

審議結果報告書

令和3年3月9日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ナシビンメディ
[一般名] オキシメタゾリン塩酸塩／クロルフェニラミンマレイン酸塩
[申請者] 佐藤製薬株式会社
[申請年月日] 平成28年9月16日

[審議結果]

令和3年3月3日に開催された要指導・一般用医薬品部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。
なお、本品目は要指導医薬品に該当することとされた。

[承認条件]

承認後、少なくとも3年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施すること。

審査報告書

令和 3 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]	ナシビンメディ
[一 般 名]	オキシメタゾリン塩酸塩／クロルフェニラミンマレイン酸塩
[申 請 者]	佐藤製薬株式会社
[申請年月日]	平成 28 年 9 月 16 日
[申 請 区 分]	要指導・一般用医薬品 区分 (5) -②
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	一般薬等審査部

審査結果

令和3年2月8日作成

[販売名]	ナシビンメディ
[一般名]	オキシメタゾリン塩酸塩／クロルフェニラミンマレイン酸塩
[申請者]	佐藤製薬株式会社
[申請年月日]	平成28年9月16日
[成分・分量]	100mL 中オキシメタゾリン塩酸塩 50mg 及びクロルフェニラミンマレイン酸塩 500mg

[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・用量で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]	鼻づまりのある急性鼻炎又はアレルギー性鼻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
[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年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施すること。

審査報告

令和3年2月8日

1. 申請品目

[販売名]	ナシビンメディ
[一般名]	オキシメタゾリン塩酸塩／クロルフェニラミンマレイン酸塩
[申請者]	佐藤製薬株式会社
[申請年月日]	平成28年9月16日
[成分・分量]	100mL 中オキシメタゾリン塩酸塩 50mg 及びクロルフェニラミンマレイン酸塩 500mg
[申請時の効能・効果]	急性鼻炎又はアレルギー性鼻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
[申請時の用法・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。

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」という。）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日付け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

「ナシビンメディ」（以下、「本剤」という。）は、有効成分としてオキシメタゾリン塩酸塩及びクロルフェニラミンマレイン酸塩を含有する点鼻薬である。

オキシメタゾリン塩酸塩は、イミダゾリン誘導体の一種であり、アドレナリン α 受容体を刺激することにより、末梢血管の収縮作用を有する。本剤と同量のオキシメタゾリン塩酸塩を含む一般用医薬品の点鼻薬として、申請者が製造販売する「ナシビンMスプレー」が承認されている（承認年月日：2011年1月28日）。本剤と「ナシビンMスプレー」の対比を表1に示す。

表1 本剤と「ナシビンMスプレー」との対比表

	本剤	ナシビンMスプレー
成分・分量	100mL 中 オキシメタゾリン塩酸塩 50mg クロルフェニラミンマレイン酸塩 500mg	100mL 中 オキシメタゾリン塩酸塩 50mg
効能・効果	鼻づまりのある急性鼻炎又はアレルギー性鼻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	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。	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。

「ナシビンMスプレー」の製造販売後調査は2011年1月28日から2014年4月5日まで実施された。本調査において、特別調査（モニター薬局による頻度調査）で報告された副作用は7例8件（1,134例中、鼻部不快感及び鼻乾燥各3件、並びに鼻漏及びくしゃみ各1件）、一般調査で報告された副作用は1例1件（鼻乾燥）であり、いずれも非重篤であった。

本剤の申請効能・効果が、オキシメタゾリン塩酸塩又はクロルフェニラミンマレイン酸塩を含有する一般用医薬品において初めての効能・効果であることから、本剤は、申請区分(5)－②要指導（一般用）新効能医薬品として申請された。

外国での使用状況について、2021年1月27日現在、本剤と同量のオキシメタゾリン塩酸塩及びクロルフェニラミンマレイン酸塩が配合された鼻炎用点鼻薬が承認・販売されている国及び地域はない。

