

スイッチ OTC 医薬品の候補成分の成分情報等

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	フルチカゾンフランカルボン酸エステル
	スイッチ OTC とした場合の 効能・効果	花粉による季節性アレルギーの次のような症状の緩和：鼻づまり、鼻みず（鼻汁過多）、くしゃみ、鼻のかゆみ、目のかゆみ、なみだ目、目の充血
候補成分に 対する医療 用医薬品の 情報	販売名	アラミスト点鼻液 27.5 μ g 56 噴霧用 アラミスト点鼻液 27.5 μ g 120 噴霧用 (投与経路：点鼻) (剤形：定量噴霧式点鼻液)
	効能・効果	アレルギー性鼻炎
	用法・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 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。
	会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社

2. スイッチ OTC 化の妥当性評価にあたっての必要情報

医療用医薬品 の特徴・概要	承認年月日	2009 年 4 月 22 日（成人：56 噴霧用） 2014 年 3 月 17 日（小児用法・用量の追加） 2019 年 2 月 13 日（120 噴霧用）
	再審査期間	2009 年 4 月 22 日～2017 年 4 月 21 日（成人） 2014 年 3 月 17 日～2018 年 3 月 16 日（小児）
	再審査結果 通知日	2018 年 12 月 5 日（成人） 2019 年 9 月 11 日（小児）
	再審査結果	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。
	開発の経緯 (インタビュー フォーム等より)	アラミストは、英国グラクソ・スミスクライン社で開発されたグルココルチコイド受容体 (GR) アゴニストであるフルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF) を有効成分とする鼻噴霧用ステロイド薬である。 これまで、臨床で広く使用されていた鼻噴霧用ステロイド

	<p>薬であるフルチカゾンプロピオン酸エステル点鼻液（フルナーゼ）は、その高い有効性と良好な忍容性により、1994年に本邦で承認された、1日2回投与（200μg/日）のアレルギー性鼻炎治療薬である。アラミストは、フルナーゼと同等以上の有効性および安全性を有し、かつフルナーゼと比較してより長時間持続する点鼻液を得ることを企図して、1日1回投与の鼻噴霧用ステロイド薬として開発された。海外では2007年4月に米国で、2008年1月に欧州でアレルギー性鼻炎の治療薬として承認されており、2013年12月現在100カ国以上で臨床使用されている。</p> <p>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「アラミスト点鼻液27.5μg 56噴霧用」（以下、56噴霧用）として承認された。さらに、小児アレルギー性鼻炎に対する有効性および安全性が確認され、2014年3月に小児への適応が承認された。2018年12月に最新結果が公表され、成人のアレルギー性鼻炎における用法・用量が、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しないとされた。</p> <p>「アラミスト点鼻液 27.5μg 120 噴霧用」は、既存の 56 噴霧用に対して充てん量を増やし、1 ボトルあたりの噴霧可能回数を増やすことで患者の利便性を向上させることを目的に開発がすすめられ、2019年2月に剤形追加が承認された。</p>
<p>治療学的・製剤学的特性（インタビューフォーム等より）</p>	<p>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。</p> <p>本剤の特性は以下の通り。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 成人および小児において1日1回投与でアレルギー性鼻炎に対し改善効果を示す。 2. 季節性アレルギー性鼻炎に対し、投与1日目から症状改善効果が認められ効果が24時間持続する（成人）。

	<p>3. 人間工学に基づき設計された横押し型のデバイスである。</p> <p>4. グルココルチコイド受容体に対する親和性はフルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）の約1.7倍で、核移行促進作用はFPよりも早く、長時間持続する。</p> <p>5. 臨床試験における副作用発現率は5.4%（16/294例）であった（成人）。</p> <p>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）。</p> <p>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）。</p> <p>アレルギー性鼻炎患者を対象とした使用成績調査1,592例中9例（0.6%）に副作用が報告された。</p> <p>その主なものは鼻出血3例（0.2%）であった（第6回安全性定期報告時）。</p> <p>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）。</p> <p>重大な副作用としては、アナフィラキシー反応が報告されている。</p> <p>6. 海外において季節性アレルギー性鼻炎を対象として、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、110μg（承認用量）以上の用量で眼の症状（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²⁾。</p> <p>使用成績調査において、本剤での治療経過観察期間後（4週間後又は投与中止時）にアレルギー性鼻炎の鼻3主徴症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）、眼症状、日常生活の支障度及びQOL評価で有意な改善がみられた。有効性解析対象</p>
--	--

