

(別添様式)

## 未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

## 1. 要望内容に関連する事項

会社名	MSD 株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-251
	成分名 (一般名)	モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物
	販売名	ナゾネックス点鼻液 50μg 56 噴霧用 / ナゾネックス点鼻液 50μg 112 噴霧用
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	急性鼻副鼻腔炎
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	18歳以上の成人：1日2回各鼻腔へ2噴霧(400μg/日)
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [ <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中                      ] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [ <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし                      ] (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 欧米の状況を考慮すると承認取得が難しいと考えられるため。詳細については「3. (6)」参照。	
「医療上の必要性に係る基準」への	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患(致命的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患	

<p>該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>■ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 □エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>欧米及び日本でのガイドライン等から、急性鼻副鼻腔炎患者では、その臨床症状(鼻閉、通気障害、顔面痛等)により患者の日常生活が障害されると記載されているため。なお、一部慢性副鼻腔炎へ病態が変化する場合もあるが、その多くは抗生物質等の薬物治療で短期間に治癒する場合が多いとされている。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>□ア 既存の療法が国内にない □イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている □ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>■エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>欧米でのガイドラインでは、急性鼻副鼻腔炎患者での臨床症状(鼻閉、通気障害、顔面痛等)の改善に点鼻ステロイド薬の投与(単独投与又は抗生物質との併用投与)は有用とされているが、急性鼻副鼻腔炎の疾患背景、診断基準及び点鼻ステロイド薬での治療などは、欧米各国の間でも標準化されていない。また、海外の一部の国では本剤(単独投与又は抗生物質との併用投与)が急性鼻副鼻腔炎の適応で承認されているが、本剤の有効性が認められないと判断されて承認されなかった国もある(別紙1参照)。したがって、本剤は世界的に広くその有用性が認められ、承認を取得しているとは言い難いことから、上記の分類を選択した。</p>
<p>備考</p>	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該</p>	<p>□米国 □英国 □独国 □仏国 ■加国 ■豪州</p> <p>[欧米等6か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="405 1962 1385 2020"> <tr> <td data-bbox="405 1962 507 2020"></td> <td data-bbox="507 1962 1385 2020">欧米各国での承認内容(要望内容に関連する箇所に下線)</td> </tr> </table>		欧米各国での承認内容(要望内容に関連する箇所に下線)
	欧米各国での承認内容(要望内容に関連する箇所に下線)		

当国の承認内容を記載する。）	米国	販売名（企業名）	NASONEX (Schering Corporation, a subsidiary of Merck & Co., Inc.)
		効能・効果	NASONEX は、以下を適応症とする副腎皮質ステロイド薬である： 1. 2歳以上の患者におけるアレルギー性鼻炎の鼻症状の治療 2. 2歳以上の患者における季節性アレルギー性鼻炎の鼻閉の治療 3. 12歳以上の患者における季節性アレルギー性鼻炎の予防 4. 18歳以上の患者における鼻茸の治療
		用法・用量	鼻腔内噴霧用としてのみ使用すること： ・アレルギー性鼻炎の鼻症状の治療 成人及び青年（12歳以上）：各鼻腔に2噴霧ずつ1日1回投与する 小児（2～11歳）：各鼻腔に1噴霧ずつ1日1回投与する ・季節性アレルギー性鼻炎の鼻閉の治療： 成人及び青年（12歳以上）：各鼻腔に2噴霧ずつ1日1回投与する 小児（2～11歳）：各鼻腔に1噴霧ずつ1日1回投与する ・季節性アレルギー性鼻炎の予防 成人及び青年（12歳以上）：各鼻腔に2噴霧ずつ1日1回投与する ・鼻茸の治療 成人（18歳以上）：各鼻腔に2噴霧ずつ1日2回投与する。一部の患者では各鼻腔に2噴霧ずつ1日1回投与することで効果が見られる場合もある。
		備考	承認なし。別紙1参照
	英国	販売名（企業名）	NASONEX（Merck Sharp & Dohme Ltd）
		効能・効果	NASONEX 点鼻スプレーは、成人及び12歳以上の小児の季節性アレルギー性鼻炎及び通年性鼻炎の症状の治療に適応される。  NASONEX 点鼻スプレーは、6～11歳の小児における季節性及び通年性アレルギー性鼻

			<p>炎の症状の治療にも適応される。</p> <p>中等度から重度の季節性アレルギー鼻炎の既往がある患者は、予測される花粉の季節の開始より最大4週間前から、NASONEX点鼻スプレーを予防療法として投与することができる。</p> <p>NASONEX点鼻スプレーは18歳以上の成人の鼻茸の治療を適応とする。</p>
		<p>用法・用量</p>	<p>&lt;季節性及び通年性アレルギー性鼻炎&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・成人（高齢者を含む）及び12歳以上の小児：</li> </ul> <p>通常、各鼻腔に2噴霧ずつ（50 µg/回）1日1回投与（総投与量：200 µg）が推奨される。症状がコントロールできた場合には、維持量として各鼻腔に1噴霧ずつ（総投与量：100 µg）に減量しても効果が得られる場合もある。症状が十分にコントロールできない場合には、各鼻腔に最大4噴霧ずつ1日1回投与（総投与量：400 µg）に増量することができる。症状がコントロールできた場合には、減量することが望ましい。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・6～11歳の小児：</li> </ul> <p>通常、各鼻腔に1噴霧ずつ（50 µg/回）1日1回投与（総投与量：100 µg）が推奨される。季節性アレルギー性鼻炎を既往する一部の患者に対し、NASONEX点鼻スプレーは、初回投与後12時間以内に臨床的に有意な効果がみられた。しかし、十分な治療効果は、初回投与後48時間は見られないこともあるため、患者は、十分な治療効果を得るために定期的に継続して使用すること。</p> <p>&lt;鼻茸&gt;</p> <p>通常、鼻茸に対する開始用量は、各鼻腔に2噴霧ずつ（50 µg/回）1日1回投与（1日総投与量：200 µg）が推奨される。</p> <p>治療開始5～6週間後、症状が十分に改善しない場合には、各鼻腔に2噴霧ずつ1日2回</p>

		<p>投与（1日総投与量：400 µg）に増量することができる。投与量は、症状の効果的抑制が持続される最小の用量に調節すること。1日2回投与後5～6週間が経過しても症状の改善が見られない場合には、別の治療法を検討すること。</p>
	備考	承認なし。別紙1参照
独国	販売名（企業名）	NASONEX (MSD SHARP & DOHME GMBH)
	効能・効果	英国と同様
	用法・用量	英国と同様
	備考	承認なし。Mutual Recognition Procedure (MRP、相互認証審査方式)の代表国(RMS)が英国であるため効能・効果及び用法・用量は英国と同様である。
仏国	販売名（企業名）	NASONEX (SCHERING-PLOUGH)
	効能・効果	成人及び3歳以上の小児における季節性及び通年性アレルギー性鼻炎 成人の鼻茸の対症療法
	用法・用量	<p>&lt;アレルギー性鼻炎&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・成人及び12歳以上の小児： 本剤1日あたり200 µg、又は、各鼻腔に2噴霧（50 µg/回）ずつ1日1回投与（朝）が推奨される。症状の改善が見られた場合、1日1回100 µgに減量することができる。</li> <li>・3～11歳の小児： 本剤1日あたり100 µg又は50 µgを各鼻腔に1日1回投与（朝）が推奨される。 治療開始時期及び期間はアレルギーへの曝露によって異なる。</li> </ul> <p>&lt;鼻茸&gt;</p> <p>本剤1日あたり400 µgを2回にわけて投与、又は、各鼻腔に2噴霧（50 µg/回）ずつの1日2回投与が推奨される。症状が改善された場合、1日あたり200 µg、又は、各鼻腔に2噴霧（50 µg/回）ずつ1日1回投与に減量することが推奨される。</p> <p>小児及び18歳未満の青年の鼻茸の治療におけるモメタゾンフランカルボン酸エステル</p>

