答し、その結果が資料概要に記載された。

機構は、提出資料より軽症・中等症の再発症例における有効率について「有効」以上63.8% (27/43) であることを確認し、本剤の有効性・安全性に特段の問題はないと判断した。

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

申請者は、医療用医薬品の効能・効果である「帯状疱疹、単純疱疹」のうち、一般使用者の自己判断が可能と考えられる口唇ヘルペスを一般用医薬品の対象と考え、その具体的症状を記載した「口唇ヘルペスによる次の諸症状の緩和：唇、唇のまわりにできる痛みを伴う水ほう、発赤、ただれ、かゆみ」として申請した。

機構は、初発の場合には自己判断が困難であることから再発の場合のみを対象とすべきであり、また、具体的な症状の記載は他疾患への誤用が起こる可能性があると考えられることから、既承認の一般用口唇ヘルペス治療薬と同様に、効能・効果は「口唇ヘルペスの再発」とし、さらに、適正使用を喚起するため「過去に医師の診断・治療を受けた方に限る」旨を記載するよう検討を求めた。申請者はそのように設定すると回答し、機構は了承した。

用法・用量について

医療用医薬品の用法・用量「患部に適量を1日1～4回、塗布又は貼布する。」を基に設定されたが、貼布用法は主に患部が広範囲である帯状疱疹に用いられること、本剤の適用部位である口唇部への貼布は患部が狭く困難な上、食事等の行動に支障をきたす可能性も

あることから、貼布用法を削除した「1日1～4回、患部に適量を塗布する。」として申請した。

機構は、本剤は再発初期に近い程効果が期待できる薬剤であることから、その旨の記載を用法・用量に盛り込むよう検討を求めた。申請者は、既承認一般用口唇ヘルペス治療薬と同様に「(ピリピリ、チクチクなどの違和感をおぼえたら、すぐに塗布する)」との文言を追記すると回答した。貼布用法を設定しない点も含め、機構は変更後の用法・用量について妥当であると判断した。

機構は、1日あたりの使用回数に幅があることから、回数の目安について情報提供できないか検討を求めた。申請者は医療用申請時の臨床試験成績を使用回数別に解析した結果を示し、1日使用回数とその有効率に特段の傾向は認められなかったこと、しかし、症状が軽度の場合は1日1～2回、中等度の場合には1日2～3回の使用が多かったことから、薬局・薬店向けにその旨の情報提供を行うと回答し、機構は了承した。

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「アラセナ - A軟膏 3%」の添付文書及び既存の一般用外皮用薬等を参考に設定された。また、医療用の添付文書に記載されている副作用のうち接触皮膚炎様症状、痒痒感については、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、既承認の一般用口唇ヘルペス治療薬の記載事項を参考に、本剤において追記すべき事項がないか検討を求めた。申請者は、既承認品目と同様に、患部が広範囲の場合は重症のため医療機関を受診すべきであり、また乳幼児は初発である可能性が高いことから「患部が広範囲の人」、「6歳未満の乳幼児」を使用禁忌とすると回答した。また、一般家庭において常備薬としての保管が考えられることより、初発と思われる家族が使用しないよう注意を喚起する記載が盛り込まれた。その他、全体的に記載事項が整備され、機構は変更後の使用上の注意案について妥当であると判断した。

機構は、使用上の注意以外にも本剤の適正使用のための具体的な方策を示すよう求めた。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。

包装単位について

申請当初、本剤1本あたりの充てん量について特段の設定はなされていなかった。

しかし、機構は、1回の罹患における使用量を考慮すると、品質保持の観点から充てん量を大きくすべきではなく、過量投与を避けるためにも本剤における適切な充てん量を設定するよう検討を求めた。申請者は、本剤の適用部位を口唇部に限定しており、長期連用や適用部位以外への使用を防止するため、医療用医薬品の最小包装単位である2gと設定すると回答し、機構は回答を了承した。

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] 口唇ヘルペスの再発（過去に医師の診断・治療を受けた方に限る）

[用法・用量] 1日1～4回、患部に適量を塗布する。

（唇やそのまわりにピリピリ、チクチクなどの違和感をおぼえたら、すぐに塗布する）

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。

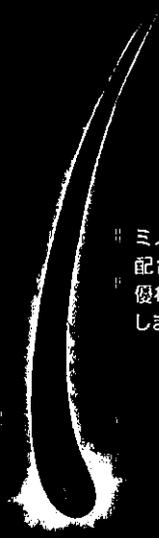
X5

壮年性脱毛症における発毛剤

リアップX5は、有効成分
ミノキシジルを、当社従
来品の5倍量(5%)配
合した男性用の発毛剤
です

キャップを開け、頭皮に
押しあてるだけで、1回
量の1mLを計量できる
容器です。

ミノキシジルを5倍量
配合することにより、
優れた発毛効果を発揮
します



リアップ、リアッププラス

目次

使用上の注意	してはいけないこと	3
使用上の注意	相談すること	4
使用上の注意	その他の注意	6
効能・効果		7
成分・分量		7
用法・用量		8
容器の使用法		9
保管及び取扱い上の注意		11
ご使用にあたって		11
正しい洗髪方法		11
1日2回のヘアケア習慣		12
ヘアケアQ&A		13
お困りのことがあったら		14

リアップX5は、
「壮年性脱毛症における発毛剤」です

髪が成長するには時間がかかります。発毛の効果を実感するまで、少なくとも4ヵ月間、用法・用量を守って正しくお使いください

また、その後は脱毛の進行予防の効果(既に始まってしまった脱毛がそれ以上進行するのを防ぐ効果)を維持するためにも、継続してご使用になることをおすすめいたします

壮年性脱毛症とは、一般的に遺伝性の薄毛又は抜け毛で、ゆっくりと何年もかかって進行し、目立つようになるものです

使用上の注意

⊗してはいけないこと

守らないと現在の症状が悪化したり、副作用が起こる可能性があります。

1 次の人は使用しないでください。

1 本剤又は本剤の成分によりアレルギー症状を起こしたことがある人。

2 女性。

本剤は日本人女性における安全性が確認されていないため、女性の方はミノキシジルを1%配合したリアップシリーズの女性用製品をご使用ください。

3 未成年者(20歳未満)。

国内での使用経験がありません。

4 壮年性脱毛症以外の脱毛症(例えば、円形脱毛症、甲状腺疾患による脱毛等)の人、あるいは原因のわからない脱毛症の人。

本剤は壮年性脱毛症でのみ有効です。

5 脱毛が急激であったり、髪が斑状に抜けている人。

壮年性脱毛症以外の脱毛症である可能性が高い。

2 次の部位には使用しないでください。

1 本剤は頭皮にのみ使用し、内服しないでください。

血圧が下がる等のおそれがあります。

2 きず、湿疹あるいは炎症(発赤)等がある頭皮。

きず等を悪化させることがあります。

3 本剤を使用する場合は、他の育毛剤及び外用剤(軟膏・液剤等)の頭皮への使用はさけてください。また、これらを使用する場合は本剤の使用を中止してください。

これらの薬剤は本剤の吸収に影響を及ぼす可能性があります。

相談すること

1 次の人は使用前に医師又は薬剤師に相談してください。

- 1 今までに薬や化粧品などによりアレルギー症状(例えば、発疹・発赤、かゆみ、かぶれ等)を起こしたことがある人。
- 2 高血圧の人、低血圧の人。
本剤は血圧に影響を及ぼす可能性が考えられます。
- 3 心臓又は腎臓に障害のある人。
本剤は心臓や腎臓に影響を及ぼす可能性が考えられます。
- 4 むくみのある人。
むくみを増強させる可能性が考えられます。
- 5 家族、兄弟姉妹に壮年性脱毛症の人がいない人。
壮年性脱毛症の発症には遺伝的要因が大きいと考えられます。

4 使用開始後6か月以内であっても、脱毛状態の悪化や、次のような脱毛が見られた場合は、使用を中止し、この説明書を持って医師又は薬剤師に相談してください。

頭髮以外の脱毛、斑状の脱毛、急激な脱毛など。
壮年性脱毛症以外の脱毛症であったり、脱毛が他の原因によるものである可能性があります。

その他の注意

- 1 毛髪が成長するには時間がかかります。効果がわかるようになるまで少なくとも4か月間、毎日使用してください。
本剤の有効性は4か月使用後から認められています。
- 2 毛髪が成長する程度には個人差があり、本剤は誰にでも効果があるわけではありません。
- 3 効果を維持するには継続して使用することが必要で、使用を中止すると徐々に元に戻ります。
本剤は壮年性脱毛症の原因を取り除くものではありません。

6 高齢者(65歳以上)。

高齢者では好ましくない症状が発現しやすくなります。

7 次の診断を受けている人。
甲状腺機能障害(甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症)。
甲状腺疾患による脱毛の可能性がります。

2 使用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、直ちに使用を中止し、この説明書を持って医師又は薬剤師に相談してください。

関係部位	症状
皮膚	頭皮の発疹・発赤、かゆみ、かぶれ、 及び使用部位の熱感等
精神神経系	頭痛、気が遠くなる、めまい等
循環器系	胸の痛み、心拍が速くなる等
代謝系	原因のわからない急激な体重増加、 手足のむくみ

3 6か月間使用して、次のいずれにおいても改善が認められない場合は、使用を中止し、この説明書を持って医師又は薬剤師に相談してください。

脱毛状態の程度、生毛・軟毛の発生、硬毛の発生、抜け毛の程度。(太い毛だけでなく細く短い抜け毛の減少も改善の目安となります。)

壮年性脱毛症以外の脱毛症であったり、脱毛が他の原因によるものである可能性があります。

効能・効果

壮年性脱毛症における発毛・育毛及び脱毛(抜け毛)の進行予防。

この医薬品の対象となる壮年性脱毛症
リアソラX5は、以下のようなパターンの脱毛
あるいは育毛に効果があります。

*脱毛範囲がこれら以上の場合には効果が得られない可能性があります。

成分・分量

100mL中

成分	ミズナツソル
分量	5.0g
はたらき	発毛・育毛及び脱毛の進行を予防します。

添加物: 1,3-ブチレングリコール、グリセリルヒドロキシトリエチルリン、エタノール

用法・用量

成人男性(20歳以上)が、1日2回、1回1mLを脱毛している頭皮に塗布してください。

1回1mLのご使用は、脱毛範囲の大小に関係なくお守りください。1mLは塗り広げれば、頭皮全体に十分に行きわたる量として設計してあります。

なお、容器は1mLを計量できるタイプです。

注意

- 1 用法・用量の範囲より多量に使用しても、あるいは頻繁に使用しても効果はあがりません。定められた用法・用量を厳守してください。(決められた以上に多く使用しても、効果の増加はほとんどなく、副作用の発現する可能性が高くなります)
- 2 目に入らないように注意してください。万一、目に入った場合には、すぐに水又はぬるま湯で洗ってください。なお、症状が重い場合には眼科医の診療を受けてください。
- 3 薬液のついた手で、目などの粘膜にふれると刺激があるので、手についた薬液はよく洗い落としてください。
- 4 アルコールなどに溶けるおそれのあるもの(メガネわく、化学繊維等)にはつかないようにしてください。
- 5 整髪料及びヘアセットスプレーは、本剤を使用した後に使用してください。
- 6 染毛剤(ヘアカラー、毛染め、白髪染め等)を使用する場合には、完全に染毛を終えた後に本剤を使用してください。

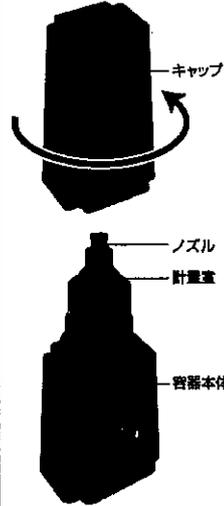
8

容器の使用方式

1回量の1mLを計量できるタイプの容器です。

1 準備

容器本体をたてにして、キャップをゆっくりとまわしてはずします。



注意) 容器本体を横や逆さの状態にしてキャップをはずさないでください。

2 確認

容器を逆さにすると薬液が計量室(ドーム部分)に入ります。

3 計量

容器を逆さにしたまま傾けずに、ゆっくりと頭皮にノズル先端部を押しあてて、ノズルが止まるまでしっかり押し込んでください。(ノズルが押し込まれることにより、1回量の1mLが計量されます。)

注意) 頭皮に対して垂直に押しあてないと、毛髪がノズルにはさまることがあります。

4 塗布

ノズル先端部を頭皮に押しあてては難しながら、薬液が計量室から完全になくなるまで毛髪の薄い部分全体に塗布してください。

注意) 強く押しつけたり引っかかりたりすると、頭皮が傷つくおそれがありますのでおやめください。

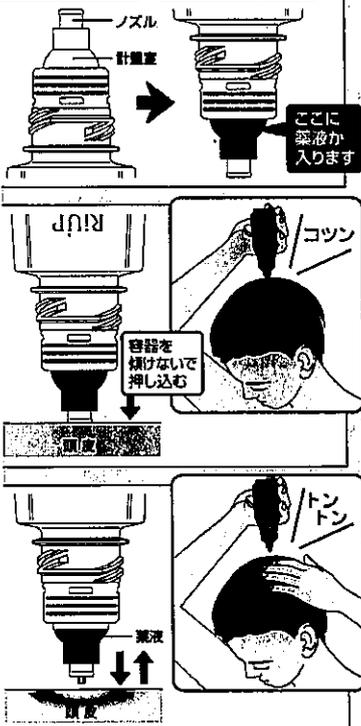
9

誤飲防止のため容器本体と計量室、ノズルがはすれなくなっています

正確に計量するために、1 準備 3 計量 においては容器を傾けないでご使用ください。

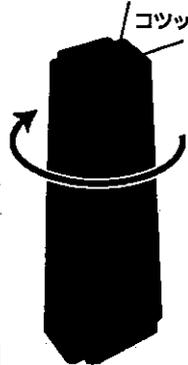
薬液が入る前

薬液が入った後



5 終了

ノズルから薬液がでなくなったら、キャップを容器の面と一致するまで、ゆっくりとまわして、しめてください。(最後までしっかりしめることで、次回の準備ができます。)



ノズル周辺に白い結晶があらわれることがありますので、その場合はふきとってからご使用ください。

10

保管及び取扱い上の注意

- 1 使用後、キャップをして、直射日光や高温、寒冷の場所を避け、涼しい所に保管してください。
- 2 小児の手のとどかない所に保管してください。
- 3 誤用を避け、品質を保持するため、他の容器に入れかえないでください。
- 4 火気に近づけないでください。
- 5 使用期限を過ぎた製品は使用しないでください。

ご使用にあたって

お使いになる方の髪質やか所への集中塗布などにより、ごわつき感が出たり、くし通りが悪くなったり、部分的に白くなる(成分の結晶化)ことがあります。毎日洗髪を行い、頭皮を清潔にして、用法・用量を守ってお使いください。

正しい洗髪方法

- 1 めるま湯でざっと髪と頭皮の汚れを洗い流します。
- 2 洗髪時の髪への摩擦を少なくするため、シャンプーは直接髪につけず、手のひらでよく泡だててお使いください。
- 3 爪を立てずに、指の腹で頭皮をマッサージするように洗います。
- 4 シャンプーをよく洗い流します。すすぎ残りはふけ、かゆみの原因になります。

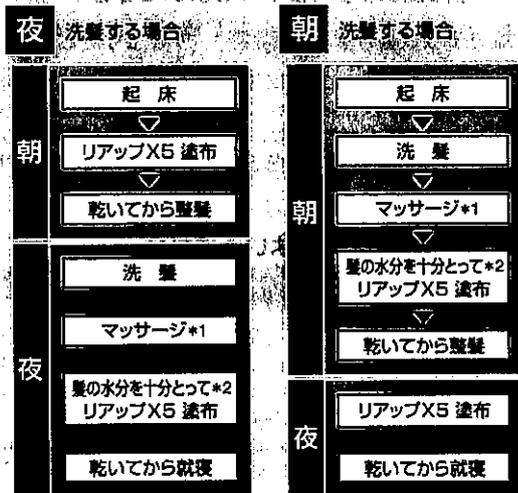
11

1日2回のヘアケア習慣

リアップX5は1日2回、1回1mLを
脱毛している頭皮に塗布します。

◎ご使用になる時間について
1日2回のタイミングは、ライフスタイルに応じて様々ですが、時間
間隔をあけて、例えば朝夕にお使いいただくのが効果的です。
また、できるだけ頭皮が清潔な状態で使用になることをおすすめ
します。ご自身のライフスタイルに合わせた習慣をお作りください。

例) 洗髪のタイミングに合わせて…



*1：マッサージはリアップX5塗布前に行ってください。
*2：リアップX5は十分髪が乾いてからお使いください。

12

ヘアケアQ&A

Q. 壮年性脱毛症とはどのような脱毛症ですか？

A. 一般的に遺伝性の脱毛又は抜け毛で、ゆっくりと何年もかけて進
行します。普通、頭髪は2～7年程度をかけて大きくしっかりと成長し
ますが、壮年性脱毛症の方ではその成長期間が短くなるため、早く短い毛
になってしまいます。早い人では20代から発症することもあります。

Q. 1日2回より多く使ってもよいですか？

A. 1日2回より多く使ったり、1回の量を多く使っても効果はあがりま
せん。回数を増やしたり、多く塗ったりしても、髪の成長が速くなる
ことはほとんどなく、かえって副作用の頻度を上昇させるおそれ
があります。また使用を忘れたからといって、次回に倍量使うことも
おやめください。

Q. 毎日洗髪した方がよいですか？

A. 頭皮は髪の土台です。頭皮を不潔にしていると毛根に脂がたまり、髪
の生育や発毛・育毛剤の吸収を妨げたりします。「洗髪すると髪が抜
けるから…」と洗髪を控える方がいますが、正しい洗髪方法を行えば、1日
1回の洗髪が髪のためにはおすすです。洗髪で抜ける髪は一旦成長が
終わった髪で、少し引当った髪でも抜ける状態になっています。

13

Q. マッサージはした方がよいですか？

A. リアップX5を塗布前に行うことをおすすめします。

マッサージは頭皮の血行を良くするために大切です。頭皮の血行
が良くなると、血液中の髪を作るのに必要な栄養が頭皮に行きわ
たりします。リアップX5塗布前の習慣として続けられることをおす
すすめします。

Q. 整髪料は使ってもよいですか？

A. リアップX5が乾いてから使うのがよいです。

日常のヘアケア習慣を変える必要はありませんが、リアップX5の
吸収を妨げないために、リアップX5の塗布後、乾いてから整髪料
をお使いください。

お困りのことがあったら

この製品についてのお問い合わせは、お買い求めのお店又は
下記にお問い合せをお願いします。

〒119-8636 東京都荒川区西日暮里2-4-15
大正製薬株式会社 お客様センター
TEL 03-3935-1800
受付時間 9:30～21:00(土日・祭日を除く)

◆本製品の詳しい情報やヘアケアに関するお役立ち情報は
「リアップポータルページ」へ

http://www.taisho.co.jp/riup/

©2011

14

審議結果報告書

平成 20 年 9 月 2 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] リアアップ5、リアアップX5

[一 般 名] ミノキシジル

[申 請 者] 大正製薬株式会社

[申請年月日] 平成 19 年 3 月 6 日

[審 議 結 果]

平成 20 年 8 月 28 日に開催された一般用医薬品部会において、下記の承認条件を付した上で本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は、新用量医薬品に該当することから再審査期間は4年とし、毒薬及び劇薬からは除外するとされた。

審査報告書

平成 20 年 8 月 7 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]	リアップ5、リアップX5
[一般名]	ミノキシジル
[申請者]	大正製薬株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 3 月 6 日
[申請区分]	一般用医薬品 区分 (3) 新用量医薬品
[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 20 年 8 月 7 日作成

[販売名] リアップ5、リアップX5
[一般名] ミノキシジル
[申請者] 大正製薬株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 3 月 6 日
[成分・分量] 100mL 中ミノキシジル 5.0g を含有する。

[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、一般用医薬品部会において審議されることが適当であると判断した。

なお、本申請は新用量医薬品に該当することから、再審査期間は 4 年とすることが適当であると判断する。

[効能・効果] 壮年性脱毛症における発毛、育毛及び脱毛（抜け毛）の進行予防。
[用法・用量] 成人男性（20 歳以上）が、1 日 2 回、1 回 1mL を脱毛している頭皮に塗布する。

審査報告

平成 20 年 8 月 7 日

1. 品目の概要

〔販売名〕	リアップ5、リアップX5
〔申請者〕	大正製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 19 年 3 月 6 日
〔成分・分量〕	100mL 中 ミノキシジル 5.0g
〔申請時の効能・効果〕	壮年性脱毛症における発毛、硬毛（太い毛）への成長、育毛及び脱毛（抜け毛）の進行予防。
〔申請時の用法・用量〕	成人男性（20 歳以上）が、1 日 2 回、1 回 1mL を脱毛している頭皮に塗布する。

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

本品は、男性の壮年性脱毛症を対象とし平成 11 年に新有効成分含有一般用医薬品（以下、ダイレクト OTC）として承認された「リアップ」（ミノキシジル 1%）の有効成分を 5% に増量した製剤である。

ミノキシジル外用剤は、米国において 2% 製剤が医療用医薬品として昭和 63 年 8 月に男性用で承認され、平成 3 年 8 月には女性用が承認された。更に、平成 8 年 2 月に男性用、女性用の一般用医薬品として承認された。現在、医療用及び一般用医薬品を合わせて世界 94 カ国で承認され、一般用医薬品としては、世界 47 カ国で承認されている。その後、5% 製剤の開発が進められ、現在、医療用及び一般用医薬品を併せて世界 48 カ国で承認され、一般用医薬品としては、米国、イギリスをはじめ世界 22 カ国で承認されている。

本邦では、大正製薬株式会社がミノキシジル含有毛髪用薬の開発を行い、国内での臨床試験に基づきミノキシジルの至適濃度を 1% として、平成 4 年に男性用として販売名「リアップ」の承認申請を行い、平成 11 年 2 月にダイレクト OTC として承認された。

その後、6 年の再審査期間を経て、平成 18 年 6 月 30 日付で再審査結果が通知され、有効性及び安全性に問題はないと判定された（厚生労働省発薬食第 0630001 号）。また、平成 17 年には女性の壮年性脱毛症を対象とした「リアップレディ」が承認され、現在 4 年の再審査期間中である。

本邦におけるミノキシジル高濃度製剤の開発の経緯は以下のとおりである。

開発当初は安全性を考慮してミノキシジル濃度をA*%とし、また、リアップで使用されている基剤成分であるプロピレングリコール（以下、PG）を、より刺激性が弱いとされる1,3-ブチレングリコール（以下、BG）に変更した製剤（以下、A*%BG製剤）が検討された。A*%BG製剤の臨床試験に際し、機構の前身である医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構の治験相談を受けたところ、「今回開発予定の製剤はA*%であるが、5%製剤の開発を行わなければ本邦において個人が輸入代行業者より購入している現状の是正には至らないのではないか」との旨の助言があった。そこで申請者は、A*%BG製剤の臨床試験結果及び併行して実施した5%製剤の単回及び反復投与試験結果に基づき安全性を検討した結果、問題はないと判断し5%製剤を開発することに変更した。

また、前述の治験相談で「局所適用製剤に用いる基剤の皮膚刺激性を検討した文献において、PG、BGに比べて[]の刺激性が低いことから、[]の方がメリットは高いのではないか」との旨の助言を受けたことから、5% []製剤による長期投与試験を実施したものの、十分な有効性が得られなかった。この原因として、[]による影響が示唆されたため、基剤をBGにした本品（5%BG製剤）の申請に至ったものである。

機構は、今回申請の本品（5%BG製剤）とリアップ（1%PG製剤）との比較におけるリスクとベネフィットのバランスについて十分に考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。リスクについては、本品投与時のヒト血清中ミノキシジル濃度はリアップと比べ増加するものの、心血管系へ影響を及ぼす濃度と比較して低かったこと（詳細はへ項に記載）、また、国内における臨床試験の結果、どちらの製剤においても、自他覚的随伴症状、理学検査（血圧、脈拍、12誘導心電図含む）に関し、心血管系の副作用は認められなかったことから、循環器系の副作用の発現リスクはリアップと差がないものとする。一方、皮膚症状発現のリスクについては、その種類、程度に違いは認められなかったものの、発現頻度（本品：8.0%、リアップ：2.7%）が増加している点が懸念される。ベネフィットについては、本品は国内臨床試験における毛髪数の変化、第三者による他覚的評価、使用者自身による評価においてリアップに比べ有意に高い有効性を示した点、それにより、OTC発毛剤に対し高い効果を求める一般生活者のニーズを満足させ、生活の質の向上が期待できる点、薬剤選択の幅が広がる点が挙げられる。更に、本品の上市は、国内で承認されていない海外の高濃度製剤（2%又は5%製剤）が、本来一般用医薬品として必要な情報提供や安全対策がなされないまま個人輸入等により使用されているという現状の是正にもつながると考えられる。以上のことから、前述のリスクを考慮してもベネフィットが上回るものと判断した。

機構は、リアップの再審査報告の総合評価に「循環器系の副作用は最も注意すべき事項であり、引き続き、薬剤師による副作用情報の提供の徹底など現在の安全対策を継続実施

することが適当」と記載があることから、本品の循環器系の副作用には更なる注意を払う必要があるが、海外での使用実績等も考慮し、リスクについて十分な情報提供を行うなど今以上の安全対策を講じ得れば、一般薬として問題なく使用することは可能と判断した。

機構は、本品が上市された場合、ミノキシジルが5%と1%の両方の製剤が併存することとなるが、その必要性と両者の使い分けについての説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。併存の必要性について、使用者アンケート結果から、リアップ(1%PG製剤)を使用したものの満足できる結果が得られなかった使用者が本品(5%BG製剤)に移行し、逆にリアップで十分な効果が得られた使用者はそのまま継続使用するものと推察されること、安全性の面においてリアップの方がよりリスクの低い製剤であることから、両者が併存する意義はあると考える。両者の使い分けについては、より多くの判断材料を販売店及び使用希望者に提供するため、添付文書とは別に作成する情報提供資料(販売店用解説書及びお客様用解説書)に、臨床試験結果に基づく安全性及び有効性に関する情報を記載し、薬剤師のアドバイスを参考に使用者自身が両製剤の特性を十分に理解した上で製品を使い分けられるようにする。更に、両製剤のリスクとベネフィットについても販売店用及びお客様用解説書の表紙に明記する。

機構は、この回答に対し、本品はリアップと比較して循環器系に対する安全域が狭くなる可能性があることから、販売にあたって、できる限り最初はリアップを使用し、安全性に問題がないことの確認後、必要に応じて本品を使用することを勧奨できないか検討を求めた。

申請者は、必要な情報提供を行った上で、製品の最終選択は使用者の判断に任せるべきと考えるが、安全性を最優先に確保するため、リアップの使用経験の有無及び使用時に安全性上の問題がなかったことを確認した上で本品の使用を勧奨する旨を販売店用解説書に記載すると回答した。

機構は、回答を了承した。

なお、販売名について既承認品目との有効成分量の相違が明確に判別できる名称にできないか照会したところ、申請者はミノキシジル5%であることを容易に識別できる名称に変更すると回答し、機構は了承した。()→リアップ5)

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

①規格及び試験方法

本品3ロットにつき各3回の試験を実施し、規格及び試験方法が設定された。

②製剤設計及び容器

本申請にあたって、既承認のリアップから製剤設計が変更された。多価アルコール、エタノール及び を溶剤として配合したローション剤という点はリアップと同様であるが、多価アルコールとしてリアップで配合しているPGを、皮膚刺激性が比較的低いとの報告があるBGに変更し、更に 剤としてリン酸、製剤の を目的としてジブチル

ヒドロキシトルエン（ 剤）が追加された。処方設計は、ミノキシジルの 試験、 を用いた 試験及び製剤の 試験に基づき決定された。

本品の容器は、適正使用を図る目的で、リアップと同様にロック機構及び計量機構付きの容器が採用され、計量性試験結果が提出されている。

機構は、規格及び試験方法に関して問題はないと判断した。

ハ. 安定性に関する資料

本申請に際し、市販予定の包装形態（プラスチック瓶：60mL入り）3ロットを用いた加速試験が行われた。その結果、 について、保存 カ月時に規格の範囲内の が認められた（ → ）が、その他の項目において特に変化は認められなかったことから、流通過程において品質を保証し得ると考察されている。

機構は、安定性に関し特段の問題はないと判断した。

ニ. 薬理作用に関する資料

効力を裏付ける試験として、本品（5%BG 製剤）とリアップ（1%PG 製剤）とのマウス発毛作用の比較試験が行われた。1%PG 製剤、A*%BG 製剤、5%BG 製剤及びそれぞれの基剤のみからなる対照製剤を、投与開始 3 日前に剃毛した C3H 系マウスの背部皮膚に 41 日間、1 日 1 回塗布し、その発毛作用を剃毛部の 60%以上に毛の伸長が認められる（スコア 5）までに要した日数を指標として検討した。その結果、1%PG 群、A*%BG 群、5%BG 群のいずれも対照群と比べて有意に日数が短縮し、A*%BG 群及び 5%BG 群は、1%PG 群と比較して有意な日数の短縮が認められた。以上のことから 5%BG 群は、1%PG 群と比較して発毛作用が早期に発現すると考察されている。

機構は、提出された結果に問題はないと判断した。

ホ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

本項については、ラット及びヒトによる体内動態試験が行われている。それぞれの試験の概要は以下のとおりである。

ラット体内動態試験は、本品の基剤である BG 及びリアップの基剤である PG に、それぞれ ¹⁴C 標識したミノキシジルを 1、A*及び 5%配合した製剤（以下、それぞれ BG 製剤、PG 製剤とする）をラットに単回塗布した後の血液中放射能濃度及び尿糞中放射能排泄率が測定された。その結果、BG 製剤の血液中放射能濃度は同用量の PG 製剤に比べ、低い濃度で推移した。また、BG 製剤の尿糞中放射能排泄率は PG 製剤に対してやや低い値を示した。以上より、ラットにおける本品の皮膚からの吸収は同用量の PG 製剤に比べ若干低いか同程度と推定された。

ヒト体内動態試験は、健康な壮年性脱毛症の成人男性 10 例の頭皮 200cm²に本品（5%BG 製剤）1mL を単回塗布した際のミノキシジル及びその代謝物であるミノキシジルグルコナ

イド（以下、M-1）の血清中濃度及び尿中排泄率が測定された。その結果、血清中ミノキシジルは t_{max} 4.1 時間で C_{max} 0.51ng/mL に達し、 AUC_{0-t} は 9.55ng·hr/mL であった。また M-1 の血清中濃度推移もミノキシジルと同程度であった。塗布後 120 時間までのミノキシジル及び M-1 の尿中排泄率は塗布用量の 0.43%、0.48% であり、この約 60% は塗布後 24 時間までに排泄された。また、尿中排泄速度から求めたミノキシジルと M-1 の体内からの $t_{1/2}$ はそれぞれ 16.48 時間、16.82 時間であった。

本試験から得られた C_{max} 値は、リアップ（1%PG 製剤）におけるミノキシジル及び M-1 の C_{max} （それぞれ 0.39、0.15ng/mL）の 1.3 倍及び 3.9 倍であった。一方、 $t_{1/2}$ はリアップにおける値（それぞれ 17.06、23.47 時間）と同程度であり、排泄量についても同様であったことから、ミノキシジル濃度の上昇による代謝の変動はないと考察している。また、尿中排泄率から推定した経皮吸収率は 1.4%（0.5～3.4%）と算出され、リアップの 0.82%（0.23～2.13%）や海外での 5%PG 製剤での結果 1.8%（0.9～3.1%）と同程度と推定された。

機構は、本品（5%BG 製剤）を反復塗布した場合の血中薬物濃度推移について説明を求めた。

申請者は、壮年性脱毛症患者 50 名による長期投与試験時の血清中濃度のモニタリングを行った結果、4 週から 52 週までの各評価時期の平均値は 0.429～0.660ng/mL と大きな変動は認められなかった。これらの平均値は単回投与試験の際の平均血清中濃度 0.249ng/mL の 1.7～2.7 倍であり、単回塗布後の $t_{1/2}$ 16.48 時間から算出した蓄積率 2.5 と同程度であったことから、反復塗布時の血清中濃度は単回塗布時の累積によって説明できるものと考えたと回答した。

機構は、回答を了承した。

へ. 毒性に関する資料

本項については、モルモットを用いた皮膚感作性試験、ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験及び累積刺激性試験、ウサギを用いた眼刺激性試験が実施されている。各試験の概要は以下のとおりである。

モルモットを用いた皮膚感作性試験の結果、本品（5%BG 製剤）は陰性であった。

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験は、本品、A*%BG 製剤、それぞれのプラセボ製剤、対照薬剤として [REDACTED]（有効成分：カルプロニウム塩化物水和物 1%ほか生薬等緩やかな成分の配合剤）及び別の対照として生理食塩液をウサギ（ニュージーランドホワイト種、雄、6 匹/群）背部の健常皮膚及び損傷皮膚に 24 時間閉塞塗布し、塗布 24, 48, 72 時間後に Draize の基準に従って皮膚反応を観察した結果、いずれの試験物質においても皮膚反応は認められなかった。

ウサギを用いた皮膚累積刺激性試験は、本品、A*%BG 製剤、それぞれのプラセボ製剤、対照薬剤（カルプロニウム塩化物水和物 1%ほか生薬等緩やかな成分の配合剤*）、及び生理食塩液をウサギ（ニュージーランドホワイト種、雄、6 匹/群）背部の健常皮膚及び損傷皮膚に 28 日間連続塗

*：承認情報提供時に置き換えた

布し、Draize の基準に従って毎日皮膚反応を観察した。その結果、健常及び損傷皮膚にて、本品では投与 14 日よりごく軽度から明らかな紅斑が、投与 28 日に 6 匹中 1 匹にごく軽度の浮腫が観察された。A*%BG 製剤では投与 24 日よりごく軽度の紅斑が、対照薬剤では健常皮膚でごく軽度から明らかな紅斑、損傷皮膚でごく軽度の紅斑が投与 2 日より最終観察日まで継続して観察され、病理組織学的には表皮の肥厚及び真皮への細胞浸潤が認められた。なお、プラセボ製剤の塗布による皮膚反応は観察されなかった。Draize の基準による平均評点の 28 日間合計は、本品の健常群で 11.4、損傷群で 11.9、A*%BG 製剤の健常群、損傷群ともに 3.0、対照薬剤の健常群で 22.2、損傷群で 22.0 であった。本品は軽度の皮膚刺激性を示したが、いずれも健常と損傷皮膚間に差はなく、連続投与に伴う明らかな刺激性の亢進も認められなかった。

ウサギを用いた眼刺激性試験は、本品、A*%BG 製剤及びそれぞれのプラセボ製剤の 0.1mL をウサギ（ニュージーランドホワイト種、雄、9 匹/群）に点眼し、Draize の基準に従って、投与 1、24、48、72、96 時間後、以後、投与 8 日後まで毎日観察した。その結果、全ての試験物質に結膜の発赤、浮腫又は眼脂分泌が、A*%BG のプラセボ製剤を除く全ての試験物質に角膜の混濁、虹彩の異常が観察され、いずれも軽度の刺激性ありと評価された。投与 30 秒後に行った洗眼では、いずれの試験物質においても、刺激の軽減は認められなかった。なお、全ての変化は投与 8 日後までに回復した。

この眼刺激性試験において投与 30 秒後に洗眼を行った結果、刺激の軽減が認められなかったことから、洗眼条件の検討のための眼刺激性試験が行われた。ウサギ（ニュージーランドホワイト種、雄、9 匹/群）に本品、A*%BG 製剤、それぞれのプラセボ製剤、及び 70%エタノール溶液の 0.1mL を点眼し、投与 10 秒後及び投与 30 秒後に洗眼し、洗眼による刺激の軽減効果を検討した。眼の観察は Draize の基準に従って、投与 1、24、48、72 時間後、以後、投与 9 日後まで毎日行った。その結果、全ての試験物質は結膜の発赤、浮腫又は眼脂分泌、角膜の混濁、虹彩の異常を示し、中等度の刺激性と判定された。本品、A*%BG 製剤、及びこれらの基剤には全てエタノールが含まれることから、刺激性の原因はエタノールによるものと考えられた。投与 10 秒後及び投与 30 秒後に洗眼を行った結果、いずれの条件でも中等度の刺激性と評価されたが、投与 10 秒後の洗眼では投与初期に平均評点の低下を示した。なお、全ての変化は投与 8 日後までに回復した。

更に、眼刺激性について追加試験が行われた。ウサギ（ニュージーランドホワイト種、雄、18 匹/群）に本品、A*%BG 製剤及びそれぞれのプラセボ製剤の 0.1mL を点眼し、Draize の基準に従って、投与 1、24、48、72 時間後、以後、投与 10 日後まで毎日観察した。本試験では投与 10 秒後及び 30 秒後に洗眼を行った。その結果、全ての試験物質は結膜の発赤、浮腫又は眼脂分泌、角膜の混濁、虹彩の異常を示し、中等度の刺激性と判定された。投与 10 秒後及び 30 秒後に洗眼を行った結果、いずれの条件でも中等度の刺激性と判定されたが、本品及び A*%BG 製剤では投与 10 秒後の洗眼において、投与初期に平均評点の低下を示した。なお、全ての変化は投与 9 日後までに回復した。

これらの眼刺激性試験から、本品が誤って目に入った場合にも速やかに洗眼することで刺激の軽減には有効であり、非洗眼の場合にも刺激症状は回復することから、誤って目に入っても重篤な事態は避けられる、と考察されている。

機構は、リアップ（1%PG 製剤）との比較における刺激性の差異の有無について説明を求めた。

申請者は皮膚刺激性について、処方検討段階における比較データでは皮膚反応の最高平均評点（Draize の評価による）は本品で0.8、リアップで1.3であったが、その違いは発現頻度の差によるものであり、発現した皮膚反応はいずれも軽度な変化であった。また眼刺激性については、今回の試験結果は非洗眼、洗眼条件のいずれもリアップ申請時の最大平均刺激評点を上回らず、認められた所見にも違いはなく、消失時期も同様であったことから、本品の眼刺激性はリアップと同質同程度であり、かつ回復性を認める変化であるため安全性上の問題はないと考える、と回答した。

