

**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。

腔カンジダの再発治療薬

第1類医薬品

エンペシド[®]L

- エンペシドLは、イミダゾール系の抗真菌成分クロトリマゾールを有効成分とする、腔カンジダの再発治療薬です。
- 1日1回1錠、6日間の使用で、腔カンジダの再発に効果をあらわす発泡性の腔錠です。

®:ドイツ・バイエル社登録商標



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) 初めて発症したと思われる人。(初めて症状があらわれた場合は、他の疾病が原因の場合があり、その場合は医師の診療を受ける必要があります)
- (2) 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。(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)
- (3) 15歳未満又は60歳以上の人。(15歳未満は初めて発症した可能性が高く、60歳以上の人には他の疾患の可能性や他の菌による複合感染のリスクが高まることを考慮する必要があり、自己判断が難しいため)
- (4) 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、医師の診療を受ける必要があります)
- (5) 発熱、悪寒、下腹部痛、背中や肩の痛み、色のついた又は血に染まったおりもの、魚臭いおりもの、生理の停止、腔からの不規則又は異常な出血、腔又は外陰部における潰瘍、浮腫又はただれがある人。(別の疾病の可能性があるので、医師の診療を受ける必要があります)
- (6) 次の診断を受けた人。
糖尿病(頻繁に本疾病を繰り返す可能性が高いので、医師の診療を受ける必要があります)
- (7) 本疾病を頻繁に繰り返している人。(1~2ヵ月に1回又は6ヵ月以内に2回以上)
- (8) 腔カンジダの再発かわからない人。(自己判断できない場合は医師の診療を受ける必要があります)

2. 次の部位には使用しないでください

- (1) 腔内以外の部位。(本剤は腔内のカンジダ菌による感染のみに効果があります)

3. 本剤を使用中に次の医薬品を外陰部に使用しないでください

- (1) カンジダ治療薬以外の外皮用薬。(症状が悪化する又は治療を遅らせるおそれがあります)



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もあります)
- (2) 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)
- (3) 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)
- (4) 授乳中の人。(薬の使用には慎重を期す必要があります)



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ご相談ください

- (1) 使用後、次の症状の継続・増強又は発現がみられた場合

関係部位	症状
腔	局所の熱感、刺激感、かゆみ、発赤、痛み
皮ふ	発疹

(本剤による副作用の可能性が考えられます)

- (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てください。(他の疾病の可能性もあります)

〔効 能〕

膣カンジダの再発（過去に医師の診断・治療を受けた方に限る）

〔用法・用量〕

次の量を膣深部に挿入してください。6日間毎日続けて使用してください。

年 齢	1回使用量	1日使用回数
成人（15歳以上60歳未満）	1錠	1回（できれば就寝前）
15歳未満及び60歳以上	使用しないでください	

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は医師の診療を受けてください。

膣錠の使い方

- ①ご使用前に入浴するか、ぬるま湯で患部を清潔にしてください。
- ②手指を石けんできれいに洗い、右図のように膣錠を指先で膣内の最も深いところに挿入してください。
- ③挿入後、患部に触れた手指は石けんでよく洗ってください。



〈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)この薬は膣内にもみ使用し、飲まないでください。もし、誤って飲んでしまった場合は、すぐに医師の診療を受けてください。
- (3)アプリケーターは使用しないでください。
- (4)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。
- (5)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、治癒等の確認が必要であることから、医師の診療を受けてください。

〔成分・分量〕1錠中

成 分	分 量	働 き
クロトリマゾール	100mg	膣カンジダの原因菌であるカンジダ菌に対して強い抗菌作用をあらわします。

添加物として、乳糖水和物、トウモロコシデンプン、アルファー化デンプン、アジピン酸、炭酸水素Na、ステアリン酸Mg、ステアリン酸、ポリソルベート80、無水ケイ酸を含有します。

●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ところに保管してください。
- (2)小児の手の届かないところ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、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

**2010年7月改訂(第5版)
*2009年9月改訂

貯法：室温保存
使用期限：外箱に表示

抗真菌剤
* **エンペシド[®] 錠 100mg**
(クロトリマゾール錠)

日本標準商品分類番号	872529
* 承認番号	22100AMX00738
* 薬価収載	2009年9月
販売開始	1976年1月



Empecid[®]

D9

■ **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	エンペシド錠100mg
成分・含量	1錠中、日局クロトリマゾール100mg含有
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、アルファ化デンプン、アジピン酸、炭酸水素ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ポリソルベート80、軽質無水ケイ酸
色・剤形	白色の発泡性の錠錠
外形(識別コード)	
長径(mm)	24.7
短径(mm)	10.2
厚さ(mm)	6.5
重さ(mg)	1,700

■ **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**

1日1回1錠を、膣深部に挿入する。一般に6日間継続使用するが、必要に応じ使用期間を延長する。

■ **使用上の注意**

1. 副作用

承認時及び承認時以降の調査症例5,771例中64例(1.11%)に副作用が認められ、主な副作用は、熱感(0.73%)、刺激感(0.23%)、痒痒(0.12%)、発赤(0.12%)、疼痛(0.10%)等である。(承認時～1978年9月までの集計)

以下のような副作用があらわれた場合には使用を中止すること。

**		0.1～5%未満	頻度不明*
**	膣	局所の熱感、刺激感、痒痒、発赤、疼痛	
**	皮膚		発疹

※：自発報告につき頻度不明

2. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用

妊婦(3ヵ月以内)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。]

3. 適用上の注意

膣にのみ使用し、経口投与しないこと。

■ **薬物動態**

吸 収¹⁾

健康成人、患者に1日1回1錠(100mg)を7日間経膣投与し、投与中及び投与終了後7日目に血中濃度を測定した場合、いずれの時点においても測定限界(0.006μg/mL)以下である。

■ **臨床成績**

二重盲検比較試験を含めて、総計852例について実施された臨床試験の概要は次のとおりである^{2,3)}。

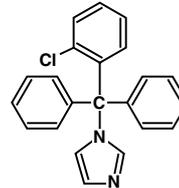
カンジダに起因する膣炎では533例中472例88.6%、外陰膣炎では239例中211例88.3%の有効率を示している。また二重盲検比較試験によって本剤の有用性が認められている。

■ **薬効薬理**

1. クロトリマゾールはCandida属、Torulopsis属の膣真菌症の病原真菌に優れた抗真菌作用を有する^{4,5)}。
2. クロトリマゾールは真菌細胞の細胞膜、核膜等の膜系構造のリン脂質分子に特異的親和性を持って結合し、その透過性を変化させ、抗真菌作用を示す^{6,7)}。

■ **有効成分に関する理化学的知見**

構造式：



一般名：クロトリマゾール(Clotrimazole) JAN
(Clotrimazole INN)

化学名：1-[(2-Chlorophenyl)(diphenyl)methyl]-1H-imidazole

分子式：C₂₂H₁₇ClN₂

分子量：344.84

融 点：142～145℃

性 状：本品は白色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。

本品はジクロロメタン又は酢酸(100)に溶けやすく、N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール又はエタノール(95)にやや溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にはほとんど溶けない。

■ **包 装**

錠 100mg 120錠(6錠×20)

■ **主要文献**

- 1) 渡辺晴夫他：基礎と臨床、8(5)、304(1974)
- 2) 瀬戸俊之他：産婦人科の世界、30(3)、89(1978)
- 3) 金尾昌明他：産婦人科の世界、30(1)、81(1978)
- 4) Plempel, M. et al. : *Arzneim.-Forsch.*, 22(8)、1280(1972)
- 5) 高田道夫他：産婦人科の世界、25(3)、105(1973)
- 6) 岩田和夫他：日本細菌学雑誌、28(6)、513(1973)
- 7) 山口英世他：日本細菌学雑誌、29(2)、379(1974)

■ **文献請求先**

バイエル薬品株式会社・学術情報
〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

■ **バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先**

バイエル薬品株式会社・くすり相談 ☎ 0120-106-388

製造販売元 **バイエル薬品株式会社**
大阪市北区梅田二丁目4番9号

審査報告書

平成 22 年 11 月 8 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]	エンペシドL、エンペシドレディ
[一般名]	クロトリマゾール
[申請者]	佐藤製薬株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 7 月 9 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 11 月 8 日作成

〔販売名〕	エンペシドL、エンペシドレディ
〔一般名〕	クロトリマゾール
〔申請者〕	佐藤製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 21 年 7 月 9 日
〔成分・分量〕	1 日量 1 錠中 クロトリマゾール 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（過去に医師の診断・治療を受けた方に限る）
〔用法・用量〕	成人（15 歳以上 60 歳未満）1 日 1 回（できれば就寝前）、1 錠を膣深部に挿入する。6 日間毎日続けて使用すること。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 11 月 8 日

1. 品目の概要

〔販売名〕	エンペシド L、エンペシドレディ
〔申請者〕	佐藤製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 21 年 7 月 9 日
〔成分・分量〕	1 日量 1 錠中 クロトリマゾール 100mg
〔申請時の効能・効果〕	膣カンジダの再発（過去に医師の診断・治療を受けた方に限る）
〔申請時の用法・用量〕	成人（15 歳以上 60 歳未満）1 日 1 回（できれば就寝前）、1 錠を膣深部に挿入する。6 日間毎日続けて使用すること。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は医師の診療を受けること。

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」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

本品目は、抗真菌成分であるクロトリマゾールを含有する医療用医薬品「エンペシド膣錠 100mg」と同一の製剤を一般用医薬品とするものである。本成分はみずむし・たむし用薬製造販売承認基準に収載されており、一般用医薬品として外用剤の使用前例はあるが、膣内への適用は初めてとなることから、新一般用投与経路として区分（5）－①で申請されたものである。

本成分は、ドイツ・バイエル社（現バイエルシエーリングファルマ社）において開発されたイミダゾール系抗真菌薬である。我が国では、昭和 50 年に吉富製薬株式会社（現田辺三菱製薬株式会社）が「カンジダに起因する膣炎及び外陰膣炎」を適応症として「エンペシド膣錠」の販売名で承認を取得し、昭和 54 年には、承認移管のためバイエル薬品株式会社が同一の販売名で承認を取得した。昭和 56 年 7 月に用法・用量から「なるべく就寝前」を削除する一部変更承認が行われ、現在の用法・用量は「1 日 1 回 1 錠を、膣深部に挿入する。一般に 6 日間継続使用するが、必要に応じ使用期間を延長する。」である。平成元年 2 月、同 11 年 2 月、同 13 年 8 月に規格及び試験方法等に係る一部変更承認がなされ、平成 21 年 5 月には医療事故防止に係る代替新規承認により、販売名が「エンペシド膣錠 100mg」

に変更された。また、本剤と剤形が異なる医療用医薬品として、外用液剤・クリーム剤・軟膏剤・ゲル剤及びトローチ剤が製造販売されている。

「エンペシド腔錠」は、「昭和 42 年 10 月以降承認の新医薬品等の再評価に係る基礎資料の提出について」（昭和 59 年 4 月 9 日付、薬安第 27 号）に基づき再評価に係る調査の対象に指定され、基礎調査資料として新医薬品再評価調査報告書が提出されたが、中央薬事審議会にて審議された結果、再評価指定はなされなかった。

海外での使用状況について、クロトリマゾールを有効成分とする一般用腔カンジダ治療薬はアメリカで 1990 年に承認され、現在ではイギリス、ドイツをはじめ 30 カ国以上で販売されている。

申請者は、本剤の開発の経緯について次のように述べている。

腔カンジダは女性生殖器の感染症のうちで日常頻繁にみられる疾患で、腔に常在しているカンジダ菌が異常増殖することにより発症する。その症状は、酒粕状やヨーグルト状の帯下及び強い痒痒を示し特徴的であることから、過去に医師による診断・治療を受けたことがある人であれば、適切な情報提供を行うことにより自己判断は可能と考えられる。また再発しやすい疾患であることから、一般用医薬品としての開発が望まれており、医療用医薬品として 30 年以上の販売実績がある本剤を一般用に転用することは有意義と考え、申請に至ったものである。

外用腔カンジダ薬は、一般用医薬品承認審査合理化等検討会の中間報告書「セルフメデイ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）において国民のニーズを反映した一般用医薬品の例として挙げられ、平成 20 年 3 月にイソコナゾール硝酸塩（腔錠）が承認された。その後、現在までに同成分のクリーム剤、ミコナゾール硝酸塩（腔坐剤、クリーム剤）、オキシコナゾール硝酸塩（腔錠）が承認されており、本剤の効能・効果、用法・用量等はそれらと同様であることから、機構は本剤の開発意図を妥当と判断した。

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「エンペシド腔錠 100mg」の承認申請時及び一部変更承認申請時の添付資料に基づき設定されたが、確認試験において ██████████ が使用されていることから、新たに代替試験が設定された。また医療用製剤の規格では重量偏差試験とされていることから、第十五改正日本薬局方に準拠した製剤均一性（質量偏差試験）が設定された。

機構は、崩壊性において、日局とは異なる試験法及び判定基準が設定された理由を訊ねた。申請者は、医療用製剤で平成 11 年 2 月に一部変更承認を行った際に、日局には腔錠に適応される崩壊試験がなかったことから、当時の欧州薬局方（第 3 版、1997 年）で「腔錠及び坐剤の崩壊試験法」として採用されていた方法を基に設定したものであり、日局崩壊

試験法と比較して水への溶解性及び分散性を厳密に確認することが可能であること、海外でも同じ試験法にて管理されていることから、本試験法の設定は適切であると回答した。

機構は回答を了承し、設定された規格及び試験方法は妥当と判断した。

ハ. 安定性に関する資料

医療用医薬品の承認申請時、一部変更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。

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。

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。

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。

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資料、新医薬品再評価調査報告書（再評価指定の検討に際し提出された基礎調査資料）、及び既に一般用医薬品として承認されているイソコナゾール硝酸塩と本剤との二重盲検比較試験の臨床文献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。以下にその概略を記す。

有効性について、医療用医薬品申請時資料より、他剤（ピマシリン、アムホテリシンB、トリコマイシン）との比較検討試験において、クロトリマゾールは一次治癒率 90.2% (37/41)、腔真菌消失率 100% (18/18) を示した。国内一般臨床試験は 11 施設の試験結果が集計され、有効率（施設ごとの有効症例数の集計）は 89.5% (231/258) であった。また国外一般臨床試験として 5 文献がまとめられ、腔カンジダ症に対して 93.7% (745/795) の有効率が示された。ピマシリンを対照とした二重盲検比較試験において、6 日間投薬後の真菌消失率はピマシリン腔錠の 75.9% (63/83) に対し、クロトリマゾール腔錠は 92.3% (72/78) であり有意差が認められた ($p < 0.01$)。12 日間の投薬終了時に菌学的所見と臨床症状の改善度、忍容性を考慮した総合評価が行われ、有効率(軽度改善以上)はクロトリマゾール腔錠が 93.8% (75/80) であり、ピマシリン腔錠の 81.9% (68/83) に比べ有意に高かった ($p < 0.05$)。

また、新医薬品再評価調査報告書に添付された臨床文献においてイソコナゾール硝酸塩腔錠（アデスタン G）とクロトリマゾール腔錠との二重盲検比較試験成績が示されており、投与開始後 8 日目の臨床症状の改善と菌陰転率とを総合評価した全般改善率（有効以上）は、クロトリマゾール（100mg）6 日療法群が 91.0%（91/100）、イソコナゾール硝酸塩（300mg）1 日療法群が 82.7%（86/104）、イソコナゾール硝酸塩（100mg）6 日療法群が 91.5%（97/106）であり、3 群間に有意な差はなかった。

安全性について、医療用医薬品の承認時及び承認時以降の調査症例 5,771 例中 64 例 78 件（1.11%）に副作用が認められた。主な副作用は、熱感 42 件（0.73%）、刺激感 13 件（0.23%）、癢痒感 7 件（0.12%）、発赤 7 件（0.12%）、疼痛 6 件（0.10%）等であった。発現部位は腔局所に限局しており、熱感、刺激感等の腔内挿入時に起こる一過性のものや投与継続中に消失するものが大部分で、重篤例はなかった。

以上より、機構は本剤の一般用医薬品としての有効性・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

医療用「エンペシド腔錠 100mg」の効能・効果「カンジダに起因する腔炎及び外陰腔炎」を基とし、既承認の一般用腔カンジダ用薬と同様に設定された。腔カンジダは初発時には医師の診断・治療が必要であるが、帯下や癢痒等の本疾患に特有の症状から医師の診療を受けた人であれば再発時の自己判断は可能と考え、「腔カンジダの再発（過去に医師の診断・治療を受けた方に限る）」として申請し、機構は妥当と判断した。

用法・用量について

本剤は医療用「エンペシド腔錠 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。対象年齢は、初発の可能性の高い 15 歳未満と、他疾患や他の菌による複合感染のリスクが高まる 60 歳以上を除外し「成人（15 歳以上 60 歳未満）」とされた。また医療用では「一般に 6 日間継続使用するが、必要に応じ使用期間を延長する」と設定されているが、一般用医薬品としての使用に際しては 6 日間の使用で症状が消失しない場合には医師の診療を受けることが適切と考え、その旨が記載された。さらに、既承認及び海外製剤に倣い、3 日間の使用で症状が改善しない場合にも医師の診療を受けることとされた。

機構は、3 日間の使用で症状が改善すると判断した理由について説明を求めた。申請者は、海外の添付文書に同様の記載がなされていること、国内一般臨床試験において治療開始 3 日で症状の改善・消失がみられたとの結果を示し、機構は回答を了承した。

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「エンペシド膣錠 100mg」の添付文書及び既存の一般用膣カンジダ治療薬等を参考に、用法・用量等で対象外とされている場合は使用しないことや、関連する注意事項等が設定された。

機構は、本剤の適正使用の確保のためには販売時の適切な情報提供が重要と考えることから、使用上の注意以外にも具体的な方策を示すよう求めた。申請者は、薬局・販売店及び使用者のそれぞれに対し、膣カンジダと類似の症状を示す対象外疾患についての情報や使用上の注意に関する解説、日常生活における注意点等を記載した解説書を作成すると回答された。機構は、提出された解説書案に記載されていた販売前の確認事項について、実際の販売時に使用しやすいようなチェックシートとして添付するよう検討を求めた。申請者はそのようにすると回答し、機構は了承した。

包装単位について

申請者は、本剤の用法・用量において6日間連続使用とされており、6日間の使用で症状が消失しない場合には医師への受診が必要であることから、包装単位を6個と設定すると申し出た。機構はこれを妥当と判断した。

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] | 膣カンジダの再発（過去に医師の診断・治療を受けた方に限る） |
| [用法・用量] | 成人（15歳以上60歳未満）1日1回（できれば就寝前）、1錠を膣深部に挿入する。6日間毎日続けて使用すること。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。

腔カンジダの再発治療薬

エンペシド®L

適正使用のチェックシート



セルフメディケーションをサポートします

薬局・薬店様向資料

第1類医薬品

次のことを確認し、適切に指導してください。

次にひとつでも「はい」に該当する項目がある方には、本剤を販売せず、必ず医師の診療を受けるようご指導ください。

- Q1: 腔カンジダの診断・治療を過去に受けたことがない。 はい いいえ
- Q2: 本剤の成分に対し、アレルギーを起こしたことがある。
(クロトリマゾールは、カンジダ治療薬の他、みずむし・たむし用薬にも含まれる成分です。) はい いいえ
- Q3: 15歳未満又は60歳以上。 はい いいえ
- Q4: 妊娠している。または、妊娠している可能性がある。 はい いいえ
- Q5: 次のいずれかの症状がある。 はい いいえ
- 発熱 悪寒 下腹部痛 背中や肩の痛み
- 色のついた又は血に染まったおりもの 魚臭いおりもの
- 生理の停止 腔からの不規則又は異常な出血
- 腔や外陰部の潰瘍、浮腫、ただれ
- Q6: 糖尿病の診断を受けたことがある。 はい いいえ
- Q7: 頻繁に腔カンジダを繰り返している。
(1~2か月に1回又は6か月以内に2回以上) はい いいえ
- Q8: 腔カンジダの再発か分からない。 はい いいえ

上記にあてはまらない方

次に「はい」に該当する項目がある方には、適切にご指導ください。

- Q1: 医師の治療を受けている。 はい いいえ
- Q2: 本人又は家族がアレルギー体質である。 はい いいえ
- Q3: 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある。 はい いいえ
- Q4: 授乳中である。 はい いいえ

エンペシド®Lを使用できます。



®: ドイツ・バイエル社登録商標

(ご販売前に裏面の注意点を説明してください)



sato

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

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。

アレルギー性鼻炎用内服薬

ストナリニガード

メキタジン配合

- くしゃみ、鼻水、鼻づまりなどのアレルギー症状を緩和するメキタジンを配合したアレルギー性鼻炎用内服薬です。



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)

- 次の人は服用しないでください
 - 本剤によるアレルギー症状を起こしたことがある人。
 - 次の症状のある人。
排尿困難
 - 次の診断を受けた人。
緑内障
 - 15歳未満の小児。
- 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ください
他のアレルギー用薬(皮ふ疾患用薬、鼻炎用内服薬を含む)、抗ヒスタミン剤を含有する内服薬(かぜ薬、鎮咳去痰薬、鼻炎用内服薬、乗物酔い薬、催眠鎮静薬)
- 服用後、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。)
- 服用時は飲酒しないでください
- 長期連用しないでください



相談すること

- 次の人は服用前に医師又は薬剤師にご相談ください
 - 医師の治療を受けている人。
 - 妊婦又は妊娠していると思われる人。
 - 授乳中の人。
 - 高齢者。
 - 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人。
 - 次の医薬品を服用している人。
胃腸鎮痛鎮痙薬
- 次の場合は、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ご相談ください
 - 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	悪心・嘔吐、食欲不振、腹痛、胃部不快感、胃痛
精神神経系	頭痛、めまい、ふらふら感、倦怠感、興奮
そ の 他	排尿困難、顔面のほてり、動悸、息苦しさ、味覚異常、月経異常、口内しびれ感、むくみ、のどの痛み、目のかすみ

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。
血小板減少	血液中の成分である血小板の数が減ることにより、鼻血、歯ぐきからの出血、青あざ等の出血症状があらわれる。

(2)5~6日間服用しても症状がよくなる場合

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、下痢、便秘、眠気

〔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：

くしゃみ、鼻水(鼻汁過多)、鼻づまり

〔用法・用量〕

年齢	1回服用量	1日服用回数
成人(15歳以上)	1錠	2回(朝・夕)
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〉

(1)定められた用法・用量を厳守してください。

(2)錠剤の取り出し方

右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、取り出してお飲みください。

(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・分量と働き〕2錠中

成 分	分 量	働 き
メキタジン	6mg	くしゃみ、鼻水、鼻づまりなどのアレルギー症状を抑えます。

添加物として、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、CMC-Na、ステアリン酸Mg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

持続性抗ヒスタミン剤

*ニポラジン錠 3mg

(メキタジン錠)

NIPOLAZIN® Tablets 3mg

貯法：遮光・気密容器、室温保存
使用期限：外箱等に表示

*承認番号	21900AMX01296000
*薬価収載	2007年12月
販売開始	1983年2月
効能追加	1990年3月
再審査結果	1996年3月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1)本剤の成分、フェノチアジン系化合物及びその類似化合物に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)緑内障のある患者[抗コリン作用により緑内障を悪化させるおそれがある。]
- (3)前立腺肥大等下部尿路に閉塞性疾患のある患者[抗コリン作用により排尿困難等を起こすことがある。]

【組成・性状】

ニポラジン錠 3mg	
成分・含量	1錠中「日本薬局方」メキタジン3mg
添加物	D-マンニトール、トウモロコシデンブ、カルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム
性状	白色の割線入り錠剤
外形	表
	裏
側面	
大きさ	直径：8.0mm
質量	170mg
識別コード	NF 121

【効能・効果】

気管支喘息、アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患に伴う痒疹(湿疹・皮膚炎、皮膚痒痒症)

【用法・用量】

【気管支喘息の場合】

通常成人1回2錠(メキタジンとして6mg)を1日2回経口投与する。
なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。

【アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患に伴う痒疹(湿疹・皮膚炎、皮膚痒痒症)の場合】

通常成人1回1錠(メキタジンとして3mg)を1日2回経口投与する。
なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。

【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)腎障害のある患者[長期投与例で臨床検査値異常としてBUN上昇がみられることがある。]
- (2)高齢者[「5. 高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

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

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
中枢神経抑制剤(バルビツール酸誘導体、麻酔剤、麻薬性鎮痛剤、鎮静剤、精神安定剤等) フェノバルビタール等	眠気等があらわれることがあるので、減量するなど注意すること。	本剤の中枢神経抑制作用により、作用が増強されることがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗コリン作用を有する薬剤(三環系抗うつ剤、MAO阻害剤等)イミプラミン塩酸塩、プチルスコボラミン臭化物等	口渇、排尿困難等があらわれることがあるので、減量するなど注意すること。	本剤の抗コリン作用により、作用が増強されることがある。
メトキサレン	光線過敏症を起こすおそれがある。	これらの薬剤は光線感受性を高める作用を有する。
アルコール	眠気等があらわれることがあるので、アルコール含有清涼飲料水等の摂取に注意すること。	本剤の中枢神経抑制作用により、作用が増強されることがある。

4. 副作用

ニポラジン錠及びゼスラン錠(共同開発品目)、総症例30,168例中、1,005例(3.33%)に副作用が認められた。

その主なものは、眠気654件(2.17%)、倦怠感139件(0.46%)、口渇134件(0.44%)等であった。(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(頻度不明)：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、血圧低下、呼吸困難、咽頭浮腫、蕁麻疹、嘔気等の症状があらわ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(頻度不明)：AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。また、劇症肝炎の報告がある。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するなど、適切な処置を行うこと。
- 3) 血小板減少(頻度不明)：血小板減少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するなど、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
過敏症 ^{注1)}	――	発疹、光線過敏症	――
肝臓 ^{注2)}	――	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇	黄疸
血液 ^{注1)}	――	血小板減少	――
精神神経系	眠気、倦怠感、ふらふら感	頭痛、めまい	興奮
消化器	口渇、胃部不快感	下痢、便秘、食欲不振、嘔吐、胃痛、腹痛	――
循環器	――	胸部苦悶感、心悸亢進	――
泌尿器	――	排尿困難	――
その他	――	咽頭痛、浮腫、顔面潮紅、視調節障害、月経異常、味覚異常、口内しびれ感	――

注1) 発現した場合には投与を中止すること。

注2) 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。

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、注意すること。臨床試験において高齢者に口渴等の副作用の発現率が高い傾向が認められている。

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投与しないことが望ましい。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(2) 授乳婦に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)で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

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。〔使用経験が少ない。〕

8. 過量投与

徴候、症状：誤って過量服用したときに眠気、悪心、嘔吐、軽度の抗コリン作用性障害がみられる。

処置：通常、早期には催吐、胃洗浄を行う。必要に応じ補助呼吸又は人工呼吸、抗痙攣剤を投与する。

9. 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。〕

10. その他の注意

動物実験(ラット)でメラニンに対する親和性が認められている。また、他のフェノチアジン系化合物の長期投与又は大量投与により角膜・水晶体の混濁、網膜・角膜の色素沈着が報告されているので注意すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

(1) 単回投与

健康人に3mg(n=4)又は6mg(n=4)を食後1回経口投与した場合の薬動学的パラメーターは以下の通りであった。

投与量 (mg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T1/2(α) (hr)	T1/2(β) (hr)
3	2.00±0.10	6.70±0.62	99.40±29.16	5.43±0.71	32.7±3.2
6	5.36±0.23	6.74±0.91	252.38±14.60	6.65±1.61	38.6±3.7

(2) 反復投与

健康人に3mg(n=4)又は6mg(n=4)を1日2回食後反復経口投与した場合、血中濃度は投与7日目までに定常状態に達し、その血中濃度は単回投与の最高血中濃度の3~4倍であり、生物学的半減期T1/2(β)は単回投与時とほぼ同程度であった。

2. 代謝²⁾

健康人に経口投与した場合、尿から未変化体のほかに代謝物として3種類の遊離体(SO、NO、モノ水酸化体)及びグルクロン酸抱合体が確認されている。

3. 排泄²⁾

健康人に経口投与した場合、48時間以内に投与量の約20%が尿中へ排泄される。

【臨床成績】

本剤の臨床試験成績の概要は以下のとおりである^{3~16)}。

疾患名	有効率
気管支喘息	39.9%(81/203)
アレルギー性鼻炎	54.8%(244/445)
じん麻疹	69.5%(228/328)
湿疹・皮膚炎群	62.6%(122/195)
皮膚痒痒症	71.1%(59/83)

【薬効薬理】

1. ケミカルメディエーター拮抗作用^{17~20)}

(1) ヒスタミン、ロイコトリエン、アセチルコリンによるモルモット摘出回腸・気管筋・肺実質収縮、ブラジキニン、セロトニンによるモルモット摘出回腸収縮、PAF(血小板活性化因子)によるモルモット摘出気管筋収縮、プロスタグランジンF_{2α}によるモルモット摘出肺実質収縮を抑制する(in vitro)。

(2) 抗ヒスタミン作用

ヒスタミン致死を長時間防御する(マウス)。

2. ケミカルメディエーター遊離抑制作用^{19,20)}

ラット腹腔細胞、ヒト肺、ヒト白血球からのヒスタミン及びヒト肺、ヒト白血球からのロイコトリエンの遊離を抑制する(in vitro)。これらの遊離抑制作用の機序の一部としてホスホジエステラーゼ活性の阻害、Ca²⁺流入阻害等の関与が考えられている(in vitro)。

3. 抗アレルギー作用^{18,21)}

(1) 遊離メディエーターに対する作用

感作モルモット肺切片からの遊離メディエーターによる回腸収縮を抑制する(in vitro)。

(2) 局所アナフィラキシー反応に対する作用

homologous PCA反応を長時間抑制する(ラット)。

(3) 全身アナフィラキシー反応に対する作用

能動的及び受動的全身アナフィラキシー反応を抑制する(モルモット)。

(4) 抗喘息作用

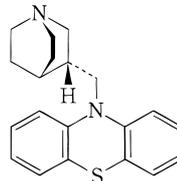
抗原の静注又は吸入により誘発される実験的喘息を抑制する(モルモット)。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：メキタジン(Mequitazine)

化学名：10-[(3RS)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ylmethyl]-10H-phenothiazine

構造式：



及び鏡像異性体

分子式：C₂₀H₂₂N₂S

分子量：322.47

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。

メタノール又は酢酸(100)に溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

メタノール溶液(1→50)は旋光性を示さない。光によって徐々に着色する。

融点：146~150℃

分配係数：3.79(pH6.98、水-シクロヘキサン系)

【包装】

100錠、500錠、1000錠、3000錠(PTP)、1000錠(バラ)

【主要文献】

- 1) 寺門敬夫 他：メキタジンの健康人における体内動態に関する研究(社内資料)
- 2) 中島光好 他：メキタジンの健康人における薬物動態と作業能率におよぼす影響(社内資料)
- 3) 信太隆夫 他：臨床医薬，4，611(1988)
- 4) 長野 準 他：臨床医薬，4，991(1988)
- 5) 長野 準 他：臨床医薬，4，735(1988)
- 6) 三井健司：臨床医薬，4，745(1988)
- 7) 佐野靖之 他：Prog. Med.，8，2159(1988)
- 8) 須貝哲郎：基礎と臨床，15，2897(1981)
- 9) 久木田淳 他：皮膚，23，332(1981)
- 10) 雲井健雄 他：耳鼻臨床，74，171(1981)
- 11) 古内一郎 他：耳鼻咽喉科展望，24(補1)，74(1981)
- 12) 須貝哲郎：基礎と臨床，15，4466(1981)
- 13) 久木田淳 他：西日本皮膚科，43，1346(1981)
- 14) 武田一雄 他：耳鼻臨床，74，381(1981)
- 15) 外松茂太郎 他：皮膚，23，260(1981)
- 16) 斉藤英雄 他：耳鼻咽喉科展望，27(補4)，531(1984)
- 17) 藤村 一 他：日本薬理学雑誌，78，279(1981)
- 18) 藤村 一 他：日本薬理学雑誌，78，291(1981)
- 19) 河野茂勝 他：日本薬理学雑誌，92，145(1988)
- 20) Tasaka, K. et al.: Arzneimittel.-Forsch./Drug Res.，40，1092(1990)
- 21) 河野茂勝 他：日本薬理学雑誌，92，159(1988)

【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下さい。

アルフレッサ ファーマ株式会社 医薬推進部
〒540-8575 大阪市中央区石町二丁目2番9号
TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212

alfresa

製造販売元 アルフレッサ ファーマ株式会社
大阪市中央区石町二丁目2番9号

別紙(2)

審査報告書

平成23年2月8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]	①ストナリニ・カット、ストナリニ・ガード ②ニポラジン AG 鼻炎錠
[一般名]	メキタジン
[申請者]	①佐藤製薬株式会社、②アルフレッサ ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成20年9月29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 2 月 8 日作成

[販売名] ①ストナリニ・カット、ストナリニ・ガード
②ニポラジン AG 鼻炎錠

[一般名] メキタジン

[申請者] ①佐藤製薬株式会社、②アルフレッサ ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 20 年 9 月 29 日

[成分・分量] 1 日量 2 錠中メキタジン 6mg

[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：くしゃみ、鼻水（鼻汁過多）、鼻づまり

[用法・用量] 成人（15 歳以上）1 回 1 錠を 1 日 2 回（朝・夕）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 23 年 2 月 8 日

1. 品目の概要

[販売名]	①ストナリニ・カット、ストナリニ・ガード ②ニポラジン AG 鼻炎錠
[申請者]	①佐藤製薬株式会社、②アルフレッサ ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 9 月 29 日
[成分・分量]	1 日量 2 錠中メキタジン 6mg
[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：くしゃみ、鼻水（鼻汁過多）、鼻づまり
[申請時の用法・用量]	成人（15 歳以上）1 回 1 錠を 1 日 2 回（朝・夕）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、抗アレルギー成分であるメキタジンを含む医療用医薬品「ニポラジン錠 3mg」と同一の製剤を一般用医薬品とするものである。なお、本成分は既に一般用医薬品として 1 日量 4mg の製剤が承認されており、本剤はその 1 日量の増量を意図するものである。

メキタジンは、1969 年にフランスのファルムカ社（現サノフィ・アベンティス社）により発見された、ヒスタミンをはじめとする各種ケミカルメディエーターに対する拮抗作用と遊離抑制作用を有するフェノチアジン系抗ヒスタミン剤であり、1974 年にフランスで承認された。

