

審査報告書

平成 18 年 6 月 7 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

〔販売名〕	アフタッチ A、アフタカバー、アフタロン、アフタコート T
〔一般名〕	トリアムシノロンアセトニド
〔申請者〕	帝人ファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 15 年 4 月 30 日
〔申請区分〕	一般用医薬品 区分 (2)
〔特記事項〕	特になし
〔審査担当部〕	一般薬等審査部

審査結果

平成 18 年 6 月 7 日作成

〔販売名〕 アフタッチ A、アフタカバー、アフタロン、アフタコート T
〔一般名〕 トリアムシノロンアセトニド
〔申請者〕 帝人ファーマ株式会社
〔申請年月日〕 平成 15 年 4 月 30 日
〔成分・分量〕 1 錠中トリアムシノロンアセトニド 0.025mg

〔審査結果〕

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

〔効能・効果〕 口内炎（アフタ性）

〔用法・用量〕 1 患部に、次の回数を患部粘膜に付着させて用いる。

成人（15 才以上）、小児（5 才以上）1 患部に 1 回 1 錠を 1 日 1～2 回、白色面を患部粘膜に付着させて用いる。

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 18 年 6 月 7 日

1. 品目の概要

〔販売名〕	アフタッチ A、アフタカバー、アフタロン、アフタコート T
〔申請者〕	帝人ファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 15 年 4 月 30 日
〔成分・分量〕	1錠中トリアムシノロンアセトニド 0.025mg
〔申請時の効能・効果〕	口内炎（アフタ性）
〔申請時の用法・用量〕	1患部に、次の回数を患部粘膜に付着させて用いる。 成人（15才以上）、小児（5才以上）1患部に1回1錠を1日1～2回、白色面を患部粘膜に付着させて用いる。

2. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本品目については、一般用医薬品専門協議における議論等を踏まえ、医薬品医療機器総合機構において審査がなされた。

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、主薬として医療用医薬品において現在口内炎などの口腔粘膜疾患に対して汎用されている副腎皮質ホルモンのトリアムシノロンアセトニドを用い、ヒドロキシプロピルセルロースを主成分とする高分子基剤の特性を利用して、患部に付着し、唾液により膨潤し、柔軟な薄層となって粘膜表皮を保護するとともに、容易に剥離せずに数時間付着して徐々に溶解消失する製剤としたものである。

医療用製剤アフタッチは従来より用いられていた同成分配合の口腔内軟膏の欠点（患部付着性が不十分、頻回投与が必要など）を補う製剤として、昭和 57 年に承認を取得したものであり、発売以後「アフタ性口内炎」に対して医療の場で広く使用されている。今回申請されたアフタッチ A 他は、医療用として 20 年余りの販売実績を持つアフタッチを成分・分量、剤形、効能・効果、用法・用量を変えずに一般用医薬品とするものである。

申請者は本剤が一般用医薬品として存在意義があると考え、理由として、口内炎用薬として現在販売されている一般用医薬品は、非ステロイド性のグリチルレチン酸などのマイルドな抗炎症剤であり、アフタ性の口内炎は痛みにより飲食に支障をきたすことなどから、痛みなどの急性症状を早く緩和する製剤が望まれていると考えたためとしている。本剤は、この点を達成できる医薬品であると考え、医療用としての長年の販売実績に基づき、一般用医薬品としても有効かつ安全に用い得る製剤として申請したとしている。

総合機構は、アフタ性口内炎は非感染性と感染性の病変が含まれるが、本剤の適用対象

である非感染性の口内炎を一般の使用者が正しく鑑別できるのか、また本剤を用いることにより悪化が見られるなど本剤を適用すべきではない疾患はないのか、それらの疾患があった場合、一般の使用者が適切に鑑別して用いることができるのかについて申請者の見解を求めた。