		<p>1,468 例での総合的な有効率は 93%であり、患者背景（季節性・通年性、病型、重症度、併用薬）による差は認めなかった。患者アンケート 502 例での満足度は 81%であった³⁾。</p>
	<p>臨床での使用 われ方</p>	<p>本剤はアレルギー性鼻炎の治療に使用されている。 鼻アレルギー診療ガイドライン⁴⁾によると、鼻噴霧用ステロイド薬は、現在のアレルギー性鼻炎治療薬の中では症状改善効果の強い薬剤であるとされている。花粉症に対しては、初期療法から軽症、中等症、重症・最重症まで広く治療の選択肢とされている。</p> <p>微量で局所効果が強く、吸収されにくく、吸収されてもすぐに分解されるため、1 年以上の連用でも全身的副作用は少なく、効果は確実である。</p> <p>同種同効薬を含めて、本剤は効果発現が早く、約 1~2 日で効果がみられる。長期連用により改善率は上がる。重症例にも効果があり著効例も多い。抗ヒスタミン薬に抵抗する鼻閉にも有効で、点鼻用血管収縮薬の離脱にも有効である。また、血管運動性鼻炎にも効果がある。効果発現が早いので、これまで初期療法には必要ないと考えられていたが、minimum persistent inflammation の考え方から初期の炎症から使用することで飛散ピーク時の症状増悪を抑制できることが明らかとなり、初期療法にも用いられる。</p>
	<p>安全性に関する情報（添付文書⁵⁾より）</p>	<p>重要な基本的注意</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 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。 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。 <p><u>※医療用の添付文書から抜粋した。上記以外の全身性ステロイド剤との併用療法に伴う注意は添付文書を参照。</u></p> <p><相互作用> 併用禁忌：該当なし 併用注意：CYP3A4 阻害作用を有する薬剤（リトナビル等）</p>

		<p><副作用></p> <table border="1" data-bbox="603 237 1385 427"> <tr> <td data-bbox="603 237 995 331">重大な副作用</td> <td data-bbox="995 237 1385 331">高頻度（5%以上）の副作用</td> </tr> <tr> <td data-bbox="603 331 995 427">アナフィラキシー反応 （頻度不明）</td> <td data-bbox="995 331 1385 427">該当なし</td> </tr> </table>	重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用	アナフィラキシー反応 （頻度不明）	該当なし
重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用					
アナフィラキシー反応 （頻度不明）	該当なし					
	<p>禁忌・注意事項（添付文書⁵⁾より）</p>	<p><警告・禁忌></p> <p>警告内容：該当なし</p> <p>禁忌内容：</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>注意事項：</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. 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た場合のみ投与すること。 3. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児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）。 4. 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。 <p>※医療用の添付文書から抜粋した。</p>				
	<p>習慣性、依存性、耽溺性について</p>	<p>該当なし</p>				
	<p>毒薬、劇薬等への該当性について</p>	<p>該当なし</p>				

