

明 細 書

発明の名称：点鼻用組成物

技術分野

[0001] 本発明は急性鼻炎及びアレルギー性鼻炎の治療用組成物、その使用、並びに急性鼻炎及びアレルギー性鼻炎の治療方法に関する。

背景技術

[0002] 急性鼻炎 (acute rhinitis) 及びアレルギー性鼻炎 (allergic rhinitis) は、鼻粘膜の疾患で、発作性又は反復性のくしゃみ、鼻漏、鼻閉を主徴とする。これら主徴のうち、鼻閉は、神経症状、睡眠障害、口呼吸、精神作業障害などの2次症状でも患者を苦しめることが多い。

[0003] 急性鼻炎及びアレルギー性鼻炎は、様々な原因物質により引き起こされる。急性鼻炎は、たとえば、ウイルス、細菌、埃、化学物質、大気汚染物質等により引き起こされる。アレルギー性鼻炎は、たとえば、花粉、ダニ、カビ、ヒトのフケなどを含むハウスダスト、イヌネコ等のペットの毛などにより引き起こされる。患者によっては、単一の物質ではなく、2又はそれ以上の物質が原因となる場合も多い。原因物質が同一であっても、個人により症状は様々である。

[0004] このような多種多様な原因により引き起こされる急性鼻炎及びアレルギー性鼻炎は、罹患者が多いだけでなく、近年増加傾向にある。

[0005] 急性鼻炎及びアレルギー性鼻炎は根治が困難であり、治療は対症療法が主となる。そのための薬剤としては、ステロイド薬、血管収縮剤、抗ヒスタミン薬、ケミカルメディエーター遊離抑制剤、 α -交感神経刺激剤、抗ロイコトリエン薬、抗プロスタグランジンD₂・トロンボキサンA₂薬、Th2サイトカイン阻害薬、生薬など、多種多様な薬剤が開発されており、現在もお新たな薬剤の開発が続けられている。

しかしながら、急性鼻炎及びアレルギー性鼻炎は多種多様な物質により引き起こされることなどから、単一の薬剤の有効性は限定的である。

[0006] このため、複数の有効成分を配合した点鼻用組成物が開発されている。これは、単一の有効成分では達成できない、より優れた効果を達成することを目的とする。特に、鼻閉とともに、くしゃみ及び／又は鼻漏の症状を呈する患者に対する有効性、持続性が高く、かつ安全な組合せの開発が望まれている。

[0007] しかしながら、公知の有効成分のどの組合せによって、具体的にどのような効果が達成されるか、当業者であっても予想することは困難である。加えて、複数の有効成分を組み合わせた点鼻用組成物の効果は、有効成分の組合せそれ自体によって自動的に定まるのではなく、各成分の配合比・配合量によって変化し、その用法によっても変化する。この変化を予測することは、当業者であっても極めて困難であり、動物実験及び臨床試験により確認しなければ判明しない。

しかも、上記のとおり、急性鼻炎及びアレルギー性鼻炎の治療薬として多種多様な有効成分が知られていることから、候補となりうる組合せの数はそれ自体膨大である。この膨大な数の組合せそれぞれについて、用量、用法等を変更した場合、どのような治療効果が達成されるか、当業者にとって大いなる関心事項であるといえる。しかしながら、関心を有することと、動物実験・臨床試験を現に実施してその効果を確認することとは、まったく別の問題である。なぜならば、動物実験・臨床試験には多大の時間と費用を要するからである。当業者が関心を有し、将来、動物実験・臨床試験で確認したいと考えながらも未実施となっている組合せ、用量、用法等は枚挙にいとまがない。

[0008] 上のような状況下において、有効成分としてクロルフェニラミンマレイン酸塩とオキシメタゾリン塩酸塩とを組合せて配合した点鼻用組成物にRespibien（登録商標）がある。Respibienはクロルフェニラミンマレイン酸塩を50 mg／100 mL、オキシメタゾリン塩酸塩を50 mg／100 mL含有する。

[0009] Respibienは、スペインの医療行政当局であるスペイン医薬品・健康製品庁

(AEMPS) により製造販売が承認された点鼻用組成物であり、同庁はその医薬オンライン情報サービスであるCIMAにおいて、Respibienのテクニカルデータを公表している。このテクニカルデータによれば、Respibienの効能は「アレルギー性鼻炎の鼻づまり」の「局所的かつ一時的緩和」（4.1項）とされており、使用上の特別な警告及び注意事項の項（4.4項）において、その投与は「より適切な医師の診断を受けていない場合、最大で連続3日間まで」と記載されている。

Respibienは、スペイン医薬品・健康製品庁による製造販売承認に先立って、動物実験・臨床試験により、テクニカルデータに記載の用法による有効性及び安全性が確認されたものであることは疑いない。このテクニカルデータは、クロルフェニラミンマレイン酸塩とオキシメタゾリン塩酸塩との組み合わせを有効成分として含む点鼻用組成物に関し、本件発明前においての動物実験・臨床試験に裏付けられた唯一のものであり、上記以外に実証されたデータは存在しない。したがって、上記テクニカルデータに記載された「アレルギー性鼻炎の鼻づまり」の「局所的かつ一時的緩和」との効能、および「最大で連続3日間まで」との用法は、オキシメタゾリン塩酸塩とクロルフェニラミンマレイン酸塩とを組合せて配合した点鼻用組成物について、本件発明前において、動物実験・臨床試験により裏付けられた唯一の効能、用法であり、当業者の技術常識であったといえる。

[0010] 特許明細書には、ペーパー実施例 (paper example) 又は予言的实施例 (prophetic example) と呼ばれる実施例が記載されることがある。これらは、発明の構成に基づく効果の予測性の乏しい技術分野、なかんずく医薬及び医療の分野においては、現に実施した試験・実験を開示する実施例 (working example) とは、明確に区別される。ペーパー実施例 (paper example) 又は予言的实施例 (prophetic example) を記載した特許明細書の存在は、点鼻用組成物に関してもその例外ではない。たとえば、米国特許6,824,762号（及びその特許ファミリー文献）、特開2005-75735号、特開2006-131627号、特開2006-151955号、特開2006-213700号には、多様な有効成分の組合せを含む点鼻用組

成物について、そのような種類の実施例が記載されている。それらの中には、Respibienと同一の有効成分の組合せをRespibienとは異なる配合量で含有する点鼻用組成物も含まれる。

しかしながら、これらの特許文献には、実施例の点鼻用組成物の効果等が具体的に開示されていない。

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0011] 本発明は急性鼻炎及びアレルギー性鼻炎治療用組成物、その使用、及びそれを用いる急性鼻炎及びアレルギー性鼻炎の治療方法を提供することを課題とする。

本発明は、特に、鼻閉に加えて、くしゃみ及び／又は鼻漏を発症した急性鼻炎及びアレルギー性鼻炎患者の治療に使用するための点鼻用組成物、その使用、及びそれを用いる急性鼻炎及びアレルギー性鼻炎の治療方法を提供することを課題とする。

本発明は、1日1～2回の点鼻により、鼻閉に加えて、くしゃみ及び／又は鼻漏を発症した急性鼻炎及びアレルギー性鼻炎患者の治療に使用するための点鼻用組成物、その使用、及びそれを用いる急性鼻炎及びアレルギー性鼻炎の治療方法を提供することを課題とする。

さらに、本発明は、鼻閉に加えて、くしゃみ及び／又は鼻漏を発症した急性鼻炎及びアレルギー性鼻炎患者の治療に使用するための、有効性及び安全性が高い点鼻用組成物、その使用、及びそれを用いる急性鼻炎及びアレルギー性鼻炎の治療方法を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0012] 今般、驚くべきことに、有効成分としてクロルフェニラミンマレイン酸塩及びオキシメタゾリン塩酸塩を特定量で配合した組成物が、鼻閉に加えて、くしゃみ及び／又は鼻漏を併発した急性鼻炎及びアレルギー性鼻炎患者に対する有効性及び持続性が高く、かつ、安全性も高いことが見出された。

[0013] 本発明の組成物は、組成物100mLあたりクロルフェニラミンをクロル

フェニラミンマレイン酸塩換算で200～1000mg、好ましくは200～600mg、より好ましくは400～600mg含み、オキシメタゾリンをオキシメタゾリン塩酸塩換算で10～100mg、好ましくは45～50mg含有する。本発明の組成物は、最も好ましくは組成物100mLあたりクロルフェニラミンマレイン酸塩を500mg、及びオキシメタゾリン塩酸塩を50mg含む。

発明の効果

[0014] 本発明の組成物は、1日1又は2回、10時間以上の間隔を空けて投与することにより、鼻閉に加えて、くしゃみ及び／又は鼻漏を発症した急性鼻炎及びアレルギー性鼻炎患者の主徴を高い有効性及び持続性をもって、安全に軽減する。

図面の簡単な説明

[0015] [図1a]図1aは、治験医師により診断された、本発明の組成物の投与第1日目及び最終来院日における下鼻甲介粘膜の腫脹の所見スコアの平均値の変化量を示す。

