貯 法:室温保存 有効期間:3年

	56噴霧用	112噴霧用
承認番号	30100AMX00198	30100AMX00199
販売開始	2019年12月	2019年12月

定量噴霧式アレルギー性鼻炎治療剤 モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物点鼻液

モメタゾン点鼻液50µg「タカタ」56噴霧用 モメタゾン点鼻液50µg「タカタ」112噴霧用

Mometasone Nasal 50µg "TAKATA" sprays



2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身性の真菌 症の患者 [症状を増悪させるおそれがある。]
- 2.2 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

0.1 ATIA		含	量※	
販売名 有効成分		lg 中	1 回噴 霧中	添加剤
点 鼻 液	モメタゾン フランカル ボン酸エス テル水和物	0.5mg	50 μ g	結晶セルロース・ナルロース・ナリンム、ポリンン、ポリンン、ポリント 80、ウンン・サルンでがか変 50、クエンとで、クエン・大力が 50、クエン・大力が 70 大力が
点 鼻 液	モメタゾン フランカル ボン酸エス テル水和物	0.5mg	50 μ g	結晶セルロース・ナルロース・ナリンム、ポリンン、ポリンン、ポリント 80、ウンン・サルンでがか変 50、クエンでが水和物、ウムス水和物、ウムス水和物

※モメタゾンフランカルボン酸エステルとして

3.2 製剤の性状

販売名	剤形	性状	1容器の 噴霧回数
モメタゾン 点 鼻 液 50μg「タカ タ」56噴霧用		白色の不透明な懸 濁液	56 回
	定量噴霧式懸 濁剤	白色の不透明な懸 濁液	112 回

 効能又は効果 アレルギー性鼻炎

6. 用法及び用量

〈成人〉

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 1 日 $200 \mu g$)。

〈小児〉

通常、12歳未満の小児には、各鼻腔に1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1日 100μ g)。

通常、12 歳以上の小児には、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1 日 $200 \mu g$)。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 鼻・咽喉頭真菌症が発現した場合、本剤の投与を中止 し、適切な処置を行うこと。
- 8.2 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。
- 8.3 通年性アレルギー性鼻炎の患者において長期に使用する場合、症状の改善状態が持続するようであれば、本剤の減量につとめること。
- 8.4 本剤の投与が数ヵ月以上にわたる場合は、鼻中隔潰瘍 等の鼻所見に注意すること。
- 8.5 季節性の疾患に対しては、好発期を考えて、その直前 から治療を開始し、抗原との接触がなくなるまで続ける ことが望ましい。
- 9. 特定の背景を有する患者に関する注意
- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 結核性疾患、未治療の感染症(有効な抗菌剤の存在 しない感染症、全身性の真菌症を除く)及び眼の単純へ ルペス患者

症状を増悪させるおそれがある。

9.1.2 反復性鼻出血の患者

出血を増悪させるおそれがある。

9.1.3 鼻中隔潰瘍のある患者、鼻の手術を受けた患者、あるいは鼻外傷のある患者

患部が治癒するまで本剤を投与しないこと。ステロイド 剤は創傷治癒を抑制する作用がある。

9.1.4 ステロイド剤の全身投与から局所投与に切り替えた 患者

副腎皮質機能不全又は離脱症状(関節あるいは筋肉の疼痛、倦怠感及びうつ等)の徴候、症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。また、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。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。経皮又は経口投与による動物実験(ラット、ウサギ)で催奇形性作用が報告されている¹⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の 継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

- 9.7.1 長期間投与する場合には、身長等の経過の観察を十分行うこと。また、使用にあたっては、使用法を正しく 指導すること。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。
- 9.7.2 国内において、3歳未満の幼児、乳児、新生児及び 低出生体重児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に 生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に 行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適 切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー (頻度不明)

アナフィラキシー (呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、じん麻疹等) があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

不明
三孔、鼻 鼻症状)
進、霧 性漿液 }膜症
i.