<p>推定使用者数等</p>	<p>鼻が詰まる・鼻水がでる：628.7万人^{5),6)} 有病率：49.2%（2019年）⁷⁾</p> <p>【参考：一般用医薬品市場 販売金額・販売個数】 鼻炎用点鼻薬 一般用医薬品市場⁸⁾： 販売金額：105.8億円、販売個数（年間）：1,416.2万個</p>
<p>同種同効薬・類薬のスイッチOTC化の状況について</p>	<p>鼻噴霧用ステロイド薬として、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル（製品名：ナザールαAR0.1%＜季節性アレルギー専用＞2016年9月承認、他）、フルチカゾンプロピオン酸エステル（製品名：フルナーゼ点鼻薬＜季節性アレルギー専用＞2019年4月承認）がOTC化されている。</p>
<p>OTC化された場合の使い方</p>	<p>アレルギー性鼻炎の有病率はこの10年間で増加している。本剤のスイッチ化により、アレルギー性鼻炎に対するセルフメディケーションの選択肢の一つとして、国民のQOL向上に資することが期待される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・季節性アレルギー性鼻炎対応の鼻噴霧用ステロイド薬としては2010年11月ベクロメタゾンプロピオン酸エステルがスイッチされ、現在では指定第2類一般用医薬品として販売されている。また、フルチカゾンプロピオン酸エステルも2019年4月に承認され、要指導医薬品として製造販売が開始されており、鼻噴霧用ステロイド薬はOTC医薬品として実績がある。 ・本剤は、既承認のOTC鼻噴霧用ステロイド薬と同等の有効性・安全性を有し、かつ1日1回の使用を可能にした薬剤であり、使用方法においても既存の鼻噴霧用ステロイド薬と大きく変わらないことから、使用に際して患者が誤用する可能性は低く、有効性、安全性を十分に期待できる。
<p>関連するガイドライン等</p>	<p>鼻アレルギー診療ガイドライン 2020年版（鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会）</p>
<p>その他</p>	<p>要望した効能・効果は、既承認のOTCの同種同効薬にはない、「鼻のかゆみ、眼の症状」が追加されているが、これは医療用の臨床成績、使用成績調査の結果や米国のOTCの効能・効果を参考にしている。</p> <p>一方、医療用アラミストの国内初回承認時の審査報告によると、申請効能・効果の「アレルギー性鼻炎における諸症状の改善」に対して、臨床試験での有効性を示す結果を提出しているものの『アレルギー性鼻炎に伴う眼症状に対する効果は本剤に特徴的なものとは判断できず、本剤の効能・効果は類薬と同様とするべきとの機構の考えは、専門委員から支持された。機構は、効能・効果を「アレルギー性鼻炎」に変更するよう申請者に対応を求め、申請者はこれを了承した。』と記載されている。</p> <p>しかしながら、眼の症状はアレルギー性鼻炎に伴って生じることが罹患経験者には広く認知されており、また、本剤の臨床試験の観察項目に含まれていることから、スイッチOTC化した際の効能・効果に眼の症状</p>

	を含めた。 スイッチ OTC とした際の用法・用量は要望内容に含まれていないが、小児用法の妥当性についても議論されることを希望する。	
	【既承認品目の効能・効果の比較】	
	販売名	米国 OTC
アラミスト (本剤)	花粉症やその他の上気道アレルギーの症状を一時的に軽減する。鼻づまり、鼻水、くしゃみ、 <u>鼻のかゆみ、目のかゆみ、なみだ目</u> (目のかゆみ、なみだ目は 12 歳以上)	未承認 (スイッチ化要望中)
フルナーゼ ※成人用法の製剤	花粉症やその他の上気道アレルギーの症状を一時的に軽減する。鼻づまり、鼻水、くしゃみ、 <u>鼻のかゆみ、目のかゆみ、なみだ目</u>	花粉による季節性アレルギーの次のような症状の緩和：鼻づまり、鼻みず（鼻汁過多）、くしゃみ

3. 候補成分の欧米等での承認状況

欧米等 6 か国での承認状況	一般用医薬品としての承認状況		
	<input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕		
		欧米各国での承認内容（関連する箇所を下線）	
	英国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
用法・用量			
備考			
独国	販売名（企業名）	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		

