

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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

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 27.5 μ g「武田テバ」56噴霧用

フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液 27.5 μ g「武田テバ」120噴霧用

Fluticasone Furoate 27.5 μ g Metered Nasal Spray “TAKEDA TEVA”

フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液

剤形	定量噴霧式点鼻液
製剤の規制区分	処方箋医薬品 (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 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 μ 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) 洋名：Fluticasone Furoate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年8月16日 薬価基準収載年月日：2023年6月16日 販売開始年月日：2023年6月16日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	販 売：武田薬品工業株式会社 製造販売元：武田テバファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田テバファーマ株式会社 武田テバ DI センター TEL 0120-923-093 受付時間 9:00～17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.med.takeda-teva.com

本 IF は 2023 年 3 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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 の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	2	8. トランスポーターに関する情報	35
1. 開発の経緯	2	9. 透析等による除去率	35
2. 製品の治療学的特性	2	10. 特定の背景を有する患者	35
3. 製品の製剤学的特性	3	11. その他	35
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	36
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	1. 警告内容とその理由	36
6. RMP の概要	3	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	36
II. 名称に関する項目	4	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	36
1. 販売名	4	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	36
2. 一般名	4	5. 重要な基本的注意とその理由	36
3. 構造式又は示性式	4	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	38
4. 分子式及び分子量	4	7. 相互作用	40
5. 化学名（命名法）又は本質	4	8. 副作用	41
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	43
III. 有効成分に関する項目	5	10. 過量投与	43
1. 物理化学的性質	5	11. 適用上の注意	44
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	12. その他の注意	44
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	IX. 非臨床試験に関する項目	45
IV. 製剤に関する項目	7	1. 薬理試験	45
1. 剤形	7	2. 毒性試験	46
2. 製剤の組成	7	X. 管理的事項に関する項目	49
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	1. 規制区分	49
4. 力価	8	2. 有効期間	49
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	3. 包装状態での貯法	49
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	4. 取扱い上の注意	49
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	5. 患者向け資材	49
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	6. 同一成分・同効薬	50
9. 溶出性	9	7. 国際誕生年月日	50
10. 容器・包装	10	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載 年月日、販売開始年月日	50
11. 別途提供される資材類	10	9. 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	50
12. その他	10	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	50
V. 治療に関する項目	11	11. 再審査期間	50
1. 効能又は効果	11	12. 投薬期間制限に関する情報	50
2. 効能又は効果に関連する注意	11	13. 各種コード	50
3. 用法及び用量	11	14. 保険給付上の注意	50
4. 用法及び用量に関連する注意	11	XI. 文献	51
5. 臨床成績	12	1. 引用文献	51
VI. 薬効薬理に関する項目	28	2. その他の参考文献	51
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	28	XII. 参考資料	52
2. 薬理作用	28	1. 主な外国での発売状況	52
VII. 薬物動態に関する項目	32	2. 海外における臨床支援情報	52
1. 血中濃度の推移	32	XIII. 備考	53
2. 薬物速度論的パラメータ	33	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	53
3. 母集団（ポピュレーション）解析	33	2. その他の関連資料	53
4. 吸収	33		
5. 分布	34		
6. 代謝	34		
7. 排泄	35		

略語表

略語	略語内容
ACTH	Adrenocorticotropic 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

フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液は、英国グラクソ・スミスクライン株式会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。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液は、1994年に本邦で承認され汎用されてきた1日2回投与(200 μ g/日)のアレルギー性鼻炎治療薬であるフルチカゾンプロピオン酸エステル点鼻液と同等以上の有効性および安全性を有し、かつフルチカゾンプロピオン酸エステル点鼻液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。

本邦では、2003年からグラクソ・スミスクライン株式会社による臨床試験が実施され、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 μ g56 噴霧用として製造販売承認を取得した。

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追加されている。

2019年2月に、利便性向上を目的に、1ボトルあたりの噴霧回数を増やしたアラミスト点鼻液 27.5 μ g120 噴霧用として製造販売承認を取得し、剤形追加されている。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液 27.5 μ g「武田テバ」56 噴霧用・120 噴霧用は、アラミスト点鼻液 27.5 μ g56 噴霧用・120 噴霧用の製造販売元であるグラクソ・スミスクライン株式会社より許諾を受けたオーソライズド・ジェネリック (Authorized Generic ; AG) である。本剤は、アラミスト点鼻液 27.5 μ g56 噴霧用・120 噴霧用と原薬、添加剤、製造方法、製剤の製造工場、製剤上の特徴(デバイス)が同一であり、武田テバファーマ株式会社が薬食発 1121 第2号(平成26年11月21日)に基づき承認申請を行い、2021年8月に承認を取得、2023年6月に発売に至った。

2. 製品の治療学的特性

- アレルギー性鼻炎に適応を有しており、アラミスト点鼻液 27.5 μ g56 噴霧用・120 噴霧用と同一である。

(「V-1. 効能又は効果」の項参照)

- 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-5. 臨床成績」の項参照)

- 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-5. 臨床成績」の項参照)

- 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-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)

- 重大な副作用として、アナフィラキシー反応があらわれることがある。

(「VIII-8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

- アラミスト点鼻液の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(7.5%)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(2.5%)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(1.5%)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(1.5%)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（6.0％）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（1.3％）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（0.7％）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（1.6％）に発声障害が報告された（承認時）。

（「V-5. 臨床成績」及び「VIII-8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- ・ 本剤は、アラミスト点鼻液 27.5 μ g56 噴霧用・120 噴霧用のオーソライズド・ジェネリック（Authorized Generic ; AG）である。
- ・ 原薬、添加剤、製造方法、製剤の製造工場、製剤上の特徴（デバイス）がアラミスト点鼻液 27.5 μ g56 噴霧用・120 噴霧用と同一である。
- ・ 人間工学に基づき設計された横押し型のデバイス

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP（医薬品リスク管理計画）	無し
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無し
最適使用推進ガイドライン	無し
保険適用上の留意事項通知	無し

（2023年6月時点）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液 27.5 μ g 「武田テバ」 56 噴霧用
フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液 27.5 μ g 「武田テバ」 120 噴霧用

(2) 洋名

Fluticasone Furoate 27.5 μ g Metered Nasal Spray “TAKEDA TEVA”

(3) 名称の由来

主成分「フルチカゾンフランカルボン酸エステル」より命名

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)

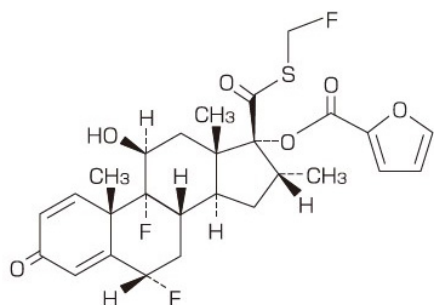
(2) 洋名 (命名法)