注) 小児及び成人の臨床試験で認められた副作用;他の発現 頻度のある副作用はすべて成人のみで認められた。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者には添付の携帯袋及び使用説明書を渡し、以下の使 用方法を指導すること。

- ・鼻腔内噴霧用にのみ使用すること。
- ・本剤の使用前に容器を上下によく振ること。
- ・本剤の初回使用時のみ空打ちを行い(10回程度)、液 が完全に霧状になることを確認し使用すること。
- ・噴霧口を針やピンなどで突かないこと。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

健康成人男性(日本人各群 6 例)にモメタゾンフランカルボン酸エステル $200\,\mu\,\mathrm{g}$ 又は $400\,\mu\,\mathrm{g}$ を 1 日 $2\,\mathrm{Di}^{\pm)}$ 7 日間反復鼻腔内投与した際、血漿中モメタゾンフランカルボン酸エステル濃度は $200\,\mu\,\mathrm{g}$ 1 日 $2\,\mathrm{Di}$ 2 回投与群の 1 例において初回投与後 $30\,\mathrm{G}$ 6 に定量下限をわずかに上回る値($57.2\,\mathrm{pg/mL}$)が認められたが、他の被験者は全測定時点で定量下限未満($<50\,\mathrm{pg/mL}$)であった 2)。

16.4 代謝

ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 試験では広範な代謝が認められ、生成する複数の代謝物の1つとして 6β 水酸化体が確認された3)。 6β 水酸化体の生成に関与する P450 分子種は CYP3A4 であることが確認されている4)。

注)本剤の成人の承認用法・用量は、「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1日200 μ g)。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ相用法用量設定試験(成人)

通年性アレルギー性鼻炎を対象とした第 Π 相試験において、モメタゾンフランカルボン酸エステルあるいはプラセボを2週間投与した。4鼻症状スコア^{注1)}の投与前値及び投与終了時の変化量を下表に示した。モメタゾンフランカルボン酸エステルはプラセボと比較していずれの投与量でも有意に優れていた(p < 0.01)。

注1) くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感の程度をそれぞれ 0~3点にスコア化して合計したスコア(最大スコアは12点)。

表 17-1 第 II 相試験における投与 2 週後又は中止時の 4 鼻症状スコア

弁型がパーク					
投与群 ^{注 2)}		平均値 (標準誤差)			
汉子研 一	п	投与前	変化量		
100μg/日 (分1)	75	7.3 (0.2)	-2.7 (0.3)		
200 μ g/日 (分 1)	74	8.1 (0.2)	-4.3 (0.3)		
400 µ g/日 (分1)	79	7.9 (0.2)	-4.2 (0.2)		
200 μ g/日 (分 2)	75	7.3 (0.2)	-4.0 (0.2)		
400 μ g/日 (分 2)	75	7.7 (0.2)	-4.1 (0.3)		
プラセボ	77	7.7 (0.2)	-1.7 (0.2)		

注 2) 本剤の成人の承認用法・用量は、「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 1 日 200 μ g)。」である。

モメタゾンフランカルボン酸エステル $200 \mu g/H$ (分 1) における副作用は、74 例中 15 例(20.3%)に認められた。主なものは、咽喉頭疼痛 3 例(4.1%)であった $^{5).6}$)。

17.1.2 国内第Ⅲ相比較試験(成人)

通年性アレルギー性鼻炎を対象とした第 Π 相試験において、モメタゾンフランカルボン酸エステル (MF) $200 \mu g/$ 日 (分 1)、フルチカゾンプロピオン酸エステル (FP) $200 \mu g/$ 日 (分 2) あるいはプラセボを 2 週間投与した。 4 鼻症状スコア $^{\rm k1}$ の投与前値及び投与終了時の変化量を下表に示した。

表 17-2 第Ⅲ相試験における投与 2 週後又は中止時の 4 鼻症状スコア

投与群注3)	п	調整平均値 (標準誤差)		比較注4)		
		投与前	変化量			
MF200 μ g/日 (分 1)	143	8.3 (0.2)	-3.9 (0.2)	MFvsMF プラセボ 差の点推定値		
FP200 µ g/日 (分 2)	142	8.3 (0.2)	-3.7 (0.2)	(調整平均値) -2.3 95%CI:-3.1~-1.5		
MF プラセボ	32	7.8 (0.3)	-1.4 (0.3)	MFvsFP 差の点推定値		
FP プラセボ	34	8.4 (0.3)	-1.8 (0.4)	(調整平均值) -0.2 95%CI:-0.7~0.3		

- 注3) それぞれの実薬に対するプラセボを設定した。
- 注 4) 調整平均値、95%両側信頼区間 (95%CI)、標準誤差は投与前値 及び投与群を共変量とした共分散分析から算出された。