機構は、回答を了承した。

機構は、本品の血中薬物濃度と全身毒性の関係について動物試験データに基づき説明するよう求めた。

申請者は、過去に実施された毒性試験結果から心臓に対する作用が最も重要と考え、血清中ミノキシジル濃度との関係について以下のとおり説明した。ラット経皮反復投与毒性試験にて心臓重量の増加が認められた1.5mg/kg 投与時の最小の平均C_{max}値は9.70ng/mL、同様にサル経皮反復投与毒性試験では100mg/kg 投与時で7.8ng/mLであった。これら試験における血清中ミノキシジル濃度をヒト長期投与試験にて得られた最高平均血中濃度0.660ng/mLと比較すると、ラットで約14.7倍、サルで約11.8倍の乖離があることが示された。また、イヌによる静脈内持続注入試験で心臓への病理組織変化が認められなかったとされる0.14mg/kg 投与時の血清中ミノキシジル濃度は7.3ng/mLと報告されており、約11倍の乖離が認められた。これら動物試験で得られた血清中ミノキシジル濃度とヒト長期投与試験における個別最大値3.30ng/mLと比較した場合、ラットで約2.9倍、サルで約2.4倍、イヌで約2.2倍の乖離があった。更にラットに1.5mg/kgを3カ月間経皮投与した際に得られた最小のAUC値41.41ng・hr/mLとヒト薬物動態試験でのAUC値9.55ng・hr/mLを比較すると約4.3倍の乖離が見られた。なお、ヒトにおける個別最大値3.30ng/mLを示した被験者において心臓に関わる各種検査で異常は認められなかった。以上より、本品は定められた用法・用量による使用下において安全性に問題はないと考察された。

機構は、回答を了承した。

ト. 臨床試験に関する資料

今回の申請に際し、評価資料として本品（5%B_G 製剤）を用いた二重盲検比較試験、長期投与試験、薬物動態試験の結果が提出されている。

また、開発段階において実施されたA*B_G 製剤二重盲検比較試験、ミノキシジル5%を

配合し、 を基剤とした製剤による単回投与試験、反復投与試験、長期投与試験、及び海外における臨床試験の結果が参考資料として提出されている。

主な臨床試験の概要は次のとおりである。

1) 二重盲検比較試験

20歳以上の男性の壮年性脱毛症患者 300 例を対象に、リアップ (1%PG 製剤) を対照製剤として実施された。脱毛の程度は、リアップ申請時と同様「緒方知三郎の分類」に基づき設定された。5%BG 群と 1%PG 群は外観上識別不能とされ、用法・用量、投与期間は、リアップと同様に 1 回 1mL を 1 日 2 回、脱毛している頭皮に 24 週間塗布とされた。

評価項目は、毛髪数計測 (1.00cm² あたり)、医師の評価、被験者の印象 (発毛に対する効果、抜け毛に対する効果) とされた。毛髪数計測は、症例毎にスクリーニング検査時に選定した毛髪数評価部位と一致する範囲の画像について、毛髪数 (非軟毛 (40µm 以上) 数、軟毛 (40µm 未満) 数、非硬毛 (60µm 未満) 数、硬毛 (60µm 以上) 数) が計測された。総毛髪数は、計測した非軟毛数及び軟毛数の合計として算出された。なお、毛髪数計測の方法は、女性用「リアップレディ」申請時に実施された方法と同様である。

有効性及び安全性についての主な解析対象集団として FAS (Full Analysis Set) が選択され、評価対象症例は、有効性及び安全性ともに登録された 300 例 (5%BG 群 : 150 例、1%PG 群 : 150 例) の全例が採用された。有効性における評価項目毎の症例の内訳は、毛髪数 295 例 (5%BG 群 : 148 例、1%PG 群 : 147 例) のほか、医師の評価、被験者の印象 (発毛、抜け毛) はそれぞれ 300 例全例が採用された。

有効性の評価における主要変数は非軟毛数の変化 (治験開始時と各評価時期及び評価終了時の差) とされ、主評価時期は 16 週後とされた。また、副次変数として毛髪数 (軟毛数、硬毛数、非硬毛数、総毛髪数) の変化、医師の評価、被験者の印象 (発毛に対する効果、抜け毛に対する効果) が評価された。更に、有害事象 (自他覚症状、臨床検査値の異常変動) について、程度、治験薬との因果関係等が評価された。

患者背景について、FAS において群間に偏りが認められた「ミノキシジル製剤の使用歴」について分散分析により調整した解析が行われたが、本背景項目の偏りによる影響は認められなかった。

有効性について、主要変数である非軟毛数の変化は、主評価時期である 16 週後において、5%BG 群 26.4 本、1%PG 群 21.2 本であった。群間の差は 5.2 本であり、両群間に有意差が認められた (P=0.020)。また、他の評価時期における群間比較では、12 週後以降の各評価時期及び評価終了時において両群間に有意差が認められた。

副次変数について、軟毛数及び非硬毛数の変化は、16 週後において両群間に有意差は認められなかった。

総毛髪数の変化は、16 週後において 5%BG 群 22.3 本、1%PG 群 17.2 本であり、両群間に有意差が認められた (P=0.009)。他の評価時期における群間比較は、8 週後以降の各評

価時期及び評価終了時において有意差が認められた。

硬毛数の変化は、16週後において5%BG群 16.1本、1%PG群 12.2本であり、両群間に有意差が認められた ($P=0.026$)。他の評価時期における群間比較は、8週後以降の各評価時期及び評価終了時において有意差が認められた。

医師の評価について、主評価指標である「軽度改善」以上の率は、16週後において5%BG群 81.1%、1%PG群 77.4%であり、両群間に有意差は認められず、他の評価時期においても同様であった。副評価指標である「中等度改善」以上の率は、16週後において5%BG群 30.8%、1%PG群 17.1%であり、両群間に有意差が認められた ($P=0.007$)。他の評価時期における群間比較では、12週後以降の各評価時期及び評価終了時において有意差が認められた。

被験者の印象について、発毛に対する効果の主評価指標である「少し良くなった」以上の率は16週後において5%BG群 67.1%、1%PG群 61.6%であり、両群間に有意差は認められなかったが、8週後、20週後及び評価終了時において有意差が認められた。副評価指標である「良くなった」以上の率は、16週後において5%BG群 23.8%、1%PG群 15.8%であり、両群間に有意差は認められなかったが、4週後、20週後及び評価終了時において有意差が認められた。抜け毛に対する効果については、主評価指標である「少し良くなった」以上の率は16週後において5%BG群 72.9%、1%PG群 71.6%であり、両群間に有意差は認められず、他の評価時期についても同様であった。副評価指標である「良くなった」以上の率は、16週後において5%BG群 16.7%、1%PG群 14.9%であり、両群間に有意差は認められず、他の評価時期についても同様であった。

安全性について、副作用発現率は、5%BG群 8.7% (13/150)、1%PG群 5.3% (8/150)、有害事象発現率は5%BG群 44.0% (66/150)、1%PG群 42.7% (64/150) であり、両発現率ともに両群間に有意差は認められなかった。

副作用のうち主な自他覚的随伴症状は頭部の皮膚症状であり、5%BG群で12例(8.0%)、1%PG群で4例(2.7%)に認められたが、いずれも軽度又は中等度であり、1%製剤における既知の皮膚症状と比べて種類、程度に違いはなかった。その他の副作用として、臨床検査値の異常変動が5%BG群2例(1.3%)、1%PG群3例(2.0%)に認められたが、全て軽度であった。なお、理学検査及び12誘導心電図並びに循環器系の副作用は両群ともに認められなかった。

重篤な有害事象が5%BG群で1例(薬剤性アナフィラキシー疑い)、1%PG群で2例(骨折、心筋梗塞)に認められた。これらは、全て治療のための入院により重篤と判断された症例であったが、薬剤性アナフィラキシー疑いの症例は、本事象発現当日に服用したオメプラゾールが原因であり、治験薬との因果関係はなしと判定されたものである。心筋梗塞の症例については、医師のコメントに「因果関係を否定する確実な根拠はないが、薬剤情報によるとミノキシジルには血液凝固作用がなく、本被験者が1日1.5~2箱の喫煙習慣があることから、広く報告されている喫煙と心筋梗塞との因果関係を考慮してもこれを上回

るリスクがミノキシジルに潜んでいる可能性が小さいことは明らかであるため、因果関係はなしと判断した。なお、2月23日より筋筋膜性腰痛症を発症され、2月24日より休職されたと同時に睡眠障害も発症という高ストレス状態下での心筋梗塞発症であることも付記しておく」と記載されたものである。

2) 長期投与試験

20歳以上の男性の壮年性脱毛症患者50例を対象に、長期投与時の安全性を確認することを主目的として、本品(5%BG製剤)につき1回1mLを1日2回、52週間投与により実施された。

安全性は50例全てについて評価された。有害事象発現率は70.0%(35/50)であり、治験薬との関連が否定できない副作用発現率は8.0%(4/50)であった。副作用のうち自他覚的随伴症状は全て皮膚症状であり3例(6.0%)に認められたが、いずれも軽度又は中等度であった。その他の副作用は臨床検査値の軽度な異常変動の1例(2.0%)であった。発現時期について特定の傾向はなく、投与期間が長くなることによる副作用の増加も認められなかった。また、理学検査及び12誘導心電図並びに循環器系の副作用は認められなかった。重篤な有害事象として、1例に交通事故による脳挫傷及び左側頭骨骨折が認められたが、いずれも治療のための入院により重篤と判断されたものであり、ともに因果関係は「関連なし」と判定された。

3) 薬物動態試験

20歳以上の男性の壮年性脱毛症患者10例の頭皮200cm²に本品(5%BG製剤)1mLを単回塗布した際の薬物動態の検討を目的として実施された。各種パラメータはホ項に記載したとおりである。有害事象は2例2件に認められ、うち1例1件(軽度の頭痛)が副作用と判定された。また、臨床検査値、血圧・脈拍及び12誘導心電図に異常変動は認められず、循環器系に対しての影響は認められなかった。

なお、参考資料として海外での比較臨床試験及び長期安全性試験結果が提出されている。

2%及び5%製剤の比較臨床試験において、副作用の発現率は2%製剤4.4%(7/158)、5%製剤9.6%(15/157)であり、5%製剤で皮膚症状及び頭痛等が多く見られた。循環器系の副作用は2%製剤で1例(心電図異常)認められたが、5%製剤では認められなかった。また、長期安全性試験(最大6年間、5%製剤は最大3年間)において、薬剤濃度によるmedical event(有害事象)の発生率に差は見られなかった。

機構は、申請時の効能・効果に「硬毛(太い毛)への成長」を新たに設定していたことに対し、提出された臨床試験成績では軟毛から硬毛への成長を直接的に示唆する結果が示されていないことから、「硬毛(太い毛)」が一般使用者に容易に判断可能な表現であるの

かも含めて当該効能・効果を標榜する妥当性について説明を求めた。

申請者は「硬毛（太い毛）への成長」を削除し、リアップと同一の効能・効果とすると回答した。

機構はこれを了承した。

機構は、基剤のPG及びBGの差異が有効性及び安全性に及ぼす影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。過去の臨床試験データにおいて、ミノキシジル濃度が同濃度であるPG製剤及びBG製剤のデータがないため、臨床試験結果から評価することは困難と考える。また非臨床試験ではC3H系マウスに対する発毛試験を実施しているが、ミノキシジル濃度が同濃度であるPG製剤及びBG製剤のデータはない。ただし、プラセボとして1%PG製剤、5%BG製剤からそれぞれミノキシジルのみを除いた製剤の試験結果に基づき検討すると、スコア5に達するまでに要した日数は無塗布：26.5±0.9日、PG基剤：27.7±1.4日、BG基剤：26.0±0.9日であり、ほぼ同じ結果であったことから、PG及びBGが基剤のみの違いで発毛（有効性）に影響を及ぼすことはないと考えた。また、安全性については、①文献にてPGと比較してBGの方が刺激性が小さいとされていること、②リアップ申請時に実施したB*%PG群の副作用発現率9.1%に対して、本試験における5%BG群が8.0%であること、③ウサギにおける累積刺激性の検討において5%BG製剤と1%PG製剤を比較した結果、皮膚反応の最大平均評点は1%PG製剤で1.3、5%BG製剤で0.8であり、5%BG製剤は1%PG製剤より低い値を示したことから、BG製剤の方が皮膚症状の発現率が低くなることが推定される、と考察した。

機構は、有効性の比較に客観的なデータは乏しいが推定は可能であると判断し、回答を了承した。

機構は、二重盲検比較試験における皮膚症状の副作用発現時期に関し、5%BG群と1%PG群との群間差の有無について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。5%BG群では4週後：4例、8週後：3例、12週後：1例、16週後：4例、20週後：1例、24週後：2例であり、発現時期に特に傾向は認められなかった。一方、1%PG群では4週後：2例、8週後：1例、12週後：1例と全件が12週までに発現していたが、開発段階で実施されたA*%ローション（BG製剤）二重盲検比較臨床試験における1%PG群の副作用発現時期は、8週後：1例、20週後：2例であり、これらより1%PG群の発現時期に特に傾向はないと考えた。以上より5%BG群と1%PG群の副作用発現時期には特に傾向はなく、群間差もないと考える。

機構は、回答を了承した。

機構は、長期投与試験の投与期間である52週を超えて使用する場合の安全性についての説明を求めた。

申請者は、本申請での長期投与試験において副作用の発現時期に特定の傾向は認められなかったこと、投与期間が長くなることにより副作用の増加が見られなかったことのほか、

国内における1%及びB*%製剤の長期投与試験において190例中7例に副作用が認められたが、いずれも発現時期は48週以前であったこと、海外における長期安全性試験（最大6年間）においても、medical event（有害事象）は投与期間が長くなることにより増加することはなかったことから、本品の53週以上の長期使用についても安全性への問題はないと考察した。

機構は、回答を了承した。

◎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

既承認の用法・用量で、男性の壮年性脱毛症を対象にリアップとの二重盲検比較試験を実施した結果、リアップと同等以上の有効性を示すことが検証された。ト項で述べたとおり、申請当初の「硬毛（太い毛）への成長」が削除されたことから、リアップと同一の効能・効果が設定された。

用法・用量について

リアップと同様の投与方法（1日2回、1回1mL）で男性の壮年性脱毛症を対象に臨床試験を実施し、有効性及び安全性が確認されたとして、リアップと同じ用法・用量が設定された。機構は妥当と判断した。

使用上の注意（案）について

リアップの使用上の注意及び設定根拠を基に設定されたが、今回実施した長期投与試験において24週以降で一定の効果が認められていることから、リアップでは「1年」とされている使用中止の目安時期を「6カ月」と設定されている。また、二重盲検比較試験において、本品の有効性の主評価時期を16週時で確認したことから、「その他の注意」に、有効性発現の目安時期として「4カ月」と記載されている（リアップは「6カ月」）。

機構は、リアップによるアレルギー性接触皮膚炎の感作が報告されていることから、アレルギー性の副作用に対する情報提供のあり方や発現後の対応についての検討を求めた。

申請者は、副作用による使用中止があっても再開を希望する可能性が高いという製品上の特性を鑑み、「してはいけないこと」の項に「本剤によるアレルギー症状を起こしたことがある人」を記載し、再発の防止に向けた注意喚起を行うと回答した。

機構は、その他の照会事項も含めて改訂された使用上の注意案を了承した。

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・用量において本品を承認して差し支えないと判断し、一般用医薬品部会において審議されることが適当であると判断した。

*：承認情報提供時に置き換えた

なお、本申請は、新用量医薬品に該当することから、再審査期間は4年とすることが適当であると判断した。

〔効能・効果〕 壮年性脱毛症における発毛、育毛及び脱毛（抜け毛）の進行予防。

〔用法・用量〕 成人男性（20歳以上）が、1日2回、1回1mLを脱毛している頭皮に塗布する。

調査報告書

平成10年 9月29日
一般用医薬品調査会

調査品目	有効成分	ミノキシジル
	販売名	リアップ、タイショウMX-1、ジリオン、ミノキシド、ビゴール
製造承認申請者		大正製薬株式会社
<p>調査の概要</p> <p>本品は大正製薬株式会社から申請された、新有効成分ミノキシジルを有効成分とする一般用毛髪用薬である。</p> <p>ミノキシジルは、米国アップジョン社（現ファルマシア&アップジョン社）により血管拡張作用を主作用とする高血圧治療剤として開発され、1979年に降圧剤として承認されて以来、世界30箇国以上で発売されている。この間、ミノキシジルによる高血圧治療中の患者に多毛が認められたことから、アップジョン社が改めて外用の発毛剤として開発し、1988年8月、ミノキシジル製剤が米国FDAより毛髪用医薬品（処方箋薬）として販売許可された。ミノキシジル製剤は1988年10月に米国で発売され、現在、米国、カナダをはじめとする世界85箇国で発売されている。また、1996年2月には米国においてOTCが承認され、現在、世界24箇国において一般用医薬品として発売されている。</p> <p>日本では、大正製薬株式会社が米国アップジョン社との技術導入契約を締結し、ミノキシジル外用毛髪用薬の開発を行い、新有効成分含有の一般用医薬品として1992年6月に申請に至った。</p> <p>申請にあたっては、海外では2%以上のミノキシジル含有製剤が医療用製剤として開発され、その後一般用医薬品とされたのに対し、本邦では国内の臨床試験成績に基づき、有効性及び安全性を考慮して1%ミノキシジル含有製剤が申請された。</p> <p>ミノキシジルを有効成分とする毛髪用薬の新有効成分含有の一般用医薬品の申請の取り扱いについては、1992年9月の一般用医薬品特別部会において、ミノキシジルの安全性試験の一環として実施した経皮がん原性試験において、マウスの雌に乳腺の腺癌および下垂体腺腫、ラットの雌雄に副腎の褐色細胞腫、雄に包皮腺腺腫の発生増加が認められたため、『ミノキシジルについては発がん性を示唆する試験成績がある。その試験成績についてFDAがどのように評価しているかを確認し、発がん性について専門家の意見を聞いたうえで再度検討する。』とされた。</p>		

この見解を受けて、一般用医薬品特別部会のもとに組織された小委員会において発がん性について検討され、ミノキシジルはげっ歯類に対してがん原性を有し、その機序はプロラクチン等のホルモン系を介したものであると考えられた。一般用医薬品調査会において、ミノキシジルのヒトに対する発がん性について投与経路、体内動態等を考慮して更に詳細に評価することとし、その検討結果に基づき一般用医薬品としての適否を判断することが妥当であるとされた。

1996年6月の一般用医薬品調査会において、ミノキシジルのヒトに対する発がん性について投与経路、体内動態等を考慮して更に詳細に評価し、発がん性については申請者の見解を了承した。また、本剤を医療用として開発しない理由について、男性型脱毛症が一般用医薬品として適した疾患であり、安全性、自己診断の可能性、市場ニーズ、海外の状況等の観点から、医療用医薬品とするよりも一般用医薬品とするのが妥当との申請者の見解が出された。

これらについて1997年2月の一般用特別部会に報告され、一般用医薬品調査会での審議を進めるとされた。

一般用医薬品調査会において、以下の調査・審議が行われた。

起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等については、米国における毛髪用剤のモノグラフの推移とミノキシジル製剤の申請、承認との関係、ミノキシジル製剤の諸外国における医療用あるいは一般用医薬品としての販売の状況、及び一般用医薬品の店頭における販売の実態について報告を求め、了承した。

規格及び試験方法に関しては、各規格項目の設定の妥当性等について検討、説明を求めたところ必要な整備が行われ、また、 について、 について規格値が設定されたことから、原薬及び製剤の規格及び試験方法について適切に設定されていると判断した。

安定性については、原薬、製剤ともに、苛酷試験及び長期保存試験の結果から、室温で少なくとも3年は品質を保持できるものと判断した。

ミノキシジルの安全性については、①急性毒性はマウス、ラット及びサルで検討され、経皮投与ではいずれの動物種においても最大投与量で死亡例はなく、それぞれ1,350mg/kg以上、900mg/kg以上及び150mg/匹以上であった。②反復投与毒性はラット及びサルで経皮投与により検討され、無影響量は3箇月投与ではラット及びサルでそれぞれ0.3mg/kg及び10mg/kgであり、12箇月投与でもラット及びサルでそれぞれ0.3mg/kg及び10mg/kgと変わらなかった。

た。心臓重量の増加が共通してみられた他、ラットでは腎臓にも影響が認められた。心臓重量等への影響はサルに比べて経皮吸収の高いラットで大きく、心臓重量の増加は末梢血管拡張による二次的な変化と推定した。③生殖に及ぼす影響は、妊娠前及び妊娠初期投与（ラット）、器官形成期（ラット、ウサギ）、周産期及び授乳期（ラット）の各投与試験が吸収の確実な皮下投与で検討された結果、ミノキシジルは親動物に毒性を示す用量（ラット9 mg/kg以上）において、親動物の交尾能、受胎能、妊娠維持並びに出生児の行動及び生殖能に影響は見られなかった。また、親動物に毒性を示さない用量（ラット、ウサギとも1 mg/kg）では胎児及び出生児の生存、発育、形態にも影響は見られなかった。④変異原性に関しては、チャイニーズハムスターの線維芽細胞を用いたin vitro染色体異常試験において疑陽性と判定されたが、Ames試験、末梢ヒトリンパ球を用いたin vitro染色体異常試験、アルカリ溶出法試験、不定期DNA合成試験、in vivo小核試験では陰性であったため、生体内で変異原性を示す可能性はほとんどないと推定された。⑤がん原性試験はマウス及びラットで104週間の経皮投与により検討された結果、経皮投与のマウスで雌に乳腺の腺癌と下垂体腺腫、ラットで雌雄に副腎の褐色細胞腫、雄に包皮腺腺腫の発生増加が認められるとともに、経口投与の雌マウスにおいても下垂体腺腫の発生増加が認められた。これらの変化はミノキシジルがプロラクチン分泌を促進することから、プロラクチン等のホルモン異常を介したホルモン関連諸器官への二次的変化と考えられた。がん原性が見られたマウス乳腺腫瘍にはプロラクチンにより活性化されるマウスに特有な発がんウイルスであるMMTV (mouse mammary tumor virus) が検出され、このようなプロモーターの関与も考えられることから、ヒトにおいて発がんの危険性は極めて低いものと考えられた。光発がん性試験において光発がん促進作用は認められなかった。⑥抗原性及び局所刺激性については問題となる作用は認められなかった。また、本剤（1%製剤）の安全性について、マウス及びラットにおける経皮単回投与毒性、ラットにおける3箇月間経皮反復投与毒性、モルモットにおける皮膚感作性及びウサギにおける局所刺激性を検討した結果、製剤化による毒性的変化はほとんど見られなかった、との成績が示されていた。

以上の成績に対し、調査会ではマウスの経口がん原性試験における肝細胞結節の増加等について説明を求め、マウスにおいて見られた肝細胞結節の増加は、肝自然発生病変の好発系統マウスの雄においてミノキシジルがプロラクチン分泌を促進させたことによるマウス特有の現象であり、ヒトで発現する可能性が低い等の説明を了承した。

薬効薬理作用については、ヒトの男性型脱毛症のモデル動物であり、成熟後の血中男性ホルモン濃度の増加に伴い、雌雄ともに禿頭を発症するとされているベニガオザルにおいてミノキシジルの禿頭の予防作用及び治療作用が検討され、①未成熟で脱毛が始まっていないベニガオザルにミノキシジル5%液、約0.2mlを約1年5箇月～約2年7箇月塗布することにより、禿頭の進行が防止された。②成熟し、禿頭の発症したベニガオザルにミノキシジル

2%液約0.2mlを約7箇月間塗布することにより、塗布前の脱毛状態が維持され、5%液約0.2mlを約2年～約3年4箇月塗布することにより、中等度から顕著な発毛が見られた。その他、③毛包が休止期にあるC3H系雄マウス及び毛周期が同調しているSD系ラットにおいて発毛作用が検討され、C3H系雄マウスにミノキシジル1～5%液0.15mlを50日間塗布した場合に、いずれの濃度でも溶媒対照に比べて有意な発毛が認められ、1%ミノキシジル液の作用は1%塩化カルプロニウム液に比べて速く発現すること、及び第2毛周期にあたる23日齢のSD系ラットに1～5%のミノキシジル液0.2mlを第3毛周期にあたる80日齢まで塗布した場合、ミノキシジルは休止期毛包から成長期毛包への移行を促進することが示されていた。

以上の成績に対し、①成熟ベニガオザルに対する効果について、撮影方法等の評価に及ぼす影響、②C3H系雄マウスにおける発毛作用を評価するのに用いられた統計解析方法及び結果の記載の妥当性について説明を求め、了承した。

吸収、分布、代謝、排泄に関しては、動物における吸収、分布、代謝、排泄に関する検討及びヒトにおける第I相臨床試験及び臨床薬理試験において体内動態の検討が実施された結果、①1%製剤塗布後の経皮吸収率には種差が認められ、ラットで10～20%、サルで約5%であったのに対し、ヒトでは約1%であった。また、②代謝経路にも種差が認められ、ラットではピペリジン環の酸化的開裂が主であるのに対し、サル及びヒトではグルクロン酸抱合が主であった。③主排泄経路は尿であり、反復投与による蓄積性は認められなかった。その他、④血漿蛋白結合率は30～50%であり、胎児への移行は低いことが示されていた。

調査会では、これらの結果を妥当なものとして、了承した。

臨床試験として、第I相臨床試験、第II相用量設定試験、第III相比較試験の他、体内動態試験、長期投与試験が実施された。

第I相臨床試験及び体内動態試験は健常成人男子を対象に0.5、1、2及び3%製剤の単回及び1及び3%製剤の反復投与により検討され、さらに、男性型脱毛症の被験者で反復投与による体内動態が検討された。その結果、いずれも安全性に問題なく、皮膚からの吸収は極めて低く、蓄積性はないことが示された。

男性型脱毛症に対する臨床試験は、緒方の分類で頭頂部の脱毛を有するII及びIV型の初期及び中期、ならびにVI型の脱毛症を対象とし、男性型脱毛症が進行性であり、頭髪を維持することも効果であることを考慮し、有効性は軽度改善以上を有効の基準として評価された。

第II相臨床試験においては、0.1%、1%、2%の3群比較及び0.5%、1%の2群比較の2つの二重盲検試験が、1日2回、1回1mL、投与期間6箇月の条件で実施された。0.1%、1%及び2%の3群比較試験は244症例（安全性解析対象例数：238症例、有効性解析対象例数：167症例）を対象に検討され、有効率は0.1%群で47.5%、1%群で72.7%及び2%群

で75.5%であり、0.1%群と1%群、0.1%群と2%群の間にはそれぞれ有意差が認められた。なお、1%群と2%群の間には有意の差は認められなかった。また、0.5%、1%の2群比較試験は105症例（安全性解析対象例数：97症例、有効性解析対象例数：72症例）を対象に検討され、有効率は0.5%群で61.3%、1%群で73.2%で、有意の差は認めなかったが、有効率は1%群で高かった。これらの試験により、男性型脱毛症に対する有効性が1%及び2%で確認された。いずれの投与群においても臨床上問題となる副作用は認められなかったが、副作用発現率は1%群の3.1%に比べ2%群では9.1%と高い傾向にあったことから、1%が至適濃度と考えられた。

第Ⅲ相比較試験（電話割付法）では本剤の有用性を評価するため、カロヤン[®]S（第一製薬（株））との比較試験が208症例（安全性解析対象例数：201症例、有効性解析対象例数：157症例）を対象に実施され、有効率はミノキシジル群72.2%、カロヤン[®]S群52.6%で、ミノキシジル群が有意に優れ、生毛・軟毛の発生及び硬毛の発生についてもミノキシジル群が有意に優れていた。副作用はミノキシジル群3例（2.9%）、カロヤン[®]S群2例（2.0%）に見られたが、ミノキシジル群で見られたのは、いずれも局所の皮膚症状であった。

また、洗髪時に採取した抜け毛の本数及び太さへの影響が、二重盲検法により0.1%、1%の2群で比較検討された結果、有意差は認められなかったが、1%群が優れていた。

長期投与試験では男性型脱毛症における第Ⅱ相臨床試験2試験の高用量である1%あるいは2%群の患者が継続投与された。その結果、投与期間の延長による副作用発現率の上昇は認められなかった。なお、副作用は1%群では認められず、至適濃度を1%と判断した妥当性を支持する結果であった。

本剤使用時の安全性については、本剤の全安全性評価対象例788例のうち、副作用は28例に見られ、接触皮膚炎、掻痒感、落屑等の局所皮膚症状が27例に見られ、うち16例がプロピレングリコールの含量の高い2%投与で見られたものであり、高度のものはなかった。全身的な副作用としてはねむけが1例に見られたが、投与継続中に消失していた。

調査会では、各臨床試験における頭部写真の評価の妥当性について説明を求め、全般改善度を評価するに際して、脱毛状態の推移を判断するのに写真を用い、評価ができる限り客観的になるよう、カメラ、フィルム、撮影距離、露出等の写真撮影の方法をできる限り統一したとの説明がなされ、了承した。また、臨床検査値において、CPKの検査値に与える本剤の影響について説明することを求め、CPKの異常変動発現は、1%群で205例中7例、2%群で126症例中1例に見られ、用量反応性が見られないこと、並びにCPKは運動等により変動を受

けやすいことから、本剤によるものではないとの説明がなされ、了承した。

以上の成績を総合して、効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠について検討され、調査会では、

- ①人種差を踏まえ、海外と異なる1%とした経緯並びに根拠
 - ②「女性の脱毛症には使用しない」と記載した妥当性
 - ③男性型脱毛症分類のⅢ型が含まれていることの妥当性
 - ④日米の一般用医薬品における自己診断基準の相違
 - ⑤本剤の効能または効果のうち、「脱毛(抜け毛)の予防」について、効能・効果として「予防」を設定することの妥当性
 - ⑥経口ミノキシジル製剤で報告されている副作用
 - ⑦使用上の注意（案）において記載されている本剤の使用期間の妥当性
 - ⑧効果が発現している時に本剤の使用を中止した場合の状況
 - ⑨「使用上の注意(案)」の設定根拠
 - ⑩高齢者が使用する場合の安全性
- 等について説明を求めた。

申請者からは、

- ①に対して、ミノキシジルの薬効、薬物代謝に人種差はなく、脱毛症患者に対して各脱毛の様式の占める割合には人種差が見られるものの、それぞれの脱毛の様式は人種差を問わず見られること、米国の用量設定試験に組み込まれたのは白色人種が90%以上を占めたため、明確ではないが、ミノキシジルの有効性並びに安全性に人種差はないと考えられること、本邦で至適用量となった1%は米国の用量設定試験においても最低有効用量であり、本邦では、1%と2%の有効率がほとんど変わらず、2%では副作用発現率が高く、その程度も1%で発現したものに比べて強いことから、1%を至適用量とした。

③に対して、

、包装、添付文書、販売時の説明資料等には、緒方の脱毛分類のⅡ型及びⅣ型の男性型脱毛症を図示する。

- ④に対して、本邦において緒方の脱毛分類のⅡ型及びⅣ型の初期及び中期の男性型脱毛症を対象に臨床試験が実施され、有効性が確認されていることから、包装、添付文書、販売時の説明資料等には、緒方の脱毛分類のⅡ型及びⅣ型の中期の男性型脱毛症を図示したうえで、「脱毛範囲がこれら以上の場合には効果が得られない可能性がある」ことを付記する。
- ⑤に対して、同種同効薬の記載を参考に、効能または効果の1つである「脱毛(抜け毛)の予防」の記載を「脱毛(抜け毛)の進行予防」とする。
- ⑥に対して、経口ミノキシジル製剤の臨床試験及び市販後調査の成績において、多毛症の他、血管拡張作用による浮腫、水分貯留等が副作用として報告されている。
- ⑦に対して、「本剤の効果は6ヶ月間使用することにより認められています。」との記載は、本剤の使用者に薬剤の効果を確認できる最小限の治療期間を示したものであり、「1年以上使用して、脱毛状態の程度、生毛・軟毛の発生、硬毛の発生、抜け毛の程度のいずれにおいても改善が認められない場合には、使用を中止し、医師又は薬剤師に相談して下さい。」との記載は、消費者が本剤の有効性を判断する最終的な時期を示したものである。
- ⑧に対して、本剤による効果は、本剤の使用を中止した場合には消失するとの米国での臨床試験成績が示され、使用上の注意「3. 使用に際して、次のことに注意して下さい」の項に「効果を維持するには継続して使用することが必要で、使用を中止すると効果がなくなります。」と記載する。
- ⑨に対して、使用上の注意(案)の記載並びにその設定根拠が詳細に記載する。
- ⑩に対して、65歳以上の高齢者においても65歳未満と有効性並びに安全性は変わらないことを示す米国の市販後調査成績があるが、本邦での成績がないことから、慎重を期し、使用上の注意(案)「2. 次の人は医師又は薬剤師に相談してください。」の項に「65歳以上の人。(本邦での試験成績がなく、安全性が確認されていないため)」を追加する。

以上の説明について了承した。また、以上の審議の結果、効能・効果を「壮年性脱毛症における発毛、育毛及び脱毛(抜け毛)の進行予防」、用法・用量を「成人男子(20歳以上)が、1日2回、1回1mLを脱毛している頭皮に塗布する。」とすることとし、本剤を承認して差し支えないとの結論に達したため、一般用医薬品特別部会に上程することとした。

なお、本剤は新有効成分含有医薬品(区分1)であり、再審査品目として指定し、再審査期間を6年とすべきである。また、原体は劇薬の指定を要するものとし、製剤の劇薬指定は不要とすべきである。

再審査報告書

平成 18 年 6 月 8 日
医薬品医療機器総合機構

販売名	①リアップ ②ミノキシド ③タイショウ MX-1 ④ミノキシジル
有効成分名	ミノキシジル
申請者名	大正製薬株式会社
承認の効能・効果	壮年性脱毛症における発毛、育毛及び脱毛（抜け毛）の進行予防
承認の用法・用量	成人男性（20 歳以上）が、1 日 2 回、1 回 1mL を脱毛している頭皮に塗布する。
承認年月日	平成 11 年 2 月 26 日
再審査期間	6 年間

調査の概要

本申請において、申請者が提出した資料の概略は、以下のとおりである。

1. 市販後調査全般について

特別調査は、モニター店による調査及び医療機関による市販後臨床試験が実施された。モニター店による調査は、使用実態下における安全性及び有効性の検討及び高齢者（65 歳以上）における安全性及び有効性の検討を目的に、あらかじめ選定した薬局での使用者登録方式により実施され、平成 11 年 6 月から平成 16 年 10 月までの期間に全国 ■■■■ 店から安全性解析対象症例として 10,139 例、有効性解析対象症例として 8,401 例が収集された。また、市販後臨床試験は長期投与時の安全性の評価と有効性に関する情報収集を目的に実施され、平成 11 年 12 月 27 日から平成 16 年 2 月 28 日までの期間に全国 ■■■■ 施設から安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例として各 330 症例が収集された。

使用実態調査は、使用実態下における安全性及び有効性の検討を目的として実施された。製品に添付されたはがきアンケート票に使用者が任意に記入し回答する方式により、平成 11 年 6 月から平成 17 年 2 月までの期間に 1,420,461 枚（359,318 例）が収集された。

なお、安全性の検討に際し、調査に応じて用語が有害事象（当該医薬品との因果関係の有無を問わない、好ましくない症状等）あるいは副作用（有害事象のうち当該医薬品との因果関係が否定できないもの）に使い分けられている。すなわち、特別調査では副作用、使用実態調査では有害事象とされている。

2. 特別調査について

2-1 モニター店による調査

安全性解析対象例 10,139 例（65 歳以上 398 例、1 年以上経過例 4,837 例）における副作用発現症例率は 2.4%（244/10,139 例）であり、承認時までの調査の発現症例率 2.3%（8/343 例）とほぼ同様であった。発現した主な副作用は、投与部位そう痒感、投与部位皮膚炎等の「全身障害及び投与局所様態」（163 例、1.6%）、次いで接触性皮膚炎、頭部乾癬等の「皮膚及び皮下組織障害」（53 例、0.5%）であった。背景別要因については、年齢、リアップ使用歴、脱毛パターン、罹病期間、家族歴、既往症・合併症の有無、説明書等の理解度、用法・用量、使用期間について解析が行われた。その結果、年齢（45 歳以上、65 歳以上）、既往症・合併症の有無（あり）、説明書等の理解度（理解できない部分があった）で発現率が高かった。その他、リアップ使用歴、脱毛パターン、罹病期間、用法・用量の各背景因子で有意差が見られたが、発現率の高かった群においても、見られた副作用の種類としては使用上の注意に記載済みの既知のものがほとんどであり、その他の群と比べて特段の問題となるものはなかった。また、副作用の程度についても受診を要したものはなく、これらに基づいた新たな注意喚起等は特段必要ないと考えられている。また、家族歴、使用期間では有意差は見られなかった。有効性については、登録症例のうち、調査期間内にリアップの使用が確認されなかった症例を除く

8,401 例が解析対象とされ、評価項目（被験者の印象）は「よく効く、効く、少し効く、効かない、判定不能」の4段階5区分で評価された。使用期間18ヵ月を超える使用者3,319例における終了時の評価（解析に際しては判定不能例11例を除外）は、「よく効く」が8.9%（294/3,308例）、「効く」は25.5%（842/3,308例）、「少し効く」は60.3%（1,995/3,308例）であり、「効く」以上の有効率は34.3%（1,136/3,308例）であった。背景別要因については、年齢、脱毛パターン、罹病期間について解析が行われているが、「効く」以上の有効率では、罹病期間、年齢、脱毛パターン別での差異は認められなかった。また、使用期間別の有効性の推移が調査された結果、使用6ヵ月ごろまでは比較的速やかな有効率の増加が見られ、その後やや緩やかな増加を経て12ヵ月後にはほぼプラトーに達した。1年後までの有効性データが揃っている434例においてもほぼ同様の結果が見られている。

特別な背景を有する患者として、高齢者（65歳以上）について、本調査で収集された症例より抽出され、安全性について検討が行われた。高齢者については、安全性解析対象症例として398例が収集された。高齢者の副作用発現症例率は4.0%（16/398例）であり、非高齢者の発現症例率2.3%（227/9,731例）に比べやや高かったが、発現した内容に特段問題となるものは見られなかった。また、調査対象症例のうち、6ヵ月以上の使用者は6,599例、1年以上の長期使用者が4,837例であったが、使用期間を1ヵ月単位で層別して解析した結果では、長期使用例で副作用発現率が高い傾向は認められなかった。

2-2 市販後臨床試験

安全性については330例が解析対象とされた。副作用発現症例率は10.9%（36/330例）であり、承認時までの試験の発現症例率2.3%（8/343例）と比較して高い傾向が認められた。この要因については、投与期間、被験者背景、治験環境の違いなどの面から考察が行われている。