日本国内においては、じん麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒（湿疹・皮膚炎、皮膚瘙癢症）及びアレルギー性鼻炎を適応として、日本商事（株）（現アルフレッサ ファーマ（株））及び東洋醸造（株）（現旭化成ファーマ（株））が、それぞれ「ニポラジン錠」「ゼスラン錠」の承認を 1982 年に取得し、その後、1990 年に気管支喘息の効能が追加された。これらの再審査としては、気管支喘息以外については 1990 年に、気管支喘息については 1996 年にそれぞれ結果が公表されており、いずれも承認内容に変更はなかった。なお、「ニポラジン錠」については 2007 年 8 月に、「ゼスラン錠」については 2009 年 3 月に、医療事故防止のた

めの代替新規承認をそれぞれ取得し、現在は「ニポラジン錠 3mg」及び「ゼスラン錠 3mg」の販売名で使用されている。一方、一般用医薬品としては、1990年に日本商事（株）及び東洋醸造（株）がそれぞれ「リリース錠」「サットル錠」の販売名で承認を取得している。これらの既存製剤は、医療用医薬品1日量の2/3用量（2mg錠を1日2回投与）の製剤であり、「じんましん、湿疹・かぶれによるかゆみ、鼻炎」の効能・効果で承認を取得している。

メキタジンの海外での使用状況としては、医療用医薬品としてフランス、ドイツ、アイルランド、イタリア、ポルトガル、スペイン、チリ、韓国、フィリピンで販売されており、一般用医薬品としてフランス及びニュージーランドにおいて販売されている。

本剤を一般用医薬品とすることの意義について、申請者は、医療用医薬品（1日量6mg）の申請時に提出されたアレルギー性鼻炎を対象とした臨床試験結果及び一般用医薬品（1日量4mg）申請時の臨床試験結果との間で効果発現までの時間を比較し、1日量4mgよりも1日量6mgでは短い傾向にあり、そのことが使用者へのメリットであるとして説明している。

本件に関し、機構は、それぞれ別個に実施された臨床試験結果を比較することの妥当性について説明を求めた。申請者は、それぞれの試験における用法及び投与期間が同一であること、主要観察項目及び評価方法が同様であること並びに重症度、病型等の被験者背景が同様であることから、それぞれ別個に実施された臨床試験ではあるが、効果発現までの時間を比較することは可能と判断したと述べた。また、医療用医薬品のインタビューフォームを参考に、メキタジン1日量6mg及び1日量12mgの投与時、その用量増加に伴い本成分の血中濃度上昇が速くなったことから、1日量4mgよりも1日量6mgで効果発現までの時間が短い傾向となる理由もこれと同様と考える旨、説明した。機構は以上の説明を了承した。

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

本剤は医療用医薬品「ニポラジン錠 3mg」と同一の製剤であり、その規格及び試験方法についても医療用医薬品のものを基本に設定して申請がなされているが、本剤申請時には、医療用医薬品で規定されている溶出性に関する規格が設定されていなかった。機構は、本剤についても設定するよう検討を求めたところ、申請者は設定すると回答した。このことにより、機構は、本剤について医療用医薬品と同等の規格が設定され、特に問題はないと判断した。

ハ. 安定性に関する資料

本項に関し、本剤申請時には、医療用医薬品申請時の試験結果等がまとめられていた。また、上記ロにおいて記載の追加された溶出性に関する規格としては、医療用医薬品の室

温保存品を用いた測定結果が資料として提出され、その観点からも安定性について確認された。

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

本項についても、医療用医薬品申請時の臨床試験成績及び使用成績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。

有効性については、アレルギー性鼻炎を対象として投与された症例がまとめられている。臨床試験としては、二重盲検比較試験（メキタジン 3mg 錠 93 例、対照薬 クレマスチンフマル酸塩 1mg 錠 92 例：計 185 例）及び一般臨床試験（2 試験：計 307 例）が実施されている。二重盲検比較試験では、医師による有効性判定により「やや有効」以上の有効率は、メキタジン 3mg 錠で 75.9% (60/79)、クレマスチンフマル酸塩 1mg 錠で 82.1% (64/78) であり、両群に有意差は認められていない。一般臨床試験では、「やや有効」以上の有効率は 76.1% (207/272) であった。また、承認後 6 年間の使用成績調査では、アレルギー性鼻炎の改善・有効率は 68.4% (1,643/2,403) であった。

安全性については、「アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒（湿疹・皮膚炎、皮膚痒痒症）」を適応症として実施された承認時までの臨床試験及び承認後の使用成績調査の結果が示されており、副作用発現率については、承認時までの結果で 17.8% (200/1,124)、承認後には 2.6% (601/23,203)、承認前後をあわせた全症例では 3.3% (801/24,327) であった。全症例における主な副作用の症状は、眠気 (2.3%)、倦怠感 (0.5%)、口渇 (0.3%) であった。

◎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

効能・効果については、既承認の一般用医薬品（1 日量 4mg）製剤では「じんましん、湿疹・かぶれによるかゆみ、鼻炎」であるが、本剤の申請では、使用者の自己判断が比較的容易であることを理由にアレルギー性鼻炎に限定され、既承認の他の一般用抗アレルギー薬と同一の「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：くしゃみ、鼻水（鼻汁過多）、鼻づまり」とされていた。機構は、同じ成分で効能・効果が異なることにより、使用者に混乱を招くことはないか見解を求めた。申請者は、混乱を避けるため、販売者向け解説書に用量ごとの効能を記載、使用者向けの解説書にも本剤がアレルギー性鼻炎用であることを記載すると回答した。

機構は、アレルギー性鼻炎における 4mg 製剤及び 6mg 製剤の違いと必要な販売者への情報提供について申請者の見解を求めた。申請者は、医療用医薬品（1 日量 6mg）と既承認の一般用医薬品（1 日量 4mg）の臨床試験結果等から、それぞれの効果発現までの時間及び副作用発現頻度を参考情報として販売者向け解説書に記載すると回答した。機構は、適応とすべき症状・状態についても解説書で情報提供を行うよう検討を求めた。申請者は、鼻アレルギー診療ガイドラインを参考に、いずれの用量についても一般用医薬品であることから、原則としては軽症から中等症が適応と考えるが、例えば花粉症では花粉の飛散量の変動によって一時的に症状が重症化することがあり、医療用と同用量の本剤は、そのような場合でもより高い有効性が期待できると説明し、販売者向け解説書にその旨を記載すると回答した。機構は、以上の回答を了承した。

用法・用量について

用法・用量については、医療用医薬品のアレルギー性鼻炎の場合と同一に設定されており、機構は、問題ないと判断した。

使用上の注意について

本剤の使用上の注意については、医療用医薬品添付文書及び既承認の一般用医薬品の添付文書などを参考に設定された。

機構は、「してはいけないこと」の「服用後、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）」の記載について、眠くならなくても判断力や集中力の低下が起こる場合があることの注意喚起が必要ではないか申請者の見解を求めた。申請者は、販売者、使用者向け解説書にその旨を記載すると回答した。更に機構は、「相談すること」の「次の症状の継続又は増強が見られた場合」の症状が「口のかわき」のみであったことから、眠気等、他に注意すべき副作用も記載すべきでないか検討を求めた。申請者は、「ニポラジン錠 3mg」で見られた副作用をもとに、他の一般用抗アレルギー薬と同様に「便秘、下痢、眠気」を記載すると回答した。

機構は、以上の回答を了承した。

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、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：くしゃみ、鼻水（鼻汁過多）、鼻づまり

[用法・用量] 成人（15歳以上）1回1錠を1日2回（朝・夕）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。

アレジオン10

アレルギー用薬 エピナスチン塩酸塩製剤

- **アレジオン10**は、第2世代抗ヒスタミン成分に分類されるエピナスチン塩酸塩を配合したアレルギー専用の鼻炎症状改善薬です。
- 花粉やハウスダストによる鼻炎症状は、それらを吸い込んだ時にヒスタミンやロイコトリエンといった原因物質が体内で放出されることで起こります。
エピナスチン塩酸塩は、原因物質の作用を阻害するとともに、放出自体を抑えることでアレルギーによる鼻炎症状にすぐれた効果を発揮します。
- 1日1回就寝前の服用で効きます。なお、花粉などの季節性のアレルギー性鼻炎症状に使用する場合は、症状が出始めたら早めに服用すると効果的です。

⚠ 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 **次の人は服用しないでください**
(1) 本剤によるアレルギー症状を起こしたことがある人。
(2) 妊婦又は妊娠していると思われる人。^{*}
(3) 15才未満の小児。
(4) 次の診断を受けた人。 肝臓病
- 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ください**
他のアレルギー用薬（皮膚疾患用薬、鼻炎用内服薬を含む）、抗ヒスタミン剤を含有する内服薬（かぜ薬、鎮咳去痰薬、乗物酔い薬、催眠鎮静薬）
- ③ **服用後、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。)
- ④ **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**
- ⑤ **服用時は飲酒しないでください**

^{*} 本剤と同じ成分を含む医療用医薬品の添付文書では、妊婦への注意が次のようになっています。

「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。」

本剤を誤って妊娠中に服用しても過度に心配する必要はありません。



相談すること

- ① **次の人は服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) 高齢者。
(3) 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人。
(4) 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。
- ② **次の場合は、直ちに服用を中止し、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**
(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、はれ、かゆみ
消化器	悪心・嘔吐、口内炎、胃部不快感、腹痛、胃重感、胃もたれ感、腹部膨満感、食欲不振
精神神経系	めまい、不眠、頭痛、頭がボーッとする、しびれ感
その他	むくみ、排尿困難、頻尿、血尿、蛋白尿、ほてり、胸痛、動悸、痰がからむ、息苦しい、倦怠感、鼻づまり、月経異常、苦味を感じる、味覚が弱くなる

(裏面につづく)

（表面のつづき）

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
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。
血小板減少	血液中の成分である血小板の数が減ることにより、鼻血、歯ぐきからの出血、青あざ等の出血症状があらわれる。

(2)1週間位服用しても症状がよくならない場合。

- 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みられた場合には、服用を中止し、医師又は薬剤師に相談してください
口のかわき、便秘、下痢、眠気
- 症状の改善がみられても2週間を超えて服用する場合は、医師又は薬剤師に相談してください

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：
鼻みず、鼻づまり、くしゃみ

用法・用量

次の1回量を1日1回、就寝前に服用します。

年 齢	成 人 (15才以上)	15才未満
1回量	 1 錠	✕ 服用しないこと

〈用法・用量に関連する注意〉

- 用法・用量を厳守してください。
- 花粉など季節性のアレルギー性鼻炎による症状に使用する場合は、花粉飛散期に入って症状が出始めたら、症状の軽い早めの時期からの服用が効果的です。
- 錠剤の取り出し方
右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て裏面のアルミ箔を破り、取り出してお飲みください。(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など思わぬ事故につながります。)



(PTPシートの取り出し図)

成 分 1錠(1日量)中

エピナスチン塩酸塩・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・10mg

添加物として、無水ケイ酸、乳糖、ヒプロメロース、ポビドン、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、マクロゴール、シリコーン樹脂、ステアリン酸Mg、タルク、酸化チタン、トウモロコシデンプンを含有します。

保管及び取扱い上の注意

- 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。
- 小児の手の届かない所に保管してください。
- 他の容器に入れかえないでください。(誤用の原因になったり品質が変わることがあります。)
- 使用期限をすぎたものは服用しないでください。



本剤のご使用により、変わった症状があらわれるなど、何かお気付きの点がございましたら、お買い求めのお店あるいはエスエス製薬株式会社 お客様相談室までご連絡いただきますようお願い申し上げます。

お問い合わせ先

お買い求めのお店、又はお客様相談室にお問い合わせください。
エスエス製薬株式会社 お客様相談室 ☎0120-028-193
受付時間：9時から17時30分まで（土、日、祝日を除く）

製造販売元

 **エスエス製薬株式会社**
〒103-8481 東京都中央区日本橋浜町2-12-4
<http://www.ssp.co.jp/>

 **Boehringer 提携**
Ingelheim 日本ベリンガーインゲルハイム株式会社

貯 法	気密容器
使用期限	外箱に使用期限を表示 (アルミピロー開封後はなるべく早く使用すること。)

	錠10	錠20
承認番号	6AMY-129	6AMY-130
薬価収載	1994年5月	
販売開始	1994年6月	
国際誕生	1994年4月	
再審査結果	2003年1月	

アレルギー性疾患治療剤

アレジオン®錠10
アレジオン®錠20
Alesion® Tablets 10・20

(エピナスチン塩酸塩製剤)

® = 登録商標



【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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	アレジオン錠10	アレジオン錠20
成分・含量	1錠中エピナスチン塩酸塩 10mg	1錠中エピナスチン塩酸塩 20mg
添加物	軽質無水ケイ酸、ポビドンK25、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒプロメロース、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、マクロゴール6000、タルク、酸化チタン、シリコーン樹脂	
剤形	白色～微黄色のフィルムコート錠	
外形		
直径	6.0mm	8.0mm
厚さ	2.8mm	3.2mm
重さ	0.088g	0.175g
識別コード	1P	2P

【効能・効果】

気管支喘息
 アレルギー性鼻炎
 蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚痒痒症、痒疹、痒疹を伴う尋常性乾癬

【用法・用量】

- 気管支喘息、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚痒痒症、痒疹、痒疹を伴う尋常性乾癬：
 通常、成人にはエピナスチン塩酸塩として1回20mgを1日1回経口投与する。
 なお、年齢、症状により適宜増減する。
- アレルギー性鼻炎：
 通常、成人にはエピナスチン塩酸塩として1回10～20mgを1日1回経口投与する。
 なお、年齢、症状により適宜増減する。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 肝障害又はその既往歴のある患者
 [肝障害が悪化又は再燃することがある。]
- 重要な基本的注意
 - 本剤は、気管支拡張剤、ステロイド剤などと異なり、すでに起こっている喘息発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、このことは患者に十分説明しておく必要がある。
 - 長期ステロイド療法を受けている患者で本剤投与によりステロイドの減量をはかる場合は、十分な管理下で徐々にすること。
 - 眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に注意させること。

- 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考慮して、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。
- 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。

3. 副作用

臨床試験及び市販後の使用成績調査での調査症例8,443例中副作用が報告された症例は263例(3.12%)であった。主な副作用は眠気102件(1.21%)、口渇28件(0.33%)、倦怠感27件(0.32%)、胃部不快感17件(0.20%)、嘔気15件(0.18%)等であった。また、臨床検査値においては特に一定の傾向を示す変動は認められていない(再審査終了時)。

(1) 重大な副作用

- 肝機能障害、黄疸(頻度不明)：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、Al-P、LDHの上昇等の肝機能障害(初期症状：全身倦怠感、食欲不振、発熱、嘔気・嘔吐等)、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。
- 血小板減少(頻度不明)：血小板減少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。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}		浮腫(顔面、手足等)、発疹、蕁麻疹、かゆみ、痒痒性紅斑	
** 精神神経系	眠気、倦怠感、頭痛	めまい、不眠、悪夢、しびれ感、頭がボーッとした感じ	幻覚、幻聴
消化器	嘔気、胃部不快感、腹痛、口渇	口内炎、食欲不振、嘔吐、胃重感、胃もたれ感、下痢、便秘、口唇乾燥感、腹部膨満感	
腎臓		蛋白尿	
泌尿器 ^{注2)}		頻尿、血尿等の膀胱炎様症状、尿閉	
循環器		心悸亢進	
呼吸器		呼吸困難、去痰困難、鼻閉	
血液 ^{注2)}		白血球数増加	血小板減少
その他		月経異常、ほてり、にがみ、味覚低下、胸痛	女性型乳房、乳房腫大

注1)発現した場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 注2)観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4. 高齢者への投与

高齢者では肝・腎機能が低下していることが多く、吸収された本剤は主として腎臓から排泄されることから、定期的に副作用・臨床症状(発疹、口渴、胃部不快感等)の観察を行い、異常が認められた場合には、減量(例えば10mg/日)又は休薬するなど適切な処置を行うこと。

5. 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。また、妊娠前及び妊娠初期試験(ラット)では受胎率の低下が、器官形成期試験(ウサギ)では胎児致死作用が、いずれも高用量で認められている。]
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得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)で母乳中へ移行することが報告されている。]

6. 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。

7. 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。)

8. その他の注意

本剤を空腹時投与した場合は食後投与よりも血中濃度が高くなることが報告されている。(気管支喘息及びアレルギー性鼻炎に対しては就寝前投与、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚掻痒症、痒疹、痒疹を伴う尋常性乾癬に対しては食後投与で有効性及び安全性が確認されている。)

【薬物動態】

1. 吸収・代謝・排泄

健康成人にエピナスチン塩酸塩20mgを経口投与した場合、1.9時間で最高血漿中濃度に達する。血漿中濃度消失半減期は9.2時間である。¹⁾

健康成人に経口投与した場合、吸収率は約40%であり、生物学的利用率は約39%である。²⁾

健康成人に経口投与又は静脈内投与した場合、尿及び糞抽出物中放射能のほとんどは未変化体であり、代謝物の総量はわずかである。²⁾

また、健康成人に経口投与した場合、尿中及び糞中への排泄率はそれぞれ25.4%、70.4%である。²⁾

[2)は外国人でのデータ]

2. 分布(参考)

¹⁴C-エピナスチン塩酸塩を経口投与した場合の放射能は、胃、小腸内容物、肝、腎で高濃度であり、その他下垂体、唾液腺、膵、消化管粘膜層にやや高濃度に分布した。中枢神経系へはほとんど移行せず、乳汁中へは移行した(ラット^{3,4)})。

【臨床成績】

気管支喘息、通年性アレルギー性鼻炎、慢性蕁麻疹を対象とした二重盲検比較試験の結果、本剤の有用性が認められた。^{5,6,7)}

これらの二重盲検比較試験を含む国内延べ438施設、総計2,372例について臨床試験が実施された。承認された効能・効果及び用法・用量における臨床試験成績は次のとおりであった。

投与対象	有効例数/効果判定例数	有効率 (中等度改善以上)
気管支喘息	133/ 283	47.0%
通年性アレルギー性鼻炎	195/ 409	47.7%
痒疹性皮膚疾患	610/ 822	74.2%
計	938/1,514	62.0%

【薬効薬理】

1. 選択的H₁受容体拮抗作用

H₁受容体に対する結合親和性は、H₂受容体及びムスカリン受容体に比べ非常に高かった(モルモット⁸⁾、ラット⁸⁾)。

また、ヒスタミンで誘発した気管支収縮、鼻腔内血管透過性亢進及び皮膚膨疹を用量依存的に抑制した(モルモット⁸⁾、ラット^{8,9)})。

2. ロイコトリエンC₄(LTC₄)及びPAF拮抗作用

LTC₄及びPAF誘発の気管平滑筋の収縮反応を用量依存的に抑制した(モルモット⁹⁾)。

3. ヒスタミン及びSRS-A遊離抑制作用

抗原、compound48/80、A23187で誘発した肺切片及び腹腔内肥満細胞からのヒスタミン、SRS-A遊離を用量依存的に抑制し、その作用はケトフェンより強かった(モルモット¹⁰⁾、ラット¹⁰⁾)。

4. 実験的抗炎症作用

デキストラン足蹠浮腫、カラゲニン足蹠浮腫等の実験的炎症をケトフェンと同等かそれ以上に抑制した(ラット¹¹⁾)。

5. 臨床薬理

健康成人におけるヒスタミン誘発の皮膚膨疹を1日1回10mg、20mgの経口投与で、投与24時間後においてもプラセボに比し、有意に抑制した。¹²⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

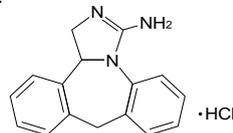
一般名：エピナスチン塩酸塩(JAN)

Epinastine Hydrochloride(JAN)

Epinastine(INN)

化学名：(±)-3-amino-9,13b-dihydro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepine hydrochloride

化学構造式：



分子式：C₁₆H₁₅N₃・HCl

分子量：285.77

性状：

- ・白色～微黄色の粉末で、においはなく、味は苦い。
- ・水、メタノール、エタノール(95)又は酢酸(100)に溶けやすく、アセトニトリルに溶けにくい。
- ・本品1.0gを水10mLに溶かした液のpHは3.0～5.5である。

融点：約270°C(分解)

分配係数：9.2×10⁻²(pH7、n-オクタノール/水)

【包装】

- アレジオン錠10：100錠(10錠×10)PTP
300錠(10錠×30)PTP
アレジオン錠20：100錠(10錠×10)PTP
300錠(10錠×30)PTP
700錠(14錠×50)PTP
1000錠(10錠×100)PTP

【主要文献】

- 1) 東 純一ほか：臨床医薬 8(suppl.1)：3,1992
- 2) Häselbarth et al：社内資料
- 3) 大岩 陽子ほか：薬理と治療 20(2)：483,1992
- 4) 大岩 陽子ほか：薬理と治療 20(2)：507,1992
- 5) 滝島 任ほか：臨床医薬 8：169,1992
- 6) 奥田 稔ほか：耳鼻咽喉科展望 35(補4)：289,1992
- 7) 久木田 淳ほか：臨床医薬 7：2303,1991
- 8) Fügner A et al：Arzneimittelforschung 38(II)：1446,1988
- 9) Kamei C et al：Immunopharmacology & Immunotoxicology 14(1&2)：207,1992
- 10) Tasaka K et al：応用薬理 39：365,1990
- 11) 河野 茂勝ほか：応用薬理 42：189,1991
- 12) Schilling JC et al：Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 28：493,1990

*【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下さい。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

DIセンター

〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号

ThinkPark Tower

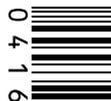
フリーダイヤル：0120-189-779

(受付時間) 9:00～18:00

(土・日・祝日・弊社休業日を除く)

製造販売

*日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
東京都品川区大崎2丁目1番1号



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] エスタック鼻炎24、エスタック鼻炎錠24

[一般名] エピナスチン塩酸塩

[申請者] エスエス製薬株式会社

[申請年月日] 平成20年12月19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 11 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]	エスタック鼻炎 24、エスタック鼻炎錠 24
[一般名]	エピナスチン塩酸塩
[申請者名]	エスエス製薬株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 12 月 19 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 11 月 10 日作成

[販売名] エスタック鼻炎 24、エスタック鼻炎錠 24
[一般名] エピナスチン塩酸塩
[申請者] エスエス製薬株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 12 月 19 日
[成分・分量] 1 日 1 錠中 エピナスチン塩酸塩 10mg

[審査結果]

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、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：
くしゃみ、鼻みず、鼻づまり
[用法・用量] 成人（15 歳以上）1 回 1 錠を 1 日 1 回就寝前に服用する。
[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 11 月 10 日

1. 申請品目

〔販売名〕	エスタック鼻炎 24、エスタック鼻炎錠 24
〔申請者〕	エスエス製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 20 年 12 月 19 日
〔成分・分量〕	1 日 1 錠中 エピナスチン塩酸塩 10mg
〔申請時効能・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：くしゃみ、鼻みず、鼻づまり
〔申請時用法・用量〕	成人（15 歳以上）1 回 1 錠を 1 日 1 回服用する。 ただし、花粉等による季節性の鼻アレルギー症状の緩和に用いる場合には、花粉飛散初期から服用を開始する。

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

本申請品目は、抗アレルギー薬エピナスチン塩酸塩の医療用医薬品「アレジオン錠 10」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。

エピナスチン塩酸塩は、ドイツのベーリンガーインゲルハイム社により合成されたアレルギー性疾患治療薬である。ヒスタミン H₁ 受容体に強い親和性を示すとともに、ケミカルメディエーター遊離抑制作用を有する。本成分は中枢移行性が低いことから、従来の抗ヒスタミン剤に多く見られる眠気などの副作用が少ない特性がある。

日本国内においては、日本ベーリンガーインゲルハイム社により、1994 年から医療用医薬品として開発が開始され、1994 年 4 月 1 日に「アレジオン錠 10」及び「同 20」が承認された。その後、内服液剤及びドライシロップ剤が追加承認された。承認後 6 年間の使用成績調査及び長期使用に関する特別調査において、有効性及び安全性が確認されたことから、2003 年 1 月 17 日に再審査結果が通知された。医療用医薬品での効能・効果は①気管支喘息、②アレルギー性鼻炎、③蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、痒疹、そう痒を伴う尋常性乾癬である。用法・用量は、①及び③に対しては 1 回 20mg、②に対しては 1 回 10~20mg を 1 日 1 回経口投与する、とされている。本申請においては、1 回 10mg の服用で有効性が示されているアレルギー性鼻炎のみの効能・効果及び用法・用量とされた。

本品を一般用医薬品とすることの意義として、申請者は、本成分は一般用医薬品として汎用されてきた d-クロルフェニラミンマレイン酸塩等の第一世代の抗ヒスタミン剤よりも中枢抑制作用が弱く眠気の発現率が低いこと、1日1回の服用で有効であり、服薬コンプライアンスが向上すると考えられることを述べている。

海外では、医療用医薬品として約40カ国で販売されており、一般用医薬品としてはブラジル及びメキシコにおいて認可されている。

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「アレジオン錠10」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。

機構は、添加物の規格で設定されている純度試験において、有害溶媒が使用されていたため、その変更を求めたところ、新たな溶媒による試験法が設定された。機構は、これを了承した。

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及び一部変更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。

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。

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のうち、通年性アレルギー性鼻炎を対象として投与された症例に対する試験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。

アレルギー性鼻炎を対象とした臨床試験は、第Ⅱ相、第Ⅲ相及び一般臨床試験が国内109施設において実施され、総症例556例が集計されている。このうち、本品と同用量の10mg/日の投与症例266例において、中等度改善以上は48.1% (128/266例)であった。承認後6年間の市販後調査において、アレルギー性鼻炎を対象とした解析症例1,629例中無効症例は189例(11.6%)であった。

安全性については、医療用申請時の臨床試験（他の適応も含む）において、解析症例 2,326 例における副作用発現症例は 161 例、副作用発現症例率は 6.9%であった。主な副作用の症状は、他の抗アレルギー剤同様、眠気等の精神障害（69 例、3.0%）、口渇等の消化管障害（53 例、2.3%）であった。市販後調査では、6 年間の副作用発現症例率は 1.7%（102/6,117 例）で、主な副作用は精神障害（37 例、0.6%）、消化管障害（35 例、0.6%）であった。また、再審査以降にエピナスチン塩酸塩に関連した重篤な副作用が 67 例 101 件報告されており、その内容は肝機能障害、黄疸等の肝胆道系障害 33 例 47 件、血小板減少、白血球減少等の血液及びリンパ系障害 12 例 13 件、多形滲出性紅斑等の皮膚及び皮下組織障害 11 例 15 件等であった。このうち、肝機能障害および血小板減少については、医療用製剤における「使用上の注意事項」が改訂されていることから、本申請においても重篤な副作用として「使用上の注意」に記載されている。

機構は、眠気等の精神障害及び口渇等の消化管障害が他の事象に比べて多く発現していることから、本品は長期間服用される可能性が高い点を考慮した上で一般用医薬品としての安全性について申請者の見解を求めた。申請者は、先に医療用から一般用へ転用された抗アレルギー薬における副作用発現状況と比較し、他剤においても眠気が精神障害の大半を占める傾向にあること、本剤による眠気の発現率は他剤に比べ低いこと、更に眠気等の鎮静作用は、脳内のヒスタミン H₁ 受容体の占有率に比例し、エピナスチン塩酸塩は他の抗ヒスタミン成分に比べ占有率が低いとの報告があること、また、消化管障害についても本品において特に多く発現しているものではないこと等から、いずれの症状も安全性に関して特段問題となる傾向は認められないと説明された。機構はこれを了承した。

重篤な副作用として「使用上の注意」に記載されているもののうち、血小板減少については、その具体的な症状が既に一般用医薬品となっているメキタジン製剤と同様に記載されていた。しかし、専門協議において一般使用者にはその判断が困難ではないかとの指摘があったことから、薬剤師向け情報提供資料に「青あざ等の出血症状が回復しにくい」などより具体的に示し、薬剤師から一般使用者に対して注意喚起するよう申請者に求めたところ、対応された。

◎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

既承認の一般用アレルギー用薬（鼻炎用内服薬及び鼻炎用点鼻薬）等と同様に設定された。

用法・用量について

申請時は、既存の一般用抗アレルギー用薬で設定されている内容に、「ただし、花粉等による季節性の鼻アレルギー症状の緩和に用いる場合には、花粉飛散初期から服用を開始する」との文言が追加されていた。

機構は、この用法について、医療用医薬品においても設定されていないこと、花粉症の初期療法は患者ごとに適切な薬剤や服用時期が医師により診断された上で実施されるものと考えること、このような用法が設定されることにより漫然と長期にわたり使用される懸念があることから、その妥当性について申請者の見解を求めた。また、申請者が設定根拠として示した臨床研究報告に

おける投与量が本品とは異なる点についても説明を求めた。申請者からは、これまでに実施された初期療法に関する臨床報告での投与量は 20mg が主流であり、厳密に GCP に準拠した試験ではないことから本品の初期療法の有用性を示す明確なデータとは言い難いと考えられることなどより、この記載は削除すると回答された。しかし、医療用製剤の添付文書の「重要な基本的注意」の項に「本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考慮して、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい」と記載されていること、すでに一般用医薬品として承認された類薬の「使用上の注意」に「用法及び用量に関連する注意」の一つとして「花粉など季節性のアレルギー性鼻炎による症状に使用する場合は、花粉飛散期に入って症状が出始めたから症状の軽い早めの時期からの服用が効果的です」との記載があることから、本剤についても同様の記載をするとされたが、機構は問題ないと判断した。

本品の服用時期については、医療用製剤では特に設定されていないこともあり、24 時間の間隔を空ければ服用可能であることが使用上の注意に記載されているのみで、明確な服用時期は設定されていなかった。しかし、一般用医薬品としては服用時期が明確にされている方が混乱を生じないこと、医療用承認時の臨床試験は就寝前服用で効果が確認されていること、更に、専門協議でも実際の医療現場で就寝前に服用するように指示しているとの意見が示されたことから、機構は服用時期を明確に「就寝前」と設定するよう検討を求めた。申請者からは設定すると回答された。

なお、用量については、通年性アレルギー性鼻炎に対して医療用では 10~20mg となっているが、医療用での承認取得時の臨床試験において、10mg 投与群と 20mg 投与群とで有効性に差がなかったこと等から、一般用での用量は 10mg に設定された。

使用上の注意について

「使用上の注意」は、医療用エピナスチン塩酸塩製剤の使用上の注意及び再審査資料に基づき、既存の一般用アレルギー用薬を参考に設定された。

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、以下の条件を付する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：
くしゃみ、鼻みず、鼻づまり
- [用法・用量] 成人（15 歳以上）1 回 1 錠を 1 日 1 回就寝前に服用する。
- [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。

第1類医薬品

生理のしくみから考えた

生理痛専用薬 エルペイン^{ユー}

女性にとって、生理特有のつらい痛みは、ゆううつな悩みのひとつです。生理痛は、月経により痛みの原因物質がつくられ、下腹部（子宮・腸管）を過剰に緊張させることで起こります。エルペイン^{ユー}は、生理痛の原因物質の生成と、下腹部の緊張に直接働くことで、速く、よく効く生理痛専用薬です。

◆1回1錠でよく効く ◆眠くなる成分無配合 ◆小粒でのみやすいフィルムコーティング錠

⚠ 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. 次の人は服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) 本剤又は解熱鎮痛薬、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) 出産予定日12週以内の妊婦。
- (5) 次の診断を受けた人。緑内障

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ください

解熱鎮痛薬、かぜ薬、鎮静薬、胃腸鎮痛鎮痙薬、ロートエキスを含有する胃腸薬、乗物酔い薬

3. 服用後、乗物又は機械類の運転操作をしないでください

(目のかすみ、異常なまぶしさ等の症状があらわれることがあります。)

4. 服用前後は飲酒しないでください

5. 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相談してください

- (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) 薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人。
- (5) 次の症状のある人。排尿困難
- (6) 次の診断を受けた人。

心臓病、腎臓病、肝臓病、全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病

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るので、直ちに服用を中止し、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
皮 膚	発疹・発赤、かゆみ、青あざができる
消化器	吐き気・嘔吐、食欲不振、胸やけ、胃もたれ、腹痛、下痢、血便、胃腸出血、胃痛、胃部不快感、口内炎
精神神経系	めまい、頭痛
循環器	動悸
呼吸器	息切れ
泌尿器	排尿困難
その他	鼻血、歯ぐきの出血、出血が止まりにくい、出血、背中痛み、過度の体温低下、目のかすみ、耳なり、むくみ、ほてり、異常なまぶしさ、からだがだるい

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)	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。

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。
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。
腎障害	発熱、発疹、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。
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	息をするときゼーゼー、ヒューヒューと鳴る、息苦しい等があらわれる。
再生不良性貧血	青あざ、鼻血、歯ぐきの出血、発熱、皮膚や粘膜が青白くみえる、疲労感、動悸、息切れ、気分が悪くなりくらっとする、血尿等があらわれる。
無顆粒球症	突然の高熱、さむけ、のどの痛み等があらわれる。

- 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、この添付文書を持って医師又は薬剤師に相談してください
便秘、口のかわき
- 4.5～6回服用しても症状がよくなる場合は服用を中止し、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
(子宮に何らかの疾患があることによる生理痛の可能性あります。)

効能・効果

生理痛(主に、軟便を伴う下腹部の痛みがある場合)

用法・用量

下記の量をなるべく空腹時をさけて水又は温湯で服用してください。
服用間隔は4時間以上おいてください。

年齢	1回量	1日服用回数
成人(15歳以上)	1錠	3回を限度とする
15歳未満の小児	服用しないこと	



<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)錠剤の取り出し方:上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て、裏面のアルミ箔を破り、取り出して服用してください。(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(1錠中)

●イブプロフェン 150.0mg ●ブチルスコポラミン臭化物 10.0mg
〔添加物〕乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、無水ケイ酸、クロスカルメロースNa、タルク、トリアセチン、酸化チタン、三二酸化鉄、カルナウバロウ

保管及び取扱い上の注意

(1)高温をさけ、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)PTPのアルミ箔が破れたり、中身の錠剤が破損しないように、保管及び携帯に注意してください。(5)使用期限(外箱に記載)をすぎた製品は服用しないでください。

本製品に関するお問い合わせは、お買い求めのお店又は
興和株式会社 医薬事業部 お客様相談センターへお願いします。
〒103-8433 東京都中央区日本橋本町三丁目4-14
TEL 03-3279-7755 FAX 03-3279-7566
電話受付時間:月～金(祝日を除く)9:00～17:00



