

審議結果報告書

平成 20 年 6 月 2 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 ナゾネックス点鼻液 50 μ g56 噴霧用、同点鼻液 50 μ g112 噴霧用

〔一 般 名〕 モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物

〔申 請 者〕 シェリング・プラウ株式会社

〔申請年月日〕 平成 18 年 5 月 29 日

〔審 議 結 果〕

平成 20 年 5 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

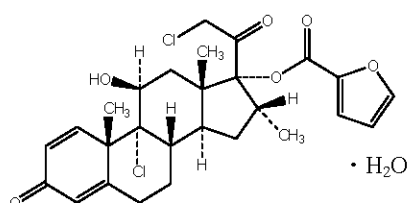
平成 20 年 5 月 15 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

〔販 売 名〕	ナゾネックス点鼻液 50 µg 56 噴霧用、同 112 噴霧用
〔一 般 名〕	モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物
〔申 請 者 名〕	シェリング・プラウ株式会社
〔申請年月日〕	平成 18 年 5 月 29 日
〔剤型・含量〕	1 g 中にモメタゾンフランカルボン酸エステル水和物をモメタゾンフランカルボン酸エステルとして 0.5 mg 含有する点鼻液
〔申 請 区 分〕	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
〔化学構造〕	



分子式：C₂₇H₃₀Cl₂O₆•H₂O

分子量：539.44

化学名：

（日本名）(+)-9,21-ジクロロ-11β,17α-ジヒドロキシ-16α-メチル-1,4-プレグナジエン-3,20-ジオン
17-(2-フロアート)一水和物

（英名）(+)-9,21-Dichloro-11β,17α-dihydroxy-16α-methyl-1,4-pregnadiene-3,20-dione-17-(2-furoate)
monohydrate

〔特記事項〕 なし

〔審査担当部〕 新薬審査第四部

審査結果

平成 20 年 5 月 15 日

[販 売 名] ナゾネックス点鼻液 50 µg56 噴霧用、同 112 噴霧用

[一 般 名] モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物

[申 請 者 名] シェリング・プラウ株式会社

[申請年月日] 平成 18 年 5 月 29 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、アレルギー性鼻炎に対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、国内臨床試験の成績等から示されたと判断する。安全性については、現時点において大きな問題はないと考えるが、長期投与時の副腎皮質機能への影響等について、年齢、併用薬等の背景因子の及ぼす影響も含め、製造販売後調査において更なる確認が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] アレルギー性鼻炎

[用法・用量] 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 µg）。

審査報告 (1)

平成 20 年 4 月 16 日作成

I. 申請品目

[販 売 名]	ナゾネックス点鼻液 50 µg (申請時)
[一 般 名]	フランカルボン酸モメタゾン水和物 (申請時)
[申 請 者 名]	シェリング・プラウ株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 5 月 29 日
[剤型・含量]	1 g 中にフランカルボン酸モメタゾン水和物をフランカルボン酸モメタゾンとして 0.5 mg 含有する点鼻液
[申請時効能・効果]	アレルギー性鼻炎
[申請時用法・用量]	通常成人には、1 回各鼻腔に 2 噴霧 (フランカルボン酸モメタゾンとして 1 日 100 µg) ずつ 1 日 1 回投与する。なお、年齢・症状により適宜増減するが、1 日 8 噴霧までを限度とする。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるフランカルボン酸モメタゾン水和物（本薬）は、米国シェリング・プラウ社により創製された合成副腎皮質ステロイドである。フランカルボン酸モメタゾン（MF）については、外皮用外用剤（軟膏）が皮膚疾患の炎症性及びそう痒性症状等に係る効能・効果で 91 ヶ国で、吸入剤が気管支喘息に係る効能・効果で 59 ヶ国で承認されており、本邦においては、軟膏、クリーム及びローション（エコトーン軟膏、同クリーム、同ローション<シェリング・プラウ株式会社>、フルメタ軟膏、同クリーム、同ローション<塩野義製薬株式会社>）が、1993 年に湿疹・皮膚炎等に係る効能・効果で承認されている¹。MF 水和物については点鼻液として開発が行われ、2008 年 4 月現在、「アレルギー性鼻炎」に係る効能・効果で 109 ヶ国において承認されている。

本邦における本剤の臨床開発は 1992 年より開始され、今般申請者は国内臨床試験成績に基づきアレルギー性鼻炎に対する有効性及び安全性が確認されたとして、新有効成分含有医薬品として製造販売承認申請を行った。

なお、本薬の一般名については平成 19 年 8 月 6 日付薬食審査第 0806001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「我が国における医薬品の一般的名称の変更について（その 1）」に基づき、申請時の「フランカルボン酸モメタゾン水和物」は「モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物」に変更され、また、本剤の販売名「ナゾネックス点鼻液 50 µg」については、医療過誤防止の

¹ エコトーン軟膏、同クリーム、同ローションについては、2003 年に販売戦略上の理由により承認整理されている。

観点から審査途中で「ナゾネックス点鼻液 50 µg 56 噴霧用」に変更され、容れ目違いの製剤である「ナゾネックス点鼻液 50 µg 112 噴霧用」が追加申請された。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬であるモメタゾンフランカルボン酸エステル (MF) 水和物は新規の合成副腎皮質ステロイドである。物理的・化学的性質として性状、溶解性、吸湿性・水分損失、融点・熱分析、解離定数、分配係数、結晶多形、紫外可視吸収スペクトル、旋光性及び粒子径が検討されている。本薬の吸湿性は認められていない。原薬の結晶形は 1 種類のみである。

原薬の製造工程は、Compound I を出発物質とするステージ 1 からステージ 4 の工程からなり、ステージ 4 以外では工程管理が設定されている。ステージ 2 以外の工程が重要工程とされ、ステージ 3 の生成物である Compound IV は重要中間体とされ管理値が設定されている。原薬の製造方法は 19 年代に製造方法 A が開発され、19 年代には Compound II を単離しない製造方法 B が開発された。両者の物性に差はなく、本原薬は製造方法 B により製される。

本原薬の化学構造は核磁気共鳴スペクトル ($^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$)、質量スペクトル (電子イオン化法及び液体二次イオン質量分析法)、赤外吸収スペクトル (IR)、元素分析、旋光度、水分及び X 線結晶構造解析より確認されている。不純物として、類縁物質、分解経路、残留溶媒、無機化合物が検討されている。

原薬の規格及び試験方法として、性状(外観)、確認試験 (IR、液体クロマトグラフィー<HPLC>)、旋光度、純度試験 (重金属、類縁物質<HPLC>、 GC)、水分、強熱残分、粒度分布、含量、微生物限度試験が設定されている。類縁物質については、10 種類の類縁物質が (Related Compound 4 と Related Compound 5 は重なって溶出することから両者を合わせて規格設定された) それぞれ %以下、その他の個々の類縁物質 %以下、類縁物質の合計 %以下に規格値が設定されている。

原薬の安定性については、実生産スケールで製造された原薬を用いて、長期保存試験 (5℃、三重低密度ポリエチレン<LDPE>袋/プラスチック容器、36 ヶ月²)、加速試験 (25℃/60 %RH、三重 LDPE 袋/プラスチック容器、6 ヶ月³)、苛酷試験 (温度<50℃、一重 LDPE 袋/金属製の蓋付ファイバーボード容器、3 ヶ月>)、苛酷試験 (湿度<40℃/75 %RH、一重 LDPE 袋/金属製の蓋付ファイバーボード容器、6 ヶ月>及び<40℃/75 %RH、無包装、3 ヶ月>)、苛酷試験 (光<白色蛍光ランプ 120 万 lx・hr>及び<近紫外蛍光ランプ 215W・hr/m²>) が実施された。これらの試験では、性状、水分、粒子径、粉末 X 線回折、定量、類縁物質 (苛酷試験<温度・湿度>では、粒子径を実施せず確認試験を実施、苛酷試験<光>では、定量、類縁物質、性状のみ) が測定項目とされた。

長期保存試験及び加速試験においては、いずれの測定項目においても経時的变化は認められなかった。苛酷試験 (温度) においては、水分の減少、IR スペクトル及び粉末 X 線回折パターンの変化が認められ、無水物への転換が示された。苛酷試験 (湿度) においては、経時的变化は認め

² 3 ヶ月までは LDPE 袋の間にシリカゲルを入れ、それ以降はシリカゲルを取り出して試験が行われた。

³ 同上。

られなかった。苛酷試験（光）においては、わずかな黄変、含量の低下及び類縁物質（主に■■■■）の増加が認められた。これらの試験結果から原薬のリテスト期間は冷蔵保存（5℃）で36ヶ月と設定された。

（2）製剤

申請製剤は、容量16.7 mL及び23.5 mLの容器に原薬の水懸濁液をそれぞれ10 g及び18 g充てんした定量噴霧式点鼻液である。製剤は原薬、懸濁剤、湿潤剤、pH調節剤、界面活性剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム液及びフェニルエチルアルコール）、溶剤からなる。塩化ベンザルコニウム液について別紙規格が設定され、これ以外の添加物は日局及び薬添規収載品であり、新規添加物は使用されていない。なお、海外においてはフェニルエチルアルコールを含有しない製剤（無香製剤）が開発され、2008年4月現在、米国、英国等34ヶ国で承認され、9ヶ国で市販されている。

製剤設計においては、防腐剤含量が低下した場合の保存効力、サイクル試験（冷凍-解凍）、一噴射物含量の均一性、捨てショットについて検討された。

本邦での本剤の臨床試験においては、CSR342-01-1試験（19■■年■■月）からCSR342-13試験（19■■年■■月）までは旧製剤が使用され、20■■年■■月以後に実施された試験では、新製剤（申請製剤）が使用された。旧製剤では1回噴霧量が50 mgである「アルデシン AQ ネーザル」に使用されているものと同じ容器が使用され、防腐剤としてプロピレングリコールが添加されていた（本邦独自処方）のに対し、申請製剤では1回噴霧量が100 mgである海外市販製剤と同一の容器が使用され、プロピレングリコールに代えてフェニルエチルアルコールが添加された点が相違しているが、臨床的同等性試験により両製剤の同等性が確認されている。

製剤の製造は、第一工程（■■■■剤及び■■■■剤の混合溶液の調製）、第二工程（■■■■剤溶液の予備調製及び混合）、第三工程（■■■■液の予備調製及び混合）、第四工程（■■■■剤溶液の予備調製及び最終混合）、第五工程（ろ過及びボトル充てん）、第六工程（紙箱包装）からなる。第一、第二、第三及び第五工程が重要工程とされ、管理値が設定されている。

製剤の規格及び試験方法としては、性状（外観）、確認試験（TLC、HPLC）、pH、純度試験（類縁物質）、フェニルエチルアルコール含量、塩化ベンザルコニウム含量、MF含量、一噴霧物中の含量、微生物限度試験が設定されている。類縁物質については安定性試験の結果に基づいて、21-■■■■、17-■■■■、Related Compound1、Compound D及びCompound Eについてそれぞれ■■%以下、合計■■%以下、その他の個々の類縁物質■■%未満、すべての類縁物質の合計■■%未満と規定されている。原薬で規定され製剤中で増加しない合成由来の類縁物質については規格が設定されていない。また、表示噴霧回数あたりの一噴霧物中含量の均一性、平均噴霧物質量については、検討されたが規格として設定されていない。

製剤の安定性については、実生産スケールで生産された16.7 mL容器製剤及び23.5 mL容器製剤を用いて、長期保存試験（25℃/60 %RH、正立又は倒立、36ヶ月）、加速試験（40℃/75 %RH、倒立、6ヶ月）、苛酷試験（温度・湿度 <40℃/15 %RH、正立、6ヶ月>）、苛酷試験（光<白色蛍光ランプ120万 lx・hr>及び<近紫外蛍光ランプ200W・hr/m²>）が実施された。これらの試験では、

性状、pH、MF 含量、類縁物質、フェニルエチルアルコール含量、塩化ベンザルコニウム含量、一噴霧物中含量、一噴霧物質量、保存効力が測定項目とされた。また苛酷試験では■■■■の■■■■の■■■■、■■■■も測定項目とされた。長期保存試験、加速試験、苛酷試験（温湿度）のいずれにおいてもフェニルエチルアルコール含量の低下が認められ、■■■■の■■■■が原因と考えられたが、いずれも保存効力を維持可能な量が残存していた。長期保存試験の1ロットでは、■■ヶ月保存時に塩化ベンザルコニウム含量の低値（■■■■%）が認められたが、保存効力を維持する量であった。苛酷試験（光）においては、内容液を石英セル（アルミ箔なし）に取り光照射した場合に■■■■が約■■%検出されたが、石英セル（アルミ箔あり）では検出されず、またその他の測定項目において経時的変化は認められなかった。これらの試験結果から、本剤の有効期間は高密度ポリエチレン容器に入れ室温で保存する場合に36ヶ月と設定された。

<審査の概略>

（１）原薬について

機構は、本剤の原薬として MF 無水物ではなく MF 水和物を用いた理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤の開発初期には MF 無水物の■■■■の開発を試みたが、■■■■であるため断念し、その後■■■■剤による開発を試み、MF 無水物の■■■■について、短期間の湿度加速条件下における■■■■の変化を■■■■、■■■■、■■■■等で解析したところ MF 水和物の生成が認められたこと、一方、MF 水和物の■■■■について同様の解析を行ったところ■■■■の■■■■が認められなかったことから、■■■■状態で■■■■に安定な■■■■と考えられる MF 水和物を本剤の原薬として選択した旨を説明した。

機構は、原薬の主要な骨格構造が出発物質である Compound I により規定されることから、当該物質の管理がどのように行われているのか申請者に説明を求めた。

申請者は、Compound I は海外の医薬品製造業者により製造され、■■■■、■■■■等の出荷試験において所定の■■■■であること、所定の■■■■であること等が保証されており、さらに申請者がロット毎に■■■■、■■■■、■■■■の受け入れ試験を実施することにより、適切に管理されていることを説明した。

機構は、以上の回答を了承し、原薬の規格、試験方法、貯法及びリテスト期間について妥当と判断した。

（２）製剤について

機構は、本剤の噴霧性能を規定するために液滴径分布の規格を設定する必要があるか、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤の開発時には液滴径分布の試験法が設定され、プロセスバリデーションに際して当該試験結果から液滴径が適切に管理されていることが確認されていること、また、液滴径分布はアクチュエータのオリフィス径により規定されるが、複数ロットのアクチュエータを使用して液滴径分布を測定したところ、ロットによるばらつきは小さいことが確認されており、オリフ

イス径の適切な寸法管理により液滴径は管理可能と考える旨を説明した。

機構は、液滴径分布を規格及び試験方法として設定しないのであれば、本剤のアクチュエータの仕様等を承認申請書に記載し、本剤の液滴径分布を担保するよう申請者に求めた。

申請者は了承した上で、将来的にはアクチュエータ及びポンプの仕様に換えて液滴径分布を規格及び試験方法として設定するよう検討したいと回答した。

機構は、製剤の苛酷試験（光＜白色蛍光ランプ 120 万 lx・hr＞及び＜近紫外蛍光ランプ 200W・hr/m²>）において白色蛍光ランプと近紫外蛍光ランプの照射は個別に実施され、「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン」（平成 9 年 5 月 28 日、薬審第 422 号）に規定される確証試験の総照度に達していないことの妥当性について説明を求め、また、海外の添付文書における本剤の保存条件が「遮光保存」とされている理由について説明を求めた。

申請者は、苛酷試験（光）は光安定性試験ガイドラインが設定される以前に実施されたことを説明した上で、本剤について白色蛍光ランプ及び近紫外蛍光ランプのいずれの照射においても有意な分解は認められていないこと、本剤の処方からフェニルエチルアルコールのみを除いた無香製剤については、光安定性試験ガイドラインに従い 2 種の光源の連続照射により試験が実施され分解物は認められていないことから、本剤についてガイドラインに基づき光照射を行った場合にも分解物は生成しないと考える旨を説明した。また申請者は、本薬の懸濁液自体は光に不安定であり、19 年の海外申請当時には容器充てん時の光安定性に係る十分なデータが得られていなかったことから、海外の添付文書においては「遮光保存」と記載されているが、上記の本剤及び無香製剤における光安定性試験の結果を踏まえ、今般の申請においては遮光保存と規定する必要はないと判断したことを説明した。

機構は、申請製剤について、無香製剤と比較して安全性の差異が認められないか、また、本邦において申請製剤から無香製剤への切り替えが計画されているのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤は 剤であるフェニルエチルアルコールに起因する香りを有しており、いくつかの国での患者の嗜好に基づきフェニルエチルアルコールを除いた無香製剤が開発されたこと、無香製剤の開発に際しては主に の評価が行われ、香り付き製剤との比較臨床試験は実施されていないが、両製剤の違いはフェニルエチルアルコールの有無のみであることから、有効性及び安全性に差異はないと考える旨を説明した。また申請者は、本邦においては香り付き製剤である申請製剤から市場参入し、患者の好みを調査した上で無香製剤への切り替えを検討する予定であることを説明した。

機構は、以上の回答を了承し、製剤の規格、試験方法、貯法及び有効期間について妥当と判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