[図1b]図1bは、治験医師により診断された、本発明の組成物の投与第1日目及び最終来院日における下鼻甲介粘膜の色調の所見スコアの平均値の変化量を示す。

[図1c]図1cは、治験医師により診断された、本発明の組成物の投与第1日目及び最終来院日における水様性分泌量の所見スコアの平均値の変化量を示す。

[図1d]図1dは、治験医師により診断された、本発明の組成物の投与第1日目及び最終来院日における鼻汁の性状の所見スコアの平均値の変化量を示す。

[図2a]図2aは、被験者によるくしゃみ発作の自覚症状スコアの平均値の変化量を、投与開始前日を基準として、投与2日目から6日目まで図示したものである。

[図2b]図2bは、被験者による鼻汁の自覚症状スコアの平均値の変化量を、

投与開始前日を基準として、投与２日目から６日目まで図示したものである。

[図2c]図２cは、被験者による鼻閉の自覚症状スコアの平均値の変化量を、投与開始前日を基準として、投与２日目から６日目まで図示したものである。

[図2d]図２dは、被験者による鼻３症状の自覚症状スコアの平均値の変化量を、投与開始前日を基準として、投与２日目から６日目まで図示したものである。

[図2e]図２eは、被験者による日常生活の支障度の自覚症状スコアの平均値の変化量を、投与開始前日を基準として、投与２日目から６日目まで図示したものである。

発明を実施するための形態

[0016] 本発明者は、鼻閉に加えて、くしゃみ及び／又は鼻漏を発症した急性鼻炎及びアレルギー性鼻炎患者に対して、少ない投与回数で持続性が高くかつ安全性の高い点鼻用組成物について研究した。その結果、驚くべきことに、クロルフェニラミンマレイン酸塩とオキシメタゾリン塩を特定量で配合した点鼻用組成物を、そのような患者が１日１又は２回、１０時間以上の間隔を開けて点鼻することにより、持続的かつ安全に症状が緩和することを見出し、本発明を完成した。

[0017] 本発明は次を含む。

１）組成物１００ｍＬあたりクロルフェニラミン又はその薬学上許容される塩をクロルフェニラミンマレイン酸塩換算で２００～１０００ｍｇ及びオキシメタゾリン又はその薬学上許容される塩をオキシメタゾリン塩酸塩換算で１０～１００ｍｇ含有する組成物を、１日１又は２回、１０時間以上の間隔において、鼻孔に噴霧することにより急性鼻炎及び／アレルギー性鼻炎を治療するための組成物。

２）上記１に記載の組成物であって、クロルフェニラミン又はその薬学上許容される塩の含有量がクロルフェニラミンマレイン酸塩換算で５００ｍｇ、

オキシメタゾリン又はその薬学上許容される塩の含有量がオキシメタゾリン塩酸塩換算で50mgであることを特徴とする組成物。

3) 上記2に記載の組成物であって、クロルフェニラミン又はその薬学上許容される塩がクロルフェニラミンマレイン酸塩であり、オキシメタゾリン又はその薬学上許容される塩がオキシメタゾリン塩酸塩であることを特徴とする組成物。

4) 組成物100mLあたりクロルフェニラミン又はその薬学上許容される塩をクロルフェニラミンマレイン酸塩換算で200～1000mg及びオキシメタゾリン又はその薬学上許容される塩をオキシメタゾリン塩酸塩換算で10～100mg含む組成物の使用であって、1日1回又は2回、10時間以上の間隔において、鼻孔に噴霧することを含む使用。

5) 上記4に記載の使用であって、当該組成物におけるクロルフェニラミン又はその薬学上許容される塩の含有量がクロルフェニラミンマレイン酸塩換算で500mg、オキシメタゾリン又はその薬学上許容される塩の含有量がオキシメタゾリン塩酸塩換算で50mgである組成物であることを特徴とする使用。

6) 上記5に記載の使用であって、クロルフェニラミン又はその薬学上許容される塩がクロルフェニラミンマレイン酸塩であり、オキシメタゾリン又はその薬学上許容される塩がオキシメタゾリン塩酸塩であることを特徴とする使用。

7) 急性鼻炎及びアレルギー性鼻炎を治療するための点鼻用組成物の製造における、クロルフェニラミン又はその薬学上許容される塩及びオキシメタゾリン又はその薬学上許容される塩の使用であって、前記組成物が、前記組成物100mLあたりクロルフェニラミン又はその薬学上許容される塩をクロルフェニラミンマレイン酸塩換算で200～1000mg及びオキシメタゾリン又はその薬学上許容される塩をオキシメタゾリン塩酸塩換算で10～100mg含有し、1日1又は2回、10時間以上の間隔において、鼻孔に噴霧されるものである、使用。

8) 上記7に記載の使用であって、当該組成物におけるクロルフェニラミン又はその薬学上許容される塩の含有量がクロルフェニラミンマレイン酸塩換算で500mg、オキシメタゾリン又はその薬学上許容される塩の含有量がオキシメタゾリン塩酸塩換算で50mgであることを特徴とする使用。

9) 上記8に記載の使用であって、クロルフェニラミン又はその薬学上許容される塩がクロルフェニラミンマレイン酸塩であり、オキシメタゾリン又はその薬学上許容される塩がオキシメタゾリン塩酸塩であることを特徴とする使用。

10) 組成物100mLあたりクロルフェニラミン又はその薬学上許容される塩をクロルフェニラミンマレイン酸塩換算で200～1000mg及びオキシメタゾリン又はその薬学上許容される塩をオキシメタゾリン塩酸塩換算で10～100mg含有する急性鼻炎及びアレルギー性鼻炎を治療するための点鼻用組成物。

11) 上記10に記載の点鼻用組成物であって、当該組成物におけるクロルフェニラミン又はその薬学上許容される塩の含有量がクロルフェニラミンマレイン酸塩換算で500mg、オキシメタゾリン又はその薬学上許容される塩の含有量がオキシメタゾリン塩酸塩換算で50mgである組成物であることを特徴とする点鼻用組成物。

12) 上記11に記載の点鼻用組成物であって、クロルフェニラミン又はその薬学上許容される塩がクロルフェニラミンマレイン酸塩であり、オキシメタゾリン又はその薬学上許容される塩がオキシメタゾリン塩酸塩であることを特徴とする点鼻用組成物。

13) 組成物100mLあたりクロルフェニラミン又はその薬学上許容される塩をクロルフェニラミンマレイン酸塩換算で200～1000mg及びオキシメタゾリン又はその薬学上許容される塩をオキシメタゾリン塩酸塩換算で10～100mg含有する組成物を、1日2回まで、10時間以上の間隔において、鼻孔に噴霧することを含む、急性鼻炎及びアレルギー性鼻炎の治療方法。

14) 上記13に記載の治療方法であって、クロルフェニラミン又はその薬学上許容される塩の含有量がクロルフェニラミンマレイン酸塩換算で500mg、オキシメタゾリン又はその薬学上許容される塩の含有量がオキシメタゾリン塩酸塩換算で50mgである治療方法。

15) 上記14に記載の治療方法であって、クロルフェニラミン又はその薬学上許容される塩がクロルフェニラミンマレイン酸塩であり、オキシメタゾリン又はその薬学上許容される塩がオキシメタゾリン塩酸塩である治療方法。

[0018] 本発明の点鼻用組成物は、クロルフェニラミン又はその薬学上許容される塩を含有する。クロルフェニラミンは、第1世代のヒスタミン受容体拮抗薬であり、H₁受容体に競合的に拮抗することにより炎症及び気道分泌を抑制することが知られている。

本発明の点鼻用組成物には、クロルフェニラミン又はその薬学上許容される塩が、組成物100mLあたりクロルフェニラミンマレイン酸塩換算で200～1000mg配合される。クロルフェニラミン又はその薬学上許容される塩の配合量は、好ましくは組成物100mLあたりクロルフェニラミンマレイン酸塩換算で400～600mg、より好ましくは500mgである。

本発明の点鼻用組成物がクロルフェニラミンフリー体を含有する場合、クロルフェニラミンマレイン酸塩への換算は、次のように行うことができる。組成物中のクロルフェニラミンフリー体の含有量をX₀、クロルフェニラミンマレイン酸塩への換算量をY₀、クロルフェニラミンフリー体の分子量をA₀、クロルフェニラミンマレイン酸塩の分子量をB₀とした場合、Y₀は以下の式(1)により与えられる。

$$Y_0 = X_0 \times B_0 / A_0 \quad \text{式(1)}$$

同様に、本発明の点鼻用組成物が、クロルフェニラミンメシル酸塩を含有する場合、クロルフェニラミンマレイン酸塩への換算は、上記式(1)において、組成物中のクロルフェニラミンメシル酸塩の含有量をX₀、クロルフェ

ニラミンメシル酸塩の分子量を A_0 として算出することができる。

[0019] 本発明の点鼻用組成物は、オキシメタゾリン又はその薬学上許容される塩を含有する。オキシメタゾリンは、イミダゾリン系化合物に属し、交感神経刺激作用を有する血管収縮剤として知られている。

