

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2008に準拠して作成

定量噴霧式アレルギー性鼻炎治療剤

アラミスト[®] 点鼻液27.5 μ g
56噴霧用
Allermist[®] 27.5 μ g 56metered
Nasal Spray

剤形	定量噴霧式点鼻液
製剤の規制区分	処方せん医薬品
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 ・発売年月日	販売承認年月日：2009年 4月 22日 薬価基準収載年月日：2009年 6月 19日 発売年月日：2009年 6月 19日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元（輸入）：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 TEL：0120-561-007（9：00～18：00/土日祝日および当社休業日を除く） FAX：0120-561-047（24時間受付） http://www.glaxosmithkline.co.jp

本IFは2011年11月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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.info.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年が経過した現在、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新たなIF記載要領が策定された。

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。

- ② IF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2008」（以下、「IF記載要領2008」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2008」は、平成21年4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2008」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2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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記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、今後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。

(2008年9月)

目 次

I. 概要に関する項目			
1. 開発の経緯	1	8. 溶出性	7
2. 製品の治療学的、製剤学的特性	1	9. 生物学的試験法	7
II. 名称に関する項目		10. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
1. 販売名	2	11. 製剤中の有効成分の定量法	7
(1) 和名	2	12. 力価	8
(2) 洋名	2	13. 混入する可能性のある夾雑物	8
(3) 名称の由来	2	14. 治療上注意が必要な容器に関する情報	8
2. 一般名	2	15. 刺激性	8
(1) 和名(命名法)	2	16. その他	8
(2) 洋名(命名法)	2	V. 治療に関する項目	
(3) ステム	2	1. 効能又は効果	9
3. 構造式又は示性式	2	2. 用法及び用量	9
4. 分子式及び分子量	2	3. 臨床成績	9
5. 化学名(命名法)	3	(1) 臨床データパッケージ (2009年4月以降承認品目)	9
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(2) 臨床効果	10
7. CAS登録番号	3	(3) 臨床薬理試験：忍容性試験	10
III. 有効成分に関する項目		(4) 探索的試験：用量反応探索試験	10
1. 物理化学的性質	4	(5) 検証的試験	11
(1) 外観・性状	4	(6) 治療的使用	14
(2) 溶解性	4	VI. 薬効薬理に関する項目	
(3) 吸湿性	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	15
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	2. 薬理作用	15
(5) 酸塩基解離定数	4	(1) 作用部位・作用機序	15
(6) 分配係数	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	16
(7) その他の主な示性値	4	(3) 作用発現時間・持続時間	17
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	VII. 薬物動態に関する項目	
3. 有効成分の確認試験法	5	1. 血中濃度の推移・測定法	19
4. 有効成分の定量法	5	(1) 治療上有効な血中濃度	19
IV. 製剤に関する項目		(2) 最高血中濃度到達時間	19
1. 剤形	6	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	19
(1) 投与経路	6	(4) 中毒域	19
(2) 剤形の区別、規格及び性状	6	(5) 食事・併用薬の影響	19
(3) 製剤の物性	6	(6) 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	19
(4) 識別コード	6	2. 薬物速度論的パラメータ	19
(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH域等	6	(1) コンパートメントモデル	19
(6) 無菌の有無	6	(2) 吸収速度定数	19
2. 製剤の組成	6	(3) バイオアベイラビリティ	20
(1) 有効成分(活性成分)の含量	6	(4) 消失速度定数	20
(2) 添加物	6	(5) クリアランス	20
(3) 添付溶解液の組成及び容量	6	(6) 分布容積	20
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	7	(7) 血漿蛋白結合率	20
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	3. 吸収	20
5. 製剤の各種条件下における安定性	7	4. 分布	20
6. 溶解後の安全性	7	(1) 血液-脳関門通過性	20
7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	7	(2) 血液-胎盤関門通過性	20

(3) 乳汁中への移行性	20
(4) 髄液への移行性	21
(5) その他の組織への移行性	21
5. 代謝	21
(1) 代謝部位及び代謝経路	21
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	21
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	21
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	21
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	22
6. 排泄	22
(1) 排泄部位及び経路	22
(2) 排泄率	22
(3) 排泄速度	22
7. 透析等による除去率	22

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	23
2. 禁忌内容とその理由	23
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	23
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	23
5. 慎重投与内容とその理由	23
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	24
7. 相互作用	25
(1) 併用禁忌とその理由	25
(2) 併用注意とその理由	25
8. 副作用	25
(1) 副作用の概要	25
(2) 重大な副作用と初期症状	26
(3) その他の副作用	26
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	27
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	27
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	27
9. 高齢者への投与	28
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	28
11. 小児等への投与	28
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	29
13. 過量投与	29
14. 適用上の注意	29
15. その他の注意	29
16. その他	29

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	30
(1) 薬効薬理試験	30
(2) 副次的薬理試験	30
(3) 安全性薬理試験	30
(4) その他の薬理試験	30
2. 毒性	31
(1) 単回投与毒性試験	31
(2) 反復投与毒性試験	31
(3) 生殖発生毒性試験	32
(4) その他の特殊毒性	32

