

## 審議結果報告書

平成 21 年 3 月 10 日  
医薬食品局審査管理課

[ 販 売 名 ] アラミスト点鼻液 27.5  $\mu$ g56 噴霧用  
[ 一 般 名 ] フルチカゾンフランカルボン酸エステル  
[ 申 請 者 ] グラクソ・スミスクライン株式会社  
[ 申請年月日 ] 平成 18 年 8 月 31 日

### [ 審 議 結 果 ]

平成 21 年 2 月 27 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、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

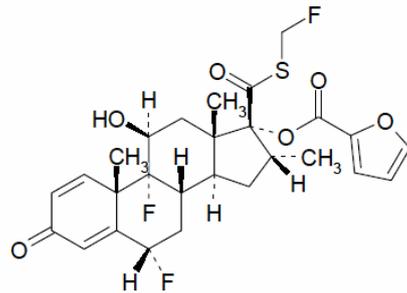
## 審査報告書

平成 21 年 2 月 12 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]     | アラミスト点鼻液 27.5 µg 56 噴霧用                  |
| [一 般 名]     | フルチカゾンフランカルボン酸エステル                       |
| [申 請 者 名]   | グラクソ・スミスクライン株式会社                         |
| [申 請 年 月 日] | 平成 18 年 8 月 31 日                         |
| [剤 型 ・ 含 量] | 1 g 中にフルチカゾンフランカルボン酸エステルを 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：C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S

分子量：538.58

化学名：

(日本名) フラン-2-カルボン酸 6 $\alpha$ ,9-ジフルオロ-17 $\beta$ -[(フルオロメチルスルファニル)カルボニル]-11 $\beta$ -ヒドロキシ-16 $\alpha$ -メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17 $\alpha$ -イルエステル

(英名) 6 $\alpha$ ,9-Difluoro-17 $\beta$ -[(fluoromethylsulfonyl)carbonyl]-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\alpha$ -yl furan-2-carboxylate 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 21 年 2 月 12 日

[販 売 名]           アラミスト点鼻液 27.5 µg 56 噴霧用  
[一 般 名]           フルチカゾンフランカルボン酸エステル  
[申 請 者 名]       グラクソ・スミスクライン株式会社  
[申請年月日]       平成 18 年 8 月 31 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が及ぼす影響も含め、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]       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 µg を含有）を 1 日 1 回投与する。

## 審査報告 (1)

平成 21 年 1 月 13 日作成

### I. 申請品目

|            |  |
|------------|--|
| [販 売 名]    | アラミスト点鼻液 0.05 % (申請時)  |
| [一 般 名]    | フルチカゾンフランカルボン酸エステル   |
| [申 請 者 名]  | グラクソ・スミスクライン株式会社   |
| [申請年月日]    | 平成 18 年 8 月 31 日   |
| [剤型・含量]    | 1 g 中にフルチカゾンフランカルボン酸エステルを 0.5 mg 含有する点鼻液                                       |
| [申請時効能・効果] | アレルギー性鼻炎における諸症状の改善   |
| [申請時用法・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 µg を含有) を 1 日 1 回投与する。 |

### 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

本剤は、GlaxoSmithKline 社により創製された合成副腎皮質ステロイドであるフルチカゾンフランカルボン酸エステル (本薬) を有効成分とする鼻噴霧用のアレルギー性鼻炎治療薬であり、国内外で臨床使用されているフルチカゾンプロピオン酸エステル (FP) 点鼻液と同等以上の有効性及び安全性を有し、効果がより長時間持続する点鼻液を得ることを企図して開発されたものである。

本剤は、海外においては 20 年より臨床開発が開始され、2008 年 12 月現在、アレルギー性鼻炎に係る適応で米国 (2007 年 4 月承認)、欧州 (2008 年 1 月承認) 等 50 カ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 20 年より開始され、今般、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、本剤の製造販売承認申請がなされた。

なお、本剤の販売名「アラミスト点鼻液 0.05 %」については、医療過誤防止の観点から審査途中で「アラミスト点鼻液 27.5 µg 56 噴霧用」に変更されている。

#### 2. 品質に関する資料

##### <提出された資料の概略>

##### (1) 原薬

原薬であるフルチカゾンフランカルボン酸エステル (本薬) の一般特性として、性状、溶解性、吸湿性、融点及び熱分析、解離定数 (pKa)、分配係数、結晶多形、旋光度が検討されている。本原薬は白色の粉末であり、吸湿性はない。結晶多形は 3 種類存在し、3 種の結晶形は粉末 X 線回折及び赤外吸収スペクトル (IR) により区別される。このうち室温で熱力学的に最も安定な結晶形が原薬として選択されており、この結晶形には と の 2 種類の晶癖が存在するが、流動性に優れ、粉碎工程等の操作において有利であることから が選択されている。

原薬の製造工程は、                    を出発物質とし、第一工程から第五工程までの合成工程（原薬          の合成工程）、第六工程（原薬の精製工程）、第七工程（原薬の $\alpha^*$ 化工程）、第八工程（包装工程）からなる。第六工程が重要工程とされ、          添加時の                    含量について工程管理が設定されている。また、第一工程の生成物である          及び第五工程の生成物である原薬          は重要中間体とされ、管理値が設定されている。第一工程から第六工程の仕込み量、反応温度、反応時間等については、許容範囲の検討が行われている。

原薬の化学構造は元素分析、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、紫外可視吸収スペクトル、IR、単結晶 X 線構造解析から確認されている。不純物として類縁物質、分解経路、有機揮発性不純物、無機化合物が検討されている。原薬の合成法は新たな不斉中心を形成するような反応を含まず、原薬の絶対的な立体配置は出発物質により規定される。

原薬の規格及び試験方法として、性状（肉眼観察）、確認試験及び結晶形（IR 法）、純度試験（類縁物質<HPLC 法>、残留溶媒<GC 法>）、水分、強熱残分、          （                    ）、含量（HPLC 法）が設定されている。また、審査の過程で旋光度が規格及び試験方法として設定された。開発段階では、確認試験として HPLC、 $^1\text{H-NMR}$  及び粉末 X 線回析測定法が用いられていたが、IR 法により結晶形も含めて特異的に確認できることから、原薬の規格及び試験方法にはこの方法が採用されている。類縁物質は、12 種類の類縁物質について個別に規格値が設定され、その他の類縁物質は          %以下の規格値が設定されている。また、          %以上の類縁物質の合計は          %以下の規格値が設定されていたが、審査の過程で          %以下に変更された。類縁物質のうち、安全性の確認が必要となる閾値（0.15 %）を超えて規格値が設定されている GSK-a\*（          %以下）、GSK-b\*（          %以下）、GSK-c\*及び GSK-d\*（          %以下）については、鼻腔内投与による非臨床試験において安全性が確認されたとされている（「3. 非臨床に関する資料（iii）毒性試験成績の概要」参照）。性状（第六工程\*品）、重金属、ヒ素、不純物（ $^1\text{H-NMR}$ ）、プロモフルオロメタン（GC）、晶癖及び          （第六工程\*品）についても検討されたが、規格及び試験方法として設定されていない。

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（30°C/65%RH、ポリエチレン袋包装、36 ヶ月）、加速試験（40°C/75%RH、ポリエチレン袋包装、6 ヶ月）、苛酷試験（温度 [50°C/湿度調節せず、ポリエチレン袋包装、3 ヶ月]、湿度 [25°C/80%RH、ポリエチレン袋包装、3 ヶ月]、温湿度 [40°C/75 %RH、開封、3 ヶ月]、光 [ポリエチレン袋、白色蛍光ランプ 120 万 lx・hr 以上及び近紫外蛍光ランプ 200W・hr/m<sup>2</sup>以上]）が実施され、これらの試験では、性状、類縁物質、水分、結晶形、          及び含量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変化は認められなかった。苛酷試験（湿度）及び苛酷試験（温湿度）においても、経時的変化は認められなかったが、苛酷試験（温度）の 1 ロットで類縁物質 GSK-e\*の量が増加し、規格案（          %以下）から逸脱した。苛酷試験（光）においては、類縁物質質量の変化は認められなかったが、含量の低下が認められ、規格案から逸脱した。これらの試験結果から、本薬の貯蔵方法は、密閉容器に遮光保存することとされ、リテスト期間は、第六工程\*品の製造日から 3 年間と設定された。なお、長期保存試験は 60 ヶ月まで継続予定である。

\* 新薬承認情報提供時に置き換え

## (2) 製剤

申請製剤は、白色の均一な懸濁液であり、50  $\mu\text{L}$  の定量噴霧ポンプを装着した褐色ガラス容器に充てんされている。外部容器はプラスチック製の上下部本体、横押し型のレバー及びストッパー付きキャップで構成され、患者が内部容器を直接操作することはできない。本剤は1噴霧中に約27.5  $\mu\text{g}$  の原薬を含み、60噴霧するのに十分な量が充てんされている。製剤は原薬、等張化剤、懸濁剤、界面活性剤、保存剤（ベンザルコニウム塩化物液及びエドト酸ナトリウム水和物）、溶剤からなる。添加物はすべて日局あるいは薬添規収載品であり、新規添加物は使用されていない。

本剤の開発に際しては、原薬を懸濁させた水性懸濁液及び原薬を溶解させた水溶液の2種類が検討されたが、薬物動態試験の結果、水溶液の吸収速度は懸濁液より速く吸収量が多かったことから、局所投与製剤として懸濁液が選択された。原薬の粒子径については、薬物動態試験において平均粒子径  $\blacksquare \mu\text{m}$  及び  $\blacksquare \mu\text{m}$  で吸収等に差が認められなかったことから、従来の $\alpha$ \*化法により製造される  $\blacksquare \mu\text{m}$  が選択されている。また、本剤の1噴霧あたりの含量は開発期間には  $\blacksquare \mu\text{g}$  が想定されていたが、治験薬の出荷時のデータ及び長期安定性試験のデータの平均値から1噴霧あたりの表示量は27.5  $\mu\text{g}$  と設定されている。噴霧システムの特長として、空噴霧試験、再噴霧試験、充てん量、噴霧質量及び噴霧含量の推移、 $\blacksquare$ 分布が検討された。また、保存剤の保存効力についても確認された。

本剤の製造工程は、第一工程（薬液調製工程）、第二工程（充てん工程）、第三工程（組立て工程）、第四工程（包装工程）、第五工程（包装工程）、第六工程（保管工程）からなる。第一及び第二工程が重要工程とされ、工程の管理項目と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、性状、確認試験（IR法）、 $\blacksquare$ 分布（ $\blacksquare$ ）、保存剤含量（エドト酸ナトリウム水和物含量、ベンザルコニウム塩化物含量）、微生物限度、定量法（1g中の含量、1噴射物中の含量）が設定されている。また、審査の過程で製剤均一性が規格及び試験方法として設定された（「審査の概略」参照）。製剤中に認められる類縁物質は、すべて原薬合成段階に由来する不純物であり、原薬の規格で管理されており、安定性試験で増加が認められないこと、製剤化により新たな分解物の生成が認められないことから、純度試験（類縁物質）は検討されたが、規格及び試験方法として設定されていない。また、漏れ試験についても、安定性試験において製剤の質量の減少が認められなかったことから規格及び試験方法として設定されていない。

製剤の安定性については、実生産スケールで製造された3ロットについて、長期保存試験（30 $^{\circ}\text{C}$ /65%RH、正立又は横倒し、36ヵ月）、加速試験（40 $^{\circ}\text{C}$ /75%RH、正立又は横倒し、6ヵ月）、苛酷試験（温度 [50 $^{\circ}\text{C}$ /湿度調節せず、正立、3ヵ月]、光 [白色蛍光ランプ120万lx $\cdot$ hr以上及び近紫外蛍光ランプ200W $\cdot$ hr/m $^2$ 以上]）が実施され、これらの試験では、性状、pH、類縁物質、保存剤含量、1g中の含量、 $\blacksquare$ 分布、1噴射物中の含量、漏れ試験、微生物限度、保存効力が測定項目とされた。長期保存試験において、エドト酸ナトリウム水和物の含量低下が認められたが低下量は最大  $\blacksquare$  %であり、保存効力が確認されている範囲内であった。加速試験においてはpHのわずかな低下及びエドト酸ナトリウム水和物の含量低下（最大  $\blacksquare$  %）が認められた。苛酷試験（温度）においては、pHのわずかな低下及びエドト酸ナトリウム水和物の含量低下（最大  $\blacksquare$  %）が認められた。苛酷試験（光）において変化は認められなかった。これらの試験結果から、本剤の貯蔵方法は室温保存、有効期間は3年間と設定された。

\* 新薬承認情報提供時に置き換え

## <審査の概略>

### (1) 原薬について

本薬では、第六工程で得られた第六工程\*品を用いて実施された類縁物質、残留溶媒、水分、強熱残分及び含量の試験成績が、原薬（第七工程\*品）の品質試験成績として適用されていることから、機構は、第六工程\*品と第七工程\*品の安定性プロファイルが異なる可能性について説明し、品質管理の妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、原薬 1 ロットの第六工程\*品及び第七工程\*品の長期保存試験（30℃/65 %RH、12 ヶ月）、加速試験（40℃/75 %RH、6 ヶ月）及び光安定性試験（白色蛍光ランプ 120 万 lx・hr 以上及び近紫外蛍光ランプ 200W・hr/m<sup>2</sup> 以上）の結果を比較したところ、最終保存時における含量、類縁物質（最大の類縁物質として認められた GSK-f\*の量及び類縁物質総量）、水分の実測値に差が認められなかったことから、α\*化工程が原薬の安定性に影響を及ぼさないと考えられることを説明し、第六工程\*品の試験成績を原薬（第七工程\*品）の試験成績として適用可能と考える旨を説明した。

機構は、原薬の第六工程\*品の合成が行われる製造所と■■■■工程が実施される製造所が異なることから、第六工程\*品がどのように管理されるのか説明するよう求めた。

申請者は、第六工程\*品は、原薬（第七工程\*品）と同様に、低密度ポリエチレン袋で密閉し、遮光下 30℃以下で運搬及び保管されること、原薬（第七工程\*品）の有効期間は、第六工程（第六工程\*品の精製工程）が終了した日から起算して 36 ヶ月のリテスト期間が適用され管理されていることを説明し、第六工程\*品は原薬と同様に適切に管理されていると説明した。

その他、機構は、原薬の定量法のシステムの再現性における相対標準偏差が、「注入したすべての標準溶液から算出する」と規定されていることについて、ある注入回数で相対標準偏差が限度値を超えシステムの信頼性が疑われた場合にも、さらに注入を繰り返すことにより、見かけ上限度値以下とすることが可能となり不適切である旨を指摘したところ、申請者は具体的な注入回数を規定すると回答した。

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、「定量法（1 噴射物中の含量）」の規格及び試験方法では、■■個の製剤による複数回の噴射物中含量測定値の平均をもって規格値が規定されているが、個々の測定値の許容範囲についても規定を設けるべきであることを指摘し、対応を求めた。

申請者は、■■個の製剤による複数回の噴射物中含量測定値の平均値及び標準偏差に基づき、二段階の判定基準からなる「製剤均一性」を新たに規格及び試験方法として設定し、個々の測定値が適切な範囲内に含まれることを保証可能とすると回答した。

機構は、保存剤含量の規格下限値（■■%）について、当該下限値における保存効力は確認されているものの実測値と乖離していることから、再検討を求めたところ、申請者は、■■～■■%に再設定すると回答した。

その他、機構は、■■■■分布の規格値について再検討を求め、申請者は対応した。

機構は、以上の審査から、製剤の規格、試験方法、貯蔵方法及び有効期間について妥当と判断した。

\* 新薬承認情報提供時に置き換え

### 3. 非臨床に関する資料

#### (i) 薬理試験成績の概略

効力を裏付ける試験として、グルココルチコイド受容体 (GR) に対する親和性、GR 機能に及ぼす影響、各種ステロイド受容体に及ぼす影響、代謝物の薬理活性、作用の持続性、炎症性サイトカイン産生の抑制作用、細胞保護作用、アレルギー性鼻炎モデルにおける鼻症状の抑制作用、抗原誘発好酸球浸潤抑制作用及び遅延型過敏症モデルにおける抗炎症作用が検討されている。副次的薬理試験として、胸腺退縮作用が検討されている。安全性薬理試験は GLP 適合試験として実施され、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす作用が検討されている。なお、薬力学的薬物相互作用試験については実施されていない。

#### <提出された資料の概略>

##### (1) 効力を裏付ける試験

###### 1) グルココルチコイド受容体に対する結合親和性 (4.2.1.1.1)

ヒト肺組織のサイトゾル画分を用いて、ヒト GR に対する本薬及び FP の結合親和性が検討された。本薬はヒト GR に対して高い親和性を示し、デキサメタゾンを 100 とした場合の相対的受容体親和性は 2989 であり、一方、FP では 1775 であった。

###### 2) グルココルチコイド受容体機能に及ぼす影響

###### ① NFκB 活性の抑制作用 (4.2.1.1.2)

分泌型アルカリフォスファターゼ遺伝子上流に NFκB のエンハンサー配列を含む ELAM プロモーターのフラグメントを連結したベクターを導入した A549 細胞を用いて、NFκB 活性に及ぼす本薬、FP 及びモメタゾンフランカルボン酸エステル (MF) の影響が検討された。本薬、FP 及び MF は TNF-α 刺激時の NFκB 活性を抑制し、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 0.03、0.04 及び 0.03 nM であった。

###### ② AP1 活性の抑制作用 (4.2.1.1.3)

ルシフェラーゼ遺伝子上流に AP1 結合配列を含む IL-2 プロモーターのフラグメントを連結したベクターを導入した A549 細胞を用いて、AP1 活性に及ぼす本薬、FP 及び MF の影響が検討された。本薬、FP 及び MF は EGF 刺激時の AP1 活性を抑制し、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 0.10、0.14 及び 0.15 nM であった。

###### ③ グルココルチコイド反応性エレメントを介する転写の促進作用 (4.2.1.1.3)

ルシフェラーゼ遺伝子上流に 3 コピーのグルココルチコイド反応性エレメント (GRE) を連結したベクターを導入した A549 細胞を用いて、GRE を介する転写活性に及ぼす本薬、FP 及び MF の影響が検討された。本薬、FP 及び MF は GRE を介する転写活性を促進し、EC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 0.06、0.07 及び 0.10 nM であった。

###### ④ Mouse mammary tumor virus プロモーターを介する転写の促進作用 (4.2.1.1.2)

ルシフェラーゼ遺伝子上流に GRE を含む Mouse mammary tumor virus (MMTV) プロモーターを連

結したベクターを導入した A549 細胞を用いて、MMTV を介する転写活性に及ぼす本薬、FP 及び MF の影響が検討された。本薬、FP 及び MF は MMTV プロモーターを介する転写活性を促進し、EC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 0.1、0.2 及び 0.08 nM であった。

#### ⑤ Tyrosine aminotransferase 活性の促進作用 (4.2.1.1.3)

H4 ラット肝癌細胞を用いて、本薬、FP 及び MF が GRE を介して Tyrosine aminotransferase (TAT) 活性に及ぼす影響が検討された。本薬、FP 及び MF は TAT の誘導を促進し、EC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 0.09、0.13 及び 0.11 nM であった。

### 3) 各種ステロイド受容体に及ぼす影響

#### ① エストロゲン受容体に対する結合親和性 (4.2.1.1.2)

遺伝子組換えヒトエストロゲン受容体 (ER)  $\alpha$  又は ER $\beta$  を用いて、<sup>3</sup>H-エストラジオール存在下における本薬、FP、MF 及びシクレソニド活性本体の結合親和性が検討された。本薬はヒト ER $\alpha$  及び ER $\beta$  に対して結合親和性を示さず、IC<sub>50</sub> 値はいずれも >10  $\mu$ M であった。また、FP、MF 及びシクレソニド活性本体もヒト ER $\alpha$  及び ER $\beta$  に対して結合親和性を示さなかった。

#### ② アンドロゲン受容体に及ぼす影響

##### a) アンドロゲン受容体に対する結合親和性 (4.2.1.1.2)

ラットアンドロゲン受容体リガンド結合ドメインを用いて、蛍光アンドロゲンリガンド存在下における本薬、FP 及び MF の結合親和性が検討された。本薬はアンドロゲン受容体に対して結合親和性を示したが、その IC<sub>50</sub> 値は 400 nM であり、GR を介する NF $\kappa$ B 活性抑制作用に対する比活性は 1/12589 であった。FP 及び MF も同様に結合親和性を示し、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 1000 及び 125 nM、NF $\kappa$ B 活性抑制作用に対する比活性はそれぞれ 1/31623 及び 1/5012 であった。

##### b) アンドロゲン受容体機能に及ぼす影響 (4.2.1.1.2)

ルシフェラーゼ遺伝子の upstream に MMTV-long terminal repeat (MMTV-LTR) フラグメントを連結したベクター及びヒトアンドロゲン受容体をコードするプラスミドを導入した CV-1 細胞を用いて、アンドロゲン受容体機能に及ぼす本薬、FP、MF 及びシクレソニド活性本体の影響が検討された。本薬はアンドロゲン受容体に対してアゴニスト作用を示さず、その EC<sub>50</sub> 値は >10  $\mu$ M であった。FP も同様にアゴニスト作用を示さなかったが、MF 及びシクレソニド活性本体はアゴニスト作用を示し、EC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 0.2 及び 0.63  $\mu$ M であった。

