

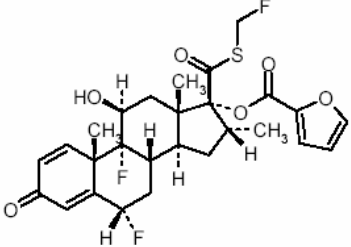
アラミスト点鼻液27.5 μ g56噴霧用 に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はグラクソ・スミスクライン株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

グラクソ・スミスクライン株式会社

第1部の略号等一覧

化学名および化学構造式

名称	化学名	化学構造式
フルチカゾンフラン カルボン酸エステル ／Fluticasone Furoate (JAN) 略号：FF、GW685698 または GW685698X	フラン-2-カルボン酸 6 α ,9-ジフルオロ- 17 β -[(フルオロメチルスルファニル)カ ルボニル]-11 β -ヒドロキシ-16 α -メチル- 3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17 α - イルエステル	

略号および略称

略語 (略称)	内容
1 日 rTNSS	1 日 reflective Total Nasal Symptom Score (AM rTNSS と PM rTNSS の平均値)
3TNSS	3 Total Nasal Symptom Score (3 鼻症状スコア)
4TNSS	4 Total Nasal Symptom Score (4 鼻症状スコア)
AM pre-dose iTNSS	AM pre-dose instantaneous Total Nasal Symptom Score (午前 (治験薬投与前) の instantaneous な評価による 4 鼻症状スコア)
AM pre-dose iTOSS	AM pre-dose instantaneous Total Ocular Symptom Score (午前 (治験薬投与前) の instantaneous な評価による眼症状スコア)
AM rTNSS	AM reflective Total Nasal Symptom Score (午前 (治験薬投与前) に過去 12 時間を評価した、reflective な評価による 4 鼻症状スコア)
BDP	Beclometasone Dipropionate (ベクロメタゾンプロピオン酸エステル)
CI	Confidence interval (信頼区間)
CL/F	Clearance/fraction of absorption (経口投与時の全身クリアランス)
C _{max}	Observed maximum plasma (serum) concentration (最高血漿 (血清) 中濃度)
CTD	Common Technical Document
FAS	Full Analysis Set (最大の解析対象集団)
FP	Fluticasone Propionate (フルチカゾンプロピオン酸エステル)
GR	Gluococorticoid receptor (グルココルチコイド受容体)
iTNSS	instantaneous Total Nasal Symptom Score (instantaneous な評価による 4 鼻症状スコア)
iTOSS	instantaneous Total Ocular Symptom Score (instantaneous な評価による眼症状スコア)
ITT	Intent-to-Treat Population
PM rTNSS	PM reflective Total Nasal Symptom Score (午後に過去 12 時間に評価した、reflective な評価による 4 鼻症状スコア)

(続く)

略号および略称（続き）

略語（略称）	内容
PPS	Per Protocol Set（治験実施計画書に適合した解析対象集団）
QOL	Quality of Life（生活の質）
rTNSS	reflective Total Nasal Symptom Score （reflective な評価による4鼻症状スコア）
SD	Standard Deviation（標準偏差）
SE	Standard Error（標準誤差）

1.4. 特許状況

1.4.1 および 1.4.2

[Redacted content]

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1. フルチカゾンフランカルボン酸エステルの起原および開発の経緯

フルチカゾンフランカルボン酸エステル（以下、FF）は、GlaxoSmithKline 社にて創製された新規のグルココルチコイド受容体（以下、GR）アゴニストである。グルココルチコイドは、ケミカルメディエーターの遊離抑制作用、鼻腺からの分泌抑制作用、鼻粘膜血管での血管透過性亢進抑制作用、鼻粘膜組織の浮腫抑制作用、および炎症性サイトカインの産生抑制作用などの一般的な抗炎症作用を有しており、アレルギー性鼻炎の治療に有用であると考えられている。

現在、臨床現場で広く利用されている鼻噴霧用ステロイド薬、フルチカゾンプロピオン酸エステル（以下、FP）点鼻液は、その高い有効性および良好な忍容性により 1994 年に本邦で承認された、1 日 2 回投与（200 μg/日）のアレルギー性鼻炎治療薬である。FF 点鼻液（以下、本剤）は、FP 点鼻液と同等以上の有効性および安全性を有し、かつ FP 点鼻液と比較して安定した効果がより長時間持続する鼻噴霧用ステロイド薬として開発された。

JAN

日本名：フルチカゾンフランカルボン酸エステル

英名：Fluticasone Furoate

分子式：C₂₇H₂₉F₃O₆S

分子量：538.58

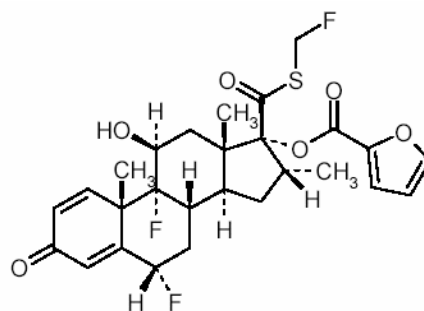


図 1.5.1-1 フルチカゾンフランカルボン酸エステルの化学構造式

以下に、対象疾患の概要および開発の経緯を順に述べる。

1.5.2. 対象疾患の概要

1.5.2.1. アレルギー性鼻炎の病態とその背景

アレルギー性鼻炎は鼻粘膜における I 型アレルギー疾患であり、発作性反復性のくしゃみ、水性鼻漏（鼻汁）、鼻閉を 3 主徴とする。その発症頻度の高い時期により、通年的に症状のある通年性、または、ある季節にのみ発症する季節性に分類される。通年性アレルギー性鼻炎の多くはハウスダストおよびダニなどを抗原とするアレルギーであり、季節性アレルギー性鼻炎は、本邦ではスギなどの花粉を抗原とする花粉症がほとんどで、欧米では rye grass, short ragweed および mountain cedar などが抗原とされている[鼻アレルギー診療ガイドライン

