

審査報告書

平成 19 年 8 月 10 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販売名]	エスタックイブファイン、エスタックイブゴールド、 エスタックイブロイヤル、エスタックイブプラス、 エスタックイブクリア、イブゴールド、イブロイヤル、イブファイン、 エスタックイブファイン顆粒、エスタックイブゴールド顆粒、 エスタックイブロイヤル顆粒、エスタックイブプラス顆粒、 エスタックイブクリア顆粒、イブゴールド顆粒、 イブロイヤル顆粒、イブファイン顆粒
[一般名]	イブプロフェン、クロルフェニラミンマレイン酸塩、 ジヒドロコデインリン酸塩、dl-メチルエフェドリン塩酸塩、 アンブロキシール塩酸塩、ヨウ化イソプロパミド、無水カフェイン、 チアミン硝化物、アスコルビン酸
[申請者]	エスエス製薬株式会社
[申請年月日]	平成 17 年 4 月 28 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 19 年 8 月 10 日作成

- [販売名] エスタックイブファイン、エスタックイブゴールド、
エスタックイブロイヤル、エスタックイブプラス、
エスタックイブクリア、イブゴールド、イブロイヤル、イブファイン、
エスタックイブファイン顆粒、エスタックイブゴールド顆粒、
エスタックイブロイヤル顆粒、エスタックイブプラス顆粒、
エスタックイブクリア顆粒、イブゴールド顆粒、
イブロイヤル顆粒、イブファイン顆粒
- [一般名] イブプロフェン、クロルフェニラミンマレイン酸塩、
ジヒドロコデインリン酸塩、dl-メチルエフェドリン塩酸塩、
アンブロキシール塩酸塩、ヨウ化イソプロパミド、無水カフェイン、
チアミン硝化物、アスコルビン酸
- [申請者] エスエス製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 17 年 4 月 28 日
- [成分・分量] 1 日量 9 錠又は 3 包中

イブプロフェン	450mg
クロルフェニラミンマレイン酸塩	7.5mg
ジヒドロコデインリン酸塩	24mg
dl-メチルエフェドリン塩酸塩	60mg
アンブロキシール塩酸塩	45mg
ヨウ化イソプロパミド	6mg
無水カフェイン	75mg
チアミン硝化物	24mg
アスコルビン酸	300mg

[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] かぜの諸症状（鼻水、鼻づまり、くしゃみ、のどの痛み、せき、たん、悪寒、発熱、頭痛、関節の痛み、筋肉の痛み）の緩和

[用法・用量] 成人（15 歳以上）1 回 3 錠または 1 回 1 包を 1 日 3 回、食後なるべく 30 分以内に服用する。

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 19 年 8 月 10 日

1. 品目の概要

[販売名]	エスタックイブファイン、エスタックイブゴールド、 エスタックイブロイヤル、エスタックイブプラス、 エスタックイブクリア、イブゴールド、イブロイヤル、イブファイン、 エスタックイブファイン顆粒、エスタックイブゴールド顆粒、 エスタックイブロイヤル顆粒、エスタックイブプラス顆粒、 エスタックイブクリア顆粒、イブゴールド顆粒、 イブロイヤル顆粒、イブファイン顆粒
[申請者]	エスエス製薬株式会社
[申請年月日]	平成 17 年 4 月 28 日
[成分・分量]	1 日量 9 錠又は 3 包中 イブプロフェン 450mg クロルフェニラミンマレイン酸塩 7.5mg ジヒドロコデインリン酸塩 24mg dl-メチルエフェドリン塩酸塩 60mg アンブロキソール塩酸塩 45mg ヨウ化イソプロパミド 6mg 無水カフェイン 75mg チアミン硝化物 24mg アスコルビン酸 300mg

[申請当初の効能・効果] かぜの諸症状（鼻水、鼻づまり、くしゃみ、のどの痛み、せき、たん、悪寒、発熱、頭痛、関節の痛み、筋肉の痛み）の緩和

[申請当初の用法・用量] 成人（15 歳以上）1 回 3 錠または 1 回 1 包を 1 日 3 回、食後なるべく 30 分以内に服用する。

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（以下、「総合機構」という。）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、医療用医薬品において去痰薬として使用されているアンブロキソール塩酸塩を新一般用成分として配合するかぜ薬である。その他に「かぜ薬製造販売承認基準」（以下、

「承認基準」という)に未記載で一般用かぜ薬に配合前例のあるイブプロフェン(解熱鎮痛成分)及びヨウ化イソプロパミド(鼻汁分泌抑制)、並びに、承認基準内の成分として、クロルフェニラミンマレイン酸塩、ジヒドロコデインリン酸塩、dl-メチルエフェドリン塩酸塩、無水カフェイン、チアミン硝化物、アスコルビン酸を配合している。