本発明の点鼻用組成物には、オキシメタゾリン又はその薬学上許容される塩が、組成物100mLあたり、オキシメタゾリン塩酸塩換算で10～100mg配合される。オキシメタゾリン又はその薬学上許容される塩の配合量は、好ましくは組成物100mLあたりオキシメタゾリン塩酸塩換算で40～50mg、より好ましくは50mgである。

本発明の点鼻用組成物がオキシメタゾリンフリー体を含有する場合、オキシメタゾリン塩酸塩への換算は、次のように行うことができる。組成物中のオキシメタゾリンフリー体の含有量を X_0 、オキシメタゾリン塩酸塩への換算量を Y_0 、オキシメタゾリンフリー体の分子量を A_0 、オキシメタゾリン塩酸塩の分子量を B_0 とした場合、 Y_0 は以下の式(11)により与えられる。

$$Y_0 = X_0 \times B_0 / A_0 \quad \text{式(11)}$$

同様に、本発明の点鼻用組成物が、オキシメタゾリンメシル酸塩を含有する場合、オキシメタゾリン塩酸塩への換算は、上記式(11)において、組成物中のオキシメタゾリンメシル酸塩の含有量を X_0 、オキシメタゾリンメシル酸塩の分子量を A_0 として算出することができる。

[0020] 本発明の点鼻用組成物は、上記したクロルフェニラミン又はその塩と、オキシメタゾリン又はその塩を、上記した数値範囲を適宜相互に組み合わせて含有することができ、また、上記した数値範囲は例示であって、各範囲の上限と下限並びに実施例の数値とを適宜組み合わせた範囲も好ましく使用することができる。

[0021] 本発明の点鼻用組成物に配合されるクロルフェニラミン塩としては、薬学的に許容されるものであればよく、特に限定されないが、クロルフェニラミンのマレイン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、メシル酸塩、リン酸塩、硫酸塩及び酒石酸塩などが挙げられ、クロルフェニラミンマレイン酸塩が好まし

い。クロルフェニラミン塩はd l 体、d 体のいずれであってもよく、d 体を使用される場合、その量は通常d l 体の1 / 2でよい。

[0022] 本発明の点鼻用組成物に配合されるオキシメタゾリン塩としては、薬学的に許容されるものであればよく、特に限定されないが、オキシメタゾリンの塩酸塩、臭化水素酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、硫酸塩及び酒石酸塩などが挙げられ、オキシメタゾリン塩酸塩が好ましい。

[0023] 本発明の点鼻用組成物には、クロルフェニラミン又はその塩、及びオキシメタゾリン又はその塩に加えて、本発明の効果を損なわない範囲において、急性鼻炎又はアレルギー性鼻炎の治療に有効な成分、たとえば、ステロイド薬、ケミカルメディエーター遊離抑制薬、 α -交感神経刺激薬、抗ロイコトリエン薬、抗プロスタグランジンD₂・トロンボキサンA₂薬、Th₂サイトカイン阻害薬等を含むことができる。

[0024] 本発明の点鼻用組成物は、殺菌剤又は防腐剤、たとえば、塩化ベンザルコニウム塩化物、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類、ヒビテン、塩化ベンゼトニウム、塩化ベンザルコニウム、塩酸クロルヘキシジン、グルコン酸クロルヘキシジン等を含んでいてもよい。これらの中では塩化ベンザルコニウム塩化物が好ましい。

[0025] 本発明の点鼻用組成物は、等張化剤、たとえば、塩化ナトリウム、グリセリン等を含んでいてもよい。これらの中では塩化ナトリウムが好ましい。

[0026] 本発明の点鼻用組成物はキレート化剤として、たとえば、エデト酸、エチレンジアミン二酢酸、クエン酸、酒石酸、コハク酸又はこれらの塩等を含むことができる。これらの中では、エデト酸塩が好ましい。

[0027] 本発明の点鼻用組成物は、緩衝剤として、たとえば、塩化ナトリウム、リン酸一水素ナトリウム、リン酸一水素カリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、ホウ酸等を含んでいてもよい。これらの中ではリン酸一水素カリウム及びリン酸二水素カリウムが好ましい。

[0028] 本発明の点鼻用組成物はpH調節剤により、pH 5.5～6.5、好ましくは6.0に調節される。

[0029] 本発明の点鼻用組成物は、上記に加えて、通常点鼻用組成物に用いられる物質、たとえば、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸等の増粘剤；グリチルリチン酸二カリウム、サリチル酸メチル、アセトアミノフェン、インドメタシン等の抗炎症剤；ベラドンナ総アルカロイド等の分泌抑制剤、塩化リゾチーム等の酵素消炎剤；塩酸リドカイン、ベンゾカイン、塩酸プロカイン、アミノ安息香酸エチル等の局所麻酔剤；ビタミンA、ビタミンC等のビタミン類；メントール、ユーカリ油等の清涼化剤などを、本発明の効果を損なわない範囲で含んでいてもよい。

[0030] 本発明の点鼻用組成物は、1日1回又は2回、鼻孔に噴霧するものである。各噴霧は10時間以上の間隔をおいて行う。

噴霧は、例えば30～70 μ g、好ましくは40～60 μ gの定量噴霧器を用いて行うことができる。例えば50 μ gの定量噴霧器を用いる場合には、各鼻腔に1回につき2～3度噴霧する。

投与期間は、7日までの安全性が確認されている。症状が治まれば、その時点で投与を終了することができる。

[0031] 本発明の点鼻用組成物は、クロルフェニラミン又はその塩、オキシメタゾリン又はその塩、及び上記した任意成分を混合し、任意の剤型に製剤化することで製造することができる。本発明の点鼻用組成物は、噴霧剤、塗布剤などに製剤化することができ、噴霧剤が好ましい。

実施例

[0032] 以下、実施例により本発明を説明する。実施例は本発明を説明するためのものであり、本発明はこれらにより限定されるものではない。

[0033] 実施例1（動物実験1）

鼻過敏症のモデルであるトルエン2、4-ジイソシアナート（TDI）感作モルモットを使用して次の実験を行った。

[0034] 感作： 4週齢の雄性ハートレイ（Hartley）系のモルモットを検疫・馴化した後、モルモットの両側鼻前庭に、10%TDI酢酸エチル溶液を耳鼻科用綿棒に浸して10秒間接触塗布した。この操作を1日1回、5日連続で行っ

た。最終塗布日から24日後より、同様の操作を再度1日1回、5日連続で行った。

[0035] くしゃみ反応の惹起： 感作終了日から9日後より、モルモットの両側鼻前庭に5%TDI酢酸エチル溶液を耳鼻科用綿棒に浸して10秒間接触塗布し、くしゃみ反応を惹起した。

[0036] 症状スコアの算出： くしゃみ反応の惹起後10分間症状を観察し、表1に示す評価項目及び評点に従い症状を評価し、次式にしたがって、症状スコアを算出した。

症状スコア＝くしゃみの評点＋掻鼻回数の評点＋水様性鼻汁の評点＋鼻閉音の評点

[表1]

表1：評価項目及び評点

	評点			
	0	1	2	3
くしゃみ	なし	1～4回	5～11回	12回以上
掻鼻回数	0回	1～19回	20～39回	40回以上
水様性鼻汁	なし	鼻入口部に見える	1と3の間	鼻外に流れ落ちる
鼻閉音	なし	あり	—	—

上記くしゃみの惹起及び評価を、1匹あたり1日1回、合計3日（合計3回）行い、3回の症状スコアの平均を求めた。

[0037] モルモットの選択及び群分け： 惹起終了の翌週に、3回の症状スコアの平均値が8に満たなかったモルモット及び喘鳴がみられたモルモットを除外した。選択したモルモットを、各個体の症状スコア3回の平均値を指標として、層別連続無作為化法により、A～D群（各群10匹）に群分けした。

[0038] 被験物： 群分けの翌日より各群のモルモットに対して、下記A～Dの被験物を投与した。

A：プラセボ

B：100mL中にクロルフェニラミンマレイン酸塩500mg及びオキシメタゾリン塩酸塩50mgを含む組成物

C：100mL中にクロルフェニラミンマレイン酸塩500mgを含む組成物

D：100mL中にオキシメタゾリン塩酸塩50mgを含む組成物

上記A～Dは、いずれも100mLあたり次の量の添加物および残余の水を含む。

ベンザルコニウム塩化物	10mg
塩化ナトリウム	550mg
エデト酸ナトリウム水和物	50mg
リン酸二水素カリウム	500mg
リン酸一水素カリウム	pH=6とする量

[0039] 被験物質の投与： モルモットの両側鼻腔に、ピストン式ピペットを用いて200 μ L（片側の鼻腔あたり100 μ Lずつ）を点鼻投与した。点鼻投与30分後に、それぞれモルモットの両側鼻前庭に5%TDI酢酸エチル溶液を耳鼻科用綿棒に浸して10秒間接触塗布し、くしゃみ反応を惹起した。惹起後10分間症状を観察し、前記「症状スコアの算出」の項に示した算出方法により、各動物の症状スコアの平均値を算出し、表2の結果（平均値及び標準誤差）を得た。