Fluticasone Furoate (JAN)

(3) ステム (stem)

該当しない (-pred- : プレドニゾン/プレドニゾン誘導体)

3. 構造式又は示性式



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) 又は本質

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

洋名 : 6 α , 9-Difluoro-17 β -[(fluoromethylsulfonyl) carbonyl]-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxoandrosta-1, 4-dien-17 α -yl furan-2-carboxylate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒に対する溶解性

溶媒	温度 (°C)	溶解度	日局による表現
水	20	< 1 μ g/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・放湿性は 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

logP 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)

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 ^{注2)}	36 ヶ月	変化なし ^{ABC}	
加速試験	40°C/75%RH	PE 袋 ^{注2)}	6 ヶ月	変化なし ^{ABC}	
苛酷試験	湿度	25°C/80%RH	PE 袋 ^{注2)}	3 ヶ月	変化なし ^{A*B}
	温湿度	40°C/75%RH	開封	3 ヶ月	変化なし ^{A*B}
	温度	50°C (湿度調節せず)	PE 袋 ^{注2)}	3 ヶ月	3 ロット中 1 ロット で類縁物質の増加 ^{A*C}
	光	ライトキャビネット ^{注1)}	PE 袋 ^{注2)}	7日間	2%の含量低下 ^{A*}

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)

注 1) 約 25°C/白色蛍光ランプで総照度として 120 万 lx・h 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/m² 以上の光を照射

注 2) ポリエチレン袋 (密封)

3. 有効成分の確認試験法、定量法

＜確認試験法＞

赤外吸収スペクトル測定法

＜定量法＞

液体クロマトグラフィー

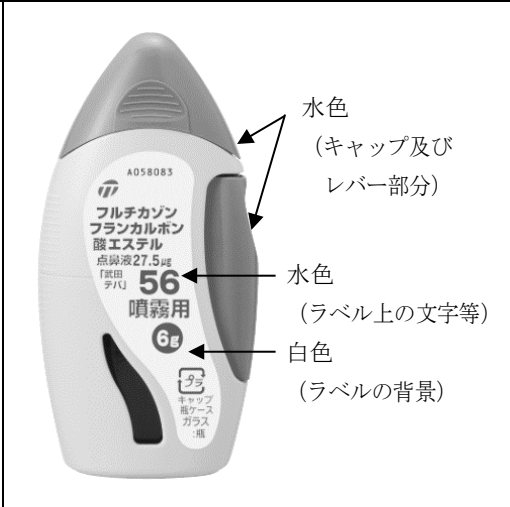

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤型の区別

点鼻液剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	フルチカゾンフランカルボン酸 エステル点鼻液 27.5 μ g 「武田テバ」 56 噴霧用	フルチカゾンフランカルボン酸 エステル点鼻液 27.5 μ g 「武田テバ」 120 噴霧用
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		

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

内容物は白色の均一な懸濁液である。

比重：約 1.1

pH：5.0～7.0

(5) その他

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）の含量及び添加剤

販売名	フルチカゾンフランカルボン酸 エステル点鼻液 27.5 μ g 「武田テバ」 56 噴霧用	フルチカゾンフランカルボン酸 エステル点鼻液 27.5 μ g 「武田テバ」 120 噴霧用
有効成分	1g 中：フルチカゾンフランカルボン酸エステル 0.5mg 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 μ g	
添加剤	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	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 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。

6. 製剤の各種条件下における安定性

○フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液 27.5 μg 「武田テバ」 56 噴霧用¹⁾

<長期保存試験>

測定項目	性状、pH、類縁物質、保存剤含量、1g 中の含量、液滴径分布、1 噴射物中の含量、漏れ試験、微生物限度、保存効力試験
------	--

保存条件	保存状態	保存期間	試験結果
30°C/65%RH	横倒し	36 ヶ月	変化なし
	正立		変化なし

<加速試験>

測定項目	横倒し	性状、pH、類縁物質、保存剤含量、1g 中の含量、液滴径分布、1 噴射物中の含量、漏れ試験、微生物限度
	正立	漏れ試験

保存条件	保存状態	保存期間	試験結果
40°C/75%RH	横倒し	6 ヶ月	変化なし
	正立		変化なし

<苛酷試験>

測定項目	温度	性状、pH、類縁物質、保存剤含量、1g 中の含量、漏れ試験
	光	性状、pH、類縁物質、保存剤含量、1g 中の含量

試験	保存条件	保存状態	保存期間	試験結果
温度	50°C (湿度調節せず)	正立	3 ヶ月	変化なし
光	ライトキャビネット ^{*1}	正立	7 日	変化なし

*1 約25°C/総照度として120万 lx・h 以上および総近紫外放射エネルギーとして200W・h/m²以上の光を照射

<In-use stability 試験>

測定項目	保存剤含量
------	-------

保存条件	保存状態	保存期間	試験結果
30°C/65%RH ^{*2}	正立	28 日	変化なし

*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

○フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液 27.5 μg 「武田テバ」 120 噴霧用²⁾

<長期保存試験>

測定項目	横倒し	性状、pH、類縁物質、保存剤含量、1g 中の含量、漏れ試験、微生物限度、保存効力試験
	正立	性状、pH、類縁物質、保存剤含量、1g 中の含量、液滴径分布、1 噴射物中の含量、漏れ試験

保存条件	保存状態	保存期間	試験結果
30°C/65%RH	横倒し	36 ヶ月	変化なし
	正立		変化なし

<加速試験>

測定項目	横倒し	性状、pH、類縁物質、保存剤含量、1g 中の含量、1 噴射物中の含量、漏れ試験
	正立	性状、pH、類縁物質、保存剤含量、1g 中の含量、液滴径分布、1 噴射物中の含量、漏れ試験

保存条件	保存状態	保存期間	試験結果
40°C/75%RH	横倒し	6 ヶ月	変化なし
	正立		変化なし

<苛酷試験>

測定項目	温度	性状、pH、類縁物質、保存剤含量、1g 中の含量、漏れ試験
	光	性状、pH、類縁物質、保存剤含量、1g 中の含量

試験	保存条件	保存状態	保存期間	試験結果
温度	50°C (湿度調節せず)	正立	3 ヶ月	変化なし
光	ライトキャビネット*1	正立	7 日	変化なし

*1 約25°C/総照度として120万 lx・h 以上および総近紫外放射エネルギーとして200W・h/m²以上の光を照射

<In-use stability 試験>

測定項目	保存剤含量
------	-------

保存条件	保存状態	保存期間	試験結果
30°C/65%RH*2	正立	60 日	変化なし

*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

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

○フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液 27.5 μ g 「武田テバ」 56 噴霧用
6g×1

○フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液 27.5 μ g 「武田テバ」 120 噴霧用
10g×1

※患者用指導箋（鼻用定量噴霧器の使用説明書）を同梱

（「X-5. 患者向け資材」の項参照）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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）

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. 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用いている。

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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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27.5 μ g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27.5 μ gを含有）を1日1回投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

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。

5. 臨床成績

フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液 27.5 μ g「武田テバ」56 噴霧用・120 噴霧用は、グラクソ・スミスクライン株式会社が製造販売承認を持つアラミスト点鼻液 27.5 μ g56 噴霧用・120 噴霧用と、原薬、添加剤、製造方法、製剤の製造工場、製剤上の特徴（デバイス）が同一のオーソライズド・ジェネリックである。以下の試験報告は、アラミスト点鼻液 27.5 μ g56 噴霧用・120 噴霧用のインタビューフォームを参考に記載した。

(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
	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 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 ^{注)} 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) 臨床薬理試験

[成人]

日本人健康成人男性12例を対象に、フルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF) 点鼻液110、220および440 μ gを単回鼻腔内投与、ならびに440 μ gを1日1回7日間反復鼻腔内投与した³⁾。

- ・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。
- ・FF110、220および440 μ 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 μ 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、440 μ 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。

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・用量は、成人には、27.5 μ gを1日1回各鼻腔に2噴霧 (110 μ g/日) である。

[小児]

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

◆ 通年性アレルギー性鼻炎を対象とした国内第Ⅱ相試験⁴⁾

国内において通年性アレルギー性鼻炎を対象として、フルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF) 点鼻液 110 μ g/日、220 μ 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。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、FF110 μ g群で-1.95、220 μ g群で-2.14、プラセボ群で-1.16であり、FF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。

(「V-5. (4) 検証的試験」の項参照)

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・用量は、成人には、27.5 μ gを1日1回各鼻腔に2噴霧(110 μ g/日)である。

◆ 季節性アレルギー性鼻炎を対象とした海外第Ⅱ相試験⁵⁾

海外において季節性アレルギー性鼻炎を対象として、フルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF) 点鼻液55、110、220、440 μ g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。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、FF110 μ g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。

FF110 μ g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% (2/12例)であった。

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・用量は、成人には、27.5 μ gを1日1回各鼻腔に2噴霧(110 μ g/日)である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 無作為化並行用量反応試験

[成人]

◆ 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)⁴⁾

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	フルチカゾンフランカルボン酸エステル(FF) 27.5 μ g、55 μ g 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	主要評価項目 有効性： ・3鼻症状合計スコア平均の変化量

3 鼻症状合計スコア平均の変化量（調整済み平均値）は、FF110 μ g 群で-1.95、220 μ g 群で-2.14、プラセボ群で-1.16 であり、FF 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、FF110 μ g 群の効果は FF220 μ g 群で示された効果とほぼ同様であると考えられた。

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 (平均値 \pm SD)	全投与期間 (平均値 \pm SD)	変化量 (調整済み 平均値 ^{注1} \pm SE)	プラセボ群との差 (調整済み 平均値の差)
110 μ g 群	80	6.3 \pm 1.17	4.3 \pm 1.48	-1.95 \pm 0.163	-0.791*
220 μ g 群	81	5.8 \pm 0.96	3.9 \pm 1.47	-2.14 \pm 0.160	-0.985*
プラセボ群	79	6.5 \pm 1.07	5.2 \pm 1.50	-1.16 \pm 0.165	—

注1) 共変量にて調整

* $p < 0.001$ (共分散分析、Dunnett の多重比較)

副次評価項目

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プラセボ群 41%（32/79 例）、FF110 μ g 群 25%（20/80 例）及び 220 μ g 群 22%（18/81 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、プラセボ群 11%（9/79 例）、FF110 μ g 群 8%（6/80 例）及び 220 μ g 群 1%（1/81 例）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。

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%、FF110 μ g 群 1%であり、220 μ g 群では認められなかった。

・臨床検査値

FF110 μ 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 FF220 μ g 群では同様の割合を示しており、FF 群に一定の方向性を示す変動はみられなかった。

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・用量は、成人には、27.5 μ g を 1 日 1 回各鼻腔に 2 噴霧（110 μ g/日）である。

[小児]

該当資料なし

②比較試験

[成人]

◆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）⁶⁾

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	フルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF) 27.5 μ g または FF 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 μ 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 有効性：</p> <ul style="list-style-type: none"> 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) 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、FF110 μg 群で-1.23、FP200 μg 群で-1.06であり、FF110 μg 群のFP200 μg 群に対する非劣性が検証された(表-1)。FF110 μg 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、FP200 μg 群の効果発現までの日数は2日であったことから、FFではFPより早い効果の発現が確認された。さらに、FF110 μg 群とFF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、FF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)。 <p style="text-align: center;">表-1. 3鼻症状合計スコア平均の変化量 (FF110 μg 群と FP200 μg 群との比較)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>症例数</th> <th>ベースライン (平均値\pmSD)</th> <th>全投与期間 (平均値\pmSD)</th> <th>変化量 (調整済み 平均値^{注1)}\pmSE)</th> <th>調整済み 平均値の差 (両側95% 信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FF110 μg 群</td> <td>147</td> <td>5.8\pm1.33</td> <td>4.4\pm1.73</td> <td>-1.23\pm0.140</td> <td rowspan="2">-0.173 (-0.51、 0.17^{注2)})</td> </tr> <tr> <td>FP200 μg 群</td> <td>144</td> <td>5.9\pm1.43</td> <td>4.6\pm1.55</td> <td>-1.06\pm0.142</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p> <p style="text-align: center;">表-2. 3鼻症状合計スコア平均の変化量 (FF110 μg 群と FF プラセボ群との比較)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>症例数</th> <th>ベースライン (平均値\pmSD)</th> <th>全投与期間 (平均値\pmSD)</th> <th>変化量 (調整済み 平均値^{注1)}\pmSE)</th> <th>調整済み 平均値の差</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FF110 μg 群</td> <td>147</td> <td>5.8\pm1.33</td> <td>4.4\pm1.73</td> <td>-1.27\pm0.151</td> <td rowspan="2">-1.689*</td> </tr> <tr> <td>FF プラセボ群</td> <td>70</td> <td>5.9\pm1.28</td> <td>6.1\pm1.62</td> <td>0.42\pm0.201</td> </tr> </tbody> </table> <p>*p<0.001 (共分散分析)</p>	投与群	症例数	ベースライン (平均値 \pm SD)	全投与期間 (平均値 \pm SD)	変化量 (調整済み 平均値 ^{注1)} \pm SE)	調整済み 平均値の差 (両側95% 信頼区間)	FF110 μ g 群	147	5.8 \pm 1.33	4.4 \pm 1.73	-1.23 \pm 0.140	-0.173 (-0.51、 0.17 ^{注2)})	FP200 μ g 群	144	5.9 \pm 1.43	4.6 \pm 1.55	-1.06 \pm 0.142	投与群	症例数	ベースライン (平均値 \pm SD)	全投与期間 (平均値 \pm SD)	変化量 (調整済み 平均値 ^{注1)} \pm SE)	調整済み 平均値の差	FF110 μ g 群	147	5.8 \pm 1.33	4.4 \pm 1.73	-1.27 \pm 0.151	-1.689*	FF プラセボ群	70	5.9 \pm 1.28	6.1 \pm 1.62	0.42 \pm 0.201
投与群	症例数	ベースライン (平均値 \pm SD)	全投与期間 (平均値 \pm SD)	変化量 (調整済み 平均値 ^{注1)} \pm SE)	調整済み 平均値の差 (両側95% 信頼区間)																														
FF110 μ g 群	147	5.8 \pm 1.33	4.4 \pm 1.73	-1.23 \pm 0.140	-0.173 (-0.51、 0.17 ^{注2)})																														
FP200 μ g 群	144	5.9 \pm 1.43	4.6 \pm 1.55	-1.06 \pm 0.142																															
投与群	症例数	ベースライン (平均値 \pm SD)	全投与期間 (平均値 \pm SD)	変化量 (調整済み 平均値 ^{注1)} \pm SE)	調整済み 平均値の差																														
FF110 μ g 群	147	5.8 \pm 1.33	4.4 \pm 1.73	-1.27 \pm 0.151	-1.689*																														
FF プラセボ群	70	5.9 \pm 1.28	6.1 \pm 1.62	0.42 \pm 0.201																															