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	34
2. 有効期間又は使用期限	34
3. 貯法・保存条件	34
4. 薬剤取扱い上の注意点	34
(1) 薬局での取り扱いについて	34
(2) 薬剤交付時の注意	34
5. 承認条件等	34
6. 包装	34
7. 容器の材質	34
8. 同一成分・同効薬	35
9. 国際誕生年月日	35
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	35
11. 薬価基準収載年月日	35
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	35
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	35
14. 再審査期間	35
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	35
16. 各種コード	35
17. 保険給付上の注意	35

XI. 文献

1. 引用文献	36
2. その他の参考文献	36

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	37
2. 海外における臨床支援情報	37

XIII. 備考

その他の関連資料	39
----------	----

IF 本文中の略号

FF フルチカゾンフランカルボン酸エステル

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新規の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す。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ます。現在、臨床で広く使用されている鼻噴霧用ステロイド薬、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、1日2回投与（200 μ g/日）のアレルギー性鼻炎治療薬として1994年に本邦で承認されました。

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安定した効果がより長時間持続する1日1回投与の鼻噴霧用ステロイド薬として開発されました。

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、2010年6月現在97ヵ国で臨床使用されています。

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・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として承認されました。

2. 製品の治療学的、製剤学的特性

アラミストは

1. 1日1回投与でアレルギー性鼻炎に対し、改善効果を示します（10～13ページ参照）。
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時間持続します（10～13ページ参照）。
3. 人間工学に基づき設計された横押し型のデバイスを用いています。
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、長時間持続します（15ページ参照）。
5. 臨床試験における副作用発現率は5.4%（16/294例）でした（27ページ参照）。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アラミスト[®]点鼻液 27.5 μ g 56 噴霧用

(2) 洋名

Allermist[®] 27.5 μ g 56metered 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)

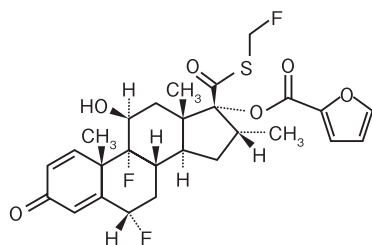
Fluticasone Furoate (JAN)

(3) ステム

該当しない (プレドニゾン・プレドニゾロン誘導体: 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 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 - [(fluoromethylsulfanyl) 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

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 (°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)

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 (ヵ月)	試験結果	
長期保存試験	30℃ / 65% RH	PE 袋 ^{*2}	36	変化なし	
加速試験	40℃ / 75% RH	PE 袋 ^{*2}	6	変化なし	
苛酷試験	湿度	25℃ / 80% RH	PE 袋 ^{*2}	3	変化なし
	温湿度	40℃ / 75% RH	開封	3	変化なし
	湿度	50℃ (湿度調節せず)	PE 袋 ^{*2}	3	3ロット中1ロットで類縁物質の増加
	光	ライトキャビネット ^{*1}	PE 袋 ^{*2}	7日間	2%の含量低下

※ 1. 約 25℃ / 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/m² 以上の光を照射

※ 2. ポリエチレン袋

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、規格及び性状

区別：懸濁剤

規格：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 μg 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。

(3) 製剤の物性

内容物の性状：白色の均一な懸濁液である。

(4) 識別コード

なし

(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 μg

(2) 添加物

結晶セルロース・カルメロースナトリウム、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

(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

用時振盪

5. 製剤の各種条件下における安定性

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℃ / 65%RH	横倒し	36 ヶ月	変化なし
			正立	36 ヶ月	変化なし
加速試験		40℃ / 75%RH	横倒し	6 ヶ月	変化なし
			正立	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験	温度	50℃ (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*	正立	7 日	変化なし

※約 25℃ / 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/m² 以上の光を照射

6. 溶解後の安全性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

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

Ⅳ. 製剤に関する項目

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. 治療上注意が必要な容器に関する情報

なし

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でも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27.5 μgを含有）を1日1回投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意

1. 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。
2. 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よう患者に指導すること。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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）

	Phase	対象	目的	評価資料	参考資料
国内	第Ⅰ相	健康成人男性	安全性、薬物動態、薬力学の検討	○	
	第Ⅱ相	通年性アレルギー性鼻炎	有効性及び安全性の検討 推奨用量の検討	○	
	第Ⅲ相	季節性アレルギー性鼻炎	有効性及び安全性の検討 FPに対する非劣性の検証	○	
	第Ⅲ相	通年性アレルギー性鼻炎	長期投与時の安全性の検討	○	
海外	第Ⅰ相	健康成人男女	鼻腔内投与時の絶対的バイオアベイラビリティの検討	○	
	第Ⅰ相	健康成人男性	安全性、薬物動態、薬力学の検討	○	
	第Ⅰ相	健康成人男性	薬物動態プロファイルの検討	○	
	第Ⅰ相	健康成人男女	ケトコナゾールとの相互作用の検討	○	
	第Ⅰ相	季節性アレルギー性鼻炎	抗原誘発による有効性の検討	○	
	第Ⅰ相	健康成人男性	吸入投与時の絶対的バイオアベイラビリティの検討		○
	第Ⅰ相	健康成人男女	安全性、薬物動態、薬力学のFPとの比較		○
	第Ⅰ相	健康成人男女、肝機能障害	肝機能障害患者における検討		○
	第Ⅰ相	健康成人男性	皮膚蒼白度のFP、BDPとの比較		○
	第Ⅱ相	季節性アレルギー性鼻炎	有効性及び安全性の検討 推奨用量の検討、薬物動態の検討	○	
	第Ⅲ相	通年性アレルギー性鼻炎	安全性の検討、副腎皮質機能への影響	○	
	第Ⅲ相	通年性アレルギー性鼻炎	有効性及び安全性の検討		○
	第Ⅲ相	季節性アレルギー性鼻炎	有効性及び安全性の検討		○
	第Ⅲ相	季節性アレルギー性鼻炎	有効性及び安全性の検討		○
第Ⅲ相	季節性アレルギー性鼻炎	有効性及び安全性の検討		○	
第Ⅲ相	通年性アレルギー性鼻炎	長期投与時の安全性の検討		○	