投与期間は、承認時臨床試験では24週までであるのに対し、市販後臨床試験では長期投与が目的とされていたため、1年以上の投与例が93.3%、3年を超える投与例が65.5%であり、市販後臨床試験において、発現時期別に累積副作用発現率を見たところ、承認時までの試験とほぼ同様の投与期間（～26週）までに発現した副作用で見た副作用発現率は6.7%であった。被験者背景については、市販後臨床試験では皮膚症状の合併症を有する被験者が9.4%と、承認時の臨床試験における3.5%より高かったが、皮膚症状の合併症を有する被験者で副作用発現率が高いため、副作用発現率を上げる要因の一つとなっていることが推察されている。また、年齢については、承認時臨床試験における年齢上限が45歳であったのに対し、市販後臨床試験では年齢制限を設けずに実施しており、45歳未満での副作用発現率が8.9%であるのに対し、45歳以上では13.6%と高めている。なお、45歳以上で見られた副作用の内容は、皮膚症状の頻度が高くなるものの、種類や程度については45歳未満と特に違いは見られていない。また治験環境については、市販後臨床試験が平成9年4月1日から施行された「医薬品の臨床試験の実施の基準（いわゆる「新GCP」）」に準拠して行われているのに対し、承認時臨床試験のほとんど（1%ローション剤を投与した6試験のうち5試験）が旧基準（旧GCP）にも準拠していないものである点が異なっている。すなわち、新GCP下では、同意取得のための説明文書に臨床試験で得られた副作用情報が盛り込まれるとともに、その文書が被験者に手渡され、治験薬投与中及び投与後観察期間中に起こった有害な事象は明確に因果関係が否定し得るものを除いてすべて副作用として取り扱われ、他覚的に認知され得ない自覚症状も医師の問診によって積極的に収集されるなどの点で非GCP試験や旧GCP下の試験とは異なるため、副作用頻度が非GCP試験や旧GCPに準拠した臨床試験よりも高く出易い傾向があると考えられている。また、見られた副作用の種類としては使用上の注意に記載済みの既知の副作用が主であり、モニター店調査において副作用の発現頻度の増加傾向は認められないことなどからも、市販後臨床試験における副作用発現症例率に関連して特段の対応を要するものとは考えられていない。

以上のような考察の結果、承認時までの副作用発現症例率と比較して高い傾向が認められた要因については、単独の要因では説明し難く、複数の要因が関与しているものと推察されている。

主な副作用は、「皮膚及び皮下組織障害」（26例、7.9%）、「全身障害及び投与局所様態」（5例、1.5%）であった。また、試験薬との因果関係が否定できない「血圧」の異常変動は1例のみであり、浮腫等の副作用も認められていない。背景別要因については、年齢、脱毛症の病型、病型・ステージ、治療歴、合併症の有無、頭皮にきず等の有無、既往歴の有無、薬剤過敏症（化粧品を含む）の有無、併用薬剤の有無、併用療法の有無、投与期間について解析を行った。その結果、併用薬剤の有無（あり）で発現率が有意に高かった。また、投与期間で有意差が見られ、26週までの発現率が高かったが、1年以上の長期投与例での検討を目的とした調査であるため、投与期間が26週までの症例は16例（全症例の4.8%）と少数であり、この群には副作用などを理由に1年未満にもかかわらず投与を中止し

ている例が多く含まれているためと考えられている。その他の項目では有意差は見られなかった。

有効性については、登録症例のうち、330例が解析対象とされ、(評価項目:医師又は被験者の印象)を「良くなった、少し良くなった、変わらなかった、悪くなった、判定不能」の4段階5区分でそれぞれ評価された。なお、解析に際しては判定不能例(1例)が除外されている。その結果、最終時における有効率は、「医師の印象」では「良くなった」が17.9%(59/329)、「少し良くなった」が51.4%(169/329例)、「被験者の印象」では「良くなった」が17.3%(57/329)、「少し良くなった」が52.6%(173/329例)であった。背景別要因については、最終時における「医師の印象」を年齢、罹病期間、脱毛症の病型・病型・ステージ、家族歴、治療歴、育毛剤の有無、増毛・植毛の有無、カツラの有無、専門的なヘアケアの有無、合併症の有無、既往歴の有無、併用薬剤の有無、併用療法の有無、投与期間について解析が行われた。その結果、年齢(45歳未満vs45歳以上)、脱毛症の病型・ステージ、併用療法の有無、投与期間の項目で有意差が見られた。また、使用期間別の有効性の推移が調査された結果、26週時までは速やかな増加を示し、以後52週時までは緩やかな増加であった。それ以降はほぼプラトーであった。

特別な背景を有する患者として、65歳以上の高齢者及び長期使用患者について、本調査で収集された症例より抽出し、安全性について検討が行われた。

高齢者(65歳以上)については、安全性解析対象症例として6例が収集された。高齢者の副作用発現症例率は33.3%(2/6例)であり、非高齢者の発現症例率10.5%(34/324例)に比べ高かった。対象症例数が少ないため発現率について十分な検討をすることは困難であるが、認められた副作用は2例とも「皮膚及び皮下組織障害」で、程度も軽度であり、高齢者で特に問題となる事象は認められなかった。

なお、高齢者への投与に関しては、既に「使用上の注意」の「相談すること」の項に記載し、「国内での使用経験がない」旨が記載され注意喚起されているが、「2-1 モニター店による調査」で先述のように高齢者での副作用発現症例率が高かったこと、市販後臨床試験でも同様の傾向が見られたことなどを踏まえ、「相談すること」の項に高齢者(65歳以上)につき「一般に高齢者では好ましくない症状が発現しやすくなるため」と記載するとしている。

長期使用患者については、調査期間中に発現した副作用36例を発現時期別に分類することで検討された。その結果、6ヵ月以内に約6割に当たる22例、2年以内に約9割に当たる33例、3年以内にすべての副作用が発現しており、3年以降には新たな副作用の発現はなかった。また、副作用の種類についても、1年以上投与することにより発現率が極端に高くなるものはなかった。

3. 使用実態調査(はがきアンケート)について

リアップの使用実態下における安全性及び有効性を検討するため、製品に添付(同梱)されたはがきによるアンケートが実施された。アンケートの回収総数は1,420,461枚、回収例数は359,318例、回収率は■%であった。

報告された好ましくない症状(有害事象)として記載のあった使用者は359,318例中、18,298例(5.1%)、22,598件であった。有害事象の大半は、薬効欠如、投与部位そう痒感等の「全身障害及び投与局所様態」3.6%(12,812例)であり、次いで頭部皰癬疹、接触性皮膚炎等の「皮膚及び皮下組織障害」0.84%(3,024例)、頭痛等の「神経系障害」0.38%(1,376例)が多かった。その他多種多様の有害事象が多く記載されていたが、これらも含め有害事象についてはすべてリアップの使用期間、発現日、処置、受診の有無、転帰等の確認のため詳細調査票が送付されている。詳細調査票の回収率は約40%であり、詳細調査票の返送がないものは、情報不足のため、評価不能とされている。使用上の注意に記載のない未知の有害事象については、リアップ使用中に軽快する、リアップ使用中止後にも再発するなど関連がないと思われるもの、正常範囲の症状と考えられるものなどを除いてリアップとの関連が否定できない有害事象が選別され、評価が行われた。

有効性については、はがきアンケート回収総数及び回収例数が対象とされ、評価項目は「よく効く、効く、少し効く、効かない、未記載」の4段階5区分でそれぞれ評価された。なお、解析に際しては未記載例(回収総数中155,128枚、回収例数中61,468例)が除外されている。その結果、本調査における「効く」以上の有効率は回収総数で17.8%(225,414/1,265,333枚)、回収例数で17.4%(51,747/297,850例)であった。

4. 有害事象について

再審査期間中に報告された重篤な有害事象は、モニター店による調査で4例4件(浮動性めまい1件、肝出血1件、肺の悪性新生物2件)、医療機関による調査で12例14件(右アキレス腱断裂1件、

頸椎骨折1件、慢性肺炎急性増悪1件、糖尿病2件、大腸腫瘍(ガン)1件、A型肝炎1件、鎖骨関節炎1件、食中毒(腹痛、嘔吐、下痢、発熱)1件、緑内障1件、大腸ポリープ(上行結腸部)1件、直腸ガン1件、胆石1件、右上腕骨折1件)の計16例18件であったが、すべて薬剤師又は医師により関連なしと判定されたものであった。また、自発報告及び使用実態調査(はがきアンケート)で得られた重篤な副作用は合わせて123例(うち、医師より症例票が入手し得たものは74例)であり、うち心臓障害は心筋梗塞(急性心筋梗塞を含む)37件、狭心症(不安定狭心症、プリンツメタル狭心症を含む)21件、心不全(急性心不全、うっ血性心不全を含む)5件、不整脈4件、心房細動4件、心停止2件、動悸2件、洞不全症候群1件、心室細動1件、心弁膜疾患1件の78件(死亡例10例を含む)であった。なお、循環器系の副作用に関しては、次項「5. 再審査期間中の安全性に関する重大な措置」に示すような対策が行われており、その後報告例数は減少している。

因果関係が否定できない有害事象として報告された死亡例10例は、年齢35歳~62歳(1例は年齢不明)であったが、いずれも因果関係が明確には否定できないものの、明らかに本剤によると判断された症例はなかった。また、このうち医学専門家による確認のなされた症例5例について申請者が専門医による精査・評価を得た結果では、35歳の1例は病理解剖において見られた房室結節付近の心筋炎による不整脈が死因であると考えられ本剤との因果関係はないと判定されており、46歳の1例は死亡時の血液検体における本剤の血中濃度から見て因果関係は「たぶん関連なし」、また53歳の1例は弁膜症にて人工弁置換術を施行され通院中の例であり因果関係は「たぶん関連なし」とそれぞれ判定されている。なお、他の2例(43歳、56歳)については十分な情報がなく評価不能とされている。

また、神経系障害が21件(脳梗塞9件、脳出血4件、浮動性めまい3件、小脳出血1件、第3脳神経麻痺1件、失神1件、脳血栓1件、椎骨脳底動脈不全1件)報告されたが、米国で行われたミノキシジル2%外用剤使用者と非使用者での有害事象発現率に関する比較調査(約20,000例における調査)において、ミノキシジルの薬理作用である血管拡張作用から懸念される循環器系及び神経系の重篤な有害事象の発現率は使用者群と非使用者群との間に差異は見られず、循環器系のリスクを有する使用者に対して有害事象の発現リスクを増加させることもないとの結果が得られており、上記神経系障害についても本剤により誘発された可能性は低いと考えられている。

以上から死亡例を含む循環器系の重篤な副作用及び神経系の障害が本剤に起因する可能性は低いものと判断されている。

その他臨床検査値異常8件(血圧上昇6件、心電図異常1件、心拍数増加1件)、呼吸困難等の「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」6件、投与部位皮膚炎、胸部不快感等の「全身障害及び投与局所様態」5件、耳及び迷路障害3件、眼障害2件、良性、悪性及び詳細不明の新生物2件、血小板減少症1件、肝機能異常1件、糖尿病1件、痛風1件、多発性筋炎1件、横紋筋融解1件、間質性腎炎1件、アレルギー性皮膚炎1件、接触性皮膚炎1件が報告されているが、発現症例数が少なく、また因果関係が不明なものが多い等の理由から今後も注意して観察することとし、現段階で新たな対応は要しないと考えられている。

本剤との因果関係が否定できない未知の有害事象としては、モニター店による調査で38件(皮膚乾燥7件、血圧上昇5件、不整脈2件、心電図異常1件等)、医療機関による調査で7件(異常感2件、第一度房室ブロック1件、上腹部痛1件、血中コレステロール増加1件、血圧上昇1件、血中トリグリセリド1件)が認められたが、モニター店における症例は医療機関への受診が不要な程度のものであり、医療機関における症例は医師の判定からいずれも重篤でないとは判断されている。また、使用実態調査においては3,000件を超える未知の有害事象が見られたが、「3. 使用実態調査(はがきアンケート)について」で記載したように詳細調査票が返送されたもののうちリアップとの関連が否定できない有害事象を選別した結果では、「多毛症」38件、「毛質異常」21件、「毛髪変色」17件、「筋骨格硬直(肩こり)」4件、「不眠症」2件、「呼吸窮迫(息苦しい)」2件、「発疹(ぶつぶつが出る)」2件等であった。「多毛症(体毛の変化)」については、本剤によるものか生理的な変化か判断し難いが、市販後臨床試験では報告がないこと、モニター店による調査では2件と少ないことなどから使用上の注意の変更の必要はないと判断されている。「毛質異常」の内容は、「縮れる、癖毛になる」12件、「切れ毛」8件、「乾燥毛」1件、「毛髪変色」の内容は、「白髪」9件、「髪が赤くなった、茶色くなった」5件、「髪が黄色くなった」3件であったが、いずれも本剤によるものか加齢などの生理的な変化や毛染め、ヘアトニック、シャンプー、日光暴露などの他の要因によるものか判断し難い事象であり、市販後臨床試験では報告がないこと、モニター店による調査では関連する事象の報告は各1件と少ないことなどから使用上の注意の変更は必要ないと判断されている。その他の事象については、件数が少なく、現時点での使用上の注意の変更は必要ないと判断されている。

5. 再審査期間中の安全性に関する重大な措置

平成 11 年 11 月 9 日、厚生省（現厚生労働省）から「ミノキシジルと動悸・胸痛等」に関する「医薬品等安全性情報（No.157）」が公表され、使用中あるいは使用後に好ましくない症状があらわれた場合には直ちに使用を中止し、医師又は薬剤師に相談するよう注意喚起がなされた。以後、数週間内に医療機関より 13 例、使用者の家族等から約 30 例の循環器系の副作用が報告された。本剤との因果関係については既述のとおりであるが、報告された症例は狭心症、高血圧等循環器系の既往のある者が多かったことから、「高血圧、低血圧で現在治療を受けている人」及び「狭心症等、心臓に障害のある人」に対する安全使用の徹底を図るため、平成 11 年 12 月 3 日に厚生省医薬安全局安全対策課（現厚生労働省医薬食品局安全対策課）より以下の対応策が示された。

- ① （社）日本薬剤師会及び各都道府県を通じ、薬局等において購入者に対し既往歴等の確認を行い販売するよう指導を徹底する。
- ② 製造業者に対し、外箱の表示等を改善し、狭心症、高血圧等の既往のある者は、購入前に医師、薬剤師に相談するよう注意喚起を徹底する。

これを受け、申請者は「高血圧、低血圧で現在治療を受けている人」及び「狭心症等、心臓に障害のある人」に対する注意喚起として下記の 4 点について対応を行った。

- (1) 上記に該当する使用者は購入前に医師又は薬剤師に相談する旨を製品外箱に表示、店頭の商品には同様のシールを貼付することで製品表示の改善を行った。
- (2) 薬局・薬店向け販売用資料（「セルフチェックシート」「お客様用リアップ解説書」）にも同様の記載を追加した。
- (3) 薬局・薬店に対し、販売時の説明及び使用上の注意の徹底を依頼し、販売店を対象としたセミナーを全国 82 ヶ所で開催した（参加者：約 5,200 名）。
- (4) リアップの適正使用を訴える新聞広告を掲載した（平成 11 年 12 月 7 日、10 日）。

これらの措置後、循環器系副作用に関する報告が減少していることなどから、循環器系副作用については現時点において適切な対応がなされているものと判断されている。

6. 研究報告

本剤の再審査期間中に研究報告に該当する報告はなかった。

7. 海外からの情報

ミノキシジルを有効成分として含有する外用剤は平成 17 年 2 月時点で一般用医薬品として米国他 46 ヶ国で承認、販売されている。また、本剤の再審査期間中にコアダータシート（CDS）が改訂されており、その変更点は(1)「妊娠・授乳」の項から、「ロゲイン/リゲイン（注：米国等におけるミノキシジル外用剤の販売名）は妊娠の可能性のある人、授乳婦の人は使用しないこと。」の文章が削除されたこと、(2)「副作用」の項から、「2%製剤と5%製剤の皮膚系事象は、同様の種類と重篤性であった。」の文章から、「しかし、発現率は5%製剤において高かった。」という文章が削除されたこと、(3)「副作用」の項に「皮膚刺激、発疹、皮膚炎」の症状名が追記されたこと、の3点であった。これらの項目については、現行のリアップの使用上の注意には(1)及び(2)は直接関係しない項目、(3)は既に盛り込み済みの項目であった。

総合評価

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）における評価の結果、循環器系副作用については、現時点で適切な対応がなされていると判断したが、「4. 有害事象について」及び「5. 再審査期間中の安全性に関する重大な措置」にあるとおり、本剤の使用によって循環器系の副作用は最も注意すべき事項であり、引き続き、薬剤師による副作用情報の提供の徹底など現在の安全対策を継続実施することが適当であると考えられる。

以上の評価より、総合機構は安全性評価については現時点で適切な判断がなされ、対応が取られていると考えられることからカテゴリ1と判定した。また、有効性評価については特段の問題点は抽出されていないことからカテゴリ1と判定し、総合評価はカテゴリ1と判断した。

医薬品等安全性情報

Pharmaceuticals and Medical Devices
Safety Information

No. 157

目次

- | | | |
|---|---|----|
| 1 | ロサルタンカリウムと過降圧に伴う失神・意識喪失について | 2 |
| 2 | イブジラストと血小板減少について | 4 |
| 3 | ミノキシジルと動悸・胸痛等について | 6 |
| 4 | 医療用具における「コンピュータの西暦2000年問題」への対応について(その4) | 7 |
| 5 | 使用上の注意の改訂について(その116) | 65 |

この医薬品等安全性情報は、従来の医薬品副作用情報を改めたもので、厚生省において収集された副作用情報をもとに、医薬品等のより安全な使用に役立てていただくために、医療関係者に対して情報提供されるものです。

平成11年(1999年)11月

厚生省医薬安全局

●連絡先

☎100-8045 東京都千代田区霞が関1-2-2

厚生省医薬安全局安全対策課

☎ { 03-3595-2435 (直通)
03-3503-1711 (内線) 2751, 2757
(Fax) 03-3508-4364

3 ミノキシジルと動悸・胸痛等について

成分名	成分名	該当販売名
該当販売名	ミノキシジル	リアップ（大正製薬）
薬効分類等	毛髪用薬	
効能効果	壮年性脱毛症における発毛、育毛及び脱毛（抜け毛）の進行予防	

(1) 経緯

ミノキシジルを1%含有し、発毛作用を有する「リアップ」は平成11年2月に新有効成分含有一般用医薬品（いわゆるダイレクトOTC）として製造を承認され、薬局・薬店において6月初旬に販売が開始された。

本邦で実施した臨床試験において、動悸、胸痛等の症状は発現していないが、海外での使用成績調査において、動悸、胸痛の発現が報告されていたことから使用上の注意に記載し注意喚起を行ってきた。

(2) 動悸、胸痛について

本剤は、新有効成分含有一般用医薬品として発売後6年間の使用成績調査が義務づけられており、調査が行われているが、市販後3ヵ月間に、本剤使用後に動悸、胸痛を経験したとする報告が薬局等を通じて企業に寄せられている。また、海外では、本剤との関係は明らかではないが心筋梗塞を発症した症

例が4例報告されており、国内においても、今般、胸痛を発症し心筋梗塞と診断された症例が1例報告されている。

(3) 対応

心筋梗塞と本剤との関係は明らかではないが、本剤使用後に動悸、胸痛等の異常が認められた場合には直ちに使用を中止することが必要であり、使用者への注意喚起を徹底する必要がある。

(4) お願い

安全性確保の観点から、薬局・薬店での販売時に、使用中あるいは使用後に好ましくない症状があらわれた場合には、直ちに使用を中止し、医師又は薬剤師に相談するよう注意喚起を徹底するとともに、動悸、胸痛等の好ましくない症状の情報が得られた場合には医薬品等安全性情報報告制度による報告をお願いしたい。

第1類医薬品

ご使用に際して、この説明文書を必ずお読みください。また、必要な時読めるよう大切に保管してください。



胃腸薬
イノセアバランス
トロキシピド配合

イノセアバランスは…

荒れた胃の粘膜の修復を促進するトロキシピドをはじめ、過剰の胃酸を中和するケイ酸マグネシウム、胃酸の分泌を抑える働きがあるロートエキスなどを配合した胃腸薬です。



使用上の注意



してはいけないこと

(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用が起こりやすくなります)

1. 次の人は服用しないでください
15歳未満の小児
2. 本剤を服用している間は、次の医薬品を服用しないでください
胃腸鎮痛鎮痙薬
3. 授乳中の人は本剤を服用しないか、本剤を服用する場合は授乳を避けてください
(母乳に移行して乳児の脈が速くなることがあります。)
4. 長期連用しないでください



相談すること

1. 次の人は服用前に医師又は薬剤師にご相談ください
(1) 医師の治療を受けている人。
(2) 妊婦又は妊娠していると思われる人。
(3) 高齢者。(一般に高齢者(65歳以上)は、生理機能が衰えていることが多いので注意してください。)
(4) 本人又は家族がアレルギー体質の人。
(5) 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人。
(6) 次の症状のある人。
排尿困難
(7) 次の診断を受けた人。
腎臓病、心臓病、緑内障
2. 次の場合は、直ちに服用を中止し、この説明文書を持って医師又は薬剤師にご相談ください
(1) 服用後、次の症状があらわれた場合



関係部位	症 状
皮 膚	発疹・発赤、かゆみ
消 化 器	はきけ、腹部膨満感
そ の 他	むくみ、動悸、倦怠感、頭重感

★裏面につづく



まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けてください。

症状の名称	症 状
ショック (アナフィラキシー)	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、息苦しき等があらわれる。
肝機能障害	全身のだるさ、黄疸(皮ふや白目が黄色くなる)等があらわれる。

(2) 2週間位服用しても症状がよくなる場合(2週間の服用で症状が改善しない場合は他の病気も考えられるので、漫然と服用しないでください。)

(3) 生理の周期や経血量の変化、異常な乳汁分泌がみられた場合

3. 次の症状があらわれることがありますので、このような症状の継続又は増強が見られた場合には、服用を中止し、医師又は薬剤師にご相談ください

口のかわき、便秘、下痢、胸やけ

その他の注意 母乳が出にくくなる場合があります。

【効 能】

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】

下記の1回服用量を食前又は食間(空腹時)に服用します。

年 齢	1回服用量	1日服用回数
成人(15歳以上)	1包	3回
15歳未満	服用しないでください	

【用法・用量に関連する注意】

定められた用法・用量を厳守してください。

【成分・分量】 3包中(1包1.2g)

成 分	分 量	働 き
トロキシピド	300mg	胃粘膜の修復を促進したり、胃粘膜を保護します。
アズレンスルホン酸ナトリウム水和物	6mg	胃粘膜の修復を助けます。
ロートエキス 3倍散 C	90mg	胃酸の分泌を抑制します。
炭酸水素ナトリウム	960mg	過剰な胃酸を中和します。
ケイ酸マグネシウム	720mg	
沈降炭酸カルシウム	684mg	

添加物として、D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、無水ケイ酸、ウイキョウ油、ケイヒ油、チョウジ油、L-メントール、香料(トコフェロールを含む)を含有します。

●保管及び取扱い上の注意

- (1) 直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に保管してください。
- (2) 小児の手の届かない所に保管してください。
- (3) 他の容器に入れ替えないでください。
(誤用の原因になったり品質が変わるおそれがあります。)
- (4) 使用期限をすぎた製品は、服用しないでください。

副作用被害救済制度のお問い合わせ先
(独)医薬品医療機器総合機構
<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html>
電話 0120-149-931(フリーダイヤル)

本製品についてのお問い合わせは、お買い求めのお店又は下記にお問い合わせください。
佐藤製薬株式会社 お客様相談窓口
電話 03(5412)7393
受付時間：9:00～17:00(土、日、祝日を除く)

製造販売元
佐藤製薬株式会社
東京都港区元赤坂1丁目5番27号

0911 1

** 2013年5月改訂(第10版 会社住所の変更)
* 2010年3月改訂

日本標準商品分類番号
872329

貯 法：室温保存
使用期限：外箱、容器に表示

胃炎・胃潰瘍治療剤

* 日本薬局方 トロキシピド錠

アプレース錠100mg

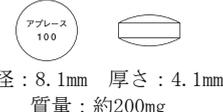
* 日本薬局方 トロキシピド細粒

アプレース細粒20%

APLACE® Tablets 100mg, Fine Granules 20%

	錠100mg	細粒20%
承認番号	16100AMZ03249000	22000AMX00662000
薬価収載	1986年6月	2008年6月
販売開始	1986年7月	1989年2月
再審査結果	1993年9月	
効能追加	1991年9月	

【組成・性状】*

販売名	アプレース錠100mg	アプレース細粒20%
成分・含量	日局 トロキシピド 100mg(1錠中)	日局 トロキシピド 200mg(1g中)
添加物	トウモロコシデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、カルナウバロウ	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸ナトリウム、乳酸カルシウム水和物、トウモロコシデンプン、アスパルテム(L-フェニルアラニン化合物)、香料
剤形	フィルムコーティング錠	細粒剤
色調	白色	帯黄白色～微黄色
外形	 直径：8.1mm 厚さ：4.1mm 質量：約200mg	—
識別コード	アプレース100(薬物本体) KP-296(包装)	KP-315(包装)
味	—	初めわずかに甘く、後に味はないか、又は、わずかに苦い
におい	—	わずかに芳香がある

【効能・効果】

胃潰瘍

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

【用法・用量】

通常、成人にはトロキシピドとして1回100mg(錠剤1錠又は細粒剤0.5g)を1日3回食後に経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

【使用上の注意】

1. 副作用

総症例12,092例中、91例(0.75%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められ、主な副作用は便秘23例(0.19%)、AST(GOT)上昇21例(0.17%)、ALT(GPT)上昇30例(0.25%)であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー様症状

ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、呼吸困難、血圧低下等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 肝機能障害、黄疸

AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、 γ -GTP、LDHの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器	便秘	腹部膨満感、胸やけ、嘔気 等	
過敏症		痒疹、発疹 等	
その他		頭重感、動悸、全身倦怠感 等	浮腫

自発報告によるものについては頻度不明

2. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、注意すること。

3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
[妊娠中の投与に関する安全性が確立していない。]

(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。
[ラットにおいて乳汁への移行が認められている。]

4. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

5. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。
[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

6. その他の注意

(1) ラット亜急性毒性試験で臨床用量の170倍(1,000mg/kg/日)以上を経口投与したとき、膀胱での炎症及び出血によると考えられる尿潜血が対照群に比較して多いという報告がある¹⁾。

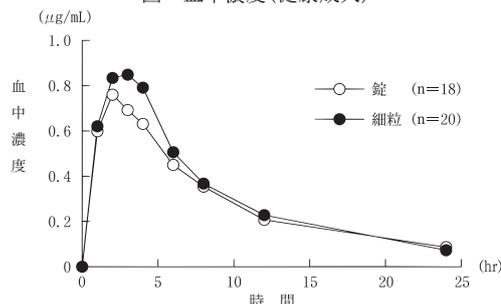
(2) 動物実験でプロラクチン分泌異常に由来すると推定される性周期の乱れが報告されている²⁾ので、月経異常、乳汁分泌などの観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。

【薬物動態】

1. 血中濃度³⁾⁴⁾

健康成人にトロキシピド100mgを単回経口投与した時の血中濃度及び薬物速度論的パラメータは次のとおりである。

図 血中濃度(健康成人)



薬物速度論的パラメータ

	投与量 (mg)	Tmax (hr)	Cmax (μ g/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (μ g・hr/mL)
錠	100	2.1	0.84	7.4	7.13
細粒	100	2.7	1.09	7.0	7.94

2. 代謝⁵⁾

健康成人にトロキシピド100mgを単回経口投与した結果、尿中排泄物の96%以上は未変化体であり、その他に一種の代謝物が認められた。

3. 排泄⁶⁾

健康成人にトロキシピド100mgを単回経口投与した結果、24時間で投与量の約61%、48時間で投与量の約67%が尿中に排泄された。

【臨床成績】

1. 胃炎に対する効果

二重盲検比較試験を含む310例について臨床試験を実施した結果、急性胃炎又は慢性胃炎の急性胃粘膜変化に対する全般改善率は82.9%(257/310)であった。
また、二重盲検比較試験において、本剤の急性胃炎又は慢性胃炎の急性胃粘膜変化に対する有用性が認められた。

2. 胃潰瘍に対する効果

二重盲検比較試験を含む514例について臨床試験を実施した結果、胃潰瘍に対する改善率は79.4%(408/514)であった。
また、二重盲検比較試験において、本剤の胃潰瘍に対する有用性が認められた。

【薬効薬理】

1. 実験胃炎に対する治療効果

タウロコール酸ナトリウムによって惹起されるラットの実験的慢性(萎縮性)胃炎に対し治療及び予防効果を示した⁷⁾。

2. 急性胃粘膜病変に対する作用

ラットのアスピリン、0.6mol/L塩酸及びエタノール(99.5)、水浸拘束ストレスによる胃粘膜病変に対し予防効果を示した⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾。

3. 組織修復促進作用

ラットのクランピング・コルチゾン潰瘍、酢酸潰瘍及びクランピング潰瘍の組織学的検討において、胃粘膜再生と潰瘍底膠原線維発育に調和のとれた修復促進作用を示し、慢性潰瘍の治療を促進させた¹¹⁾¹²⁾。
またラットの酢酸潰瘍において、シメチジンとの併用効果が認められた¹³⁾。

4. 各種実験潰瘍抑制作用

ラットの水浸拘束ストレス、ストレス・レセルピン、インドメタシン、脱血アスピリン、ヒドロコルチゾン、幽門結紮ストレス潰瘍の発生を各々抑制し、粘膜保護作用を示した¹⁰⁾¹⁴⁾。

5. 胃粘膜血流量増加作用

交又熱電対法¹⁵⁾(ウサギ、イヌ)及び水素ガスクリアランス法(ラット¹⁶⁾、イヌ¹⁷⁾)において、胃粘膜血流量の増加が認められた。また、臓器反射スペクトル解析法(ラット)で、脱血時の胃粘膜及び酢酸潰瘍辺縁部粘膜の血流量を増加させた¹⁸⁾。

6. 胃粘膜代謝賦活作用

ラットの胃粘膜酸素消費量を増加させ、ATP含量を増加させることにより、胃粘膜エネルギー代謝を賦活した。特に、血流量が減少している潰瘍辺縁部粘膜で、その作用が強く認められた¹⁹⁾²⁰⁾。

7. 胃粘膜構成成分正常化作用

ラットの胃粘膜に含まれるムコ多糖体を増加し、また抗炎症薬等又はストレス負荷によるムコ多糖体の減少を抑制して胃粘膜バリアーを増強した²¹⁾²²⁾。

8. 胃粘膜内プロスタグランジン量増加作用

ラットの胃粘膜内で細胞保護作用のあるプロスタグランジン量を増加させた²³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】「*」

一般名：トロキシピド (Troxiptide) [JAN]

* 化学名：3,4,5-Trimethoxy-N-[(3RS)-piperidin-3-yl]benzamide

分子式：C₁₅H₂₂N₂O₄

分子量：294.35

融点：177~181℃

* 性状：本品は白色の結晶性の粉末である。

本品は酢酸(100)に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水に溶けにくい。

本品は0.1mol/L塩酸試液に溶ける。

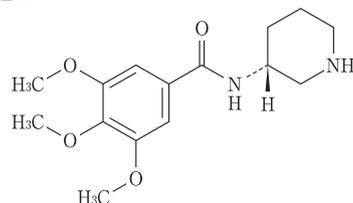
本品の1mol/L塩酸試液溶液(1→5)は旋光性を示さない。

分配係数：

有機溶媒相	水相	分配係数
1-オクタノール	リン酸塩緩衝液	17.9
クロロホルム	リン酸塩緩衝液	159

(25℃)

* 化学構造式：



及び鏡像異性体

【包装】

アブレース錠100mg

PTP包装：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、
1,000錠(10錠×100)、1,050錠(21錠×50)

バラ包装：500錠

アブレース細粒20%

分包：0.5g×600包(3包×200)

バラ包装：100g、500g

【主要文献】「*」

- 1)今井 繁, 他, トロキシピドのラットにおける亜急性毒性試験(社内資料)。
- 2)村山 淳, 他, トロキシピドの血中プロラクチンと性周期に及ぼす影響(社内資料)。
- 3)上條信二, 他, トロキシピド錠の生物学的同等性試験(社内資料)。
- 4)草嶋久生, 他, トロキシピド細粒の生物学的同等性試験(社内資料)。
- 5)入倉 勉, 他, 応用薬理, 18, 619(1979)。
- 6)川原富美男, 他, 基礎と臨床, 18, 2859(1984)。
- 7)岸本真也, 他, 薬理と治療, 17, 5443(1989)。
- 8)関口治男, 他, 日薬理誌, 89, 111(1987)。
- 9)関 敦子, 他, 薬理と治療, 18, 1071(1990)。
- 10)桑山 肇, 他, 応用薬理, 40, 63(1990)。
- 11)入倉 勉, 他, 応用薬理, 15, 641(1978)。
- 12)百々研次郎, "実験潰瘍, 病態モデルとその病因"日本メディカルセンター(1976)P.197。
- 13)関口治男, 他, 薬理と治療, 15, 2425(1987)。
- 14)入倉 勉, 他, 応用薬理, 17, 371(1979)。
- 15)阿部泰夫, 他, 日薬理誌, 76, 355(1980)。
- 16)松尾 裕, 他, 薬理と治療, 10, 3129(1982)。
- 17)中村欣一, 他, 薬理と治療, 10, 5939(1982)。
- 18)中川彰史, 他, 診療と新薬, 19, 1803(1982)。
- 19)阿部泰夫, 他, 日薬理誌, 83, 317(1984)。
- 20)阿部泰夫, 他, 基礎と臨床, 17, 4073(1983)。
- 21)阿部泰夫, 他, 応用薬理, 27, 521(1984)。
- 22)阿部泰夫, 他, 日薬理誌, 84, 11(1984)。
- 23)望月利郎, 他, 応用薬理, 32, 387(1986)。

【文献請求先】「***」

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

杏林製薬株式会社 くすり情報センター

〒101-8311 東京都千代田区神田駿河台4-6

電話 0120-409341

受付時間 9:00~17:00(土・日・祝日を除く)

** 杏林製薬株式会社

東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

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「アプレース」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、速効的效果を目的とした 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胃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。

この添付文書は、本剤の使用前に必ずお読みください。
また、必要な時に読めるよう大切に保管してください。

オキシゾール[®] L100

第1類医薬品 腔カンジダ再発治療薬 腔用外用薬

腔カンジダは、カンジダ菌という真菌(カビの仲間)によって起こる腔炎です。腔カンジダにかかると外陰部のかゆみと、おりもの見た目や量に変化が起こり、ときに外陰部の熱感、痛み、腫脹感を伴います。おりものの性状は、腔カンジダ特有のおかゆ(カッテージチーズ)状、白く濁った酒かす状です。本剤は腔カンジダの症状を改善する治療薬です。

本剤の使用は、以前に医師から腔カンジダの診断・治療を受けたことのある人に限ります。

⚠ 使用上の注意

❌ してはいけないこと

(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用が起こりやすくなります)

1. 次の人は使用しないでください。

- (1) 以前に医師から、腔カンジダの診断・治療を受けたことがない人。
- (2) 腔カンジダの再発までの期間が2ヵ月以内の人、又は2ヵ月以上であっても、直近6ヵ月以内に2回以上感染した人。
- (3) 腔カンジダの再発かどうかよくわからない人[おりものが、おかゆ(カッテージチーズ)状、白く濁った酒かす状ではない、いやなにおいがあるなどの場合、他の疾患の可能性が考えられます]。
- (4) 発熱、悪寒がある人。
- (5) 吐き気、嘔吐がある人。
- (6) 下腹部に痛みがある人。
- (7) 背中や肩に痛みがある人。

- (8) 不規則な出血又は異常な出血、血の混じったおりものがある人。
- (9) 腔又は外陰部に潰瘍、水膨れ又は痛みがある人。
- (10) 排尿痛がある人又は排尿困難な人。
- (11) 次の診断を受けた人。 糖尿病
- (12) ワルファリン等の抗凝血薬を使用している人。
- (13) 本剤又は本剤の成分によりアレルギー症状を起こしたことがある人。
- (14) 妊婦又は妊娠していると思われる人。
- (15) 15才未満の小児又は60才以上の高齢者。

2. 本剤を使用中は、次の医薬品を外陰部に使用しないでください。

カンジダ治療薬以外の外用薬



相談すること

1. 次の人は使用前に医師又は薬剤師に相談してください。

- (1) 医師の治療を受けている人。
- (2) 授乳中の人。
- (3) 薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人。

2. 使用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性があるので、直ちに使用を中止し、この添付文書を持って医師又は薬剤師に相談してください。

関係部位	症 状
腔	疼痛(ずきずきする痛み)、腫脹感(はれた感じ)、発赤、しげき感、かゆみ、熱感

3. 3日間使用しても症状の改善がみられないか、6日間使用しても症状が消失しない場合は使用を中止し、医師の診察を受けてください。

効 能 腔カンジダの再発(以前に医師から、腔カンジダの診断・治療を受けたことのある人に限ります。)

用法・用量 成人(15才以上60才未満)1日1回1錠を腔深部に挿入してください(就寝前が望ましい)。6日間連続して使用してください。ただし、3日間使用しても症状の改善がみられないか、6日間使用しても症状が消失しない場合には医師の診察を受けてください。

年 齢	1回量	使用回数
成人(15才以上60才未満)	1錠	1日1回
15才未満又は60才以上	使用しないこと	

<用法・用量に関連する注意>

- (1) 用法・用量を厳守してください。
- (2) この薬は腔内のみ使用し、飲まないでください。もし、誤って飲んでしまった場合は、すぐに医師の診察を受けてください。
- (3) 途中で症状が消失しても、使用開始から6日間使用してください。
- (4) 生理中は使用しないでください。使用中に生理になった場合は使用を中止してください。その場合は治療等の確認が必要であることから、医師の診察を受けてください。(生理中は薬剤の効果十分得られない場合があります。)

成分(1錠中) オキシコナゾール硝酸塩……………100mg
(添加物:乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クエン酸水和物、ステアリン酸マグネシウム)

保管及び取扱い上の注意

- (1) 直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に保管してください。
- (2) 小児の手の届かない所に保管してください。
- (3) 他の容器に入れ替えないでください。(誤用の原因になったり品質が変わります。)
- (4) 使用期限を過ぎた製品は使用しないでください。



製造販売元
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区北浜2-6-18

ホームページ www.mt-pharma.co.jp

本品のお問い合わせは、お買い求めのお店、又は下記にお願いいたします。
田辺三菱製薬株式会社「くすり相談センター」
(フリーダイヤル ☎ 0120-54-7080)
受付時間: 弊社営業日の9:00~17:30

副作用被害救済制度の問合せ先
(独)医薬品医療機器総合機構
<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html>
電話 0120-149-931 (フリーダイヤル)