Kowa 製造販売元 興和株式会社 東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

※※2012年4月改訂(第14版)
※2010年1月改訂

日本標準商品分類番号
871149

抗炎症・鎮痛・解熱剤

ブルフェン錠100
ブルフェン錠200
ブルフェン顆粒20%

BRUFEN®
イブプロフェン製剤

	ブルフェン錠100	ブルフェン錠200	ブルフェン顆粒20%
承認番号	Z1700AMZ00186000	15200AMZ00229000	Z2000AMZ01465000
薬価収載	2005年6月	1978年4月	2008年6月
販売開始	1971年11月	1978年4月	1971年11月
再評価結果	1994年9月		

貯法
室温保存
使用期限
外箱に表示

【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(ただし、「慎重投与」の項参照)
[プロスタグランジン合成阻害作用による胃粘膜防御能の低下により、消化性潰瘍を悪化させることがある。]
- 重篤な血液の異常のある患者
[副作用として血液障害があらわれることがあるので、血液の異常を更に悪化させるおそれがある。]
- 重篤な肝障害のある患者
[副作用として肝障害があらわれることがあるので、肝障害を更に悪化させるおそれがある。]
- 重篤な腎障害のある患者
[プロスタグランジン合成阻害作用による腎血流量の低下等により、腎障害を更に悪化させるおそれがある。]
- 重篤な心機能不全のある患者
[プロスタグランジン合成阻害作用による水・ナトリウム貯留傾向があるため、心機能不全が更に悪化するおそれがある。]
- 重篤な高血圧症のある患者
[プロスタグランジン合成阻害作用による水・ナトリウム貯留傾向があるため、血圧を更に上昇させるおそれがある。]
- 本剤の成分に対し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の誘発)又はその既往歴のある患者
[喘息発作を誘発することがある。]
- ジドブジンを投与中の患者
[「相互作用」の項参照]
- 妊娠後期の婦人
[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

※※

ブルフェン顆粒20%

有効成分	1g中に日本薬局方イブプロフェン200mgを含有する。
添加物	乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、マクロゴール6000、フマル酸、ステアリン酸、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ヒプロメロース、サッカリンナトリウム水和物
性状	白色の顆粒剤である。
識別コード	Br GIPH (ヒートシールに表示)

【効能・効果】

- ① 下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛
関節リウマチ、関節痛及び関節炎、神経痛及び神経炎、背腰痛、頸腕症候群、子宮付属器炎、月経困難症、紅斑(結節性紅斑、多形滲出性紅斑、遠心性環状紅斑)
- ② 手術並びに外傷後の消炎・鎮痛
- 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)

【用法・用量】

効能・効果①②の場合

イブプロフェンとして、通常、成人は1日量600mgを3回に分けて経口投与する。

小児は、5～7歳 1日量 200～300mg

8～10歳 1日量 300～400mg

11～15歳 1日量 400～600mg

を3回に分けて経口投与する。

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。

効能・効果③の場合

通常、成人にはイブプロフェンとして、1回量200mg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600mg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】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 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、かつミソプロストールによる治療が行われている患者
[ミソ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、ミソ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。]
- (2) 消化性潰瘍の既往歴のある患者
[消化性潰瘍を再発させることがある。]
- (3) 血液の異常又はその既往歴のある患者
[血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある。]
- (4) 出血傾向のある患者
[血小板機能低下が起こることがあるので、出血傾向を助長するおそれがある。]
- (5) 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おそれがある。]

【組成・性状】

ブルフェン錠100

有効成分	1錠中に日本薬局方イブプロフェン100mgを含有する。			
添加物	ヒドロキシプロピルスターチ、結晶セルロース、カルメロースナトリウム、タルク、クロスカルメロースナトリウム、ポリソルベート80、精製白糖、ゼラチン、D-ソルビトール、マクロゴール6000、硫酸カルシウム、酸化チタン、ポビドン、カルナウバロウ			
性状	白色の糖衣錠である。			
外形			サイズ	識別コード
表面	裏面	側面	重量	
			直径 8.0mm 厚さ 4.9mm 重量 0.220g	8921

ブルフェン錠200

有効成分	1錠中に日本薬局方イブプロフェン200mgを含有する。			
添加物	ヒドロキシプロピルスターチ、結晶セルロース、カルメロースナトリウム、タルク、クロスカルメロースナトリウム、ポリソルベート80、精製白糖、ゼラチン、D-ソルビトール、マクロゴール6000、硫酸カルシウム、酸化チタン、ポビドン、カルナウバロウ			
性状	白色の糖衣錠である。			
外形			サイズ	識別コード
表面	裏面	側面	重量	
			直径 10.2mm 厚さ 5.8mm 重量 0.400g	8922

- (6)腎障害又はその既往歴のある患者あるいは腎血流量が低下している患者
[腎障害を悪化又は再発あるいは誘発させるおそれがある。]
- (7)心機能異常のある患者
[心機能異常を悪化させるおそれがある。]
- (8)高血圧症のある患者
[血圧を上昇させるおそれがある。]
- (9)過敏症の既往歴のある患者
- (10)気管支喘息のある患者
[気管支喘息患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれており、それらの患者では喘息発作を誘発することがある。]
- (11)全身性エリテマトーデス(SLE)の患者
[SLE症状(腎障害等)を悪化させるおそれがある。また、無菌性髄膜炎があらわれることがある。]
- (12)混合性結合組織病(MCTD)の患者
[無菌性髄膜炎があらわれることがある。]
- (13)潰瘍性大腸炎の患者
[他の非ステロイド性消炎鎮痛剤で症状が悪化したとの報告がある。]
- (14)クローン氏病の患者
[他の非ステロイド性消炎鎮痛剤で症状が悪化したとの報告がある。]
- (15)高齢者及び小児
[重要な基本的注意][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(関節リウマチ等)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、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うこと。
- (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、特に高熱を伴う幼小児及び高齢者又は消耗性疾患の患者においては、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ため、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)高齢者及び小児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

※※本剤は、主として肝代謝酵素CYP2C9によって代謝される。

(1)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
ジドブジン レトロビル	血友病患者において出血傾向が増強したとの報告がある。	機序は不明である。

※※(2)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	クマリン系抗凝血剤(ワルファリン)の作用を増強するおそれがあるため、用量を調節するなど注意すること。	本剤がワルファリンの血漿蛋白結合と競合し、遊離型ワルファリンが増加するためと考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アスピリン製剤 (抗血小板剤として投与している場合)	アスピリンの血小板凝集抑制作用を減弱するとの報告がある。	本剤が血小板シクロオキシゲナーゼ-1(COX-1)とアスピリンの結合を阻害するためと考えられる。
抗凝血剤 ワルファリン等 抗血小板剤 クロピドグレル等 選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI) フルボキサミン、パロキセチン等	消化管出血が増強されるおそれがある。	相互に作用を増強すると考えられる。
リチウム製剤 炭酸リチウム	リチウムの血中濃度が上昇し、リチウム中毒を呈したとの報告があるので、併用する場合にはリチウムの血中濃度をモニターするなど観察を十分に行い、慎重に投与すること。	本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、腎でのナトリウム排泄が減少してリチウムクリアランスを低下させ、リチウムの血中濃度が上昇すると考えられる。
チアジド系利尿薬 ヒドロクロチアジド ループ利尿薬 フロセミド	これら利尿薬の作用を減弱するとの報告がある。	本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、水・ナトリウムの体内貯留が生じるためと考えられる。
ACE阻害剤 エナラプリル等 β遮断剤 プロプラノロール等	降圧作用が減弱するおそれがある。	本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、血管拡張作用及び水・ナトリウムの排泄が抑制されるためと考えられる。
タクロリムス水和物	急性腎不全があらわれたとの報告がある。	本剤のプロスタグランジン合成阻害作用による腎障害がタクロリムス水和物の腎障害を助長するためと考えられる。
ニューキノロン系抗菌剤 エノキサシン水和物等	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤で併用により痙攣があらわれたとの報告がある。	ニューキノロン系抗菌剤のGABA阻害作用が併用により増強されるためと考えられる。
メトトレキサート	メトトレキサートの作用を増強するおそれがあるため、用量を調節するなど注意すること。	本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により腎血流が減少し、メトトレキサートの腎排泄が抑制されることにより、メトトレキサートの血中濃度が上昇すると考えられる。
コレステラミン	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	コレステラミンは陰イオン交換樹脂であり、消化管内で本剤と結合して本剤の吸収が遅延・抑制されると考えられる。
スルホニル尿素系血糖降下剤 クロルプロアミド、グリベンクラミド等	血糖降下作用を増強(低血糖)することがあるので、用量を調節するなど注意すること。	本剤がこれらの薬剤の血漿蛋白結合と競合し、遊離型薬剤が増加するためと考えられる。
CYP2C9阻害作用を有する薬剤 ボリコナゾール、フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素(CYP2C9)を阻害するためと考えられる。

4. 副作用

総症例17,485例中、副作用が認められたのは532例(3.04%) 690件で、その主なものは消化器系(胃部不快感、食欲不振、腹痛、悪心・嘔吐等:2.99%)、発疹(0.20%)、そう痒(0.14%)、顔面浮腫(0.15%)等であった。(再評価結果時)

(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(いずれも頻度不明*)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸内苦悶、悪寒、冷汗、呼吸困難、四肢しびれ感、血圧低下、血管浮腫、蕁麻疹等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少

再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少(いずれも頻度不明*)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。

3) 消化性潰瘍、胃腸出血、潰瘍性大腸炎

消化性潰瘍、胃腸出血、潰瘍性大腸炎(いずれも頻度不明*)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。

※※4) 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(いずれも頻度不明*)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。

5) 急性腎不全、間質性腎炎、ネフローゼ症候群

急性腎不全、間質性腎炎、ネフローゼ症候群(いずれも頻度不明*)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、乏尿、血尿、尿蛋白、BUN・血中クレアチニン上昇、高カリウム血症、低アルブミン血症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。

6) 無菌性髄膜炎

無菌性髄膜炎(頻度不明*)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、項部硬直、発熱、頭痛、嘔気・嘔吐あるいは意識混濁等があらわれた場合には投与を中止し、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。]

7) 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(いずれも頻度不明*)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するなど適切な処置を行うこと。

8) 喘息発作

喘息発作(頻度不明*)を誘発することがあるので、喘鳴、呼吸困難等の症状があらわ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

分類	頻度	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明*
血液**				血小板機能低下(出血時間の延長)
消化器		食欲不振、嘔気・嘔吐、胃部不快感、腹痛、消化不良、下痢	口渇、口内炎、腹部膨満感、便秘	
肝臓			AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇等	黄疸**
過敏症**	発疹、そう痒感	蕁麻疹、湿疹		紫斑
感覚器		霧視等の視覚異常**		難聴、耳鳴、味覚異常

分類	頻度	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明*
精神神経系		頭痛、眠気、めまい、不眠		抑うつ
循環器			血圧上昇、動悸	血圧低下
その他		浮腫	倦怠感、発熱	鼻出血

*: 自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。
**: 発現した場合には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、少量から投与を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。

※※6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊娠後期には投与しないこと。

[妊娠後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。また、他の解熱鎮痛消炎剤を妊娠後期に投与したところ、胎児循環持続症(PFC)が起きたとの報告がある。]

(2) 妊婦(妊娠後期以外)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。また、マウスの高用量(60mg/kg以上)投与群で着床数及び生児数の抑制が認められている¹⁾。]

(3) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

[母乳中へ移行することが認められている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は4歳以下の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)。

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。)

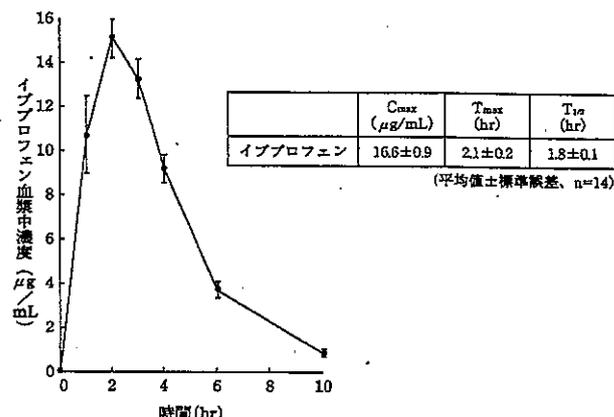
9. その他の注意

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。

【薬物動態】

1. 吸収²⁾

健康成人14例にイブプロフェン200mg(ブルフェン錠100 2錠)を単回経口投与したときの最高血漿中イブプロフェン濃度(C_{max})は16.6μg/mLであり、最高血漿中濃度到達時間(T_{max})は2.1時間、血漿中濃度半減期(T_{1/2})は1.8時間であった。



イブプロフェン200mg(ブルフェン錠100 2錠) 経口投与後の血漿中濃度推移

2. 代謝・排泄³⁾

(外国人でのデータ)

健康成人にイブプロフェン200mgを1日3回経口投与した場合、24時間までに約60%が代謝物(側鎖インブチル基が酸化されたもの2種、及びそれらの抱合体)として尿中に排泄され、未変化体は認められていない。

【臨床成績】⁴⁻¹⁸⁾

二重盲検比較試験及び一般臨床試験において、本剤の有効性が認められている。

本剤の疾患別有効率は次のとおりである。

疾患名	有効率(%)	有効以上	やや有効以上
関節リウマチ		38.7% (48/124)	71.0% (88/124)
関節痛及び関節炎		78.1% (50/64)	84.4% (54/64)
神経痛及び神経炎		71.0% (22/31)	80.6% (25/31)
背 腰 痛		66.1% (37/56)	76.8% (43/56)
頸腕症候群		74.1% (20/27)	77.8% (21/27)
子宮付属器炎		61.5% (24/39)	87.2% (34/39)
月経困難症		74.4% (29/39)	79.5% (31/39)
紅斑(結節性紅斑、多形滲出性紅斑、遠心性環状紅斑)		81.8% (27/33)	81.8% (27/33)
手術並びに外傷後の消炎・鎮痛		73.9% (272/368)	89.7% (330/368)

【薬効薬理】

1. 抗炎症作用¹⁹⁾

紫外線紅斑(モルモット)、カラゲニン浮腫(ラット)の急性炎症に対するID₅₀(経口投与)は、それぞれ4.4mg/kg、22mg/kgで、アスピリンの各々の値(115、200mg/kg)に比し強力である。アジュバント関節炎(ラット)の慢性炎症に対しては10~30mg/kg/日で抑制作用を示し、アスピリンの5~10倍の効果である。

2. 鎮痛作用²⁰⁾

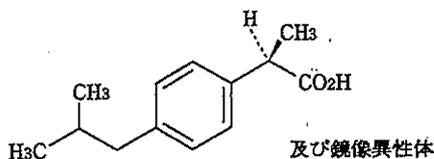
ラット足趾の炎症性疼痛(Randall-Selitto法)に対し、2~30mg/kgの経口投与で作用を示し、アスピリンの30倍の効果である。アセチルコリン誘発ライシグ(マウス)に対するID₅₀(経口投与)は1.9mg/kgで、アスピリンの28倍の効果である。

3. 解熱作用²⁰⁾

ラットの酵母懸濁液注射による発熱を5~10mg/kgの経口投与で著明に抑制し、アスピリンの20倍の作用を示す。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：Ibuprofen (イブプロフェン)
 化学名：(2*R*)-2-[4-(2-Methylpropyl)phenyl]propanoic acid
 分子式：C₁₃H₁₈O₂
 分子量：206.28
 融 点：75~77℃
 構造式：



性 状：イブプロフェンは白色の結晶性の粉末である。
 エタノール(95)又はアセトンに溶けやすく、水にほとんど溶けない。
 希水酸化ナトリウム試液に溶ける。

【包 装】

ブルフェン錠100 : (PTP)100、500、1,000、2,100錠
 (プラスチック容器)1,000錠
 ブルフェン錠200 : (PTP)100、500、1,000錠
 (プラスチック容器)500錠
 ブルフェン顆粒20% : (ヒートシール、1包1g)120、600g
 (プラスチック容器)600g

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 斎藤章二 他：基礎と臨床, 4, 1115~1125(1970)
- 2) ブルフェン錠100の血中濃度試験(単回投与)に関する資料(科研製薬(株)社内資料)
- 3) Mills, R.F.N. et al: XENOBIOTICA, 3, 589~598(1973)
- 4) 日本リウマチ協会薬効検定委員会：リウマチ, 10, 309~315(1970)
- 5) 森岡知一 他：基礎と臨床, 4, 1197~1198(1970)
- 6) 田辺 碩：新薬と臨床, 19, 1093~1095(1970)
- 7) 丹羽滋郎 他：診療, 23, 2237~2241(1970)
- 8) 戸田昭士 他：診療と新薬, 7, 1537~1541(1970)
- 9) 宝亀玲一 他：臨床と研究, 47, 2460~2462(1970)
- 10) 高山 哲：基礎と臨床, 4, 1378~1382(1970)
- 11) 岡田 諄 他：耳鼻咽喉科展望, 13, 551~554(1970)
- 12) 宮崎為夫 他：耳鼻咽喉科展望, 13, 39~41(1970)
- 13) 山田隆志 他：耳鼻臨床, 63, 359~362(1970)
- 14) 玉置弘光 他：耳鼻臨床, 63, 489~494(1970)
- 15) 高須賀信夫 他：耳鼻咽喉科展望, 13, 541~548(1970)
- 16) 市川 宏 他：基礎と臨床, 4, 1373~1377(1970)
- 17) 近内康夫 他：診療, 24, 260~263(1971)
- 18) 松垣晴夫：診療と新薬, 7, 1309~1311(1970)
- 19) 舛本省三 他：応用薬理, 6, 77~89(1972)
- 20) Adams, S. S. et al: Arch. Int. Pharmacodyn., 178, 115~129(1969)

〈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。

科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室
 〒113-8650 東京都文京区本駒込2丁目28-8
 電話 0120-519-874



製造販売元
科研製薬株式会社
 東京都文京区本駒込2丁目28-8

**2011年8月改訂(第7版)
*2008年12月改訂

日本標準商品分類番号
871242

貯法	気密容器
使用期限	外箱、容器に使用期限を表示

*承認番号	22000AMX02009000
*薬価収載	2008年12月
販売開始	1956年2月
再評価結果	1976年4月

鎮 痙 剤

* **ブスコパン[®]錠10mg** **Buscopan[®] Tablets 10mg**

(ブチルスコポラミン臭化物製剤)



® = 登録商標

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- (1) 出血性大腸炎の患者
[腸管出血性大腸菌(O157等)や赤痢菌等の重篤な細菌性下痢患者では、症状の悪化、治療期間の延長をきたすおそれがある。]
- (2) 緑内障の患者
[眼内圧を高め、症状を悪化させることがある。]
- (3) 前立腺肥大による排尿障害のある患者
[更に尿を出にくくすることがある。]
- (4) 重篤な心疾患のある患者
[心拍数を増加させ、症状を悪化させるおそれがある。]
- (5) 麻痺性イレウスの患者
[消化管運動を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。]
- (6) 本剤に対し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)】

- 細菌性下痢患者
[治療期間の延長をきたすおそれがある。]

【組成・性状】

*販売名	ブスコパン錠10mg
成分・含量	1錠中ブチルスコポラミン臭化物 10mg
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム、酒石酸、白糖、タルク、アラビアゴム末、酸化チタン、マクロゴール6000、カルナウバロウ、サラシミツロウ、白色セラック、ラウリル硫酸ナトリウム
剤形	白色の糖衣錠
外形	
直径	7.0mm
厚さ	3.8mm
重さ	0.15g

【効能・効果】

下記疾患における痙攣並びに運動機能亢進
胃・十二指腸潰瘍、食道痙攣、幽門痙攣、胃炎、腸炎、腸疝痛、痙攣性便秘、機能性下痢、胆のう・胆管炎、胆石症、胆道ジスキネジー、胆のう切除後の後遺症、尿路結石症、膀胱炎、月経困難症

【用法・用量】

通常成人には1回1～2錠(ブチルスコポラミン臭化物として10～20mg)を1日3～5回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 前立腺肥大のある患者
[尿を出にくくすることがある。]
- (2) うっ血性心不全のある患者
[心拍数を増加させ、症状を悪化させるおそれがある。]
- (3) 不整脈のある患者
[心拍数を増加させ、症状を悪化させるおそれがある。]
- (4) 潰瘍性大腸炎の患者
[中毒性巨大結腸を起こすおそれがある。]
- (5) 甲状腺機能亢進症の患者
[心拍数を増加させ、症状を悪化させるおそれがある。]
- (6) 高温環境にある患者
[汗腺分泌を抑制し、体温調節を障害するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

眼の調節障害等を起こすことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

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
抗コリン作用を有する薬剤 三環系抗うつ剤 フェノチアジン系薬剤 モノアミン酸化酵素阻害剤 抗ヒスタミン剤等	抗コリン作用(口渇、便秘、眼の調節障害等)が増強することがある。	併用により本剤の作用が増強されることがある。
ドパミン拮抗剤 メトクロプラミド等	相互に消化管における作用を減弱するおそれがある。	本剤は消化管運動を抑制するため、ドパミン拮抗剤の消化管運動亢進作用と拮抗する。

4. 副作用

調査症例767例(再評価結果)中副作用が報告されたのは152例(19.82%)であった。主な副作用は口渇72件(9.4%)、便秘34件(4.4%)、眼の調節障害13件(1.7%)、心悸亢進11件(1.4%)、鼓腸5件(0.65%)等であった。また、臨床検査値においては特に一定の傾向を示す変動は認められていない。

(1) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明)：
ショック、アナフィラキシー様症状(悪心・嘔吐、悪寒、皮膚蒼白、血圧低下、呼吸困難、気管支攣縮、浮腫、血管浮腫等)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投与を中止し、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。

	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
** 眼		調節障害	散瞳、閉塞隅角緑内障
消化器	口渇	腹部膨満感、鼓腸、便秘	
泌尿器		排尿障害	
精神神経系		頭痛、頭重感	
循環器		心悸亢進	
** 過敏症 ^(注)		発疹	蕁麻疹、紅斑、そう痒症

注)このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では前立腺肥大を伴っている場合が多いので慎重に投与すること。

6. 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。]

7. 過量投与

(1)症状

過量投与した場合、口渇、眼の調節障害、せん妄、心悸亢進、血圧上昇等を引き起こす可能性がある。

(2)処置

心血管系の症状が発現した場合は標準的な処置、呼吸麻痺の場合は挿管や人工呼吸、尿閉の場合は導尿を必要に応じて考慮すること。緑内障の場合は、眼科医などの適切な治療を受けること。

また、必要に応じ、副交感神経興奮薬の投与および適切な支持療法を行うこと。

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。]

【臨床成績】

国内で実施された臨床試験の結果、承認された効能・効果に対する本剤の臨床効果が認められた。

【薬効薬理】

1. 鎮痙作用

摘出腸管におけるピロカルピン誘発痙攣をアトロピンとほぼ同量で抑制する(モルモット¹⁾)。

2. 消化管運動抑制作用

静脈内投与により空腸の自動運動をアトロピンと同等に抑制することが、バルーン法を用いて認められている(イヌ¹⁾)。

3. 胃液分泌抑制作用

皮下及び静脈内投与により、基礎及び刺激時の胃液分泌量、酸分泌量、ペプシン分泌量を抑制する(ラット²⁾)。

4. 膀胱内圧上昇抑制作用

静脈内投与により、カルバミルコリンによる膀胱内圧の上昇を抑制し、緊張を低下させる(ウサギ³⁾)。

5. 臨床薬理

(1)消化管運動抑制作用

健康成人に胃、十二指腸及び直腸内投与すると胃、小腸における自動運動及びメトクロプラミド投与による運動亢進を抑制することが、バルーン法を用いて認められている。⁴⁻⁶⁾

(2)胃液分泌抑制作用

ヒトに皮下及び静脈内投与すると、基礎及び刺激時の胃液分泌量、酸分泌量、ペプシン分泌量を抑制することが認められている。⁷⁾

(3)胆のう収縮抑制作用

健康成人に静脈内投与すると、卵黄反射による胆のう収縮を抑制することがX線撮影により認められている。^{8,9)}

(4)膀胱内圧上昇抑制作用

健康成人に静脈内投与すると、カルバミルコリンによる膀胱内圧の上昇を抑制し、緊張を低下させる。³⁾

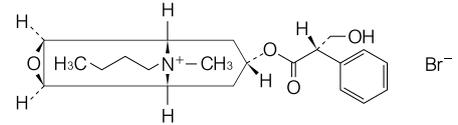
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ブチルスコポラミン臭化物(JAN)

Scopolamine Butylbromide(JAN)

化学名：(1S, 2S, 4R, 5R, 7s)-9-Butyl-7-[(2S)-3-hydroxy-2-phenylpropanoyloxy]-9-methyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane bromide

化学構造式：



分子式：C₂₁H₃₀BrNO₄

分子量：440.37

性状：

- ・白色の結晶又は結晶性の粉末である。
 - ・水に極めて溶けやすく、酢酸(100)に溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、無水酢酸に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。
 - ・本品1.0gを水10mLに溶かした液のpHは5.5~6.5である。
- 融点：約140℃(分解)

*【包装】

ブスコパン錠10mg：100錠(10錠×10) PTP
1000錠(10錠×100) PTP

【主要文献】

- 1) Wick H : Arch Exp Pathol Pharmacol 213 : 485, 1951
- 2) Lick R F et al : Z Gastroenterol 5 : 275, 1967
- 3) Brosig W : Z Urol Nephrol 46 : 456, 1953
- 4) Schmid E et al : Arzneimittelforschung 18 : 1449, 1968
- 5) Schmid E et al : Arzneimittelforschung 19 : 998, 1969
- 6) Schmid E et al : Arzneimittelforschung 21 : 813, 1971
- 7) 梅野喬連 : 日本医科大学雑誌 26 : 1290, 1959
- 8) Reinecke H : Klin Wochenschr 31 : 465, 1953
- 9) Schnayder K et al : Klin Med 9 : 74, 1954

【文献請求先】

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

DIセンター

〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号

ThinkPark Tower

フリーダイヤル：0120-189-779

(受付時間) 9:00~18:00

(土・日・祝日・弊社休業日を除く)

製造販売

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

東京都品川区大崎2丁目1番1号

審査報告書

平成 23 年 2 月 8 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]	エルペインコーワ、リフィットコーワ
[一般名]	イブプロフェン、ブチルスコポラミン臭化物
[申請者]	興和株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 10 月 28 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 2 月 8 日作成

[販売名] エルペインコーワ、リフィットコーワ
[一般名] イブプロフェン、ブチルスコポラミン臭化物
[申請者] 興和株式会社
[申請年月日] 平成 16 年 10 月 28 日
[成分・分量] 1 日最大量 3 錠中 イブプロフェン 450mg
ブチルスコポラミン臭化物 30mg

[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] 生理痛（主に、軟便を伴う下腹部の痛みがある場合）

[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。

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 23 年 2 月 8 日

1. 品目の概要

[販売名]	エルペインコーワ、リフィットコーワ
[申請者]	興和株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 10 月 28 日
[成分・分量]	1 日最大量 3 錠中 イブプロフェン 450mg ブチルスコポラミン臭化物 30mg
[申請時の効能・効果]	生理痛
[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」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、鎮痛成分イブプロフェン及び鎮痙成分ブチルスコポラミン臭化物を配合し、「生理痛」を対象として開発された。

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。月経困難症の症状である生理痛は、女性の日常生活に大きな影響を与え、38%の女性が鎮痛薬を使用しており、そのうち 87%が一般用医薬品を使用していることが報告されている。生理痛の主な原因としては、子宮内膜で産生されるプロスタグランジンの増加による子宮の過剰収縮とされており、医療機関における生理痛の治療にはプロスタグランジン合成阻害作用を持つ鎮痛薬が主に使用され、子宮の過剰収縮を緩和する鎮痙薬が併用されることもある。以上のことから「生理痛」に対して鎮痛成分と鎮痙成分を配合することは有用であると判断した。

各成分の配合量に関し、イブプロフェンについては、既に一般用解熱鎮痛薬として有効性及び安全性が確認されている 1 回 150mg、1 日最大 450mg とし、ブチルスコポラミン臭化物については、医療用で月経困難症に対する効果が認められている下限量であり、かつ一般用医薬品の胃腸薬として安全性の確認されている 1 回 10mg、1 日最大 30mg とされた。

本品に関連する海外使用状況としては、ドイツ及びイタリアにおいては、解熱鎮痛薬アセトアミノフェン及びブチルスコポラミン臭化物を配合した製剤で生理痛に関する効能効果を取得している製剤が、また、英国においては、臭化水素酸スコポラミン及びアセトアミノフェンを配合した製剤がいずれも一般用医薬品として確認されているとのことである。

本品の配合意義について、当初、申請者からは両成分の作用機序に基づき説明されたが、機構

は、「生理痛」に対して両成分を配合した医薬品の必要性について臨床的観点から考察するよう求めた。申請者は、生理痛に対する本品とイブプロフェン単剤の有効性を比較した臨床試験の結果を示した。この詳細については、ト項で述べる。

機構は、本品が子宮の過剰収縮以外に原因がある続発性月経困難症に服用された場合の安全性についての見解を求めた。申請者は、本品が続発性月経困難症に服用された場合、一般用イブプロフェン製剤に比べて効果が高まることはないと推測されることから、本品の服用によりこれらの疾患の発見がイブプロフェン製剤よりも遅れることはないことを説明した。機構はこれを了承した。

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、[]ではなく[]を設定した理由を説明するよう求めた。申請者は、イブプロフェンについては[]が適用可能な製剤の規定に合致すること、またブチルスコポラミン臭化物については[]の適用が求められる成分であるが実生産スケールにおいて製造工程における本成分の[]が確認されていることから本品の品質管理を行う上では[]での運用で問題ないことを説明した。機構はこれを了承した。

以上より、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（PTP包装（[]、アルミ箔）したものをアルミ袋に入れる）において、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. 毒性に関する資料

本項については、ラットを用いた経口投与による単回投与毒性試験（250、500、1000、2000mg/kg、雌雄各5例）が実施されている。本試験における概略の致死量は雌雄ともに1,000～2,000mg/kgであった。イブプロフェンのラット経口単回投与でのLD₅₀は1009～1600mg/kgであることから、本品目の急性毒性はイブプロフェンと同程度であるとされている。

以上より、機構は毒性に関して問題ないと判断した。

ホ. 薬理作用に関する資料

本項については、ラット摘出子宮を用いて、オキシトシン及びアセチルコリン誘発収縮に対する各成分の作用及び2成分を配合した場合の効果が検討された。

イブプロフェンについては、アセチルコリン誘発収縮に影響を与えない用量範囲内でオキシトシンによる子宮収縮を用量依存的に抑制した。一方、ブチルスコポラミン臭化物については、オキシトシン誘発収縮に影響を与えない用量範囲内でアセチルコリンによる子宮収縮を用量依存的に抑制した。これらの結果から、イブプロフェンは部分的にシクロオキシゲナーゼを介するオキ

シトシン収縮を抑制し、ブチルスコポラミン臭化物はムスカリン受容体を介するアセチルコリン収縮を抑制することが示された。以上より、申請者は両成分の生理痛に対する作用について、相加効果であると考察した。

機構は、この考察について、単剤の結果のみに基づくものであり配合剤としての更なる説明を求めた。これに対して申請者は、2成分を配合した場合の子宮収縮に対する抑制効果を更に検討した結果を示し、オキシトシン及びアセチルコリンにより誘発した子宮収縮に対して、イブプロフェン及びブチルスコポラミン臭化物を配合した場合の収縮抑制作用は、各成分単剤の場合よりも増強されたことから、その効果は相加的であると考察した。

以上より、機構は薬理作用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、申請当初は生理痛のある患者 80 例を対象に実施された一般臨床試験結果が示された。当該試験においては、月経時に月経痛（下腹部痛及び腰痛）を伴い、月経開始から 5 日以内の患者に本品を 1 回 1 錠、1 日 3 回を限度として最長 4 日間投与を行い、全症例を対象に有効性及び安全性に関する評価を行っている。

主要評価項目としては、初回服薬 2 時間後における月経痛の Visual Analog Scale (VAS) 値の変化率とした。副次評価項目としては、初回服薬 1、4 時間後及び 2~4 回目の服薬 2 時間後の VAS 値の変化率、月経痛改善度（VAS 値の変化率により著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化の 5 段階で算出）、効果発現時間、いらいら感、ゆううつ感、下痢、吐き気、頭痛の随伴症状改善度、患者の印象及び有用度が設定された。

有効性に関しては、初回服薬 2 時間後の VAS 値の変化率の中央値は 93.6%、この時点での月経痛改善度は「中等度改善」以上が 82.5%であった。効果発現時間については、服薬後 50 分以内に効果が発現した症例は 64 例（80.0%）であった。患者の印象は「良く効いた」以上が 72.5%であった。発現した随伴症状は「ゆううつ感」が最も多く 48 例、「頭痛」47 例、「いらいら感」40 例、「下痢」32 例、「吐き気」23 例で、これらの症状に対する「軽度改善」以上の改善率は「いらいら感」90.0%、「ゆううつ感」89.6%、「頭痛」80.9%、「吐き気」65.2%、「下痢」62.5%であった。

安全性に関しては、副作用発現率は 8.8%であった。発現した副作用は「口渇」2 例、「羞明」2 例、「上腹部痛」1 例、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」1 例、「ほてり」1 例であったが、これらはいずれもイブプロフェン及びブチルスコポラミン臭化物の副作用として既に報告されているものであった。

機構は、イ項でも述べたように、本品の配合意義について臨床的観点から説明を求めた。申請者は、市販のイブプロフェン製剤と本品の月経痛に対する効果を比較することを目的とし、月経痛に下痢等の消化器症状を伴う患者 80 例を対象とした無作為化比較試験（2 群 2 期クロスオーバー法）を実施し、その結果が報告された。当該比較試験の実施に当たり、前述の一般臨床試験では、その試験期間中投与回数が 1~2 回の事例がほとんどであり、投与回数の上限での安全性に関する状況が不明であったことから、機構は、当該比較試験の実施に当たり、投与回数の上限に関する安全性のデータを示すよう求めた。申請者は、当該比較試験における本品又はイブプロフェン単剤の投与方法について、1 日 3 回を限度とし、原則として試験期間中 6 回服用することとし、

試験を実施した。

その試験について、以下に記す。

主要評価項目としては患者の印象とされ、この他に初回服薬 1、2、4 時間後及び 2 回目以降の服薬 2 時間後における月経痛の VAS 値の変化率、月経痛改善度、効果発現時間、随伴症状改善度、有用度が副次評価項目とされた。