[表2]

表2

群	投与液量	有効成分濃度		症状スコアの平均値及び標準誤差
		クロルフェニラミンマレイン酸塩	オキシメタゾリン塩酸塩	
A	200 μ L	—	—	8.5 $\pm$ 0.3
B	200 μ L	0.5% (500mg)*	0.05% (50mg)*	4.4 $\pm$ 0.5
C	200 μ L	0.5% (500mg)*	—	6.1 $\pm$ 0.6
D	200 μ L	—	0.05% (50mg)*	7.1 $\pm$ 0.5

* 被験物質100mL当たりの各成分の含有量

[0040] 実施例2（臨床試験）

実施例1の被験物Bと同様に、クロルフェニラミンマレイン酸塩及び0.5%及びオキシメタゾリン塩酸塩0.05%を有効成分として含有し、同一の添加物を同量含有する点鼻用組成物について、4医療施設の協力を得て、

第III相非盲検一般臨床試験を実施した。

[0041] 被験者の選択

次の条件に合致する患者を治験対象とした。

- 1) 同意取得時の年齢が15歳以上であって、本臨床試験への参加に同意した患者、又は20未満の患者であってその代諾者の同意がえられた患者。
- 2) 性別は不問。
- 3) 4医療施設の外来患者とし、入院患者は、重度の疾病を合併している可能性が高いため除外。
- 4) 下記表3「各鼻症状の程度判定基準」に従って各鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉）の程度を判定し、それらの程度が、下記表4「最重症」に該当しない患者を被験者候補とする。その理由は、鼻閉、鼻汁、くしゃみの程度のいずれかが++++の患者は、治験医師により他の療法との併用が必要と判断される可能性ある高いことを慮ったものである。

[表3]

表3 各鼻症状の程度判定基準

程度 種類	++++ (4点)	+++ (3点)	++ (2点)	+ (1点)	- (0点)
くしゃみ発作 (1日の発作回数)	21回以上	20～11回	10～6回	5～1回	+未満
鼻汁 (1日の擤鼻回数)	21回以上	20～11回	10～6回	5～1回	+未満
鼻閉	1日中完全につまっている	鼻閉が非常に強く、口呼吸が1日のうち、かなりの時間あり	鼻閉が強く、口呼吸が1日のうち、ときどきあり	口呼吸は全くないが鼻閉あり	+未満

[表4]

表 4 鼻炎症状の重症度

程度**及び重症度		くしゃみ発作または鼻漏*			
		++++	+++	++	+
鼻閉	++++	最重症	最重症	最重症	最重症
	+++	最重症	重症	重症	重症
	++	最重症	重症	中等症	中等症
	+	最重症	重症	中等症	軽症

* くしゃみか鼻漏の強い方をとる

** 各鼻症状の程度は表3に従って判定する。鼻閉は朝、昼、夜で最も重い症状の程度を用いる。

5) 発症2日後以内と推定され、体温が37.5℃以下で、喉の痛み、咳、痰の症状を呈さない急性鼻炎患者。

6) CAP-RAST又はRAST（アレルギー原因抗原の検査）で陽性（クラス又はスコアが2以上）のアレルギー性鼻炎患者。

ただし、被験者の安全性、治験の有効性などを考慮して、治験医師の判断で、次のいずれかの項目に該当する患者は本治験の対象から除外する。

- a) 鼻症状の評価に影響を及ぼす鼻疾患を合併している患者。
- b) 減感作療法又は非特異的免疫療法中の患者。
- c) 5年以内に下鼻甲介粘膜切除術、粘膜下下鼻甲介切除術などを受けたことがある患者。
- d) 治験期間中に治験に影響する併用薬・療法を受けることが避けられない患者。
- e) 治験薬投与開始前14日（全身性ステロイド剤は28日）以内に治験に影響する併用薬・療法を受けた患者。
- f) 冠動脈疾患、高血圧症、甲状腺機能亢進症、糖尿病、緑内障を有する患者。
- g) 重症な呼吸器疾患及び慢性呼吸器疾患を有する患者。
- h) 肝疾患、腎疾患、心疾患、喘息、反復性鼻出血のある患者。
- i) 薬剤性過敏症の患者又はその既往歴のある患者。
- j) 妊娠中の患者、妊娠中の患者、授乳中の患者。

k) 過去6ヵ月以内に他の治験に参加したことのある患者。

l) その他、治験医師が対象として不適切と判断した患者。

[0042] 本治験の被験者として、上記基準1)～4)、及び5)又は6)に適合し、a)～l)で除外されない69名が選択された。被験者の診断名の内訳は、急性鼻炎10名、通年性アレルギー性鼻炎33名、季節性アレルギー性鼻炎＋通年性アレルギー性鼻炎14名、急性鼻炎＋アレルギー性鼻炎12名であった。アレルギー性鼻炎の被験者の平均罹患期間は17.0年であった。

[0043] 治験の概要

100mL中オキシメタゾリン塩酸塩50mg、クロルフェニラミンマレイン酸塩500mgを含有する点鼻用組成物を、50μgの定量噴霧器を用いて各鼻腔に1回につき2～3度、1日1～2回噴霧する。適用間隔は、10～12時間以上おく。被験者は、この用法・用量を投与開始日から原則7日目に最終来院して医師の診察を受けるまで継続する。その時点で残った医薬入りの定量噴霧器は回収する。

[0044] 治療効果の評価1（治験医師による観察）

治験医師による投与開始前の診察： 治験医師は、投与開始日に来院した被験者を診察し、鼻腔所見（下鼻甲介粘膜の腫脹、下鼻甲介粘膜の色調、水様性分泌量、及び鼻汁の性状）を表5に従って判定した。

[表5]

表5 鼻腔所見（他覚症状）の程度判定基準

種類 \ 程度	+++ (3点)	++ (2点)	＋ (1点)	－ (0点)
下鼻甲介粘膜の腫脹	中鼻甲介みえず	(+++と+)の中間	中鼻甲介中央までみえる	腫脹なし
下鼻甲介粘膜の色調*	蒼白	赤	薄赤	正常
水様性分泌量	充満	(+++と+)の中間	付着程度	分泌なし
鼻汁の性状*	水様性	粘性	膿性	鼻汁なし

* 程度ではなく質

[0045] 被験者は上記診察後、前述の治験の概要に記載の用法に従う第1回の点鼻を行った。その後、同用法に従う点鼻を続けた。

[0046] 被験者69名中66名は当初の予定どおり7日目に最終来院し、2名は6日目、1名は8日目に最終来院した。69名全員が上記用法を遵守したこと、及び、投与期間中において他の医薬・療法を併用しなかったことは、後述の患者日誌及び最終来院日の問診により確認した。

[0047] 鼻腔所見（他覚症状）の推移： 治験医師は投与開始日に表5に従って行った被験者の鼻腔所見（他覚症状）の診断を、最終来院日にも行った。これら両日における診断結果を、+++を3点、++を2点、+を1点、-を0点としてスコア化して69名の平均値を算出すると、次の表6のとおりであった。

[表6]

表6 治験医師による鼻腔所見（他覚症状）のスコアの推移

項目			平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値
下鼻甲介粘膜の腫脹	実測値	投与開始日	2.0	0.6	3	2.0	0
		最終来院日	1.1	0.6	3	1.0	0
	変化量	最終来院日	-0.9	0.7	1	-1.0	-2
下鼻甲介粘膜の色調	実測値	投与開始日	2.0	0.7	3	2.0	1
		最終来院日	1.6	0.9	3	1.0	0
	変化量	最終来院日	-0.5	1.0	1	0.0	-3
水様性分泌量	実測値	投与開始日	1.7	0.5	3	2.0	0
		最終来院日	1.0	0.6	2	1.0	0
	変化量	最終来院日	-0.7	0.7	1	-1.0	-2
鼻汁の性状	実測値	投与開始日	2.7	0.7	3	3.0	0
		最終来院日	2.2	1.3	3	3.0	0
	変化量	最終来院日	-0.5	1.1	1	0.0	-3

表6に示す鼻腔所見（他覚症状）の平均値を図示すると、図1a～1dのとおりである。図1a～1dより、治験医師による鼻腔所見（他覚症状）の平均スコアは、下鼻甲介粘膜の腫脹、下鼻甲介粘膜の色調、水様性分泌量、鼻汁の性状のいずれも、投与開始日と比較して、最終来院日には改善されていることは明らかである。

[0048] 投与開始日と最終来院日における治験医師による鼻腔所見（他覚症状）の推移をより詳細に示すと、表 7 のとおりである。表 7 について、下鼻甲介粘膜の腫脹の項目を例として説明すると、項目の上欄は上記表 5 の「鼻腔所見（他覚症状）の程度判定」に従う所見スコアであり、下欄は所見スコアの改善段階数である。

[表7]

