

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、Cmax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】

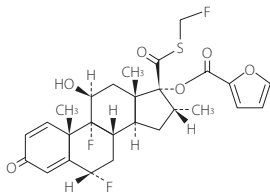
一般名:フルチカゾンフランカルボン酸エステル(Fluticasone Furoate)

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