我慢できないかゆみ・不快なおりものに効く

オキナゾール[®]L100

オキナゾールL100は、抗真菌成分オキシコナゾール硝酸塩を主成分とする、膣カンジダの再発治療薬です。

オキナゾール[®]L100の特長

カンジダ菌を殺菌

当社開発の抗真菌成分オキシコナゾール硝酸塩がカンジダ菌の細胞膜を破壊し、優れた殺菌作用を示します。

難治性菌にも効く

治療に抵抗性を示すことが多い菌である、カンジダ・グラブラタにも効果を発揮します。

外陰部の症状も改善

おりものの異常など膣の症状だけでなく、外陰部の症状(かゆみ、赤み、腫れ)も改善します。

脱落しにくい膣錠

膣中の水分を吸収することで速やかに溶けて広がるため、膣錠が膣外へ脱落しにくくなっています。

*本剤は膣内に留まって効果を発揮した後、徐々に体外に排泄されるため、白いかたまりやペースト状のものが出てくる場合があります。

生活上の注意

- (1) 膣カンジダを再発した場合には、パートナーに感染している可能性があるため、膣カンジダに感染した旨を伝え、パートナーの方は陰部のかゆみ、発赤等の不快症状があれば、すぐに医師の診療を受けましょう。
- (2) パートナーへの感染を避けるため、本剤を使用中は性行為を避けましょう。
- (3) 本剤を使用中は、患部への刺激を避けるため、殺精子剤は使用しないでください。
- (4) 薬剤の効果を維持するため、自分で膣内を洗うことは避けましょう。
- (5) 入浴時は石けんの刺激を避けるために、外陰部は石けんで洗わず、お湯だけで軽く洗う程度にしましょう。
- (6) カンジダ菌は、温度や湿度の高い状態で繁殖しやすいため、

できるだけ乾燥した状態を保つようにすることが大切です。以下の点に気をつけましょう。

- ・入浴、水泳等の後は、膣の外側は十分乾かしましょう。濡れた水着などはできるだけ早く着替えましょう。
 - ・おりものシートなどの衛生用品を使用する場合は、こまめに交換しましょう。
 - ・下着は、通気性のよい綿製品などを用いましょう。
- (7) 下着やタオルは毎日清潔なものを用い、タオルなどは感染を避けるため、家族と共用しないでください。
 - (8) カンジダ菌は腸にも常在している菌です。トイレの後は腸からの感染を避けるため、前から後ろにふきましょう。
 - (9) かゆみがあっても、外陰部をかかないようにしましょう。かくと、刺激がひどくなったり、感染が広がる可能性があります。

膣錠の使い方

取り出し方

右図のように膣錠の入っているPTPシートの凸部を指先で強く押して裏面のアルミ箔を破り、1錠取り出してください。(誤ってシートごと使用すると、粘膜に突き刺さる等思わぬ事故につながります。)



挿入法

手指を石けんできれいに洗い、両脚を広げてしゃがみ、右図のように膣錠を指先で膣内の最も深い所に挿入してください。(Applicator等は使用しないでください。) 挿入後、患部に接触した手指は石けんでよく洗ってください。膣錠を入れる向きに決まりはありませんが、細い方から挿入すると入れやすいので推奨します。



- 使用に際して、この添付文書を必ずお読みください
また必要に応じて読めるよう大切に保管してください
- 使用期限(パッケージ底面に記載)を過ぎた製品は使用しないこと

腔外用薬 腔カンジダ再発治療薬

第1類医薬品



特
徴

本製品は有効成分オキシコナゾール硝酸塩がカンジダ菌を殺菌し、腔カンジダの再発を元から治します。デリケートゾーンのがまんできないかゆみ・ほろぼろとした白いおりものなどを伴う腔カンジダに効いていきます。

販売名: フェミニーナ 腔カンジダ錠

腔カンジダは、カンジダ菌という真菌(カビに近い仲間)によって起こる腔炎です。腔カンジダにかかると外陰部のかゆみと、おりもの見た目*や量に変化がおり、ときに外陰部の熱感、痛み、腫脹感を伴います。※おりものの性状は、腔カンジダ特有のおかゆ(カッターチーズ)状、白く濁った酒かす状です。本剤は腔カンジダの症状を改善する治療薬です。

本剤の使用は以前に医師から腔カンジダの診断・治療を受けたことのある人に限ります。

⚠ 使用上の注意

⊗ してはいけないこと (守らないと現在の症状が悪化したり、副作用が起こりやすくなる)

1. 次の人は使用しないこと

- (1) 以前に医師から腔カンジダの診断・治療を受けたことがない人
- (2) 腔カンジダの再発までの期間が2ヶ月以内の人、または2ヶ月以上であっても、直近6ヶ月以内に2回以上感染した人
- (3) 腔カンジダの再発かどうかよくわからない人(おりものが、おかゆ(カッターチーズ)状、白く濁った酒かす状ではない、いやなおいがあるなどの場合、他の疾患の可能性が考えられる)
- (4) 発熱、悪寒がある人
- (5) 悪心、嘔吐がある人
- (6) 下腹部に痛みがある人
- (7) 背中や肩に痛みがある人
- (8) 不規則な出血または異常な出血、血の混じったおりものがある人
- (9) 腔または外陰部に潰瘍、水膨れまたは痛みがある人
- (10) 排尿痛がある人または排尿困難な人
- (11) 次の診断を受けた人: 糖尿病
- (12) ワルファリンなどの抗凝血薬を使用している人
- (13) 本剤の成分に対しアレルギー症状を起こしたことがある人
- (14) 妊婦または妊娠していると思われる人
- (15) 15才未満の小児または60才以上の高齢者

2. 本剤を使用中は、次の医薬品を外陰部に使用しないこと
フェミニーナ軟膏Sなどカンジダ治療薬以外の外皮用薬

🗨 相談すること

1. 次の人は使用前に医師または薬剤師に相談すること

- (1) 医師の治療を受けている人
- (2) 授乳中の人
- (3) 本人または家族がアレルギー体質の人
- (4) 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人

2. 次の場合は、直ちに使用を中止し、この添付文書を持って医師または薬剤師に相談すること

- (1) 使用后、次の症状があらわれた場合

関係部位	症 状
腔	疼痛(ずきずきする痛み)、腫脹感(はれた感じ)、発赤、刺激感、かゆみ、熱感

- (2) 3日間使用しても症状の改善がみられないか、6日間使用しても症状が消失しない場合は医師の診療を受けること

【効能・効果】

膣カンジダの再発(以前に医師から、膣カンジダの診断・治療を受けたことのある人に限る)

【用法・用量】

成人(15才以上60才未満)1日1回1錠を膣深部に挿入する(就寝前が望ましい)

6日間連続して使用すること。ただし、**3日間**使用しても症状の改善がみられないか、**6日間**使用しても症状が消失しない場合には医師の診療を受けること

年齢	1回量	使用回数
成人(15才以上60才未満)	1錠	1日1回
15才未満または60才以上	使用しないこと	

<用法・用量に関連する注意>

- (1) 定められた用法・用量を厳守すること
- (2) この薬は膣内のみ使用し、飲まないこと。もし、誤って飲んでしまった場合は、すぐに医師の診療を受けること
- (3) 途中で症状が消失しても、使用開始から**6日間**使用すること
- (4) 生理中は使用しないこと。使用中に生理になった場合は使用を中止すること。その場合治癒等の確認が必要であることから、医師の診療を受けること。(生理中は薬剤の効果十分得られない場合があります。)

【成分・分量】1日量(1錠)中

有効成分	分量	はたらき
オキシコナゾール硝酸塩	100mg	膣カンジダの原因であるカンジダ菌を殺菌する

添加物:乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クエン酸水和物、ステアリン酸マグネシウムを含有する

生活上の注意

- (1) 膣カンジダを再発した場合には、パートナーに感染している可能性があるため、膣カンジダに感染した旨を伝え、パートナーの方は陰部のかゆみ、発赤などの不快症状があれば、すぐに医師の診療を受けてください。
- (2) パートナーへの感染を避けるため、本剤を使用中は性行為を避けましょう。
- (3) 本剤を使用中は、患部への刺激を避けるため、殺精子剤は使用しないでください。
- (4) 薬剤の効果を維持するため、自分で膣内を洗うことは避けましょう。
- (5) 入浴時は石けんの刺激を避けるために、外陰部は石けんで洗わず、お湯だけで軽く洗う程度にしましょう。
- (6) カンジダ菌は、温度や湿度の高い状態で繁殖しやすいため、できるだけ乾燥した状態を保つようにすることが大切です。以下の点に気をつけましょう。
 - ・入浴、水泳などの後は、膣の外側は十分乾かしましょう。濡れた水着などはできるだけ早く着替えましょう。
 - ・おりものシートなどの衛生用品を使用される場合は、こまめに交換しましょう。
 - ・下着は、通気性のよい綿製品などを着用するようにしましょう。
- (7) 下着やタオルは毎日清潔なものを用い、タオルなどは感染を避けるため、家族と共用しないでください。
- (8) カンジダ菌は腸にも常在している菌です。トイレの後は腸からの感染を避けるため、前から後ろにふききましょう。
- (9) かゆみがあっても、外陰部をかかないようにしてください。かくと、刺激がひどくなったり、感染が広がる可能性があります。

膣錠の使い方

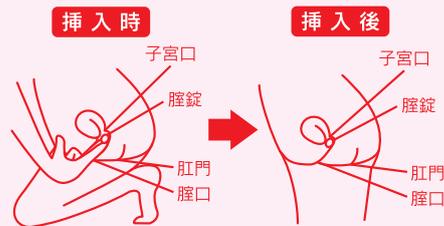
<錠剤の取り出し方>

図のように本錠剤の入っているPTPシートの凸部を指先で強く押し、裏面のアルミ箔を破り、1錠取り出して使用すること(誤ってそのまま使用すると、粘膜に突き刺さるなど思わぬ事故につながる)



挿入法

手指を石けんできれいに洗い、両脚を広げてしゃがみ、図のように本錠剤を指先で膣内の最も深いところに挿入すること(アプリケーター等は使用しないこと)。挿入後、患部に接触した手指は石けんでよく洗うこと



保管及び取り扱い上の注意

- (1) 直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に保管すること
- (2) 小児の手の届かない所に保管すること
- (3) 他の容器に入れ替えないこと(誤用の原因になったり品質が変わる)
- (4) 使用期限を過ぎた製品は使用しないこと

発売元
小林製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町4-4-10

— 製品のお問い合わせ先 —

お客様相談室 ☎06(6203)3625

受付時間 9:00~17:00(土・日・祝日を除く)

ホームページアドレス <http://pr.kobayashi.co.jp>

女性相談員が対応いたします。お気軽にご相談ください。

フェミニーナ ブランドサイト

<http://www.feminina.jp/>

製造販売元

田辺三菱製薬株式会社

〒541-8505 大阪市中央区北浜2-6-18

副作用被害救済制度の問合せ先

(独)医薬品医療機器総合機構

<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html>

☎0120-149-931(フリーダイヤル)

**2009年10月改訂(第9版)D6
*2007年10月改訂

抗真菌剤

オキナゾール[®]錠100mg
オキナゾール[®]錠600mg

オキシコナゾール硝酸塩錠

OKINAZOLE VAGINAL TABLETS 100mg, 600mg

貯 法：遮光保存，室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること

	錠100mg	錠600mg
承認番号	21800AMX10213	21800AMX10214
薬価収載	2006年6月	2006年6月
販売開始	1990年11月	1990年11月
再審査結果	1998年3月	

【禁忌】(次の患者には使用しないこと)

本剤及び他のオキシコナゾール硝酸塩製剤に過敏な患者

【組成・性状】

	錠100mg	錠600mg
有効成分 (1錠中)	オキシコナゾール硝酸塩 100mg	オキシコナゾール硝酸塩 600mg
添加物	乳糖水和物，セルロース， ヒドロキシプロピルセル ロース，クエン酸，ステ アリン酸マグネシウム	セルロース，ヒドロキ シプロピルセルロース， クエン酸，ステアリン 酸マグネシウム
性状・剤形	白色・においなし・アーモンド形の錠錠	
外形		
規格	長径 短径 厚さ 重量 (mm) (mm) (mm) (g) 20 12 約5.8 1.2	長径 短径 厚さ 重量 (mm) (mm) (mm) (g) 20 12 約5.7 1.2
識別コード	Ⓢ 268	Ⓢ 269

【効能・効果】

カンジダに起因する膣炎及び外陰膣炎

【用法・用量】

オキナゾール 錠100mg	1日1回1錠を膣深部に挿入し，6日 間継続使用する。 なお，真菌学的効果(一次効果)が得られ ない場合は，オキナゾール錠100mgを 更に1日1回1錠6日間継続使用する。
オキナゾール 錠600mg	1週1回1錠を膣深部に挿入する。 なお，真菌学的効果(一次効果)が得られ ない場合は，オキナゾール錠600mgを 更に1回1錠使用する。

【使用上の注意】

1. 副作用

総症例数6,995例中26例(0.37%)36件の副作用が報告さ
れている。主な副作用は局所の発赤8件(0.11%)，刺
激感6件(0.09%)，ひりひり感3件(0.04%)，痒痒感3
件(0.04%)，疼痛3件(0.04%)等であった。(再審査終
了時)

種類	頻度	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{※)}			発疹等
膣・外陰	発赤		刺激感，ひりひり感， 痒痒感，疼痛等

注)このような場合には，使用を中止すること。

2. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

妊娠12週未満の妊婦又は妊娠している可能性のある婦
人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断され
る場合にのみ使用すること。〔安全性は確立していな
い。〕

3. 適用上の注意

使用部位：

膣にのみ使用し，経口投与しないこと。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度¹⁾

外陰膣カンジダ症患者10名にオキシコナゾール硝酸塩
100mg錠を1日1回1錠6日間，また，9名にオキ
シコナゾール硝酸塩600mg錠を1回1錠膣内投与し
たときの血漿中濃度は6.1～36ng/mLの範囲を示し，お
おむね25ng/mL以下であった。

健康婦人6名にオキシコナゾール硝酸塩100mg錠を
1日1回1錠6日間及びオキシコナゾール硝酸塩
600mg錠を1回1錠膣内投与したときの血漿中濃度
は，検出されないか，検出された場合でも20ng/mL以
下であった。

2. <参考>動物における分布，排泄

分布：¹⁴C-オキシコナゾール硝酸塩 5 mg/kgをラット
(n=3)に膣内投与した時の組織内濃度は，血
漿中濃度に比べて副腎，卵巣，肝，小腸，腎及
び脂肪では高く，大脳，小脳，胸腺，骨格筋，
羊水では低かった。投与後の組織内濃度は血漿
中濃度と同様に推移し，特定の組織に残留する
傾向はみられなかった。また，同様に妊娠ラッ
トに膣内投与した時の胎児の組織内濃度は母獣
の血漿中濃度とほぼ同程度であった。

排泄：¹⁴C-オキシコナゾール硝酸塩 5 mg/kgをラット
(n=3)に膣内投与したとき，投与後336時間ま
でに尿中に8.1%及び糞中に36.5%が排泄され
た。

【臨床成績】

二重盲検比較試験を含む臨床試験の評価対象537例にお
ける有効以上の有効率は次のとおりであった²⁻⁹⁾。

オキナゾール錠100mg：有効率(1週)89.5%
(231例/258例)

オキナゾール錠600mg：有効率(1週)88.5%
(247例/279例)

【薬効薬理】

1. 抗真菌作用¹⁰⁾

オキシコナゾール硝酸塩は酵母状真菌，二形性真菌
(臨床分離株)等に対して広範囲な抗菌スペクトルを有
し，そのMICは10μg/mL以下であった。

菌 種	MIC($\mu\text{g/mL}$)
<i>Candida albicans</i>	<0.04~10
<i>Candida glabrata</i>	<0.04~0.16

培地：Sabouraud dextrose agar

2. 作用機序^{10,11)}

オキシコナゾール硝酸塩の抗真菌活性は、直接的細胞膜障害作用により発揮される。また、低濃度域での部分的発育阻止効果には、エルゴステロール合成阻害作用が関与している。

【有効成分に関する理化学的知見】

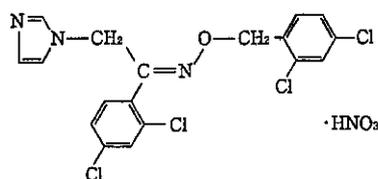
一般名：オキシコナゾール硝酸塩, Oxiconazole Nitrate(JAN)

化学名：2', 4'-Dichloro-2-imidazol-1-ylacetophenone (Z)-[O-(2, 4-dichlorobenzyl) oxime] mononitrate

分子式： $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HNO}_3$

分子量：492.14

構造式：



性状：白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、わずかに特異なおいがある。N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(95)、無水酢酸又は酢酸(100)にやや溶けにくく、水に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点：約142°C(分解)

【包装】

オキシコナゾール錠100mg：120錠(6錠×20)

オキシコナゾール錠600mg：30錠(6錠×5)

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 高田道夫 他：産婦人科の世界 1989; 41 (5): 471-479
- 2) 水野直光 他：産婦人科の世界 1989; 41 (3): 253-260
- 3) 林 博章 他：基礎と臨床 1989; 23 (7): 2863-2869
- 4) 三輪 是 他：基礎と臨床 1989; 23 (7): 2871-2877
- 5) 松原稔介 他：薬理と治療 1989; 17 (6): 2949-2958
- 6) 曾我賢次 他：基礎と臨床 1989; 23 (8): 3309-3319
- 7) 辰田一郎 他：薬理と治療 1989; 17 (6): 2959-2966
- 8) 内藤博之 他：薬理と治療 1989; 17 (7): 3643-3653
- 9) 松井和夫 他：基礎と臨床 1989; 23 (8): 3320-3330
- 10) 平谷民雄 他：CHEMOTHERAPY 1984; 32 (9): 568-584
- 11) 平谷民雄 他：CHEMOTHERAPY 1985; 33 (3): 215-226

** 2. 文献請求先

田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区北浜2-6-18
電話 0120-753-280

審議結果報告書

平成22年2月25日
医薬食品局審査管理課

[販売名] オキナゾールL100、クレナ100、メディピア100

[一般名] オキシコナゾール硝酸塩

[申請者] 田辺三菱製薬株式会社

[申請年月日] 平成21年2月27日

[審議結果]

平成22年2月25日に開催された一般用医薬品部会において、下記の承認条件を付した上で本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

[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。

審査報告書

平成 22 年 2 月 9 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]	オキナゾール L100 クレナ 100 メディピア 100
[一般名]	オキシコナゾール硝酸塩
[申請者]	田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 2 月 27 日
[申請区分]	一般用医薬品 区分（5）－①
[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 22 年 2 月 9 日作成

[販売名]	オキナゾール L100 クレナ 100 メディピア 100
[一般名]	オキシコナゾール硝酸塩
[申請者]	田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 2 月 27 日
[成分・分量]	1 日量 1 錠中 オキシコナゾール硝酸塩 100mg

[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] | 膣カンジダの再発（以前に医師から、膣カンジダの診断・治療を受けたことのある人に限る。） |
| [用法・用量] | 成人（15 歳以上 60 歳未満）1 日 1 回 1 錠を膣深部に挿入する（就寝前が望ましい）。6 日間連続して使用すること。ただし、3 日間使用しても症状の改善がみられないか、6 日間使用しても症状が消失しない場合には医師の診療を受けること。 |
| [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 22 年 2 月 9 日

1. 品目の概要

[販売名]	オキナゾール L100 クレナ 100 メディピア 100
[申請者]	田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 2 月 27 日
[成分・分量]	1 日量 1 錠中オキシコナゾール硝酸塩 100mg
[申請時の効能・効果]	膣カンジダの再発（以前に医師から、膣カンジダの診断・治療を受けたことのある人に限る。）
[申請時の用法・用量]	成人（15 歳以上 60 歳未満）1 日 1 回 1 錠を膣深部に挿入する。 6 日間連続して使用すること。ただし、3 日間使用しても症状の改善がみられないか、6 日間使用しても症状が消失しない場合には医師の診察を受けること。

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は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付、20 達第 8 号）の規定により、指名した。

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、抗真菌成分であるオキシコナゾール硝酸塩を含有する医療用医薬品「オキナゾール膣錠 100mg」と同一の製剤を一般用医薬品とするものである。本成分は、一般用みずむし・たむし用薬で外用剤として使用されているが、膣内への適用は一般用医薬品としては新しい投与経路となるため、区分（5）－①として申請されている。

本成分は、イミダゾール誘導体であり、スイスの Siegfried 社において 1984 年に合成された。我が国においては、東京田辺製薬株式会社（現、田辺三菱製薬株式会社）と科研製薬株式会社とが共同開発で、浅在性皮膚真菌症治療薬として 1985 年 11 月にクリーム剤、1987 年 3 月に外用液剤の承認を取得し、その後、外陰膣カンジダ治療薬として、膣内に直接投与できる膣錠「オキナゾール V100」（1 日 1 回 1 錠を用法とする）及び「オキナゾール V600」（1 週 1 回 1 錠を用法とする）が 1990 年 9 月に承認された。「オキナゾール V100」及び「オキナゾール V600」は 2006 年 2 月に医療事故防止のための代替新規承認をそれぞれ

れ取得し、現在は「オキナゾール膣錠 100mg」及び「オキナゾール膣錠 600mg」の販売名で使用されている。膣錠については 1998 年 3 月に再審査結果が通知され、承認時の用法・用量、効能・効果に変更はないとされた。

海外では、開発国であるスイスにおいて Siegfried 社と F.Hoffmann-La Roche 社との共同開発により、医療用の浅在性皮膚真菌症治療薬として、本成分 1%を含有するクリーム剤、外用液剤及びパウダーの販売が 1984 年に開始され、その後、外陰膣カンジダ治療薬として 600mg 膣錠（1 日療法剤）の販売が 1985 年に開始されている。

申請者は、本品の開発の経緯を次のように述べている。

膣カンジダは、カンジダ菌によって起こる性器の感染症のうち女性での主な病型であり、女性性器の感染症では比較的好く見られる疾患であるが、患部が性器であることから病院での治療に抵抗があり、通院しにくいという実情がある。一方、膣カンジダでは、強いそう痒感と膣に酒かす状、粥状、ヨーグルト状など特異的性状の白色帯下が認められることから、医師の診断・治療を受けたことのあるものであれば、症状から他の疾患と区別し、膣カンジダに罹患していることの自己判断は可能と考えられる。

その治療には、主としてイミダゾール系抗真菌薬が用いられ、それら（クロトリマゾール等）は既に米国、英国などで一般用医薬品として販売されている。また、我が国においても、一般用医薬品承認審査合理化等検討会の中間報告書「セルフメディケーションにおける一般用医薬品のあり方について」（平成 14 年 11 月）において「膣カンジダ（膣のかゆみ、おりもの）の改善」（外用剤）が挙げられ、既に一般用としてイソコナゾール硝酸塩、ミコナゾール硝酸塩の膣錠がそれぞれ 2008 年 3 月、7 月に、両成分のクリーム剤が 2009 年 1 月に承認されており、膣錠の効能効果、用法用量等はいずれも本品と同様となっている。

医療用医薬品では、本成分 100mg を含有する「オキナゾール膣錠 100mg」（1 日 1 回 1 錠を 6 日間継続使用）と 600mg を含有する「オキナゾール膣錠 600mg」（1 週 1 回 1 錠）が承認されているが、600mg 錠をスイッチ OTC とした場合、間違えて連日使用してしまう可能性があることから、一般用としての安全性等を考慮して「オキナゾール膣錠 100mg」のみが一般用医薬品の開発製剤として選択された。

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

本剤は「オキナゾール膣錠 100mg」と同一の製剤である。規格及び試験方法は、医療用のものを基としているが、医療用では、薄層クロマトグラフィーによる確認試験に有害試験薬が用いられていたため、本剤申請時には当該試験は削除されていた。

機構は代替溶媒の検討を求めたところ、別の溶媒による確認試験が設定された。その他、15 局に準拠した記載等に改められた。機構は、特段の問題はないと判断した。

ハ. 安定性に関する資料

本項については、医療用医薬品申請時の資料が添付されており、新たな試験は実施されていない。

ニ. 薬理作用に関する資料

本項についても、医療用医薬品申請時の資料が添付されており、新たな試験は実施されていない。

ホ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

本項についても、医療用医薬品申請時の資料が添付されており、新たな試験は実施されていない。

ヘ. 毒性に関する資料

本項についても、医療用医薬品申請時の資料が添付されており、新たな試験は実施されていない。

ト. 臨床試験に関する資料

本項については、医療用医薬品申請時の臨床試験成績及び使用成績調査が本申請の資料概要中にまとめられており、新たな試験は行われていない。以下にその概略を記す。

「オキナゾール膣錠 100mg」及び「オキナゾール膣錠 600mg」の申請時には、膣カンジダを対象とした臨床試験は、第Ⅱ相試験として、外陰膣カンジダ症に対する有効性及び安全性を確認するためのパイロット試験（100mg 錠 67 例、600mg 錠 63 例）、第Ⅲ相試験として、二重盲検試験〔100mg 錠 134 例（対照薬：クロトリマゾール 100mg 錠 131 例）、600mg 錠 143 例（対照薬：イソコナゾール硝酸塩 300mg 錠 142 例）〕、一般臨床試験（100mg 錠 114 例、600mg 錠 126 例）が実施された。

これらのうち、パイロット試験での 100mg 錠、600mg 錠の有用率はそれぞれ 90.9%（50/55）、81.5%（44/54）であり、どちらも副作用は認められなかった。

二重盲検試験では、100mg 錠とクロトリマゾール 100mg 錠の比較で、それぞれ有用率が 90.2%（83/92）、82.6%（76/92）、600mg 錠とイソコナゾール硝酸塩 300mg 錠の比較で、それぞれ有用率が 82.7%（86/104）、75.8%（75/99）であり、いずれも対照薬と同様の高い有用性を示した。また、いずれの群においても副作用は認められなかった。

一般臨床試験での有用率は 100mg 錠、600mg 錠でそれぞれ 84.1%（95/113）、82.4%（103/125）であり、副作用は 100mg 錠で軽度な局所の発赤 1 例が認められたのみであった。その他、妊娠例の追跡調査（100mg 錠 43 例、600mg 錠 70 例）においても妊娠経過、分娩及び新生児について、本剤に起因すると思われる異常所見は報告されていない。

医療用承認後の使用成績調査では、無効率が 100mg 錠で 1.7%（54/3,099）、600mg 錠で

2.2% (69/3,125)、副作用発現症例は 100mg 錠で 0.31% (10/3,190)、600mg 錠で 0.47% (15/3,214) であった。発現した主な副作用は 100mg 錠では発赤 0.22% (7/3,190)、600mg 錠では刺激感 0.19% (6/3,214) であり、重篤なものは認められなかった。

◎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

申請者は、医療用医薬品の効能・効果「カンジダに起因する膣炎及び外陰膣炎」を基に、以下の理由から既承認の一般用医薬品（イソコナゾール硝酸塩、ミコナゾール硝酸塩の膣錠）と同様に、対象を医師による治療を受けたことのある人に限定し「膣カンジダの再発（以前に医師から、膣カンジダの診断・治療を受けたことのある人に限る。）」として申請した。

- ① 膣カンジダはかゆみや帯下等の特有の臨床症状から、医師による診断・治療を受けたことのある人であれば自己判断が可能と考えられること
- ② 医師による診断・治療を受けたことのない人は診断・治療が必要と考えられること
- ③ 諸外国の一般用医薬品においても初発の場合は医師を受診するよう記載されていること

機構は、以上について妥当であると判断した。

用法・用量について

本剤は「オキナゾール膣錠 100mg」と同一の製剤であることから、その用法・用量を基に、既承認の一般用医薬品と同様に設定された。医療用医薬品においては、6日間の治療で効果が得られない場合、さらに6日間の再使用が認められているが、一般用医薬品においては症状が消失しない場合には医師の診断・治療を受けることが適切と考え、6日間の治療のみとされた。さらに、海外の例にならい3日間使用しても症状の改善がみられない場合は、医師の診療を受けるよう設定された。また、誤用を避ける必要があること、高齢者では他の菌による複合感染のリスクが高まり一般用医薬品の対象に向かないと考えられることから、対象年齢として15歳以上60歳未満が設定された。

機構は3日間で効果が見られるとする根拠について説明を求めた。申請者は、文献等により通常自覚症状は2～3日で軽快するとされていることから3日間と設定した、と回答した。

また、機構は既承認の一般用医薬品と同様に使用時期を明確化するよう求めた。申請者は「就寝前が望ましい」旨を記載すると回答した。

機構は、以上の回答を了承した。

使用上の注意について

本剤の使用上の注意には、医療用医薬品添付文書、既承認の一般用医薬品の添付文書な

どを参考に、誤って内服しないことや月経中の使用に関する注意事項などが設定された。さらに、申請者は、本剤の適正使用と安全確保のための方策として、一般消費者向けに解説書、自己診断をサポートするセルフチェックシート、薬局・薬店向けにも解説書を作成すると申し出た。

本剤の適正使用のため、特に薬局・薬店における販売時の適切な情報提供が重要であることから、機構は、専門協議での指摘に基づき、さらに方策を充実させるよう検討を求めた。これに対し、申請者は薬局・薬店向けの解説書をさらに充実させると回答した。具体的には、薬局・薬店向けの解説書に以下の注意事項が追記された

- ① 本剤の販売に際して年齢の確認が必要であり、15歳未満、60歳以上の人に対しては医師への受診勧奨が必要であること
 - ② 使用者に対して、誤って内服しないよう十分な注意喚起が必要であること
- 機構はこの回答を了承した。

包装単位について

申請者は、本剤を使用しても症状の改善がみられない場合や再発を繰り返す場合には、医師の診断・治療を受けることを想定していることから、包装単位を6錠と設定するとし、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、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する。

- [効能・効果] 膣カンジダの再発（以前に医師から、膣カンジダの診断・治療を受けたことのある人に限る。）
- [用法・用量] 成人（15歳以上60歳未満）1日1回1錠を膣深部に挿入する（就寝前が望ましい）。6日間連続して使用すること。ただし、3日間使用しても症状の改善がみられないか、6日間使用しても症状が消失しない場合には医師の診療を受けること。
- [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。

審査報告書（2）

平成 22 年 3 月 3 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

[販売名] オキナゾール L100
フェミニーナ 膣カンジダ錠
メディピア 100

[一般名] オキシコナゾール硝酸塩

[申請者] 田辺三菱製薬株式会社

[申請年月日] 平成 21 年 2 月 27 日

[審査結果]

本申請品目の 1 つである「クレナ 100」については、販売名を申請時の「クレナ 100」から「フェミニーナ 膣カンジダ錠」に変更したい旨の申し出が申請後になされた。機構は、以下の問題点が考えられたことから、対応策を求めた。

- ① 鎮痒に用いる一般外用剤（ジフェンヒドラミン塩酸塩配合剤）として既に「フェミニーナ軟膏 S」（効能・効果：かゆみ、かぶれ、湿疹、虫さされ、皮膚炎、じんましん、あせも、ただれ、しもやけ）が既に小林製薬株式会社から製造販売されており、同じブランド名にすると軟膏が膣カンジダ再発に用いられる可能性があること
- ② また、併用されると、かゆみ自体は緩和されることから膣錠の 6 日間使用が守られない恐れがあること

これに対し、申請者及び本品目の販社でもある小林製薬株式会社は、膣錠、軟膏それぞれの添付文書、製品パッケージに、双方の販売名を明記した上で誤用あるいは併用が起こらないよう注意喚起を行うと回答した。具体的には以下の対応が示された。

- ① 膣錠については、添付文書の「使用上の注意」及び製品パッケージに、目立つように「本剤を使用中は、次の医薬品を外陰部に使用しないでください。フェミニーナ軟膏 S などカンジダ治療薬以外の外皮用薬」と明記する
- ② 軟膏については、添付文書の「使用上の注意」及び製品パッケージに、目立つように「本剤はカンジダ症の治療薬ではありません。フェミニーナ 膣カンジダ錠などカンジダ治療薬と併用しないでください。」「カンジダ症の人は使用しないこと」の 2 点を明記する

販売名は審査事項であるにも関わらず、変更の申し出及び具体的対応策の提示が平成 22 年 2 月 25 日開催の薬事・食品衛生審議会一般用医薬品部会の直前であったため、機構は、今後このようなことがないよう充分注意するよう申請者に伝えるとともに、異例ではあったが、部会で当該経緯を説明した。部会では、申請者が示した対応策が実施されれば保健衛生上の問題は回避されうると判断され、販売名を変更しても差し支えないとされた。

膣カンジダの再発治療薬
我慢できないかゆみ・不快なおりに効く
オキナゾール[®] L100
第1類医薬品



この医薬品は、薬剤師から説明を受け、「使用上の注意」をよく読んでお使いください。



もっと詳しい「オキナゾール[®] L100」の情報はコチラ

パソコン

www.okinazole.jp

携帯電話

<http://okinazole.jp/m>



お問い合わせ先 田辺三菱製薬「くすり相談センター」
フリーダイヤル ☎0120-54-7080
【受付時間：弊社営業日の9:00～17:30】

製造販売元 田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区北浜2-6-18

膣カンジダの再発治療薬
我慢できないかゆみ・不快なおりに効く

オキナゾール[®] L100
第1類医薬品

指で
プッシュ セルフチェックカード

「オキナゾール[®] L100」は
膣カンジダの
再発治療薬です。



ご購入される前に、このカードで
「セルフチェック」をされてから
当店薬剤師までお持ちください。

ご購入店（スタンプ欄）

膣カンジダの再発治療薬
我慢できないかゆみ・不快なおりに効く

オキナゾール[®] L100
第1類医薬品

まず
確認!

「オキナゾール[®] L100」は膣カンジダの
再発治療薬です。

- ① 以前、医師より「膣カンジダ」の診断、
治療を経験している方
 - ② 成人（15才以上60才未満）の方
- ①②の条件を満たされている方は右ページの
「セルフチェック」へお進みください。

ミシン目に沿って切り取ってください。

第1類医薬品 **オキナゾール[®] L100**

再購入カード

次回ご購入の際は、このカードを当店薬剤師にご提示ください。

ご購入記録（薬剤師記入欄）

①	年	月	日	④	年	月	日
②	年	月	日	⑤	年	月	日
③	年	月	日	⑥	年	月	日

- ① 以前に膣カンジダが発症してから
2ヶ月以内である。 はい いいえ
- ② 以前に膣カンジダが発症してから2ヶ月以上経過
しているが、直近6ヶ月で2回以上発症している。 はい いいえ
- ③ 膣カンジダの症状以外に次のような症状がある。
•発熱、悪寒 •悪心、嘔吐 •背中や肩の痛み
•下腹部の痛み •膣又は外陰部の潰瘍、水膨れ、痛み
•不規則な出血又は異常な出血、血のまじったおりもの
•排尿痛又は排尿障害 はい いいえ
- ④ 糖尿病と診断されている。 はい いいえ
- ⑤ ワルファリン等の抗凝血薬を服用している。 はい いいえ
- ⑥ 本剤の成分（オキシコナゾール硝酸塩）で
アレルギーを起こしたことがある。 はい いいえ
- ⑦ 妊娠している又は妊娠している可能性がある。 はい いいえ

- ①つでも「はい」があった方 → 治療には医師の判断が必要である為、
本製品を購入することはできません。
医師の診断・治療を受けてください。
- すべて「いいえ」とお答えの方 → 最後に次の設問にお答えください。

- ⑧ 次のいずれかの項目に該当するものがある。
•医師の治療を受けている •授乳中である
•本人又は家族がアレルギー体質である
•薬によりアレルギーを起こしたことがある はい いいえ

「はい」とお答えの方 → 医師又は薬剤師に相談してください。

「いいえ」とお答えの方 → 薬剤師の説明を十分ご理解した上で
ご購入ください。

セルフチエックシート

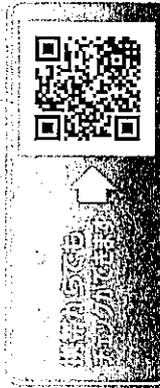
該当する項目を押し読んで、薬剤師にお話しください。



第1類医薬品 膈カンジダ錠

ご購入カード

この商品のご購入は、薬剤師が承ります。
「セルフチエックシート」をされた後、このカードを薬剤師カウンターにお持ち下さい。



ご購入店

スタンプ欄

【膈カンジダとは?】

膈カンジダとは、膈内の常在菌であるカンジダという真菌の異常繁殖によって起こる膈炎です。生婦年輪に多く、女性の4人に3人は一生の内少なくとも1回は発症し、発症した人の2人に1人は再発すると言われています。女性にはよくみられる疾患の一つです。

【どうして起こるの?】

膈内は、乳酸菌によって酸性に保たれているため、他の菌が繁殖しにくい環境になっています。しかし、常在菌のバランスが崩れたり(妊娠、抗生物質の使用など)、免疫力が低下したり(糖尿病、免疫抑制薬の使用、疲労など)するとカンジダが繁殖しやすくなります。

【典型的な症状】

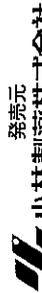
典型的な症状は、外陰部のかゆみとおりもの変化です。
かゆみは非常に強く、時に痛みを感じることもあります。
おりものは量が増えたり、白くにごり、酒かす、おがゆ、ヨーグルト、カッテージチーズなどと表現される症状になります。

【用法・用量】

成人(15才以上60才未満)1日1回1錠を膈深部に挿入してください(挿入前が望ましい)。
6日間連続して使用してください。ただし、3日間使用しても症状の改善がみられないか、6日間使用しても症状が消失しない場合には医師の診察を受けてください。

＜用法及び用量に関する注意＞

- (1) 用法・用量を厳守してください。
- (2) この薬は膈内にのみ使用し、飲み込まないでください。もし、誤って飲んでしまった場合は、すぐに医師の診察を受けてください。
- (3) 途中で症状が消失しても、使用開始から6日間使用してください。
- (4) 生薬中は使用しないでください。使用中に生薬に生じた場合は使用を中止してください。また、治療の確証が必要であることから、医師の診察を受けてください。



発売元
小林製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町4-4-10

製品のお問い合わせ先

お客様相談室 ☎06(6203)3625

受付時間 9:00~17:00(土・日・祭日を除く)

ホームページ <http://url.kobayashi.co.jp>

相談室の女性相談員が対応します。お気軽にご相談ください。

フェミニーナ膈カンジダ錠を 購入する前に

フェミニーナ膈カンジダ錠は膈カンジダの再発治療薬です。本製品をご購入される前に右のチェック項目をお読みください。

チェック項目A~Jのひとつでも「はい」がある場合は本製品を購入することができません。

チェック項目A~Jが「はい」でも「いいえ」の場合は項目の「O」と「J」もあてはまらば「いいえ」をマークして、本シートを薬剤師にご提示の上、ご購入ください。

【効能】

膈カンジダの再発(以前に医師から、膈カンジダの診断・治療を受けたことのある人)に限ります。

【成分】

1日量(1錠)中 オキシコナゾール硝酸塩100mg
添加物:乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルエン酸水和物、ステアリン酸マグネシウムを含有する

【内容量】

1.2g(1錠)×6錠

お店の方へ

薬剤師による説明を実施し、ご購入いただいた方に、このカードをお渡しください。

下記のスペースに日付を記入してください。
裏のスタンプ欄に印鑑を押しお渡しください。



第1類医薬品

● 薬剤師による説明を受けて商品を購入されたお客様は次回購入の際、店頭にてこのカードをお持ちください。

ご購入記録(薬剤師記入欄)

1	年	月	日	7	年	月	日
2	年	月	日	8	年	月	日
3	年	月	日	9	年	月	日
4	年	月	日	10	年	月	日
5	年	月	日	11	年	月	日
6	年	月	日	12	年	月	日