これに対し、申請者は、適応対象外の感染性のアフタとしては、カンジダなどの真菌性感染症によるものと、ウイルス性のものがあるが、カンジダ感染症については痛みを伴わず、白苔を生じ、それが時に口腔内全体に及ぶなど、本剤適用対象となる非感染性のアフタの症状（飲食により痛み、しみるなどの症状があり、全身症状を伴わない、患部の大きさが本品程度かそれ以下、患部の数が多くても5~6個以下）とは異なること、ウイルス性口内炎については、口内炎に先行して全身症状が現れることなどから、症状の相違等を添付文書等で情報提供することにより、一般の使用者にも鑑別が可能であると回答した。また、このため、使用上の注意の「してはいけないこと」の項に「感染性の口内炎が疑われる人」を記載するとともに、鑑別すべき各感染症の具体的症状を記載し、「相談すること」の項には「発熱、食欲不振・・・」といった感染性疾患において見られる症状があったら感染症による口内炎が疑われるため医師又は薬剤師に相談すべきことなどを記載とした。

総合機構はさらに、ベーチェット病、天疱瘡における初期症状として発現する口内炎と本剤が対象とするアフタ性口内炎とは肉眼での鑑別が困難と考えられることにつき申請者の見解を求めた。

申請者はこれに対し、ベーチェット病、天疱瘡は本剤が対象とする疾患ではなく、これらの疾患が疑われた段階で医療機関を受診する必要があるとしたが、ベーチェット病に伴う口内炎は一般的にステロイド外用剤の局所療法で治療されており、医療用製剤では対象疾患として使用されているため、誤って用いられても症状悪化の可能性は低く、また口腔内以外の皮膚、眼、外陰部などの症状をマスクングすることはないため、添付文書においてアフタ性口内炎以外の主症状が現れた場合には医療機関の受診を勧める記載をすることで対応可能であるとしている。また、天疱瘡に関しても、臨床試験において5例の少数例ではあるが、使用例での悪化は見られておらず、薬理的に見ても疾患を悪化させる可能性は低いと考えられ、初発症状としての口内炎の後に該当する症状が現れた場合は医療機関を受診するよう勧める記載を設定することで対応が可能であると回答した。

総合機構は、更に適応症の鑑別を確実にする観点から、添付文書のみならず、鑑別に関する使用者向けパンフレットなどを提供することにより情報提供を徹底するよう求めたところ、申請者より、アフタ性口内炎の写真等を掲載した適正使用のためのパンフレットを作成するとの回答があったため、これを了承した。

外国での承認状況は、医療用医薬品としては昭和62年に韓国で発売され、その後台湾、イタリア、ポルトガル、ドイツ等で販売されている。一般用医薬品としては、剤型は異な

るが、トリアムシノロンアセトニドを含有する口腔粘膜用ペーストが英国において一般的口内炎治療薬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

本剤の規格及び試験方法は、医療用製剤申請時の実測値及び安定性試験、追加として実施した加速試験の結果に基づき、医療用医薬品と同一の規格及び試験方法を採用して申請されている。

総合機構は、含量規格「表示量の■%～■%」につき、実測値及び安定性試験の結果を考慮して規格幅を狭められないかの検討を求めた。これに対し申請者は、本剤は医療用として市販されているアフタッチと同一の製剤であるが、この医療用製剤の最近4年間の製造ロットにおいて含量幅が■%～■%であり、また長期保存試験結果では、個々の含量が■%～■%であったことを踏まえ現行の規格としたいとの回答があり、了承した。

また、確認試験及び定量法において、クロロホルム、ジクロロメタン等を用いない試験方法への変更の検討、定量法のシステム再現性におけるピーク面積の比の相対標準偏差「■%以下」を「■%以下」に設定できないかの検討、加速試験において6ヶ月保存品で■%～■%の含量低下が認められていることを踏まえ定量法を準用した「純度試験」の設定等を求めた。申請者は、有害溶媒を用いない試験方法に関しては、確認試験のTLC法の展開溶媒を変更し、■/■(■)■(■)とすること、ジクロロメタンを用いていた定量法を■と■を用いた代替法とし、バリデーション実施後に定量法を適用している溶出試験も併せて医療用製剤と同時に変更を行うこと、システム再現性における相対標準偏差の設定については、「■%以下」とすることを回答した。また、加速試験における含量低下については、■によるものではなく、■と推定するとの回答があった。この回答を踏まえ、定量法において■の検討を求めたところ、■、■が認められたため、■新たな定量法を確立し、上述のように医療用製剤と同時に変更を行うとの回答があり、総合機構はこれらの回答を了承した。

