

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成（一部2018に準拠）

定量噴霧式アレルギー性鼻炎治療剤  
フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液

**アラミスト点鼻液27.5 $\mu$ g 56噴霧用**  
**アラミスト点鼻液27.5 $\mu$ g 120噴霧用**

**Allermist 27.5 $\mu$ g metered Nasal Spray**

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| 剤形                            | 定量噴霧式点鼻液   |
| 製剤の規制区分                       | 処方箋医薬品<br>注意－医師等の処方箋により使用すること  |
| 規格・含量                         | 1g中フルチカゾンフランカルボン酸エステル0.5mg<br>1回噴霧中フルチカゾンフランカルボン酸エステル27.5 $\mu$ g  |
| 一般名                           | 和名：フルチカゾンフランカルボン酸エステル（JAN）<br>洋名：Fluticasone Furoate（JAN）  |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・<br>発売年月日 | アラミスト点鼻液27.5 $\mu$ g 56噴霧用：<br>製造販売承認年月日：2009年4月22日<br>製造販売一部変更承認年月日：2014年3月17日（小児用法及び用量の追加）<br>薬価基準収載年月日：2009年6月19日<br>発売年月日：2009年6月19日<br>アラミスト点鼻液27.5 $\mu$ g 120噴霧用：<br>製造販売承認年月日：2019年2月13日<br>薬価基準収載年月日：2019年6月14日<br>発売年月日：2019年6月17日 |
| 開発・製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名      | 製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社   |
| 医薬情報担当者の連絡先                   |  |
| 問い合わせ窓口                       | グラクソ・スミスクライン株式会社 カスタマー・ケア・センター<br>TEL：0120-561-007（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く）<br>医療関係者向けホームページ<br><a href="https://gskpro.com">https://gskpro.com</a>  |

本IFは2021年12月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

## 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### [IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

|  |    |                             |    |
|--|----|-----------------------------|----|
| I. 概要に関する項目                            | 1  | 11. 製剤中の有効成分の定量法            | 9  |
| 1. 開発の経緯                               | 1  | 12. 力価                      | 10 |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性                      | 1  | 13. 混入する可能性のある夾雑物           | 10 |
| II. 名称に関する項目                           | 3  | 14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 10 |
| 1. 販売名                                 | 3  | 15. 刺激性                     | 10 |
| (1) 和名                                 | 3  | 16. その他                     | 10 |
| (2) 洋名                                 | 3  | V. 治療に関する項目                 | 11 |
| (3) 名称の由来                              | 3  | 1. 効能又は効果                   | 11 |
| 2. 一般名                                 | 3  | 2. 用法及び用量                   | 11 |
| (1) 和名 (命名法)                           | 3  | 3. 臨床成績                     | 11 |
| (2) 洋名 (命名法)                           | 3  | (1) 臨床データパッケージ              | 11 |
| (3) ステム                                | 3  | (2) 臨床効果                    | 12 |
| 3. 構造式又は示性式                            | 3  | (3) 臨床薬理試験                  | 15 |
| 4. 分子式及び分子量                            | 3  | (4) 探索的試験                   | 15 |
| 5. 化学名 (命名法)                           | 4  | (5) 検証的試験                   | 16 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号                      | 4  | (6) 治療的使用                   | 25 |
| 7. CAS登録番号                             | 4  | VI. 薬効薬理に関する項目              | 28 |
| III. 有効成分に関する項目                        | 5  | 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群       | 28 |
| 1. 物理化学的性質                             | 5  | 2. 薬理作用                     | 28 |
| (1) 外観・性状                              | 5  | (1) 作用部位・作用機序               | 28 |
| (2) 溶解性                                | 5  | (2) 薬効を裏付ける試験成績             | 28 |
| (3) 吸湿性                                | 5  | (3) 作用発現時間・持続時間             | 29 |
| (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点                    | 5  | VII. 薬物動態に関する項目             | 31 |
| (5) 酸塩基解離定数                            | 5  | 1. 血中濃度の推移・測定法              | 31 |
| (6) 分配係数                               | 5  | (1) 治療上有効な血中濃度              | 31 |
| (7) その他の主な示性値                          | 5  | (2) 最高血中濃度到達時間              | 31 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性                   | 6  | (3) 臨床試験で確認された血中濃度          | 31 |
| 3. 有効成分の確認試験法                          | 6  | (4) 中毒域                     | 31 |
| 4. 有効成分の定量法                            | 6  | (5) 食事・併用薬の影響               | 31 |
| (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因 | 31 | 2. 薬物速度論的パラメータ              | 31 |
| IV. 製剤に関する項目                           | 7  | (1) 解析方法                    | 31 |
| 1. 剤形                                  | 7  | (2) 吸収速度定数                  | 31 |
| (1) 投与経路                               | 7  | (3) バイオアベイラビリティ             | 32 |
| (2) 剤形の区別、外観及び性状                       | 7  | (4) 消失速度定数                  | 32 |
| (3) 製剤の物性                              | 7  | (5) クリアランス                  | 32 |
| (4) 識別コード                              | 7  | (6) 分布容積                    | 32 |
| (5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等            | 7  | (7) 血漿蛋白結合率                 | 32 |
| (6) 無菌の有無                              | 7  | 3. 吸収                       | 32 |
| 2. 製剤の組成                               | 7  | 4. 分布                       | 32 |
| (1) 有効成分 (活性成分) の含量                    | 7  | (1) 血液-脳関門通過性               | 32 |
| (2) 添加物                                | 7  | (2) 血液-胎盤関門通過性              | 32 |
| (3) 添付溶解液の組成及び容量                       | 8  | (3) 乳汁への移行性                 | 33 |
| 3. 用時溶解して使用する製剤の調製法                    | 8  | (4) 髄液への移行性                 | 33 |
| 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意                    | 8  | (5) その他の組織への移行性             | 33 |
| 5. 製剤の各種条件下における安定性                     | 8  |                             |    |
| 6. 溶解後の安定性                             | 9  |                             |    |
| 7. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)                  | 9  |                             |    |
| 8. 溶出性                                 | 9  |                             |    |
| 9. 生物学的試験法                             | 9  |                             |    |
| 10. 製剤中の有効成分の確認試験法                     | 9  |                             |    |

|  |           |              |    |
|--|-----------|--------------|----|
| 5. 代謝                                  | 33        | (4) その他の特殊毒性 | 46 |
| (1) 代謝部位及び代謝経路                         | 33        |              |    |
| (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等)<br>の分子種       | 33        |              |    |
| (3) 初回通過効果の有無及びその割合                    | 33        |              |    |
| (4) 代謝物の活性の有無及び比率                      | 34        |              |    |
| (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ                    | 34        |              |    |
| 6. 排泄                                  | 34        |              |    |
| (1) 排泄部位及び経路                           | 34        |              |    |
| (2) 排泄率                                | 34        |              |    |
| (3) 排泄速度                               | 34        |              |    |
| 7. トランスポーターに関する情報                      | 34        |              |    |
| 8. 透析等による除去率                           | 34        |              |    |
| <b>VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目</b>      | <b>35</b> |              |    |
| 1. 警告内容とその理由                           | 35        |              |    |
| 2. 禁忌内容とその理由                           | 35        |              |    |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由                  | 35        |              |    |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由                  | 35        |              |    |
| 5. 重要な基本的注意とその理由                       | 35        |              |    |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意                   | 37        |              |    |
| (1) 合併症・既往歴等のある患者                      | 37        |              |    |
| (2) 腎機能障害患者                            | 37        |              |    |
| (3) 肝機能障害患者                            | 38        |              |    |
| (4) 生殖能を有する者                           | 38        |              |    |
| (5) 妊婦                                 | 38        |              |    |
| (6) 授乳婦                                | 38        |              |    |
| (7) 小児等                                | 38        |              |    |
| (8) 高齢者                                | 39        |              |    |
| 7. 相互作用                                | 39        |              |    |
| (1) 併用禁忌とその理由                          | 39        |              |    |
| (2) 併用注意とその理由                          | 39        |              |    |
| 8. 副作用                                 | 40        |              |    |
| (1) 重大な副作用と初期症状                        | 40        |              |    |
| (2) その他の副作用                            | 40        |              |    |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響                        | 42        |              |    |
| 10. 過量投与                               | 42        |              |    |
| 11. 適用上の注意                             | 43        |              |    |
| 12. その他の注意                             | 43        |              |    |
| (1) 臨床使用に基づく情報                         | 43        |              |    |
| (2) 非臨床試験に基づく情報                        | 43        |              |    |
| <b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>                 | <b>44</b> |              |    |
| 1. 薬理試験                                | 44        |              |    |
| (1) 薬効薬理試験                             | 44        |              |    |
| (2) 副次的薬理試験                            | 44        |              |    |
| (3) 安全性薬理試験                            | 44        |              |    |
| (4) その他の薬理試験                           | 44        |              |    |
| 2. 毒性試験                                | 45        |              |    |
| (1) 単回投与毒性試験                           | 45        |              |    |
| (2) 反復投与毒性試験                           | 45        |              |    |
| (3) 生殖発生毒性試験                           | 46        |              |    |
| <b>X. 管理的事項に関する項目</b>                  | <b>48</b> |              |    |
| 1. 規制区分                                | 48        |              |    |
| 2. 有効期間又は使用期限                          | 48        |              |    |
| 3. 貯法・保存条件                             | 48        |              |    |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点                          | 48        |              |    |
| (1) 薬局での取扱い上の留意点について                   | 48        |              |    |
| (2) 薬剤交付時の取扱いについて<br>(患者等に留意すべき必須事項等)  | 48        |              |    |
| (3) 調剤時の留意点について                        | 48        |              |    |
| 5. 承認条件等                               | 48        |              |    |
| 6. 包装                                  | 49        |              |    |
| 7. 容器の材質                               | 49        |              |    |
| 8. 同一成分・同効薬                            | 49        |              |    |
| 9. 国際誕生年月日                             | 49        |              |    |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号                    | 49        |              |    |
| 11. 薬価基準収載年月日                          | 49        |              |    |
| 12. 効能又は効果追加、用法及び用量<br>変更追加等の年月日及びその内容 | 49        |              |    |
| 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日<br>及びその内容         | 50        |              |    |
| 14. 再審査期間                              | 50        |              |    |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報                    | 50        |              |    |
| 16. 各種コード                              | 50        |              |    |
| 17. 保険給付上の注意                           | 50        |              |    |
| <b>X I. 文献</b>                         | <b>51</b> |              |    |
| 1. 引用文献                                | 51        |              |    |
| 2. その他の参考文献                            | 51        |              |    |
| <b>X II. 参考資料</b>                      | <b>52</b> |              |    |
| 1. 主な外国での発売状況                          | 52        |              |    |
| 2. 海外における臨床支援情報                        | 53        |              |    |
| (1) 妊婦に関する海外情報                         | 53        |              |    |
| (2) 小児等に関する記載                          | 54        |              |    |
| <b>X III. 備考</b>                       | <b>55</b> |              |    |
| その他の関連資料                               | 55        |              |    |

## 略語一覧

| 略語 (略称) | 定義・省略されていない名称                                       |
|---------|---|
| ACTH    | Adrenocorticotrophic Hormone 副腎皮質刺激ホルモン             |
| BDP     | Beclometasone Dipropionate ベクロメタゾンプロピオン酸エステル        |
| FF      | Fluticasone Furoate フルチカゾンフランカルボン酸エステル              |
| FP      | Fluticasone Propionate フルチカゾンプロピオン酸エステル             |
| GR      | Glucocorticoid Receptor グルココルチコイド受容体                |
| PAR     | Perennial Allergic Rhinitis 通年性アレルギー性鼻炎             |
| SAR     | Seasonal Allergic Rhinitis 季節性アレルギー性鼻炎              |
| TOSS    | Total Ocular Symptom Score 眼症状合計スコア (眼のかゆみ、流涙、眼の赤み) |
| YFP     | Yellow Fluorescent Protein 黄色蛍光蛋白質                  |
| 17-OHCS | 17-Hydroxycorticosteroid 17-ヒドロキシコルチコステロイド          |

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

アラミストは、英国グラクソ・スミスクライン社で開発されたグルココルチコイド受容体（GR）アゴニストであるフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）を有効成分とする鼻噴霧用ステロイド薬である。ステロイドは、ケミカルメディエーターの遊離抑制作用、鼻腺からの分泌抑制作用、鼻粘膜血管での血管透過性亢進抑制作用、鼻粘膜組織の浮腫抑制作用、および炎症性サイトカインの産生抑制作用などの一般的な抗炎症作用を有しており、アレルギー性鼻炎の治療に有効であると考えられている。

これまで、臨床で広く使用されていた鼻噴霧用ステロイド薬であるフルチカゾンプロピオン酸エステル点鼻液（フルナーゼ）は、その高い有効性と良好な忍容性により、1994年に本邦で承認された、1日2回投与（200 $\mu$ g/日）のアレルギー性鼻炎治療薬である。アラミストは、フルナーゼと同等以上の有効性および安全性を有し、かつフルナーゼと比較して核内に長時間滞留することが示され、安定した作用が持続する1日1回投与の鼻噴霧用ステロイド薬として開発された。海外では2007年4月に米国で、2008年1月に欧州でアレルギー性鼻炎の治療薬として承認されており、現在までにその他の国や地域で臨床使用されている。

本邦では2003年より日本人における忍容性を確認（第I相試験）し、その後、推奨用法及び用量を設定するための用量反応試験、鼻噴霧用ステロイド薬として本邦で最も汎用されているフルナーゼを対照とした比較試験（非劣性試験）、長期投与試験が実施され、2009年4月にアレルギー性鼻炎の治療薬「アラミスト点鼻液27.5 $\mu$ g 56噴霧用」（以下、56噴霧用）として承認された。さらに、小児アレルギー性鼻炎に対する有効性および安全性が確認され、2014年3月に小児への適応が承認された。2018年12月に、成人のアレルギー性鼻炎における用法及び用量が、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハマまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

「アラミスト点鼻液27.5 $\mu$ g 120噴霧用」は、既存の56噴霧用に対して充てん量を増やし、1ボトルあたりの噴霧可能回数を増やすことで患者の利便性を向上させることを目的に開発がすすめられ、2019年2月に剤形追加が承認された。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 成人および小児において1日1回投与でアレルギー性鼻炎に対し改善効果を示す。  
（「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」の項参照）
2. 季節性アレルギー性鼻炎に対し、投与1日目から症状改善効果が認められ効果が24時間持続する（成人）。  
（「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」の項参照）
3. 人間工学に基づき設計された横押し型のデバイスである。  
（「IV. 製剤に関する項目 16. その他」の項参照）
4. グルココルチコイド受容体に対する親和性はフルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）の約1.7倍で、核移行促進作用はFPよりも早く、長時間持続する。  
（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
5. 臨床試験における副作用発現率は5.4%（16/294例）であった（成人）。  
成人：通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験（2週間投与）において、80例中6例（8%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告され、その主なものは血中コルチゾール減少2例（3%）であった。また、12週間投与した長期試験において、65例中1例（2%）に臨床検査値異常を含む副作用として白血球数増加1例（2%）が報告された（承認時）。  
季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験（2週間投与）において、149例中9例（6%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告され、その主なものは白血球数増加2例（1%）であった（承認時）。  
小児：通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験（2週間投与）において、131例中1例（1%未満）に鼻部不快感が報告された。また、12週間投与した長期試験において、61例中1例（2%）に発声障害が報告された（承認時）。

## I. 概要に関する項目

（「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」、  
「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用」  
の項参照）

重大な副作用として、アナフィラキシー反応が報告されている。

（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用」の項参照）



## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

アラミスト点鼻液 27.5μg 56 噴霧用  
アラミスト点鼻液 27.5μg 120 噴霧用

#### (2) 洋名

Allermist 27.5μg 56metered Nasal Spray  
Allermist 27.5μg 120metered Nasal Spray

#### (3) 名称の由来

アラミストは、薬液が細かな霧状に噴霧される特徴を持つことから、「アレルギー (Allergy)」を抑制する+「ミスト・霧 (mist)」=アラミスト (Allermist)、と命名された。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

フルチカゾンフランカルボン酸エステル (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

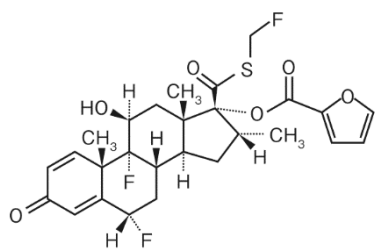
Fluticasone Furoate (JAN)

#### (3) ステム

該当しない (プレドニゾンおよびプレドニゾン誘導体: pred)

### 3. 構造式又は示性式

フルチカゾンフランカルボン酸エステル



### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $C_{27}H_{29}F_3O_6S$

分子量: 538.58

**5. 化学名（命名法）**

和名：フラン-2-カルボン酸 6 $\alpha$ ,9-ジフルオロ-17 $\beta$ -[(フルオロメチルスルファニル)カルボニル]-11 $\beta$ -ヒドロキシ-16 $\alpha$ -メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17 $\alpha$ -イルエステル (IUPAC)

洋名：6 $\alpha$ ,9-Difluoro-17 $\beta$ -[(fluoromethylsulfanyl)carbonyl]-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\alpha$ -yl furan-2-carboxylate (IUPAC)

**6. 慣用名、別名、略号、記号番号**

記号番号：GW685698X（日本）（開発コード）

**7. CAS 登録番号**

397864-44-7

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本品は、白色の粉末である。

##### (2) 溶解性

###### 1) 各種溶媒における溶解性

| 溶 媒          | 温度<br>(°C) | 溶解度      | 日局による表現  |
|--------------|------------|----------|----------|
| 水            | 20         | < 1µg/mL | ほとんど溶けない |
| アセトン         | 20         | 4.2mg/mL | 溶けにくい    |
| ジメチルスルホキシド   | 20         | > 5mg/mL | 溶けにくい    |
| エタノール (99.5) | 室温         | 4.2mg/mL | 溶けにくい    |

###### 2) 各種 pH 溶媒に対する溶解度

水にほとんど溶けないことから各種 pH による溶解度は測定できなかった。

##### (3) 吸湿性

25°C、0~90%RH での吸・放湿量は 1.0%未満であり、吸湿性は認められない。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 300°C（分解）

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

log P 3.47（推定値）

##### (7) その他の主な示性値

旋光度

$[\alpha]_D^{20}$  -20~-24°（ジメチルスルホキシドに溶かし測定）

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験     | 保存条件       | 包装形態                    | 保存期間              | 試験結果                |                                  |
|--------|------------|-------------------------|-------------------|---------------------|----------------------------------|
| 長期保存試験 | 30°C/65%RH | PE袋 <sup>※2</sup>       | 36ヵ月              | 変化なし <sup>ABC</sup> |                                  |
| 加速試験   | 40°C/75%RH | PE袋 <sup>※2</sup>       | 6ヵ月               | 変化なし <sup>ABC</sup> |                                  |
| 苛酷試験   | 湿度         | 25°C/80%RH              | PE袋 <sup>※2</sup> | 3ヵ月                 | 変化なし <sup>A*B</sup>              |
|        | 温湿度        | 40°C/75%RH              | 開封                | 3ヵ月                 | 変化なし <sup>A*B</sup>              |
|        | 温度         | 50°C (湿度調節せず)           | PE袋 <sup>※2</sup> | 3ヵ月                 | 3ロット中1ロットで類縁物質の増加 <sup>A*C</sup> |
|        | 光          | ライトキャビネット <sup>※1</sup> | PE袋 <sup>※2</sup> | 7日間                 | 2%の含量低下 <sup>A*</sup>            |

測定項目 A：性状、類縁物質および含量

A\*：類縁物質および含量

B：水分

C：粉体粒度（レーザー回折法）および結晶形（粉末X線回折測定法および赤外吸収スペクトル測定法）

※1. 約25°C/白色蛍光ランプで総照度として120万lx・hr以上および近紫外蛍光ランプで総近紫外放射エネルギーとして200W・h/m<sup>2</sup>以上の光を照射

※2. ポリエチレン袋（密封）

#### 3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

#### 4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー



## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 投与経路

点鼻

#### (2) 剤形の区別、外観及び性状

|           |  |   |
|-----------|--|---|
| 販売名       | アラミスト点鼻液 27.5 $\mu$ g 56 噴霧用   | アラミスト点鼻液 27.5 $\mu$ g 120 噴霧用   |
| 剤形の区別     | 定量噴霧式点鼻液   |   |
| 規格・含量     | 1 回噴霧中にフルチカゾンフランカルボン酸エステル 27.5 $\mu$ g を含有   |   |
| 性状        | 定量噴霧式の点鼻液で、内容物は白色の均一な懸濁液である。   |   |
| 1 容器の噴霧回数 | 56 回   | 120 回   |
| 外観        |  <p>水色<br/>(キャップ及びレバー部分)</p> <p>水色<br/>(ラベル上の文字等)</p> <p>白色<br/>(ラベルの背景)</p> |  <p>水色*<br/>(キャップ及びレバー部分)</p> <p>* : 56 噴霧用と共通</p> <p>白色<br/>(ラベル上の文字等)</p> <p>紺色<br/>(ラベルの背景)</p> |