当該比較試験の結果、有効性については 78 例で評価された。主要評価項目である患者の印象としては、「本品目の方が効果が高い」及び「同やや効果が高い」が 64.1% (50/78 例)、「同じ」14.1% (11/78 例)、「イブプロフェン単剤の方が効果が高い」及び「同やや効果が高い」21.8% (17/78 例)であった。服薬後の時間経過又は服薬回数に伴う VAS 値の変化率としては、両剤とも同程度で、薬剤間の差は認められなかった。月経痛改善度における「中等度改善」以上の改善率、効果発現時間についても薬剤間の差は認められなかった。随伴症状改善度のうち、78 例で発現していた「下痢」について、本品による「中等度改善」以上の改善率は 88.5%、イブプロフェン単剤は 75.6%で、統計学的に有意な差が示された。その他の随伴症状改善度については、薬剤間の差は認められなかった。

安全性については 79 例で評価され、有害事象の発現率としては、本品 12.7%、イブプロフェン単剤 5.1%であった。本品により発現した有害事象としては、「口渇」3 例、「腹部不快感」2 例、「腹部膨満」「上腹部痛」「下痢」「傾眠」「眼瞼炎」「白血球数増加」各 1 例であった。イブプロフェン単剤で発現した有害事象としては、「口渇」「腹部不快感」「異常感」「眼瞼炎」「結膜炎」各 1 例であった。いずれも軽度であり、有害事象による中止例はなかった。また、本品を 4~6 回服用した 73 例における副作用発現症例は 9.6%で、一般臨床試験における副作用発現率 (8.8%)と同程度であった。

以上の臨床試験結果を踏まえ、ブチルスコポラミン臭化物の鎮痙作用により月経時の腸の収縮が抑制され、患者の印象においてイブプロフェン単剤と比べて支持が高い結果となったこと、したがって生理痛に対する本品目の配合は妥当であると考察された。

機構は、比較臨床試験において本品の効果がイブプロフェン単剤に比べて有意であったのは、患者の印象の他は随伴症状改善度における「下痢」の改善度のみだったこと、便秘傾向にある場合に本品を服用した際の安全性に懸念があることから、本品の効能効果を「生理痛」とすることの妥当性について検討を求めた。申請者は、臨床試験の対象は下腹部の痛みを伴う生理痛としており、「下痢」の重症度は「便の軟らかさ」で判断しており、臨床試験の被験者においても便の状態が柔らかいが下痢の症状には至っていなかったこと、単に「下痢を伴う」と記載すると、例えば細菌性下痢にも用いられることが懸念されるが、それは禁忌とすべきであることから、「生理痛 (主に、軟便を伴う下腹部の痛みがある場合)」とすると回答した。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「生理痛」とされていた。ト項で述べたように、機構は再度検討することを求めたところ、変更された。

用法・用量について

用法・用量については、一般用解熱鎮痛薬承認基準、イブプロフェン又はブチルスコポラミン臭化物が配合されている一般用医薬品を参考に設定された。

使用上の注意について

「使用上の注意」は既存の一般用解熱鎮痛薬及びブチルスコポラミン臭化物が配合されている一般用医薬品の使用上の注意を参考に設定された。

機構は、イ項で述べたように、本品の服用により続発性月経困難症の発見を遅らせることはないと申請者の見解を了承したが、受診機会を逸することがないように何らかの情報提供を行うよう求めた。申請者は、「使用上の注意」の「次の場合は直ちに使用を中止し、医師又は薬剤師に相談すること」の「(2) 5～6 回服用しても症状がよくなる場合」に「(子宮に何らかの疾患があることによる生理痛の可能性もある)」との記載を追加することにより、医療機関への受診を促すことができると回答し、機構はこれを了承した。

また、機構は、本品が既存の解熱鎮痛薬と異なる点を明確にし、使用者が選択する際にメリット及びデメリットを理解できるようにすることが必要と考え、これらの情報の整備を申請者に求めた。申請者は、本品が生理痛のみを対象とすることやブチルスコポラミン臭化物に起因する副作用が生じる可能性があることなどが記載された使用者向け及び販売店向け情報提供資料を示した。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、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] 生理痛（主に、軟便を伴う下腹部の痛みがある場合）

[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。

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。



日本薬局方 ペミロラストカリウム錠

アレギサル[®]鼻炎

第1類医薬品 アレルギー性鼻炎用内服薬

この添付文書は、本剤の服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。

花粉症シーズン中の症状軽減を目的とした場合、症状があらわれていなくても花粉飛散開始の1～2週間前から服用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、副作用が起こりやすくなります)

- 次の人は服用しないでください。
 - 本剤又は本剤の成分に対してアレルギー症状を起こしたことがある人。
 - 妊婦又は妊娠していると思われる人。
 - 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。
 - 15才未満の小児。
- 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。
他のアレルギー用薬(鼻炎用内服薬、皮膚疾患用薬を含む)
- 服用時は飲酒しないでください。



相談すること

- 次の人は服用前に医師又は薬剤師に相談してください。
 - 医師の治療を受けている人。
 - 高齢者。
 - 薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人。
 - 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。
 - 抗ヒスタミン薬を含有する内服薬(かぜ薬、鎮咳去痰薬、乗物酔い薬、催眠鎮静薬)を服用している人。
 - 次の診断を受けた人。 気管支ぜんそく
- 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るので、直ちに服用を中止し、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	関係部位	症状
皮膚	発疹、湿疹、じんましん、かゆみ	肝臓	全身のだるさ、皮膚や白目が黄色くなる
精神神経系	眠気、倦怠感、頭痛、頭がぼーとする	泌尿器	頻尿、血尿等の膀胱炎様症状
消化器	腹痛、胃もたれ感、下痢、便秘、食欲不振、胸やけ、吐き気、嘔吐、口のかわき、口内炎	その他	関節痛、鼻乾燥、鼻痛、むくみ、顔面のほてり、貧血

3. 2週間を超えて服用する場合は医師又は薬剤師に相談してください。

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：くしゃみ、鼻みず、鼻づまり

用法・用量 成人(15才以上)1回1錠を1日2回、朝食後及び夕食後に服用してください。

年齢	1回量	服用回数
成人(15才以上)	1錠	1日2回
15才未満	服用しないでください	

<用法・用量に関連する注意>

- 花粉によるアレルギー症状に対して服用する場合は、花粉飛散開始の1～2週間前を目安に服用を開始することが望ましい。
- 本剤は効果があらわれるまでに1～2週間必要とすることがあります。
- 錠剤の取り出し方
右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て裏面のアルミ箔を破り、1錠取り出して下さい。(誤ってそのまま服用すると、粘膜に突き刺さる等思わぬ事故につながります。)



成分(1日量：2錠中)

ペミロラストカリウム 10mg

添加物：乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、セルロース、無水ケイ酸、ステアリン酸 Mg

保管及び取扱い上の注意

- 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。
- 小児の手の届かない所に保管してください。
- 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。)
- 使用期限を過ぎた製品は服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「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)

アレルギー症状を元から抑える

アレギサル[®]鼻炎

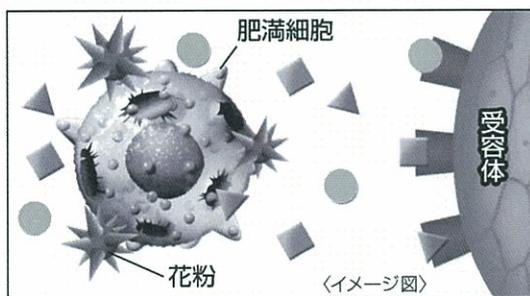
第1類医薬品

特長

- (1) 有効成分ペミロラストカリウムを医療用と同量配合しています。
- (2) くしゃみ、鼻みず、鼻づまりなどのアレルギー症状を元から抑えます。
『肥満細胞に直接はたらきかけて、鼻炎の原因となるケミカルメディエーター（ヒスタミンなど）の放出を抑えます。』
- (3) 発症前からの服用により、症状の発現を抑えます。
- (4) 眠くなる成分が入っていません。
- (5) 持続的な鼻づまりにも効果があります。
- (6) 継続服用することで更に効果が高まります。

アレルギー性鼻炎発症のメカニズム（鼻粘膜内）

花粉、ハウスダスト（室内塵）などによって刺激された肥満細胞が、ケミカルメディエーター（ヒスタミン、ロイコトリエン、トロンボキサンなど）を放出し、このケミカルメディエーターが神経、鼻腺、血管などにある受容体に作用することにより、くしゃみ、鼻みず、鼻づまりが起ります。

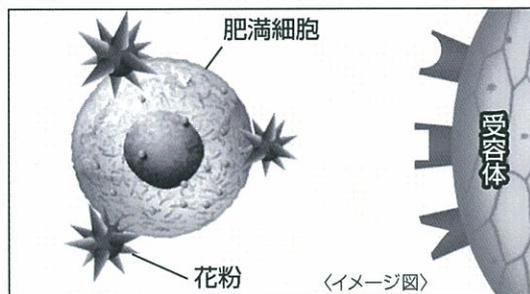


【ケミカルメディエーター】
●：ヒスタミン ■：ロイコトリエン ▲：トロンボキサン



アレギサル鼻炎の作用機序（鼻粘膜内）

アレギサル鼻炎は肥満細胞を安定化させることで、ケミカルメディエーターの放出を抑え、アレルギー性鼻炎の3大症状である、くしゃみ、鼻みず、鼻づまりを緩和します。



花粉症シーズンをより快適に過ごすために

花粉飛散量の増加とともに症状の増悪がみられる場合には、早めに鼻噴霧用ステロイド薬を追加するなど治療内容のステップアップが必要です。医師又は薬剤師にご相談ください。

【花粉の回避】

- 原因となる植物の花粉の飛散時期を知る
- 飛散の多い時期の外出を控える
- 外出時にはマスクやメガネを使う
- 家に入る前に衣服をはたき、家の中に花粉を持ち込まないようにする
- 入室後は、洗顔、うがいをし、鼻をかむ
- 飛散の多いときは、窓や戸を閉めておく
- 洗濯ものは室内干しにする

【生活上の注意】

- 食事** 高たんぱくの食事がアレルギーの発症や悪化に関わっている肉類中心の食事は避け、野菜や魚介類などをバランス良くとる
- タバコ** 喫煙はアレルギーを悪化させる
タバコを吸っている方は、禁煙や減煙などの生活改善に努める
- ストレス** アレルギーの原因のひとつに、ストレスによる自律神経の乱れがある
ストレスはできるだけためない、適度な運動によって心身をリフレッシュする

**2011年11月改訂(第14版)D11
*2011年4月改訂

アレルギー性疾患治療剤
**日本薬局方 ペミロラストカリウム錠

アレギサル[®]錠5mg
アレギサル[®]錠10mg
ALEGYSAL[®] tablets

**日本薬局方 シロップ用ペミロラストカリウム

アレギサル[®]ドライシロップ0.5%
ALEGYSAL[®] dry syrup

貯 法：遮光保存，室温保存
使用期限：外箱及びラベルに表示の使用期限内に使用すること

	錠5mg	錠10mg	ドライシロップ0.5%
承認番号	20600AMZ01417	20300AMZ00034	22000AMX02065
薬価収載	1994年12月	1991年3月	2008年12月
販売開始	1994年12月	1991年3月	1992年8月
効能追加 (アレルギー性鼻炎)	—	1994年9月	1999年2月
再審査結果	1999年3月		

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照)
- (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

	アレギサル錠5mg	アレギサル錠10mg
**有効成分 (1錠中)	日局 ペミロラストカリウム 5mg	日局 ペミロラストカリウム 10mg
添加物	乳糖水和物，部分アルファー化デンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，セルロース，無水ケイ酸，ステアリン酸マグネシウム	
性状・剤形	微黄白色～帯黄白色・ 素錠(割線入り)におい なし・わずかに苦い	帯黄白色・素錠(割線入り) ・においなし・わずかに に苦い
外形	  	  
規格	直径 厚さ 重量 (mm) (mm) (mg) 6.0 約2.4 90	直径 厚さ 重量 (mm) (mm) (mg) 6.5 約2.3 90
識別コード	⊕ 227	⊕ 226

	アレギサルドライシロップ0.5%
**有効成分 (1g中)	日局 ペミロラストカリウム 5mg
添加物	白糖，クエン酸ナトリウム水和物
性状・剤形	白色～微黄白色・シロップ(粒状)においなし・甘い
識別コード	

【効能・効果】【用法・用量】

〈アレギサル錠5mg，アレギサル錠10mg〉

気管支喘息

通常，成人にはペミロラストカリウムとして1回10mgを1日2回，朝食後及び夕食後(又は就寝前)に経口投与する。
小児においては，通常，下記の年齢別投与量を1回量とし，1日2回，朝食後及び夕食後(又は就寝前)に経口投与する。

なお，年齢，症状により適宜増減する。

年 齢	1 回 投 与 量
5歳以上11歳未満	ペミロラストカリウムとして5mg
11歳以上	ペミロラストカリウムとして10mg

アレルギー性鼻炎

通常，成人にはペミロラストカリウムとして1回5mgを1日2回，朝食後及び夕食後(又は就寝前)に経口投与する。

なお，年齢，症状により適宜増減する。

〈アレギサルドライシロップ0.5%〉

気管支喘息

通常，小児にはペミロラストカリウムとして1回0.2mg/kgを1日2回，朝食後及び就寝前に，用時溶解して経口投与する。

なお，年齢，症状により適宜増減する。
年齢別の標準投与量は，通常，下記の用量を1回量とし，1日2回朝食後及び就寝前に，用時溶解して経口投与する。

年 齢	ドライシロップ 1 回 投 与 量
1歳以上5歳未満	0.5g(ペミロラストカリウムとして2.5mg)
5歳以上11歳未満	1.0g(ペミロラストカリウムとして5.0mg)
11歳以上	2.0g(ペミロラストカリウムとして10.0mg)

アレルギー性鼻炎

通常，小児にはペミロラストカリウムとして1回0.1mg/kgを1日2回，朝食後及び就寝前に，用時溶解して経口投与する。

なお，年齢，症状により適宜増減する。
年齢別の標準投与量は，通常，下記の用量を1回量とし，1日2回朝食後及び就寝前に，用時溶解して経口投与する。

年 齢	ドライシロップ 1 回 投 与 量
1歳以上5歳未満	0.25g(ペミロラストカリウムとして1.25mg)
5歳以上11歳未満	0.5g(ペミロラストカリウムとして2.5mg)
11歳以上	1.0g(ペミロラストカリウムとして5.0mg)

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、気管支拡張剤、ステロイド剤、抗ヒスタミン剤等と異なり、すでに起こっている発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、このことは患者に十分説明しておく必要がある。
- (2) 気管支喘息患者に本剤を投与中、大発作をみた場合は、気管支拡張剤あるいはステロイド剤を投与する必要がある。
- (3) 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイドの減量をはかる場合は、十分な管理下で徐々に行うこと。
- (4) 本剤の使用によりステロイド維持量を減量し得た患者で、本剤の投与を中止する場合は、原疾患再発のおそれがあるので、注意すること。
- (5) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。
- (6) 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないよう注意すること。

2. 副作用

〈錠剤〉

総症例数19,665例中336例(1.71%)449件の副作用が報告されている。主な副作用は腹痛38件(0.19%)、ALT(GPT)上昇37件(0.19%)、眠気33件(0.17%)、嘔気29件(0.15%)、AST(GOT)上昇22件(0.11%)等であった。(再審査終了時)

〈ドライシロップ剤〉

総症例数10,822例中61例(0.56%)76件の副作用が報告されている。主な副作用はAST(GOT)上昇9件(0.08%)、嘔気6件(0.06%)、ALT(GPT)上昇5件(0.05%)、下痢5件(0.05%)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 ^(注1)			発疹、痒疹、蕁麻疹、浮腫(顔面、四肢等)、湿疹、顔面潮紅等
精神神経系	眠気		倦怠感、頭痛、頭がぼーっとする
消化器	腹痛、嘔気		下痢、口渇、便秘、食欲不振、胸やけ、胃もたれ感、嘔吐、口内炎
血液			貧血、血小板増加等
肝臓	ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇		γ-GTP上昇、ALP上昇等
腎臓			蛋白尿、BUN上昇
泌尿器 ^(注2)			頻尿、血尿等の膀胱炎様症状
その他			全身関節痛、鼻腔乾燥感、鼻痛

注1)このような場合には、投与を中止すること。

注2)このような場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3. 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、副作用があらわれた場合は減量(例えば半量)又は休業するなど注意すること。

4. 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、投与しないこと。〔動物実験(ラット)で大量投与により、胎児発育遅延が報告されている。〕
- (2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。〕

5. 小児等への投与

低出生体重児、新生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) 調製時:

ドライシロップは他剤と配合し液剤とした場合には、pHの変化により沈殿が生じることがあるので配合を避けること。

(2) 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。〕

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 成人(錠剤)¹⁾

健康成人3名にそれぞれベミロラストカリウムとして5及び10mg/bodyを空腹時単回経口投与したときの、血漿中濃度パラメータを示す。

投与量(mg)	Cmax(ng/mL)	tmax(h)	t _{1/2} (h)	AUC(ng·h/mL)
5	416	1.0	4.31	2,279
10	723	1.7	4.74	5,020

(2) 小児(ドライシロップ剤)²⁾

気管支喘息児6名(7～13歳)にベミロラストカリウムとして0.2mg/kgを単回経口投与したときの、血漿中濃度パラメータを示す。

投与量(mg/kg)	Cmax(ng/mL)	tmax(h)	t _{1/2} (h)	AUC(ng·h/mL)
0.2	682	1.5	4.12	5,278

2. 代謝・排泄

(1) 成人(錠剤)³⁾

健康成人3名にベミロラストカリウムとして10mgを空腹時単回経口投与し、尿中代謝物について検討したところ、大部分はグルクロン酸抱合体であった。尿中排泄は、投与後12時間までに71.6%、投与後24時間までに83.5%であった。

(2) 小児(ドライシロップ剤)²⁾

気管支喘息児3名にベミロラストカリウムとして0.2mg/kgを単回経口投与し、尿中代謝物について検討したところ、大部分はグルクロン酸抱合体であった。尿中排泄は、投与後12時間までに71.3%であった。

3. 生物学的同等性⁴⁾

健康成人12名を対象に、ベミロラストカリウム5mg錠、10mg錠及びドライシロップをベミロラストカリウムとして10mg単回経口投与し生物学的同等性試験を行った結果、3製剤間の生物学的利用性には差がないと判断された。

【臨床成績】

二重盲検比較試験を含む臨床試験における改善率は次のとおりであった⁵⁻²²⁾。

疾患名	改善率(%)	
	成人	改善以上
気管支喘息	成人	48.0(159例/331例)
	小児	64.5(227例/352例)
アレルギー性鼻炎	成人	51.1(116例/227例)
	小児	59.7(40例/67例)

【薬効薬理】

1. 主な薬効薬理作用

- (1) ケミカルメディエーターの遊離抑制作用 (*in vitro*)²³⁻²⁷⁾
ヒト肺組織、鼻粘膜擦過片及び末梢白血球、ラット腹腔浸出細胞、ラット及びモルモット肺組織からのケミカルメディエーター(ヒスタミン、LTB₄、LTC₄、LTD₄、PGD₂、TXB₂、PAF等)の遊離を濃度依存的に抑制した。
 - (2) I型アレルギーに対する作用^{26,28,29)}
ラット及びモルモットの受身皮膚アナフィラキシー(PCA)反応や実験的喘息、実験的アレルギー性鼻炎を用量依存的に抑制した。
 - (3) 好酸球機能抑制作用 (*in vitro*)³⁰⁻³²⁾
ヒト好酸球遊走並びにヒト好酸球からのLTC₄、ECP、EPXの遊離を濃度依存的に抑制した。
- ### 2. 作用機序^{23,33-35)}
- マスト細胞のイノシトールリン脂質代謝を阻害することにより、ケミカルメディエーターの遊離に重要な要素である細胞外Ca²⁺の流入と細胞内Ca²⁺の遊離を強く抑制する。また、同時にアラキドン酸遊離も阻害する。更にホスホジエステラーゼ阻害に基づくc-AMP増加作用の関与も示唆されている。

**【有効成分に関する理化学的知見】

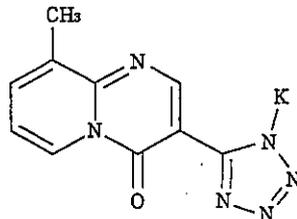
一般名：ペミロラストカリウム、Pemirolast Potassium (JAN)

化学名：Monopotassium 5-(9-methyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-yl)-1H-tetrazol-1-ide

分子式：C₁₀H₇KN₆O

分子量：266.30

構造式：



性状：淡黄色の結晶性の粉末である。
水に溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。
水酸化カリウム試液に溶ける。

融点：約322°C(分解)

分配係数：0.11 [pH7.0, クロロホルム/緩衝液]

【包装】

- アレギサル錠 5 mg：100錠(10錠×10),
500錠(10錠×50)
アレギサル錠10mg：100錠(10錠×10),
500錠(10錠×50)
アレギサルドライシロップ0.5%：100g(0.5g×200包),
100g, 500g

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 1) 金原美穂子 他：薬理と治療 1990;18(3):1035-1040
- 2) 黒沼忠由樹 他：診療と新薬 1990;27(10):1961-1965
- 3) 金原美穂子 他：薬理と治療 1990;18(3):1041-1047
- 4) 西野晴夫 他：薬理と治療 1992;20(3):869-877
- 5) 吉田 尚 他：薬理と治療 1989;17(3):883-905
- 6) 吉田 尚 他：薬理と治療 1989;17(3):907-931
- 7) 吉田 尚 他：薬理と治療 1989;17(3):933-981
- 8) 岡安大仁 他：新薬と臨牀 1989;38(7):1043-1056
- 9) 佐竹辰夫 他：新薬と臨牀 1989;38(7):1058-1068
- 10) 山本正彦 他：新薬と臨牀 1989;38(7):1070-1082

- 11) 馬場 實 他：Progress in Medicine 1990;10(9):2229-2235
- 12) 根本紀夫 他：小児科臨床 1990;43(11):2467-2475
- 13) 三河春樹 他：基礎と臨床 1990;24(15):8093-8100
- 14) 馬場 實 他：小児科臨床 1991;44(4):1071-1093
- 15) 馬場 實 他：小児科臨床 1990;43(11):2477-2484
- 16) 三河春樹 他：基礎と臨床 1990;24(15):8085-8092
- 17) 市村登寿 他：小児科臨床 1991;44(2):401-407
- 18) 奥田 稔 他：耳鼻咽喉科展望 1993;36(2):213-237
- 19) 奥田 稔 他：耳鼻咽喉科展望 1993;36(3):377-401
- 20) 朝倉光司 他：耳鼻と臨床 1993;39(3):469-479
- 21) 石川 喙 他：耳鼻と臨床 1993;39(3):480-493
- 22) 馬場駿吉 他：耳鼻咽喉科展望 1995;38(5):657-676
- 23) 川島敏男 他：アレルギー 1988;37(7):438-447
- 24) 大塚博邦 他：薬理と治療 1992;20(10):4081-4087
- 25) Y. Yanagihara et al.: Jpn. J. Pharmacol. 1988;48(1):103-112
- 26) Y. Yanagihara et al.: Jpn. J. Pharmacol. 1989;51(1):83-132
- 27) T. Kawashima et al.: Pharmacometrics 1993;46(4):265-271
- 28) Y. Yanagihara et al.: Jpn. J. Pharmacol. 1988;48(1):91-101
- 29) 鈴木義裕 他：応用薬理 1992;44(6):675-678
- 30) 松井秀樹：炎症 1992;12(5):467-473
- 31) T. Kawashima et al.: Int. Arch. Allergy Immunol. 1994;103:405-409
- 32) N. Yamashita et al.: Allergology International 1999;48:37-42
- 33) H. Fujimiya et al.: Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 1991;96:62-67
- 34) 田辺三菱製薬(株)：ペミロラストカリウムの薬効薬理に関する資料1(社内資料)
- 35) 田辺三菱製薬(株)：ペミロラストカリウムの薬効薬理に関する資料2(社内資料)

2. 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下さい。

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 0120-507-319



販売

田辺製薬販売株式会社
大阪市中央区北浜2-6-18



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

審議結果報告書

平成 23 年 8 月 31 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アレギサール鼻炎、アレギサール OTC、アレスケープ

[一 般 名] ペミロラストカリウム

[申 請 者] 田辺三菱製薬株式会社

[申請年月日] 平成 22 年 1 月 29 日

[審 議 結 果]

平成 23 年 8 月 18 日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 23 年 7 月 28 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]	アレギサール鼻炎、アレギサール OTC、アレスケープ
[一般名]	ペミロラストカリウム
[申請者]	田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 1 月 29 日
[申請区分]	一般用医薬品 区分 (4)
[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 28 日作成

[販売名] アレギサール鼻炎、アレギサール OTC、アレスケープ
[一般名] ペミロラストカリウム
[申請者] 田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 1 月 29 日
[成分・分量] 1 日 2 錠中 ペミロラストカリウム 10mg

[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：
くしゃみ、鼻みず、鼻づまり
[用法・用量] 成人（15 歳以上）1 回 1 錠を 1 日 2 回朝食後及び夕食後に服用する。

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 23 年 7 月 28 日

1. 品目の概要

[販売名]	アレギサール鼻炎、アレギサール OTC、アレスケープ
[申請者]	田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 1 月 29 日
[成分・分量]	1 日 2 錠中 ペミロラストカリウム 10mg
[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：くしゃみ、鼻みず、鼻づまり 花粉によるアレルギー歴のある方に対する初期治療
[申請時の用法・用量]	成人（15 歳以上）、1 日 2 回、朝食後及び夕食後（又は就寝前）に 1 錠を服用する。 花粉によるアレルギー歴のある方に対する初期治療の場合には、好発時期を考えて、その 1～2 週間前から服用を開始すること。

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」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、抗アレルギー薬ペミロラストカリウムの医療用医薬品「アレギサール錠 5mg」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。

ペミロラストカリウムは、米国のブリストル・マイヤーズ・スクイブ社（現 ブリストル・マイヤーズ株式会社）により合成されたアレルギー性疾患治療薬で、マスト細胞や好酸球からの化学伝達物質の遊離を抑制する薬物である。

日本国内においては、東京田辺製薬株式会社（現 田辺三菱製薬株式会社）とブリストル・マイヤーズ・スクイブ社により共同開発され、1991 年 1 月 18 日に「アレギサール錠 10mg」が気管支喘息の効能・効果で承認された。その後、0.5%ドライシロップ剤の追加承認を経て、「アレギサール錠 5mg」が 1994 年 9 月 7 日に気管支喘息、アレルギー性鼻炎の効能・効果で承認された。なお、その後 10mg 錠及びドライシロップ 0.5%にもアレルギー性鼻炎の効能・効果が追加された。10mg 錠の承認後、6 年間の使用成績調査が実施され、1999 年 3 月に再審査結果が通知された。本申請においては、1 回 5mg の服用により有効性が示されているアレルギー性鼻炎のみの効能・効果及び用法・用量とされた。

また、剤形は異なるが、アレルギー性結膜炎、春季カタルを効能・効果とする点眼剤が参天製薬より販売されている。

申請者は、本剤を一般用医薬品とすることの意義として、既存の一般用鼻炎薬の多くが眠気の副作用が懸念される抗ヒスタミン薬であるのに対し、本成分は抗ヒスタミン作用を有していないため、一般消費者にとって新たな選択肢が増え、セルフメディケーションに貢献することができる、と述べている。なお、本成分は、薬事・食品衛生審議会の一般用医薬品部会においてスイッチ化が了承された成分の一つである(平成 20 年 8 月 28 日付薬食審査発第 0828001 号審査管理課長通知)。

国内における同種・同効薬としては、本成分と同様のケミカルメディエーター遊離抑制薬であるクロモグリク酸ナトリウムは点眼薬及び点鼻薬が一般用医薬品として承認されているが、内服薬は承認されていない。また、本成分と同様にアレルギー性鼻炎を適応とする一般用医薬品として、アゼラスチン塩酸塩やケトチフェンフマル酸塩等が承認されているが、いずれも抗ヒスタミン作用を有しているという点が本成分とは異なる。

外国における使用状況としては、韓国にて気管支喘息及び通年性アレルギー性鼻炎を効能・効果として販売されている。

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「アレギサル錠 5mg」と割線の有無を除いて同一の製剤である。申請時は別紙規格ペミロラストカリウム及び製剤について、医療用から変更する項目の試験結果が提出されていたが、第 16 改正日本薬局方にペミロラストカリウム及びペミロラストカリウム錠が収載されたことから、全て日局が準用された。

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

本項については、医療用医薬品申請時及び一変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。

機構は、医療用申請時には崩壊性が安定性試験の項目とされていたが、本申請において削除されていることについて説明を求めた。申請者は、「アレギサル錠 5mg」は品質再評価の指定を受け局外規第三部にその試験法が収載されたため、崩壊性を削除し溶出性を設定する一変を行った。本申請においても同様に溶出試験を設定したため、安定性の項目に崩壊性は記載していないと説明された。室温で 3 年以上保存した 3 ロットにおいて溶出性に経時的な変化が認められなかったことが示されており、機構は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、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。

へ. 毒性に関する資料

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。

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資料がまとめられている。

アレルギー性鼻炎を対象とした臨床試験は、第Ⅱ相、第Ⅲ相、一般臨床試験及び長期投与試験が実施されている。これらの試験における解析対象症例 415 例について、最終全般改善度の中等度改善以上は 51.1% (212/415 例) であった。承認後 6 年間の市販後調査におけるアレルギー性鼻炎を対象とした解析症例 2,312 例中、無効症例は 5.8% (134/2312 例) であった。

安全性については、臨床試験における副作用発現率は 6.0% (27/451 例) であった。その内訳は腹痛等の消化器系 3.1% (14/451 例)、眠気等の精神・神経系 1.3% (6/451 例) 等であり、重篤な症例は認められなかった。市販後調査における副作用発現症例率は 1.4% (33/2,364 例) で、その内訳は、眠気等の精神障害 0.6% (13/2364 例) 等であった。再審査期間中、企業が自主的に実施した特別調査Ⅱにおいて、円形脱毛症、BUN 上昇、尿糖が、自発報告において再生不良性貧血が各 1 例重篤例として認められた。これらのうち BUN 上昇については、集積例数が 7 例となったことから、「使用上の注意」が改訂されている。再審査期間終了後にペミロラストカリウムに関連した重篤な副作用が 3 例 4 件報告されており、その内容は全身発赤、顔面浮腫、多形滲出性紅斑、肝障害が各 1 件であった。

機構は、医療用申請時の臨床試験（第Ⅲ相、一般臨床及び長期投与）における被験者の選択基準が「鼻症状の程度が中等症又は重症」とされていることについて、一般用医薬品の対象として妥当か説明を求めた。申請者は、アレルギー性鼻炎は鼻症状の程度（くしゃみの回数、鼻汁、鼻閉）が中等症又は重症であっても、全体的な症状として日常生活に大きく支障はないと判断され、一般用医薬品の使用者となる場合もあることから、評価対象として問題ないこと、また、使用成績調査では患者全体の副作用発現症例率 1.4%、無効率 5.8%であったのに対して、軽症の患者ではそれぞれ 1.1%、8.8%であり大きな差はみられなかったことが説明され、機構はこれを了承した。

また、再審査期間終了後に報告された重篤な副作用症例のうち、全身発赤と顔面浮腫と判断された症例及び多形滲出性紅斑と判断された症例は、それぞれアナフィラキシーショック及びステイブンス・ジョンソン症候群に該当する可能性が考えられ、少なくとも薬剤師に対してこれらの副作用が発現する可能性を注意喚起すべきと専門委員より指摘があったことから、薬剤師向け情報提供資料に記載するよう求めたところ、対応された。

◎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、既存の一般用抗アレルギー用薬で設定されている内容に、「花粉によるアレルギー歴のある方に対する初期治療」との文言が追加されていた。

機構は、この効能・効果について、医療用医薬品においても標榜されていないこと、このような効能・効果とすることにより長期にわたり漫然と使用される懸念があることから、その妥当性について申請者の見解を求めた。申請者からは、医療現場での使用実態を踏まえて設定したが、医療用承認時の臨床試験では花粉によるアレルギー歴のある場合の初期治療は評価していないこと、また、スギ花粉症に対する飛散前投与と飛散後投与の有効性を比較した臨床論文では飛散前投与の方がより症状が軽減されていることが示されている（藤森他、耳鼻、50、2004 他4報）が、これらは厳密に評価された試験ではないことから、効能・効果から初期治療に関する記載は削除すると回答された。しかし、医療用の「重要な基本的注意」の項に「本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい」と記載されていること、鼻アレルギー診療ガイドライン2009（以下、ガイドライン。）では、ケミカルメディエーター遊離抑制薬による治療について「飛散開始予測日の1～2週間前を目途に治療を始める」、「臨床的に十分な効果が認められるには1～2週間の連用が必要」とされていることを考慮し、「用法及び用量に関連する注意」に「花粉によるアレルギー症状に対して服用する場合は、花粉飛散開始の1～2週間前を目安に服用を開始することが望ましい」及び「本剤は効果があらわれるまでに1～2週間必要とすることがある」を記載するとされた。機構は、医療用申請時の長期投与試験や使用成績調査において長期服用での安全性が示されていること、すでに一般用医薬品として承認されている第2世代抗ヒスタミン薬の「用法及び用量に関連する注意」に季節性アレルギー性鼻炎の場合は症状発現直後から服用することが効果的である旨の記載があることからこれを了承した。

用法・用量について

申請時、医療用の用法・用量に加え、「花粉によるアレルギー歴のある方に対する初期治療の場合は、好発時期を考えて、その1～2週間前から服用を開始すること」とされていた。この用法・用量については、「効能・効果について」で述べた理由により削除された。

機構は、服用時期が医療用と同様に「朝食後及び夕食後（又は就寝前）」とされていることについて、一般用医薬品としては夕食後か就寝前のどちらかに決めた方が分かりやすく、また誤用が減少すると思われることから、検討するよう求めた。申請者は、鼻炎用薬を就寝前服用とする必要性は少ないと推察されることを理由に「朝食後及び夕食後」に変更すると回答し、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、医療用ペミロラストカリウム製剤の使用上の注意及び再審査資料に基づき、既存の一般用アレルギー用薬を参考に設定された。

機構は、本成分とは作用機序が異なるものの、同種同効薬との併用に関する注意事項を記載する必要がないか検討を求めた。申請者は、本品と適応対象が同じである他の抗アレルギー剤（鼻炎用内服薬、皮膚疾患用薬を含む）については併用する必要はないことから「してはいけないこと」に記載し、抗ヒスタミン薬（かぜ薬、鎮咳去痰薬、乗物酔い薬、催眠鎮静薬）を含有する医薬品については、鼻炎症状の原因がアレルギー以外の可能性があることや、必要以上の薬剤の併