本剤を開発する意義として、申請者は、以下のように述べている。

急性鼻炎やアレルギー性鼻炎の主要な症状として、鼻づまり、くしゃみ及び鼻みず（鼻汁過多）が挙げられ、鼻症状が集中力の低下や睡眠不足等、日常生活に支障をきたすことが知られている。血管収縮剤は、長期連用による効果減弱や薬剤性鼻炎の発現が懸念されているが、オキシメタゾリン塩酸塩はリバウンドや効果減弱がないとの報告もあり、ナファゾリン塩酸塩等の他のイミダゾリン系類薬と比較して薬剤性鼻炎のリスクは低い。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オキシメタゾリン塩酸塩は6～8時間と報告されていることから、「ナシビンMスプレー」は、類薬より使用回数が少なく利便性が高い特徴がある〔「ナシビンMスプレー」審査報告書（平成22年8月5日付け）〕。一方、「ナシビンMスプレー」の効能・効果は、有効成分であるオキシメタゾリン塩酸塩の薬理作用や臨床用法に基づき、「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」とされている。そこで、より有用な医薬品を提供するために、「ナシビンMスプレー」に鼻みず及びくしゃみの効能を追加した製剤、つまり、オキシメタゾリン塩酸塩に、鼻みず及びくしゃみに対する効果が期待できる抗ヒスタミン剤の一種であり一般用

医薬品点鼻薬の有効成分として長年の使用実績があるクロルフェニラミンマレイン酸塩を配合した本剤を開発した。

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

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験、pH、噴霧量及び定量法が設定されている。規格及び試験方法に関する資料として、本剤について実施された 3 ロット 3 回の実測値が提出された。

ハ. 安定性に関する資料

安定性に関する資料として、本剤について、ポリエチレン製容器に充填した検体 3 ロットを用いた加速試験成績が提出された。その結果、品質上問題となる点は認められず、室温保存において 3 年間の品質を保証し得るものであると推定された。

二. 薬理作用に関する資料

薬理作用に関する試験として、トリレンジイソシアネート（以下、「TDI」という。）誘発くしゃみモデルモルモットを用いた薬効薬理試験が添付資料として提出された（添付資料ニ-1）。10%TDI 酢酸エチル溶液により感作、その後、5%TDI 酢酸エチル溶液によりくしゃみ反応を惹起させた雄性モルモット（各群 10 例）に、プラセボ（基剤）、本剤、クロルフェニラミンマレイン酸塩単味剤又はオキシメタゾリン塩酸塩単味剤が点鼻投与された。被験薬の点鼻投与 30 分後に 5%TDI 酢酸エチル溶液によりくしゃみ反応を惹起させ、その後 10 分間の症状スコアが算出された。症状スコアはくしゃみの回数、搔鼻の回数、水様性鼻汁の程度及び鼻閉音の有無により算出された¹⁾。その結果、本剤投与時の症状スコアは、プラセボ及びオキシメタゾリン塩酸塩単剤投与時と比較して統計学的に有意に低下した（それぞれ $p<0.01$ 及び $p<0.05$ 、Mann-Whitney の U 検定）。また、クロルフェニラミンマレイン酸塩単味剤投与時と比較して低値を示したものの、統計学的な有意差は認められなかった。

ホ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

吸収・分布・代謝・排泄に関する資料は提出されていない。

ヘ. 毒性に関する資料

毒性に関する資料として、以下の資料が添付資料として提出された。

¹⁾ 症状スコアは、以下の評点の合計点として算出された。

くしゃみ	なし：0、1～4回：1、5～11回：2、12回以上：3
搔鼻回数	0回：0、1～19回：1、20～39回：2、40回以上：3
水様性鼻汁	なし：0、鼻入口部に見える：1、1と3の間：2、鼻外に流れ落ちる：3
鼻閉音	なし：0、あり：1

へ-1 単回投与毒性試験（添付資料へ-1）

SD ラット（各群雌雄各 5 例）にプラセボ（基剤）又は本剤（オキシメタゾリン塩酸塩/クロルフェニラミンマレイン酸塩 0.03/0.3mg/kg、0.1/1mg/kg 又は 0.3/3mg/kg）が単回経口投与され、14 日間観察された。観察期間中の死亡例は認められず、本剤 0.03/0.3mg/kg 群で身縊いの増加、0.1/1mg/kg 群で身縊いの増加及び立毛、0.3/3mg/kg 群で身縊いの増加、立毛、脱毛及び赤色尿が認められた。各所見について、申請者は以下のとおり考察している。