MF の薬理作用については、安全性薬理試験（一般薬理試験）を含め外用剤の承認取得時にも評価が行われている。

本申請においては、効力を裏付ける試験として、アレルギー性鼻炎モデルに対する作用、局所抗炎症作用、作用の持続性及び作用機序に関する資料が提出された。また、安全性薬理試験として、ステロイドとしての全身作用に関する資料が提出された。副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験に該当する試験は新たに実施されていない。

なお、本項の *in vivo* 試験において、MF の点鼻、経口投与には懸濁液が用いられている。

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) アレルギー性鼻炎モデルに対する作用

① 鼻粘膜血管透過性亢進に対する作用 (4.2.1.1.1)

アレルギー性鼻炎の 3 主徴のひとつである鼻漏に対する作用を評価する目的で、ジニトロフェニル(DNP)-アスカリスにより能動感作したラットにエバンスブルーを静脈内投与した後、抗原液を鼻腔内灌流することにより誘発される鼻腔内色素漏出に対する薬物の作用が検討された。MF 並びにプロピオン酸ベクロメタゾン (BDP) の 0.001、0.01 及び 0.1 %液を抗原曝露 1 時間前に単回点鼻投与することにより、鼻腔内灌流液の色素濃度は濃度依存的に抑制され、MF 及び BDP の EC_{50} 値はそれぞれ 0.028 %及び 0.116 %であった。

② くしゃみ反応に対する作用 (4.2.1.1.2)

アレルギー性鼻炎の 3 主徴のひとつであるくしゃみに対する作用を評価する目的で、卵白アルブミン (OVA) により能動感作したラットに、抗原液を点鼻することにより誘発される鼻掻き行動及びくしゃみ回数に対する薬物の作用が検討された。MF 並びにプロピオン酸フルチカゾン (FP) の 0.001、0.01 及び 0.1 %液を抗原曝露 1 時間前に単回点鼻投与することにより、鼻掻き行動回数及びくしゃみ回数は濃度依存的に抑制され、鼻掻き行動回数に対する MF 及び FP の EC_{50} 値はそれぞれ 0.04 %及び 0.34 %であり、くしゃみ回数に対する MF 及び FP の EC_{50} 値はそれぞれ 0.01 %及び 0.12 %であった。

③ 鼻閉に対する作用 (4.2.1.1.3)

アレルギー性鼻炎の 3 主徴のひとつである鼻閉に対する作用を評価する目的で、トルエンジイソシアネート (TDI) により能動感作したラットに、抗原液を点鼻することにより誘発される鼻閉に対して、プレチスモグラフィ法による $Penh$ 値を指標に薬物の作用が検討された。溶媒対照群においては抗原曝露 1 時間後から $Penh$ 値の上昇が認められ、MF 及び FP の 0.05 %液を抗原曝露 1 時間前に単回点鼻投与することにより、 $Penh$ 値の上昇は抑制された。なお、 $Penh$ 値は気道全体の気流制限を反映する値であり、本試験系が喘息を誘発する可能性も否定できないことに関し、申請者は、薬物は点鼻投与されていることから、この試験系で認められた薬物の作用は鼻閉の抑制作用によるものであると説明している。

2) 局所抗炎症作用

① マウスクロトン油耳浮腫モデルに対する作用 (4.2.1.1.4)

マウス右耳殻にクロトン油を 1 日 1 回 7 日間反復塗布することにより誘発される耳浮腫に対す

る薬物の作用が、無処置左耳殻に対する重量増加を指標に検討された。MF 0.15、0.5、1.5 及び 5 µg/mL 及び BDP 0.5、1.5、5 及び 15 µg/mL はクロトン油とともに塗布することにより、濃度依存的に耳殻重量増加が抑制され、MF 及び BDP の EC₅₀ 値はそれぞれ 0.31 µg/mL 及び 2.52 µg/mL であった。一方、胸腺重量に関しては、MF 及び BDP 投与群とも影響は認められなかった。

3) 作用の持続性

① アレルギー性鼻炎モデルに対する単回投与 (4.2.1.1.2)

OVA により能動感作したラットに、抗原液を点鼻することにより誘発される鼻搔き行動に対する薬物作用の持続性が検討された。MF 0.02 %液及び FP 0.1 %液を抗原曝露 1、3 及び 6 時間前に単回点鼻投与した場合、いずれの投与タイミングにおいても鼻搔き行動回数の抑制作用が認められ、薬物投与後 6 時間までの作用持続が確認された。

② アレルギー性鼻炎モデルに対する反復投与 (4.2.1.1.6)

OVA により能動感作したラットに、MF 0.05 %液 1 日 1 回 (抗原曝露 7 時間前に溶媒点鼻投与、1 時間前に MF 点鼻投与) 及び MF 0.025 %液 1 日 2 回 (抗原曝露 7 及び 1 時間前点鼻投与) を 5 日間反復投与した場合の最終抗原曝露後の鼻搔き行動回数の抑制率は両群間で差は認められなかった。また、同様に FP 0.05 %液を 1 日 1 回点鼻投与した場合及び 0.025 %液を 1 日 2 回点鼻投与した場合の抑制率も同程度であった。

③ アレルギー性鼻炎モデルにおける反復投与中止後 (4.2.1.1.7)

OVA により能動感作したラットに MF 0.05 %液を 1 日 1 回 7 日間投与したとき、投与期間中における抗原曝露後の鼻搔き行動回数は抑制され、その作用は投与中止後も 7 日間持続した。また、反復投与中止後 9 日目において、ヒスタミン点鼻によって誘発される鼻搔き行動の回数も抑制された。一方、*d*-マレイン酸クロルフェニラミン 3 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間経口投与したとき、投与期間中における抗原曝露後の鼻搔き行動回数は抑制されたが、投与中止翌日の抗原曝露後の鼻搔き行動回数は溶媒投与対照群と差が認められなかった。また、反復投与中止後 9 日目におけるヒスタミンの点鼻による鼻搔き行動に対しても抑制作用は認められなかった。

4) 作用機序

① IgE 抗体産生に及ぼす影響 (4.2.1.1.9)

a) 鼻腔内能動感作モデル

トリニトロフェニル (TNP)-OVA の反復点鼻投与により能動感作したマウスにおいて、MF 0.017 %及び 0.05 %液を初回感作前日より 1 日 1 回 週 6 日反復点鼻投与することにより IgE 及び IgG1 産生に及ぼす影響が検討された。本モデルにおいて、初回感作 13 日目より血清中抗 TNP IgE 及び抗 TNP IgG1 レベルが上昇し、MF は投与 29 日目においてこれらの抗体産生を抑制した。

b) 全身能動感作モデル

TNP-OVA の足蹠皮下投与により能動感作したマウスにおいて、MF 0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg を感作 4 時間前及び感作 2 日目に皮下投与することにより IgE、IgG1 及び IgM 産生に及ぼす影響が検討された。MF は 0.3 mg/kg 投与群において、感作 10 日目における血清中抗 TNP IgE 及び抗 TNP

IgG1 レベルの上昇を抑制したが、抗 TNP IgM 産生には影響が認められなかった。

② 単球／マクロファージに対する作用 (4.2.1.1.10)

マウス腹腔内マクロファージに LPS を添加することにより誘発される IL-1 産生は、MF 0.001～100 nM を添加することにより濃度依存的に抑制され IC₅₀ 値は 0.05 nM であった。また、マウス骨髄単球性白血病由来 WEHI-231 細胞に LPS を添加することにより誘発される IL-6 及び TNF α 産生は、それぞれ MF 0.01～1000 nM、0.01～1000 μ M を添加することにより濃度依存的に抑制され IC₅₀ 値はそれぞれ 0.15 nM 及び 0.25 nM であった。

③ T 細胞に対する作用

a) Th0 細胞の Th2/Th1 細胞への分化に及ぼす影響 (4.2.1.1.9)

TNP-OVA の足蹠皮下投与により能動感作したマウスから感作 10 日目に採取した膝窩部リンパ節細胞に抗原を添加することにより誘発される IL-4 及び IFN- γ 産生は、MF 0.1 及び 0.3 mg/kg を感作 4 時間前、感作 1 日目及び 3 日目に皮下投与することにより抑制された。この試験結果より、申請者は、MF が抗原特異的な Th0 細胞から Th2 及び Th1 細胞への分化を抑制することが示唆されたと考察している。

b) Th2 細胞機能に対する作用 (4.2.1.1.9)

OVA 特異的 T 細胞レセプタートランスジェニックマウスから得られた CD4 陽性 T 細胞クローン (DO11.10 細胞) を抗原提示細胞及び抗原とともに培養し、フローサイトメトリー法にて確認された細胞内 IL-4 発現細胞数の増加は、MF 10 nM を添加することにより抑制された。また、DO11.10 細胞を抗原提示細胞及び抗原とともに培養することにより誘発された培養上清中の IL-4 濃度の上昇は、MF 10 nM を添加することにより抑制された。一方、DO11.10 細胞を抗原提示細胞及び抗原とともに培養しても細胞内 IFN- γ 発現細胞数及び培養上清中 IFN- γ 濃度には影響が認められなかった。

c) ヒト Th 細胞からのサイトカイン産生に対する作用 (4.2.1.1.11)

健康成人末梢血より得られた CD4 陽性 T 細胞を抗 CD3 抗体及び抗 CD28 抗体の存在下で培養することにより抗原非特異的に誘発される培養上清中の IL-4 及び IL-5 濃度の上昇は MF の添加により抑制され、IC₅₀ 値はいずれも 0.27 nM であった。一方、IFN- γ 濃度の上昇に対する MF の抑制作用には個体差が存在し、8 例中 4 例で最大抑制率は 50 % に達しなかった。

④ 好酸球に対する作用 (4.2.1.1.15)

ラット腹腔浸出液より単離した好酸球を MF、デキサメタゾン (DEX) 及び BDP の存在下で培養後、ケモタクティックチャンバーを用いることにより、PAF 及び LTB₄ によって誘発される遊走能に対する薬物の作用が検討された。PAF 及び LTB₄ 刺激のいずれの場合でも、MF は 0.01 nM 以上、DEX は 10 nM 以上及び BDP は 100 nM 以上の濃度で好酸球の遊走を抑制した。

以上の結果より、申請者は、いずれの試験においても、MF の薬理作用は臨床製剤の濃度である 0.05 % (500 μ g/mL) より低い濃度で発現していることを説明した。

(2) 安全性薬理試験

1) ステロイドとしての全身作用

健康成人に本剤を点鼻投与した場合の吸収経路は主に嚥下された薬物の消化管吸収であることが示唆されていることより (2.7.2.3.2)、MF の経口投与時の全身作用について検討された。

① マウス 7 日間反復投与試験 (4.2.1.1.4)

MF 及び BDP 0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg をマウスに 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの胸腺萎縮作用及び視床下部-下垂体-副腎皮質 (HPA) 機能抑制作用を評価する目的で、胸腺重量及びエーデルストレス負荷時の血漿中コルチコステロン濃度に対する影響が検討された。MF 及び BDP は用量依存的に胸腺重量を低下させ、ED₅₀ 値はそれぞれ 1.31 mg/kg 及び 0.18 mg/kg であった。また、MF 及び BDP はエーデルストレス負荷時の血漿中コルチコステロン濃度を用量依存的に低下させ、MF では 1 mg/kg 以上、BDP では 0.3 mg/kg 以上で定量下限 (25 ng/mL) 以下となる動物が発現し、BDP の 1 及び 3 mg/kg 投与群では全例が定量下限以下であった。さらに、MF 3 mg/kg 及び BDP 1 及び 3 mg/kg で体重増加の抑制が認められた。この試験結果より、申請者は、MF は局所作用では BDP よりも低い濃度で有効性を示すのに対し、経口投与による全身作用は BDP よりも高い用量を必要とすることを説明し、その理由として絶対バイオアベイラビリティに差があるため (ヒトにおける経口投与時の BDP の絶対バイオアベイラビリティは約 41 %、MF (懸濁液) は血中濃度がほとんどの測定点で定量下限未満のため算出不能だが、非常に低いと推察されている) と考察している。

② モルモット単回投与試験 (4.2.1.1.5)

モルモットに薬物を単回経口投与した場合の全身作用を評価する目的で、投与 4 時間後の末梢血中リンパ球数に及ぼす影響が検討された。MF 13.3~150 mg/kg の投与によりリンパ球数の低下が認められ、低下率は 13~25 % であった。また、BDP 4.4~39.9 mg/kg の投与によるリンパ球数の低下率は 25~39 % であった。

以上の結果より、申請者は、MF の点鼻剤は相対的に BDP の点鼻剤よりも全身作用が弱いことが示唆されたと考察している。

<審査の概略>

機構は、アレルギー性鼻炎モデルを用いたステロイド単回投与試験において、投与時期を抗原によるアレルギー反応惹起 1 時間前としたことについて、ステロイドの作用機序も踏まえた上でその妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、臨床において、ステロイドはアレルギー反応の即時相及び遅発相の両方に有効と考えられているが (Mygind N et al., *Acta Otolaryngol* 126: 676-678, 2006)、即時相への影響を検討した報告の多くでは数日間の反復投与後に効果が確認されており (Pipkorn U et al, *N Engl J Med* 316: 1506-5110, 1987、Frieri M et al., *Ann Allergy Asthma Immunol* 81: 431-437, 1998)、鼻炎診療の国際的ガイドラインである Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma ワークショップ報告によればステロイドの影響は投与後 7 時間から 8 時間で発現すると記載されている (*Allergy* 59: 373-387, 2004) など、ステロイドのステロイド受容体を介した作用には時間を要することが知られているが、一方で、Tillmann らは季節性アレルギー性鼻炎患者に対しベタメタゾンあるいはメチルプレ

ドニゾロンを静脈内投与し、5 分後に抗原暴露により鼻炎を惹起したところ、両ステロイド投与群とも鼻炎惹起60分後の搔痒スコアが改善し、150 分及び240 分後の鼻閉が改善したと報告しており（Tillmann HC et al., *Eur J Clin Invest* 34: 67-73, 2004）、この報告では投与直後のステロイドの作用機序は明らかにされていないがヒスタミンの関与が示唆されていることを説明し、ステロイドの投与時期をアレルギー反応惹起 1 時間前としたことには妥当性はあると考えると説明した。

機構は、ステロイド本来の薬理作用を検討する上で、単回投与試験で 1 時間という作用時間は適切ではないとは考えるものの、提出された試験結果全体から、MFがステロイドとしての薬理作用を有しており、アレルギー性鼻炎に対して有効性を示すことは説明可能であると判断した。

（ii）薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

マウス、ラット又はイヌに MF を鼻腔内、経口又は静脈内投与した際の薬物動態を検討した試験成績が提出された。なお、MF（又は放射能標識体）の鼻腔内及び経口投与においては懸濁液、静脈内投与においては溶液（*in vivo* での代謝試験を除く）が用いられた。血漿中 MF 濃度はバリデートされた高速液体クロマトグラフィ・タンデム質量分析法（LC-MS/MS）により測定された（定量下限：50 pg/mL）。³H 又は ¹⁴C 標識化合物を用いた試験における放射能は液体シンチレーションカウンターを用いて測定され、代謝物は放射能薄層クロマトグラフィーで分析された。

（1）吸収

1）単回経口投与及び静脈内投与試験

マウス（雄 3 例）に MF 0.3 mg/kg を静脈内投与したとき、血漿中 MF 濃度は 2 相性で低下し、 $t_{1/2\alpha}$ 及び $t_{1/2\beta}$ はそれぞれ 0.26 及び 1.88 hr であった。一方、マウス（雄 3 例）に MF 0.6 mg/kg を経口投与したとき、血漿中 MF 濃度は 0.5 hr に最高値を示し、 $C_{\max}$ は 1.87 ng/mL、 AUC_{0-12hr} は 2.55 ng·hr/mL であり、絶対的バイオアベイラビリティ（ $AUC_{\text{経口}}/AUC_{\text{静注}}$ ）は 1.7 % であった。マウス（雄 3 例）に ³H-MF 0.6 mg/kg を経口投与又は 0.3 mg/kg を静脈内投与したところ、全身循環移行率（ $AUC_{\text{経口}}/AUC_{\text{静脈内}}$ ）は 15.7 % であった（4.2.2.2.1 及び 4.2.2.2.2）。

ラット（雄 4 例）に ³H-MF 0.3 mg/kg を静脈内投与したとき、血漿中 MF 濃度は速やかに低下し、 $t_{1/2}$ は 1.56 hr であった。一方、ラット（雄 4 例）に ³H-MF 0.6 mg/kg を経口投与したとき、 $C_{\max}$ は 1.14 ng/mL、 $t_{\max}$ は 3 hr、 AUC_{0-t} は 5.23 ng·hr/mL であり、絶対的バイオアベイラビリティは 1.38 % であった。全身循環移行率（ $AUC_{\text{経口}}/AUC_{\text{静脈内}}$ ）は 16.6 % であった（4.2.2.2.3）。