#### ③ ミネラルコルチコイド受容体機能に及ぼす影響 (4.2.1.1.2)

ルシフェラーゼ遺伝子の upstream に MMTV-LTR フラグメントを連結したベクター及びヒトミネラルコルチコイド受容体をコードするプラスミドを導入した CV-1 細胞を用いて、ミネラルコルチコイド受容体機能に及ぼす本薬、FP、MF 及びシクレソニド活性本体の影響が検討された。本薬はミネラルコルチコイド受容体に対してアゴニスト作用を示したが、その EC<sub>50</sub> 値は 25 nM であり、GR を介する NF $\kappa$ B 活性

抑制作用に対する比活性は 1/794 であった。FP、MF 及びシクレソニド活性本体もミネラルコルチコイド受容体に対してアゴニスト作用を示し、EC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 25、0.5 及び 2 nM であった。また、本薬、MF 及びシクレソニド活性本体はミネラルコルチコイド受容体に対してアンタゴニスト作用を示さなかったが、FP はアンタゴニスト作用を示し、IC<sub>50</sub> 値は 50 nM であった。

#### ④ プロゲステロン受容体に及ぼす影響

##### a) プロゲステロン受容体に対する結合親和性 (4.2.1.1.2)

プロゲステロン受容体リガンド結合ドメインを用いて、蛍光プロゲステロンリガンド存在下における本薬、FP 及び MF の結合親和性が検討された。本薬はプロゲステロン受容体に対して結合親和性を示したが、その IC<sub>50</sub> 値は 12 nM であり、GR を介する NFκB 活性抑制作用に対する比活性は 1/398 であった。FP 及び MF も結合親和性を示し、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 25 及び 5 nM、NFκB 活性抑制作用に対する比活性はそれぞれ 1/631 及び 1/200 であった。

##### b) プロゲステロン受容体機能に及ぼす影響 (4.2.1.1.2)

T47D ヒト乳癌細胞における内在性のアルカリフォスファターゼ活性を指標として、プロゲステロン受容体機能に及ぼす本薬、FP 及び MF の影響が検討された。本薬はプロゲステロン受容体アゴニスト作用を示したが、その EC<sub>50</sub> 値は 1 nM であり、GR を介する NFκB 活性抑制作用に対する比活性は 1/32 であった。また、FP 及び MF もアゴニスト作用を示し、NFκB 活性抑制作用に対する比活性はそれぞれ 1/63 及び 1/8 であった。

##### c) プロゲステロン受容体 b-アイソフォーム機能に及ぼす影響 (4.2.1.1.2)

プロゲステロン受容体-b アイソフォーム (PRb)-BacMam 及び MMTV-BacMam を遺伝子導入した CV-1 細胞を用いて、PRb 機能に及ぼす本薬、FP、MF 及びシクレソニド活性本体の影響が検討された。本薬は PRb に対してアゴニスト作用を示したが、その EC<sub>50</sub> 値は 1 nM であり、GR を介する NFκB 活性抑制作用に対する比活性は 1/32 であった。FP 及びシクレソニド活性本体もアゴニスト作用を示し、NFκB 活性抑制作用に対する比活性はそれぞれ 1/25 及び 1/20 であった。一方、MF のアゴニスト作用の NFκB 活性抑制作用に対する比活性は 1/0.8 であった。

#### 4) 代謝物の薬理活性

##### ① グルココルチコイド受容体機能に及ぼす影響 (4.2.1.1.1、4.2.1.1.3)

本薬のヒト血漿中での主要代謝物である M10 の薬理作用 (NFκB 活性及び AP1 活性の抑制作用、GRE 及び MMTV プロモーターを介する転写の促進作用) が検討された。M10 は本薬と異なり、グルココルチコイド受容体機能にほとんど影響を及ぼさなかった。

#### 5) 作用の持続性に関する検討

##### ① 肺組織への結合性の検討 (4.2.1.1.1)

細切したヒト肺組織 0.5 g/20 mL に本薬又は FP を 0.3 µg/mL の濃度で添加したとき、本薬及び FP のヒ

ト肺組織内濃度はいずれも 20 分後に最大に達し、1 時間持続した。本薬の肺組織内濃度は FP の約 120 % であった。

#### ② ヒト気管支上皮細胞単層膜を用いた結合性及び透過性の検討 (4.2.1.1.1)

トランスウェルのフィルター上で単層培養した 16HBE14o-ヒト気管支上皮細胞の頂端側に  $^3\text{H}$  標識した本薬又は FP を 500 nM の濃度で添加したとき、本薬及び FP のヒト気管支上皮細胞への結合率 (単層膜中の放射能/薬液中放射能の初期値 $\times$ 100) は 2 時間処置後以降ほぼ一定となり、6 時間処置後ではそれぞれ 29 %及び 15 %であった。また、6 時間処置後の頂端側から側底側の培養液中への本薬の移行率は、FP の移行率の約 70 %であった。

#### ③ GR の核移行促進作用

##### a) GR の核移行の経時変化 (4.2.1.1.4)

Yellow fluorescent protein (YFP) -GR を導入した COS-1 細胞を 10 nM の本薬、FP 又は MF 存在下でインキュベートした後、共焦点顕微鏡により YFP-GR の核移行を観察したところ、本薬は YFP-GR の核移行を促進させ、その作用は MF と同程度であった。FP も YFP-GR の核移行を促進したが、本薬と比較して核移行速度は遅く、最大反応も小さかった。

##### b) GR の核移行促進作用の持続性 (4.2.1.1.1)

BEAS-2B ヒト気管支上皮細胞を 10 nM の本薬又は FP 存在下で 4 及び 16 時間インキュベートした後の核抽出液中 GR 量を指標として、GR の核移行に及ぼす薬物作用の持続性が検討された。4 時間処置後には、本薬及び FP 添加細胞における GR 量はいずれも約 2 倍増加し、16 時間処置後には、本薬添加細胞における GR 量の増加は持続していたが、FP 添加細胞の GR 量は 4 時間処置後と比べ低下した。また、YFP-GR を導入した BEAS-2B ヒト気管支上皮細胞を 10 nM の本薬又は FP 存在下で 4 及び 30 時間インキュベートしたとき、本薬はいずれの処置時間においても YFP-GR の核移行を促進したが、FP は 30 時間処置後には促進作用を示さなかった。

なお、申請者は、本薬と FP における GR の核移行速度及び作用の持続性の違いについて、本薬では脂溶性の指標である分配係数が FP と比べて高いことから、細胞内への取り込みがより速いと考えること、GR への親和性を示す解離定数が FP と比べて低く、GR に対する親和性が高いこと等が要因として考えられると説明している。

#### ④ 炎症性サイトカイン産生の抑制作用 (4.2.1.1.1)

BEAS-2B ヒト気管支上皮細胞を 1 fM~10 nM の本薬又は FP 存在下で 4 及び 16 時間インキュベートした後、IL-1 $\beta$  1 ng/mL を添加することにより産生される GM-CSF 及び IL-8 の上清中遊離量を指標として、炎症性サイトカインの産生に及ぼす本薬及び FP の影響が検討された。本薬及び FP はいずれも、IL-1 $\beta$  誘発 GM-CSF 及び IL-8 産生を濃度依存的に抑制した。本薬の IC<sub>50</sub> 値は 4 及び 16 時間処置後のいずれにおいても FP より小さく、また、4 時間処置後に対する 16 時間処置後の IC<sub>50</sub> 値の低下は、FP よりも本薬

で小さかった。

## ⑤ 抗炎症性蛋白発現の促進作用

### a) Secretory leukocyte protease inhibitor 発現の促進作用 (4.2.1.1.1)

BEAS-2B ヒト気管支上皮細胞を 0.1 nM の本薬又は FP 存在下で 4 及び 16 時間インキュベートしたとき、4 時間処置後には本薬及び FP 添加細胞における Secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) mRNA の発現はいずれも約 3 倍増加し、16 時間処置後には本薬添加細胞における SLPI mRNA の発現増加は持続していたが、FP 添加細胞では 4 時間処置後に比べ低下していた。

### b) Mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 発現の促進作用 (4.2.1.1.1)

Phorbol-12-myristate-13-acetate で形質転換した U937 細胞を 10 nM の本薬又は FP 存在下で 4 及び 16 時間インキュベートしたとき、4 時間処置後には本薬及び FP 添加細胞における Mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 (MKP-1) mRNA の発現はいずれも約 2 倍増加し、16 時間処置後には本薬添加細胞における MKP-1 mRNA の発現増加は持続していたが、FP 添加細胞では認められなかった。

## 6) 炎症性サイトカインの産生抑制作用の効力比較

### ① TNF-alpha 誘発 IL-8 産生の抑制作用 (4.2.1.1.3)

16HBE14o-ヒト気管支上皮細胞を TNF- $\alpha$  及び被験薬存在下で 18 時間インキュベートしたとき、いずれの被験薬も TNF- $\alpha$  誘発 IL-8 産生を抑制し、IC<sub>50</sub> 値は本薬、FP、MF、フルニソリド及びブデソニドでそれぞれ 3.5、7.25、5、590 及び 48 pM であった。

### ② LPS 誘発 TNF-alpha 産生の抑制作用 (4.2.1.1.5)

ヒト末梢血単核球を LPS 及び被験薬存在下で 20 時間インキュベートしたとき、いずれの被験薬も末梢血単核球における LPS 誘発 TNF- $\alpha$  産生を抑制し、IC<sub>50</sub> 値は本薬、FP、シクレソニド活性本体、ブデソニド及びプレドニゾロンでそれぞれ 0.1、0.2、3、4 及び 60 nM であった。

## 7) 細胞保護作用

### ① エラスターゼ誘発上皮細胞障害の保護作用 (4.2.1.1.5)

トランスウェルのフィルター上で単層培養した 16HBE14o-ヒト気管支上皮細胞の培養液を被験薬添加培地に変更し、24 時間後に上皮細胞間電気抵抗値 (TER) 及び側底側培養液中 IL-8 を測定したところ、本薬、FP 及び MF は TER を増加させ、その EC<sub>50</sub> 値はいずれも約 25 pM であった。また、いずれの被験薬も IL-8 の産生を抑制し、本薬の抑制作用は FP 及び MF よりもやや強かった。続いて、ヒト喀痰エラスターゼ (5  $\mu$ g/mL) 添加培地に変更し、24 時間後の TER と単層膜の形態学的変化を指標として細胞保護作用を検討したところ、本薬はエラスターゼによる単層膜剥離及び TER の低下を抑制し、その効力は FP 及び MF よりもやや強かった。

### ② デキストランの上皮細胞透過性低下作用 (4.2.1.1.5)

トランスウェルのフィルター上で単層培養した 16HBE14o-ヒト気管支上皮細胞を被験薬存在下で7日間培養後、単層膜の頂端側にフルオレセイン標識デキストランを添加し、30分間後の側底側培養液中の蛍光強度を指標として、デキストランの上皮細胞単層膜透過速度に及ぼす薬物の作用が検討された。いずれの被験薬もデキストランの透過速度を低下させ、その効力は本薬>FP>ブデソニド>デキサメタゾンの順であった。

### ③ 上皮細胞の機械的損傷に対する保護作用 (4.2.1.1.5)

16HBE14o-ヒト気管支上皮細胞を被験薬存在下で24時間インキュベートした後、細胞に機械的損傷を与えたところ、いずれの被験薬も細胞の損傷を抑制し、その効力は本薬>FP≧MF>ブデソニド>デキサメタゾン>プロピオン酸ベクロメタゾンの順であった。

## 8) ラットのアレルギー性鼻炎モデルにおける鼻症状抑制作用

### ① 用量反応性の検討 (4.2.1.1.6)

卵白アルブミン (OVA) によって感作した雄性ラット (各群 10 例) に抗原液を点鼻することにより誘発されるくしゃみ及び鼻搔き行動に対する本薬及び FP の作用が検討された。本薬又は FP を 0.1、1、10 µg の用量で抗原曝露 1 時間前に単回点鼻投与することにより、くしゃみ及び鼻搔き行動の回数は用量依存的に低下し、両薬の効力は同程度であった。

### ② 抑制作用の持続性 (4.2.1.1.6)

OVA によって感作した雄性ラット (各群 10 例) に、抗原液を点鼻することにより誘発されるくしゃみ及び鼻搔き行動に対する薬物作用の持続性が検討された。本薬又は FP を 10 µg の用量で抗原曝露 3、6、9 又は 12 時間前に単回点鼻投与したところ、本薬は投与 12 時間後においてもくしゃみ及び鼻搔き行動をプラセボ群と比較して有意に抑制した。一方、FP は投与 12 時間後には鼻搔き行動のみを有意に抑制し、くしゃみの有意な抑制は認められなかった。

## 9) ラットにおける抗原誘発好酸球浸潤の抑制作用 (4.2.1.1.7)

OVA 及び水酸化アルミニウムを腹腔内投与して感作した雄性ラット (各群 4~8 例) に、抗原液を吸入投与することにより誘発される好酸球浸潤に対する本薬及び FP の抑制作用が検討された。感作 14~21 日後に本薬又は FP を 10~750 µg の用量で抗原曝露 0.5 時間前に気管内投与し、抗原曝露 48 時間後の気管支肺胞洗浄液中の好酸球数を測定したところ、本薬は 10 µg より、FP は 30 µg より好酸球数を OVA 群に比べ有意に低下させ、30 µg の用量では本薬は 75 %、FP は 50 % の抑制作用を示した。また、本薬又は FP 100 µg を抗原曝露 14 時間前に気管内投与した場合にも、両薬ともに好酸球数を有意に低下させ、本薬は 68 %、FP は 52 % の抑制作用を示した。

## 10) 遅延型過敏症モデルにおける抗炎症作用

### ① ラットの oxazolone 誘発耳介浮腫に対する抑制作用 (4.2.1.1.7)

腹部側面の皮膚に oxazolone 溶液を塗布して感作した雄性ラット (各群 6~35 例) の両耳介に抗原溶

液を塗布することで誘発される耳介浮腫に対する本薬及び FP の作用が、oxazolone 塗布 24 時間後の耳介の厚さを指標として検討された。本薬 0.5～50 µg を oxazolone 塗布 30 分前に右耳介に塗布することにより、耳介浮腫は抑制され、その効力は FP と同程度であった。

## ② マウスの oxazolone 誘発耳介浮腫に対する抑制作用 (4.2.1.1.8)

腹部側面の皮膚に oxazolone 溶液を塗布して感作した雌性マウス (各群 6 例) の両耳介に抗原溶液を塗布することで誘発される耳介浮腫に対する本薬の作用が、oxazolone 塗布 24 時間後の耳介の厚さを指標として検討された。本薬 0.001～0.1 µg を oxazolone 塗布 1 時間及び 3 時間後に右耳介に塗布することにより、耳介浮腫は用量依存的に抑制された。

## (2) 副次的薬理試験

### 1) ラットにおける胸腺退縮作用 (4.2.1.1.7)

雄性ラット (各群 8 例) に麻酔下で本薬又は FP を 10 及び 100 µg の用量で 3 日間気管内投与し、最終投与 24 時間後の胸腺重量を測定したところ、本薬及び FP はいずれも用量依存的に胸腺を退縮させ、両薬の作用強度は同程度であった。

## (3) 安全性薬理試験

### 1) 中枢神経系に及ぼす影響 (4.2.1.3.1、4.2.1.3.2)

雄性ラット (各群 3 例) 及び雄性イヌ (各群 2 例) に本薬 4 及び 10 mg/kg を単回皮下投与したところ、一般症状及び行動に対する影響は認められなかった。

### 2) 心血管系に及ぼす影響 (4.2.1.3.3～4.2.1.3.5)

雄性ラット (4 例) に本薬 4 mg/kg を単回皮下投与したところ、10 mmHg 程度の持続的な血圧上昇とそれに伴う心拍数の減少、体温及び自発運動量の低下が認められた。一方、雌雄イヌ (各群 4 例) に本薬 0.03 及び 0.1 mg/kg を単回静脈内投与したところ、血圧、脈圧、心拍数及び心電図に対する影響は認められなかった。また、本薬 (0.22、0.66 及び 2.2 ng/mL) は、イヌプルキンエ線維の活動電位持続時間 (APD<sub>60</sub> 及び APD<sub>90</sub>)、最大脱分極速度 (MRD)、活動電位高 (UA)、静止膜電位 (RMP) に対して影響を及ぼさなかった。

### 3) 呼吸系に及ぼす影響 (4.2.1.3.6)

雄性ラット (各群 8 例) に本薬 4 及び 10 mg/kg を単回皮下投与したところ、呼吸数、最大呼気流量、最大吸気流量、呼気時間、吸気時間、1 回喚気量及び分時換気量に対する影響は認められなかった。

## <審査の概略>

機構は、用量反応性の検討 (4.2.1.1.6) において本薬の効果をアレルギー反応惹起 (抗原投与) 1 時間前の単回投与により評価したことの妥当性を、作用の発現機序及び臨床的意義を考慮し説明するよう申請者に求めた。

申請者は、グルココルチコイドは、細胞内の GR に結合して核内に移行し、転写調節を介して薬理作用を発現するとされ、その作用発現にはある程度の時間を要すると考えられていたが、最近では、転写調節を介さない比較的速やかな薬理作用の発現が多数報告されていること (Stellato C. *Proc Am Thorac Soc* 1: 255-63, 2004; Buttgerit F et al., *Arthritis Rheum* 41: 761-7, 1998、Schmidt BMW et al., *Front Neuroendocrinol* 21: 57-94, 2000) を説明した。また、申請者は、本試験系における本薬の作用機序については検討していないものの、マウスの同種受動皮膚アナフィラキシー反応試験においてデキサメタゾン及びプレドニゾロンをアレルギー反応惹起 1 時間前に投与することにより抗アレルギー作用が示され、デキサメタゾンは皮膚における血小板活性化因子誘発色素漏出を抑制することが報告されていること (Inagaki N et al., *Int Arch Allergy Appl Immunol* 87: 254-9, 1988)、ラット腹腔肥満細胞からの IgE 抗体を介したヒスタミン遊離試験においてヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、プレドニゾロンをアレルギー反応惹起 1 時間前に投与することにより、アレルギー反応によるヒスタミンの遊離及び遊離されたケミカルメディエーターによる血管透過性亢進が抑制されることが報告されていること (Miura T et al., *Jpn J Pharmacol*. 59: 77-87, 1992) などを踏まえれば、本薬についてもアレルギー反応惹起 1 時間前に投与することにより、アレルギー反応によるヒスタミン遊離抑制作用及び遊離されたケミカルメディエーターによる血管透過性亢進の抑制作用が発現すると考えられる旨を説明した。その上で申請者は、本動物モデルはヒトのアレルギー性鼻炎に病態発症機序及びその症状が類似していること (Sugimoto Y et al., *Immunopharmacology* 48: 1-7, 2000)、臨床において有効性が確認されている FP 及び MF も同様に本動物モデルにおいて有効性を示していることから (Sugimoto Y et al., *Pharmacology* 61: 91-5, 2000)、アレルギー性鼻炎の薬効評価に本動物モデルを用いることに問題はないと考えること、また、臨床においても抗原の鼻腔内投与の 5 分後に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たとき、いずれも投与 1 時間後において抗原により誘発される鼻内そう痒感を抑制することが報告されていることから (Tillmann HC et al., *Eur J Clin Invest* 34: 67-73, 2004)、本動物モデルにおいて認められた本薬の投与 1 時間後における鼻症状抑制作用の臨床的意義はあると考えることを説明した。

機構は、ステロイド本来の薬理作用を検討する上で、単回投与により 1 時間の作用時間で評価することは適切ではないとは考えるものの、他の効力を裏付ける薬理試験成績も踏まえると、本薬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、ウサギ及びイヌを用いて、本薬及び本薬の標識体 ( $^3\text{H}$ -及び  $^{14}\text{C}$ -標識体) の吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験が鼻腔内、静脈内、経口、吸入又は皮下投与により実施された。血漿中本薬濃度は、液体クロマトグラフトンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法により測定された。定量下限は、ウサギ血漿中の本薬濃度測定では 10 pg/mL、一部のイヌ及びラット血清中の本薬濃度測定では 40 pg/mL、これら以外は 20 pg/mL であった。また、生体試料中放射能は、液体シンチレーション計測法又は定量的全身オートラジオグラフ (QWBA) 法で測定された。

なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示されている。

(1) 吸収

① 単回投与試験 (4.2.2.2.2~4 及び 7、10)

ラット、ウサギ、イヌに本薬又は <sup>3</sup>H-標識体を単回静脈内、経口又は皮下投与した時の本薬又は放射能の主な薬物動態パラメータは以下のとおりであった。本薬の血漿クリアランスは肝血流量 (ラット：55、ウサギ：71、イヌ：31 mL/min/kg) と同程度以上であり、分布容積は総体液量 (ラット：0.67、ウサギ：0.72、イヌ：0.60 L/kg) よりも大きかった。