作成委員会, 2005; 阪口, 2006]。このように通年性と季節性で抗原の種類は異なるが、前述のように発症メカニズムおよび主症状は共通である。またアレルギー性鼻炎は、上記3主徴の他に、鼻内そう痒感、眼症状、頭痛および咽頭のかゆみなどの症状を伴うことがある[奥田, 2005a]。特に季節性アレルギー性鼻炎においては、ほとんどの患者が眼のかゆみ、流涙および充血などの眼症状を合併する[鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会, 2005; 宇佐神, 1997; 岡本, 2006; 今野, 2001]。

近年、アレルギー性鼻炎、特にスギ花粉症の有病率が急増し、社会問題となっている。すなわちスギ花粉症の有病率は1980年から2000年までの20年間で2.6倍に増加し、年齢や都市化の度合いに応じて有病率が異なることが、疫学的調査から明らかにされている[Kaneko, 2005]。全人口に対するアレルギー性鼻炎の有病率は、通年性アレルギー性鼻炎が10~20%、季節性アレルギー性鼻炎（花粉症）が10~15%と推定され、患者数は1,800~2,300万人とされている。両者の合併患者も増加傾向にあり、自然治癒が少ないことから患者は蓄積され、患者数増加につながっていると考えられている[鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会, 2005]。このような状況から、厚生労働省によって生活習慣病としての慢性疾患の一つとされている。

アレルギー性鼻炎は生命を脅かす疾患ではないものの、特に花粉飛散期における症状は強く、症状そのもの、さらには治療薬である抗ヒスタミン薬がもたらす鎮静作用により注意力や精神的判断能力が低下することが報告されており、日常生活への影響が問題視されている[田川, 2001; Burton, 2001]。本邦では花粉の飛散・症状発現が年度変わりの繁忙な時期と重複しており、ほとんどの患者で鼻症状のみならず眼のかゆみ、流涙および充血などの眼症状も呈することから、就学・就労に対する影響、ひいてはQOL（生活の質）を著しく低下させる。これによって、本疾患による労働損失は年間約600億円にも達すると推計されている[川口, 2001]。

1.5.2.2. アレルギー性鼻炎に対する治療の現状

通年性アレルギー性鼻炎と季節性アレルギー性鼻炎では、いずれも抗原の回避・除去を基礎として薬物療法が行われる。症例に応じて特異的免疫療法、減感作療法および手術療法を併用する。病型（「くしゃみ・鼻漏型」または「鼻閉型または鼻閉を主とする充全型」）および重症度、さらに季節性アレルギー性鼻炎では花粉飛散量に応じて治療法を選択する[鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会, 2005]。

1.5.2.2.1. アレルギー性鼻炎の治療法の選択

通年性アレルギー性鼻炎では、病型と重症度（軽症、中等症または重症）の組み合わせによって治療法が選択される（表 1.5.2-1 参照）。季節性アレルギー性鼻炎は、花粉飛散開始とともに、または症状が少しでも現れた時点で薬物療法を開始する。その際、予測される花粉飛散量と、例年最も症状が強い時期における病型と重症度（初期療法、軽症、中等症または重症・最重症）を念頭において薬剤を選択するとされている（表 1.5.2-2 参照）[鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会, 2005]。

表 1.5.2-1 通年性アレルギー性鼻炎の治療

[鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会, 2005]の表 32 を改変

重症度	軽症	中等症		重症		
病型		くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を主とする充全型	くしゃみ・鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を主とする充全型	
治療	1.第2世代 抗ヒスタミン薬 2.遊離抑制薬	1.第2世代 抗ヒスタミン薬 2.遊離抑制薬 3.鼻噴霧用 ステロイド薬	1.抗LTs ¹ 薬 2.抗PGD ₂ ² ・ TXA ₂ ³ 薬 3.鼻噴霧用 ステロイド薬	鼻噴霧用 ステロイド薬 + 第2世代 抗ヒスタミン薬	鼻噴霧用 ステロイド薬 + 抗LTs ¹ 薬または 抗PGD ₂ ² ・TXA ₂ ³ 薬	
	1、2のいずれか一つ	1、2、3のいずれか一つ 必要に応じて1または2に3を併用する			必要に応じて点鼻用 血管収縮薬を治療開始時の5~7日間に 限って用いる	
				鼻閉型で鼻腔形態異常を伴う症例では手術		
				特異的免疫療法 抗原除去・回避		

1. LTs : ロイコトリエン
2. PGD₂ : プロスタグランジン D₂
3. TXA₂ : トロンボキサン A₂

表 1.5.2-2 季節性アレルギー性鼻炎の治療

[鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会, 2005]の表 33 を改変

重症度	初期療法	軽症	中等症		重症・最重症		
病型			くしゃみ・ 鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を主とする 充全型	くしゃみ・ 鼻漏型	鼻閉型または鼻閉を主とする充全型	
治療	1.遊離抑制薬 2.第2世代 抗ヒスタミン薬 3.抗LTs ¹ 薬	1.第2世代 抗ヒスタミン薬 2.鼻噴霧用 ステロイド薬	第2世代 抗ヒスタミン薬 + 鼻噴霧用 ステロイド薬	抗LTs ¹ 薬 + 鼻噴霧用 ステロイド薬 + 第2世代 抗ヒスタミン薬	鼻噴霧用 ステロイド薬 + 第2世代 抗ヒスタミン薬	鼻噴霧用 ステロイド薬 + 抗LTs ¹ 薬 + 第2世代 抗ヒスタミン薬	
	1、2、3のいずれか一つ	1と点眼薬で治療を開始し、必要に応じて2を追加				必要に応じて点鼻用血管収縮薬を治療開始時の7~10日間に限って用いる 鼻閉が特に強い症例では経ロステロイド薬4~7日間処方でも治療開始することもある	
			点眼用抗ヒスタミン薬または遊離抑制薬			点眼用抗ヒスタミン薬、遊離抑制薬またはステロイド薬	
						鼻閉型で鼻腔形態異常を伴う症例では手術	
					特異的免疫療法 抗原除去・回避		