V. 治療に関する項目

(2) 臨床効果

- 本邦における用量反応試験の結果、本剤 110 および 220 μg (1日1回) はいずれもプラセボと比較してアレルギー性鼻炎の症状を有意に改善し、その効果はほぼ同様であると考えられた¹⁾。安全性を含めて総合的に検討し、本邦における本剤の推奨用法・用量を1日1回 110 μg とすることが妥当であると判断した。

海外における用量反応試験の結果、本剤 55、110、220、440 μg (1日1回) はいずれもプラセボと比較してアレルギー性鼻炎の症状を有意に改善した。また、110 μg 以上の用量で眼症状の有意な改善が認められた²⁾。

- 本剤 110 μg (1日1回) は、鼻噴霧用ステロイド薬としてもっとも汎用されているフルチカゾンプロピオン酸エステル (FP) 点鼻液 200 μg /日 (1日2回) と同様の効果を有することが確認され、その効果発現がFP点鼻液より早いことが示された³⁾。
- 本剤 110 μg (1日1回) の効果は長期投与においても維持されることが示された⁴⁾。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

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

- 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、投与によると思わ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。
- FF 点鼻液 110、220 および 440 μg 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 μg 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 μg 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、27.5 μg を 1日1回各鼻腔に 2 噴霧 (110 μg /日) である。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

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¹⁾

通年性アレルギー性鼻炎患者 240 例を対象として、本剤 110 μg /日、220 μg またはプラセボを 1 日 1 回 2 週間投与した結果、本邦における本剤の推奨用量・用法を 1 日 1 回 110 μg とすることが妥当であると判断された。

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 27.5 μg 、55 μg またはプラセボを各鼻腔内に 2 噴霧ずつ、1 日 1 回 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																												
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>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 μg 群で -1.95、220 μg 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 110 μg 群の効果は本剤 220 μg 群で示された効果とほぼ同様であると考えられた。また、本剤 110 μg 群および 220 μg 群の有害事象の種類および発現頻度に特異的なものはなく、臨床的に問題となるものは認められなかった。したがって、本邦における本剤の推奨用量・用法を 1 日 1 回 110 μg とすることが妥当であると判断した。</p> <p style="text-align: center;">3 鼻症状合計スコア平均の変化量</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 (平均値 \pm SD)</th> <th>全投与期間 (平均値 \pm SD)</th> <th>変化量 (調整済み平均値^{注1)} \pm SE)</th> <th>プラセボ群との差 (調整済み平均値の差)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤 110 μg 群</td> <td>80</td> <td>6.3 \pm 1.17</td> <td>4.3 \pm 1.48</td> <td>-1.95 \pm 0.163</td> <td>-0.791*</td> </tr> <tr> <td>本剤 220 μg 群</td> <td>81</td> <td>5.8 \pm 0.96</td> <td>3.9 \pm 1.47</td> <td>-2.14 \pm 0.160</td> <td>-0.985*</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>79</td> <td>6.5 \pm 1.07</td> <td>5.2 \pm 1.50</td> <td>-1.16 \pm 0.165</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>注 1) 共変量にて調整 *$p < 0.001$ (共分散分析、Dunnett の多重比較)</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)	プラセボ群との差 (調整済み平均値の差)	本剤 110 μg 群	80	6.3 \pm 1.17	4.3 \pm 1.48	-1.95 \pm 0.163	-0.791*	本剤 220 μg 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	-
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)																								
本剤 110 μg 群	80	6.3 \pm 1.17	4.3 \pm 1.48	-1.95 \pm 0.163	-0.791*																								
本剤 220 μg 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) 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、27.5 μg を 1 日 1 回各鼻腔に 2 噴霧 (110 μg /日) である。

V. 治療に関する項目

2) 比較試験³⁾

目的：季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に、本剤 110 $\mu\text{g}/\text{日}$ （1日1回）のフルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）点鼻液 200 $\mu\text{g}/\text{日}$ （1日2回）に対する非劣性を検証し、本剤の有効性および安全性を確認する。