表 本薬単回投与時の本薬及び放射能の薬物動態パラメータ

| 動物種                    | 投与経路                   | 用量 (µg/kg) | 性別 | N         | t <sub>max</sub> (hr) | C <sub>max</sub> (ng/mL) | AUC <sub>0-∞</sub> <sup>#1</sup> |                 | F (%) | CLp (mL/min/kg) | V <sub>ss</sub> (L/kg) | t <sub>1/2</sub> (hr) |                            |     |
|------------------------|------------------------|------------|----|-----------|-----------------------|--------------------------|----------------------------------|-----------------|-------|-----------------|------------------------|-----------------------|----------------------------|-----|
|                        |                        |            |    |           |                       |                          | 放射能 (ng eq/hr/mL)                | 未変化体 (ng/hr/mL) |       |                 |                        | 放射能                   | 未変化体                       |     |
| ラット                    | i.v. ( <sup>3</sup> H) | 100        | ♂  | 3         | 0.08                  | 25.8                     | 127                              | 20.4            |       | 81.9            | 8.0                    | 55                    | 0.63、2.6                   |     |
|                        |                        | 100        | ♀  | 3         | 0.08                  | 20.9                     | 124                              | 17.5            |       | 95.9            | 8.9                    | 51                    | 0.64、3.1                   |     |
|                        | p.o. ( <sup>3</sup> H) | 110        | ♂  | 3         | 0.25                  | 0.069                    | 164                              | 0.21            | 0.9   |                 |                        |                       | 57                         | 1.4 |
|                        |                        | 110        | ♀  | 3         | 0.25                  | 0.077                    | 133                              | 0.08            | 0.4   |                 |                        |                       | 67                         | 0.4 |
|                        | s.c. ( <sup>3</sup> H) | 100        | ♂  | 3         | 4                     | 0.257                    | 87.2                             | 8.42            | 42    |                 |                        |                       | 67                         | NC  |
|                        |                        | 100        | ♀  | 3         | 8                     | 0.363                    | 81.6                             | 9.79            | 56    |                 |                        |                       | 88                         | 25  |
| ウサギ                    | i.v. (本薬)              | 110        | ♀  | 3         | NC                    | NC                       | 26.9                             |                 |       | 68              | 15                     |                       | 4.6                        |     |
|                        | p.o. (本薬)              | 91.9       | ♀  | 4         | 0.25                  | 0.30                     | NC                               |                 | 0.4   |                 |                        |                       | NC                         |     |
| イヌ                     | i.v. ( <sup>3</sup> H) | 110        | ♂  | 3         | 0.08                  | 38.3 ± 4.57              | 1090 ± 198                       | 51.2 ± 3.95     |       | 37.5 ± 3.00     | 9.7 ± 4.68             | 82.9 ± 18.7           | 1.38 ± 0.53<br>9.74 ± 3.07 |     |
|                        |                        | 120        | ♀  | 3         | 0.08<br>—<br>0.25     | 31.8 ± 3.73              | 1230 ± 118                       | 47.5 ± 5.35     |       | 41.9 ± 5.01     | 10.9 ± 4.22            | 89.0 ± 2.25           | 2.01 ± 0.54<br>13.1 ± 7.23 |     |
|                        | p.o. ( <sup>3</sup> H) | 100        | ♂  | 3         | —                     | —                        | 431 ± 67.6                       | —               |       |                 |                        | 136 ± 13.7            | —                          |     |
|                        |                        | 110        | ♀  | 3         | —                     | —                        | 407 ± 79.2                       | —               |       |                 |                        | 166 ± 11.5            | —                          |     |
| s.c. ( <sup>3</sup> H) | 90                     | ♂          | 3  | 48—<br>96 | 0.177 ± 0.053         | 231 ± 48.0               | 17.2 ± 2.71                      | 46.3 ± 6.3      |       |                 |                        | NC                    | 110 ± 70.8                 |     |
|                        | 100                    | ♀          | 3  | 2—<br>48  | 0.097 ± 0.017         | 221 ± 47.4               | 10.3 ± 2.03                      | 30.0 ± 6.7      |       |                 |                        | NC                    | 117 ± 45.5                 |     |

平均値 ± 標準偏差 (t<sub>max</sub> は中央値又は範囲、ラットは血漿中濃度の平均値より算出)。#1：イヌの p.o.及び s.c.は AUC<sub>0-t</sub>、t<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間、C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、AUC：血漿中濃度時間曲線下面積、F：絶対的バイオアベイラビリティ、CLp：血漿クリアランス、V<sub>ss</sub>：分布容積、t<sub>1/2</sub>：半減期、—：検出されず、NC：算出せず。

② 反復投与試験 (4.2.2.2.1/ref、4.2.2.2.5、6、8、9、11 及び 12)

雌雄イヌに本薬 400 及び 1200 µg/日 (α\*化製法又は超α2\*製法) を 1 日 2 回 28 日間鼻腔内投与したところ、t<sub>max</sub> は概ね投与 2 時間後までに確認され、AUC<sub>0-t</sub> は投与量増加に伴い増加した。また、雌雄での 1200 µg/日群の曝露量は同程度であり、超α2\*製法群の AUC<sub>0-t</sub> (雄：0.824 ± 0.335、雌：0.547 ± 0.398 ng hr/mL) は、α2\*製法群 (雄：0.112 ± 0.074、雌：0.169 ± 0.043 ng hr/mL) よりも高かった<sup>1</sup>。

雌雄イヌ (各 2~5 例) に本薬 1200 µg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回 26 週間鼻腔内投与した時の薬物動態パラメータは、次表のとおりであった。

<sup>1</sup> 本剤には、α\*化製法による原薬が用いられている。(「品質に関する資料」参照)

\* 新薬承認情報提供時に置き換え

表 イヌに 26 週間鼻腔内投与時の本薬の薬物動態パラメータ

| 性別 | 投与量<br>( $\mu\text{g}/\text{日}$ ) | 測定<br>(週) | N | $C_{\text{max}}$<br>( $\text{ng}/\text{mL}$ ) | $t_{\text{max}}$<br>(hr) | $\text{AUC}_{0-t}$<br>( $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ) |
|----|-----------------------------------|-----------|---|---|--------------------------|---|
| ♂  | 1200<br>(uid)                     | 4         | 5 | $0.030 \pm 0.027$                             | 0.64 (0.50~1.52)         | $0.049 \pm 0.013$   |
|    |                                   | 13        | 5 | $0.127 \pm 0.163$                             | 1.39 (0.50~2.03)         | $0.185 \pm 0.174$   |
|    |                                   | 26        | 3 | $0.062 \pm 0.039$                             | 1.25 (0.75~1.50)         | $0.289 \pm 0.298$   |
|    | 2400<br>(bid)                     | 4         | 5 | $0.094 \pm 0.028$                             | 1.38 (0.50~1.52)         | $0.353 \pm 0.149$   |
|    |                                   | 13        | 5 | $0.208 \pm 0.090$                             | 2.00 (0.78~4.00)         | $0.901 \pm 0.505$   |
|    |                                   | 26        | 3 | $0.270 \pm 0.047$                             | 0.75 (0.25~1.50)         | $1.280 \pm 0.352$   |
| ♀  | 1200<br>(uid)                     | 4         | 5 | $0.103 \pm 0.059$                             | 1.02 (0.50~2.02)         | $0.182 \pm 0.145$   |
|    |                                   | 13        | 5 | $0.092 \pm 0.033$                             | 1.05 (0.50~2.00)         | $0.254 \pm 0.215$   |
|    |                                   | 26        | 2 | 0.151   | 1.50                     | 0.587   |
|    | 2400<br>(bid)                     | 4         | 5 | $0.151 \pm 0.076$                             | 1.38 (0.30~8.00)         | $0.603 \pm 0.341$   |
|    |                                   | 13        | 5 | $0.177 \pm 0.084$                             | 1.50 (1.03~6.00)         | $0.800 \pm 0.321$   |
|    |                                   | 26        | 3 | $0.135 \pm 0.043$                             | 1.50 (0.50~2.00)         | $0.584 \pm 0.176$   |

平均値  $\pm$  標準偏差、 $t_{\text{max}}$  は中央値 (範囲)、bid : 1200  $\mu\text{g}$  を 30 分間隔で 2 回投与。

雌雄マウス (各 1 例) に本薬 7.3、18.6 及び 76.9  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  を 4 週間、雌雄ラット (各 2 例) に 6.9、17.6 及び 71.7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  を 4 週間、又は 3.2、8.3 及び 20.3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  を 26 週間、雌雄イヌ (各 3~5 例) に本薬 10.6、30.6 及び 105  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  を 4 週間、11.3、33.0 及び 64.7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  を 13 週間反復吸入投与 (吸入時間 1 時間) したところ、いずれの動物においても  $t_{\text{max}}$  は吸入終了 1 時間後までにみられ、雌雄の薬物動態に大きな差はみられなかった。AUC の増加は投与量の増加を下回っていたが、反復投与による  $C_{\text{max}}$  及び AUC の大きな増加又は減少はみられなかった。

## (2) 分布 (4.2.2.3.1、2/ref、3~6)

有色 (各時点 1 例) 及び白色 (各時点 3 例) の雄ラットに  $^3\text{H}$ -標識体 133  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を単回経口投与し、1、4、8、24 及び 168 時間後の組織内分布を検討したところ、有色ラットでは、投与 1~24 時間後の肝臓、腎臓、脾臓、肺及び消化管で血液よりも高い放射能が検出され、投与 168 時間後には肝臓、腎皮質及び小腸で検出されたが、いずれの測定時点においてもブドウ膜には検出されなかった。白色ラットでの組織内放射能は有色ラットと同様であり、 $t_{1/2}$  は肝臓、血液及び腎皮質で 70~110 時間であった。有色の雄ラット (各時点 1 例) に  $^{14}\text{C}$ -標識体 1000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を 30 分間持続静脈内投与し、1 及び 4 時間後、1、3、10 及び 35 日後の組織内分布を検討したところ、放射能は、投与開始 1 時間後には広範に組織に分布し、小腸粘膜、肝臓、ハーダー腺、腎皮質、包皮腺、副腎皮質、眼窩外涙腺、褐色脂肪、眼窩内涙腺、盲腸粘膜、膵臓、白色脂肪、動脈壁、筋外膜及び血液の順に分布が多かった。ほとんどの組織内放射能は投与 10 日後までに定量下限付近まで低下したが、脾臓及び血液では投与 35 日後にも低い放射能が確認された。また、放射能のブドウ膜への移行が認められたが、投与 10 日後には定量下限未満であった。有色 (各時点 1 例) 及び白色 (各時点 3 例) の雄ラットに  $^3\text{H}$ -標識体 133  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を単回静脈内投与し、0.5、1、4、24 及び 168 時間後の組織内分布を検討したところ、有色及び白色ラットの組織内放射能分布は同様であり、放射能は広範に組織に分布し、大部分の組織中濃度は血液中よりも高かった。

マウス、ラット、ウサギ及びイヌでの  $^3\text{H}$ -標識体 (0.2~5.0  $\text{ng}/\text{mL}$ ) の *in vitro* 血漿蛋白結合率は、95.9~99.9% (ヒト : 99.0~99.6%) であり、血液/血漿比は 0.57~0.80 (ヒト : 0.55~0.67) であった。雄イヌに  $^{14}\text{C}$ -標識体 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を 30 分間持続静脈内投与した時の血液/血漿比は 0.64~0.74 であった。

### (3) 代謝 (4.2.2.4.1~4, 5/ref, 6~16)

<sup>3</sup>H-標識体 5 µg/mL をラット、イヌ及びヒトの肝ミクロソームとインキュベートしたとき、いずれにおいても本薬は速やか、かつ、広範に代謝された。ヒト肝ミクロソームでは S-フルオロメチルカルボチオエート基が脱離した M10 のみが検出され、ラット及びイヌ肝ミクロソームでは、2 種類以上の代謝物が生成し、そのうちの 1 種類は M10 であると考えられた。

本薬 1 又は 10 µM をラット、イヌ及びヒトの肝細胞とインキュベートしたとき、いずれにおいても主に M10 が生成し、また、M10 の C-6 位が酸化的脱フルオロ化された水酸化体 (M26) 又はケト化体 (M8) も同時に確認された。ヒト肝細胞では、M10 のカルボキシル基のグルクロン酸抱合体 (M24)、また 1/3 検体では M10 のシステイニルグリシン抱合体 (M23) も確認された。イヌ肝細胞では、M10、M26 及び M8 のカルボキシル基がグルクロン酸抱合された 3 種類の抱合体が確認された。

<sup>14</sup>C-標識体又は <sup>3</sup>H-標識体 10 µM をマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの肝細胞とインキュベートした場合には、いずれにおいても主に M10 が生成し (それぞれ約 41、10、50、32 及び 57%)、ラットでは M8 (約 12%) 及び本薬の C-6 位の水酸化体である M21 (約 10%) も同程度生成した。その他に、マウス及びイヌでは M24、ウサギでは M23 がいずれも 10% 以上確認された。また、ヒトの肝細胞で生成が確認された代謝物は、いずれかの動物種の肝細胞でも生成が確認された。

以上より、動物及びヒト肝臓中で本薬は広範に代謝され、主代謝経路はいずれも M10 の生成であると考えられた。

<sup>14</sup>C-標識体 (10 µg/mL 又は約 40 µM) をラット盲腸内容物から調製した腸内細菌、及びラット、イヌ、ヒト由来の嫌気性菌とインキュベートしたとき、いずれの試料中にも代謝物は確認されなかった。

雄マウス (5 例) に <sup>14</sup>C-標識体 1000 µg/kg を 20 分間持続静脈内投与した時の血漿中には未変化体のみが検出され、肝臓では未変化体及び M10 が検出された。雄ラット (1~3 例) に <sup>3</sup>H-標識体 1000 µg/kg、9400 µg/kg 及び <sup>14</sup>C-標識体 1000 µg/kg を単回静脈内投与、<sup>3</sup>H-標識体 5900 µg/kg を単回経口投与、<sup>14</sup>C-標識体 1000 µg/kg を単回経口又は静脈内投与したとき、いずれにおいても血漿中の主な成分は未変化体であり、その他に極性代謝物 (未同定) が確認された。糞中に未変化体は検出されず 11 種類の成分が検出された。肝臓中にも未変化体は検出されず、13 種類の成分が検出された。胆汁中の主な成分は M10 であり、<sup>3</sup>H-標識体静脈内投与時には M8 及び本薬のフランカルボン酸脱離体 (M12) 及び 10 種以上の代謝物が認められ、<sup>14</sup>C-標識体静脈内及び経口投与時には M8、M24 及び 2 種類のグルタチオン抱合体 (M1/M3 及び M31) も認められた。イヌ (1~2 例) に <sup>14</sup>C-標識体 100 µg/kg、及び <sup>3</sup>H-標識体 720 µg/kg を単回静脈内投与した時、血漿中の主な成分は未変化体であり、<sup>3</sup>H-標識体 4500 µg/kg 単回静脈内投与時の胆汁中には未変化体は検出されず、M10、M24、M26 等が検出された。

雌雄ラット (各 6 例) に本薬 64 µg/kg/日 を 28 日間吸入投与したとき、雌の CYP4A 活性は媒体群に比べて有意に低下したが、肝ミクロソームの総蛋白質量、総チトクローム P450 (CYP) 濃度及び雌の CYP4A 以外の CYP 分子種の活性に影響はみられなかった。なお、本薬は雌の CYP4A 活性に影響を及ぼすことが示されたが、ヒトに予定臨床用量 (110 µg) を鼻腔内投与したときの血漿中本薬濃度は定量下限 (10 pg/mL) 未満であったことを踏まえると、臨床で本薬と CYP で代謝される薬剤を併用投与しても薬物相互作用が発現する可能性は低いと申請者は説明している。

#### (4) 排泄 (4.2.2.5.1~9)

雌雄ラット (各 4 例) に  $^3\text{H}$ -標識体 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を単回静脈内投与したところ、放射能は、投与 24 時間後までの糞中に雄 : 76.4 %、雌 : 99.3 %、尿中に雄 : 0.4 %、雌 : 0.6 % 排泄された。また、雄ラット (3 例) に  $^{14}\text{C}$ -標識体 1000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を単回静脈内投与したところ、放射能は、投与 48 時間後までの糞中に 86 %、尿中に 1.7 %、呼気中に 1% 排泄された。雄イヌ (3 例) に  $^3\text{H}$ -標識体 110  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、雌イヌ (3 例) に 120  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を単回静脈内投与したところ、放射能は、投与 168 時間後までの糞中に雄 : 80.5 %、雌 : 80.4 %、尿中に雄 : 2.3 %、雌 : 2.0 % 排泄された。雄イヌ (各 3 例) に  $^{14}\text{C}$ -標識体 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を単回静脈内又は  $^{14}\text{C}$ -標識体を 30 分間持続静脈内投与したところ、放射能は、単回投与では、投与 96 時間後までの糞中に 63.7 %、尿中に 2.3% 排泄され、30 分間持続投与では、投与 96 時間後までの糞中に 81.1 %、尿中に 3.5 % 排泄された。

雌雄ラット (各 4 例) に  $^3\text{H}$ -標識体 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を単回経口投与したところ、放射能は、投与 24 時間後までの糞中に雄 : 91.8 %、雌 : 81.7 %、尿中に雄 0.4 %、雌 : 0.6 % 排泄された。雄イヌ (3 例) に  $^3\text{H}$ -標識体 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、雌イヌ (3 例) に 110  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を単回経口投与したところ、放射能は、投与 168 時間後までの糞中に雄 : 87.2 %、雌 : 91.6 %、尿中に雄 : 0.8 %、雌 : 0.6 % 排泄された。

雄ラット (各 2 例) に胆管カニューレーション処置し、 $^3\text{H}$ -標識体 9400  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を単回静脈内及び 5900  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を経口投与したところ、放射能は、投与 24 時間後までに、静脈内投与では 81.4 %、経口投与では 17.2 % が胆汁中に排泄された。雄イヌ (1 例) に胆管カニューレーション処置し、 $^3\text{H}$ -標識体 4500  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を単回静脈内投与したところ、放射能は、投与 24 時間後までに 69.9 % が胆汁中に排泄された。

以上より、ラット及びイヌでの放射能の主排泄経路はいずれも糞であると考えられた。

#### <審査の概略>

機構は、薬理及び毒性試験で用いたイヌ以外の動物種において、予定臨床投与経路 (鼻腔内投与) による薬物動態の検討を行わず、静脈内及び経口投与により評価したことについて説明を求めた。

申請者は、鼻腔内投与時の本薬の曝露量は小さいことからイヌ以外の動物では当該経路による薬物動態試験は実施していないことを説明した上で、一般に鼻腔内投与後の薬物は鼻粘膜から吸収されたのちに全身循環血中に移行するとともに、少なくとも投与薬物の 70 % が嚥下されて消化管に達し、消化管粘膜から吸収されると考えられていることから (*Drug Safety* 23:11-33, 2000)、本薬が鼻腔内投与された際の吸収経路は、① 鼻粘膜から直接全身循環血中へ移行する経路、② 嚥下されたのちに消化管から吸収される経路が考えられ、①では静脈内投与と同様に代謝及び排泄され、②では経口投与と同様に初回通過効果を受けたのちに排泄されると推察していると説明した。

さらに申請者は、類薬である FP の  $^3\text{H}$ -標識体をラットに鼻腔内投与したときの放射能は投与 45 分後には鼻粘膜以外に食道、胃及び舌で高く、鼻腔内投与された放射能の一部は鼻粘膜から吸収されるとともに、投与初期から大部分の放射能は嚥下されることが示されていること、また、ラットに  $^3\text{H}$ -FP を鼻腔内投与したときの血漿中放射能推移、代謝及び排泄は経口投与時と類似していたこと (FP 承認申請時の添付資料へ-5 参照) から、本薬を鼻腔内投与したときの分布、代謝及び排泄については、経口及び静脈内投与時のデータにより評価可能と考える旨を説明した。

機構は、イヌ以外の動物種では、本剤の予定投与経路による体内動態の検討は実施されていないもの

の、イヌでの鼻腔内投与試験及び FP での検討結果から、鼻腔内投与された本薬は、比較的速やかに鼻粘膜から吸収された後に全身循環血中に到達し静脈内投与と同様の体内動態を示し、鼻腔内投与後に嚥下された一部の本薬は、消化管から吸収され経口投与と同様の体内動態を示すと推察されること、また、本剤については薬効部位での薬物量は、概ね投与量と相関すると考えられることから、提出された非臨床薬物動態成績を踏まえて、イヌ以外の動物種における薬理及び毒性試験成績を解釈することは可能と考える。