	<p>安全性：</p> <ul style="list-style-type: none"> 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）、FF プラセボ群 21%（15/72 例）、FF110 μg 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）、FP200 μg 群 5%（8/148 例）、FF プラセボ群 4%（3/72 例）、FF110 μg 群 6%（9/149 例）であった。FF110 μg 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、FP200 μg 群 2 例、FF プラセボ群 2 例、FF110 μg 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。 FF110 μg 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 FF110 μg 群特有の変動をみせた臨床検査項目はなかった。
--	--

[小児]

◆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）⁷⁾

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"> 6歳以上15歳未満 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 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
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 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 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 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 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
試験方法	<p>治療期間：2週間</p> <p>プラセボ群：1日1回朝に左右鼻腔内に1噴霧ずつ投与</p> <p>フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）点鼻液 55 μg 群：1日1回朝に左右鼻腔内に1噴霧（1噴霧当たりフルチカゾンフランカルボン酸エステル 27.5 μg を含有）ずつ投与</p>
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"> 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） *：4鼻症状（3鼻症状および鼻内そう痒感） 安全性（有害事象、臨床検査値）

結果

主要評価項目

有効性：

- 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
FF55 μ 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
($p < 0.001$)。

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

	プラセボ群 (N=130)	FF55 μ g 群 (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)
全投与期間		
平均値 (SD)	4.2 (1.55)	3.1 (1.53)
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) ¹	-0.89 (0.12)	-1.98 (0.12)
プラセボとの最小二乗平均値の差 ¹	-1.089	
p-値 (95%信頼区間) ¹	<0.001 (-1.41, -0.76)	

1. ANCOVA：ベースライン値、年齢、性別を共変量として調整

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、FF55 μ g 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、FF55 μ g 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、FF55 μ g 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 (N=130) 平均値 (SD)	FF55 μ g 群 (N=131) 平均値 (SD)
3 鼻症状合計スコア		
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) ¹	-2.4 (1.51)
4 鼻症状合計スコア		
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) ¹	-2.9 (1.87)
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 FF55 μ g 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 FF55 μ g 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、FF55 μ g 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、FF55 μ g 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 $p < 0.001$ ）。
- 全般改善度
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%）、FF55 μ g 群では106例（81%）であった。FF55 μ g 群はプラセボ群と比較して有意差が認められた（ $p < 0.001$ ）。

安全性：

- 有害事象
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）、

	<p>FF55 μg 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)、FF55 μg 群で 1%未満 (1/131 例) であった。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>FF55 μg 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。</p> <p>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。</p> <p>・臨床検査値</p> <p>FF55 μg 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。</p>
--	---

2) 安全性試験

[成人]

◆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)⁸⁾

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	フルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF) 点鼻液 27.5 μg 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
結果	<p>副作用は白血球数増加の 1 例 (2%) のみであり、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、FF110 μg 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。</p> <p>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、FF110 μg の 12 週間の長期投与による有効性が示唆された。</p>

◆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)⁹⁾

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ヵ月以内に、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ヵ月以内に吸入、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	フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）点鼻液 27.5 μ 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 有効性：鼻症状合計スコア平均の変化量 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FF110 μ 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（FF110 μ 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FF110 μ g群で臨床的に重要な変化はみられなかった。

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・用量は、成人には、27.5 μ gを1日1回各鼻腔に2噴霧（110 μ g/日）、小児には、27.5 μ gを1日1回各鼻腔に1噴霧（55 μ g/日）である。

[小児]

◆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)¹⁰⁾

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"> ・2歳以上15歳未満 ・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 ・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
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・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 ・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
試験方法	治療期間：12週間 1日1回朝に、フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）点鼻液 55 μ g を左右鼻腔内に1噴霧（1噴霧当たりFF27.5 μ g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"> ・安全性（臨床検査） ・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） ＊：4鼻症状（3鼻症状および鼻内そう痒感） ・薬物動態
結果	主要評価項目 安全性：

・有害事象

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。

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。

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。

副次評価項目

安全性：

・臨床検査

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。

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 鼻症状合計スコア平均及び 4 鼻症状合計スコア平均ともに FF55 μ g 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。

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

FF55 μ g 群 (N=61)	平均値 (SD)	ベースラインからの 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) ¹	-2.4 (1.86) ¹
投与第 11～12 週	2.6 (1.80) ¹	-2.0 (2.07) ¹
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) ¹	-2.8 (2.26) ¹
投与第 11～12 週	3.0 (2.29) ¹	-2.3 (2.50) ¹
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

	<p>7～8 週及び投与第 11～12 週) においても、いずれの鼻症状も FF55 μg 群でベースラインからの減少が認められた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。
--	---

◆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（FFR101782 試験）

<成長への影響>

海外において思春期前の小児の通年性アレルギー性鼻炎を対象として、フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）点鼻液（110 μ g/日^注）、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 週間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、FF110 μ 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）国内で承認されている小児の用量は55 μ g/日（1日1回）である。

