

(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-250
	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 50 µg 56 噴霧用 / ナゾネックス点鼻液 50 µg 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。)	鼻茸
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	各鼻腔に 2 噴霧、1 日 1~2 回 (200~400µg/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 checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当す	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 (致死的な疾患) <input checked="" 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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない	

<p>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>(上記に分類した根拠)</p> <p>欧米のガイドライン及び日本の「副鼻腔炎診療の手引き」<sup>14)</sup>の記載にもあるように、鼻茸は慢性副鼻腔炎に合併することが多く、薬物治療でも内視鏡下副鼻腔手術で鼻茸切除をしても再発率は高く、日常生活に著しく影響を及ぼすため。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>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><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>欧米では、慢性副鼻腔炎での鼻茸合併例を対象とした本剤を含む点鼻ステロイド薬での臨床試験成績が、高い信頼性のある <b>evidence</b> として公表され、欧米のガイドラインでは点鼻ステロイド薬が標準治療法として記載されている。また、本邦では臨床の現場でこれらのガイドラインに準じて内視鏡下副鼻腔手術による鼻茸切除の前後で点鼻ステロイド薬が使用されている。本剤は欧米各国で「鼻茸」の適応症が承認され広く治療に利用されており、欧米及び日本の臨床試験においてもアレルギー性鼻炎での有効性・安全性が示されていることから、本剤の鼻茸に対する有用性が本邦でも期待できる。</p>
備考	

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、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>米国    <input checked="" type="checkbox"/>英国    <input checked="" type="checkbox"/>独国    <input checked="" type="checkbox"/>仏国    <input checked="" type="checkbox"/>加国    <input checked="" type="checkbox"/>豪州</p>				
	<p>[欧米等6か国での承認内容]</p>				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="408 1697 1377 1738">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="408 1738 507 1872">米国</td> <td data-bbox="507 1738 1377 1872">           販売名 (企業名)    <b>NASONEX</b>            (Schering Corporation, a subsidiary of Merck &amp; Co., Inc.)         </td> </tr> </tbody> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国
欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)					
米国	販売名 (企業名) <b>NASONEX</b> (Schering Corporation, a subsidiary of Merck & Co., Inc.)				

		<p>効能・効果</p> <p>NASONEX は、以下を適応症とする副腎皮質ステロイド薬である：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>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</li> <li>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</li> <li><u>18 歳以上の患者における鼻茸の治療</u></li> </ol>
		<p>用法・用量</p> <p>鼻腔内噴霧用としてのみ使用すること：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>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</li> <li>季節性アレルギー鼻炎の予防 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</li> <li><u>鼻茸の治療</u> <u>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。</u></li> </ul>
		備考
	英国	販売名（企業名） NASONEX（Merck Sharp & Dohme Ltd）
		<p>効能・効果</p> <p>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。</p> <p>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</p>

			<p>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><u>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。</u></p>
	用法・用量		<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。 <li>・6～11歳の小児：</li> <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><u>&lt;鼻茸&gt;</u></p> <p><u>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。</u></p> <p><u>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</u></p> </p>

			<p>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	
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	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 <u>成人の鼻茸の対症療法</u>	
	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。</li> </ul> <p>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。</p> <p>&lt;鼻茸&gt;</p> <p><u>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。</u></p> <p><u>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</u> <u>の安全性及び有効性は検討されていない。</u></p>	
	備考		

	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> </ul> <p>・18歳以上の成人患者の鼻茸の治療</p>
		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NASONEXを投与しないこと。</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、NASONEXを抗生物質の併用なしでは使用しないこと。</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NASONEXの使用を中止することを勧告することができる。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、15日以上、NASONEXの安全性及び有効性は検証されていない。</p> <p>&lt;鼻茸の治療&gt;</p> <p><u>成人（高齢者を含む）及び18歳以上の青年：</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>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。</u></p>
	備考	
豪州	販売名（企業名）	NASONEX (Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty Limited)

		<p>効能・効果</p>	<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><u>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。</u></p> <p>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。</p>
		<p>用法・用量</p>	<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（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</p>



		<p>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）。</p> <p><u>&lt;鼻茸&gt;</u></p> <p>・成人（高齢者を含む）及び18歳以上の青年： <u>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）。</u> <u>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。</u> <u>症状がコントロールできた場合には、減量が推奨される。</u></p> <p><u>&lt;急性鼻副鼻腔炎&gt;</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）。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。</p>
	備考	

<p>欧米等6か国での標準的使用状況 （欧米等6か国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>	<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>[欧米等6か国での標準的使用内容]</p>		
		<p>欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）</p>	
	米国	ガイドライ ン名	
		<p>効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）</p>	
		<p>用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）</p>	
	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）	

		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薬（以下、本剤）の鼻茸に関する臨床試験報告状況を調べるために、2011年12月26日時点でPubMedを使用して以下のように検索した。

##### Mometasone furoate

- + nasal polyps（鼻茸） 30件
- + nasal polyposis（鼻茸） 20件
- + sinusitis（副鼻腔炎） 33件
- + rhinosinusitis（鼻副鼻腔炎） 25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鼻茸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8報確認された。

2) 同様に本剤の日本での報告状況を、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

- +鼻茸 2件
- +副鼻腔炎 11件
- +鼻副鼻腔炎 1件

以上の検索結果において、本剤の鼻茸に対する有効性と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 の 1 日 1 回又は 2 回投与）の鼻茸に対する 4 ヶ月投与の臨床試験成績が下記の 3 報告でまとめられている。

1) Stjärne P, et al. The efficacy and safety of once-daily mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Acta Otolaryngol. 2006; 126(6): 606-12. (学会引用文献 No. 1)<sup>1)</sup>

目的：軽症から中程症の鼻茸患者を対象に本剤 200 µg 1 日 1 回（朝）投与での有効性及び安全性を評価する。

被験者と試験方法：本試験は無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照比較試験であり、デンマーク、フィンランド、ノルウェー及びスウェーデンでの 12 施設で軽症から中等症の鼻茸患者を対象とした。被験者の選択基準は、年齢 18 歳以上、両側性の鼻茸診断及び臨床的に顕著な鼻閉を認めることであった。被験者は 2～4 週間の観察期の後、無作為化され、本剤 200 µg 又はプラセボの 1 日 1 回 16 週間投与を受けた。