機構は、胎児への分布及び乳汁排泄が検討されていないことから、本薬の胎児及び乳汁移行について説明を求めた。

申請者は、類薬である FP では、妊娠及び授乳ラットに  $^3\text{H-FP}$  を皮下投与したとき、放射能は胎児及び乳汁中へ移行することが確認されており、ラット及びウサギを用いた皮下投与による毒性試験では副腎皮質ステロイド剤に共通した所見として奇形発生、胎児の発育抑制がみられていること、本薬の生殖発生毒性試験では催奇形性は認められていないが、高用量投与により母動物の状態悪化に起因する胎児体重の低値、不完全骨化の発現頻度の増加（ラット）及び流産（ウサギ）がみられ、出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験において、本薬（5.5～27.2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）をラットに 1 日 1 回反復吸入投与したとき、分娩 10 日の出生児の 54 匹中 6 匹で血漿中に未変化体が検出されたことから、本薬も胎児及び乳汁中に移行すると予想されると説明した。以上のことから、本薬は胎児又は出生児に対して影響を及ぼす可能性があるため、FP 等の類薬と同様に、妊娠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旨を添付文書に記載し、注意喚起する予定である旨を併せて説明した。

機構は、添付文書において注意喚起を行う旨の申請者の対応は妥当であると判断し、回答を了承した。

### （iii）毒性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及び抗原性試験等が実施されている。本薬の申請製剤は点鼻液であるが、毒性試験の多くは乳糖で調製したエアゾールの吸入（鼻口部吸入）投与によって実施されており、吸入投与時の曝露量は臨床投与経路である鼻腔内投与と比べて高いことから、全身影響を吸入投与により評価することは妥当と判断されている。また、点鼻用水性懸濁液を用いた鼻腔内投与による反復投与毒性試験も実施されている。一部の試験については GLP 非適用試験であるが、本薬の毒性プロファイルの理解に資すると考えられることから参考資料としての評価を行った。なお、審査の過程で、本薬の毒性試験が実施された非臨床受託試験施設において GLP 上のデータの信頼性に係る問題が明らかとなったために、信頼性に疑義があるデータについては評価資料から除外された。

#### （1）単回投与毒性試験

単回投与毒性については、ラットにおける経口投与（4.2.3.1.1）及び吸入投与（4.2.3.1.2）試験が実施された。概略の致死量は、経口投与で 2000  $\text{mg}/\text{kg}$  超（雄）及び 2000  $\text{mg}/\text{kg}$ （雌）、吸入投与では 4.36  $\text{mg}/\text{kg}$  超（雌雄）と判断されている。非げっ歯類ではイヌにおける 7 日間吸入投与による最大耐量設定試験（参

考資料：4.2.3.1.3) が実施され、概略の致死量は 88.0 µg/kg 超と判断されている。ラットの経口投与では腺胃粘膜のびらん、リンパ組織でのリンパ球枯渇、門脈周囲肝細胞のグリコーゲン空胞の増加、副腎の束状帯及び網状帯細胞のアポトーシスの増加等、吸入投与では組織球症を伴った胸腺の萎縮がみられ、イヌの吸入投与では網状赤血球数の減少、ALT、トリグリセリド及びコレステロールの高値、副腎皮質の機能低下（合成 ACTH 製剤投与後の血中コルチゾールの低値）等が認められた。

## (2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性については、ラット及びイヌにおける鼻腔内ならびに吸入投与試験が実施された。トキシコキネティクス試験では、いずれも本薬の曝露量 ( $C_{max}$  及び AUC) に性差はみられず、個体間でのばらつきはあるものの、ほぼ投与量の増加に伴って増加し、蓄積性は示されなかった。本薬の主な標的臓器/組織は、副腎（機能低下、萎縮性変化）、造血系（赤血球パラメータの変動、骨髄の脂肪細胞増加）、リンパ系（萎縮性変化）、肝臓（肥大、グリコーゲン沈着による肝細胞空胞化、血漿中脂質及び肝関連酵素の上昇）及び皮膚（萎縮性変化）と考えられ、いずれの変化もグルココルチコイドの大量反復投与で予想される変化であり、休薬期間後には概ね回復した。なお、いずれの試験においても低用量から本薬投与による影響が認められたため、無毒性量は求まっていないが、各試験の低用量での変化は軽微なものであり、また、投与局所に対しても刺激性を示さないと判断されている。

### 1) 鼻腔内投与試験

臨床投与経路に相当する鼻腔内投与については、申請製剤と媒体組成が同じである点鼻用水性懸濁液を用いて、ラットにおける 2 週間試験、イヌにおける 1 及び 6 ヶ月間試験が実施された。なお、いずれの試験においても申請製剤と同じ製造方法である  $\alpha 2^*$  製法による投与液が用いられたが、イヌの 1 ヶ月試験では超  $\alpha 2^*$  製法による投与液を用いた検討もなされ、製造方法の違いによる生体影響の差異について評価された。

#### ① ラットにおける試験 (4.2.3.2.1)

2 週間試験では、0.2 % (w/w) 点鼻用水性懸濁液 ( $\alpha 2^*$  製法) を片鼻腔あたり 20 µL の容量で、両鼻腔内に 1 日 1 回 (80 µg/動物/日) あるいは 30 分間隔で 1 日 2 回 (160 µg/動物/日) 投与した。80 µg 以上で体重増加抑制や摂餌量の低値、胸腺の重量低値、消化管内容物硬化、160 µg でリンパ球数の低値がみられ、局所影響としては、80 µg 以上で喉頭蓋基部粘膜の扁平上皮化生が認められたが、投与部位である鼻粘膜には組織学的な変化は観察されなかった。なお、ラットの喉頭は刺激に対する感受性が高いことが報告 (Lewis DJ, *Toxicol Path* 19: 352-7, 1991; Sagartz JW et al, *Toxicol Path* 20: 118-21, 1992) されている。

#### ② イヌにおける試験 (4.2.3.2.7、4.2.3.2.8)

1 ヶ月間試験では、0.1% (w/w) 点鼻用水性懸濁液 ( $\alpha 2^*$  製法) を片鼻腔あたり 0.1 mL の容量で、両鼻腔内に 1 時間間隔で 1 日 2 回、1 噴霧 (400 µg/動物/日) あるいは 3 噴霧 (1200 µg/動物/日) し、また、6 ヶ月間試験では、0.2% (w/w) の同液 ( $\alpha 2^*$  製法) を片鼻腔あたり 0.05 mL の容量で、両鼻腔内に 6

\* 新薬承認情報提供時に置き換え

噴霧を、1日1回(1200 µg/動物/日)あるいは30分間隔で2回(2400 µg/動物/日)投与した。1及び6ヵ月間試験における最高用量は、鼻腔表面積換算では、海外第Ⅲ相試験(FFR102123試験)での最大用量(110 µg、1日1回)の各々、約3-10倍及び約10-20倍に相当するとされている。

いずれの試験においても、低用量から体重増加抑制、リンパ球数の低値、胸腺の重量低値がみられ、1200 µg以上では総蛋白及びアルブミンの高値、副腎の重量低値、副腎皮質の機能低下(合成ACTH製剤投与後の血中コルチゾールの低値)、副腎皮質の萎縮、グリコーゲン沈着による肝細胞空胞化が認められた。このほか、1ヵ月間試験では400 µg以上で赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の高値、1200 µgでグロブリンの高値、脾臓及び回腸リンパ組織の萎縮等がみられ、6ヵ月間試験では、1200 µg以上で心拍数の減少傾向、好酸球数の低値、TG及びAl-Pの高値、血漿及び尿中クレアチニンの低値、尿比重の低値、肝の重量高値・大型化・退色、リンパ節/リンパ組織の萎縮、骨髄の脂肪細胞増加、胆管及び胆嚢の上皮空胞化、皮膚の角化亢進等、2400 µgで好中球数の高値、ALTの高値等が認められた。なお、1200 µg以上で観察された限局性腎症、腎盂腎炎及び膀胱炎は、本薬の免疫抑制作用に加えて採尿時のカテーテル操作に伴う感染症に関連する変化と考えられている。投与局所への影響については、1ヵ月間試験では鼻粘膜に変化は認められず、6ヵ月間試験では鼻腔腹側部気道上皮の杯細胞の過形成や鼻炎がみられたものの、本病変は、高用量及び高濃度の局所曝露(臨床用量の最大20倍、点鼻濃度として4倍)に対する適応性の変化であり、臨床使用において投与局所の鼻腔に対する刺激性を示すことはないと判断されている。なお、超α2\*製法による投与液を用いた1ヵ月間試験では、α2\*法の場合と比べて、高い曝露量が得られ、同一用量の比較ではより強い作用が発現することが示された。

## 2) 吸入投与試験

吸入投与については、ラットの1、3及び6ヵ月間試験、イヌの1、3及び9ヵ月間試験が実施された。なお、ラットの1ヵ月間試験では標本の状態不良により鼻道・喉頭の病理組織学的検査が実施できなかったことから、追加の試験が実施された。また、イヌの3ヵ月間試験は当初12ヵ月間試験として開始されたが、供試動物がイヌ口腔乳頭腫ウイルス(COPV)に不顕性感染しており、本薬投与による全身性の免疫抑制作用によって顕在化し、口腔内の乳頭腫の発生や死亡例が認められたために投与14~16週の時点で剖検し、3ヵ月間試験として評価された。

### ① ラットにおける試験(4.2.3.2.2、4.2.3.2.4、4.2.3.2.5、4.2.3.2.6)

乳糖を媒体として調製した種々の濃度のエアゾールを1日1回、1時間吸入投与した1ヵ月間(0、6.9、17.6、71.7 µg/kg/日(実測算出投与量);以下同様)、3ヵ月間(0、4.3、8.5、24.3 µg/kg/日)及び6ヵ月間(0、3.2、8.3、20.3 µg/kg/日)試験で、いずれも低用量から体重増加抑制、胸腺及び肺の重量低値がみられ、赤血球数及びヘマトクリットの高値(1ヵ月:≥6.9 µg/kg、3ヵ月:24.3 µg/kg、6ヵ月:≥8.3 µg/kg;以下同様)、網状赤血球数の低値(≥6.9、24.3、≥3.2)、リンパ球数の低値を伴った白血球数の低値(≥17.6、≥4.3、≥3.2)、胸腺の萎縮(≥6.9、≥4.3、≥8.3)、脾臓のリンパ球減少(≥6.9、24.3、≥8.3)、骨髄の細胞密度低下/脂肪細胞増加(≥17.6、24.3、≥8.3)が認められた。このほか、1ヵ月間試験の高用量では総コレステロール、トリグリセリド、ALT及び尿素の高値等がみられ、3及び6ヵ月間試験においては低用量から脱毛、グルコースの高値、リンパ組織の細胞密度減少、腸間膜リンパ節の肥満細

\* 新薬承認情報提供時に置き換え

胞増加、さらに6ヵ月間試験では低用量から表皮の菲薄化、休止期毛嚢の増加等が認められた。回復性については1ヵ月間試験において検討され、投与終了時に認められた変化は17日間の休薬後には概ね回復し、新たに、網状赤血球数の高値及び脾臓での髄外造血亢進が認められた。投与局所への影響については、3及び6ヵ月間試験ではいずれも低用量から細気管支上皮内の好酸性封入体の増加（電顕的に大型化したクララ細胞の分泌顆粒）や喉頭の披裂軟骨部上皮過形成がみられ、喉頭腹側壁の扁平上皮化生（ $\geq 4.3$ 、 $\geq 8.3$ ）や上皮過形成（6ヵ月の高用量のみ）、また、1及び3ヵ月間試験で肺胞マクロファージの増加（ $\geq 17.6$ 、 $\geq 4.3$ ）が観察されたが、これらの変化は投与局所における非特異的反応と考えられている。なお、追加実施した1ヵ月間投与試験では、先行する試験とほぼ同様の成績が得られた。

## ② イヌにおける試験（4.2.3.2.9、4.2.3.2.11、4.2.3.2.12）

乳糖を媒体として調製した種々の濃度のエアゾールを1日1回、15分～1時間吸入投与した1ヵ月間（0、10.57、30.59、104.6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ （実測算出投与量）；以下同様）、3ヵ月間（0、11.3、33.0、64.7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）及び9ヵ月間（0、13.3、30.1、59.6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）試験で、いずれも低用量から血漿クレアチンの低値、副腎の重量低値、副腎皮質の機能低下（合成ACTH製剤投与後の血中コルチゾールの低値）・萎縮、胸腺の重量低値・萎縮、リンパ節あるいはリンパ組織のリンパ球減少、肝細胞のグリコーゲン沈着／淡明化がみられ、リンパ球数の低値及び骨髄の細胞密度低下／脂肪細胞増加（1ヵ月： $\geq 30.59$   $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、3ヵ月： $11.3$   $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、9ヵ月： $13.3$   $\mu\text{g}/\text{kg}$ ；以下同様）、総蛋白の高値及び肝臓の重量高値・大型化（ $\geq 30.59$ 、 $\geq 11.3$ 、 $\geq 30.1$ ）、Al-Pの高値（104.6、 $\geq 11.3$ 、 $\geq 30.1$ ）も認められた。このほか、1ヵ月間試験の高用量で赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値、ALTの高値等、1及び9ヵ月間試験ではTGの高値（ $\geq 30.59$ 、 $\geq 30.1$ ）、フィブリノゲン及び血漿中カリウムの高値（104.6、 $\geq 13.3$ ）、グルタミン酸脱水素酵素の高値（104.6、59.6）、腎の重量高値（ $\geq 30.59$ 、59.6）、3及び9ヵ月間試験では好酸球数の低値（ $\geq 11.3$ 、 $\geq 13.3$ ）、 $\gamma$ -GTの高値及び胆嚢の上皮空胞化・粘膜ひだ拡張（ $\geq 11.3$ 、 $\geq 30.1$ ）、胆管の上皮空胞化（ $\geq 11.3$ 、59.6）、また、9ヵ月間投与では低用量からACTHの低下、皮膚病変（被毛菲薄化、脱毛、毛包萎縮、角化亢進、毛包炎及び毛包周囲炎）や下垂体の好酸性細胞の増加、中用量以上で体重増加亢進、心臓及び脾臓等への脂肪の異常沈着、皮膚の面皰形成、高用量で心拍数増加や肝細胞空胞化、大腿骨骨端板の成長の持続等が認められた。なお、1ヵ月間試験において、低用量からS波/Q波の振幅及びQRS幅の増大、中用量以上で心拍数の減少、高用量でPQ間隔の変調（雄1/3例）がみられたが、3ヵ月間試験では異常は認められなかったことから、毒性学的な意義はないと考えられている。回復性については1ヵ月間試験において検討されており、投与終了時に認められた変化は1ヵ月間の休薬後には概ね回復し、反跳現象と考えられる胸腺の皮質過形成が認められた。投与局所への影響については、3ヵ月間試験で低用量から気管病変（びらん／潰瘍、扁平上皮化生／過形成、炎症）及び肺病変（気管支／細気管支の上皮肥大・腺拡張、炎症）がみられ、9ヵ月間試験では低用量から肺病変（気管支／細気管支の上皮過形成・肥大、鉍質沈着、炎症）、中用量から肺炎、喉頭腔内炎症性滲出液貯留、気管支の偽腺形成・炎症、高用量で鼻腔の炎症等が認められた。なお、9ヵ月間投与では低用量から肺胞マクロファージ浸潤の増強がみられた。

### (3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性については、細菌を用いる復帰突然変異試験 (4.2.3.3.1.1)、マウスリンフォーマ TK 試験 (4.2.3.3.1.2)、ラットを用いる静脈内投与による骨髄小核試験 (4.2.3.3.2.1、4.2.3.3.2.2) が実施され、いずれの試験においても陰性の結果が示されたことから、本薬は遺伝毒性を示さないと判断されている。

### (4) がん原性試験

がん原性については、マウス及びラットにおける 104 週間吸入投与試験が実施され、いずれの試験においても本薬投与に関連した腫瘍性病変の増加は認められず、本薬はがん原性を示さないと判断されている。

#### 1) マウスにおける試験 (4.2.3.4.1.1)

雌雄の CD-1 マウスに 0 (対照 1: 乳糖)、0 (対照 2: 乳糖)、2.22、6.09 及び 18.8 µg/kg/日 (実測算出投与量) を 1 日 1 回 (1 時間) 104 週間吸入投与した試験で、中用量の雄で細気管支肺胞腺腫の発生頻度の有意な増加 (12/60、8/60、11/60、21/60 及び 15/60 例) 及び細気管支肺胞上皮過形成の発生頻度の増加傾向 (6/60、7/60、2/60、11/60 及び 7/60 例) が認められた。しかし、高用量では増加がみられず、また、雌の中用量では対照群と比べて細気管支肺胞腺腫の発生頻度は低く (11/60、12/60、13/60、7/60 及び 13/60 例)、さらに同一試験施設で実施された別のがん原性試験の対照群における同腫瘍の発生頻度 (22/70 及び 20/64 例) にきわめて近いことから、この増加は偶発的なものと考えられ、本薬はマウスにおいてがん原性を示さないと判断されている。

#### 2) ラットにおける試験 (4.2.3.4.1.3)

雌雄の Wistar Han ラットに 0 (対照 1: 乳糖)、0 (対照 2: 乳糖)、1.00、3.19 及び 8.61 µg/kg/日 (実測算出投与量) を 1 日 1 回 (1 時間) 104 週間吸入投与した試験で、本薬投与による腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められず、本薬はラットにおいてがん原性を示さないと判断されている。

### (5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、吸入投与によるラットにおける受胎能及び胚・胎児発生に関する試験、ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施され、ラットでは母動物の低体重に伴った胎児体重の低値やそれに関連すると考えられる胸骨の不完全骨化増加が認められた。なお、提出された試験成績からは本薬の催奇形性は示唆されなかったが、一般に、グルココルチコイドは動物に対して催奇形性を有するとされ (Schardein JL, *Drugs as teratogens*, 217-28, CRC Press Inc, 1976)、口蓋裂を誘発し (Pinsky L & DiGeorge AM, *Science* 147: 402-3, 1965; Blaustein FM et al, *J Dent Res* 50: 609-12, 1971)、霊長類においては頭蓋の奇形が報告 (Parker RM & Hendrickx AG, *Teratology* 28:35-44, 1983; Tarara RP et al, *Teratology* 39: 75-84, 1989) され、また、流産を引き起こすことも報告 (Zone M et al, *Teratology* 43: 487-94, 1995) されている。

#### 1) ラットにおける雄授胎能に関する試験 (4.2.3.5.1.1)

雄ラットに0（乳糖）、6.6、12.9及び29.4 µg/kg/日（実測算出投与量）を1日1回（1時間）、交配4週間前から無処置雌ラットとの交配期間を通して剖検前日まで（最長73日間）吸入投与した試験で、6.6 µg/kg以上で体重の低値、12.9 µg/kg以上で摂餌量の低値がみられたが、雄の交尾能や授胎能、無処置妊娠雌ラットの胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。無毒性量は、一般毒性に対しては6.6 µg/kg/日未満、授胎能及び胚・胎児発生に対しては29.4 µg/kg/日と判断されている。

#### 2) ラットにおける雌受胎能及び胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.1.2）

雌ラットに0（乳糖）、11、23及び91 µg/kg/日（実測算出投与量）を1日1回（1時間）、交配2週間前から無処置雄ラットとの交配期間を通して妊娠17日まで吸入投与した試験で、11 µg/kg以上で体重増加量の低値、91 µg/kgでは体重減少や摂餌量の低値、性周期の延長がみられ、胎児においては91 µg/kgで胎児体重の低値及びそれに関連すると考えられる胸骨の不完全骨化が認められた。無毒性量は、一般毒性に対して11 µg/kg/日未満、受胎能・生殖能及び胚・胎児発生に対しては23 µg/kg/日と判断されている。

#### 3) ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2.1）

妊娠ウサギに0（乳糖）、1.77、3.19及び8.12 µg/kg/日（実測算出投与量）を1日1回（1時間吸入）、妊娠8日から20日まで吸入投与した試験で、1.77 µg/kg以上で投与開始からの4日間に体重減少がみられた。胎児においては本薬投与によると考えられる影響は認められなかった。無毒性量は、母動物の一般毒性に対して1.77 µg/kg未満、母動物の生殖能及び胚・胎児発生に対して8.12 µg/kg/日と判断されている。なお、3.19 µg/kgの母動物の1例（1/21例）で妊娠29日に流産がみられたが、より高用量の8.12 µg/kgでは認められなかったことから、本薬投与との関連性はないと判断されている。また、3.19 µg/kg以上で胸骨分節、中手骨／指骨の不完全骨化の発現率の上昇、さらに8.12 µg/kgの1腹において上行大動脈／大動脈弓拡張・肺動脈幹狭窄・心室中隔欠損の複合奇形及び横隔膜ヘルニアが各1例の胎児で観察されたが、いずれも腹に偏った変化であると考えられ、偶発的な変化と判断されている。

#### 4) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3.1）

妊娠ラットに0（乳糖）、5.5、15.7及び27.2 µg/kg/日（実測算出投与量）を1日1回（1時間）、妊娠6日から20日及び分娩2日から21日まで吸入投与した試験で、15.7 µg/kg以上で体重増加量及び摂餌量の低値がみられたが、妊娠期間、出生児数、死亡児数、出生児性比及び出生率等には影響は認められず、また、F<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>出生児においても本薬投与による影響は示されなかった。無毒性量は、母動物の一般毒性に対しては5.5 µg/kg/日、母動物の生殖能、次世代の発生・発育・発達及び生殖能に対しては27.2 µg/kg/日と判断されている。