ひとつでも「はい」がある方は本製品を購入することができません。

すべて「いいえ」とも答える方

A. はい (挿れたことがない)

B. はい (15歳未満又は60歳以上)

C. はい (妊娠2か月以内である)

D. はい (妊娠している)

E. はい (左記の症状がある)

F. はい (診断されている)

G. はい (服用している)

H. はい (ある)

I. はい (ある)

J. はい (該当する)

A. 今まで医師から膈カンジダの診断・治療を受けたことがない。

B. 年齢は15才未満である。又は60才以上である。

C. 以前に膈カンジダが発症してから2ヶ月以内である。

D. 以前に膈カンジダが発症してから2ヶ月以上経過しているが、直近6ヶ月で2回以上発症している。

E. 膈カンジダの症状以外に次のような症状がある。
 ● 発熱、寒戦、下痢、嘔吐、不整脈の痛み、骨中や骨の痛み
 ● 不明熱、出血、又は異常な発汗、顔の紅潮、めまい、吐きけ、めまい、頭痛、腰痛、手足の麻痺、尿の異常、又は外陰部の腫れ、水膨れ、痛み、腫脹感又は閉鎖感

F. 糖尿病と診断されている。

G. フルファリン等の抗凝血薬を服用している。

H. 本剤の成分(オキシコナゾール硝酸塩)でアレルギーを起こしたことがある。

I. 妊娠している又は妊娠している可能性がある。

J. 次のいずれかの項目に該当するものがある。
 ● 医師の治療を受けている
 ● 本人又は家族がアレルギー体質である
 ● 本人又は家族がアレルギーを起したことのある
 ● 薬によりアレルギーを起したことがある

ひとつも当てはまらない
本チケットカードをドラッグストア・薬局・薬店で提示の上、薬剤師のご説明を十分にご理解された上でご購入ください。

使用前にこの説明書を必ずお読みください。
また、必要な時に読めるよう保管してください。

花粉・ハウスダストなどによるつらい鼻づまり・鼻みずに

パブロン点鼻クイック

第1類医薬品
〈点鼻薬〉

◆パブロン点鼻クイックは、鼻アレルギーの原因物質を抑える抗アレルギー薬と、つらい鼻づまりを速く改善する血管収縮薬を配合した点鼻薬です。

！ 使用上の注意



⊗ してはいけないこと

(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が
起こりやすくなります)

- ① 次の人には使用しないでください
7歳未満の小児
- ② 使用後、乗物又は機械類の運転操作をしないでください
(眠気があらわれることがあります)
- ③ 授乳中の方は本剤を使用しないか、本剤を使用する場合は授乳を避けて
ください
(動物試験で乳汁中への移行が認められています)
- ④ 長期運用しないでください
(連続して使用する場合は、2週間以上あけてください)

⊗ 相談すること



- ① 次の人は使用前に医師又は薬剤師に相談してください
(1) 医師の治療を受けている人。
(2) 減感作療法等、アレルギーの治療を受けている人。
(3) 妊婦又は妊娠していると思われる人。
(4) 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人。
(5) アレルギーによる症状か他の原因による症状かはっきりしない人。
(6) 次の診断を受けた人。
高血圧、心臓病、糖尿病、甲状腺機能障害、緑内障
- ② 次の場合は、直ちに使用を中止し、この説明書を持って医師又は薬剤師に
相談してください
使用後、次の症状があらわれた場合。

関係部位	症 状
皮膚	発疹・発赤、かゆみ
鼻	乾燥感、刺激感、はれ、鼻出血
精神神経系	脱力感、頭痛

- ③ 次の症状があらわれることがあるので、このような症状の継続又は増強が
見られた場合には使用を中止し、医師又は薬剤師に相談してください
眠気、口のかわき
- ④ 次の場合は、医師又は薬剤師に相談してください
症状の改善がみられても使用期間が2週間を超える場合。

効 能

花粉、ハウスダスト(室内塵)などによる次のような鼻のアレルギー症状の緩和：
鼻づまり、鼻みず(鼻汁過多)、くしゃみ

用法・用量

1回に1度ずつ、1日4回(朝・昼・夕方及び就寝前)両鼻腔内に噴霧してください。
(1噴霧でケトチフェンとして0.05mg)

年齢	1回	使用回数
成人(15歳以上)及び 7歳以上の小児	両鼻腔内に1度ずつ	1日4回 朝・昼・夕方及び就寝前
7歳未満	使用しないこと	

3日間位使用しても症状の改善がみられない場合には、使用を中止し、医師又は薬剤師に相談してください。

また、連続して2週間を超えて使用せず、再び使用する場合は2週間以上あけてください。

【注意】

- (1)定められた用法・用量(必ず1日4回)を厳守してください。
- (2)過度に使用すると、かえって鼻づまりを起こすことがあります。
- (3)小児に使用させる場合には、保護者の指導監督のもとに使用させてください。
- (4)点鼻用のみ使用してください。
- (5)目や口に入らないように注意してください。
万一目や口に入った場合には、すぐに水又はぬるま湯で洗い流してください。
なお、症状が重い場合には、医師の診察を受けてください。

【使い方】

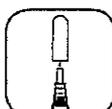
☆初めてご使用の際は、容器の構造上薬液が霧状になりにくいので、ノズル(容器の先端部分)を上に向け、薬液が霧状になるまで5回程度押してください(予備噴霧)。

薬液が霧状にできれば投与準備完了です(この予備噴霧は初回のみ行ってください)。

①使用前に鼻をかむか、鼻を洗ってください。



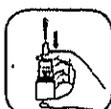
②キャップをはずしてください。



③まっすぐ上向きに持って、ノズルを軽く鼻腔内に入れてください。



④レバーを指で下まで、強くすばやく押しってください。(弱くゆっくり押すと、薬液が霧状にならず、液だれの原因になります)



⑤噴霧後は薬剤を鼻の奥まで広く行きわたらせるために、頭を後ろに傾けた状態で、数秒間、鼻で静かに吸引してください。



⑥使用後は、ノズル付近を清潔なティッシュペーパー等でふき、キャップをしてください。



* ノズルの先端を針等で突くのは折れた時大変危険ですのでおやめください。

成分

100mL中 ケトチフェンマリン酸塩 75.6mg
ナファゾリン塩酸塩 25mg
添加物：ベンザルコニウム塩化物、クエン酸、クエン酸Na、D-ソルビトール

保管及び取扱い上の注意

- (1)直射日光の当たらない涼しい所に密栓して保管してください。
- (2)小児の手の届かない所に保管してください。
- (3)他の容器に入れ替えないでください。(誤用の原因になったり品質が変わることがあります)
- (4)他の人と共用しないでください。
- (5)使用期限を過ぎた製品は使用しないでください。なお、使用期限内であっても、開封後はなるべく早く使用してください。(品質保持のため)



この製品についてのお問い合わせは、お買い求めのお店又は下記にお願ひ申し上げます。

連絡先 大正製薬株式会社・お客様119番室

電話 03-3985-1800

受付時間 8:30~21:00(土、日、祝日を除く)



大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目24番1号

<http://www.taisho.co.jp>

副作用被害救済制度のお問い合わせ先

(独)医薬品医療機器総合機構 <http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html>

電話：0120-149-931(フリーダイヤル)



貯法：

室温保存

アレルギー性鼻炎治療剤

使用期限：

包装に表示の使用期限内
に使用すること

** **ザジテン®点鼻液0.05%** **

Zaditen® Nasal Solution 0.05%

** ケトチフェンフマル酸塩点鼻液

** 承認番号	22100AMX01748000
** 薬価収載	2009年9月
販売開始	1991年7月
再審査結果	1999年3月

NOVARTIS

【組成・性状】

**品名	ザジテン点鼻液0.05%
**成分・含量	1容器（8 mL）中ケトチフェンフマル酸塩（日局）6.048 mg（ケトチフェンとして4.398mg）
添加物	ベンザルコニウム塩化物、クエン酸、D-ソルビトール、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、炭酸水素ナトリウム
性状	無色～微黄色澄明の液で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがある。
製剤のpH	3.8～4.6

【効能又は効果】

アレルギー性鼻炎

【用法及び用量】

通常、1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）、1回各鼻腔に1噴霧（ケトチフェンとして0.05mg）ずつ、本剤専用の鼻用定量噴霧器を用いて噴霧吸入する。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

眠気を催すことがあるので、本剤使用中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう十分注意すること。

2. 副作用

総例6,681例中何らかの副作用が報告されたのは98例（1.5%）であった。主な副作用は眠気（1.0%）、鼻乾燥感（0.2%）、鼻刺激感（0.2%）等であった。

（再審査終了時までの集計）

	0.1%～5%未満	0.1%未満
鼻 腔	鼻乾燥感、鼻刺激感	—
精神神経系	眠気、脱力感	頭痛

3. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。〔妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。〕
- 授乳中の婦人には使用することを避け、やむを得ず使用する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

4. 小児等への使用

低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

5. 適用上の注意

- 鼻腔内噴霧用により使用すること。
- 本剤に添付された「鼻用定量噴霧器の使い方」にしたがって正しく噴霧吸入するよう患者を指導すること。

【薬物動態】

** 1. 血中濃度

健康成人にザジテン点鼻液0.05%を鼻腔内にケトチフェンとして0.02mg、0.1mg及び0.2mg噴霧した後8時間にわたって血漿中濃度を測定した結果、血漿中濃度はいずれも検出限界以下であった。

2. 排泄

鼻腔内噴霧後8時間までの尿中排泄量は噴霧量の1～2%であったことから鼻腔内噴霧によりごくわずかであるが、循環血へ取り込まれることが示された。

【臨床成績】

比較試験を含むアレルギー性鼻炎における本剤の臨床試験成績の概要は次のとおりである。¹⁻⁴⁾

アレルギー性鼻炎に対する本剤の臨床効果判定は、鼻症状（くしゃみ、鼻汁、鼻閉）及び鼻粘膜所見等を調査して行った。

疾患名	有効率
アレルギー性鼻炎	60.1%（184/306）

比較試験において本剤の有用性が確認された。

【薬効薬理】

薬理的には、抗アレルギー作用及び抗ヒスタミン作用を有し、鼻汁中の好酸球数を減少させ、鼻粘膜の過敏性を減弱させる。

1. 抗アレルギー作用

ケトチフェンはPCA（受動的皮膚アナフィラキシー）反応を抑制する（ラット）。⁵⁾ ヒスタミン、SRS-A等ケミカルメディエーターの遊離を抑制する（ラット腹腔肥満細胞、ヒト白血球中好塩基球・好中球 *in vitro*）。⁵⁻⁷⁾ また、抗原及びPAF（血小板活性化因子）による好酸球の活性化を抑制する（モルモット⁸⁾、ヒヒ⁹⁾）。

2. 抗ヒスタミン作用

ケトチフェンはヒスタミンによる気管支収縮（モルモット）、血管透過性亢進、皮膚反応（ラット）等を抑制する。⁵⁾

3. 動物鼻炎モデルにおける作用

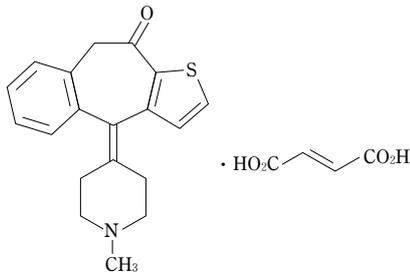
動物鼻炎モデルにおいてケトチフェンの投与により鼻汁分泌及び鼻汁中好酸球出現の抑制が認められている（モルモット）。抗原誘発により生じる鼻粘膜組織中のSRS-A含量はケトチフェン前投与により減少する（モルモット、点鼻）。¹⁰⁾

4. 誘発試験による鼻粘膜反応の抑制

アレルギー性鼻炎患者において、ケトチフェンは抗原により誘発される鼻粘膜反応を抑制する（点鼻）。¹¹⁾ また、ヒスタミンによる鼻粘膜反応を抑制し、鼻粘膜の過敏性を減弱させる（点鼻）。¹¹⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



**一般名：ケトチフェン fumarate 塩 (Ketotifen Fumarate)

化学名：4-(1-Methylpiperidin-4-ylidene)-4*H*-benzo[4,5]
cyclohepta[1,2-*b*]thiophen-10(9*H*)-one monofumarate

分子式：C₁₉H₁₉NOS · C₄H₄O₄

分子量：425.50

性状：白色～淡黄白色の結晶性の粉末である。メタノール又は酢酸(100)にやや溶けにくく、水、エタノール(99.5)又は無水酢酸に溶けにくい。

融点：約190℃(分解)

分配係数：0.7(1-オクタノール/0.1mol/L塩酸)

**【包装】

ザジテン点鼻液0.05% 8mL 10容器

【主要文献】

- 1) 奥田 稔ほか：耳鼻咽喉科展望 32(S5), 395, 1989 [ZENJ00983]
- 2) 馬場駿吉ほか：耳鼻咽喉科展望 33(S1), 23, 1990 [ZENJ01082]
- 3) 黒野祐一ほか：耳鼻と臨床 35(5), 933, 1989 [ZENJ01002]
- 4) 佐川 充ほか：診療と新薬 26(6), 1033, 1989 [ZENJ00942]
- 5) Martin, U. et al. : *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 28(5), 770, 1978 [ZENM00019]
- 6) 熊谷 朗ほか：メディカルサント 8(2), 87, 1980 [ZENJ00016]
- 7) 岸本真知子ほか：アレルギーの臨床 4(2), 149, 1984 [ZENJ00110]
- 8) Morley, J. et al. : *Agents. Actions. Suppl.* 23, 187, 1988 [ZENM01112]
- 9) Arnoux, B. et al. : *Am. Rev. Respir. Dis.* 137(4), 855, 1988 [ZENM00894]
- 10) 今野昭義ほか：耳鼻咽喉科臨床 82(6), 879, 1989 [ZENJ00986]
- 11) 今野昭義ほか：耳鼻と臨床 36(2), 252, 1990 [ZENJ01112]

【文献請求先】

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報・コミュニケーション部
〒106-8618 東京都港区西麻布4-17-30

NOVARTIS DIRECT
☎0120-003-293
受付時間：月～金 9:00～18:00
www.zaditen.jp

(13-1, 06)

*製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区西麻布4-17-30

審査報告書

平成 23 年 7 月 26 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]	パブロンアレスト点鼻、パブロン点鼻クイック
[一般名]	ケトチフェンフマル酸塩、ナファゾリン塩酸塩
[申請者]	大正製薬株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 11 月 4 日
[申請区分]	一般用医薬品 区分 (3)
[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 23 年 7 月 26 日作成

[販売名]	パブロンアレスト点鼻、パブロン点鼻クイック		
[一般名]	ケトチフェンフマル酸塩、ナファゾリン塩酸塩		
[申請者]	大正製薬株式会社		
[申請年月日]	平成 20 年 11 月 4 日		
[成分・分量]	100mL 中	ケトチフェンフマル酸塩	75.6mg
		ナファゾリン塩酸塩	25mg

[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] 花粉、ハウスダスト（室内塵）などによる次のような鼻のアレルギー症状の緩和：鼻づまり、鼻みず（鼻汁過多）、くしゃみ

[用法・用量] 成人（15 歳以上）及び 7 歳以上の小児：1 回に 1 度ずつ、1 日 4 回（朝・昼・夕方及び就寝時）両鼻腔内に噴霧してください。（1 噴霧でケトチフェンとして 0.05mg）

3 日間位使用しても症状の改善がみられない場合には、使用を中止し、医師又は薬剤師に相談してください。

また、連続して 2 週間を越えて使用せず、再び使用する場合は 2 週間以上あけてください。

承認条件

承認後、少なくとも 1 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 23 年 7 月 26 日

1. 品目の概要

[販売名]	パブロンアレスト点鼻、パブロン点鼻クイック		
[申請者]	大正製薬株式会社		
[申請年月日]	平成 20 年 11 月 4 日		
[成分・分量]	100mL 中	ケトチフェンフマル酸塩	75.6mg
		ナファゾリン塩酸塩	25mg
[申請時の効能・効果]	花粉、ハウスダスト（室内塵）などによる次のような鼻のアレルギー症状の緩和：鼻づまり、鼻みず（鼻汁過多）、くしゃみ、頭重（頭が重い）		
[申請時の用法・用量]	成人（15 歳以上）及び 7 歳以上の小児：1 回に 1 度ずつ、1 日 4 回（朝・昼・夕方及び就寝前）両鼻腔内に噴霧してください。（1 噴霧でケトチフェンとして 0.05mg）		
	3 日間位使用しても症状の改善がみられない場合には、使用を中止し、医師又は薬剤師に相談してください。		

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」という。）において審査がなされた。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付、20 達第 8 号）の規定により、指名した。

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

本品は、抗アレルギー成分ケトチフェンフマル酸塩に、一般用鼻炎用点鼻薬承認基準（以下、承認基準。）に記載されている血管収縮成分ナファゾリン塩酸塩を配合した製剤である。

ケトチフェンフマル酸塩は、スイス・サンドファーマ社（現ノバルティス ファーマ社）で開発された抗アレルギー薬で、日本においては、平成 3 年 3 月に「ザジテン点鼻液」の販売名で医療用医薬品として承認され、平成 11 年 3 月に再審査結果が通知された。一般用医薬品としては、平成 17 年に「アゼナ鼻炎スプレー」（ノバルティス ファーマ株式会社と日本チバガイギー株式会社との共同開発）及び「パブロン点鼻 Z」（大正製薬株式会社）が承認され、平成 20 年 10 月 31 日に製造販売後調査が終了している。

血管収縮成分ナファゾリン塩酸塩は、承認基準において必須成分とされ、一般用医薬品として広く使用されている成分である。

本品を一般用医薬品として製造販売することの意義について、申請者は以下のように述べている。ケトチフェンフマル酸塩は、抗アレルギー作用（ケミカルメディエーター遊離抑制作用）と抗ヒスタミン作用を併せ持ち、ヒスタミンが関与する「くしゃみ」「鼻汁」のみならず遅発性のメ

ディエーターであるロイコトリエン等が関与する「鼻閉」に対する効果も期待できる成分である。しかし、遅発性のメディエーターが関与する「鼻閉」に対する十分な効果が得られるまでには 2 週間程度要することが報告されていることから、初期の「鼻閉」に対する効果を補完することを目的に血管収縮成分であるナファゾリン塩酸塩を配合した。

各成分の配合量に関し、ケトチフェンフマル酸塩については、既に一般用医薬品で承認され、安全性が確認されている 1 噴霧あたりケトチフェンとして 0.05mg とされ、ナファゾリン塩酸塩については、承認基準に定められている最小用量である 0.025% とされた。

本品に関連する海外使用状況としては、英国において成分は異なるが抗アレルギー成分クロモグリク酸ナトリウムと血管収縮成分塩酸キシロメタゾリンとを配合した点鼻薬が一般用医薬品として承認されているとのことである。

国内における同種・同効品としては、先に述べたケトチフェンフマル酸塩単剤の他に、本剤と同様に抗アレルギー成分クロモグリク酸ナトリウムとクロルフェニラミンマレイン酸塩にナファゾリン塩酸塩を配合した点鼻薬が承認されており、また、承認基準に記載されている抗ヒスタミン成分と血管収縮成分との配合剤も多数承認されている。

機構は、血管収縮剤の長期使用により鼻粘膜の肥厚等が懸念されることから、長期使用されるケトチフェンフマル酸塩との配合剤とする必要性及び妥当性、また、安全性の確保について見解を求めた。申請者からは、ケトチフェンフマル酸塩について、臨床効果を得るには 2 週間、効果のピークには 4~8 週間を必要とすると考察された論文報告（奥田、「アレルギーと抗アレルギー薬」（宮本他監修）、1988）があること、医療用ケトチフェンフマル酸塩点鼻液の臨床試験における投与時期ごとの改善効果発現は、3 日以内で 14.7%、1 週以内で 46.4%、2 週以内で 74.8%、4 週以内で 90.6%と経時的に増加する傾向が認められ、何らかの効果を発揮するには 2 週間程度かかると考えられることを理由に、即効性のある血管収縮成分を配合することの必要性及び妥当性が説明された。安全性に関しては、血管収縮成分を配合する点鼻薬の長期連用や過度の使用により薬剤性鼻炎が起こるとの指摘がある（松崎他、臨床と薬物治療、20、2001）が、本品の臨床試験ではそのような副作用は認められなかったこと、医療用ケトチフェンフマル酸塩製剤の市販後使用成績調査において、血管収縮剤との併用例における副作用として薬剤性鼻炎が示唆されるものはなかったこと、一般用医薬品として販売されている血管収縮成分を含む点鼻薬についてもこれまでに安全性上の問題は認められていないことが説明された。その上で、薬剤性鼻炎の治療の基本方針は、原因となる点鼻薬の使用の制限あるいは中止であるとの報告（倉島、Prog. Med.、23、2003）をふまえ、本品においては使用期間及び休薬期間を設定することが示された。この詳細については「効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠」にて述べる。

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

本申請に当たり、申請者は 3 ロットを用いた実測値及び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。

機構は規格及び試験方法について問題ないと判断した。

ハ. 安定性に関する資料

本品目の安定性については、3ロットを用いた6カ月の加速試験が提出されている。加速試験結果を踏まえ、本品は市販予定の包装形態（ポリエチレン製容器）で、室温で3年間安定であることが示されている。

以上より、機構は本品の安定性について問題ないと判断した。

ニ. 薬理作用に関する資料

本項については、アレルギー性鼻閉塞を反映したモデルであるモルモット抗原誘発即時型鼻腔抵抗上昇モデルを用いて、本品及び本品からナファゾリン塩酸塩を抜いた処方の作用が検討された。

被験物質投与前後の鼻腔抵抗の変化量を比較したところ、基剤のみを投与したコントロール群に比べ、本品投与群は有意に鼻腔抵抗の増加が抑制された。また、本品からナファゾリン塩酸塩を抜いた処方を投与した群と比べても本品投与群で有意に鼻腔抵抗の増加が抑制された。以上より、申請者はケトチフェンマル酸塩にナファゾリン塩酸塩を配合することにより、明確な鼻閉反応抑制作用を示すと考察した。

機構は薬理作用に関して問題ないと判断した。

ヘ. 毒性に関する資料

本項については、ラットを用いた単回経口投与毒性試験（5、10、20mL/kg、雌雄各5例）及び鼻粘膜刺激性試験が実施されている。

単回経口投与毒性試験において、いずれの投与群にも死亡例は認められず、一般状態、体重及び剖検にも被験物質（本品）に起因した変化はみられなかったことから、本品の概略の致死量は20mL/kgを超える量と判断された。

鼻粘膜刺激性試験は、1次刺激性試験として本品10 μ Lを左鼻孔に1日6回投与（右鼻孔には陰性対照として生理食塩液を投与）、累積刺激性試験として同量を1日6回14日間投与し、一般状態観察、剖検及び鼻粘膜の病理組織学的検査を行った結果が示された。いずれの試験においても、鼻孔周辺及び鼻粘膜に対する刺激性変化は認められなかった。

機構は、本品に配合されている血管収縮成分に起因する鼻粘膜の肥厚等の変化を検討するためには、より長期の試験を実施し、適切な安全域があることを示す必要があると考え、申請者に検討を求めた。これに対して申請者は、30日間投与による累積刺激性試験の結果、鼻孔周辺の肉眼観察及び鼻粘膜の病理組織学的検査において刺激性を示唆する変化が認められなかったことから、本品は設定した投与期間において安全に使用可能であると考察した。

以上より、機構は毒性について問題ないと判断した。

ト. 臨床試験に関する資料

本項について、通年性又は季節性のアレルギー性鼻炎を有する患者を対象とした一般臨床試験及び臨床薬理試験が実施された。

一般臨床試験においては、規定投与期間として2週間、さらに長期投与時の安全性の確認を目的として最大4週間を設定した。有効性に関しては、主要評価項目である全般改善度の「中等度

改善」以上は規定投与終了時が 74.7% (56 例/75 例)、4 週後 81.6% (31 例/38 例) であった。副次評価項目である「くしゃみ発作」「鼻汁」「鼻閉」の規定投与終了時の「改善」以上はいずれも 60%以上であった。仕事、勉学、家事、睡眠、外出などへの支障を評価した「日常生活の支障度」については、規定投与終了時の「改善」以上は 38.4%であった。鼻内所見（下鼻甲介粘膜の腫脹及び色調、水性分泌量）の症状別改善度における規定投与終了時の「改善」以上は、いずれの項目についても 70%以上であった。安全性に関しては、規定投与期間及び全期間における副作用発現率はそれぞれ 10.7%及び 13.3%であった。発現した副作用は「眠気」7 例、「口渇」2 例、臨床検査値の異常 2 例であったが、いずれも軽度であり、無処置にて回復した。

臨床薬理試験では、ケトチフェンフマル酸塩単剤に対する本品の臨床効果の優越性が二重盲検比較試験により検証された。主要評価項目は 3 日後の鼻閉に対する患者の印象とし、副次評価項目としてその他の鼻症状（鼻汁、くしゃみ発作）に対する患者の印象、初回使用後の効果（鼻閉、鼻汁）、鼻症状の推移、鼻内所見の改善度を設定した。投与期間は 8 日間であった。

有効性に関しては、主要評価項目である 3 日後の鼻閉に対する患者の印象における「良くなった」以上は本品投与群 60.0% (15 例/25 例) に対してケトチフェンフマル酸塩単剤投与群 20.0% (5 例/25 例) で、統計学的に有意な差が示された ($p < 0.05$)。副次評価項目である「鼻汁」に対する患者の印象における「良くなった」以上の割合は、本品投与群でケトチフェンフマル酸塩単剤群に比べて統計的に有意な差が示された ($p < 0.05$) が、「くしゃみ発作」については差がなかった ($p = 0.157$)。■における鼻閉を有していた■とその■を 5 段階評価した鼻閉症状の■を比較すると、3 日後の時点では本品投与群とケトチフェンフマル酸塩単剤投与群とに統計的に有意な差が示された ($p < 0.05$) が、6 日後の時点で両群間に差はなかった ($p = 0.354$)。鼻汁及びくしゃみ発作については、いずれの時点においてもその症状の推移に有意な差はなかった (鼻汁 : 3 日後 $p = 0.223$ 、6 日後 $p = 0.235$ 、くしゃみ発作 : 3 日後 $p = 0.743$ 、6 日後 $p = 0.512$)。投与開始 7 日後の鼻内所見の症状別改善度は、下鼻甲介粘膜の腫脹のみ「著明改善」以上の割合が本品投与群で有意に高かった ($p < 0.001$) が、その他の症状の「著明改善」以上の割合に統計的な差はなかった (下鼻甲介粘膜の色調 : $p = 0.185$ 、水性分泌量 : $p = 0.069$)。安全性に関して、副作用発現率は本品投与群 24.0%、ケトチフェンフマル酸塩単剤投与群 8.0%で、両群間に有意な差は認められなかった ($p = 0.123$)。発現した副作用は、「眠気」は両群に見られ (本品 : 5 例、ケトチフェンフマル酸塩 : 1 例)、他に本品投与群で「鼻出血」1 例、ケトチフェンフマル酸塩投与群で「尿酸値上昇」1 例であった。いずれも軽度であり、無処置で回復した。

機構は、一般臨床試験における規定投与期間は 2 週間であり、その期間中の本品の有効性はナファゾリン塩酸塩の即時的な効果が示された可能性が高いこと及び申請時点では本品の投与期間が明確に示されていなかったことから、仮に本剤の長期使用を想定するならば、その場合のリスクとベネフィットを考察すべきと考え、この点について申請者の見解を求めた。申請者からは、本品の有効性の評価期間として設定した 2 週間の投与期間において、ナファゾリン塩酸塩の「鼻閉」に対する即時的な効果だけでなく、ケトチフェンフマル酸塩の抗ヒスタミン作用による「くしゃみ」及び「鼻汁」に対しても改善効果は示されており、アレルギー性鼻炎の 3 大症状全てに即効性を有することがベネフィットと考えること、一方、リスクとしては血管収縮成分の長期連用や過度の使用による薬剤性鼻炎が起こることが懸念されるが、使用期間を制限し長期間の使用

は想定しないと説明された。この使用期間の設定に関する議論については、効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠にて詳細を述べる。

機構は、既に一般用医薬品として市販されているケトチフェンフマル酸塩単剤と本品をどのように使い分けるべきかについて、申請者の見解を求めた。申請者からは、本品はケトチフェンフマル酸塩単剤の「鼻閉」に対する効果を補完する目的で血管収縮成分を配合したものであることから、「鼻閉」の程度により使い分けが可能と考えること、また、本品の使用期間終了時点において鼻症状が持続する場合は、薬剤師により本品からケトチフェンフマル酸塩単剤への切り替えを指導するよう情報提供すると説明された。機構はこれを了承した。

◎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

申請時には、効能・効果は既存の一般用鼻炎用点鼻薬として承認されているケトチフェンフマル酸塩単剤及び血管収縮成分と抗ヒスタミン成分とを配合した点鼻薬を参考に設定されていた。機構は、このうち「頭重（頭が重い）」は臨床試験において経時的に評価されていないことに加え、本症状は鼻閉の随伴症状であり鼻閉が改善されることにより消失すると考えられること、本症状を記載することにより鼻症状を伴わない場合に本品を誤って使用される懸念は否定できないことから、効能・効果として設定することが妥当であるか検討するよう求めた。申請者からは適正使用及び安全性確保の観点からこれを削除すると回答された。

用法・用量について

用法・用量は、既承認の一般用ケトチフェンフマル酸塩単剤の点鼻薬を参考に設定された。

用法・用量に関連し、機構は本品に配合されている血管収縮成分の長期使用に起因する薬剤性鼻炎への懸念から、本品は適切な使用期間を設定することが必要と考えた。ト項で述べたように、薬剤性鼻炎のリスクに対する方策として申請者からは、本品の使用期間を制限し、その期間を「1週間とする」と当初回答された。機構は、「鼻アレルギー診療ガイドライン」では血管収縮剤の使用は通年性アレルギー性鼻炎では「5～7日」、花粉症では「7～10日」とされていること等を考慮し、これを了承した。しかし、その後の審査において、申請者から既存の血管収縮成分を配合する一般用鼻炎用点鼻薬に使用期間の制限がないこと及び本品のみ使用期間を制限することは同一の成分を含む点鼻薬の使用に際して混乱を生じる懸念があることを理由として、本品についても特段の制限は設定せず、使用上の注意に「2週間を超える場合は医師又は薬剤師に相談すること」と申請当初の案のままとし、審査の過程で示された「使用期間を1週間とする」との方針を変更する旨が回答された。機構は、使用期間を設定しないのであれば本品の処方設計及び配合意義に基づく既存品との使い分けと実効性のある方策が必要と考え、その点について申請者の見解を求めた。申請者からは、本品がケトチフェンフマル酸塩単剤の「鼻閉」に対する効果を補完する目的で血管収縮剤を配合した製剤であり、ケトチフェンフマル酸塩の効果が得られるまでの期間を考慮するとその使用期間は2週間が妥当であり、それ以降は血管収縮成分の使用は不要でケトチフェンフマル酸塩単剤への切り替え等の措置が必要と考えること、臨床試験において最長4週間本品を使用した場合にも安全性上の問題は見られなかったが、一般用医薬品としての安全性

確保の観点から 2 週間以上の休薬期間を設けることが説明され、それらが用法・用量として明記された。休薬期間の設定根拠として、血管収縮薬の点鼻薬の過度の使用による薬剤性鼻炎は薬剤の使用を中止すれば 2 週間程度で鼻粘膜の状態は回復するとの報告が示された。機構はこれを了承した。

使用上の注意について

「使用上の注意」は既存の一般用ケトチフェンフマル酸塩単剤及び血管収縮成分と抗ヒスタミン成分との配合剤の使用上の注意を参考に設定された。

機構は、本品は連続した使用期間を 2 週間とし、その後の鼻炎用点鼻薬の使用に際しては、休薬期間を設けたうえで本品を用いる、あるいはケトチフェンフマル酸塩単剤等の血管収縮剤を含まない薬剤へ切り替える等の対応が必要であることを踏まえ、薬剤師による情報提供及び使用者の十分な理解が必要と考え、申請者に販売店向け及び使用者向け情報提供資料内容を充実させることを求めた。申請者からは、販売時に他成分も含めた血管収縮剤の点鼻薬の直近までの使用状況を確認することや本品を 2 週間継続して使用した後の選択肢等を記載した販売店向け及び使用者向け情報提供資料が示され、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、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、本剤の承認に際しては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] 花粉、ハウスダスト（室内塵）などによる次のような鼻のアレルギー症状の緩和：鼻づまり、鼻みず（鼻汁過多）、くしゃみ

[用法・用量] 成人（15 歳以上）及び 7 歳以上の小児：1 回に 1 度ずつ、1 日 4 回（朝・昼・夕方及び就寝時）両鼻腔内に噴霧してください。（1 噴霧でケトチフェンとして 0.05mg）

3 日間位使用しても症状の改善がみられない場合には、使用を中止し、医師又は薬剤師に相談してください。

また、連続して 2 週間を越えて使用せず、再び使用する場合は 2 週間以上あけてください。

承認条件

承認後、少なくとも 1 年間の安全性に関する製造販売後調査を実施すること。



sato

セルフメディケーションをサポートします HEALTHCARE INNOVATION

ご使用に際して、この説明文書を必ずお読みください。
また、必要な時読めるよう大切に保管してください。



第1類医薬品 季節性アレルギー専用点鼻薬

ナザールAR<季節性アレルギー専用>は…

ナザールAR

<季節性アレルギー専用>

ベクロメタゾンプロピオン酸エステル(ステロイド)配合

- ベクロメタゾンプロピオン酸エステルの働きにより鼻腔内の血管を収縮させ、うっ血や炎症を抑え、鼻の通りをよくします。
- 一定量の薬液が噴霧できるスプレーです。一度スプレーした液は、容器内に逆流しませんので衛生的です。



使用上の注意

⊗ してはいけないこと

(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなります)

1. 次の人は使用しないでください

- (1) 次の診断を受けた人。
全身の真菌症、結核性疾患、高血圧、糖尿病、反復性鼻出血、ぜんそく、緑内障、感染症
- (2) 鼻腔内が化膿(毛根の感染によって、膿(うみ)がたまり、痛みやはれを伴う)している人。
- (3) 本剤又はベクロメタゾンプロピオン酸エステル製剤によるアレルギー症状を起こしたことがある人。
- (4) 18歳未満の人。
- (5) 妊婦又は妊娠していると思われる人。
- (6) ステロイド点鼻薬を過去1年のうち1ヵ月間以上使用した人。

2. 本剤は、他のステロイド点鼻薬の使用期間も合わせて、1年間に1ヵ月間以上使用しないでください

3. 本剤の使用後は、ステロイド点鼻薬を使用しないでください。ただし、医師から処方された場合は、その指示に従ってください



■ 相談すること

1. 次の人は使用前に医師又は薬剤師にご相談ください

- (1) 医師の治療を受けている人。
- (2) 減感作療法等、アレルギーの治療を受けている人。
- (3) 頭、額や頬などに痛みがあり、黄色や緑色などの鼻汁のある人(感染性副鼻腔炎)。
- (4) 授乳中の人。
- (5) 本人又は家族がアレルギー体質の人。
- (6) 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人。
- (7) 季節性アレルギーによる症状か他の原因による症状かはっきりしない人。
- (8) 高齢者。
- (9) 肥厚性鼻炎*1や鼻たけ(鼻ポリープ)*2の人。
*1: 鼻のまわりが重苦しく、少量の粘液性又は黄色や緑色の鼻汁がでる。
*2: 鼻の奥に異物感や痛みがある。
- (10) 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている人。



2. 次の場合は、直ちに使用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師にご相談ください

(1) 使用後、次の症状があらわれた場合。

関係部位	症状
鼻	鼻出血、鼻の中のかさぶた、刺激感、かゆみ、乾燥感、不快感、くしゃみの発作、嗅覚異常、化膿症状(毛根の感染によって、膿(うみ)がたまり、痛みやはれを伴う)
のど	刺激感、異物感、化膿症状(感染によって、のどの奥に白っぽい膿(うみ)がたまり、痛みやはれを伴う)
皮膚	発疹・発赤、かゆみ、はれ
精神神経系	頭痛、めまい
消化器	はきけ・嘔吐、下痢、食欲不振
その他	ぜんそくの発現、目の痛み、目のかすみ、どうき、血圧上昇

まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けてください。

症状の名称	症状
ショック (アナフィラキシー)	使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、息苦しき等があらわれる。

(2) 頭、額や頬などに痛みがでたり、鼻汁が黄色や緑色などを呈し、通常と異なる症状があらわれた場合。(他の疾患が併発していることがある。)

(3) 1週間位(1日最大4回(8噴霧まで))使用しても症状の改善がみられない場合。

【効 能】

花粉など季節性アレルギーによる次のような症状の緩和：鼻づまり、鼻みず(鼻汁過多)、くしゃみ

【用法・用量】

通常、次の量を左右の鼻腔内に噴霧してください。

年齢	1回使用量	1日使用回数
成人(18歳以上)	左右の鼻腔内にそれぞれ1噴霧ずつ	2回(朝・夕)
18歳未満	使用しないこと	

1日最大4回(8噴霧)まで使用してもかまいませんが、使用間隔は3時間以上おいてください。

・症状が改善すれば使用回数を減らしてください。症状が再び悪化した場合は、使用回数を増やしてもかまいません。

・1年間に1ヵ月間を超えて使用しないでください。

〈用法・用量に関連する注意〉

(1)本剤は、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル(ステロイド)を配合していますので、過量に使用したり、間違った使用方法で使用すると、副作用が起こりやすくなる場合がありますので、定められた用法・用量を厳守してください。(2)点鼻用におのみ使用してください。(3)使用時に味がした場合には、口をゆすいでください。

〈使用方法〉

1.	2.	3.	4.
			