		の安全性及び有効性は検討されていない。
	備考	承認なし。別紙 1 参照
加国	販売名（企業名）	NASONEX（Merck Canada Inc.）
	効能・効果	<p>NASONEX（モメタゾンフランカルボン酸エステル水溶性点鼻スプレー）は以下を適応症とする：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・成人、青年及び 3～11 歳の小児の季節性及び通年性アレルギー鼻炎の症状の治療</li> <li>・成人及び 12 歳以上の小児における細菌感染症の兆候及び症状を伴う急性鼻副鼻腔炎に対する抗生物質療法の補助療法</li> <li>・成人及び 12 歳以上の小児における細菌感染症の兆候及び症状を伴わない軽度～中等度の合併症を伴わない急性鼻副鼻腔炎の症状の治療</li> <li>・18 歳以上の成人患者の鼻茸の治療</li> </ul>
	用法・用量	<p>&lt;季節性又は通年性アレルギー鼻炎&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・成人（高齢者を含む）及び 12 歳以上の小児：</li> </ul> <p>通常、各鼻腔に 2 噴霧ずつ（50 µg/回）1 日 1 回投与が推奨される（1 日総投与量：200 µg）。症状がコントロールできた場合には、維持量として各鼻腔に 1 噴霧ずつ（1 日総投与量：100 µg）に減量しても効果が得られる場合もある。</p> <p>症状が十分にコントロールできない場合には、各鼻腔に 4 噴霧ずつ 1 日 1 回投与（1 日総投与量：400 µg）に増量することができる。症状がコントロールできた場合には、投与量の減量することが望ましい。</p> <p>臨床的に有意な効果は、早ければ初回投与開始 12 時間後から見られる。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・3～11 歳の小児：</li> </ul> <p>通常、各鼻腔に 1 噴霧ずつ（50 µg/回）1 日 1 回投与が推奨される（1 日総投与量：100 µg）。幼児への投与は保護者の、指導監督の下に行うこと。</p> <p>&lt;急性鼻副鼻腔炎に対する抗生物質療法の補助療法&gt;</p>

		<p>未治療の鼻粘膜の感染症が認められる場合には <u>NASONEX を投与しないこと。</u></p> <p>・成人（高齢者を含む）及び12歳以上の小児： 通常、各鼻腔に2噴霧ずつ（50 µg/回）1日2回投与が推奨される（1日総投与量：400 µg）。 症状が十分にコントロールできない場合には、各鼻腔に4噴霧ずつ（50 µg/回）1日2回投与（1日総投与量：800 µg）に増量することができる。</p> <p>&lt;軽度～中等度の合併症を伴わない急性鼻副鼻腔炎の治療&gt;</p> <p>副鼻腔の細菌感染症が認められる又は疑われる場合には、<u>NASONEX を抗生物質の併用なしでは使用しないこと。</u></p> <p>・成人（高齢者を含む）及び12歳以上の小児： 通常、各鼻腔に2噴霧ずつ（50 µg/回）1日2回投与が推奨される（1日総投与量：400 µg）。 治療期間中に重度細菌感染症の兆候又は症状（発熱、持続性重度片側顔面痛・歯痛、眼窩腫脹又は眼窩周囲顔面腫脹、又は初期症状の改善後の悪化等）がみられた場合には、患者は直ちに医師に相談し、医師は <u>NASONEX の使用を中止することを勧告することができる。</u>軽度～中等度の合併症を伴わない急性鼻副鼻腔炎の症状の治療において、<u>15日以上、NASONEX の安全性及び有効性は検証されていない。</u></p> <p>&lt;鼻茸の治療&gt;</p> <p>成人（高齢者を含む）及び18歳以上の青年： 通常、各鼻腔に2噴霧ずつ（50 µg/回）1日2回投与が推奨される（1日総投与量：400 µg）。 症状がコントロールできた場合には、維持量として各鼻腔に2噴霧ずつ（50 µg/回）1日1回投与（1日総投与量：200 µg）に減量しても効果が得られる場合もある。</p>
	備考	
豪州	販売名（企業名）	NASONEX

		(Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty Limited)
	効能・効果	<p>NASONEX 水溶性点鼻スプレーは、成人、青年及び 3～11 歳の小児の季節性及び通年性アレルギー鼻炎の症状の治療及び季節性アレルギー鼻炎の予防を適応症とする。</p> <p>NASONEX 水溶性点鼻スプレーは、18 歳以上の鼻茸の治療も適応とする。</p> <p><u>NASONEX 水溶性点鼻スプレーは、12 歳以上の患者の重度細菌感染症の兆候又は症状が認められない急性鼻副鼻腔炎の症状の治療を適応とする。</u></p>
	用法・用量	<p>推奨用量を超えて使用しないこと。</p> <p>NASONEX 水溶性点鼻スプレーの効果には速効性はない。十分な治療効果の発現には数日を要する。用量は指示通りの投与量とし、症状軽減のために患者の意志で投与しないこと。</p> <p>幼児への投与は保護者の、指導監督の下に行うこと。</p> <p>&lt;アレルギー性鼻炎&gt;</p> <p>中等度から重度の季節性アレルギー鼻炎の既往がある患者は、予測される花粉の季節の開始の 2～4 週間前から予防的に投与することが推奨される。</p> <p>・成人（高齢者を含む）及び 12 歳以上の小児：</p> <p>通常、予防及び治療には、各鼻腔に 2 噴霧ずつ（50 µg/回）1 日 1 回投与が推奨される（1 日総投与量：200 µg）。</p> <p>症状がコントロールできた場合には、維持量として各鼻腔に 1 噴霧ずつ（1 日総投与量：100 µg）に減量しても効果が得られる場合もある。</p> <p>NASONEX 初回投与後 12 時間以内に、季節性アレルギー性鼻炎の患者（n=190）の 28% に臨床的に有意な症状の改善が認められた</p>