#### （6）局所刺激性試験

局所刺激性については、申請製剤と同じ媒体組成の点鼻用水性懸濁液を用いたラットにおける2週間鼻腔内投与試験（4.2.3.2.1）並びにイヌにおける1及び6ヵ月間鼻腔内投与試験（4.2.3.2.7及び4.2.3.2.8）において評価がなされ、本剤の臨床使用において投与局所の鼻腔に対して刺激性を示すことはない判

断されている。また、これに加えて、本薬の皮膚一次刺激性及び眼粘膜刺激性について検討がなされ、いずれの刺激性もないことが示された。

#### 1) ウサギにおける皮膚一次刺激性試験 (4.2.3.6.1 及び 4.2.3.6.2)

雄ウサギの除毛した皮膚に 500 mg (0.5 mL 蒸留水を添加) を 4 時間に亘って半閉塞適用、あるいはエタノールで溶解した 2 µg/mL 溶液の 0.5 mL を 16 時間閉塞適用した試験で、除去後 72 時間の観察において刺激性は認められなかった。

#### 2) ウサギにおける眼粘膜刺激性試験 (4.2.3.6.3)

雄ウサギの右眼の下方結膜嚢に 0.05 % 点鼻用水性懸濁液 0.1 mL を滴下した試験で、投与 1 及び 4 時間後に結膜の発赤がみられたが 24 時間後には回復した。Draize の眼粘膜刺激性評価基準による評点は 1.3 で、実質的な眼粘膜刺激性を有しないと判断されている。

### (7) その他の毒性試験

#### 1) モルモットにおける抗原性試験 (4.2.3.7.1.1)

雄モルモットに 70.9 あるいは 71.2 µg/日 (実測算投与量) を 5 日間吸入投与して感作し、その 17 日後に誘発として 67.1 あるいは 67.2 µg/日を吸入投与して能動的全身アナフィラキシー (ASA) 反応を検討した試験で、過敏性呼吸反応 (呼吸数や 1 回換気量、気管支肺胞洗浄液中の白血球数の異常) は認められず、抗原性は示されなかった。

#### 2) ラットの細気管支上皮にみられた細胞内好酸性封入体に関する検討試験 (参考資料: 4.2.3.7.3.1 及び 4.2.3.7.3.2)

ラットでの長期吸入投与時に対照群と比べて高頻度に観察された細気管支上皮 (クララ細胞) 中の大型の細胞内好酸性封入体の特徴を明らかにする目的で、3 ヶ月間吸入試験及びがん原性試験の組織標本を用いて免疫組織化学的な検討がなされた。

細胞内好酸性封入体は、3 ヶ月間吸入試験ではクララ細胞分泌蛋白 (CCPS) に対して僅かな陽性、また、がん原性試験においては CCSP に対して軽微～軽度、サーファクタント蛋白 (SP) -D に対して中等度～高度の陽性を示し、いずれの試験においても対照群と投与群での染色態度に差は認められなかった。SP-D 及び CCSP は正常のクララ細胞内の顆粒に存在しており (Wasano K & Hirakawa Y, *Histochemistry* 98: 165-71, 1992)、グルココルチコイドはクララ細胞における SP-D 及び CCSP を増加させることが報告 (Berg T et al, *Biochem Biophys Res Commun* 293: 907-12, 2002; Crouch EC, *Respir Res* 1: 93-108, 2000) されていることから、長期吸入投与時に観察された大型の好酸性封入体については毒性ではなく生理的な変化と考えられている。

### (8) 不純物の安全性評価

安全性確認の必要な閾値 (0.15 %) を超えて規格が設定されている原薬中の不純物 (類縁物質) は GSK-b\* (≦■%)、GSK-a\* (≦■%)、GSK-c\* (≦■%) 及び GSK-d\* (≦■%) の 4 種類であり、

\* 新薬承認情報提供時に置き換え

ラット及びイヌの反復投与毒性試験及びラットの小核試験での最低用量（あるいは陰性用量）に含まれる各類縁物質とヒトでの推定最大投与量との比較を行うことによって安全性が評価された。体重あたりの用量比では、いずれの類縁物質も臨床投与経路である鼻腔内投与においては 14.5 倍以上、また、小核試験では 350 倍以上の投与がなされており、臨床使用時においてこれら類縁物質による有害影響を生じる可能性はないと判断されている。

## <審査の概略>

### (1) 評価資料からの GLP 非適合データの除外について

機構は、毒性試験を実施した非臨床受託試験施設における GLP 上の問題によって評価資料からデータが除外されたことに関して、そのことが本薬の安全性評価に与える影響について説明を求めた。

申請者は、当該施設において血液生化学検査を担当する特定の職員が測定したデータに不整合が発覚したために、当該職員が関与した試験データについて調査がなされ、また、行政当局（英国 GLP モニタリング局）の査察によって、「ラットにおける 6 ヶ月間吸入投与試験（4.2.3.2.6）」での投与 26 週時の血漿中コルチコステロン濃度に関するデータが信頼性に欠けると判断されたために当該データを評価資料から除外したことを説明した上で、血漿中コルチコステロン濃度に関するデータは全身的な薬理作用や毒性を予測する上で有用な情報を提供するものの、本剤は点鼻薬であり、臨床において本薬の全身的な曝露量は極めて低く、高曝露にて実施したラット吸入投与試験での影響が本薬の臨床使用で認められる可能性は低いと考えられることから、当該データを除外しても当該試験の科学的解釈や完全性を損なうものでなく、ヒトでの安全性評価に影響を与えるものでないと判断した旨を説明した。

### (2) 供試動物のウイルス感染が試験成績に及ぼす影響について

機構は、「イヌにおける 3 ヶ月間吸入投与試験（4.2.3.2.11）」について、供試動物が COPV ウイルスに感染していたことによる試験成績に及ぼす影響を考察するとともに、当該試験成績を毒性評価に用いることの妥当性について説明を求めた。

申請者は、対照群を含むすべての用量群で口腔に乳頭腫症がみられ、そのうちの切迫早期剖検例では病変に関連した一般状態の悪化が観察されたが、それ以外の動物には試験からの除外が必要となるような重篤な所見は認められていないこと、また、予想されたグルココルチコイドの作用による変化がすべての投薬動物でみられ、他の試験施設で実施された 9 ヶ月間吸入投与試験の成績との齟齬がないことから、早期剖検の 1 例を除いて、口腔乳頭腫症は評価パラメータに影響を及ぼさないと考えられ、当該試験成績による本薬の毒性評価は可能と判断した旨を説明した。

### (3) 鼻腔内投与による反復投与毒性試験の期間について

機構は、臨床投与経路である鼻腔内投与による反復投与毒性試験の投与期間をげっ歯類（ラット）で 2 週間、非げっ歯類（イヌ）で 6 ヶ月間としたことの妥当性について説明を求めた。

申請者は、吸入投与においてはラットで 6 ヶ月間、イヌで 9 ヶ月間までの投与を行っており、吸入投与時の曝露量が鼻腔内投与時を上回っていることから、長期間投与による全身影響は吸入投与試験によって評価できることを説明した。また、局所影響については、吸入投与試験では鼻口部あるいはフェイ

スマスクを介した投与を実施しており、本薬の鼻腔に対する影響は評価が可能であり、さらに、ヒトと同様の投与が可能なイヌの鼻腔内投与試験では、6 ヶ月間試験で鼻腔粘膜の杯細胞過形成や鼻炎が観察されたものの、当該試験の3 ヶ月時点での途中解剖動物でも同様の変化がみられ、これらの変化に投与期間の違いによる明らかな差異がないことから、6 ヶ月を超えるより長期間の投与を行っても、新たな毒性変化は発現しないと考え、鼻腔内反復投与毒性試験の投与期間は妥当と判断した旨を説明した。

#### (4) 生殖発生毒性（ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験成績）について

機構は、「ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2.1）」で認められた奇形や流産と本薬投与との関連性について説明を求めた。

申請者は、上行大動脈／大動脈弓拡張・肺動脈幹狭窄・心室中隔欠損の複合奇形及び横隔膜ヘルニアが高用量（8.12 µg/kg/日）の1/20 腹に各々1 例観察されており、胎児あたりの発生頻度はいずれも0.6 %（1/165 例）であったが、これらの所見は同系統のウサギに自然発生的にみられる奇形であり（Palmer AK, *Pathology of Laboratory Animals volume II.*: 1848-60, 1978; Nakatsuka T et al, *Cong Anom* 37: 47-138, 1997）、文献的な背景値の範囲内であること、また、本試験の実施施設でのこれらの所見の発現頻度について、大循環・肺動脈異常は11 試験（2001～2002 年実施）中の2 試験の対照群に各々、0.75 %（1/134 例）及び0.64 %（1/156 例）で発現しており、発現頻度に差がないことから、本試験で認められた奇形は本薬投与によるものでなく偶発的なものと判断した旨を説明した。また、流産については、中用量（3.19 µg/kg/日）の1 例のみでみられ、高用量（8.12 µg/kg/日）では認められなかったことから、偶発的であると考えるが、本試験に先立って実施した用量設定試験（9.7、46.6 及び85.1 µg/kg/日）において、46.6 µg/kg の2/6 例、85.1 µg/kg の全例（6/6 例）で観察されており、本薬は極めて高い用量ではウサギに流産を惹起すると考えられること、さらにグルココルチコイドは動物で流産を起こすことが報告（Zone M et al, *Theriogenology* 43:487-94, 1995）されていることから、ヒトにおける十分な安全性の確保を考慮してその旨を添付文書に記載する旨を説明した。

機構は、用量設定試験における胎児の異常の有無の説明を求めるとともに、一般にグルココルチコイドは動物に対して催奇形性を有するとされることから、催奇形性についても添付文書において注意喚起する必要性について申請者に説明を求めた。

申請者は、用量設定試験において流産例を除く母動物の胎児に対して実施された検査では、頭部異常（外脳）が46.6 µg/kg の3 例（いずれも同一母動物）に観察され、同群の母動物の一般状態は極めて不良であったこと、発現頻度は低いものの対照動物でも観察される異常であることから、本薬投与との関連性について明らかにできないが、ヒトにおける安全性を考慮して、グルココルチコイドによる動物における催奇形性についても添付文書に記載する旨を説明した。

#### (5) 鼻粘膜で生成する代謝物について

機構は、代謝物の局所刺激性の観点から、ヒトに点鼻投与した時に鼻粘膜で生成する代謝物について説明した上で、同様の代謝物が実験動物の鼻粘膜においても生成しているか説明を求めた。

申請者は、本薬はヒトにおいて主にCYP3A4によりS-フルオロメチルカルボチオエート基が脱離したM10に代謝され、ヒト及びラットの鼻粘膜にはCYP3Aが発現していることから（Yokose T et al, *Virchows*

Arch 434: 401-11, 1999; Genter MB, *J Biochem Mol Toxicol* 18:239-44, 2004)、ラットにおいてもヒトと同様に鼻粘膜において M10 が生成すると考えられることを説明した。

機構は、以上の回答について了承し、本薬の毒性は概ね薬理作用から予想されるものであり、特段の問題はないと考える。

#### 4. 臨床に関する資料

##### (i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

###### <提出された資料の概略>

評価資料として、外国人健康成人を対象とした鼻腔内投与時のバイオアベイラビリティ試験 (5.3.1.1.1 : FFR10010 試験)、参考資料として、外国人健康成人を対象とした吸入投与時のバイオアベイラビリティ試験 (5.3.1.1.2/ref : FFA10003 試験) の成績が提出された。

本薬の血漿中濃度は、LC-MS/MS 法で測定 (定量下限 : 10 pg/mL) された。なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

##### (1) バイオアベイラビリティ (BA) 試験

###### 1) 鼻腔内投与時の BA 試験 (5.3.1.1.1 : FFR10010 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

外国人健康成人 (男女各 8 例、19~45 歳) を対象に、本薬点鼻液 (本剤) 880 µg の 1 日 3 回 4 日間鼻腔内投与 (計 10 回投与 : 2640 µg/日) 及び本薬注射剤 250 µg の単回静脈内点滴投与 (0.25 mg/mL を 20 分間で 1 mL 点滴投与) が、2 期クロスオーバー法により実施され、鼻腔内投与時の第 4 日目 (10 回目投与後) 及び静脈内投与時の薬物動態が検討された。

静脈内投与に比較して鼻腔内投与では、血漿中本薬濃度が定量下限未満の検体数が多かった。

静脈内投与時の定常状態時分布容積 (V<sub>ss</sub>) は平均 361.7 L、全身クリアランス (CL) は平均 58.70 L/hr であった。鼻腔内投与時の絶対的 BA の平均値とその 90 % 信頼区間は 0.50 % [0.34, 0.74] と算出され、また、平均吸収時間 (MAT<sub>last</sub> : MRT (平均滞留時間) 鼻腔内投与 - MRT 静脈内点滴投与) の中央値は 0 に近く (-0.135 時間)、鼻腔内投与時による吸収の遅延はないと考えられた。

###### 2) 吸入投与時の BA 試験 (5.3.1.1.2/ref : FFA10003 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

外国人健康成人 (男性 24 例、20~53 歳) を対象に、本薬吸入用散剤 (粒子径 2 µm)、本薬吸入用散剤 (粒子径 3 µm) 及び本薬吸入用 FTIM 製剤<sup>2</sup>2000 µg の単回吸入投与、本薬注射剤 250 µg の単回静脈内点滴投与、FP 吸入用散剤 1000 µg の単回吸入投与、FP 注射剤 250 µg の単回静脈内点滴投与が 6 期クロスオーバー法により実施され、本薬及び FP の薬物動態が検討された。

絶対的 BA は、2 µm 製剤 : 18.4%、3 µm 製剤 : 13.3%、FTIM 製剤 : 6.3%、FP 吸入用散剤 : 9.0% であった。本薬吸入用散剤の MAT<sub>last</sub> は 6.5~7.2 時間であり、FP 吸入用散剤の 2.1 時間よりも長く、吸収半

<sup>2</sup> 粒子径 ■ µm 及び粒子径 ■ µm の吸入用製剤はそれぞれ■■■■■■■■■■及び■■■■■■■■■■の晶癖の原薬から製造されたプリスター製剤。FITM (First Time in Human) 製剤は、■■■■■■■■■■の晶癖の原薬から製造され、製造工程がパイロットスケールである点が異なる。

減期 ( $t_{1/2}$  abs)、90%が肺から吸収される時間 (T90)、及び消失半減期も FP に比べ本薬で長く、一方、静脈内点滴投与時の消失半減期は本薬と FP で同程度であったことから、申請者は吸入投与において本薬は FP に比べ肺内での残存時間が長いと考えられる旨を説明している。また、本薬吸入用散剤 2000  $\mu$ g 単回吸入投与時の 24 時間血清中コルチゾール値の加重平均値は、すべての製剤で低下がみられた。コルチゾールの抑制作用は 2  $\mu$ m 製剤で大きく、FTIM 製剤で小さく、絶対的 BA の結果と一致していた。

## (ii) 臨床薬理の概要

### <提出された資料の概略>

評価資料として、日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相単回及び反復鼻腔内投与試験 (5.3.3.1.1 : FFR10005 試験、5.3.3.1.2 : FFR10001 試験) における薬物動態試験成績、外国人健康成人を対象とした放射性標識体投与試験 (5.3.3.1.3, 5.3.3.1.4 : FFR10008 試験)、ケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4.1/ref : FFR10013 試験)、抗原誘発時のアレルギー性鼻炎に対する有効性を検討した試験 (5.3.4.2.1/ref : FFR10007 試験) の成績が提出された。参考資料として、中等度肝機能障害患者を対象とした本薬吸入用散剤単回吸入投与試験 (5.3.3.3.1/ref : FFA10013 試験) 等の成績が提出された。また、日本人アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験 (FFR100650、FFR100652、FFR100688 試験) において、本剤鼻腔内投与時のコルチゾールに対する影響が検討され、外国人アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験 (FFR20001、FFR20002、FFR102123 試験) において、本剤鼻腔内投与時の薬物動態及びコルチゾールに対する影響が検討された。以下に主な試験成績を記述する。

## (1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

### 1) 蛋白結合 (5.3.2.2.1)

ヒト血漿、血清アルブミン、 $\alpha_1$ -酸性糖蛋白及び  $\gamma$ -グロブリンにおける  $^{14}$ C-標識体 (20~250 ng/mL) の *in vitro* 蛋白結合率は濃度に依存せず、それぞれ  $\geq 99$ 、96、90 及び 33 % であった。

### 2) 代謝 (5.3.2.2.2~6)

ヒト肝、肺、小腸ミクロソーム及びヒト CYP 発現系 (CYP1A1, 1A2, 1B1, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 2J2, 3A4, 3A5 及び 4A11) を用いて、本薬の代謝に関与する CYP 分子種を検討した結果、ヒト肝ミクロソームで本薬は M10 に代謝され、ヒト小腸ミクロソームでも M10 の生成が確認された。ヒト肺ミクロソームでは代謝物の生成は認められなかった。ヒト CYP 発現系による検討では、M10 の生成には CYP3A4 が主に関与しており、また、脱フルオロ体である M18 (本薬の C-6 位ケト化体) の生成には CYP1A1 が主に関与していることが示された。プールしたヒト肝ミクロソームを用いて、特異的な CYP 阻害剤の存在下で本薬の代謝に関与する CYP 分子種を検討した結果、本薬の代謝及び M10 の生成は、CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールの添加でほぼ完全に阻害されたが、他の CYP 阻害剤は本薬の代謝に影響を及ぼさなかった。また、大腸菌スフェロプラストヒト CYP 発現系 (CYP3A4 及び CYP2C9) を用いた検討においても、M10 の生成は CYP3A4 発現系のみで認められ、CYP3A4 発現系では、C-6 位の酸化的脱フルオロ化による 2 種類の代謝物、C-1 位の酸化によるケトン体、フランカルボン酸及び S-フルオロメチルカルボチオエート基の脱離体もそれぞれ少量生成された。

プールしたヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種の特異的基質の代謝に及ぼす本薬及び M10 (0.1 ~100 µM) の影響を検討した結果、本薬は CYP2C8 及び CYP3A4 活性を強く阻害 (IC<sub>50</sub> 値≤1.5 µM) し、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2D6 活性も阻害 (IC<sub>50</sub> 値<10 µM) し、CYP1A2、CYP2A6 及び CYP2E1 活性には影響を及ぼさなかった。また、本薬の代謝依存的な CYP の阻害は認められず、M10 も直接的及び代謝依存的な阻害を示さなかった (IC<sub>50</sub> 値≥80 µM)。

以上より申請者は、ヒト肝ミクロソーム中で本薬は CYP3A4 により酸化的に代謝され M10 を生成することから、強力な CYP3A4 阻害剤 (リトナビル等) を併用する場合には注意が必要であると考え、一方、日本人及び外国人健康成人を対象とした鼻腔内投与試験では、臨床用量 (110 µg) における血漿中本薬濃度は多くの被験者で定量下限未満 (<10 pg/mL、0.02 nM に相当) であったことから、臨床において CYP で代謝される薬剤と本薬を併用投与しても薬物動態学的薬物相互作用が発現する可能性は低いと考えられると説明している。

### 3) トランスポーターの影響 (4.2.2.3.7~9)

ヒト organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1 及びヒト multidrug resistance 1 (MDR1) 発現系における検討より、本薬は OATP1B1 の輸送を阻害し (IC<sub>50</sub> 値 : 0.2 µM)、P-糖蛋白質の基質であると考えられた。

#### (2) 健康被験者を対象とした試験

##### 1) 日本人における第 I 相単回及び反復鼻腔内投与試験 (5.3.3.1.1 : FFR10005 試験<20 年 月~20 年 月>)

日本人健康成人男性 (12 例) を対象とした第 I 相単回及び反復鼻腔内投与試験において、本剤 110 µg、220 µg 又は 440 µg の単回鼻腔内投与時、並びに本剤 440 µg の 1 日 1 回 7 日間反復鼻腔内投与時の薬物動態及び薬力学作用 (コルチゾール値への影響) が検討された。

薬物動態パラメータは下表のとおりであり、単回投与では、本剤 440 µg 群の 8 例中 1 例においてのみ血漿中本薬濃度が定量可能であり (t<sub>max</sub> : 2 h、C<sub>max</sub> : 12 pg/mL、AUC<sub>0-last</sub> : 36.65 pg·hr/mL)、110 µg 及び 220 µg 投与ではすべて定量下限未満 (<10 pg/mL) であった。本剤 440µg の反復投与時には、8 例中 3 例において 7 日目の血漿中本薬濃度が定量可能であった (最大値 t<sub>max</sub> : 0.75 h、C<sub>max</sub> : 14.6 pg/mL、AUC<sub>0-last</sub> : 22.77 pg·hr/mL)。単回投与時の成績と比較して、本剤 440 µg 1 日 1 回 7 日間反復投与において、明らかな蓄積性は認められなかった。