イヌ（雄 3 例）に MF 0.3 mg/kg を静脈内投与したとき、血漿中 MF 濃度は 2 相性で低下し、 $t_{1/2\alpha}$ 及び $t_{1/2\beta}$ はそれぞれ 0.81 及び 7.2 hr であった。一方、イヌ（雄 3 例）に MF 0.6 mg/kg を経口投与したとき、血漿中 MF 濃度はすべての動物で定量下限未満（<50 pg/mL）であり、絶対的バイオアベイラビリティは算出できなかった。イヌ（雄 4 例）に ¹⁴C-MF 0.6 mg/kg を経口投与又は 0.3 mg/kg を静脈内投与したところ、1 例の全身循環移行率（ $AUC_{\text{経口}}/AUC_{\text{静脈内}}$ ）は 1.4% であったが、他の 3 例では放射能の経口吸収は認められなかった（4.2.2.2.4 及び 4.2.2.2.5）。

2) 反復経口投与試験

ラット（雄3例）に¹⁴C-MF 0.6 mg/kg を1日1回21日間反復経口投与したとき、最終投与時におけるC_{max}及びt_{max}はそれぞれ6 ng Eq/g 及び1.5 hrであったが、単回投与した際の血漿中放射能濃度はすべての動物で定量下限未満(<4 ng Eq/g)であり、累積係数を算出できなかった(4.2.2.3.2)。一方、イヌ（雄4例）にMF 0.6 mg/kg を1日1回21日間反復経口投与したとき、4例中2例の各1時点を除いて、血漿中MF濃度はすべての測定時点で定量下限未満(<50 pg/mL)であった(4.2.2.2.6)。

(2) 分布

1) 組織分布

ラット（各時点雄6例）に¹⁴C-MF 240 µg/kg を単回鼻腔内投与したとき、投与後30分では鼻腔、口腔、食道及び気管に高濃度の放射能が認められ、胃では2時間後、小腸では4時間後、大腸では4～24時間後に最高値を示した。その他の大部分の組織では投与後2又は4時間に最高値を示し、肺、肝臓及び甲状腺に比較的高濃度の放射能が認められた。投与後120時間では、肝臓に若干の放射能が認められたが、他のほとんどの組織・臓器ではバックグラウンドの2倍以下の値となった(4.2.2.3.1)。ラット（各時点雄3例）に¹⁴C-MF 0.6 mg/kg を単回又は1日1回21日間反復経口投与したとき、単回投与時の放射能濃度は消化管以外の組織では肝臓が最も高く、投与後6時間に最高値を示したが、鼻腔内投与時の約1/7とわずかであった。他の組織では、腸間膜リンパ節と腎臓で微量の放射能が検出された以外は定量下限未満であった。反復経口投与における最終投与時の放射能濃度も単回投与と同様の傾向を示し、肝臓中放射能濃度の最高値（投与後3時間）は単回投与時の最高値の約4倍であった(4.2.2.3.2)。以上の結果より、鼻腔内投与において肺に認められた放射能は気道を経由した直接曝露によるものと推定され、消化管を除く組織・臓器で検出された放射能の多くも経肺吸収によるものと考察されている。

2) 血漿蛋白結合

³H-MFの添加濃度5～500 ng/mLにおける血漿蛋白結合率(平衡透析法)は、マウスで99.2～99.5%、ラットで98.7～99.0%、ウサギで97.2～98.4%、イヌで99.6%、ヒトで99.0～99.5%と総じて高く、添加濃度範囲で蛋白結合率の変化は認められなかった(4.2.2.3.3)。

3) 胎盤・胎児移行性

妊娠18日目のラット（3例）に¹⁴C-MF 0.583 mg/kg を単回経口投与したところ、羊膜及び卵巣における放射能濃度は血漿中放射能濃度とほぼ同等、胎盤、子宮及び乳腺ではそれより低い値であり、羊水についてはすべての測定時点で定量下限未満であった。一方、胎児の肝臓では母動物の胎盤とほぼ同じレベルの放射能が認められ、血液、脳及び肺では3例中1例で定量可能なレベルの放射能が認められたが、心臓及び腎臓における放射能濃度はすべての動物及び測定時点で定量下限未満であった(4.2.2.3.4)。

(3) 代謝

1) 代謝物プロファイル

ラット（各群雄 5 例）に ^{14}C -MF 0.07 mg/kg を単回鼻腔内投与、もしくは 1 mg/kg を単回経口又は単回静脈内投与し、投与後 0-24 時間に採取した尿及び糞中放射能に関する代謝物組成が検討された。静脈内投与では、MF は広範に代謝され、尿及び糞中放射能に占める MF 相当画分の割合はそれぞれ 2.8%及び 7.7%であった。経口投与では尿中 MF 画分の割合は 2.7%と静脈内投与時とほぼ同様であったが、糞中放射能の MF 相当画分の割合は 48.9%と高値を示した。鼻腔内投与では経口投与時と同様に糞中放射能の MF 相当画分の割合は 43.4%と高く、経口投与及び鼻腔内投与ともに糞中放射能の多くは未吸収の薬物に由来するものと推察された。一方、鼻腔内投与における尿中放射能に占める MF 相当画分の割合は 71.9%と異常に高く、申請者は投与薬剤による尿試料のコンタミネーションの可能性があると説明している（4.2.2.4.1）。

2) *In vitro* 代謝試験

マウス、ラット、イヌ又はヒトの肝スライスを用いた代謝試験で、低濃度（0.3 $\mu\text{g/g}$ 肝臓）の MF を添加したとき、検討したすべての動物種において *in vivo* での代謝プロファイルに匹敵する広範な代謝が確認された。一方、ラット肝に高濃度（13.3～666 $\mu\text{g/g}$ 肝臓）の MF を添加した場合には、主要代謝物として 6 β 水酸化 MF の生成が確認され、その他の代謝物として、21 位水酸化 MF、9、11 位エポキシド MF 等が確認された。マウスでは MF 添加量 13.3 $\mu\text{g/g}$ 肝臓において、21 位水酸化モメタゾン及び 6 β 水酸化 MF の生成が確認された。イヌでは MF 添加量 26.6 $\mu\text{g/g}$ 肝臓において 6 β 水酸化 MF を含む中極性画分の上昇が認められ、MF 添加量 79.8 $\mu\text{g/g}$ 肝臓ではより顕著であった。ヒト肝でも MF 添加量 13.3 $\mu\text{g/g}$ 肝臓で中極性画分の上昇が認められた（4.2.2.4.3）。

肝ミクロソームを用いた試験では、マウス、ラット、イヌ及びヒトに共通する代謝物の 1 つとして 6 β 水酸化 MF が同定され、いずれの動物種においても代謝物プロファイルは MF の添加濃度（0.1、0.2、0.5 及び 1 μmol ）に非依存的であった（4.2.2.4.3）。

肺ミクロソーム（マウス、ラット、イヌ、ヒト）及び肺組織（ヒト）を用いた試験では、いずれにおいても代謝物の生成は全く認められなかった。なお、申請者は、原因として、調製試料中の代謝活性が失活していた可能性が考えられ、このため肺に移行した MF が全身循環へ移行する前に代謝を受けるかどうかは不明であると説明している（4.2.2.4.3）。

小腸を用いた反転腸管による試験では、マウス、ラット及びイヌに共通する代謝物の 1 つとして 6 β 水酸化 MF が同定された。ラットでは小腸のセクションごとに若干の代謝能の相違が認められ、イヌでは主に十二指腸での代謝が確認された（4.2.2.4.3）。

ラット及びイヌの初代培養肝細胞を用いた実験では、 ^{14}C -MF の添加濃度を 0.46 $\mu\text{g/mL}$ としたとき、主として 6 β 水酸化体の生成が確認された。ラットの新鮮分離肝細胞を用いた実験では、添加濃度 0.46 $\mu\text{g/mL}$ において、インキュベーション開始後 15 分における 6 β 水酸化体の生成はごくわずかであり、高極性画分に高い放射性成分の生成が認められた。添加濃度 0.92～4.6 $\mu\text{g/mL}$ においてはインキュベーション時間の延長（15 分→30 分→60 分）とともに、6 β 水酸化体の割合は減少し、高極性画分が増加した。添加濃度 46 $\mu\text{g/mL}$ においては、インキュベーション開始後 1 及び 3

時間に主として 6 β 水酸化体の生成が確認され、未変化体を除くその他の放射性成分の割合はごくわずかであった。以上の結果、新鮮分離肝細胞を用いたインキュベーション試験では、MF から 6 β 水酸化体への代謝、さらに 6 β 水酸化体から高極性代謝物への代謝の 2 段階の代謝過程が確認され、高濃度の MF を添加した場合には、高極性代謝物への代謝が飽和することが示唆された。また、初代培養肝細胞を用いた試験では、高極性代謝物への代謝能は低下（又は失活）していた可能性が示唆された（4.2.2.4.3）。

3) 肝薬物代謝酵素誘導

ラット（各群雄 5 例）に MF 2 mg/kg 又はフェノバルビタール 85 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、MF 投与群ではベンツフェタミン N-脱メチル化酵素活性に、フェノバルビタール投与群では検討したすべての肝薬物代謝酵素誘導パラメータ（肝重量、ミクロソーム蛋白含量、チトクロム p450 含量、アニリン水酸化酵素活性、ベンツフェタミン N-脱メチル化酵素活性及び 7-エトキシレゾルフィン O-脱エチル化酵素活性）に有意な上昇が認められた（4.2.2.4.2）。

（4）排泄

1) 尿及び糞中排泄

a) 鼻腔内投与試験

ラット（雄 8 例）に ^{14}C -MF 240 $\mu\text{g/kg}$ を単回鼻腔内投与した際の主排泄経路は糞中であり、投与後 168 時間までの糞中放射能排泄率は 93.5 %、尿中排泄率は 2.12 %であった（4.2.2.5.1）。

b) 経口及び静脈内投与試験

マウス（雄 6 例）及びラット（雄 4 例）にそれぞれ ^3H -MF 0.6 mg/kg を単回経口投与又は 0.3 mg/kg を単回静脈内投与、もしくはイヌ（雄 4 例）に ^{14}C -MF 0.6 mg/kg を単回経口投与又は 0.3 mg/kg を単回静脈内投与した際の尿及び糞中放射能排泄率が検討された。静脈内投与時の主排泄経路はいずれの動物においても胆汁排泄を介した糞中排泄であり、投与後 168 時間までの糞中への放射能排泄率はマウスで 84.6%、ラットで 86.2%、イヌで 82.4%、尿中排泄率はマウスで 2.99%、ラットで 3.28%、イヌで 8.08%であった。経口投与時の主排泄経路は、静脈内投与時と同様に糞中排泄であったが、いずれの動物種でも尿中排泄率は静脈内投与時と比較して低かったことから（マウスで 1/3、ラットで 1/6、イヌで 1/17）、糞中に排泄された放射能の大部分は未吸収の薬剤に由来するものであると考察されている（4.2.2.2.1、4.2.2.2.3、4.2.2.2.4）。

2) 胆汁中排泄

胆管カニューレを施したドナーラット（雄 4 例）に ^{14}C -MF 0.6 mg/kg を単回経口投与したとき、48 時間までに排泄された胆汁、尿中及び糞中放射能はそれぞれ 13.68 %、0.48 %及び 60.71 %であった。ドナーラットから採取した 0-24 時間胆汁を、胆管カニューレを施した別のレシピエントラット（雄 4 例）に十二指腸内投与したとき、48 時間までに排泄された胆汁、尿中及び糞中放射能はそれぞれ 27.11 %、3.12 %及び 56.09 %であり、全身循環に移行した MF 又は代謝物の一部は腸肝循環することが示唆された（4.2.2.5.2）。

胆管カニューレを施したイヌ（雄4例）に¹⁴C-MF 2mgを単回鼻腔内投与したとき、48時間までに排泄された胆汁中放射能は4.43%、168時間までに排泄された尿中放射能3.48%、糞中放射能は69.54%であった（4.2.2.5.3）。

3）乳汁移行性

分娩後14日目のラット（3例）に¹⁴C-MF 0.619 mg/kgを単回経口投与した際の血漿中及び乳汁中放射能濃度のC_{max}及びAUC_{0-12hr}から算出した乳汁中への放射能移行率はそれぞれ77.7 %及び47.0 %であり、MF又は代謝物の乳汁移行性が示唆された（4.2.2.5.4）。

（5）薬物動態学的相互作用

本項に該当する試験は実施されていない。

<審査の概略>

機構は、肺ミクロソーム及び肺組織における代謝物の検討について、「調製試料中の代謝活性が失活していた可能性が示唆された」と考察した根拠を説明するよう求めた。

申請者は、肺ミクロソーム並びにヒトの肺組織を用いた*in vitro*代謝実験では、いずれもMFの代謝物の生成は認められず、一義的には「MFは肺で代謝されない」可能性が考えられたが、これまでに、調製ミクロソーム中では生物活性が失われていた、あるいは肝臓と比較して肺における代謝活性は調製組織の劣化による影響を受けやすいとの報告がなされていること、ヒトに³H-MF（吸入用散剤）0.971 mgを単回経口吸入した際の吸収率は約31%であるのに対し、MF（吸入用散剤）400 µg単回吸入時の絶対的バイオアベイラビリティは約1%と推定されており（海外で承認されているMFの経口吸入剤（アズマネックス）開発時データ）、約97%は体循環へ移行する前に肺で初回通過効果により代謝を受けると推定されることから、「調製試料中の代謝活性が失活していた可能性」に言及するとともに、「ヒト及び実験動物の肺に移行したMFが全身循環へ移行する前に代謝を受けるかどうかは今のところ不明である」との考察を行ったと説明した。

機構は、上記の申請者の回答を了承し、提出された資料及び回答から、MFの非臨床薬物動態については大きな問題は認められないものと判断した。

（iii）毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

MFの毒性試験については、外用剤申請時に、単回投与毒性（経皮・経口・皮下）、反復投与毒性（経皮・皮下）、遺伝毒性、生殖発生毒性（皮下・経皮）、局所刺激性、抗原性の各試験成績が提出済みである。本申請における投与経路は点鼻であるため、新たに点鼻投与による反復投与毒性試験成績が提出された。また、嚥下後の影響を検討するため、あるいは点鼻の代替経路として経口投与により実施された反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験（胚・胎児発生に関する試験）成績、さらに点鼻投与より高い全身曝露量が得られ、鼻腔、喉頭、呼吸器、嚥下後の消化管に対する影響も検討できる吸入投与により実施された単回、反復投与毒性試験及びがん原性試験成績

が提出された。また、局所刺激性試験、血中グルコース・インスリン濃度及び耐糖能への影響を検討した結果も提出された。なお、MF の推定投与量は、点鼻投与ではラット及びイヌの体重をそれぞれ 300 g 及び 10 kg として算出されており、吸入投与では体重、1 回換気量（測定値）、呼吸数、曝露濃度及び曝露時間から算出されている。

（１）単回投与毒性試験（4.2.3.1.1: D-22795、4.2.3.1.3: ■137）

DPI-pure 製剤（賦形剤を含有しない吸入用散剤）を用いて、マウス、ラット及びイヌにおける単回吸入投与試験が実施された。マウス（雌雄各 5 例）に 3.16 mg/L を全身曝露により 4 時間吸入投与（推定投与量：582 mg/kg）した試験で、雌雄各 1 例が死亡し、死亡例の雌で肺の暗赤色斑、肝臓及び腎臓の暗紫色化、胃の黄色物質貯留がみられた。生存例では体重減少がみられたが、症状及び剖検に異常は認められなかった。また、ラット（雌雄各 5 例）に 3.31 mg/L を全身曝露により 4 時間吸入投与（推定投与量：394 mg/kg）した試験で、体重減少がみられたが、症状及び剖検に異常は認められなかった。イヌ（雌雄各 2 例）に 0.12 mg/L を 15 分毎に 4 回、計 1 時間経口吸入投与した試験では、摂餌量の減少がみられたが、症状及び体重に異常は認められなかった。

（２）反復投与毒性試験

点鼻、経口、吸入の各投与経路により、ラット及びイヌにおける反復投与試験が実施された。

１）点鼻投与

① ラット 6 ヶ月間点鼻投与試験（4.2.3.2.2: ■042）

ラット（各群雌雄各 25 例）に MF（懸濁製剤）を 0（無処置対照）、0（媒体対照）、5、15、45、及び 180 µg/body/day（推定投与量：17、50、150 及び 600 µg/kg/day）の用量で 1 日 1 回（但し、媒体対照群及び 180 µg/body/day 群は 1 時間間隔で 1 日 2 回）6 ヶ月間点鼻投与した試験で、媒体対照群の雄 1 例が投与中の事故により死亡し、5 µg/body/day 群の雄 1 例が鼻部外傷のため点鼻不能となったことから安楽死された。また、45 µg/body/day 群の雄 1 例が死亡し、肺に転移した悪性卵黄嚢腫瘍が死因と考えられたが、本薬のラットがん原性試験で同腫瘍は認められていないことから、MF 投与による影響ではないと考えられた。生存例では、45 µg/body/day 以上の群で体重増加抑制、180 µg/body/day 群で脱毛がみられ、病理組織学的検査では脱毛部位に貧毛が認められた。以上の結果から、無毒性量は 15 µg/body/day（推定投与量：50 µg/kg）と判断された。