	<p>(中央値=36時間)。しかし、十分な治療効果は、初回投与後 48 時間は見られないこともあるため、患者は、十分な治療効果を得るために定期的に継続して使用すること。</p> <p>・ 3～11 歳の小児： 通常、各鼻腔に 1 噴霧ずつ (50 µg/回) 1 日 1 回投与が推奨される (1 日総投与量: 100 µg)。 &lt; 鼻茸 &gt;</p> <p>・ 成人 (高齢者を含む) 及び 18 歳以上の青年： 通常、各鼻腔に 2 噴霧ずつ (50 µg/回) 1 日 1 回投与が推奨される (1 日総投与量: 200 µg)。症状が十分にコントロールできない場合には、各鼻腔に 2 噴霧ずつ 1 日 2 回投与 (1 日総投与量: 400 µg) に増量することができる。症状がコントロールできた場合には、減量が推奨される。</p> <p><u>&lt; 急性鼻副鼻腔炎 &gt;</u> <u>通常、各鼻腔に 2 噴霧ずつ (50 µg/回) 1 日 2 回投与が推奨される (1 日総投与量: 400 µg)。</u> <u>1 日 2 回投与を 15 日間続けても改善が見られない場合には、別の治療法を検討すること。治療期間中に症状が悪化した場合には患者は医師に相談すること。</u></p>															
	備考															
<p>欧米等 6 개국での標準的使用状況 (欧米等 6 개국で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/>米国    <input type="checkbox"/>英国    <input type="checkbox"/>独国    <input type="checkbox"/>仏国    <input type="checkbox"/>加国    <input type="checkbox"/>豪州</p> <p>[欧米等 6 개국での標準的使用内容]</p> <table border="1" data-bbox="400 1503 1396 2020"> <tr> <td data-bbox="400 1503 504 2020"></td> <td colspan="2" data-bbox="504 1503 1396 1547">欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="400 1547 504 1644">米国</td> <td data-bbox="504 1547 715 1644">ガイドライ ン名</td> <td data-bbox="715 1547 1396 1644"></td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="504 1644 715 1787">効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)</td> <td data-bbox="715 1644 1396 1787"></td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="504 1787 715 1930">用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)</td> <td data-bbox="715 1787 1396 1930"></td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="504 1930 715 2020">ガイドライン の根拠論文</td> <td data-bbox="715 1930 1396 2020"></td> </tr> </table>		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		米国	ガイドライ ン名			効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)			用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)			ガイドライン の根拠論文	
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線)															
米国	ガイドライ ン名															
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)															
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)															
	ガイドライン の根拠論文															

		備考	
英国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
独国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
仏国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
加国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	

		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論文	
		備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 海外におけるモメタゾンフランカルボン酸エステル水和物点鼻液（以下本剤）の急性鼻副鼻腔炎に関する報告状況を調べるために、2011年12月26日時点でPub Medを使用して以下のように検索した。

##### Mometasone furoate

- + acute rhinosinusitis（急性鼻副鼻腔炎） 7 件
- + acute sinusitis（急性副鼻腔炎） 5 件
- + acute（急性）+ rhinosinusitis（鼻副鼻腔炎） 8 件
- + acute（急性）+ sinusitis（副鼻腔炎） 15 件

以上の検索結果のうち、そのタイトルと要約の内容から本剤の急性鼻副鼻腔炎に対する有効性と安全性を評価できる無作為化試験に該当した報告が4報確認された。

2) 同様に本剤の日本における報告状況を、2011年12月26日時点で医中誌を使用して以下のように検索した。

モメタゾン

+急性鼻副鼻腔炎	1 件
+急性副鼻腔炎	1 件
+急性 +鼻副鼻腔炎	1 件
+急性 +副鼻腔炎	2 件

以上の検索結果において、本剤の急性鼻副鼻腔炎の有効性及び安全性を検討した適切な無作為化試験の報告はなかった。

#### <海外における臨床試験等>

- 本剤（200 µg 1 日 1 回あるいは 2 回投与）の単独療法による急性鼻副鼻腔炎に対する臨床試験成績が下記の 2 報告としてまとめられている。

1) Meltzer EO, et al. Treating acute rhinosinusitis: Comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. J Allergy Clin Immunol. 2005; 116 (6) : 1289-95. (学会引用文献 No. 2) <sup>1)</sup>

目的: 合併症のない急性鼻副鼻腔炎患者に対する本剤、amoxicillin 及びプラセボの有効性及び安全性を評価する。

試験方法及び被験者: 無作為化、二重盲検、ダブルダミー法での臨床試験。急性鼻副鼻腔炎患者（12 歳以上、計 981 例）は、本剤 200 µg 1 日 1 回（243 例、12-76 歳）又は 2 回（235 例、12-66 歳）を 15 日間、amoxicillin 500 mg 1 日 3 回（251 例、12-69 歳）を 10 日間、あるいはそれぞれのプラセボ（252 例、12-68 歳）を投与した。後観察は 14 日間行った。有効性の主要評価項目は治療終了後の主要症状スコア（午前/午後）の平均で、副次的評価項目は総症状スコアであった。

安全性評価項目は、後観察期間における症状悪化と有害事象モニタリングであった。

結果: 主要症状スコアでは、本剤 200 µg 1 日 2 回群はプラセボ群 (P<.001)、amoxicillin 群 (P=.002) のいずれの投与群に対しても有意に優れていた。

治療期の総症状スコアでは、本剤 200 µg 1 日 2 回群は amoxicillin 群 (P=.012) 及びプラセボ群 (P<.001) に比しそれぞれ有意に改善した。治療に対する全般的反応では、本剤 200 µg 1 日 2 回群は amoxicillin 群 (P=.013)、プラセボ群 (P=.001) のいずれの投与群に対しても有意に優れていた。本剤 200 µg 1 日 1 回群は、主要評価項目及び副次的評価項目いずれにおいてもプラセボ群に比し有意に優れていたが、amoxicillin 群に対しては優れていなかった。

各投与群ともに忍容性は良好で、有害事象の発現率も同程度（本剤 200 µg 1 日 2 回群 : 36.2%、本剤 200µg 1 日 1 回群 : 35.4%、amoxicillin 群 : 33.5%、プラセボ群 : 38.1%）であった。

結論: 合併症のない急性鼻副鼻腔炎患者において、本剤 200 µg 1 日 2 回投与は amoxicillin 及びプラセボに比し、再発又は細菌感染もなく優れた症状改善効果を示した。

2) Bachert C, et al. Effect of mometasone furoate nasal spray on quality of life of patients with acute rhinosinusitis. *Rhinology*. 2007; 45 (3) : 190-6. (学会引用文献 No. 3) <sup>2)</sup>

目的：合併症のない急性鼻副鼻腔炎患者を対象に、本剤投与による健康関連 quality of life (HRQoL) 上における効果を検討する。

試験方法及び被験者：無作為化、二重盲検、プラセボ対照比較臨床試験。981 例の急性鼻副鼻腔炎患者を対象に、治験薬（本剤 200 µg 1 日 1 回ないし 2 回、amoxicillin 500 mg 1 日 3 回、あるいはプラセボ）を 15 日間投与した後に、Sino-Nasal Outcome test (SNOT) -20 質問表を使用して HRQoL を調査した (331 例が完了)。