なお、本剤が付着させて用いられる製剤であることに鑑み、付着力試験の設定の必要性につき検討を求めたが、申請者からは、これまでに検討された付着力試験は再現性の点などで問題があり、現時点で規格試験方法としての設定は困難であるが、今後引き続き検討を重ね設定したいと回答があった。また、同一の製剤である医療用アフタッチは発売後23年が経過しているが、付着不良に関する重大な問題はなく、また一旦付着した後の剥がれ、誤飲などに関する苦情は寄せられていないことから、貼付時に確実に患部へ貼ることができれば、剥がれる危険性は低減できると考えとし、このため、本剤の貼り方の説明をさ

らに添付文書等において詳細に記載し、使用者が適切に患部に貼付できるように指導すると回答があったため、これを了承した。

ハ. 安定性に関する資料

本剤の安定性については、医療用申請時の安定性試験とともに、一般用製剤の申請にあたり、自社担保として6ヶ月の加速試験が追加実施されている。

総合機構は、加速試験6ヶ月の結果で3ロットの含量低下がそれぞれ■%、■%、■%認められ、追加された加速試験においても2ロットでそれぞれ■%、■%の含量低下が報告されていることから、認められた相対保持時間■付近の不純物の構造と分解機構を示すよう求めた。これに対し申請者は、この不純物が試験開始時から検出されているため、分解物ではなく、原薬由来のものであること、分取後構造解析を試みたが、微量であるため、構造推定に至らなかったこと、また製剤の不純物に関するガイドライン（平成15年6月4日医薬審発0624001号通知）において構造確認及び安全性確認が必要とされる閾値は1.0%だが、当該不純物は含量が■%以下であり、安全性には問題ないと考えると回答があったため、これを了承した。

以上より、本製剤は、遮光性のある気密容器で室温にて保存する場合、3年間以上安定な製剤であると判断された。

二. 毒性に関する資料

本項については新たな試験は行われていない。また、医療用製剤申請時にも、既にトリアムシロンアセトニドは医療用医薬品として広く使用されていたため、毒性に関する資料は添付されていない。本剤の申請においても、毒性に関しては確認済みであるとして資料は添付されていないが、審査上問題はないと判断した。

ホ. 薬理作用に関する資料

本項についても、既に確認済みの事項であるとして資料は添付されていない。

ヘ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

本項についても新たな試験は実施されていない。医療用申請時に実施された吸収、分布に関する以下の試験が参考資料として提出されている。

本剤はアフタ性口内炎に適用した時、長時間適用局所に付着・滞留することにより、有効成分が適用局所の粘膜から持続的に吸収され、局所組織中の有効成分濃度が長時間にわたり維持されることが期待される。このため、本剤とトリアムシロン含有口腔用軟膏剤を用いたラット舌部における付着・滞留性と適用組織における吸収・分布に関する比較試験が実施された。この結果、適用後30分において本剤では85%以上が舌表面に付着・滞留

していたが、軟膏剤では1%以下であった。また、舌組織への吸収性は、軟膏剤では適用後直ちにピークに達した後急激な減少がみられたのに対し、本剤では、適用後すみやかにピークに達した後ゆるやかな減少がみられた。また、分布に関しては、結合組織、筋層での濃度は本剤が軟膏剤に比し、高濃度で持続性であった。

代謝、排泄試験は、本剤の有効成分含量が微量であること、局所適用製剤でありステロイドの全身作用を期待するものではないとの理由から実施されていない。

ト. 臨床試験に関する資料

本項については、医療用製剤申請時の資料が提出され、新たな試験は実施されていない。医療用承認時の臨床試験としては、以下の5試験が実施されている。

(1) 臨床薬理試験

臨床上の安全性、特に副腎機能低下作用のないことの確認を目的とした健常成人男子5名における試験(0.2mg/日×7日間)