用となる可能性があるため「相談すること」に記載すると回答され、機構はこれを了承した。

機構は、「相談すること」の「4週間服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こと」について、症状の改善がみられないまま漫然と4週に渡って服用することが適切であるのか検討を求めた。申請者は、ガイドラインにおいて「臨床的に十分な効果が認められるには1～2週間の連用が必要」とされていることも考慮し、「2週間を超えて服用する場合は医師又は薬剤師に相談すること」と記載すると回答された。機構は、ガイドライン及び既存の一般用抗アレルギー薬における記載を参考に、一般用医薬品としての安全性を担保する上で妥当な期間と判断し、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] 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：
くしゃみ、鼻みず、鼻づまり

[用法・用量] 成人（15歳以上）1回1錠を1日2回、朝食後及び夕食後に服用する。

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。

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、必要な時に読めるように大切に保管してください。

第1類医薬品

日本薬局方 フェキソフェナジン塩酸塩錠

アレルギー専用鼻炎薬

アレグラ®FX

特徴

- フェキソフェナジン塩酸塩が花粉やハウスダストによる、くしゃみ、鼻みず、鼻づまりなどのつらいアレルギー症状を改善します。
- 脳に影響を及ぼしにくいいため、眠くなりにくいアレルギー性鼻炎のお薬です。
- また、集中力、判断力、作業能率の低下をきたしにくいお薬です。
- 1日2回で効き目が1日続きます。
- 空腹時でも飲めるお薬です。



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 次の人は服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) 15才未満の小児
- ② 本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も使用しないでください。

他のアレルギー用薬(皮ふ疾患用薬、鼻炎用内服薬を含む)、抗ヒスタミン剤を含有する内服薬等(かぜ薬、鎮咳去痰薬、乗物酔い薬、催眠鎮静薬等)、制酸剤(水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤)、エリスロマイシン
- ③ 服用前後は飲酒しないでください。
- ④ 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。(動物試験で乳汁中への移行が認められています。)

👤相談すること

- ① 次の人は服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) アレルギー性鼻炎か、かぜ等他の原因によるものかわからない人
 - (3) 気管支ぜんそく、アトピー性皮ふ炎等の他のアレルギー疾患の診断を受けたことがある人
 - (4) 鼻づまりの症状が強い人
 - (5) 妊婦又は妊娠していると思われる人
 - (6) 高齢者
 - (7) 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 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るので、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相談してください。

関係部位	症 状
皮ふ	のど・まぶた・口唇等のはれ、発疹、かゆみ、じんましん、皮ふが赤くなる
消化器	はきけ、嘔吐、腹痛、消化不良
精神神経系	しびれ感、頭痛、疲労、倦怠感、めまい、不眠、神経過敏、悪夢、睡眠障害
泌尿器	頻尿、排尿困難
* その他	動悸、味覚異常、浮腫、胸痛、呼吸困難、 <u>血圧上昇</u> 、 <u>月経異常</u>

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、皮ふのかゆみ、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。
肝機能障害	発熱、かゆみ、発疹、黄疸(皮ふ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。
無顆粒球症、白血球減少、好中球減少	突然の高熱、さむけ、のどの痛み等があらわれる。

③ 服用後、次の症状があらわれることがあるので、このような症状の持続又は増強がみられた場合には、服用を中止し、医師又は薬剤師に相談してください。

口のかわき、便秘、下痢、眠気

● 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：くしゃみ、鼻みず、鼻づまり

● 用法・用量

成人(15才以上)、1回1錠、
1日2回 朝夕に服用してください。

年 齢	成人(15才以上)	15才未満
1回量	1錠 	服用しないこと
服用回数	1日2回 朝夕 	

<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。
- 花粉など季節性のアレルギー性鼻炎による症状に使用する場合は、花粉飛散期に入って症状が出始めたら、症状の軽い早めの時期からの服用が効果的です。
- 継続して服用することで効果が得られます。
- 1週間服用しても症状の改善がみられない場合には、医師又は薬剤師に相談してください。また、症状の改善がみられても2週間を超えて服用する場合は、医師又は薬剤師に相談してください。
- 錠剤の取り出し方
錠剤の入っているシートの凸部を指先で強く押して裏面の膜を破り、錠剤を取り出して服用してください。(誤ってシートのままのみこんだりすると食道粘膜に突き刺さるなど思わぬ事故につながります。)

錠剤の取り出し方



● 成分(1日量：2錠中)

フェキソフェナジン塩酸塩 120mg

添加物：結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、ポビドン、酸化チタン、マクロゴール400、三酸化鉄、黄色三酸化鉄

● 保管及び取扱い上の注意

- 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。
- 小児の手の届かない所に保管してください。
- 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。)
- 使用期限をすぎた製品は使用しないでください。

本商品についてのお問い合わせは、お買い求めの薬局・薬店、
又は右記の「お客様相談室」までお願い申し上げます。

久光製薬お客様相談室 ☎ 0120-133250
(受付時間) 9:00~12:00、13:00~17:50 (土、日、祝日を除く)

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)

発売元：  久光製薬株式会社

〒841-0017 鳥栖市田代大官町 408

製造販売元：  サノフィ株式会社 SANOFI

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号



**2013年5月改訂（第16版）
2013年1月改訂（第十六改正日本薬局方第一追補に伴う改訂）

日本標準商品分類番号
8 7 4 4 9

貯 法：室温保存（OD錠はアルミピロー開封後は湿気を避けて保存のこと）
使用期限：外箱に表示
注 意：OD錠は自動分包機には適さない。[通常の錠剤に比べ柔らかい。]

アレルギー性疾患治療剤 アレルギー性疾患治療剤
日本薬局方フェキソフェナジン塩酸塩錠 **アレグラOD錠® 60mg**
アレグラ® 錠30mg フェキソフェナジン塩酸塩製剤
アレグラ® 錠60mg
allegra®

	アレグラ錠 30mg	アレグラ錠 60mg	アレグラOD錠 60mg
承認番号	21800AMY10127	21200AMY00202	22200AMX01013
薬価収載	2006年12月	2000年11月	2011年6月
販売開始	2007年1月	2000年11月	2011年7月
再審査結果	2013年4月	2013年4月	-
効能追加	-	2002年4月	-
用法・用量追加	-	2006年10月	-

0513-00326 D0183126



【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
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	アレグラ錠30mg	アレグラ錠60mg	アレグラOD錠60mg
有効成分 (1錠中)	日局フェキソフェナジン 塩酸塩30mg	日局フェキソフェナジン 塩酸塩60mg	日局フェキソフェナジン 塩酸塩60mg
添加物	結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、ポビドン、酸化チタン、マクロゴール400、三酸化鉄、黄色三酸化鉄	結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、タクリレートコポリマー-E、乳糖水和物、結晶セルロース（粒）、ステアリン酸マグネシウム、ポビドン、クロスポビドン、香料、含水二酸化ケイ素、アスパルテム(L-フェニルアラニン化合物)	結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、タクリレートコポリマー-E、乳糖水和物、結晶セルロース（粒）、ステアリン酸マグネシウム、ポビドン、クロスポビドン、香料、含水二酸化ケイ素、アスパルテム(L-フェニルアラニン化合物)
色・剤形	うすいだいだい色のフィルムコート錠	白色の素錠（口腔内崩壊錠）	白色の素錠（口腔内崩壊錠）
外形			
大きさ(mm)	直径6.4	長径12.1、短径5.6	直径11.0
厚さ(mm)	3.4	4.1	4.1
重量(g)	0.10	0.21	0.45
識別コード	03	06	-

【効能又は効果】

アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎）に伴うそう痒

【用法及び用量】

通常、成人にはフェキソフェナジン塩酸塩として1回60mgを1日2回経口投与する。
通常、7歳以上12歳未満の小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として1回30mgを1日2回、12歳以上の小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として1回60mgを1日2回経口投与する。
なお、症状により適宜増減する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

OD錠は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。
〔「9. 適用上の注意」の項参照〕

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1)本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考慮して、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。
- (2)本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。

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
制酸剤（水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤）	本剤の作用を減弱させることがあるので、同時に服用させないなど慎重に投与すること。【【薬物動態】の項参照】	水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムが本剤を一時的に吸着することにより吸収量が減少することによるものと推定される。
エリスロマイシン	本剤の血漿中濃度を上昇させるとの報告がある。【【薬物動態】の項参照】	P糖蛋白の阻害による本剤のクリアランスの低下及び吸収率の増加に起因するものと推定される。

3. 副作用

〈成人〉

国内・外の臨床試験において、総症例6,809例（国内1,060例、海外5,749例）中、1,093例（16.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は頭痛310例（4.6%）、眠気158例（2.3%）、嘔気83例（1.2%）等であった。（効能・効果追加承認時）
使用成績調査及び特別調査において、総症例3,876例中、61例（1.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は眠気19例（0.5%）、腹痛8例（0.2%）、めまい、倦怠感各5例（各0.1%）等であった。（再審査終了時）

**〈小児〉

国内臨床試験において、総症例158例中、13例（8.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は眠気5例（3.2%）、ALT(GPT)上昇3例（1.9%）、γ-GTP上昇2例（1.3%）、喘息増悪2例（1.3%）等であった。（用法・用量追加承認時）
使用成績調査において、総症例3,313例中、23例（0.69%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は眠気6例（0.18%）、腹痛2例（0.06%）、胃腸炎2例（0.06%）等であった。
4週間を超える長期投与症例174例において副作用は認められなかった。製造販売後臨床試験において、総症例304例中、10例（3.3%）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AST(GOT)上昇5例（1.6%）、



ALT (GPT) 上昇2例 (0.7%) 等であった。(再審査終了時)

なお、比較試験において副作用の発現率にはプラセボとの差はなかった。

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、成人の効能・効果追加承認時までの国内外の臨床試験、小児の用法・用量追加承認時までの国内臨床試験及び製造販売後調査等（使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験）の結果を合わせて算出した。

(1) 重大な副作用

**1) ショック、アナフィラキシー (頻度不明^{注1)})…ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下、意識消失、血管浮腫、胸痛、潮紅等の過敏症状があらわ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 (頻度不明^{注1)})…AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、Al-P、LDHの上昇等の肝機能障害、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。

3) 無顆粒球症 (頻度不明^{注1)})、白血球減少 (0.2%)、好中球減少 (0.1%未満)…無顆粒球症、白血球減少、好中球減少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。

注) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

(2) その他の副作用

	頻度不明 ^{注3)}	0.1～5%未満	0.1%未満
精神神経系		頭痛、眠気、疲労、倦怠感、めまい、不眠、神経過敏	悪夢、睡眠障害、しびれ感
消化器		嘔気、嘔吐、口渇、腹痛、下痢、消化不良	便秘
** 過敏症 ^{注1)}	血管浮腫	そう痒	蕁麻疹、潮紅、発疹
肝臓 ^{注2)}		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇	
腎臓・泌尿器	排尿困難		頻尿
** 循環器			動悸、血圧上昇
** その他			呼吸困難、味覚異常、浮腫、胸痛、月経異常

注1) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

注2) このような異常があらわれた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

注3) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

4. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多く、腎臓からも排泄される本剤では血中濃度が上昇する場合がありますので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

5. 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) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[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。]

6. 小児等への投与

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。]

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は、アレルゲン皮内反応を抑制するため、アレルゲン皮内反応検査を実施する3～5日前から本剤の投与を中止すること。

8. 過量投与

過量投与に関する報告は限られており、外国での過量服用症例報告には用量が不明な症例が多いが、最も高用量を服用した2例 (1800～3600mg) では、症状はないかあるいはめまい、眠気及び口渇が報告されている。過量投与例においては、吸収されずに残っている薬物を通常の方法で除去すること及び、その後の処置は対症的、補助的療法を検討すること。なお、本剤は血液透析によって除去できない。

9. 適用上の注意

(1) アレグラ錠30mg、錠60mg

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に指導すること。[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。]

(2) アレグラOD錠60mg

1) 薬剤交付時：以下の点について、指導すること。

- ブリスターシートから取り出して服用すること。[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。]
- ブリスターシートからの取り出しは、裏面のシートを完全に剥がした後、錠剤を取り出すこと。OD錠は錠剤と比べて性質上柔らかく、割れることがあるので、裏面のシートを剥がさずに押し出さないこと。
- 欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。
- 吸湿性を有するため、服用直前にブリスターシートから取り出すこと。

2) 服用時：

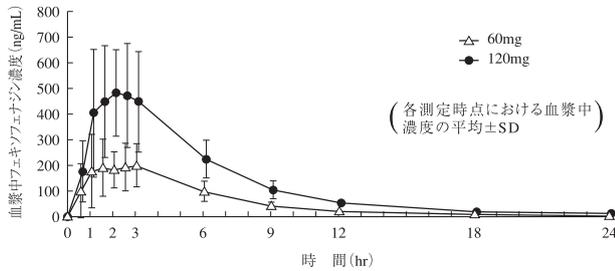
- 本剤は舌の上のせ唾液を浸潤させ、崩壊後唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。
- 本剤は寝たまゝの状態では、水なしで服用しないこと。

【薬物動態】

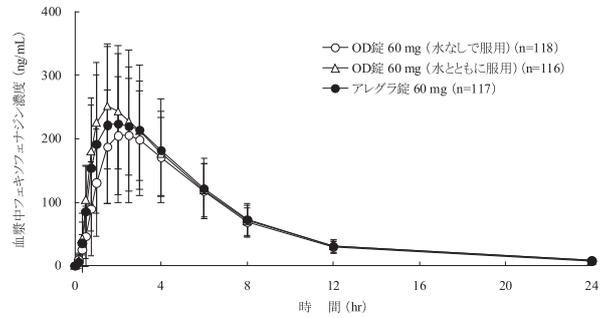
1. 血中濃度

(i) 成人¹⁾ (フェキソフェナジン塩酸塩60mg)

健康成人男子8例にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル60mgを空腹時単回経口投与したとき、血漿中フェキソフェナジン濃度は、すみやかに上昇し、投与後2.2時間で最高血漿中濃度248ng/mLに達した。血漿中濃度消失半減期は9.6時間であった。反復投与時には蓄積傾向はみられなかった。



フェキソフェナジン塩酸塩カプセル単回投与後の
フェキソフェナジンの血漿中濃度



OD錠又はアレグラ錠60mgを投与したときのフェキソフェナジンの
血漿中濃度

血漿中濃度パラメータ

投与量	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	CL/F (L/h)
60mg	1445 ± 517	2.2 ± 0.8	248 ± 112	9.6 ± 5.7	44.4 ± 18.2
120mg	3412 ± 969	1.9 ± 0.7	564 ± 221	13.8 ± 8.9	35.0 ± 9.3

(平均 ± SD)

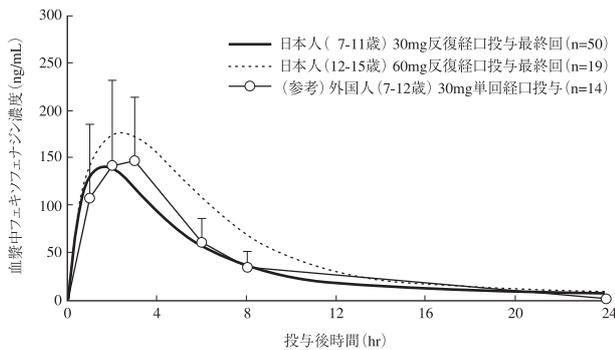
血漿中濃度パラメータ

投与製剤	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₇₂ (ng·hr/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
OD錠60mg (水なしで服用)	243 ± 90.3	1650 ± 504	2.0	19.0 ± 47.6
OD錠60mg (水とともに服用)	280 ± 95.8	1820 ± 567	1.5	16.6 ± 19.0
アレグラ錠60mg	278 ± 124	1790 ± 631	2.0	16.6 ± 21.1

(平均 ± SD, t_{max}は中央値)

(2)小児²⁾ (フェキソフェナジン塩酸塩30mg、60mg)

小児の通年性アレルギー性鼻炎患者にフェキソフェナジン塩酸塩錠30mg (7~11歳:50例)及び60mg (12~15歳:19例)を1日2回28日間反復経口投与したとき、最終回投与時のフェキソフェナジンのAUC_{0-∞}はそれぞれ851ng·hr/mL及び1215ng·hr/mL、C_{max}は150ng/mL及び185ng/mLであった。



小児アレルギー性鼻炎患者にフェキソフェナジン塩酸塩を
投与したときのフェキソフェナジンの血漿中濃度
(日本人:シミュレーション、外国人:実測平均値)

血漿中濃度パラメータ

対象患者	年齢(歳)	投与量	症例数	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr)
日本人小児患者 ^{a)}	7-11	30mg	50	851 ± 325	150 ± 77	15.8 ± 10.8	40.1 ± 14.6
	12-15	60mg	19	1215 ± 269	185 ± 77	12.3 ± 9.2	51.6 ± 10.9
外国人小児患者 ^{b)} (参考)	7-12	30mg	14	1091 ± 400	184 ± 88	8.8 ± 3.0	29.1 ± 10.5

(平均 ± SD)

(注) 各パラメータの算出方法

a: NONMEMによるベイズ推定、b: ノンコンパートメント解析

(3)成人³⁾ (OD錠60mg)

クロスオーバー法により、日本人健康成人男子に、OD錠60mg又はアレグラ錠60mgをそれぞれ空腹時単回経口投与したとき、フェキソフェナジンの血漿中濃度及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。OD錠60mgは、水なしで服用又は水とともに服用した場合のいずれにおいても、アレグラ錠60mgと生物学的に同等であることが確認された。

2. 吸収・代謝・排泄

健康成人男子8例にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル60mgを単回経口投与したときの投与後48時間までの尿中フェキソフェナジンの平均累積回収率は、11.1%であった¹⁾。

外国人健康成人男子に¹⁴C-フェキソフェナジン塩酸塩溶液60mgを単回経口投与したとき、投与後11日までの尿及び糞中の回収率は91.5%で、放射能を示す分画のほとんどはフェキソフェナジンであり、糞中に約80%、尿中に約11.5%排泄された⁴⁾。

3. 蛋白結合率⁵⁾

フェキソフェナジンの*in vivo*における血漿蛋白との結合率は、13~7359ng/mLの濃度範囲で60~82% (69.4 ± 5.9%)であった。

4. 高齢者での体内動態 (外国人データ)⁶⁾

65歳以上の健康高齢者20例にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル80mgを単回投与したときのフェキソフェナジンのAUC_{0-∞}は2906ng·hr/mL、C_{max}は418ng/mL、t_{1/2}は15.2hrであった。これらの値は健康若年者における値のそれぞれ1.6、1.6、1.1倍であった。なお、忍容性は良好であった。

(注) 成人における本剤の承認された用量は1回60mg、1日2回である。

5. 腎機能障害患者における体内動態 (外国人データ)⁷⁾

成人の腎機能障害患者29例にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル80mgを単回投与したとき、クレアチンクリアランス41~80mL/min及び11~40mL/minの患者におけるフェキソフェナジンのC_{max}は健康成人に比し、それぞれ1.5倍及び1.7倍高く、平均消失半減期はそれぞれ1.6倍及び1.8倍長かった。また、透析患者(クレアチンクリアランス:10mL/min以下)におけるフェキソフェナジンのC_{max}は健康成人に比し、1.5倍高く、平均消失半減期は1.4倍長かった。なお、忍容性は良好であった。

(注) 成人における本剤の承認された用量は1回60mg、1日2回である。

6. 肝機能障害患者における体内動態 (外国人データ)⁸⁾

成人の肝機能障害患者17例(アルコール性肝硬変10例、ウイルス肝炎5例、その他2例)にフェキソフェナジン

塩酸塩カプセル80mgを単回投与したとき、肝機能障害患者におけるフェキソフェナジンの薬物動態は、被験者間の分散も大きく、肝障害の程度による体内動態の差はみられなかった。Child-Pugh分類でB又はC 1であった患者のフェキソフェナジンのAUC_{0-∞}は2176ng・hr/mL、C_{max}は281ng/mL、t_{1/2}は16.0hrであった。これらの値は健康若年者における値のそれぞれ1.2、1.1、1.2倍であった。なお、忍容性は良好であった。

(注) 成人における本剤の承認された用量は1回60mg、1日2回である。

7. 食事の影響 (外国人データ)⁹⁾

健康成人男子22例にクロスオーバー法で、空腹時及び食後(高脂肪食)にフェキソフェナジン塩酸塩錠120mgを単回経口投与したとき、空腹時に比べ食後投与時のAUC_{0-∞}及びC_{max}はそれぞれ15%及び14%減少した。日本人においても、クロスオーバー法による検討ではないが、フェキソフェナジン塩酸塩円形錠を食後投与したときのAUC_{0-∞}及びC_{max}から外国人と同様の食事の影響が推察された。

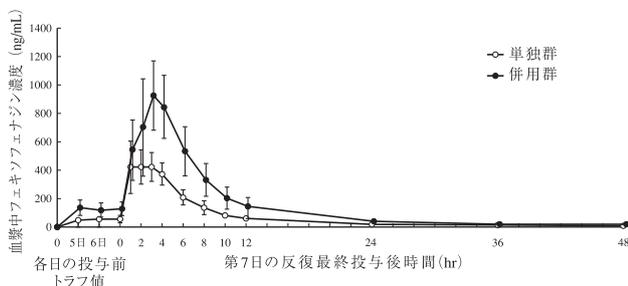
8. 薬物相互作用

健康成人男子を対象にした薬物相互作用の検討について以下に示した。併用により血漿中フェキソフェナジン濃度が約2倍に上昇した場合においてもQTcなどの心電図を含め安全性に問題はみられなかった。C_{max}が承認用量投与時の10倍以上となる条件下での検討¹⁰⁾も行われたが、同様に心電図への影響はなく、有害事象の増加も認められず、薬物相互作用による血漿中フェキソフェナジン濃度の上昇に起因する安全性への影響はないと考えられた。

(1) エリスロマイシン^{11,12)}

健康成人男子18例にフェキソフェナジン塩酸塩円形錠1回120mg 1日2回とエリスロマイシン1回300mg 1日4回7日間併用して反復経口投与したとき、血漿中フェキソフェナジンのC_{max}はフェキソフェナジン塩酸塩単回投与時の約2倍に上昇した。一方、血漿中エリスロマイシン濃度には、併用による影響はなかった。

海外における同様の試験(n=19)でも、同程度の血漿中フェキソフェナジン濃度の上昇が見られた。この血漿中フェキソフェナジン濃度上昇の機序は動物試験から、P糖蛋白の阻害によるフェキソフェナジンのクリアランスの低下及び吸収率の増加に起因するものと推定された。



健康成人男子にフェキソフェナジン塩酸塩円形錠120mg 1日2回とエリスロマイシン300mg 1日4回7日間併用して反復経口投与したときのフェキソフェナジンの血漿中濃度

(2) ケトコナゾール¹³⁾

健康成人男子23例にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル1回120mg 1日2回とケトコナゾール錠400mg 1日1回7日間併用して反復経口投与したとき、血漿中フェキソフェナジン濃度はフェキソフェナジン

塩酸塩単回投与時の約2倍に上昇したが、血漿中ケトコナゾール濃度には、併用による影響はなかった(外国人データ)。血漿中フェキソフェナジン濃度上昇の機序はエリスロマイシンと同様と推定された。

(3) オメプラゾール¹⁴⁾

健康成人男子23例にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル120mgの投与11時間前と1時間前にオメプラゾールカプセルをそれぞれ40mg及び20mgを単回投与したとき、フェキソフェナジン塩酸塩の薬物動態に影響はなかった(外国人データ)。

(4) 水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤¹⁴⁾

健康成人男子22例にフェキソフェナジン塩酸塩カプセル120mgの投与15分前に水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤を単回投与したとき、フェキソフェナジンのAUC₀₋₃₀及びC_{max}はフェキソフェナジン塩酸塩単回投与時の約40%減少した(外国人データ)。これは水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムがフェキソフェナジンを一時的に吸着することにより吸収量が減少することによるものと推定された。

(注) 成人における本剤の承認された用量は1回60mg、1日2回である。なお、【薬物動態】の項に示したカプセル又は円形錠とアレグラ錠60mgは生物学的に同等であった。

【臨床成績】

1. 国内臨床成績

(1) 成人

1) 成人の慢性蕁麻疹患者を対象とした用量検索試験(解析対象214例)及び成人の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした用量比較試験(解析対象307例)が実施された。蕁麻疹の試験では、かゆみ及び発疹の合計症状スコアの変化量を、鼻炎の試験では、くしゃみ発作、鼻汁、眼症状の合計症状スコアの変化量を主要評価項目として評価した^{15,16)}。

国内主要試験成績(1) (症状スコア変化量 平均±SE)

対象患者	投与群	症例数	投与前	変化量	検定(共分散分析)
慢性蕁麻疹	10mg	74	5.68±0.25	-2.12±0.34	p=0.0042
	60mg	68	6.40±0.21	-3.53±0.33	
季節性アレルギー性鼻炎	プラセボ	105	6.74±0.14	0.07±0.18	p=0.0244
	60mg	100	6.64±0.14	-0.36±0.18	

注: 上記試験において慢性蕁麻疹は1回10mg、60mg、120mgの1日2回投与、季節性アレルギー性鼻炎はプラセボ、1回60mg、120mgの1日2回投与の3群比較で実施されたが、解析結果には慢性蕁麻疹は10mgと60mgの比較のみを、季節性アレルギー性鼻炎はプラセボと60mgの比較のみをそれぞれ示した。

2) 成人のアトピー性皮膚炎を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験は、かゆみスコアの変化量を主要評価項目として実施した¹⁷⁾。

国内主要試験成績(2) (かゆみスコア変化量 平均±SE)

対象患者	投与群	症例数	投与前	変化量	検定(共分散分析)
アトピー性皮膚炎	プラセボ	199	4.79±0.05	-0.50±0.06	p=0.0005
	60mg	201	4.68±0.05	-0.75±0.07	

また、成人の湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症を対象に行われた一般臨床試験において、投与前後のかゆみスコア変化量として、それぞれ-1.89(95%信頼区間: [-2.26, -1.52])及び-2.85(95%信頼区間: [-3.50, -2.20])の改善がみられた^{18,19)}。



(2)小児^{20, 21)}

小児の通年性アレルギー性鼻炎患者及びアトピー性皮膚炎患者を対象に、本剤（7～11歳は1回30mg 1日2回、12～15歳は1回60mg 1日2回）あるいは対照薬としてケトチフェンフマル酸塩ドライシロップ（1回1g 1日2回）を投与した二重盲検比較試験が実施された。通年性アレルギー性鼻炎の試験では、くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉の合計スコアの変化量を、アトピー性皮膚炎の試験ではかゆみスコアの変化量を主要評価項目として評価した。その結果から、対照薬に対する本剤の非劣性が検証された。

小児 国内主要試験成績（スコア変化量平均±SE）

対象患者	投与群	症例数	投与前	変化量	解析結果(共分散分析)*
通年性アレルギー性鼻炎	フェキソフェナジン塩酸塩	64	6.09±0.20	-2.06±0.19	差の点推定値：-0.227 95%片側信頼限界上限：0.172 (非劣性限界値=0.9)
	ケトチフェンフマル酸塩	63	6.10±0.19	-1.83±0.20	
アトピー性皮膚炎	フェキソフェナジン塩酸塩	77	2.32±0.05	-0.50±0.06	差の点推定値：0.050 95%片側信頼限界上限：0.185 (非劣性限界値=0.37)
	ケトチフェンフマル酸塩	85	2.38±0.05	-0.58±0.06	

*：投与前スコア及び年齢層を共変量とした共分散分析を行い、調整済みの2群の差の点推定値及びその95%片側信頼限界上限を示した。

2. 海外臨床成績^{22, 23)}

海外で成人を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤はプラセボに比し症状スコアの有意な減少が示された。

海外主要試験成績（症状スコア変化量 平均±SE）

対象患者	投与群	症例数	投与前	変化量	検定(共分散分析)
慢性蕁麻疹	プラセボ	90	1.92±0.09	-0.47±0.07	p=0.0001
	60mg	86	1.98±0.10	-1.07±0.07	
季節性アレルギー性鼻炎	プラセボ	141	8.88±0.14	-1.56±0.20	p=0.0001
	60mg	141	8.81±0.14	-2.64±0.20	

注：上記海外主要試験（12～15歳を含む）はプラセボを対照として3～4用量を用いて1日2回投与の比較を行っているが、解析結果にはプラセボと60mgの比較のみを示した。

3. 精神運動能に対する影響^{24～26)}

健康成人にフェキソフェナジン塩酸塩120mg、第一世代の抗ヒスタミン薬及びプラセボを二重盲検、3剤3期クロスオーバーでそれぞれ単回投与し、ワープロ入力試験に及ぼす影響を検討したとき、その影響は第一世代の抗ヒスタミン薬に比べ有意に小さく、プラセボと同様であった。

健康成人にフェキソフェナジン塩酸塩120mg、第二世代の抗ヒスタミン薬及びプラセボを二重盲検、クロスオーバーでそれぞれ単回投与し、ポジトロン放出断層撮影法（PET）を用いて脳への移行性を検討した結果、フェキソフェナジンによる大脳皮質のヒスタミンH₁受容体の占拠はほとんどみられなかった。また、視覚刺激反応時間検査においてプラセボと差がなかった。

ブタクサアレルギー患者に、フェキソフェナジン塩酸塩60mg、第一世代の抗ヒスタミン薬、アルコール及びプラセボを二重盲検、4剤4期クロスオーバーでそれぞれ単回投与し、シミュレーター上での自動車運転能力に及ぼす影響を検討したとき、運転能力に及ぼす影響は第一世代の抗ヒスタミン薬に比べ有意に小さく、プラセボと同様であった（外国人データ）。

4. 心血管系へ及ぼす影響^{10, 27, 28)}

成人の季節性アレルギー性鼻炎患者にフェキソフェナジン塩酸塩を1回240mgまで1日2回2週間投与した

とき、プラセボと比較して、QTc間隔の有意な変化は見られなかった（外国人データ）。また、健康成人にフェキソフェナジン塩酸塩を1回60mg 1日2回6ヵ月、1回400mg 1日2回6.5日間及び240mg 1日1回1年間投与しても、プラセボに比して、QTc間隔の有意な変動はみられなかった（外国人データ）。さらに、フェキソフェナジン塩酸塩にはクローン化したヒト心筋遅延整流K⁺チャネルに対する影響は認められていない。

【薬効薬理】

フェキソフェナジン塩酸塩は、主な作用として選択的ヒスタミンH₁受容体拮抗作用を有し、さらに炎症性サイトカイン産生抑制作用、好酸球遊走抑制作用及びケミカルメディエーター遊離抑制作用を有する薬剤である。

1. ヒスタミンH₁受容体拮抗作用²⁹⁾

フェキソフェナジン塩酸塩は、ヒスタミンH₁受容体においてヒスタミンと拮抗し、モルモット摘出回腸標本及び気管標本におけるヒスタミン誘発収縮を抑制した（10⁻⁷～3×10⁻⁶M）。また、全身投与でモルモット・ヒスタミン誘発気道収縮及び皮膚反応を抑制した。なお、フェキソフェナジン塩酸塩にはアドレナリン、アセチルコリン、セロトニン及びタキキニンの各受容体並びにL型カルシウムチャネルに対する親和性は認められていない。

2. I型アレルギー病態モデル動物に対する作用²⁹⁾

フェキソフェナジン塩酸塩は、モルモット抗原誘発アレルギー性鼻炎、ラット受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応、ラット抗原誘発全身性アナフィラキシー反応及びモルモット抗原誘発即時型喘息反応を抑制した。

3. 好酸球、炎症性サイトカイン及び細胞接着分子に対する作用³⁰⁾

フェキソフェナジン塩酸塩は、季節性アレルギー性鼻炎患者由来鼻粘膜上皮細胞培養上清により誘発されるヒト好酸球の遊走を10⁻⁶M以上で抑制した。また、季節性アレルギー性鼻炎患者由来鼻粘膜上皮細胞を活性化ヒト好酸球とともに培養したときに培養上清中に遊離される炎症性サイトカインであるIL-8及びGM-CSFをそれぞれ10⁻⁶M以上及び10⁻⁹M以上で抑制し、細胞接着分子であるsICAM-1を10⁻⁹M以上で減少させた。

4. ケミカルメディエーター遊離抑制作用²⁹⁾

フェキソフェナジン塩酸塩は、健康成人の末梢血好塩基球及びアトピー性皮膚炎患者の末梢血白血球からの抗ヒトIgE抗体刺激によるヒスタミン遊離を抑制した（10⁻⁶～10⁻⁵M）。また、モルモット抗原誘発即時型喘息モデルにおいて気管支肺胞洗浄液（BALF）中のロイコトリエン量を減少させた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フェキソフェナジン塩酸塩

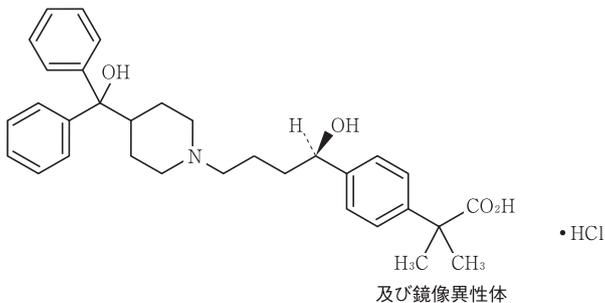
(Fexofenadine Hydrochloride)

化学名：2-(4-[(1R)-1-Hydroxy-4-[4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidin-1-yl]butyl]phenyl)-2-methylpropanoic acid monohydrochloride

分子式：C₃₂H₃₉NO₄・HCl

分子量：538.12

構造式：



性状：本品は白色の結晶性の粉末である。
 本品はメタノールに極めて溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水に溶けにくい。
 本品のメタノール溶液(3→100)は旋光性を示さない。
 本品は結晶多形が認められる。

分配係数：2.0 (pH7、水-オクタノール系)

【包装】

- アレグラ錠30mg : 100錠 [10錠(PTP)×10]、
 500錠 [10錠(PTP)×50]
 アレグラ錠60mg : 100錠 [10錠(PTP)×10]、
 140錠 [14錠(PTP)×10]、
 500錠 [10錠(PTP)×50]、
 500錠(バラ)、
 700錠 [14錠(PTP)×50]、
 1000錠 [10錠(PTP)×100]
 アレグラOD錠60mg : 100錠 [10錠(プリスター)×10]、
 500錠 [10錠(プリスター)×50]