モメタゾンフランカルボン酸エステルにおける副作用は、143 例中 19 例(13.3%)に認められた。主なものは、血中ビリルビン増加 4 例(2.8%)、咽喉頭疼痛 3 例(2.1%)であった $^{7.8}$)。

17.1.3 国内第Ⅲ相比較試験(小児)

通年性アレルギー性鼻炎を対象とした二重盲検比較試験において、モメタゾンフランカルボン酸エステル(MF) [5歳以上 12歳未満: $100 \mu g/H$ (分 1)、 $12歳以上 16歳未満:<math>200 \mu g/H$ (分 1)] あるいはプラセボを 2 週間投与した。4 鼻症状スコア $^{(\pm 1)}$ の投与前値及び投与終了時の変化量を下表に示した。その結果、プラセボに対するモメタゾンフランカルボン酸エステルの優越性が検証された。

表 17-3 小児通年性アレルギー性鼻炎を対象とした比較 試験における投与 2 週後又は中止時の 4 鼻症状スコア

である。 の は の は の に の の に の の に に る に る に 。 に に に に に に に に に に に に に						
投与群	п	調整平均値 (標準誤差)		比較 ^{注5)}		
		投与前	変化量			
MF (分1)	220	7.5 (0.1)	-3.9 (0.2)	差の点推定値 (調整平均値) -2.1		
プラセボ	113	7.6 (0.2)	-1.9 (0.2)	95%CI:-2.6~-1.5		

注5) 調整平均値、95%両側信頼区間(95%CI)、標準誤差は投与前値、投与群及び年齢層(5歳以上12歳未満、12歳以上16歳未満)を共変量とした共分散分析から算出された。

モメタゾンフランカルボン酸エステルにおける副作用 は、220 例中 6 例(2.7%)に認められた。主なものは、鼻部不快感 3 例(1.4%)であった 9)。

17.1.4 海外第Ⅱ相比較試験(小児)

小児季節性アレルギー性鼻炎(6 歳以上 12 歳未満)を対象とした第 Π 相試験において、モメタゾンフランカルボン酸エステル(MF) $100\,\mu\,g$ /日(分 1)、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル(BDP) $168\,\mu\,g$ /日(分 2)あるいはプラセボを 4 週間投与した。合計鼻症状スコア 160 の投与前値、投与 1 週後及び投与終了時の変化量を下表に示した。投与 1 週後及び投与終了時では、モメタゾンフランカルボン酸エステルはプラセボと比較して有意に優れていた($p\leq0.01$)。

注 6) 医師の評価によるくしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感 の程度をそれぞれ 0~3 点にスコア化して合計したスコア(最大スコアは 12 点)。

表 17-4 小児季節性アレルギー性鼻炎を対象とした第 II 相試験における会計鼻症状スコア (海外試験)

相試験におりる日日幹症へつコノ(何乃武戦)						
投与群	n注7)	投与	投与1週後		投与4週後又は 中止時	
仅于研	Har.	前注8)	変化 量 ^{注 8)}	比較注9)	変化 量 ^{注 8)}	比較注9)
MF 100 µ g/ 日 (分 1)	135	8.1 (1.7)	-2.8 (2.6)	MFvs プ ラセボの 差 0.9	-3.6 (2.9)	MFvs プ ラセボの 差 1.2
BDP 168 µ g/ 日 (分 2)	136	8.0 (1.7)	-2.8 (2.4)	p=0.01 BDPvs プラセボ の差	-3.6 (2.9)	p<0.01 BDPvs プラセボ の差
プラセボ	134	8.0 (1.5)	-1.9 (2.2)	0.9 p=0.01	-2.4 (2.8)	1.2 p<0.01

- 注7) 投与前及び投与4週後又は中止時の例数
- 注 8) 平均值 (標準偏差)
- 注9) 投与群及び施設を因子とした分散分析

モメタゾンフランカルボン酸エステル 100μ g/日(分 1)における副作用は、135 例中 27 例(20.0%)に認められた。主なものは、鼻出血 8 例(5.9%)、頭痛、くしゃみ各 4 例(3.0%)、鼻刺激 3 例(2.2%)であった 10 - 12)。

17.3 その他

17.3.1 海外第Ⅲ相試験(成長及び視床下部-下垂体-副腎 皮質系機能に対する影響)(小児)