1. LTs : ロイコトリエン

1.5.2.3. アレルギー性鼻炎に対する鼻噴霧用ステロイド薬の位置づけと現状

通年性アレルギー性鼻炎では中等症以上、季節性アレルギー性鼻炎は軽症以上の症例での使用が推奨されている鼻噴霧用ステロイド薬は、好酸球やリンパ球の局所湿潤の抑制など、一般的な抗炎症効果とその作用機序として考えられており、アレルギー性鼻炎の治療薬として有用な特徴を有している。すなわち、効果が強いこと、効果発現がやや早いこと、副作用が少ないこと、鼻アレルギーの3症状に等しく効果があること、ならびに投与部位のみ効果が発現することであり[鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会, 2005]、前述の複数の治療法のなかでも重要な薬剤の一つとなっている。さらには、局所の作用と全身の副作用との分離を可能にし、有意に鼻症状をコントロールできる薬剤であるとされている[増山, 2006]。

鼻局所に作用するステロイド薬の歴史は、局所刺激性の少ないベクロメタゾンプロピオン酸エステル（以下、BDP）が1967年に海外にて開発されたことを始めとし、以後、フルニソリド、トリアムシノロンアセトニド、ブデソニド、FPおよびフランカルボン酸モメタゾンなどが開発された。本邦では1978年にBDPエアゾール剤、1983年にフルニソリド点鼻液、1994年にFP点鼻液が発売された。しかしその後、エアゾール剤の噴射剤として用いられていたフロンガスの使用が規制されたことから、現在ではBDPの液剤および粉剤ならびにFP点鼻液が市販されているのみである[奥田, 2005b]。

一般に、アレルギー性鼻炎の治療薬としては、重症度に応じて単独使用あるいは作用機序の異なる薬剤との併用が推奨されている。鼻噴霧用ステロイド薬と併用される第2世代抗ヒスタミン薬は、1日2回のみならず1日1回投与の薬剤も開発され、広く使用されている。しかしながら、鼻噴霧用ステロイド薬はFPを含め本邦においてはそのほとんどが1日2回以上の投与薬剤である。このような状況下、あらたな1日1回投与の鼻噴霧用ステロイド薬の存在は、単独使用で治療を行うのみならず、併用薬との組み合わせを考慮する際に、治療の選択肢を拡げるものと考えられる。また、多忙な現代社会における1日1回投与製剤の存在は、患者の利便性および服薬コンプライアンスの向上に寄与できると考えられ、その有用性は高いものと予想される。以上のように、本邦におけるアレルギー性鼻炎の医療ニーズに対し、1日1回投与製剤である本剤の上市は期待されると考えられたことから、今回の開発に至った。

1.5.3. 開発の経緯

1.5.3.1. 製剤学的検討

鼻腔粘膜への局所投与製剤として、原薬を懸濁させた水性懸濁液および原薬を溶解させた水溶液を比較した結果、体内への曝露量が少ない懸濁液が適切であると考えた。さらに平均粒子径が $2.5\ \mu\text{m}$ および $5.0\ \mu\text{m}$ の懸濁液を比較したところ、両粒子径の間に吸収および作用に関する差は観察されなかったことから、従来の α 化*法によって製される平均粒子径 $2.5\ \mu\text{m}$ の懸濁液を用いて開発を進めることとした（2.3.P.2.2.1.2 参照）。添加剤は国内で使用前例があり鼻腔粘膜への投与に適したものを選択し、保存剤としてはにおいがなく日本薬局方に適合した十分な抗菌活性を有するベンザルコニウム塩化物液およびエデト酸ナトリウム水和物の組み合わせを配合した（2.3.P.2.1.2 および 2.3.P.2.2.1.2 参照）。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

本剤のデバイスには、人間工学に基づき年齢にかかわらず使いやすい形状および横押し型の噴霧システムを選択し、第Ⅱ相および第Ⅲ相試験を通して使用してきた。また、患者の要望を取り入れ、鼻だれの少ない1噴霧あたり50 µLの定量噴霧ポンプを採用した(2.3.P.2.2.1.1 および 2.3.P.2.4.2.2 参照)。

申請製剤のFF含量は、最終の規格が決定されるまで1回あたりの噴霧量から算出した ■ µg を基に、臨床投与量を A *、2A *、4A *、8A * および 16A * µg と表示してきた。臨床バッチ出荷時のデータおよび長期安定性試験のデータから最終の規格を設定し、FF含量は1噴霧あたり平均27.5 µg として申請することとした。したがって申請する用量および添付文書中の記載は1噴霧あたり27.5 µg とした。CTD第1部および2.7.4.7付録を除く第2部においては、規格噴霧量から換算した55、110、220、440 および 880 µg を投与量として記載した。CTD第3部の一部ならびに最終の規格が決定される以前に作成されたCTD第2部2.7.4.7付録および第5部の総括報告書については、換算前の値を記載している。