結果：ベースラインの SNOT-20 の平均総スコアは、4 つの投与群（本剤 200µg 1 日 1 回群 81 例、1 日 2 回群 84 例、amoxicillin 500 mg 1 日 3 回群 84 例、プラセボ群 82 例）でほぼ同等 (2.15~2.23) であった。最終評価時点では、4 つの投与群ともに臨床的に意味のある平均総スコアの低下 (0.8 以上) が見られたが、本剤 200µg 1 日 2 回群 (1.36 の低下) のみに平均総スコアでプラセボ群 (1.08 の低下) に比し有意な (p=0.047) 改善がみられた。プラセボ群に比し、本剤群は、すべての SNOT-20 項目の点数で改善がみられた。

なお、本試験での他の有効性及び安全性の成績は、上述 1) 参照 (Meltzer EO, et al.<sup>1)</sup>)。

結論：本剤 200 µg 1 日 2 回投与は、合併症のない急性鼻副鼻腔炎患者でプラセボに比し HRQoL において著しい改善を示した。

- 本剤 (1 日 1 回あるいは 2 回投与) と経口抗生物質の併用投与による急性鼻副鼻腔炎に対する臨床試験成績が下記の 2 報告としてまとめられている。

3) Nayak AS, et al. Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002; 89 (3) : 271-8. (学会引用文献 No. 1) <sup>3)</sup>

目的：急性鼻副鼻腔炎患者を対象に、経口抗生物質との併用投与での本剤 200 µg 1 日 2 回又は本剤 400 µg 1 日 2 回投与の有効性及び安全性をプラセボと比較し評価する。

試験方法及び被験者：多施設共同、二重盲検、プラセボ対照比較臨床試験。CT 画像で中等度から重度と診断された鼻副鼻腔炎の 967 例 (8~78 歳) の外来患者を対象に、amoxicillin/clavulanate potassium (Augmentin<sup>®</sup>、ACP) 875 mg 1 日 2 回投与に本剤 200 µg 1 日 2 回 (318 例、平均 39.4 歳) 又は 400 µg 1 日 2 回 (324 例、平均 39.8 歳)、あるいはプラセボ (325 例、平均 38.0 歳) を 21 日間併用投与した。被験者は、6 つの鼻副鼻腔炎の症状スコア及び有害事象を 1 日 2 回記録した。cosyntropin 刺激前・後での血漿コルチゾール濃度を一部の施設の被験者において測定した。

結果：本剤 200 µg あるいは 400 µg 1 日 2 回群は投与 1 日目から 15 日目までの総症状ス

コア（主要評価項目）の平均低下（それぞれ 50%、51%）は、プラセボ群の低下（44%）に比し有意に（それぞれ  $P=.014$ 、 $P\leq.017$ ）改善した。本剤両投与群は投与 4 日目までにプラセボ群に比し有意な総症状スコア改善を示し、その効果は投与 21 日目まで持続した。個々の症状改善も同様のパターンを示した。

本剤両投与群における忍容性は良好で、有害事象発現率はプラセボ群と同程度であった（本剤 200  $\mu\text{g}$  1 日 2 回+ACP 群：12%、本剤 400  $\mu\text{g}$  1 日 2 回+ACP 群：15%、プラセボ+ACP 群：15%）。Cosyntropin 刺激において、視床下部-脳下垂体-副腎皮質系の抑制を示さなかった。

結論：経口抗生物質に併用投与された、本剤 200  $\mu\text{g}$  または 400  $\mu\text{g}$  1 日 2 回投与は良好な忍容性を示し、抗生物質の単独治療に比して鼻副鼻腔炎の症状改善に有効であった。

4) Meltzer AO, et al. Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 106: 630-7. <sup>4)</sup>

目的：急性副鼻腔炎に対する経口抗生物質治療に点鼻ステロイド薬を併用投与した場合の有効性を検討する。

試験方法及び被験者：多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照比較臨床試験。再発性の副鼻腔炎の既往を有する 12 歳以上の患者で急性副鼻腔炎を罹患し、その症状と副鼻腔の CT 撮影によって診断された患者（計 407 例）を対象とした。患者は amoxicillin/clavulanate potassium で 21 日間治療され、同時に本剤（400  $\mu\text{g}$ 、1 日 2 回、200 例、平均 40.2 歳）、あるいはプラセボ（1 日 2 回、207 例、平均 40.5 歳）の投与群に無作為化された。頭痛、顔面痛、鼻閉、化膿性鼻漏、後鼻漏及び咳の症状点数は、ベースライン及び治療期の全期間にわたって記録された。

結果：ベースラインの症状点数による重症度は両投与群で同等であった。患者が記録した 1 日 2 回の症状点数は、抗生物質に本剤を併用した群での総症状点数（主要有効性評価）はプラセボ群と比較して投与 0～15 日まで、また投与 16～21 日まででそれぞれ有意に（ $P=.01$ 、 $P<.01$ ）改善した。また、鼻閉に関連した炎症性の症状（頭痛、鼻閉及び顔面痛）の各点数で著しい減少（改善）を示した。鼻汁に関連した症状は軽度に改善された。

治療に関連した有害事象の発現率は両群で同程度（本剤群 12%、プラセボ群 13%）であり、両群間で著しく異なっていなかった。

結論：点鼻ステロイド薬である本剤の 400  $\mu\text{g}$  1 日 2 回の抗生物質への追加投与は、抗生物質の単独治療に比し、急性副鼻腔炎の症状を著しく改善した。

<日本における臨床試験等>

本剤での公表論文はない。

1) Zalmanovici A, et al. Intranasal steroids for acute sinusitis (Review) . Cochrane Database Syst Rev. 2011; published in Issue 8 : CD005149. <sup>5)</sup>

目的：点鼻ステロイド薬（INCS）が成人及び小児の急性副鼻腔炎の症状緩解に有効かどうかを検討する。

探索戦略：Cochrane 登録の対照試験（CENTRAL Issue 2、2011 年）、MEDLINE（1966 年 1 月～2011 年 5 月第 2 週）、EMBASE（1990 年～2011 年 5 月）及び臨床試験目録を探索した。

選択基準：成人及び小児の急性副鼻腔炎を対象とした INCS 投与をプラセボあるいは無治療と比較する無作為化・対照試験（RCT）。急性副鼻腔炎は、臨床症状から定義され、放射線学的 evidence、あるいは鼻内視鏡検査によって診断された。

主要評価は、症状の消失あるいは改善のいずれかの割合であった。副次的評価は、投与中止に至った有害事象、試験終了前の脱落、再発の割合、合併症の割合、及び学校や職場へ戻る割合であった。

情報収集と分析：2 人の独立した著者がデータを抽出し、試験の品質を評価し、評価不一致を解決した。

主な結果：急性副鼻腔炎を対象とした 1943 例が組み入れられた 4 つの試験報告が選択基準に合致した。それらの試験は良く計画された二重盲検試験で、15 日又は 21 日間投与における INCS とプラセボあるいは無治療を比較検討した。フォロー・アップできなかった割合は、それぞれ 7%、11%、41%及び 10%であった。メタ・アナリシスを含んだ 3 つの試験からの成績を統合した結果、INCS 群では、プラセボ群に比し有意な症状消失あるいは改善を示した[73%対 66.4%; リスク比 (RR) 1.11; 95%信頼区間 (CI) 1.04 - 1.18]。INCS の高用量投与は症状改善あるいは消失により高い効果があった[本剤 400µg 対 200µg (RR 1.10; 95%CI 1.02 - 1.18 対 RR 1.04; 95%CI 0.98 - 1.11) ]。