#### (3) 製剤の物性

内容物は白色の均一な懸濁液である。

#### (4) 識別コード

該当しない

#### (5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

比重：約 1.1

pH：5.0～7.0

#### (6) 無菌の有無

本剤は無菌製剤ではない。

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

フルチカゾンフランカルボン酸エステル含量：1g 中 0.5mg、1 回噴霧中 27.5 $\mu$ g

#### (2) 添加物

結晶セルロース、カルメロースナトリウム、精製ブドウ糖、ポリソルベート 80、ベンザルコニウム塩化物液、エデト酸ナトリウム水和物

#### IV. 製剤に関する項目

##### (3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

##### 3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

##### 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

使用前に容器を上下によく振ること

##### 5. 製剤の各種条件下における安定性

アラミスト点鼻液 27.5 μg 56 噴霧用

| 試験                     |    | 保存条件                           | 保存状態 | 保存期間  | 試験結果                   |
|------------------------|----|--------------------------------|------|-------|------------------------|
| 長期保存試験                 |    | 30°C/65%RH                     | 横倒し  | 36 ヶ月 | 変化なし <sup>ABCDEF</sup> |
|                        |    |                                | 正立   | 36 ヶ月 | 変化なし <sup>ABCDEF</sup> |
| 加速試験                   |    | 40°C/75%RH                     | 横倒し  | 6 ヶ月  | 変化なし <sup>ABCDE</sup>  |
|                        |    |                                | 正立   | 6 ヶ月  | 変化なし <sup>D</sup>      |
| 苛酷試験                   | 温度 | 50°C<br>(湿度調節せず <sup>*</sup> ) | 正立   | 3 ヶ月  | 変化なし <sup>AD</sup>     |
|                        | 光  | ライト<br>キャビネット <sup>※1</sup>    | 正立   | 7 日   | 変化なし <sup>A</sup>      |
| In-use stability<br>試験 |    | 30°C/65%RH <sup>※2</sup>       | 正立   | 28 日  | 変化なし <sup>A*</sup>     |

測定項目 A：性状、pH、類縁物質、保存剤含量、1g 中の含量

A\*：保存剤含量

B：液滴径分布

C：1 噴射物中の含量

D：漏れ試験

E：微生物限度

F：保存効力試験

保存期間中のいずれかの時点で用いた測定項目として試験結果に付した

※1. 約 25°C/総照度として 120 万 lx・hr 以上および総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m<sup>2</sup>以上の光を照射

※2. 使用時を想定し、開封後 1 日目から 28 日目まで 1 日毎に 2 回噴霧した

アラミスト点鼻液 27.5  $\mu$ g 120 噴霧用

| 試験                     |    | 保存条件                        | 保存状態 | 保存期間  | 試験結果                 |
|------------------------|----|-----------------------------|------|-------|----------------------|
| 長期保存試験                 |    | 30°C/65%RH                  | 横倒し  | 36 ヶ月 | 変化なし <sup>ADEF</sup> |
|                        |    |                             | 正立   | 36 ヶ月 | 変化なし <sup>ABCD</sup> |
| 加速試験                   |    | 40°C/75%RH                  | 横倒し  | 6 ヶ月  | 変化なし <sup>ACD</sup>  |
|                        |    |                             | 正立   | 6 ヶ月  | 変化なし <sup>ABCD</sup> |
| 苛酷試験                   | 温度 | 50°C<br>(湿度調節せず)            | 正立   | 3 ヶ月  | 変化なし <sup>AD</sup>   |
|                        | 光  | ライト<br>キャビネット <sup>※1</sup> | 正立   | 7 日   | 変化なし <sup>A</sup>    |
| In-use stability<br>試験 |    | 30°C/65%RH <sup>※2</sup>    | 正立   | 60 日  | 変化なし <sup>A*</sup>   |

測定項目 A：性状、pH、類縁物質、保存剤含量、1g 中の含量

A\*：保存剤含量

B：液滴径分布

C：1 噴射物中の含量

D：漏れ試験

E：微生物限度

F：保存効力試験

保存期間中のいずれかの時点で用いた測定項目として試験結果に付した

※1. 約 25°C/総照度として 120 万 lx・hr 以上および総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m<sup>2</sup> 以上の光を照射

※2. 使用時を想定し、開封後 1 日目から 60 日目まで 1 日毎に 2 回噴霧した

## 6. 溶解後の安定性

該当しない

## 7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

## 8. 溶出性

該当しない

## 9. 生物学的試験法

該当しない

## 10. 製剤中の有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

## 11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

**12. 力価**

該当しない

**13. 混入する可能性のある夾雑物**

製造工程における中間体、副生成物または分解物の混在が予想される。

**14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報**

該当しない

**15. 刺激性**

ウサギを用いた FF 原薬の皮膚一次刺激性試験、最終製剤（FF の 0.05% 点鼻用水性懸濁液）の眼粘膜刺激性試験において刺激性は認められなかった。

**16. その他**

本剤のデバイスには人間工学に基づいた形状、および横押し型の噴霧システムを選択した。



## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

アレルギー性鼻炎

### 2. 用法及び用量

成人には、通常1回各鼻腔に2噴霧（1噴霧あたりフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして27.5μgを含有）を1日1回投与する。

小児には、通常1回各鼻腔に1噴霧（1噴霧あたりフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして27.5μgを含有）を1日1回投与する。

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

本剤の十分な臨床効果を得るためには継続的に使用すること。

（解説）

本剤は、効果がみられたその後も継続して投与することで十分な臨床効果が期待できる。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

〔成人〕

|           | Phase    | 試験番号      | 対象   | 概要                                     |
|-----------|----------|-----------|--|--|
| 国内        | 第Ⅰ相      | FFR10005  | 健康成人男性   | プラセボを対照とした安全性、薬物動態、薬力学の検討              |
|           | 第Ⅱ相      | FFR100650 | PAR 患者   | 成人におけるプラセボを対照とした有効性及び安全性、推奨用量の検討       |
|           | 第Ⅲ相      | FFR100652 | SAR 患者   | 成人におけるプラセボを対照とした有効性及び安全性、FP に対する非劣性の検証 |
| FFR100688 |          | PAR 患者    | 成人における長期投与による安全性の検討（12 週間）                       |  |
| 海外        | 第Ⅰ相      | FFR10010  | 健康成人男女   | 単回鼻腔内投与時の絶対的バイオアベイラビリティの検討             |
|           |          | FFR10001  | 健康成人男性   | プラセボを対照とした安全性、薬物動態、薬力学の検討              |
|           |          | FFR10008  | 健康成人男性   | 単回経口投与時の薬物動態プロファイルの検討                  |
|           |          | FFR10013  | 健康成人男女   | ケトコナゾールとの相互作用の検討                       |
|           |          | FFR10007  | SAR 患者   | プラセボを対照とした抗原誘発による有効性の検討                |
|           |          | FFR10003  | 健康成人男性   | 単回吸入投与時の絶対的バイオアベイラビリティの検討              |
|           |          | FFR103096 | 健康成人男女   | FP を対照とした安全性、薬物動態、薬力学の検討               |
|           |          | FFA10013  | 肝機能障害患者  | 肝機能障害が薬物動態に与える影響の検討                    |
|           | FFA10004 | 健康成人男性    | FP、BDP を対照とした相対的皮膚蒼白度の検討                         |  |
| 第Ⅱ相       | FFR20001 | SAR 患者    | 成人及び12 歳以上の青少年におけるプラセボを対照とした有効性、安全性、推奨用量、薬物動態の検討 |  |

## V. 治療に関する項目

|  | Phase | 試験番号      | 対象     | 概要   |
|--|-------|-----------|--------|--|
|  | 第Ⅲ相   | FFR20002  | PAR 患者 | 成人及び12歳以上の青少年におけるプラセボを対照とした安全性、副腎皮質機能への影響の検討 |
|  |       | FFR30002  | PAR 患者 | 成人及び12歳以上の青少年におけるプラセボを対照とした有効性及び安全性の検討       |
|  |       | FFR30003  | SAR 患者 | 成人及び12歳以上の青少年におけるプラセボを対照とした有効性及び安全性の検討       |
|  |       | FFR103184 | SAR 患者 | 成人及び12歳以上の青少年におけるプラセボを対照とした有効性及び安全性の検討       |
|  |       | FFR104861 | SAR 患者 | 成人及び12歳以上の青少年におけるプラセボを対照とした有効性及び安全性の検討       |
|  |       | FFR102123 | PAR 患者 | 成人及び12歳以上の青少年における長期投与による安全性の検討 (52週間)        |

■：参考資料

SAR：季節性アレルギー性鼻炎 PAR：通年性アレルギー性鼻炎

FP：フルチカゾンプロピオン酸エステル BDP：ベクロメタゾンプロピオン酸エステル

### 〔小児〕

|    | Phase  | 試験番号      | 対象                  | 概要   |
|----|--------|-----------|---------------------|--|
| 国内 | 第Ⅲ相    | FFR116364 | PAR 患者              | 小児（6歳以上15歳未満）におけるプラセボを対照とした有効性及び安全性の検討                   |
|    |        | FFR116365 | PAR 患者              | 小児（2歳以上15歳未満）における長期投与の検討（12週間）                           |
| 海外 | 第Ⅲ相    | FFR30008  | PAR 患者              | 小児（2歳以上12歳未満）におけるプラセボを対照とした有効性及び安全性の検討                   |
|    |        | FFR100010 | SAR 患者              | 小児（2歳以上12歳未満）におけるプラセボを対照とした有効性及び安全性の検討                   |
|    |        | FFR100012 | PAR 患者              | 小児（2歳以上12歳未満）におけるプラセボを対照とした視床下部-下垂体-副腎皮質系（HPA系）に対する作用の検討 |
|    |        | FFR101747 | SAR 患者<br>又は PAR 患者 | 小児（6歳以上11歳未満）におけるプラセボを対照とした成長に及ぼす影響の検討                   |
|    | 第Ⅲb/Ⅳ相 | FFR101782 | PAR 患者              | 思春期前の小児 <sup>注)</sup> におけるプラセボを対照とした成長に及ぼす影響の検討          |

■：参考資料

注) 思春期前の小児：5歳以上8.5歳未満の男児及び5歳以上7.5歳未満の女児

SAR：季節性アレルギー性鼻炎 PAR：通年性アレルギー性鼻炎

## (2) 臨床効果

### 〔成人〕

#### 1) 用量反応試験

国内において通年性アレルギー性鼻炎を対象として、本剤110 $\mu$ g/日、220 $\mu$ g/日又はプラセボを1日1回2週間投与する用量反応試験を実施した<sup>1)</sup>。くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉の3鼻症状の程度をスコア化（各症状0～3点、合計0～9点）し、ベースラインと全投与期間（2週間）における、3鼻症状合計スコア平均の差を変化量として評価した。その結果、3鼻症状合計スコア平均の変化量（調整済み平均値）は、本剤110 $\mu$ g群で-1.95、220 $\mu$ g群で-2.14、プラセボ群で-1.16であり、本剤群はプラセボ群に比し有意なスコアの減少が認められた。

注) 本剤のアレルギー性鼻炎に対して承認されている用法及び用量は、成人には、27.5 $\mu$ gを1日1回各鼻腔に2噴霧（110 $\mu$ g/日）である。

## 3 鼻症状合計スコア平均の変化量（国内用量反応試験）

| 投与群        | 症例数 | ベースライン<br>(平均値±SD) | 全投与期間<br>(平均値±SD) | 変化量<br>(調整済み平均<br>値 <sup>注1)</sup> ±SE) | プラセボ群との差<br>(調整済み平均値の差) |
|------------|-----|--------------------|-------------------|---|-------------------------|
| 本剤 110µg 群 | 80  | 6.3±1.17           | 4.3±1.48          | -1.95±0.163                             | -0.791*                 |
| 本剤 220µg 群 | 81  | 5.8±0.96           | 3.9±1.47          | -2.14±0.160                             | -0.985*                 |
| プラセボ群      | 79  | 6.5±1.07           | 5.2±1.50          | -1.16±0.165                             | —                       |

注1) 共変量にて調整

\*p<0.001（共分散分析、Dunnnettの多重比較）

本剤 110µg 群における副作用発現頻度は、8%（6/80例）であった。主な副作用は、血中コルチゾール減少3%（2/80例）であった。

1) Okubo K et al, *Curr Med Res Opin* 2008; 24(12), 3393-3403

海外において季節性アレルギー性鼻炎を対象として、本剤 55、110、220、440µg 又はプラセボを 1 日 1 回、2 週間投与する用量反応試験を実施した<sup>2)</sup>。全ての用量でプラセボと比較して 4 鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）合計スコアの有意な減少が認められた。なお、110µg 以上の用量で眼症状（眼のかゆみ、流涙、眼の赤み）合計スコアの有意な減少が認められた。

本剤 110µg 群における副作用発現頻度は、11%（14/127例）であった。主な副作用は、鼻出血7%（9/127例）、鼻漏、鼻中隔潰瘍、頭痛各2%（2/127例）であった。

2) Martin BG et al, *Allergy Asthma Proc* 2007; 28(2), 216-225

注) 本剤のアレルギー性鼻炎に対して承認されている用法及び用量は、成人には、27.5µg を 1 日 1 回各鼻腔に 2 噴霧（110µg/日）である。

## 2) 比較試験

国内において季節性アレルギー性鼻炎を対象として、本剤（110µg/日、1日1回）、フルチカゾンプロピオン酸エステル（FP、200µg/日、1日2回）又はプラセボを 2 週間投与する比較試験を実施した<sup>3)</sup>。その結果、3 鼻症状合計スコア平均の変化量（調整済み平均値）は、本剤 110µg 群で-1.23、FP 200µg 群で-1.06 であり、本剤の FP に対する非劣性が検証された。

## 3 鼻症状合計スコア平均の変化量（本剤 110µg 群と FP 200µg 群との比較）

| 投与群        | 症例数 | ベースライン<br>(平均値±SD) | 全投与期間<br>(平均値±SD) | 変化量<br>(調整済み平均<br>値 <sup>注1)</sup> ±SE) | 調整済み平均値<br>の差（両側 95%<br>信頼区間） |
|------------|-----|--------------------|-------------------|---|-------------------------------|
| 本剤 110µg 群 | 147 | 5.8±1.33           | 4.4±1.73          | -1.23±0.140                             | -0.173                        |
| FP 200µg 群 | 144 | 5.9±1.43           | 4.6±1.55          | -1.06±0.142                             | (-0.51, 0.17 <sup>注2)</sup> ) |

注1) 共変量にて調整

注2) 非劣性の同等限界値（Δ）=0.75

両側 95%信頼区間の上限が 0.75 未満の場合に非劣性が検証されたと判断する。

本剤 110µg 群の効果発現までの日数（プラセボと比較し、有意差が認められた最初の日までの日数）は 1 日であり、FP 200µg 群の効果発現までの日数は 2 日であったことから、本剤では FP より早い効果の発現が確認された。

さらに、本剤 110µg 群と本剤プラセボ群の 3 鼻症状合計スコア平均の変化量を比較した結果、調整済み平均値の差は-1.689 であり、本剤プラセボ群に比し有意なスコアの減少が認められた。

3 鼻症状合計スコア平均の変化量（本剤 110 $\mu$ g 群と本剤プラセボ群との比較）

| 投与群              | 症例数 | ベースライン<br>(平均値 $\pm$ SD) | 全投与期間<br>(平均値 $\pm$ SD) | 変化量<br>(調整済み平均値<br>$\pm$ SE) | 調整済み<br>平均値の差 |
|------------------|-----|--------------------------|-------------------------|------------------------------|---------------|
| 本剤 110 $\mu$ g 群 | 147 | 5.8 $\pm$ 1.33           | 4.4 $\pm$ 1.73          | -1.27 $\pm$ 0.151            | -1.689*       |
| 本剤プラセボ群          | 70  | 5.9 $\pm$ 1.28           | 6.1 $\pm$ 1.62          | 0.42 $\pm$ 0.201             |               |

\*p<0.001（共分散分析）

本剤 110 $\mu$ g 群における副作用発現頻度は、6%（9/149 例）であった。主な副作用は白血球数増加 1%（2/149 例）であった。

3) Okubo K et al, Allergy Asthma Proc 2009; 30(1), 84-94

### 3) 視床下部-下垂体-副腎皮質系機能に対する影響

海外の通年性アレルギー性鼻炎を対象とした臨床試験において、本剤 110 $\mu$ g を 1 日 1 回 6 週間投与した場合、視床下部-下垂体-副腎皮質系機能への影響は認められなかった<sup>4)</sup>。

4) Patel D et al, Ann Allergy Asthma Immunol 2008; 100(5), 490-496

## 〔小児〕

### 1) 比較試験

国内において 6 歳以上 15 歳未満の小児の通年性アレルギー性鼻炎を対象として、本剤（55 $\mu$ g/日、1 日 1 回）又はプラセボを 2 週間投与する二重盲検比較試験を実施した。その結果、全投与期間における 3 鼻症状合計スコア平均の変化量（調整済み平均値）は、本剤 55 $\mu$ g 群で-1.98、プラセボ群で-0.89、変化量の差は-1.089 であり、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。

3 鼻症状合計スコア平均の変化量

| 投与群             | 症例数 | ベースライン<br>(平均値 $\pm$ SD) | 全投与期間<br>(平均値 $\pm$ SD) | 変化量<br>(調整済み<br>平均値 <sup>注1)</sup> $\pm$ SE) | 調整済み平均値<br>の差（両側 95%<br>信頼区間） |
|-----------------|-----|--------------------------|-------------------------|--|-------------------------------|
| 本剤 55 $\mu$ g 群 | 131 | 5.0 $\pm$ 0.94           | 3.1 $\pm$ 1.53          | -1.98 $\pm$ 0.12                             | -1.089*<br>(-1.41, -0.76)     |
| プラセボ群           | 130 | 5.2 $\pm$ 1.06           | 4.2 $\pm$ 1.55          | -0.89 $\pm$ 0.12                             |                               |

注 1) 共変量にて調整

\*p<0.001（共分散分析）

本剤 55 $\mu$ g 群における副作用発現頻度は 1%未満（1/131 例）であり、鼻部不快感 1 例であった。

### 2) 成長への影響

海外において思春期前的小児の通年性アレルギー性鼻炎を対象として、本剤（110 $\mu$ g/日<sup>注1)</sup>、1 日 1 回）の成長に対する影響を検討することを目的とした二重盲検比較試験を実施した（投与期間：52 週間）。投与 52 週後における成長速度（cm/年）のベースラインからの変化量は、本剤 110 $\mu$ g 群で-0.534、プラセボ群で-0.287、群間差 [95%信頼区間] は-0.270 [-0.48, -0.06] であり、群間差の 95%信頼区間は、事前に規定した値（0.5cm）の範囲内であった。

注 1) 国内で承認されている小児の用量は 55 $\mu$ g/日（1 日 1 回）である。

## (3) 臨床薬理試験

## 〔成人〕

日本人健康成人男性 12 例を対象に、本剤 110、220 および 440 $\mu$ g を単回鼻腔内投与、ならびに 440 $\mu$ g を 1 日 1 回 7 日間反復鼻腔内投与した<sup>5)</sup>。

- ・投与後の鼻鏡検査、鼻症状の変化は、いずれも生理的変動の範囲内であり、投与によると考えられる変化は認められなかった。
- ・副腎皮質機能検査（Rapid ACTH テストおよび尿中 17-OHCS 濃度の測定）を実施したが、投与前後の値はいずれも正常であった。
- ・本剤 110、220 および 440 $\mu$ g 単回鼻腔内投与後 24 時間までの血清中コルチゾール値はプラセボ投与時と比較して有意差はみられなかった。440 $\mu$ g 反復鼻腔内投与後の値は、プラセボ投与と比較して統計学的に有意な抑制が見られたが、終了時点では投与前値に回復した。また、投与前後の副腎機能検査結果は正常であったことから、本剤 440 $\mu$ g までの鼻腔内投与において副腎皮質機能への影響はないと考えられた。

5) 大久保公裕ほか, アレルギー・免疫 2009; 16(9), 1442-1453

注) 本剤のアレルギー性鼻炎に対して承認されている用法及び用量は、成人には、27.5 $\mu$ g を 1 日 1 回各鼻腔に 2 噴霧 (110 $\mu$ g/日) である。