② イヌ 6 及び 12 ヶ月間点鼻投与試験（4.2.3.2.12: ■218、4.2.3.2.13: ■196）

イヌ（各群雌雄各 5 例）に MF（懸濁製剤）を 0（無処置対照）、0（媒体対照）、100、200、600 及び 2000 µg/body/day（推定投与量：10、20、60 及び 200 µg/kg/day）の用量で 1 日 1 回（但し、媒体対照群及び 2000 µg/body/day 群は 1 時間間隔で 1 日 2 回）6 ヶ月又は 12 ヶ月間点鼻投与した試験で、6 ヶ月間投与では、600 µg/body/day 以上の群で血清コルチゾールの減少及び ACTH 投与後のコルチゾールの上昇抑制、2000 µg/body/day 群で末梢血の好酸球数の減少がみられ、12 ヶ月間投与では、200 µg/body/day 以上の群で鼻粘膜（鼻甲介）のリンパ組織の消失、2000 µg/body/day 群で血漿コルチゾールの減少及び ACTH 投与後のコルチゾールの上昇抑制、脱毛、末梢血の白血

球数、リンパ球数及び好酸球数の減少、副腎の重量減少・小型化、副腎皮質の萎縮、皮膚の表皮及び付属器の萎縮、脾臓リンパ組織の萎縮、鼻甲介の上皮菲薄化・粘液貯留が認められた。なお、6ヶ月間投与の眼科学的検査において2000 µg/body/day 群の雌1例で両側性の角膜類脂質症がみられたが、12ヶ月間投与では認められず、さらに6及び12ヶ月間吸入試験での眼科学的検査においても異常がみられなかったことから、MF投与に起因する変化ではないと考えられた。以上の結果から、6ヵ月及び12ヵ月投与試験の無毒性量はそれぞれ200及び100 µg/body/day（推定投与量：20及び10 µg/kg）と判断された。

2) 経口投与

① ラット3ヶ月間経口投与試験 (4.2.3.2.3: ■059)

ラット（各群雌雄各15例）にMF（0.4%メチルセルロース水溶液に懸濁）を0（媒体対照）、50、150、450、600 µg/kg/dayの用量で3ヶ月間経口投与した試験で、150 µg/kg/day 群の雄2例が自然発生と考えられる重度の膀胱炎による尿管閉塞により死亡し、450及び600 µg/kg/day 群の雌各2例が静脈穿刺による採血事故により死亡した。生存例では、50 µg/kg/day 以上の群で胸腺のリンパ球減少、雌の乳腺腺房の発達、腸間膜リンパ節の肥満細胞増加、150 µg/kg/day 以上の群で体重増加抑制、末梢血の白血球数及びリンパ球数の減少、血清アルブミンの増加、副腎、胸腺及び脾臓の重量減少、脾臓及びリンパ節のリンパ球減少、骨髄の脂肪細胞増加、雌の乳腺の分泌増加、450 µg/kg/day 以上の群で赤血球数、ヘモグロビン値及びヘマトクリット値の増加、血清総蛋白の増加、副腎皮質（束状帯）の萎縮、排卵抑制又は発情休止期の延長、600 µg/kg/day 群で甲状腺濾胞上皮の肥大が認められた。以上の結果から、無毒性量は50 µg/kg/day 未満と判断された。

② イヌ3ヶ月間経口投与試験 (4.2.3.2.15: dd*003)

イヌ（各群雌雄各4又は6例）に、MF（0.4%メチルセルロース水溶液に懸濁）を0（媒体対照）、10、150及び600 µg/kg/dayの用量で3ヶ月間経口投与した試験で、600 µg/kg/day 群の雄1/6例が急性胃捻転により安楽死された。10 µg/kg/day 以上の群で胸腺の重量減少・脂肪織化・萎縮（10及び600 µg/kg/day 群）、副腎皮質細胞の空胞化、150 µg/kg/day 以上の群で副腎の重量減少・皮質（束状帯）の萎縮、門脈周囲の肝細胞空胞化、回腸パイエル板のリンパ球減少、600 µg/kg/day 群で軟便・下痢、血清コルチゾールの低下、ACTH投与後のコルチゾールの上昇抑制、下顎リンパ節のリンパ球減少、皮膚付属器の萎縮がみられた。これらの変化は4週間の休薬によって回復性が認められた。以上の結果から、無毒性量は10 µg/kg/day 未満と判断された。

3) 吸入投与（DPI-lactose 製剤：賦形剤として lactose を含有する吸入用散剤）

① ラット1、3及び6ヶ月間吸入投与試験 (4.2.3.2.5: ■140、4.2.3.2.6: ee*003、4.2.3.2.7: ■054)

ラット（各群雌雄各15～25例）に、MF（DPI-lactose 製剤）を0（空気対照）、0（媒体対照）、0.13、0.5及び2 µg/L（推定投与量：2.0～4.3、7.65～15.1及び26.51～83.4 µg/kg/day）の濃度で1日1時間、1、3及び6ヶ月間経鼻吸入投与した試験で、3ヶ月間投与では媒体対照群の雄4/25例、0.13 µg/L 群の雄2/25例、2 µg/L 群の雌2/25例が死亡したが、死因はいずれも採血手技に関連し

たものと考えられた。6ヶ月間投与では、0.5 µg/L 群の雄 1/15 例が換気量測定中に事故死した。また、0.13 µg/L 群の雄 1/15 例、0.5 µg/L 群の雄 2/15 例、2 µg/L 群の雄 2/15 例が死亡したが、いずれも吸入チャンバー内での拘束によるストレスに採血時の CO₂ 麻酔による血液 pH の変化が加わり死亡したものと考えられた。

各試験に共通して、0.13 µg/L 以上の群で気管上皮の globule leukocyte 減少、0.13 あるいは 0.5 µg/L 以上の群で末梢血の白血球数及びリンパ球数の減少、胸腺の重量減少及びリンパ球減少、乳腺の小葉及び腺房の発達・分泌増加、いずれかの群で体重増加抑制、血清総蛋白及びグロブリンの増加、脾臓の重量減少が認められた。試験によっては、摂餌量（体重あたり）の増加、赤血球数の増加、血清グルコース、アルブミン、コレステロール及びカリウムの増加、胸腺の小型化、腸間膜リンパ節の肥満細胞の増加、乳腺の腺房芽発達、排卵抑制又は発情休止期の延長などもみられ、6ヶ月試験では新たに、脱毛、眼球突出、無機リンの増加、コルチコステロンの減少、気管支リンパ系組織のリンパ球減少、毛包萎縮、カルシウムの増加、肺及び卵巣の重量減少がみられた。3ヶ月間投与後の4週間の休薬時には、体重増加抑制、末梢血の白血球数及びリンパ球数の減少、気管上皮 globule leukocyte 減少、腸間膜リンパ節の肥満細胞増加などが認められた。

以上の結果から、無毒性量は各試験ともに 0.13 µg/L 未満と判断された。

② イヌ 1、3、6 及び 12 ヶ月間吸入投与試験 (4.2.3.2.17: ■142、4.2.3.2.18: ■004、4.2.3.2.19: ■055、4.2.3.2.20: ee*056)

イヌ（各群雌雄各 4～6 例）に MF（DPI-lactose 製剤）を 0（空気対照）、0（媒体対照）、0.1、0.5 及び 4 µg/L（推定投与量：0.664～1.07、3.19～5.6、及び 27.5～42.3 µg/kg/day）の濃度で 1 日 30 分間、1、3、6 及び 12 ヶ月間経口吸入投与した試験で、いずれの投与においても死亡はみられなかった。

各試験に共通して、0.5 µg/L 以上あるいは 4 µg/L 群で副腎皮質（束状帯）細胞の空胞化、4 µg/L 群で血漿コルチゾールの減少、ACTH 投与後のコルチゾールの上昇抑制、副腎の重量減少、副腎皮質（束状帯）の萎縮が認められた。試験によっては、体重増加抑制又は体重減少、リンパ節のリンパ球減少、グリコーゲン沈着と考えられる肝細胞空胞化、副腎皮質（網状帯）の萎縮などもみられ、12ヶ月試験では新たに、乳腺の腺房及び乳管の退縮、卵胞及び黄体の発育抑制・黄体退縮、子宮内膜退縮がみられた。3ヶ月間投与後の8週間の休薬時には、リンパ節のリンパ球減少、副腎皮質（束状帯）の萎縮が認められた。

以上の結果から、無毒性量は 1、3 及び 6 ヶ月間吸入試験で 0.1 µg/L、12 ヶ月吸入試験で 0.5 µg/L と判断された。

4) 吸入投与（DPI-pure 製剤：賦形剤を含有しない吸入用散剤）

① ラット 3 ヶ月間吸入試験 (4.2.3.2.9: ■020)

ラット（各群雌雄各 25 例）に MF（DPI-pure 製剤）を 0（空気対照）、0.25、1 及び 4 µg/L（推定投与量：3.4～4.5、13～17、56～70 µg/kg/day）の濃度で 1 日 1 時間、3ヶ月間経鼻吸入投与した試験で、0.25 µg/L 以上の群で粗毛、耳介のしわ、体重増加抑制、血清コルチコステロンの減少、

副腎、胸腺、肺及び肝臓の重量減少、胸腺、脾臓及びリンパ節のリンパ球減少、気管上皮の globule leukocyte 減少、子宮壁及び子宮頸部壁の顆粒球減少、1 µg/L 以上の群で摂餌量（体重あたり）の増加、末梢血の白血球数及びリンパ球数の減少、赤血球数及び好中球数の増加、血清総蛋白、アルブミン及びグロブリンの増加、脾臓の重量減少、骨髄の脂肪細胞増加、腸管系リンパ組織のリンパ球減少、雌の乳腺腺房の発達・分泌増加、4 µg/L 群では好中球数の増加、血清グロブリン及びコレステロールの増加、尿 pH の低下、腎臓、精巣上体及び子宮の重量減少、副腎皮質の萎縮・皮質（束状帯）細胞の空胞化、肺胞組織球症、腎臓近位尿細管の硝子滴増加がみられた。肝臓及び肺における CYP1A1/2 又は 2B1/2 の誘導は認められなかった。4 週間の休薬後には、粗毛、耳介のしわ、気管上皮の globule leukocyte 減少、肺及び脾臓の重量減少、雌の乳腺の乳管及び腺房の発達、赤血球数の減少、末梢血の白血球数及びリンパ球数の減少、血清 ALP 及びコルチコステロンの増加、腎及び副腎の重量減少が認められた。以上の結果から、無毒性量は 0.25 µg/L 未満と判断された。

② イヌ 3 ヶ月間吸入投与試験（4.2.3.2.22: ■021）

イヌ（各群雌雄各 3 又は 5 例）に MF（DPI-pure 製剤）を 0（空気対照）、4、8 及び 16 µg/L（推定投与量：35～57、93～161、192～250 µg/kg/day）の濃度で 1 日 1 時間、3 ヶ月間経鼻吸入投与した試験で、4 µg/L 以上の群で活動性低下、腹部膨満、体重及び摂餌量の増加、末梢血のリンパ球数及び好酸球数の減少、血清グロブリン、コレステロール、トリグリセリド及び無機リンの増加、血漿コルチゾールの減少、ACTH 投与後のコルチゾールの上昇抑制、尿量増加、尿中リン及びカルシウムの増加、肝臓の重量増加、肺、脾臓、卵巣及び子宮の重量減少、胸腺、脾臓、リンパ節及び腸管系リンパ組織のリンパ球減少、副腎皮質（束状帯）の萎縮、骨髄の脂肪細胞増加、気管上皮の線毛損傷、肝細胞空胞化、心筋及び骨格筋の脂肪浸潤、雌の乳腺の腺房発達、卵巣の黄体退縮、子宮内膜腺の発達、子宮内膜上皮の空胞化、精巣の精細管変性、精巣上体の精子細胞変性がみられた。8 µg/L 以上の群で赤血球数の減少、血小板数の増加、血清 ALT 及び総蛋白の増加、子宮頸部上皮及び膈上皮の空胞化、16 µg/L 群ではγ-GTP 及び ALP の増加、前立腺の萎縮がみられた。これらの変化は、4 週間の休薬で回復又は回復傾向が認められた。以上の結果から、無毒性量は 4 µg/L 未満と判断された。

（3）がん原性試験

1）マウス吸入投与がん原性試験（4.2.3.4.3: ■051）

ICR（CD-1）マウス（各群雌雄各 50 例）に MF（MDI 製剤：Chlorofluorocarbon を含有する吸入用エアゾール剤）を 0（空気対照）、0（媒体対照）、0.25、0.5、1 及び 2 µg/L（推定投与量：19.1～26.2、49.6～56.3、96.9～106、214～218 µg/kg/day）の濃度で 1 日 1 時間、雄には 18 ヶ月間、雌には 19 ヶ月間経鼻吸入投与した試験で、MF 投与群で膀胱の間葉系腫瘍、精囊の間葉系腫瘍の発生頻度に増加傾向が認められたが、用量相関性は明らかでなく、統計学的に有意差は認められなかった（Peto の傾向検定）。これらの間葉系腫瘍は、平滑筋由来又は平滑筋への分化を示す非上皮性の腫瘍であり、形態学的な特徴から良性腫瘍であると考えられた。一般にマウスにおける膀胱・精囊の間葉

系腫瘍の発生頻度は上皮性腫瘍に比べて非常に低い、本試験で用いたSwiss系ICR（CD-1）マウスでは非上皮性の間葉系腫瘍の発生が報告されていること（Chandra M. and Frith CH. *Toxicol. Pathol.* 19; 164-67, 1991）、自然発生性又は化学物質誘発性の膀胱腫瘍は他の系統のマウスやラット、ヒトを含めてそのほとんどが上皮性であり、ヒトの非上皮性腫瘍は極めて稀であることなどから、本試験でみられた間葉系腫瘍はSwiss系ICR（CD-1）マウスに特異的なものであり、ヒトへの外挿性は低いものと考察されている。なお、MF投与群では子宮の間質ポリープ及び間質肉腫についてもわずかな発生頻度の増加傾向がみられたが、いずれも用量相関性がみられないこと、これらの腫瘍はげっ歯類において加齢とともに自然発生し、長期投与試験では散見されることから、MF投与との関連性は低いものと考察されている。

2) ラット吸入投与がん原性試験（4.2.3.4.6: 050）

SD ラット（各群雌雄各 50 例）に、MF（MDI 製剤）を 0（空気対照）、0（媒体対照）、0.25、0.5、1 及び 2 µg/L（推定投与量：4.23～5.16、7.03～12.8、16.9～17.8、41～46.1 µg/kg/day）の濃度で 1 日 1 時間、雄には 24 ヶ月間、雌には 22 ヶ月間経鼻吸入投与した試験で、2 µg/L 群の雄で膵臓の島細胞（β 細胞）腫瘍（膵臓の島細胞腺腫、島細胞癌及び腺房島細胞混合腫瘍の合計）の増加傾向がみられたが、統計学的に有意差は認められなかった（Peto の傾向検定）。なお、非腫瘍性病変として、1 µg/L 以上の群では雄の膵島細胞過形成もみられた。SD ラットにおける膵島細胞過形成や腫瘍の誘発は他のステロイドでも報告されており（Zwicker GM. and Eyster RC. *Toxicol. Pathol.* 21; 502-8, 1993）、ステロイドの長期投与による慢性的なインスリン産生や耐糖能低下のために、代償的に島細胞の過形成が生じ、島細胞腫瘍が増加する（Longnecker DS. and Millar PM. Tumors of the pancreas. In: Turusov VS. and Mohr U. editors. Pathology of tumours in laboratory animals; 241-57, 1990）と考えられている。本薬の血中グルコース・インスリン濃度及び耐糖能への影響検討試験（4.2.3.7.3: P-6320）の成績から、2 µg/L 群と同等の全身曝露量によって持続的なインスリン濃度の上昇と耐糖能の低下が認められていることから、MF においても他のステロイドと同様な機序で島細胞腫瘍の発生が増加したものと考えられ、内分泌学的に感受性が高いとされる雄ラットで増加傾向がみられるものの、雌ラット及び雌雄マウスでは認められないことから、ヒトでの発がんリスクを示唆するものではないと考察されている。

（4）生殖発生毒性試験

1) ウサギ胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2.2: 194）

MF 外用剤申請時には、本邦の旧ガイドラインに準拠した皮下投与又は経皮投与による生殖発生毒性試験、旧 FDA ガイドラインに準拠した経皮投与によるラット Segment II 試験等が提出されている。本申請に際して、経口投与によるウサギ胚・胎児発生試験が新たに実施された。

妊娠ウサギ（各群 13～16 例）に MF（0.4%メチルセルロース水溶液に懸濁）を 0（媒体対照）、140、700 及び 2800 µg/kg/day の用量で妊娠 7～19 日に連日経口投与した試験で、母動物では 700 µg/kg/day 以上の群で体重増加抑制、流産がみられた。胎児では、700 µg/kg/day 以上の群で吸収胚率の増加が認められ、700 µg/kg/day 群では奇形（主に口蓋裂、水頭症、ドーム状頭部）及び骨化

遅延がみられた。2800 µg/kg/day 群においては剖検時に胎児を有していた母動物は 2 例のみであり、胎児も計 5 例のみとなったことから、胎児に関する十分な評価は可能ではなかった。無毒性量は母動物、F1 胎児ともに 140 µg/kg/day と判断された。

