

## 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 H<sub>1</sub> 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、19 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 H<sub>1</sub> 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、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、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。