## 〔小児〕

該当資料なし

## (4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

〔成人〕

a) 通年性アレルギー性鼻炎を対象とした国内第Ⅱ相試験 (FFR100650 試験)<sup>1)</sup>

| 試験デザイン     | 多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験   |                    |                   |                                     |                         |     |     |                    |                   |                                     |                         |            |    |          |          |             |         |            |    |          |          |             |         |       |    |          |          |             |   |
|------------|---|--------------------|-------------------|-------------------------------------|-------------------------|-----|-----|--------------------|-------------------|-------------------------------------|-------------------------|------------|----|----------|----------|-------------|---------|------------|----|----------|----------|-------------|---------|-------|----|----------|----------|-------------|---|
| 対象         | 16歳以上の通年性アレルギー性鼻炎患者 240例  |                    |                   |                                     |                         |     |     |                    |                   |                                     |                         |            |    |          |          |             |         |            |    |          |          |             |         |       |    |          |          |             |   |
| 主な登録基準     | 通年性抗原（ハウスダストまたはダニ）に対するアレルギー検査のうち、皮膚テストまたは血清特異的 IgE 抗体定量が陽性であり、鼻誘発テストまたは鼻汁中好酸球数検査のうち少なくとも一方が陽性。  |                    |                   |                                     |                         |     |     |                    |                   |                                     |                         |            |    |          |          |             |         |            |    |          |          |             |         |       |    |          |          |             |   |
| 主な除外基準     | 花粉を原因抗原として重複して有し、治験実施期間がその花粉の飛散期にあたる。   |                    |                   |                                     |                         |     |     |                    |                   |                                     |                         |            |    |          |          |             |         |            |    |          |          |             |         |       |    |          |          |             |   |
| 試験方法       | 本剤 27.5μg、55μg またはプラセボを各鼻腔内に 2 噴霧ずつ、1 日 1 回（朝）2 週間投与。   |                    |                   |                                     |                         |     |     |                    |                   |                                     |                         |            |    |          |          |             |         |            |    |          |          |             |         |       |    |          |          |             |   |
| 主要評価項目     | 全投与期間の 3 鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）合計スコア平均の変化量など   |                    |                   |                                     |                         |     |     |                    |                   |                                     |                         |            |    |          |          |             |         |            |    |          |          |             |         |       |    |          |          |             |   |
| 副次評価項目     | 3 鼻症状合計スコア（投与第 1 週および投与第 2 週の平均変化量）、4 鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）合計スコア、個々の鼻症状スコア、鼻所見（鼻鏡検査）、被験者の印象、効果発現までの日数、最大効果を示すまでの日数、日常生活支障度、安全性など   |                    |                   |                                     |                         |     |     |                    |                   |                                     |                         |            |    |          |          |             |         |            |    |          |          |             |         |       |    |          |          |             |   |
| 結果         | <p>主要評価項目<br/>有効性：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>3 鼻症状合計スコア平均の変化量<br/>3 鼻症状合計スコア平均の変化量（調整済み平均値）は、本剤 110μg 群で-1.95、220μg 群で-2.14、プラセボ群で-1.16 であり、本剤群はプラセボ群に比し有意なスコアの減少が認められた。さらに副次評価項目の成績を含めて検討した結果、本剤 110μg 群の効果は本剤 220μg 群で示された効果とほぼ同様であると考えられた。</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>3 鼻症状合計スコア平均の変化量</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>症例数</th> <th>ベースライン<br/>(平均値±SD)</th> <th>全投与期間<br/>(平均値±SD)</th> <th>変化量<br/>(調整済み平均値<sup>注1)</sup> ±SE)</th> <th>プラセボ群との差<br/>(調整済み平均値の差)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤 110μg 群</td> <td>80</td> <td>6.3±1.17</td> <td>4.3±1.48</td> <td>-1.95±0.163</td> <td>-0.791*</td> </tr> <tr> <td>本剤 220μg 群</td> <td>81</td> <td>5.8±0.96</td> <td>3.9±1.47</td> <td>-2.14±0.160</td> <td>-0.985*</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>79</td> <td>6.5±1.07</td> <td>5.2±1.50</td> <td>-1.16±0.165</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> <p>注 1) 共変量にて調整<br/>*p&lt;0.001（共分散分析、Dunnnett の多重比較）</p> <p>副次評価項目<br/>安全性：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象<br/>投与開始後（投与期間＋後観察期間）に発現した有害事象の発現頻度はプラセボ群 41%（32/79 例）、本剤 110μg 群 25%（20/80 例）及び本剤 220μg 群 22%（18/81 例）であった。<br/>投与開始後に発現したすべての副作用の発現頻度は、プラセボ群 11%（9/79 例）、本剤 110μg 群 8%（6/80 例）及び本剤 220μg 群 1%（1/81 例）であった。<br/>死亡及びその他の重篤な有害事象の発現例はなかった。<br/>いずれの投与群においても、重症度が重度の副作用はみられず、中等度の副作用の発現頻度は、プラセボ群 4%、本剤 110μg 群 1%であり、本剤 220μg 群では認められなかった。</li> </ul> |                    |                   |                                     |                         | 投与群 | 症例数 | ベースライン<br>(平均値±SD) | 全投与期間<br>(平均値±SD) | 変化量<br>(調整済み平均値 <sup>注1)</sup> ±SE) | プラセボ群との差<br>(調整済み平均値の差) | 本剤 110μg 群 | 80 | 6.3±1.17 | 4.3±1.48 | -1.95±0.163 | -0.791* | 本剤 220μg 群 | 81 | 5.8±0.96 | 3.9±1.47 | -2.14±0.160 | -0.985* | プラセボ群 | 79 | 6.5±1.07 | 5.2±1.50 | -1.16±0.165 | — |
| 投与群        | 症例数   | ベースライン<br>(平均値±SD) | 全投与期間<br>(平均値±SD) | 変化量<br>(調整済み平均値 <sup>注1)</sup> ±SE) | プラセボ群との差<br>(調整済み平均値の差) |     |     |                    |                   |                                     |                         |            |    |          |          |             |         |            |    |          |          |             |         |       |    |          |          |             |   |
| 本剤 110μg 群 | 80  | 6.3±1.17           | 4.3±1.48          | -1.95±0.163                         | -0.791*                 |     |     |                    |                   |                                     |                         |            |    |          |          |             |         |            |    |          |          |             |         |       |    |          |          |             |   |
| 本剤 220μg 群 | 81  | 5.8±0.96           | 3.9±1.47          | -2.14±0.160                         | -0.985*                 |     |     |                    |                   |                                     |                         |            |    |          |          |             |         |            |    |          |          |             |         |       |    |          |          |             |   |
| プラセボ群      | 79  | 6.5±1.07           | 5.2±1.50          | -1.16±0.165                         | —                       |     |     |                    |                   |                                     |                         |            |    |          |          |             |         |            |    |          |          |             |         |       |    |          |          |             |   |

|  |  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>臨床検査値<br/>本剤 110<math>\mu</math>g 群において、単球、総ビリルビンの項目でそれぞれ 13%、8%の症例に変動がみられたが、プラセボ群と本剤 220<math>\mu</math>g 群では同様の割合を示しており、本剤群に一定の方向性を示す変動はみられなかった。</li> </ul> |
|--|--|

注) 本剤のアレルギー性鼻炎に対して承認されている用法及び用量は、成人には、27.5 $\mu$ g を 1 日 1 回各鼻腔に 2 噴霧(110 $\mu$ g/日)である。

1) Okubo K et al, Curr Med Res Opin 2008; 24(12), 3393-3403

## 〔小児〕

該当資料なし

## 2) 比較試験

### 〔成人〕

#### a) 季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (FFR100652 試験)<sup>3)</sup>

|        |   |
|--------|---|
| 試験デザイン | 多施設共同、無作為化、プラセボ（二重盲検）および実薬対照（単盲検）、並行群間比較試験  |
| 対象     | 2年以上のスギ花粉症の既往を有する 16 歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者 433 例  |
| 主な登録基準 | スギ花粉に対するアレルギー検査のうち、皮膚テストまたは血清特異的 IgE 抗体定量が陽性であり、鼻誘発テストまたは鼻汁中好酸球数検査のうち少なくとも一方が陽性。  |
| 主な除外基準 | スクリーニング期間および投与期間において合計 48 時間以上、花粉飛散地域以外に外出予定がある。  |
| 試験方法   | 本剤 27.5 $\mu$ g または本剤プラセボを各鼻腔内に 2 噴霧ずつ 1 日 1 回（朝）、あるいはフルチカゾンプロピオン酸エステル (FP) 50 $\mu$ g または FP プラセボを各鼻腔内に 1 噴霧ずつ 1 日 2 回（朝および夜）、いずれも 2 週間投与。   |
| 主要評価項目 | 全投与期間の 3 鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）合計スコア平均変化量（FP 群に対する非劣性の検証）  |
| 副次評価項目 | 信頼区間の算出、優越性検証、鼻所見、患者の印象、効果発現までの日数、最大効果を示すまでの日数、安全性など  |
| 結果     | <p>主要評価項目<br/>有効性：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>全投与期間の 3 鼻症状合計スコアの平均変化量（調整済み平均値）<br/>全投与期間の 3 鼻症状合計スコアの平均変化量（調整済み平均値）は、本剤 110<math>\mu</math>g 群で-1.23、FP 200<math>\mu</math>g 群で-1.06 であり、本剤 110<math>\mu</math>g 群の FP200<math>\mu</math>g 群に対する非劣性が検証された（表-1）。本剤 110<math>\mu</math>g 群の効果発現までの日数（プラセボと比較し、有意差が認められた最初の日までの日数）は 1 日であり、FP 200<math>\mu</math>g 群の効果発現までの日数は 2 日であったことから、本剤では FP より早い効果の発現が確認された。さらに、本剤 110<math>\mu</math>g 群と本剤プラセボ群の 3 鼻症状合計スコア平均の変化量を比較した結果、調整済み平均値の差は-1.689 であり、本剤プラセボ群に比し有意なスコアの減少が認められた（表-2）。</li> </ul> |

| 表-1. 3 鼻症状合計スコア平均の変化量 (本剤 110 $\mu$ g 群と FP 200 $\mu$ g 群との比較) |     |                          |                         |  |  |
|--|-----|--------------------------|-------------------------|--|--|
| 投与群  | 症例数 | ベースライン<br>(平均値 $\pm$ SD) | 全投与期間<br>(平均値 $\pm$ SD) | 変化量<br>(調整済み平均<br>値 <sup>注1)</sup> $\pm$ SE) | 調整済み平均<br>値の差<br>(両側 95%信<br>頼区間)      |
| 本剤 110 $\mu$ g 群   | 147 | 5.8 $\pm$ 1.33           | 4.4 $\pm$ 1.73          | -1.23 $\pm$ 0.140                            | -0.173<br>(-0.51、0.17 <sup>注2)</sup> ) |
| FP 200 $\mu$ g 群   | 144 | 5.9 $\pm$ 1.43           | 4.6 $\pm$ 1.55          | -1.06 $\pm$ 0.142                            |  |

注 1) 共変量にて調整  
注 2) 非劣性の同等限界値 ( $\Delta$ ) = 0.75。両側 95%信頼区間の上限が 0.75 未満の場合に非劣性が検証されたと判断する。

| 表-2. 3 鼻症状合計スコア平均の変化量 (本剤 110 $\mu$ g 群と本剤プラセボ群との比較) |     |                          |                         |                               |               |
|--|-----|--------------------------|-------------------------|-------------------------------|---------------|
| 投与群  | 症例数 | ベースライン<br>(平均値 $\pm$ SD) | 全投与期間<br>(平均値 $\pm$ SD) | 変化量<br>(調整済み平<br>均値 $\pm$ SE) | 調整済み平均<br>値の差 |
| 本剤 110 $\mu$ g                                       | 147 | 5.8 $\pm$ 1.33           | 4.4 $\pm$ 1.73          | -1.27 $\pm$ 0.151             | -1.689*       |
| 本剤プラセボ群  | 70  | 5.9 $\pm$ 1.28           | 6.1 $\pm$ 1.62          | 0.42 $\pm$ 0.201              |               |

\*p<0.001 (共分散分析)

安全性：

- 有害事象
 

投与開始後 (投与期間+後観察期間) に発現した有害事象の発現頻度は、FP プラセボ群 19% (14/74 例)、FP 群 18% (27/148 例)、本剤プラセボ群 21% (15/72 例)、本剤 110 $\mu$ g 群 17% (25/149 例) であった。

投与開始後に発現したすべての副作用の発現頻度は、FP プラセボ群 9% (7/74 例)、FP 200 $\mu$ g 群 5% (8/148 例)、本剤プラセボ群 4% (3/72 例)、本剤 110 $\mu$ g 群 6% (9/149 例) であった。本剤 110 $\mu$ g 群で複数例に発現した副作用は白血球数増加であった。

死亡及びその他の重篤な有害事象の発現例はなかった。

投与開始後、有害事象により試験の中止に至ったのは 6 例であり、FP プラセボ群 1 例、FP 200 $\mu$ g 群 2 例、本剤プラセボ群 2 例、本剤 110 $\mu$ g 群 1 例であった。実薬群の 3 例はいずれも治験薬との因果関係が否定され、また試験の中止に至ったすべての事象で回復が確認された。

本剤 110 $\mu$ g 群で複数例に発現した有害事象は、すべて他のいずれかの投与群で同様の頻度で発現しており、各有害事象の重症度はすべて軽度又は中等度であった。
- 臨床検査値
 

本剤 110 $\mu$ g 群特有の変動をみせた臨床検査項目はなかった。

3) Okubo K et al, Allergy Asthma Proc 2009; 30(1), 84-94



## 〔小児〕

a) 通年性アレルギー性鼻炎を対象とした国内第Ⅲ相試験 (FFR116364 試験)<sup>6)</sup>

| 試験デザイン                           | 小児通年性アレルギー性鼻炎に対する二重盲検、多施設共同、プラセボ対照試験  |                            |                  |                            |        |  |  |          |            |            |               |               |               |                                  |  |  |          |             |             |                           |              |              |                              |        |  |                            |                          |  |
|----------------------------------|---|----------------------------|------------------|----------------------------|--------|--|--|----------|------------|------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|--|--|----------|-------------|-------------|---------------------------|--------------|--------------|------------------------------|--------|--|----------------------------|--------------------------|--|
| 対象                               | 日本人の小児通年性アレルギー性鼻炎患者（6歳以上15歳未満）  |                            |                  |                            |        |  |  |          |            |            |               |               |               |                                  |  |  |          |             |             |                           |              |              |                              |        |  |                            |                          |  |
| 主な登録基準                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 6歳以上15歳未満</li> <li>・ 無作為割付け直前の連続する4日間における3鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）スコアの平均が4.0以上</li> <li>・ 無作為割付け直前の連続する4日間における患者日記が代諾者又は被験者本人のいずれか一方により完全に記入されている日が3日以上</li> </ul>  |                            |                  |                            |        |  |  |          |            |            |               |               |               |                                  |  |  |          |             |             |                           |              |              |                              |        |  |                            |                          |  |
| 主な除外基準                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 花粉を原因抗原として有し、治験参加期間がその花粉の飛散期の患者</li> <li>・ 治験薬の評価に影響を及ぼす程度と判断される鼻疾患又は3ヵ月以内の眼又は鼻の手術をした患者</li> <li>・ 上気道又は眼の細菌・ウイルス感染症（インフルエンザウイルス感染症、上気道炎、眼部の単純ヘルペス感染症等）と診断された患者</li> <li>・ 無作為割付け直前の連続する4日間における3鼻症状合計スコアの平均が8.0以上の患者</li> </ul>  |                            |                  |                            |        |  |  |          |            |            |               |               |               |                                  |  |  |          |             |             |                           |              |              |                              |        |  |                            |                          |  |
| 試験方法                             | 治療期間：2週間<br>プラセボ群：1日1回朝に左右鼻腔内に1噴霧ずつ投与<br>本剤55 $\mu$ g群：1日1回朝に左右鼻腔内に1噴霧（1噴霧当たりFF27.5 $\mu$ gを含有）ずつ投与   |                            |                  |                            |        |  |  |          |            |            |               |               |               |                                  |  |  |          |             |             |                           |              |              |                              |        |  |                            |                          |  |
| 主要評価項目                           | 全投与期間における3鼻症状合計スコア（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）平均のベースラインからの変化量   |                            |                  |                            |        |  |  |          |            |            |               |               |               |                                  |  |  |          |             |             |                           |              |              |                              |        |  |                            |                          |  |
| 副次評価項目                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 有効性（3鼻症状合計スコア平均および4鼻症状スコア平均のベースラインからの変化量など）<br/>注：4鼻症状（3鼻症状および鼻内そう痒感）</li> <li>・ 安全性（有害事象、臨床検査値）</li> </ul>  |                            |                  |                            |        |  |  |          |            |            |               |               |               |                                  |  |  |          |             |             |                           |              |              |                              |        |  |                            |                          |  |
| 結果                               | 主要評価項目<br>有効性： <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 全投与期間における3鼻症状合計スコア平均のベースラインからの変化量<br/>本剤55<math>\mu</math>g群はプラセボ群と比較して3鼻症状合計スコアの統計学的に有意な減少が認められ、プラセボ群に対する優越性が検証された（<math>p &lt; 0.001</math>）。</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>全投与期間における3鼻症状合計スコア平均のベースラインからの変化量</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群<br/>(N=130)</th> <th>FF 55<math>\mu</math>g 群<br/>(N=131)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">ベースライン</td> </tr> <tr> <td>平均値 (SD)</td> <td>5.2 (1.06)</td> <td>5.0 (0.94)</td> </tr> <tr> <td>中央値 (最小値-最大値)</td> <td>4.9 (4.0-7.8)</td> <td>4.8 (4.0-7.8)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">3鼻症状合計スコア平均のベースラインからの変化量 (全投与期間)</td> </tr> <tr> <td>平均値 (SD)</td> <td>-0.9 (1.32)</td> <td>-2.0 (1.35)</td> </tr> <tr> <td>最小二乗平均値 (SE)<sup>1</sup></td> <td>-0.89 (0.12)</td> <td>-1.98 (0.12)</td> </tr> <tr> <td>プラセボとの最小二乗平均値の差<sup>1</sup></td> <td colspan="2" style="text-align: center;">-1.089</td> </tr> <tr> <td>p-値 (95%信頼区間)<sup>1</sup></td> <td colspan="2" style="text-align: center;"><math>&lt; 0.001</math> (-1.41, -0.76)</td> </tr> </tbody> </table> <p>1. ANCOVA：ベースライン値、年齢、性別を共変量として調整</p> |                            | プラセボ群<br>(N=130) | FF 55 $\mu$ g 群<br>(N=131) | ベースライン |  |  | 平均値 (SD) | 5.2 (1.06) | 5.0 (0.94) | 中央値 (最小値-最大値) | 4.9 (4.0-7.8) | 4.8 (4.0-7.8) | 3鼻症状合計スコア平均のベースラインからの変化量 (全投与期間) |  |  | 平均値 (SD) | -0.9 (1.32) | -2.0 (1.35) | 最小二乗平均値 (SE) <sup>1</sup> | -0.89 (0.12) | -1.98 (0.12) | プラセボとの最小二乗平均値の差 <sup>1</sup> | -1.089 |  | p-値 (95%信頼区間) <sup>1</sup> | $< 0.001$ (-1.41, -0.76) |  |
|                                  | プラセボ群<br>(N=130)  | FF 55 $\mu$ g 群<br>(N=131) |                  |                            |        |  |  |          |            |            |               |               |               |                                  |  |  |          |             |             |                           |              |              |                              |        |  |                            |                          |  |
| ベースライン                           |   |                            |                  |                            |        |  |  |          |            |            |               |               |               |                                  |  |  |          |             |             |                           |              |              |                              |        |  |                            |                          |  |
| 平均値 (SD)                         | 5.2 (1.06)  | 5.0 (0.94)                 |                  |                            |        |  |  |          |            |            |               |               |               |                                  |  |  |          |             |             |                           |              |              |                              |        |  |                            |                          |  |
| 中央値 (最小値-最大値)                    | 4.9 (4.0-7.8)   | 4.8 (4.0-7.8)              |                  |                            |        |  |  |          |            |            |               |               |               |                                  |  |  |          |             |             |                           |              |              |                              |        |  |                            |                          |  |
| 3鼻症状合計スコア平均のベースラインからの変化量 (全投与期間) |   |                            |                  |                            |        |  |  |          |            |            |               |               |               |                                  |  |  |          |             |             |                           |              |              |                              |        |  |                            |                          |  |
| 平均値 (SD)                         | -0.9 (1.32)   | -2.0 (1.35)                |                  |                            |        |  |  |          |            |            |               |               |               |                                  |  |  |          |             |             |                           |              |              |                              |        |  |                            |                          |  |
| 最小二乗平均値 (SE) <sup>1</sup>        | -0.89 (0.12)  | -1.98 (0.12)               |                  |                            |        |  |  |          |            |            |               |               |               |                                  |  |  |          |             |             |                           |              |              |                              |        |  |                            |                          |  |
| プラセボとの最小二乗平均値の差 <sup>1</sup>     | -1.089  |                            |                  |                            |        |  |  |          |            |            |               |               |               |                                  |  |  |          |             |             |                           |              |              |                              |        |  |                            |                          |  |
| p-値 (95%信頼区間) <sup>1</sup>       | $< 0.001$ (-1.41, -0.76)  |                            |                  |                            |        |  |  |          |            |            |               |               |               |                                  |  |  |          |             |             |                           |              |              |                              |        |  |                            |                          |  |