(2) 予備臨床試験

用量設定を目的に0.05mg錠、0.025mg錠(申請製剤)、0.01mg錠、基礎錠(有効成分を含まない)、0.1%口腔用軟膏剤(市販品)の5群比較により行われた試験(10日間投与、再発性アフタ及びベーチェット病に伴うアフタ71例)

(3) 二重盲検試験(プラセボ対照)

基剤の被覆保護による効果に加え主薬の効果があることを明確にする目的で、有効成分を含有しない基剤のみの基礎錠との比較を行った試験(10日間または治癒まで投与、再発性アフタ200例)

(4) 一般臨床試験

治療効果の臨床的検討を目的に実施された試験(アフタ性口内炎195例、ベーチェット病に伴うアフタ等30例)

(5) 比較臨床試験(市販口腔内軟膏剤対照)

再発性アフタ(アフタ性口内炎、ベーチェット病に伴うアフタを含む)に対するアフタタッチの臨床的有用性を明らかにするために実施された試験(治癒まであるいは最大10日まで投与、101例)

これらの臨床試験のうち、主たる試験結果の概要は次のとおりである。

基礎錠を対照とした二重盲検試験(上記(3))において、最終全般改善度の「中等度改善」以上の改善率はアフタタッチ群で90.5%(86/95)であり、基礎錠群の79.8%(71/89)に比べ有意に優れていた。また両群ともに副作用はみられなかった。

また、市販口腔内軟膏剤を対照とした比較臨床試験(上記(5))においては、最終全般改善度の「中等度改善」以上の改善率はアフタタッチ群で92.0%(46/50)であり、口腔用軟膏剤群の67.4%(29/43)に比べ有意に優れていた。また両群ともに副作用はなかった。

なお、承認申請時に実施した 5 つの臨床試験のうち、申請製剤と同一含量の製剤を使用し、申請効能である「口内炎（アフタ性）」の範疇に入ると考えられる再発性アフタ（ベーチェット病によるアフタをのぞく）、アフタ性口内炎等に対して投与された症例 235 例における「中等度改善」以上の有効率は 88.9% (209/235) であった。

承認時の臨床試験における副作用発現症例率は、0.5% (2/418) であった。副作用は軽度な口腔内カンジダ症 2 例であったが、1 例は全身性エリテマトーデスで免疫抑制剤やステロイド剤を服用しており、副作用を発現しやすい状態にあったと考えられ、症状も投薬中止により消失している。もう 1 例は適用疾患以外の疾患（口腔粘膜のびらん・潰瘍）に用いた症例であるが、投与中止後回復している。また、医療用製剤の市販後に見られた副作用は、5 例であり、内訳は、軽度の気管支喘息発作誘発 1 例、頭部発疹、蕁麻疹、口唇ヒリヒリ感、口唇浮腫 1 例、湿疹 1 例、顔面浮腫、咳嗽 1 例、顔面痛 1 例であったが、いずれも重篤ではなく、副作用症例報告の結果、医療用製剤の使用上の注意改訂などの安全対策上の指示はなされていない。

総合機構は、気管支喘息の誘発の副作用例に関し、添付文書においてアレルギー症状に関連した記載の必要性を検討するよう求めた。これに対し、申請者は、すでに「相談すること」として、「本人又は家族がアレルギー体質の人」、「薬によりアレルギー症状を起こしたことのある人」は使用前に医師、歯科医師又は薬剤師に相談するよう記載しており、指摘された注意は、この中に含まれているため、追加記載は必要ないと考えるため、これを了承した。

用法・用量、効能・効果、使用上の注意（案）及びその設定根拠

効能・効果について

医療用製剤の臨床試験において、アフタ性口内炎に対し、良好な有効性を示したことに基づき、この効能・効果を一般用医薬品の効能・効果として前例のある「口内炎（アフタ性）」としたものであり、妥当と考えられる。