使う前にやさしく鼻をかんでください。(あまりきつくかまないでください。)	容器を軽く振ってから、キャップをはずし、図のように容器を持ってください。(使い初めは、薬液が霧状に出るまで、数回空押ししてください。)	ノズルの先を軽く鼻腔に入れ、1回に1度ずつ薬液を噴霧してください。もう一方の鼻腔でも同じ操作を繰り返してください。	ご使用後は容器を清潔に保つため、鼻に接する部分をふいてから、キャップをしてください。

〈使用にあたっての注意〉

(1)ご使用前には鼻をかみ、鼻腔のとおりをよくしておいてください。(2)使う前に容器を軽く振ってからキャップをはずしてください。(3)容器を横にして使用しますと、薬液が霧状になりませんので、必ず垂直にしてお使いください。(4)容器の先が鼻汁などに触れると、薬液が汚染されることがありますので注意してください。(5)ノズルが鼻中隔*に向かないよう、鼻腔内にまっすぐに入れて噴霧してください。特に右利きの方では右の鼻中隔に、左利きの方は左の鼻中隔に向きやすいため注意してください。 ※鼻中隔:鼻の穴の中にある鼻腔を左右に仕切る隔壁 (6)ご使用後はノズル付近をティッシュペーパーなどでふいて、清潔に保ってください。(7)ノズルの先端を針などで突くのは、折れたとき大変危険ですので、絶対におやめください。

【成分・分量】 100g中

成 分	分 量
ベクロメタゾンプロピオン酸エステル	0.05g

添加物として、セルロース、CMC-Na、プロピレングリコール、グリセリン、ポリソルベート80、ベンザルコニウム塩化物、クエン酸、香料(*l*-メントールを含む)を含有します。

●保管及び取扱い上の注意

- (1)直射日光の当たらない涼しい所にキャップをして保管してください。
- (2)小児の手の届かない所に保管してください。
- (3)他の容器に入れ替えないでください。
(誤用の原因になったり、品質が変わるおそれがあります。)
- (4)他の人と共用しないでください。
- (5)使用期限を過ぎた製品は、使用しないでください。また、使用期限内であっても、開封後はなるべく早く使用してください。



副作用被害救済制度のお問い合わせ先
(独)医薬品医療機器総合機構
<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html>
電話 0120-149-931(フリーダイヤル)

本製品についてのお問い合わせは、お買い求めのお店又は下記にお願い申し上げます。
佐藤製薬株式会社 お客様相談窓口
電話 03(5412)7393
受付時間:9:00~17:00(土、日、祝日を除く)

製造販売元
佐藤製薬株式会社
東京都港区元赤坂1丁目5番27号

第1類医薬品

CONTACT[®]**コンタック[®] 鼻炎スプレー <季節性アレルギー専用>**

ベクロメタゾンプロピオン酸エステル(ステロイド)配合

- ・コンタック鼻炎スプレー<季節性アレルギー専用>は、花粉など季節性アレルギーによる鼻づまり、鼻みず、くしゃみにすぐれた効果を発揮します。
- ・抗炎症・抗アレルギー成分「ベクロメタゾンプロピオン酸エステル」を配合した季節性アレルギー専用点鼻薬。通常1日2回の使用で、朝させば夕方まで効果が持続します。
- ・眠くなる成分は入っていません。
- ・液だれしにくいマイクロミストのスプレーです。

△ 使用上の注意**☒ してはいけないこと**

(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなる)

1. 次の人は使用しないでください

(1) 次の診断を受けた人。

全身の真菌症、結核性疾患、高血圧、糖尿病、反復性鼻出血、ぜんそく、緑内障、感染症

(2) 鼻腔内に化膿(毛根の感染によって、膿(うみ)がたまり、痛みやはれを伴う)している人。

(3) 本剤又はベクロメタゾンプロピオン酸エステル製剤によるアレルギー症状を起こしたことがある人。

(4) 18歳未満の人。

(5) 妊婦又は妊娠していると思われる人。

(6) ステロイド点鼻薬を過去1年のうち1ヵ月間以上使用した人。

2. 本剤は、他のステロイド点鼻薬の使用期間も合わせて、1年間に1ヵ月間以上使用しないでください

3. 本剤の使用後は、ステロイド点鼻薬を使用しないでください。ただし、医師から処方された場合は、その指示に従ってください

**■ 相談すること**

1. 次の人は使用前に医師又は薬剤師に相談してください

(1) 医師の治療を受けている人。

(2) 減感作療法等、アレルギーの治療を受けている人。

(3) 頭、額や頬などに痛みがあり、黄色や緑色などの鼻汁のある人(感染性副鼻腔炎)。

(4) 授乳中の人。

(5) 本人又は家族がアレルギー体質の人。

(6) 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人。

(7) 季節性アレルギーによる症状か他の原因による症状かはっきりしない人。

(8) 高齢者。

(9) 肥厚性鼻炎*1や鼻たけ(鼻ポリープ)*2の人。

*1: 鼻のまわりが重苦しく、少量の粘性又は黄色や緑色の鼻汁がでる。

*2: 鼻の奥に異物感や痛みがある。

(10) 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている人。

2. 次の場合は、直ちに使用を中止し、この説明文書を持って医師又は薬剤師に相談してください

(1) 使用後、次の症状があらわれた場合

関係部位	症 状
鼻	鼻出血、鼻の中のかさぶた、刺激感、かゆみ、乾燥感、不快感、くしゃみの発作、嗅覚異常、化膿症状(毛根の感染によって、膿(うみ)がたまり、痛みやはれを伴う)
のど	刺激感、異物感、化膿症状(感染によって、のどの奥に白っぽい膿(うみ)がたまり、痛みやはれを伴う)
皮膚	発疹・発赤、かゆみ、はれ
精神神経系	頭痛、めまい
消化器	はきけ・嘔吐、下痢、食欲不振
その他	ぜんそくの発現、目の痛み、目のかすみ、どうき、血圧上昇

まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けてください。

症状の名称	症 状
ショック (アナフィラキシー)	使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、息苦しさ等があらわれる。

(2) 頭、額や頬などに痛みがでたり、鼻汁が黄色や緑色などを呈し、通常と異なる症状があらわれた場合(他の疾患が併発していることがある。)

(3) 1週間位(1日最大4回(8噴霧まで))使用しても症状の改善がみられない場合

【効 能】

花粉など季節性アレルギーによる次のような症状の緩和・鼻づまり、鼻みず（鼻汁過多）、くしゃみ

【用法・用量】

通常、次の量を左右の鼻腔内に噴霧してください。

年齢	1回使用量	1日使用回数
成人(18歳以上)	左右の鼻腔内にそれぞれ1噴霧ずつ	2回(朝・夕)
18歳未満	使用しないこと	

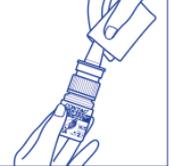
1日最大4回(8噴霧)まで使用してもかまいませんが、使用間隔は3時間以上おいてください。

- ・症状が改善すれば使用回数を減らしてください。症状が再び悪化した場合は、使用回数を増やしてもかまいません。
- ・1年間に1ヵ月間を超えて使用しないでください。

＜用法・用量に関連する注意＞

- (1)本剤は、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル(ステロイド)を配合していますので、過量に使用したり、間違った使用方法で使用すると、副作用が起こりやすくなる場合がありますので、定められた用法・用量を厳守してください。
- (2)点鼻用にのみ使用してください。
- (3)使用時に味がした場合には、口をゆすいでください。

【使用方法】

				
使用前に、ていねいに鼻をかんで鼻のとおりをよくしてください。 (あまりきつくかまないでください。)	容器を軽く振ってからキャップをはずし、図のようにまっすぐ上向きに容器を持ってください。 ●使い初めは、薬液が霧状に出るまで数回空押ししてください。	ノズル(容器の先端部分)の先を軽く鼻腔内に入れてください。 ●ノズルが鼻中隔※1に向かないよう、鼻腔内にまっすぐ入れてください。 ●ノズルの先端が鼻の粘膜に触れないようにしてください。薬液が汚染される原因となります。	容器の底をしっかりと止まるところまで強く押し、薬液を噴霧してください。もう一方の鼻腔でも同じようにしてください。 ●鼻腔内にまっすぐ入れた状態※2で噴霧してください。 ●容器を下向きや横向きにして噴霧しないでください。 ●弱く押し、液だれの原因となります。	使用後は、ノズル付近を清潔なティッシュペーパー等でふき、キャップをしてください。

●ノズルの先端を針等で突くのは、正常に薬液がなくなったり、また折れたとき大変危険ですのでおやめください。

※1: 鼻中隔・・・鼻の穴の中にある鼻腔を左右に仕切る隔壁

※2: 特に右利きの方では右の鼻中隔に、左利きの方では左の鼻中隔に向きやすいため注意してください。

【成 分】(100g中)

成 分	分量
ベクロメタゾンプロピオン酸エステル	0.05g

添加物：セルロース、CMC-Na、プロピレングリコール、グリセリン、ポリソルベート80、ベンザルコニウム塩化物、クエン酸、香料(ℓ-メントールを含む)

【保管及び取扱い上の注意】

- (1)直射日光の当たらない涼しい所にキャップをして保管してください。
- (2)小児の手の届かない所に保管してください。
- (3)他の容器に入れ替えないでください。(誤用の原因になったり品質が変わることがあります)
- (4)他の人と共用しないでください。
- (5)使用期限を過ぎた製品は使用しないでください。

また、使用期限内であっても、開封後はなるべく早めに使用してください。

【お問い合わせ先】

(1)購入した薬局・薬店

(2)グラクソ・スミスクライン株式会社 コンシューマーヘルスケア事業本部 お客様相談室

【住 所】東京都渋谷区千駄ヶ谷4丁目6番15号

【電 話】03-5786-6315 【受付時間】9:00～17:00(土、日、祝日を除く)

(3)上記以外の時間で、誤飲、誤用、過量使用等の緊急のお問い合わせは下記機関もご利用いただけます。

連絡先：(財)日本中毒情報センター 中毒110番 電話：072-727-2499(24時間、365日対応)

コンタックの他の製品情報やかぜと鼻炎に関する様々な情報は、PCや携帯電話から contac.jpへ

発 売 元： **グラクソ・スミスクライン株式会社** 東京都渋谷区千駄ヶ谷4丁目6番15号

製造販売元：佐藤製薬株式会社

東京都港区元赤坂1丁目5番27号



P0005-C1

※※2010年10月改訂（第9版：社名変更等に伴う改訂）
 ※2010年2月改訂

日本標準商品分類番号	871329
------------	--------

吸入式鼻過敏症治療剤

処方せん医薬品：注意－医師等の処方せん
 により使用すること

アルデシン® AQネーザル50 μ g

承認番号	22000AMX01868000
薬価収載	2008年12月
販売開始	1994年7月

貯法：室温保存
 ※※使用期間：3年
 使用期限：外箱等に記載
 注意：「取扱い上の注意」の項参照

ALDECIN® AQ Nasal 50 μ g
 ベクロメタゾンプロピオン酸エステル吸入剤



【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者
 [症状を増悪するおそれがある。]
- (2) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

※【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とする
 が、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】
 結核性疾患の患者 [症状を増悪するおそれがある。]

【組成・性状】

有効成分	成分		含有量
	日局ベクロメタゾンプロピオン酸エステル	1瓶(8.5g)中	1回噴射中
添加物	ベンザルコニウム塩化物、ポリソルベート80、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、濃グリセリン、プロピレングリコール、pH調整剤		
剤形	定量噴射式懸濁剤		
形状	白色の不透明な懸濁液		

【効能・効果】

アレルギー性鼻炎、血管運動性鼻炎

【用法・用量】

擤鼻後十分の呼吸を行わせ、吸気の際に本剤を1側鼻孔より1回噴霧し、この際他側の鼻孔は指で閉鎖する。

次いで他側鼻孔に同様の操作を行う。

成人は、通常1回上記1操作の吸入（ベクロメタゾンプロピオン酸エステルとして100 μ g）を、1日4回鼻腔内に噴霧吸入する。

小児は、通常1回上記1操作の吸入（ベクロメタゾンプロピオン酸エステルとして100 μ g）を、1日2回鼻腔内に噴霧吸入する。

なお、年齢・体重・症状により適宜増減するが、1日の最大投与量は、成人では16吸入、小児では8吸入を限度とする。また、症状の緩解がみられた場合は、その後の経過を観察しながら減量する。

【使用上の注意】

※1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 感染症の患者 [症状を増悪するおそれがある。]
- (2) 反復性鼻出血の患者 [出血を増悪するおそれがある。]
- (3) 高血圧の患者 [血圧上昇を起こすおそれがある。]
- (4) 糖尿病の患者 [症状を増悪するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態のときには原則として本剤は使用しないこと。
- (2) 重症な肥厚性鼻炎や鼻茸の患者では、本剤の鼻腔内での作用を確実にするため、これらの症状がある程度減少するよう他の療法を併用するとよい。
- (3) 本剤の投与期間中に鼻症状の悪化がみられた場合には、抗ヒスタミン剤あるいは、全身性ステロイド剤を短期間併用し、症状の軽減に併せて併用薬剤を徐々に減量すること。
- (4) 本剤には持続効果が認められるので、特に通年性の患者において長期に使用する場合は、症状の改善状態が持続するようであれば、本剤の減量又は休薬につとめること。
- (5) 全身性ステロイド剤の減量は本剤の吸入開始後症状の安定をみて徐々に行う。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずる。
- (6) 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では副腎皮質機能不全が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また、必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。
- (7) 全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って、気管支喘息、ときに湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、倦怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがある（このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと）。

3. 副作用

(1) 重大な副作用

眼：外国において、眼圧亢進、緑内障が報告されている。このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注1)}	紅斑、そう痒、浮腫		蕁麻疹等の発疹
鼻 腔		鼻症状（刺激感、そう痒感、乾燥感、不快感 ^{注2)} 、くしゃみ発作	鼻出血 ^{注2)} 、感染 ^{注2)} 、異臭感、嗅覚障害
口腔並びに呼吸器			咽喉頭症状（刺激感、異物感 ^{注2)} 、感染 ^{注2)}
消化器	悪心、嘔吐、下痢		食欲不振
循環器	高血圧		
精神神経系			頭痛、めまい
その他	鼻中隔穿孔 ^{注3)}		気管支喘息の発現・増悪

注1) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注2) 吸入回数を減少させるか、吸入を中止すること。

注3) 鼻内噴霧用コルチコステロイド剤使用後に、鼻中隔穿孔が認められたとの報告がある。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。[本剤は動物実験（ラット）で催奇形作用が報告されている。]

6. 小児等への投与

- (1) 本剤はステロイド剤であることを考慮し、非ステロイド系薬剤によって諸症状の緩解が得られない場合に使用すること。
- (2) 長期、大量使用により発育障害を来すおそれがある。使用にあたっては、使用法を正しく指導し、経過の観察を十分に行うこと。
- (3) 低出生体重児、新生児、乳児又は5才以下の幼児に対する安全性は確立していないので、慎重に投与すること。

7. 過量投与

過量投与により、下垂体・副腎皮質系機能抑制があらわれることがある。この抑制が長期にわたった場合、副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様な症状があらわれることがある。このような場合には、全身性ステロイド療法を中止する手順で本剤を徐々に減量すること。

8. その他の注意

レセルピン系製剤、 α -メチルドパ製剤等の降圧剤には、副作用として鼻閉がみられることがある。このような降圧剤服用中のアレルギー性鼻炎又は血管運動性鼻炎の患者に、本剤を投与すると、鼻閉症状に対する本剤の効果が隠蔽されるおそれがあるので、臨床的観察を十分に行いながら投与すること。

【薬効薬理】

1. 抗炎症作用¹⁾

局所投与時（McKenzie変法）：ヒト正常皮膚血管収縮作用において、ヒドロコルチゾンの約5000倍、デキサメタゾンの約600倍の局所抗炎症活性を示した。

2. 全身性ステロイド作用^{2)~4)}

ラットを用いて視床下部-下垂体-副腎（HPA）系機能に及ぼす作用並びに胸腺萎縮作用をデキサメタゾンと比較したところ、吸入、皮下及び静脈内いずれの投与経路においてもHPA系機能抑制又は胸腺萎縮作用はデキサメタゾンより弱かった。

3. 鼻誘発反応防御作用⁵⁾

アレルギー性鼻炎成人患者（男・女）に対する、抗原誘発後の鼻症状発現を抑制した。

【有効成分に関する理化学的知見】

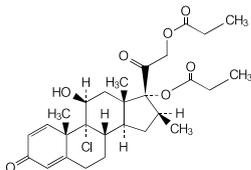
一般名：ベクロメタゾンプロピオン酸エステル（JAN）

Beclometasone Dipropionate（JAN）

Beclometasone（INN）

化学名：9-Chloro-11 β ,17,21-trihydroxy-16 β -methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 17,21-dipropanoate

構造式：



分子式：C₂₈H₃₇ClO₇

分子量：521.04

性状：本品は白色～微黄色の粉末で、においはない。本品はクロロホルムに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール（95）又は1,4-ジオキサンにやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：約208℃（分解）

【取扱い上の注意】

1. 患者には添付の携帯袋及び使用説明書（鼻用定量噴霧器の使用法）を渡し、使用方法を指導すること。
2. キャップをはずす時はねじらずに上に引くこと。
3. 吸入前に容器をよくふること。ただし強くふりすぎないこと。
4. 初回使用時のみ空打ちを行うこと。
5. 噴霧口を針やピンなどで突かないこと。
6. 季節性の疾患に対しては、好発期を考えて、その直前から始めるのが理想的で、抗原との接触がなくなるまで続けることが望ましい。

【包装】

アルデシン®AQネーザル50 μ g（8.5g）：1瓶、10瓶

【主要文献】

- 1) Harris DM. et al. : Postgraduate Medical Journal 1975, 51 (Suppl.4), 20
- 2) 田中 寿子 ほか：実中研・前臨床研究報 1976, 2 (2), 97
- 3) 田中 寿子 ほか：実中研・前臨床研究報 1976, 2 (2), 113
- 4) 山本 慧：日本薬理学雑誌 1977, 73 (1), 25
- 5) 荻野 敏 ほか：耳鼻と臨床 1987, 33 (4), 707

※※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12

医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961

<受付時間>9:00~18:00（土日祝日・当社休日を除く）

※※製造販売元

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

審査報告書

平成 22 年 8 月 5 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]	ストナ点鼻薬<季節性アレルギー専用> ナザールAR<季節性アレルギー専用> コンタック鼻炎スプレー<季節性アレルギー専用> ベクロコート<季節性アレルギー専用> コンタックベクロガード<季節性アレルギー専用> コンタックベクロコート<季節性アレルギー専用>
[一般名]	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル
[申請者]	佐藤製薬株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 10 月 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 22 年 8 月 5 日作成

[販売名] ストナ点鼻薬<季節性アレルギー専用>
ナザールAR<季節性アレルギー専用>
コンタック鼻炎スプレー<季節性アレルギー専用>
ベクロコート<季節性アレルギー専用>
コンタックベクロガード<季節性アレルギー専用>
コンタックベクロコート<季節性アレルギー専用>

[一般名] ベクロメタゾンプロピオン酸エステル

[申請者] 佐藤製薬株式会社

[申請年月日] 平成 16 年 10 月 7 日

[成分・分量] 100g 中ベクロメタゾンプロピオン酸エステル 50mg

[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] 花粉など季節性アレルギーによる次のような症状の緩和：鼻づまり、鼻みず（鼻汁過多）、くしゃみ

[用法・用量] 成人（18 歳以上）通常 1 日 2 回朝夕、左右の鼻腔内にそれぞれ 1 回 1 度ずつ噴霧する。1 日最大 4 回（8 噴霧）まで使用してもよいが、使用間隔は 3 時間以上おくこと。

- ・症状が改善すれば使用回数を減らすこと。症状が再び悪化した場合は、使用回数を増やしてもよい。
- ・1 年間に 1 ヶ月間を超えて使用しないこと。

[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 22 年 8 月 5 日

1. 品目の概要

[販売名]	ストナ点鼻薬<季節性アレルギー専用> ナザールAR<季節性アレルギー専用> コンタック鼻炎スプレー<季節性アレルギー専用> ベクロコート<季節性アレルギー専用> コンタックベクロガード<季節性アレルギー専用> コンタックベクロコート<季節性アレルギー専用>
[申請者]	佐藤製薬株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 10 月 7 日
[成分・分量]	100g 中ベクロメタゾンプロピオン酸エステル 50mg
[申請時の効能・効果]	花粉症、ハウスダスト（室内塵）などによる次のような鼻のアレルギー症状の緩和：鼻づまり、鼻みず（鼻汁過多）、くしゃみ
[申請時の用法・用量]	成人（18 歳以上）1 日 2 回、両鼻腔内に 1 度ずつ噴霧すること。 ただし、症状の改善がみられない場合には、1 日最大 4 回を限度とする。使用時期は朝・昼・夕及び夜のいずれかの時期で、使用間隔は 3 時間以上空けること。

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は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付、20 達第 8 号）の規定により、指名した。

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、ステロイド成分であるベクロメタゾンプロピオン酸エステル（以下、「BDP」とする。）を一般用医薬品の有効成分として初めて含有する点鼻薬である。

申請に際し、本剤の有効成分量は、医療用製剤の成人 1 回あたり片鼻腔噴霧量 50 μ g に対して 25 μ g（半量）、1 日あたり最大両鼻腔噴霧量 800 μ g に対して 200 μ g（1/4 量）とされている。

なお、平成 20 年 8 月の厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「医療用医薬品の有効成

分の一般用医薬品への転用について」に、同じステロイド成分であるフルチカゾンプロピオン酸エステルが示され、その留意事項には「既に申請中のベクロメタゾン製剤が一般用医薬品として承認され、安全性について確認が行われた後とすることが望ましいこと」とされている。

BDP を配合した医療用医薬品は、我が国では 1972 年にグラクソ不二薬品研究所が 0.025%軟膏及びクリームの特許を取得し、1997 年に新日本実業株式会社が 1 噴霧 50 μ g の定量噴霧式気管支喘息治療剤の輸入承認を取得している。鼻炎用エアゾール剤については、1981 年に 1 噴霧 50 μ g 製剤の輸入承認を日本グラクソ株式会社が取得し、「ベコナーゼ」の販売名で販売を開始した。現在「ベコナーゼ」は供給を停止しているが、他社の鼻炎用エアゾール剤、点鼻薬は引き続き製造販売されている。

海外での一般用医薬品としての状況は、英国グラクソ社が、1993 年 12 月に医療用点鼻薬「BECONASE AQUEOUS NASAL SPRAY」をスイッチし、1994 年 2 月から「BECONASE HAYFEVER」として販売しており、それ以外にも、ドイツ、スイス等 13 カ国で承認されている。

申請者は、本剤の開発の妥当性を次のように述べている。

近年、我が国のアレルギー性鼻炎、特に花粉症の患者数は著しく増加しており、アレルゲンとなる花粉の飛散期間中、患者の QOL は著しく低下しているのが現状である。また、アレルギー性鼻炎は一度発症すると早期の自然治癒は望めないことから、社会活動にも大きな影響を及ぼしており、薬局で安全かつ有効な薬剤を入手できることが大いに望まれている。

現在、花粉などアレルギー性鼻炎に適用のある一般用医薬品としては、内服薬と点鼻薬が汎用されているが、内服薬では抗ヒスタミン作用による眠気などの副作用のため、車の運転や機械操作時には服用できず、点鼻薬を求める人が増加傾向にある。点鼻薬としては、クロモグリク酸ナトリウム等の抗アレルギー剤の他、抗ヒスタミン成分や血管収縮成分が配合された製剤が販売されているが、アレルギー性鼻炎を有する患者の薬剤の選択肢を拡げる意味でも、本剤を一般用医薬品とすることには意義があると判断し、申請にいたった。

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

本剤の申請時、規格及び試験方法は、含量規格、性状、確認試験、pH が 3 ロットの実測値に基づき設定されていた。

機構は、1 回あたりの噴霧量を規格として設定することを求めたところ、申請者は設定すると回答した。機構は、設定されたものは、実測値等より妥当と判断した。

ハ. 安定性に関する資料

40℃、75%RH で 6 ヶ月間の加速試験が実施されている。追加で設定された噴霧量についても、加速試験の結果が提出された。

以上より、機構は、本剤の安定性について特に問題はないと判断した。

ニ. 毒性に関する資料

本剤の粘膜に対する刺激性の検討を目的とした、①ウサギ眼粘膜刺激性試験、及び、本剤の鼻腔内投与時の毒性の検討を目的とした、②ラット単回鼻腔内投与毒性試験、の 2 試験が新たに実施されている。

① ウサギ眼粘膜刺激性試験

本剤、及び、本剤から BDP を除いた基剤対照の 2 群（各群 6 例）で実施されている。右結膜嚢内に各製剤、左結膜嚢内に陰性対照として生理食塩液をそれぞれ 100 μ L 点眼し、1、24、48、72 時間後の角膜、虹彩、結膜を観察、Draize 法の基準により刺激性が判定されており、本剤、基剤対照とも刺激性を有さないとされている。

② ラット単回鼻腔内投与毒性試験

BDP 投与群（0.1mg/0.1mL/body、0.025mg/0.1mL/body の 2 群）、BDP を除いた基剤 0.1mL/body（基剤対照群）の 3 群（各群につき雌雄各 5 例）で実施されており、単回鼻腔内投与後 14 日間の一般状態に変化はなく、概略の致死量は、雌雄とも 0.1mg/0.1mL/body 以上と推定されている。また、病理組織学的検査において、肝臓、腎臓、肺および気管支、脾臓で軽微な変化が散見されたが、いずれの所見も、基剤対照群と BDP 投与群で発現頻度に明らかな差はなく、BDP 投与との関連性なしとされている。なお、トキシコキネティクス試験として、BDP 10mg/10mL/kg 単回経口投与、0.1mg/0.1mL/body 単回鼻腔内投与後の血漿中未変化体濃度測定も実施されており、1、2、4、8、24 時間後いずれの採血ポイントにおいても検出限界（20ng/mL）未満であった。

機構は、ラット単回鼻腔内投与毒性試験において、検討された BDP 濃度が製剤濃度の 2 倍までであることについて、毒性を評価する上で十分と考えられるか説明を求めた。申請者は、濃度は 2 倍であるが、体重で換算した場合、総投与量としてはヒト臨床投与量の 100 倍を上回っており、点鼻後の液剤の乾燥・濃縮を考慮した場合、鼻粘膜での刺激性発現の可能性は低いと考えると回答した。機構は、眼粘膜においても 2 倍濃度で有害所見が見られていないことも考慮し、これを了承した。

機構は、本剤は継続的な使用が想定されるにも関わらず、動物における鼻腔内への反復投与毒性試験を実施しなかったことについても説明を求めた。申請者は、医療機関で処方を受けている投与期間 3 ヶ月以上の患者における鼻粘膜への影響に関する調査結果（ト項④に記載）において、鼻粘膜に異常が見られた例はなく、継続使用した場合にも高い安全

性を有することを確認していると回答し、機構はこれを了承した。

ホ. 薬理作用に関する資料

薬効薬理試験として、①トルエン-2,4-ジイソシアネート (TDI) 感作モルモットに対する効果、②ラット IgE 関与鼻粘膜血管透過性亢進モデルに対する効果、の 2 試験が実施されている。

① TDI 感作モルモットに対する効果

試験製剤 (1 噴霧あたりの BDP 量を $50\mu\text{g}$ 、 $25\mu\text{g}$ 、 $12.5\mu\text{g}$ 、 $6.25\mu\text{g}$ に調製)、既承認の医療用 BDP 製剤 (アルデシン AQ ネーザル、ベコナーゼ点鼻エアゾール: いずれも 1 噴霧あたりの BDP 量 $50\mu\text{g}$)、試験製剤から BDP を除いた基剤 (基剤対照)、生理食塩液 (陰性対照) の計 8 群 (各群 10 例) で実施されている。左右両鼻腔内各 1 回噴霧による TDI 感作モルモットのくしゃみ、搔鼻、水溶性鼻汁に対する効果が各群間で比較されており、試験製剤の効果は BDP 量に依存して増強がみられ、1 噴霧 $50\mu\text{g}$ 、 $25\mu\text{g}$ では、生理食塩液に対し、有意な効果が認められた。また、1 噴霧 $50\mu\text{g}$ では医療用 BDP 製剤と同等の効果を示したのに対し、1 噴霧 $25\mu\text{g}$ では有意に作用が弱いことが示された。

② ラット IgE 関与鼻粘膜血管透過性亢進モデルに対する効果

①と同様の 8 群各群 10 例 で実施されている。左右両鼻腔内各 1 回噴霧による DNP-As 感作ラットの鼻粘膜血管透過性亢進の抑制効果が各群間で比較されており、試験製剤の効果は BDP の量に依存して増強がみられた。また、1 噴霧 $50\mu\text{g}$ 、 $25\mu\text{g}$ では医療用 BDP 製剤と同等の効果を示した。

以上の試験結果について、機構は特に問題ないと判断した。

へ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

薬物動態試験として、成人男性 (8 例) を対象に、1 噴霧あたりの BDP 量を $25\mu\text{g}$ に調製した製剤を左右両鼻腔内に各 1 回噴霧した後の血漿中 BDP 未変化体及び活性代謝物 (B-17-MP) 濃度が測定されている。LC/MS/MS による定量分析の結果、投与後 30 分から 12 時間後までのいずれの採血時点でも定量限界 (50.0pg/mL) 未満で、全身循環血中に BDP 未変化体及び活性代謝物 (B-17-MP) は認められず、その他の薬物動態に関する解析は実施されていない。

機構は、反復投与時の血漿中濃度変化を検討していない理由及びその妥当性について説明を求めた。申請者は、1 日あたり BDP $800\mu\text{g}$ を鼻腔内投与した場合の 4 週間後のベクロメタゾンの血中への吸収、及び、尿中への排泄は極めて少ないとする文献をもとに、1 日あたりの最大噴霧量 $200\mu\text{g}$ の本剤についても、血中への吸収、及び、尿中への排泄は極めて少ないと判断したと回答し、機構はこれを了承した。

ト. 臨床試験に関する資料

本剤の申請に際し、①アレルギー性鼻炎に対する至適用量設定試験、②通年性アレルギー性鼻炎に対する一般臨床試験、③季節性アレルギー性鼻炎に対する一般臨床試験、の3試験が実施されており、追加資料として、④BDP点鼻薬の長期投与による鼻粘膜に及ぼす影響についての調査結果が提出されている。

① アレルギー性鼻炎に対する至適用量設定試験

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に、BDP 1mg/mL (1噴霧 50 μ g)、0.5mg/mL (1噴霧 25 μ g)、0.25mg/mL (1噴霧 12.5 μ g) の3用量 (各20例、計60例) を、それぞれ1日4回 (朝、昼、夕および夜)、左右両鼻腔内に各1回噴霧で14日間連続使用した際の有効性、安全性について、二重盲検試験法3群比較が実施されている。

総症例数60例中、治験完了例は59例、中止例は0.25mg/mL群に1例あり、有効性評価採用例は59例、安全性評価採用例は60例とされた。

有効性は、鼻症状 (くしゃみ、鼻汁、鼻閉)、鼻腔所見 (下鼻甲介粘膜の腫脹・色調、水性分泌量、鼻汁の性状)、アレルギー性の診断 (RAST(HD)、鼻誘発テスト、鼻汁中好酸球)、鼻腔粘膜繊毛機能試験で評価されており、いずれの項目においても各群間で統計学的な差は認められていない。しかし、鼻腔所見における、水性分泌量、鼻汁の性状の改善率は、1mg/mL、0.5mg/mL、0.25mg/mLの各群で、それぞれ47%、35%、15% (水性分泌量)、53%、71%、31% (鼻汁の性状) であり、0.25mg/mLで劣る傾向が見られた。また、アレルギー性の診断の鼻誘発テストにおいても0.25mg/mLで劣る傾向が見られた。

安全性は、自覚症状・他覚所見、臨床検査で認められた有害事象により評価が行われた。有害事象とされた症例は、治験薬投与症例60例中、8例9件で、1mg/mLで1例1件、0.5mg/mLで3例3件、0.25mg/mLで4例5件であった。このうち、治験薬との関連性が否定できない有害事象は、0.25mg/mLの1例1件、自覚症状・他覚所見の「めまい」(点鼻の都度)のみで、当該症例は、被験者の辞退により中止例とされているが、症状は軽度で、追跡調査により消失が確認されている。

以上の結果に加え、ホ項に記載した薬理作用に関する検討結果より、本剤の一般用医薬品としての至適用量は0.5mg/mL (1噴霧 25 μ g) が妥当とされている。

② 通年性アレルギー性鼻炎に対する一般臨床試験

本試験は、通年性アレルギー性鼻炎の診断を受けた患者を対象に、投与開始時は原則として本剤 (1噴霧あたりBDP25 μ g) を1日2回左右両鼻腔内に1度ずつ噴霧、症状の改善が認められない場合には使用間隔を3時間以上空けた上で1日最大4回まで使用してよいとして、4週間連続使用時の有効性、安全性が検討されている。

治験薬投与症例数125例中、治験完了例は119例、中止・脱落例は6例で、有効性評価採用例の総数は115例、安全性評価採用例は125例とされた。

有効性については、主要評価項目として最終全般改善度、副次評価項目として週別全般改善度、症状別改善度、鼻症状、鼻腔所見、鼻汁中好酸球の評価が行われた。最終全般改善度の評価採用例は107例で、その改善率において、「改善」以上は70.1% (75/107)、やや改善」以上を含めた場合は87.9% (94/107)であった。なお、本試験における使用状況は、1日2回の使用を100%とした場合、100%未満が19.6% (21/107)、100%が54.2% (58/107)、100%超150%未満が25.2% (27/107)、150%以上200%未満が0.9% (1/107)で、各使用状況における改善率(「改善」以上)はそれぞれ、52.4% (11/21)、72.4% (42/58)、77.8% (21/27)、100.0% (1/1)であった。

安全性については、総括安全度、有害事象、臨床検査により評価が行われた。総括安全度は、対象とされた125例中、122例が「安全である」(安全率97.6%)と評価された。有害事象は、治験薬投与症例125例中37例72件(発現症例率29.6%)であった。比較的多かったのは感冒で、20例20件(発現症例率16.0%)であった。程度別では中等度が5例11件(感冒3件、喘息1件、GOT増加2件、GPT増加2件、LDH増加1件、GGTP増加2件)で、その他は軽度であった。治験薬との関連性が否定できない有害事象は、鼻刺激感2件、咽頭刺激感1件が認められたが、いずれの症例も軽度であり、2件は投薬期間中に消失、1件は投薬終了とともに消失が確認されている。

③ 季節性アレルギー性鼻炎に対する一般臨床試験

本試験は、季節性アレルギー性鼻炎(スギ花粉症)の診断を受けた患者を対象に、用法・用量は②の通年性アレルギー性鼻炎の場合と同一で、4週間連続使用時の有効性、安全性が検討されている。

治験薬投与症例数48例中、治験完了例は46例、中止・脱落例は2例で、有効性評価採用例の総数は47例、安全性評価採用例は48例とされた。

有効性については、主要評価項目として最終全般効果、副次評価項目として症状別効果、週別全般効果、Symptom-Medication Scoreの評価が行われた。最終全般効果の評価採用例の45例において、「著効」が75.6% (34/45)、「有効」が24.4% (11/45)で、有効率は100.0% (45/45)であった。なお、本試験における使用状況は、1日2回の使用を100%とした場合、100%未満が11.1% (5/45)、100%が57.8% (26/45)、100%超150%未満が31.1% (14/45)であった。

安全性については、総括安全度、有害事象、臨床検査により評価が行われた。総括安全度は対象48例中、45例が「安全である」(安全率93.8%)と評価された。有害事象は、治験薬投与症例48例中10例18件(発現症例率20.8%)であった。比較的多かったのは感冒で、6例6件(発現症例率12.5%)であった。程度別では、急性肝炎の1例が高度、その他は全て軽度であった。急性肝炎の症例については、追跡調査により消失が確認されている。なお、当該症例は、被験者自身が治験薬投与1週間で使用を中止しており、その2日後に発現していることから、他剤の使用が原因とされ、治験薬との関連性はないと判断されて

いる。

④ BDP 点鼻薬の長期投与による鼻粘膜に及ぼす影響についての調査

専門協議において、長期の安全性に対する懸念が示されたことより、追加で調査が行われた。医療機関で BDP 点鼻薬の処方を受けている投与期間 3 ヶ月以上の患者における鼻粘膜への影響について調査が実施されている。解析対象例数は 111 例で、薬剤使用期間は 3 ヶ月以上 6 ヶ月未満が 30.6% (34/111)、2 年以上 3 年未満及び 5 年以上 10 年未満がそれぞれ 14.4% (16/111)、平均薬剤使用期間は 2.97 年であった。また、1 週間の使用日数は毎日が 56.8% (63/111)、5 回が 20.7% (23/111) であった。鼻鏡検査の結果、鼻粘膜の萎縮が認められた患者はなく、調査対象薬使用期間中に調査対象薬に起因すると考えられる鼻出血も認められなかった。

機構は、一般臨床試験の有効性の評価について、②の通年性アレルギー性鼻炎では症状の改善であるのに対し、③の季節性アレルギー性鼻炎では症状悪化の抑制とされていたため、その理由について説明を求めた。申請者は、通年性アレルギー性鼻炎では年間を通して症状の変動が大きいのに比べて、季節性アレルギー性鼻炎では、花粉等アレルゲンの飛散量の増加とともに症状は悪化するため、症状悪化の抑制により評価を行ったと回答した。機構はこれを了承した。

機構は、②の通年性アレルギー性鼻炎の鼻粘膜所見で、下甲介の浮腫に改善の見られない例（不変例）が③の季節性アレルギー性鼻炎に比べて多い理由について考察を求めた。申請者は、文献等をもとに、通年性アレルギー性鼻炎の患者では、季節性アレルギー性鼻炎の患者に比べてアレルギーに伴う鼻粘膜腫脹の症状が慢性化しており、そのために評価に違いがあらわれたことが考えられると回答した。機構はこれを了承した。

機構は、一般臨床試験の有害事象として、「感冒」の発生率が比較的高いことについて、単に風邪を引いたことが重なったと見るべきか、治験薬による何らかの影響により誘発されたのか説明を求めた。申請者は、エントリー時期ごとの、症例数に対する感冒の発症率の解析を行い、一般的に感冒が流行する時期（10 月～翌 3 月）では、発症率 13.3% (26/196)、それ以外の時期（4 月～9 月）では、発症率は 0.3% (1/37) で、臨床試験の時期が感冒の流行時期と重複したと考えられること、医療用 BDP 製剤の連用に関する文献、海外における定期的安全性最新報告書（PSUR）では、本剤使用により感冒が発生しやすくなるという報告はないことから、本剤の使用が風邪の抵抗力に影響を与えることはないと回答した。機構は、医療用 BDP 製剤（ベコナーゼ）の承認時まで、及び再審査期間の副作用発現症例率が、それぞれ 7.2% (28/387)、0.9% (112/12,032) であり、主な副作用は鼻炎（5.7% (22/387)、0.8% (98/12,032)）であることから、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、本剤の効能・効果は、抗アレルギー成分を配合した既承認一般用点鼻薬と同一である「花粉症、ハウスダスト（室内塵）などによる次のような鼻のアレルギー症状の緩和：鼻づまり、鼻みず（鼻汁過多）、くしゃみ」とされていた。機構は、ステロイド成分の長期連用による鼻粘膜への副作用が懸念されるという専門協議での指摘を踏まえ、一般用医薬品とした場合、医師の関与なしに長期にわたり使用される可能性があるが、十分な安全性を担保しうるのか申請者の見解を求めた。

申請者は、漫然とした長期間の使用を防ぐため、本剤の対象をアレルギー性鼻炎の中でも花粉症に代表される季節性に限定し、効能・効果を「花粉など季節性アレルギーによる次のような症状の緩和：鼻づまり、鼻みず（鼻汁過多）、くしゃみ」とすると回答した。機構はこれを了承した。