【主要文献】

- 1) 社内資料：健康成人における薬物動態 [ALE-04]
- 2) 社内資料：小児における薬物動態 [ALE-23]
- 3) 社内資料：OD錠の健康成人における薬物動態 [ALE-24]
- 4) 社内資料：健康成人における代謝 [ALE-17]
- 5) 社内資料：健康成人における蛋白結合 [ALE-14]
- 6) 社内資料：高齢者における薬物動態 [ALE-05]
- 7) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態 [ALE-06]
- 8) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態 [ALE-07]
- 9) 社内資料：食事の影響 [ALE-09]
- 10) 社内資料：健康成人における高用量の心電図の試験 [ALE-03]
- 11) 浦江明憲 他：臨床薬理, 31(5), 639, 2000 [ALE0011]
- 12) 社内資料：エリスロマイシンとの相互作用 [ALE-10]
- 13) 社内資料：ケトコナゾールとの相互作用 [ALE-12]
- 14) 社内資料：オメプラゾール及び水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウムとの相互作用 [ALE-13]
- 15) Kawashima, M., et al. : Int. Arch. Allergy Immunol., 124, 343, 2001 [ALE0184]

- 16) 社内資料：季節性アレルギー鼻炎患者における用量比較試験 [ALE-02]
- 17) Kawashima, M., et al. : Br. J. Dermatol., 148(6), 1212, 2003 [ALE0408]
- 18) 川島真 他：臨床医薬, 18(2), 297, 2002 [ALE0266]
- 19) 川島真 他：臨床医薬, 18(2), 319, 2002 [ALE0267]
- 20) 馬場廣太郎：耳鼻咽喉科臨床, 100(2)補冊(119), 1, 2007 [ALE0887]
- 21) 中川秀己 他：西日本皮膚科, 68(5), 553, 2006 [ALE0727]
- 22) Finn, A.F., et al. : J. Allergy Clin. Immunol., 104(5), 1071, 1999 [ALE0006]
- 23) Bernstein, D.I., et al. : Ann. Allergy Asthma Immunol., 79(5), 443, 1997 [ALE0002]
- 24) 浦江明憲 他：臨床薬理, 31(5), 649, 2000 [ALE0005]
- 25) Tashiro, M., et al. : J. Clin. Pharmacol., 44(8), 890, 2004 [ALE0693]
- 26) Weiler, J.M., et al. : Ann. Intern. Med., 132, 354, 2000 [ALE0004]
- 27) Pratt, C.M., et al. : Am. J. Cardiol., 83, 1451, 1999 [ALE0007]
- 28) Pratt, C., et al. : Clin. Exp. Allergy, 29(Suppl.3), 212, 1999 [ALE0008]
- 29) 社内資料：薬効薬理の検討 [ALE-08]
- 30) Abdelaziz, M.M., et al. : J. Allergy Clin. Immunol., 101, 410, 1998 [ALE0010]

【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。
 サノフィ株式会社
 コールセンター くすり相談室
 〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
 フリーダイヤル 0120-109-905 FAX (03)6301-3010

製造販売：

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

審議結果報告書

平成 24 年 6 月 11 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アレグラ FX、アレグラ α 、アレグラフレッシュ、アレグラフ
アイン

[一 般 名] フェキソフェナジン塩酸塩

[申 請 者] サノフィ・アベンティス株式会社

[申請年月日] 平成 22 年 7 月 30 日

[審 議 結 果]

平成 24 年 6 月 7 日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 24 年 5 月 22 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]	アレグラ FX アレグラ α アレグラフレッシュ アレグラファイン
[一 般 名]	フェキソフェナジン塩酸塩
[申 請 者 名]	サノフィ・アベンティス株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 22 年 7 月 30 日
[剤 型 ・ 含 量]	1錠中にフェキソフェナジン塩酸塩 60mg を含有する錠剤
[申 請 区 分]	一般用医薬品 区分 (4)
[特 記 事 項]	なし
[審 査 担 当 部]	一般薬等審査部

審査結果

平成 24 年 5 月 22 日作成

[販 売 名] アレグラ FX
 アレグラ α
 アレグラフレッシュ
 アレグラファイン
[一 般 名] フェキソフェナジン塩酸塩
[申 請 者 名] サノフィ・アベンティス株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 22 年 7 月 30 日
[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：
 くしゃみ、鼻みず、鼻づまり
[用法・用量] 成人（15 歳以上）1 回 1 錠を 1 日 2 回朝食後及び夕食後に服用する。

[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 24 年 5 月 22 日

1. 申請品目

〔販売名〕	アレグラ持続性 FX 鼻炎用、アレグラ持続性 α 鼻炎用、アレグラ持続性フレッシュ鼻炎用、アレグラ持続性ファイン鼻炎用（申請時）
〔一般名〕	フェキソフェナジン塩酸塩
〔申請者名〕	サノフィ・アベンティス株式会社
〔申請年月日〕	平成 22 年 7 月 30 日
〔剤形・含量〕	1錠中にフェキソフェナジン塩酸塩 60mg を含有する錠剤
〔申請時効能・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：くしゃみ、鼻みず、鼻づまり
〔申請時用法・用量〕	成人（15才以上）、1回1錠、1日2回朝夕に服用して下さい。

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は以下のとおりである。なお、本剤については専門協議を実施し、当該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、フェキソフェナジン塩酸塩（以下、本薬）を有効成分とする医療用医薬品「アレグラ錠 60mg」と同一の錠剤を新一般用有効成分含有医薬品として申請したものである。

本薬は、抗ヒスタミン作用を主作用とする抗アレルギー薬である。QTc 延長による重篤な副作用が問題となったテルフェナジンを改良し、その主活性代謝物であるフェキソフェナジンの塩酸塩として、米国の Marion Merrell Dow, Inc.（現 Sanofi-aventis）が開発したものである。欧州各国では、「季節性鼻炎、慢性蕁麻疹」の効能で 1996～1997 年に医療用医薬品（販売名：Telfast）として承認されている。米国では、1996 年に「季節性鼻炎、慢性蕁麻疹」の効能で医療用医薬品（販売名：Allegra）として承認された後、2011 年 1 月にはスイッチ OTC として「花粉症及び呼吸器系アレルギーに伴う以下の症状の一時的な緩和：鼻みず、眼のかゆみ、なみだ目、くしゃみ、鼻やのどのかゆみ（販売名：Allegra Allergy）、蕁麻疹の軽減及び蕁麻疹によるかゆみの緩和；本剤は蕁麻疹やアレルギー性の皮膚反応は予防しない（販売名：Allegra Hives）」の効能・効果で承認されている。また、カナダ、オーストラリア及びニュージーランドでは季節性鼻炎、通年性鼻炎及び慢性蕁麻疹に伴う諸症状の緩和の効能・効果で 1997 年にダイレクト OTC として承認されている。

本邦では、2000 年にアレルギー性鼻炎及び蕁麻疹の効能・効果に対し、通常、成人には本薬として 1 回 60mg を 1 日 2 回の用法・用量で承認された後、2002 年に皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎）に伴うそう痒の効能が追加されている。2000 年から 2003 年にかけて使用成績調査が実施され、816 施設より 4172 例が収集された他、皮膚疾患に伴うそう痒に関する特定使用成績調査を含めた 2 つの特定使用成績調査及び 2 つの製造販売後臨床試験の成績をもって 2008 年に

再審査申請が行われ、2011年9月に再審査結果が公表されている。また、国内発売開始から2011年12月末までのアレグラ錠60mgの販売実績は約42億錠である。

なお、海外では、「1回60mgを1日2回」の用法・用量だけでなく、1日1回の用法についても開発が進められ、1回120mgや180mgの用量が医療用医薬品として、あるいはOTCとして各国で承認されている。

本剤を一般用医薬品とすることの意義について申請者は、アレルギー性鼻炎に対するセルフメディケーションの選択肢を広げることに加えて、他の抗アレルギー薬の内服剤に比べて眠気を催すことがないことを挙げている。

なお、本剤の販売名については、適正使用の観点から、アレグラFX、アレグラα、アレグラフレッシュ及びアレグラファインに変更された。

ロ. 物理的・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、医療用医薬品の「アレグラ錠60mg」と同一の製剤である。医療用医薬品申請時の規格及び試験方法に関する資料が提出されており、新たな試験は行われていない。なお、第16改正日本薬局方原案作成要領に準じて、各試験項目の記載を整備しているが、規格及び試験方法は「アレグラ錠60mg」と同一である。

機構は原薬及び製剤の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

本項については、医療用医薬品申請時の長期保存試験及び加速試験に関する資料が提出されており、新たな試験は行われていない。

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申請資料概要が参考資料として提出されており、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

本項については、医療用医薬品申請時の資料のうち、日本人健康成人男性に本薬20、60、120及び240mgを空腹時単回経口投与した際の血漿中薬物濃度推移を検討した試験成績が提出された他、医療用医薬品申請時の申請資料概要が参考資料として提出されており、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、医療用医薬品申請時の申請資料概要が参考資料として提出されており、新たな試験は行われていない。

ト. 臨床試験に関する資料

<提出された資料の概略>

医療用医薬品申請時に提出された評価資料の26試験の成績のうち、アレルギー性鼻炎患者を対象とした主な臨床試験5試験、アレルギー性鼻炎患者及び健康成人を対象として眠気等の中枢神経系抑制作用を検討した2試験の成績が本申請の評価資料として提出された。また、国内で蕁麻疹患者を対

象に実施された臨床試験成績が参考資料として提出された他、医療用医薬品申請時に参考資料として提出された 13 資料のうち、健康成人を対象として眠気等の中枢神経系抑制作用を検討した研究報告 1 報及び英国で承認後に実施された処方-イベントモニタリング (Prescription-Event Monitoring: PEM) の報告 1 報の他、成人の適応に対する医療用医薬品申請時の申請資料概要及び再審査申請の資料概要が参考資料として提出された。

提出された臨床試験成績及び研究報告一覧

資料区分	地域	試験名	相	対象	試験デザイン	投与例数(例)	用法・用量	主な評価項目
評価	国内	J202	II	通年性アレルギー性鼻炎	多施設共同 DBRCT	314	本薬 10、60 又は 120mg を 1 日 2 回、2 週間	鼻症状スコアの改善度
		J3106	II	季節性アレルギー性鼻炎	多施設共同 DBRCT	310	本薬 60、120mg 又はプラセボを 1 日 2 回、2 週間	鼻症状 (鼻閉除く) 及び眼症状スコアの改善度
	海外	PJPR0023	II / III	季節性アレルギー性鼻炎	多施設共同 DBRCT	575	本薬 60、120、240mg 又はプラセボを 1 日 2 回	鼻症状 (鼻閉除く) 及び眼症状スコアの改善度
		PJPR0024	II / III	季節性アレルギー性鼻炎	多施設共同 DBRCT	589	本薬 40、60、120mg 又はプラセボを 1 日 2 回、2 週間	鼻症状 (鼻閉除く) 及び眼症状スコアの改善度
		PJPR0057	II / III	通年性アレルギー性鼻炎	多施設共同 DBRCT	676	本薬 60mg を 1 日 2 回、120mg を 1 日 1 回又はプラセボ、4 週間	鼻症状 (鼻閉除く) 及び眼症状スコアの改善度
		4051	IV	季節性アレルギー性鼻炎	二重盲検クロスオーバー	40	本薬 60mg、ジフェンヒドラミン 50mg、アルコール飲料又はプラセボを単回投与	シミュレーター上での自動車運転能力
国内	J1107	I	健康成人	二重盲検クロスオーバー	18	本薬 120mg、クロルフェニラミンマレイン酸塩 6mg 又はプラセボを単回投与	ワープロ入力試験 (正入力字数、全入力字数、誤入力字数、修正入力字数)	
参考	国内	J201	II	慢性蕁麻疹	多施設共同 DBRCT	227	本薬 10、60 又は 120mg を 1 日 2 回、1 週間	かゆみ及び発疹スコアの改善度
	海外	文献	—	健康成人	二重盲検クロスオーバー	6	本薬 120、180、240mg、プロメタジン 10mg 又はプラセボを単回投与	数字符号の置き換え、追跡及び監視作業、眠気
		文献	—	季節性アレルギー性鼻炎及び慢性蕁麻疹	PEM	43363	本薬、ロラタジン、セチリジン又は acrivastine の処方箋	眠気及び鎮静の発現頻度

注) DBRCT=無作為化二重盲検比較試験 (double blind randomized controlled trial)

本邦における成人を対象としたアレルギー性鼻炎の効能に対する医療用医薬品としての開発では、海外臨床試験成績とのブリッジングを目的として 2 つの用量比較試験が実施されている。当初、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に本薬 10mg、60mg、120mg を比較した J202 が実施されたが、この試験では用量反応性を確認できなかった。そこで、試験デザインを改良して季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたプラセボ対照の J3106 が実施された。J3106 の結果、季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした海外臨床試験 (PJPR0023 及び PJPR0024) と同様の用量反応関係がみられたことをもって、本邦においても海外臨床試験成績と同様の有効性及び安全性プロファイルが得られると判断され、1 回 60mg、1 日 2 回の用法・用量で承認されている (医療用医薬品:「アレグラ錠 60mg」の審査報告書 <http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g000913/41repo01.pdf> 及び同申請資料概要 <http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g000913/index.html> より)。

J3106 では、有効性評価症例 307 例について、くしゃみ発作、鼻汁及び眼症状の 3 症状の改善が以下のスコアにより評価され、観察期間 3 日間の平均値と投与期間 14 日間の平均値の差 (変化量) は、プラセボ群+0.07、60mg 群-0.36、120mg 群-0.31 であった。

鼻症状のスコア

種類 \ 程度	++++ 4点	+++ 3点	++ 2点	+ 1点	-0点
くしゃみ発作 (1日の回数)	21回以上	11~20回	6~10回	1~5回	0
鼻汁 (1日にかんだ回数)	21回以上	11~20回	6~10回	1~5回	0

眼症状のスコア

種類 \ 程度	++++ 4点	+++ 3点	++ 2点	+ 1点	-0点
眼のかゆみ	+++を超える	度々眼を擦る	時に眼を擦る	擦る程でない	なし
流涙	+++を超える	度々眼を拭く	時に眼を拭く	拭く程でない	なし
眼の痒み又は流涙					
重症度スコア*	++++ 4点	+++ 3点	++ 2点	+ 1点	-0点

※ 眼の痒みか流涙の強い方をとる。

各用量群別 3 症状合計スコア変化量 (J3106)

群/例数	プラセボ/105 例	60mg/100 例	120mg/102 例
観察期間 (平均±SE)	6.74±0.14	6.64±0.14	6.68±0.15
投与期間 (平均±SE)	6.81±0.15	6.28±0.16	6.37±0.18
変化量 (平均±SE)	0.07±0.18	-0.36±0.18	-0.31±0.17

また、PJPR0023 及び PJPR0024 では、有効性評価症例 570 例及び 545 例について、くしゃみ、鼻汁、鼻・口蓋・喉のかゆみ、眼のかゆみ・流涙・眼の充血の 4 症状が以下のスコアにより評価され、合計スコアの変化量が、観察期間 3 日間の平均値と投与期間 14 日間の平均値から算出されている。

4 症状 (くしゃみ、鼻汁、鼻・口蓋・喉のかゆみ、眼のかゆみ・流涙・眼の充血) のスコア

4 点	Very severe :	直ちに病院に行かなければならないほど重症
3 点	Severe :	日常生活や睡眠に影響するほどわずらわしい
2 点	Moderate :	日常生活や睡眠に影響しないが、わずらわしいことが多い
1 点	Mild :	症状はあるが、わずらわしくない
0 点	Absent :	症状なし

各用量群別 4 症状合計スコア変化量 (PJPR0023)

群/例数	プラセボ/141 例	60mg/141 例	120mg/144 例	240mg/144 例
観察期間 (平均±SE)	8.88±0.14	8.81±0.14	8.96±0.15	8.82±0.15
投与期間 (平均±SE)	7.35±0.19	6.25±0.21	6.54±0.22	6.31±0.22
変化量 (平均±SE)	-1.56±0.20	-2.64±0.20	-2.41±0.20	-2.58±0.20

各用量群別 4 症状合計スコア変化量 (PJPR0024)

群/例数	プラセボ/137 例	40mg/135 例	60mg/138 例	120mg/135 例
観察期間 (平均±SE)	8.66±0.13	8.69±0.16	8.72±0.14	8.61±0.15
投与期間 (平均±SE)	7.54±0.19	6.93±0.21	6.93±0.19	6.59±0.21
変化量 (平均±SE)	-1.21±0.18	-1.86±0.18	-1.86±0.18	-2.11±0.18

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした PJPR0057 においても、本薬 1 回 60mg、1 日 2 回投与のプラセボに対する有意な症状スコアの低下が確認されている。

安全性に関しては、J3106 においてプラセボ群に比較して実薬群で明確な副作用発現の増加はみられなかった。また、承認後の使用成績調査での副作用発現率は 1.51% であり、蕁麻疹を対象とした臨床試験も含めた承認時までの臨床試験における副作用発現症例率 22.45% に比べて低いことから、本剤を一般用医薬品として販売するにあたって安全対策上特記すべきことはないとしている。

本剤の特徴である眠気等の中枢神経系抑制作用の低減については、自動車運転シミュレーターにおいてジフェンヒドラミン 50mg で運転能力の低下が見られたのに対し、本薬 60mg ではプラセボと比較して有意な運転能力の低下は観察されなかったこと、ワープロ入力作業において d-クロルフェニラミンマレイン酸塩 6mg では入力能力の低下が見られたのに対し、本薬 120mg の入力能力にプラセボとの差は観察されなかったことが示された他、参考資料である英国国防省関連施設で実施された本剤の精神運動能に及ぼす影響を検討した報告及び英国の PEM の結果から、本剤は常用量では中枢神経系抑制作用がみられず、精神運動作業能に影響のないことが確認されたとしている。

<審査の概略>

本剤の成人における有効性及び安全性は、季節性アレルギー性鼻炎及び通年性アレルギー性鼻炎の両者を含めて医療用医薬品としての再審査が終了しており、薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないと判断されている（医療用医薬品：「アレグラ錠 60mg」の再審査報告書 http://www.info.pmda.go.jp/saishinsa/P201100167/78006900_21200AMY00202_A100_2.pdf）。

これを踏まえ、本審査では、本剤を一般用医薬品として使用する際に留意すべき事項として以下の検討を行った。

○有効性について

J3106 における被験者選択基準には、「鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁）と眼症状の全てを有し、症状スコアの合計が 5 点以上と見なされる患者」が設定されており、FAS 全体の組入れ時の各症状スコア（平均±SD）は、くしゃみ発作 2.1±0.7、鼻汁 2.4±0.8、鼻閉 1.6±0.7 であった。これは、鼻アレルギー診療ガイドライン 2009 に示された重症度分類にあてはめると、その大半が中等症から重症の患者と考えられた。海外の臨床試験の被験者も同様にその大半が中等症から重症と考えられた。また、医療用医薬品としての開発時の臨床試験成績では、重症例で用量反応性が認められるものの中重症例では用量反応性が認められないなど、投与前重症度が治療効果に影響を与えていた（医療用医薬品の審査報告より）。本剤を一般用医薬品として用いる場合、軽症例を中心に使用されると考えられるため、機構は、軽症の患者における有効性について説明するよう申請者に求めた。申請者は、使用成績調査における投与前重症度別の有効率を示し、軽症の患者においても十分な有効性が認められていると説明した。

アレルギー性鼻炎症状の重症度分類（鼻アレルギー診療ガイドライン 2009 より）

程度及び重症度		くしゃみ発作又は鼻漏*					
		++++	+++	++	+	-	
鼻閉	++++	最重症	最重症	最重症	最重症	最重症	鼻閉型
	+++	最重症	重症	重症	重症	重症	
	++	最重症	重症	中等症	中等症	中等症	
	+	最重症	重症	中等症	軽症	軽症	
	-	最重症	重症	中等症	軽症	無症状	
くしゃみ・鼻漏型							

※ くしゃみか鼻漏の強いほうをとる

充全型

各症状の程度は以下とする

種類	程度	++++	+++	++	+	-
くしゃみ発作 (1日の回数)		21回以上	11~20回	6~10回	1~5回	+未満
鼻汁 (1日に かんだ回数)		21回以上	11~20回	6~10回	1~5回	+未満
鼻閉		1日中完全に つまっている	鼻閉が非常に強く、口呼吸が 1日のうち、かなりの時間あり	鼻閉が強く、口呼吸が1 日のうち、ときどきあり	口呼吸は全くな いが鼻閉あり	+未満
日常生活の 支障度*		全くできない	手につかないほど苦しい	(+++) と (+) の中間	あまり差し支え ない	+未満

※ 日常生活の支障度：仕事、勉強、家事、睡眠、外出などへの支障

投与前重症度別の有効率（使用成績調査）

重症度	解析 対象 例数	全般改善度					有効（著明改善+改善）		検定結果
		著明 改善	改善	やや 改善	不変	悪化	例数	有効率 (%)	
最重症	196	70	76	35	13	2	146	74.5 (%)	p=0.0030 Cochran-Armitage 検定
重症	601	197	284	75	41	4	481	80.0 (%)	
中等症	706	176	346	114	66	4	522	73.9 (%)	
軽症	198	33	97	45	18	5	130	65.7 (%)	
無症状	18	0	13	2	2	1	13	72.2 (%)	
複数記載	1	0	1	0	0	0	1	100.0 (%)	
不明・調査不能	1	0	0	1	0	0	0	0.0 (%)	

比較対象のない使用成績調査の事後解析結果から客観的な有効性を評価することは困難であるが、使用成績調査における重症度及び改善度の評価は、ガイドラインの重症度判断基準と同様の指標を参考に評価されていること、また、投与前重症度が治療効果に影響を与えるという医療用医薬品開発時と同様の事象が観察されていることを踏まえ、軽症例における本剤の有効性は重症例におけるそれと比べて減弱する可能性はあるが、有効性自体が否定されるものではないと機構は判断した。

また、本剤の有効性が確認された臨床試験では、いずれも鼻閉症状スコアを主要評価項目の評価から除外している。各試験における鼻閉症状のスコア変化量（観察期間 3 日間の平均値と投与期間 14 日間の平均値の差）は以下の通りである。

鼻閉症状スコア^{※1,2}の変化量

試験	投与群	変化量 (平均±SE)
J3106	プラセボ	0.19±0.08
	60mg	0.16±0.07
	120mg	0.21±0.06
PJPR0023	プラセボ	-0.14±0.05
	60mg	-0.40±0.05
	120mg	-0.31±0.05
	240mg	-0.35±0.05
PJPR0024	プラセボ	-0.13±0.05
	40mg	-0.12±0.05
	60mg	-0.18±0.05
	120mg	-0.22±0.05

※1 鼻閉症状スコア (J3106)

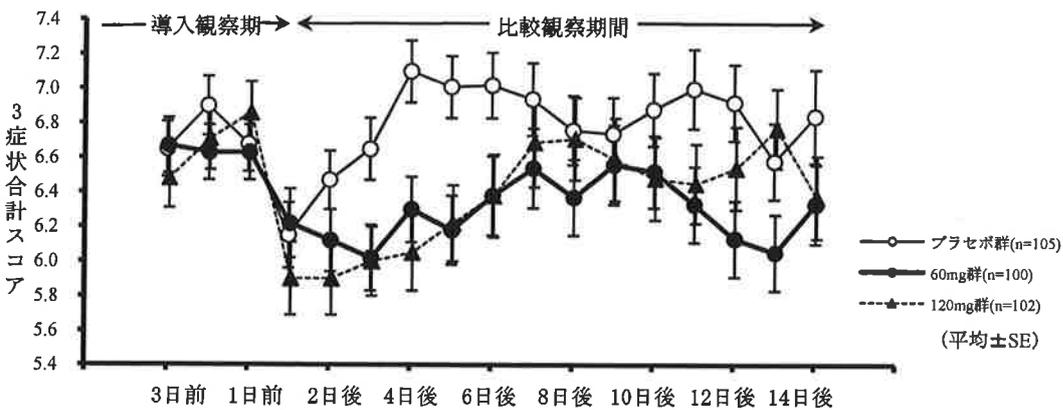
4点	1日中完全につまっている
3点	鼻閉が強く、口呼吸が1日のうちかなりあり
2点	鼻閉が強く、口呼吸が1日のうち時々あり
1点	口呼吸は全くないが、鼻閉あり
0点	なし

※2 PJPR0023 及び PJPR0024 の鼻閉症状スコアは、前述の4症状の評価指標と同一である。

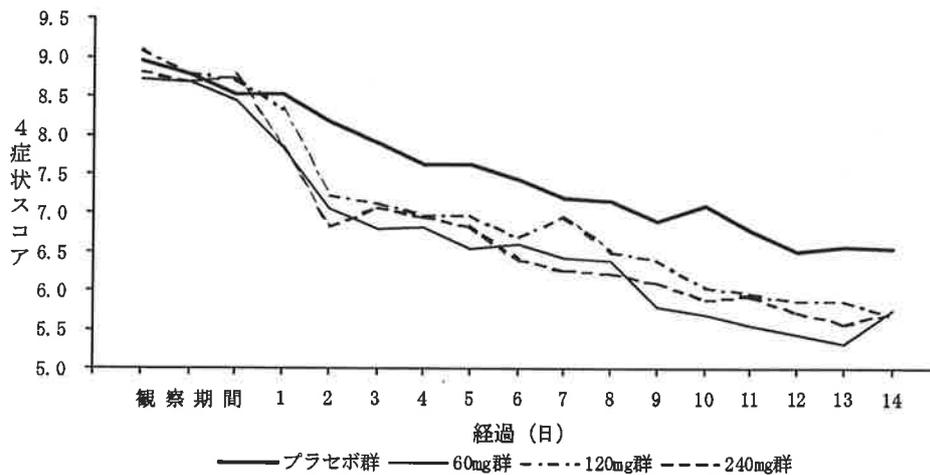
海外臨床試験 PJPR0057 (通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に本薬 60mg、1日2回又は 120mg、1日1回の有効性/安全性を検討したプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験) においても、本薬群とプラセボ群の鼻閉症状スコア改善率に有意な差は認められておらず、提出された資料からは、本剤の鼻閉に対する有効性は非常に限定的なものと考えられるが、本剤のアレルギー性鼻炎に対する有効性のシステマティックレビューにおいて、鼻閉に対する効果が認められている (Compalati E et al, *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 156: 1-15) ことを鑑みて、機構は、本剤の鼻閉に対する有効性が否定されるものではないと判断した。

本剤の服用開始後の効果発現時期について、J3106、PJPR0023 及び PJPR0024 の結果では、概ね服用開始後2日目以降にプラセボとのスコアの差が現れていることから、本剤の薬効そのものは単回投与に比べて数日間反復投与することで増強し、最大となると考えられる。

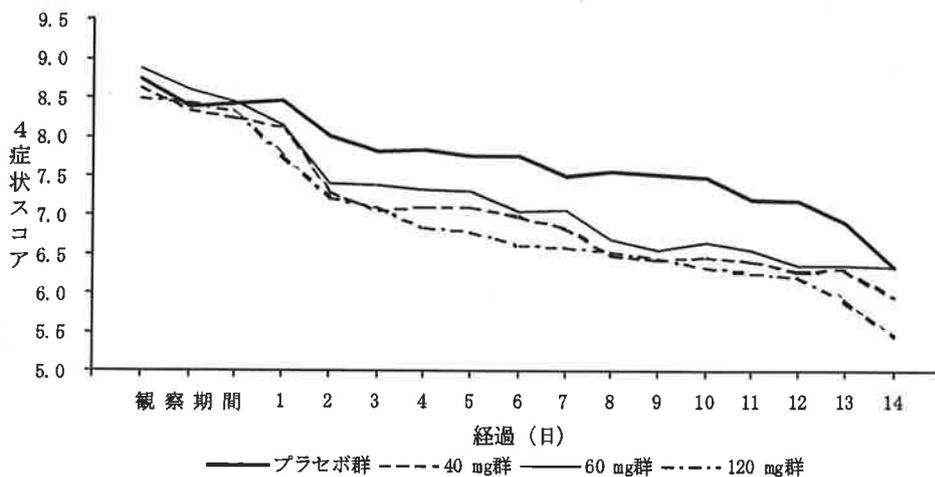
一方、使用者が自覚するアレルギー性鼻炎の症状は日々の抗原暴露量の変動に大きく影響されることから、例えば、服用開始後数日間に花粉飛散量が増加した場合には本剤の効果を実感しにくい場合もあると考えられ、個々の使用者が本剤の効果を自覚するには、服用を継続した上である程度の期間を要することもあると考えられる。



3 症状合計スコアの経日的推移(J3106)



4 症状合計スコアの経日的推移(PJPR0023)



4 症状合計スコアの経日的推移(PJPR0024)

○安全性について

医療用医薬品の最新の添付文書では、本剤の重大な副作用について、①ショック、アナフィラキシー様症状、②肝機能障害、黄疸、③無顆粒球症、白血球減少、好中球減少が情報提供されている。ショック、アナフィラキシー様症状、肝機能障害、黄疸、無顆粒球症は自発報告においてのみ認められたものであり頻度不明とされている。白血球減少や好中球減少は成人における皮膚疾患の効能・効果追加承認時までの国内外の臨床試験、小児の用法・用量追加承認時までの国内臨床試験、使用成績調査及び特別調査の総症例 10,843 例中に「白血球減少」は 26 件(0.24%)、「好中球減少」は 6 件(0.06%)認められたものである。機構は、これらの副作用は重篤な状態に至る恐れがあるため、症状があらわれた場合には、直ちに医師の診療を受ける必要があると考える。

また、その他の副作用としては、以下の情報が提供されている。

	頻度不明 ^{注3)}	0.1~5 %	0.1 %未満
精神神経系		頭痛、眠気、疲労、倦怠感、めまい、不眠、神経過敏	悪夢、睡眠障害、しびれ感
消化器		嘔気、嘔吐、口渇、腹痛、下痢、消化不良	便秘
過敏症 ^{注1)}	血管浮腫	発疹、そう痒	蕁麻疹、潮紅
肝臓 ^{注2)}		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇	
腎臓・泌尿器	排尿困難		頻尿
循環器		動悸	
その他		胸痛	呼吸困難、味覚障害、浮腫

注1) このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

注2) このような異常があらわれた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

注3) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

本剤を OTC として使用した際にこれらの副作用が発現した場合には、医学薬学的に適切な対応を実施する必要があることから、基本的に直ちに使用を中止して医師又は薬剤師に相談するよう注意喚起する必要があると考えられる。ただし、抗ヒスタミン薬で一般的に認められる軽度の口渇、便秘、下痢、眠気などが一過性に発現した場合については、直ちに使用を中止する必要はないと考えられるため、これらの症状については、継続又は増強した場合に服用を中止して医師又は薬剤師に相談することで安全性上の特段の問題はないと判断した。

本剤は、他の第2世代抗ヒスタミン薬に比べて眠気等の中枢神経系抑制作用が起きにくいとされている。J3106 における眠気の副作用発現率は、プラセボ群 0.9% (1/107 例) に対して本薬 60mg 群 3.0% (3/101 例)、120mg 群 0% である。PJPR0023 における眠気の副作用発現は、本薬 60mg 群の1例のみであり、PJPR0024 では眠気の副作用を発現した被験者は認められなかった。PJPR0057 における眠気の副作用発現率は、本薬 1 回 60mg を 1 日 2 回投与した群で 1.8% (4/228 例)、1 回 120mg を 1 日 1 回投与した群で 0.4% (1/227 例) に対し、プラセボ群 0.5% (1/218 例) であった。医療用医薬品申請時の参考資料である季節性アレルギー性鼻炎患者を対象にセチリジン及びプラセボを対照薬として実施した無作為化二重盲検比較試験 (PJPR0032) における眠気の副作用発現率は、本薬 120mg (1 日 1 回) 群 2.3% (5/213 例)、180mg 群 (1 日 1 回) 4.3% (9/208 例) に対し、セチリジン (1 回 10mg、1 日 1 回) 群 6.2% (13/209 例)、プラセボ群 3.3% (7/209 例) であった。また、第 I 相試験 PJPR0002 では 1 用量 6 例で最大 800mg までの単回投与が実施され、眠気を発現した症例は 280mg 投与における 1 例のみであった。反復投与試験 PJPR0003 では 1 用量 3 例で最大 690mg × 2 回/day が 29 日間投与され、眠気を発現したのは 20mg、80mg でのそれぞれ 1 例のみであった。このように、これまでに検討された範囲では、本剤群がプラセボ群に比較して一様に眠気の副作用発現率が高いという傾向は得られておらず、用量依存的な眠気の副作用発現頻度上昇も認められていない。

長期投与した場合の安全性については、米国において健康成人男女 428 例に本薬 60mg 又はプラセボを 1 日 2 回 6 カ月間反復投与した際の安全性及び忍容性が検討された試験 (PJPR0031) 及び米国において健康成人男女 469 例に本薬 240mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 カ月間反復投与した際の安全性及び忍容性が検討された試験 (PJPR0027) において、副作用発現率や発現した副作用の種類に群

間で特段の違いはみられていない。

過量投与した場合の安全性については、英国で実施された第 I 相試験 (PJPR0002) において本薬最大 800mg が単回投与されており、投与量非依存的に頭痛、めまいが認められた以外は重篤な症状や問題となる症状はみられず、臨床検査値や理学的検査においても臨床上意味のある変化は認められていない。また、外国における自発報告において以下の情報が存在する。

【症例 1】13 歳女性が企图的に本薬 3600mg を服用。服用後約 1 時間半後に救急治療室に到着し、活性炭を数回投与された。心電図は QTc 間隔を含めて正常で、特段の有害事象は認められていない

【症例 2】脳性麻痺を有する 25 歳男性。3 日間に亘り本薬 1800~2400mg を服用。救急治療室搬入時に、口内乾燥、浮動性めまい及び傾眠状態が認められた。

以上の本剤の安全性プロファイルを踏まえ、機構は、本剤を一般用医薬品として使用することについて特段の問題はないと判断した。

○アレルギー性鼻炎治療における本剤の位置付けについて

アレルギー性鼻炎は鼻粘膜の I 型アレルギー疾患であり、抗原暴露による発作性反復性のくしゃみ、水性鼻漏、鼻閉を 3 主徴としている。アレルギー性鼻炎を根治することは困難とされており、その治療は、長期的な視点で薬物療法により症状をコントロールすることが重要となっている。医療用医薬品では、現在、非常に多くの種類の薬剤がアレルギー性鼻炎治療に用いられており、アレルギー疾患診断・治療ガイドライン 2010 のアレルギー性鼻炎では通年性アレルギー性鼻炎の治療について以下のように推奨している。