なおFFは、喘息の治療薬としてβ₂刺激薬との合剤(吸入用散剤)としても開発が進められており、現在海外にて ■ 試験まで、本邦では ■ 試験が ■ である。

1.5.3.2. 非臨床試験

FFのアレルギー性鼻炎治療薬としての効力を裏付ける試験として、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機能に及ぼす影響、作用の持続性に関する検討、炎症性サイトカイン産生の抑制作用、細胞保護作用、抗炎症性蛋白発現の促進作用、アレルギー性鼻炎モデルにおける鼻症状の抑制作用、好酸球浸潤抑制作用および遅延型過敏症モデルにおける抗炎症作用を検討した。また、代謝物の薬理活性、副次的薬理試験として胸腺退縮作用を検討した。安全性薬理試験は、中枢神経系、心血管系および呼吸系に及ぼす影響を検討した。

その結果、FFはGRに対して選択的かつ高い親和性を示し、GR機能に対してはFPと同程度の促進作用を示した(2.6.2.2.1 および 2.6.2.2.2 参照)。FFはFPよりも肺組織および気管支上皮細胞に高い結合性を示した(2.6.2.2.5.1 および 2.6.2.2.5.2 参照)。FFはGRの核移行促進作用、炎症性サイトカイン産生の抑制作用、抗炎症性蛋白発現の促進作用および上皮細胞障害の保護作用を示し、その作用はおおむねFPよりも持続的であった(2.6.2.2.5.3、2.6.2.2.5.4、2.6.2.2.5.5 および 2.6.2.2.7 参照)。ラットアレルギー性鼻炎モデルにおいてFFは鼻症状を抑制し、その作用はFPよりも持続的であった(2.6.2.2.8.1 および 2.6.2.2.8.2 参照)。また、好酸球浸潤抑制作用および遅延型過敏症モデルにおける抗炎症作用を示した(2.6.2.2.9 および 2.6.2.2.10 参照)。副次的薬理試験において胸腺を退縮させ、安全性薬理試験において血圧上昇とそれに伴う心拍数の減少などを惹起した(2.6.2.3.1 および 2.6.2.4.2 参照)ものの高用量での作用であり、これらの作用は他のグルココルチコイドでも報告されていることから、臨床において危惧すべき重篤な副作用を発現する可能性は低いと考えられた。

薬物動態試験として、吸収、分布、代謝および排泄を動物で検討した。試験にはCD-1 マウス、Wistar Han ラット、SD ラット、NZW ウサギおよびビーグル犬を使用した。放射能の

組織内分布試験では、有色ラットとして Random Hooded および Lister Hooded ラットも使用した。

FF をイヌに鼻腔内投与したときの吸収は速やかであり、薬物動態に性差はなく、反復投与による蓄積はみられなかった（2.6.4.3.4.1.1 参照）。経口または静脈内投与したときの放射能は広範に組織へ移行したが、メラニンとの特異的な結合は認められなかった

（2.6.4.4.1.1 および 2.6.4.4.1.2 参照）。いずれの動物種においても FF の主代謝経路は S-フルオロメチルカルボチオエート基の脱離であり、ヒト肝細胞で生成が確認された代謝物は動物の肝細胞でも生成が確認された（2.6.4.5.1.1 および 2.6.4.5.1.2 参照）。放射能の主排泄経路は糞であり、大部分は胆汁排泄、一部は消化管分泌により体内から消失した（2.6.4.6.1 および 2.6.4.9 参照）。FF はおもに CYP3A4 で代謝されることから、FF を強力な CYP3A4 阻害薬（リトナビル）と併用する場合には注意が必要であると考えられた（2.6.4.7 参照）。

毒性試験として、単回および反復投与毒性、遺伝毒性、がん原性、生殖発生毒性、局所刺激性ならびに抗原性試験を実施した。また、ラットの反復吸入投与試験でみられた細気管支上皮の細胞内好酸性封入体の特徴を検討し、さらに原薬中に含まれる不純物（類縁物質）の安全性を評価した。

FF の投与により観察された所見は、これまでに吸入ステロイドの投与で報告されている典型的なものであり、おおむね休薬により消失するものであった。また、吸入あるいは鼻腔内による一般毒性試験において、臨床使用で問題となるような局所への有害作用は認められなかった（2.6.6.2.1、2.6.6.2.2、2.6.6.3.1 および 2.6.6.3.2 参照）。また、FF は遺伝毒性およびヒトに対して懸念されるがん原性は有していないと考えられた（2.6.6.4.1～2.6.6.4.3、2.6.6.5.1 および 2.6.6.5.2 参照）。生殖発生毒性試験では、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）および流産（ウサギ）がみられたが、催奇形性は認められなかった（2.6.6.6.1 および 2.6.6.6.2 参照）。FF または最終製剤に刺激性ならびに抗原性はないものと判断した（2.6.6.7.1～2.6.6.7.4 および 2.6.6.8.1 参照）。

以上のように、FF は強力かつ選択的な GR アゴニストであり、炎症性サイトカイン産生の抑制、抗炎症性蛋白発現の促進、上皮細胞の保護および好酸球浸潤の抑制などにより、アレルギー性鼻炎モデルにおける鼻症状を抑制し、さらに、細胞への結合性および作用の持続性が高いことから、アレルギー性鼻炎治療薬としての高い有用性が示唆された。さらに FF は GR アゴニストとして FP と同程度の作用を示し、かつアレルギー性鼻炎モデルにおける鼻症状の抑制作用は、FP よりも FF において持続的であった。これらの結果が薬理試験で示されたことは、1 日 1 回投与のアレルギー性鼻炎治療薬としての本剤の開発を裏付けるものであった。

非臨床安全性試験の結果より、臨床において FF 投与により危惧すべき重篤な副作用が発現する可能性は低いものと考えられるが、何らかの有害作用が発現したとしても、それらは軽度でいずれも回復可能なものと考えられた。しかし高用量投与時ではあるが、胎児または