副次評価項目

有効性：

- 3 鼻症状合計スコア平均及び4 鼻症状合計スコア平均のベースラインからの変化量  
3 鼻症状合計スコアは、投与第1週及び投与第2週のいずれにおいても、本剤 55µg 群はプラセボ群と比較し、有意な減少が認められた（いずれも  $p < 0.001$ ）。  
4 鼻症状合計スコアでも同様に、全投与期間、投与第1週及び投与第2週のいずれにおいても、本剤 55µg 群はプラセボ群と比較して有意な減少が認められた（いずれも  $p < 0.001$ ）。
- 3 鼻症状合計スコアの経時変化  
3 鼻症状合計スコア平均のベースラインからの経時変化量において、本剤 55µg 群はプラセボ群と比較して、2日目以降で3 鼻症状合計スコア平均の変化量の有意な減少が認められた（ $p < 0.001$ ）。

3 鼻症状合計スコア平均及び4 鼻症状合計スコア平均のベースラインからの変化量

|                   | プラセボ群<br>(N=130)<br>平均値 (SD) | FF 55µg 群<br>(N=131)<br>平均値 (SD) |
|-------------------|------------------------------|----------------------------------|
| <b>3 鼻症状合計スコア</b> |                              |                                  |
| ベースライン            | 5.2 (1.06)                   | 5.0 (0.94)                       |
| ベースラインからの変化量      |                              |                                  |
| 投与第1週             | -0.7 (1.37)                  | -1.6 (1.37)                      |
| 投与第2週             | -1.1 (1.52) <sup>1</sup>     | -2.4 (1.51) <sup>1</sup>         |
| <b>4 鼻症状合計スコア</b> |                              |                                  |
| ベースライン            | 6.1 (1.58)                   | 6.0 (1.34)                       |
| ベースラインからの変化量      |                              |                                  |
| 投与第1週             | -0.7 (1.75)                  | -1.9 (1.66)                      |
| 投与第2週             | -1.3 (1.88) <sup>1</sup>     | -2.9 (1.87) <sup>1</sup>         |
| 全投与期間             | -1.0 (1.68)                  | -2.4 (1.66)                      |

1. N=128

- 各鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）スコア平均の変化量  
いずれの投与期間（投与第1週、投与第2週及び全投与期間）においても、各鼻症状で本剤 55µg 群はプラセボ群と比較して有意な減少が認められた（いずれも  $p < 0.001$ ）。
- 各鼻所見（鼻鏡検査による下鼻甲介粘膜の腫脹、下鼻甲介粘膜の色調、水性分泌量、鼻汁の性状）スコアのベースラインからの変化  
下鼻甲介粘膜の腫脹及び水性分泌量の各鼻所見のスコア変化では、投与第1週及び投与第2週で本剤 55µg 群はプラセボ群と比較して有意差が認められた（下鼻甲介粘膜の腫脹：投与第1週は  $p=0.004$ 、投与第2週は  $p < 0.001$ 、水性分泌量：投与第1週は  $p=0.003$ 、投与第2週は  $p < 0.001$ ）。
- 眼症状（眼のかゆみ、流涙、眼の赤み）合計スコア（TOSS）平均の変化量  
ベースライン時に眼症状が全くなかった（TOSS=0）被験者を除いたサブグループでは、投与第2週において、本剤 55µg 群でプラセボ群と比較して有意な減少が認められた（ $p=0.020$ ）。
- 日常生活支障度スコア平均のベースラインからの変化量  
日常生活支障度スコアの変化量は、いずれの投与期間においても、本剤 55µg 群でプラセボ群と比較して有意な減少が認められた（いずれも  $p < 0.001$ ）。

|  |  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 全般改善度<br/>投与2週後/中止時におけるアレルギー性鼻炎症状の改善度は、治験責任（分担）医師の判定（7段階評価）において、軽度改善以上（軽度改善、中等度改善又は著明改善）はプラセボ群で68例（52%）、本剤55μg群では106例（81%）であった。本剤55μg群はプラセボ群と比較して有意差が認められた（<math>p &lt; 0.001</math>）。</li> </ul> <p>安全性：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 有害事象<br/>治療期間における有害事象の発現頻度は、プラセボ群で15%（20/130例）、本剤55μg群で17%（22/131例）と同程度であり、また、治験薬と関連があると判断された有害事象の発現頻度は、プラセボ群で4%（5/130例）、本剤55μg群で1%未満（1/131例）であった。<br/>本試験では重篤な有害事象は報告されなかった。また、治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡例はなかった。<br/>治療期間から後観察期間に多くみられた有害事象は、プラセボ群で鼻咽頭炎（2%）、鼻出血（2%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（2%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2%）及び頭痛（2%）であった。本剤55μg群では鼻咽頭炎（5%）、鼻出血（2%）及びアレルギー性結膜炎（2%）であった。<br/>いずれの群においても治験薬と関連のある重度及び中等度の事象は認められなかった。</li> <li>・ 臨床検査値<br/>本剤55μg群において、治療期2週/中止時にベースラインから明らかな変動がみられた臨床検査項目はなかった。</li> </ul> |
|--|--|

6) Okubo K. et al, Allergol Int. 2014;63(4):543-551

### 3) 安全性試験

〔成人〕

#### a) 通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした12週間の国内長期投与試験（FFR100688試験）<sup>7)</sup>

|        |  |
|--------|--|
| 試験デザイン | 多施設共同、非対照、非盲検試験  |
| 対象     | 16歳以上の通年性アレルギー性鼻炎患者65例   |
| 主な登録基準 | 通年性抗原（ハウスダストまたはダニ）に対するアレルギー検査のうち、皮膚テストまたは血清特異的IgE抗体定量が陽性であり、鼻誘発テストまたは鼻汁中好酸球数検査のうち少なくとも一方が陽性。                       |
| 主な除外基準 | 夜から朝にかけて仕事をするなど、生活のリズムによりコルチゾール値に影響を及ぼすことが考えられる患者。   |
| 試験方法   | 本剤27.5μgを各鼻腔内に2噴霧ずつ1日1回（朝）、12週間投与した。   |
| 主要評価項目 | 安全性：有害事象、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査）、副腎皮質機能検査（血清中コルチゾール値）   |
| 副次評価項目 | 有効性：3鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）および4鼻症状（3鼻症状および鼻内そう痒感）合計スコア平均の変化率、個々の鼻症状スコア平均の変化量、鼻所見スコアの変化量、眼症状合計スコア平均の変化量、日常生活支障度スコア平均の変化量 |

## V. 治療に関する項目

|    |  |
|----|--|
| 結果 | 副作用は白血球数増加の1例（2%）であり、また、血清中コルチゾール値の明らかな変動は見られず、副腎皮質機能に影響を及ぼさないことが確認された。長期投与に特有な有害事象は認められず、有害事象の頻度は投与期間を通し持続的に増加しなかったことから、本剤 110 $\mu$ g の 12 週間の長期投与においても安全性に問題ないことが確認された。<br>副次評価項目である有効性について、鼻症状および眼症状のスコア平均は投与期間を通して減少し、また、他覚的評価としての鼻所見においても改善方向へのシフトが認められ、本剤 110 $\mu$ g の 12 週間の長期投与による有効性が示唆された。 |
|----|--|

7) 大久保公裕ほか, アレルギー・免疫 2009; 16(3), 374-385

### b) 通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした 52 週間の海外長期投与試験 (FFR102123 試験)<sup>8)</sup>

|        |  |
|--------|--|
| 試験デザイン | 多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験   |
| 対象     | 12 歳以上の通年性アレルギー性鼻炎患者 806 例   |
| 主な登録基準 | 過去 2 年以上、通年性アレルギー性鼻炎の既往を有し、試験開始前 12 ヶ月以内に、通年性抗原（動物皮屑、ダニ、ゴキブリまたは真菌）に対する皮膚（プリック）テストの結果が陽性。   |
| 主な除外基準 | 試験開始前 6 ヶ月以内に吸入、経口、筋注、静注、外皮用ステロイド薬を、4 週間以内に鼻噴霧用ステロイド薬を使用。  |
| 試験方法   | 本剤 27.5 $\mu$ g またはプラセボを各鼻腔内に 2 噴霧ずつ 1 日 1 回（朝）、52 週間投与した。   |
| 評価項目   | 安全性：有害事象、臨床検査、24 時間尿中コルチゾール値、鼻所見、バイタルサイン、12 誘導心電図、眼科検査<br>有効性：鼻症状合計スコア平均の変化量<br>薬物動態：血漿中濃度および薬物動態学的パラメータ   |
| 結果     | 副作用は本剤 110 $\mu$ g 群 25%（153/605 例）、プラセボ群 17%（35/201 例）に認められ、最も高頻度に発現した鼻出血（本剤 110 $\mu$ g 群 17%、プラセボ群 7%）を除いて発現頻度は両群間で類似していた。臨床検査、尿中コルチゾール、バイタルサインおよび 12 誘導心電図について、プラセボ群と比較して本剤 110 $\mu$ g 群で臨床的に重要な変化はみられなかった。 |

8) Rosenblut A et al, Allergy 2007; 62(9), 1071-1077

注) 国内で、本剤のアレルギー性鼻炎に対して承認されている用法及び用量は、成人には、27.5 $\mu$ g を 1 日 1 回各鼻腔に 2 噴霧（110 $\mu$ g/日）、小児には、27.5 $\mu$ g を 1 日 1 回各鼻腔に 1 噴霧（55 $\mu$ g/日）である。

## 〔小児〕

a) 通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした 12 週間の国内長期投与試験 (FFR116365 試験)<sup>9)</sup>

|        |  |
|--------|--|
| 試験デザイン | 多施設共同、非対照試験  |
| 対象     | 日本人の小児通年性アレルギー性鼻炎患者 (2 歳以上 15 歳未満)   |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 2 歳以上 15 歳未満</li> <li>・ 治療期間開始直前の連続する 4 日間における 3 鼻症状スコア (3 鼻症状合計スコア) の平均が 3.0 以上の患者</li> <li>・ 治療期間開始直前の連続する 4 日間における患者日記が代諾者又は被験者本人のいずれか一方により完全に記入されている日が 3 日以上</li> </ul>   |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 花粉を原因抗原として有し、治験参加期間がその花粉の飛散期の患者</li> <li>・ 治験薬の評価に影響を及ぼす程度と判断される鼻疾患又は 3 ヶ月以内の眼又は鼻の手術をした患者</li> <li>・ 上気道又は眼の細菌・ウイルス感染症 (インフルエンザウイルス感染症、上気道炎、眼部の単純ヘルペス感染症等) と診断された患者</li> </ul>  |
| 試験方法   | 治療期間：12 週間<br>1 日 1 回朝に、本剤 55µg を左右鼻腔内に 1 噴霧 (1 噴霧当たり FF 27.5µg を含有) ずつ投与  |
| 主要評価項目 | 安全性 (有害事象)   |
| 副次評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 安全性 (臨床検査)</li> <li>・ 有効性 (3 鼻症状合計スコア平均および 4 鼻症状スコア平均のベースラインからの変化量など)<br/>注：4 鼻症状 (3 鼻症状および鼻内そう痒感)</li> <li>・ 薬物動態</li> </ul>   |
| 結果     | <p>主要評価項目<br/>安全性：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 有害事象<br/>治療期間及び後観察期間における有害事象の発現頻度はそれぞれ 38 例 (62%)、5 例 (8%) であり重症度は全て軽度であった。治験薬と関連があると判断された有害事象の発現頻度は発声障害の 1 例 (2%) であり、重症度は軽度であった。<br/>治療期間から後観察期間に比較的好くみられた有害事象は、鼻咽頭炎 [25% (15/61 例)]、急性副鼻腔炎 [13% (8/61 例)]、気管支炎 [5% (3/61 例)]、レンサ球菌感染 [5% (3/61 例)]、発熱 [5% (3/61 例)]、外耳炎 [3% (2/61 例)]、湿疹 [3% (2/61 例)]、紅色汗疹 [3% (2/61 例)] 及び節足動物刺傷 [3% (2/61 例)] であった。<br/>2 歳以上 6 歳未満における有害事象の発現頻度は、治療期間で 13 例 (68%)、後観察期間で 2 例 (11%)、重症度はすべて軽度であり、全症例における結果と同程度であった。治療期間から後観察期間に比較的好くみられた有害事象は、鼻咽頭炎 5 例 (26%)、急性副鼻腔炎 5 例 (26%)、レンサ球菌感染 2 例 (11%) 及び紅色汗疹 2 例 (11%) であった。</li> </ul> <p>副次評価項目<br/>安全性：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 臨床検査<br/>投与第 4 週及び投与第 12 週 / 中止時にベースラインから明らかな変動がみられた臨床検査項目はなかった。</li> </ul> <p>有効性：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 3 鼻症状合計スコア平均及び 4 鼻症状合計スコア平均のベースラインからの変化量<br/>3 鼻症状合計スコア平均及び 4 鼻症状合計スコア平均ともに本剤 55µg 群で全投与期間を通してベースラインからの減少が認められた。</li> </ul> |

3 鼻症状合計スコア平均及び 4 鼻症状スコア平均のベースラインからの変化量

| FF 55µg 群<br>(N=61) | 平均値 (SD)                | ベースラインからの<br>変化量 (SD)    |
|---------------------|-------------------------|--------------------------|
| 3 鼻症状合計スコア          |                         |                          |
| ベースライン              | 4.5 (1.22)              | —                        |
| 投与第 1~2 週           | 3.0 (1.40)              | -1.6 (1.58)              |
| 投与第 3~4 週           | 2.1 (1.54)              | -2.5 (1.84)              |
| 投与第 7~8 週           | 2.2 (1.61) <sup>1</sup> | -2.4 (1.86) <sup>1</sup> |
| 投与第 11~12 週         | 2.6 (1.80) <sup>1</sup> | -2.0 (2.07) <sup>1</sup> |
| 全投与期間               | 2.3 (1.37)              | -2.2 (1.65)              |
| 4 鼻症状合計スコア          |                         |                          |
| ベースライン              | 5.3 (1.53)              | —                        |
| 投与第 1~2 週           | 3.5 (1.77)              | -1.8 (1.93)              |
| 投与第 3~4 週           | 2.4 (1.93)              | -2.9 (2.26)              |
| 投与第 7~8 週           | 2.5 (1.97) <sup>1</sup> | -2.8 (2.26) <sup>1</sup> |
| 投与第 11~12 週         | 3.0 (2.29) <sup>1</sup> | -2.3 (2.50) <sup>1</sup> |
| 全投与期間               | 2.7 (1.72)              | -2.6 (2.01)              |

1. N=60

- 各鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）スコア平均の変化量  
いずれの評価期間（全投与期間、投与第 1~2 週、投与第 3~4 週、投与第 7~8 週及び投与第 11~12 週）においても、いずれの鼻症状も本剤 55µg 群でベースラインからの減少が認められた。
- 眼症状（眼のかゆみ、流涙、眼の赤み）合計スコア（TOSS）平均の変化量  
いずれの評価期間においても TOSS 平均のベースラインからの減少傾向が認められたが、変化はわずかであった。ベースライン時に眼症状が全くなかった（TOSS=0）被験者を除いたサブグループでは、いずれの投与期間においても、TOSS 平均のベースラインからの減少が認められた。
- 各眼症状（眼のかゆみ、流涙、眼の赤み）スコア平均の変化量  
眼のかゆみのスコア平均の変化量は、全投与期間を通してベースラインからの減少傾向が認められた。流涙及び眼の赤みのスコア平均の変化量は、全投与期間を通してベースラインからの明らかな減少は認められなかった。
- 各鼻所見（鼻鏡検査による下鼻甲介粘膜の腫脹、下鼻甲介粘膜の色調、水性分泌量、鼻汁の性状）スコアのベースラインからの変化  
各評価期間（投与第 4 週、投与第 8 週及び投与第 12 週／中止時）を通し、ベースラインと比較して、下鼻甲介粘膜の腫脹スコアにおいては、「中鼻甲介みえず」が減少し「なし」が増加、水性分泌量スコアにおいては、「充満」が減少し「なし」が増加、下鼻甲介粘膜の色調スコアにおいては、「蒼白」が減少し「正常」が増加、鼻汁の性状スコアにおいては、「水性」が減少し「なし」が増加した。いずれの項目においても全投与期間を通してベースラインと比較して改善が認められた。
- 日常生活支障度スコア平均のベースラインからの変化量  
いずれの評価期間においても日常生活支障度スコア平均のベースラインからの減少が認められた。
- 全般改善度  
12 週間の投与期間終了時（投与第 12 週）／中止時におけるアレルギー性鼻炎症状の改善度は、治験責任（分担）医師の判定（7 段階評価）において、軽度改善以上（軽度改善、中等度改善又は著明改善）が 56 例（92%）であった。

9) Okubo K et al., Allergol Int. 2015; 64(1) 60-65

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

【使用成績調査】<sup>10)</sup>

| 目的         | 本剤の使用実態下での安全性及び有効性に関する問題点、疑問点の有無を把握すること。   |            |      |       |            |      |  |       |  |  |       |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |       |         |   |       |         |   |            |       |         |      |     |         |      |            |       |         |      |       |         |      |            |       |         |      |       |         |      |
|------------|--|------------|------|-------|------------|------|--|-------|--|--|-------|--|--|----|-----|--|----|-----|--|------------|-----|------------|-----|-------|-------|---------|---|-------|---------|---|------------|-------|---------|------|-----|---------|------|------------|-------|---------|------|-------|---------|------|------------|-------|---------|------|-------|---------|------|
| 調査方法       | 中央登録方式   |            |      |       |            |      |  |       |  |  |       |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |       |         |   |       |         |   |            |       |         |      |     |         |      |            |       |         |      |       |         |      |            |       |         |      |       |         |      |
| 対象患者       | アレルギー性鼻炎の患者で本剤を初めて投与された患者  |            |      |       |            |      |  |       |  |  |       |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |       |         |   |       |         |   |            |       |         |      |     |         |      |            |       |         |      |       |         |      |            |       |         |      |       |         |      |
| 実施期間・観察期間  | 実施期間：平成 21 年 11 月～平成 22 年 9 月、観察期間：原則として本剤投与開始後 4 週間   |            |      |       |            |      |  |       |  |  |       |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |       |         |   |       |         |   |            |       |         |      |     |         |      |            |       |         |      |       |         |      |            |       |         |      |       |         |      |
| 目標症例数      | 2,000 例  |            |      |       |            |      |  |       |  |  |       |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |       |         |   |       |         |   |            |       |         |      |     |         |      |            |       |         |      |       |         |      |            |       |         |      |       |         |      |
| 収集症例数      | 2,018 例（安全性解析対象症例数：1,584 例、有効性解析対象症例数：1,450 例）   |            |      |       |            |      |  |       |  |  |       |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |       |         |   |       |         |   |            |       |         |      |     |         |      |            |       |         |      |       |         |      |            |       |         |      |       |         |      |
| 主な結果       | <p>安全性<br/>安全性解析対象 1,584 例のうち、副作用は 9 例に 9 件認められた。副作用発現割合は 0.6% (9/1,584 例) であった。<br/>本調査において発現した副作用一覧は、「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 8. 副作用 (2) その他の副作用」の項◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧参照。</p> <p>有効性<br/>本剤の有効性は、調査担当医師により、本剤投与開始前から観察期間終了時（投与を中止した場合は投与中止時）までの自覚症状の経過、あるいは日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票の点数の推移等が総合的に評価され、「改善」、「不変」、「悪化」及び「判定不能」の区分で判定された。<br/>有効性解析対象症例における有効率〔総合評価が有効（「改善」）と判断された症例の割合〕は 92.7% (1,344/1,450 例) であった。<br/>また、「鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—改訂第 6 版；2009」を基に、鼻症状の程度を 0～4 点でスコア化した 3 鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉）の合計スコア（以下「3TNSS」）及び 4 鼻症状（3 鼻症状及び鼻のかゆみ）の合計スコア（以下「4TNSS」）の本剤投与前の平均値からの変化量は、下表のとおりであった。</p> <p style="text-align: center;"><b>3TNSS 及び 4TNSS の合計スコアの推移</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th colspan="3">3TNSS</th> <th colspan="3">4TNSS</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">例数</th> <th colspan="2">スコア</th> <th rowspan="2">例数</th> <th colspan="2">スコア</th> </tr> <tr> <th>平均値<br/>±SD</th> <th>変化量</th> <th>平均値<br/>±SD</th> <th>変化量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与開始前</td> <td>1,395</td> <td>5.3±2.4</td> <td>—</td> <td>1,384</td> <td>6.4±2.9</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>投与開始 2 週間後</td> <td>1,002</td> <td>2.4±1.8</td> <td>-3.1</td> <td>994</td> <td>2.8±2.2</td> <td>-3.7</td> </tr> <tr> <td>投与開始 4 週間後</td> <td>1,337</td> <td>1.7±1.7</td> <td>-3.7</td> <td>1,326</td> <td>2.0±2.1</td> <td>-4.5</td> </tr> <tr> <td>観察期間中止・終了時</td> <td>1,395</td> <td>1.7±1.8</td> <td>-3.7</td> <td>1,384</td> <td>2.0±2.1</td> <td>-4.5</td> </tr> </tbody> </table> |            |      |       |            |      |  | 3TNSS |  |  | 4TNSS |  |  | 例数 | スコア |  | 例数 | スコア |  | 平均値<br>±SD | 変化量 | 平均値<br>±SD | 変化量 | 投与開始前 | 1,395 | 5.3±2.4 | — | 1,384 | 6.4±2.9 | — | 投与開始 2 週間後 | 1,002 | 2.4±1.8 | -3.1 | 994 | 2.8±2.2 | -3.7 | 投与開始 4 週間後 | 1,337 | 1.7±1.7 | -3.7 | 1,326 | 2.0±2.1 | -4.5 | 観察期間中止・終了時 | 1,395 | 1.7±1.8 | -3.7 | 1,384 | 2.0±2.1 | -4.5 |
|            | 3TNSS  |            |      | 4TNSS |            |      |  |       |  |  |       |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |       |         |   |       |         |   |            |       |         |      |     |         |      |            |       |         |      |       |         |      |            |       |         |      |       |         |      |
|            | 例数   | スコア        |      | 例数    | スコア        |      |  |       |  |  |       |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |       |         |   |       |         |   |            |       |         |      |     |         |      |            |       |         |      |       |         |      |            |       |         |      |       |         |      |
|            |  | 平均値<br>±SD | 変化量  |       | 平均値<br>±SD | 変化量  |  |       |  |  |       |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |       |         |   |       |         |   |            |       |         |      |     |         |      |            |       |         |      |       |         |      |            |       |         |      |       |         |      |
| 投与開始前      | 1,395  | 5.3±2.4    | —    | 1,384 | 6.4±2.9    | —    |  |       |  |  |       |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |       |         |   |       |         |   |            |       |         |      |     |         |      |            |       |         |      |       |         |      |            |       |         |      |       |         |      |
| 投与開始 2 週間後 | 1,002  | 2.4±1.8    | -3.1 | 994   | 2.8±2.2    | -3.7 |  |       |  |  |       |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |       |         |   |       |         |   |            |       |         |      |     |         |      |            |       |         |      |       |         |      |            |       |         |      |       |         |      |
| 投与開始 4 週間後 | 1,337  | 1.7±1.7    | -3.7 | 1,326 | 2.0±2.1    | -4.5 |  |       |  |  |       |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |       |         |   |       |         |   |            |       |         |      |     |         |      |            |       |         |      |       |         |      |            |       |         |      |       |         |      |
| 観察期間中止・終了時 | 1,395  | 1.7±1.8    | -3.7 | 1,384 | 2.0±2.1    | -4.5 |  |       |  |  |       |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |       |         |   |       |         |   |            |       |         |      |     |         |      |            |       |         |      |       |         |      |            |       |         |      |       |         |      |

