

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]	エルペインコーワ、リフィットコーワ
[一般名]	イブプロフェン、ブチルスコポラミン臭化物
[申請者]	興和株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 10 月 28 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] エルペインコーワ、リフィットコーワ
[一般名] イブプロフェン、ブチルスコポラミン臭化物
[申請者] 興和株式会社
[申請年月日] 平成 16 年 10 月 28 日
[成分・分量] 1 日最大量 3 錠中 イブプロフェン 450mg
ブチルスコポラミン臭化物 30mg

[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] 生理痛（主に、軟便を伴う下腹部の痛みがある場合）

[用法・用量] 成人（15 歳以上）1 回 1 錠、1 日 3 回を限度とし、なるべく空腹時を避けて服用する。服用間隔は 4 時間以上おくこと。

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]	エルペインコーワ、リフィットコーワ
[申請者]	興和株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 10 月 28 日
[成分・分量]	1 日最大量 3 錠中 イブプロフェン 450mg ブチルスコポラミン臭化物 30mg
[申請時の効能・効果]	生理痛
[申請時の用法・用量]	成人（15 歳以上）1 回 1 錠、1 日 3 回を限度とし、なるべく空腹時を避けて服用する。服用間隔は 4 時間以上おくこと。

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」という。）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

本品は、鎮痛成分イブプロフェン及び鎮痙成分ブチルスコポラミン臭化物を配合し、「生理痛」を対象として開発された。

本品を一般用医薬品として製造販売することの意義について、申請者は以下のように述べている。月経困難症の症状である生理痛は、女性の日常生活に大きな影響を与え、38%の女性が鎮痛薬を使用しており、そのうち 87%が一般用医薬品を使用していることが報告されている。生理痛の主な原因としては、子宮内膜で産生されるプロスタグランジンの増加による子宮の過剰収縮とされており、医療機関における生理痛の治療にはプロスタグランジン合成阻害作用を持つ鎮痛薬が主に使用され、子宮の過剰収縮を緩和する鎮痙薬が併用されることもある。以上のことから「生理痛」に対して鎮痛成分と鎮痙成分を配合することは有用であると判断した。

各成分の配合量に関し、イブプロフェンについては、既に一般用解熱鎮痛薬として有効性及び安全性が確認されている 1 回 150mg、1 日最大 450mg とし、ブチルスコポラミン臭化物については、医療用で月経困難症に対する効果が認められている下限量であり、かつ一般用医薬品の胃腸薬として安全性の確認されている 1 回 10mg、1 日最大 30mg とされた。

本品に関連する海外使用状況としては、ドイツ及びイタリアにおいては、解熱鎮痛薬アセトアミノフェン及びブチルスコポラミン臭化物を配合した製剤で生理痛に関する効能効果を取得している製剤が、また、英国においては、臭化水素酸スコポラミン及びアセトアミノフェンを配合した製剤がいずれも一般用医薬品として確認されているとのことである。

本品の配合意義について、当初、申請者からは両成分の作用機序に基づき説明されたが、機構

は、「生理痛」に対して両成分を配合した医薬品の必要性について臨床的観点から考察するよう求めた。申請者は、生理痛に対する本品とイブプロフェン単剤の有効性を比較した臨床試験の結果を示した。この詳細については、ト項で述べる。

機構は、本品が子宮の過剰収縮以外に原因がある続発性月経困難症に服用された場合の安全性についての見解を求めた。申請者は、本品が続発性月経困難症に服用された場合、一般用イブプロフェン製剤に比べて効果が高まることはないと推測されることから、本品の服用によりこれらの疾患の発見がイブプロフェン製剤よりも遅れることはないことを説明した。機構はこれを了承した。

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

本申請に当たり、申請者は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、[]ではなく[]を設定した理由を説明するよう求めた。申請者は、イブプロフェンについては[]が適用可能な製剤の規定に合致すること、またブチルスコポラミン臭化物については[]の適用が求められる成分であるが実生産スケールにおいて製造工程における本成分の[]が確認されていることから本品の品質管理を行う上では[]での運用で問題ないことを説明した。機構はこれを了承した。

以上より、機構は規格及び試験方法について問題ないと判断した。

ハ. 安定性に関する資料

本品目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、本品は市販予定の包装形態（PTP包装（[]、アルミ箔）したものをアルミ袋に入れる）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、機構は本品の安定性について問題ないと判断した。

ニ. 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（250、500、1000、2000mg/kg、雌雄各5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1,000～2,000mg/kgであった。イブプロフェンのラット経口単回投与でのLD₅₀は1009～1600mg/kgであることから、本品目の急性毒性はイブプロフェンと同程度であるとされている。