なお、経口投与によるウサギ生殖発生毒性試験で催奇形性が認められたことを踏まえ、本剤の添付文書においてその旨を注意喚起することが併せて説明されている。

（５）局所刺激性試験

１）イヌ 1 ヶ月間点鼻投与局所刺激性試験（4.2.3.6.1: 085）

MF 点鼻製剤（0.05%、最終製剤）を用いて、イヌ（各群雌雄各 3 例）の左右の鼻腔内に各々 1 mL/回（計 2 mL/回）の容量で、0 mg/body（媒体対照を 4 回/日）、2 mg/body（0.5 mg/mL を 2 回/日）及び 4 mg/body（0.5 mg/mL を 4 回/日）を 1 ヶ月間点鼻投与した試験で、鼻腔内の観察を含む一般状態観察、剖検及び病理組織学的検査において本剤投与に関連した変化はみられず、局所刺激性は認められなかった。

（６）その他の毒性試験

１）ラットにおける血中グルコース・インスリン濃度及び耐糖能への影響検討試験（4.2.3.7.3: P-6320）

ラットの吸入がん原性試験において認められた雄動物の睪島細胞（β 細胞）の過形成、腺腫及び癌の増加傾向について、血中グルコース及びインスリン抵抗性の変化による二次的な影響であることを確認する目的で、血中グルコース・インスリン濃度及び耐糖能への影響を検討する試験が実施された。

ラット（各群雄 14 例）に MF（0.4%メチルセルロース水溶液に懸濁）を 0（媒体対照）、0.6 及び 3 mg/kg/day、又はプレドニゾンを 5 及び 25 mg/kg/day の用量で 31 日間経口投与し、血中グルコース及びインスリン濃度への影響を検討した試験で、MF 及びプレドニゾン群では、対照群と比較して投与 1 日目から血中グルコース及びインスリン濃度の増加がみられ、さらに MF の 3 mg/kg 群では投与 10 日及び 31 日に投与前の血中インスリン濃度の増加が認められたことから、持続性高インスリン血症を生じているものと考えられた。また、MF とプレドニゾンを同用量で 28 日間経口投与し、グルコース負荷後の血中グルコース及びインスリン濃度を測定して耐糖能への影響を検討した試験で、MF 及びプレドニゾン群では、投与 2 日目から、対照群と比較してグルコース負荷後の血中インスリン濃度の増加が認められ、投与 29 日では血中インスリン濃度が高値を示すにもかかわらず、血中グルコース濃度に持続的な増加が認められたことから、耐糖能の低下を来しているものと考えられた。なお、本試験における 3 mg/kg 群の血漿中 MF 濃度（投与 24 日目 C_{1hr} : 6210~8540 pg/mL）はラット吸入がん原性試験における 2 µg/L 群（投与 30 日目 C_{max} : 6840 pg/mL）とほぼ同程度であった。

<審査の概略>

機構は、反復投与毒性試験について、ラット吸入及び経口投与毒性試験、イヌ経口投与毒性試験等において無毒性量が求められていないこと、DPI-pure 製剤による吸入試験を除き、イヌ毒性試験における血漿中濃度の多くは検出下限以下であり、血中濃度に基づく安全域の検討は困難であること等を踏まえ、当該毒性試験成績から、本剤の臨床使用時の安全性をどのように評価しているのか説明するよう求めた。

申請者は、本剤の安全性については、臨床使用時と同じ投与経路である点鼻投与毒性試験に基づいて評価するとともに、点鼻投与では高い全身暴露が得られないことから、経口投与及び吸入投与毒性試験を実施し、高い全身曝露下における毒性プロファイルについても検討したことを説明した。その上で申請者は、① 点鼻投与時の鼻粘膜局所の安全性については、イヌの 12 ヶ月間投与試験（0、100、200、600 及び 2000 µg/body）において、200 µg/body（予定最大臨床推奨用量 400 µg/日の 0.5 倍；局所影響については 1 日投与量（µg/日）に基づき安全係数を算出）以上で鼻粘膜のリンパ組織消失、2000 µg/body で鼻粘膜上皮の菲薄化及び粘液貯留が認められたが、鼻粘膜のリンパ組織消失については MF の薬効として期待される作用と考えられ、鼻粘膜上皮の菲薄化及び粘液増加については、当該所見の無毒性量は 600 µg/body（同 1.5 倍）とわずかながら安全域が存在し、本剤 200 µg/日での 1 年間の臨床試験において関連する所見は認められていない（2.5.5.7）ことから、临床上のリスクは少ないと考えられること、② 点鼻投与時の全身影響については、イヌ 6 及び 12 ヶ月間点鼻投与毒性試験（0、10、20、60 及び 200 µg/kg）では末梢血の白血球数減少、リンパ球数及び好酸球数の減少、副腎機能の抑制等の副腎への影響が認められ、全身作用に対する無毒性量はそれぞれ 20 及び 60 µg/kg（予定最大臨床推奨用量 8 µg/kg の 2.5 及び 7.5 倍；全身作用については体重あたりの投与量（µg/kg）に基づき安全係数を算出）であったが、6 ヶ月投与試験の 60 µg/kg でみられた影響はごく軽度であり、副腎への影響は主として 200 µg/kg（同 25 倍）以上において発現していること、イヌ点鼻投与毒性試験の無毒性量及びヒトの臨床用量における血漿中薬物濃度は定量下限（50 pg/mL）未満であったため、全身曝露量に基づく安全係数は評価できないものの、ヒトへの点鼻投与において本剤はほとんど吸収されないと推察される（「4. 臨床に関する資料、(i) 臨床薬理の概要（3）³H-MF 投与による臨床薬物動態試験」の項参照）ことなどから、臨床使用時に副腎機能への影響が生じる可能性は極めて低いと考えられること、③ さらにラット及びイヌの経口又は吸入投与による高曝露量での毒性プロファイルについては、点鼻投与での所見に加え、赤血球系パラメータの変化、糖・蛋白・脂質代謝異常、肝細胞の空胞増加、骨髓脂肪細胞の増加、乳腺の腺房・小葉の発達、排卵抑制又は発情休止期の延長等がみられているが、いずれも他のグルココルチコイドに共通してみられるか、薬理作用に起因すると考えられるものであり、MF に特有の毒性は認められなかったことを説明し、以上を踏まえ、MF の毒性プロファイルから特段の临床上のリスクは示唆されていないものと判断している旨を回答した。

機構は、MF の毒性所見は概ね薬理作用から予想される変化であること、本申請での投与経路により新たな毒性の発現や増強はみられていないことから、毒性の観点から本剤の安全性に関わる特段の問題は認められないと判断し、以上の回答を了承した。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理の概要

<提出された資料の概略>

国内で実施された健康成人を対象とした全身吸収性試験 (5.3.3.1.3)、外国人健康成人を対象とした ^3H -MF 投与による臨床薬物動態試験 (5.3.3.1.4) 及び絶対バイオアベイラビリティ測定試験 (5.3.3.1.5) の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験成績 (5.3.2.1.1 及び 5.3.2.2.1) も提出された。なお、*in vitro* 試験のうち、血漿蛋白結合、ヒト肝及び肺のミクロソーム又は組織を用いた代謝試験の成績については非臨床薬物動態の項にも記載している。

血漿中 MF 濃度は、第 I 相単回及び反復投与試験においては EIA 法により測定されたが、代謝物との交差反応が疑われたため、代替法として LC-MS/MS 法が開発され、その後の試験ではバリデートされた LC-MS/MS 法が用いられた (定量下限: 50.0 pg/mL)。この経緯から第 I 相試験における血漿中 MF 濃度の測定結果は申請資料には含まれていない。

(1) ヒト生体試料を用いた試験 (ヒト肝ミクロソームを用いた薬物代謝酵素の同定)

MF から主代謝物である 6 β 水酸化 MF (SCH47156) への代謝過程に関与している CYP 分子種を同定するため、ヒト肝ミクロソーム製品を用いて、SCH47156 の生成速度と CYP 分子種に依存的な各種酵素反応との相関分析を行ったところ、ケトコナゾール非添加の条件では、CYP3A4 による酸化的代謝の指標となるテストステロン 6 β 水酸化反応及びデキストロメトルファン N-脱メチル化反応との間にそれぞれ相関が認められ、代謝反応には CYP3A4 が関与していることが示唆された。また、ケトコナゾール添加の条件においても高い相関が認められたことから、SCH47156 への代謝には CYP3A4 が排他的に関与していることが示唆された。(5.3.2.2.2)

(2) 全身吸収性試験 (5.3.3.1.3 : CSR342-02)

日本人健康成人男性 (20~38 歳、各群 6 例) に旧製剤 400 μg /日分 2 又は 800 μg /日分 2 を 7 日間反復点鼻投与し、投与 1 日目及び 7 日目の血漿中 MF 濃度を測定したところ、血漿中 MF 濃度は 400 μg /日投与群の 1 例において初回投与後 30 分に定量下限をわずかに上回る値 (57.2 pg/mL) が認められた以外は、すべての被験者の全測定時点で定量下限未満であり、本剤を点鼻投与した際の全身吸収は極めて低いことが確認された。

(3) ^3H -MF 投与による臨床薬物動態試験 (5.3.3.1.4 : C-101-01、C-102-01、C-103-01、C-328-01)

外国人健康成人男性 (19~40 歳、各群 6 例) に、 ^3H -MF を静脈内、経口、吸入又は点鼻の各経路で単回投与したときの血漿中放射能濃度推移が検討された。

^3H -MF (溶液) 1.03 mg を静脈内又は経口投与したとき、静脈内投与時に対する経口投与時の $\text{AUC}_{0-\infty}$ の比から算出した吸収率は約 100 % であり、溶液として経口投与した ^3H -MF はほぼ完全に吸収されることが示唆された。一方、 ^3H -MF (懸濁液) 0.19 mg を単回点鼻投与又は 0.99 mg を単回経口投与したとき、いずれの投与経路においても血漿中放射能濃度はすべての被験者の全測定

時点で定量下限未満であった。また、 ^3H -MF (MDI) 0.86 mg 又は ^3H -MF (Gentlehaler) 0.40mg を単回経口吸入したとき、静脈内投与時に対する吸入投与時の $\text{AUC}_{0-\infty}$ (投与量補正後) の比から算出した吸収率は MDI で 23 %、Gentlehaler で 69 %であった。以上の結果から、鼻腔内に投与された本剤が経肺的に全身吸収される可能性はほとんどないものと考察されている。

投与放射能は、投与剤形や投与経路にかかわらず、主として糞中に排泄された。静脈内投与を基準とし、尿中放射能排泄率の比から算出した全身吸収率は、溶液の経口投与では 104 %、MDI 及び Gentlehaler による吸入投与ではそれぞれ 30 %及び 67 %であり、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ の比から算出した全身吸収率とほぼ一致した。一方、懸濁液として点鼻及び経口投与した際の尿中放射能排泄率に基づく全身吸収率はいずれも約 8 %と算出され、点鼻投与された ^3H -MF に由来する放射能 (MF 及び/又は代謝物) の一部は消化管を経由して全身循環へ移行することが示唆された。

(4) 絶対バイオアベイラビリティの測定試験 (5.3.3.1.5 : C-050)

外国人健康成人男女 (20~40 歳、各群 12 例) に 4×4 クロスオーバー法により、MF (溶液) 1 mg を単回静脈内投与又は単回経口投与、MF (懸濁液) 1 mg を単回経口投与又は 0.4 mg を単回点鼻投与した際の血漿中 MF 濃度推移に基づき、絶対バイオアベイラビリティが測定された。MF 溶液を静脈内投与したとき、血漿中 MF 濃度推移は 2 相性の消失パターンを示した。薬物動態パラメータに性差は認められず、 $C_{15\text{min}}$ は 12225 pg/mL、 AUC_{0-4} は 17118 pg·hr/mL、 $V_{d\text{area}}$ は 917L、 $t_{1/2\alpha}$ 及び $t_{1/2\beta}$ はそれぞれ 0.79 及び 11.9 時間であった (男女併合データ)。溶液を経口投与した場合には、投与後 4 時間までは連続した血漿中 MF 濃度が観測されたものの、5 時間以降では不連続な測定値が散見された (男女併合での C_{max} 286 pg/mL、 AUC_{0-4} 335 pg·hr/mL)。静脈内投与時と経口投与時の AUC_{0-4} の比から算出した MF 溶液の絶対バイオアベイラビリティは男女とも 2 %未満であった。 ^3H -MF 溶液の吸収率はほぼ 100 %であることから、MF は消化管吸収過程において初回通過効果を大きく受けることが示唆された。一方、懸濁液を経口投与した場合には、血漿中 MF 濃度は 24 例中 16 例、点鼻投与した場合は 24 例中 20 例で、すべての測定時点において定量下限未満となり、他の症例においても不連続な測定値が散見された。

以上の ^3H -MF 投与による臨床薬物動態試験及び絶対バイオアベイラビリティの測定試験の結果から、本剤を点鼻投与した際の吸収経路は主に嚥下された薬剤の消化管からの吸収であると推定されるものの、吸収される割合は約 8 %であり、さらに初回通過効果を大きく受けられることから、全身吸収性は極めて低いと考察されている。

<審査の概略>

機構は、本剤を点鼻投与した際の血漿中濃度は多くの測定時点において定量下限未満であるが、MF の定量下限がヒトの安全性評価を行う上で十分であったのか、類薬との全身作用の比較等を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、血漿中 MF 濃度を測定した LC-MS/MS 法は試験実施当時としては最も感度が高く、定量下限は 50 pg/mL であったこと、当該方法において、予定臨床用量を超える本剤 800 µg/日を 7 日間連続投与した場合にも血漿中 MF 濃度は検出されておらず、本剤の点鼻投与時の全身曝露量

は低いと判断し得ると説明した。その上で申請者は、本剤と類薬の全身への影響を公表文献に基づき比較したところ、外国人健康成人 15 例を対象に実施された本剤（800 μg $\times$ 3 /日）、プロピオン酸フルチカゾン（FP）（800 μg $\times$ 3/日）又はプラセボの 4 日間点鼻投与によるクロスオーバー比較試験において、血中コルチゾール $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ の投与前後の比率及び 95%信頼区間は、本剤群：0.94 [0.85, 1.04]、FP 群：0.89 [0.79, 1.01] 及びプラセボ群：1.03 [0.94, 1.14] と、本剤群、FP 群ともに投与前後で有意な変動は認められず、24 時間尿中遊離コルチゾール排泄量の投与前後の比率も両剤で同様であったことが報告されていること（Daley-Yates PT. et al. *Eur J Clin Pharmacol* 60; 265-8, 2004）、また、外国人アレルギー性鼻炎患者 20 名を対象に実施された本剤 200 μg /日、ブデソニド 200 μg /日、トリアムシノロンアセトニド 220 μg /日又はプラセボの 5 日間点鼻投与によるクロスオーバー比較試験において、いずれの実薬群もプラセボ群に比し、血中コルチゾール $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ 等に有意差は認められなかったことが報告されていること（Wilson AM. et al. *J Allergy Clin Immunol* 102;598-604, 1998）から、本剤は類薬と同様に副腎皮質機能への影響をほとんど示さないと考えられる旨を説明し、以上より、本剤の臨床試験における血漿中 MF 濃度の定量下限は安全性評価の観点からも十分なレベルであり、本剤の点鼻投与における全身曝露量は極めて少なく、全身への影響をほとんど示さないと結論し得ると考える旨を回答した。

機構は、本剤の薬物動態は国内外ともに健康成人を対象に検討されているが、アレルギー性鼻炎患者と健康成人では臨床症状等の影響により MF の吸収特性が異なる可能性がないか説明するよう求めた。

申請者は、アレルギー性鼻炎患者では臨床症状に応じて鼻腔粘膜局所からの薬剤の吸収に影響が生じる可能性は否定できないが、通年性アレルギー性鼻炎患者 102 例を対象とした臨床的同等性試験において、新旧製剤 200 μg /日を 14 日間点鼻投与した際の血漿中 MF 濃度は 1 例（51.5 pg/mL ）を除くすべての被験者で定量下限未満（ <50 pg/mL ）であり、健康成人 12 例を対象とした全身吸収性試験（CSR342-02）においても、本剤 400 又は 800 μg /日分 2 を 7 日間鼻腔内投与した際の血漿中 MF 濃度は 1 例（57.2 pg/mL ）を除くすべての被験者の全測定時点において定量下限未満であったことを勘案すると、健康成人とアレルギー性鼻炎患者で本剤の点鼻投与時の全身曝露量に大きな差異はないと考える旨を説明した。

機構は、本剤と同様に全身曝露量が低く、かつ主に CYP3A4 で代謝されることが示唆されている FP では、強い CYP3A4 阻害作用を有するリトナビルとの併用により血中濃度の大幅な上昇及び副腎皮質への影響が発現し、添付文書において注意喚起がなされていることを踏まえ、本剤についても CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との相互作用に関し注意喚起を行う必要がないか説明するよう求めた。

申請者は、MF の吸入製剤（アズマネックス；800 μg /日分 2）と強力な CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾール（400 mg /日分 2）を併用した海外臨床試験において、ケトコナゾール併用群 4/12 例でプラセボ併用群に比べ血漿中 MF 濃度の明らかな上昇が認められたこと（ケトコナゾール併用群における血漿中 MF 濃度の最高値；324 pg/mL 、ケトコナゾール併用群とプラセボ併用群における C_{max} の平均値（CV%）；それぞれ 125 pg/mL （98）及び 60.9 pg/mL （106）、 $p=0.124$ ）から、本剤の点鼻投与においても CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用により、MF の全身曝露量が上