		備考	
米国	販売名（企業名）	FLONASE SENSIMIST ALLERGY RELIEF（GSK Consumer Healthcare）	
	効能・効果	<p>[成人および12歳以上の若年者] 花粉症やその他の上気道アレルギーの症状を一時的に軽減する。鼻づまり、鼻水、くしゃみ、鼻のかゆみ、目のかゆみ、なみだ目</p> <p>[2～11歳の小児] 花粉症やその他の上気道アレルギーの症状を一時的に軽減する。鼻づまり、鼻水、くしゃみ、鼻のかゆみ</p>	
	用法・用量	<p>[成人および12歳以上の若年者] 使用開始1週間は1鼻腔に2噴霧を1日1回 使用開始2週間から6ヶ月は症状に応じて1鼻腔に1もしくは2噴霧を1日1回、6ヶ月以上使用する場合は医師に相談</p> <p>[2～11歳の小児] 1鼻腔に1噴霧を1日1回、年間2ヶ月以上使用する場合は小児科医に相談</p>	
	備考	<p>0.0275MG/SPRAY, 2016/8/2 OTC 承認 【参考：同種同効薬】 米国 OTC フルナーゼ（FLONASE Allergy Relief）の効能・効果：花粉症やその他の上気道アレルギーの症状を一時的に軽減する。鼻づまり、鼻水、くしゃみ、鼻のかゆみ、目のかゆみ、なみだ目</p>	
加国	販売名（企業名）	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
豪州	販売名（企業名）	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
医療用医薬品としての承認状況			
<input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州			

	<p>[備考]</p> <p>英国 Avamys (インタビューフォーム¹⁾より)</p> <p>効能・効果： アレルギー性鼻炎における諸症状の治療</p> <p>用法・用量： 成人および青年 (12 歳以上) 110μg (1 鼻腔に 2 噴霧) を 1 日 1 回投与する。症状に応じて 55μg (1 鼻腔に 1 噴霧) に減量可。</p> <p>小児 (6~11 歳) 55μg (1 鼻腔に 1 噴霧) を 1 日 1 回投与する。症状に応じて 110μg (1 鼻腔に 2 噴霧) に増量可。</p> <p>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。</p> <p>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。 肝機能障害患者：用量調節は必要ない。</p> <p>食品、サプリメント等としての販売状況</p> <p><input type="checkbox"/>英国 <input type="checkbox"/>仏国 <input type="checkbox"/>独国 <input type="checkbox"/>米国 <input type="checkbox"/>加国 <input type="checkbox"/>豪州</p> <p>[備考]</p> <p>該当なし</p>
--	---

参考資料一覧

<p>1) アラミスト点鼻液 27.5μg56 噴霧用、アラミスト点鼻液 27.5μg120 噴霧用 医薬品インタビューフォーム 2019 年 6 月改訂 (第 10 版)</p> <p>2) Martin BG et al, Allergy Asthma Proc 2007; 28(2), 216-225</p> <p>3) 増山敬祐, アレルギー・免疫 2012 ; 19(12), 1944-1957)</p> <p>4) 鼻アレルギー診療ガイドライン 2020 年版 (鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会)</p> <p>5) アラミスト点鼻液 27.5μg56 噴霧用、アラミスト点鼻液 27.5μg120 噴霧用 添付文書 2019 年 2 月改訂 (第 9 版)</p> <p>6) 厚生労働省 2019 (令和元) 年 国民生活基礎調査</p> <p>7) 総務省統計局 2021 (令和 3) 年 8 月 1 日現在人口推計</p> <p>8) ㈱インテージヘルスケア 2020.9~2021.8</p> <p><海外添付文書></p> <p>1) 英国 Rx : Avamys (GlaxoSmithKline)</p> <p>2) 仏国 同上</p>

- | | |
|-------|---|
| 3) 独国 | 同上 |
| 4) 米国 | OTC : FLONASE SENSIMIST ALLERGY RELIEF
(GSK Consumer Healthcare) |
| 5) 加国 | Rx : Avamys (GlaxoSmithKline) |
| 6) 豪州 | Rx : AVAMYS (GlaxoSmithKline) |