結果：合計 298 例の被験者（本剤群 153 例；24～84 歳、プラセボ群 145 例；20～86 歳）が無作為化され、その内 291 例が intent-to-treat (ITT) 解析対象となった。医師判定の鼻閉スコア変化率（投与前と投与後比較、主要評価項目）において本剤群はプラセボ群より統計的に有意な改善（74.3%対 46.8%; p<0.001）がみられた。また鼻茸サイズを含む嗅覚、ピークの鼻吸気フロー、治療改善度及び日常生活改善度（QOL）といった副次評価項目においても本剤群は有意な改善がみられた。

有害事象の発現率は、本剤群で 61.4%、プラセボ群で 46.9%であった。本剤投与での特異的な、予期されない有害事象はみられず、良好な忍容性が示された。

2) Small CB, et al. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol. 2005; 116(6): 1275-81. (学会引用文献 No. 2)<sup>2)</sup>

目的：鼻茸に対する本剤の有効性及び安全性を評価する。

被験者と試験方法：本試験は両側性の鼻茸と臨床的に顕著な鼻閉を有する合計 354 例の患者（年齢 18 歳以上）を対象とした国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照比較試験であった。被験者は、本剤の 200 µg を 1 日 1 回又は 2 回（最高 400 µg/日）あるいはプラセボを 4 ヶ月間投与された。主要評価項目は、(1) 医師の評価による最終評価時点の両側性鼻茸の重症度スコアのベースラインからの変化量と、(2) 被験者自身の評価による観察期から投与 1 ヶ月後までの、鼻閉/鼻閉塞スコアのベースラインからの平均変化量の

評価であった。

結果： プラセボ群（117例、18～81歳）と比較して、本剤 200 µg の 1 日 1 回投与（200 µg/日、115例、18～80歳）と 1 日 2 回投与（400 µg/日、122例、18～77歳）は投与 1 ヶ月後に両側性鼻茸の重症度スコア（それぞれ、 $P < .001$ 、 $P = .010$ ）と鼻閉/鼻閉塞スコア（ $P = .001$ 、 $P < .001$ ）で有意に優れ、同様に、嗅覚喪失の改善（ $P < .001$ 、 $P = .036$ ）、前方鼻漏（両群とも  $P < .001$ ）と後鼻漏（ $P < .001$ 、 $P = .001$ ）も改善した。本剤 400 µg/日投与群では本剤 200 µg/日に比し、鼻閉で有意に改善（ $P = .039$ ）を示し、本剤 400 µg/日投与群ではより改善症例が多かった（ $P = .035$ ）。

有害事象の発現率は本剤 200 µg の 1 日 1 回投与群で 49%、本剤 200 µg の 1 日 2 回投与群で 49%、プラセボ群で 55%とほぼ同等で、有害事象のほとんどは軽・中等度であった。

結論：本剤 200 µg 1 日 1 回又は 2 回（最高 400 µg/日）は安全に投与でき、プラセボに比し、鼻茸重症度（サイズと範囲）を有意に改善し、また鼻閉と嗅覚喪失を改善した。本剤は鼻茸の有効な治療法で、手術の必要性を減らす、又は遅らせる可能性があると考えられた。

3) Stjärne P, et al. A randomized controlled trial of mometasone furoate nasal spray for the treatment of nasal polyposis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2006; 132(2): 179-85. <sup>3)</sup>

目的：鼻茸に対する本剤の有効性と安全性を評価する。

被験者と試験方法：本試験は両側性の鼻茸を有する合計 310 例の患者（年齢 18 歳以上）を対象とした、国際・多施設共同（17 カ国 24 施設）、無作為化、二重盲検、プラセボ対照比較試験であった。本剤及びプラセボの投与方法は、(1) 本剤 200 µg を朝 1 回、及びプラセボを夜 1 回投与（200 µg/日群）、(2) 本剤 200 µg を朝 1 回、及び夜 1 回投与（400 µg/日群）、又は (3) 朝と夜にプラセボをそれぞれ 1 回投与（プラセボ群）とし、3 群とも 4 ヶ月間投与した。

主要評価項目は、医師の評価による最終評価時点の両側性の鼻茸重症度のベースラインからの変化量と、被験者自身の評価による投与後 1 ヶ月間の鼻閉スコアの平均変化量であった。

結果：本剤 200 µg の 1 日 1 回又は 2 回投与群（200 µg/日群:102 例、18～86 歳、400 µg/日群:102 例、21～74 歳）は、鼻茸重症度の大きな減少を示し、特に 200 µg 1 日 2 回投与ではプラセボ群に比し有意な（ $P = .04$ ）減少がみられた。1 ヶ月間投与中で、本剤投与群ではプラセボ群に比し、鼻閉のベースラインからの変化量で有意な改善がみられた（1 日 1 回投与； $P = .01$ 、1 日 2 回投与； $P < .001$ ）。

有害事象の発現率は本剤 200 µg/日群で 53%、本剤 400 µg/日群で 56%、プラセボ群で 51%とほぼ同等で、有害事象のほとんどは軽・中等度であった。本剤の忍容性は良かった。

結論：本剤は成人両側性鼻茸患者において、鼻茸サイズの縮小や鼻閉の改善が示され、忍容性も良好であった。

- 本剤 (200 µg の 1 日 1 回又は 2 回投与) の鼻茸に対する臨床効果発現時期については 1 件の報告でまとめられている :

4) Small CB, et al. Onset of symptomatic effect of mometasone furoate nasal spray in the treatment of nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol. 2008; 121: 928-32. <sup>4)</sup>