10) 再審査報告書 (2018 年 12 月 05 日)

参考文献：増山敬祐, アレルギー・免疫 2012; 19(12), 1944-1957

【特定使用成績調査】

〔成人〕<sup>10)</sup>

| 目的         | 本剤の通年性アレルギー性鼻炎に対する長期使用例での安全性及び有効性等の適正使用情報を把握すること。  |            |       |            |         |       |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |     |         |   |     |         |   |          |     |         |      |     |         |      |          |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |            |     |         |      |     |         |      |
|------------|--|------------|-------|------------|---------|-------|--|--|----|-----|--|----|-----|--|------------|-----|------------|-----|-------|-----|---------|---|-----|---------|---|----------|-----|---------|------|-----|---------|------|----------|-----|---------|------|-----|---------|------|-----------|-----|---------|------|-----|---------|------|------------|-----|---------|------|-----|---------|------|
| 重点調査項目     | ステロイド剤の全身性の副作用である副腎皮質機能、骨代謝への影響（骨折、骨粗鬆症）、白内障・緑内障等の有害事象   |            |       |            |         |       |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |     |         |   |     |         |   |          |     |         |      |     |         |      |          |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |            |     |         |      |     |         |      |
| 調査方法       | 中央登録方式   |            |       |            |         |       |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |     |         |   |     |         |   |          |     |         |      |     |         |      |          |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |            |     |         |      |     |         |      |
| 対象患者       | 以下の条件を満たす通年性アレルギー性鼻炎患者<br>・本調査開始前に本剤の使用経験がない患者<br>・本剤の長期使用が予想される患者   |            |       |            |         |       |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |     |         |   |     |         |   |          |     |         |      |     |         |      |          |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |            |     |         |      |     |         |      |
| 実施期間・観察期間  | 実施期間：平成22年12月～平成25年11月、観察期間：原則として本剤投与開始後1年間  |            |       |            |         |       |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |     |         |   |     |         |   |          |     |         |      |     |         |      |          |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |            |     |         |      |     |         |      |
| 目標収集数      | 500例   |            |       |            |         |       |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |     |         |   |     |         |   |          |     |         |      |     |         |      |          |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |            |     |         |      |     |         |      |
| 収集症例数      | 530例（安全性解析対象症例数：432例、有効性解析対象症例数：404例）  |            |       |            |         |       |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |     |         |   |     |         |   |          |     |         |      |     |         |      |          |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |            |     |         |      |     |         |      |
| 主な結果       | <p>安全性<br/>安全性解析対象432例のうち、副作用は3例に3件認められた。副作用発現割合は0.7%（3/432例）であった。口腔カンジダ症の副作用発現までの本剤投与期間は184日、くしゃみ及び鼻出血の副作用発現までの本剤投与期間は不明であった。</p> <p>重点調査項目<br/>本調査では、副腎皮質機能への影響又は骨代謝への影響に関連する有害事象（骨折、骨粗鬆症等を含む）及び白内障・緑内障の発現は、いずれも認められなかった。</p> <p>本調査において発現した副作用一覧は、「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用 (2) その他の副作用」の項◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧参照。</p> <p>有効性<br/>本剤の有効性は、調査担当医師により、本剤投与開始前から観察期間終了時（投与を中止した場合は投与中止時）までの自他覚症状の経過、あるいは日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票の点数の推移等が総合的に評価され、「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」及び「判定不能」の6区分で判定された。</p> <p>有効性解析対象症例における有効率〔総合評価が有効（「著明改善」及び「改善」）と判断された症例の割合〕は80.9%（327/404例）であった。</p> <p>また、「鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—改訂第6版；2009」に基づく3TNSS及び4TNSSの本剤投与前の平均値からの変化量は、下表のとおりであった。</p> <p style="text-align: center;"><b>3TNSS 及び 4TNSS の合計スコアの推移</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th colspan="3">3TNSS</th> <th colspan="3">4TNSS</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">例数</th> <th colspan="2">スコア</th> <th rowspan="2">例数</th> <th colspan="2">スコア</th> </tr> <tr> <th>平均値<br/>±SD</th> <th>変化量</th> <th>平均値<br/>±SD</th> <th>変化量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与開始前</td> <td>375</td> <td>4.9±2.5</td> <td>—</td> <td>367</td> <td>5.8±3.1</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>投与開始1ヵ月後</td> <td>312</td> <td>3.0±2.2</td> <td>-2.0</td> <td>309</td> <td>3.5±2.8</td> <td>-2.4</td> </tr> <tr> <td>投与開始6ヵ月後</td> <td>216</td> <td>2.2±1.8</td> <td>-2.9</td> <td>214</td> <td>2.6±2.3</td> <td>-3.5</td> </tr> <tr> <td>投与開始12ヵ月後</td> <td>340</td> <td>1.9±1.7</td> <td>-3.1</td> <td>332</td> <td>2.2±2.0</td> <td>-3.8</td> </tr> <tr> <td>観察期間中止・終了時</td> <td>375</td> <td>1.9±1.8</td> <td>-3.0</td> <td>367</td> <td>2.2±2.1</td> <td>-3.6</td> </tr> </tbody> </table> |            | 3TNSS |            |         | 4TNSS |  |  | 例数 | スコア |  | 例数 | スコア |  | 平均値<br>±SD | 変化量 | 平均値<br>±SD | 変化量 | 投与開始前 | 375 | 4.9±2.5 | — | 367 | 5.8±3.1 | — | 投与開始1ヵ月後 | 312 | 3.0±2.2 | -2.0 | 309 | 3.5±2.8 | -2.4 | 投与開始6ヵ月後 | 216 | 2.2±1.8 | -2.9 | 214 | 2.6±2.3 | -3.5 | 投与開始12ヵ月後 | 340 | 1.9±1.7 | -3.1 | 332 | 2.2±2.0 | -3.8 | 観察期間中止・終了時 | 375 | 1.9±1.8 | -3.0 | 367 | 2.2±2.1 | -3.6 |
|            | 3TNSS  |            |       | 4TNSS      |         |       |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |     |         |   |     |         |   |          |     |         |      |     |         |      |          |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |            |     |         |      |     |         |      |
|            | 例数   |            | スコア   |            | 例数      | スコア   |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |     |         |   |     |         |   |          |     |         |      |     |         |      |          |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |            |     |         |      |     |         |      |
|            |  | 平均値<br>±SD | 変化量   | 平均値<br>±SD |         | 変化量   |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |     |         |   |     |         |   |          |     |         |      |     |         |      |          |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |            |     |         |      |     |         |      |
| 投与開始前      | 375  | 4.9±2.5    | —     | 367        | 5.8±3.1 | —     |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |     |         |   |     |         |   |          |     |         |      |     |         |      |          |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |            |     |         |      |     |         |      |
| 投与開始1ヵ月後   | 312  | 3.0±2.2    | -2.0  | 309        | 3.5±2.8 | -2.4  |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |     |         |   |     |         |   |          |     |         |      |     |         |      |          |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |            |     |         |      |     |         |      |
| 投与開始6ヵ月後   | 216  | 2.2±1.8    | -2.9  | 214        | 2.6±2.3 | -3.5  |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |     |         |   |     |         |   |          |     |         |      |     |         |      |          |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |            |     |         |      |     |         |      |
| 投与開始12ヵ月後  | 340  | 1.9±1.7    | -3.1  | 332        | 2.2±2.0 | -3.8  |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |     |         |   |     |         |   |          |     |         |      |     |         |      |          |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |            |     |         |      |     |         |      |
| 観察期間中止・終了時 | 375  | 1.9±1.8    | -3.0  | 367        | 2.2±2.1 | -3.6  |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |     |         |   |     |         |   |          |     |         |      |     |         |      |          |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |            |     |         |      |     |         |      |

10) 再審査報告書（2018年12月05日）

参考文献：柳田幸子ほか、臨床医薬 2015; 31(11), 1017-1028



〔小児〕<sup>11)</sup>

| 目的          | 小児アレルギー性鼻炎患者を対象に本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集、評価すること。  |            |       |            |         |       |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |     |         |   |     |         |   |          |     |         |      |     |         |      |          |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |            |     |         |      |     |         |      |
|-------------|--|------------|-------|------------|---------|-------|--|--|----|-----|--|----|-----|--|------------|-----|------------|-----|-------|-----|---------|---|-----|---------|---|----------|-----|---------|------|-----|---------|------|----------|-----|---------|------|-----|---------|------|-----------|-----|---------|------|-----|---------|------|-----------|-----|---------|------|-----|---------|------|------------|-----|---------|------|-----|---------|------|
| 安全性検討事項     | アナフィラキシー反応、鼻中隔穿孔、副腎皮質ステロイド剤の全身作用（副腎皮質機能抑制、眼障害等）  |            |       |            |         |       |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |     |         |   |     |         |   |          |     |         |      |     |         |      |          |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |            |     |         |      |     |         |      |
| 有効性に関する検討事項 | 使用実態下における有効性   |            |       |            |         |       |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |     |         |   |     |         |   |          |     |         |      |     |         |      |          |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |            |     |         |      |     |         |      |
| 調査方法        | 中央登録方式   |            |       |            |         |       |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |     |         |   |     |         |   |          |     |         |      |     |         |      |          |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |            |     |         |      |     |         |      |
| 対象患者        | アレルギー性鼻炎と診断され、本剤が初めて処方された小児患者（15歳未満）   |            |       |            |         |       |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |     |         |   |     |         |   |          |     |         |      |     |         |      |          |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |            |     |         |      |     |         |      |
| 実施期間・観察期間   | 実施期間：平成26年10月～平成28年10月、観察期間：24週間   |            |       |            |         |       |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |     |         |   |     |         |   |          |     |         |      |     |         |      |          |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |            |     |         |      |     |         |      |
| 目標症例数       | 1,000例（安全性解析対象として約575例）  |            |       |            |         |       |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |     |         |   |     |         |   |          |     |         |      |     |         |      |          |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |            |     |         |      |     |         |      |
| 収集症例数       | 1,006例（安全性解析対象症例数：833例、有効性解析対象症例数：769例）  |            |       |            |         |       |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |     |         |   |     |         |   |          |     |         |      |     |         |      |          |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |            |     |         |      |     |         |      |
| 主な結果        | <p><b>安全性</b><br/>           安全性解析対象833例のうち、副作用は8例に8件認められた。副作用発現割合は0.96%（8/833例）であった。<br/>           安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク（アナフィラキシー反応）及び重要な潜在的リスク（鼻中隔穿孔、副腎皮質ステロイド剤の全身作用）に関連する副作用等は、いずれも本調査では認められなかった。<br/>           本調査において発現した副作用一覧は、「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 8. 副作用（2）その他の副作用」の項◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧参照。</p> <p><b>有効性</b><br/>           本剤の有効性は、調査担当医師により、本剤投与開始前から観察期間終了時（投与を中止した場合は投与中止時）までの自覚症状の経過、症状の程度、問診結果等を踏まえ、「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「悪化」及び「判定不能」の区分で判定された。<br/>           有効性解析対象症例における有効率〔「著明改善」又は「中等度改善」と判定された症例（有効例）の割合〕は80.0%（615/769例）であった。<br/>           また、「鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—改訂第7版；2013」を基に、鼻症状の程度を0～4点でスコア化した3鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉）の合計スコア（以下「3TNSS」）及び4鼻症状（3鼻症状及び鼻のかゆみ）の合計スコア（以下「4TNSS」）の本剤投与前の平均値からの変化量は、下表のとおりであった。</p> <p style="text-align: center;"><b>3TNSS 及び 4TNSS の合計スコアの推移</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th colspan="3">3TNSS</th> <th colspan="3">4TNSS</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">例数</th> <th colspan="2">スコア</th> <th rowspan="2">例数</th> <th colspan="2">スコア</th> </tr> <tr> <th>平均値<br/>±SD</th> <th>変化量</th> <th>平均値<br/>±SD</th> <th>変化量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与開始前</td> <td>721</td> <td>5.7±2.1</td> <td>—</td> <td>701</td> <td>6.9±2.6</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>投与開始2週間後</td> <td>597</td> <td>2.9±1.9</td> <td>-2.8</td> <td>584</td> <td>3.5±2.4</td> <td>-3.4</td> </tr> <tr> <td>投与開始4週間後</td> <td>569</td> <td>2.5±1.8</td> <td>-3.3</td> <td>553</td> <td>3.0±2.2</td> <td>-4.0</td> </tr> <tr> <td>投与開始12週間後</td> <td>341</td> <td>2.2±1.8</td> <td>-3.6</td> <td>328</td> <td>2.6±2.1</td> <td>-4.6</td> </tr> <tr> <td>投与開始24週間後</td> <td>213</td> <td>1.8±1.7</td> <td>-4.0</td> <td>210</td> <td>2.2±2.0</td> <td>-5.0</td> </tr> <tr> <td>観察期間中止・終了時</td> <td>721</td> <td>2.0±1.8</td> <td>-3.7</td> <td>701</td> <td>2.3±2.2</td> <td>-4.5</td> </tr> </tbody> </table> |            | 3TNSS |            |         | 4TNSS |  |  | 例数 | スコア |  | 例数 | スコア |  | 平均値<br>±SD | 変化量 | 平均値<br>±SD | 変化量 | 投与開始前 | 721 | 5.7±2.1 | — | 701 | 6.9±2.6 | — | 投与開始2週間後 | 597 | 2.9±1.9 | -2.8 | 584 | 3.5±2.4 | -3.4 | 投与開始4週間後 | 569 | 2.5±1.8 | -3.3 | 553 | 3.0±2.2 | -4.0 | 投与開始12週間後 | 341 | 2.2±1.8 | -3.6 | 328 | 2.6±2.1 | -4.6 | 投与開始24週間後 | 213 | 1.8±1.7 | -4.0 | 210 | 2.2±2.0 | -5.0 | 観察期間中止・終了時 | 721 | 2.0±1.8 | -3.7 | 701 | 2.3±2.2 | -4.5 |
|             | 3TNSS  |            |       | 4TNSS      |         |       |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |     |         |   |     |         |   |          |     |         |      |     |         |      |          |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |            |     |         |      |     |         |      |
|             | 例数   |            | スコア   |            | 例数      | スコア   |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |     |         |   |     |         |   |          |     |         |      |     |         |      |          |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |            |     |         |      |     |         |      |
|             |  | 平均値<br>±SD | 変化量   | 平均値<br>±SD |         | 変化量   |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |     |         |   |     |         |   |          |     |         |      |     |         |      |          |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |            |     |         |      |     |         |      |
| 投与開始前       | 721  | 5.7±2.1    | —     | 701        | 6.9±2.6 | —     |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |     |         |   |     |         |   |          |     |         |      |     |         |      |          |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |            |     |         |      |     |         |      |
| 投与開始2週間後    | 597  | 2.9±1.9    | -2.8  | 584        | 3.5±2.4 | -3.4  |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |     |         |   |     |         |   |          |     |         |      |     |         |      |          |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |            |     |         |      |     |         |      |
| 投与開始4週間後    | 569  | 2.5±1.8    | -3.3  | 553        | 3.0±2.2 | -4.0  |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |     |         |   |     |         |   |          |     |         |      |     |         |      |          |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |            |     |         |      |     |         |      |
| 投与開始12週間後   | 341  | 2.2±1.8    | -3.6  | 328        | 2.6±2.1 | -4.6  |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |     |         |   |     |         |   |          |     |         |      |     |         |      |          |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |            |     |         |      |     |         |      |
| 投与開始24週間後   | 213  | 1.8±1.7    | -4.0  | 210        | 2.2±2.0 | -5.0  |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |     |         |   |     |         |   |          |     |         |      |     |         |      |          |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |            |     |         |      |     |         |      |
| 観察期間中止・終了時  | 721  | 2.0±1.8    | -3.7  | 701        | 2.3±2.2 | -4.5  |  |  |    |     |  |    |     |  |            |     |            |     |       |     |         |   |     |         |   |          |     |         |      |     |         |      |          |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |           |     |         |      |     |         |      |            |     |         |      |     |         |      |

11) 再審査報告書（2019年09月11日）

参考文献：野瀬靖代, 小児科臨床 2018; 71(11), 2373-2385

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

フルチカゾンプロピオン酸エステル、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、モメタゾンフランカルボン酸エステル等のグルココルチコイド

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位：鼻粘膜

作用機序：一般にステロイドは細胞質内のグルココルチコイド受容体に結合し、複合体を形成し活性化する。受容体複合体は核内へ移行し、DNA 上のグルココルチコイド応答性エレメントに結合し、標的となる遺伝子転写を促進又は抑制する。その結果、炎症に関与するケミカルメディエーターやサイトカイン等の産生を遺伝子レベルで調節し、抗炎症作用を発揮する<sup>12, 13)</sup>。

#### 1) グルココルチコイド受容体 (GR) に対する親和性 (in vitro)

ヒト肺組織のサイトゾル分画を用いて<sup>3</sup>H-フルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF)、<sup>3</sup>H-フルチカゾンプロピオン酸エステル (FP) または<sup>3</sup>H-デキサメタゾンの結合試験を行い、それぞれの解離定数を算出し、デキサメタゾンのグルココルチコイド受容体への親和性を 100 とした場合の相対的受容体親和性を求めた。その結果、FF はヒト GR に対して高い結合親和性を示し、その親和性は FP の約 1.7 倍、デキサメタゾンの約 30 倍であった<sup>14)</sup>。

#### 2) 各種ステロイド受容体に及ぼす影響 (in vitro)

FF はエストロゲン受容体、アンドロゲン受容体機能に対してほとんど影響を示さなかった。また、FF はミネラルコルチコイドおよびプロゲステロン受容体に対して弱いアゴニスト作用を示した。GR アゴニスト作用に対する比活性は、エストロゲン受容体、アンドロゲン受容体で 1/330,000 未満、ミネラルコルチコイドで 1/790、プロゲステロンで 1/30 であった<sup>15)</sup>。

#### 3) グルココルチコイド受容体 (GR) の核移行促進作用 (in vitro)

YFP<sup>\*</sup>-GR を導入した COS-1 細胞もしくは BEAS-2B ヒト気管支上皮細胞を、FF もしくは FP10nM 存在下でインキュベートして YFP-GR の核移行を共焦点顕微鏡で観察した。その結果、両剤とも 10nM の濃度で YFP-GR の核移行を促進させたが、FF は FP と比べ核移行速度は速く、移行率は高く、核移行の促進作用は長時間持続した<sup>16)</sup>。

