

別紙(2)

審査報告書

平成23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]	①ストナリニ・カット、ストナリニ・ガード ②ニポラジン AG 鼻炎錠
[一般名]	メキタジン
[申請者]	①佐藤製薬株式会社、②アルフレッサ ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成20年9月29日
[申請区分]	一般用医薬品 区分(3)
[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 23 年 2 月 8 日作成

[販売名] ①ストナリニ・カット、ストナリニ・ガード
②ニポラジン AG 鼻炎錠

[一般名] メキタジン

[申請者] ①佐藤製薬株式会社、②アルフレッサ ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 20 年 9 月 29 日

[成分・分量] 1 日量 2 錠中メキタジン 6mg

[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] 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、鼻水（鼻汁過多）、鼻づまり

[用法・用量] 成人（15 歳以上）1 回 1 錠を 1 日 2 回（朝・夕）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 23 年 2 月 8 日

1. 品目の概要

〔販売名〕	①ストナリニ・カット、ストナリニ・ガード ②ニポラジン AG 鼻炎錠
〔申請者〕	①佐藤製薬株式会社、②アルフレッサ ファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 20 年 9 月 29 日
〔成分・分量〕	1 日量 2 錠中メキタジン 6mg
〔申請時の効能・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、鼻水（鼻汁過多）、鼻づまり
〔申請時の用法・用量〕	成人（15 歳以上）1 回 1 錠を 1 日 2 回（朝・夕）服用する。

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

本剤は、抗アレルギー成分であるメキタジンを含む医療用医薬品「ニポラジン錠 3mg」と同一の製剤を一般用医薬品とするものである。なお、本成分は既に一般用医薬品として 1 日量 4mg の製剤が承認されており、本剤はその 1 日量の増量を意図するものである。

メキタジンは、1969 年にフランスのファルムカ社（現サノフィ・アベンティス社）により発見された、ヒスタミンをはじめとする各種ケミカルメディエーターに対する拮抗作用と遊離抑制作用を有するフェノチアジン系抗ヒスタミン剤であり、1974 年にフランスで承認された。

日本国内においては、じん麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒（湿疹・皮膚炎、皮膚瘙癢症）及びアレルギー性鼻炎を適応として、日本商事（株）（現アルフレッサ ファーマ（株））及び東洋醸造（株）（現旭化成ファーマ（株））が、それぞれ「ニポラジン錠」「ゼスラン錠」の承認を 1982 年に取得し、その後、1990 年に気管支喘息の効能が追加された。これらの再審査としては、気管支喘息以外については 1990 年に、気管支喘息については 1996 年にそれぞれ結果が公表されており、いずれも承認内容に変更はなかった。なお、「ニポラジン錠」については 2007 年 8 月に、「ゼスラン錠」については 2009 年 3 月に、医療事故防止のた

めの代替新規承認をそれぞれ取得し、現在は「ニポラジン錠 3mg」及び「ゼスラン錠 3mg」の販売名で使用されている。一方、一般用医薬品としては、1990年に日本商事（株）及び東洋醸造（株）がそれぞれ「リリース錠」「サットル錠」の販売名で承認を取得している。これらの既存製剤は、医療用医薬品1日量の2/3用量（2mg錠を1日2回投与）の製剤であり、「じんましん、湿疹・かぶれによるかゆみ、鼻炎」の効能・効果で承認を取得している。

メキタジンの海外での使用状況としては、医療用医薬品としてフランス、ドイツ、アイルランド、イタリア、ポルトガル、スペイン、チリ、韓国、フィリピンで販売されており、一般用医薬品としてフランス及びニュージーランドにおいて販売されている。

本剤を一般用医薬品とすることの意義について、申請者は、医療用医薬品（1日量6mg）の申請時に提出されたアレルギー性鼻炎を対象とした臨床試験結果及び一般用医薬品（1日量4mg）申請時の臨床試験結果との間で効果発現までの時間を比較し、1日量4mgよりも1日量6mgでは短い傾向にあり、そのことが使用者へのメリットであるとして説明している。

本件に関し、機構は、それぞれ別個に実施された臨床試験結果を比較することの妥当性について説明を求めた。申請者は、それぞれの試験における用法及び投与期間が同一であること、主要観察項目及び評価方法が同様であること並びに重症度、病型等の被験者背景が同様であることから、それぞれ別個に実施された臨床試験ではあるが、効果発現までの時間を比較することは可能と判断したと述べた。また、医療用医薬品のインタビューフォームを参考に、メキタジン1日量6mg及び1日量12mgの投与時、その用量増加に伴い本成分の血中濃度上昇が速くなったことから、1日量4mgよりも1日量6mgで効果発現までの時間が短い傾向となる理由もこれと同様と考える旨、説明した。機構は以上の説明を了承した。

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

本剤は医療用医薬品「ニポラジン錠 3mg」と同一の製剤であり、その規格及び試験方法についても医療用医薬品のものを基本に設定して申請がなされているが、本剤申請時には、医療用医薬品で規定されている溶出性に関する規格が設定されていなかった。機構は、本剤についても設定するよう検討を求めたところ、申請者は設定すると回答した。このことにより、機構は、本剤について医療用医薬品と同等の規格が設定され、特に問題はないと判断した。