用法・用量について

医療用アフタッチの用法・用量は「通常、1 患部に 1 回 1 錠ずつを、1 日 1~2 回、白色面を患部粘膜に付着させて用いる。なお、症状により適宜増減する。」である。一般用医薬品である本剤の申請においても用法・用量は医療用製剤の臨床試験におけるデータを根拠として設定されている。

臨床試験の結果の投与量別有効性の集計（1 日 1 患部に 1 錠、2 錠、3 錠を比較）において、1~2 錠の投与で良好な有効率が得られていることから、医療用における用法・用量の

ままとすることでよいと考察している。

また、臨床試験での小児への投与は24例であり、有効率は79.2% (19/24)であったが、このうちアフタ性口内炎は5例であり、有効率は100% (5/5)であった。この成績に基づき医療用アフタッチでは小児での使用は制限されていないが、一般用としてのアフタッチAにおいては申請の用法・用量を5才以上と設定している。

総合機構は、小児(5才以上)に対する使用に関し、小児に用いる場合の安全性のデータに基づく説明を求めた。これに対し、申請者は、小児科における医療用アフタッチの処方件数が過去5年で約7万件であり、このような使用状況下で、医療用アフタッチにおける小児の副作用自発報告、苦情などはなかったことから小児における大きな安全性上の問題は発生していないと思われるとし、また、「5才以上」に限定する根拠としては、一般用医薬品の承認基準において、低年齢者の嚥下困難性と誤飲時の安全性を考慮して直径6mmを超える内服の丸剤及び錠剤については5才未満のものを対象とする用法は認められないとされていること、一般用の口内炎用薬のうち、有効成分の異なる同一剤型の製剤でも5才未満の乳幼児には使用させないこととしていることを参考に、誤飲時の安全性については貼付して用いる本剤も該当することから、「5才以上」としたと回答した。総合機構は、これらの回答を了承した。

また、改善が見られない場合の本剤の使用日数の制限につき、英国の同成分の一般薬で「5日間」の制限があることに基づき、申請時の添付文書案において「5~6日」としている制限の根拠が明確でなければ「5日間使用しても症状の改善が見られない場合」とするよう検討を求め、指摘に基づき対応するとの申請者の回答を了承した。

使用上の注意について

本剤の使用上の注意案は、医療用医薬品アフタッチ、既承認同効品、英国の類薬における添付文書の記載、一般用医薬品の使用上の注意の記載要領、適応症鑑別に関する上記の議論などに基づき、設定されている。

総合機構は、本剤を用いることにより口腔内の感染症を引き起こし易くなることにつき、使用上の注意での注意喚起を求め、医療用の同類他剤での記載を参考に、使用后「患部に黄色い膿がある(細菌感染症が疑われる)」場合直ちに使用を中止し、医師又は薬剤師に相談することを記載するとの回答があったため、これを了承した。

また、改善が見られた場合に、本剤の使用中止時期を何を目安に判断すべきかについての申請者の見解と、中止すべき時期につき添付文書への記載を求めた。これに対し申請者は、アフタ性口内炎は、アフタによる「痛み」が特徴であり、この痛みがなくなれば炎症は治まり自然治癒に向かっていると考えられるため、患者が赤みを正確に認識できなくても、痛みの消失をもって貼付期間終了の目安にし得ると考察し、<用法・用量に関する注意>として「痛みが治まったら使用を終了してください」と記載すると回答したため、こ

れを了承した。

他に、誤飲した場合の注意事項、誤飲した場合に再度貼付した場合に問題がないか等についても説明を求め、これらについて添付文書の記載案とその根拠が提出されたため、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、総合機構は提出された申請内容について、以下の効能・効果、用法・用量において本品を承認して差し支えないと判断し、一般用医薬品部会において審議されることが適当であると判断した。なお、以下の条件を付すことが適当であると判断した。

〔効能・効果〕 口内炎（アフタ性）

〔用法・用量〕 1患部に、次の回数を患部粘膜に付着させて用いる。

成人（15才以上）、小児（5才以上）1患部に1回1錠を1日1～2回、白色面を患部粘膜に付着させて用いる。

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。