機構は、本剤が季節性アレルギー限定であることについて、通年性アレルギーへの適応も持つ既存の製剤と区別できるよう、販売名の検討を求めた。申請者は、販売名に＜季節性アレルギー専用＞を付記すると回答した。機構はこれを了承した。

用法・用量について

申請時、本剤の用法・用量は、医療用のBDP点鼻薬では小児等への投与に関して「長期、大量使用により発育障害を来すおそれがある」とされていることを踏まえ、使用の対象を限定した「成人（18歳以上）1日2回、両鼻腔内に1度ずつ噴霧すること。ただし、症状の改善がみられない場合には、1日最大4回を限度とする。使用時期は朝・昼・夕及び夜のいずれかの時期で、使用間隔は3時間以上空けること。」とされていた。しかし、効能・効果を季節性アレルギーに限定することに伴い、申請者は機構とのやりとりの中で、長期投与による鼻粘膜に及ぼす影響についての調査の結果をもとに、連続して使用できる期間を3ヵ月とし、その後の使用再開までに3ヵ月以上の休薬期間を設け、1シーズンに1度、医師の受診を必要とする、とした。

機構は、連続使用期間及び調査結果の評価の妥当性について、専門協議において意見を求めた。

専門医からは、調査結果には特に問題はないものの、1シーズンに1度医師の受診を必要とするならば、OTCとする意義は薄いと思われる。本剤の使用を1年間のうち1ヵ月間に限定し、副作用について使用者に十分な情報提供を行い、異常が現れた場合には薬剤師が速やかに受診勧奨するよう徹底すれば、受診は必要ないのではないかと意見が出された。

機構は申請者にその検討を求めたところ、申請者はそうすると回答した。結果として用法・用量は以下のように設定された。

成人（18歳以上）通常1日2回朝夕、左右の鼻腔内にそれぞれ1回1度ずつ噴霧する。1日最大4回（8噴霧）まで使用してもよいが、使用間隔は3時間以上おくこと。

- ・症状が改善すれば使用回数を減らすこと。症状が再び悪化した場合は、使用回数を増やしてもよい。
- ・1年間に1ヵ月間を超えて使用しないこと。

使用上の注意について

本剤の使用上の注意は、当初、既存の一般用点鼻薬を参考として、医療用製剤の使用上の注意に基づき設定されていた。機構は、以下の事項について、販売者、使用者に注意喚起を行うよう申請者に検討を求めた。

- ・他のステロイド点鼻薬も含めて1年間に1ヵ月間を超えて使用してはならないこと、ただし、医師から処方を受けた場合にはその指示に従うこと
- ・本剤により鼻出血、かさぶた（痂皮）のような症状が現れた場合には医師を受診する必要があること

申請者は、それぞれ、使用上の注意の「してはいけないこと」、「相談すること」に記載すると回答した。また、販売者、使用者向け情報提供資料にも合わせて記載し、注意喚起を行うと回答された。

機構は、更に適正使用に対する方策の充実を図るよう申請者に検討を求めた。

申請者は、次のように回答した。

- ・薬剤師向けの販売時チェックシートを作成し、例えば、「ステロイド点鼻薬を過去1年のうちに1ヵ月間以上使用しているか」を確認事項として設定する。
- ・通年性アレルギー患者の使用を回避するため、「相談すること」に「季節性アレルギーによる症状か他の原因による症状かはっきりしない人」と設定する。

以上について、機構は妥当であると判断した。

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] 花粉など季節性アレルギーによる次のような症状の緩和：鼻づまり、鼻みず（鼻汁過多）、くしゃみ

[用法・用量] 成人（18歳以上）通常1日2回朝夕、左右の鼻腔内にそれぞれ1回1度ずつ噴霧する。1日最大4回（8噴霧）まで使用してもよいが、使用間隔は3時間以上おくこと。

- ・症状が改善すれば使用回数を減らすこと。症状が再び悪化した場合は、使用回数を増やしてもよい。
- ・1年間に1ヵ月間を超えて使用しないこと。

[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。

花粉などの季節性アレルギーの症状に
ベクロメタゾンプロピオン酸エステル(ステロイド)配合点鼻薬



第1類医薬品

ナザールAR ® <季節性アレルギー専用>

適正使用のチェックシート

次のことを確認し、適切に指導してください。

①薬剤師は、次の質問で一つでも「はい」と答えた方には本剤を使用させないでください。(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなります。)
(販売店様用解説書 p.3、13、14参照)

- Q1: 次の診断を受けたことがありますか。(現在) はい いいえ
 全身の真菌症 結核性疾患 高血圧 糖尿病
 反復性鼻出血 ぜんそく 緑内障 感染症
- Q2: 鼻腔内に化膿(毛根の感染によって、膿(うみ)がたまり、痛みやはれを伴う)しているところがありますか。 はい いいえ
- Q3: 本剤又はベクロメタゾンプロピオン酸エステル製剤によるアレルギー症状を起こしたことがありますか。 はい いいえ
- Q4: 18歳未満ですか。 はい いいえ
- Q5: 妊婦又は妊娠していると思われる方ですか。 はい いいえ
- Q6: 他のステロイド点鼻薬の使用期間も合わせて1年間に1ヵ月間を超えて使用していましたか。 はい いいえ

上記の質問にいずれも「いいえ」と答えた方は②へ

②薬剤師は、次の質問で一つでも「はい」と答えた方には本剤の使用を注意し、場合によっては医師に相談するように指導してください。(販売店様用解説書 p.4、15、16参照)

- Q1: 医師の治療を受けていますか。 はい いいえ
- Q2: 減感作療法等、アレルギーの治療を受けていますか。 はい いいえ
- Q3: 頭、額や頬などに痛みがあり、黄色や緑色などの鼻汁がありますか。(感染性副鼻腔炎) はい いいえ
- Q4: 授乳中の方ですか。 はい いいえ
- Q5: 本人又は家族にアレルギー体質の方がいますか。 はい いいえ
- Q6: 薬によりアレルギー症状を起こしたことがありますか。 はい いいえ
- Q7: 季節性アレルギーによる症状か他の原因による症状かはっきりしないですか。 はい いいえ
- Q8: 高齢者(65歳以上)の方ですか。 はい いいえ
- Q9: 肥厚性鼻炎*1や鼻たけ(鼻ポリープ)*2の症状はありますか。
*1: 鼻のまわりが重苦しく、少量の粘液性又は黄色や緑色の鼻汁がでる。 *2: 鼻の奥に異物感や痛みがある。 はい いいえ
- Q10: 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けていますか。 はい いいえ
- Q11: 現在、他に使用している薬はありますか。 はい いいえ

上記にすべて「いいえ」と答えた方



ナザールAR
 <季節性アレルギー専用>
 を使用できます。

(ご販売前に裏面の注意点をご説明ください)



適正使用のチェックシート

次のことを確認し、
適切に指導してください。

1

次の項目が1つでも「はい」に該当する場合は、本剤はご購入いただけません。
(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなります。)

【製品編12～13ページ参照】

- Q1：次の診断を受けていますか。 はい いいえ
□全身の真菌症、□結核性疾患、□高血圧、□糖尿病、□反復性鼻出血、□ぜんそく、□緑内障、□感染症
- Q2：鼻腔内に化膿(毛根の感染によって、膿(うみ)がたまり、
痛みやはれを伴う)しているところがありますか。 はい いいえ
- Q3：本剤又はベクロメタゾンプロピオン酸エステル製剤による
アレルギー症状を起こしたことがありますか。 はい いいえ
- Q4：18歳未満ですか。 はい いいえ
- Q5：妊婦又は妊娠していると思われる方ですか。 はい いいえ
- Q6：他のステロイド点鼻薬の使用期間も合わせて1年間に1ヵ月間を
超えて使用していましたか。 はい いいえ

上記の項目がいずれも「いいえ」の場合、**2**へ

2

次の項目が1つでも「はい」に該当する場合は、本剤の使用を注意し、
場合によっては医師に相談してください。

【製品編14～15ページ参照】

- Q1：医師の治療を受けていますか。 はい いいえ
- Q2：減感作療法等、アレルギーの治療を受けていますか。 はい いいえ
- Q3：頭、額や頬などに痛みがあり、
黄色や緑色などの鼻汁がありますか。(感染性副鼻腔炎) はい いいえ
- Q4：授乳中の方ですか。 はい いいえ
- Q5：本人又は家族にアレルギー体質の方がいますか。 はい いいえ
- Q6：薬によりアレルギー症状を起こしたことがありますか。 はい いいえ
- Q7：季節性アレルギーによる症状か他の原因による症状か
はっきりしないですか。 はい いいえ
- Q8：高齢(65歳以上)の方ですか。 はい いいえ
- Q9：肥厚性鼻炎*1や鼻たけ(鼻ポリープ)*2の症状はありますか。 はい いいえ
*1：鼻のまわりが重苦しく、少量の粘液性又は黄色や緑色の鼻汁が出る。
*2：鼻の奥に異物感や痛みがある。
- Q10：長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けていますか。 はい いいえ
- Q11：現在、他に使用している薬はありますか。 はい いいえ

チェック項目の質問から使用可能な場合は、次のことを必ず守って
コンタック鼻炎スプレー＜季節性アレルギー専用＞を使用してください。

- 用法・用量を守ってください。
 - ・通常1日2回とし、最大でも1日4回を超えて使用しないでください。
 - ・症状の改善が得られた場合は、1日の使用回数を減らしてください。
- 本剤は、他のステロイド点鼻薬の使用期間も合わせて、1年間に1ヵ月間を超えて使用しないでください。
- 本剤と同じ効果を持つ薬を併用しないでください。
- 使用開始日と使用中止日を外箱の記載欄に記入してください。

使用開始日
年 月 日
使用中止日
年 月 日

【外箱のフラップ(耳)部分】



副作用と思われる次の症状があらわれた場合は医師又は薬剤師に相談してください。

- まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けてください。

症状の名称	症状
ショック(アナフィラキシー)	使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、息苦しさ等があらわれる。

- 次の症状があらわれた場合は、直ちに使用を中止し、医師又は薬剤師に相談してください。

頭、額や頬などに痛みがでたり、鼻汁が黄色や緑色などを呈し、通常と異なる症状。

鼻	鼻出血、鼻の中のかさぶた、刺激感、かゆみ、乾燥感、不快感、くしゃみの発作、嗅覚異常、化膿症状*1
のど	刺激感、異物感、化膿症状*2
目	目の痛み、目のかすみ
その他	ぜんそくの発現、どろき、血圧上昇や皮ふ・精神神経系(頭痛、めまい)・消化器系に異常症状があらわれた場合

*1: 鼻の毛根の感染によって、膿(うみ)がたまり、痛みやはれを伴う。 *2: 感染によって、のどの奥に白っぽい膿(うみ)がたまり、痛みやはれを伴う。

日常生活での花粉対策



① マスク

鼻がすっぽり隠れる大きめのマスクでガードしましょう。マスクの内側を湿らすと、より効果的です。



② メガネ

普通のメガネでも、目に入る花粉の量は3分の2まで減ります。



③ 帽子やスカーフ

花粉がつきにくいよう表面がツルツルした化学繊維などがよいでしょう。髪は花粉がつきやすいので、つば付きの帽子やスカーフなどでしっかりガードしましょう。



④ 衣服

表面に花粉がつきにくく、すぐに花粉をはらい落とせる素材を選んでください。表面が滑らかな木綿やポリエステル製などがおすすめです。



⑤ 家の中に入る時

- 玄関先で、帽子や衣服をよくはたいてから家の中に入りましょう。
- 帰宅したら、すぐに着替えましょう。 ● うがい、手洗い、洗顔も忘れずに。



⑥ 室内では

- 窓はなるべく閉めておきましょう。
- 60%程度の湿度を保ちましょう。花粉は温度が高く、乾燥した環境では空気中に多く飛散します。
- 掃除は、できるだけ朝早くに。畳や床は掃除機だけでなく、濡れたぞうきんで拭くように心がけましょう。空気清浄機などで花粉を除去するのも効果的です。
- 花粉が多く飛ぶ日は、洗濯物や布団は外に干さないようにしましょう。(やむを得ず干すときは、短時間で済ませ、花粉をよくはらってから取り込んでください。)

使用前にこの説明文書を必ずお読み下さい。
また、必要な時に読めるよう大切に保管して下さい。

解熱鎮痛薬

第1類医薬品

痛みに速く効く

頭痛・生理痛

ロキソニン[®]S

【ロキソプロフェンナトリウム水和物】

【ロキソニンS】は、速効性とすぐれた効き目が特徴の解熱鎮痛薬です。

ロキソニンSの特徴

- **痛みに速く効く特徴をもつ解熱鎮痛成分を含有しています。**
解熱鎮痛成分【ロキソプロフェンナトリウム水和物】が、痛みや熱の原因物質（プロスタグランジン）をすばやくおさえ、すぐれた鎮痛効果・解熱効果を発揮します。
- **胃への負担が少ないプロドラッグ製剤^{*}です。**
からだにやさしいプロドラッグ製剤で、胃への負担を軽減しています。
※プロドラッグ製剤とは、成分が体内で吸収されてから活性型に変化し、効果を発揮する仕組みの製剤です。
- **眠くなる成分（鎮静催眠成分）を含みません。**
- **1回1錠でよく効きます。**
- **のみやすい小型錠です。**



使用上の注意



してはいけないこと

（守らないと現在の症状が悪化したり、副作用が起こりやすくなります）

1. 次の人は服用しないで下さい。
 - (1) 本剤又は本剤の成分によりアレルギー症状を起こしたことがある人
 - (2) 本剤又は他の解熱鎮痛薬、かぜ薬を服用してぜんそくを起こしたことがある人
 - (3) 15歳未満の小児
 - (4) 医療機関で次の治療を受けている人
胃・十二指腸潰瘍、肝臓病、腎臓病、心臓病
 - (5) 医師から赤血球数が少ない（貧血）、血小板数が少ない（血が止まりにくい、血が出やすい）、白血球数が少ない等の血液異常（血液の病気）を指摘されている人
 - (6) 出産予定日12週以内の妊婦
2. 本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も服用しないで下さい。
他の解熱鎮痛薬、かぜ薬、鎮静薬
3. 服用前後は飲酒しないで下さい。
4. 長期連用しないで下さい。



相談すること

1. 次の人は服用前に医師、歯科医師又は薬剤師に相談して下さい。
 - (1) 医師又は歯科医師の治療を受けている人
 - (2) 妊婦又は妊娠していると思われる人
 - (3) 授乳中の人
 - (4) 高齢者
 - (5) 薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人
 - (6) 次の診断を受けた人
気管支ぜんそく、潰瘍性大腸炎、クローン病、全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病
 - (7) 次の病気にかかったことがある人
胃・十二指腸潰瘍、肝臓病、腎臓病、血液の病気
2. 服用後、次の症状があらわれた場合は副作用の可能性がありますので、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師に相談して下さい。
 - (1) 本剤のような解熱鎮痛薬を服用後、過度の体温低下、虚脱（力が出ない）、四肢冷却（手足が冷たい）等の症状があらわれた場合
 - (2) 服用後、消化性潰瘍、むくみがあらわれた場合
また、まれに消化管出血（血を吐く、吐き気・嘔吐、腹痛、黒いタール状の便、血便等があらわれる）、消化管穿孔（消化管に穴があくこと。吐き気・嘔吐、激しい腹痛等があらわれる）の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診察を受けて下さい。
 - (3) 服用後、次の症状があらわれた場合

関係部位	症 状
皮 膚	発疹・発赤、かゆみ
消 化 器	腹痛、胃部不快感、食欲不振、吐き気・嘔吐、腹部膨満、胸やけ、口内炎、消化不良
循 環 器	血圧上昇、動悸
精神神経系	眠気、しびれ、めまい、頭痛
そ の 他	胸痛、倦怠感、顔面のほてり、発熱、貧血、血尿

まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診察を受けて下さい。

症状の名称	症 状
ショック (アナフィラキシー)	服用後すぐに、皮膚のかゆみ、じんましん、声のかすれ、くしゃみ、のどのかゆみ、息苦しさ、動悸、意識の混濁等があらわれる。

（裏面に続く）

症状の名称	症 状
血液障害	のどの痛み、発熱、全身のだるさ、顔やまぶたのうらが白っぽくなる、出血しやすくなる（歯茎の出血、鼻血等）、青あざができる（押しても色が消えない）等があらわれる。
皮膚粘膜眼症候群 (スティーブンス・ジョンソン症候群)、 中毒性表皮壊死融解症	高熱、目の充血、目やに、唇のただれ、のどの痛み、皮膚の広範囲の発疹・発赤等が持続したり、急激に悪化する。
* 腎障害	発熱、発疹、尿量の減少、全身のむくみ、全身のだるさ、関節痛（節々が痛む）、下痢等があらわれる。
うっ血性心不全	全身のだるさ、動悸、息切れ、胸部の不快感、胸が痛む、めまい、失神等があらわれる。
間質性肺炎	階段を上ったり、少し無理をしたりすると息切れがする・息苦しくなる、空せき、発熱等がみられ、これらが急にあらわれたり、持続したりする。
肝機能障害	発熱、かゆみ、発疹、黄疸（皮膚や白目が黄色くなる）、褐色尿、全身のだるさ、食欲不振等があらわれる。
** 横紋筋融解症	手足・肩・腰等の筋肉が痛む、手足がしびれる、力が入らない、こぼれる、全身がだるい、赤褐色尿等があらわれる。
無菌性髄膜炎	首すじのつっぱりを伴った激しい頭痛、発熱、吐き気・嘔吐等の症状があらわれる。（このような症状は、特に全身性エリテマトーデス又は混合性結合組織病の治療を受けている人で多く報告されている）
ぜんそく	息をするときぜーぜー、ヒューヒューと鳴る、息苦しい等があらわれる。

3. 服用後、次の症状があらわれることがありますので、このような症状の持続又は増強が見られた場合には、服用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師に相談して下さい。

□のかわき、便秘、下痢

4. 1～2回服用しても症状がよくなる場合（他の疾患の可能性も考えられる）は服用を中止し、この文書を持って医師、歯科医師又は薬剤師に相談して下さい。

効能・効果

- 頭痛・月経痛（生理痛）・歯痛・抜歯後の疼痛・咽喉痛・腰痛・関節痛・神経痛・筋肉痛・肩こり痛・耳痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ痛・外傷痛の鎮痛
- 悪寒・発熱時の解熱

用法・用量

症状があらわれた時、次の量を、なるべく空腹時をさけて水又はお湯で服用して下さい。

年 齢	1回量	1日服用回数
成人(15歳以上)	1錠 	2回まで ただし、再度症状があらわれた場合には3回目を服用できます。 (服用間隔は4時間以上おいて下さい)
15 歳 未 満	服用しないで下さい。	

〈用法・用量に関連する注意〉

(1)用法・用量を厳守して下さい。

(2)錠剤の取り出し方：図のように錠剤の入っているPTPシートの凸部を指先で強く押し、裏面のアルミ箔を破り、取り出して服用して下さい。（誤ってそのまま飲み込んだりすると食道粘膜に突き刺さる等思わぬ事故につながります）



成分・分量

本剤は、ごくうすい紅色の素錠で、1錠中に次の成分を含有しています。

成 分	分 量
ロキソプロフェンナトリウム水和物	68.1mg（無水物として60mg）

添加物：ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸Mg、乳糖水和物、三酸化鉄

〈成分・分量に関連する注意〉 錠剤により添加物による赤い斑点がみられることがあります。

保管及び取扱い上の注意

- (1)直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に保管して下さい。
- (2)小児の手の届かない所に保管して下さい。
- (3)他の容器に入れ替えないで下さい。（誤用の原因になったり品質が変わります）
- (4)表示の使用期限を過ぎた製品は使用しないで下さい。

本品についてのお問い合わせは、お買い求めのお店又は下記にお願い致します。

第一三共ヘルスケア株式会社 お客様相談室
〒103-8234 東京都中央区日本橋3-14-10
電 話 03 (5205) 8331
受付時間 9:00～17:00（土、日、祝日を除く）

<http://www.daiichisankyo-hc.co.jp/>

06 登録商標



製造販売元
第一三共ヘルスケア株式会社
東京都中央区日本橋3-14-10

日本標準商品分類番号
871149

貯法	室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

鎮痛・抗炎症・解熱剤

	錠60mg	細粒10%
承認番号	22100AMX01321	22100AMX01295
薬価収載	2009年9月	2009年9月
販売開始	2009年9月	2009年9月
再審査結果	1993年9月	1993年9月
効能追加	2005年12月	2005年12月
国際誕生	1986年3月	

ロキソニン®錠60mg

ロキソニン®細粒10%

LOXONIN® TABLETS, FINE GRANULES

ロキソプロフェンナトリウム水和物製剤

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 消化性潰瘍のある患者[プロスタグランジン生合成抑制により、胃の血流量が減少し消化性潰瘍が悪化することがある。](ただし、「慎重投与」の項参照)
- 重篤な血液の異常のある患者[血小板機能障害を起こし、悪化するおそれがある。]
- 重篤な肝障害のある患者[副作用として肝障害が報告されており、悪化するおそれがある。]
- 重篤な腎障害のある患者[急性腎不全、ネフローゼ症候群等の副作用を発現することがある。]
- 重篤な心機能不全のある患者[腎のプロスタグランジン生合成抑制により浮腫、循環体液量の増加が起こり、心臓の仕量量が増加するため症状を悪化させるおそれがある。]
- 本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者
- アスピリン喘息(非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作を誘発)又はその既往歴のある患者[アスピリン喘息発作を誘発することがある。]
- 妊娠末期の婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

1錠又は細粒1g中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
ロキソニン錠60mg	ロキソプロフェンナトリウム水和物(日局) 68.1mg (無水物として60mg)	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、三酸化鉄、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム
ロキソニン細粒10%	ロキソプロフェンナトリウム水和物(日局) 113.4mg (無水物として100mg)	ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、三酸化鉄、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム

2. 製剤の性状

販売名	剤形	色	におい	味	外形			識別コード
					直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)	
ロキソニン錠60mg	素錠(衝入)	ごけい 紅色	無臭	わずかに特異な取れん性	9.1	3.3	250	SANKYO 157
ロキソニン細粒10%	細粒		わずかに特異臭					

【効能・効果、用法・用量】

効能・効果	用法・用量
①下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛 関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、歯痛	効能・効果①・②の場合 通常、成人にロキソプロフェンナトリウム(無水物として)1回60mg、1日3回経口投与する。頓用の場合は、1回60~120mgを経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。
②手術後、外傷後並びに抜歯後の鎮痛・消炎	
③下記疾患の解熱・鎮痛 急性上気道炎(急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む)	効能・効果③の場合 通常、成人にロキソプロフェンナトリウム(無水物として)1回60mgを頓用する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、原則として1日2回までとし、1日最大180mgを限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 消化性潰瘍の既往歴のある患者[潰瘍を再発させることがある。]
 - 非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で、本剤の長期投与が必要であり、かつミズプロストールによる治療が行われている患者[ミズプロストールは非ステロイド性消炎鎮痛剤により生じた消化性潰瘍を効能・効果としているが、ミズプロストールによる治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もあるので、本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与すること。]
 - 血液の異常又はその既往歴のある患者[溶血性貧血等の副作用がおこりやすくなる。]
 - 肝障害又はその既往歴のある患者[肝障害を悪化又は再発させることがある。]
 - 腎障害又はその既往歴のある患者[浮腫、蛋白尿、血清クレアチニン上昇、高カリウム血症等の副作用がおこることがある。]
 - 心機能異常のある患者(「禁忌」の項参照)
 - 過敏症の既往歴のある患者
 - 気管支喘息の患者[病態を悪化させることがある。]
 - 潰瘍性大腸炎の患者[病態を悪化させることがある。]
 - クローン病の患者[病態を悪化させることがある。]
 - 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)



2. 重要な基本的注意

- (1) 消炎鎮痛剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
- (2) 慢性疾患(関節リウマチ、変形性関節症)に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
 - 1) 長期投与する場合には定期的に臨床検査(尿検査、血液検査及び肝機能検査等)を行うこと。また、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な措置を講ずること。
 - 2) 薬物療法以外の療法も考慮すること。
- (3) 急性疾患に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
 - 1) 急性炎症、疼痛及び発熱の程度を考慮し、投与すること。
 - 2) 原則として同一の薬剤の長期投与を避けること。
 - 3) 原因療法があればこれを行い、本剤を漫然と投与しないこと。
- (4) 患者の状態を十分観察し、副作用の発現に留意すること。過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等があらわれることがあるので、特に高熱を伴う高齢者又は消耗性疾患を合併している患者においては、投与後の患者の状態に十分注意すること。
- (5) 感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染による炎症に対して用いる場合には適切な抗菌剤を併用し、観察を十分に行い慎重に投与すること。
- (6) 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。
- (7) 高齢者には副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	その抗凝血作用を増強するおそれがあるので注意し、必要があれば減量すること。	本剤のプロスタグランジン生合成抑制作用により血小板凝集が抑制され血液凝固能が低下し、その薬剤の抗凝血作用に相加されるためと考えられている。
スルホニル尿素系 血糖降下剤 トルブタミド等	その血糖降下作用を増強するおそれがあるので注意し、必要があれば減量すること。	本剤のヒトでの蛋白結合率は、ロキソプロフェンで97.0%、trans-OH体で92.8%と高く、蛋白結合率の高い薬剤と併用すると血中に活性型の併用薬が増加し、その薬剤の作用が増強されるためと考えられている。
ニューキノロン系 抗菌剤 エノキサシン 水和物等	その痙攣誘発作用を増強することがある。	ニューキノロン系抗菌剤は、中枢神経系の抑制性神経伝達物質であるGABAの受容体への結合を阻害し、痙攣誘発作用をおこす。本剤の併用によりその阻害作用を増強するためと考えられている。
メトトレキサート	血中メトトレキサート濃度を上昇させ、その作用を増強することがあるので、必要があれば減量すること。	機序は不明であるが、本剤の腎におけるプロスタグランジン生合成抑制作用により、これらの薬剤の腎排泄が減少し血中濃度が上昇するためと考えられている。

リチウム製剤 炭酸リチウム	血中リチウム濃度を上昇させ、リチウム中毒を起こすことがあるので血中のリチウム濃度に注意し、必要があれば減量すること。	機序は不明であるが、本剤の腎におけるプロスタグランジン生合成抑制作用により、これらの薬剤の腎排泄が減少し血中濃度が上昇するためと考えられている。
チアジド系利尿薬 ヒドロフルメチアジド、ヒドロクロロチアジド等	その利尿・降圧作用を減弱するおそれがある。	本剤の腎におけるプロスタグランジン生合成抑制作用により、水、ナトリウムの排泄を減少させるためと考えられている。
** 降圧剤 ACE阻害剤 アンジオテンシンII受容体拮抗剤等	その降圧作用を減弱するおそれがある。	本剤のプロスタグランジンの生合成抑制作用により、これらの薬剤の降圧作用を減弱させる可能性がある。
	腎機能を悪化させるおそれがある。	本剤のプロスタグランジンの生合成抑制作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。

4. 副作用(本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。)

総症例13,486例中副作用の報告されたものは409例(3.03%)であった。その主なものは、消化器症状(胃部不快感、腹痛、悪心・嘔吐、食欲不振等2.25%)、浮腫・むくみ(0.59%)、発疹・蕁麻疹等(0.21%)、眠気(0.10%)等が報告されている。
〔再審査終了時¹⁾及び効能追加時²⁻⁷⁾〕

(1) 重大な副作用(頻度不明)

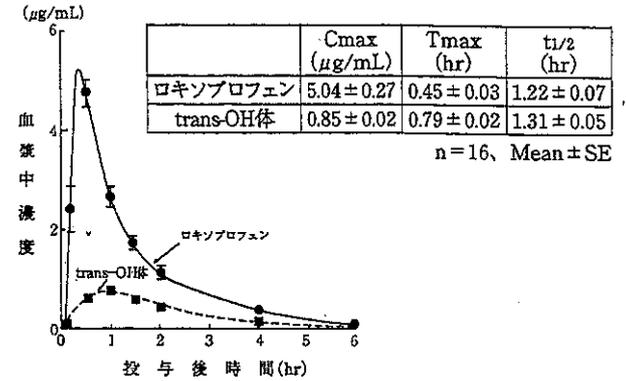
- 1) ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状(血圧低下、蕁麻疹、喉頭浮腫、呼吸困難等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ** 2) 無顆粒球症、溶血性貧血、白血球減少、血小板減少：無顆粒球症、溶血性貧血、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ** 3) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 急性腎不全、ネフローゼ症候群、間質性腎炎：急性腎不全、ネフローゼ症候群、間質性腎炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、急性腎不全に伴い高カリウム血症があらわれることがあるので、特に注意すること。
- 5) うっ血性心不全：うっ血性心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 間質性肺炎：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 7) 消化管出血：重篤な消化性潰瘍又は小腸、大腸からの吐血、下血、血便等の消化管出血が出現し、それに伴うショックがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、これらの症状が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) 消化管穿孔：消化管穿孔があらわれることがあるので、心窩部痛、腹痛等が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【薬物動態】

1. 吸収・代謝^{*)}

健康成人16例にロキソニン錠(60mg)を1回経口投与したところ、速やかに吸収され、血中にはロキソプロフェン(未変化体)のほか、trans-OH体(活性代謝物)の形で存在した。最高血漿中濃度に到達する時間はロキソプロフェンで約30分、trans-OH体で約50分であり、半減期はいずれも約1時間15分であった。

ロキソニン錠(60mg)投与後の血漿中濃度
(シミュレーションカーブ)



2. 薬物代謝酵素

ロキソプロフェンナトリウム水和物はヒト肝ミクロソームを用いたin vitro代謝阻害試験において、最高血漿中濃度の約10倍の濃度(200µM)でもチトクロームP450各分子種(CYP1A1/2, 2A6, 2B6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1及び3A4)の基質となる種々薬物の代謝に対して影響を与えなかった。(社内資料)

3. 薬物速度論的パラメータ(単回投与)

(1) 吸収速度定数^{*)}・消失速度定数^{*)}

	吸収速度定数 (hr ⁻¹)	消失速度定数 (hr ⁻¹)
ロキソプロフェン	11.21 ± 1.82	λ ₁ = 4.04 ± 0.93 λ ₂ = 0.59 ± 0.04
trans-OH体	3.56 ± 0.21	λ ₁ = 0.99 ± 0.07 λ ₂ = 0.54 ± 0.02

n = 16, Mean ± SE

(2) 血漿蛋白結合率

ヒト(5例、ロキソニン錠(60mg)1回経口投与1時間後)で血漿蛋白結合率を検討したところ、ロキソプロフェン、trans-OH体の結合率はそれぞれ97.0%、92.8%であった。

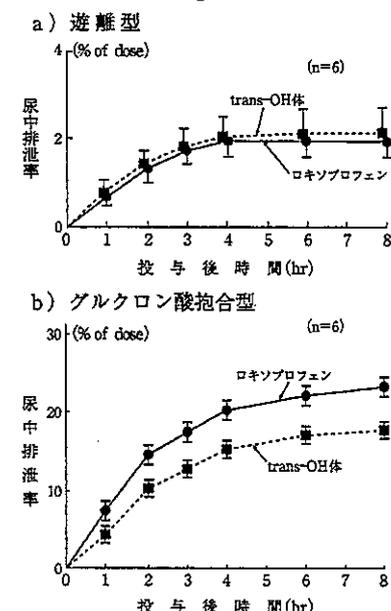
(3) AUC^{*)} (n = 16, Mean ± SE)

ロキソプロフェン: 6.70 ± 0.26 µg · hr/mL
trans-OH体: 2.02 ± 0.05 µg · hr/mL

4. 排泄^{*)}

尿中への排泄は速やかで、大部分がロキソプロフェン又はtrans-OH体のグルクロン酸抱合体として排泄される。

ロキソニン錠(60mg)投与後の尿中排泄



- 9) 肝機能障害、黄疸：肝機能障害(黄疸、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇等)、劇症肝炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には中止するなど適切な処置を行うこと。
- 10) 喘息発作：喘息発作等の急性呼吸障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) 無菌性髄膜炎：無菌性髄膜炎(発熱、頭痛、悪心・嘔吐、項部硬直、意識混濁等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。(特にSLE又はMCTDの患者に発現しやすい。)

**12) 横紋筋融解症：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

(2) 重大な副作用(類薬)

再生不良性貧血：他の非ステロイド性消炎鎮痛剤で、再生不良性貧血があらわれるとの報告がある。

(3) その他の副作用

	0.1~1%未満	0.05~0.1%未満	0.05%未満	頻度不明
過敏症 ^{*)}	発疹	そう痒感	蕁麻疹	発熱
消化器	腹痛、胃部不快感、食欲不振、悪心・嘔吐、下痢	消化性潰瘍 ^{*)} 、便秘、胸やけ、口内炎	消化不良	口渇、腹部膨満
循環器			動悸	血圧上昇
精神神経系	眠気		頭痛	しびれ、めまい
血液			貧血、白血球減少、好酸球増多	血小板減少
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇		ALP上昇	
泌尿器				血尿、蛋白尿
その他	浮腫		顔面熱感	胸痛、倦怠感

(注) 投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では、副作用があらわれやすいので、少量から開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること(「重要な基本的注意」の項参照)。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 妊娠末期の婦人には投与しないこと。[動物実験(ラット)で分娩遅延が報告されている。]
- (3) 妊娠末期のラットに投与した実験で、胎児の動脈管収縮が報告されている。
- (4) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむをえず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

9. その他の注意

非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

	投与8時間後までの尿中排泄(% of dose)	
	遊離型	グルクロン酸抱合型
ロキソプロフェン	2.07±0.29	21.0±0.4
trans-OH体	2.21±0.47	16.0±0.6

n=6, Mean±SE

5. 連続投与時の吸収・排泄⁹⁾

健康成人5例にロキソニン80mg、1日3回5日間連続経口投与した場合、いずれも1回投与時と大きな差異はなく、蓄積性は認められていない。

【臨床成績】^{2-7,10-16)}

二重盲検比較試験を含め、国内216施設において実施され、適応疾患を対象とした1,836例(一般臨床試験882例、二重盲検比較試験954例)の臨床成績の概要は次のとおりである。

1. 一般臨床試験成績

疾患名	有効率(%)	
	有効以上	やや有効以上
関節リウマチ	80/284 (28.2)	163/284 (57.4)
変形性関節症	96/155 (61.9)	130/155 (83.9)
腰痛症	96/127 (75.6)	112/127 (88.2)
肩関節周囲炎	7/14 (50.0)	9/14 (64.3)
頸肩腕症候群	15/24 (62.5)	20/24 (83.3)
手術後・外傷後	4/4 (100.0)	4/4 (100.0)
抜歯後	124/177 (70.1)	170/177 (96.0)
急性上気道炎	64/97 (66.0)	93/97 (95.9)

2. 二重盲検比較試験

下表の8疾患群を対象とした954例の二重盲検比較試験の結果、本剤の有用性が認められた。

疾患名	有効率(%)	
	有効以上	やや有効以上
関節リウマチ	22/95 (23.2)	53/95 (55.8)
変形性関節症	68/110 (61.8)	96/110 (87.3)
腰痛症	52/83 (62.7)	64/83 (77.1)
肩関節周囲炎	35/61 (57.4)	52/61 (85.2)
頸肩腕症候群	39/63 (61.9)	56/63 (88.9)
手術後・外傷後	83/109 (76.1)	104/109 (95.4)
抜歯後	160/178 (89.9)	173/178 (97.2)
急性上気道炎	178/255 (69.8)	228/255 (89.4)

【薬効薬理】

ロキソプロフェンナトリウム水和物は、すぐれた鎮痛・抗炎症・解熱作用を有するが、特に鎮痛作用が強力である。本剤はまたプロドラッグであり、消化管から吸収されたのち活性代謝物に変換されて作用する。

1. 鎮痛作用^{17,18)}

- (1)ロキソプロフェンナトリウム水和物はRandall-Selitto法(炎症足加圧法:ラット経口)による試験においてED₅₀値が0.13mg/kgであり、対照のケトプロフェン、ナプロキセン、インドメタシンに比べ、10~20倍の強い鎮痛作用を示す。
- (2)ラット熱炎症性疼痛法(ラット経口)においてロキソプロフェンナトリウム水和物のID₅₀値は、0.76mg/kgであり、ナプロキセンと同等、ケトプロフェン、インドメタシンの3~5倍以上の効力を示す。
- (3)慢性関節炎疼痛法(ラット経口)においてロキソプロフェンナトリウム水和物のED₅₀値は0.53mg/kgと最も強い鎮痛作用を示し、インドメタシン、ケトプロフェン、ナプロキセンの4~6倍の効力を示す。
- (4)本剤の鎮痛作用は末梢性である。

2. 抗炎症作用^{17,18)}

ロキソプロフェンナトリウム水和物は、カラゲニン浮腫(ラット)、アジュバント関節炎(ラット)等の急・慢性炎症に対して、ケトプロフェン、ナプロキセンとほぼ同等の抗炎症作用を示す。

3. 解熱作用¹⁸⁾

ロキソプロフェンナトリウム水和物は、イーストによる発熱(ラット)に対し、ケトプロフェン、ナプロキセンとほぼ同等、インドメタシンの約3倍の解熱作用を示す。

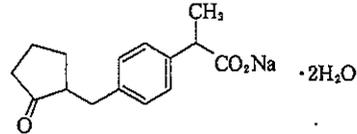
4. 作用機序^{19,20)}

本剤の作用機序は、プロスタグランジン生合成抑制作用で、その作用点はシクロオキシゲナーゼである。ロキソプロフェンナトリウム水和物は経口投与されたとき、胃粘膜

刺激作用の弱い未変化体のまま消化管より吸収され、その後速やかにプロスタグランジン生合成抑制作用の強い活性代謝物trans-OH体(SRS配位)に変換されて作用する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:ロキソプロフェンナトリウム水和物(Loxoprofen Sodium Hydrate)
 化学名:Monosodium 2-[4-[(2-oxocyclopentyl)methyl]phenyl]propanoate dihydrate
 分子式:C₁₅H₁₇NaO₃·2H₂O
 分子量:304.31
 構造式:



性状:白色~帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。水又はメタノールに極めて溶けやすく、エタノール(95)に溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。水溶液(1→20)は旋光性を示さない。

分配係数

有機溶媒	水相のpH	分配係数K
1-オクタノール	日局、第1液(pH1.2)	190
	日局、第2液(pH6.8)	0.82
クロロホルム	日局、第1液(pH1.2)	87
	日局、第2液(pH6.8)	0.95

*【取り扱い上の注意】

ロキソニン錠60mgは、錠剤表面に使用色素による赤い斑点がみられることがある。

【包装】

ロキソニン錠60mg
 (PTP) 100錠 1,000錠 3,000錠 3,150錠
 (缶)1,000錠 (21錠×150)