昇する可能性は否定できないものの、上記試験における個体別 MF 濃度の最高値 (324 pg/mL) は吸入製剤の臨床試験で忍容性が確認されている濃度の範囲内であったこと、また本剤の全身暴露量は吸入製剤と比較して低いと考えられることを勘案すると、本剤と CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用により安全性上の問題が生じる可能性は低く、特段の注意喚起は要しないと考える旨を説明した。

機構は、以上の回答を概ね了承するが、海外では市販後において、まれではあるが本剤による全身性副作用の報告もなされており（「審査の概略、(3) 安全性について」の項参照）、何らかの影響により本剤の全身暴露量が上昇する可能性も否定はできないと考えられることから、使用実態下における本剤の安全性については併用薬の影響等も含め製造販売後調査等においてさらに検討する必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内で実施された旧製剤を用いた14試験〔健康成人男性を対象とした第Ⅰ相単回投与試験 (5.3.3.1.1 : CSR342-01-1)、第Ⅰ相連続投与試験 (5.3.3.1.2 : CSR342-01-2) 等、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした前期第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.1 : CSR342-03)、後期第Ⅱ相試験

(5.3.5.1.2 : CSR342-04)、プロピオン酸ベクロメタゾン (BDP) 対照単盲検比較試験 (5.3.5.1.3 : CSR342-05)、プロピオン酸フルチカゾン (FP) 対照二重盲検比較試験 (5.3.5.1.7 : CSR342-09) 等、スギ花粉症患者を対象とした本剤低用量群対照非盲検比較試験 (5.3.5.1.4 : CSR342-06)、クロモグリク酸ナトリウム (DSCG) 対照非盲検比較試験 (5.3.5.1.5 : CSR342-07)、本剤低用量群対照二重盲検比較試験 (5.3.5.1.6 : CSR342-08) 等〕、並びに申請製剤を用いた4試験〔通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした追加第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.9 : JPC-■■■-342-20)、追加第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.10 : JPC-■■■-342-31)、追加長期投与試験 (5.3.5.2.4 : JPC-■■■-342-32) 及び新旧製剤の臨床的同等性試験 (5.3.1.2.1 : JPC-■■■-342-41)〕の結果が提出された。

(1) 旧製剤を用いた主な試験成績の要約と開発の経緯

1) 前期第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.1 : CSR342-03<19■■■年■■■月~19■■■年■■■月>)

通年性アレルギー性鼻炎患者 71 例を対象に、本剤の至適用量を予備的に検討するため、本剤 100 µg/日、200 µg/日、400 µg/日又は 800 µg/日（いずれも 1 日 2 回投与<分 2>）の 2 週間投与による無作為化非盲検並行群間用量比較試験が実施された。有効性評価項目である最終全般改善度⁴の「中等度改善」以上の改善率は、100 µg/日群 : 57.1 % (8/14 例)、200 µg/日群 : 78.6 % (11/14 例)、400 µg/日群 : 60.0 % (9/15 例)、800 µg/日群 : 93.8 % (15/16 例) であり、用量依存的な傾向は認められなかったが、対比較では 800 µg/日群が 100 µg/日群及び 400 µg/日群に対して有意に高かった (p=0.031 及び p=0.037、Fisher's exact test、多重性は考慮せず)。いずれの投与群においても安全性に特段の問題は認められなかった。

⁴ 担当医師が治験薬投与全期間を通して鼻症状と鼻粘膜所見の改善度を総合的に判断し、投与終了時点（中止時点を含む）の全般改善度を「1. 著明改善」、「2. 中等度改善」、「3. 軽度改善」、「4. 不変」、「5. 悪化」の 5 段階に分けて判定した。

2) 後期第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.2 : CSR342-04<19■■年■■月~19■■年■■月>)

通年性アレルギー性鼻炎患者 322 例を対象に、本剤の至適用法用量を検討するため、無作為化二重盲検並行群間用量比較試験が実施された (2 週間)。本試験では、海外の推奨用量 (ただし分 1) であり、かつ前期第Ⅱ相試験で良好な改善率が得られた 200 µg/日分 2 を中心用量としてその上下の 100 及び 400 µg/日分 2、さらに用法の検討のため 200 µg/日 1 日 1 回投与 (分 1) を加えた 4 群が設定された。

主要評価項目である最終全般改善度の「中等度改善」以上の改善率は、100 µg/日分 2 群 : 79.0 % (49/62 例)、200 µg/日分 2 群 : 69.4 % (43/62 例)、400 µg/日分 2 群 : 76.9 % (50/65 例)、200 µg/日分 1 群 : 59.0 % (36/61 例) であり、分 2 投与の 3 群間に用量依存性は認められず、用法についても、200 µg/日分 2 群と 200 µg/日分 1 群間に有意差は認められなかった ($p=0.262$, Fisher's exact test)。いずれの投与群においても安全性に特段の問題は認められなかった。

3) 本剤 200 µg/日とプロピオン酸ベクロメタゾン (BDP) 点鼻液との比較試験 (CSR342-05:5.3.5.1.3 <19■■年■■月~19■■年■■月>)

後期第Ⅱ相試験において本剤の用量反応性は得られなかったが、70 % 近い改善率が得られた 200 µg/日分 2 が選択され、通年性アレルギー性鼻炎患者 277 例を対象に、BDP 400 µg/日分 4 との無作為化単盲検並行群間比較試験が実施された (2 週間)。

主要評価項目である最終全般改善度の著明改善率は、本剤群 : 18.6 % (21/113 例)、BDP 群 : 23.0 % (26/113 例) であり、事後的に改善率の差の両側 90 % 信頼区間に基づいて臨床的同等性を検討した結果、本剤群と BDP 群の差の両側 90 % 信頼区間 $[-13.3, 4.4]$ の下限値が、同等性限界値 (-10 %) を下回ったことから、本剤群の BDP 群に対する同等性は示唆されなかった。一方、投与前に対する投与 2 週後の鼻症状 3 主徴スコア⁵の変化量 (平均値 $\pm$ SE) に基づいた事後解析では、本剤群 -2.63 ± 0.15 、BDP 群 -2.63 ± 0.16 であり、本剤群と BDP 群の差の両側 90 % 信頼区間 $[-0.358, 0.363]$ の上限値が、同等性限界値 (0.53) を下回ったことから、本剤群の BDP 群に対する同等性が示唆された。両剤とも安全性に特段の問題は認められなかった。

4) 本剤 200 µg/日と本剤低用量との比較試験 (5.3.5.1.4 : CSR342-06<19■■年■■月~19■■年■■月>)

本剤 200 µg/日分 2 の有効性を検討するため、BDP との比較試験と並行して、スギ花粉症 (季節性アレルギー性鼻炎) 患者 65 例を対象に、本剤 200 µg/日分 2 と本剤 50 µg/日分 1 (有効性の期待できない用量群として設定) との無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された (2 週間)。主要評価項目である最終全般改善度の「中等度改善」以上の改善率は、200 µg/日分 2 群 : 76.2 % (16/21 例)、50 µg/日分 1 群 : 20.8 % (5/24 例) であり、200 µg/日分 2 群の改善率が有意に高かった ($p<0.001$, Fisher's exact test)。両群とも安全性に特段の問題は認められなかった。

5) 本剤 200 µg/日とクロモグリク酸ナトリウム (DSCG) との比較試験 (5.3.5.1.5 : CSR342-07<19■■年■■月~19■■年■■月>)

⁵ 鼻アレルギー日記 (各来院日前の 1 週間) を参考に、問診により判定した投与開始前及び投与終了時のくしゃみ発作、鼻汁、鼻閉の程度についてスコア (− : 0 点、+ : 1 点、++ : 2 点、+++ : 3 点) を与え、それらの合計値を算出。

CSR342-06試験と同様に本剤200 µg/日分2の有効性を検討するため、スギ花粉症患者69例を対象に、本剤200 µg/日分2とDSCG 31.2 mg/日分6との無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された(2週間)。主要評価項目である最終全般改善度の「中等度改善」以上の改善率は、本剤群:69.0%(20/29例)、DSCG群:20.7%(6/29例)であり、本剤群とDSCG群で改善度の分布は異なっていた($p<0.001$ 、U検定)。両剤とも安全性に特段の問題は認められなかった。

6) 本剤400µg/日と本剤低用量との比較試験 (5.3.5.1.6 : CSR342-08<19■■年■■月~19■■年■■月>)

BDPとの比較試験において、本剤200 µg/日分2とBDPとの同等性が示されなかったことから、倍量の400 µg/日分2の有効性を検討するため、スギ花粉症患者64例を対象に、本剤400 µg/日分2と本剤50 µg/日分1(有効性の期待できない用量群として設定)との無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された(2週間)。主要評価項目である投与前に対する投与2週後の鼻症状3主徴スコアのベースラインスコアを共変量として調整した平均変化量(最小二乗平均値±SE)は、400 µg/日群:-2.67±0.44、50 µg/日群:-1.32±0.41であり、400 µg/日において有意な減少が認められた($p=0.032$)。両群とも安全性に特段の問題は認められなかった。

7) 本剤400 µg/日とプロピオン酸フルチカゾン (FP) 点鼻液との比較試験 (5.3.5.1.7 : CSR342-09<19■■年■■月~19■■年■■月>)

通年性アレルギー性鼻炎患者303例を対象に、本剤400 µg/日分2とFP200 µg/日分2との無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された(2週間)。主要評価項目である投与前に対する投与2週後の鼻症状3主徴スコアのベースラインスコアを共変量として調整した平均変化量(最小二乗平均値±SE)は、本剤群:-2.54±0.12、FP群:-2.62±0.12であり、本剤群とFP群の差の両側90%信頼区間[-0.204, 0.362]の上限値が、同等性限界値としたFP群の変化量の20%($\Delta=0.524$)を下回ったことから、本剤群のFP群に対する非劣性が検証された。いずれの薬剤においても安全性に特段の問題は認められなかった。

申請者は、旧製剤で実施された臨床試験及び海外臨床試験成績より本剤の推奨用法・用量を200 µg/日分2と設定し、新製剤での検証試験を実施することを計画して、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構(当時)の対面助言を受けたところ、前期及び後期第Ⅱ相試験の結果に一貫性がなく、推奨用法・用量を適切な臨床試験成績に基づき決定するには至っていないこと、推奨用法・用量を決定せずに第Ⅲ相試験に移行したことは不適切であること等が指摘され、当該指摘を踏まえ、改めて新製剤により用法・用量を再検討するに至った旨を説明した。

(2) 申請製剤を用いた臨床試験

1) 追加第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.9 : JPC-■■-342-20<20■■年■■月~20■■年■■月>)

鼻アレルギー診療ガイドラインの重症度分類(一部改変)⁶で中等症以上かつ4鼻症状スコア⁷が4

⁶ 通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としたため、季節性鼻炎を考慮し設定された「最重症」を除いた4段階の基準に改めるとともに、「鼻内そう痒感」の項目を追加した。

⁷ 鼻症状(くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感)にスコア(－:0点、+:1点、++:2点、+++:3点)を与え、それら

点以上の16歳以上の通年性アレルギー性鼻炎患者（目標症例数432例<各群72例>）を対象に、本剤の最小有効用量及び至適用法・用量を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、左右鼻腔に本剤（50 µg/100 mg）朝1噴霧・プラセボ夜1噴霧（100 µg/日分1群）、本剤朝2噴霧・プラセボ夜2噴霧（200 µg/日分1群）、本剤朝4噴霧・プラセボ夜4噴霧（400 µg/日分1群）、本剤朝夜各1噴霧（200 µg/日分2群）、本剤朝夜各2噴霧（400 µg/日分2群）又はプラセボ朝夜各1、2又は4噴霧（プラセボ群）⁸とされ、投与期間は2週間とされた。

総投与症例数455例（本剤100 µg/日分1群75例、200 µg/日分1群74例、400 µg/日分1群79例、200 µg/日分2群75例、400 µg/日分2群75例、プラセボ群77例）全例が安全性解析対象及び有効性のFull Analysis Set（FAS）解析対象であり、21例（不適格例12例、治験実施計画書逸脱例9例、急性上気道炎の偶発計7例等<重複あり>）を除外した434例（本剤100 µg/日分1群73例、200 µg/日分1群70例、400 µg/日分1群74例、200 µg/日分2群72例、400 µg/日分2群72例、プラセボ群73例）がPer Protocol Set（PPS）解析対象であった。

主要評価項目であるFASにおける投与前に対する投与2週間後（又は中止時）の4鼻症状スコアのベースラインスコアを共変量として調整した平均変化量（最小二乗平均値±SE、以下同様）は、本剤100 µg/日分1群：2.86±0.22、200 µg/日分1群：4.09±0.22、400 µg/日分1群：4.11±0.22、200 µg/日分2群：4.16±0.22、400 µg/日分2群：4.11±0.22及びプラセボ群：1.67±0.22であり、同一1日投与量で併合⁹したプラセボを含む4群（プラセボ群、100 µg/日群、200 µg/日群及び400 µg/日群）の平均変化量は、それぞれ1.67±0.22、2.86±0.22、4.12±0.16、4.11±0.16であった。同一1日投与量で併合した4群について、中用量飽和型の対比（-5, -1, 3, 3）を用いて用量反応性の検定を実施したところ、有意な用量反応性が認められ（ $p<0.001$ ）、4鼻症状スコア変化量は用量依存的に増加し200 µg/日以上ではほぼ一定となることが検証された。次に、同一1日投与量で併合した4群において閉手順により有効用量を検索¹⁰したところ、100 µg/日群においてもプラセボ群に対して有意差が示されたため（ $p<0.001$ 、ベースラインスコアを共変量とした共分散分析）、最小有効用量は100 µg/日であると考えられた。さらに、異なる1日投与量の群を同一用法で併合した分1群（200 µg/日分1群及び400 µg/日分1群）と分2群（200 µg/日分2群及び400 µg/日分2群）において同等性を検討¹¹したところ、分1群と分2群の差（-0.04）の両側90%信頼区間 [-0.41, 0.32] が、事前に設定した同等性限界値（ $\Delta=\pm 1.1$ ）の範囲内にあったことから、両用法は同等であると判断された。なお、参考として追加解析において算出された分1群と分2群の差の両側95%信頼区間は [-0.47, 0.39] であった。

の合計値を算出。

⁸ プラセボ群は噴霧回数別に分割され、1噴霧群については、本剤100 µg/日分1群及び200 µg/日分2群との間で、2噴霧群については、本剤200 µg/日分1群及び400 µg/日分2群との間で、4噴霧群については、本剤400 µg/日分1群との間で盲検性が確保されている。

⁹ 各群の結果の併合可能性の検討において、投与2週間後（又は中止時）の4鼻症状スコアに対して、1日投与量（200又は400 µg/日）及び用法（分1又は分2）はいずれも影響を及ぼさず、かつ1日投与量と用法との交互作用も認められなかったことから、同一1日投与量又は同一用法でデータを併合して用量反応性の検証、有効用量の検索及び用法の同等性の解析を行うことは妥当と判断されている。

¹⁰ 用量反応性が検証された場合にのみ、有効用量の検索を行うとされた。有効用量の検索は、閉手順法により1：400 µg/日+200 µg/日+100 µg/日 vs プラセボ、2：200 µg/日+100 µg/日 vs プラセボ、3：100 µg/日 vs プラセボ、の順にベースラインスコアを共変量とした共分散分析により行うこととされた。

¹¹ 用量反応性が検証された場合にのみ、用法に関する同等性の検討を行うこととされた。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤100 µg/日分1群：37.3 %（28/75例44件）、200 µg/日分1群：32.4 %（24/74例44件）、400 µg/日分1群：31.7 %（25/79例40件）、200 µg/日分2群：36.0 %（27/75例49件）、400 µg/日分2群：36.0 %（27/75例36件）、プラセボ群：41.6 %（32/77例50件）に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤200 µg/日分1群に1例（子宮内胎児死亡、消失）、200 µg/日分2群に1例（血小板数減少、未回復）、プラセボ群に1例（精巣新生物、軽快）発現したが、いずれも本剤との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、本剤400 µg/日分1群1例（上気道の炎症）、200 µg/日分2群1例（急性副鼻腔炎）、400 µg/日分2群1例（上気道の炎症）、プラセボ群1例（発疹）であり、発疹及び急性副鼻腔炎の2例は因果関係が否定されなかった。

副作用は、本剤100 µg/日分1群：21.3 %（16/75例21件）、200 µg/日分1群：20.3 %（15/74例25件）、400 µg/日分1群：20.3 %（16/79例21件）、200 µg/日分2群：18.7 %（14/75例27件）、400 µg/日分2群：16.0 %（12/75例16件）、プラセボ群：28.6 %（22/77例30件）に認められ、主な事象は下表のとおりであった。