小児の通年性アレルギー性鼻炎(3歳以上 10 歳未満)を対象とした海外臨床試験において、モメタゾンフランカルボン酸エステル $100 \mu g/H$ (分 1)あるいはプラセボを1年間投与した。治療 1 年後プラセボと比較して、モメタゾンフランカルボン酸エステルによる有意な成長抑制は認められなかった。また、視床下部 - 下垂体 - 副腎皮質系機能(血漿コルチゾール)への有意な影響は認められなかった 13 。

17.3.2 生物学的同等性試験

スギ花粉症患者(成人)を対象に、モメタゾン点鼻液 50μ g「タカタ」112 噴霧用又はナゾネックス点鼻液 50μ g 112 噴霧用を、2 群 2 期クロスオーバー法により、各鼻腔に 1 回 2 噴霧 (モメタゾンフランカルボン酸エステルとして 200μ g) を 1 日 1 回(就寝前)14 日間反復 投与し、スギ花粉曝露により誘発される鼻汁、くしゃみ、鼻閉及び鼻そう痒感の 4 症状の合計スコア(TNSS)の時間経過から台形法を用いて TNSS AUC0-3hr を算出した。薬剤投与前 TNSS AUC0-3hr と薬剤投与後 TNSS AUC0-3hr の差により得られた薬力学的パラメータ(TNSS Δ AUC0-3hr) について分散分析を行った結果、95%信頼区間は同等の許容域 \pm 30% の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された140。

表 17-5 製剤ごとの TNSS AUC_{0-3hr} 及び TNSS A AUC_{0-3hr}

2 110 C0 3m						
	TNSS A	AUC _{0-3hr}	TNSS			
	薬剤投与前	薬剤投与後	Δ AUC ₀ -3hr			
モメタゾン点鼻 液 50μg「タカ タ」112 噴霧用	μg「タカ 112 噴霧用 ネックス点 50 μg112	3.8750 ± 4.4202	12.8359 ± 5.9152			
ナゾネックス点 鼻液 50 μ g112 噴霧用		3.4375 ± 3.1715	13.2734 ± 5.8161			

(平均値±標準偏差, n=48)

表 17-6 最小二乗平均値の差の 95%信頼区間

Γ	製剤間差(%)	95%信頼区間 (%)
	-3.2961	-9.6161~3.0240

17.3.3 安全性評価試験

健康成人男性 12 名を対象として、モメタゾン点鼻液 $50 \mu g \lceil 9$ カタ」 112 噴霧用またはナゾネックス点鼻液 $50 \mu g 112$ 噴霧用をクロスオーバー試験法により各鼻腔 2 噴霧 (モメタゾンフランカルボン酸エステルとして $200 \mu g$) 投与して血漿中モメタゾンフランカルボン酸エステル濃度を測定した結果、全被験者の全測定時点において血漿中未変化体濃度は定量下限(10 pg/mL)未満であり、モメタゾン点鼻液 $50 \mu g \lceil 9$ カタ」 112 噴霧用の

全身曝露量はナゾネックス点鼻液 50 μ g112 噴霧用と差 異がないことが確認された¹⁴。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

モメタゾンフランカルボン酸エステルは抗アレルギー作用及び抗炎症作用を有する。鼻腔内投与によりアレルギー性鼻炎モデルにおいて各種鼻症状抑制作用を示した。ヒトのヘルパー T (Th) 細胞からのインターロイキン-4 (IL-4) 及び IL-5 産生 (Th2 細胞の活性化) を抑制した $^{15)}$ ($in\ vitro$)。鼻腔内投与により能動感作マウスの IgE 及び IgG1 抗体産生を抑制した $^{16)}$ ($in\ vivo$)。 さらに、ラット好酸球の走化性因子による遊走能を低下させた $^{17)}$ ($in\ vitro$)。

18.2 アレルギー性鼻炎抑制作用

モメタゾンフランカルボン酸エステルは能動感作ラットの抗原誘発鼻腔内色素漏出反応 (水性鼻漏)、くしゃみ、鼻掻き行動、鼻閉及び鼻過敏性亢進に対して、鼻腔内投与により抑制作用を示した¹⁸⁾⁻²¹⁾ (*in vivo*)。

18.3 局所抗炎症作用

モメタゾンフランカルボン酸エステルは亜急性炎症モデルであるマウスクロトン油耳浮腫に対して、局所投与により抑制作用を示し、その作用はベクロメタゾンプロピオン酸エステルよりも低用量で発現した²²⁾ (in vivo)。