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 μg または本剤プラセボを各鼻腔内に2噴霧ずつ1日1回、あるいはフルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）50 μg またはFPプラセボを各鼻腔内に1噴霧ずつ1日2回、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>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 μg 群で-1.23、FP 200 μg 群で-1.06であり、本剤のFPに対する非劣性が検証された（表-1）。本剤110 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、FP 200 μg 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 μg 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）。</p> <p>表-1. 3鼻症状合計スコア平均の変化量（本剤110 μg 群とFP 200 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±SD)</th> <th>全投与期間 (平均値±SD)</th> <th>変化量 (調整済み平均値^{注1)}±SE)</th> <th>調整済み平均値の差 (両側95%信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤110 μg 群</td> <td>147</td> <td>5.8 ± 1.33</td> <td>4.4 ± 1.73</td> <td>-1.23 ± 0.140</td> <td>-0.173</td> </tr> <tr> <td>FP 200 μg 群</td> <td>144</td> <td>5.9 ± 1.43</td> <td>4.6 ± 1.55</td> <td>-1.06 ± 0.142</td> <td>(-0.51, 0.17^{注2)})</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>表-2. 3鼻症状合計スコア平均の変化量（本剤110 μg 群と本剤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±SD)</th> <th>全投与期間 (平均値±SD)</th> <th>変化量 (調整済み平均値±SE)</th> <th>調整済み平均値の差</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤110 μg 群</td> <td>147</td> <td>5.8 ± 1.33</td> <td>4.4 ± 1.73</td> <td>-1.27 ± 0.151</td> <td>-1.689*</td> </tr> <tr> <td>本剤プラセボ群</td> <td>70</td> <td>5.9 ± 1.28</td> <td>6.1 ± 1.62</td> <td>0.42 ± 0.201</td> <td></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±SD)	全投与期間 (平均値±SD)	変化量 (調整済み平均値 ^{注1)} ±SE)	調整済み平均値の差 (両側95%信頼区間)	本剤110 μg 群	147	5.8 ± 1.33	4.4 ± 1.73	-1.23 ± 0.140	-0.173	FP 200 μg 群	144	5.9 ± 1.43	4.6 ± 1.55	-1.06 ± 0.142	(-0.51, 0.17 ^{注2)})	投与群	症例数	ベースライン (平均値±SD)	全投与期間 (平均値±SD)	変化量 (調整済み平均値±SE)	調整済み平均値の差	本剤110 μg 群	147	5.8 ± 1.33	4.4 ± 1.73	-1.27 ± 0.151	-1.689*	本剤プラセボ群	70	5.9 ± 1.28	6.1 ± 1.62	0.42 ± 0.201	
投与群	症例数	ベースライン (平均値±SD)	全投与期間 (平均値±SD)	変化量 (調整済み平均値 ^{注1)} ±SE)	調整済み平均値の差 (両側95%信頼区間)																																				
本剤110 μg 群	147	5.8 ± 1.33	4.4 ± 1.73	-1.23 ± 0.140	-0.173																																				
FP 200 μg 群	144	5.9 ± 1.43	4.6 ± 1.55	-1.06 ± 0.142	(-0.51, 0.17 ^{注2)})																																				
投与群	症例数	ベースライン (平均値±SD)	全投与期間 (平均値±SD)	変化量 (調整済み平均値±SE)	調整済み平均値の差																																				
本剤110 μg 群	147	5.8 ± 1.33	4.4 ± 1.73	-1.27 ± 0.151	-1.689*																																				
本剤プラセボ群	70	5.9 ± 1.28	6.1 ± 1.62	0.42 ± 0.201																																					

3) 安全性試験

①長期投与試験（12週間）⁴⁾

目的：通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に、本剤 110 μg を 1 日 1 回 12 週間鼻腔内に投与した時の安全性を検討する。また、副次的に有効性についても検討する。

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 27.5 μg を各鼻腔内に 2 噴霧ずつ 1 日 1 回、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：4 鼻症状および 3 鼻症状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	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、本剤 110 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。 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 μg の 12 週間の長期投与による有効性が示唆された。

②海外の長期投与試験（52週間）⁶⁾

目的：通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に、本剤 110 μg を 1 日 1 回 52 週間（1 年間）鼻腔内に投与した時の安全性を評価する。

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（動物皮膚、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 μg またはプラセボを各鼻腔内に 2 噴霧ずつ 1 日 1 回、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	副作用は本剤 110 μg 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 μg 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 μg 群で臨床的に重要な変化はみられなかった。

V. 治療に関する項目

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）

該当資料なし

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。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⁷⁾。