ロキソニン細粒10%
 (瓶) 100g
 (缶) 500g

【主要文献】

- 1)医薬品副作用情報別冊 平成5年度新医薬品等の副作用のまとめ 厚生省薬務局 1995:9-10
- 2)斎藤敏二:臨牀と研究 1984;61(8):2734-2743
- 3)藤森一平ほか:Prog Med 1985;5(5):1469-1485
- 4)原田容治ほか:臨床医薬 1992;8(5):1205-1218
- 5)荻原俊男ほか:臨床医薬 1992;8(5):1219-1225
- 6)勝 正孝ほか:臨床医薬 1993;9(10):2299-2320
- 7)勝 正孝ほか:臨床医薬 1993;9(10):2321-2331
- 8)長沼英夫ほか:臨床医薬 1986;2(9):1219-1237
- 9)阿部重人ほか:炎症 1985;5(1):67-79
- 10)菅原幸子ほか:臨牀と研究 1985;62(10):3395-3412
- 11)今井 望:臨牀と研究 1985;62(7):2257-2267
- 12)比嘉康宏ほか:薬理と治療 1983;11(8):3235-3248
- 13)太田信夫ほか:新薬と臨牀 1984;33(11):1535-1546
- 14)内藤正俊ほか:診療と新薬 1984;21(12):2546-2552
- 15)長屋郁郎ほか:臨床医薬 1985;1(1):69-89
- 16)内田安信ほか:歯科薬物療法 1984;3(1):32-48
- 17)三坂英一ほか:応用薬理 1981;21(5):753-771
- 18)飯塚義夫ほか:薬理と治療 1986;14(8):5191-5209
- 19)松田啓一ほか:炎症 1982;2(3):263-266
- 20)山口 武ほか:炎症 1983;3(1):63-67

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

第一三共株式会社 製品情報センター
 〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
 TEL:0120-189-132

製造販売元



第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

審議結果報告書

平成21年11月25日
医薬食品局審査管理課

[販売名] ロキソニンS、ロキソ、リファインS

[一般名] ロキソプロフェンナトリウム水和物

[申請者] 第一三共ヘルスケア株式会社

[申請年月日] 平成20年6月30日

[審議結果]

平成21年11月25日に開催された一般用医薬品部会において、下記の承認条件を付した上で本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

[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]	ロキソニン S、ロキソ、リファイン S
[一般名]	ロキソプロフェンナトリウム水和物
[申請者]	第一三共ヘルスケア株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 6 月 30 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

審査報告

平成 21 年 8 月 10 日

1. 品目の概要

[販売名]	ロキソニン S、ロキソ、リファイン S
[申請者]	第一三共ヘルスケア株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 6 月 30 日
[成分・分量]	1 日最大量 3 錠中 ロキソプロフェンナトリウム水和物 204.3mg (無水物として 180mg)
[申請時の効能・効果]	頭痛・歯痛・抜歯後の疼痛・咽喉痛・耳痛・関節痛・神経痛・腰痛・ 筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ痛・月経痛(生理痛)・外 傷痛の鎮痛 悪寒・発熱時の解熱
[申請時の用法・用量]	成人(15 歳以上) 1 回 1 錠、1 日 3 回を限度とし、なるべく空腹時を避 けて服用する。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審査の概略

本品目については、一般用医薬品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は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付、20 達第 8 号)の規定により、指名した。

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

本申請品目は、非ステロイド性鎮痛消炎剤(以下、NSAIDs)であるロキソプロフェンナトリウム水和物の医療用医薬品「ロキソニン錠」を同一の成分・分量にて新一般用医薬品とするものである。

ロキソプロフェンナトリウム水和物は、三共株式会社(現 第一三共株式会社)により創製されたプロドラッグタイプのフェニルプロピオン酸系の NSAIDs である。医療用医薬品として、慢性関節リウマチ、変形性関節症などの炎症・疼痛疾患、手術後・外傷後などの疼痛疾患ならびに急性上気道炎などの有熱疾患等において同効対照薬との比較試験等を行い、昭和 61 年 3 月 1 日に「ロキソニン錠」、「ロキソニン細粒」として承認された。承認後 6 年間の市販後使用成績調査において、有効性及び安全性が確認されたことから、平成 5 年 9 月 8 日に再審査結果が通知された。市販後使用成績調査期間中の第 3 次調査終了時に、特に問題となる副作用が認められなかったことから、急性上気道炎を対象とする臨床試験が実施され、平成 9 年 6 月 5 日に効能・効果の承認を追加で取得した。歯痛については、日本口腔外科学会より歯・歯周疾患に起因する疼痛に対する適応拡大を求める要望書が厚生労働大臣宛に提出され、適応外使用に関する医療実態の調査や文献等の調査結果から本成分の臨床的有用性は医薬学上公知であると考えられ、新たな臨床試験

を実施することなく平成 17 年 12 月 22 日に追加効能・効果の承認を取得した。現在の効能・効果は以下のとおりである。

- ① 下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛
関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、歯痛
- ② 手術後、外傷後並びに抜歯後の鎮痛・消炎
- ③ 下記疾患の解熱・鎮痛
急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む）

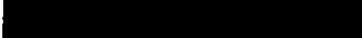
本品を一般用医薬品とすることの意義として、申請者は、本成分は 22 年間に亘る医療用医薬品としての使用実績により、有効性及安全性に関する知見が蓄積されていること、本成分を一般用医薬品とすることにより、従来的一般用医薬品における解熱鎮痛成分であるアセトアミノフェン、アスピリン、イブプロフェンを主とする製剤に加え、副作用の軽減を期待できる製剤として新たな選択肢が増えることを述べている。また、多数の NSAIDs が海外で既にスイッチ OTC 化されている点からも本剤が一般用医薬品にふさわしいと考えられること、剤形は医療用医薬品でも汎用されており、一般用医薬品として服用しやすいことから錠剤を選択したことが説明された。

海外では、医療用医薬品として 26 カ国で販売されているが、一般用医薬品としては発売されていない。

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「ロキソニン錠」と同一の製剤である。規格及び試験方法は、医療用の承認内容を基とし、一部 15 局に準じた記載に改められた。

ハ. 安定性に関する資料

本項については、医療用医薬品とは異なる包装形態（包装：
、）を追加する予定であるため、それに関する安定性試験が追加された。いずれの包装形態においても、通常の保存状態で 3 年以上安定であることが示された。

ニ. 薬理作用に関する資料

本項については、医療用医薬品申請時の試験成績が資料概要中にまとめられており、新たな試験は行われていない。

ホ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

本項についても、医療用医薬品申請時の試験成績が資料概要中にまとめられており、新たな試験は行われていない。

ヘ. 毒性に関する資料

本項については、一般用医薬品とするに際し、医療用医薬品申請時の単回経口投与毒性試験で高い感受性を示した系統のラットを用いて、ロキソニン錠を用いた単回経口投与毒性試験が実施

された。その他のロキソプロフェンナトリウム水和物の単回及び反復投与経口毒性試験は医療用医薬品申請時の成績が資料概要中にまとめられている。

ト. 臨床試験に関する資料

本項については、医療用医薬品申請時の臨床試験成績及び市販後調査結果が本申請の資料概要中にまとめられており、新たな試験は行われていない。以下にその概略を記す。

医療用初回申請時及び急性上気道炎の効能追加時に国内 216 施設において臨床試験が実施され、有効性解析対象例は 1,836 例（一般臨床試験 882 例、二重盲検比較試験 954 例）であった。各疾患別の改善率（「改善」以上）は、慢性関節リウマチ 26.9%（102/379 例）、変形性関節症 61.9%（164/265 例）、腰痛症 70.5%（148/210 例）、肩関節周囲炎 56.0%（42/75 例）、頸肩腕症候群 62.1%（54/87 例）、手術後疼痛 79.1%（53/67 例）、外傷後疼痛 73.9%（34/46 例）、抜歯後疼痛 80.0%（284/355 例）、急性上気道炎 68.8%（242/352 例）であり、全体で 61.2%（1,123/1,836 例）であった。承認後 6 年間の市販後調査においては、890 施設より 11,511 例の症例が収集され、有効性解析対象症例は 9,822 例であった。各疾患別の改善率（改善以上）は、慢性関節リウマチ 46.2%（398/862 例）、変形性関節症 66.6%（641/962 例）、腰痛症 71.2%（1,556/2,186 例）、肩関節周囲炎 69.1%（237/343 例）、頸肩腕症候群 67.6%（418/618 例）、手術後疼痛 90.1%（1,150/1,276 例）、外傷後疼痛 89.5%（357/399 例）、抜歯後疼痛 89.8%（2,804/3,121 例）であり、全体では 77.4%（7,561/9,767 例）であった。

安全性については、医療用初回申請時の臨床試験において、総投与例 1,763 例のうち 1,700 例について解析された。副作用発現例は 163 例、副作用発現率は 9.6%であった。主な副作用の症状は、他の NSAIDs 同様、消化管障害（87 例、5.1%）、浮腫を主とした一般的全身症状（34 例、2.0%）、皮膚・皮膚付属器障害（20 例、1.2%）であった。市販後調査では、6 年間の副作用発現症例率は 2.0%（232/11,511 例）で、主な副作用は消化管障害（157 例、1.4%）、浮腫を主とした一般的全身障害（38 例、0.3%）、肝臓・胆管系障害（13 例、0.1%）、皮膚・皮膚付属器障害（12 例、0.1%）であった。また、急性上気道炎の効能追加時の臨床試験においては、副作用は 275 例中 14 例（5.1%）に認められた。症状の種類は、消化器管障害（8 例、2.9%）、眠気を主とする精神障害（2 件、0.7%）、一般的全身症状（顔面のほてり及び顔面浮腫、3 例、1.1%）などであった。

機構は、消化器系症状及び浮腫の発現について、本剤及び他の NSAIDs による発現状況を精査し、安全性の観点から本剤と既存の NSAIDs とを比較考察すること、特に浮腫については、臨床現場では高頻度に発生しているように感じるとの懸念が専門委員から示されたため、浮腫の発現部位（全身性あるいは局所）など本剤に特異的な傾向の有無についても調査することを求めた。申請者からは、本剤の最近 5 年間の胃腸障害及び浮腫に関する自発報告件数が示された。年間の推定処方患者数は 4,500 万人から 4,900 万人で推移しており、胃腸障害の報告件数は年間 55~73 件、浮腫・腫脹は 24~38 件となっており、処方件数に対してこれらの副作用の報告件数は非常に少ないことが説明された。また、非臨床試験におけるロキソプロフェンナトリウム水和物とイブプロフェンの比較結果から、ロキソプロフェンナトリウムは経口投与後胃粘膜刺激作用の弱い未変化体のまま消化管から吸収され、主に肝臓で活性代謝物となるプロドラッグであり、薬理効果（解熱作用、鎮痛作用、抗炎症作用）と胃腸障害作用の用量比である安全係数は、イブプロフ

エンと比べ、ロキソプロフェンの方が高いことが説明された。さらに、イブプロフェン製剤である「ブルフェン」と「ロキソニン」のインタビューフォームに示されている承認時以降の調査における胃腸障害の発現件数率を比較すると、「ロキソニン」の方が低い傾向にあることが説明された。一方、浮腫については、NSAIDsに共通して見られる副作用として知られていること、「ブルフェン」よりも「ロキソニン」で発現件数率がやや高い傾向にあるが、顔面浮腫 0.24%以外はいずれの症状も 0.1%以下で発現率の高いものではないこと、浮腫の発生部位は顔面を主要な部位として、その他四肢等への発生は見られるものの本剤に特異的な傾向は見られないこと、症状の程度は軽度から中程度であったことが説明された。

機構はこれらの回答及び専門協議での議論も踏まえ、本剤を一般用医薬品とするに際し、消化器系症状及び浮腫の副作用に対する十分な注意喚起と情報提供が必要であると判断し、申請者に使用上の注意及び薬剤師向け情報提供資料を適切に整備することを求めた。更に、機構は本剤が頓用であること及び副作用への懸念から、包装単位は小包装とすることを求めた。申請者からは 1 箱 12 錠までとすることが回答され、機構はこれを了承した。

◎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

承認基準に示されている効能・効果を踏襲し設定された。

用法・用量について

申請時の用法・用量は、承認基準と同様に、「成人（15 歳以上）1 回 1 錠、1 日 3 回を限度とし、なるべく空腹時を避けて服用する。服用間隔は 4 時間以上おくこと。」とされていた。しかし、医療用では下表のように効能・効果に応じて用法・用量が分けて設定されており、解熱効能に対しては「原則として 1 日 2 回まで」とされている。

効能又は効果	用法及び用量
①下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛 関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、歯痛	効能又は効果①・②の場合 通常、成人にロキソプロフェンナトリウム（無水物として）1 回 60mg、1 日 3 回経口投与する。
②手術後、外傷後並びに抜歯後の鎮痛・消炎	頓用の場合は、1 回 60～120mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。
③下記疾患の解熱・鎮痛 急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む）	効能又は効果③の場合 通常、成人にロキソプロフェンナトリウム（無水物として）1 回 60mg を頓用する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、原則として 1 日 2 回までとし、1 日最大 180mg を限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

機構は、本剤の用法・用量について、従来の一般用解熱鎮痛薬と同様に医療用での最大服用回数を設定するのではなく、医療用と同様に効能・効果に応じて分けて設定することが適切と考えた。すなわち、用法・用量を以下の①及び②に分けるものである。

- ① 鎮痛効能に対しては「1日3回まで」とする
- ② 解熱効能については「1日2回まで」とする。ただし、症状の改善が見られない場合には、3回目を服用することができる。

②のように設定した理由は、医療用において「1日最大180mgを限度とする」とされていること、症状が改善したか否かを使用者が適切に判断できると考えられるためである。この用法・用量について専門協議で意見を求めた。これに対し、専門委員からは、①効能・効果を用法・用量に応じて設定することは、一般の使用者に混乱を招く恐れがあること、②本剤の有効性を考慮すると、一般用医薬品の対象となる症状は1日2回の服用で改善される可能性が高いこと、③しかし医療用で最大180mgまで服用できるとされていることから、原則1日2回までだが、症状が一旦治まっても再度現れた場合には3回目を服用できることが明確になるような用法・用量を設定すべきであること、等の意見が示された。更に、現在の一般用解熱鎮痛薬の用法・用量の記載は、頓用であることが一般の使用者にわかりにくいことから、その点も明確にした方がよいとの意見が示された。機構は、この専門協議での議論を踏まえ、再度申請者に用法・用量を検討するように求めたところ、効能・効果にかかわらず、統一した用法・用量として以下のように設定された。

成人（15歳以上） 症状があらわれた時、1回1錠をなるべく空腹時をさけて服用する。通常1日2回までとするが、再度症状が現れた場合には3回目を服用できる。服用間隔は4時間以上おくこと。

また、本剤による治療は原因治療ではなく、対症療法であることが情報提供資料に明記された。機構はこれらを了承した。

使用上の注意について

「使用上の注意」は当初、医療用ロキソニン錠の使用上の注意及び再審査資料に基づき、既存の一般用解熱鎮痛薬を参考に設定されていた。

機構は、ト項に記載した議論を踏まえ、特に「消化器系症状」及び「むくみ」に対する注意喚起を十分に行う必要があると判断し、この方策について申請者に検討を求めた。申請者からは、以下の対応が示された。まず、「使用上の注意」の「相談すること」の「2. 次の場合は直ちに服用を中止し、この文書を持って医師、歯科医師又は薬剤師に相談してください」において、既存の一般用解熱鎮痛薬では「次の症状が現れた場合」の一覧表の中に消化器が関連する症状やむくみが記載されているが、本剤では第1項目として、他の症状に関する注意とは別に独立して、「消化性潰瘍及びむくみが現れた場合は服用を中止すること、まれに消化管出血などの重篤な症状が起こることがあり、その場合は医師の診療を受けること」が記載された。また、薬剤師向け情報資料には本剤はこれらの症状について特に注意喚起を行っている旨が記載された。

機構は、さらに、情報提供資料に、アスピリン喘息を生じる可能性のある成分や本剤と併用すべきではない解熱鎮痛成分を具体的に例示すること、本剤服用時のアルコールの摂取に関する注

意をわかりやすく記載することなどを求めたところ、申請者からこれらに対応した案が示された。
機構はこれらを了承した。

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] 頭痛・歯痛・抜歯後の疼痛・咽喉痛・耳痛・関節痛・神経痛・腰痛・筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ痛・月経痛（生理痛）・外傷痛の鎮痛
悪寒・発熱時の解熱

[用法・用量] 成人（15歳以上）症状があらわれた時、1回1錠をなるべく空腹時をさけて服用する。通常1日2回までとするが、再度症状が現れた場合には3回目を服用できる。服用間隔は4時間以上おくこと。

承認条件

承認後、少なくとも3年間の安全性に関する製造販売後調査を実施すること。



ご使用に際して、この説明文書を必ずお読みください。
また、必要な時読めるよう大切に保管してください。



第1類医薬品

鼻炎用持続性点鼻薬

ナシビン[®] Mスプレー

ナシビンMスプレーは…

- オキシメタゾリン塩酸塩の働きにより鼻腔内の血管を収縮させ、うっ血や炎症を抑え、鼻の通りをよくします。
- 一定量の薬液が噴霧できるスプレーです。一度スプレーした液は、容器内に逆流しませんので衛生的です。



使用上の注意

❌ してはいけないこと

(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用が起こりやすくなります)

1. 次の人は使用しないでください
 - (1) 本剤に対しアレルギー症状を起こしたことがある人。
 - (2) モノアミン酸化酵素阻害剤(セレギリン塩酸塩等)を服用している人。
 - (3) 15歳未満の小児。
2. 連続して1週間を超えて使用しないでください(本剤の連用により鼻粘膜障害が発現するおそれがあります)
3. 粘膜、創傷面又は炎症部位に長期連用又は大量使用しないでください



相談すること

1. 次の人は使用前に医師又は薬剤師にご相談ください
 - (1) 医師の治療を受けている人。
 - (2) 妊婦又は妊娠していると思われる人。
 - (3) 本人又は家族がアレルギー体質の人。
 - (4) 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人。
 - (5) 次の診断を受けた人。

高血圧、心臓病、糖尿病、甲状腺機能障害、緑内障

2. 次の場合は、直ちに使用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師にご相談ください
 - (1) 使用後、次の症状があらわれた場合

関係部位	症状
皮膚	発疹・発赤、かゆみ
鼻	はれ、刺激感、乾燥感、鼻水、くしゃみ
精神神経系	神経過敏、頭痛、めまい、不眠症
循環器	動悸
消化器	悪心・嘔吐

- (2) 3日間位使用しても症状がよくならない場合



【効能】

急性鼻炎、アレルギー性鼻炎又は副鼻腔炎による鼻づまり

〈用法・用量〉

下記の1回量を各鼻腔に噴霧してください。なお、適用間隔は、10～12時間以上おいてください。連続して1週間を超えて使用しないでください。使用を中止した場合は2週間以上あけてください。症状が改善したら使用を中止してください。

年齢	1回使用量	1日使用回数
成人 (15歳以上)	各鼻腔に 2～3度ずつ	1～2回噴霧してください。
15歳未満	使用しないでください。	

〈用法・用量に関連する注意〉

- (1) 定められた用法・用量を厳守してください。
- (2) 本剤は作用時間が長く、1日1～2回の使用で効果を示します。
過度に使用しますと、かえって鼻づまりを起こすことがあります。
- (3) 点鼻用のみ使用してください。

〈使用方法〉

1.	2.	3.	4.
			
使う前にやさしく鼻をかんでください。(あまりきつくかまないでください。)	カバーをはずして図のように容器を持ってください。(使い始めは、液が噴霧するまで数回、空押ししてください。)	ノズルの先を軽く鼻腔に入れ、薬液を噴霧します。もう一方の鼻腔でも同じ操作を繰り返してください。	容器を清潔に保つため、使用後は鼻に接する部分を拭いてからカバーをしてください。

〈使用にあたっての注意〉

- (1) 容器を横にして使用しますと、薬液が霧状になりませんので、必ず垂直にしてお使いください。
- (2) ご使用前には鼻をかみ、鼻腔の通りをよくしておいてください。
- (3) ご使用後はノズルをティッシュペーパーなどで拭いて、清潔に保ってください。
- (4) 容器の先が鼻汁等に触れると、薬液が汚染又は混濁することがありますので注意してください。

〈成分・分量と働き〉 100mL中

成分	分量	働き
オキシメタゾリン塩酸塩	0.05g	持続性に優れた血管収縮剤で、鼻粘膜のうっ血を改善し、鼻づまりを緩和します。

添加物として、ホウ酸、ホウ砂、ベンザルコニウム塩化物を含有します。

● 保管及び取扱い上の注意

- (1) 直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所にカバーをして保管してください。
- (2) 小児の手の届かない所に保管してください。
- (3) 他の容器に入れ替えないでください。
(誤用の原因になったり品質が変わるおそれがあります。)
- (4) 他の人と共用しないでください。
- (5) 使用期限をすぎた製品は、使用しないでください。



副作用被害救済制度のお問い合わせ先
(独)医薬品医療機器総合機構
<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html>
電話 0120-149-931 (フリーダイヤル)

本製品についてのお問い合わせは、お買い求めのお店又は下記にお願い申し上げます。
佐藤製薬株式会社 お客様相談窓口
電話 03(5412)7393
受付時間:9:00～17:00 (土、日、祝日を除く)

製造販売元
佐藤製薬株式会社
東京都港区元赤坂1丁目5番27号

点鼻・点眼用局所血管収縮剤

ナシビン®点鼻・点眼液0.05%

Nasivin® Nasal, Ophthalmic Solution 0.05%

塩酸オキシメタゾリン液

貯法：室温保存
使用期限：5年（外箱、ラベルに表示の使用期限
限内に使用すること）

承認番号	22000AMX01865000
薬価収載	2008年12月
販売開始	2007年8月
再評価結果	1977年10月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

－耳鼻科用剤－

1. 本剤に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 2歳未満の幼児・乳児 [全身症状が起こりやすい。]
3. モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中の患者 [急激な血圧上昇を起こすおそれがある。]

－眼科用剤－

1. 閉塞隅角緑内障の患者 [血管収縮剤は閉塞隅角緑内障の場合には眼圧上昇のおそれがある。]
2. モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中の患者 [急激な血圧上昇を起こすおそれがある。]

【組成・性状】

販売名		ナシビン点鼻・点眼液0.05%
成分 (1 mL 中)	有効成分・含有量	塩酸オキシメタゾリン 0.5mg
	添加物	塩化ベンザルコニウム、ホウ酸、 ホウ砂
剤形		液剤（褐色瓶）
色・形状		無色澄明液

【効能・効果】

- 耳鼻科用：上気道の諸疾患の充血・うっ血
- 眼科用：表在性充血（原因療法と併用）

【用法・用量】

- 耳鼻科用：通常、成人1回2～3滴を1日1～4回点鼻する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
- 眼科用：通常、成人1回1～2滴を1日1～4回点眼する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

【使用上の注意】

－耳鼻科用剤－

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 冠動脈疾患のある患者 [血管を収縮して冠動脈疾患を悪化させるおそれがある。]
- (2) 高血圧症の患者 [末梢血管を収縮して血圧を上昇させるおそれがある。]
- (3) 甲状腺機能亢進症の患者 [甲状腺機能亢進症の患者は交感神経が興奮状態にあることが多い。]
- (4) 糖尿病の患者 [肝臓のグリコーゲンを分解して血糖を上昇させる作用がある。]

2. 重要な基本的注意

連用又は頻回使用により反応性の低下や局所粘膜の二次充血を起こすことがあるので、急性充血期に限り使用するか又は適切な休薬期間をおいて使用すること。

3. 相互作用

併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素阻害剤	急激な血圧上昇を起こすおそれがある。	両剤共に血圧上昇作用があるため、相加的に作用が増強すると考えられている。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、頻度は不明である。（再審査対象外）
以下のような副作用が認められた場合には、減量・休薬など適切な処置を行うこと。

	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	過敏症状
精神神経系	神経過敏、頭痛、めまい、不眠症等
循環器	心悸亢進等
消化器	悪心・嘔吐等
鼻	熱感、刺激痛、乾燥感、反応性充血、鼻漏、くしゃみ等
長期使用	反応性の低下等

注1) 副作用があらわれた場合には使用を中止すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ使用すること。[妊婦に対する安全性は確立していない。]

6. 小児等への投与

- (1) 過量投与により、発汗、徐脈、昏睡等の全身症状があらわれやすいので、使用しないことが望ましい。
- (2) やむを得ず使用する場合には、使用法を正しく指導し、経過の観察を十分に行うこと。

7. 適用上の注意

投与時：粘膜、創傷面又は炎症部位に長期連用又は大量使用しないこと。[ホウ酸及びホウ砂を含有しているため、これらによる急性中毒が起こることがある。]

－眼科用剤－

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 冠動脈疾患のある患者 [血管を収縮して冠動脈疾患を悪化させるおそれがある。]
- (2) 高血圧症の患者 [末梢血管を収縮して血圧を上昇させるおそれがある。]
- (3) 甲状腺機能亢進症の患者 [甲状腺機能亢進症の患者は交感神経が興奮状態にあることが多い。]
- (4) 糖尿病の患者 [肝臓のグリコーゲンを分解して血糖を上昇させる作用がある。]
- (5) 眼圧上昇素因のある患者 [眼圧上昇のおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

連用又は頻回使用により反応性の低下や局所粘膜の二次充血を起こすことがあるので、急性充血期に限って使用するか又は適切な休薬期間をおいて使用すること。

3. 相互作用

併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
モノアミン酸化酵素阻害剤	急激な血圧上昇を起こすおそれがある。	両剤共に血圧上昇作用があるため、相加的に作用が増強すると考えられている。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、頻度は不明である。（再審査対象外）
以下のような副作用が認められた場合には、減量・休薬など適切な処置を行うこと。

	頻度不明
過敏症 ^{注2)}	過敏症状
精神神経系	頭痛、めまい、不眠症等
循環器	心悸亢進等
眼	熱感、乾燥感、痒痒感、反応性充血等

注2) 副作用があらわれた場合には使用を中止すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。〔妊婦に対する安全性は確立していない。〕

6. 小児等への投与

小児に使用する場合には、全身投与の場合と同様の副作用が起こりやすいので使用法を正しく指導し、経過の観察を十分に行うこと。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

- (1)カエルの摘出後肢¹⁾、ウサギの耳介血管標本^{1,2)}、イヌの後肢血管灌流²⁾等の実験で、持続性の末梢血管収縮作用を有することが報告されている。
- (2)麻酔ラット³⁾及び麻酔イヌ⁴⁾の鼻腔内投与時の鼻腔内圧測定で、持続性の鼻腔内圧低下作用が認められ、鼻粘膜下の末梢血管収縮作用を有することが報告されている。
- (3)ヒト正常粘膜にイミダゾリン液を点眼して発生した粘膜充血に対し、持続性の充血抑制効果を有することが報告されている⁵⁾。
- (4)慢性副鼻腔炎等の鼻閉塞を訴える患者における鼻閉の消失は投与直後から数分以内に認められ、6～8時間持続した⁶⁾。また、各種眼疾患患者における結膜充血の改善も投与後数分後よりあらわれ、4～8時間持続した⁷⁾。

2. 作用機序

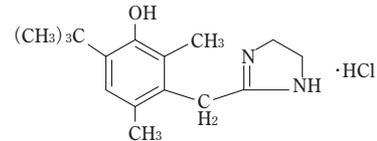
本剤の鼻粘膜ならびに粘膜の充血抑制作用の機序は交感神経 α 受容体を特異的に直接刺激することにより生じる末梢血管収縮作用に基づく^{8,9)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：Oxymetazoline Hydrochloride (JAN)

化学名：2-[4'-*tert*-Butyl-2', 6'-dimethyl-3'-hydroxybenzyl]-2-imidazoline hydrochloride

構造式：



分子式：C₁₆H₂₄N₂O · HCl

分子量：296.84

性状：本品は白色の結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。

本品は水、氷酢酸またはエタノールに溶けやすく、クロロホルムまたはエーテルにほとんど溶けない。

本品の水溶液（1→100）のpHは4.0～6.5である。

【包装】

500mL

※【主要文献】

- 1) Hotovy, R. et al. : *Arzneim.-Forsch.*, 11 : 1016(1961)
- 2) 佐藤製薬株式会社 社内資料；Nasivinの薬理作用
- 3) Salem, H. et al. : *Arch. Otolaryng.*, 96 : 524(1972)
- 4) Loux, J. J. : *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 183 : 28(1970)
- 5) 佐藤製薬株式会社 社内資料；ナシビン(点眼貧血剤)の使用経験
- 6) 佐藤製薬株式会社 社内資料；血管収縮剤ナシビンの使用成績
- 7) 佐藤製薬株式会社 社内資料；新局所血管収縮剤 Nasivinの使用経験
- 8) Aviado, D. M. Jr. : *Sympathomimetic Drugs*, : 345(1970)
- 9) Mujic, M. et al. : *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 155(2) : 432(1965)

【文献請求先】

主要文献（社内資料含む）は下記にご請求ください。

佐藤製薬株式会社 医薬事業部

〒107-0051 東京都港区元赤坂1丁目5番27号

TEL 03-5412-7817

FAX 03-3796-6560

製造販売元 **佐藤製薬株式会社**
東京都港区元赤坂1丁目5番27号

提携先 メルク KGaA社 ダルムシュタット、ドイツ

審査報告書

平成 22 年 8 月 5 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]	ナシピン M スプレー
[一般名]	オキシメタゾリン塩酸塩
[申請者]	佐藤製薬株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 7 月 1 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 22 年 8 月 5 日作成

[販売名] ナシピン M スプレー
[一般名] オキシメタゾリン塩酸塩
[申請者] 佐藤製薬株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 7 月 1 日
[成分・分量] 100mL 中 オキシメタゾリン塩酸塩 50mg

[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] 急性鼻炎、アレルギー性鼻炎又は副鼻腔炎による鼻づまり

[用法・用量] 成人（15 歳以上）各鼻腔に 1 回 2～3 度ずつ、1 日 1～2 回噴霧する。なお、適用間隔は、10～12 時間以上おくこと。連続して 1 週間を超えて使用しないこと。使用を中止した場合は 2 週間以上あけること。症状が改善したら使用を中止すること。

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 22 年 8 月 5 日

1. 品目の概要

- [販売名] ナシビン M スプレー
[申請者] 佐藤製薬株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 7 月 1 日
[成分・分量] 100mL 中 オキシメタゾリン塩酸塩 50mg
[申請時の効能・効果] 急性鼻炎, アレルギー性鼻炎又は副鼻腔炎による次の諸症状の緩和: 鼻づまり, 鼻みず(鼻汁過多), くしゃみ, 頭重(頭が重い)
[申請時の用法・用量] 成人(15歳以上), 1回に2~3度ずつ, 1日1~4回鼻腔内に噴霧する.
なお, 適用間隔は, 6時間以上おくこと.

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は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付、20達第8号)の規定により、指名した。

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

本申請品目は、血管収縮剤であるオキシメタゾリン塩酸塩の医療用医薬品「ナシビン点鼻・点眼液 0.05%」を同一の成分・分量にて新一般用医薬品とするものである。医療用は点眼にも用いられるため滴下用法であるのに対して、一般用では点鼻のみとし、定量噴霧器による用法とされた。

本成分は、ドイツのエー・メルク社(現メルク KGaA)により開発されたイミダゾリン誘導体の局所血管収縮剤である。局所の強い血管収縮作用及び粘膜の腫脹消退作用を有しており、同様の作用を有するアドレナリンに比べて持続性に優れている。本成分の0.05%水溶液は、1961年9月にドイツにて上市され、その後、英国や米国等で広く使用されている。日本においては、1967年6月に医療用医薬品として承認を取得し、1977年10月28日に再評価結果が通知されている。再評価により効能・効果は「耳鼻科領域: 上気道の諸疾患の充血・うっ血、眼科領域: 表在性充血」に、用法・用量は「耳鼻科領域: 通常、成人1回2~3滴を1日1~4回点鼻する。なお、年齢、症状により適宜増減する。眼科領域: 通常、成人1回1~2滴を1日1~4回点眼する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」とされた。

本品を一般用医薬品とすることの意義として、申請者は、既存の一般用点鼻薬に配合されているナファゾリン塩酸塩やテトラヒドロゾリン塩酸塩等の血管収縮剤は長期連用による効果の減弱や薬物性鼻炎の発現が報告されているのに対して、本成分は健常人に1日3回4週間投与してもリバウンドや効果減弱がないと報告されていること、また、血管収縮作用持続時間について、ナ

ファゾリン塩酸塩が3～5時間であるのに対して本成分は6～8時間と報告されていることから、既存製剤に比べて使用回数が少なく利便性が向上することを述べている。

海外では、医療用または一般用医薬品として71カ国で販売されている。

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「ナシピン点鼻・点眼液 0.05%」と同一の製剤であるが、噴霧器による定量性が検討されると共に、現在の科学水準に合わせるため新たに資料が作成された。

ハ．安定性に関する資料

本項についても、現在の科学水準に合わせるために新たに資料が作成され、通常の保存状態で3年以上安定であることが示された。

ニ．薬理作用に関する資料

本項については、医療用医薬品再評価申請時の試験成績が資料概要中にまとめられており、新たな試験は行われていない。

ホ．吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

本項についても、医療用医薬品再評価申請時の試験成績が資料概要中にまとめられており、新たな試験は行われていない。

ヘ．毒性に関する資料

本項についても、医療用医薬品再評価申請時の成績が資料概要中にまとめられており、新たな試験は行われていない。

ト．臨床試験に関する資料

本項については、医療用医薬品再評価申請時に集計された国内、国外の臨床報告の成績が本申請の資料概要中にまとめられており、新たな試験は行われていない。以下にその概略を記す。

臨床報告の有効性評価においては、やや有効以上を有効とし、無効、悪化、不明を無効として解析した。その結果、耳鼻咽喉科領域における臨床試験成績は国内の有効率が93.4% (550/589例)、国外の有効率が92.6% (3,250/3,508例)であった。また、これらの報告のうち各疾患別の対象患者と有効例数が明確な2,452例について、本剤の適応としている急性鼻炎、アレルギー性鼻炎及び急性副鼻腔炎のそれぞれの有効率は急性鼻炎98.9% (348/352例)、アレルギー性鼻炎(アレルギー性鼻炎、慢性アレルギー性鼻炎、季節性アレルギー性鼻炎、鼻アレルギー性鼻炎及び慢性鼻アレルギーと診断された症例の合計)88.0% (220/250例)、急性副鼻腔炎100.0% (21/21例)であった。

安全性については、医療用医薬品再評価申請時に耳鼻咽喉科領域における6,481例について集計された。副作用発現率は国内5.44%、国外8.92%、平均8.53%であった。症状別では、反応性充血0.89%、習慣性0.69%、鼻部乾燥感0.60%、下痢0.51%、疲労0.48%等であった。このうち、

習慣性、下痢、及び疲労は国外からの報告のみであり、習慣性については「患者がスムーズな鼻呼吸に慣れ、薬剤を手放さなくなった」事例を習慣性と判定していた。よって、反応性充血による器質的な病変を伴うものではなく、習慣化の危険性を評価したものと考えられると申請者は考察している。

機構は、血管収縮剤の長期使用により鼻粘膜の肥厚等が懸念されることから、長期に使用した場合の安全性について考察することを求めた。申請者からは国内において本成分を6ヵ月以上使用し反応性充血に至った22例が報告されていること、本剤の臨床試験では28日間まで連続して投与した2例に習慣性がみられたことが示され、適切な使用期間を設定することが回答された。これに対して機構は、本剤の医療用医薬品の添付文書では「急性充血期に限って使用するか又は適切な休薬期間をおいて使用すること」とされていること、鼻アレルギーガイドライン(2005年版)においても血管収縮剤の使用については「鼻閉の極めて強い場合の短期間に使用を限るべき」とされていることなどから、一般用としての安全性を考慮した上で、用法・用量を再度検討するよう求めた。詳細については「効能・効果、用法・用量、使用上の注意(案)及びその設定根拠」にて述べる。

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

申請時には鼻炎用点鼻薬承認基準に示されている効能・効果を踏襲し設定されていた。しかし、専門協議において、効能・効果に「くしゃみ」や「頭重」が含まれることについて疑問が示された。すなわち、本剤の薬理作用や臨床試験における評価から、その効能・効果は「鼻づまり」あるいは鼻づまりに伴う症状であることを明確にすべきではないかとの意見が示され、機構はその点について申請者に検討を求めた。申請者は、承認基準やガイドラインも考慮し、「急性鼻炎、アレルギー性鼻炎又は副鼻腔炎による鼻づまり」とすると回答し、機構はこれを了承した。

用法・用量について

申請時の用法・用量は、「成人(15歳以上)、1回に2~3度ずつ、1日1~4回鼻腔内に噴霧する。なお、適用間隔は、6時間以上おくこと」とされていた。

機構は、本剤と同濃度の海外で承認されている製剤の適用間隔が「7~10時間」あるいは「10~12時間」とされていることから、本剤について「6時間以上」としている点について説明を求めた。申請者は、医療用製剤において「1日1~4回」とされていることから「6時間以上」と設定したが、本剤の特性及び安全性を考慮し「1日1~2回、適用間隔は10~12時間」とすると回答し、機構はこれを了承した。

ト項において述べたように、専門委員から、本剤のような血管収縮剤の点鼻薬においては、長期連用による鼻粘膜の肥厚や薬剤性鼻炎への懸念が指摘されていることから、鼻づまり症状のある短期間に限定し、休薬期間を設定すべきとの意見が示され、機構は検討を求めた。申請者は、ガイドライン等を参考に「連続して1週間を超えて使用しないこと。使用を中止した場合は2週間以上あけること。症状が改善したら使用を中止すること」を用法・用量として明記すると回答した。また包装単位についても、漫然と使用されることがないように10日間程度で使い切れる「8

mL」とすると回答した。機構はこれらの回答を了承した。

使用上の注意について

「使用上の注意」は医療用ナシピンの使用上の注意に基づき、既存の一般用鼻炎用点鼻薬を参考に設定された。

機構は、本剤は用法・用量を遵守し適正に使用されるべきであることから、そのための具体的な方策を示すように求めた。申請者は、販売時に他成分も含めた血管収縮剤の点鼻薬の直近までの使用状況を販売店向け情報提供資料に記載されている項目にしたがって確認すること、情報提供資料には本剤は作用時間が長いことから1日1~2回の使用でよいこと、過度に使用した場合の症状とそれらの症状が現れた場合は使用を中止し医師等に相談すべきこと等を記載する等の対応案を示した。機構はこれらを了承した。

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] 急性鼻炎、アレルギー性鼻炎又は副鼻腔炎による鼻づまり

[用法・用量] 成人（15歳以上）各鼻腔に1回2~3度ずつ、1日1~2回噴霧する。なお、適用間隔は、10~12時間以上おくこと。連続して1週間を超えて使用しないこと。使用を中止した場合は1~2週間以上あけること。症状が改善したら使用を中止すること。

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。