重篤な有害事象は報告されなかった。また、2 つの投与群及び INCS の高用量投与群で、脱落率及び再発率に差がなかった。

著者の結論：現在の evidence は放射線学又は鼻内視鏡検査により確認された急性副鼻腔炎対象と限られているが、INCS の単独療法あるいは抗生物質との併用療法は急性副鼻腔炎治療における有用性を支持するものであった。薬剤を処方する場合、臨床医は予想される軽度な有害事象だけでなく、臨床的に重要なメリットも比較検討するべきである。

2) Demoly P. Safety of intranasal corticosteroids in acute rhinosinusitis. Am J Otolaryngol. 2008; 29 (6) : 403-13. (学会引用文献 No. 4) <sup>6)</sup>

急性鼻副鼻腔炎の治療ガイドラインでは、点鼻ステロイド薬（INS）の単独療法又は併用療法を勧めている。しかしながら、経口ステロイド薬での有害事象プロファイル（大部分は薬剤の体内吸収に起因する）は、INS の安全性に対する懸念をいだかせる。全身性ステロイド薬と INS では、その体内吸収や、各種 INS での生物学的利用率、作用機序、脂

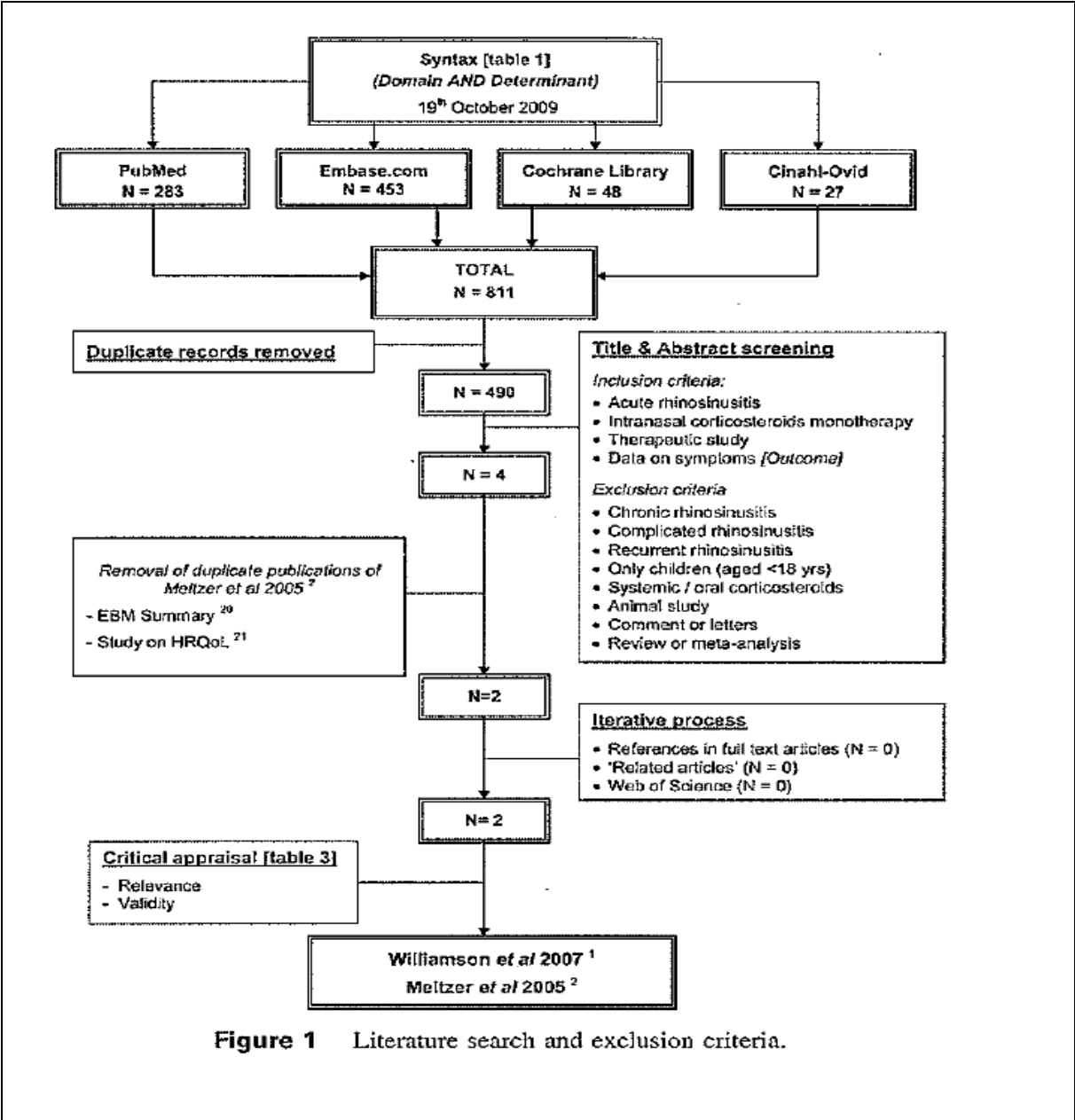
溶性には、明らかな臨床的な違いがあるにもかかわらず、INS に対するこれらの安全性上の懸念は払拭されていない。例えば、投与された INS の生物学的利用率は、mometasone furoate で 0.1%以下、fluticasone propionate で 1%以下、triamcinolone acetonide で 46%、beclometasone dipropionate で 44%である。急性、慢性副鼻腔炎及びアレルギー性鼻炎患者を対象とした各種臨床試験で報告されているように、INS の安全性プロファイルの検討結果から、INS の主たる有害事象は局所の有害事象（例えば、鼻出血及び頭痛）であり、その程度は軽・中等度で、発現率はプラセボと同等であることが示されている。mometasone furoate、fluticasone propionate、budesonide 及び triamcinolone acetonide の安全性検討の臨床試験では、小児における視床下部-下垂体-副腎皮質系の抑制による成長抑制や骨塩密度減少などの全身性の有害事象、あるいは白内障などはみられず、急性鼻副鼻腔炎患者に全身性有害事象の懸念がなく安全に投与できることを示した。

3) Venekamp RP, et al. Intranasal corticosteroid monotherapy in acute rhinosinusitis: An evidence-based case report. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010; 142:783-88.<sup>7)</sup>

この報告では evidence に基づいた症例報告から臨床的な疑問、つまり、点鼻ステロイド薬（INCS）単独療法は、合併症のない成人急性鼻副鼻腔炎の回復時間を短縮するかを検討した。文献検索（2009年10月19日）の結果、811件の報告（PubMed から 283 件、Embase.com から 453 件、Cochrane Library から 48 件、Cinahl-Ovid から 27 件）中 2 報だけがこの臨床的疑問と関連しており、高い妥当性があることを見いだした。これらの 2 報告は budesonide での 1 報と mometasone での 1 報（Meltzer EO, et al.<sup>1)</sup>）であった。