アンブロキシール塩酸塩は、ドイツのドクター・カールトーマ社でブロムヘキシン塩酸塩の代謝研究において発見された薬物である。肺表面活性物質(肺サーファクタント)分泌促進作用、気道液分泌促進作用、繊毛運動亢進作用を有し、これらが総合的に作用し気道粘膜を潤滑にさせることにより喀痰喀出効果を示すと考えられる去痰薬である。我が国においては、帝人医薬株式会社(現 帝人ファーマ(株))により「ムコソルバン錠」の販売名で「下記疾患の去痰：慢性気管支炎、気管支拡張症、肺結核、塵肺症、手術後の喀痰喀出困難」を効能・効果とし、昭和58年に承認された。その後、昭和61年に「下記疾患の去痰：急性気管支炎、気管支喘息」の効能・効果の追加承認を取得した。平成3年に再審査結果が通知され、承認の効能・効果、用法・用量に変更はなされなかった。さらに、平成5年に「慢性副鼻腔炎の排膿」の効能が追加承認された。現在までに「ムコソルバン錠」の他に「ムコソルバン液」、「ムコソルバンシロップ」、「ムコソルバンLカプセル」及び「ムコソルバンドライシロップ」が承認されている。

外国では、アンブロキシール塩酸塩は医療用医薬品として77カ国において、OTCとしては50カ国において承認されており、その剤型も錠剤、顆粒剤、シロップ剤、液剤、トローチ剤など多岐にわたっている。

本剤は、上述のとおり承認基準未記載のイブプロフェン及びヨウ化イソプロパミドを一般用かぜ薬の前例の範囲内で、抗ヒスタミン成分、鎮咳成分、気管支拡張成分、カフェイン類、ビタミン類をいずれも承認基準の範囲内で配合し、去痰成分であるアンブロキシール塩酸塩を医療用医薬品と同量の1日量45mgとした処方である。申請者は、アンブロキシール塩酸塩を一般用かぜ薬に配合することを以下の理由から意義があると考察している。

- 1) 医療用医薬品として昭和58年に承認を取得して以来、既に医療機関での使用実績があること。また、再審査結果が公表済みであり、有効性及び安全性が確認されていること。
- 2) かぜは上気道だけでなく下気道の炎症も伴う疾患であり、その治療はそれぞれの症状に対する対症療法が必要となるが、痰の性状は病態により異なる。アンブロキシール塩酸塩は痰の性状に関わらず痰の喀出を促進すること。
- 3) アンブロキシール塩酸塩は医療の場において、かぜ薬承認基準の成分と併用されることが多いこと。

総合機構は、アンブロキシール塩酸塩製剤が、医療用として「かぜ」に該当すると考えられる「急性咽頭炎」、「急性喉頭炎」、「急性上気道炎」等の効能を有していないことに関連し、医療用の効能・効果の範疇に含まれる対象疾患であると考えられる根拠を示すよう求めた。

申請者は、これに対し、かぜ症候群は臨床的には鼻汁、咽頭痛、咳、痰などの上気道か

ら下気道に至る呼吸器各部位からの症状で下気道症状を含むものであり、痰は主として下気道の炎症症状と考えられると回答した。総合機構は専門協議での意見も踏まえ、この回答を了承した。

総合機構はアムプロキシール塩酸塩の作用に対して他の配合成分が薬理的に影響を及ぼさないのか、また、痰が咳により喀出されるものであることから、鎮咳成分を同時に配合することにより喀痰喀出作用の妨げとならないのか、抗ヒスタミン成分によって痰が喀出されにくくなる恐れはないのか、という点を含め、本剤における処方設計の妥当性について照会した。申請者は抗ヒスタミン薬（クロルフェニラミンマレイン酸塩）及び非ステロイド性消炎鎮痛薬（イブプロフェン）の影響に関して、これらの成分の痰の粘性や粘膜纖毛輸送能、肺サーファクタント分泌に対する薬理作用に関して様々な見解があり、アムプロキシール塩酸塩の喀痰喀出促進効果は粘膜纖毛輸送能の増加や肺サーファクタントの分泌促進などが総合的に作用することによって示されると考えられることから、他の配合成分が薬理的に影響を及ぼす可能性は低いと説明した。配合成分の相互の影響については、専門協議において、咳は生体の有する防御反応であり、痰は咳により喀出されることから、去痰成分と鎮咳薬や抗ヒスタミン成分を減量することなく通常量で同時に配合することに対して疑問を呈するとの意見も出されたため、総合機構は処方設計の妥当性について更に照会した。これに対して申請者は、ヒトにおける咳は反射性咳と自発性咳が混在し、痰の喀出には自発性咳が効果的であり、本剤に配合される鎮咳成分(ジヒドロコデインリン酸塩)は主に反射性咳を抑制するため自発性咳による痰の喀出は妨げられないこと、頑固な咳は体力の消耗、安静や睡眠の妨げとなることから医療機関においても鎮咳成分と去痰成分の併用は一般的であること、医療機関における処方実績からアムプロキシール塩酸塩と去痰成分や抗ヒスタミン成分とを併用する際にこれらの成分が減量されている傾向は見られないことから、本剤における処方設計は適切であると回答された。この回答を踏まえ、総合機構としては一般薬として上市しても大きな問題はなく、承認して差し支えないと判断した。