目的 : 本剤の効果発現時期を検討するため、2 つの既報告データ (上述の引用文献番号 2、3) から、患者が症状緩和を初めて認める時期を分析評価する。

被験者と試験方法 : 無作為化、国際・多施設共同、二重盲検、プラセボ対照比較、併行群間の 4 ヶ月投与の試験であり、本剤 200 µg の 1 日 2 回投与 (400 µg/日) 群又はプラセボ群に組入れられた鼻茸患者 (年齢 18 歳以上) を対象とし、3 段階 (全く症状なし=0、重症=3) で症状をスコア化した。また、本剤の朝投与直前のピーク鼻吸入フローも測定した。症状改善の発現時期は、統計的に有意な ( $P < .05$ ) 反応がプラセボ群に比して観察された最初の日と定義して検討した。

結果 : 両側性の鼻茸及び臨床的に顕著な鼻閉を有する計 447 例の被験者が解析対象となった。プラセボ群 (223 例、18~81 歳) と比較して、本剤 200 µg 1 日 2 回投与群 (400 µg/日、224 例、18~77 歳) では投与 2 日目 (-10.9%対+5.7%) までに前方鼻漏、3 日目 (-15.1%対-7.6%) までに鼻閉、5 日目 (+1.1%対+4.6%) までに後鼻漏、さらに 13 日目 (-9.6%対-5.6%) までに嗅覚の統計的に有意な ( $P < .05$ ) 改善が示された。ピークの鼻吸入フローの有意な改善は 2 日目までに認められた (それぞれ本剤群 ; 6.22 L/分、プラセボ群 1.48 L/分の増加、 $P = .03$ )。

結論 : 本剤 1 日 2 回投与は速やかに鼻茸症状を改善した。また、本剤投与後 2 日 (最初の服用後 24 時間) から 5 日までの範囲で主たる症状の大部分が改善した。

- 鼻茸の手術の前後での本剤の維持療法については、以下の 3 報でまとめられている :

5) Stjärne P, et al. Use of Mometasone Furoate to Prevent Polyp Relapse After Endoscopic Sinus Surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2009;135(3):296-302. <sup>5)</sup>

目的 : Functional Endoscopic Sinus Surgery (FESS) を受けた患者を対象に、本剤投与での鼻茸の再発と縮小について検討する。

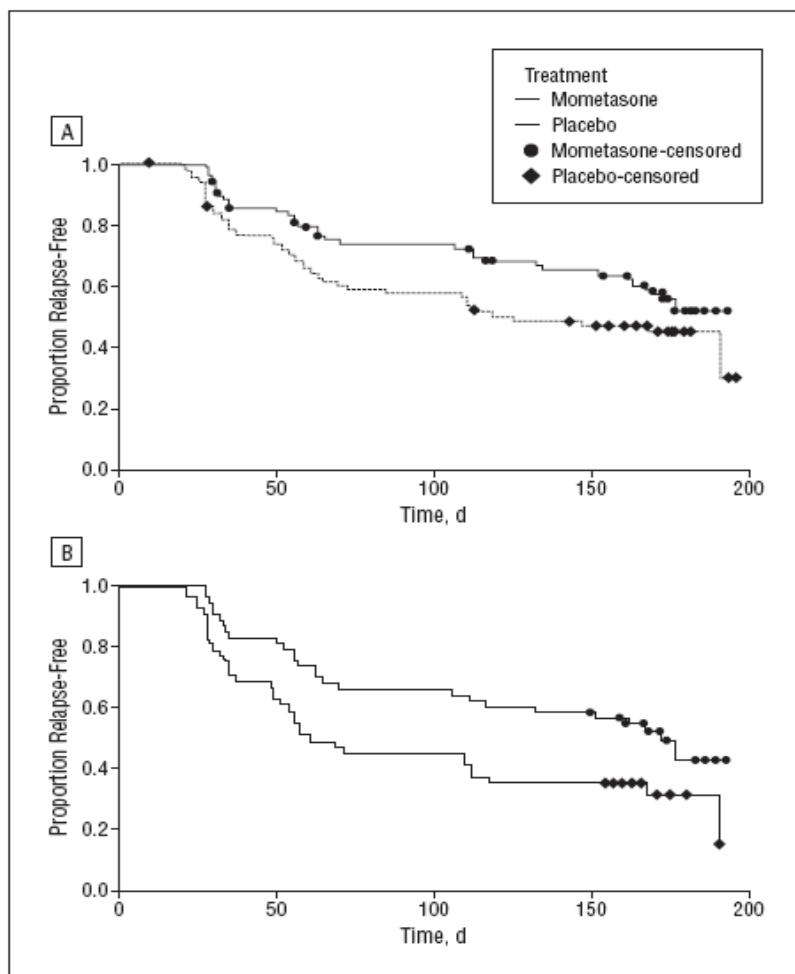
被験者と試験方法 : 無作為化、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照比較試験で、両側性の鼻茸を有する患者 (18 歳以上) で FESS 手術の要件を満たした患者。FESS 手術 2 週後から本剤 200 µg 1 日 1 回又はプラセボを投与するため無作為に 2 群に分けた。

主要評価項目は、0~6 ポイントで判定した内視鏡検査での鼻茸サイズで 1 ポイント以上の増加として定義された、再発するまでの時間とした。

結果： 計 162 例（本剤群： 80 例、平均 46 歳とプラセボ群： 82 例、平均 51 歳）が組入れられた。治験実施計画書に合致した被験者（104 例）では、再発するまでの時間の中央値は、本剤群とプラセボ群でそれぞれ 173 日及び 61 日（ $P=.007$ ; [95%信頼区間]、 $0.72[0.55-0.93]$ ）であった。ITT 群（159 例）では、再発するまでの時間の中央値は、本剤とプラセボ群でそれぞれ 175 日超、及び 125 日（ $P=.049$ ; ハザード比、 $0.79[0.62-0.99]$ ）であった。

安全性が検討された 162 例中、手術に関連した有害事象を除いたものがプラセボ群で 106 件、本剤群で 101 件報告された。最も多くみられた有害事象は鼻出血で、プラセボ群で 3 例、本剤群で 6 例報告された。

結論：本剤 200  $\mu\text{g}$  の 1 日 1 回投与は、プラセボ投与に比し FESS 後の鼻茸再発までの時間を有意に延長した。



**Figure 3.** Kaplan-Meier plots of time to relapse. In the intent-to-treat data set (A), median time to relapse was greater than 175 days in the group that received mometasone furoate nasal spray and 125 days in the placebo group (log-rank statistic=3.84;  $P=.049$ ). In the per-protocol data set (B), median time to relapse was 173 days in the mometasone group and 61 days in the placebo group (log-rank statistic=7.18;  $P=.007$ ).