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

【使用成績調査】¹¹⁾

目的	フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）点鼻液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FF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FF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 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。 本調査において発現した副作用一覧は、「Ⅷ－8.（4）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照。</p> <p>有効性 FFの有効性は、調査担当医師により、FF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。 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。 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FF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;">3TNSS 及び 4TNSS の合計スコアの推移</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 ±SD</th> <th>変化量</th> <th>平均値 ±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 ±SD	変化量	平均値 ±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 ±SD	変化量		平均値 ±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																																													

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] ¹¹⁾

目的	フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）点鼻液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 <ul style="list-style-type: none"> ・本調査開始前にFFの使用経験がない患者 ・FF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FF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</p> <p>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FF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FF投与期間は不明であった。</p> <p>重点調査項目</p> <p>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－8.（4）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照。</p> <p>有効性</p> <p>FFの有効性は、調査担当医師により、FF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、「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FF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>

3TNSS 及び 4TNSS の合計スコアの推移						
	3TNSS			4TNSS		
	例数	スコア		例数	スコア	
		平均値 ±SD	変化量		平均値 ±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

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

【小児】¹²⁾

目的	小児アレルギー性鼻炎患者を対象にフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）点鼻液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、FF 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）

<p>主な結果</p>	<p>安全性 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。 安全性検討事項のうち、FF 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。 本調査において発現した副作用一覧は、「Ⅷ-8. (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照。</p> <p>有効性 FF の有効性は、調査担当医師により、FF 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、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。 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。 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 FF 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;">3TNSS 及び 4TNSS の合計スコアの推移</p> <table border="1" data-bbox="491 1041 1422 1648"> <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 ±SD</th> <th>変化量</th> <th>平均値 ±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 ±SD	変化量	平均値 ±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 ±SD	変化量	平均値 ±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																																																						

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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

視床下部-下垂体-副腎皮質系機能に対する影響

◆通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (FFR20002 試験)¹³⁾

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、FF110 μ 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。

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

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液 27.5 μ g「武田テバ」56 噴霧用・120 噴霧用は、グラクソ・スミスクライン株式会社が製造販売承認を持つアラミスト点鼻液 27.5 μ g56 噴霧用・120 噴霧用と、原薬、添加剤、製造方法、製剤の製造工場、製剤上の特徴（デバイス）が同一のオーソライズド・ジェネリックである。以下の試験報告は、アラミスト点鼻液 27.5 μ g56 噴霧用・120 噴霧用のインタビューフォームを参考に記載した。

(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^{14, 15)}。

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 ³H-フルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF)、³H-フルチカゾンプロピオン酸エステル (FP) または ³H-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¹⁶⁾。

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¹⁷⁾。

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^{*}-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¹⁸⁾。

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

(2) 薬効を裏付ける試験成績

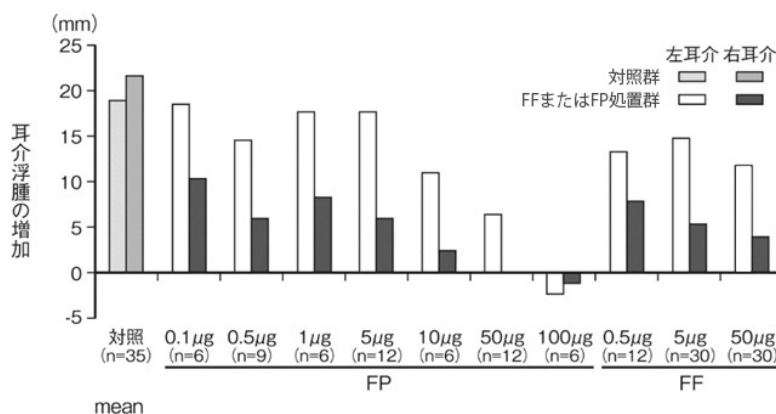
遅延型過敏症モデルにおける抗炎症作用

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 μ L を塗布して感作を行った。その 9 日後に、1% oxazolone 溶液 10 μ 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。

ラットの oxazolone 誘発耳介浮腫に対する抑制作用

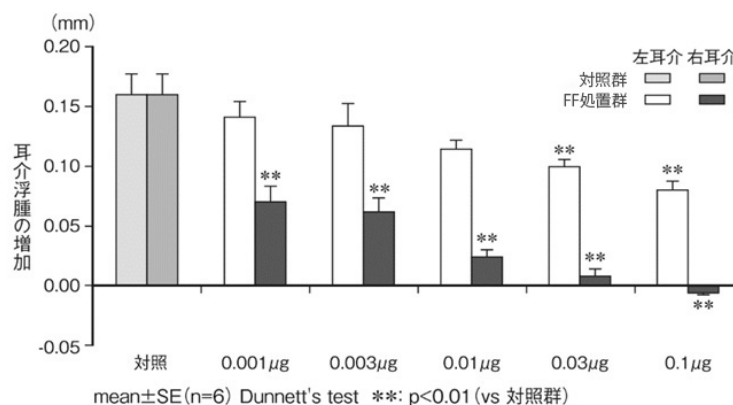


2) マウスの oxazolone 誘発耳介浮腫に対する抑制作用

雌性 BALB/c マウスの腹部側面の皮膚に 2.5% oxazolone 溶液 50 μ L を塗布して感作を行った。その 5 日後に、0.25% oxazolone 溶液 20 μ 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 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 0.03 μ g 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。