- 身縊いの増加は常同運動の亢進であり、雄では投与 2 時間後、雌では投与 6 時間後には認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考える。
- 立毛はオキシメタゾリン塩酸塩の血管収縮作用に伴うものであり、立毛筋の収縮に起因するものであると考える。
- 脱毛は表皮及び皮下組織に異常所見は認められなかったため、動物自身が舐めることによる物理的刺激に起因するものと考える。
- 赤色尿は一過性のものであり、剖検時に腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、精嚢及び前立腺に異常所見が認められなかったことから、偶発的変化であると考える。

以上より、本剤の致死量はオキシメタゾリン塩酸塩/クロルフェニラミンマレイン酸塩 0.3/3mg/kg 以上であると推定された。

へ-2 鼻粘膜一次刺激性試験（添付資料へ-2）

SD ラット（各群雄 6 例）にプラセボ（基剤）又は本剤が 1 日 3 回経鼻投与された。その結果、いずれの投与群でも鼻腔粘膜の病理組織学的検査における異常所見は認められず、一般状態、体重推移及び剖検所見においても異常所見は認められなかった。

へ-3 鼻粘膜累積刺激性試験（添付資料へ-3）

SD ラット（各群雄 6 例）にプラセボ（基剤）又は本剤が 1 日 3 回 10 日間経鼻投与された。各群 6 例のうち、4 例は 10 日間の投与終了後に、2 例は投与終了 7 日後に、それぞれ剖検された。その結果、いずれの投与群でも鼻腔粘膜の病理組織学的検査における異常所見は認められず、一般状態、体重推移及び剖検所見においても異常所見は認められなかった。

ト. 臨床試験に関する資料

臨床試験に関する資料として、急性鼻炎又はアレルギー性鼻炎を有する患者を対象とした一般臨床試験成績が提出された（添付資料ト-1）。

急性鼻炎又はアレルギー性鼻炎患者のうち、鼻閉の症状を有し、かつ、くしゃみ、鼻汁のいずれか又は両方の症状を呈する患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本剤を各鼻腔に 1 回 2~3 度ずつ、1 日 1~2 回噴霧し、適用間隔は 10~12 時間おくこととされ、原則 7 日間投与された。

本試験に登録され、治験薬が投与された 69 例全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団であった。

有効性の主要評価項目として、最終来院日前日（投与 5 又は 6 日目）の鼻 3 症状（くしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉）の改善度が検討され、結果は表 2 のとおりであった。また、副次評価項目のうち、各鼻症状の改善度及び鼻腔所見の改善度は、それぞれ表 3 及び表 4 のとおりであった。

表 2 最終来院日前日（投与 5 又は 6 日目）の鼻 3 症状の改善度（FAS）

例数 (割合 (%))						改善率 (%) [95%信頼区間]	
消失	著明改善	改善	不变	悪化	計	「著明改善」以上	「改善」以上
9 (13.0)	3 (4.3)	27 (39.1)	28 (40.6)	2 (2.9)	69	17.4 [9.3, 28.4]	56.5 [44.0, 68.4]

表 3 最終来院日前日（投与 5 又は 6 日目）の各鼻症状の改善度（FAS）

症状	例数 (割合 (%))						改善率 (%) [95%信頼区間]	
	消失	著明改善	改善	不变	悪化	計 ^{a)}	「著明改善」 以上	「改善」以上
くしゃみ発作	6 (8.7)	13 (18.8)	24 (34.8)	26 (37.7)	0 (0)	69	27.5 [17.5, 39.6]	62.3 [49.8, 73.7]
鼻汁	4 (5.8)	9 (13.0)	23 (33.3)	28 (40.6)	5 (7.2)	69	18.8 [10.4, 30.1]	52.2 [39.8, 64.4]
鼻閉	9 (13.0)	12 (17.4)	26 (37.7)	17 (24.6)	5 (7.2)	69	30.4 [19.9, 42.7]	68.1 [55.8, 78.8]
日常生活の 支障度	25 (37.9)	2 (3.0)	12 (18.2)	24 (36.4)	3 (4.5)	66	40.9 [29.0, 53.7]	59.1 [46.3, 71.0]