ハ. 安定性に関する資料

本項に関し、本剤申請時には、医療用医薬品申請時の試験結果等がまとめられていた。また、上記ロにおいて記載の追加された溶出性に関する規格としては、医療用医薬品の室

温保存品を用いた測定結果が資料として提出され、その観点からも安定性について確認された。

ニ. 薬理作用に関する資料

本項については、医療用医薬品申請時の資料が添付されており、新たな試験は実施されていない。

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資料が添付されており、新たな試験は実施されていない。

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資料が添付されており、新たな試験は実施されていない。

ト. 臨床試験に関する資料

本項についても、医療用医薬品申請時の臨床試験成績及び使用成績調査結果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。

有効性については、アレルギー性鼻炎を対象として投与された症例がまとめられている。臨床試験としては、二重盲検比較試験（メキタジン 3mg 錠 93 例、対照薬 クレマスチンフマル酸塩 1mg 錠 92 例：計 185 例）及び一般臨床試験（2 試験：計 307 例）が実施されている。二重盲検比較試験では、医師による有効性判定により「やや有効」以上の有効率は、メキタジン 3mg 錠で 75.9% (60/79)、クレマスチンフマル酸塩 1mg 錠で 82.1% (64/78) であり、両群に有意差は認められていない。一般臨床試験では、「やや有効」以上の有効率は 76.1% (207/272) であった。また、承認後 6 年間の使用成績調査では、アレルギー性鼻炎の改善・有効率は 68.4% (1,643/2,403) であった。

安全性については、「アレルギー性鼻炎、じん麻疹、皮膚疾患に伴う痒痒（湿疹・皮膚炎、皮膚痒痒症）」を適応症として実施された承認時までの臨床試験及び承認後の使用成績調査の結果が示されており、副作用発現率については、承認時までの結果で 17.8% (200/1,124)、承認後には 2.6% (601/23,203)、承認前後をあわせた全症例では 3.3% (801/24,327) であった。全症例における主な副作用の症状は、眠気 (2.3%)、倦怠感 (0.5%)、口渇 (0.3%) であった。

◎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

効能・効果については、既承認の一般用医薬品（1 日量 4mg）製剤では「じんましん、湿疹・かぶれによるかゆみ、鼻炎」であるが、本剤の申請では、使用者の自己判断が比較的容易であることを理由にアレルギー性鼻炎に限定され、既承認の他の一般用抗アレルギー薬と同一の「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、鼻水（鼻汁過多）、鼻づまり」とされていた。機構は、同じ成分で効能・効果が異なることにより、使用者に混乱を招くことはないか見解を求めた。申請者は、混乱を避けるため、販売者向け解説書に用量ごとの効能を記載、使用者向けの解説書にも本剤がアレルギー性鼻炎用であることを記載すると回答した。

機構は、アレルギー性鼻炎における 4mg 製剤及び 6mg 製剤の違いと必要な販売者への情報提供について申請者の見解を求めた。申請者は、医療用医薬品（1 日量 6mg）と既承認の一般用医薬品（1 日量 4mg）の臨床試験結果等から、それぞれの効果発現までの時間及び副作用発現頻度を参考情報として販売者向け解説書に記載すると回答した。機構は、適応とすべき症状・状態についても解説書で情報提供を行うよう検討を求めた。申請者は、鼻アレルギー診療ガイドラインを参考に、いずれの用量についても一般用医薬品であることから、原則としては軽症から中等症が適応と考えるが、例えば花粉症では花粉の飛散量の変動によって一時的に症状が重症化することがあり、医療用と同用量の本剤は、そのような場合でもより高い有効性が期待できると説明し、販売者向け解説書にその旨を記載すると回答した。機構は、以上の回答を了承した。

用法・用量について

用法・用量については、医療用医薬品のアレルギー性鼻炎の場合と同一に設定されており、機構は、問題ないと判断した。

使用上の注意について

本剤の使用上の注意については、医療用医薬品添付文書及び既承認の一般用医薬品の添付文書などを参考に設定された。

機構は、「してはいけないこと」の「服用後、乗物又は機械類の運転操作をしないでください（眠気があらわれることがあります）」の記載について、眠くならなくても判断力や集中力の低下が起こる場合があることの注意喚起が必要ではないか申請者の見解を求めた。申請者は、販売者、使用者向け解説書にその旨を記載すると回答した。更に機構は、「相談すること」の「次の症状の継続又は増強が見られた場合」の症状が「口のかわき」のみであったことから、眠気等、他に注意すべき副作用も記載すべきでないか検討を求めた。申請者は、「ニポラジン錠 3mg」で見られた副作用をもとに、他の一般用抗アレルギー薬と同様に「便秘、下痢、眠気」を記載すると回答した。

機構は、以上の回答を了承した。

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、鼻水（鼻汁過多）、鼻づまり

[用法・用量] 成人（15歳以上）1回1錠を1日2回（朝・夕）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。