表 主な副作用

事象名	プラセボ N=77	100 µg/日 分1 N=75	200 µg/日 分1 N=74	400 µg/日 分1 N=79	200 µg/日 分2 N=75	400 µg/日 分2 N=75
くしゃみ	2 (2.6)	1 (1.3)	0	1 (1.3)	1 (1.3)	0
咽喉刺激感	3 (3.9)	0	0	0	2 (2.7)	2 (2.7)
咽喉頭疼痛	3 (3.9)	2 (2.7)	3 (4.1)	3 (3.8)	0	1 (1.3)
鼻部不快感	3 (3.9)	1 (1.3)	1 (1.4)	2 (2.5)	3 (4.0)	1 (1.3)
頭痛	0	0	0	0	2 (2.7)	1 (1.3)
リンパ球数減少	0	1 (1.3)	2 (2.7)	1 (1.3)	1 (1.3)	0
血中ビリルビン増加	1 (1.3)	2 (2.7)	1 (1.4)	0	2 (2.7)	0
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (1.3)	2 (2.7)	0	1 (1.3)	0
尿中蛋白陽性	3 (3.9)	2 (2.7)	2 (2.7)	2 (2.5)	1 (1.3)	0
白血球数増加	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (2.7)	2 (2.5)	0	0
好中球数増加	0	1 (1.3)	2 (2.7)	1 (1.3)	1 (1.3)	0

例数（発現率%）

以上より申請者は、本剤は通年性アレルギー性鼻炎に対して有効かつ忍容性の高い薬剤であると考えられること、また推奨用法・用量は200 µg/日分1又は200 µg/日分2であると考えられたが、患者の利便性を考慮し200 µg/日分1を推奨用法・用量とすることが妥当と判断した旨を説明した。

2）追加第Ⅲ相試験（本剤200 µg/日とFPとの比較試験）（5.3.5.1.10： JPC- -342-31<20 年 月～20 年 月>）

鼻アレルギー診療ガイドラインの重症度分類（一部改変）で中等症以上かつ4鼻症状スコアが4点以上の16歳以上の通年性アレルギー性鼻炎患者（目標症例数330例<本剤群132例、本剤プラセボ33例、FP群132例、FPプラセボ群33例>）を対象に、本剤200 µg分1のFP200 µg分2に対する非劣性を検証するため、プラセボ及び実薬対照無作為化二重盲検（同一製剤の実薬・プラセボ間）評価者単盲検（本剤・FP製剤間）並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤群では本剤50 µg/100 mgを各鼻腔に2噴霧ずつ1日1回、本剤プラセボ群では本剤プラセボを各鼻腔に2噴霧ずつ1日1回、FP群ではFP 50 µgを各鼻腔に1噴霧ずつ1日2回、FPプラセボ群ではFP プラセボを各鼻腔に1噴霧ずつ1日2回投与とされ、投与期間は2週間とされた。

総投与症例数351例（本剤群143例、本剤プラセボ群32例、FP群142例、FPプラセボ群34例）全例が安全性解析対象及び有効性のFAS解析対象であり、FP群4例（本剤・FP製剤間の盲検性が保持できなかった症例3例¹²、除外基準該当1例）を除く347例（本剤群143例、本剤プラセボ群32例、FP群138例、FPプラセボ群34例）がPPS解析対象であった。

主要評価項目であるFASにおける投与前に対する投与2週間後（又は中止時）の4鼻症状スコアのベースラインスコアを共変量として調整した平均変化量（最小二乗平均値±SE）は、本剤群：3.90±0.17、本剤プラセボ群：1.63±0.37、FP群：3.69±0.17及びFPプラセボ群：1.74±0.35であり¹³、本剤群とFP群の差（0.21）の両側95%信頼区間 [-0.27, 0.69] の下限値が、事前に設定した非劣性限界値（-0.9）を上回ったことから、本剤群のFP群に対する非劣性が検証された。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群で32.2%（46/143例）、FP群で32.4%（46/142例）、プラセボ群で43.9%（29/66例）に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はFP群に1例（智歯抜歯）認められたが転帰は消失であり、因果関係は否定された。投与の中止に至った有害事象は本剤群に1例（上気道の炎症）認められ、転帰は消失であり、因果関係は否定された。

副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群で13.3%（19/143例）、FP群で18.3%（26/142例）、プラセボ群で24.2%（16/66例）に認められ、主な事象は下表のとおりであった。

表 主な副作用

事象名	プラセボ N=66	本剤 N=143	FP N=142
鼻乾燥	3 (4.5)	0	0
咽喉頭疼痛	0	3 (2.1)	0
咽頭不快感	1 (1.5)	2 (1.4)	0
鼻部不快感	2 (3.0)	2 (1.4)	2 (1.4)
血中ビリルビン増加	1 (1.5)	4 (2.8)	0
白血球百分率数異常	2 (3.0)	0	2 (1.4)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	2 (1.4)
好中球数減少	0	0	2 (1.4)
白血球数減少	0	1 (0.7)	5 (3.5)
白血球数増加	1 (1.5)	1 (0.7)	5 (3.5)
リンパ球百分率減少	2 (3.0)	1 (0.7)	1 (0.7)
尿中蛋白陽性	1 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.4)
尿中ウロビリビン陽性	2 (3.0)	0	0

例数（発現率%）

以上の結果より申請者は、有効性について本剤200 µg/日分1のFP200 µg分2に対する非劣性が検証され、安全性も同程度であったことから、本剤の通年性アレルギー性鼻炎に対する有用性が確認されたと考える旨を説明した。

3) 追加長期投与試験（5.3.5.2.4：JPC- -342-32<20 年 月～20 年 月>）

鼻アレルギー診療ガイドラインの重症度分類（一部改変）で中等症以上の16歳以上の通年性アレルギー性鼻炎患者（目標症例数80例以上、うち12週以上の連続投与例数60例以上）を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

¹² いずれも鼻アレルギー日記に用法に係る記載があったことや患者に治験薬の詳細を聴取したことから、盲検性を保持できなくなった。

¹³ 主要評価項目の解析に先立ち、本剤群と本剤プラセボ群及びFP群とFPプラセボ群の優越性の検証を行い、いずれも実薬群で有意な改善が認められている（p<0.001、ベースラインスコアを共変量とした共分散分析）。

用法・用量は、本剤50 µg/100 mgを各鼻腔に2噴霧ずつ1日1回投与（200 µg/日分1）とされ、投与期間は12又は24週間投与とされた。ただし、投与4週以降では、症状に応じて1回につき各鼻腔に1噴霧ずつ（100 µg/日分1）への減量又は4噴霧（400 µg/日分1）への増量が可能とされた。

総投与症例数98例全例が安全性解析対象及び有効性のFAS解析対象であった。このうち24週投与完了例は85例であり、12週未満での投与中止例は4例（妊娠判明2例、有害事象1例、転居1例）、12週以降への移行不可例は3例（来院遵守困難2例等）、12週以降の投与中止例は6例（有害事象の発生4例等）であった。投与期間中に1回でも100 µg/日に減量された症例は26例、400 µg/日に増量された症例は12例であった。

各評価時期における4鼻症状スコアの平均値及び変化量は以下の通りであった。

表 4 鼻症状スコアの推移

	投与前	2 週	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週	終了 (中止時)
例数	98	98	97	95	93	90	87	85	98
平均値	8.40	4.55	3.44	2.76	2.53	2.39	2.41	2.25	2.39
SE	0.20	0.27	0.24	0.26	0.24	0.20	0.22	0.22	0.21
変化量 *1	-	3.85	4.97	5.66	5.88	5.99	6.02	6.14	6.01
SE	-	0.26	0.26	0.26	0.26	0.23	0.26	0.27	0.26
95%信頼区間 *2	-	3.33, 4.36	4.46, 5.48	5.14, 6.18	5.37, 6.40	5.53, 6.45	5.51, 6.54	5.60, 6.68	5.49, 6.53

*1 ベースラインからの変化量

*2 平均変化量の両側 95%信頼区間

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は81.6 %（80/98例）に発現した。5 %以上に発現した有害事象は、上気道の炎症40.8 %（40/98例）、頭痛14.3 %（14/98例）、白血球百分率数異常8.2 %（8/98例）、咽喉頭疼痛7.1 %（7/98例）、咽喉頭炎及び血中ビリルビン増加各6.1 %（6/98例）、胃腸炎、リンパ球百分率減少及び尿中蛋白陽性各5.1 %（5/98例）であった。死亡及び重篤な有害事象は、認められなかった。

副作用は40.8 %（40/98例）に認められ、3 %以上の発現率でみられた副作用は血中ビリルビン増加5.1 %（5/98例）、白血球百分率数以上、真菌培養陽性及び疼痛各4.1 %（4/98例）、リンパ球百分率減少、咽喉頭疼痛及び上気道の炎症各3.1 %（3/98例）であった。

以上より申請者は、本剤を長期投与した際の有効性及び安全性が確認されたと考える旨を説明した。

（3）新旧製剤の臨床的同等性試験（5.3.1.2.1： JPC- -342-41<20 年 月～20 年 月>）

通年性アレルギー性鼻炎の患者（目標症例数100例<各群50例>）を対象に、新製剤（MF 50 µg/100 mg）と旧製剤（MF 50 µg/50 mg）の臨床的同等性を検討するため、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、新旧製剤群ともに各鼻腔に1噴霧ずつ1日2回投与とされ、投与期間は2週間とされた。

総投与症例数102例が安全性解析対象であり、旧製剤群の1例（投与開始1日目に投与中止しデータ取得不可能例）を除く101例が有効性のFAS解析対象、併用禁止薬違反の1例（旧製剤群）を除く100例（新製剤群51例、旧製剤群49例）が有効性のPPS解析対象であった。

有効性の主要評価項目である投与前に対する投与2週後（又は中止時）における4鼻症状スコア

のベースラインスコアを共変量として調整した平均変化量（最小二乗平均値±SE）は、新製剤群：2.98±0.29、旧製剤群：2.98±0.29であり、新製剤群と旧製剤群の差（0.0012）の両側90%信頼区間[-0.68, 0.68]が、事前に設定した臨床的同等性限界値（ $\Delta=\pm 1.1$ ）の範囲内にあったことから、両製剤は臨床的に同等であると判断された。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、新製剤群で41.2%（21/51例）、旧製剤群で45.1%（23/51例）に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

副作用（臨床検査値異常変動を含む）は新製剤群で23.5%（12/51例）＜白血球百分率数異常及び尿中蛋白陽性各3例、血中ビリルビン増加及びリンパ球百分率減少各2例等＞、旧製剤群で25.5%（13/51例）＜血中ALP増加3例、頭痛・鼻乾燥・咽頭不快感・鼻部不快感・肝機能異常・肝障害・血中ビリルビン増加・白血球百分率数異常・尿中ブドウ糖陽性・リンパ球数減少・好中球数増加・尿中タンパク陽性・尿中ウロビリリン陽性各1例＞に認められたが、いずれも軽度又は中等度であり、軽快又は消失した。

なお、投与2週後における任意の1時点の血漿中MF濃度を測定したところ、新製剤群の1例（51.5 pg/mL）を除く全症例で定量下限未満（<50 pg/mL）であった。

以上より申請者は、新製剤と旧製剤の有効性について臨床的同等性が示され、安全性についても同程度であることが確認されたと考える旨を説明した。

＜審査の概略＞

（１）本剤の有効性について

機構は、旧製剤を用いた臨床試験において一貫した成績が得られなかった原因について、申請者に考察を求めた。

申請者は、旧製剤による臨床試験においては、① 多くの臨床試験で有効性の主要評価項目として医師の主観的評価である全般改善度を使用し、さらに評価方法として「鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉及び日常生活の支障度）と鼻粘膜所見（下鼻甲介粘膜の色調、腫脹、鼻汁量及び鼻汁の性状）の改善度を総合的に判断し、全般改善度を５段階（著明改善／中等度改善／軽度改善／不変／悪化）に分けて判定する」とのみ規定し、評価者間の判定の統一性を図るための基準を設定していなかったため、正確性、精度、再現性等に乏しい結果となったと考えられること、② 各試験ともプラセボ群が設定されておらず、試験精度、分析感度等が十分に検討されないまま試験が繰り返されたこと、③ 治験担当医師が日常診療の中ですべての治験業務を行っていたため、服用コンプライアンスの不良、プロトコル逸脱、鼻アレルギー日記の不備等に十分に対処できていなかったと考えられること等が、一貫性のある試験成績が得られなかった主な原因と推察され、旧製剤による試験成績は推奨用法・用量及び有効性の重要な根拠資料にはなり得ないとする旨を説明した。一方、新製剤による臨床試験では、これらの問題点を踏まえ、①有効性の主要評価項目として客観的かつ直接的な指標である４鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉及び鼻内そう痒感）スコアを採用し、鼻アレルギー診療ガイドライン（改訂第４版）の基準を一部変更した判定基準に基づく定量的な評価を行ったこと、②追加第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験ではプラセボ群を設定したこと、③すべての試験、すべての施設に治験コーディネーターを設置したこと等の改善が

図られており、信頼性及び頑健性の高い結果が得られたものと判断している旨を説明した。

機構は、旧製剤を用いた試験と新製剤を用いた試験で得られた結果に矛盾がないか説明するよう求めた。

申請者は、旧製剤による試験と新製剤による試験における 3 主徴スコアの平均変化量（投与 2 週後）を同一 1 日用量間で比較したところ、下表のとおり、100 µg/日群では旧製剤による CSR324-04 試験（後期第Ⅱ相試験）における結果が新製剤に比べ明らかに高かったものの、200 及び 400 µg/日群では新旧製剤で概ね類似した結果であったことを説明した。また、3 主徴スコアの平均変化量の各試験における群間比較では、①本剤 200 µg/日分 2 と BDP を比較した CSR342-05 試験では、主要評価項目とした全般改善度において両剤の同等性は示せなかったものの、3 主徴スコアの平均変化量に基づけば同等性を示唆する結果が得られていること、②本剤 400 µg/日分 2 と FP を比較した CSR342-09 試験では、主要評価項目とした 3 主徴スコアの平均変化量において両剤の同等性が検証されていること、③スギ花粉症（季節性アレルギー鼻炎）を対象とした 3 試験（CSR342-06～08）については、3 主徴スコアの平均変化量に基づき本剤 400 µg/日分 2 の本剤 50 µg/日分 1 に対する優越性が検証された CSR342-08 試験に加え、全般改善度が主要評価項目とされた CSR342-06 及び 07 試験においても、3 主徴スコアの平均変化量に基づき本剤 200 µg/日分 2 の各対照薬に対する優越性が示されたこと（CSR342-06: 本剤 200 µg/日分 2 vs 本剤 50 µg/日分 1, $p=0.029$ 、CSR342-07: 本剤 200 µg/日分 2 vs DSCG, $p<0.001$ 、薬剤群を固定効果とした分散分析）、④新製剤による JPC-■■■-342-20（追加第Ⅱ相試験）及び JPC-■■■-342-31 試験（追加第Ⅲ相試験）では、4 鼻症状スコアと同様に 3 主徴スコアの平均変化量においても本剤群のプラセボ群に対する優越性が示されたこと（JPC-■■■-342-20; いずれも $p<0.001$ 、JPC-■■■-342-31; 本剤 200 µg/日分 1 vs プラセボ, $p<0.001$ 、ベースラインスコアを共変量、薬剤群を固定効果とした共分散分析）などを勘案すると、新旧製剤による試験成績に大きな矛盾はないものと考える旨を説明した。

表 各試験における 3 主徴スコアの変化量

1 日投与量	旧製剤による試験							新製剤による試験	
	CSR 342-03	CSR 342-04	CSR 342-05	CSR 342-06	CSR 342-07	CSR 342-08	CSR 342-09	JPC- ■■■ -342-20	JPC- ■■■ -342-31
100 µg (分 2)	2.29±0.27	3.19±0.22	—	—	—	—	—	1.91±0.20	—
200 µg (分 1)	—	2.31±0.20	—	—	—	—	—	2.99±0.19	2.79±0.14
200 µg (分 2)	3.21±0.45	2.87±0.24	2.63±0.15	2.57±0.46	2.93±0.39	—	—	2.80±0.18	—
400 µg (分 1)	—	—	—	—	—	—	—	3.00±0.17	—
400 µg (分 2)	2.73±0.47	2.97±0.25	—	—	—	2.41±0.53	2.48±0.15	2.92±0.20	—
プラセボ	—	—	—	—	—	—	—	1.12±0.16	0.97±0.24 ¹⁾
対照薬	—	—	BDP 400 µg (分 2) 2.63±0.15	—	DSCG 31.2 mg (分 6) 0.72±0.41	—	FP 200µg (分 2) 2.68±0.15	—	FP 200µg (分 2) 2.63±0.15

平均値±SE CSR324-03～07 試験での 3 主徴スコアの算出及び解析は事後に行われた。

1) 本剤プラセボ群のスコア変化量（FP プラセボ群は 1.24±0.30）

機構は、対面助言で指摘したとおり、旧製剤を用いた開発において、推奨用法・用量の設定について十分に検討されず、合理的な仮説に基づかないまま臨床試験が繰り返されたことは不適切であったと考えており、改善が図られるべきであることを指摘した。一方、旧製剤による臨床試験では本剤の明確な有効性は示されていないものの、全般改善度を用いた評価方法や試験の質自体に問題があったとする申請者の説明に大きな矛盾はないと考えられること、新旧製剤で実施さ