出生児に対して影響を及ぼす可能性があることから、妊婦、授乳婦、妊娠の可能性のある女性に対して、注意が必要と考えられる（2.6.6.9 参照）。

1.5.3.3. 臨床試験

1.5.3.3.1. 臨床開発計画

海外では、20■年■月より第 I 相試験（FFR10001 試験）が実施され、本剤の安全性、忍容性データが確認された後、用量反応試験（FFR20001 試験）、検証的試験（FFR20002 試験、ほか複数試験）および長期投与試験（FFR102123 試験）が順次計画された。また、これらの試験と並行して、FF の薬理作用プロファイルを明らかにするための臨床薬理試験（1.5.3.3.6 参照）が計画された。

本邦においては、1 日 1 回投与の鼻噴霧用ステロイド薬として開発すべく臨床試験を順次実施した。すなわち 20■年■月より第 I 相試験（FFR10005 試験）にて日本人における忍容性を確認し、その後、本剤の推奨用法・用量を設定するための用量反応試験（FFR100650 試験）、次いで鼻噴霧用ステロイド薬として本邦でもっとも汎用されている FP 点鼻液を対照とした検証的試験（FFR100652 試験）、そして長期投与試験（FFR100688 試験）の 4 試験である。

通年性アレルギー性鼻炎と季節性アレルギー性鼻炎では発症原因（抗原の種類）が異なるものの、発症メカニズムならびに主症状がくしゃみ発作、鼻汁および鼻閉である点で同一である（2.5.1.1 参照）。よって、各試験の対象被験者は、試験の実施時期および対象被験者数などを考慮して設定した。これにより、国内臨床試験にてアレルギー性鼻炎に対する薬剤としての有用性は確認できると考えた。

なお、本剤は本邦の小児に対する有効性も期待されるが、本申請パッケージには含めず、別途開発を検討している。

1.5.3.3.2～1.5.3.3.7 に試験結果の概略を示す。

1.5.3.3.2. 健康被験者における検討：本邦の単回および反復鼻腔内投与試験（FFR10005 試験）

海外第 I 相試験（FFR10001 試験）において、本剤 880 μg の 1 日 1 回 7 日間の反復鼻腔内投与までの忍容性および安全性が確認された。この結果を参考とし、本剤 110、220 および 440 μg を単回鼻腔内投与、ならびに本剤 440 μg を 1 日 1 回 7 日間反復鼻腔内投与し、日本人の健康成人男性における安全性、薬物動態および薬力学的作用を検討する試験を 20■年■月より実施した。

血漿中 FF 濃度は、本剤 440 μg を単回投与した時の 8 例中 1 例、および本剤を 440 μg 反復投与した時の第 7 日の 8 例中 3 例で定量下限（10 pg/mL ）付近の値であったが、その他の被験者はすべて定量下限未満であった。24 時間血清中コルチゾール値の加重平均値は、単回投与ではプラセボ投与と比較して統計学的な有意差は認められなかった。反復投与においてプラセボ投与と比較して血清中コルチゾール値の有意な低下が認められたが、各被験者の血清中コルチゾール値推移に用量依存的な低下傾向は認められず、プラセボ投与と類似した結果であった。投与前後の副腎皮質機能検査結果は正常であったことから、本剤 440 μg ま

での鼻腔内投与において副腎皮質機能への影響はないものと考えられた（2.7.2.2.2.1.1 参照）。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、いずれも軽度で処置なく消失した。また重篤な有害事象もみられなかった（2.7.6.2.1.1 参照）ことから、本剤 440 µg までの投与における安全性は確認されたものと考え、次相への移行を可能と判断した。

1.5.3.3.3. 用量反応試験

1.5.3.3.3.1. 本邦の通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした用量反応試験 (FFR100650 試験)

本邦第 I 相試験（FFR10005 試験）にて本剤 440 µg の 1 日 1 回 7 日間反復鼻腔内投与までの忍容性が確認された。さらに海外の用量反応試験（FFR20001 試験）において 110 µg（1 日 1 回）鼻腔内投与で有効性が示された結果を受け、本邦においては通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に、海外の推奨用量を含む本剤 110 および 220 µg を 1 日 1 回 2 週間鼻腔内投与したときの用量反応試験をプラセボを対照として 20■■年■■月より実施した。

3 鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁および鼻閉）を用いた「全投与期間における 3TNSS 平均の変化量」は、本剤 110 および 220 µg 群いずれも本剤プラセボ群と比較して有意差が認められ、鼻症状の有意な改善がみられた。さらに、4TNSS および鼻所見（鼻鏡検査）などの副次的評価の成績を含めて検討した結果、本剤 110 µg 群の効果は本剤 220 µg 群で示された効果と遜色なく、ほぼ同様であると考えられた（2.5.4.4.3 参照）。日常生活支障度スコアは、本剤 110 および 220 µg 群いずれも本剤プラセボ群と比較して有意な改善を示した（2.7.3.3.2.7.1 参照）。

安全性の面では本剤 110 および 220 µg 群はいずれも、有害事象の種類および発現頻度に特異なものはなく、臨床的に問題となるものは認められなかった（2.7.6.4.1.1 参照）。本剤実薬群では、投与 2 週後・中止時においてわずかな血清中コルチゾール値の上昇がみられたが、平均値はいずれも基準の範囲内であった（2.7.2.2.2.2.1.1 参照）。

以上の結果から、本邦における本剤の推奨用法・用量は、有効性および安全性を有する 1 日 1 回 110 µg とすることが妥当であると判断した。

1.5.3.3.3.2. 海外の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした用量反応試験 (FFR20001 試験)