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

本申請にあたっては、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、製剤均一性試験として質量偏差試験を設定する妥当性について説明を求めた。申請者は、有効成分のうちアムプロキシール塩酸塩については含量均一性試験を設定するが、本剤が配合剤であり、錠剤については糖衣錠であることから他の8成分については質量偏差試験の設定は困難であること、また、顆粒剤については質量偏差試験を行うと回答された。総合機構はこの回答を了承した。

以上より、総合機構は本剤の物理化学的性質及び規格及び試験方法の設定について問題ないと判断した。

ハ. 安定性に関する資料

本剤の安定性については、3ロットを用いた6カ月の加速試験が提出されている。加速試験結果を踏まえ、本剤は市販予定の包装形態（顆粒剤：アルミヒートシール包装、錠剤：ガラス容器）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、総合機構は本剤の安定性について問題ないと判断した。

ヘ. 毒性に関する資料

本項については、ラットを用いた経口投与による単回投与毒性試験（0、500、1,000、2,000mg/kg、雌雄各6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2,000mg/kgと推察された。2,000mg/kg投与群の死亡例では胃及び腸管に潰瘍等が認められ、これは被験物質投与に起因した消化管障害が死因に関与していると考えられ、本剤に含まれるイブプロフェンの毒性によるものと推察されている。

総合機構はイブプロフェン単独の場合と比較し本剤での毒性が増強されていないのか考察を求めた。申請者は、本剤の急性毒性試験におけるラットの死亡率から推定されるLD₅₀値は文献調査により得られたイブプロフェン単独でのラット経口投与におけるLD₅₀値の範囲内であることから他成分によるイブプロフェンの毒性の増強はないと考察された。総合機構はこの回答を了承し、毒性に関しては特に問題ないと判断した。

ト. 臨床試験に関する資料

今回の申請に際しては、かぜ症候群と診断された患者172例を対象に一般臨床試験が実施されている。本試験では、発症2日以内と推定される軽症又は中等症のかぜ症候群を対象に、本剤の1回3錠、1日3回（食後30分以内）、4日間投与を行い、有効性及び安全性は全症例で評価された。

主要評価項目は、下記の自覚症状（①～④）及び他覚症状（⑤）の各症状の改善度をスコア化し算出した平均スコアによる全般改善度と概括安全度であった。

- ① 上気道症状（鼻水、鼻づまり、くしゃみ）
- ② 下気道症状（咳、痰の量）
- ③ 疼痛症状（頭痛、咽頭痛、関節痛、筋肉痛）
- ④ 全身症状（発熱（体温）、悪寒）
- ⑤ 炎症症状（咽頭粘膜（発赤・腫脹）、結膜（発赤））

この他に症状別改善度、痰の自覚症状改善度（痰を出すときの咳の強さ、痰の吐き出しにくさ）、被験者の印象度、有害事象、臨床検査、副作用が副次評価項目とされた。

全般改善度において、89.5%（154/172例）が中等度改善以上の改善率を示した。症状別改善度においても改善率は52.4～94.5%であり、良好な改善率が認められた。痰の自覚症状における中等度改善以上の改善率は「痰を出すときの咳の強さ」では51.7%（75/145例）、「痰の吐き出しにくさ」では55.9%（81/145例）であった。

総合機構は、正常体温は個人差があることから発熱の基準を37.0度以上と設定し、本剤

の発熱への効果を評価することの妥当性について説明を求めた。申請者は一般的にかぜによる発熱は 37.0 度台であることから、治験開始時 37.0 度以上の症例について症状別改善度ごとに体温の推移を集計し、改善と評価されている症例は治験開始時に比べて有意に体温が低下していることを示した。総合機構はこの回答を了承した。