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⁸⁾。

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⁹⁾。

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。

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

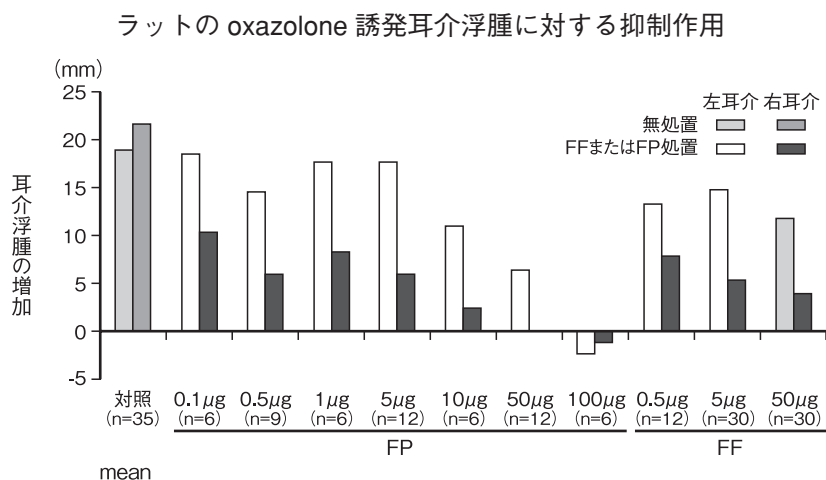
VI. 薬効薬理に関する項目

(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

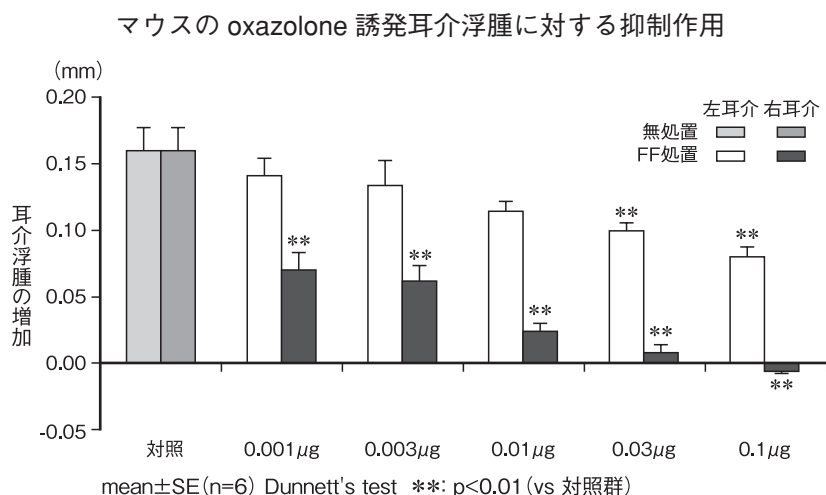
雄性 Lewis ラットの腹部側面の皮膚に 3% oxazolone 溶液 150 μ L を塗布して感作を行った。その 9 日後に、1% oxazolone 溶液 10 μ L を両方の耳介に塗布することでチャレンジして耳介浮腫を誘発し、24 時間後に耳介の厚さを測定した。FF または FP はチャレンジ 30 分前に右耳介に塗布した。その結果、FF は oxazolone による右耳介の浮腫を抑制し、その効力は FP と同程度であった。また、無処置の左耳介の浮腫抑制作用は弱かった。



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。



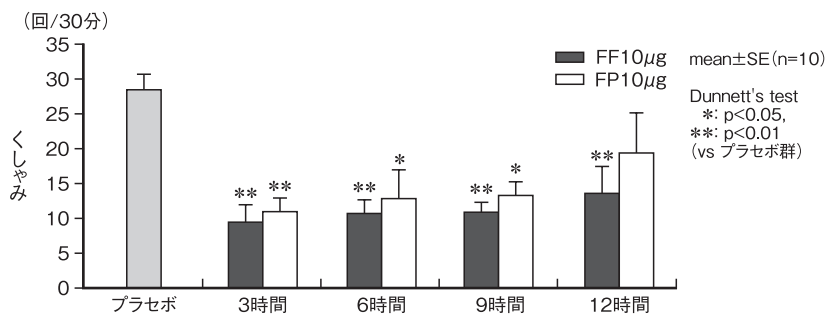
(3) 作用発現時間・持続時間

1) アレルギー性鼻炎モデルにおける鼻症状の抑制作用¹⁰⁾

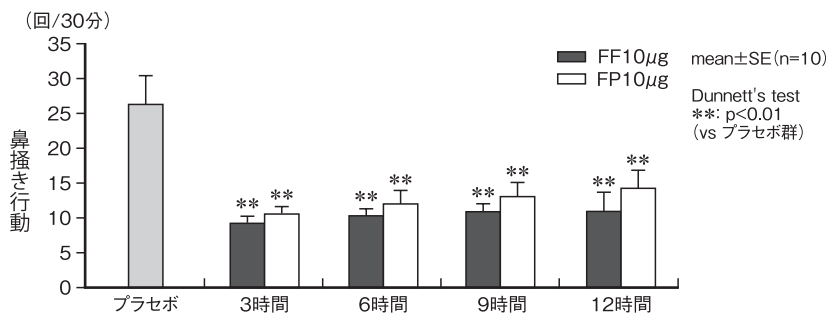
卵白アルブミンによって感作した雄性 Wistar ラットの両側鼻腔内に卵白アルブミンを投与（チャレンジ）し、誘発されるくしゃみおよび鼻搔き行動の回数を 30 分間測定した。チャレンジの 1 時間前に FF、FP またはプラセボを両側鼻腔内に投与し用量反応性を検討した。さらに、チャレンジの 3、6、9 または 12 時間前に FF または FP を両側鼻腔内に 10 μ g 投与し作用持続時間を検討した。