6) Jorissen M and Bachert C. Effect of corticosteroids on wound healing after endoscopic sinus surgery. *Rhinology*. 2009 Sep;47(3):280-6. <sup>6)</sup>

目的：Functional Endoscopic Sinus Surgery (FESS) を受けた慢性副鼻腔炎患者を対象に、本剤投与での副鼻腔炎と鼻茸の創傷治癒について検討する。

被験者及び試験方法：鼻茸を合併する、又は合併しない慢性副鼻腔炎患者（年齢 18 歳以上）で FESS 処置を受けた被験者を対象に、経口または点鼻投与でのステロイドの有効性を検討した。計 99 例の被験者が FESS 処置後の約 2 週間後に無作為化され、二重盲検下で本剤 200 µg 1 日 2 回又はプラセボを 6 ヶ月間投与された。主要評価項目は投与 6 ヶ月後の内視鏡検査のパラメーターの平均総スコアであった。内視鏡検査法の複合スコア（炎症、浮腫及び鼻茸）、総症状スコア、及びレスキュー治療が必要とされた被験者の割合は、副次評価項目とされた。

結果：統計学的に有意ではなかったが、プラセボ群（45 例、平均 48.2 歳）に比し、本剤群（46 例、平均 46.7 歳）の全例で、総内視鏡スコアの減少がみられた。しかしながら、複合スコアは、本剤群の全例でプラセボ群に比し有意な改善が示された（スコアの中央値：0.0 対 2.0、 $p=0.02$ ）。特に鼻茸を合併する被験者ではその改善は顕著であった（スコアの中央値：2.0 対 4.0、 $p=0.03$ ）。総症状スコア、及びレスキュー治療が必要とされた被験者の割合では両群で同等であった。

有害事象の発現率は、本剤群で 63.0%、プラセボ群で 62.2%であり、本剤投与での忍容性は良かった。

結論：これらの結果は、鼻腔手術後に本剤を投与することで創傷治癒を改善すること、特に鼻茸を合併した患者で有効であることが示唆された。

7) Passali D, et al. Treatment of recurrent chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129: 656-9. <sup>7)</sup>

目的：鼻茸を有する慢性の副鼻腔炎の再発を防ぐために、鼻腔内投与の furosemide（呼吸器上皮細胞の基底外側のナトリウム・クロライド共輸送体の抑制剤）、本剤またはプラセボを長期投与しそれぞれの有効性を確認する。

被験者及び試験方法：無作為化、実薬比較試験。鼻茸を伴う両側性の閉塞性、又は最低限閉塞性症状を有する慢性副鼻腔炎患者の計 170 例（19-63 歳、平均 37.3 歳）を対象とした。被験者は 6 ヶ月毎に経過観察（1-9 年の間）された。

すべての被験者は、耳鼻咽喉科で外科的に治療され、その内訳は、endoscopic polypectomy + anterior ethmoidectomy が 95 例、endoscopic polypectomy + anteroposterior ethmoidectomy が 49 例、endoscopic polypectomy が 26 例であった。手術の 1 ヶ月後に、グループ 1（97 例）は鼻腔内 furosemide 投与を、グループ 2（40 例）は無治療を、グループ 3（33 例）では本剤投与を開始した。

結果：グループ 1 の 97 例のうち 17 例（17.5%）、グループ 2 の 40 例のうち 12 例（30.0%）



とグループ 3 の 33 例のうち 8 例 (24.2%) では、鼻茸の再発がみられた。しかしながら、furosemide または本剤が投与された被験者では、無治療例に比し鼻茸の初期段階 (軽症) が多かった ( $P < .005$ )。

結論：鼻腔内 furosemide 投与は、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の予防において、有効な治療法と考えられた。

**Table 2. Nasal Polyposis Relapses**

Group	No. of Patients	Stage*				All Stages
		0	1	2	3	
1	97	0	10	5	2	17
2	40	0	0	4	8	12
3	33	0	5	2	1	8
<b>Total</b>	<b>170</b>	<b>0</b>	<b>15</b>	<b>11</b>	<b>11</b>	<b>37</b>

\*Data are given as number of patients.

8) Albu S, et al. Preoperative treatment with topical corticoids and bleeding during primary endoscopic sinus surgery. Otolaryngol Head Neck Surg. 2010 Oct;143(4):573-8. <sup>8)</sup>

目的：手術前の本剤局所 (鼻腔内) 投与による内視鏡下副鼻腔手術 (ESS) 中の手術野の質の改善、また出血量の減少について検討する。

被験者及び試験方法：無作為化二重盲検比較試験。鼻茸を合併する、または合併しない慢性副鼻腔炎患者で ESS を受ける被験者 70 例 (年齢 18 歳以上) を手術前 4 週間時点で本剤 (本剤 200 µg1 日 2 回投与) に 35 例 (平均 42.1 歳) が、プラセボ群に残り 35 例 (平均 44.5 歳) を無作為下 2 群に分けた。ESS での総出血量、手術時間と手術野の質を記録した。

結果：手術時の出血はプラセボ群での総出血量 (170.6 mL) に比し、本剤群では 142.8 mL であった。両群間で 27.7 mL の差 (95%信頼区間[CI]3.5-51.92、 $P=0.025$ )がみられた。手術時間は、本剤群で 59.0 分、プラセボ群で 70.2 分と 11.2 分の差 (95%の CI 2.82-19.51、 $P=0.009$ ) がみられた。ESS での手術野の質は、本剤投与群で著しくよかった。ステロイドの局所投与は慢性副鼻腔炎患者での ESS で、出血量を減少させ、手術時間を短縮させ、内視鏡視野も改善した。

結果：鼻茸を合併する、または合併しない慢性副鼻腔炎患者で ESS 前に本剤投与すると、内視鏡視野を改善し、手術時の出血量を減少させ、手術時間も短縮させた。

**Table 4**  
**Relationship between the presence of polyps, treatment and bleeding**

	MF group	Control group	Statistics	P value
CRSwNP	n = 17	n = 16		
TBL (mL)	180.88 ± 32.29	216.88 ± 39.23	Student's t test	0.007
SF	2.35 ± 1.48	3.18 ± 1.75	Mann-Whitney U test	0.0002
Operation time	70.42 ± 12.87	87.82 ± 17.34	Student's t test	0.0003
CRSsNP	n = 18	n = 19		
TBL (mL)	106.94 ± 26.73	131.57 ± 27.51	Student's t test	0.008
SF	2.06 ± 1.37	2.72 ± 1.48	Mann-Whitney U test	0.001
Operation time	48.28 ± 10.75	55.35 ± 12.54	Student's t test	0.01

Data are mean ± standard deviation.