定量噴霧式アレルギー性鼻炎治療剤

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)

※※ **アラミスト点鼻液27.5 μ g 56噴霧用**
 ※※ **アラミスト点鼻液27.5 μ g 120噴霧用**



※※ **Allermist 27.5 μ g metered Nasal Spray** ※※

フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液

	56噴霧用	120噴霧用
承認番号	22100AMX00662	23100AMX00129
薬価収載	2009年6月	2019年6月
販売開始	2009年6月	2019年6月
再審査結果	2018年12月(成人)	-
国際誕生	2007年4月	

貯法: 室温保存

使用期限: 包装に表示

注意: 「取扱い上の注意」の項参照

【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

※※ **【組成・性状】**

販売名	アラミスト点鼻液 27.5 μ g 56噴霧用	アラミスト点鼻液 27.5 μ g 120噴霧用
フルチカゾンフランカルボン酸エステル含量	1g中 1回噴霧中	0.5mg 27.5 μ g
1容器の噴霧回数	56回	120回
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	
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。	
pH	5.0~7.0	

【効能・効果】

アレルギー性鼻炎

【用法・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 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。

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に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。

【使用上の注意】

1. **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]

※※ **2. 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。
- (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。
- (6) 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)。
- (7) 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。
- (8) 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。

3. **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)

4. **副作用**

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)。

アレルギー性鼻炎患者を対象とした使用成績調査1592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6回安全性定期報告時)。

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)。

(1) 重大な副作用

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。

(2) 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、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

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

注1)自発報告又は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。

5. 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。

6. 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(91μg/kg/日まで)及びウサギ(8μg/kg/日まで)において催奇形作用はみられず、ラットの出生前後の発生に影響は認められていない。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。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児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)。

8. 適用上の注意

鼻腔内噴霧用にのみ使用すること。

9. 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。

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人に本剤110、220、440μgの単回及び1日1回(440μg/日)7日間反復鼻腔内投与した時の血中濃度は、220μgまでの単回投与では定量下限(10pg/mL)未満であった。440μg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であった。

小児通年性アレルギー性鼻炎患者に本剤55μgを1日1回12週間鼻腔内投与した時の最終投与日の投与0.5~2.0時間後の血中濃度は、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。

2. 分布・代謝・排泄(外国人データ)

血漿蛋白結合率は99%以上であった。本剤は主に肝臓でCYP3A4により代謝を受け、健康成人における経口投与時の血中主要代謝物は17β-カルボン酸体であった。主な排泄経路は糞中であり、尿中排泄率は経口投与で約1%、静脈内投与で約2%であった。

3. 肝障害患者における薬物動態データ(外国人データ)

本剤の肝障害患者への鼻腔内投与は検討していない。なお、中等度肝機能障害患者に本剤400μgを単回吸入投与した結果、C_{max}及びAUCの増加が認められている。

4. 相互作用(外国人データ)

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、本剤110μg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。

【臨床成績】

1. 成人

(1) 用量反応試験

国内において通年性アレルギー性鼻炎を対象として、本剤110μg/日、220μg/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¹⁾。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変化量(調整済み平均値)は、本剤110μg群で-1.95、220μg群で-2.14、プラセボ群で-1.16であり、本剤群はプラセボ群に比し有意なスコアの減少が認められた(表-1)。

表-1 3鼻症状合計スコア平均の変化量(国内用量反応試験)

投与群	症例数	ベースライン(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)	プラセボ群との差(調整済み平均値の差)
本剤110μg群	80	6.3±1.17	4.3±1.48	-1.95±0.163	-0.791*
本剤220μg群	81	5.8±0.96	3.9±1.47	-2.14±0.160	-0.985*
プラセボ群	79	6.5±1.07	5.2±1.50	-1.16±0.165	-

注1) 共変量にて調整

*p<0.001(共分散分析, Dunnettの多重比較)