表 FFR10005 試験における本剤鼻腔内投与時の薬物動態パラメータ

| 投与量<br>(算出可能例数/全例数)     | 薬物動態パラメータ                        | 中央値 | (最小値-最大値)    |
|-------------------------|----------------------------------|-----|--------------|
| 440 µg 単回投与<br>(1/8)    | C <sub>max</sub> (pg/mL)         | BLQ | (BLQ - 12)   |
|                         | t <sub>max</sub> (h)             | ND  | (ND - 2)     |
|                         | AUC <sub>0-last</sub> (pg·hr/mL) | ND  | (ND - 36.65) |
| 440 µg 反復投与7日目<br>(3/8) | C <sub>max</sub> (pg/mL)         | BLQ | (BLQ - 14.6) |
|                         | t <sub>max</sub> (h)             | ND  | (ND - 0.75)  |
|                         | AUC <sub>0-last</sub> (pg·hr/mL) | ND  | (ND - 22.77) |

BLQ : 定量下限未満、ND : 算出できず。

110 および 220 µg 単回投与では血漿中本薬濃度はすべて定量下限未満。

本剤 440 µg までの単回及び反復鼻腔内投与時の 24 時間血清中コルチゾール値を測定した加重平均値の解析結果は下表のとおりであり、単回投与ではプラセボ投与と比較して有意な低下は認められなかった。反復投与ではプラセボ投与と比較して有意な低下が認められたが、投与前後の副腎皮質機能検査結果は正常であった。

表 本剤鼻腔内投与時の24時間血清中コルチゾール値の加重平均値

| 試験薬剤 vs 対照薬剤        | 調整済み平均<br>(試験薬剤) | 調整済み平均<br>(対照薬剤) | 比    | 95%信頼区間      |
|---------------------|------------------|------------------|------|--------------|
| 本剤110 µg 単回 vs プラセボ | 7.71             | 7.90             | 0.98 | (0.78, 1.22) |
| 本剤220 µg 単回 vs プラセボ | 7.71             | 7.90             | 0.98 | (0.78, 1.22) |
| 本剤440 µg 単回 vs プラセボ | 7.43             | 7.90             | 0.94 | (0.76, 1.16) |
| 本剤440 µg 反復 vs プラセボ | 5.85             | 8.94             | 0.65 | (0.48, 0.89) |

## 2) 外国人における第 I 相単回及び反復鼻腔内投与試験 (5.3.3.1.2 : FFR10001 試験<20 年 月~20 年 月>)

外国人健康成人男性 (24 例) を対象とした第 I 相単回及び反復鼻腔内投与試験において、本剤 55 µg、110 µg、220 µg、440 µg 又は 880 µg の単回鼻腔内投与時、本剤 220 µg 及び 880 µg の 1 日 1 回 7 日間反復鼻腔内投与時の薬物動態が検討された。

単回投与における薬物動態パラメータは下表のとおりであり、大部分の被験者で血漿中本薬濃度は定量下限未満 (<10 pg/mL) であった。反復投与における血漿中本薬濃度はすべての被験者で定量下限未満であった。また、24 時間血清中コルチゾール値の加重平均値はいずれの用量においてもプラセボ投与に比べて有意な変動は認められなかった。

表 FFR10001試験における本剤鼻腔内投与時の薬物動態パラメータ

| 投与量<br>(算出可能例数/全例数)                  | 薬物動態パラメータ                        | 中央値  | (最小値-最大値)    |
|--------------------------------------|----------------------------------|------|--------------|
| 55 µg 単回投与<br>(1/12)                 | C <sub>max</sub> (pg/mL)         | BLQ  | (BLQ - 24.2) |
|                                      | t <sub>max</sub> (hr)            | ND   | (ND - 1.50)  |
|                                      | AUC <sub>0-last</sub> (pg·hr/mL) | ND   | (ND - 12.84) |
| 110 µg 単回投与<br>(0/12)                | C <sub>max</sub> (pg/mL)         | BLQ  | (BLQ - BLQ)  |
|                                      | t <sub>max</sub> (hr)            | ND   | (ND - BLQ)   |
|                                      | AUC <sub>0-last</sub> (pg·hr/mL) | ND   | (ND - BLQ)   |
| 220 µg 単回投与<br>(1/23)                | C <sub>max</sub> (pg/mL)         | BLQ  | (BLQ - 37.8) |
|                                      | t <sub>max</sub> (hr)            | ND   | (ND - 3.02)  |
|                                      | AUC <sub>0-last</sub> (pg·hr/mL) | ND   | (ND - 18.90) |
| 440 µg 単回投与<br>(2/11 <sup>a)</sup> ) | C <sub>max</sub> (pg/mL)         | BLQ  | (BLQ - 23.3) |
|                                      | t <sub>max</sub> (hr)            | ND   | (ND - 1.00)  |
|                                      | AUC <sub>0-last</sub> (pg·hr/mL) | ND   | (ND - 19.33) |
| 880 µg 単回投与<br>(6/11 <sup>b)</sup> ) | C <sub>max</sub> (pg/mL)         | 11.7 | (BLQ - 26.2) |
|                                      | t <sub>max</sub> (hr)            | 0.17 | (ND - 3.00)  |
|                                      | AUC <sub>0-last</sub> (pg·hr/mL) | ND   | (ND - 63.27) |

a) AUC<sub>0-last</sub> の算出可能例数は 1 例、b) AUC<sub>0-last</sub> の算出可能例数は 4 例、BLQ : 定量限界未満、ND : 算出できず

## 3) 標識体投与時の薬物動態 (5.3.3.1.3 及び 5.3.3.1.4 : FFR10008 試験<20 年 月~20 年 月>)

外国人健康成人男性 (5 例) を対象として、<sup>14</sup>C-標識体と本薬の溶液 2 mg (75 µCi) の単回経口投与

時、並びに  $^{14}\text{C}$ -標識体注射剤 250  $\mu\text{g}$  (25  $\mu\text{Ci}$ ) の 30 分間単回静脈内点滴投与時の薬物動態が検討された。

放射能及び薬物動態パラメータは下表のとおりであった。用量補正した放射能の  $\text{AUC}_{0-t}$  を比較したところ、経口投与時の  $\text{AUC}_{0-t}$  が静脈内点滴投与時の約 30 % であったことから、経口投与により投与量の少なくとも 30 % が吸収されると推察された。一方、本薬の経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは平均 1.26 % であったことから、経口投与により吸収された薬物の多くが初回通過効果を受けると考えられた。

表  $^{14}\text{C}$ -標識体を静脈内及び経口投与時の薬物動態パラメータ

| 投与薬剤                                |      | $\text{AUC}_{0-t}$<br>( $\text{pg}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ) | $\text{AUC}_{0-\infty}$<br>( $\text{pg}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ) | $\text{C}_{\text{max}}$<br>( $\text{pg}/\text{mL}$ ) | $t_{\text{max}}$<br>(hr) | $t_{1/2}$<br>(hr)                               |
|-------------------------------------|------|---|--|--|--------------------------|---|
| 静脈内点滴<br>250 $\mu\text{g}$<br>(N=5) | 未変化体 | 3918.6<br>(2955.0, 5196.4)                                    | 4352.2<br>(3446.0, 5496.6)   | 2806.5<br>(1739.6, 4527.8)                           | 0.5<br>(0.25 - 0.53)     | 15.12<br>(11.82, 19.35)                         |
|                                     | M10  | ND  | ND   | BLQ  | ND                       | ND  |
|                                     | 放射能  | 10158<br>(5266, 19594)  | 16935 <sup>c</sup><br>(4555, 62958)                                | 4910<br>(3500, 6900)                                 | 0.5<br>(0.50 - 0.53)     | 20.77 <sup>c</sup><br>(2.60, 166.15)            |
| 経口<br>2 mg<br>(N=5)                 | 未変化体 | 404.6<br>(151.2, 1082.8)                                      | 1082.6 <sup>b</sup><br>(649.9, 1803.6)                             | 153.7<br>(48.6, 486.0)                               | 0.5<br>(0.50 - 1.00)     | 3.89 <sup>a</sup><br>(2.91 - 5.19) <sup>d</sup> |
|                                     | M10  | 83.26<br>(31.11, 222.85)                                      | 105.2<br>(47.89, 231.09)   | 60.03<br>(25.95, 138.88)                             | 0.75<br>(0.50 - 1.00)    | 0.985<br>(0.643, 1.510)                         |
|                                     | 放射能  | 23197<br>(11238, 47883)                                       | 38129 <sup>b</sup><br>(17606, 82575)                               | 1360<br>(1080, 1720)                                 | 0.75<br>(0.50 - 2.00)    | 20.421 <sup>b</sup><br>(11.08, 37.63)           |

幾何平均値 (95%信頼区間)。 $t_{\text{max}}$  : 中央値 (範囲)。ND : 算出できず、BLQ : 定量下限未滿。

a : n=2、b : n=3、c : n=4、d : 範囲

血漿中放射能における各代謝物の割合は、経口投与時の投与後 0.5 時間では M10 : 28.0 %、未変化体 : 17.1 %、投与後 2 時間で M10 : 5.9 %、未変化体 : 6.7 % であり、静脈内投与の投与後 0.75 時間では未変化体 : 64.3 %、M10 : 3.6 %、投与後 1.5 時間では未変化体 : 51.8 %、M10 : 4.7 % であった。経口及び静脈内投与において、M32 (M10 の水酸化体)、M26 (M10 の C-6 位水酸化体)、M21 (本薬の C-6 位水酸化体) も検出された (いずれも 4%未滿)。経口投与では投与後 168 時間までに投与量の 101 %、静脈内投与では投与後 264 時間までに投与量の 90%の放射能が糞中に排泄され、本薬は主に胆汁を経由して糞中に排泄されると考えられた。糞中の各代謝物の割合は、経口投与では、M10 : 2.43~46.4 %、未変化体 : <1.0~2.19%、静脈内点滴投与では、M10 : 12.3~46.2 %、未変化体 : <1.0~7.17 % であり、M26 も認められた (6.54 %以下)。尿からの放射能の排泄率は経口投与 : 約 1 %、静脈内点滴投与 : 2 % であった。

### (3) 患者を対象とした試験

#### 1) 日本人アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験

##### ① 第Ⅱ相用量反応試験におけるコルチゾールへの影響 (5.3.5.1.1: FFR100650 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第Ⅱ相用量反応試験において、本剤 110、220  $\mu\text{g}$  又はプラセボを 1 日 1 回 2 週間鼻腔内投与した時の投与 2 週後・中止時の血清中コルチゾール値のベースラインからの変化量は、本剤 110  $\mu\text{g}$  群 :  $1.25 \pm 4.54 \mu\text{g}/\text{dL}$  (n=80)、220  $\mu\text{g}$  群 :  $1.32 \pm 3.95 \mu\text{g}/\text{dL}$  (n=80)、プラセボ群 :  $0.41 \pm 4.83 \mu\text{g}/\text{dL}$  (n=78) であり、プラセボ群に比較して本剤群で大きな変動が認められたが、投与 2 週後・中止時の血清中コルチゾール値が基準値 (4.5~21.1  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ) を超えた症例数は、本剤

110 µg 群：13.8% (11/80 例)、220 µg 群：8.8% (7/80 例)、プラセボ群：10.3% (8/78 例) であり、各群で大きな差は認められなかった。

② 第Ⅲ相比較試験におけるコルチゾールへの影響 (5.3.5.1.3 : FFR100652 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第Ⅲ相検証試験において、本剤 110 µg/日 (1 日 1 回) 又は FP 点鼻液 200 µg/日 (1 日 2 回) を鼻腔内投与した時の投与 2 週間後・中止時の血清中コルチゾール値のベースラインからの変化量は、本剤群： $-1.15 \pm 4.57$  µg/dL (n=146)、FP 群： $-0.89 \pm 4.12$  µg/dL (n=145)、本剤プラセボ群： $-2.03 \pm 4.25$  (n=70)、FP プラセボ群： $-1.37 \pm 4.89$  (n=74) であり、いずれの群においても臨床上問題となる変動は認められなかった。

③ 第Ⅲ相長期投与試験におけるコルチゾールへの影響 (5.3.5.2.1 : FFR100688 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第Ⅲ相長期投与試験において、本剤 110 µg を 1 日 1 回鼻腔内投与した時の投与 4、8、12 週間後・中止時の血清中コルチゾール値のベースラインからの変化量は、4 週間後： $0.20 \pm 4.75$  µg/dL (n=62)、8 週間後： $0.68 \pm 5.34$  µg/dL (n=58)、12 週間後・中止時： $0.72 \pm 5.10$  µg/dL (n=58) であり、臨床上問題となる変動は認められなかった。

2) 外国人アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験

① 第Ⅱ相用量反応試験における薬物動態及びコルチゾールへの影響 (5.3.3.2.1 及び 5.3.5.1.2 : FFR20001 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

外国人季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第Ⅱ相用量反応試験において、本剤 55、110、220、440 µg 又はプラセボを 1 日 1 回 2 週間反復鼻腔内投与した時の薬物動態及びコルチゾールへの影響が検討された。

投与 8 日又は 15 日後の血漿中本薬濃度の平均値とその 95 %信頼区間(定量可能検体数/全検体数)は、55 µg 群： $15.1$  pg/mL [8.48, 26.7] (4/363)、110 µg 群： $17.2$  pg/mL [8.98, 33.1] (8/367)、220 µg 群： $14.4$  pg/mL [9.75, 21.2] (9/375)、440 µg 群： $13.9$  pg/mL [12.8, 15.0] (57/371) であった。また、投与 2 週間後の 24 時間尿中コルチゾール排泄量のベースラインからの変化量は、本剤 55 µg 群： $2.0 \pm 26.28$  (n=116)、110 µg 群： $-0.5 \pm 25.23$  (n=118)、220 µg 群： $-1.2 \pm 19.51$  (n=121)、440 µg 群： $0.6 \pm 17.81$  µg (n=120)、プラセボ群： $0.9 \pm 20.02$  (n=117) であり、投与量に比例した増加傾向は認められなかった。

② 第Ⅲ相プレドニゾン比較試験における薬物動態及びコルチゾールへの影響 (5.3.3.2.2 及び 5.3.5.1.4 : FFR20002 試験<20■■年■■月~■■月>)

外国人通年性アレルギー性鼻炎患者 (目標症例数 105 例 <本剤 110 µg 群：プラセボ群：プレドニゾン群=4 : 4 : 1>) を対象とした第Ⅲ相プレドニゾン比較試験において、本剤の薬物動態及びコルチゾールへの影響が検討された。

本試験では、本剤 110 µg (本剤群) 又は本剤プラセボ (プラセボ群、プレドニゾン群) が 1 日 1 回、

6週間反復鼻腔内投与され、最終7日間はプレドニゾン 10 mg（プレドニゾン群）又はプレドニゾンのプラセボ（本剤群、プラセボ群）が1日1回朝、ダブルダミー法により経口投与された。

本剤投与6週時の投与後24時間以内の血漿中本薬濃度は、351検体（本剤群44例）すべてにおいて定量下限未満（<10 pg/mL）であった。

本剤投与6週時の24時間血清中コルチゾール値の加重平均値のベースラインに対する比は、本剤群0.97、プラセボ群0.99、プラセボ群に対する本剤群の比とその両側95%信頼区間は0.98 [0.89, 1.07]であった。また、24時間尿中コルチゾール排泄量のベースラインからの変化量は、プラセボ群：5.03 ± 47.16 µg、本剤群：-16.68 ± 116.40 µgであった。なお、プレドニゾン群では、24時間血清中コルチゾール値の加重平均値のベースラインに対する比は0.49であり、本剤プラセボ群と比較し大きな減少が認められ、本試験における副腎皮質機能評価系の感度が確認されたが、尿中コルチゾール値については分析時の妨害物質の存在により得られていない。

### ③ 長期投与試験における薬物動態及びコルチゾールへの影響(5.3.3.2.3/ref及び5.3.5.1.9/ref: FFR102123試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

外国人通年性アレルギー性鼻炎患者（806例）を対象とした長期投与試験において、本剤110 µgを1日1回52週間反復鼻腔内投与した時の薬物動態及びコルチゾールへの影響が検討された。

投与4、12、24、36及び52週後における血漿中本薬濃度は、2512検体（578例）中331検体が定量可能であり（定量下限：10 pg/mL）、500 pg/mLを超えた検体が10検体（0.4%）あったが、いずれも採取した5時点のうち1時点のみで検出されており、高濃度が持続することはなかった。定量可能な検体数の割合は、投与期間が長くなるに従い増加することはなかった。また、投与12、24及び52週後の24時間尿中コルチゾール排泄量のベースラインからの変化量は、プラセボ群（12週後：-1.37 ± 74.74 nmol、24週後：0.10 ± 76.91 nmol、52週後：14.33 ± 94.62 nmol）と本剤群（12週後：3.39 ± 70.10 nmol、24週後：6.54 ± 72.78 nmol、52週後：21.53 ± 111.02 nmol）で大きな差はなかった。

#### （4）特別な背景を有する集団における薬物動態

##### 中等度肝機能障害患者における薬物動態（吸入投与）(5.3.3.3.1/ref: FFA10013試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

外国人中等度肝機能障害患者（Child-Pugh B）及び健康成人（各10例）を対象として、本薬吸入用散剤<sup>3</sup>400 µgを単回吸入投与した時の薬物動態が検討された。

肝機能障害患者のAUC<sub>0-∞</sub>の幾何平均値は1942 pg·hr/mLであり、健康成人（569 pg·hr/mL）に比べ3.41倍増加したが、統計学的な有意差は認められなかった。また肝機能障害患者では、健康成人に比べC<sub>max</sub>の1.42倍の増加（肝機能障害患者54.4 pg/mL、健康成人38.2 pg/mL）、CL/Fの63%の低下（肝機能障害患者206 L/hr、健康成人703 L/hr）が認められた。肝機能障害患者の24時間血清中コルチゾール値の加重平均値（6.60 ± 3.14 µg/dL）は、健康成人（8.30 ± 1.79 µg/dL）に比べ23%低く、全身曝露量の増加と一致した。

<sup>3</sup> FFA10003試験に用いられたのと同様のプリスター製剤であり、■■■■■■の晶癖の原薬から製造された。

## (5) 薬物相互作用

### ケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4.1 : FFR10013 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

外国人健康成人男性 (20 例) を対象に、本剤 110 µg の 1 日 1 回 7 日間鼻腔内投与時、又は本剤 110 µg の 1 日 1 回鼻腔内投与とケトコナゾール 200 mg の 1 日 1 回経口投与の 7 日間併用時の薬物動態及び血清中コルチゾール値への影響が、2 期クロスオーバー法により検討された。

投与 7 日目の血漿中本薬濃度を測定したところ、ケトコナゾール併用期では 20 例中 6 例で定量可能であったのに対し、非併用期では 20 例中 1 例のみで定量可能であり、ケトコナゾールとの併用投与により本薬の全身曝露量が増加すると考えられた。投与 7 日目の 24 時間血清中コルチゾール値の加重平均値は、ケトコナゾール併用期 : 145.76 nmol/L、非併用期 : 154.06 nmol/L であり、比の 90%信頼区間は [0.86, 1.04] であった。

## (6) 臨床薬力学試験

### 季節性アレルギー性鼻炎患者における抗原誘発試験 (5.3.4.2.1 : FFR10007 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

外国人季節性アレルギー性鼻炎患者 (59 例) を対象に、本剤 220 µg を 1 日 1 回 8 日間鼻腔内投与した時の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検 2 期クロスオーバー法による抗原誘発試験が実施された。

本剤又はプラセボの最終投与 1 時間後に被験者を Challenge Chamber に入室させ、アレルギー性鼻炎誘発抗原 (grass 花粉) を 4 時間曝露したところ、最終投与 2~5 時間 (Chamber 入室 1~4 時間) 後における 4 鼻症状スコア<sup>4</sup>の加重平均値は本剤群で 3.30、プラセボ群で 7.44、群間差とその両側 95%信頼区間は-4.14 [-4.98, -3.30] であった。また、最終投与 22 時間後から抗原を 4 時間曝露した場合にも、最終投与 23~26 時間 (Chamber 入室 1~4 時間) 後における 4 鼻症状スコアの加重平均値の群間差とその両側 95%信頼区間は-3.63 [-4.44, -2.82] であった。

## <審査の概略>

### (1) 体内動態の個人間変動と本剤の安全性について

機構は、本剤投与後の血漿中本薬濃度推移には個体差が大きいことを踏まえ、血漿中濃度と安全性 (特にコルチゾールへの影響) との関係について説明するよう求めた。

申請者は、① 日本人健康成人を対象とした FFR10005 試験において、血漿中本薬濃度が定量可能であった被験者と定量不可能な被験者で、反復投与時における血清中コルチゾール濃度推移に特定の傾向は認められなかったこと、② 血漿中本薬濃度が定量下限の 10 倍である 100 pg/mL 以上を示した 40 例 (海外 FFR20001 試験 1/502 例、海外 FFR102123 試験 39/578 例) において、血漿中本薬濃度と 24 時間尿中コルチゾール及び有害事象に明らかな関係性は認められなかったこと、③ FFR102123 試験において、血漿中本薬濃度が 100 pg/mL 以上であった症例と他の症例で被験者背景は同様であり、高値を示した症例でも血漿中濃度の検出は散発的で、持続する傾向は認められていないことなどから、本剤の鼻腔内投与において、血漿中本薬濃度と安全性に関連はないものと考えられる旨を説明した。