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



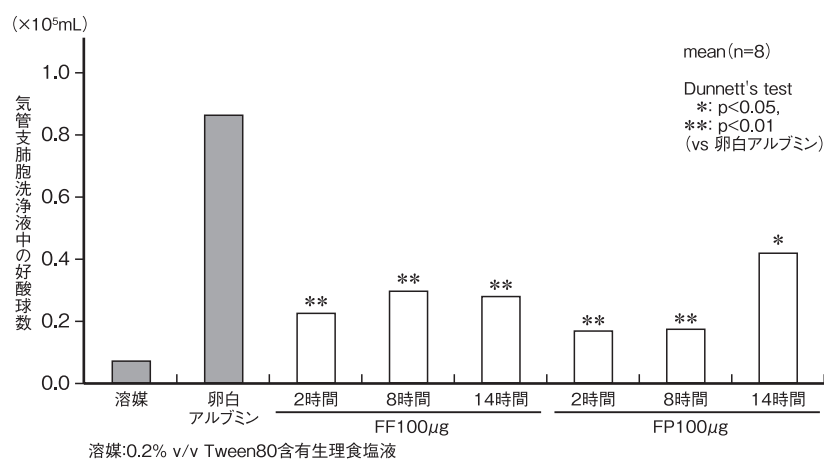
VI. 薬効薬理に関する項目

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(3×5mL)を採取して好酸球数を測定した。

その結果、FFは抗原誘発好酸球数を低下させ、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

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

1. (3) の項を参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人男性

健康成人男性 12 名に本剤 110、220、440 μg の単回および 1 日 1 回 (440 $\mu\text{g}/\text{日}$) 7 日間反復鼻腔内投与した時の血中濃度は、220 μg までの単回投与では定量下限 (10pg/mL) 未満であった。440 μg では単回投与で 8 名中 1 名、反復投与で 8 名中 3 名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 名と反復投与の 3 名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⁵⁾。

2) 肝障害患者 [海外データ]

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 名および健康成人 10 名に本剤 400 μg 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) 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) コンパートメントモデル

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¹¹⁾

健康成人男女 16 名に対して本剤 880 μg を 1 日 3 回 4 日間 (計 10 回: 2,640 $\mu\text{g}/\text{日}$) 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 (外国人データ)。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

健康成人男女 16 名に対してフルチカゾンフランカルボン酸エステル (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 (外国人データ)。

(6) 分布容積

健康成人男女 16 名に対して 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 (外国人データ)。

(7) 血漿蛋白結合率

健康成人男性 3 名の血漿に ^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。

3. 吸 収

健康成人男性に ^{14}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 (外国人データ)¹²⁾。

〈参考〉

雌雄イヌに FF400 および 1,200 $\mu\text{g}/\text{日}$ 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 μg 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 (Cmax) 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 ^{14}C -FF 1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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) 乳汁中への移行性

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。

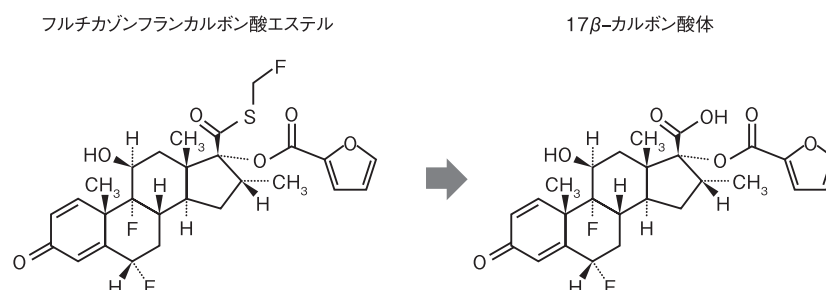
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹²⁾

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。

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（外国人データ）。



(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

健康成人男性5名に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と考えられた（外国人データ）¹²⁾。

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比率

ヒト血漿中の主代謝物である17 β -カルボン酸体（5.（1）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。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(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

健康成人男性に ^{14}C -FF 溶液を単回経口投与、および ^{14}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（外国人データ）¹²⁾。

(2) 排泄率

健康成人男性に ^{14}C -FF 溶液を単回経口投与、および ^{14}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）（外国人データ）¹²⁾。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (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〕
- (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈解説〉

- (1) 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¹³⁾。
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¹⁴⁾、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) 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。

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目、2. 用法及び用量」(p9) 参照

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 鼻咽喉感染症の患者〔症状を増悪するおそれがある〕
- (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〉

- (1) 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¹³⁾。
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¹⁴⁾、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し、慎重に投与すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (2) 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^{15, 16)}。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 重症な肥厚性鼻炎や鼻茸の患者では、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。
- (2) 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。
- (3) 全身性ステロイド剤の減量は本剤の吸入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。
- (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では副腎皮質機能不全が考えられるので、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。
- (5) 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、けん怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがある（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）。
- (6) 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、減量に努めること。
- (7) 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〉

- (1) 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。
- (2) 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見られた場合には、抗ヒスタミン剤あるいは全身性ステロイド剤を短時間併用し、症状が軽減した場合には併用薬剤を徐々に減量する。
- (3) 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。
- (4) 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、重症感染症等の侵襲時には、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。
- (5) 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、けん怠感、

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。

- (6) 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。
- (7) 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追記した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌は設定されていない。