MF, mometasone furcate; CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; TBL, total blood loss; SF, intraoperative surgical field quality according to Boezaart et al;<sup>6</sup> CRSsNP, chronic rhinosinusitis without polyps.

### <日本における臨床試験等>

日本で本剤を用いた、鼻茸患者を対象とした臨床試験報告はなかった。しかしながら、学会要望書中に類薬での臨床試験成績が記載されていたので、参考に類薬の報告を引用した。

9) Nonaka M, et al. One-year evaluation of combined treatment with an intranasal corticosteroid and montelukast for chronic rhinosinusitis associated with asthma. J Nippon Med Sch. 2010; 77(1): 21-8. (学会引用文献 No. 3)<sup>9)</sup>

目的: 成人発症の喘息を合併した慢性副鼻腔炎では鼻腔内へのステロイド投与だけで治療することは難しい。本試験は、鼻腔内へのステロイド投与及びロイコトリエン受容体拮抗薬 (montelukast) を併用投与して、鼻茸サイズの縮小を評価した。

被験者及び試験方法: 成人発症の喘息を合併した慢性副鼻腔炎を有し、これまでに吸入ステロイドで治療されていた20例 (平均55.6歳)を対象とした。全例、fluticasone propionateの点鼻薬200 µg/日及びmontelukast (10 mg/日) の経口投与で1年間治療された。鼻茸サイズ及び副鼻腔陰影のスコアは、投与前後に、内視鏡検査及びコンピューター断層撮影 (CT) でそれぞれ評価された。同様に末梢血好酸球数も投与前後で検討された。

結果: 鼻茸サイズは、投与前に比し、投与6ヵ月後で有意に縮小し ( $p < 0.01$ )、12ヵ月後でも同様に縮小していた ( $p < 0.01$ )。陰影スコアの減少は、投与6ヵ月後 ( $p < 0.01$ ) と12ヵ月後 ( $p < 0.01$ ) に統計的に有意であった。末梢血好酸球数も同様に投与6ヵ月後 ( $p < 0.05$ ) と12ヵ月後 ( $p < 0.01$ ) に減少した。末梢血好酸球数の減少とCTでの陰影スコアの減少には、投与6ヵ月後 ( $r=0.578$ ,  $p=0.012$ ) と12ヵ月後 ( $r=0.625$ ,  $p=0.007$ ) で有意な相関関係がみられた。

結論: fluticasone propionate の点鼻薬投与及び montelukast の経口投与の1年間治療は、成人発症の喘息を合併した慢性副鼻腔炎に有効で、鼻茸サイズも縮小した。

1) Aukema AA, et al. Chronic rhinosinusitis: management for optimal outcomes. *Treat Respir Med.* 2004; 3(2): 97-105. (学会引用文献 No. 4)<sup>10)</sup>

慢性副鼻腔炎は倦怠感、後鼻漏、鼻乾燥または痂皮を伴う鼻の化膿によって特徴づけられる。治療が難しく、患者に高度な機能障害を与える状態である。臨床診断は病歴、内視鏡検査とコンピューター断層撮影(CT)に基づいておこなわれる。慢性副鼻腔炎の病因は、多因子性で、病態生理学的悪循環及び解剖学的な構成要因からなる。要因としては、繊毛の障害、アレルギー、鼻茸と免疫不全が含まれる。治療は粘膜炎症と腫脹を軽減し、感染をコントロールし、鼻及び副鼻腔粘膜の通気を元に戻すことを目的とする。

治療の選択は、過去の薬物治療、症状の持続時間及びアレルギー/鼻茸の存在を含む多くの要因に基づく。mometasone furoate、fluticasone propionate、beclometasone dipropionateなどの局所又は全身性のステロイド薬、あるいは等張食塩水液での鼻洗浄と併用される経口のステロイド薬であるprednisoloneは治療の基礎である。amoxicillin/clavulanic acid、ciprofloxacin、clarithromycin、trimethoprim/sulfamethoxazole (cotrimoxazole)などの全身性の抗生物質は、慢性副鼻腔炎及び細菌感染を有する患者にしばしば処方される。アレルギーを基礎素因としてもつ患者では、抗ヒスタミン剤の使用も考慮されるべきである。鼻腔の通気は、oxymetazolineのような点鼻用血管収縮薬で一時的に改善されることもあるが、症状が治療後でも残る場合は手術が考慮される。手術は機能的に鼻腔の自然排膿口と繊毛上皮を保存することに配慮すべきである。鼻茸の手術の場合には、より積極的に鼻茸を除去すべきである。副鼻腔手術の後には薬物治療を継続する必要がある。

