

審査報告書

平成 22 年 8 月 5 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名]	ナシビン M スプレー
[一般名]	オキシメタゾリン塩酸塩
[申請者]	佐藤製薬株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 7 月 1 日
[申請区分]	一般用医薬品 区分 (2)
[特記事項]	特になし
[審査担当部]	一般薬等審査部

審査結果

平成 22 年 8 月 5 日作成

[販売名] ナシピン M スプレー
[一般名] オキシメタゾリン塩酸塩
[申請者] 佐藤製薬株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 7 月 1 日
[成分・分量] 100mL 中 オキシメタゾリン塩酸塩 50mg

[審査結果]

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果、用法・用量のもとで一般用医薬品として承認して差し支えないと判断した。なお、以下の条件を付することが適当であると判断した。

[効能・効果] 急性鼻炎、アレルギー性鼻炎又は副鼻腔炎による鼻づまり

[用法・用量] 成人（15 歳以上） 各鼻腔に 1 回 2～3 度ずつ、1 日 1～2 回噴霧する。なお、適用間隔は、10～12 時間以上おくこと。連続して 1 週間を超えて使用しないこと。使用を中止した場合は 2 週間以上あけること。症状が改善したら使用を中止すること。

承認条件

承認後、少なくとも 3 年間の安全性に関する製造販売後調査を実施すること。

審査報告

平成 22 年 8 月 5 日

1. 品目の概要

- [販売名] ナシビン M スプレー
- [申請者] 佐藤製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 20 年 7 月 1 日
- [成分・分量] 100mL 中 オキシメタゾリン塩酸塩 50mg
- [申請時の効能・効果] 急性鼻炎，アレルギー性鼻炎又は副鼻腔炎による次の諸症状の緩和：鼻づまり，鼻みず（鼻汁過多），くしゃみ，頭重（頭が重い）
- [申請時の用法・用量] 成人（15 歳以上），1 回に 2～3 度ずつ，1 日 1～4 回鼻腔内に噴霧する．
なお，適用間隔は，6 時間以上おくこと．

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

本品目については、一般用医薬品専門協議における議論を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）において審査がなされた。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付、20 達第 8 号）の規定により、指名した。

イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本申請品目は、血管収縮剤であるオキシメタゾリン塩酸塩の医療用医薬品「ナシビン点鼻・点眼液 0.05%」を同一の成分・分量にて新一般用医薬品とするものである。医療用は点眼にも用いられるため滴下用法であるのに対して、一般用では点鼻のみとし、定量噴霧器による用法とされた。

本成分は、ドイツのエー・メルク社（現メルク KGaA）により開発されたイミダゾリン誘導体の局所血管収縮剤である。局所の強い血管収縮作用及び粘膜の腫脹消退作用を有しており、同様の作用を有するアドレナリンに比べて持続性に優れている。本成分の 0.05% 水溶液は、1961 年 9 月にドイツにて上市され、その後、英国や米国等で広く使用されている。日本においては、1967 年 6 月に医療用医薬品として承認を取得し、1977 年 10 月 28 日に再評価結果が通知されている。再評価により効能・効果は「耳鼻科領域：上気道の諸疾患の充血・うっ血、眼科領域：表在性充血」に、用法・用量は「耳鼻科領域：通常、成人 1 回 2～3 滴を 1 日 1～4 回点鼻する。なお、年齢、症状により適宜増減する。眼科領域：通常、成人 1 回 1～2 滴を 1 日 1～4 回点眼する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」とされた。

本品を一般用医薬品とすることの意義として、申請者は、既存の一般用点鼻薬に配合されているナファゾリン塩酸塩やテトラヒドロゾリン塩酸塩等の血管収縮剤は長期連用による効果の減弱や薬物性鼻炎の発現が報告されているのに対して、本成分は健常人に 1 日 3 回 4 週間投与してもリバウンドや効果減弱がないと報告されていること、また、血管収縮作用持続時間について、ナ

ファゾリン塩酸塩が 3～5 時間であるのに対して本成分は 6～8 時間と報告されていることから、既存製剤に比べて使用回数が少なく利便性が向上することを述べている。

海外では、医療用または一般用医薬品として 71 カ国で販売されている。

ロ．物理化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本剤は「ナシピン点鼻・点眼液 0.05%」と同一の製剤であるが、噴霧器による定量性が検討されると共に、現在の科学水準に合わせるため新たに資料が作成された。

ハ．安定性に関する資料

本項についても、現在の科学水準に合わせるために新たに資料が作成され、通常の保存状態で 3 年以上安定であることが示された。

ニ．薬理作用に関する資料

本項については、医療用医薬品再評価申請時の試験成績が資料概要中にまとめられており、新たな試験は行われていない。

ホ．吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

本項についても、医療用医薬品再評価申請時の試験成績が資料概要中にまとめられており、新たな試験は行われていない。

ヘ．毒性に関する資料

本項についても、医療用医薬品再評価申請時の成績が資料概要中にまとめられており、新たな試験は行われていない。

ト．臨床試験に関する資料

本項については、医療用医薬品再評価申請時に集計された国内、国外の臨床報告の成績が本申請の資料概要中にまとめられており、新たな試験は行われていない。以下にその概略を記す。