マウスの oxazolone 誘発耳介浮腫に対する抑制作用



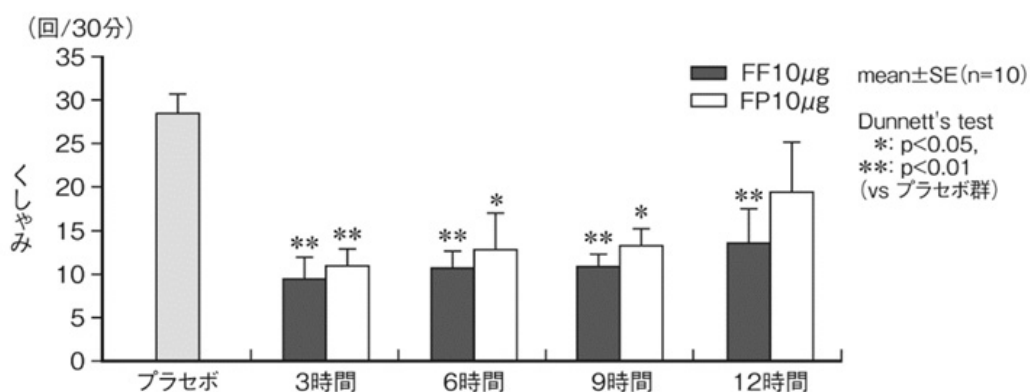
(3) 作用発現時間・持続時間

1) アレルギー性鼻炎モデルにおける鼻症状の抑制作用¹⁹⁾

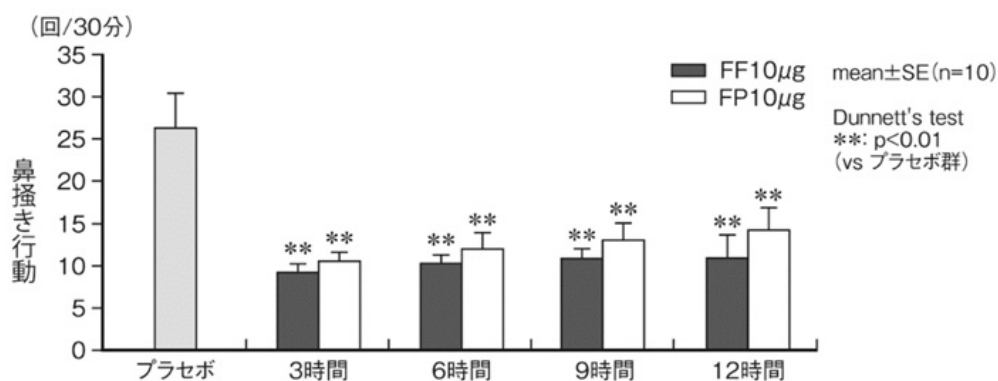
卵白アルブミンによって感作した雄性 Wistar ラットの両側鼻腔内に卵白アルブミンを投与（チャレンジ）し、誘発されるくしゃみおよび鼻搔き行動の回数を 30 分間測定した。チャレンジの 1 時間前に FF、FP またはプラセボを両側鼻腔内に投与し用量反応性を検討した。さらに、チャレンジの 3、6、9 または 12 時間前に FF または FP を両側鼻腔内に 10 μ g 投与し作用持続時間を検討した。

その結果 FF、FP ともに 0.1、1 および 10 μ g の投与で、くしゃみおよび鼻搔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、FF10 μ g の鼻腔内投与により、投与 12 時間後においても、くしゃみおよび鼻搔き行動を有意に抑制した。一方、FP を 10 μ g 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



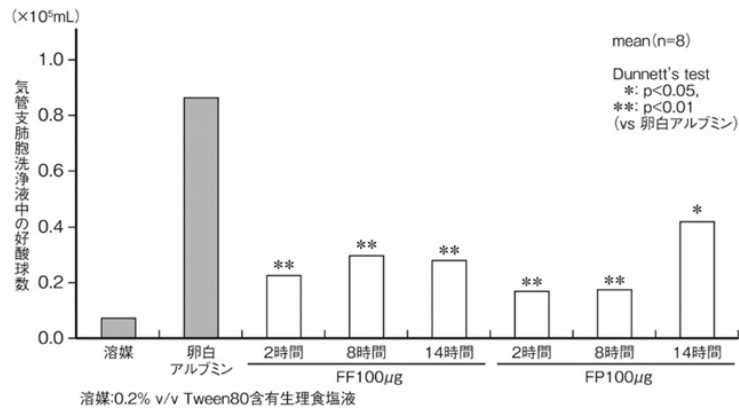
ラットのアレルギー性鼻炎モデルにおける鼻搔き行動抑制作用の時間経過



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 日後に麻酔下で 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、FF100 μ g および FP100 μ g 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

フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液 27.5 μ g 「武田テバ」 56 噴霧用・120 噴霧用は、グラクソ・スミスクライン株式会社が製造販売承認を持つアラミスト点鼻液 27.5 μ g 56 噴霧用・120 噴霧用と、原薬、添加剤、製造方法、製剤の製造工場、製剤上の特徴（デバイス）が同一のオーソライズド・ジェネリックである。以下の試験報告は、アラミスト点鼻液 27.5 μ g 56 噴霧用・120 噴霧用のインタビューフォームを参考に記載した。

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 成人³⁾

健康成人男性 12 例に FF110、220、440 μ g の単回および 1 日 1 回（440 μ g/日）7 日間反復鼻腔内投与した時の血中濃度は、220 μ g までの単回投与では定量下限（10pg/mL）未満であった。440 μ 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。

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・用量は、成人には、27.5 μ g を 1 日 1 回各鼻腔に 2 噴霧（110 μ g/日）である。

2) 小児¹⁰⁾

通年性アレルギー性鼻炎患者（2 歳以上 15 歳未満）61 例に FF55 μ 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。

3) 肝障害患者

<外国人データ>

FF 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 FF400 μ g を単回吸入投与した結果、中等度肝機能障害患者で Cmax および AUC の増加が認められた。

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・用量は、成人には、27.5 μ g を 1 日 1 回各鼻腔に 2 噴霧（110 μ g/日）である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

強力な CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾール（200mg を 1 日 1 回経口投与、国内未発売）との 7 日間併用投与により、FF110 μ g を反復鼻腔内投与した時の血中濃度は 20 例中 6 例で定量可能であり、プラセボとの併用投与時の 20 例中 1 例より増加した。併用投与 7 日後の 24 時間血清コルチゾール値の加重平均値の比（90%信頼区間）は、プラセボ投与時と比較して 0.95（0.86-1.04）であった（外国人データ）。

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

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) 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。

(5) 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。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

■ バイオアベイラビリティ

<外国人データ>

健康成人男女 16 例に対して FF880 μ g を 1 日 3 回 4 日間 (計 10 回 : 2,640 μ 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。²⁰⁾

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。²¹⁾

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・用量は、成人には、27.5 μ g を 1 日 1 回各鼻腔に 2 噴霧 (110 μ g/日) である。

■ 吸収

<外国人データ>²¹⁾

健康成人男性に ¹⁴C-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 FF400 および 1,200 μ 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 FF1,200 μ 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_{max}) は同程度であった。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

ラットに ^{14}C -FF1, 000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 ^3H -FF133 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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。 ^3H -FF133 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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。

(6) 血漿蛋白結合率

健康成人男性 3 例の血漿に ^3H -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。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路²¹⁾

代謝部位：肝臓

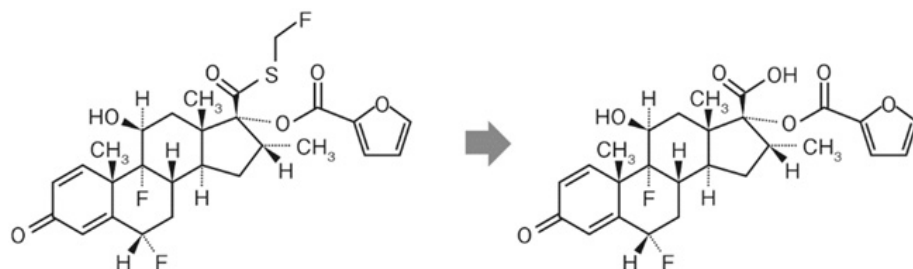
推定代謝経路：主要代謝経路は S-フルオロメチルカルボチオエート基の脱離であり、17 β -カルボン酸体が主代謝物である。