a) 症状が認められなかった症例を除く。

表 4 最終来院日前日（投与 5 又は 6 日目）の鼻腔所見の改善度（FAS）

症状	例数 (割合 (%))						改善率 (%) [95%信頼区間]	
	消失	著明改善	改善	不变	悪化	計 ^{a)}	「著明改善」 以上	「改善」以上
下鼻甲介粘膜 の腫脹	9 (13.2)	7 (10.3)	35 (51.5)	16 (23.5)	1 (1.5)	68	23.5 [14.1, 35.4]	75.0 [63.0, 84.7]
下鼻甲介粘膜 の色調	6 (8.7)	8 (11.6)	12 (17.4)	35 (50.7)	8 (11.6)	69	20.3 [11.6, 31.7]	37.7 [26.3, 50.2]
水様性分泌量	11 (16.4)	1 (1.5)	31 (46.3)	21 (31.3)	3 (4.5)	67	17.9 [9.6, 29.2]	64.2 [51.5, 75.5]
鼻汁の性状	13 (19.7)	0 (0)	3 (4.5)	45 (68.2)	5 (7.6)	66	19.7 [10.9, 31.3]	24.2 [14.5, 36.4]

a) 所見が認められなかった症例を除く。

有害事象の発現割合は 15.9% (11/69 例) であり、その内訳は疼痛 9 件、鼻咽頭炎 1 件及び投与部位刺激感 1 件であった。副作用の発現割合は 13.0% (9/69 例) であり、内訳は疼痛 9 件であった。認められた副作用は、投与部位である鼻腔の刺激痛であり、いずれも軽度かつ無処置で回復した。また、本試験における概括安全度について、「安全である」87.0% (60/69 例)、「ほぼ安全である」13.0% (9/69 例) であり、「やや問題がある」「問題がある」と評価された症例はなかった。

＜審査の概略＞

本審査では、本剤を要指導・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。

○規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、本剤の試験項目及び規格値並びに安定性について、提出された試験成績に基づいて特段の問題はないと判断した。

○薬理作用及び毒性について

機構は、本剤の薬理作用及び毒性について、提出された試験成績に基づいて特段の問題はないと判断した。

○吸収・分布・代謝・排泄について

申請者は、吸収に関する資料について、以下のように説明している。

鼻粘膜からの薬物の吸収に際し、適度な脂溶性を有する低分子薬物は、pH 分配仮説に従い受動拡散により吸収されることが知られている（日薬理誌 2017; 150: 148-52）。本剤及び鼻汁の pH はそれぞれ 5.5～6.5 及び 7 付近であること、並びに有効成分であるオキシメタゾリン及びクロルフェニラミンマレイン酸塩はいずれも脂溶性で非イオン型であることから、鼻粘膜からの吸収は良好と考える。

「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」（平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 4 号、以下、「薬物相互作用ガイドライン」という。）において、吸収過程における薬物相互作用は、pH の変化、複合体やキレートの形成、溶解性への影響により生じ得るとされている。上述のとおり、本剤及び鼻汁の pH に大きな違いはないことから、本剤の吸収部位である鼻粘膜において、本剤投与後の鼻汁の著しい pH 変化はないと考える。また、オキシメタゾリン塩酸塩とクロルフェニラミンマレイン酸塩とに複合体やキレートを形成する旨の報告や互いの溶解性に影響を及ぼす旨の報告はない。さらに、薬剤の鼻粘膜吸収に影響を及ぼす因子である pKa 及び logP は、既に鼻炎用点鼻薬の製造販売承認基準でクロルフェニラミンマレイン酸塩との配合が認められているナファゾリン及びテトラヒドロゾリン²⁾とオキシメタゾリンで同程度である。これらの点から、オキシメタゾリン塩酸塩とクロルフェニラミンマレイン酸塩は薬物相互作用を起こさないと考えた。以上から、吸収に関する資料を省略した。