表7 鼻腔所見スコア（計数値）の推移

項目	投与開始日	最終来院日			
		3	2	1	0
下鼻甲介粘膜の腫 脹	3	1	2	7	0
	2	0	11	33	5
	1	0	1	4	4
	0	0	0	0	1
		例数 (%)			
	3段階改善	0 (0.0)			
	2段階改善	12 (17.4)			
	1段階改善	39 (56.5)			
	不変	17 (24.6)			
	1段階悪化	1 (1.4)			
	2段階悪化	0 (0.0)			
	3段階悪化	0 (0.0)			
下鼻甲介粘膜の色 調	3	9	1	8	2
	2	6	13	11	2
	1	0	2	13	2
	0	0	0	0	0
		例数 (%)			
	3段階改善	2 (2.9)			
	2段階改善	10 (14.5)			
	1段階改善	14 (20.3)			
	不変	35 (50.7)			
	1段階悪化	8 (11.6)			
	2段階悪化	0 (0.0)			
	3段階悪化	0 (0.0)			
水様性分泌量	3	0	0	1	0
	2	0	11	31	7
	1	0	3	10	4
	0	0	0	0	2
		例数 (%)			
	3段階改善	0 (0.0)			
	2段階改善	8 (11.6)			
	1段階改善	35 (50.7)			
	不変	23 (33.3)			
	1段階悪化	3 (4.3)			
	2段階悪化	0 (0.0)			
	3段階悪化	0 (0.0)			
鼻汁の性状	3	42	2	0	9
	2	5	3	1	4
	1	0	0	0	0
	0	0	0	0	3
		例数 (%)			
	3段階改善	9 (13.0)			
	2段階改善	4 (5.8)			
	1段階改善	3 (4.3)			
	不変	48 (69.6)			
	1段階悪化	5 (7.2)			
	2段階悪化	0 (0.0)			
	3段階悪化	0 (0.0)			

[0049] 上記表7の結果を下記表8の判定表に従って評価するとともに、「著明改善」以上、及び「改善」以上の合計値を示すと下記表9のとおりである。

[表8]

表8 鼻腔所見の改善判定表

スコア及び改善度		最終来院日			
		3.0	2.0	1.0	0
投与開始日	3.0	不変	改善	著明改善	消失
	2.0	悪化	不変	改善	消失
	1.0	悪化	悪化	不変	消失
	0	悪化	悪化	悪化	該当所見なし*

* 投与第1日目及び最終来院日の診断のいずれにおいても所見スコアが0（ゼロ）の場合

[表9]

表9 鼻腔所見の改善度（最終来院日）

項目	例数 (割合(%) **)							改善率(%) 95%信頼区間	
	消失	著明改善	改善	不変	悪化	該当所見なし	計*	「著明改善」以上	「改善」以上
下鼻甲介粘膜の腫脹	9 (13.2)	7 (10.3)	35 (51.5)	16 (23.5)	1 (1.5)	1	68	23.5 14.1 ~ 35.4	75.0 63.0 ~ 84.7
下鼻甲介粘膜の色調	6 (8.7)	8 (11.6)	12 (17.4)	35 (50.7)	8 (11.6)	0	69	20.3 11.6 ~ 31.7	37.7 26.3 ~ 50.2
水様性分泌量	11 (16.4)	1 (1.5)	31 (46.3)	21 (31.3)	3 (4.5)	2	67	17.9 9.6 ~ 29.2	64.2 51.5 ~ 75.5
鼻汁の性状	13 (19.7)	0 (0.0)	3 (4.5)	45 (68.2)	5 (7.6)	3	66	19.7 10.9 ~ 31.3	24.2 14.5 ~ 36.4

* 「該当所見なし」を除く例数

** 「該当所見なし」の事例を除外して算出した割合

表9のとおり、最終来院日における鼻腔所見の改善率は、いずれの項目についても、明確に改善されている。

[0050] 治療効果の評価2（被験者による主観的評価）

被験者は、治験医師による前述の投与第1日目の診断に先立って患者日誌の配布及び説明を受け、患者日誌に次のi)～iv)を記入することを内諾した。

i) 自己の鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、及び日常生活の支障度）を下記表10の判定基準に従って評価して患者日誌に記入すること。記入日は、医師による診察を受ける投与第1日目及び最終来院日を除き、初来院の前日から最終来院日の前日までとする。鼻閉、鼻漏、くしゃみの3症状は、朝、

昼、夜の3回記入する。

ii) 患者日誌には、自己の鼻症状の印象及び本治験薬の持続効果についての印象についても記入すること。

iii) 投与第1日から最終来院日に本治験組成物の入った定量点鼻器を返却するまでの各日における、本治験組成物の点鼻回数を記入すること。

iv) 投与開始日から最終来院日までの各日における体温を測定し、記入するとともに、体温が37.5℃を超えた場合には必ず連絡すること。

[表10]

表10 各鼻症状の程度判定基準

種類 \ 程度	++++ (4点)	+++ (3点)	++ (2点)	+(1点)	-(0点)
くしゃみ発作 (1日の発作回数)	21回以上	20～11回	10～6回	5～1回	+未満
鼻汁 (1日の擤鼻回数)	21回以上	20～11回	10～6回	5～1回	+未満
鼻閉	1日中完全につまっている	鼻閉が非常に強く、口呼吸が1日のうち、かなりの時間あり	鼻閉が強く、口呼吸が1日のうち、ときどきあり	口呼吸は全くないが鼻閉あり	+未満
日常生活の支障度*	全くできない	手につかないほど苦しい	(+++)+(+)の間	あまり差し支えない	+未満

* 日常生活の支障度：仕事、勉強、家事、睡眠、外出などへの支障

[0051] 表10の判定基準に従って被験者がくしゃみ発作、鼻汁、鼻閉及び日常生活の支障度を自己評価した結果は、下記表11のとおりであった。表11において、各項目の上欄は、各項目の症状等について、++++を4点、+++を3点、++を2点、+を1点、-を0点としてスコア化して示したものであり、下欄は、各項目のスコアの改善又は悪化の段階数を示す。

[表11-1]

表 1 1 鼻症状のスコアの推移 (被験者の自覚症状)

項目	投与開始日前日																		投与2日目						投与3日目						投与4日目						投与5日目						投与6日目																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
	4	3	2	1	0	4	3	2	1	0	4	3	2	1	0	4	3	2	1	0	4	3	2	1	0	4	3	2	1	0	4	3	2	1	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
くしやみ 発作	3	1	9	5	10	3	1	6	10	10	1	1	6	8	11	2	2	3	8	13	2	0	5	10	12	0	0	2	10	9	2	0	0	11	11	1	0	2	8	13	0	0	1	6	15	1	0	0	7	14	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
	2	0	2	10	9	2	0	0	11	11	1	0	2	8	13	0	0	1	6	15	1	0	0	7	14	2	4	0	0	2	15	1	0	0	1	15	2	0	0	0	15	3	0	0	0	13	4																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
	1	0	0	2	15	1	0	0	1	17	0	0	0	0	1	15	2	0	0	0	1	15	2	0	0	13	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
	計	1	11	17	34	6	1	6	22	38	2	1	8	17	39	4	2	4	14	43	6	0	5	17	39	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
		例数 (%)						例数 (%)						例数 (%)						例数 (%)						例数 (%)						例数 (%)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
	3段階改善	3 (4.3)						1 (1.4)						2 (2.9)						2 (2.9)						0 (0.0)						0 (0.0)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
	2段階改善	12 (17.4)						11 (15.9)						11 (15.9)						14 (20.3)						14 (20.9)						14 (20.9)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
	1段階改善	15 (21.7)						21 (30.4)						23 (33.3)						26 (37.7)						28 (41.8)						28 (41.8)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
	不変	34 (49.3)						34 (49.3)						29 (42.0)						24 (34.8)						25 (37.3)						25 (37.3)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
1段階悪化	5 (7.2)						2 (2.9)						4 (5.8)						3 (4.3)						0 (0.0)						0 (0.0)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
2段階悪化	0 (0.0)						0 (0.0)						0 (0.0)						0 (0.0)						0 (0.0)						0 (0.0)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
3段階悪化	0 (0.0)						0 (0.0)						0 (0.0)						0 (0.0)						0 (0.0)						0 (0.0)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
鼻汁 (鼻みず)	3	2	11	14	7	1	1	10	13	11	0	1	12	8	12	2	2	6	15	12	0	2	7	13	9	3	0	3	14	3	0	0	4	11	5	0	0	2	10	8	0	0	0	10	9	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0</

[表11-2]