<sup>4</sup> 4 鼻症状 (くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感) のそれぞれを 0~3 点にスコア化し合計が算出された。

機構は、投与量の増加に伴い、血漿中本薬濃度の定量可能な被験者数が増加する傾向がみられるものの、血漿中濃度に用量依存性が認められないことから、個体差の原因について考察を求めた。

申請者は、血漿中濃度の個体差の原因としては、患者の鼻粘膜状態の違い、投与手技、代謝の個体差などが考えられることを説明した上で、患者の鼻粘膜状態の違いについては、本剤は作用部位である鼻腔内に直接投与される薬剤のため、患者の鼻汁の量及び性状、鼻粘膜の腫脹や発赤などの症状により本剤の薬物動態が影響を受ける可能性は否定できないが、健康成人とアレルギー性鼻炎患者で本剤 110 µg を鼻腔内投与した際の血漿中本薬濃度の定量可能例数を比較したところ、患者で定量可能例数が増加する傾向がみられるものの、健康成人と患者で本薬の薬物動態に顕著な差はなく、鼻粘膜の状態による薬物動態への影響は大きくないと考えられる旨を説明した。また、投与手技については、添付文書（案）の【取扱い上の注意】に患者には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旨を記載するとともに、使用説明書を作成し、患者への指導を徹底すると説明した。

機構は、以上の回答を了承した。

## （２）肝機能障害患者における薬物動態について

機構は、FFA10013 試験において、中等度肝機能障害患者に本薬 400 µg を単回吸入投与した場合には、健康成人に比べ約 3.4 倍の AUC の増加が認められていることを踏まえ、肝機能障害患者に本剤を鼻腔内投与した場合の安全性について説明するよう求めた。

申請者は、① 中等度肝機能障害患者に本薬 400 µg を単回吸入投与した時の曝露量は、健康成人の約 3.4 倍であること（FFA10013 試験）、また、外国人健康成人を対象とした BA 試験（FFR10010 試験）における、本剤 880 µg の 1 日 3 回 4 日間鼻腔内投与時の  $AUC_{0-\tau}$  136.31 pg·hr/mL に基づけば、臨床予定用量である本剤 110 µg を肝機能障害患者に鼻腔内投与した時の曝露量は約 58 pg·hr/mL ( $136.31 \times 110 / 880 \times 3.4$ ) と推定され、安全性が確認されている曝露量の範囲内であること、② 健康成人を対象とした 1 日 1 回 7 日間の反復投与試験において、日本人では本剤 440 µg 投与時の最大曝露量は 22.8 pg·hr/mL、外国人では 880 µg 投与でも全例が定量下限未満であり、反復投与による蓄積は認められていないこと（FFR10005 及び FFR10001 試験）、③ 日本人を対象とした第Ⅲ相試験（FFR100652 試験）において、合併症として B 型肝炎キャリアー、脂肪肝を有する症例各 1 例に本剤 110 µg/日が投与されたが、2 例とも治験期間中に有害事象は発現していないこと、④ 海外における自発報告及び市販後調査により集積された安全性データベースにおいて（2008 年 11 月 1 日現在）、肝機能障害患者における報告について検索したところ、原発性胆汁性肝硬変を有し、有害事象として生殖器の紅斑、発疹及び排尿障害を発現した 1 例が検出されたが、全身性コルチコステロイド作用のリスク増加は認められていないことなどから、本剤 110 µg を中等度肝機能障害患者に鼻腔内投与した時の安全性は担保可能と考える旨を説明した。

機構は、以上の回答より、現時点では中等度の肝機能障害患者での安全性に大きな問題はないと考えるものの、重度の肝機能障害患者における情報は得られていないことから、製造販売後調査において、肝機能障害の重症度等も踏まえ、使用実態下での安全性をさらに検討することが必要と考える。

## （３）薬物相互作用について

機構は、類薬である FP 点鼻液ではリトナビルとの併用で血漿中 FP 濃度が大幅に上昇することが報告されていることを踏まえ、本剤と CYP3A4 阻害薬併用時の臨床的な影響について考察し、添付文書において CYP3A4 阻害薬との相互作用について適切な注意喚起がなされているか説明するよう求めた。

申請者は、本剤と代表的な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール（経口投与）との薬物相互作用試験（FFR10013 試験）を実施したところ、ケトコナゾール非併用では 20 例中 1 例で血漿中本薬濃度が測定可能であったのに対し、ケトコナゾール併用では 20 例中 6 例で血漿中本薬濃度が測定可能であり、わずかに本薬の薬物動態に影響はみられたものの、血清中コルチゾールに有意な差はみられず、臨床的な影響は少ないと考えられることを説明した。また申請者は、健康成人での薬物相互作用試験において、FP の鼻腔内投与時にリトナビルを併用投与した場合には、血漿中 FP 濃度が顕著に上昇し、血清中コルチゾール値も低下したが、エリスロマイシン及びケトコナゾールを併用した場合にはわずかな血漿中 FP 濃度の上昇がみられたものの、顕著な血清中コルチゾール値の低下はみられなかった（申請資料 5.4.2 GSK Document GM2002/000378/00 FNM10004 試験）こと、さらに、自発報告及び市販後調査から集積されたデータベースにおいて（2008 年 11 月 1 日現在）、本剤及び FP 点鼻液とリトナビル、エリスロマイシン、ケトコナゾールとの相互作用に関連した報告を検索した結果、本剤では関連する報告はなく、FP 点鼻液では 7 例のリトナビルとの相互作用に関連した症例が検出されたが、エリスロマイシン、ケトコナゾールとの相互作用に関連した報告は検出されなかったことを勘案すれば、CYP3A4 阻害剤の具体例としてリトナビルをあげ、CYP3A4 阻害剤との併用により本薬の血中濃度が上昇する可能性がある旨を「相互作用 併用注意」の項に記載した現行の添付文書案において、適切な注意喚起がなされていると考える旨を説明した。

機構は、提出されたケトコナゾールとの相互作用試験成績を踏まえれば、強力な CYP3A4 阻害剤併用時には本薬の全身曝露は上昇すると考えられることから、申請者の提案する注意喚起は必要と考える。さらに、本剤についてリトナビルとの相互作用に関する検討はなされていないものの、FP 点鼻液と同様な相互作用に起因する事象を生じる可能性は否定できないと考えることから、本剤の添付文書には上記の申請者案に加えて、「類薬での情報として、リトナビルと FP 製剤を併用した臨床薬理試験において、血中 FP 濃度の大幅な上昇、また血中コルチゾール値の著しい低下が認められ、全身性のステロイド作用が発現した報告がある」旨の注意喚起も必要と考える。

また、本剤の相互作用に関する情報は限られているため、CYP3A4 阻害剤との相互作用を中心に製造販売後にも注意深く情報を収集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>

有効性及び安全性の評価資料として、国内で実施された 4 試験（第 I 相単回及び反復鼻腔内投与試験 <5.3.3.1.1 : FFR10005 試験>、第 II 相用量反応試験 <5.3.5.1.1 : FFR100650 試験>、第 III 相検証的試験 <5.3.5.1.3 : FFR100652 試験>、第 III 相長期投与試験 <5.3.5.2.1 : FFR100688 試験>）、海外で実施された 2 試験（第 II 相用量反応試験 <5.3.5.1.2 : FFR20001 試験>、第 III 相プレドニゾン比較試験 <5.3.5.1.4 : FFR20002 試験>、当該試験の概要は臨床薬理の項に記載）の成績が提出された。

#### （1）国内試験

1) 健康成人を対象とした第 I 相単回及び反復鼻腔内投与試験 (5.3.3.1.1: FFR10005<20■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人健康成人男性 (目標症例数 12 例) を対象に、本剤の安全性及び忍容性を検討するため、無作為化プラセボ対照二重盲検用量漸増試験が実施された。

用法・用量は、単回投与期 (第 1 期~第 3 期) においては、本剤 110 µg、220 µg、440 µg 又はプラセボのいずれか 3 用量を各期 1 日 1 回朝、鼻腔内投与することとされ、反復投与期 (第 4 期) においては、本剤 440 µg を 1 日 1 回朝、7 日間鼻腔内投与することとされた。

総投与症例数 12 例全例が安全性解析対象とされた。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、6 例 16 件に認められ、その内訳は、単回投与期の本剤 110 µg 1 例 5 件、本剤 440 µg 2 例 3 件、プラセボ 1 例 1 件、本剤 440 µg 反復投与期の 3 例 7 件であった。死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は本剤 110µg の単回投与を受けた 1 例 (痙攣/四肢固縮/意識消失/顔面蒼白) に認められたが、転帰は消失であり、本剤との因果関係は否定された。主な有害事象は、網状赤血球数増加 2 件 (440 µg 単回投与、プラセボ単回投与各 1 件)、真菌検査陽性 2 件 (110 µg 単回投与、440 µg 反復投与各 1 件) であり、これらの 4 件は治験薬との因果関係が否定されなかった。

以上より申請者は、本剤を本剤 440 µg/日を 1 日 1 回 7 日間投与したときの安全性及び忍容性が確認された旨を説明した。

2) 通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第 II 相用量反応試験 (5.3.5.1.1 : FFR100650<20■■年■■月~20■■年■■月>)

16 歳以上の通年性アレルギー性鼻炎患者 (目標症例数 240 例<各群 80 例>) を対象として、本剤の推奨用量並びに有効性及び安全性を検討するため、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、本剤 110 µg、220 µg 又はプラセボを 1 日 1 回朝、鼻腔内投与 (左右各鼻腔内に各 2 噴霧) することとされ、投与期間は 2 週間とされた。

総投与症例数 240 例 (本剤 110 µg 群 80 例、本剤 220 µg 群 81 例、プラセボ群 79 例) 全例が FAS (Full Analysis Set) とされ、有効性の主たる解析対象及び安全性解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である全投与期間における 3 鼻症状スコア (3TNSS)<sup>5</sup> 平均のベースラインからの変化量は下表のとおりであり、本剤のいずれの用量群もプラセボ群と比較して有意に減少した。

表 全投与期間における 3TNSS 平均のベースラインからの変化量

| 投与群        | 例数 | 3TNSS 平均の変化量 <sup>a)</sup><br>(調整済み平均値 ± 標準誤差) | プラセボ群との差<br>[95% 信頼区間] | p 値 <sup>b)</sup> |
|------------|----|--|------------------------|-------------------|
| 本剤 110µg 群 | 80 | -1.95 ± 0.16                                   | -0.79 [-1.29, -0.30]   | <0.001            |
| 本剤 220µg 群 | 81 | -2.14 ± 0.16                                   | -0.99 [-1.50, -0.47]   | <0.001            |
| プラセボ群      | 79 | -1.16 ± 0.17                                   | —                      | —                 |

a) 施設、ベースライン値 (投与開始日の前日までの連続 4 日間の 3TNSS の平均値)、年齢及び性別を共変量とした共分散分析、b) Dunnett の多重比較

<sup>5</sup> 鼻症状の評価基準に基づき、被験者本人が 1 日の 3 つの鼻症状 (くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉) のそれぞれを 0~3 点にスコア化したものを合計した。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、110 µg 群 25.0 %（20/80 例）、220 µg 群 22.2 %（18/81 例）、プラセボ群 40.5 %（32/79 例）に認められた。死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、110µg 群 1 例（鼻咽頭炎）、220 µg 群 2 例（鼻咽頭炎、急性扁桃炎）、プラセボ群 3 例（鼻咽頭炎、頭痛、発熱）であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、投与中止後回復が認められた。

因果関係が否定されなかった有害事象（副作用）は、110 µg 群 7.5 %（6/80 例）、220 µg 群 1.2 %（1/81 例）、プラセボ群 11.3 %（9/79 例）に認められ、主な事象は下表のとおりであった。

表 FFR100650試験における主な副作用

|            | 本剤 110µg 群 | 本剤 220µg 群 | プラセボ群   |
|------------|------------|------------|---------|
| 例数         | 80         | 81         | 79      |
| 血中コルチゾール減少 | 2 (2.5)    | 0          | 2 (2.5) |
| 鼻出血        | 1 (1.3)    | 0          | 2 (2.5) |
| 白血球数増加     | 1 (1.3)    | 0          | 2 (2.5) |

例数 (%)

以上より申請者は、本剤がアレルギー性鼻炎の諸症状を改善すること、本剤 110 µg 群の効果は 220 µg 群とほぼ同様であること、本剤 110 µg 群、220 µg 群のいずれも安全性に大きな問題はないと考えられることから、推奨用法・用量として 110 µg/日が適切と判断した旨を説明した。

### 3) 季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第Ⅲ相比較試験（5.3.5.1.3 : FFR100652 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >

16 歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者（目標症例数 420 例 <本剤群 140 例、FP 群 140 例、本剤プラセボ群 70 例、FP プラセボ群 70 例>）を対象に、本剤 110 µg/日分 1 の FP 200 µg/日分 2 に対する非劣性の検証並びに本剤の安全性の検討を目的として、プラセボ及び FP を対照とした無作為化二重盲検（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 110 µg 又は本剤プラセボを 1 日 1 回朝、鼻腔内投与（左右各鼻腔内に各 2 噴霧）、または、FP 100 µg 又は FP プラセボを 1 日 2 回（朝及び夜）、噴霧投与（1 回あたり左右各鼻腔内に各 1 噴霧）することとされ、投与期間は 2 週間とされた。

無作為化された 446 例のうち二重登録症例等を除く 443 例（本剤群 149 例、FP 群 148 例、本剤プラセボ群 72 例、FP プラセボ群 74 例）が安全性解析対象とされた。このうち鼻アレルギー日記未回収 2 例（FP 群、本剤プラセボ群各 1 例）を除く 441 例（本剤群 149 例、FP 群 147 例、本剤プラセボ群 71 例、FP プラセボ群 74 例）が FAS とされ、治験実施計画書からの逸脱 8 例を除く 433 例（FP プラセボ群 72 例、FP 群 144 例、本剤プラセボ群 70 例、本剤群 147 例）が PPS（Per Protocol Set）とされ、有効性の主たる解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である全投与期間における 3TNSS 平均のベースラインからの変化量の本剤群と FP 群の結果は次表のとおりであり、群間差の両側 95%信頼区間の上限値が事前に設定された非劣性限界値である 0.75 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。

表 全投与期間における3TNSS平均のベースラインからの変化量

| 投与群       | 例数  | 3TNSS平均の変化量 <sup>a)</sup><br>(調整済み平均値±標準誤差) | 群間差<br>[95%信頼区間] |
|-----------|-----|---|------------------|
| 本剤110μg 群 | 147 | -1.23±0.14                                  | -0.17            |
| FP200μg 群 | 144 | -1.06±0.14                                  | [-0.51, 0.17]    |

a) 施設、ベースライン値（投与開始日の前日までの連続4日間の3TNSSの平均値）、年齢及び性別を共変量とした共分散分析

副次評価項目である全投与期間における3TNSS平均のベースラインからの変化量の本剤群と本剤プラセボ群、FP群とFPプラセボ群の結果は下表のとおりであり、本剤群、FP群いずれもプラセボ群と比較して有意に減少した。なお、FASにおいてもPPSと同様の結果であった。

表 全投与期間における3TNSS平均のベースラインからの変化量

| 投与群     | 例数  | 3TNSS平均の変化量 <sup>a)</sup><br>(調整済み平均値±標準誤差) | プラセボ群との差<br>[95%信頼区間] | p値     |
|---------|-----|---|-----------------------|--------|
| 本剤群     | 147 | -1.27±0.15                                  | -1.69 [-2.13, -1.25]  | <0.001 |
| 本剤プラセボ群 | 70  | 0.42±0.20                                   | —                     | —      |
| FP群     | 144 | -1.05±0.14                                  | -1.50 [-1.89, -1.11]  | <0.001 |
| FPプラセボ群 | 72  | 0.45±0.18                                   | —                     | —      |

a) 施設、ベースライン値（投与開始日の前日までの連続4日間の3TNSSの平均値）、年齢及び性別を共変量とした共分散分析

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群16.8%（25/149例）、FP群18.2%（27/148例）、本剤プラセボ群20.8%（15/72例）、FPプラセボ群18.9%（14/74例）に認められた。死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。試験の中止に至った有害事象は、本剤群1例（鼻咽頭炎）、FP群2例（インフルエンザ、鼻咽頭炎）、本剤プラセボ群2例（体位性めまい、結膜浮腫）、FPプラセボ群1例（鼻出血/悪心/下痢/頭痛）に認められたが、FPプラセボ群の1例4件を除き、治験薬との因果関係は否定され、いずれも転帰は回復であった。

副作用（臨床検査値異常を含む）は、本剤群6.0%（9/149例）、FP群5.4%（8/148例）、本剤プラセボ群4.2%（3/72例）、FPプラセボ群9.5%（7/74例）に認められ、主な事象は下表のとおりであった。

表 FFR100652試験における主な副作用

| 事象名    | 本剤      | FP      | 本剤プラセボ | FPプラセボ  |
|--------|---------|---------|--------|---------|
| 例数     | 149     | 148     | 72     | 74      |
| 白血球数増加 | 2 (1.3) | 1 (0.7) | 0      | 0       |
| ALT増加  | 1 (0.7) | 0       | 0      | 2 (2.7) |
| 鼻出血    | 0       | 2 (1.4) | 0      | 3 (4.0) |

例数 (%)

以上より申請者は、本剤110μg/日分1のFP200μg/日分2に対する非劣性が検証されたこと、有害事象の種類及び発現頻度に本剤特有なプロファイルは認められなかった旨を説明した。

#### 4) 通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第Ⅲ相長期投与試験 (5.3.5.2.1 : FFR100688<20■年■月~20■年■月>

16歳以上の通年性アレルギー性鼻炎患者（目標症例数60例）を対象として、本剤の長期投与時の安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 110 µg を 1 日 1 回朝、鼻腔内投与（左右各鼻腔内に 2 噴霧）することとされ、投与期間は 12 週間とされた。

総投与症例数 65 例全例が安全性解析対象とされ、鼻アレルギー日誌未回収の 1 例を除く 64 例が FAS とされ、有効性の主たる解析対象とされた。

有効性評価項目である 3TNSS 平均（平均値±標準偏差）は、ベースライン（投与開始日の前日までの連続 4 日間の 3TNSS 平均）6.0±1.3（n=64）、投与第 3～4 週 3.4±1.5（n=63）、投与第 7～8 週 3.0±1.5（n=62）、投与第 11～12 週 2.6±1.4（n=59）であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、投与開始後 44.6 %（29/65 例）に認められた。死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は伝染性単核症 1 例であったが、無処置にて回復し本剤との因果関係は否定された。主な有害事象は、鼻咽頭炎 12.3 %（8/65 例）、頭痛 10.8 %（7/65 例）、上気道の炎症 4.6 %（3/65）であり、副作用は全期間で白血球増加の 1 例のみであった。

以上より申請者は、本剤 110 µg/日の 12 週間の長期投与においても安全性に問題がないことが確認された旨を説明した。

## （2）海外試験

### 1）季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とする第Ⅱ相用量反応試験（5.3.5.1.2：FFR20001<20■■年■■月～20■■年■■月>）

12 歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者（目標症例数 620 例 <各群 124 例>）を対象に、本剤の推奨用量並びに有効性及び安全性を検討するため、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、本剤 55、110、220、440 µg 又はプラセボを 1 日 1 回朝、鼻腔内投与することとされ、投与期間は 2 週間とされた。

総投与症例数 641 例（本剤 55 µg 群 127 例、110 µg 群 127 例、220 µg 群 129 例、440 µg 群 130 例、プラセボ群 128 例）全例が ITT（Intent-to-treat）集団とされ、安全性及び有効性解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である全投与期間における 1 日 rTNSS（reflective Total Nasal Symptom Score）<sup>6</sup>平均のベースラインからの変化量は下表のとおりであり、本剤のいずれの用量群もプラセボ群と比較して有意に減少した。

表 全投与期間における1日rTNSS平均のベースラインからの変化量

| 投与群       | 例数  | 1日rTNSS平均の変化量 <sup>a)</sup><br>(調整済み平均値±標準誤差) | プラセボ群との差<br>[95%信頼区間] | p値 <sup>b)</sup> |
|-----------|-----|---|-----------------------|------------------|
| 本剤55µg 群  | 127 | -3.50±0.21                                    | -1.68 [-2.25, -1.10]  | <0.001           |
| 本剤110µg 群 | 127 | -3.84±0.21                                    | -2.01 [-2.58, -1.44]  | <0.001           |
| 本剤220µg 群 | 129 | -3.19±0.21                                    | -1.36 [-1.93, -0.79]  | <0.001           |
| 本剤440µg 群 | 130 | -4.02±0.21                                    | -2.19 [-2.75, -1.62]  | <0.001           |
| プラセボ群     | 128 | -1.83±0.21                                    | —                     | —                |

a) 施設、ベースライン値（投与開始日当日の午前を含む直前 4 日間の 1 日 rTNSS の平均値）、年齢及び性別を共変量とした共分散分析、b) Hochberg の多重比較