※YFP : yellow fluorescent protein (黄色蛍光蛋白質)

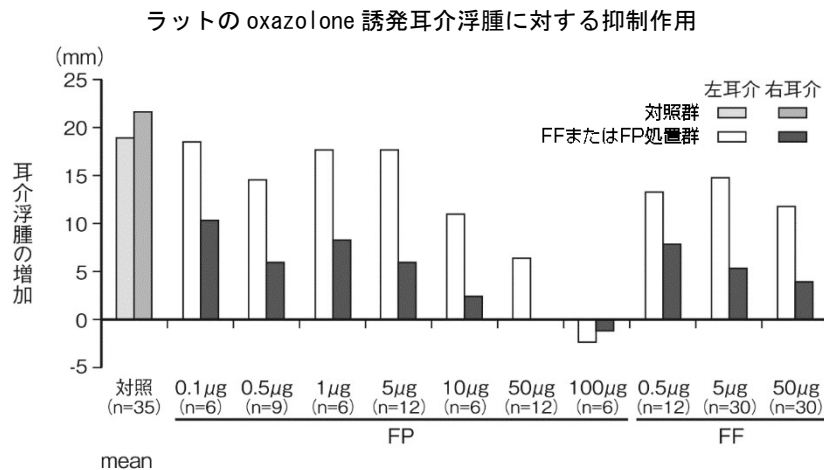
#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 遅延型過敏症モデルにおける抗炎症作用

#### 1) ラットの oxazolone 誘発耳介浮腫に対する抑制作用

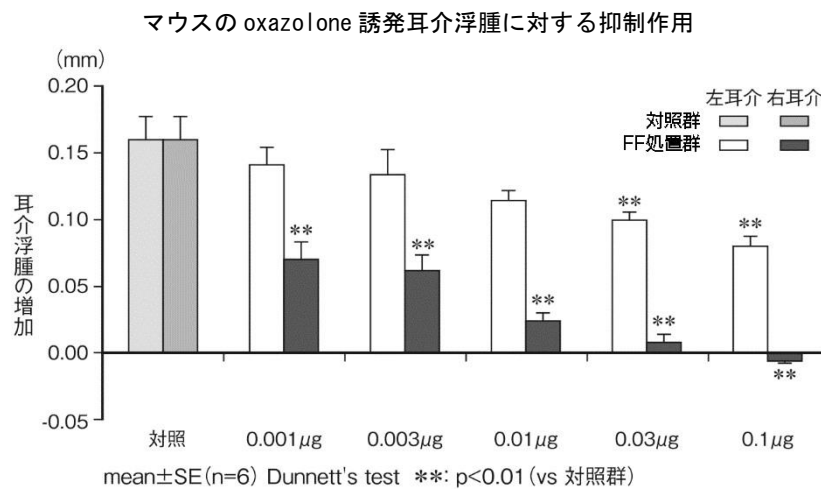
雄性 Lewis ラットの腹部側面の皮膚に 3% oxazolone 溶液 150 $\mu$ L を塗布して感作を行った。その 9 日後に、1% oxazolone 溶液 10 $\mu$ L を両方の耳介に塗布することでチャレンジして耳介浮腫を誘発し、24 時間後に耳介の厚さを測定した。FF または FP はチャレンジ 30 分前に右耳介に塗布した。

その結果、FF は oxazolone による右耳介の浮腫を抑制し、その効力は FP と同程度であった。また、無処置の左耳介の浮腫抑制作用は弱かった。



## 2) マウスの oxazolone 誘発耳介浮腫に対する抑制作用

雌性 BALB/c マウスの腹部側面の皮膚に 2.5% oxazolone 溶液 50µL を塗布して感作を行った。その 5 日後に、0.25% oxazolone 溶液 20µL を両方の耳介に塗布することでチャレンジして耳介浮腫を誘発し、24 時間後に耳介の厚さを測定した。FF はチャレンジの 1 時間前および 3 時間前に右耳介に塗布した。その結果、FF は oxazolone による右耳介の浮腫を抑制した。無処置の左耳介に対しては 0.03µg 以上で有意に抑制したが、その効力は FF を塗布した右耳介に対する効力の 1/30~1/100 倍であった。



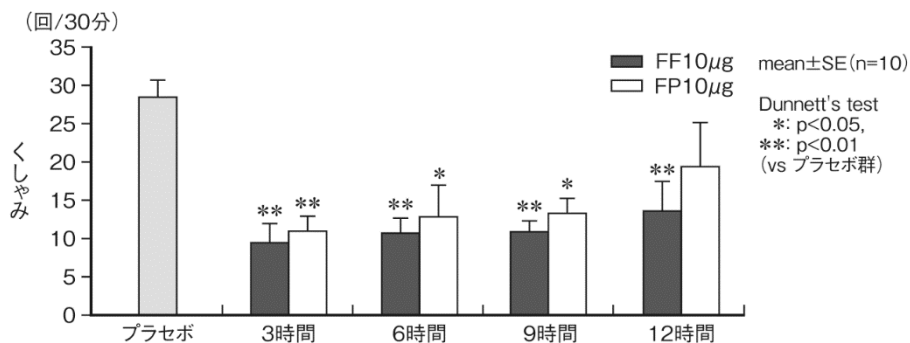
## (3) 作用発現時間・持続時間

### 1) アレルギー性鼻炎モデルにおける鼻症状の抑制作用<sup>17)</sup>

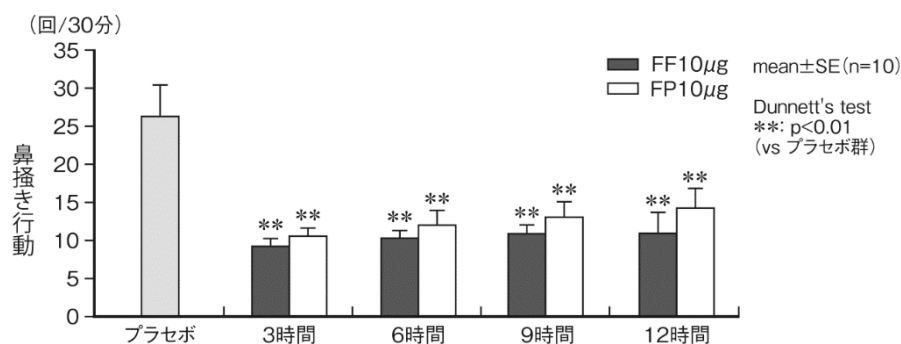
卵白アルブミンによって感作した雄性 Wistar ラットの両側鼻腔内に卵白アルブミンを投与（チャレンジ）し、誘発されるくしゃみおよび鼻掻き行動の回数を 30 分間測定した。チャレンジの 1 時間前に FF、FP またはプラセボを両側鼻腔内に投与し用量反応性を検討した。さらに、チャレンジの 3、6、9 または 12 時間前に FF または FP を両側鼻腔内に 10µg 投与し作用持続時間を検討した。

その結果 FF、FP とともに 0.1、1 および 10µg の投与で、くしゃみおよび鼻掻き行動を用量依存的に抑制し、その効力は FF と FP で同程度であった。また、FF 10µg の鼻腔内投与により、投与 12 時間後においても、くしゃみおよび鼻掻き行動を有意に抑制した。一方、FP を 10µg 鼻腔内投与した際のくしゃみ抑制作用は投与 12 時間後には消失した。

ラットのアレルギー性鼻炎モデルにおけるくしゃみ抑制作用の時間経過



ラットのアレルギー性鼻炎モデルにおける鼻掻き行動抑制作用の時間経過

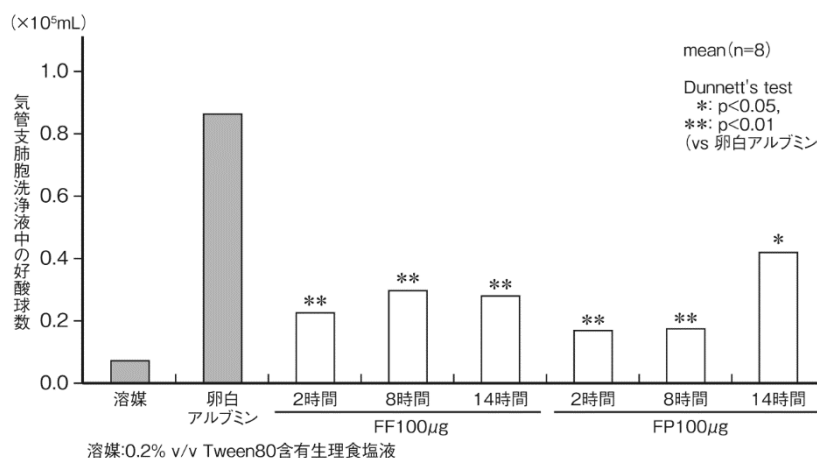


## 2) 能動感作ラットにおける好酸球浸潤抑制作用

雄性 Brown Norway ラットに卵白アルブミンおよび水酸化アルミニウムを腹腔内投与して感作を行った。感作 14~21 日後に麻醉下で FF または FP を気管内投与し、投与 0.5、2、8 または 14 時間後に卵白アルブミン抗原 (100mg/mL) を 15 分間吸入チャレンジした。各チャレンジ 48 時間後に気管支肺胞洗浄液 (5mL × 3) を採取して好酸球数を測定した。

その結果、FF は抗原誘発好酸球浸潤を低下させ、その効力は FP と同程度であった。また、FF 100µg および FP 100µg による好酸球浸潤抑制作用は 14 時間後まで持続した。

能動感作ラットにおける肺への好酸球浸潤に対する抑制作用の持続性



## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 成人

健康成人男性 12 例に本剤 110、220、440 $\mu$ g の単回および 1 日 1 回 (440 $\mu$ g/日) 7 日間反復鼻腔内投与した時の血中濃度は、220 $\mu$ g までの単回投与では定量下限 (10pg/mL) 未満であった。440 $\mu$ g では単回投与で 8 例中 1 例、反復投与で 8 例中 3 例に定量下限値をわずかに超える値がみられた。定量下限値を超えた単回投与の 1 例と反復投与の 3 例の最高血漿中濃度は 10.7~14.6pg/mL、最高血漿中濃度到達時間は 0.5~0.75 時間であった<sup>5)</sup>。

##### 2) 小児

通年性アレルギー性鼻炎患者 (2 歳以上 15 歳未満) 61 例に本剤 55 $\mu$ g を 1 日 1 回 12 週間鼻腔内投与したとき、最終投与日の投与 0.5~2.0 時間後の血漿中 FF 濃度 (59 例) は大部分の被験者において定量下限 (10pg/mL) 未満であった。定量下限値を超えた 2 歳以上 6 歳未満の 2 例の血漿中 FF 濃度は 10.9 及び 13.1pg/mL、6 歳以上 15 歳未満の 3 例は 14.9~23.7pg/mL であった<sup>9)</sup>。

##### 3) 肝障害患者

<外国人データ>

本剤の肝障害患者への鼻腔内投与は実施していない。

なお、中等度肝機能障害患者 10 例および健康成人 10 例に本剤 400 $\mu$ g を単回吸入投与した結果、Cmax および AUC の増加が認められた。

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

#### (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) 解析方法

薬物動態は、モデルによらない方法にて求めた。

#### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### (3) バイオアベイラビリティ<sup>18, 19)</sup>

<外国人データ>

健康成人男女 16 例に対して本剤 880 $\mu$ g を 1 日 3 回 4 日間 (計 10 回 : 2,640 $\mu$ g/日) 鼻腔内投与した時の絶対的バイオアベイラビリティは平均 0.50%であった。

健康成人男性 5 例に、フルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF) 2mg を単回経口投与した時の絶対的バイオアベイラビリティは、1.26%であった。

### (4) 消失速度定数

該当資料なし

### (5) クリアランス

<外国人データ>

健康成人男女 16 例に対して FF 注射剤 (0.25mg/mL) を静脈内点滴投与した時の全身クリアランスは平均 58.70L/hr であった。

### (6) 分布容積

<外国人データ>

健康成人男女 16 例に対して FF 注射剤 (0.25mg/mL) を静脈内点滴投与した時の定常状態における分布容積は平均 361.7L であった。

### (7) 血漿蛋白結合率

健康成人男性 3 例の血漿に <sup>3</sup>H-FF を 0.2~5.0ng/mL 濃度範囲で添加した時の血漿蛋白結合率を *in vitro* (限外ろ過法) で検討したところ、99.0%以上であり、濃度に依存しなかった。

## 3. 吸収

<外国人データ><sup>19)</sup>

健康成人男性に <sup>14</sup>C-FF 溶液を単回経口投与、または注射剤を単回静脈内投与後の放射能の AUC を比較した結果、経口投与により投与量の少なくとも 30%が吸収されると推察された。

<参考>

雌雄イヌに FF 400 および 1,200 $\mu$ g/日を 1 日 2 回 28 日間鼻腔内投与した時の血漿中未変化体の AUC は投与量増加に伴い増加し、投与 1 日の曝露量は投与 28 日と同程度であったことから、曝露量に蓄積性はないと考えられた。また、雌雄イヌに FF 1,200 $\mu$ g を 1 日 1 回または 2 回 26 週間鼻腔内投与した時の最高血漿中未変化体濃度 (C<sub>max</sub>) は同程度であった。

## 4. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

ラットに <sup>14</sup>C-FF 1,000 $\mu$ g/kg を 30 分間持続静脈内投与した時の投与 1 および 4 時間後の脳および脊髄での放射能は低く、その後の時点では定量できなかった。

### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

## (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

## (4) 髄液への移行性

該当資料なし

## (5) その他の組織への移行性

ヒトにおける該当資料なし

<参考>

ラットに  $^3\text{H}\text{-FF}$  133 $\mu\text{g}/\text{kg}$  を単回経口投与した時、投与 1~24 時間後の肝臓、腎臓、脾臓、肺および消化管での放射能は血液よりも高かった。放射能は投与 168 時間後には肝臓、腎皮質および小腸で検出され、ブドウ膜にはみられなかった。組織内放射能の  $t_{1/2}$  は肝臓、血液および腎皮質で 70~110 時間であった。 $^3\text{H}\text{-FF}$  133 $\mu\text{g}/\text{kg}$  を単回静脈内投与した時の放射能は広範に組織に分布し、大部分の組織で血液中よりも高かった。

## 5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路<sup>19)</sup>

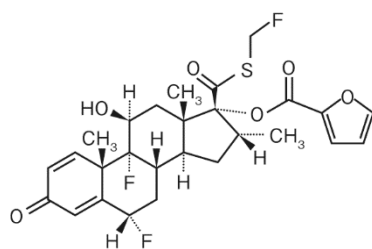
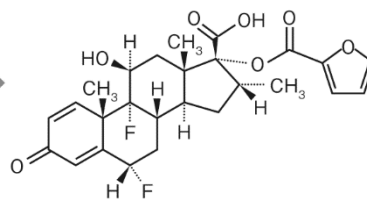
代謝部位：肝臓

推定代謝経路：主要代謝経路は S-フルオロメチルカルボチオエート基の脱離であり、17 $\beta$ -カルボン酸体が主代謝物である。

<外国人データ>

代謝率：血漿中の 17 $\beta$ -カルボン酸体の割合は、経口投与では 0.5 時間後に 28% (FF が 17.1%)、2 時間後に 5.9% (FF が 6.7%) であった。静脈内投与では 0.75 時間後に 3.6% (FF が 64.3%)、1.5 時間後に 4.7% (FF が 51.8%) であった。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル

17 $\beta$ -カルボン酸体

## (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

CYP3A4 によって代謝を受ける。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合<sup>19)</sup>

<外国人データ>

健康成人男性 5 例に  $^{14}\text{C}\text{-FF}$  溶液を単回経口投与したところ、バイオアベイラビリティは平均 1.26%であったことから、経口投与後に吸収された薬物の多くが初回通過効果で代謝されると考えられた。

初回通過効果の割合：該当資料なし

## **Ⅶ. 薬物動態に関する項目**

### **(4) 代謝物の活性の有無及び比率**

ヒト血漿中の主代謝物である 17β-カルボン酸体（「(1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照）の薬理活性を検討したところ、グルココルチコイド受容体機能にほとんど影響を示さなかった。

### **(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ**

該当資料なし

## **6. 排泄**

### **(1) 排泄部位及び経路**

＜外国人データ＞<sup>19)</sup>

健康成人男性に <sup>14</sup>C-FF 溶液を単回経口投与、および <sup>14</sup>C-FF 注射剤を単回静脈内点滴投与したところ、放射能は大部分が糞中に排泄された。静脈内点滴投与後の放射能の排泄率から、FF は主に胆汁排泄であると考えられた。

### **(2) 排泄率**

＜外国人データ＞<sup>19)</sup>

健康成人男性に <sup>14</sup>C-FF 溶液を単回経口投与、および <sup>14</sup>C-FF 注射剤を単回静脈内投与した時の糞中への排泄率は、それぞれ 168 時間までに投与量の約 100%、264 時間までに投与量の約 90%であった。尿からの放射能の排泄率は経口投与および静脈内点滴投与で、それぞれ投与量の約 1 および 2%であった（幾何平均値）。

### **(3) 排泄速度**

該当資料なし

## **7. トランスポーターに関する情報**

該当資料なし

## **8. 透析等による除去率**

該当資料なし



## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者〔症状を増悪するおそれがある〕

（解説）

一般に副腎皮質ステロイド剤は、強力な抗炎症作用、免疫抑制作用により生体の感染防御機能を低下させ、日和見感染を誘発する場合があることが知られている<sup>20)</sup>。

本剤は患部である鼻腔内に直接投与する局所ステロイド剤であり全身性の影響は少ないと考えられ<sup>21)</sup>、また本剤の投与により感染症が誘発または増悪することを示す臨床的根拠は、現在のところない。しかしながら、本剤のより安全な使用のため、経口剤等の全身性副腎皮質ステロイド剤と同様に有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者への投与を禁忌としている。

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

医薬品全般に対する一般的な注意事項である。

本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある場合、本剤の投与により更に重篤な過敏症状が発現する可能性がある。本剤の投与に際しては問診等を行い、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には本剤の投与を行わないこと。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項参照

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与期間中に鼻症状の悪化がみられた場合には、抗ヒスタミン剤あるいは、全身性ステロイド剤を短期間併用し、症状の軽減にあわせて併用薬剤を徐々に減量すること。

（解説）

抗原量の急激な増加などによる鼻症状の悪化は、①抗ヒスタミン剤などの併用によるケミカルメディエーターの作用抑制、あるいは②全身性ステロイド剤の短期間併用により、炎症反応が効果的に抑制される。

本剤の投与期間中に鼻症状の悪化がみられた場合には、抗ヒスタミン剤あるいは全身性ステロイド剤を短期間併用し、症状が軽減した場合には併用薬剤を徐々に減量すること。

**8. 重要な基本的注意**

8.2 全身性ステロイド剤の減量は本剤の投与開始後症状の安定をみて徐々に行う。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずる。

**（解説）**

全身性ステロイド剤は、急激に減量、中止すると鼻炎症状の再燃や、副腎皮質機能の抑制を引き起こす場合があるので、症状や血中コルチゾール値を観察しながら徐々に減量する。一般的には全身性ステロイド剤の投与期間が長い場合ほど、減量幅を小刻みにしてゆっくり減量することが必要とされている。

**8. 重要な基本的注意**

8.3 全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って、気管支喘息、ときに湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、倦怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

**（解説）**

局所ステロイド剤の投与に伴い全身性ステロイド剤を減量・離脱する際の一般的な注意事項である。全身性ステロイド剤の減量あるいは離脱により、気管支喘息、湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、倦怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現あるいは増悪することがある。このような症状が発現した場合には、症状に応じ適切な治療を行うこと。

**8. 重要な基本的注意**

8.4 通年性アレルギー性鼻炎患者において長期に使用する場合、症状の改善状態持続時には、減量につとめること。

**（解説）**

通年性アレルギー性鼻炎の患者に本剤を長期間投与する場合、症状の良好な状態が持続するようであれば、本剤の減量に努めること。

**8. 重要な基本的注意**

8.5 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いですが、点鼻ステロイド剤の投与により全身性の作用（クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障、中心性漿液性網脈絡膜症を含む）が発現する可能性がある。特に長期間、大量投与の場合には定期的に検査を行い、全身性の作用が認められた場合には適切な処置を行うこと。

**（解説）**

喘息用の吸入ステロイド剤と比べ、点鼻ステロイド剤は通常使用量では全身曝露量が低いと考えられている。しかし、点鼻ステロイド剤においても全身性の作用が起こる可能性は否定できないことから、喘息用の吸入ステロイド剤の使用上の注意の記載に準じた注意を記載した。