20■■年■■月より、季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とし、本剤 55、110、220 および 440 µg を 1 日 1 回 2 週間鼻腔内投与した時の有効性および安全性を、プラセボを対照として比較し、推奨用量を検討した。また鼻症状に加え、効果発現までの時間、眼症状（眼のかゆみ、流涙および眼の赤み）に対する効果などの副次的評価項目、ならびに安全性プロファイルなども総合的に評価した。

主要評価項目および副次的評価項目において、本剤は 110 µg 群以上の投与量で有効性を示した。一方、低用量の本剤 55 µg 群は各症状スコアの減少量が少なく、主要評価項目では本剤プラセボ群と比較して有意差が認められたが、副次的評価項目である効果発現までの時間は本剤 110 および 440 µg 群と比較して遅く、AM pre-dose iTOSS においては本剤プラセボ

群に対して有意差を示さなかった。したがって、本剤 55 µg 群の効果は他の投与群より低いと考えられ、有効性評価の面では 110 µg (1 日 1 回) が推奨用量であると判断した。また、AM pre-dose iTNSS の結果および AM rTNSS と PM rTNSS を比較した結果より、本剤の効果は 24 時間持続することが確認され、1 日 1 回の用法は適切であると考えられた。

有害事象全体の発現頻度は本剤プラセボ群を含む全ての投与群で 25% (440 µg) から 29% (110 µg) の範囲となり、類似した傾向であった (2.7.4.2.1.1.2.1 参照)。もっとも発現頻度の高い有害事象は鼻出血であり、本剤プラセボ群 4%、55 µg 群 3%、110 µg 群 8%、220 µg 群 9%および 440 µg 群 7%で発現し、重症度はすべて軽度であった。その他高い頻度で発現した事象は、頭痛および背部痛であった。24 時間尿中コルチゾール値のベースラインからの変化量は、いずれの投与群においてもわずかであった。投与 2 週後にプラセボ群を含む 6 例が基準値下限未満へ変動したが、投与量に比例した増加傾向は認められなかった (2.7.6.4.1.2 参照)。

有効性および安全性を総合的に評価し、本剤の推奨用法・用量として 1 日 1 回 110 µg が適切であると判断した。

1.5.3.3.4. 検証的試験 (対照薬との比較試験)

1.5.3.3.4.1. 本邦の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした FP との比較試験 (FFR100652 試験)

20 年のスギ花粉症シーズンは されておられ、より厳しい条件で本剤の効果を評価することが重要であると考え、試験時期を考慮し、季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に試験を実施することとした。海外の季節性アレルギー性鼻炎での用量反応試験 (FFR20001 試験) にて本剤の推奨用法・用量が 1 日 1 回 110 µg とされたことを参考に、本剤 110 µg/日 (1 日 1 回) の FP 点鼻液 200 µg/日 (1 日 2 回) に対する無作為化、並行群間比較による非劣性試験を 20 年 月より実施した。

その結果、「全投与期間における 3TNSS 平均の変化量」では、本剤 (110 µg/日、1 日 1 回) の FP 点鼻液 (200 µg/日、1 日 2 回) に対する非劣性が検証された。3TNSS および 4TNSS などを用いたその他の副次的評価項目においても、統計学的検討はされていないものの、本剤 110 µg 群および FP 群は同様の効果を示した。また、本剤 110 µg 群は本剤プラセボ群に対して有意な症状改善を示した。日常生活支障度スコアでは、本剤 110 µg 群と FP 群で同程度であり、本剤 110 µg 群は本剤プラセボ群と比較して有意な改善を示した

(2.7.3.3.2.7.2 参照)。「効果発現までの日数」を評価した結果、本剤 110 µg 群で 1 日目から、FP 群で 2 日目から、それぞれのプラセボ群と比較して有意な効果を示し、本剤の早い効果発現が確認された (2.7.3.3.2.2.2 参照)。

本剤 110 µg 群で複数例に発現した有害事象は、すべて他のいずれかの投与群で同様の頻度で発現しており、各有害事象の重症度はすべて軽度または中等度であった。(2.7.6.4.1.3 参照)。いずれの投与群においても、投与開始後に明らかな血清中コルチゾール値の変動はみられなかった (2.7.4.3.2.1 参照)。

以上のように、本剤 110 µg/日 (1 日 1 回) は、鼻噴霧用ステロイド薬としてもっとも汎用されている FP 点鼻液 200 µg/日 (1 日 2 回) と同様の効果を有すること、かつその効果発現

がFP点鼻液よりも早いこと、また良好な安全性を有することが確認され、本剤1日1回110 μ gの用法・用量が適切であることが示された。

1.5.3.3.4.2. 海外の通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としたPrednisoneとの比較試験 (FFR20002 試験)

一般に、ステロイド薬の全身投与は副腎皮質機能を抑制することが知られている。そこで通年性アレルギー性鼻炎患者に本剤110 μ gを1日1回6週間鼻腔内投与し、副腎皮質機能に及ぼす影響を検討する、プラセボおよびPrednisoneを比較対照とした試験を20■年■月から実施した。

ベースラインから本剤投与6週後の24時間血清中コルチゾールの変動において、群間差の95%信頼区間の下限が0.89であり、同等許容限界値と設定した0.80より大きかったことから、本剤110 μ g群の本剤プラセボ群に対する非劣性が検証された。一方、Prednisone群はベースラインに比べ低下し、本剤プラセボ群と比較して明らかな低下が認められた