通年性アレルギー性鼻炎の治療

重症度	軽症	中等症		重症・最重症	
病型		くしゃみ・ 鼻漏型	鼻閉型又は鼻閉 を主とする完全型	くしゃみ・ 鼻漏型	鼻閉型又は鼻閉 を主とする完全型
治療	①第 2 世代 抗ヒスタミン薬 ②遊離抑制薬 ③Th2 サイトカイン 阻害薬 ①、②、③のい ずれか 1 つ。	①第 2 世代 抗ヒスタミン薬 ②遊離抑制薬 ③Th2 サイトカイン 阻害薬 ④鼻噴霧用 ステロイド薬 ①、②、③、④のい ずれか 1 つ。 必要に応じて①、②、 ③に④を併用する。	①抗 LTs 薬 ②抗 PGD2・ TXA2 薬 ③鼻噴霧用 ステロイド薬 ①、②、③のい ずれか 1 つ。 必要に応じて①又は ②に③を併用する。	鼻噴霧用 ステロイド薬 + 第 2 世代 抗ヒスタミン薬	鼻噴霧用 ステロイド薬 + 抗 LTs 薬又は 抗 PGD2・TXA2 薬 必要に応じて点鼻用 血管収縮薬を治療開 始時の 7~10 日間に 限って用いる。
	鼻閉型で鼻腔形態異常を伴う症例では手術				
	特異的免疫療法 抗原除去・回避				

注 1) 抗ヒスタミン薬は、第 2 世代を用いることが多いが、第 1 世代は値段が安い、早く効く、効いている時間が短い、などの特徴を生かして使用する。ただし、眠気が強い、尿の出が悪い、緑内障、喘息のある人には使えないことに注意する。

注 2) 遊離抑制薬=ケミカルメディエーター遊離抑制薬

抗 LTs 薬=抗ロイコトリエン薬

抗 PGD2・TXA2 薬=抗プロスタグランジン D2・トロンボキサン A2 薬

注 3) 鼻づまりの強い場合、点鼻用血管収縮薬を 1 週間以内に限って使用。

注 4) 薬を 1 種類にするか複数にするかは症状による。

注 5) 症状が改善してもすぐに薬を中止せず、数カ月の安定を確かめて徐々に減らしていく。

注 6) 重症例で上記薬剤に反応しない場合、経口ステロイド薬を短期間 (1~2 週間) 使用しなければならないことがある。

また、花粉症の薬物療法は以下のように花粉症の特性に応じて工夫されており、初期療法では花粉飛散開始と同時又はそれ以前でもわずかに症状が見られた時点で薬物療法を開始し、花粉飛散量の増加による症状の増悪に対しては例年の最も重い症状を想定した治療法を選択することが薦められている。

重症度に応じた花粉症に対する治療法の選択

重症度 病型	初期治療	軽症	中等症		重症・最重症	
			くしゃみ・ 鼻漏型	鼻閉型又は鼻閉 を主とする完全型	くしゃみ・ 鼻漏型	鼻閉型又は鼻閉 を主とする完全型
治療	①第2世代 抗ヒスタミン薬 ②遊離抑制薬 ③Th2 サイト カイン阻害薬 ④抗LTs薬 ⑤抗PGD2・ TXA2薬 ①,②,③,④,⑤ のいずれか1 つ。	①第2世代 抗ヒスタミン薬 ②鼻噴霧用 ステロイド薬 ①と点眼薬で 治療を開始し、 必要に応じて ②を追加。	第2世代 抗ヒスタミン薬 + 鼻噴霧用 ステロイド薬	抗LTs薬 + 鼻噴霧用 ステロイド薬 + 第2世代 抗ヒスタミン薬	鼻噴霧用 ステロイド 薬 + 第2世代 抗ヒスタミン薬	鼻噴霧用 ステロイド薬 + 抗LTs薬 + 第2世代 抗ヒスタミン薬 必要に応じて点鼻用血管収縮 薬を治療開始時の7~10日間 に限って用いる。 鼻閉が特に強い症例では経口 ステロイド薬4~7日間処方 で治療開始することもある。
	点眼用抗ヒスタミン薬または遊離抑制薬				点眼用抗ヒスタミン薬、遊離抑制薬またはステロイド薬	
	鼻閉型で鼻腔形態異常を伴う症例では手術					
	特異的免疫療法 抗原除去・回避					

注) 遊離抑制薬=ケミカルメディエーター遊離抑制薬
抗LTs薬=抗ロイコトリエン薬
抗PGD2・TXA2薬=抗プロスタグランジンD2・トロンボキサンA2薬

一方、一般用医薬品を用いたアレルギー性鼻炎の治療では、従来、第1世代抗ヒスタミン薬を含有する経口薬や点鼻薬、血管収縮薬を含有する点鼻薬を現有の症状を軽減するために使用することが多かった。しかし、第1世代抗ヒスタミン薬は、鼻炎症状に対する速やかな緩和作用が期待できる反面、眠気の副作用が強いことや、抗コリン作用による副作用の危険性に留意する必要がある。また、鼻閉症状に対する即効性を期待して血管収縮薬を含有する点鼻薬が繁用されているが、それら点鼻薬の連用により薬剤性肥厚性鼻炎を引き起こす場合もあり、前述のガイドラインでは「必要に応じて治療開始時の7~10日間に限って用いる」ことが推奨されている。

近年では、複数の第2世代抗ヒスタミン薬やケミカルメディエーター遊離抑制薬等がスイッチOTCとして承認され、これらの一般用医薬品を適切に使用することで、より効果的にアレルギー性鼻炎に対するセルフメディケーションを実行することが可能となってきた。そのような状況の中、アレルギー性鼻炎治療においてスタンダードな薬剤である内服用の第2世代抗ヒスタミン薬の選択肢を追加することは重要であり、眠気を惹起しない本剤の利用価値は高いものとする。ただし、適切なセルフメディケーションの推進のためには、本剤を含む第2世代抗ヒスタミン薬は一般的に第1世代抗ヒスタミン薬や血管収縮薬に比べて即効性は期待できず、効果が最大となるのに数週間の内服継続が必要となる場合があることや、鼻閉症状に対する効果は限定的であり、鼻閉型の患者の場合や本剤を使用しても十分な効果が得られない場合には、早めに医師の診療を考慮すべきと考えられること等の情報を一般使用者に提供していくことが重要と考えられる。特に、強い鼻閉症状を呈する患者では、鼻腔形態異常や慢性副鼻腔炎等の合併を考慮する必要性もあり、販売時の積極的な情報提供とコミュ

ニケーションが必要と考える。また、アレルギー性鼻炎はアトピー性皮膚炎や喘息といった他のアレルギー疾患を合併している場合も少なくない。これらの疾患を合併する患者あるいは既往歴を有する患者については、それらの疾患の存在を踏まえた専門的な治療を必要とする場合もあり、本剤によるセルフメディケーションの対象となりうるのかについては個々の患者の状況に応じて慎重に判断する必要があると考える。

◎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

本剤に設定された効能・効果は「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：くしゃみ、鼻みず、鼻づまり」である。その設定根拠は、医療用医薬品「アレグラ錠」の効能・効果のアレルギー性鼻炎について、スイッチ OTC 薬等の一般用医薬品の基本的考え方：「効能・効果は、一般の人が自ら判断できる症状の記載が主体であること。」を考慮し、既存の一般用医薬品のアレルギー用薬の効能・効果を踏まえて設定したとされている。なお、医療用医薬品「アレグラ錠」はアレルギー性鼻炎の他に「蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎）に伴うそう痒」の効能を有している。申請者は、それらの疾患・症状は一般の人にとってはアレルギー性鼻炎とは異なる症状・疾患として識別されると考えて、本剤の効能・効果の対象を「アレルギー性鼻炎」のみに限定している。

機構は、本剤についてそれらの皮膚疾患・症状に関する効能・効果を設定することの是非については、別途、検討する必要があると考えるが、一般用医薬品としてアレルギー性鼻炎の治療に用いること、また、一般の人が自ら判断できる症状を主体とした上記の効能・効果について問題はないと判断した。

用法・用量について

本剤の用法・用量は、1錠中に本薬 60mg を含有する錠剤について「成人（15 才以上）、1 回 1 錠、1 日 2 回朝夕に服用して下さい。」と設定されている。一方、医療用医薬品の用法・用量は「通常、成人には本薬として 1 回 60mg を 1 日 2 回経口投与する。通常、7 歳以上 12 歳未満の小児には本薬として 1 回 30mg を 1 日 2 回、12 歳以上の小児には本薬として 1 回 60mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。」とされている。本剤は、使用対象を成人（15 才以上）に限定していること、日内での服用タイミングを朝夕に規定していること及び症状による適宜増減を行わないことが医療用医薬品と異なる。使用対象年齢については、一般用医薬品として本薬を初めて使用することを考慮し、平成 5 年 1 月 29 日薬発第 64 号厚生省薬務局長通知「鼻炎用内服薬製造（輸入）承認基準等について」に示されている年齢区分を踏まえて、適用年齢を成人として「15 才以上」と設定されている。日内の服用タイミングについては、本薬経口投与後の血漿中薬物濃度消失半減期及び臨床試験での服用タイミングが 1 日 2 回朝夕であったことを考慮し、一般消費者に混乱を与えないように「1 日 2 回朝夕」と設定されている。なお、適宜増減は設定されておらず、「定められた用法・用量を厳守してください。」という用法・用量に関する注意が設定されている。

以上の、用法・用量及びその設定根拠に関して、機構は問題ないと判断した。15 才未満の小児を本剤の対象から除外していることについては、小児のアレルギー性鼻炎は気管支喘息やアトピー性皮膚炎に合併することが多く、その場合、医師による治療を受けることが必要と考えられること、現有の疾患がアレルギー性鼻炎のみであっても既往歴やアトピー素因の把握を含めて潜在的なアレルギー疾

患の評価等が重要と考えられることから、一般用医薬品である本剤の使用対象となり得るのかは別途、詳細に検討する必要がある、現時点で使用対象外とすることに異論はない。また、朝夕の服用タイミングに関して、空腹時に比べて食後（高脂肪食）投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が 14% 及び 15% 減少することが確認されているが、健康成人男子 117 例に本剤を空腹時単回投与した際の C_{max} 及び AUC_{0-72} （平均±SD）は 278 ± 124 ng/mL 及び 1790 ± 631 ng・hr/mL であり、個体差による変動に比べて小さい変動であることから、食事の影響を考慮する必要はないと判断した。

なお、医療用医薬品では併用注意とされている制酸剤（水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤）及びエリスロマイシンについては、一般用医薬品としてのリスクコントロールの観点から併用を避ける必要があると判断した。

使用上の注意について

機構は、本剤の使用上の注意について、前述した検討結果及び専門協議における議論を踏まえ、適正使用とセルフメディケーション推進の観点から以下のように整備することが必要と判断した。

使用上の注意（下線部は申請時からの主な変更箇所）

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. 次の人は服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) 15才未満の小児
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ください。
他のアレルギー用薬（皮膚疾患用薬、鼻炎用内服薬を含む）、抗ヒスタミン剤を含有する内服薬等（かぜ薬、鎮咳去痰薬、乗物酔い薬、催眠鎮静薬等）、制酸剤（水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤）、エリスロマイシン
3. 服用前後は飲酒しないでください。
4. 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。（動物試験で乳汁中への移行が認められています。）

相談すること

1. 次の人は服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) アレルギー性鼻炎か、かぜ等他の原因によるものかわからない人
 - (3) 気管支ぜんそく、アトピー性皮膚炎等の他のアレルギー疾患の診断を受けたことがある人
 - (4) 鼻づまりの症状が強い人
 - (5) 妊婦又は妊娠していると思われる人
 - (6) 高齢者
 - (7) 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. 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るので、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相談してください。
 - (1) 服用後、次の症状があらわれた場合

関係部位	症状
皮膚	血管浮腫のど・まぶた・口唇等のはれ、発疹、かゆみ、じんましん、皮膚が赤くなる
消化器	はきけ、嘔吐、腹痛、消化不良
精神神経系	しびれ感 [*] 、頭痛、疲労、倦怠感、めまい、不眠、神経過敏、悪夢、睡眠障害
泌尿器	頻尿 [*] 、排尿困難 [*]

その他	動悸 [*] 、味覚異常 [*] 、浮腫 [*] 、胸痛、呼吸困難
-----	--

(2) 1週間位服用しても症状がよくなる場合

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(アナフィラキシー様症状) [*]	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。
肝機能障害	発熱、かゆみ、発疹、黄疸(皮ふ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。
無顆粒球症 [*] 、白血球減少 [*] 、好中球減少 [*]	突然の高熱、さむけ、のどの痛み等があらわれる [*] 。

3. 服用後、次の症状があらわれることがあるので、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、医師又は薬剤師に相談してください。
口のかわき、便秘^{*}、下痢、眠気

4. 2週間を超えて服用する場合は、医師又は薬剤師に相談してください。

※ 本剤審査中の医療用医薬品の添付文書改訂に伴う記載

用法・用量に関連する注意(下線部は申請時からの変更箇所)

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) 15才未満の小児には服用させないでください。

- (2) 花粉など季節性のアレルギー性鼻炎による症状に使用する場合は、花粉飛散期に入って症状が出始めたら、症状の軽い早めの時期からの服用が効果的です。

- (3) 継続して服用することで効果が得られます。

- (4) 1週間服用しても症状の改善がみられない場合には服用を中止し、医師又は薬剤師に相談してください。また、症状の改善がみられても2週間を超えて服用する場合は、医師又は薬剤師に相談してください。

- (5) 錠剤の取り出し方

錠剤の入っているシートの凸部を指先で強く押し、裏面の膜を破り、錠剤を取り出して服用してください。(誤ってシートのままのみこんだりすると食道粘膜に突き刺さるなど思わぬ事故につながります。)

相談することの項では、一般用医薬品において通常設定されている「医師の治療を受けている人」、「妊婦又は妊娠していると思われる人」、「高齢者」及び「薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人」に加えて、本剤を用いたセルフメディケーションの対象かどうかを判断するために「アレルギー性鼻炎か、かぜ等他の原因によるものかわからない人」、「気管支ぜんそく、アトピー性皮膚炎等の他のアレルギー疾患の診断を受けたことがある人」及び「鼻づまりの症状が強い人」を設定している。販売時に、これらに該当する方に対して具体的な状態を確認することで、少なくとも本剤の投与対象となり得るかどうか、また、医師の診察・診療を受けるべき対象者かどうかを判別する最低限の情報は得られるものとする。

また、用法・用量に関連する注意では、本剤の効果発現には継続的な服用が重要であることを情報提供するとともに、長期に亘り漫然と使用されることが無いよう、投与開始後1週間及び2週間の時点で使用継続の判断を促すよう注意喚起することが必要と考える。

専門協議では、本剤の販売時に、使用者の使用目的を十分に理解した上で、用法・用量に関する適切な情報提供を行うことで、使用者に対する効果的な教育を行うと共に、使用者が症状の推移に対して自己観察し、時には医療機関の利用に留意する事を適切に指導することが重要であり、これらの活動が強く望まれるとの意見が出された。また、眠気に関する注意喚起について、本剤は眠気だけでなくインペアード・パフォーマンスを起こしにくいことが示されており (McDonald K et al, *Hum. Psychopharmacol Clin Exp* 2008; 23: 555-570)、CONGA (Consensus Group on New generation Antihistamines) の評価でも「非鎮静性」に分類されること、一方で、本剤が眠気やインペアード・パフォーマンスを全く惹起しないとする根拠もないこと等が議論された。これらを踏まえ、機構は、本剤については医療用医薬品「アレグラ錠 60mg」と同様に、眠気等に関する注意喚起は必要ないと判断し、その上で「眠くならない」旨の過度の情報提供は差し控えることが必要と判断した。

3. 総合評価

以上の検討を行った結果、機構は本剤を一般用医薬品として、以下の効能・効果、用法・用量において承認して差し支えないと判断した。なお、以下の承認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：
くしゃみ、鼻みず、鼻づまり

[用法・用量] 成人(15才以上)、1回1錠、1日2回朝夕に服用して下さい。

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。

アレルギー専用点眼薬

アイフリー^{ユー}AL

目のかゆみ、充血などの目のアレルギー症状は、不快感や苦痛を伴うだけでなく、日常生活に支障をきたしかねません。症状がひどくなる前に、早めに手当てすることが大切です。

アイフリー^{ユー}ALは抗アレルギー成分アシタザノラスト水和物を配合したソフトなさし心地のアレルギー専用点眼薬です。アレルギー症状を引き起こすヒスタミンなどの化学伝達物質の遊離を抑え、つらい目の症状にすぐれた効果を発揮します。

花粉などの季節性アレルギーによる症状に使用する場合は、症状の軽い早めの時期からの使用がより効果的です。

⚠ 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)

次の人は使用しないでください

7歳未満の幼児。



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) 妊婦又は妊娠していると思われる人。
- (3) 授乳中の人。
- (4) 薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人。
- (5) 減感作療法等、アレルギーの治療を受けている人。
- (6) 次の症状のある人。

はげしい目の痛み

(7) 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。

とくに次のような場合はアレルギーによるものとは断定できないため、使用前に医師に相談してください

- ・片方の目だけに症状がある場合
- ・目の症状のみで、鼻には症状がみられない場合
- ・視力にも影響がある場合
- ・目やにの多い場合

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りますので、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
皮膚	発疹・発赤、かゆみ
目	充血、かゆみ*、はれ*、刺激感*、痛み*、なみだ目

*目のまわりを含みます

3. 次の場合は使用を中止し、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

- (1) 目のかすみが改善されない場合。
- (2) 1週間位使用しても症状がよくなる場合。

4. 症状の改善がみられても2週間を超えて使用する場合は、医師又は薬剤師に相談してください

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目のアレルギー症状の緩和：目のかゆみ、目の充血、なみだ目、異物感(コロコロする感じ)、目のかすみ(目やにの多いときなど)

用法・用量

1回1～2滴、1日4回(朝、昼、夕方及び就寝前)点眼してください。

<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)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)目の周囲に流れ出た液はすぐにふきとってください。
- (4)容器の先が、まぶたやまつ毛に触れると目やにや雑菌等のため、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。また、混濁したものは使用しないでください。
- (5)コンタクトレンズの装着液として使用しないでください。また、コンタクトレンズを装着したまま使用しないでください。
- (6)点眼用にのみ使用してください。
- (7)花粉など季節性のアレルギーによる症状に使用する場合は、花粉飛散期に入って症状が出始めたら、症状の軽い早めの時期からの使用が効果的です。

成分・分量(1mL中)

成分・分量	働き
アシタザノラスト水和物 1.08mg (アシタザノラストとして1.0mg)	アレルギー症状を引き起こすヒスタミンなどの化学伝達物質の遊離を抑制します。

[添加物] エタノールアミン、アミノカプロン酸、パラベン、クロロブタノール、プロピレングリコール、ポリソルベート80、pH調節剤

保管及び取扱い上の注意

- (1)高温をさけ、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ります。)
- (4)他の人と共用しないでください。
- (5)使用期限(外箱及びラベルに記載)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、開封後は品質保持の点からなるべく早く使用してください。

本製品に関するお問い合わせは、お買い求めのお店又は
興和株式会社 医薬事業部 お客様相談センターへお願いします。
〒103-8433 東京都中央区日本橋本町三丁目4-14
TEL 03-3279-7755 FAX 03-3279-7566
電話受付時間：月～金(祝日を除く)9:00～17:00



※※2010年10月改訂(第8版)
※2010年3月改訂

貯 法：室温保存
使用期限：外箱、容器に記載あり(使用期間：3年6箇月)

日本標準商品分類番号
871319

承認番号	薬価収載	販売開始
21200AMZ00559	2000年11月	2000年11月
国際誕生	2000年9月	*再審査結果 2010年3月

アレルギー性結膜炎治療剤 <アシタザノラスト水和物>製剤

ゼペリン®点眼液0.1%

ZEPELIN® OPTHALMIC SOLUTION 0.1%

〔組成・性状〕

販売名	ゼペリン点眼液0.1%
剤形	点眼剤
成分・含量 (1 mL中)	アシタザノラスト水和物1.08mg(アシタザノラストとして1.0mg)を含有する。添加物としてモノエタノールアミン、イプシロン-アミノカプロン酸、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、クロロブタノール、プロピレングリコール、ポリソルベート80、pH調節剤を含有する。
pH	4.5~6.0
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)
性状	本剤は無色澄明の無菌製剤である。

〔効能・効果〕

○アレルギー性結膜炎

〔用法・用量〕

1回1~2滴、1日4回(朝、昼、夕方及び就寝前)点眼する。

〔使用上の注意〕

※1. 副作用

申請時における臨床試験において374例中9例(2.41%)に副作用が認められた。主な副作用として眼刺激8件(2.14%)、眼痛2件(0.53%)、流涙増加2件(0.53%)が認められた。(承認時における集計)
市販後の使用成績調査において副作用集計の対象となった3,078例中36例(1.17%)に副作用が認められた。主な副作用として眼刺激10件(0.32%)、眼瞼炎(眼瞼皮膚炎を含む)5件(0.16%)、眼痛4件(0.13%)、眼瞼浮腫4件(0.13%)、結膜充血3件(0.10%)が認められた。(再審査終了時における集計)

	頻度不明	0.1%~3%未満	0.1%未満
過敏症*	接触性皮膚炎		眼瞼皮膚炎、眼瞼炎
眼		眼刺激、眼痛、眼瞼浮腫	結膜浮腫、結膜充血、眼充血、角膜炎、流涙増加、眼そう痒症

*このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

2. 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及び授乳中の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。[妊娠中及び授乳中の婦人への投与に関する安全性は確立していない。]

3. 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)。

4. 適用上の注意

(1)投与経路

点眼用のみ使用すること。

※※(2)薬剤交付時 次のことを患者へ指導すること。

- 1)点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
- 2)点眼のとき、液が眼瞼皮膚等についた場合には、すぐにふき取ること。
- 3)本剤と他の点眼剤を併用する場合には、5分間以上の間隔をあけて点眼すること。

〔薬物動態〕

血中濃度

健常成人男子(6例)に0.01%、0.1%又は1.0%アシタザノラスト水和物点眼液を1回2滴、1日4回点眼する短期点眼試験及び1.0%アシタザノラスト水和物点眼液を1回2滴、1日4回7日間連続点眼する1週間点眼試験において、最終点眼30分後の血中アシタザノラスト濃度は検出限界(0.02µg/mL)以下であった¹⁾。

(注)本剤の承認された用法・用量は0.1%濃度、1回1~2滴、1日4回点眼である。

〔参考〕

家兎眼組織内移行

白色家兎に0.11%¹⁴C-アシタザノラスト水和物点眼液(無水物換算：0.1%)50µLを1回点眼し、経時的に各眼組織内濃度を測定した結果、眼球結膜、眼瞼結膜及び眼瞼では投与5分後に、角膜では投与30分後に最高濃度に達した。一方、水晶体、網膜、硝子体及び視神経では、網膜で微量に検出された以外はいずれも検出限界以下であった²⁾。

〔臨床成績〕

アレルギー性結膜炎を対象とした比較試験を含む臨床試験210例における最終全般改善度の改善率(改善以上)は69.0%(145/210)であった^{3)~6)}(承認時における集計)。

〔薬効薬理〕

1. 化学伝達物質遊離抑制作用

(1)ヒスタミン遊離抑制作用(in vitro)

アシタザノラスト水和物は、抗原刺激によるラット腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離を濃度依存的に抑制した⁷⁾。

(2)血小板活性化因子(PAF)、ロイコトリエン遊離抑制作用(in vitro)

アシタザノラスト水和物は、抗原刺激によるラット腹腔肥満細胞からのPAF遊離、モルモット肺切片からのロイコトリエンB₄・D₄遊離を濃度依存的に抑制した⁸⁾。

2. 実験的アレルギー性結膜炎に対する作用(in vivo)

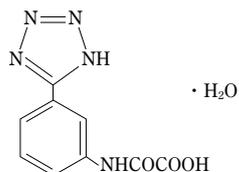
アシタザノラスト水和物点眼液は、ラット及びモルモットのアレルギー性結膜炎モデルにおける血管透過性亢進を濃度依存的に抑制した⁹⁾。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名 アシタザノラスト水和物
(Acitazanolast Hydrate) (JAN)

化学名 3'-(1*H*-tetrazol-5-yl)oxanilic acid monohydrate

構造式



分子式 C₉H₇N₅O₃ · H₂O

分子量 251.20

性状 本品は白色の粉末で、においはなく、弱い苦味及び酸味がある。本品は*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノール又はエタノール(95)に溶けにくく、水又はアセトン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。

〔包装〕

ゼベリン点眼液0.1% 5 mL×5本、5 mL×10本、
5 mL×50本

〔主要文献〕

- 1) 中村 健 他：眼科臨床医報, **87**(7), 1519(1993)
- 2) 江角凱夫 他：基礎と臨床, **29**(3), 673(1995)
- 3) 増田寛次郎 他：臨床医薬, **11**(1), 139(1995)
- 4) 増田寛次郎 他：臨床医薬, **11**(1), 151(1995)
- 5) 増田寛次郎 他：臨床医薬, **13**(17), 4547(1997)
- 6) 小暮文雄 他：臨床医薬, **13**(17), 4563(1997)
- 7) 橋本光正 他：日本薬理学会誌, **95**(4), 159(1990)
- 8) 橋本光正 他：呼吸, **12**(4), 484(1993)
- 9) 豊田好洋 他：基礎と臨床, **29**(4), 907(1995)

※※〔文献請求先〕

わかもと製薬株式会社 医薬学術部
〒103-8330 東京都中央区日本橋本町2丁目1番6号
TEL 03-3279-0379
FAX 03-3279-0393

※※製造販売元
 **わかもと製薬株式会社**
東京都中央区日本橋本町2丁目1番6号
Ⓔ登録商標 Ⓒ-1 2010.10

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]	アイフリーコーワ AL アルギアイコーワ
[一般名]	アシタザノラスト水和物
[申請者]	興和株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 6 月 17 日
[申請区分]	一般用医薬品 区分 (4)
[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] アイフリーコーワ AL
アルギアイコーワ
[一般名] アシタザノラスト水和物
[申請者] 興和株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 6 月 17 日
[成分・分量] 100mL 中 アシタザノラスト水和物 108mg (アシタザノラストとして 100mg) 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目のアレルギー症状の緩和：目の充血、目のかゆみ、目のかすみ（目やにの多いときなど）、なみだ目、異物感（コロコロする感じ）
[用法・用量] 1 回 1～2 滴、1 日 4 回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。
[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 22 年 8 月 5 日

1. 品目の概要

[販売名]	アイフリーコーワ AL アルギアイコーワ
[申請者]	興和株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 6 月 17 日
[成分・分量]	100mL 中 アシタザノラスト水和物 108mg (アシタザノラストとして 100mg) を含有する。
[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目のアレルギー症状の緩和：目の充血、目のかゆみ、目のかすみ (目やにの多いときなど)、なみだ目、異物感 (コロコロする感じ)
[申請時の用法・用量]	1 回 1～2 滴、1 日 4 回 (朝、昼、夕方及び就寝前) 点眼する。

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、アシタザノラスト水和物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である。

アシタザノラストは、メディエーター遊離抑制作用を主体とする抗アレルギー成分であり、わかもと製薬株式会社が製造販売している医療用医薬品の経口抗アレルギー剤タザノラストの生体内活性代謝物として確認された。その後、同社により、アシタザノラストの一水和物を有効成分とする点眼剤が開発され、平成 12 年 9 月に「ゼペリン点眼液 0.1%」が「アレルギー性結膜炎」を効能・効果として承認され、6 年の再審査期間を経て、平成 22 年 3 月に、承認時の用法・用量、効能・効果に変更がない形で再審査結果が通知された。

申請者は、本品の開発の経緯を次のように述べている。

花粉、ハウスダストなどによるアレルギー性結膜炎は、目のかゆみや充血、異物感などの症状を主徴とすることから、一般生活者が自ら判断でき、セルフメディケーションの対象疾患としては適当である。また、その治療については、日本眼科学会公表のアレルギー性結膜疾患診療ガイドラインに、治療の第一選択薬として、メディエーター遊離抑制薬の

点眼薬が挙げられており、その一つとしてアシタザノラスト水和物も収載されている。既に国内では抗アレルギー成分としてクロモグリク酸ナトリウムやケトチフェンフマル酸塩を配合した点眼剤が一般用医薬品として承認・販売されていることから、本剤によって一般生活者に新たな選択肢と高い利便性を提供できると考えた。

アシタザノラスト水和物はわかもと製薬株式会社による国内開発品であり、日本における承認が医薬品として初めての承認であった。欧米、アジア諸国では、既に多様な抗アレルギー薬が上市されている状態であり、市場導入を行ってもシェアの獲得が難しいと考えられたことから、積極的な海外展開は行われていない。なお、韓国において、0.1%点眼薬が2004年3月に承認されている。

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

本剤は医療用医薬品「ゼペリン点眼液 0.1%」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、申請時には、15局の製剤総則で点眼剤に規定されている不溶性微粒子試験が設定されていなかった。機構は、規格として設定するよう検討を求めたところ、不溶性微粒子試験が追加された。その他、15局に準拠した記載等に改められた。以上について、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、申請時には、医療用医薬品申請時の苛酷試験、長期保存試験の結果が添付されていたが、ロ項に記載した不溶性微粒子試験の追加に伴い、新たに加速試験が実施され、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の再解析結果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。

「ゼペリン点眼液 0.1%」の申請時には、第Ⅰ相試験、前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験、第Ⅲ相長期投与試験及び用法検討試験が実施されており、本申請に際しては、これらのうち、前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験、第Ⅲ相長期投与試験の 4 試験（計 264 例）から、中止・脱落例、本剤の効能にない春季カタルの症例、一般用医薬品の対象とならない重症例、併用薬「有」の症例を除外した 188 例が再解析の対象とされた。有効性については、最終全般改善度の改善率において、「改善」以上は 70.9%（129/182）、「やや改善」以上は 89.6%（163/182）であった。副作用は、4 例 5 件（「眼刺激」4 件、「結膜浮腫」1 件）に認められ、副作用発現症例率は 2.1%（4/188）であった。

「ゼペリン点眼液 0.1%」の使用成績調査では、調査対象症例として 3,141 例が収集された。有効性解析対象症例は 2,337 例で、有効率は 90.4%（有効例 2,113 例、無効例 224 例）であった。安全性解析対象症例は 3,078 例で、副作用の発現状況は 36 例 41 件、副作用発現症例率は 1.2%（36/3,078）であった。主には、「眼刺激」（10 件）、「眼瞼炎」（5 件）、「眼痛」（4 件）等の眼障害で、38 件であった。また、再審査期間中に行った副作用・感染症症例報告では 9 件の報告があり、そのうち重篤症例は、自発報告の「眼瞼皮膚炎」1 例であった。なお、当該症例については、その後の転帰は回復とされている。

機構は、再解析で併用薬「有」の症例を解析対象から除外していること理由及び評価への影響について申請者に説明を求めた。申請者は、本剤の評価を厳密に行うためと説明し、併用薬「有」の症例から春季カタル及び重症例を除いた 24 例を 188 例に追加した場合、有効性については、最終全般改善度の改善率において、「改善」以上は 68.8%（141/205）、「やや改善」以上は 89.8%（184/205）、副作用は、追加された 24 例中に 2 例 3 件（しみる、眼痛、充血）、追加後の副作用発現症例率は 2.8%（6/212）であり、併用薬「有」の症例の有無は評価に影響を与えていないと回答した。機構はこれを了承した。

以上より、機構は、本剤の有効性・安全性について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

効能・効果は、既承認の一般用抗アレルギー点眼薬と同一の「花粉、ハウスダスト（室内塵）などによる次のような目のアレルギー症状の緩和：目の充血、目のかゆみ、目のかすみ（目やにの多いときなど）、なみだ目、異物感（コロコロする感じ）」として申請された。

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

用法・用量については「ゼペリン点眼液 0.1%」と同一とすることが適当であると考えられたため、「1回1～2滴、1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。」とされた。

機構は、以上について妥当であると判断した。

使用上の注意について

本剤の使用上の注意は、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設定された。

「ゼペリン点眼液 0.1%」の添付文書では「小児等に対する安全性は確立していない」とされているが、本剤の申請時の使用上の注意には、小児の使用に関する注意が設定されていなかったため、機構は、本剤においても注意喚起を行う必要はないか申請者に検討を求めた。申請者は、「ゼペリン点眼液 0.1%」の使用成績調査において、1歳以上7歳未満で111例、7歳以上15歳未満で316例の使用例が収集されており、副作用発現症例率は、それぞれ1.8%（2/111）、0.6%（2/316）で、いずれも15歳以上の副作用発現症例率と有意差は認められなかったが、安全性を考慮し、「してはいけないこと」に「次の人は使用しないこと 7歳未満の幼児」を設定すると回答した。

また、「相談すること」において、医師、薬剤師への相談が「2週間位使用しても症状がよくなる場合」とされていたが、OTCとしてはなるべく早い段階で効果の確認ができることが望ましいため、機構は、期間の短縮について検討を求めた。申請者は、「ゼペリン点眼液 0.1%」の申請時臨床試験では、アレルギー性結膜炎の主症状である「そう痒感」について、投与後7日目で63.9%の改善率が得られていることより、「1週間」とすると回答した。

以上について機構は了承した。

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、以下の条件を付する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目のアレルギー症状の緩和：目の充血、目のかゆみ、目のかすみ（目やにの多いときなど）、なみだ目、異物感（コロコロする感じ）
- [用法・用量] 1回1～2滴、1日4回（朝、昼、夕方及び就寝前）点眼する。
- [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。

服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。

15種類の痛みに速く効く

ナロンメディカル

第1類医薬品
(解熱鎮痛薬)

◆ナロンメディカルは、痛みの原因となる物質プロスタグランジンの生成をすばやく抑えるイブプロフェンを、1日最大800mg服用できる解熱鎮痛薬で、15種類の痛みに速くよく効きます。
◆カフェインフリーで、飲みやすい小粒の錠剤です。



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 次の人は服用しないでください

- (1) 本剤によるアレルギー症状(例えば発疹・発赤、かゆみ等)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。
(ぜんそくを誘発する可能性があります)
- (3) 15歳未満の小児。
- (4) 医療機関で次の病気の治療や医薬品の投与を受けている人。
胃・十二指腸潰瘍、血液の病気、肝臓病、腎臓病、心臓病、高血圧、ジドプジン(レトロピル)を投与中の人
(胃・十二指腸潰瘍、肝臓病、腎臓病の人は、その症状が悪化する可能性があります)
(血液の病気の人は白血球減少、血小板減少等を起こすことがあります、その症状を更に悪化させる可能性があります)