(2) 併用注意とその理由

相互作用 本剤は、主として肝チトクローム P-450 3A4 (CYP3A4) で代謝される。 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	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。（【薬物動態】の項参照）

〈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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用 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）。 アレルギー性鼻炎患者を対象とした使用成績調査 1430 例中 9 例（0.6%）に副作用が報告された。その主なものは鼻出血 3 例（0.2%）であった（第 5 回安全性定期報告時）。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

〈解説〉

本剤の通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内臨床試験時の成績、長期投与試験時の成績、季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内臨床試験時の成績ならびに第5回安全性定期報告時の成績に基づき、因果関係が否定できない主な有害事象を記載している。

(2) 重大な副作用と初期症状

アナフィラキシー反応：アナフィラキシー反応があらわれることがある（頻度不明^{注1)}）ので、観察を十分に行い、異常が認め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。

注1) 海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

〈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。

不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、耳鳴、発汗、蕁麻疹等のアナフィラキシー様症状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、医薬品投与後通常5～30分以内で、じん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が、同時または引き続いて複数臓器に現れることをいう。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¹⁷⁾。

(3) その他の副作用

その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.3%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症	発疹	血管浮腫、蕁麻疹
鼻腔	鼻出血、鼻症状（刺激感、疼痛、乾燥感）	鼻潰瘍
精神神経系		頭痛、睡眠障害
その他	血中コルチゾール減少、血小板数増加	眼圧上昇

発現頻度は承認時までの臨床試験および現在進行中の製造販売後調査の中間結果を合わせて算出した。

注1) 海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

〈解説〉

本剤の国内臨床開発試験時の成績、ならびに海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参考に、注意喚起が必要と考えられる事象を記載している。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

本邦承認時までの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。

表 1 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%)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

再審査結果通知後に記載予定。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】

(次の患者には投与しないこと)

(2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈解説〉

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 2. 禁忌内容とその理由、〈解説〉」(p23) を参照

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

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

〈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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。なお、高用量の吸入曝露により、ラットの胎児において低体重に関連した胸骨の不完全骨化の発現率増加がみられ、ウサギでは流産が認められている。]

〈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。

11. 小児等への投与

小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（国内における使用経験がない）。

〈解説〉

小児等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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

適用上の注意

鼻腔内噴霧用にのみ使用すること。

取り扱い上の注意

1. 定められた用法・用量を守るよう、患者に指示すること。
2. 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。
3. 本剤の使用前に容器を上下によく振ること。

〈解説〉

適用上の注意：本剤は鼻腔内に直接噴霧する薬剤であるため、設定した。

15. その他の注意

その他の注意

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¹⁻⁴⁾。

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。

16. その他

なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅳ. 薬効薬理に関する項目」を参照）

(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 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。

(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 (48時間観察) ・多次元の行動観察法	ラット Wistar Han 6～10週齢	♂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	♂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	♂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	♂2, ♀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 (APD60 および APD90)、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	♂4, ♀2 4標本 / 群	in vitro	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) ・プレスチモグラフ法 (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	♂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

(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を超える量と推定された。また、イヌに吸入投与したときの概略の致死量は88.0 μ g/kgを超える量と推定された。

動物種 / 系統	投与経路	投与量 (mg/kg)	観察期間 (日)
Wistar Han ラット	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
ビーグル犬	吸入 (鼻口部)	38.8 (μ g/kg/日)	7日間投与
		88.0 (μ g/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、ALP 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 (μ g/kg/日)
Wistar Han ラット	鼻腔内	2週	0 (媒体 ^a)、80 μ g/匹/日、160 μ g/匹/日
		吸入 (鼻口部)	1ヵ月
		1ヵ月	0 (空気)、0 (媒体 ^b)、6.5、19.5、72.0
		3ヵ月	0 (媒体 ^b)、4.3、8.5、24.3
		6ヵ月	0 (媒体 ^b)、3.2、8.3、20.3
ビーグル犬	鼻腔内	1ヵ月	0 (媒体 ^a)、400 μ g/匹/日、1,200 μ g/匹/日
		6ヵ月	0 (媒体 ^a)、1,200 μ g/匹/日、2,400 μ g/匹/日
	吸入 (鼻口部)	1ヵ月	0 (媒体 ^b)、10.57、30.59、104.6
		3ヵ月	0 (媒体 ^b)、11.3、33.0、64.7
		9ヵ月	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、エデ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

(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 胚・胎児発生	Wistar Han ラット	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
	Wistar Han ラット	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	New Zealand White ウサギ	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	Wistar Han ラット	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

(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。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

動物種 / 系統	投与経路	投与期間	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)
CD-1 マウス	吸入 (鼻口部)	104 週	0 (媒体 ^a)、2.22、6.09、18.8
Wistar Han ラット	吸入 (鼻口部)	104 週	0 (媒体 ^a)、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
New Zealand White ウサギ	経皮	4 時間塗布	500mg/site
New Zealand White ウサギ	経皮	16 時間塗布	0 ^a (右側)、1 $\mu\text{g}/\text{site}$ (左側)
New Zealand White ウサギ	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

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 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)
Hartley モルモット	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