機構は、以下のように考える。

薬物相互作用ガイドラインでは、消化管内の pH の変化、複合体やキレートの形成等により吸収過程における薬物相互作用が生じる可能性がある旨が記載されているが、鼻粘膜については言及されていない。申請者の説明では、本剤において同様の機序により薬物相互作

²⁾ 鼻炎用点鼻薬の製造販売承認基準では、いずれも塩酸塩として配合が認められている。

用が生じるか、また、他の因子が薬物相互作用の発現に関与するか否かについて十分な考察は示されていない。しかしながら、クロルフェニラミンマレイン酸塩とオキシメタゾリン塩酸塩以外の他のイミダゾリン誘導体との配合剤は既に一般用医薬品として多数存在しており、それらの配合剤において配合成分同士の薬物相互作用等は報告されていないこと、本剤の申請に際し実施された一般臨床試験において配合成分同士の薬物相互作用に起因する有害事象及び副作用の発現が認められなかつたことから、吸収に関する資料の省略は差し支えないと判断した。

○有効性について

申請者は、急性鼻炎及びアレルギー性鼻炎患者を対象とした一般臨床試験の成績から本剤の有効性は示されていると考える、と述べている。

一般臨床試験においては、急性鼻炎及びアレルギー性鼻炎患者を合わせて有効性が検討されていたことから、機構は、急性鼻炎患者及びアレルギー性鼻炎患者それぞれに対し、本剤の有効性に差がないか説明を求めた。

申請者は、以下のように述べた。

一般臨床試験において、急性鼻炎患者 10 例、アレルギー性鼻炎患者 47 例、急性鼻炎及びアレルギー性鼻炎を併発した患者 12 例が組み入れられた。これらの患者における、有効性の主要評価項目である最終来院日前日（投与 5 又は 6 日目）の鼻 3 症状（くしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉）の改善度は表 5 のとおりであり、「改善」以上の割合は急性鼻炎患者とアレルギー性鼻炎患者で同程度であった。

表 5 最終来院日前日（投与 5 又は 6 日目）の鼻 3 症状の改善度（FAS）

診断	例数（割合（%））						改善率 [95%信頼区間] (%)	
	消失	著明改善	改善	不变	悪化	計	「著明改善」以上	「改善」以上
急性鼻炎	2 (20.0)	0	4 (40.0)	4 (40.0)	0	10	20.0 [2.5, 55.6]	60.0 [26.2, 87.8]
アレルギー性鼻炎	5 (10.6)	3 (6.4)	17 (36.2)	20 (42.6)	2 (4.3)	47	17.0 [7.6, 30.8]	53.2 [38.1, 67.9]
急性鼻炎＋アレルギー性鼻炎	2 (16.7)	0	6 (50.0)	4 (33.3)	0	12	16.7 [2.1, 48.4]	66.7 [34.9, 90.1]
全体	9 (13.0)	3 (4.3)	27 (39.1)	28 (40.6)	2 (2.9)	69	17.4 [9.3, 28.4]	56.5 [44.0, 68.4]

機構は、一般臨床試験に組み入れられた急性鼻炎患者の例数は限られているものの、急性鼻炎患者とアレルギー性鼻炎患者における改善率に大きな差異はなく、急性鼻炎及びアレルギー性鼻炎に対する本剤の有効性に大きな差異はないものと考える。

以上より、機構は、本剤を要指導・一般用医薬品として使用するにあたり、本剤の有効性に特段の問題はないと判断した。

○安全性について

申請者は、本剤の安全性について、以下のように述べている。

急性鼻炎又はアレルギー性鼻炎患者を対象とした一般臨床試験において、9例9件の副作用が認められたが、認められた事象は局所の疼痛のみであり、既知の事象であること、いずれも軽度かつ無処置で回復したこと、及び試験終了時の鼻腔所見において異常が認められなかったことから、本剤の安全性に問題はないと考える。