(2.7.4.3.2.1 参照)。24時間尿中コルチゾール値は、本剤110 μ g群において異常高値から大きく低下した2例を除き、投与群間で類似していた。また投与6週後に、本剤プラセボ群および本剤110 μ g群各1例で、基準値下限未満への変動がみられたが、その他の安全性評価項目にコルチコステロイドの影響と考えられる変動は認められなかった(2.7.4.3.2.2 および2.7.6.4.1.4 参照)。

1.5.3.3.5. 長期投与試験

1.5.3.3.5.1. 本邦の通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした長期投与試験 (FFR100688 試験)

通年性アレルギー性鼻炎は通年的な抗原曝露による症状の悪化・寛解を繰り返すことから、その治療には連続した薬剤の使用が予想される。またスギ花粉による季節性アレルギー性鼻炎では、花粉の飛散期間が2~3ヵ月程度であることから、その期間薬物療法を行うことが予想される。実際、FP点鼻液の使用成績調査では、3725例中86%の患者が12週までに投与を終了していた。したがって、本剤12週間投与における安全性を検討するため、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に、本剤の用量反応試験(FFR100650 試験)において妥当とされた本剤110 μ gを1日1回12週間鼻腔内投与し、主要評価項目として安全性を検討する試験を20■年■月より実施した。

本剤110 μ g(1日1回)12週間投与によって、用量反応試験(FFR100650 試験)および対照薬との比較試験(FFR100652 試験)結果でみられた有害事象と大きく異なるものはなかった(2.7.4.2.1.1.2 参照)。いずれの測定時点においても血清中コルチゾールのベースラインからの平均変化量に明らかな変動は認められなかった(2.7.4.3.2.1 参照)。

鼻症状および眼症状のスコアは投与期間を通して減少した(2.5.4.4.5 参照)。また、医師による鼻所見においても下鼻甲粘膜の腫脹スコアおよび水性分泌量スコアの改善が認められ(2.7.3.3.2.3.3 参照)、本剤の12週間投与による持続的な有効性が示された。

1.5.3.3.6. 臨床薬理試験

第Ⅰ相～第Ⅲ相の各臨床試験と同時期あるいは前後し、海外にて臨床薬理試験を実施した。

1.5.3.3.6.1. 絶対的バイオアベイラビリティの検討（FFR10010 試験）

外国人健康成人男女に本剤 880 µg を 1 日 3 回 4 日間（計 10 回：2640 µg/日）鼻腔内投与し、鼻腔内投与時および FF 注射液 250 µg 単回静脈内点滴投与した時の絶対的バイオアベイラビリティの検討を 20■年■月より実施した。その結果、本剤を鼻腔内投与した時の絶対的バイオアベイラビリティは平均 0.50%であった（2.7.1.2.1 参照）。

1.5.3.3.6.2. 健康被験者における検討（FFR10001 試験）

外国人健康成人男性に本剤 880 µg までの単回および 1 日 1 回 7 日間反復鼻腔内投与する試験を 20■年■月より実施した。AUC_{0-t} の最大値は 880 µg を単回投与した時の 63.27 pg·hr/mL、C_{max} の最大値は 220 µg を単回投与した時の 37.8 pg/mL であり、反復投与では血漿中 FF 濃度はすべて定量下限未満であった。すべての用量において、プラセボ投与と比べて 24 時間血清中コルチゾール値の加重平均値に有意な変動は認められなかった（2.7.2.2.2.1.2 参照）。また、安全で良好な忍容性が確認された。試験を通して 50%の被験者から治験薬との因果関係が否定できない 28 件の有害事象が報告されたものの、その多くは軽度であった（2.7.6.2.1.2 参照）。以上、本剤 880 µg 鼻腔内投与の安全性および忍容性が確認された。

1.5.3.3.6.3. 放射性標識体を投与したときの薬物動態プロファイル（FFR10008 試験）

外国人健康成人男性に放射性標識体を経口および静脈内点滴投与し、FF の薬物動態プロファイルを検討する試験を 20■年■月より実施した。経口投与および静脈内点滴投与時の AUC_{0-t} の比較結果から、経口投与にて投与量の少なくとも 30%が吸収されると推察された。FF 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%と低く、経口投与後に吸収された薬物の多くが初回通過効果で代謝されると考えられた。経口および静脈内点滴投与後、放射能は大部分が糞中から排泄された。FF はおもに胆汁排泄であると考えられた（2.7.2.2.2.1.3 参照）。

1.5.3.3.6.4. 薬物相互作用（FFR10013 試験）

外国人健康成人男性に本剤（110 µg、鼻腔内投与）と CYP3A4 阻害剤のケトコナゾール（200 mg、経口投与）を 1 日 1 回 7 日間併用投与する試験を 20■年■月より実施した。その結果、併用投与により血漿中 FF 濃度の定量可能な被験者数が増加した（2.7.2.2.2.4.1 参照）。CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用は CYP3A4 による FF の代謝が阻害され、その血中濃度が上昇する可能性があることから、添付文書（案）にて注意喚起することとした（2.7.2.3.4 参照）。

1.5.3.3.6.5. 抗原誘発試験（FFR10007 試験）

外国人季節性アレルギー性鼻炎患者に本剤 220 µg を 1 日 1 回 8 日間反復鼻腔内投与し、最終投与日である第 8 日および翌日の第 9 日に Vienna Challenge Chamber に 4 時間入室させ、

アレルギー性鼻炎誘発抗原を曝露する試験を20██年██月より実施した。その結果、第8日および第9日の鼻症状スコア、眼症状スコア、総症状スコアならびに鼻分泌物重量のいずれの加重平均値もプラセボに比べ統計学的に有意に減少し、鼻腔内通気度は有意に増加した(2.7.2.2.2.5.2 参照)。

1.5.3.3.7. 海外におけるその他の参考試験 (FFA10003、FFA103096、FFA10013、FFA10004、FFR30002、FFR30003、FFR103184、FFR104861 および FFR102123 試験)