これらの試験での被験者背景、試験方法の違いや missing data 等から、急性鼻副鼻腔炎患者においてプラセボと比較して INCS 単独療法の成績からは臨床的有用性が確立されたとは言えないとまとめられた。





**Figure 1** Literature search and exclusion criteria.

**Table 2**  
**Critical appraisal of relevant studies**

	Study design	Domain	Relevance		Concealment of allocation	Standardization	Missing data (%)	Intention-to-treat analysis	Level of evidence
			Determinant	Outcome					
Williamson et al (2007)	RCT Double-blind Double-dummy Factorial N = 240	Adults ( $\geq$ 16 yrs) with acute nonrecurrent sinusitis	1) Amoxicillin 500 mg tid, placebo INCS 2) Placebo AB, budesonide 200 $\mu$ g each nostril qd 3) Amoxicillin 500 mg tid, budesonide 200 $\mu$ g each nostril qd 4) Placebo AB, placebo INCS	Proportion of patients cured at day 10  Difference in median TSS at day 10	+	+	13.7% (33 pts)	+	1b
Meltzer et al (2005)	RCT Double-blind Double-dummy N = 981	Patients ( $\geq$ 12 yrs) with acute nonrecurrent rhinosinusitis	1) Amoxicillin 500 mg tid, placebo INCS 2) Placebo AB, MFNS 200 $\mu$ g each nostril qd 3) Placebo AB, MFNS 200 $\mu$ g each nostril bid 4) Placebo AB, placebo INCS	Mean MSS	?	+	9.8% (96 pts)	+	1b

RCT, randomized controlled trial; tid, three times daily; INCS, intranasal corticosteroid; AB, antibiotics; TSS, total symptom score; +, good; MFNS, mometasone furoate nasal spray; qd, once daily; MSS, major symptom score; bid, twice daily; ?, unknown.

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Orlandi RR. Chapter 5. Medical Management of Acute Rhinosinusitis. Rhinosinusitis: A guide of diagnosis and management, Thaler, ER; Kennedy, DW (Eds.) Springer Publishers 2009. p65-74.<sup>8)</sup>

#### 抗炎症治療

コルチコステロイドは、鼻腔と副鼻腔中の炎症反応の有効な抑制剤である。それらは点鼻薬として局所投与されており、アレルギー性鼻炎、及び鼻茸の治療薬としてFDAは承認している。それらは慢性副鼻腔炎の治療法の主力薬であるが、多くの研究において急性の細菌性鼻副鼻腔炎の治療の可能性が検討された。従来、急性鼻副鼻腔炎ではその効果発現が遅いと考えられていたが、最近のプラセボ対照試験において、経口の抗生物質との併用投与での有効性が示された。

点鼻ステロイド薬は経口の抗生物質と併用すると、プラセボ点鼻薬と比較して症状改善が大きかった。同様の治療が特に小児患者で検討され、咳と後鼻漏に早期の改善効果がみられた。再発性の急性鼻副鼻腔炎の患者では、点鼻ステロイド薬は急性症状、特に鼻閉に関連した頭痛、鼻閉及び顔面痛の症状を改善することが示された。慢性副鼻腔炎の急性増悪期の患者では、再発症状と同様に改善した。興味ある臨床試験では、合併症のない急性鼻副鼻腔炎患者を対象に通常量の2倍量の点鼻ステロイド薬と amoxicillin (500 mg の1日3回服用)の標準用量を比較したところ、点鼻ステロイド薬の単独投与は、抗生物質単独投与と比較して、主要症状と全般症状の改善で優れ、抗炎症治療に比べて抗生物質の相

対的重要度の問題を提起した。

これらの臨床試験は放射線学的、あるいは症状学的な患者組み入れ基準を使用しており、ウイルス性か他の非細菌性の病因を持った患者を含んでいた可能性があった。さらに、点鼻薬の安全性は良好だが、治療の有効性はやや小さかった。これらの薬剤はやや高価であるため、費用に対して症状改善の程度やスピードにより大きな評価比重をおくべきである。しかしながら、点鼻ステロイド薬の初期の症状改善に続く持続した症状改善効果の evidence、及び従来抗生物質治療に対する優越性までもが、急性細菌性鼻副鼻腔炎の治療に点鼻ステロイド薬を含むべきかの議論にさらされている。

コルチコステロイドの局所投与（特に短期の使用）は、極めてわずかで臨床的に無意味な吸収に終わる。一方、短期の使用であったとしても、経ロステロイド薬の全身性投与は多数の潜在的な副作用をもたらす吸収レベルとなる。それらの副作用には免疫抑制、創傷治癒の低下、消化性潰瘍、易創傷性、血糖値上昇、血圧上昇、眼圧上昇、水分貯留、カリウム及びカルシウム低下及び情動不安定を含んでいる。まれではあるが短期の使用は、腰や肩の無腐性骨壊死、さらに精神病に關与する。それらはまれな特異体質の反応であるようにもみえる。これらの副作用の重症度のために、経ロステロイド薬は急性鼻副鼻腔炎患者に対してできるだけ少ない頻度で注意深く使用されるべきである。

<日本における教科書等>

なし。

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) Thomas M, et al. EPOS primary care guidelines: European position paper on the primary care diagnosis and management of rhinosinusitis and nasal polyps 2007 – a summary. Prim care Respir J. 2008; 17(2): 79-89. (学会引用文献 No. 5) <sup>9)</sup>

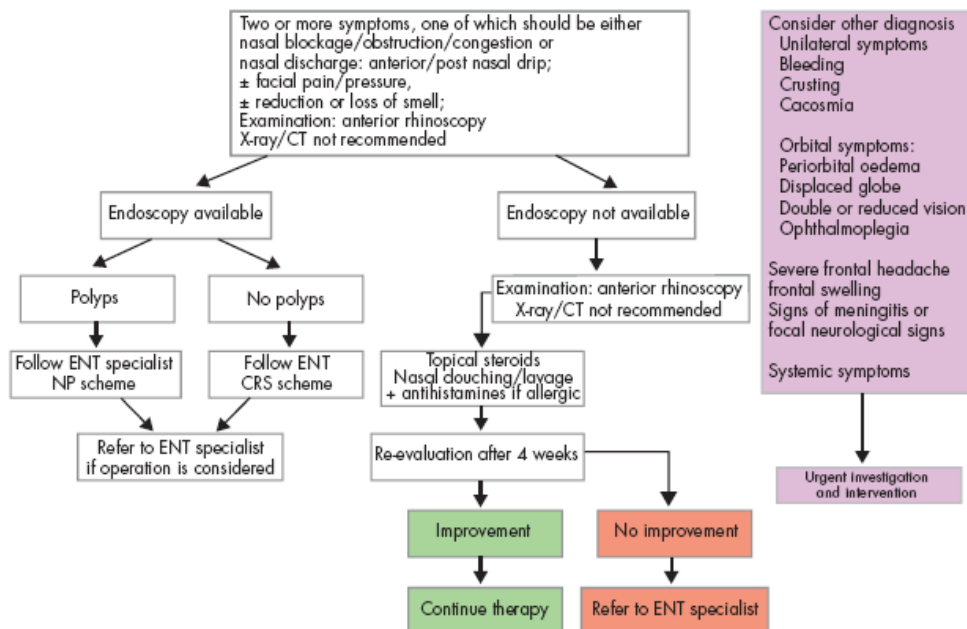
本論文は、2007年に *Rhinology* 誌で公表された副鼻腔炎及び鼻茸 (EP3OS) に対する2007年欧州のポジションペーパーの要約である。EP3OS 報告をより広く普及するために、一般開業医と地域に密着した非専門臨床医に向けて、*Rhinology* と *Primary Care Respiratory Journal* (PCRJ) は、この要約を PCRJ 誌で発表することに同意した。EP3OS プロセスでは、evidence に基づいた方法論で、evidence 情報を識別し、副鼻腔炎の管理治療のための実地医療への推薦度を設定した。EP3OS タスクフォースは次の目的で、欧州のアレルギー学会及び臨床免疫学会 (EAACI) によって委任された:

- 副鼻腔炎及び鼻茸についての最新の知識要約を専門医と一般臨床医に提示すること。
- 専門医と一般臨床医の接点としての evidence に基づいた適切な診断法の要約を一般臨床医に提供すること。

- 専門医と一般臨床医の接点としての evidence に基づいた管理治療のために推薦度を提供すること。
- 異なる背景での研究や臨床診療での定義と試験結果の理解ためにガイダンスを提案すること。

本要約は、EP30S 中の情報を、プライマリーケアを行う一般臨床医の診療環境で使用するのにより簡潔なフォーマットで提示することを目標とした。一般臨床医へのアドバイスを要約すると、鼻炎と副鼻腔炎が通常合併していることを治療戦略の一環として認識するということである。急性鼻副鼻腔炎は、鼻閉状態、通気障害、顔面痛の有無、嗅覚の障害等の症状に基づいて診断される炎症性の病態であるが、多くの症状は自然治癒する。しかしながら、5日後に症状が消失しない、あるいはさらに悪化する患者に対して、点鼻ステロイド薬の単独投与、又は抗生物質の併用投与は考慮されるべきである。症状が14日で改善しないか、あるいは非定型的な症状がある場合は専門医へ紹介すべきである。症状が12週間以上存在する場合には慢性副鼻腔炎が生じるので、前鼻鏡検査あるいはより詳細な内視鏡検査で鼻茸の有無を確認すべきである。点鼻ステロイド薬、鼻洗浄、及びアレルギーを合併する患者へは抗ヒスタミン剤を、鼻茸の有無や症状に応じて使用する。大きな鼻茸を有する患者や症状改善がみられなかった患者は専門医へ紹介することが必要とされる。

**Figure: Evidence-based management scheme for adults with chronic rhinosinusitis**



*Acute exacerbations of CRS should be treated like acute rhinosinusitis*

2) Scadding GK, et al. BSACI (British Society for Allergy and Clinical Immunology) guidelines: BBSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyps. Clin Exp allergy. 2008; 38 (2) : 260-75. (学会引用文献 No. 6) <sup>10)</sup>

副鼻腔炎及び鼻茸の患者の治療管理のためのこのガイドラインは、英国アレルギー及び臨床免疫学会 (BSACI) の標準治療委員会 (SOCC) により作成された。その推奨治療は **evidence** 及びエキスパートの見解に基づき、**evidence grade** 化されたものである。このガイドラインは、アレルギー性疾患を治療する内科医及び小児科医の両者に有用である。

副鼻腔炎は、感染の要素を持っているかどうか、また鼻茸を合併しているかどうかにかかわらず、鼻及び副鼻腔の炎症を意味する。急性鼻副鼻腔炎は最長でも 12 週間には完治する。慢性鼻副鼻腔炎は 12 週以上持続するもので、急性の増悪を有する場合がある。副鼻腔炎は一般的で、人口のおよそ 15% が罹患しており、生活の質 (QoL) の著しい低下を引き起こす。その診断は **nasendoscopy** によって確認される症状に大部分が基づく。CT や MRI 検査では 3 分の 1 の被験者でなんらかの異常が見つかり、日常診療での診断には推奨されないが、急性の合併症、確定診断、従来治療に反応しない場合では有用である。免疫不全、ウエグナー肉芽腫症、Churg-Strauss 症候群、アスピリン過敏症やアレルギー性真菌性副鼻腔炎では副鼻腔炎を呈することもある。

この領域では高品質の臨床試験は少ないが、現状での **evidence** に基づき、初期治療としては鼻洗浄、ステロイド薬 (点鼻ステロイド薬も含む)、抗生物質、抗ロイコトリエン薬、抗ヒスタミン薬などが推奨されている。合併症や鼻閉の原因となる解剖学的異常、アレルギー性真菌症、あるいは著しい治療抵抗性の症状が残る患者では、内視鏡下副鼻腔手術を考慮すべきである。しかしながら、治療管理をより改善するためには、対象患者をより明確にした質の高い臨床試験での検討が必要である。

3) Desrosiers M, et al. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. Allergy Asthma Clin Immunol. 2011;7:2. <sup>11)</sup>

このガイドラインは医療従事者に対して急性及び慢性副鼻腔炎治療のよりよい情報提供を目的としている。ガイドラインには、細菌学上の変化を考慮した推奨治療法を含む急性細菌性副鼻腔炎の治療論を記載した。最近の急性細菌性副鼻腔炎の治療ガイドラインは 2007 年に米国と欧州のグループから発表された。しかしながら、これらのガイドラインは慢性副鼻腔炎について限られた情報しか含まず、**evidence** に基づいた戦略をとっておらず、ガイドライン作成の関係者情報も取り入れず、さらにカナダの医療環境の詳細を組み入れてなかった。

慢性副鼻腔炎の病態生理学的な理解と治療戦略の進歩は患者の治療成績を向上させた。慢性副鼻腔炎患者は世界的に多く、第一線の臨床医師にとっては毎日直面している疾患である。当初、慢性副鼻腔炎は慢性の細菌感染と考えられていたが、現在では感染や炎症といった明らかな複数の要素によるものであることが認識され、ステロイド薬 (点鼻ステロ

イド薬も含む) 使用の増加等の治療方法の変化をもたらしている。慢性炎症の持続における細菌の役割、手術や治療方法等は変化している。Evidenceは限られているが、慢性副鼻腔炎の治療に不慣れた医師に対してこのガイドランスは有用であろう。もはや慢性副鼻腔炎を急性副鼻腔炎の持続型として治療するのではなく、病因論に基づいた別の治療方針が構築され展開されるべきである。

#### <日本におけるガイドライン等>

1) 日本鼻科学会 急性副鼻腔炎診療ガイドライン 2010年版. 日鼻誌. 2010; 49 (2) : 143-198. (学会引用文献 No. 7) <sup>12)</sup>