機構は、本剤と類似した効能を持つ他の製剤を併用した場合の安全性について、説明を求めた。

申請者は、以下のように述べた。

本剤と類似した効能を持つ医薬品は、点鼻薬として血管収縮剤、抗ヒスタミン剤、ケミカルメディエーター遊離抑制剤及びステロイド剤が、経口剤として抗ヒスタミン剤及びケミカルメディエーター遊離抑制剤が挙げられる。

このうち、血管収縮剤の点鼻薬について、本剤中のオキシメタゾリン塩酸塩と他の血管収縮剤との併用により、血管収縮作用が増強する可能性や、血管収縮剤の過量使用に伴う反応性の低下や局所粘膜の二次充血を起こす可能性がある。しかしながら、「ナシビンMスプレー」や他の血管収縮剤の点鼻薬の添付文書において、併用に関する注意喚起がなされていないことから、本剤と他の血管収縮剤の点鼻薬を併用した場合であっても、安全性上重大な問題が生じる可能性は低いと考える。

抗ヒスタミン剤、ケミカルメディエーター遊離抑制剤及びステロイド剤の点鼻薬との併用については、本剤に配合するクロルフェニラミンマレイン酸塩との併用により効果が増強される可能性が否定できないものの、いずれも鼻炎用点鼻薬との併用禁止が規定されていないことから、本剤と併用した場合であっても、安全性上重大な問題が生じる可能性は低いと考える。

経口剤については、点鼻薬と同様、効果が増強される可能性は否定できないものの、本剤が点鼻薬で局所適用製剤であることから、経口剤の作用を著しく増強する可能性は低いと考える。また、いずれも鼻炎用点鼻薬との併用禁止が規定されていないことから、本剤と併用した場合であっても、安全性上重大な問題が生じる可能性は低いと考える。

したがって、本剤を、類似した効能を持つ経口剤や他の鼻炎用点鼻薬と併用した際に安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。しかしながら、安全性に関するリスクをより低減させるため、他の鼻炎用点鼻薬について、使用上の注意の「してはいけないこと」や薬局・販売店向け及び使用者向け情報提供資料等に本剤を使用している間は使用しない旨を記載する。

機構は、他の鼻炎用点鼻薬との併用について、申請者の説明を了承した。また、経口剤について、本剤が局所適用製剤であること、経口剤の添付文書等において鼻炎用点鼻薬との併用禁止が規定されておらず、これまでに併用に伴う重大な安全性上の問題が報告されていないことを考慮し、注意喚起は不要とする申請者の説明を了承した。

また、本剤の専門協議において、専門委員より以下の意見が出された。

- 抗ヒスタミン薬を有効成分とする既存の鼻炎用点鼻薬の中には、眠気に関する注意喚起がなされている薬剤が存在する。クロルフェニラミンマレイン酸塩は、一般的に全身性の副作用を発現しやすいとされている第1世代の抗ヒスタミン薬であるが、眠気等の全身性の副作用に関して注意喚起を行う必要はないか。

これについて、機構は、以下のように考える。

一般臨床試験では、眠気の有害事象・副作用は認められなかった（「ト. 臨床試験に関する資料」の項参照）。また、2021/1/20 時点で、機構のホームページで確認できる限り、抗アレルギー剤としてクロルフェニラミンマレイン酸塩のみを含有する一般用医薬品の鼻炎用点鼻薬で眠気に関する注意喚起は行われていない。以上より、本剤において、眠気等の全身性の副作用に関する注意喚起を行う必要ないと判断した。ただし、製造販売後調査において、眠気等の全身性の副作用が新たに確認された場合は、追加の注意喚起を行う等、必要に応じて適切な措置を検討する必要があると考える。

機構は、以上の検討を踏まえ、本剤を要指導・一般用医薬品として使用するにあたり、本剤の安全性に特段の問題はないと判断した。

◎効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

○効能・効果について

申請時は、「急性鼻炎又はアレルギー性鼻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」とされていた。しかし、一般臨床試験では鼻閉症状を有する患者が対象とされていたことから、機構は、効能・効果は臨床試験において本剤の有効性及び安全性が確認された対象のみとする必要はないか検討を始めた。申請者は、「鼻づまりのある急性鼻炎又はアレルギー性鼻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」に変更すると述べた。