れた試験成績を比較的客観的な指標である 3 主徴スコアを用いて比較した場合には、異なる試験間の比較であり、事後的な解釈を含むこと等に留意する必要があるものの、明らかな齟齬（すなわち、旧製剤による試験において本剤の有効性を否定するような結果）は認められていないと考えられること、さらに、新製剤による試験ではプラセボとの比較により本剤の薬効が検証され、旧製剤による試験に比べ PPS 除外率の減少がみられる（旧製剤:15.0~30.8%、新製剤:1.1~10.2%）等、より信頼性の高い成績が得られていると判断し得ることから、追加実施された新製剤による試験成績に基づき、通年性アレルギー性鼻炎に対する本剤の有効性は確認されているものと判断した。

また、新製剤による季節性アレルギー性鼻炎を対象とした臨床試験は実施されていないものの、季節性アレルギー性鼻炎と通年性アレルギー性鼻炎の発症に関与するケミカルメディエーター及びその結果現れる臨床所見は類似しており、両者に対する薬剤の治療効果は基本的にはほぼ同様に発現すると考えられること、また申請用法（200 µg/日分 1）とは異なる 200 µg/日分 2 による成績ではあるものの、旧製剤による季節性アレルギー性鼻炎を対象とした臨床試験において有効性を示唆する結果が得られていることなどから、本剤は季節性アレルギー性鼻炎に対しても有効性を示し得ると判断し、本剤の効能・効果については、申請のとおり「アレルギー性鼻炎」とすることが妥当と判断した。

（2）本剤の用法・用量について

1）用法・用量（本剤 200 µg/日分 1）の妥当性について

機構は、追加第Ⅱ相試験（JPC-342-20）において、噴霧回数が異なる 3 つのプラセボ群における 4 鼻症状スコアの平均変化量が噴霧回数の増加とともに上昇する傾向（PLA1<左右鼻腔に朝夜各 1 噴霧、計 4 噴霧>：0.98±0.40、PLA2<計 8 噴霧>：1.70±0.38、PLA4<計 16 噴霧>：2.20±0.36）が示されていることを踏まえ、本剤の有効性評価にプラセボ噴霧回数が影響を及ぼした可能性はないか説明し、本試験成績に基づき設定された申請用法・用量（200 µg/日分 1）の妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、プラセボ噴霧回数の増加により被験者の期待感などに起因する薬理作用以外の効果が実薬群に上乗せされた可能性は否定できないが、① プラセボ群に認められた噴霧回数に依存した 4 鼻症状スコアの上昇は、実薬投与時には認められず、例えば 1 日投与量が同一で、プラセボ噴霧回数のみが異なる 200 µg/日分 2（プラセボ噴霧 0 回）と 200 µg/日分 1（プラセボ噴霧 4 回）並びに 400 µg/日分 2（プラセボ噴霧 0 回）と 400 µg/日分 1（プラセボ噴霧 8 回）間の変化量の差はそれぞれ 0.07 及び 0 であり、さらに 200 µg/

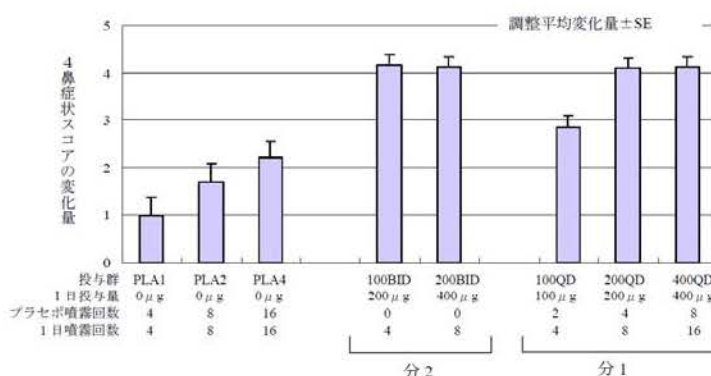


図 プラセボ噴霧回数別の 4 鼻症状スコアの変化量

日分2（プラセボ噴霧0回）と400 µg/日分1（プラセボ噴霧8回）では、プラセボ噴霧回数の増加に加えて1日投与量も2倍であるにも関わらず、変化量の差は0.05にすぎなかったこと、②前図のとおり、本剤200 µg/日以上の実薬群においては、1日投与量や噴霧回数に関わらず、4鼻症状スコアの平均変化量は4点程度で頭打ちとなると考えられることなどから、実薬量が1日200 µg以上投与されている状況ではプラセボ噴霧による上乘せ効果があるとしても実質的には無視し得る程度であると推察され、本試験で検討された用量反応性、用法の同等性等の結論にプラセボ噴霧回数が影響を及ぼした可能性はほとんどないとする旨を説明した。

機構は、申請者の説明に大きな問題はないと考え、本剤の通常の用法・用量を200 µg/日分1とすることは妥当と判断した。

2) 増量について

機構は、申請用法・用量には「年齢・症状により適宜増減するが、1日8噴霧までを限度とする」旨の増減量規定が設けられているが、本剤の有効性は200 µg/日以上で頭打ちになることが示されていることを踏まえ、1日8噴霧（400 µg/日）への増量を可能とすることの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、追加長期投与試験（JPC-■■■-342-32）において、治験薬投与開始4週以降に、4鼻症状のうちいずれかが（++）以上、かつ投与開始時と比べ不変又は増悪した場合には、担当医師の判断により400 µg/日への増量を可能としたところ、98例中12例が増量され、このうち増量したまま投与を継続した症例は11例、増量後に200 µg/日へ減量した症例は1例であったこと、12例中7例では4鼻症状スコアが増量後に3点以上低下し、このうち増量後に200 µg/日へ減量された1例を含む6例で増量直後からスコアが大きく低下するなどの明らかな改善が認められたことから、増量規定を設定することは妥当と考える旨を説明した。

機構は、本剤の用法・用量に適宜減量の規定を設けることについては、本剤100 µg/日においても有効性が確認されていること、特に長期的な使用を必要とする場合には、症状の改善が持続するようであれば、漫然と投与を継続することを避け、休薬、減量等を図ることが望ましいと思われることから、その意義を認め得ると考える。一方、増量については、根拠データとして示された追加長期投与試験における増量時のデータは、少数例かつ非盲検での成績であり、評価は困難と考えられることに加え、本剤については旧製剤での臨床試験における問題点を改善し、より厳密な条件で実施された追加第Ⅱ相試験において200 µg/日以上で効果が頭打ちになることが示されていることを踏まえると、臨床的に意義のある増量効果が得られるとは判断し難いのではないかと考える。また、追加長期投与試験における増量例は12/98例に過ぎず、増量の必要性自体が必ずしも高くはないとも思われ、増量に係る規定を設ける意義は乏しいのではないかと考えるが、この妥当性については専門協議を踏まえてさらに検討することとしたい。

（3）安全性について

1) 副腎皮質機能に及ぼす影響について

機構は、追加長期投与試験（JPC-342-32 試験）における副腎皮質機能検査を不要と判断した根拠を説明した上で、日本人患者における本剤の長期投与時の安全性を担保し得るのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本人を対象とした副腎皮質機能の検討として、①健康成人男性を対象とした第Ⅰ相連続投与試験（CSR342-01-2）においてRapid ACTH試験を実施したが、本剤400又は800 µg/日の2週間の投与前後で血中コルチゾール反応に臨床的に意義のある変動は認められなかったこと、②アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験のうち、旧製剤によるCSR342-03～13の11試験（うち最長8週間の長期投与試験2試験；CSR342-12及びCSR342-13）で血中コルチゾール値が測定され、下表のとおり異常変動を示す症例が認められたが、血中コルチゾール値減少については変動幅がいずれも軽微であり、血中コルチゾール値増加については薬理学的機序から本剤又は対照薬との関連は考え難く、いずれも臨床的に問題となるものではないと考えられたこと、③第Ⅰ相単回投与試験（CSR342-01-1）及び第Ⅰ相連続投与試験（CSR342-01-2）では尿中17-OHCS濃度の測定を行ったが、いずれの試験でも投与前後の尿中17-OHCSに臨床的に意味のある変動は認められなかったことを説明した。

表 血中コルチゾール値異常変動のあった症例数

	本剤						BDP	FP
	50µg/日	100µg/日	200µg/日	400µg/日	800µg/日	本剤全体	400µg/日	200µg/日
測定症例数	63	92	515	344	18	1032	133	152
減少	—	—	4 (0.8%)	3 (0.9%)	—	7 (0.7%)	—	—
増加	—	4 (4.3 %)	12 (2.3%)	4 (1.2%)	—	20 (1.9%)	6 (4.5%)	4 (2.6%)

さらに海外臨床試験においても、④アレルギー性鼻炎患者を対象として本剤（200及び400 µg/日）又はプレドニゾン10 mg（経口）を36 日間投与した試験（C-196）、及び本剤200 µg/日又はトリアムシノロンアセトニド220 µg/日（点鼻）を52週間投与した試験（C-052）でACTH刺激試験が実施されたが、いずれの試験においても本剤群でのHPA軸機能の抑制は認められなかったこと、⑤健康成人男性を対象とした試験では、本剤1000、2000及び4000 µg/日の単回漸増点鼻投与で血中コルチゾール及び尿中遊離コルチゾールに影響はみられず（I-664-50）、1600 µg/日の29日間連続点鼻投与（C-022-01）でも血中コルチゾールへの影響はみられなかったことなどから、本剤の副腎皮質機能に対する安全性は確立されていると考え、追加長期投与試験における副腎皮質機能検査は不要と判断したことを説明した。また申請者は、追加長期投与試験においては、副腎皮質機能検査は実施しなかったものの、ステロイド薬では一般にHPA軸機能の抑制によると考えられる薬剤離脱症状や反跳現象の発現に対する注意喚起がなされていることを考慮し、投与終了又は中止後の後観察期間（約1週間）において離脱症状又は反跳現象等の検討を行っており、その結果、関連する事象の発現は認められなかったことから、日本人患者における本剤長期投与時の副腎皮質機能に係る安全性に大きな問題はないと考える旨を説明した。

機構は、海外市販後における副腎皮質機能に関連する有害事象の発現状況について説明を求めた。

申請者は、米国シェリング・プラウ社で2008年4月までに集積された本剤の有害事象データ6547件のうち、副腎皮質機能に関する事象として12例（クッシング様<又は副腎皮質亢進症>6例、副腎皮質機能不全、副腎機能不全、視床下部-下垂体障害及び副腎皮質ホルモン単独欠損症、血中コル

チゾール異常各1例、グルココルチコイド減少2例）が報告されているが、本剤以外の影響が示唆される症例も含まれており、また安全性定期報告（PSUR）によれば1997年11月～2007年5月までの曝露患者数は約2億1200万人¹⁴となると推定される（推定曝露患者数・日：のべ約63億4800万人・日、各患者が30日間継続使用したと仮定して算出）ことを踏まえると、海外市販後データからも本剤投与により副腎皮質機能への影響のリスクが高まる傾向はみられていないと考える旨を説明した。

機構は、本剤の副腎皮質機能に及ぼす影響は小さいとする申請者の見解に大きな問題はないと考えるものの、海外市販後においてまれではあるが副腎皮質機能への影響に関する報告もあり、特に通年性アレルギー性鼻炎患者では長期に亘り投与が継続される可能性があること等を踏まえると、製造販売後においても当該事象の発現について一定の注意喚起は必要であると考え。また、製造販売後調査において、全身作用を含む長期投与時等の安全性について引き続き検討する必要があると考える。

2) 高齢者における安全性について

機構は、高齢者における本剤投与時の安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内臨床試験では65歳以上の高齢者23例に対し本剤（50 µg/日2例、100 µg/日1例、200 µg/日14例、400 µg/日5例、800 µg/日1例）が2～6週間投与されており、このうち200 µg/日が投与された2例でそれぞれ鼻出血・口内炎（口内炎については因果関係なし）及び尿中ブドウ糖陽性の有害事象が発現しているが、いずれも軽度又は中等度で臨床的に重要と判断されるような事象ではなかったこと、また、高齢者の症例数が限られているものの、高齢者における有害事象発現率（8.7%<2/23例>）が非高齢者（34.7%<601/1730例>）に比べ上昇する傾向はみられていないことを説明した。また申請者は、米国シェリング・プラウ社で2008年4月までに集積された本剤の有害事象データ6547件のうち、患者の年齢が特定できた3717件（高齢者801件、非高齢者2916件）について、個々の有害事象のオッズ比に基づき高齢者で相対的に発現率が高いと考えられる事象を検討したところ、高齢者で発現した有害事象のうち、高齢者で明らかに発現リスクが高かった（オッズ比3.0以上）事象は、「霧視」、「流涙増加」、「死亡」（10/11例は因果関係否定）及び「薬効低下」であり、「薬効低下」を除きいずれも加齢に伴い発生頻度が高くなることが知られている事象であったこと、またステロイド薬の全身性副作用として知られている副腎皮質機能低下、骨粗鬆症、白内障等に関連する事象は全事象（6547件）の0.5%に満たず、高齢者及び非高齢者の発現例はそれぞれ0例及び3例、0例及び2例、3例及び16例であったことなどから、本剤の安全性プロファイルに高齢者と非高齢者で明らかな違いはなく、高齢者での安全性に特段の問題はないと考える旨を説明した。

機構は、現時点では申請者の回答を了承するが、国内臨床試験で本剤を投与された高齢患者は23例にすぎず、長期投与経験もないことから、高齢者における安全性については製造販売後調査等でさらに検討する必要があると考える。

¹⁴ 2報のPSURの集計期間が2001年7月1日～2002年10月31日で重複しているため、この期間の推定患者数は、重複して集計している。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.1.2.1、5.3.1.2.1.1、5.3.3.1.1、5.3.3.1.2、5.3.3.1.3、5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.1.3、5.3.5.1.4、5.3.5.1.5、5.3.5.1.6、5.3.5.1.6.1、5.3.5.1.7、5.3.5.1.7.1、5.3.5.1.8、5.3.5.1.9、5.3.5.1.9.1、5.3.5.1.10、5.3.5.1.10.1、5.3.5.2.1、5.3.5.2.2、5.3.5.2.3、5.3.5.2.3.1、5.3.5.2.4、5.3.5.2.4.1）に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、医薬品の臨床試験の実施に関する基準（平成元年 10 月 2 日薬発第 874 号薬務局長通知）（以下、「旧 GCP」という。）により実施した試験（5.3.5.1.7、5.3.5.1.7.1 及び 5.3.5.2.3、5.3.5.2.3.1）で、一部の治験実施医療機関において、原資料（治験期間中の診療録）が保存されておらず試験成績の信頼性が確認できない症例、治験実施計画書からの逸脱（多数の臨床検査の未実施、特に血液学的検査が治験期間を通じて未実施）症例の計 2 例について GCP 不適合と判断した。

また、当該治験実施医療機関においては、旧 GCP 下で実施した 5.3.5.1.7、5.3.5.1.7.1 及び 5.3.5.2.3、5.3.5.2.3.1 試験において、治験実施の適否に関する治験審査委員会が医学・歯学又は薬学の専門家以外の委員が欠席した状況で開催されていたこと、5.3.5.1.2、5.3.5.1.3、5.3.5.2.3、5.3.5.2.3.1 試験において、未成年者の同意取得が不適切であった事例、治験実施計画書からの逸脱（年齢除外基準に抵触した症例及び選択除外基準を満たさない症例の組み入れ、併用禁止薬の使用、臨床検査の未実施）、一部の原資料（検査結果等）が保存されていないこと、症例報告書の記載の原資料との矛盾（検査結果等）等が認められた。

以上の結果から GCP 不適合と判断した症例について承認申請資料から除外するなどをした上で承認申請資料に基づき審査することに支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤のアレルギー性鼻炎に対する有効性は示されていると判断する。「用法・用量」の記載については整備が必要と考える。安全性については、現時点で特に大きな問題は認められないと考えるが、製造販売後調査において長期投与時の影響等も含めさらなる確認が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえ特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告（２）

平成 20 年 5 月 15 日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（機構）で以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1. 用法・用量について

本剤の用法・用量に増量に係る規定を設ける意義は乏しいとする機構の考えは、専門委員から支持された。当該規定について申請者に再検討を求めたところ、推奨用量で十分な効果が得られない患者に対する治療法の選択肢を増量規定により広げることが望ましいと考えるものの、機構の指摘のとおり、国内臨床試験において本剤の増量規定を設定し得るだけの十分な根拠は蓄積されていないと考えることから、用法・用量を「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）」に改め、通年性アレルギー性鼻炎患者に対して本剤を長期に使用する場合の適宜減量については、重要な基本的注意の項で注意喚起する旨が回答され、機構はこれを了承した。

2. 製造販売後調査等について

機構は、本剤については、使用実態下における安全性情報等の集積が必要と判断し、製造販売後にさらに安全性及び有効性について検討できるよう計画することを申請者に求めた。

申請者は、長期投与時の調査を含む製造販売後調査を実施し、年齢、併用薬等の情報を収集し、安全性及び有効性に影響を及ぼす要因等につき検討する予定であること、また、医療機関向け資材及び患者向け資材等も準備し、適切に情報提供を行う旨を説明した。

機構は、製造販売後調査等は速やかに実施する必要がある、新たに得られた情報等については、速やかに臨床現場に提供すべきであるとする。

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を下記のように整備し、本剤の製造販売を承認して差し支えないと判断する。原薬は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、本剤の再審査期間は 8 年とすることが適当と判断する。また、本剤は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとする。

〔効能・効果〕	アレルギー性鼻炎
〔用法・用量〕	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）。