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

(2) 比較試験

国内において季節性アレルギー性鼻炎を対象として、本剤(110μg/日、1日1回)、フルチカゾンプロピオン酸エステル(FP、200μg/日、1日2回)又はプラセボを2週間投与する比較試験を実施した³⁾。その結果、3鼻症状合計スコア平均の変化量(調整済み平均値)は、本剤110μg群で-1.23、FP 200μg群で-1.06であり、本剤のFPに対する非劣性が検証された(表-2)。本剤110μg群の効果発現までの日数(プラセボと比較し、有意差が認められた最初の日までの日数)は1日であり、FP 200μg群の効果発現までの日数は2日であったことから、本剤ではFPより早い効果の発現が確認された。さらに、本剤110μg群と本剤プラセボ群の3鼻症状合計スコア平均の変化量を比較した結果、調整済み平均値の差は-1.689であり、本剤プラセボ群に比し有意なスコアの減少が認められた(表-3)。

表-2 3鼻症状合計スコア平均の変化量(本剤110μg群とFP 200μg群との比較)

投与群	症例数	ベースライン(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110μg群	147	5.8±1.33	4.4±1.73	-1.23±0.140	-0.173 (-0.51, 0.17 ^{注2)})
FP 200μg群	144	5.9±1.43	4.6±1.55	-1.06±0.142	

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。

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

投与群	症例数	ベースライン(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110μg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	

*p<0.001(共分散分析)

(3) 視床下部-下垂体-副腎皮質系機能に対する影響

海外の通年性アレルギー性鼻炎を対象とした臨床試験において、本剤110μg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⁴⁾。

2. 小児

(1) 比較試験

国内において6歳以上15歳未満の小児の通年性アレルギー性鼻炎を対象として、本剤(55μg/日、1日1回)又はプラセボを2週間投与する二重盲検比較試験を実施した。その結果、全投与期間における3鼻症状合計スコア平均の変化量(調整済み平均値)は、本剤55μg群で-1.98、プラセボ群で-0.89、変化量の差は-1.089であり、本剤のプラセボに対する優越性が検証された(表-4)。

表-4 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±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 55 μ g群	131	5.0±0.94	3.1±1.53	-1.98±0.12	-1.089* (-1.41, -0.76)
プラセボ 群	130	5.2±1.06	4.2±1.55	-0.89±0.12	

注1) 共変量にて調整
*p<0.001 (共分散分析)

(2) 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、本剤(110 μ g/日^{注1)}、1日1回)の成長に対する影響を検討することを目的とした二重盲検比較試験を実施した(投与期間:52週間)。投与52週後における成長速度(cm/年)のベースラインからの変化量は、本剤110 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1)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。

【薬効薬理】

フルチカゾンフランカルボン酸エステルは強力かつ選択的なグルココルチコイド受容体アゴニストであり、フルチカゾンプロピオン酸エステル及びモメタゾンフランカルボン酸エステルと同程度の薬理活性を示す。

1. アレルギー性鼻炎抑制作用^{①)}

ラットのアレルギー性鼻炎モデルにおいて、鼻腔内投与により鼻症状(くしゃみ、鼻掻き行動)を抑制し、その効力はフルチカゾンプロピオン酸エステルと同程度である。また、作用の持続時間は、鼻掻き行動に対してはフルチカゾンプロピオン酸エステルと同程度であり、くしゃみに対してはフルチカゾンプロピオン酸エステルよりも長い。

2. 好酸球浸潤抑制作用

能動感作ラットにおいて、気管内投与により気管内への抗原誘発好酸球浸潤を抑制し、その効力はフルチカゾンプロピオン酸エステルと同程度である。

3. 抗炎症作用

ラット及びマウスの遅延型過敏症モデルにおいて、耳介塗布により抗原誘発耳介浮腫を抑制し、その効力はフルチカゾンプロピオン酸エステルと同程度である。

【有効成分に関する理化学的知見】

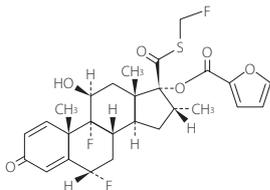
一般名：フルチカゾンフランカルボン酸エステル(Fluticasone Furoate)