臨床報告の有効性評価においては、やや有効以上を有効とし、無効、悪化、不明を無効として解析した。その結果、耳鼻咽喉科領域における臨床試験成績は国内の有効率が 93.4% (550/589 例)、国外の有効率が 92.6% (3,250/3,508 例) であった。また、これらの報告のうち各疾患別の対象患者と有効例数が明確な 2,452 例について、本剤の適応としている急性鼻炎、アレルギー性鼻炎及び急性副鼻腔炎のそれぞれの有効率は急性鼻炎 98.9% (348/352 例)、アレルギー性鼻炎 (アレルギー性鼻炎、慢性アレルギー性鼻炎、季節性アレルギー性鼻炎、鼻アレルギー性鼻炎及び慢性鼻アレルギーと診断された症例の合計) 88.0% (220/250 例)、急性副鼻腔炎 100.0% (21/21 例) であった。

安全性については、医療用医薬品再評価申請時に耳鼻咽喉科領域における 6,481 例について集計された。副作用発現率は国内 5.44%、国外 8.92%、平均 8.53% であった。症状別では、反応性充血 0.89%、習慣性 0.69%、鼻部乾燥感 0.60%、下痢 0.51%、疲労 0.48% 等であった。このうち、

習慣性、下痢、及び疲労は国外からの報告のみであり、習慣性については「患者がスムーズな鼻呼吸に慣れ、薬剤を手放さなくなった」事例を習慣性と判定していた。よって、反応性充血による器質的な病変を伴うものではなく、習慣化の危険性を評価したものと考えられると申請者は考察している。

機構は、血管収縮剤の長期使用により鼻粘膜の肥厚等が懸念されることから、長期に使用した場合の安全性について考察することを求めた。申請者からは国内において本成分を 6 ヶ月以上使用し反応性充血に至った 22 例が報告されていること、本剤の臨床試験では 28 日間まで連続して投与した 2 例に習慣性がみられたことが示され、適切な使用期間を設定することが回答された。これに対して機構は、本剤の医療用医薬品の添付文書では「急性充血期に限って使用するか又は適切な休薬期間をおいて使用すること」とされていること、鼻アレルギーガイドライン（2005 年版）においても血管収縮剤の使用については「鼻閉の極めて強い場合の短期間に使用を限るべき」とされていることなどから、一般用としての安全性を考慮した上で、用法・用量を再度検討するよう求めた。詳細については「効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠」にて述べる。

効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

効能・効果について

申請時には鼻炎用点鼻薬承認基準に示されている効能・効果を踏襲し設定されていた。しかし、専門協議において、効能・効果に「くしゃみ」や「頭重」が含まれることについて疑問が示された。すなわち、本剤の薬理作用や臨床試験における評価から、その効能・効果は「鼻づまり」あるいは鼻づまりに伴う症状であることを明確にすべきではないかとの意見が示され、機構はその点について申請者に検討を求めた。申請者は、承認基準やガイドラインも考慮し、「急性鼻炎、アレルギー性鼻炎又は副鼻腔炎による鼻づまり」とすると回答し、機構はこれを了承した。

用法・用量について

申請時の用法・用量は、「成人（15 歳以上） 1 回に 2～3 度ずつ、1 日 1～4 回鼻腔内に噴霧する。なお、適用間隔は、6 時間以上おくこと」とされていた。

機構は、本剤と同濃度の海外で承認されている製剤の適用間隔が「7～10 時間」あるいは「10～12 時間」とされていることから、本剤について「6 時間以上」としている点について説明を求めた。申請者は、医療用製剤において「1 日 1～4 回」とされていることから「6 時間以上」と設定したが、本剤の特性及び安全性を考慮し「1 日 1～2 回、適用間隔は 10～12 時間」とすると回答し、機構はこれを了承した。

ト項において述べたように、専門委員から、本剤のような血管収縮剤の点鼻薬においては、長期連用による鼻粘膜の肥厚や薬剤性鼻炎への懸念が指摘されていることから、鼻づまり症状のある短期間に限定し、休薬期間を設定すべきとの意見が示され、機構は検討を求めた。申請者は、ガイドライン等を参考に「連続して 1 週間を超えて使用しないこと。使用を中止した場合は 2 週間以上あけること。症状が改善したら使用を中止すること」を用法・用量として明記すると回答した。また包装単位についても、漫然と使用されることがないように 10 日間程度で使い切れる「8

mL」とすると回答した。機構はこれらの回答を了承した。

使用上の注意について

「使用上の注意」は医療用ナシビンの使用上の注意に基づき、既存の一般用鼻炎用点鼻薬を参考に設定された。

機構は、本剤は用法・用量を遵守し適正に使用されるべきであることから、そのための具体的な方策を示すように求めた。申請者は、販売時に他成分も含めた血管収縮剤の点鼻薬の直近までの使用状況を販売店向け情報提供資料に記載されている項目にしたがって確認すること、情報提供資料には本剤は作用時間が長いことから 1 日 1～2 回の使用でよいこと、過度に使用した場合の症状とそれらの症状が現れた場合は使用を中止し医師等に相談すべきこと等を記載する等の対応案を示した。機構はこれらを了承した。

3．総合評価

以上のような検討を行った結果、機構は提出された申請内容について、以下の効能・効果、用法・用量において本品を承認して差し支えないと判断した。なお、以下の条件を付することが適当であると判断する。

〔効能・効果〕 急性鼻炎、アレルギー性鼻炎又は副鼻腔炎による鼻づまり

〔用法・用量〕 成人（15 歳以上） 各鼻腔に 1 回 2～3 度ずつ、1 日 1～2 回噴霧する。なお、適用間隔は、10～12 時間以上おくこと。連続して 1 週間を超えて使用しないこと。使用を中止した場合は 1～2 週間以上あけること。症状が改善したら使用を中止すること。

承認条件

承認後、少なくとも 3 年間の安全性に関する製造販売後調査を実施すること。