公表文献からデータを検討した結果、局所副腎皮質ステロイド投与と中心性漿液性網脈絡膜症発現との因果関係は否定できないと判断した。そのため、「8. 重要な基本的注意」の項におけるステロイド全身作用に係わる注意喚起に中心性漿液性網脈絡膜症を追記した。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

## (1) 合併症・既往歴等のある患者

## 9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 鼻咽喉感染症（有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症を除く）の患者  
症状を増悪するおそれがある。

## (解説)

一般に副腎皮質ステロイド剤は、強力な抗炎症作用、免疫抑制作用により生体の感染防御機能を低下させ、日和見感染を誘発する可能性があることが知られている<sup>20)</sup>。

本剤は点鼻剤であり全身性の影響が少ないと考えられるが<sup>21)</sup>、本剤が直接接触する鼻咽喉に何らかの感染症のある患者に本剤を投与する場合は、感染症の増悪に注意すること。

## 9.1 合併症・既往歴等のある患者

## 9.1.2 反復性鼻出血の患者

出血を増悪するおそれがある。

## (解説)

一般に点鼻剤では噴射時の鼻腔内壁への刺激によると考えられる鼻出血の副作用が知られているため、反復性鼻出血の患者では脆弱化した鼻腔内粘膜への刺激により鼻出血がより発現しやすいこと、また一般に副腎皮質ステロイド剤は抗肉芽作用、蛋白異化作用により創面の治癒を妨げることが知られている<sup>22, 23)</sup>。このような患者に投与する場合は症状の増悪に注意すること。

## 9.1 合併症・既往歴等のある患者

## 9.1.3 重症な肥厚性鼻炎や鼻茸の患者

本剤の鼻腔内での作用を確実にするため、これらの症状がある程度減少するよう他の療法を併用するとよい。

## (解説)

重症な肥厚性鼻炎や鼻茸の患者では、本剤が鼻腔内患部に到達しにくい可能性がある。他剤の併用によりこれらの症状を軽減させることで本剤がより効果的に使用できることから設定した。

## 9.1 合併症・既往歴等のある患者

## 9.1.4 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者

全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また、必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。これらの患者では副腎皮質機能不全となっていることが考えられる。

## (解説)

長期または大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では、副腎皮質機能が低下していることがあるため、全身性ステロイド剤の減量・離脱を急激に行うと必要なコルチゾール量が不足し、副腎クリーゼの発現により重篤な転帰をたどるおそれがある。

また特に、外傷、手術、重症感染等の侵襲時には、体内のコルチゾールの需要が急増するため、一時的に全身性ステロイドの増量を行うなど適切な処置を行うとともに副腎クリーゼの発現に注意が必要である。

## (2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者  
設定されていない

(4) 生殖能を有する者  
設定されていない

(5) 妊婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。グルココルチコイドは実験動物で催奇形性を示すとされているが、本薬を吸入投与したラット（91 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ まで）及びウサギ（8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ まで）において催奇形作用はみられず、ラットの出生前後の発生に影響は認められていない。高用量の吸入曝露により、母動物毒性に関連した胎児の低体重、胸骨の不完全骨化の発現率増加（ラット）、及び流産（ウサギ）が報告されている。

#### （解説）

本剤は局所ステロイド剤であり、また嚥下され消化管より吸収されても肝で速やかに代謝されるため、胎盤・胎児への移行は少ないものと考えられる。

しかしながら、本剤の妊婦への投与については十分な使用データがなく、安全性は確立されていないため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与すること。

##### 1) ヒトにおけるデータ

ヒトにおいてフルチカゾンフランカルボン酸エステルの胎盤通過性や催奇形性、乳汁中への移行等に関し検討された報告はない。

##### 2) 動物におけるデータ

本薬を吸入投与したラット（91 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ まで）およびウサギ（8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ まで）において催奇形性作用はみられず、ラットの出生前後の発生に影響は認められていない。

ラットの雌受胎能および胚・胎児発生に関する試験で本薬の 91 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を吸入投与したところ、母動物に体重減少および摂餌量の低値がみられ、胎児では母動物の栄養状態不良に基づく胎児体重の低値に関連すると考えられる胸骨不完全骨化の発現率の増加がみられた。また、妊娠ウサギに本薬の 85.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ までを妊娠 8～20 日に吸入投与した用量設定試験において、46.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の投与により流産がみられた。

(6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

#### （解説）

ヒトにおいてフルチカゾンフランカルボン酸エステルの胎盤通過性や催奇形性、乳汁中への移行等に関し検討された報告はない。

(7) 小児等

#### 9.7 小児等

9.7.1 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、点鼻ステロイド剤を特に長期間、大量に投与する場合に小児の成長遅延をきたすおそれがある。本剤を小児に長期間投与する場合には、定期的に身長等の経過の観察を行うこと。また、使用にあたっては、使用法を正しく指導すること。

#### （解説）

小児への適応追加に伴い、小児適応を有する同種・同効の点鼻ステロイド剤の添付文書（使用上の注意）

を参考に設定した。

全身性ステロイド剤と比較すると可能性は低いものの点鼻ステロイド剤を特に長期間、大量に投与する場合に、小児の成長遅延を来すおそれがある。本剤を小児に長期間投与する場合には、定期的に身長等の経過の観察を行い、また、使用にあたっては、使用法を正しく指導すること。

9.7 小児等

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

低出生体重児、新生児、乳児または2歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施しておらず、本剤の安全性は確立していないため設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に、生理機能が低下している。

(解説)

一般的に、高齢者は生理機能が低下していることが多いため、副作用の発現頻度が増加したり、副作用の症状が重症化する傾向がある。したがって、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主としてCYP3A4で代謝される。[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等                                       | 臨床症状・措置方法  | 機序・危険因子                                     |
|--|--|---|
| CYP3A4 阻害作用を有する薬剤<br>リトナビル等<br>[16.7.1 参照] | 副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。なお、類薬であるフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤とリトナビンを併用した臨床薬理試験において、血中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度の上昇、また血中コルチゾール値の低下が認められ、全身性のステロイド作用が発現したとの報告がある。 | CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 |

(解説)

本剤は主に肝においてチトクローム P-450 (CYP3A4) により代謝されるため、CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と併用する場合は注意すること。なお、類薬であるフルチカゾンプロピオン酸エステル (FP) 点鼻液において、以下の報告がある。

- ・CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と FP 点鼻液の薬物相互作用試験の概要（外国人データ）

方法：健康成人男性 21 例を対象とし、CYP3A4 阻害作用を有する薬剤が、FP 点鼻液の全身曝露量及び血清コルチゾール値に与える影響を検討するため、CYP3A4 阻害作用を有する 3 薬剤（リトナビル、ケトコナゾール<sup>注</sup>、エリスロマイシン）と FP 点鼻液を併用した非盲検 3 期交差試験法により、FP 血漿中濃度（C<sub>max</sub>、AUC）及び血清コルチゾール値を比較検討した。3 期のうち 2 期は CYP3A4 阻害作用を有する薬剤のうち 2 剤を服用し、残りの 1 期はプラセボを服用した。

結果：FP 点鼻液（200µg/日×7 日）とエリスロマイシンとの併用時には FP 点鼻液単独投与時に比べ、FP 血漿中濃度はわずかに上昇し、血清コルチゾール値は減少しなかった。また、ケトコナゾールとの併用により、FP 血漿中濃度は上昇し、血清コルチゾール値は減少したが臨床的に問題はなかった。一方、リトナビルとの併用では、FP 血漿中濃度は著しく上昇し、血清コルチゾール値は大きく減少した。

注）経口剤国内未発売

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

アナフィラキシー反応（頻度不明）

##### （解説）

海外において、本剤使用後にアナフィラキシー反応<sup>\*</sup>を発現したとの報告がある。

皮膚のかゆみ、蕁麻疹、紅斑・皮膚の発赤等、胃痛、吐き気、視覚異常、声のかすれ、くしゃみ、のどの痒み、息苦しさ等のアナフィラキシー反応の前駆症状がみられた場合には本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。

※薬剤性のアナフィラキシー反応とは、医薬品（治療用アレルゲンなども含む）などに対する急性の過敏反応により死に至りうる全身の過敏反応であり、医薬品投与直後～30 分以内に発症することが多い。特徴的的症状として、急速に悪化する致命的な気道、または呼吸、または循環の異常があり、通常は皮膚と粘膜変化を伴うものとされている。また、蕁麻疹などの皮膚症状、消化器症状、呼吸困難などの呼吸器症状は、同時または引き続いて複数臓器に現れる。さらに、血圧低下が急激に起こり意識障害等を呈することをアナフィラキシー・ショックと呼び、この状態は生命の維持上危険な状態である<sup>24)</sup>。

#### (2) その他の副作用

##### 11.2 その他の副作用

|       | 1.1%未満              | 頻度不明         |
|-------|---------------------|--------------|
| 過敏症   |                     | 発疹、血管性浮腫、蕁麻疹 |
| 鼻腔    | 鼻出血、鼻症状（刺激感、疼痛、乾燥感） | 鼻潰瘍、鼻中隔穿孔    |
| 精神神経系 |                     | 頭痛、睡眠障害      |
| その他   | 血中コルチゾール減少、白血球数増加   | 眼圧上昇         |

##### （解説）

本剤の国内臨床開発試験時の成績、ならびに国内外にて認められた本剤との因果関係を完全には否定できない有害事象をもとに、注意喚起が必要と考えられる事象を記載している。

## ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

## 国内臨床試験

成人を対象とした国内臨床試験において、本剤が投与された 294 例中に認められた本剤との関連性が否定できない有害事象（以下、副作用という）を次に示す。

国内臨床試験で認められた副作用一覧

|                       | 用量反応試験<br>(2週間)<br>通年性アレルギー性鼻炎 | 比較試験<br>(2週間)<br>季節性アレルギー性鼻炎 | 長期試験<br>(12週間)<br>通年性アレルギー性鼻炎 | 合計        |
|-----------------------|--------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-----------|
| 調査症例数                 | 80                             | 149                          | 65                            | 294       |
| 副作用等の発現症例数 (%)        | 6 (7.5%)                       | 9 (6.0%)                     | 1 (1.5%)                      | 16 (5.4%) |
| 副作用等の種類               | 発現症例 (件) 数 (%)                 |                              |                               |           |
| 胃腸障害                  | 0                              | 1 (0.7%)                     | 0                             | 1 (0.3%)  |
| 悪心                    | 0                              | 1 (0.7%)                     | 0                             | 1 (0.3%)  |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害          | 2 (2.5%)                       | 3 (2.0%)                     | 0                             | 5 (1.7%)  |
| 咽頭不快感                 | 0                              | 1 (0.7%)                     | 0                             | 1 (0.3%)  |
| 湿性咳嗽                  | 0                              | 1 (0.7%)                     | 0                             | 1 (0.3%)  |
| 鼻出血                   | 1 (1.3%)                       | 0                            | 0                             | 1 (0.3%)  |
| 鼻痛                    | 1 (1.3%)                       | 0                            | 0                             | 1 (0.3%)  |
| 鼻部不快感                 | 0                              | 1 (0.7%)                     | 0                             | 1 (0.3%)  |
| 全身障害及び投与局所様態          | 1 (1.3%)                       | 0                            | 0                             | 1 (0.3%)  |
| 異常感                   | 1 (1.3%)                       | 0                            | 0                             | 1 (0.3%)  |
| 臨床検査                  | 4 (5.0%)                       | 5 (3.4%)                     | 1 (1.5%)                      | 10 (3.4%) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0                              | 1 (0.7%)                     | 0                             | 1 (0.3%)  |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加   | 0                              | 1 (0.7%)                     | 0                             | 1 (0.3%)  |
| リンパ球数減少               | 1 (1.3%)                       | 0                            | 0                             | 1 (0.3%)  |
| 血中アルカリホスファターゼ増加       | 0                              | 1 (0.7%)                     | 0                             | 1 (0.3%)  |
| 血中コルチゾール減少            | 2 (2.5%)                       | 1 (0.7%)                     | 0                             | 3 (1.0%)  |
| 好中球数増加                | 1 (1.3%)                       | 1 (0.7%)                     | 0                             | 2 (0.7%)  |
| 白血球数増加                | 1 (1.3%)                       | 2 (1.3%)                     | 1 (1.5%)                      | 4 (1.4%)  |

6歳以上15歳未満の小児を対象とした国内臨床試験において、131例中1例(0.7%)に鼻部不快感が報告された。また、2歳以上15歳未満の小児を対象とした12週間の長期試験において、61例中1例(1.6%)に発声障害が報告された。

## 使用成績調査・特定使用成績調査

アレルギー性鼻炎患者を対象とした使用成績調査の安全性解析対象1,584例のうち、副作用は9例に9件認められた。

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした特定使用成績調査の安全性解析対象432例のうち、副作用は3例に3件認められた。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

使用成績調査・特定使用成績調査で認められた副作用一覧

|               | 使用成績調査   | 特定使用成績調査 |
|---------------|----------|----------|
| 安全性解析対象症例数    | 1,584    | 432      |
| 副作用等の発現症例数（％） | 9 (0.6%) | 3 (0.7%) |
| 副作用等の種類       | 発現症例数（％） |          |
| 感染症および寄生虫症    | 1 (0.1%) | 1 (0.2%) |
| 咽頭炎           | 1 (0.1%) | —        |
| 口腔カンジダ症       | —        | 1 (0.2%) |
| 神経系障害         | 1 (0.1%) | —        |
| 味覚異常          | 1 (0.1%) | —        |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 4 (0.3%) | 2 (0.5%) |
| 咳嗽            | 1 (0.1%) | —        |
| 鼻出血           | 3 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| くしゃみ          | —        | 1 (0.2%) |
| 胃腸障害          | 2 (0.1%) | —        |
| 腹痛            | 1 (0.1%) | —        |
| 口内乾燥          | 1 (0.1%) | —        |
| 皮膚および皮下組織障害   | 1 (0.1%) | —        |
| 湿疹            | 1 (0.1%) | —        |

MedDRA/J version 19.1

小児アレルギー性鼻炎患者を対象とした特定使用成績調査の安全性解析対象 833 例のうち、副作用は 8 例に 8 件認められた。

特定使用成績調査で認められた副作用一覧

|               | 特定使用成績調査  |
|---------------|-----------|
| 安全性解析対象症例数    | 833       |
| 副作用等の発現症例数（％） | 8 (0.96%) |
| 副作用等の種類       | 発現症例数（％）  |
| 感染症および寄生虫症    | 5 (0.60%) |
| 急性副鼻腔炎        | 3 (0.36%) |
| 外耳炎           | 1 (0.12%) |
| 中耳炎           | 1 (0.12%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 3 (0.36%) |
| 鼻出血           | 3 (0.36%) |

MedDRA/J version 20.0

### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

### 10. 過量投与

設定されていない



## 11. 適用上の注意

## 14. 適用上の注意

## 14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 患者には添付の鼻用定量噴霧器の使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。

- (1) 鼻腔内噴霧用にのみ使用すること。
- (2) 本剤の使用前に容器を上下によく振ること。
- (3) 新しい噴霧器を使用する際には空噴霧を行い（6回程度）、液が完全に霧状になることを確認した後に使用すること。なお、同じ噴霧器を2回目以降使用する場合には空噴霧は不要であるが、5日以上噴霧器の蓋が外れていた場合又は30日以上噴霧器を使用しなかった場合には空噴霧が必要となる場合がある。

## （解説）

- (1) 本剤は鼻腔内に直接噴霧する薬剤である。
- (2) 本剤は懸濁液のため、使用前には容器を上下によく振ること。
- (3) 鼻腔内に確実に噴霧するために、新しい噴霧器を使用する場合や2回目以降であっても、5日以上噴霧器の蓋が外れていた場合又は30日以上噴霧器を使用しなかった場合は、空噴霧を行い薬液が霧状に噴霧されることを確認してから使用するよう患者に指導すること。

## 12. その他の注意

## (1) 臨床使用に基づく情報

## 15.1 臨床使用に基づく情報

レセルピン系薬剤、 $\alpha$ -メチルドパ製剤等の降圧剤には、副作用として鼻閉がみられることがある。このような降圧剤服用中のアレルギー性鼻炎の患者に、本剤を投与すると、鼻閉症状に対する本剤の効果が隠蔽されるおそれがあるので、臨床的観察を十分に行いながら投与すること。

## （解説）

本剤は鼻炎症状に対し、くしゃみ、鼻汁、鼻閉を改善することが認められている<sup>2,3)</sup>。

一方、レセルピン等のアドレナリン作動性神経遮断薬、ならびにメチルドパ等の $\alpha$ 受容体遮断薬等の血圧降下剤には、その血管拡張作用によると考えられる鼻閉の副作用が発現することがある。

本剤をこれらの薬剤と併用する場合には、この相反する作用により本剤の効果が隠蔽される可能性があるため、臨床症状の観察を十分行うこと。

## (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

雄 SD ラットに麻酔下で本剤 10 および 100 $\mu$ g を 3 日間気管内投与し、最終投与の約 24 時間後に胸腺を摘出して重量を測定した結果、用量依存的に胸腺を退縮させ、その作用強度はフルチカゾンプロピオン酸エステルと同程度であった。

(3) 安全性薬理試験

| 試験の種類 | 試験方法  | 動物種/系統/週齢                    | 性別および動物数/群        | 投与方法     | 投与量 (mg/kg)                  | 特記すべき所見                        |
|-------|---|------------------------------|-------------------|----------|------------------------------|--------------------------------|
| 中枢神経系 | 一般症状および行動観察<br>・多次元の行動観察法<br>(48 時間観察)  | ラット<br>Wistar Han<br>6~10 週齢 | 雄 3               | 単回皮下     | 4、10                         | 影響なし                           |
|       | 一般症状および行動観察<br>・多次元の行動観察法 (48 時間観察)<br>・心拍数・直腸温・呼吸数<br>(24 時間観察)                                | イヌ<br>ビーグル<br>11~12 ヶ月齢      | 雄 2               | 単回皮下     | 4、10                         | 影響なし                           |
| 心血管系  | 循環動態試験(14 日間観察)<br>・テレメトリー法 (血圧・心拍数・体温・自発運動量)   | ラット<br>SD<br>20~21 週齢        | 雄 4               | 単回皮下     | 4                            | 軽度で持続的な血圧上昇、心拍数減少、体温低下、自発運動量低下 |
|       | 循環動態試験 (4 時間観察)<br>・テレメトリー法 (血圧・脈圧・心拍数・心電図)   | イヌ<br>ビーグル<br>1.6~5.1 歳      | 雄 2、雌 2           | 単回静脈内    | 0.03、0.1                     | 影響なし                           |
|       | プルキンエ線維活動電位<br>・細胞内記録 [活動電位持続時間 (APD <sub>60</sub> および APD <sub>90</sub> )、最大脱分極速度、活動電位高、静止膜電位] | イヌ<br>ビーグル<br>9~11 ヶ月齢       | 雄 4、雌 2<br>4 標本/群 | in vitro | 220、660、<br>2,200<br>(pg/mL) | 影響なし                           |
| 呼吸器系  | 呼吸機能試験(240 分間観察)<br>・プレチスモグラフ法 (呼吸数、最大呼気流量、最大吸気流量、呼気時間、1 回換気量および分時換気量)                          | ラット<br>SD<br>7~10 週齢         | 雄 8               | 単回皮下     | 4、10                         | 影響なし                           |