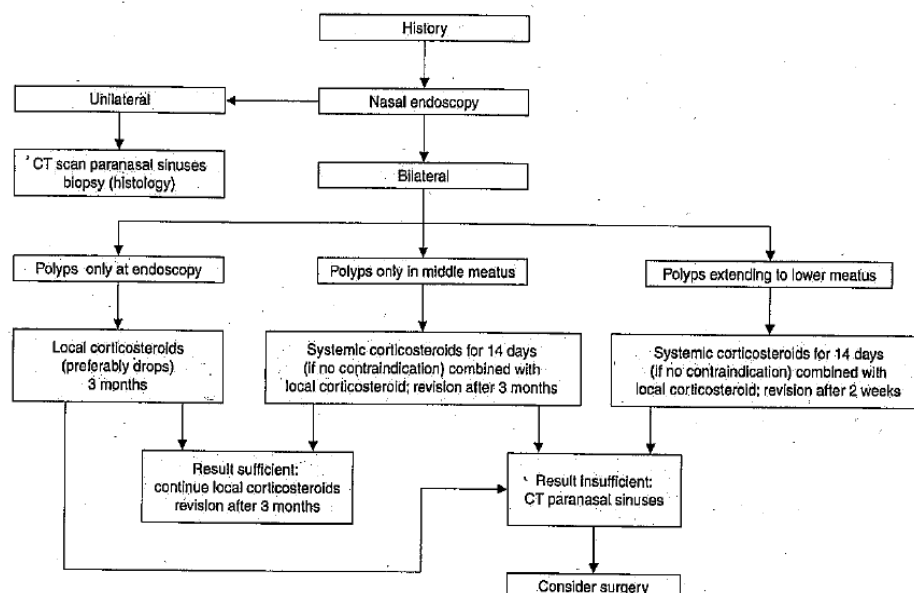


Fig. 4. Flow chart for treatment and diagnosis of nasal polyps (reproduced from Fokkens and van der Baan,<sup>6)</sup> with permission from Kugler Publications/SPB Academic Publishing bv). CT = computerized tomography.

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. 5)<sup>11)</sup>

急性副鼻腔炎用の治療ガイドラインでは、点鼻ステロイド薬（INS）の単独療法または併用療法を勧めている。しかしながら、経口の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）は、INSの安全性に対する懸念をいだかせる。経口のステロイド薬とINSでは、それらの体内吸収や、各種INSでの生物学的利用率、作用機序、脂溶性の違いから、明らかな臨床的な差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薬剤の全身性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、小児での視床下部－下垂体－副腎皮質系の抑制による成長抑制や骨塩量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、急性副鼻腔炎患者で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ている。

3) Bachert C. Evidence-based management of nasal polyposis by intranasal corticosteroids: from the case to the clinic. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011; 155: 309-21. <sup>12)</sup>

目的：鼻茸の疫学及び炎症性病態生理学の概要と、evidenceに基づく経口、点鼻ステロイド薬または手術の有効性をまとめること。

方法：術前及び術後の鼻腔内のステロイド薬（INS）投与のevidenceに基づいた有効性に注目し、鼻茸の疫学、病態生理学及び現在の治療の概要を得るためにMedlineとEmbaseを用いた文献検索を行った。

結果：鼻茸の多くは好酸球の浸潤、鼻粘膜の複雑な炎症及びIgE産生が特徴である。現在の治療法にはINS、経口ステロイド薬及び手術が含まれ、手術は、一般に薬物治療に対する反応が不十分な場合に限られる。INS及び経口ステロイド薬は好酸球性炎症に対する主要な治療手段である。新しいINSの全身性の生物学的利用率は非常に低く（1%以下）、経口ステロイド薬で見られた全身性の有害事象を軽減させた。

結論：無作為化対照比較試験成績から、ガイドラインでは鼻茸治療と鼻茸切除手術後の第一選択治療としてINS投与を推薦する。臨床試験成績はINSが鼻茸サイズを縮小し、鼻の症状を和らげるのに有効であることを示した。INS投与は、内視鏡下副鼻腔手術を受けた患者の鼻茸再発をさらに軽減した。これらの治療法のオプションは症状改善に伴い、生活の質（QOL）を改善することを示した。

**Table 2.** Nasal corticosteroids in the postoperative treatment of persistent rhinosinusitis to prevent recurrences of nasal polyps

Study	Drug	n	Treatment time, weeks	Effect on nasal symptoms <sup>2</sup>	Effect on polyp recurrence – method of test	Level of evidence <sup>3</sup>
Virolainen et al. [79] (1980) <sup>1</sup>	BDP	40	52	blockage (statistical analysis not reported)	yes – posterior rhinomanometry	IV
Drettner et al. [81] (1982) <sup>1</sup>	FLSD	22	12	total nasal score (blockage secretion, sneezing)	NS – posterior rhinomanometry	Ib
Karlsson et al. [80] (1982)	BDP	40	120	not described	yes – physical examination	IIa
Dingsør et al. [82] (1985) <sup>1</sup>	FLSD	41	52	blockage	yes – anterior rhinoscopy	Ib
Hartwig et al. [83] (1988) <sup>1</sup>	BUD	73	26	blockage (NS)	yes – anterior and posterior rhinoscopy	Ib
Dijkstra et al. [84] (2004) <sup>1</sup>	FPNS	162	52	NS	NS – nasal endoscopy	Ib
Rowe-Jones et al. [85] (2005) <sup>1</sup>	FPNS	109	5 years	overall visual analogue score	yes – endoscopic polyp score and total nasal volume	Ib
Stjärne et al. [76] (2009) <sup>1</sup>	MFNS	162	24	rhinorrhea other symptoms (NS)	yes – nasal endoscopy	Ib Ib

Adapted with permission from Fokkens et al. [8]. BDP = Beclomethasone dipropionate; BUD = budesonide; FLSD = flunisolide; FPNS = fluticasone propionate nasal spray; MFNS = mometasone furoate nasal spray; NS = not significant.

<sup>1</sup> Randomized, placebo-controlled trials.

<sup>2</sup> Results statistically significant vs. placebo except where otherwise noted.

<sup>3</sup> Classification based on the categories utilized in EP3OS [8].