機構は、設定された効能・効果について、特段の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、「ナシビンMスプレー」の用法・用量を基に、臨床試験で有効性及び安全性が確認されたものが設定された。また、「ナシビンMスプレー」と同様に、安全性及び適正使用の観点から、「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。」についても設定された。

機構は、設定された用法・用量について、特段の問題はないと判断した。

○使用上の注意について

本剤の使用上の注意は、「ナシビン M スプレー」の添付文書及び「かぜ薬等の添付文書等に記載する使用上の注意について」(平成 24 年 9 月 21 日付け薬食安発 0921 第 1 号、薬食審査発 0921 第 2 号) を参考に設定された。なお、「○安全性について」の項における議論を踏まえ、本剤を使用している間は他の鼻炎用点鼻薬を使用しない旨が「してはいけないこと」に記載された。

機構は、設定された使用上の注意について、特段の問題がないと判断した。

○適正使用及び情報提供資料について

本剤の適正使用の方策として添付文書の他、購入前に適正な使用者であることを確認するチェックシート、薬局・販売店向け及び使用者向け情報提供資料が提出された。

また、「○安全性について」の項における議論を踏まえ、チェックシートを用いて、本剤を使用中には他の鼻炎用点鼻薬を使用できないことを確認すると共に、薬局・販売店向け及び使用者向け情報提供資料に本剤を使用している間は他の鼻炎用点鼻薬を使用しない旨が記載された。

オキシメタゾリン塩酸塩を有効成分とする医療用医薬品「ナシビン点鼻・点眼液 0.05%」の添付文書において、連用により反応性の低下や局所粘膜の二次充血を起こす可能性がある旨が記載されている。そのため、同成分を有効成分とする「ナシビン M スプレー」の添付文書においては、連続して 1 週間を超えて使用しないこと、使用を中止後は 2 週間の休薬期間を設けることについて、注意喚起がなされている。

以上を踏まえ、申請者は、以下のとおり対応すると説明した。

本剤についても、連続して 1 週間を超えて使用しないよう、また、使用を中止後 2 週間の休薬期間を設けるよう、用法・用量にて規定する他、薬局・販売店向け情報提供資料及び使用者向け情報提供資料で注意喚起する。さらに、本剤の容量について、「ナシビン M スプレー」と同様、噴霧容量及び連続使用期間(7 日間)を考慮し 8mL と設定することにより、漫然とした本剤の使用を防止する。

また、連用の他、頻回投与を防ぎ、本剤の用法を遵守させるために、本剤の用法である、1 日 1~2 回噴霧すること及び適用間隔を 10~12 時間おくことについて、薬局・販売店向け及び使用者向け情報提供資料に追記すると説明した。

機構は、本剤の適正使用及び情報提供資料について現段階で特段の問題がないと判断する。ただし、オキシメタゾリン塩酸塩及びクロルフェニラミンマレイン酸塩が配合された点鼻薬は一般用医薬品として初めての製剤であること、頻回投与や漫然とした使用を防ぐことが重要であることから、販売に際しては、適正使用を徹底するための対策が充分になされることが重要と考える。したがって、製造販売後調査において、適正使用状況も含めて充分に確認し、必要に応じて適切な措置を検討する必要があると考える。

上記の機構の意見は、専門委員にも支持された。

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3-1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

以上の検討を行った結果、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・用量において本剤を承認して差し支えないと判断した。なお、本剤の有効性・安全性を担保するためには、適正使用が重要であり、本剤の購入前にチェックシートによる適正な使用者であることの確認及び使用者等への情報提供が必要であることから、まず要指導医薬品として適正に使用されることが確認されたことをもって一般用医薬品としての販売可否を検討する必要があると考え、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] 鼻づまりのある急性鼻炎又はアレルギー性鼻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

[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年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施すること。