本ガイドライン中に「付記) 急性副鼻腔炎におけるステロイド点鼻 (噴霧を含む) の有効性」(186頁) が以下のように記載されている。

#### 【背景】

欧米では単独あるいは抗菌薬投与との併用で、症状、症候、QOL など治療効果に有意差があったことが報告されている。このように、急性副鼻腔炎の初発はウイルス感染が細菌感染よりも頻度が高いという認識から、欧米ではステロイド点鼻 (噴霧薬) 治療は単独で、あるいは抗菌薬治療との併用で推奨しうる治療法である。しかしながら本邦ではステロイド鼻噴霧薬は適応疾患として急性副鼻腔炎が含まれておらず、適応疾患はアレルギー性鼻炎もしくは一部の製剤では血管運動性鼻炎とされていることに留意する必要がある。

#### 【エビデンスに基づくステロイド点鼻治療】

- ・急性副鼻腔炎の治療において、抗菌薬治療との併用で、抗菌薬単独と比較し改善率が高いという報告がみられる (II b、B)
- ・QOL に関してもステロイド局所使用 (スプレー) が amoxicillin (AMPC) 内服より改善率が高かったという報告がある (II b、B)
- ・AMPC 内服治療とステロイド局所点鼻との間に経過において差はなかったとの報告もある (II b、B)

上記エビデンスのレベル及び推奨グレードは以下のとおり。

I a ランダム化比較試験のメタアナリシス (結果がほぼ一様)

Meta-analysis (with homogeneity) of randomized controlled trials

I b ランダム化比較試験 RCT

At least one randomized controlled trial

II a よくデザインされた比較研究 (非ランダム化)

At least one well designed, controlled study but without randomization

II b よくデザインされた準実験的研究

At least one well designed, quasi-experimental study

III よくデザインされた非実験的記述研究（比較・相関・症例研究）

At least one well designed, non-experimental descriptive study

（例：comparative studies, correlation studies, case studies）

IV 専門家の報告・意見・経験

Expert committee reports, opinions an/or experience of respected authorities

A：強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる。

B：科学的根拠があり、行うよう勧められる。

C1：科学的根拠はないが、行うよう勧められる。

C2：科学的根拠がなく、行わないよう勧められる。

D：無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる。

なお、上記の推奨グレードは Minds（Medical Information Distribution Service）医療情報サービスの推奨グレードである。

（５）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（１）以外）について

１）なし。

（６）上記の（１）から（５）を踏まえた要望の妥当性について

＜要望効能・効果について＞

１） 急性鼻副鼻腔炎

急性鼻副鼻腔炎はウイルス性又は非ウイルス性等の疾患背景からいくつかの病態に分かれている。日本及び米国/EU のガイドライン<sup>9-12)</sup>は、多くの部分で類似しているが、例えば疾患背景、診断基準及び点鼻ステロイド薬での治療などは、まだ標準化されていない。また、米国の教科書のひとつ<sup>8)</sup>では、点鼻ステロイド薬の安全性は確立しているが、急性鼻副鼻腔炎における臨床的効果はやや小さいと記載されている。さらに、本剤（モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物、Nasonex<sup>®</sup>）は、急性鼻副鼻腔炎における単独療法及び経口の抗生物質との併用療法の臨床試験結果に基づき、カナダ及びオーストラリアで承認されているが、同様の成績を提示した FDA、MHRA 及び Afssaps からは承認を得られなかった（別紙 1 参照）。これらの審査状況から、急性鼻副鼻腔炎への点鼻ステロイド薬投与の臨床的有用性及び対象患者の適切性は、世界的に広く認められているとはいえないと考えられる。また、開発会社としては、海外で認められた本剤の臨床試験成績は日本における本疾患の審査に十分とはいえないと考えており、また、これらの結果を追加解析等することも妥当ではないと考えている。

さらに、開発会社は、日本での急性鼻副鼻腔炎の承認取得のために急性鼻副鼻腔炎患者を対象とした新規の臨床試験を計画する場合、その疾患背景の多様性から、症状スコア診断や画像診断（例えば CT 画像）により急性鼻副鼻腔炎における主観的・客観的な改善を

検証することは非常に困難と考えている。その理由は、1) 疾患背景からの適切な被験者の組み入れの難しさ、2) 急性疾患であり自然治癒率が高いと考えられ、被験者数が多くなること、3) 画像診断（例えば CT 画像）からの診断、組み入れ基準及び評価の難しさ等である。また、日本における急性鼻副鼻腔炎の実地診療を考慮すると、画像診断や画像上での有効性の評価は一般的に広く普及しているとは言えず、臨床試験成績と実地診療での差異が生じるとも懸念される。

したがって、本剤の急性鼻副鼻腔炎に対する海外臨床 evidence 使用又は新規の国内臨床試験による要望効能・効果の開発は、妥当ではないと考える。

<要望用法・用量について>

1) 該当なし

<臨床的位置づけについて>

1) 該当なし

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 該当なし

#### 5. 備考

<その他>

1)

#### 6. 参考文献一覧

1) Meltzer EO, et al. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. J Allergy Clin Immunol. 2005; 116 (6) : 1289-95. (学会引用文献 No. 2)

2) Bachert C, et al. Effect of mometasone furoate nasal spray on quality of life of patients with acute rhinosinusitis. Rhinology. 2007; 45 (3) : 190-6. (学会引用文献 No. 3)

3) Nayak AS, et al. Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002; 89 (3) : 271-8. (学会引用文献 No. 1)

4) Meltzer EO, et al. Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray. J Allergy Clin Immunol. 2000; 106: 630-7.

5) Zalmanovici A, et al. Intranasal steroids for acute sinusitis (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2011; published in Issue 8: CD005149.



- 6) Demoly P. Safety of intranasal corticosteroids in acute rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol*. 2008; 29 (6) : 403-13. (学会引用文献 No. 4)
- 7) Venekamp RP, et al. Intranasal corticosteroid monotherapy in acute rhinosinusitis: An evidence-based case report. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010; 142:783-88.
- 8) Orlandi RR. Chapter 5. Medical Management of Acute Rhinosinusitis. *Rhinosinusitis: A guide of diagnosis and management*, Thaler, E; Kennedy, DW (Eds.) Springer Publishers 2009. p65-74.
- 9) Thomas M, et al. EPOS primary care guidelines: European position paper on the primary care diagnosis and management of rhinosinusitis and nasal polyps 2007 – a summary. *Prim Care Respir J*. 2008; 17 (2) : 79-89. (学会引用文献 No. 5)
- 10) Scadding GK, et al. BSACI (British Society for Allergy and Clinical Immunology) guidelines: BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis. *Clin Exp Allergy*. 2008; 38(2): 260-75. (学会引用文献 No. 6)
- 11) Desrosiers M, et al. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011;7:2.
- 12) 日本鼻科学会 急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン 2010 年版. *日鼻誌*. 2010; 49 (2) : 143-198. (学会引用文献 No. 7)