以上より、機構は毒性に関して問題ないと判断した。

ホ. 薬理作用に関する資料

本項については、ラット摘出子宮を用いて、オキシトシン及びアセチルコリン誘発収縮に対する各成分の作用及び2成分を配合した場合の効果が検討された。

イブプロフェンについては、アセチルコリン誘発収縮に影響を与えない用量範囲内でオキシトシンによる子宮収縮を用量依存的に抑制した。一方、ブチルスコポラミン臭化物については、オキシトシン誘発収縮に影響を与えない用量範囲内でアセチルコリンによる子宮収縮を用量依存的に抑制した。これらの結果から、イブプロフェンは部分的にシクロオキシゲナーゼを介するオキ

シトシン収縮を抑制し、ブチルスコポラミン臭化物はムスカリン受容体を介するアセチルコリン収縮を抑制することが示された。以上より、申請者は両成分の生理痛に対する作用について、相加効果であると考察した。

機構は、この考察について、単剤の結果のみに基づくものであり配合剤としての更なる説明を求めた。これに対して申請者は、2成分を配合した場合の子宮収縮に対する抑制効果を更に検討した結果を示し、オキシトシン及びアセチルコリンにより誘発した子宮収縮に対して、イブプロフェン及びブチルスコポラミン臭化物を配合した場合の収縮抑制作用は、各成分単剤の場合よりも増強されたことから、その効果は相加的であると考察した。

以上より、機構は薬理作用について問題ないと判断した。

ト. 臨床試験に関する資料

本項について、申請当初は生理痛のある患者 80 例を対象に実施された一般臨床試験結果が示された。当該試験においては、月経時に月経痛（下腹部痛及び腰痛）を伴い、月経開始から 5 日以内の患者に本品を 1 回 1 錠、1 日 3 回を限度として最長 4 日間投与を行い、全症例を対象に有効性及び安全性に関する評価を行っている。

主要評価項目としては、初回服薬 2 時間後における月経痛の Visual Analog Scale (VAS) 値の変化率とした。副次評価項目としては、初回服薬 1、4 時間後及び 2~4 回目の服薬 2 時間後の VAS 値の変化率、月経痛改善度（VAS 値の変化率により著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化の 5 段階で算出）、効果発現時間、いらいら感、ゆううつ感、下痢、吐き気、頭痛の随伴症状改善度、患者の印象及び有用度が設定された。

有効性に関しては、初回服薬 2 時間後の VAS 値の変化率の中央値は 93.6%、この時点での月経痛改善度は「中等度改善」以上が 82.5%であった。効果発現時間については、服薬後 50 分以内に効果が発現した症例は 64 例（80.0%）であった。患者の印象は「良く効いた」以上が 72.5%であった。発現した随伴症状は「ゆううつ感」が最も多く 48 例、「頭痛」47 例、「いらいら感」40 例、「下痢」32 例、「吐き気」23 例で、これらの症状に対する「軽度改善」以上の改善率は「いらいら感」90.0%、「ゆううつ感」89.6%、「頭痛」80.9%、「吐き気」65.2%、「下痢」62.5%であった。

安全性に関しては、副作用発現率は 8.8%であった。発現した副作用は「口渇」2 例、「羞明」2 例、「上腹部痛」1 例、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」1 例、「ほてり」1 例であったが、これらはいずれもイブプロフェン及びブチルスコポラミン臭化物の副作用として既に報告されているものであった。

機構は、イ項でも述べたように、本品の配合意義について臨床的観点から説明を求めた。申請者は、市販のイブプロフェン製剤と本品の月経痛に対する効果を比較することを目的とし、月経痛に下痢等の消化器症状を伴う患者 80 例を対象とした無作為化比較試験（2 群 2 期クロスオーバー法）を実施し、その結果が報告された。当該比較試験の実施に当たり、前述の一般臨床試験では、その試験期間中投与回数が 1~2 回の事例がほとんどであり、投与回数の上限での安全性に関する状況が不明であったことから、機構は、当該比較試験の実施に当たり、投与回数の上限に関する安全性のデータを示すよう求めた。申請者は、当該比較試験における本品又はイブプロフェン単剤の投与方法について、1 日 3 回を限度とし、原則として試験期間中 6 回服用することとし、

試験を実施した。

その試験について、以下に記す。

主要評価項目としては患者の印象とされ、この他に初回服薬 1、2、4 時間後及び 2 回目以降の服薬 2 時間後における月経痛の VAS 値の変化率、月経痛改善度、効果発現時間、随伴症状改善度、有用度が副次評価項目とされた。