表11 鼻症状スコアの推移（被験者の自覚症状）（続き）

項目	投与開始日前日	投与2日目				投与3日目				投与4日目				投与5日目				投与6日目			
		4	3	2	1	0	4	3	2	1	0	4	3	2	1	0	4	3	2	1	0
鼻閉（鼻づまり）	3	2	7	9	3	0	1	5	9	6	0	0	3	7	11	0	0	2	6	12	1
	2	0	4	15	15	4	0	1	19	13	5	0	0	13	20	5	0	2	7	18	8
	1	0	1	2	5	2	0	1	4	4	1	0	1	4	4	1	0	0	3	6	1
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	計	2	12	25	23	6	1	7	32	23	6	0	4	24	34	7	0	5	21	33	10
		例数 (%)				例数 (%)				例数 (%)				例数 (%)				例数 (%)			
	3段階改善	0 (0.0)				0 (0.0)				1 (1.4)				0 (0.0)				1 (1.5)			
	2段階改善	7 (10.1)				11 (15.9)				15 (21.7)				20 (29.0)				20 (29.9)			
	1段階改善	26 (37.7)				23 (33.3)				28 (40.6)				24 (34.8)				24 (35.8)			
	不変	27 (39.1)				28 (40.6)				20 (29.0)				20 (29.0)				17 (25.4)			
日常生活の支障度	1段階悪化	8 (11.6)				6 (8.7)				4 (5.8)				5 (7.2)				5 (7.5)			
	2段階悪化	1 (1.4)				1 (1.4)				1 (1.4)				0 (0.0)				0 (0.0)			
	3段階悪化	0 (0.0)				0 (0.0)				0 (0.0)				0 (0.0)				0 (0.0)			
	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	1	0	1	1	0	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1
	2	0	1	3	14	4	0	1	4	10	7	0	0	4	11	7	0	0	3	12	7
	1	0	0	6	23	11	0	0	6	24	10	0	1	3	25	11	0	0	4	21	15
	0	0	0	0	0	4	0	0	0	2	2	0	0	0	1	3	0	0	1	0	1
	計	0	2	9	38	20	0	1	11	37	20	0	2	7	38	22	0	1	8	35	25
		例数 (%)				例数 (%)				例数 (%)				例数 (%)				例数 (%)			
日常生活の支障度	3段階改善	1 (1.4)				1 (1.4)				1 (1.4)				0 (0.0)				0 (0.0)			
	2段階改善	5 (7.2)				8 (11.6)				8 (11.6)				9 (13.0)				8 (11.9)			
	1段階改善	25 (36.2)				21 (30.4)				22 (31.9)				27 (39.1)				30 (44.8)			
	不変	31 (44.9)				30 (43.5)				33 (47.8)				28 (40.6)				26 (38.8)			
	1段階悪化	7 (10.1)				9 (13.0)				4 (5.8)				4 (5.8)				3 (4.5)			
	2段階悪化	0 (0.0)				0 (0.0)				1 (1.4)				1 (1.4)				0 (0.0)			
	3段階悪化	0 (0.0)				0 (0.0)				0 (0.0)				0 (0.0)				0 (0.0)			

[表12]

表1 2 鼻症状スコア（被験者の自覚症状・計量値）の推移

項目	例数	実測値				変化量			
		平均値	標準偏差	最大値	中央値	最小値	平均値	標準偏差	最大値
くしゃみ 発作	投与開始前日	69	2.1	0.8	3	2.0	1	—	—
	投与2日目	69	1.5	0.9	4	1.0	0	-0.6	1
	投与3日目	69	1.5	0.8	4	1.0	0	-0.6	1
	投与4日目	69	1.5	0.8	4	1.0	0	-0.7	1
	投与5日目	69	1.3	0.8	4	1.0	0	-0.8	1
	投与6日目	67	1.3	0.7	3	1.0	0	-0.8	0
鼻汁 (鼻みず)	投与開始前日	69	2.3	0.8	3	3.0	0	—	—
	投与2日目	69	1.9	0.9	4	2.0	0	-0.4	1.0
	投与3日目	69	1.9	0.9	4	2.0	0	-0.4	1.0
	投与4日目	69	1.7	0.9	4	2.0	0	-0.6	1.0
	投与5日目	69	1.7	0.8	4	2.0	0	-0.6	0.9
	投与6日目	67	1.6	0.9	4	2.0	0	-0.7	1.0
鼻閉 (鼻づまり)	投与開始前日	69	2.2	0.7	3	2.0	1	—	—
	投与2日目	69	1.7	1.0	4	2.0	0	-0.4	0.9
	投与3日目	69	1.5	0.8	4	2.0	0	-0.5	0.9
	投与4日目	69	1.4	0.7	3	1.0	0	-0.8	0.9
	投与5日目	69	1.3	0.8	3	1.0	0	-0.9	0.9
	投与6日目	67	1.2	0.8	3	1.0	0	-0.9	1.0
日常生活の 支障度	投与開始前日	69	1.3	0.7	3	1.0	0	—	—
	投与2日目	69	0.9	0.7	3	1.0	0	-0.4	0.8
	投与3日目	69	0.9	0.7	3	1.0	0	-0.4	0.9
	投与4日目	69	0.8	0.7	3	1.0	0	-0.5	0.9
	投与5日目	69	0.8	0.7	3	1.0	0	-0.6	0.8
	投与6日目	67	0.7	0.7	3	1.0	0	-0.6	0.8
鼻3症状の 平均スコア	投与開始前日	69	2.20	0.58	3.0	2.30	1.0	—	—
	投与2日目	69	1.72	0.75	4.0	1.70	0.0	-0.48	0.78
	投与3日目	69	1.67	0.65	3.7	1.70	0.3	-0.53	0.72
	投与4日目	69	1.52	0.68	3.3	1.30	0.3	-0.68	0.79
	投与5日目	69	1.43	0.65	3.7	1.30	0.3	-0.77	0.72
	投与6日目	67	1.39	0.64	3.3	1.30	0.0	-0.82	0.70

[0052] くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉のそれぞれについて、投与開始日前日、投与2日目から最終来院日前日における被験者のスコアの平均値を算出し（表1 2

参照)、投与開始日前日における平均値を基準(=0)としてそれらの変化量をプロットすると、図2 aから図2 cのとおりである。鼻3症状(くしゃみ発作、鼻汁、及び鼻閉)の平均値の推移を同様にプロットすると、図2 dのとおりであり、日常生活の支障度の推移について、同様にプロットすると図2 eのとおりである。ここで、投与2日目から投与6日目における縦線は標準偏差を示す。

いずれのグラフも、被験者の自覚症状は、投与第6日まで持続的に改善されたことを明確に示している。

[0053] 上記表11に示すくしゃみ発作、鼻汁、鼻閉及び日常生活への支障度の改善度のうち、投与の中間日(投与3日目)及び最終来院前日について、表13の判定基準に従って評価した。

[表13]

表13 鼻症状の改善度判定表

スコア及び改善度		中間日(投与3日目)及び最終来院前日(投与6日目)				
		4.0以上	3.0以上 4.0未満	2.0以上 3.0未満	1.0以上 2.0未満	1.0未満
投与開始日前日	3.0以上4.0未満	悪化	不変	改善	著明改善	消失
	2.0以上3.0未満	悪化	悪化	不変	改善	消失
	1.0以上2.0未満	悪化	悪化	悪化	不変	消失
	1.0未満	悪化	悪化	悪化	悪化	該当症状なし*

* 中間日、最終来院前日のいずれにおいても該当症状の自覚スコアが0(ゼロ)の場合

評価結果は表14のとおりであった。

[表14]

表 1 4 各鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）及び日常生活の支障度の改善度

項目	評価日	例数 (割合 (%) **)						改善率 (%) 95%信頼区間		
		消失	著明 改善	改善	不変	悪化	該当 症状 なし	計 *	「著明改善」 以上	「改善」 以上
くしゃ み発作	中間日	2 (2.9)	10 (14.5)	21 (30.4)	34 (49.3)	2 (2.9)	0	69	17.4 9.3 ~ 28.4	47.8 35.6 ~ 60.2
	最終来院 日前日	6 (8.7)	13 (18.8)	24 (34.8)	26 (37.7)	0 (0.0)	0	69	27.5 17.5 ~ 39.6	62.3 49.8 ~ 73.7
鼻汁 (鼻み ず)	中間日	1 (1.4)	11 (15.9)	18 (26.1)	30 (43.5)	9 (13.0)	0	69	17.4 9.3 ~ 28.4	43.5 31.6 ~ 56.0
	最終来院 日前日	4 (5.8)	9 (13.0)	23 (33.8)	28 (40.6)	5 (7.2)	0	69	18.8 10.4 ~ 30.1	52.2 39.8 ~ 64.4
鼻閉 (鼻づ まり)	中間日	6 (8.7)	6 (8.7)	22 (31.9)	28 (40.6)	7 (10.1)	0	69	17.4 9.3 ~ 28.4	49.3 37.0 ~ 61.6
	最終来院 日前日	9 (13.0)	12 (17.4)	26 (37.7)	17 (24.6)	5 (7.2)	0	69	30.4 19.9 ~ 42.7	68.1 55.8 ~ 78.8
日常生 活の支 障度	中間日	18 (26.9)	1 (1.5)	11 (16.4)	28 (41.8)	9 (13.4)	2	67	28.4 18.0 ~ 40.7	44.8 32.6 ~ 57.4
	最終来院 日前日	25 (37.9)	2 (3.0)	12 (18.2)	24 (36.4)	3 (4.5)	3	66	40.9 29.0 ~ 53.7	59.1 46.3 ~ 71.0

* 「該当症状なし」を除く

** 「該当症状なし」を除外して算出した割合

表 1 4 より、くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、及び日常生活への支障度のいずれの項目も、投与 3 日目より最終来院日前日において治療効果の改善が有意に進んでいることは明らかである。