(心臓病の人は、心機能不全が更に悪化する可能性があります)

(高血圧の人は、血圧が更に上昇する可能性があります)

- (5) 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ください

他の解熱鎮痛薬、かぜ薬、鎮静薬

③ 服用時は飲酒しないでください

(一般にアルコールは薬の吸収や代謝を促進することがあり、副作用の発現や毒性を増強することがあることから、重篤な肝障害があらわれることがあります)

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、歯科医師又は薬剤師に相談してください

- (1) 医師又は歯科医師の治療を受けている人又は次の医薬品を服用している人。
クマリン系抗凝血剤(ワルファリン)、アスピリン製剤(抗血小板剤として投与している場合)、リチウム製剤(炭酸リチウム)、チアジド系利尿薬(ヒドロクロロチアジド)、ループ利尿薬(フロセミド)、タクロリムス水和物、ニューキノロン系抗菌剤(エノキサシン水和物等)、メトトレキサート、コレステラミン
- (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。
(一般に高齢者は、生理機能が低下していることがあるため、副作用があらわれやすい)
- (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) 次の診断を受けた人又はその病気にかかったことがある人。
胃・十二指腸潰瘍、血液の病気、肝臓病、腎臓病、心臓病、高血圧、気管支ぜんそく(気管支ぜんそくを誘発することがあります)、全身性エリテマトーデス(腎障害等のこの病気の症状が悪化したり、無菌性髄膜炎があらわれることがあります)、混合性結合組織病(無菌性髄膜炎があらわれることがあります)、潰瘍性大腸炎、クローン氏病(症状が悪化したとの報告があります)

② 次の場合は、直ちに服用を中止し、この説明書を持って医師、歯科医師又は薬剤師に相談してください

- (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	悪心・嘔吐、食欲不振、胃痛、胃部不快感、胸やけ、腹痛、口内炎
精神神経系	めまい、眠気、不眠、気分がふさぐ
その他	目のかすみ、耳なり、動悸、むくみ

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、息苦しさ等があらわれる。
血液障害	青あざができやすい、突然の高熱、さむけ、のどの痛み、出血しやすい(歯茎の出血、鼻血等)、血が止まりにくい等があらわれる。
消化器障害	便が黒くなる、吐血、血便、粘血便(血液・粘液・膿の混じった軟便)等があらわれる。

(裏面につづく)

用法・用量、効能、成分、保管及び取扱い上の注意については、裏面をよくご覧ください。 11

皮膚粘膜眼症候群 (スティーブンス・ ジョンソン症候群)、 中毒性表皮壊死症 (ライエル症候群)	高熱を伴って、発疹・発赤、火傷様の水ぶくれ等の激しい症状が、全身の皮ふ、口や目の粘膜にあらわれる。
腎障害	尿量が減り、全身のむくみ及びこれらに伴って息苦しさ、だるさ、悪心・嘔吐、血尿・蛋白尿等があらわれる。
無菌性髄膜炎	首筋のつばりを伴った激しい頭痛、発熱、悪心・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)
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。
ぜんそく	

- (2) 3～4回服用しても症状がよくなる場合。
(3) 本剤を服用後、体温が平熱より低くなる、力が出ない(虚脱)、手足が冷たくなる(四肢冷却)などの症状があらわれることがあります。その場合は、直ちに服用を中止し、毛布等で保温し、医師、歯科医師又は薬剤師に相談してください。

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、服用を中止し、医師、歯科医師又は薬剤師に相談してください

便秘、下痢、口のかわき

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避けて水又はぬるま湯で服用してください。

年齢	1回量	服用回数
成人(15歳以上)	2錠	1日2回まで *ただし、再度症状があらわれた場合には3回目を服用できません 服用間隔は4時間以上おいてください
15歳未満	服用しないこと	

[注意]

(1) 定められた用法・用量を厳守してください。

(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ください。(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)

(錠剤の取り出し図)



効能

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

成分

2錠中

イブプロフェン 200mg

添加物：ヒドロキシプロピルセルロース、無水ケイ酸、セルロース、ヒプロメロース、タルク、ステアリン酸Mg、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、パラフィン、カルナウバロウ、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート80

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ことがあります)
- (4) 使用期限を過ぎた製品は服用しないでください。



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い申し上げます。

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/naron/

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)

日本標準商品分類番号
871149

抗炎症・鎮痛・解熱剤

ブルフェン錠100
ブルフェン錠200
ブルフェン顆粒20%

BRUFEN®
イブプロフェン製剤

貯法
室温保存
使用期限
外箱に表示

	ブルフェン錠100	ブルフェン錠200	ブルフェン顆粒20%
承認番号	Z1700AMZ00185000	15200AMZ00229000	Z2000AMX01455000
薬価収載	2005年6月	1978年4月	2008年6月
販売開始	1971年11月	1978年4月	1971年11月
再評価結果	1994年9月		

【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(ただし、「慎重投与」の項参照)
[プロスタグランジン合成阻害作用による胃粘膜防御能の低下により、消化性潰瘍を悪化させることがある。]
- 重篤な血液の異常のある患者
[副作用として血液障害があらわれることがあるので、血液の異常を更に悪化させるおそれがある。]
- 重篤な肝障害のある患者
[副作用として肝障害があらわれることがあるので、肝障害を更に悪化させるおそれがある。]
- 重篤な腎障害のある患者
[プロスタグランジン合成阻害作用による腎血流量の低下等により、腎障害を更に悪化させるおそれがある。]
- 重篤な心機能不全のある患者
[プロスタグランジン合成阻害作用による水・ナトリウム貯留傾向があるため、心機能不全が更に悪化するおそれがある。]
- 重篤な高血圧症のある患者
[プロスタグランジン合成阻害作用による水・ナトリウム貯留傾向があるため、血圧を更に上昇させるおそれがある。]
- 本剤の成分に対し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の誘発)又はその既往歴のある患者
[喘息発作を誘発することがある。]
- ジドブジンを投与中の患者
[「相互作用」の項参照]
- 妊娠後期の婦人
[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

※※

【組成・性状】

ブルフェン錠100

有効成分	1錠中に日本薬局方イブプロフェン100mgを含有する。		
添加物	ヒドロキシプロピルスターチ、結晶セルロース、カルメロースナトリウム、タルク、クロスカルメロースナトリウム、ポリソルベート80、精製白糖、ゼラチン、D-ソルビトール、マクロゴール6000、硫酸カルシウム、酸化チタン、ポビドン、カルナウバロウ		
性状	白色の糖衣錠である。		
外形		サイズ	識別コード
表面	裏面	重量	
		直径 8.0mm 厚さ 4.9mm 重量 0.220g	821

ブルフェン錠200

有効成分	1錠中に日本薬局方イブプロフェン200mgを含有する。		
添加物	ヒドロキシプロピルスターチ、結晶セルロース、カルメロースナトリウム、タルク、クロスカルメロースナトリウム、ポリソルベート80、精製白糖、ゼラチン、D-ソルビトール、マクロゴール6000、硫酸カルシウム、酸化チタン、ポビドン、カルナウバロウ		
性状	白色の糖衣錠である。		
外形		サイズ	識別コード
表面	裏面	重量	
		直径 10.2mm 厚さ 5.8mm 重量 0.400g	822

ブルフェン顆粒20%

有効成分	1g中に日本薬局方イブプロフェン200mgを含有する。
添加物	乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、マクロゴール6000、フマル酸、ステアリン酸、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ヒプロメロース、サッカリンナトリウム水和物
性状	白色の顆粒剤である。
識別コード	Br GIPH (ヒートシールに表示)

【効能・効果】

- 下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛
関節リウマチ、関節痛及び関節炎、神経痛及び神経炎、背腰痛、頸腕症候群、子宮付属器炎、月経困難症、紅斑(結節性紅斑、多形滲出性紅斑、遠心性環状紅斑)
- 手術並びに外傷後の消炎・鎮痛
- 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)

【用法・用量】

効能・効果①②の場合

イブプロフェンとして、通常、成人は1日量600mgを3回に分けて経口投与する。

小児は、5～7歳 1日量 200～300mg

8～10歳 1日量 300～400mg

11～15歳 1日量 400～600mg

を3回に分けて経口投与する。

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。

効能・効果③の場合

通常、成人にはイブプロフェンとして、1回量200mg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600mg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】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)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、かつミソプロストールによる治療が行われている患者
[ミソ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、ミソ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。]
- (2)消化性潰瘍の既往歴のある患者
[消化性潰瘍を再発させることがある。]
- (3)血液の異常又はその既往歴のある患者
[血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある。]
- (4)出血傾向のある患者
[血小板機能低下が起こることがあるので、出血傾向を助長するおそれがある。]
- (5)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おそれがある。]

- (6)腎障害又はその既往歴のある患者あるいは腎血流量が低下している患者
[腎障害を悪化又は再発あるいは誘発させるおそれがある。]
- (7)心機能異常のある患者
[心機能異常を悪化させるおそれがある。]
- (8)高血圧症のある患者
[血圧を上昇させるおそれがある。]
- (9)過敏症の既往歴のある患者
- (10)気管支喘息のある患者
[気管支喘息患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれており、それらの患者では喘息発作を誘発することがある。]
- (11)全身性エリテマトーデス(SLE)の患者
[SLE症状(腎障害等)を悪化させるおそれがある。また、無菌性髄膜炎があらわれることがある。]
- (12)混合性結合組織病(MCTD)の患者
[無菌性髄膜炎があらわれることがある。]
- (13)潰瘍性大腸炎の患者
[他の非ステロイド性消炎鎮痛剤で症状が悪化したとの報告がある。]
- (14)クローン氏病の患者
[他の非ステロイド性消炎鎮痛剤で症状が悪化したとの報告がある。]
- (15)高齢者及び小児
[重要な基本的注意][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(関節リウマチ等)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、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うこと。
- (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、特に高熱を伴う幼小児及び高齢者又は消耗性疾患の患者においては、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)高齢者及び小児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

※※本剤は、主として肝代謝酵素CYP2C9によって代謝される。

(1)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
ジドブジン レトロビル	血友病患者において出血傾向が増強したとの報告がある。	機序は不明である。

※※(2)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	クマリン系抗凝血剤(ワルファリン)の作用を増強するおそれがあるので、用量を調節するなど注意すること。	本剤がワルファリンの血漿蛋白結合と競合し、遊離型ワルファリンが増加するためと考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アスピリン製剤 (抗血小板剤として投与している場合)	アスピリンの血小板凝集抑制作用を減弱するとの報告がある。	本剤が血小板シクロオキシゲナーゼ-1(COX-1)とアスピリンの結合を阻害するためと考えられる。
抗凝血剤 ワルファリン等 抗血小板剤 クロピドグレル等 選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI) フルボキサミン、 パロキセチン等	消化管出血が増強されるおそれがある。	相互に作用を増強すると考えられる。
リチウム製剤 炭酸リチウム	リチウムの血中濃度が上昇し、リチウム中毒を呈したとの報告があるので、併用する場合にはリチウムの血中濃度をモニターするなど観察を十分に行い、慎重に投与すること。	本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、腎でのナトリウム排泄が減少してリチウムクリアランスを低下させ、リチウムの血中濃度が上昇すると考えられる。
チアジド系利尿薬 ヒドロクロチアジド ループ利尿薬 フロセミド	これら利尿薬の作用を減弱するとの報告がある。	本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、水・ナトリウムの体内貯留が生じるためと考えられる。
ACE阻害剤 エナラプリル等 β遮断剤 プロプラノロール等	降圧作用が減弱するおそれがある。	本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、血管拡張作用及び水・ナトリウムの排泄が抑制されるためと考えられる。
タクロリムス水和物	急性腎不全があらわれたとの報告がある。	本剤のプロスタグランジン合成阻害作用による腎障害がタクロリムス水和物の腎障害を助長するためと考えられる。
ニューキノロン系抗菌剤 エノキサシン水和物等	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤で併用により痙攣があらわれたとの報告がある。	ニューキノロン系抗菌剤のGABA阻害作用が併用により増強されるためと考えられる。
メトトレキサート	メトトレキサートの作用を増強するおそれがあるので、用量を調節するなど注意すること。	本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により腎血流量が減少し、メトトレキサートの腎排泄が抑制されることにより、メトトレキサートの血中濃度が上昇すると考えられる。
コレステラミン	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	コレステラミンは陰イオン交換樹脂であり、消化管内で本剤と結合して本剤の吸収が遅延・抑制されると考えられる。
スルホニル尿素系血糖降下剤 クロルプロパミド、 グリベンクラミド等	血糖降下作用を増強(低血糖)することがあるので、用量を調節するなど注意すること。	本剤がこれらの薬剤の血漿蛋白結合と競合し、遊離型薬剤が増加するためと考えられる。
CYP2C9阻害作用を有する薬剤 ポリコナゾール、 フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素(CYP2C9)を阻害するためと考えられる。

4. 副作用

総症例17,485例中、副作用が認められたのは532例(3.04%)
690件で、その主なものは消化器系(胃部不快感、食欲不振、腹痛、悪心・嘔吐等：2.99%)、発疹(0.20%)、そう痒(0.14%)、顔面浮腫(0.15%)等であった。(再評価結果時)

(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(いずれも頻度不明*)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸内苦悶、悪寒、冷汗、呼吸困難、四肢しびれ感、血圧低下、血管浮腫、蕁麻疹等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少

再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少(いずれも頻度不明*)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。

3) 消化性潰瘍、胃腸出血、潰瘍性大腸炎

消化性潰瘍、胃腸出血、潰瘍性大腸炎(いずれも頻度不明*)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。

※※ 4) 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(いずれも頻度不明*)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。

5) 急性腎不全、間質性腎炎、ネフローゼ症候群

急性腎不全、間質性腎炎、ネフローゼ症候群(いずれも頻度不明*)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、乏尿、血尿、尿蛋白、BUN・血中クレアチニン上昇、高カリウム血症、低アルブミン血症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。

6) 無菌性髄膜炎

無菌性髄膜炎(頻度不明*)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、項部硬直、発熱、頭痛、嘔気・嘔吐あるいは意識混濁等があらわれた場合には投与を中止し、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。]

7) 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(いずれも頻度不明*)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するなど適切な処置を行うこと。

8) 喘息発作

喘息発作(頻度不明*)を誘発することがあるので、喘鳴、呼吸困難等の症状があらわ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

分類	頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明*
血液**				血小板機能低下(出血時間の延長)
消化器		食欲不振、嘔気・嘔吐、胃部不快感、腹痛、消化不良、下痢	口渇、口内炎、腹部膨満感、便秘	
肝臓			AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇等	黄疸**
過敏症**	発疹、そう痒感	蕁麻疹、湿疹		紫斑
感覚器		霧視等の視覚異常**		難聴、耳鳴、味覚異常

分類	頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明*
精神神経系		頭痛、眠気、めまい、不眠		抑うつ
循環器			血圧上昇、動悸	血圧低下
その他		浮腫	倦怠感、発熱	鼻出血

*：自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。
**：発現した場合には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、少量から投与を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。

※※ 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊娠後期には投与しないこと。

[妊娠後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。また、他の解熱鎮痛消炎剤を妊娠後期に投与したところ、胎児循環持続症(PFC)が起きたとの報告がある。]

(2) 妊婦(妊娠後期以外)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。また、マウスの高用量(60mg/kg以上)投与群で着床数及び生児数の抑制が認められている。]

(3) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

[母乳中へ移行することが認められている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は4歳以下の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)。

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。)

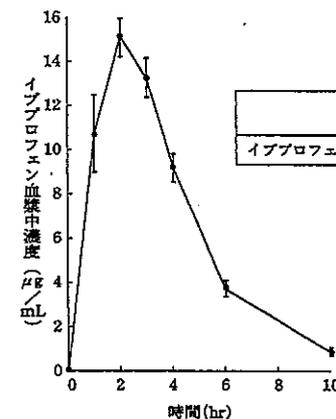
9. その他の注意

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。

【薬物動態】

1. 吸収²⁾

健康成人14例にイブプロフェン200mg(ブルフェン錠100 2錠)を単回経口投与したときの最高血漿中イブプロフェン濃度(C_{max})は16.6 μ g/mLであり、最高血漿中濃度到達時間(T_{max})は2.1時間、血漿中濃度半減期(T_{1/2})は1.8時間であった。



2. 代謝・排泄³⁾

(外国人でのデータ)

健康成人にイブプロフェン200mgを1日3回経口投与した場合、24時間までに約60%が代謝物(側鎖イソブチル基が酸化されたもの2種、及びそれらの抱合体)として尿中に排泄され、未変化体は認められていない。

【臨床成績】⁽⁴⁻¹⁸⁾

二重盲検比較試験及び一般臨床試験において、本剤の有効性が認められている。
本剤の疾患別有効率は次のとおりである。

疾患名	有効率(%)	有効以上	やや有効以上
関節リウマチ	38.7%(48/124)	71.0%(88/124)	
関節痛及び関節炎	78.1%(50/64)	84.4%(54/64)	
神経痛及び神経炎	71.0%(22/31)	80.6%(25/31)	
背 腰 痛	66.1%(37/56)	76.8%(43/56)	
頸 腕 症 候 群	74.1%(20/27)	77.8%(21/27)	
子宮付属器炎	61.5%(24/39)	87.2%(34/39)	
月 経 困 難 症	74.4%(29/39)	79.5%(31/39)	
紅斑(結節性紅斑、多形滲出性紅斑、遠心性環状紅斑)	81.8%(27/33)	81.8%(27/33)	
手術並びに外傷後の消炎・鎮痛	73.9%(272/368)	89.7%(330/368)	

【薬効薬理】

1. 抗炎症作用¹⁹⁾

紫外線紅斑(モルモット)、カラゲニン浮腫(ラット)の急性炎症に対するID₅₀(経口投与)は、それぞれ4.4mg/kg、22mg/kgで、アスピリンの各々の値(115、200mg/kg)に比し強力である。
アジュバント関節炎(ラット)の慢性炎症に対しては10~30mg/kg/日で抑制作用を示し、アスピリンの5~10倍の効果である。

2. 鎮痛作用²⁰⁾

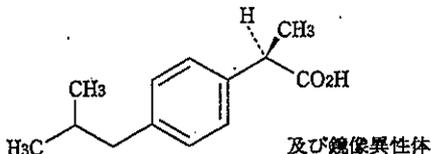
ラット足趾の炎症性疼痛(Randall-Selitto法)に対し、2~30mg/kgの経口投与で作用を示し、アスピリンの30倍の効果である。
アセチルコリン誘発ライシグ(マウス)に対するID₅₀(経口投与)は1.9mg/kgで、アスピリンの28倍の効果である。

3. 解熱作用²⁰⁾

ラットの酵母懸濁液注射による発熱を5~10mg/kgの経口投与で著明に抑制し、アスピリンの20倍の作用を示す。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：Ibuprofen (イブプロフェン)
化学名：(2*RS*)-2-[4-(2-Methylpropyl)phenyl]propanoic acid
分子式：C₁₃H₁₈O₂
分子量：206.28
融 点：75~77℃
構造式：



性 状：イブプロフェンは白色の結晶性の粉末である。
エタノール(95)又はアセトンに溶けやすく、水にほとんど溶けない。
希水酸化ナトリウム試液に溶ける。

【包 装】

- ブルフェン錠100 : (PTP)100、500、1,000、2,100錠
(プラスチック容器)1,000錠
- ブルフェン錠200 : (PTP)100、500、1,000錠
(プラスチック容器)500錠
- ブルフェン顆粒20% : (ヒートシール、1包1g)120、600g
(プラスチック容器)600g

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- 1) 斎藤康二 他：基礎と臨床, 4, 1115~1125(1970)
- 2) ブルフェン錠100の血中濃度試験(単回投与)に関する資料(科
研製薬(株)社内資料)
- 3) Mills, R.F.N. et al : XENOBIOTICA, 3, 589~598(1973)
- 4) 日本リウマチ協会薬効検定委員会：リウマチ, 10, 309~315
(1970)
- 5) 森岡知一 他：基礎と臨床, 4, 1197~1198(1970)
- 6) 田辺 碩：新薬と臨床, 19, 1093~1095(1970)
- 7) 丹羽滋郎 他：診療, 23, 2237~2241(1970)
- 8) 戸田昭士 他：診療と新薬, 7, 1537~1541(1970)
- 9) 宝亀玲一 他：臨床と研究, 47, 2460~2462(1970)
- 10) 高山 哲：基礎と臨床, 4, 1378~1382(1970)
- 11) 岡田 諄 他：耳鼻咽喉科展望, 13, 551~554(1970)
- 12) 宮崎為夫 他：耳鼻咽喉科展望, 13, 39~41(1970)
- 13) 山田隆志 他：耳鼻臨床, 63, 359~362(1970)
- 14) 玉置弘光 他：耳鼻臨床, 63, 489~494(1970)
- 15) 高須賀信夫 他：耳鼻咽喉科展望, 13, 541~548(1970)
- 16) 市川 宏 他：基礎と臨床, 4, 1373~1377(1970)
- 17) 近内康夫 他：診療, 24, 260~263(1971)
- 18) 松垣晴夫 他：診療と新薬, 7, 1309~1311(1970)
- 19) 外本省三 他：応用薬理, 6, 77~89(1972)
- 20) Adams, S. S. et al : Arch. Int. Pharmacodyn., 178, 115~129
(1969)

<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。

科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室
〒113-8650 東京都文京区本駒込2丁目28-8
電話 0120-519-874



製造販売元
科研製薬株式会社
東京都文京区本駒込2丁目28-8

審査報告書

平成 23 年 8 月 1 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]	ナロンホワイト 600、イブプロフェン 600 大正
[一般名]	イブプロフェン
[申請者]	大正製薬株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 1 月 30 日
[申請区分]	一般用医薬品 区分 (5) -④
[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 8 月 1 日作成

[販売名] ナロンホワイト 600、イブプロフェン 600 大正
[一般名] イブプロフェン
[申請者] 大正製薬株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 1 月 30 日
[成分・分量] 1 日量 6 錠中 イブプロフェン 600mg

[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] 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] 症状があらわれた時、次の量をなるべく空腹時を避けて服用する。
成人（15 歳以上） 1 回 2 錠
通常 1 日 2 回までとするが、再度症状があらわれた場合には 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。

審査報告

平成 23 年 8 月 1 日

1. 品目の概要

[販売名]	ナロンホワイト 600、イブプロフェン 600 大正
[申請者]	大正製薬株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 1 月 30 日
[成分・分量]	1 日量 6 錠中 イブプロフェン 600mg
[申請時の効能・効果]	①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 ②悪寒・発熱時の解熱
[申請時の用法・用量]	効能・効果①の場合 15 歳以上 1 回 2 錠 1 日 3 回を限度とし、なるべく空腹時をさけて服用する。 服用間隔は 4 時間以上おくこと。 効能・効果②の場合 15 歳以上 1 回 2 錠 1 日 2 回を限度とし、なるべく空腹時をさけて服用する。 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」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

本品目は、解熱鎮痛成分であるイブプロフェンの 1 日最大服用量を医療用と同量の 600mg とした製剤である。イブプロフェンは一般用医薬品としての使用実績はあるが、用量が新規であることから、新一般用量医薬品として区分（5）－④で申請された。

イブプロフェンは、英国 The Boots Company Plc（現 Abott Laboratories）により開発されたフェニルプロピオン酸系の解熱鎮痛消炎化合物である。本邦では医療用医薬品として昭和 46 年 6 月 25 日に科研薬化工業株式会社（現 科研製薬株式会社）が「ブルフェン錠」、 「ブルフェン顆粒」の販売名で承認を取得した。その後、平成 6 年 9 月 8 日に再評価結果

が公示され、現在では以下の効能・効果、用法・用量とされている。

<効能・効果>

① 下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛

関節リウマチ、関節痛及び関節炎、神経痛及び神経炎、背腰痛、頸腕症候群、子宮付属器炎、月経困難症、紅斑（結節性紅斑、多形滲出性紅斑、遠心性環状紅斑）

② 手術並びに外傷後の消炎・鎮痛

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）

<用法・用量>

①②イブプロフェンとして、通常、成人は1日量 600mg を 3 回に分けて経口投与する。小児は、5～7 歳 1日量 200～300mg、8～10 歳 1日量 300～400mg、11～15 歳 1日量 400～600mg を 3 回に分けて経口投与する。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通常、成人にはイブプロフェンとして、1回量 200mg 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 600mg 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。

一般用医薬品としては、昭和 60 年 11 月 30 日に科研製薬株式会社、エスエス製薬株式会社が 1 回量 150mg、1 日量 450mg の用量で承認を取得した。その後、本品目の申請者も、科研製薬株式会社が承認を取得した品目の小分けとして、先の品目と同一の申請区分において 1 日量 450mg 製剤の承認を取得している。現在までに解熱鎮痛薬及びかぜ薬において多数の使用実績があり、平成 18 年 11 月には 1 回量を 200mg に増量した 1 日 2 回服用のかぜ薬（1 日量 400mg）が承認され、平成 23 年 2 月には同用法・用量の解熱鎮痛薬が承認されている。

海外では、医療用及び一般用医薬品として米国、英国をはじめ世界各国で販売されている。米国及び英国では一般用医薬品として 12 歳以上で 1 回量 200～400mg、1 日最大量 1200mg の使用が認められている。

申請者は、スイッチ OTC としての承認当時は安全性を重視して医療用の 75%の用量とされたが、海外の OTC と比べて低用量であること、医療用の用法・用量にて十分な使用実績があり有効性及び安全性に問題はないと考えられることから、1 日量及び 1 回量を医療用に合わせることを意図したと述べている。

機構は、用量を増量する必要性及び本剤の存在意義について説明を求めた。

申請者は、現在市販されているイブプロフェン製剤は有用性を補うためにその多くが配合剤とされているが、配合する他成分に起因する副作用への懸念等により使用状況が限定される場合があり、使用者にとっては薬剤選択の幅が狭まる場合もある等の理由から、単剤で有効性を高めた製剤が必要と考えたと述べた。機構は、単剤で有効性を高める必要性

及び既存のイブプロフェン製剤との使い分けについて更に説明を求めた。申請者は、消費者調査から現在の一般用解熱鎮痛薬の効果に対する不満が示唆されており、そのような消費者による過量服用等の不適切な使用を防ぐためにも単剤で有効性を高めることは必要であると説明し、また、既存製剤の効果に不満がある場合に本剤を使用することを薬局・販売店向け情報提供資料に記載すると回答した。機構は以上を了承した。

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ロットを用いた実測値及び安定性試験の結果に基づき、規格及び試験方法が設定された。機構はその内容について問題ないと判断した。

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（材質：ポリプロピレン及びXXXXXXXXXX）での長期安定性を推定する目的で、3ロットによる加速試験が行われた。その結果、各試験項目とも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。

ト. 臨床試験に関する資料

本申請に際して新たに臨床試験は実施されておらず、国内外の文献報告、使用実績等に基づき有効性及び安全性について考察されている。また、参考資料として、申請者が450mg製剤の承認を取得した際の申請資料概要及びその品目について実施された市販後の安全性に関する調査結果のまとめが提出されている。

データベース（JMEDPlus/独立行政法人科学技術振興機構）により検索された国内文献及び医療用イブプロフェン製剤申請時資料を参考に、申請効能・効果、用法・用量の範囲内の経口剤で二重盲検試験により実施されたものを選択した結果、19報が抽出され、有効性が検討されている。その主なものを以下に記す。

① 筋肉痛に対するフルビプロフェン貼付剤（FP-A）の臨床評価 イブプロフェン経口剤との二重盲検群間比較試験（青木他、医学と薬学、20、1988）

総症例数 123 例（イブプロフェン錠群 62 例、フルビプロフェン貼付剤群 61 例）に対し、イブプロフェン経口剤（200mg×3 回/日）またはフルビプロフェン貼付剤（40mg×2 回/日）を 2 週間投与した。最終全般改善度は、中等度改善以上でイブプロフェン群 71.4%、フルビプロフェン群 75.0%であり、有意差は認められなかった。患者の印象、症状別改善度、有用度についても両群間に有意差は認められなかった。

② イブプロフェン（IP-82）の臨床試験－交叉式二重盲検法による検討－（戸田他、診断と新薬、7、1970）

慢性関節リウマチを除く比較的慢性の疼痛を主訴とする患者 47 例に対し、イブプロフェン（600mg/日）またはアスピリン（1.5 g/日）を各 1 週間投与した。イブプロフェ

ン有効例は 24 例、アスピリン有効例は 13 例であった。

- ③ IP-82 の臨床経験 —二重盲検法による— (田辺、新薬と臨床、19、1970)
膝関節痛、変形性膝関節症、膝内障、腰痛症、背痛症等を有する 34 例 (イブプロフェン群 16 例、プラセボ群 18 例) に対し、イブプロフェン (600mg/日) またはプラセボを 1~3 週間投与した。有効率 (有効以上) はイブプロフェン群 75.0% (12 例/16 例)、プラセボ群 33.3% (6 例/18 例) であり、危険率 5% 以下で有意差がみられた ($\chi^2=6.32$ 、 $0.025<p<0.05$)。
- ④ 急性上気道炎に対する Loxoprofen sodium (CS-600E) の臨床評価 多施設二重盲検法による Ibuprofen との比較 (勝他、臨床医薬、9、1993)
総症例数 274 例 (イブプロフェン群 139 例、ロキソプロフェンナトリウム群 135 例) に対し、イブプロフェン (200mg×3 回/日) またはロキソプロフェンナトリウム (60mg×3 回/日) を 3 日間投与した。全般改善度は、改善以上でイブプロフェン群 61.1%、ロキソプロフェンナトリウム群 61.6% であり、有意差は認められなかった。症状別改善度及び有用度についても両群間に有意差は認められなかった。経時的症状消失率は鼻閉でロキソプロフェンナトリウム群が有意に優れていた ($p<0.05$)。有熱症例は両群とも開始時に対して有意に下降したが、両群間に有意差は認められなかった。

安全性については、医療用製剤の再評価時に示された承認時及びそれ以降の副作用発現症例率は 3.04% (532 例/17,485 例) で、その主なものは、消化器系 (胃部不快感、食欲不振、腹痛、悪心・嘔吐等 : 2.99%) 発疹 (0.20%)、そう痒 (0.14%)、顔面浮腫 (0.15%) 等であった。本申請に際して抽出した 19 報におけるイブプロフェン投与時に発現した副作用としては、主な症状は嘔気・嘔吐、下痢、胃痛等の消化器症状や発疹、そう痒感等の皮膚症状であり、いずれの症状も程度は軽度又は中等度で重篤なものは認められなかった。またイ項に「副作用が疑われる症例報告に関する情報 (平成 16 年度以降の報告)」に報告されている副作用がまとめられている。報告が多い副作用は、肝障害 16 件、皮膚粘膜眼症候群 (スティーブンス・ジョンソン症候群) 9 件、薬疹 8 件等であったが、いずれも使用上の注意において注意喚起が行われている。

機構は、安全性の観点から既承認用量と本申請用量とを比較考察するよう申請者に求めた。申請者は、1 日量 450mg と 600mg を直接比較したデータはないが、医療用医薬品申請時の臨床試験における副作用発現症例率は 1 日投与量 300mg で 16.7% (6 件/36 例)、600mg で 5.4% (82 件/1,510 例)、900mg で 16.7% (1 件/6 例) であり、症例数に偏りがあるため明確には比較できないが、600mg 投与群において発現率が高まる傾向ではないこと、抽出した 19 報では 1 日 600mg 投与例において重篤な副作用は報告されていないことから、既承認用量に比べて申請用量の安全性が劣ることはないと回答した。機構は、副作用の種類及び程度について、服用量の増加による特定の傾向が見られないことも考慮し、これを了承した。

以上より、機構は本剤の一般用医薬品としての有効性・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

既承認の一般用イブプロフェン製剤と同様に、解熱鎮痛薬製造販売承認基準に準じた効能・効果が設定されており、機構は妥当と判断した。

用法・用量について

一般用の既承認イブプロフェン製剤は「成人（15歳以上）、1日3回を限度」とされているが、本剤は用量を増量していることから、医療用医薬品の用法・用量を参考に効能ごとに異なる服用回数（鎮痛には1日3回まで、解熱には1日2回まで）が設定されていた。機構は、平成22年にスイッチOTCとして承認されたロキソプロフェンナトリウム製剤の審査経緯を踏まえ、用法・用量の再考を求めた。ロキソプロフェンナトリウム製剤の審査では、医療用の用法・用量に準じ効能ごとに服用回数を設定することを検討したが、専門協議において、効能ごとに異なる用法とすることは一般使用者の混乱を招く恐れがある、また頓用であることを明確にした方がよいとの意見が示されたことから、効能に関わらず1日2回を原則とし、再度症状があらわれた場合にのみ3回目を服用することとして承認された。申請者は、本剤に関して、ロキソプロフェンナトリウム製剤と同様の設定とすると回答した。機構は、成分は異なるものの、イブプロフェンの有効性を鑑みても同様に取り扱うことは可能と考え、変更後の用法・用量を妥当と判断した。

使用上の注意（案）について

本剤の使用上の注意は、既承認の一般用イブプロフェン製剤で記載されている内容に加え、医療用添付文書の記載を反映した内容が設定された。また、適正使用の徹底のため、薬局・販売店向け及び使用者向けの情報提供資料が整備された。

機構は情報提供資料において、併用すべきでない他の解熱鎮痛成分の具体例を示すこと、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を記載するよう求めた。申請者は対応すると回答し、機構は了承した。

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] 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] 症状があらわれた時、次の量をなるべく空腹時を避けて服用する。

成人（15歳以上） 1回2錠

通常1日2回までとするが、再度症状があらわれた場合には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。

審査報告書（2）

平成 23 年 8 月 31 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

[販売名] ナロンホワイト
 ナロンメディカル
[一般名] イブプロフェン
[申請者] 大正製薬株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 1 月 30 日

[審査結果]

平成 23 年 8 月 18 日に開催された薬事・食品衛生審議会一般用医薬品部会において、販売名として示されていた「ナロンホワイト 600」及び「イブプロフェン大正 600」について、「600」という数字は用法・用量に定められた本剤の基本的な 1 日服用量を反映していない、及び販売名に用量を表示する場合は 1 回量あるいは 1 製剤単位に含有される有効成分量を示すべきである、との指摘が出された。申請者から示された変更案について機構で検討を行った結果この案を了承し、上記販売名に変更することとした。