18.4 全身性のステロイド作用の比較

経口投与した時のマウスにおける胸腺萎縮作用、視床下部-下垂体-副腎皮質系抑制作用及び体重増加抑制作用、並びにモルモットにおける末梢血リンパ球減少作用の発現にはベクロメタゾンプロピオン酸エステルよりも高用量を要した²³⁾ (in vivo)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:モメタゾンフランカルボン酸エステル水 和物

(Mometasone Furoate Hydrate)

化学名: (+) -9,21-Dichloro-11 β,17 α - dihydroxy-16 α -methyl-1,4-

pregnadiene-3,20-dione 17- (2-furoate)

monohydrate

分子式: C₂₇H₃₀Cl₂O₆·H₂O

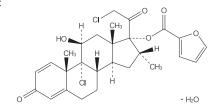
分子量:539.44

性 状:白色の粉末である。

アセトン又はジクロロメタンにやや溶けやすく、エタノール (95) に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点 約220℃

化学構造式:



22. 包装

〈モメタゾン点鼻液 50μg「タカタ」56 噴霧用〉

10g [1 瓶] ×5

〈モメタゾン点鼻液 50 μg「タカタ」112 噴霧用〉

18g [1 瓶] ×5

23. 主要文献

- 1) 毒性試験 (ナゾネックス点鼻液: 2008年7月16日承認、申請資料概要2.6.6.1)
- 2) 全身吸収性試験(ナゾネックス点鼻液:2008年7月 16日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 3) 薬物動態試験・代謝物 (ナゾネックス点鼻液:2008 年7月16日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 4) 薬物動態試験・代謝酵素 (ナゾネックス点鼻液:2008 年7月16日承認、申請資料概要2.7.2.2)
- 5) 石川 哮ほか. 耳鼻咽喉科臨床. 2008;補 123:1-18
- 6) 国内第Ⅱ相用法用量設定試験(成人)(ナゾネックス 点鼻液:2008年7月16日承認、申請資料概要 2.7.6.5)
- 7) 宗 信夫ほか. アレルギー・免疫. 2009;16:394-413

- 8) プロピオン酸フルチカゾン点鼻液を対照とした国内 第Ⅲ相試験(成人)(ナゾネックス点鼻液:2008年7月16日承認、申請資料概要2.7.6.5)
- 9) 小児を対象としたプラセボ対照比較試験(ナゾネック ス点鼻液: 2012 年 5 月 25 日承認、申請資料概要 2.7.6.6)
- 10) Meltzer EO, et al. : J Allergy Clin Immunol. 1999 : 104 : 107-114
- 11) 海外第Ⅱ相比較試験(小児)(ナゾネックス点鼻液: 2012年5月25日承認、申請資料概要2.7.6.7)
- 12) 小児を対象とした海外第 II 相用量設定試験 (ナゾネックス点鼻液: 2012 年 5 月 25 日承認、審査報告書)
- 13) Schenkel EJ, et al.: Pediatrics. 2000; 105: E22
- 14) 社内資料:生物学的同等性及び安全性評価試験(モメタゾン点鼻液 50 μg「タカタ」56 噴霧用/112 噴霧用)
- 15) Umland SP, et al.: J Allergy Clin Immunol. 1997: 100: 511-519
- 16) Magari M, et al.: Immunopharmacol Immunotoxicol. 2006; 28: 491-500
- 17) Sugimoto Y, et al.: Int Immunopharmacol. 2003; 3:845-852
- 18) Kamei C, et al. : Jpn Pharmacol Ther. 1995 ; 23 : 2979-2982
- 19) Sugimoto Y, et al.: Pharmacology. 2000; 61:91-95
- 20) アレルギー性鼻炎抑制作用 (ナゾネックス点鼻液: 2008年7月16日承認、申請資料概要 2.6.2.2)
- 21) Tsumuro T, et al. : Eur J Pharmacol. 2005 ; 524 : 155–158
- 22) 局所抗炎症作用 (ナゾネックス点鼻液: 2008 年 7 月 16 日承認、申請資料概要 2.6.2.2)
- 23) 全身作用 (ナゾネックス点鼻液: 2008 年 7 月 16 日 承認、申請資料概要 2.6.2.4)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

高田製薬株式会社 文献請求窓口 〒 336-8666 さいたま市南区沼影 1 丁目 11 番 1 号 電話 0120-989-813 FAX 048-838-2121

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

高田製薬株式会社

さいたま市西区宮前町203番地1