<外国人データ>

代謝率：血漿中の 17 β -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 β -カルボン酸体



(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

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²¹⁾

＜外国人データ＞

健康成人男性 5 例に ¹⁴C-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ことが考えられた。

初回通過効果の割合：該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ヒト血漿中の主代謝物である 17β-カルボン酸体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。

7. 排泄

■排泄部位及び経路

＜外国人データ＞²¹⁾

健康成人男性に ¹⁴C-FF 溶液を単回経口投与、および ¹⁴C-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。

■排泄率

＜外国人データ＞²¹⁾

健康成人男性に ¹⁴C-FF 溶液を単回経口投与、および ¹⁴C-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）。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

◇肝障害患者

本剤の肝障害患者への鼻腔内投与は実施していない。

「VII-1. 血中濃度の推移」の項参照

11. その他

該当しない

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可能性があることが知られている²²⁾。

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²³⁾、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 4. 用法及び用量に関連する注意」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ことが知られている²²⁾。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²³⁾、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²⁴⁾。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 μ g/kg/日まで）及びウサギ（8 μ g/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。

(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 μ g/kg/日まで）およびウサギ（8 μ g/kg/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 μ g/kg/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 μ g/kg/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 μ g/kg/日以上で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 リトナビル等 [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ル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^{注)}、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_{max}、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（200 μ g/日 \times 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^{*}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²⁵⁾。

(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

以下の副作用発現頻度は、アラミスト点鼻液のインタビューフォームより引用した。

国内臨床試験

成人を対象とした国内臨床試験において、アラミスト点鼻液が投与された 294 例中に認められたアラミスト点鼻液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 (2週間) 通年性アレルギー性鼻炎	比較試験 (2週間) 季節性アレルギー性鼻炎	長期試験 (12週間) 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。

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を使用すること。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。患者向け説明書は、「X-5. 患者向け資材」の項参照。

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

レセルピン系製剤、 α -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^{3, 4)}。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 α 受容体遮断薬等の血管降下剤には、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

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液 27.5 μ g 「武田テバ」 56 噴霧用・120 噴霧用は、グラクソ・スミスクライン株式会社が製造販売承認を持つアラミスト点鼻液 27.5 μ g56 噴霧用・120 噴霧用と、原薬、添加剤、製造方法、製剤の製造工場、製剤上の特徴（デバイス）が同一のオーソライズド・ジェネリックである。以下の試験報告は、アラミスト点鼻液 27.5 μ g56 噴霧用・120 噴霧用のインタビューフォームを参考に記載した。

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 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 ・多次元の行動観察法 (48 時間観察)	ラット Wistar Han 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 ・多次元の行動観察法 (48 時間観察) ・心拍数・直腸温・呼吸数 (24 時間観察)	イヌ ビーグル 11~12ヵ月 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) ・テレメトリー法 (血圧・心拍数・体温・自発運動量)	ラット SD 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) ・テレメトリー法 (血圧・脈圧・心拍数・心電図)	イヌ ビーグル 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 ・細胞内記録 [活動電位持続時間 (APD ₆₀ およびAPD ₉₀)、最大脱分極速度、活動電位高、静止膜電位]	イヌ ビーグル 9~11ヵ月 齢	雄 4、雌 2 4 標本/群	<i>in vitro</i>	220、 660、 2,200 (pg/mL)	影響なし
呼吸器系	呼吸機能試験 (240分間観察) ・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 SD 7~10週齢	雄 8	単回皮下	4、10	影響なし

(3) その他の薬理試験

副次的薬理試験 (参考情報)

雄 SD ラットに麻酔下でフルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液 10 および 100 μg 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。

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 88.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 ^a)、2,000	2/14 ^c
	吸入 (鼻口部)	0 (媒体 ^b)、4.36	2/14 ^c
犬 ビーグル	吸入 (鼻口部)	38.8 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	7 日間投与
		88.0 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	

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のおの試験 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 (Cmax 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 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)
ラット Wistar Han	鼻腔内	2 週	0 (媒体 ^a)、80 $\mu\text{g}/\text{匹}/\text{日}$ 、160 $\mu\text{g}/\text{匹}/\text{日}$
	吸入 (鼻口部)	1 ヶ月	0 (媒体 ^b)、6.9、17.6、71.7
		1 ヶ月	0 (空気)、0 (媒体 ^b)、6.5、19.5、72.0
		3 ヶ月	0 (媒体 ^b)、4.3、8.5、24.3
		6 ヶ月	0 (媒体 ^b)、3.2、8.3、20.3
犬 ビーグル	鼻腔内	1 ヶ月	0 (媒体 ^a)、400 $\mu\text{g}/\text{匹}/\text{日}$ 、1,200 $\mu\text{g}/\text{匹}/\text{日}$
		6 ヶ月	0 (媒体 ^a)、1,200 $\mu\text{g}/\text{匹}/\text{日}$ 、2,400 $\mu\text{g}/\text{匹}/\text{日}$
	吸入 (鼻口部)	1 ヶ月	0 (媒体 ^b)、10.57、30.59、104.6
		3 ヶ月	0 (媒体 ^b)、11.3、33.0、64.7
		9 ヶ月	0 (媒体 ^b)、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

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_{max} (0.696~8.595ng/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 μg 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 (23.7pg/mL) の約 29~363 倍に相当する。)

(3) 遺伝毒性試験

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。

(4) がん原性試験

マウスおよびラットにおおの 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 ^a)、2.22、6.09、18.8
ラット Wistar Han	吸入 (鼻口部)	104 週	0 (媒体 ^a)、1.00、3.19、8.61

a : 乳糖

(5) 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 胚・胎児発生	ラット Wistar Han	吸入 (鼻口部) (交配28日前～交配期 間～剖検)	0 (媒体 ^a)、6.6、12.9、29.4
	ラット Wistar Han	吸入 (鼻口部) (交配2週前～妊娠17 日)	0 (媒体 ^a)、11、23、91
胚・胎児発生	ウサギ New Zealand White	吸入 (鼻口部) (妊娠8～20日)	0 (媒体 ^a)、1.77、3.19、8.12
出生前・後発 生および母体 機能	ラット Wistar Han	吸入 (鼻口部) (妊娠6～20日および分 娩2～21日)	0 (媒体 ^a)、5.5、15.7、27.2

a : 乳糖

(6) 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 ^a (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) ^b

a : エタノール

b : 右眼に投与、左眼は無処置

(7) その他の特殊毒性

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

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資料

- ・患者向医薬品ガイド : 有り
- ・くすりのしおり : 有り
- ・患者向指導箋 : 有り（鼻用定量噴霧器の使用説明書）

(おもて)