[0054] 鼻症状についての被験者の印象： 本治験では、被験者に対して鼻症状の印象について、次の 5 段階で評価して患者日誌に記載するよう求めた。

- 1：大変良くなった
- 2：良くなった
- 3：少し良くなった
- 4：変わらない
- 5：悪くなった

被験者 6 9 名が患者日誌に記載した鼻症状の印象のうち、投与 3 日目及び最終来院日前日の評価は下記表 1 5 のとおりであった。

[表15]

表 1 5 被験者の印象（鼻症状）

評価日	例数 (割合 (%))						印象率 (%) 95%信頼区間	
	大変 良くな った	良く なった	少し 良くな った	変わら ない	悪く なっ た	計	「良くなった」 以上	「少し良くなった」 以上
投与3日目	8 (11.6)	11 (15.9)	27 (39.1)	22 (31.9)	1 (1.4)	69	27.5 17.5 ~ 39.6	66.7 54.3 ~ 77.6
最終来院日 前日	11 (15.9)	25 (36.2)	24 (34.8)	8 (11.6)	1 (1.4)	69	52.2 39.8 ~ 64.4	87.0 76.7 ~ 93.9

表 1 5 のとおり、鼻症状における被験者の印象の改善率は、投与3日目で「良くなった」以上27.5%、「少し良くなった」以上66.7%に達し、最終来院日前日では、「良くなった」以上52.2%、「少し良くなった」以上87.0%とさらに上昇している。

[0055] 持続効果についての被験者の印象： 本治験では、本治験薬のくしゃみ・鼻水に対する持続効果、及び、鼻閉に対する持続効果の印象について、次の4段階で評価し、患者日誌に記入するよう求めた。

1：満足、2：やや満足、3：やや不満、4：不満

[0056] 被験者が患者日誌に記載したこれらの持続効果の印象のうち、投与3日目及び最終来院日前日の評価は表 1 6 のとおりであった。

[表16]

表 1 6 被験者の印象（持続効果）

項目		評価日	例数 (割合 (%))					満足率 (%) 95%信頼区間	
			満足	やや満足	やや不満	不満	計	「満足」	「やや満足」 以上
持続効果	くしゃみ・鼻汁（鼻みず）	中間日	17 (24.6)	31 (44.9)	19 (27.5)	2 (2.9)	69	24.6 15.1 ~ 36.5	69.6 57.3 ~ 80.1
		最終来院日前日	25 (36.2)	30 (43.5)	12 (17.4)	2 (2.9)	69	36.2 25.0 ~ 48.7	79.7 68.3 ~ 88.4
	鼻閉（鼻づまり）	中間日	18 (26.1)	36 (52.2)	14 (20.3)	1 (1.4)	69	26.1 16.3 ~ 38.1	78.3 66.7 ~ 87.3
		最終来院日前日	32 (46.4)	29 (42.0)	7 (10.1)	1 (1.4)	69	46.4 34.3 ~ 58.8	88.4 78.4 ~ 94.9

表 16 のとおり、持続効果についての被験者の印象は、くしゃみ・鼻水に関する効果の持続性について、投与 3 日目で「満足」が 24.6%、「やや満足」以上が 69.6%に達し、最終来院日前日では「満足」が 36.2%、「やや満足」以上が 79.7%に上昇している。鼻閉については、投与 3 日目で「満足」が 26.1%、「やや満足」以上が 78.3%に達し、最終来院日前日では「満足」が 46.4%、「やや満足」以上が 88.4%に上昇している。

[0057] 治療効果の評価 3（治験医による最終全般改善度の評価）

治験医師は、各被験者の鼻腔所見、鼻症状及び被験者の印象を総合し、本治験における「最終全般改善度」を以下の 5 段階で判定した。

1：著明改善 2：中等度改善 3：軽度改善 4：不変 5：悪化

[0058] 治験医師が判定した最終全般改善度を、治験計画のとおり投与 7 日目に最終来院した被験者 66 名と投与 6 日目に最終来院した被験者 2 名（合計 68 名）について集計すると表 17 のとおりであり、被験者全員（69 名）について集計すると表 18 のとおりであった。

[表17]

表 17 最終全般改善度（投与7日目又は6日目に最終来院した68名）

例数 (割合 (%))						最終全般改善率 (%) 95%信頼区間	
著明 改善	中等度 改善	軽度 改善	不変	悪化	計	「中等度改善」 以上	「軽度改善」 以上
8 (11.8)	35 (51.5)	17 (25.0)	8 (11.8)	0 (0.0)	68	63.2 50.7 ~ 74.6	88.2 78.1 ~ 94.8

[表18]

表 18 最終全般改善度（被験者69名の最終来院日）

例数 (割合 (%))						最終全般改善率 (%) 95%信頼区間	
著明 改善	中等度 改善	軽度 改善	不変	悪化	計	「中等度改善」 以上	「軽度改善」 以上
8 (11.6)	35 (50.7)	18 (26.1)	8 (11.6)	0 (0.0)	69	62.3 49.8 ~ 73.7	88.4 78.4 ~ 94.9

上記のとおり、最終全般改善率は、６８名、６９名のいずれを母数とする集計でも「中等度改善」以上は少なくとも６２．３％、「軽度改善」以上は少なくとも８８．２である。

[0059] 安全性の確認

本治験の被験者は、有害事象等を自覚した場合、来院して治験医師の診察を受けた。

[0060] 本治験において、有害事象を自覚して受診した被験者は６９名中１１名であった。１１名の受診者の有害事象の内容、程度及び発現率は次の表１９のとおりであった。ここで、有害事象の程度は、「医薬品の副作用の重篤度分類基準（薬安第８０号、平成４年６月２９日厚生省薬務局安全課長通知『医薬品等の副作用の重篤度分類基準について』）」を参考とし、次の３段階で判定した。

軽度：処置を必要とせず、治験薬投与の継続が可能な程度

中等度：処置を必要とするが治験薬投与の継続が可能な程度

高度：治験の中止が必要な程度

[表19]

表１９ 有害事象の程度別の発現例数（発現件数）及び発現率

器官別大分類名 (SOC)	基本語名 (PT)	軽度			中等度			高度		
		件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)
全体		11	11	15.9	0	0	0.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態		10	10	14.5	0	0	0.0	0	0	0.0
	疼痛	9	9	13.0	0	0	0.0	0	0	0.0
	投与部位刺激感	1	1	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0
感染症および寄生虫症		1	1	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0
	鼻咽頭炎	1	1	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0

上記のとおり上記有害事象１１例はいずれも軽度、すなわち、処置を必要とせず、治験薬投与の継続が可能な程度であった。中等度及び高度の有害事象は皆無であった。また、治験中に体温が３７．５℃を超えた事例も皆無であった。

[0061] 上記有害事象例のうち、治験医師が本治験との関係が否定できないと判断した事例（すなわち、副作用の事例）の内容、程度及び発現率は次の表 2 0 のとおりであった。

[表20]

表 2 0 副作用の程度別の発現例数（発現件数）及び発現率

器官別大分類名 (SO C)	基本語名 (PT)	軽度			中等度			高度		
		件 数	例数	発現率 (%)	件数	例 数	発現率 (%)	件 数	例数	発現 率 (%)
全体		9	9	13.0	0	0	0.0	0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態		9	9	13.0	0	0	0.0	0	0	0.0
	疼痛	9	9	13.0	0	0	0.0	0	0	0.0

表 2 0 のとおり、本治験薬との因果関係が否定されない副作用の事例は 9 例であり、そのすべてが疼痛であった。いずれも軽度で、処置することなく回復し、治験薬は治験終了まで継続して投与された。また、臨床検査値及びバイタルサインに、臨床上問題となる異常変動は認められなかった。本治験では、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

[0062] 概括安全度： 治験医師は、最終来院日に、有害事象について総合的に評価し、下記の基準に基づいて概括安全度を判定した。

安全である： 副作用等が認められない

ほぼ安全である： 目安として、軽度の副作用等が認められた

やや問題がある： 目安として、中等度の副作用等が認められた

問題がある： 目安として、高度の副作用等が認められた

その結果、概括安全度は、「安全である」以上は 8 7 . 0 % (60/69例)、

「ほぼ安全である」以上は 1 0 0 % (69/69例) と評価された。

[0063] 治験の結論

1 0 0 m L 中オキシメタゾリン塩酸塩 5 0 m g、クロルフェニラミンマレイン酸塩 5 0 0 m g を含有する本点鼻用組成物は、急性鼻炎又はアレルギー性鼻炎の鼻の 3 大症状（くしゃみ、鼻みず、鼻閉）すべてに対して 1 日 1 ～ 2

回の用法で改善効果を示す。また、この用法で特に問題となる副作用は認められず、安全性に問題はないことが確認された。

[0064] 実施例 3（動物試験 2）

実施例 1 と同一の動物試験を、有効成分の濃度を変えて実施した。

[0065] 4 週齢の雄性ハートレイ系のモルモットを実施例 1 と同様に検疫・馴化、感作、惹起し、選択した。選択したモルモットを、各個体の 3 回の症状スコアの平均値を指標として、層別連続無作為化法により、E～M 群（各群 10 匹）に群分けした。