### (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) Krouse JH. Chapter 8. Allergy and Rhinosinusitis. Rhinosinusitis: A guide of diagnosis and management, Thaler, E; Kennedy, DW (Eds.) Springer Publishers 2009. p107-131. <sup>13)</sup>

#### コルチコステロイド

ステロイド薬剤は、局所・全身投与でアレルギー性鼻炎（AR）や副鼻腔炎の治療で広く使用されている。全身投与としては、経口又は非経口的に投与することができる。ステロイドの注射depot製剤は広く臨床で使用されているが、ARの治療では現在のガイドラインは安全性上の理由からそれらの使用を推薦していない。経口ステロイド薬はARの治療で短期に使用されるが、慢性副鼻腔炎患者の治療ではしばしばより長い期間使用される。

慢性副鼻腔炎治療での経口ステロイド薬の使用は専門医の見解によって確立されている。いくつかの報告では、慢性副鼻腔炎患者では経口ステロイド薬が最良の薬物療法の一つと考えられている。一方、経口ステロイド薬の使用は、眼圧上昇、白内障形成、筋骨格・関節への影響、及び精神異常といったよく知られている副作用プロファイルによって制限されている。従って、急性または慢性副鼻腔炎で経口ステロイド薬を使用する場合は、治療メリットを引き出すのに必要な最短の投与期間に制限するべきである。

過去20年間で、鼻腔内投与のステロイド薬（INCS）はAR患者の主要な治療薬として広く使われるようになった。それらは、2歳以上の小児患者にも使用され、特にfluticasone propionateや mometasone furoateのようなより新規の薬剤は、成長抑制及び高度な全身性の有害事象が少なく安全で、有効なことが示されている。ARの治療でのそれらの有用性はよく確立され、INCSはAR治療で最も有効な薬剤であることが示された。現在利用可能なINCSはflunisolide、 beclomethasone dipropionate、 triamcinolone acetonide、 budesonide、 fluticasone propionate、 mometasone furoate、及び fluticasone furoateである。

INCSは、急性及び慢性副鼻腔炎患者の治療のために広く検討された。その単独療法、及び抗生物質との併用療法の両方で急性副鼻腔炎患者の管理にINCSはメリットがあると一連の文献で報告されている。急性副鼻腔炎におけるINCS治療での最近のCochrane調査では、INCSを抗生物質との併用治療で使用するメリットがあると結論している。INCSは抗生物質と併用投与することにより、抗生物質の単独投与と比してより早期に完治することが示された。急性副鼻腔炎の治療において、INCSの単独投与と同様にINCSと抗生物質との併用投与は、文献の中で広く記述され、それらの併用投与は、頭痛、顔の圧力及び鼻閉等の症状をより早期に改善する。Evidenceは、急性副鼻腔炎患者での抗生物質との併用治療でINCSの使用を支持している。

INCSは、慢性副鼻腔炎患者の治療では広く研究されていない。INCS投与は、これらの患者での細菌感染を減少させるように見える。ある研究では、INCSの手術前使用は、慢性副鼻腔炎の鼻腔手術を受けた患者の手術時の病原菌回復を遅らせると報告した。別の研究では、慢性副鼻腔炎患者167例が20週間 budesonide鼻内噴霧又はプラセボ投与に無作為化され、budesonideを投与されているアレルギー患者では、プラセボ投与の患者に比し、鼻閉及び鼻汁、さらに嗅覚の改善が高かった。一方、非アレルギー性の患者ではこれらの効果が示されなかった。アレルギー性、非アレルギー性の患者のどちらとも鼻の通気を改善した。同様の成績はbeclomethasone dipropionateでも示された。

鼻茸を有する慢性副鼻腔炎患者でのINCS投与が有効なことも示された。いくつかの報告で、鼻茸治療でのmometasone furoateの有効性を確認した。mometasone furoateはアレルギーまたは非アレルギー性の患者のどちらにも有効で、内視鏡検査で鼻茸サイズの縮小と鼻閉の改善にも有効であった。同様の成績はfluticasone propionate、beclomethasone dipropionate、及び budesonideで報告された。以上の報告から、INCSは、急性副鼻腔炎、鼻茸のない慢性副鼻腔炎及び鼻茸を有する慢性副鼻腔炎の治療で有効で、安全であることが示されている。これらINCSの有害事象プロファイルは臨床的に満足できるものである。

#### <日本における教科書等>

1) 日本鼻科学会. 第7章 鼻茸. 副鼻腔炎診療の手引き. 日本鼻科学会編. 金原出版. 2007. 61-65. <sup>14)</sup>

#### VI 薬物療法

##### 1.副腎皮質ステロイド薬

(略)

局所副腎皮質ステロイド薬：副作用が少なく長期に渡って使用することができるため、単独で、または手術療法と併用して用いられることが多い。単独投与では鼻茸の縮小に効果的であるが、薬物投与中止により再発傾向がある。単独投与では軽度、中等度鼻茸に1～3か月使用し、鼻茸の反応をみるのも選択肢のひとつである。しかし高度鼻茸や副腎皮質ステロイド薬に反応の少ないものは手術療法の適応となる。

2) 野中 学. 鼻茸. 今日の耳鼻咽喉科 頭頸部外科治療指針 第3版. 森山 寛 他編. 医学書院 2008. 241-2. <sup>15)</sup>

#### 治療方針

##### 保存的治療

鼻茸は、副鼻腔炎に伴って形成されるため副鼻腔炎の病態に応じた治療を行う。感染性副鼻腔炎に伴う鼻茸には、14員環マクロライド系抗菌薬の少量長期投与を行う。好酸球性副鼻腔炎に伴う鼻茸には、抗ロイコトリエン薬やステロイド（点鼻、内服）が有効である。アレルギー性副鼻腔真菌症には、術後ステロイド（内服）の投与が行われる。

##### <処方例>

##### 好酸球性副鼻腔炎

1)、2)のいずれか、あるいは3)を用いる。効果不十分の場合には、併用する。重症例ではステロイド（プレドニンなど）を内服する。

1)オノンカプセル 4カプセル 分2

2)キプレス錠（10 mg）またはシングレア錠（10 mg）（気管支喘息合併例に使用）1錠分1

3)フルナーゼ点鼻薬 1日2回両鼻腔噴霧

#### （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. 6) <sup>16)</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のためにガイダンスを提案すること。

本要約は、EP3OS 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、症状が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が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週間以上存在した場合、慢性副鼻腔炎が生じ、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。

2) Scadding GK, et al. BSACI (British Society for Allergy and Clinical Immunology) guidelines: BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyps. Clin Exp allergy. 2008; 38(2): 260-75. (学会引用文献 No. 7) <sup>17)</sup>