処方せん医薬品

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) 薬局での取り扱いについて

該当しない

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

取り扱い上の注意

1. 定められた用法・用量を守るよう、患者に指示すること
2. 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
3. 本剤の使用前に容器を上下によく振ること

5. 承認条件等

なし

6. 包装

アラミスト点鼻液 27.5 μ g 56噴霧用：6g × 6

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：なし

同効薬：フルチカ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

製造承認年月日：2009年4月22日

承認番号：22100AMX00662000

11. 薬価基準収載年月日

2009年6月19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

該当しない

13. 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

14. 再審査期間

8年（2017年4月21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	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
アラミスト [®] 点鼻液 27.5 μ g 56 噴霧用	119117201	1329711Q1021	621911701

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) 大久保公裕ほか, アレルギー・免疫 2009; 16(3), 374-385
- 5) 大久保公裕ほか, アレルギー・免疫 2009; 16(9), 1442-1453
- 6) Rosenblut A et al, Allergy 2007; 62(9), 1071-1077
- 7) 稲垣直樹, Progress in Medicine 2007; 27(6), 1282-1288
- 8) Derendorf H et al, Allergy 2008; 63(10), 1292-1300
- 9) Salter M et al, Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2007; 293(3), L660-L667
- 10) 中野祥行ほか, 薬理と治療 2008; 36(12), 1119-1122
- 11) Allen A et al, Clin Ther 2007; 29(7), 1415-1420
- 12) Hughes SC et al, Drug Metab Dispos 2008; 36(11), 2337-2344
- 13) Harding SM, Respir Med. 1990; 84(suppl. A), 25-29
- 14) 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—
2009年版(改訂第6版). ライフサイエンス, 2008
- 15) 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
- 16) 清水直容ほか, ステロイドホルモン. 中外医学社
- 17) 厚生労働省, 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

2. その他の参考文献

なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

国名	販売名	承認年月日	剤型・含量	効能・効果、用法・用量
米国	Veramyst	2007年4月27日	剤型： 点鼻液 含量： 1噴霧あたり50 μ 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 μ gを含有	効能・効果： 成人および2歳以上の小児の季節性および通年性アレルギー性鼻炎の治療 用法・用量： 成人および12歳以上の若年者： 110 μ g（1鼻腔に2噴霧）を1日1回投与する 55 μ g（1鼻腔に1噴霧）に減量可 2～11歳の小児： 55 μ g（1鼻腔に1噴霧）を1日1回投与する 110 μ g（1鼻腔に2噴霧）に増量可
欧州	Avamys	2008年1月11日	剤型： 点鼻液 含量： 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	効能・効果： アレルギー性鼻炎における諸症状の治療 用法・用量 成人および青年（12歳以上） 110 μ g（1鼻腔に2噴霧）を1日1回投与する 55 μ g（1鼻腔に1噴霧）に減量可 小児（6～11歳） 55 μ g（1鼻腔に1噴霧）を1日1回投与する 110 μ g（1鼻腔に2噴霧）に増量可 6歳未満の小児 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 高齢者：用量調節は必要ない 腎機能障害患者：用量調節は必要ない 肝機能患者：軽度から中等度の肝機能障害患者においては用量調節は必要ない。重度の肝機能障害患者についてはデータがない。

日本における本剤の効能・効果、用法・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」(p9)を参照。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。なお、高用量の吸入曝露により、ラットの胎児において低体重に関連した胸骨の不完全骨化の発現率増加がみられ、ウサギでは流産が認められている。]

XII. 参考資料

	分類
FDA : Pregnancy Category	C (2008 年 7 月)
オーストラリアの分類	B3 (2008 年 1 月)

FDA : Pregnancy Category

Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

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) 小児等への投与に関する情報

小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない (国内における使用経験がない)。
--

出典	記載内容
米国の添付文書 (2008 年 7 月)	<p>Adults and Adolescents 12 Years of Age and Older</p> <p>The recommended starting dosage is 110 mcg once daily administered as 2 sprays (27.5 mcg/spray) in each nostril. Titrate an individual patient to the minimum effective dosage to reduce the possibility of side effects. When the maximum benefit has been achieved and symptoms have been controlled, reducing the dosage to 55 mcg (1 spray in each nostril) once daily may be effective in maintaining control of allergic rhinitis symptoms.</p> <p>Children 2 to 11 Years of Age</p> <p>The recommended starting dosage in children is 55 mcg once daily administered as 1 spray (27.5 mcg/spray) in each nostril. Children not adequately responding to 55 mcg may use 110 mcg (2 sprays in each nostril) once daily. Once symptoms have been controlled, the dosage may be decreased to 55 mcg once daily.</p>
英国の SPC (2009 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).</p> <p>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.</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).</p> <p>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.</p> <p>Children under 6 years of age:</p> <p>The experience in children under the age of 6 years is limited (see section 5.1 and 5.2). Safety and efficacy in this group has not been well established.</p>

XIII. 備 考

その他の関連資料

特になし

[資料請求・問い合わせ先]

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15 GSKビル

TEL：0120-561-007(9:00～18:00 / 土日祝日および当社休業日を除く)

FAX：0120-561-047(24時間受付)

ALXXIF01-D1201D

改訂年月 2012年1月