[0066] 被験物質の投与： 群分けの翌日より各群のモルモットに対して、次の被験物質を投与した。

E：プラセボ

F：100 mL 中にクロルフェニラミンマレイン酸塩 50 mg 及びオキシメタゾリン塩酸塩 50 mg を含む酢酸エチル溶液

G：100 mL 中にクロルフェニラミンマレイン酸塩 200 mg 及びオキシメタゾリン塩酸塩 50 mg を含む酢酸エチル溶液

H：100 mL 中にクロルフェニラミンマレイン酸塩 400 mg 及びオキシメタゾリン塩酸塩 50 mg を含む酢酸エチル溶液

I：100 mL 中にクロルフェニラミンマレイン酸塩 600 mg 及びオキシメタゾリン塩酸塩 50 mg を含む酢酸エチル溶液

J：100 mL 中にクロルフェニラミンマレイン酸塩 1000 mg 及びオキシメタゾリン塩酸塩 50 mg を含む酢酸エチル溶液

K：100 mL 中にクロルフェニラミンマレイン酸塩 500 mg 及びオキシメタゾリン塩酸塩 10 mg を含む組成物

L：100 mL 中にクロルフェニラミンマレイン酸塩 500 mg 及びオキシメタゾリン塩酸塩 45 mg を含む組成物

M：100 mL 中にクロルフェニラミンマレイン酸塩 500 mg 及びオキシメタゾリン塩酸塩 100 mg を含む組成物

上記被験物質 E～M は、実施例 1 と同一の添加物を同量含む。

[0067] 実施例 1 と同様にして上記被験物質をモルモットに点鼻投与し、症状を観察・評価し、各動物の症状スコアを算出した。結果は表 2 1 のとおりであった。

[表21]

表 2 1

群	投与液量	有効成分濃度		症状スコアの 平均値及び標準 誤差
		クロルフェニラミン マレイン酸塩	オキシメタゾリン塩酸塩	
E	200 μ L	—	—	8.2 $\pm$ 0.2
F	200 μ L	0.05% (50mg)*	0.05% (50mg)*	6.5 $\pm$ 0.5
G	200 μ L	0.2% (200mg)*	0.05% (50mg)*	4.8 $\pm$ 0.7
H	200 μ L	0.4% (400mg)*	0.05% (50mg)*	4.0 $\pm$ 0.7
I	200 μ L	0.6% (600mg)*	0.05% (50mg)*	3.0 $\pm$ 0.6
J	200 μ L	1.0% (1000mg)*	0.05% (50mg)*	3.4 $\pm$ 0.7
K	200 μ L	0.5% (500mg)*	0.01% (10mg)*	5.0 $\pm$ 0.6
L	200 μ L	0.5% (500mg)*	0.045% (45mg)*	3.6 $\pm$ 0.7
M	200 μ L	0.5% (500mg)*	0.1% (100mg)*	2.7 $\pm$ 0.8

* 被験物質100mL当たりの各成分の含有量

上記 E はプラセボであり、上記 F は有効成分であるクロルフェニラミンマレイン酸塩及びオキシメタゾリン塩酸塩をRespibienと同一量含有する。上記 G～M は本発明に従う点鼻用組成物の実施例である。上記より、本発明に従う点鼻用組成物がその効果においてRespibienより優れることは当業者に明らかであろう。

請求の範囲

- [請求項1] 組成物 100 mL あたりクロルフェニラミン又はその薬学上許容される塩をクロルフェニラミンマレイン酸塩換算で 200～1000 mg 及びオキシメタゾリン又はその薬学上許容される塩をオキシメタゾリン塩酸塩換算で 10～100 mg 含有する組成物であって、1 日 1 回又は 2 回、10 時間以上の間隔をおいて、鼻孔に噴霧することにより急性鼻炎及びアレルギー性鼻炎を治療するための組成物。
- [請求項2] 請求項 1 に記載の組成物であって、クロルフェニラミン又はその薬学上許容される塩の含有量がクロルフェニラミンマレイン酸塩換算で 500 mg、オキシメタゾリン又はその薬学上許容される塩の含有量がオキシメタゾリン塩酸塩換算で 50 mgであることを特徴とする組成物。
- [請求項3] 請求項 2 に記載の組成物であって、クロルフェニラミン又はその薬学上許容される塩がクロルフェニラミンマレイン酸塩であり、オキシメタゾリン又はその薬学上許容される塩がオキシメタゾリン塩酸塩であることを特徴とする組成物。
- [請求項4] 組成物 100 mL あたりクロルフェニラミン又はその薬学上許容される塩をクロルフェニラミンマレイン酸塩換算で 200～1000 mg 及びオキシメタゾリン又はその薬学上許容される塩をオキシメタゾリン塩酸塩換算で 10～100 mg 含む組成物の使用であって、1 日 1 回又は 2 回、10 時間以上の間隔において、鼻孔に噴霧することを含む使用。
- [請求項5] 請求項 4 に記載の使用であって、当該組成物におけるクロルフェニラミン又はその薬学上許容される塩の含有量がクロルフェニラミンマレイン酸塩換算で 500 mg、オキシメタゾリン又はその薬学上許容される塩の含有量がオキシメタゾリン塩酸塩換算で 50 mg である組成物であることを特徴とする使用。
- [請求項6] 請求項 5 に記載の使用であって、クロルフェニラミン又はその薬学

上許容される塩がクロルフェニラミンマレイン酸塩であり、オキシメタゾリン又はその薬学上許容される塩がオキシメタゾリン塩酸塩であることを特徴とする使用。

[請求項7] 急性鼻炎及びアレルギー性鼻炎を治療するための点鼻用組成物の製造における、クロルフェニラミン又はその薬学上許容される塩及びオキシメタゾリン又はその薬学上許容される塩の使用であって、前記組成物が、前記組成物 100 mL あたりクロルフェニラミン又はその薬学上許容される塩をクロルフェニラミンマレイン酸塩換算で 200～1000 mg 及びオキシメタゾリン又はその薬学上許容される塩をオキシメタゾリン塩酸塩換算で 10～100 mg 含み、1日1回又は2回、10時間以上の間隔おいて、鼻孔に噴霧されるものである、使用。

[請求項8] 請求項7に記載の使用であって、当該組成物におけるクロルフェニラミン又はその薬学上許容される塩の含有量がクロルフェニラミンマレイン酸塩換算で 500 mg、オキシメタゾリン又はその薬学上許容される塩の含有量がオキシメタゾリン塩酸塩換算で 50 mg であることを特徴とする使用。

[請求項9] 請求項8に記載の使用であって、クロルフェニラミン又はその薬学上許容される塩がクロルフェニラミンマレイン酸塩であり、オキシメタゾリン又はその薬学上許容される塩がオキシメタゾリン塩酸塩であることを特徴とする使用。

[請求項10] 組成物 100 mL あたりクロルフェニラミン又はその薬学上許容される塩をクロルフェニラミンマレイン酸塩換算で 200～1000 mg 及びオキシメタゾリン又はその薬学上許容される塩をオキシメタゾリン塩酸塩換算で 10～100 mg 含有する急性鼻炎及びアレルギー性鼻炎を治療するための点鼻用組成物。

[請求項11] 請求項10に記載の点鼻用組成物であって、当該組成物におけるクロルフェニラミン又はその薬学上許容される塩の含有量がクロルフェ

ニラミンマレイン酸塩換算で500mg、オキシメタゾリン又はその薬学上許容される塩の含有量がオキシメタゾリン塩酸塩換算で50mgである組成物であることを特徴とする点鼻用組成物。

[請求項12] 請求項11に記載の点鼻用組成物であって、クロルフェニラミン又はその薬学上許容される塩がクロルフェニラミンマレイン酸塩であり、オキシメタゾリン又はその薬学上許容される塩がオキシメタゾリン塩酸塩であることを特徴とする点鼻用組成物。

[請求項13] 組成物100mLあたりクロルフェニラミン又はその薬学上許容される塩をクロルフェニラミンマレイン酸塩換算で200～1000mg及びオキシメタゾリン又はその薬学上許容される塩をオキシメタゾリン塩酸塩換算で10～100mg含有する組成物を、1日2回まで、10時間以上の間隔をおいて、鼻孔に噴霧することを含む、急性鼻炎及びアレルギー性鼻炎の治療方法。

[請求項14] 請求項13に記載の治療方法であって、クロルフェニラミン又はその薬学上許容される塩の含有量がクロルフェニラミンマレイン酸塩換算で500mg、オキシメタゾリン又はその薬学上許容される塩の含有量がオキシメタゾリン塩酸塩換算で50mgである治療方法。

[請求項15] 請求項14に記載の治療方法であって、クロルフェニラミン又はその薬学上許容される塩がクロルフェニラミンマレイン酸塩であり、オキシメタゾリン又はその薬学上許容される塩がオキシメタゾリン塩酸塩である治療方法。