また、総合機構は、有効性及び安全性の評価項目には該当しないが、観察項目として設定された「痰の性状」の変化について考察を求めた。申請者は治験開始時と終了時の痰の性状の推移から痰の症状があった症例においては概ね症状なしに改善していること、一方で性状が変化しなかった例もあることを示した。しかし、痰の自覚症状は高い改善率を示していることから痰の性状の変化と自覚症状の改善は一致しないと考えられるとしている。また、このことはアムプロキシソール塩酸塩が痰の性状に関わらず痰の喀出を促進することを反映した結果であると考察された。総合機構はこの回答を了承した。

安全性に関しては、概括安全度における安全率（「安全性に問題なし」の割合）は 89.5%（154/172 例）であった。安全性解析対象 172 例において、有害事象の発現例数は 19 例 26 件、そのうち治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された件数は 13 件で、その症状は便秘 2 件（1.2%）、口渇 6 件（3.5%）、傾眠 5 件（2.9%）であったが、いずれも重篤なものは見られなかった。これらの有害事象は市販されている総合感冒薬の副作用として一般に見られる症状である。臨床検査値の異常変動において、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は 4 例 6 件に見られたが、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定されたものはなかった。

なお、医療用アムプロキシソール塩酸塩単味製剤の承認時の臨床試験については、「急性気管支炎、気管支喘息の去痰」の効能・効果追加時に、医療機関 13 施設で急性気管支炎、気管支喘息などの症例 233 例に対して一般臨床試験が実施されている。これらの試験の結果、「中等度改善」以上の改善率で、急性気管支炎 79.2%（38/48）、気管支喘息 55.0%（44/80）の改善率を示している。

医療用アムプロキシソール塩酸塩単味製剤の市販後使用成績調査において何らかの副作用が発現したのは 25,361 症例中 119 例（0.47%）であった。承認時まで及び市販後の調査において、発現率の高かった副作用は嘔気、嘔吐、胃部不快感などの胃腸系障害、発疹、痒痒感などの皮膚・皮膚付属器障害で、いずれも発現率は 0.5%以下であった。

諸外国の副作用情報において、重篤な副作用としてスティーブンス・ジョンソン症候群が 20 例報告されており、皮膚及び皮下組織の重篤な障害の報告が他部位と比較して多く見られ、平成 19 年 7 月 6 日付で医療用アムプロキシソール塩酸塩単味製剤の使用上の注意にスティーブンス・ジョンソン症候群に関する注意が追記されているが、アムプロキシソール塩酸塩を配合した製剤の一般用医薬品としての安全性については、アムプロキシソール塩酸塩は 1978 年にドイツで承認され、その後約 50 カ国で使用され、スティーブンス・ジョンソン症候群 20 例が報告された期間内でも年間延べ 480 万人の患者に服用されていることを考

慮すると発症する危険性は低いと考えられるとの見解が申請者により示されていること、日本での報告がないことなどから総合機構は一般薬としての安全性に大きな問題はないものと判断した。なお、本剤は配合している解熱鎮痛成分イブプロフェンの医療用製剤の添付文書を参考にスティーブンス・ジョンソン症候群及びライエル症候群について具体的に症状を挙げて注意喚起しており、この情報提供を徹底することにより本剤の投与により仮にこれらの症状が見られた場合も、早い段階での受診が可能であると考えられる。また、申請者からは医療用アンプロキソール塩酸塩製剤の添付文書に2007年2月19日付で追加された副作用の「血管浮腫（顔面浮腫、眼瞼浮腫、口唇浮腫等）」は本剤の使用上の注意に反映させることが説明され、総合機構はこれを了承した。

以上を踏まえ、総合機構は本剤の一般薬としての有効性、安全性について問題はないと判断した。

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

承認基準に示されている効能・効果を踏襲し設定された。いずれの症状も本剤の一般臨床試験において改善効果が得られている。

用法・用量について

申請者は、15歳以上を対象とした一般臨床試験において安全性及び有効性が確認されたことから用法・用量を設定している。

使用上の注意について

本剤の使用上の注意案は、一般臨床試験で認められた副作用を含め、一般用のかぜ薬、各配合成分の医療用添付文書の記載等を参考として、設定されている。

ト項で述べたように、申請者から医療用ムコソルバンの添付文書が2007年2月19日付で改訂されたことに伴い、その内容を変更・追加すると説明され、総合機構はこれを了承した。

以上を踏まえ、総合機構は設定された本剤の効能・効果、用法・用量及び使用上の注意（案）を了承した。

3. 総合評価

以上のような検討を行った結果、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・用量において本剤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切であると判断した。なお、以下の条件を付すことが適切である

と判断した。

[効能・効果] かぜの諸症状（鼻水、鼻づまり、くしゃみ、のどの痛み、せき、たん、悪寒、発熱、頭痛、関節の痛み、筋肉の痛み）の緩和

[用法・用量] 成人（15歳以上）1回3錠または1回1包を1日3回、食後なるべく30分以内に服用する。

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。