(うら)

**フルチカゾンフランカルボン酸エステル
点鼻液 27.5 μ g「武田テバ」56・120 mm の使い方**

新しい容器を初めて使用する時



2回自からはこの操作は不要です。ただし、56 mm 正毎薬のキャップが外れていた場合、または30日以上使用しなかった場合には、この操作が必要となる場合があります。

まずはお薬をよく振ってください。次にレバーをしっかり押し6回押ししてください。

鼻が乾燥し、鼻詰りでもこの操作が必要となります。必ず以下の方法(1~4)に正しい順番で行ってください。

- 1 使用前に鼻をよくかんでください。
- 2 容器を矢印の方向によく振ってください。
- 3 水色のキャップのギザギザ部分をつまみながら、ねじらずに持ち上げてください。
- 4 頭をうつむき加減にし、容器を垂直に立てて鼻の穴に容器の先端を入れ、レバーを最後まで強く押ししてください。

「よく振る」ことによりサラサラの液体になり、正しく噴霧できます。使用前には毎回、必ずよく振ってください。

成人(15歳以上) 1回、左右の鼻の穴に2噴霧ずつ

小児(15歳未満) 1回、左右の鼻の穴に1噴霧ずつ

使用後は、容器の先端とキャップの内部をきれいに拭き、キャップをし、容器を立てて室温で保管してください。

本剤は2歳未満の幼児等に対する安全性が確立していません(国内における使用経験がありません)。

本製品は、使用の方が、通りやすい方法でご使用いただけます。

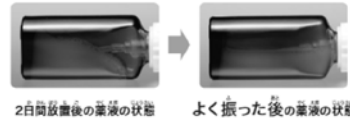
毎日継続して使用することにより、効果が期待できます。医師、薬剤師の指示の通りに使用しましょう。

裏面に続く

**フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液
27.5 μ g「武田テバ」56・120 mm を処方された患者の皆様へ**

お薬を正しく使用していただくために、以下の事項をお守りください。

●本製品は、「よく振る」ことによりサラサラの液体になり、正しく噴霧できます。使用前には毎回、必ずよく振りましょう。



2日間放置後の薬液の状態 よく振った後の薬液の状態

●容器の先端部分を針などで突くことは絶対にしないでください。(先端の穴が破損し、噴霧できなくなります。)

●56回または120回噴霧以降も薬液が残っています。(56回または120回以上噴霧すると、正常に噴霧されない場合があります。)

●使用後は各自治体により定められたルールに従って廃棄してください。
●ガラス容器を用いているため、衝撃を与えないように取り扱いに注意してください。

パソコン、携帯電話から動画による使用方法などもご覧いただけます。
▶ ff.takeda-teva.com

2次元コードが読み取れない場合は、webブラウザで上記アドレスも直接入力ください。

本製品の使用方法に関するお問い合わせは、武田テバDIセンター TEL: 0120-923-093(受付時間9:00~17:30/土日祝日・弊社休業日を除く)または、医師、薬剤師、看護師にご相談ください。

武田テバファーマ株式会社

2022年3月現在
17-2052-A
#002-12

※改訂されることがあります。最新の内容は弊社ウェブサイト (<https://www.med.takeda-teva.com>) をご参照ください。

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：アラミスト点鼻液 27.5 μ g56 噴霧用・120 噴霧用

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等

7. 国際誕生年月日

該当しない

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液 27.5 μ g「武田テバ」56 噴霧用	2021年 8月16日	30300AMX00388000	2023年 6月16日	2023年 6月16日
フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液 27.5 μ g「武田テバ」120 噴霧用		30300AMX00389000		

9. 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

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液 27.5 μ g「武田テバ」56 噴霧用	1329711Q1030 (1329711Q1030)	129415601	622941501
フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液 27.5 μ g「武田テバ」120 噴霧用	1329711Q2036 (1329711Q2036)	129416301	622941601

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 武田テバファーマ(株)社内資料 (安定性試験 : 56 噴霧用)
- 2) 武田テバファーマ(株)社内資料 (安定性試験 : 120 噴霧用)
- 3) 大久保公裕ほか, アレルギー・免疫 2009; 16(9), 1442-1453
- 4) Okubo K et al, Curr Med Res Opin 2008; 24(12), 3393-3403 (PMID : 19032121)
- 5) Martin BG et al, Allergy Asthma Proc 2007; 28(2), 216-225 (PMID : 17479608)
- 6) Okubo K et al, Allergy Asthma Proc 2009; 30(1), 84-94 (PMID : 19061537)
- 7) Okubo K et al, Allergol Int. 2014; 63(4), 543-551 (PMID : 25056227)
- 8) 大久保公裕ほか, アレルギー・免疫 2009; 16(3), 374-385
- 9) Rosenblut A et al, Allergy 2007; 62(9), 1071-1077 (PMID : 17686110)
- 10) Okubo K. et al, Allergol Int. 2015; 64(1), 60-65 (PMID : 25572559)
- 11) 再審査報告書 (アラミスト点鼻液; 2018 年 12 月 5 日)
- 12) 再審査報告書 (アラミスト点鼻液; 2019 年 9 月 11 日)
- 13) Patel D et al, Ann Allergy Asthma Immunol 2008; 100(5), 490-496 (PMID : 18517083)
- 14) 稲垣直樹, Progress in Medicine 2007; 27(6), 1282-1288
- 15) 稲垣直樹, アレルギー・免疫 2007; 14(5), 658-674
- 16) Derendorf H et al, Allergy 2008; 63(10), 1292-1300 (PMID : 18782107)
- 17) Salter M et al, Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2007; 293(3), L660-L667 (PMID : 17575011)
- 18) Rossios C et al, Eu J Pharmacol 2011; 670, 244-251 (PMID : 21920359)
- 19) 中野祥行ほか, 薬理と治療 2008; 36(12), 1119-1122
- 20) Allen A et al, Clin Ther 2007; 29(7), 1415-1420 (PMID : 17825692)
- 21) Hughes SC et al, Drug Metab Dispos 2008; 36(11), 2337-2344 (PMID : 18694910)
- 22) Harding SM, Respir Med. 1990; 84(suppl. A), 25-29 (PMID : 2287792)
- 23) 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—通年性鼻炎と花粉症—2020 年版 (改訂第 9 版). ライフ・サイエンス, 2020
- 24) 宮田 剛ほか, 臨床外科. 2002 ; 57(7), 939-944
- 25) 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 (アラミスト点鼻液) : 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] (アラミスト点鼻液) : 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] (アラミスト点鼻液) : 野瀬靖代, 小児科臨床 2018; 71(11), 2373-2385

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

<参考>

フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液は英国および米国で承認されている（2022年1月時点）。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

特になし