<sup>6</sup> 被験者本人が 4 鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）のそれぞれを 0～3 点にスコア化し、午前及び午後それぞれの 4 鼻症状スコアの合計を算出、両者の平均値が 1 日 rTNSS とされた。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、55 µg 群 28.3 %（36/127 例）、110µg 群 29.1 %（37/127 例）、220 µg 群 27.1 %（35/129 例）、440 µg 群 24.6 %（32/130 例）、プラセボ群 27.3 %（35/128 例）に認められた。死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現は認められなかった。治験の中止に至った有害事象は 9 例（55 µg 群 2 例 <副鼻腔炎、全身性そう痒症>、110 µg 群 1 例 <気管支炎>、220 µg 群 4 例 <気管支炎/副鼻腔炎、鼻カンジダ症、蕁麻疹、尿中遊離コルチゾール増加>、440 µg 群 1 例 <喘息>、プラセボ群 1 例<腱断裂>）に認められ、55 µg 群の全身性そう痒症と 220 µg 群の鼻カンジダ症は因果関係が否定されなかった。

副作用（臨床検査値異常を含む）は、55 µg 群 13.4 %（17/127 例）、110 µg 群 11.0 %（14/127 例）、220 µg 群 10.9 %（14/129 例）、440 µg 群 13.1 %（17/130 例）、プラセボ群 10.9 %（14/128 例）に認められ、主な事象は下表のとおりであった。

表 FFR20001試験における主な副作用

|        | 本剤 55 µg | 本剤 110 µg | 本剤 220 µg | 本剤 440 µg | プラセボ    |
|--------|----------|-----------|-----------|-----------|---------|
| 例数     | 127      | 127       | 129       | 130       | 128     |
| 鼻出血    | 3 (2.4)  | 9 (7.1)   | 10 (7.8)  | 8 (6.2)   | 4 (3.1) |
| 鼻漏     | 2 (1.6)  | 2 (1.6)   | 0         | 0         | 2 (1.6) |
| 鼻道刺激感  | 2 (1.6)  | 0         | 1 (0.8)   | 1 (0.8)   | 1 (0.8) |
| 鼻乾燥    | 2 (1.6)  | 0         | 0         | 1 (0.8)   | 0       |
| 頭痛     | 2 (1.6)  | 2 (1.6)   | 1 (0.8)   | 3 (2.3)   | 2 (1.6) |
| 浮動性めまい | 2 (1.6)  | 0         | 0         | 1 (0.8)   | 0       |
| 口内乾燥   | 2 (1.6)  | 0         | 0         | 1 (0.8)   | 0       |

例数 (%)

以上より申請者は、本剤 55 µg 群の有効性は本剤 110 µg 群及び 440 µg 群と比較して低く、また、110 µg 群と 440 µg 群の変化量の差はわずかであることから、1 日 110 µg の用量で十分な有効性を示すと考えられること、また、いずれの用量においても安全性に特に問題は認められなかったことを説明した。

## <審査の概略>

### (1) 本剤の臨床的位置づけについて

機構は、類薬である FP 点鼻液に対する本剤の臨床上的特徴について、海外において FP 点鼻液は 1 日 1 回投与により承認されていることも踏まえた上で整理し、説明するよう求めた。

申請者は、① 国内第Ⅲ相試験（FFR100652 試験）の結果、本剤群の効果発現までの日数（1 日）は、FP 群（2 日）よりも早かったこと、また、海外試験では、本剤の効果は最短で投与開始 8 時間後から認められた点も考えあわせると、より早く効果を示し得る点は、本剤の大きな特徴であると考えられること、② 季節性アレルギー性鼻炎を対象とした、抗原対象及び地域が異なる 4 つの海外試験において、本剤は眼症状に対してプラセボと比べ有意な改善を示し、また、国内長期投与試験（FFR100688 試験）においても通年性アレルギー性鼻炎の眼症状に対して持続的なスコアの減少を認めたことから、アレルギー性鼻炎に伴う眼症状に効果を示すことも本剤の特徴と考えられること、③ 本剤の全身的副作用はほとんど認められず、副腎皮質機能への影響は極めて弱く、本剤の安全性は FP 点鼻液と同様に高いと

考えられること、④ 本剤では、人間工学に基づく新規の横押し型の噴霧システムが採用されていること、FP 点鼻液のような保存剤（フェニルエチルアルコール）に起因するにおいがなく、1 噴霧あたりの液量（50  $\mu$ L）は FP 点鼻液（100  $\mu$ L）の半量であり、液だれが少ないことなどにより、FP 点鼻液に比べコンプライアンスの改善が期待できることなどを説明した。また申請者は、国内第Ⅲ相試験（FFR100652 試験）において、本剤は 1 日 1 回投与において FP 点鼻液の 1 日 2 回投与と同程度の効果を示すことが確認されており、海外において本剤及び FP 点鼻液はともに 1 日 1 回投与の用法で用いられているものの、本邦では FP を含め鼻噴霧用ステロイド薬のほとんどは 1 日 2 回以上の投与製剤であることを踏まえれば、1 日 1 回投与製剤の存在は、本邦における治療の選択肢を拡げるとともに、患者の利便性及び服薬コンプライアンスの向上に寄与できると考えることを併せて説明した。

機構は、本剤は FP 点鼻液に比べ、利便性等の点でメリットを有することを否定するものではないが、本剤では効果の発現が早いとする点については、鼻アレルギー診療ガイドライン（2009 年版）では、鼻噴霧用ステロイド薬は約 1～2 日で効果が発現するとされており、効果の発現の早さは鼻噴霧用ステロイド薬全般に共通した特徴であると考えられること、鼻炎症状の評価は自覚症状を中心としたスコアでの評価であるため、客観性に乏しく、効果発現までの時間にはばらつきが大きいと考えられ、同一試験における本剤の用量群間でも、国内用量反応試験（FFR100650 試験）では、本剤 110 $\mu$ g 群で 3 日、220 $\mu$ g 群で 2 日、海外用量反応試験（FFR20001 試験）では、本剤 55、110、220 及び 440 $\mu$ g 群それぞれ 24、8、24 及び 8 時間と差異がみられ、用量依存性もないことを踏まえれば、本剤と FP 点鼻液の効果発現時間に臨床的意義のある差異があるとは判断し難いと考えられる。また、アレルギー性鼻炎に伴う眼症状にも効果を示すとする点についても、FP 点鼻液等との比較データは得られておらず、必ずしも本剤に特徴的な効果とは判断し難いものと考えられる。

## （2）用法・用量について

機構は、海外用量反応試験（FFR20001 試験）では本剤 55  $\mu$ g/日においても有効性が認められているにもかかわらず、国内用量設定試験（FFR100650 試験）では当該用量を検討用量として設定しなかった理由について説明を求めた。

申請者は、プラセボ、本剤 55  $\mu$ g、110、220 又は 440  $\mu$ g/日を 2 週間鼻腔内投与した FFR20001 試験において、本剤は 110  $\mu$ g/日以上以上の投与量で主要及び副次評価項目において十分な有効性を示したこと、本剤 55  $\mu$ g/日群では主要評価項目においてプラセボ群に対し有意差が認められたが、副次評価項目のうち効果発現までの時間及び眼症状評価（AM pre-dose instantaneous Total Ocular Symptom Score）において他の投与量群よりも劣る結果が示されたこと、安全性に関しては 55～440  $\mu$ g/日のすべての用量群で良好な忍容性が確認されたことから、有効性及び安全性を総合的に評価した結果、本剤の推奨用量として 110  $\mu$ g/日が妥当であると判断し、国内用量設定試験では本剤 55  $\mu$ g/日群を設定しなかったと説明した。

機構は、欧米における本剤の添付文書には「十分な治療効果に達し、症状がコントロールされた場合には、55  $\mu$ g/日に減量しても効果の維持に有効な可能性がある。」との記載がなされていることを踏まえ、本邦における本剤 55  $\mu$ g/日の維持用量としての必要性について、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、欧米においては FP 点鼻液の添付文書にも維持用量（FP100  $\mu$ g/日）に係る記載がなされており、同種の薬剤では同様の用法・用量の方が医療現場において使用しやすいこと、また、患者の症状

や経済状況を勘案して用量を変更できるようにすることを考慮し、本剤についても維持用量に係る記載がなされたことを説明した。一方、本邦では、FP 点鼻液において維持用量の記載はないこと、また、FP 点鼻液の使用成績調査では、その使用期間は 86 % (3189/3725 例) の症例で 12 週間以内であり、安全性解析対象例のうち投与を中止した 2928/3208 例の中止理由は 80 % 以上が「症状改善」であったこと、さらに医学専門家に本邦におけるアレルギー性鼻炎の治療実態を確認したところ、「本邦では鼻噴霧用ステロイド薬を用いた治療は花粉飛散時期が終了した段階、あるいは症状が安定した段階で終了し、一般に薬剤の投与を長期継続することはなく、また、減量して投与を維持する治療概念はない」との見解であったことから、本剤についても維持用量を設ける必要性は乏しいと考える旨を説明した。

機構は、本邦では本剤 55 µg/日における有効性は確認されていないこと、また、本剤と同様の有効性及び全身移行性を示すと考えられる FP 点鼻液ではこれまでの使用経験から安全性に特段の問題は認められず、維持用量の必要性は示唆されていないことを踏まえ、現時点では申請者の回答を了承するが、海外の用量反応試験成績に基づけば、本剤 55 µg/日も有効用量である可能性が高く、通年性アレルギー性鼻炎では長期的な使用が必要となる患者も存在すると考えられることから、製造販売後調査において 55 µg/日へ減量された症例のデータも可能な限り収集し、維持用量の必要性についてさらに検討すべきと考える。

### (3) 有効性について

機構は、季節性アレルギー性鼻炎を対象とした国内外のプラセボ対照試験（国内；FFR100652 試験、海外；FFR20001 等 4 試験）ではいずれもプラセボ群に比べ本剤 110 µg 群で 4TNSS スコアの各症状において有意な改善が認められているのに対し、通年性アレルギー性鼻炎を対象とした国内 FFR100650 試験及び海外 FFR30002 試験では鼻閉についてプラセボ群との有意差が認められていないことから、通年性アレルギー性鼻炎の鼻閉に対する本剤の有効性について、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、通年性アレルギー性鼻炎を対象とした国内 FFR100650 試験及び海外 FFR30002 試験のいずれにおいても、全投与期間における鼻閉スコア平均のベースラインからの変化量について本剤 110 µg 群とプラセボ群間で有意差は認められなかったものの、両試験ともに本剤 110 µg 群ではプラセボ群と比べ数値上は改善が認められていること（次表参照）、また、国内臨床試験で実施された医師による鼻鏡検査では、鼻閉の原因となる「下鼻甲介粘膜の腫脹」のスコア変化において、季節性アレルギー性鼻炎を対象とした FFR100652 試験、通年性アレルギー性鼻炎を対象とした FFR100650 試験ともに、投与 1 週後（それぞれ  $p=0.042$  及び  $p=0.020$ 、Wilcoxon2 標本検定、以下同様）及び投与 2 週後・中止時（それぞれ  $p=0.005$  及び  $p=0.004$ ）に、プラセボ群に比べ本剤 110 µg 群で有意な改善が認められていることから、本剤は通年性アレルギー性鼻炎の鼻閉に対しても有効であると考えられ、季節性アレルギー性鼻炎と通年性アレルギー性鼻炎で異なる結果となった原因は、季節性アレルギー性鼻炎では急激な鼻炎症状を呈することから被験者の鼻閉の変化に対する認識が高い可能性があり、より高い有効性が示されたと考えられる旨を説明した。また申請者は、通年性アレルギー性鼻炎の鼻閉に対し有意な改善が認められなかった原因を医学専門家に確認したところ、「通年性アレルギー性鼻炎患者は、抗原曝露を通年的に受け、単純に可逆性ではない粘膜肥厚を呈しており、また患者の症状に対する慣れのため、患者日記による鼻閉スコアでは有意差が示されなかった可能性が考えられる」との見解であったことを併せて説明した。

表 国内外臨床試験における本剤 110 µg 投与時の鼻閉スコア平均のベースラインからの変化量

| 対象疾患        |    | 試験名       | プラセボとの調整済み平均値の差<br>[両側 95%信頼区間]    | p 値                  |
|-------------|----|-----------|------------------------------------|----------------------|
| 季節性アレルギー性鼻炎 | 国内 | FFR100652 | -0.66 [-0.83, -0.49] <sup>a)</sup> | <0.001 <sup>c)</sup> |
|             | 海外 | FFR20001  | -0.47 [-0.62, -0.31] <sup>b)</sup> | <0.001 <sup>c)</sup> |
|             |    | FFR30003  | -0.17 [-0.30, -0.04] <sup>b)</sup> | 0.012 <sup>c)</sup>  |
|             |    | FFR103184 | -0.49 [-0.63, -0.34] <sup>b)</sup> | <0.001 <sup>d)</sup> |
|             |    | FFR104861 | -0.36 [-0.50, -0.22] <sup>b)</sup> | <0.001 <sup>c)</sup> |
| 通年性アレルギー性鼻炎 | 国内 | FFR100650 | -0.15 [-0.36, 0.06] <sup>a)</sup>  | 0.207 <sup>c)</sup>  |
|             | 海外 | FFR30002  | -0.12 [-0.27, 0.02] <sup>b)</sup>  | 0.092 <sup>d)</sup>  |

a) 全投与期間における鼻閉スコア平均のベースラインからの変化量（ベースライン値：投与開始日の前日までの連続 4 日間の鼻閉スコアの平均値）

b) 全投与期間における鼻閉の 1 日 reflective スコア平均のベースラインからの変化量（ベースライン値：投与開始日当日の午前を含む直前 4 日間の鼻閉の 1 日 reflective スコアの平均値）

c) 施設、ベースライン値、年齢及び性別を共変量とした共分散分析

d) 国、ベースライン値、年齢及び性別を共変量とした共分散分析

機構は、急激な鼻炎症状を呈する季節性アレルギー性鼻炎と慢性的な症状を呈する通年性アレルギー性鼻炎では症状の変化に対する被験者の感受性に違いがあるとする申請者の見解は理解できること、また、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から、申請者の回答を了承した。

#### (4) 安全性について

##### 1) 副腎皮質機能等に及ぼす影響について

機構は、国内外臨床試験において、副腎機能検査値が基準値から大きく逸脱した症例について検討し、安全性上の問題がないか説明するよう求めた。

申請者は、副腎機能検査項目のうち、血清中コルチゾール値及び 24 時間尿中コルチゾール値については治験薬の投与開始後に基準値下限の 50% 以下まで低下した症例を、24 時間血清中コルチゾール加重平均については基準値が設定されていなかったことから、プレドニゾンとの比較試験（FFR20002 試験）において、ベースラインに対する投与終了後の比がプレドニゾン群の症例の最大値である 0.67 よりも小さい症例を「大きな逸脱が認められた症例」と定義した上で、副腎皮質機能検査が実施された各試験について集計を行ったところ、国内試験では、用量反応試験（FFR100650 試験）において検体が採取された症例 238 例のうち血清コルチゾール値の逸脱が本剤 110 µg 群及びプラセボ群で各 1 例認められ、海外臨床試験では、用量反応試験（FFR20001 試験）において ITT 集団 641 例のうち 24 時間尿中コルチゾール値の逸脱が本剤 55 µg 群及びプラセボ群で各 1 例、長期投与試験（FFR102123 試験）において ITT 集団 806 例のうち 24 時間尿中コルチゾール値の逸脱が本剤 110 µg 群及びプラセボ群で各 2 例、プレドニゾンとの比較試験（FFR20002 試験）において 24 時間血清中コルチゾール加重平均の測定が行われた 99 例のうち逸脱が本剤 110 µg 群及びプラセボ群で各 1 例認められたが、用量や発現時期による一定の傾向は認められず、一過性の事例が多く、本剤投与群とプラセボ群で発現頻度は同様であったことを説明した。また、本剤の鼻腔内投与時の絶対バイオアベイラビリティは 0.5 % と低いことも勘案すると、本剤が副腎皮質機能に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明した。

機構は、本剤の海外市販後における全身性の有害事象の発現状況について、類薬である FP 点鼻液の市販後安全性データ等も参考にしながら説明するよう求めた。

申請者は、GlaxoSmithKline 社において 2008 年 11 月 1 日までに入手した自発報告及び市販後調査報告は、本剤で 591 例（2008 年 9 月までの推定累積使用例数 22 万 8770 人・年）、FP 点鼻液で 6909 例（2008 年 2 月までの推定累積使用例数 2540 万人・年）であり、その中からクッシング症候群、クッシング様症状、副腎抑制、成長遅延、骨密度減少、白内障、緑内障に関連する事象について検索したところ、本剤では 18 件（白内障 9 件、緑内障 4 件及び眼圧上昇 5 件）、FP 点鼻液では 257 件（副腎機能不全 10 件、クッシング様 14 件、クッシング症候群 12 件、白内障 66 件、緑内障 30 件、血中コルチゾール減少 10 件、眼圧上昇 51 件、骨粗鬆症 10 件、成長遅延 14 件等）が検出されたが、これらの症例を検討した結果、十分な情報を入手できた自発報告の多くで、吸入及び/もしくは経口コルチコイド曝露が交絡因子となっており、投与開始から発現までの期間も多岐に亘っているなど、本剤、FP 点鼻液ともに事象との関連を示唆する十分な証拠は得られていないと考えられることを説明した。また、本剤と FP 点鼻液では製品のライフサイクルが異なる段階にあり発現傾向の比較は困難であるが、現時点のデータからは、FP 点鼻液と比較して本剤で全身作用のリスクが高まる傾向は示唆さ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) 高齢者における本剤の安全性について

機構は、本剤の臨床試験に組み入れられた高齢者は国内で 5 例、海外でも 47 例と限られていることから、海外市販後安全性データを踏まえて、高齢者における本剤の安全性について説明するよう求めた。

申請者は、GlaxoSmithKline 社において 2008 年 11 月 1 日までに入手した本剤の自発報告及び市販後調査報告 591 例について、器官別大分類（SOC）ごとの割合を 65 歳以上の高齢者と全年齢層で比較した結果、胃腸障害（全年齢層 3.6 % <21/591 例>、高齢者 7.7 % <7/91 例>）及び呼吸器、胸郭及び縦隔障害（全年齢層 28.1 % <166/591 例>、高齢者 35.2 % <32/91 例>）の報告が全年齢層に比して高齢者で多かったが、胃腸障害については 5 % 未満のわずかな差であり、呼吸器、胸郭及び縦隔障害については加齢による呼吸器系の併存疾患の増加に起因するものと考えられること、また、GlaxoSmithKline 社による定期的な安全性シグナル検出において、高齢者に特化されるシグナルは検出されていないことから、高齢者における本剤の安全性は他の年齢層と比較して差異はないと考えられる旨を説明した。

機構は、現時点では高齢者での安全性に大きな問題は見出されていないと考えるが、臨床試験で本剤を投与された高齢者は 52 例にすぎず、海外における市販後の症例集積も十分ではないことから、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。

### **(5) 効能・効果について**

本剤は眼症状も含むアレルギー性鼻炎の各種症状に有効性を示すとして、本剤の申請効能・効果は「アレルギー性鼻炎における諸症状の改善」とされているが、前述のとおり、眼症状に対する効果は本剤に特徴的なものとは判断できないこと、また、国内比較試験では眼症状に対する有効性は評価されておらず、本剤で確認されたアレルギー性鼻炎に対する効果は類薬と同様であることから、機構は、本剤の効能・効果は類薬と同様に「アレルギー性鼻炎」と変更することが適切と考える。

## **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（5.3.5.1.1、5.3.5.1.3、5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（一部の観察日に治験薬を投与せずに来院した事例）が認められたが、大きな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。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。また、「効能・効果」の記載については整備が必要と考える。

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 21 年 2 月 12 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. 効能・効果について

アレルギー性鼻炎に伴う眼症状に対する効果は本剤に特徴的なものとは判断できず、本剤の効能・効果は類薬と同様とすべきとの機構の考えは、専門委員から支持された。機構は、効能・効果を「アレルギー性鼻炎」に変更するよう申請者に対応を求め、申請者はこれを了承した。

### 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、長期投与時の安全性及び有効性についても検討が可能となるよう製造販売後調査を計画することを申請者に求めた。

申請者は、製造販売後調査において、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こと、全身性作用を重点調査項目とする長期投与時の調査を実施すること、55 µg/日へ減量された症例のデータについても収集することなどを説明した。

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とあり、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考えている。

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果を下記のように整備した上で、本剤の製造販売を承認して差し支えないと判断する。原薬及び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考える。

[効能・効果]            アレルギー性鼻炎