#### 概要

副鼻腔炎及び鼻茸の患者の治療管理のためのこのガイダンスは、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。急性副鼻腔炎は最長でも12週後には完治する。慢性副鼻腔炎は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、ウェゲナー肉芽腫、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



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>18)</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、細菌学上の変化も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。当初は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な医師に対してこのガイダ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。

なお、本ガイドライン中、鼻茸を合併した慢性副鼻腔炎（CRSwNP）の治療で点鼻ステロイド薬が記載されているので引用した。

<日本におけるガイドライン等>

1) なし。

(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) 鼻茸

モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物点鼻薬（Nasonex®）は、米国と欧州を含む約 80 カ国で鼻茸の治療のために既に承認されている。また、鼻茸サイズの縮小において、本剤 200 µg/日及び（又は）400 µg/日での有効性は、海外の臨床試験で示されている<sup>1-3)</sup>。さらに、鼻茸切除を含む内視鏡下副鼻腔手術後の維持療法中で本剤の安全性及び有効性は示されている<sup>5-8)</sup>。これらの臨床試験成績から、日本人鼻茸患者に対する本剤の有効性と安全性は期待できる。

#### <要望用法・用量について>

1) 通常、成人には、各鼻腔に 2 噴霧ずつ 1 日 1 回投与する（モメタゾンフランカルボン酸エステルとして 200 µg/日）。

症状が十分に改善されない場合、各鼻腔に 2 噴霧ずつ 1 日 2 回投与する。（モメタゾンフランカルボン酸エステルとして 400 µg/日）

本剤の鼻茸に対する有効性及び安全性を示す well-controlled 試験での海外臨床試験成績が報告されている<sup>1-3)</sup>。本剤の安全性に関して、日本で適応を取得しているアレルギー性鼻炎では 400 µg/日の用法・用量は承認されていないが、日本で実施された本剤の健康被験者を対象とした第 I 相試験やアレルギー性鼻炎患者を対象とした第 II 相試験において、800 µg 投与までの単回投与、及び 1 日 800 µg/日までの反復投与での安全性が示されている<sup>19, 20)</sup>。また、成人アレルギー性鼻炎の本剤の承認投与量は日本と海外で同じ 200 µg/日である。したがって、本適応症においても、海外と同様に上記の用法・用量が適切と考える。

#### <臨床的位置づけについて>

本剤は、米国と欧州では、鼻茸患者<sup>1-3)</sup>及び鼻茸切除を含む内視鏡下副鼻腔手術後の患者<sup>5-8)</sup>に使用でき、これらの治療法は既に確立している。しかしながら、日本では鼻茸治療のために承認されたステロイド点鼻薬はない。現在、鼻茸に対しては経口ステロイド薬が使用されているが、これらはその安全性からよく確立した治療となっているとはいえない。米国と欧州での有効性 evidence<sup>16-18)</sup>から、本剤を含むステロイド点鼻薬は鼻茸を持った日本人患者に対しても十分な治療効果を有すると考えられる。また、日本では鼻茸治療に対して経口ステロイド薬や手術以外に有用な治療アプローチがないので、本剤は鼻茸手術前後の治療で第一選択薬になりうると考える。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 特に試験を実施する必要はない。

#### 5. 備考

<その他>

1)

## 6. 参考文献一覧

- 1) Stjärne P, et al. The efficacy and safety of once-daily mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Otolaryngol.* 2006; 126(6): 606-12. (学会引用文献 No. 1)
- 2) Small CB, et al. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 116(6): 1275-81. (学会引用文献 No. 2)
- 3) Stjärne P, et al. A randomized controlled trial of mometasone furoate nasal spray for the treatment of nasal polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006; 132: 179-85.
- 4) Small CB, et al. Onset of symptomatic effect of mometasone furoate nasal spray in the treatment of nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 121: 928-32.
- 5) Stjärne P, et al. Use of Mometasone Furoate to Prevent Polyp Relapse After Endoscopic Sinus Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;135(3):296-302.
- 6) Jorissen M. and Bachert C. Effect of corticosteroids on wound healing after endoscopic sinus surgery. *Rhinology.* 2009 Sep;47(3):280-6.
- 7) Passäli D, et al. Treatment of recurrent chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129: 656-9.
- 8) Albu S, et al. Preoperative treatment with topical corticoids and bleeding during primary endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010 Oct;143(4):573-8.
- 9) Nonaka M, et al. One-year evaluation of combined treatment with an intranasal corticosteroid and montelukast for chronic rhinosinusitis associated with asthma. *J Nippon Med Sch.* 2010; 77(1): 21-8. (学会引用文献 No. 3)
- 10) Aukema AA, et al. Chronic rhinosinusitis: management for optimal outcomes. *Treat Respir Med.* 2004; 3(2): 97-105. (学会引用文献 No. 4)
- 11) Demoly P. Safety of intranasal corticosteroids in acute rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol.* 2008; 29(6): 403-13. (学会引用文献 No. 5)
- 12) Bachert C. Evidence-based management of nasal polyposis by intranasal corticosteroids: from the case to the clinic. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011; 155: 309-21.

- 13) Krouse JH. Chapter 8. Allergy and Rhinosinusitis. Rhinosinusitis: A guide of diagnosis and management, Thaler, E; Kennedy, DW (Eds.) Springer Publishers 2009. 107-131.
- 14) 日本鼻科学会. 第 7 章鼻茸. 副鼻腔炎診療の手引き. 日本鼻科学会編 金原出版. 2007. 61-65.
- 15) 野中 学. 鼻茸. 今日の耳鼻咽喉科 頭頸部外科治療指針 第 3 版. 医学書院 2008. 241-2.
- 16) 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. 6)
- 17) 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 No. 7)
- 18) Derosiers M, et al. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. Allergy Asthma Clin Immunol. 2011;7:2.
- 19) ナゾネックス点鼻液 50  $\mu$ g 56 噴霧用、同点鼻液 50  $\mu$ g 112 噴霧用 審査報告書 平成 20 年 5 月 15 日
- 20) 石川 哮 他. フランカルボン酸モメタゾン点鼻液の通年性アレルギー性鼻炎における用法用量検討試験 耳鼻臨床 2008; 123 (補): 1-18.