当該比較試験の結果、有効性については 78 例で評価された。主要評価項目である患者の印象としては、「本品目の方が効果が高い」及び「同やや効果が高い」が 64.1% (50/78 例)、「同じ」14.1% (11/78 例)、「イブプロフェン単剤の方が効果が高い」及び「同やや効果が高い」21.8% (17/78 例)であった。服薬後の時間経過又は服薬回数に伴う VAS 値の変化率としては、両剤とも同程度で、薬剤間の差は認められなかった。月経痛改善度における「中等度改善」以上の改善率、効果発現時間についても薬剤間の差は認められなかった。随伴症状改善度のうち、78 例で発現していた「下痢」について、本品による「中等度改善」以上の改善率は 88.5%、イブプロフェン単味剤は 75.6%で、統計学的に有意な差が示された。その他の随伴症状改善度については、薬剤間の差は認められなかった。

安全性については 79 例で評価され、有害事象の発現率としては、本品 12.7%、イブプロフェン単剤 5.1%であった。本品により発現した有害事象としては、「口渇」3 例、「腹部不快感」2 例、「腹部膨満」「上腹部痛」「下痢」「傾眠」「眼瞼炎」「白血球数増加」各 1 例であった。イブプロフェン単剤で発現した有害事象としては、「口渇」「腹部不快感」「異常感」「眼瞼炎」「結膜炎」各 1 例であった。いずれも軽度であり、有害事象による中止例はなかった。また、本品を 4~6 回服用した 73 例における副作用発現症例は 9.6%で、一般臨床試験における副作用発現率 (8.8%)と同程度であった。

以上の臨床試験結果を踏まえ、ブチルスコポラミン臭化物の鎮痙作用により月経時の腸の収縮が抑制され、患者の印象においてイブプロフェン単剤と比べて支持が高い結果となったこと、したがって生理痛に対する本品目の配合は妥当であると考察された。

機構は、比較臨床試験において本品の効果がイブプロフェン単剤に比べて有意であったのは、患者の印象の他は随伴症状改善度における「下痢」の改善度のみだったこと、便秘傾向にある場合に本品を服用した際の安全性に懸念があることから、本品の効能効果を「生理痛」とすることの妥当性について検討を求めた。申請者は、臨床試験の対象は下腹部の痛みを伴う生理痛としており、「下痢」の重症度は「便の軟らかさ」で判断しており、臨床試験の被験者においても便の状態が柔らかいが下痢の症状には至っていなかったこと、単に「下痢を伴う」と記載すると、例えば細菌性の下痢にも用いられることが懸念されるが、それは禁忌とすべきであることから、「生理痛 (主に、軟便を伴う下腹部の痛みがある場合)」とすると回答した。機構はこれを了承した。

◎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

申請時には、効能・効果は「生理痛」とされていた。ト項で述べたように、機構は再度検討することを求めたところ、変更された。

用法・用量について

用法・用量については、一般用解熱鎮痛薬承認基準、イブプロフェン又はブチルスコポラミン臭化物が配合されている一般用医薬品を参考に設定された。

使用上の注意について

「使用上の注意」は既存の一般用解熱鎮痛薬及びブチルスコポラミン臭化物が配合されている一般用医薬品の使用上の注意を参考に設定された。

機構は、イ項で述べたように、本品の服用により続発性月経困難症の発見を遅らせることはないと申請者の見解を了承したが、受診機会を逸することがないように何らかの情報提供を行うよう求めた。申請者は、「使用上の注意」の「次の場合は直ちに使用を中止し、医師又は薬剤師に相談すること」の「(2) 5～6 回服用しても症状がよくなる場合」に「(子宮に何らかの疾患があることによる生理痛の可能性がある)」との記載を追加することにより、医療機関への受診を促すことができると回答し、機構はこれを了承した。

また、機構は、本品が既存の解熱鎮痛薬と異なる点を明確にし、使用者が選択する際にメリット及びデメリットを理解できるようにすることが必要と考え、これらの情報の整備を申請者に求めた。申請者は、本品が生理痛のみを対象とすることやブチルスコポラミン臭化物に起因する副作用が生じる可能性があることなどが記載された使用者向け及び販売店向け情報提供資料を示した。機構はこれらを了承した。

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、本剤の承認に際しては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] 生理痛（主に、軟便を伴う下腹部の痛みがある場合）

[用法・用量] 成人（15歳以上）1回1錠、1日3回を限度とし、なるべく空腹時を避けて服用する。服用間隔は4時間以上おくこと。

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。