(4) その他の薬理試験

特になし

## 2. 毒性試験

## (1) 単回投与毒性試験

ラットに単回経口および吸入投与ならびにイヌに7日間吸入投与したときに観察された変化は、体重減少、リンパ球枯渇またはトリグリセリド/コレステロールの増加などの典型的なグルココルチコイドの影響であった。ラットに経口投与したときの概略の致死量は雄で2,000mg/kgを超える量、雌で2,000mg/kg、吸入投与では雌雄ともに4.36mg/kgを超えると推定された。また、イヌに吸入投与したときの概略の致死量は88.0µg/kgを超えると推定された。

| 動物種/系統         | 投与経路     | 投与量 (mg/kg)                | 観察期間 (日)          |
|----------------|----------|----------------------------|-------------------|
| ラット Wistar Han | 経口       | 1,000、1,500、2,000          | 7                 |
|                |          | 0 (媒体 <sup>a</sup> )、2,000 | 2/14 <sup>c</sup> |
|                | 吸入 (鼻口部) | 0 (媒体 <sup>b</sup> )、4.36  | 2/14 <sup>c</sup> |
| 犬 ビーグル         | 吸入 (鼻口部) | 38.8 (µg/kg/日)             | 7日間投与             |
|                |          | 88.0 (µg/kg/日)             |                   |

a : 1% (w/w) ポリソルベート 80 添加 0.5% (w/w) HPMC 水溶液

b : 乳糖

c : 各群の約半数例をおおの試験3および15日に剖検

## (2) 反復投与毒性試験

ラットおよびイヌに反復吸入投与した結果、未変化体の曝露量 (C<sub>max</sub> および AUC) はおおむね投与量増加に伴い増加し、性差および反復投与による蓄積は認められなかった。フルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF) 投与により、グルココルチコイドの大量曝露により予想された変化として体重変動、赤血球パラメータの変動、リンパ球数の低値、トリグリセリド、コレステロール、総蛋白、グルコース、Al-P および ALT の変動、副腎および胸腺の萎縮、リンパ組織におけるリンパ球枯渇、骨髄での細胞密度の低下、肝重量増加およびグリコーゲン沈着による肝細胞空胞化 (イヌ)、免疫抑制作用に起因した炎症性反応あるいは感染症の増悪などが認められた。さらにイヌではクッシング様症状なども観察された。しかし、気道には投与に関連した特記所見はみられず、鼻粘膜に有害作用も認められなかった。また、いずれの反復投与毒性試験においても、無毒性量は求められなかったが、観察された変化は休薬によりおおむね消失するもので、各試験の最低投与量群の変化はいずれも軽微なものであった。

| 動物種/系統         | 投与経路     | 投与期間 | 投与量 (µg/kg/日)                                |
|----------------|----------|------|--|
| ラット Wistar Han | 鼻腔内      | 2週   | 0 (媒体 <sup>a</sup> )、80µg/匹/日、160µg/匹/日      |
|                | 吸入 (鼻口部) | 1ヵ月  | 0 (媒体 <sup>b</sup> )、6.9、17.6、71.7           |
|                |          | 1ヵ月  | 0 (空気)、0 (媒体 <sup>b</sup> )、6.5、19.5、72.0    |
|                |          | 3ヵ月  | 0 (媒体 <sup>b</sup> )、4.3、8.5、24.3            |
|                |          | 6ヵ月  | 0 (媒体 <sup>b</sup> )、3.2、8.3、20.3            |
| 犬 ビーグル         | 鼻腔内      | 1ヵ月  | 0 (媒体 <sup>a</sup> )、400µg/匹/日、1,200µg/匹/日   |
|                |          | 6ヵ月  | 0 (媒体 <sup>a</sup> )、1,200µg/匹/日、2,400µg/匹/日 |
|                | 吸入 (鼻口部) | 1ヵ月  | 0 (媒体 <sup>b</sup> )、10.57、30.59、104.6       |
|                |          | 3ヵ月  | 0 (媒体 <sup>b</sup> )、11.3、33.0、64.7          |
|                |          | 9ヵ月  | 0 (媒体 <sup>b</sup> )、13.3、30.1、59.6          |

a : 点鼻用水性懸濁液用媒体 (セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デキストロース、ポリソルベート 80、ベンザルコニウム塩化物、エドト酸二ナトリウムおよび純水)

b : 乳糖

## IX. 非臨床試験に関する項目

幼若イヌに本薬の 47.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ までを 14 日間又は 59.9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を 13 週間反復吸入投与した結果、class effect または異物に対する生体の顕著な生理的反応に起因すると考えられる体重、体高・長および摂餌量の低値、眼球突出、全身脂肪組織の増加、リンパ球数および好酸球の低値、赤血球系パラメータおよび白血球（好中球、単球）数の高値、Al-P、ALT、トリグリセリド、総蛋白、尿量または尿蛋白の高値が認められた。副腎、鼻腔／副鼻腔、肺、骨髄、肝臓、胆嚢、リンパ組織、耳下腺、皮膚、腎臓、歯および骨等に組織学的変化が認められた。

（幼若イヌに本薬の 9.8～59.9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を反復吸入投与したときの  $C_{\text{max}}$  (0.696～8.595 $\text{ng}/\text{mL}$ ) は、日本人の小児通年性アレルギー性鼻炎患者（2 歳以上 15 歳未満）に本剤 55 $\mu\text{g}$  を 1 日 1 回 12 週間鼻腔内投与したときの、最終投与日の最大血漿中 FF 濃度 (23.7 $\text{pg}/\text{mL}$ ) の約 29～363 倍に相当する。）

### (3) 生殖発生毒性試験

ラットの雄受胎能に関する試験では、29.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ までの吸入投与によっても交尾能および受胎能に及ぼす影響はみられなかった。また、交配させた無処置雌ラットにおける胚・胎児発生に対する影響も認められなかった。雄受胎能および胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも 29.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と推定された。

ラットの雌受胎能および胚・胎児発生に関する試験では、91 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の吸入投与により、体重減少および摂餌量の低値、性周期延長が認められたが、交尾能および受胎能に FF の影響はみられなかった。胚・胎児では、91 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 群で胸骨不完全骨化の発現率の増加がみられたが、胎児の外表・骨格・内臓奇形は認められなかった。雌受胎能・生殖能および胚・胎児発生に関する無毒性量はいずれも 23 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と推定された。

ウサギの吸入投与による胚・胎児発生に関する試験では、8.12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ までの吸入投与により、投与初期に全投薬群で体重減少がみられたが、胚・胎児発生に対する FF の影響は認められなかった。母動物の生殖能および胚・胎児に対する無毒性量は 8.12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と推定された。

ラットの出生前および出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験では、27.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ までの吸入投与によっても、15.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の群の母動物に体重増加量および摂餌量の一時的な低値がみられたのみで、母動物の生殖能ならびに次世代の発生、発育、発達および生殖能に対する影響は認められなかった。母動物の生殖能および次世代に対する無毒性量は 27.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と推定された。

| 試験系                | 動物種/系統                | 投与経路 (投与期間)                            | 投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ) |
|--------------------|-----------------------|--|--|
| 受胎能および<br>胚・胎児発生   | ラット Wistar Han        | 吸入 (鼻口部)<br>(交配 28 日前～交配期間<br>～剖検)     | 0 (媒体 <sup>a</sup> )、6.6、12.9、29.4       |
|                    | ラット Wistar Han        | 吸入 (鼻口部)<br>(交配 2 週前～妊娠 17 日)          | 0 (媒体 <sup>a</sup> )、11、23、91            |
| 胚・胎児発生             | ウサギ New Zealand White | 吸入 (鼻口部)<br>(妊娠 8～20 日)                | 0 (媒体 <sup>a</sup> )、1.77、3.19、8.12      |
| 出生前・後発生<br>および母体機能 | ラット Wistar Han        | 吸入 (鼻口部)<br>(妊娠 6～20 日および分娩<br>2～21 日) | 0 (媒体 <sup>a</sup> )、5.5、15.7、27.2       |

a : 乳糖

### (4) その他の特殊毒性

#### 1) 遺伝毒性

細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験およびラットの静脈内投与による骨髄小核試験により遺伝毒性を検討した結果、いずれの試験においても陰性を示したことから、FF は遺伝毒性を有していないと判断した。

## 2) がん原性試験

マウスおよびラットにおのおの FF の 18.8 および 8.61 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ までを 104 週間反復吸入投与したがん原性試験では、いずれの動物種においても明らかな体重増加量の低値がみられ、雌ラットで 3.19 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の投与により生存率の低下がみられた。マウスにおいて、中用量群 (6.09 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ) の雄に細気管支肺胞腺腫の発現頻度の軽度な増加がみられたが、その発現頻度に用量相関性はみられず、マウスにおける同一腫瘍の発現頻度施設背景値にきわめて近いものであったことから、偶発的なものと判断した。したがって、マウスおよびラットともに、FF 投与に起因すると考えられる腫瘍性病変の発現頻度の増加は認められず、FF はがん原性を有していないと判断した。

| 動物種/系統         | 投与経路     | 投与期間  | 投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ) |
|----------------|----------|-------|--|
| マウス CD-1       | 吸入 (鼻口部) | 104 週 | 0 (媒体 <sup>a</sup> )、2.22、6.09、18.8      |
| ラット Wistar Han | 吸入 (鼻口部) | 104 週 | 0 (媒体 <sup>a</sup> )、1.00、3.19、8.61      |

a : 乳糖

## 3) 局所刺激性試験

ウサギを用いて FF 原薬の皮膚一次刺激性および最終製剤 (FF の 0.05% 点鼻用水性懸濁液) の眼粘膜刺激性を評価したが、刺激性なしと判定された。

| 動物種/系統                | 投与経路 | 投与期間    | 投与量/濃度   |
|-----------------------|------|---------|--|
| ウサギ New Zealand White | 経皮   | 4 時間塗布  | 500mg/site   |
| ウサギ New Zealand White | 経皮   | 16 時間塗布 | 0 <sup>a</sup> (右側)、1 $\mu\text{g}/\text{site}$ (左側) |
| ウサギ New Zealand White | 点眼   | 単回      | 0.05% (0.1mL/eye) <sup>b</sup>                       |

a : エタノール

b : 右眼に投与、左眼は無処置

## 4) 抗原性試験

モルモットを用いた吸入投与による能動的全身性アナフィラキシー反応試験において、抗原性は認められなかった。

| 動物種/系統        | 投与経路            | 投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ) |
|---------------|-----------------|--|
| モルモット Hartley | 忍容性確認：吸入 (5 日間) | 70.6                                     |
|               | 感作：吸入 (5 日間)    | 67.1~71.2                                |
|               | 誘発：吸入           |  |

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

使用期限：包装に表示

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

##### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 患者には添付の鼻用定量噴霧器の使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。

(1) 鼻腔内噴霧用にもみ使用すること。

(2) 本剤の使用前に容器を上下によく振ること。

(3) 新しい噴霧器を使用する際には空噴霧を行い（6回程度）、液が完全に霧状になることを確認した後に使用すること。なお、同じ噴霧器を2回目以降使用する場合には空噴霧は不要であるが、5日以上噴霧器の蓋が外れていた場合又は30日以上噴霧器を使用しなかった場合には空噴霧が必要となる場合がある。

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

承認条件：該当しない

承認条件としての RMP 策定は求められていなかったが、再審査時の医薬品リスク管理計画 (Risk Management Plan:RMP) は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の下記ページに掲載されている。

「承認条件としての RMP の策定・実施が解除された品目一覧」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0003.html>

**6. 包装**

〈アラミスト点鼻液 27.5 $\mu$ g 56 噴霧用〉 6g [1 瓶] ×1  
〈アラミスト点鼻液 27.5 $\mu$ g 120 噴霧用〉 10g [1 瓶] ×1

**7. 容器の材質**

内部容器：ホウケイ酸ガラス（ボトル）、ポリプロピレン、ポリエチレン、ステンレス鋼、エラストマー、  
アルミニウム、エチレン酢酸ビニル（ポンプ）、アセタール（その他）  
外部容器：ポリプロピレン（ノズル）、ABS 樹脂（キャップ、本体等）、エラストマー（その他）

**8. 同一成分・同効薬**

同一成分薬：なし  
同 効 薬：フルチカゾンプロピオン酸エステル、モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物、  
デキサメタゾンシペシル酸エステル、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル

**9. 国際誕生年月日**

2007 年 4 月 27 日（米国）

**10. 製造販売承認年月日及び承認番号**

アラミスト点鼻液 27.5 $\mu$ g 56 噴霧用 製造販売承認年月日：2009 年 4 月 22 日  
承 認 番 号：22100AMX00662

アラミスト点鼻液 27.5 $\mu$ g 120 噴霧用 製造販売承認年月日：2019 年 2 月 13 日  
承 認 番 号：23100AMX00129

**11. 薬価基準収載年月日**

アラミスト点鼻液 27.5 $\mu$ g 56 噴霧用：2009 年 6 月 19 日  
アラミスト点鼻液 27.5 $\mu$ g 120 噴霧用：2019 年 6 月 14 日

**12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容**

〔小児用法及び用量追加〕

承認年月日：2014 年 3 月 17 日

用法及び用量：小児には、通常 1 回各鼻腔に 1 噴霧（1 噴霧あたりフルチカゾンフランカルボン酸エステル  
として 27.5 $\mu$ g を含有）を 1 日 1 回投与する。

## X. 管理的事項に関する項目

### 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

アラミスト点鼻液 27.5 $\mu$ g 56 噴霧用：

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

[再審査結果通知年月日：2018 年 12 月 5 日（成人）、2019 年 9 月 11 日（小児）]

### 14. 再審査期間

成人：8 年（2009 年 4 月 22 日～2017 年 4 月 21 日）（満了）

小児：4 年（2014 年 3 月 17 日～2018 年 3 月 16 日）（満了）

### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。

### 16. 各種コード

| 販売名                              | HOT 番号 (9 桁) | 厚生労働省薬価基準<br>収載医薬品コード | レセプト電算コード | GS1 コード<br>(販売包装単位) |
|----------------------------------|--------------|-----------------------|-----------|---------------------|
| アラミスト点鼻液<br>27.5 $\mu$ g 56 噴霧用  | 119117201    | 1329711Q1021          | 621911701 | 14987246752029      |
| アラミスト点鼻液<br>27.5 $\mu$ g 120 噴霧用 | 126804101    | 1329711Q2028          | 622680401 | 14987246752036      |

### 17. 保険給付上の注意

特になし



# XI. 文献

## 1. 引用文献

- 1) Okubo K et al, *Curr Med Res Opin* 2008; 24(12), 3393-3403
- 2) Martin BG et al, *Allergy Asthma Proc* 2007; 28(2), 216-225
- 3) Okubo K et al, *Allergy Asthma Proc* 2009; 30(1), 84-94
- 4) Patel D et al, *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100(5), 490-496
- 5) 大久保公裕ほか, *アレルギー・免疫* 2009; 16(9), 1442-1453
- 6) Okubo K et al, *Allergol Int.* 2014; 63(4), 543-551
- 7) 大久保公裕ほか, *アレルギー・免疫* 2009; 16(3), 374-385
- 8) Rosenblut A et al, *Allergy* 2007; 62(9), 1071-1077
- 9) Okubo K. et al, *Allergol Int.* 2015; 64(1), 60-65
- 10) 再審査報告書 (2018年12月05日)
- 11) 再審査報告書 (2019年09月11日)
- 12) 稲垣直樹, *Progress in Medicine* 2007; 27(6), 1282-1288
- 13) 稲垣直樹, *アレルギー・免疫* 2007; 14(5), 658-674
- 14) Derendorf H et al, *Allergy* 2008; 63(10), 1292-1300
- 15) Salter M et al, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 293(3), L660-L667
- 16) Rossios C et al, *Eu J Pharmacol* 2011; 670, 244-251
- 17) 中野祥行ほか, *薬理と治療* 2008; 36(12), 1119-1122
- 18) Allen A et al, *Clin Ther* 2007; 29(7), 1415-1420
- 19) Hughes SC et al, *Drug Metab Dispos* 2008; 36(11), 2337-2344
- 20) Harding SM, *Respir Med.* 1990; 84(suppl. A), 25-29
- 21) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会, *鼻アレルギー診療ガイドラインー通年性鼻炎と花粉症ー* 2013年版 (改訂第7版). ライフサイエンス, 2013
- 22) 梅原千治ほか, *ステロイドホルモン製剤・生理・臨床 V糖質副腎皮質ステロイド*. 南江堂
- 23) 清水直容ほか, *ステロイドホルモン*. 中外医学社
- 24) 厚生労働省, *重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー* 平成20年3月 (令和元年9月改定)

## 2. その他の参考文献

- 使用成績調査：増山敬祐, *アレルギー・免疫* 2012; 19(12), 1944-1957  
特定使用成績調査〔成人〕：柳田幸子ほか, *臨床医薬* 2015; 31(11), 1017-1028  
特定使用成績調査〔小児〕：野瀬靖代, *小児科臨床* 2018; 71(11), 2373-2385

## X II . 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況 (2023 年 12 月時点)

| 国   | 販売名                           | 承認年月       | 剤型・含量  | 効能又は効果、用法及び用量  |
|-----|-------------------------------|------------|--|--|
| 米国* | FLONASE<br>SENSIMIST<br>(OTC) | 2016 年 8 月 | 点鼻液<br>1 噴霧 (50 $\mu$ L) にフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 27.5 $\mu$ g を含有 | 効能又は効果：<br>成人および 12 歳以上の若年者<br>季節性および通年性アレルギー性鼻炎にともなうくしゃみ、鼻みず、鼻のかゆみ、鼻づまり、かゆみおよび涙目の症状緩和<br>2～11 歳の小児<br>季節性および通年性アレルギー性鼻炎にともなうくしゃみ、鼻みず、鼻のかゆみおよび鼻づまりの症状緩和<br><br>用法及び用量：<br>成人および 12 歳以上の若年者<br>使用開始 1 週間は 1 鼻腔に 2 噴霧を 1 日 1 回<br>使用開始 2 週間から 6 ヶ月は症状に応じて 1 鼻腔に 1 もしくは 2 噴霧を 1 日 1 回<br>6 ヶ月以上使用する場合は医師に相談<br>2～11 歳の小児<br>1 鼻腔に 1 噴霧を 1 日 1 回<br>年間 2 ヶ月以上使用する場合は小児科医に相談<br>2 歳未満の小児<br>使用しないこと |
| 英国  | Avamys                        | 2008 年 1 月 | 点鼻液<br>1 噴霧あたりフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 27.5 $\mu$ g を含有             | 効能又は効果：<br>アレルギー性鼻炎における諸症状の治療<br><br>用法及び用量：<br>成人および青年 (12 歳以上)<br>110 $\mu$ g (1 鼻腔に 2 噴霧) を 1 日 1 回投与する。症状に応じて 55 $\mu$ g (1 鼻腔に 1 噴霧) に減量可。<br>小児 (6～11 歳)<br>55 $\mu$ g (1 鼻腔に 1 噴霧) を 1 日 1 回投与する。症状に応じて 110 $\mu$ g (1 鼻腔に 2 噴霧) に増量可。<br>6 歳未満の小児<br>使用経験は限られており、安全性・有効性は十分に確立されていない。<br><br>高齢者：用量調節は必要ない。<br>腎機能障害患者：用量調節は必要ない。<br>肝機能障害患者：用量調節は必要ない。                                |

日本における本剤の効能又は効果、用法及び用量は「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果および 2. 用法及び用量」の項参照。

\*：米国では 2007 年 4 月に医療用医薬品 Veramyst として承認された。2016 年 8 月にスイッチ OTC 薬として承認され、現在は OTC 薬として販売されている。

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報（オーストラリアの分類）

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリアの分類とは異なる。

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。グルココルチコイドは実験動物で催奇形性を示すとされているが、本薬を吸入投与したラット（91µg/kg/日まで）及びウサギ（8µg/kg/日まで）において催奇形作用はみられず、ラットの出生前後の発生に影響は認められていない。高用量の吸入曝露により、母動物毒性に関連した胎児の低体重、胸骨の不完全骨化の発現率増加（ラット）、及び流産（ウサギ）が報告されている。

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

|  | 分類                              |
|--|---------------------------------|
| オーストラリアの分類：The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy | B3<br>(2023年12月※ TGA* database) |

※確認した年月

\* : Therapeutic Goods Administration

オーストラリアの分類（The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy）

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、英国の SPC とは異なる。

|   |
|---|
| <p><b>9.7 小児等</b></p> <p><b>9.7.1</b> 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いですが、点鼻ステロイド剤を特に長期間、大量に投与する場合に小児の成長遅延をきたすおそれがある。本剤を小児に長期間投与する場合には、定期的に身長等の経過の観察を行うこと。また、使用にあたっては、使用法を正しく指導すること。</p> <p><b>9.7.2</b> 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。</p> |
|---|

| 出典                      | 記載内容   |
|-------------------------|--|
| 英国の SPC<br>(2021 年 1 月) | <p>Adults and adolescents (12 years and over)</p> <p>The recommended starting dose is two spray actuations (27.5 micrograms of fluticasone furoate per spray actuation) in each nostril once daily (total daily dose, 110 micrograms). Once adequate control of symptoms is achieved, dose reduction to one spray actuation in each nostril (total daily dose 55 micrograms) may be effective for maintenance. The dose should be titrated to the lowest dose at which effective control of symptoms is maintained.</p> <p>Children (6 to 11 years of age)</p> <p>The recommended starting dose is one spray actuation (27.5 micrograms of fluticasone furoate per spray actuation) in each nostril once daily (total daily dose, 55 micrograms). Patients not adequately responding to one spray actuation in each nostril once daily (total daily dose, 55 micrograms) may use two spray actuations in each nostril once daily (total daily dose, 110 micrograms). Once adequate control of symptoms is achieved, dose reduction to one spray actuation in each nostril once daily (total daily dose, 55 micrograms) is recommended. For full therapeutic benefit regular, scheduled usage is recommended. Onset of action has been observed as early as 8 hours after initial administration. However, it may take several days of treatment to achieve maximum benefit, and the patient should be informed that their symptoms will improve with continuous regular use. The duration of treatment should be restricted to the period that corresponds to allergenic exposure.</p> <p>Children under 6 years of age</p> <p>The safety and efficacy of Avamys in children under the age of 6 years has not been established. Currently available data are described in section 5.1 and 5.2 but no recommendation on a posology can be made.</p> |

## XIII. 備考

### その他の関連資料

「アラミスト点鼻液の使い方」（患者用使用説明書）

グラクソ・スミスクライン株式会社医療関係者向けホームページ参照

<https://gskpro.com>

専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987246752029

(アラミスト点鼻液27.5 $\mu$ g 56噴霧用)

## グラクソ・スミスクライン株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂 1-8-1