化学名：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

分子式：C₂₇H₂₉F₃O₆S

分子量：538.58

構造式：



性状：白色の粉末である。

【取扱い上の注意】

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。

※※【包装】

アラミスト点鼻液27.5 μ g 56噴霧用：6g×1

アラミスト点鼻液27.5 μ g 120噴霧用：10g×1

【主要文献】

- 1) Okubo K, et al. : Curr Med Res Opin, **24**, 3393-3403(2008)
- 2) Martin BG, et al. : Allergy Asthma Proc, **28**, 216-225(2007)
- 3) Okubo K, et al. : Allergy Asthma Proc, **30**, 84-94(2009)
- 4) Patel D, et al. : Ann Allergy Asthma Immunol, **100**, 490-496(2008)
- 5) 中野祥行ほか：薬理と治療, **36**, 1119-1122(2008)

※【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007 (9:00~17:45/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047 (24時間受付)

※製造販売元(輸入)

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

http://jp.gsk.com

< 日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会 見解 >

< 日本臨床耳鼻咽喉科医会 見解 >

スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	フルチカゾンフランカルボン酸エステル
	効能・効果	花粉による季節性アレルギーの次のような鼻症状の緩和：鼻づまり、鼻みず、くしゃみ、鼻のかゆみ

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	<p>1. OTC とすることの妥当性について</p> <p>【薬剤特性の観点から】 目のかゆみ、なみだ目、目の充血は削除していただきたい。 PMDA 見解でも否定されている。</p> <p>【対象疾患の観点から】 アレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎は耳鼻咽喉科医が鼻内所見等を総合して判断しており、一般の人が混同すると困るため、効能・効果として花粉による季節性アレルギーの次のような鼻症状の緩和：鼻づまり、鼻みず、くしゃみ、鼻のかゆみとしていただきたい。</p> <p>【適正販売、スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 成人には、通常1回各鼻腔に2噴霧を1日1回投与する。 小児は長期間使用すると粘膜の薄層化することにより鼻中隔に穴があくことがある。小児は発達段階により粘膜肥厚度が異なることから、医師の管理下で確認しながら使うべきと考える。15歳以上であれば安全に使用してもらえらるが、それより下の年齢のOTC化は望ましくない。 〔上記と判断した根拠〕</p>
	<p>2. OTC とする際の留意事項、課題点について 噴霧を1週間使用しても症状の改善がみられない場合には噴霧を中止し、医師又は薬剤師に相談すること。 〔上記と判断した根拠〕</p> <p>3. その他 症状が改善すれば使用回数を減らすこと。 1年間に3ヶ月を超えて使用しないこと。</p>
備考	

< 日本小児学会 見解 >

スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解

1. 候補成分に関連する事項

候補成分 の情報	成分名 (一般名)	フルチカゾンフランカルボン酸エステル
	効能・効果	花粉による季節性アレルギーの次のような症状の緩和：鼻づまり、鼻みず（鼻汁過多）、くしゃみ、鼻のかゆみ

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	<p>1. OTC とすることの妥当性について</p> <p>【薬剤特性の観点から】 問題なし。</p> <p>【対象疾患の観点から】 目のかゆみ、なみだ目、目の充血は効能・効果から外して頂いた方が良いと考える。</p> <p>【適正販売、スイッチ化した際の社会への影響の観点から】 問題なし。</p> <p>〔上記と判断した根拠〕 「110µg（承認用量）以上の用量で、眼の症状（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」とあり、目の症状への効果は限定的と思われるため。</p> <p>2. OTC とする際の留意事項、課題点について 『低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児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）。』を明確に記載すること</p> <p>〔上記と判断した根拠〕</p> <p>3. その他</p>
備考	