FF 吸入用散剤による吸入投与時の絶対的バイオアベイラビリティ (FFA10003 試験)、FP との比較による薬学的影響 (FFA103096 試験)、中等度肝機能障害患者に対する影響 (FFA10013 試験) を検討した。中等度肝機能障害患者に FF を吸入投与したところ、健康成人と比べて FF の $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} の増加、ならびに CL/F の低下が認められた。また、24 時間血清中コルチゾール値の加重平均値の低下が認められた。鼻腔内投与時の絶対的バイオアベイラビリティは吸入投与の 1/10 以下であり、中等度肝機能障害患者に対する用量調整は必要ないと考えられた (2.7.6.1.1.2、2.7.2.2.2.1.4 および 2.7.2.2.2.3.1 参照)。

外国人健康成人男性に、それぞれエタノールに溶解した FF、FP および BDP を皮膚塗布し、相対的皮膚蒼白度を検討した (FFA10004 試験)。視覚的評価および紅斑係数のいずれも FF は BDP と同程度または強い作用がみられたが、FP と比べるとその作用は弱かった (2.7.2.2.2.5.1 参照)。

通年性または季節性アレルギー性鼻炎を対象に、本剤 110 μ g または本剤プラセボを 1 日 1 回鼻腔内投与した時の有効性および安全性を評価した (FFR30002、FFR30003、FFR103184 および FFR104861 試験)。全投与期間における 1 日 rTNSS 平均 (鼻症状スコア、2.5.4.2.2.1 参照) の変化量は、すべての試験で本剤プラセボ群と比較して有意差が認められた

(2.5.4.4.6 参照)。有害事象の発現頻度は、本剤 110 μ g 群で 17~47%、本剤プラセボ群で 12~42%であり、ほぼ類似していた (2.7.4.2.1.1.2.4 参照)。

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に、本剤 110 μ g を長期 (52 週間) 鼻腔内投与した時の安全性を、プラセボを対照として検討した (FFR102123 試験)。有害事象の発現頻度は、鼻出血を除いて本剤プラセボ群と本剤 110 μ g 群で類似していた。鼻出血の発現頻度は本剤プラセボ群で 8%であり、本剤 110 μ g 群で 20%であった (2.7.4.2.1.1.2.4 参照)。

1.5.3.3.8. 臨床試験のまとめ

本邦においては、第 I 相試験 (FFR10005 試験)、用量反応試験 (FFR100650 試験)、検証的試験 (FFR100652 試験) および長期投与試験 (FFR100688 試験) の 4 試験を実施し、アレルギー性鼻炎に対する本剤の有効性および安全性が確認された。したがって、本剤の国内臨床試験成績を評価資料とした臨床データパッケージが構築され、アレルギー性鼻炎に対する治療薬として本邦での承認申請が可能であると判断した。

また申請に際して、本邦と海外におけるアレルギー性鼻炎の定義ならびに診断および治療方法などの現状を比較し、これらは類似しているものと判断した[XM2006/00007/00]。アレルギー性鼻炎の定義は、本邦および海外ともに「鼻症状を伴い IgE を介する鼻粘膜の炎症性

の疾患」とされている。また、診断も問診、鼻所見確認およびアレルギー検査（おもに皮膚テストおよび血清特異的 IgE 抗体定量など）により行われており同様である。治療方法は、本邦および海外ともに患者の教育、抗原の回避、薬物療法、特異的免疫療法ならびに手術療法が重症度に応じて段階的に用いられており、薬物療法は抗ヒスタミン薬と鼻噴霧用ステロイド薬が中心に用いられている。

薬物動態に関しては、日本人および外国人に本剤を鼻腔内投与した時の全身曝露量は低く、血漿中 FF 濃度は多くの被験者で定量下限未満 (<10 pg/mL) であり、人種の違いによる影響は認められなかった。また、FF の代謝にはおもに CYP3A4 が関与しているものの、日本人と外国人の CYP3A4 活性の差が小さく、临床上問題となるものではないと考えられることから、人種の違いは代謝の面でも FF の薬物動態に影響を与えないと推察された (2.7.2.3.6. 参照)。

これらのことから、海外の臨床薬理および臨床試験成績は、本邦で承認申請を行うための参考データに成り得ると判断した。したがって、海外臨床試験については、第 I 相試験 (FFR10001 試験) および臨床薬理試験 (FFR10010、FFR10008、FFR10013 および FFR10007 試験) を評価資料とした。また、本邦の臨床試験を実施する際に参考とした海外用量反応試験 (FFR20001 試験) は、本邦のアレルギー性鼻炎患者に対して使用経験のない高用量群 (本剤 440 µg 群) を含むことから、本剤の安全性を検討する上でも重要であると考えられた。副腎皮質機能に対する影響を検討した試験 (FFR20002 試験) も、本剤の安全性を把握する上で有用であると考えられた。したがって、これらの試験を評価資料とし、本剤の安全性および有効性を補足するためのデータとして用いることとした。その他の海外臨床試験成績は参考資料とした。

以上、国内外の臨床試験から、表 1.5.3-1 のように本剤の臨床データパッケージを構成した。

なお、米国では 2007 年 4 月 27 日、欧州は 2008 年 1 月 11 日に、アレルギー性鼻炎の治療薬として本剤の承認を取得している。

開発の経緯図を図 1.5.3-1 に示す。
製剤の 36 箇月の安定性試験は 20■年■月に終了しているが、原薬については 36 箇月から 60 箇月に延長して安定性試験を実施している。

表 1.5.3-1 臨床データパッケージ

	相	試験番号	対象 (患者)	目的	評価資料	参考資料
国内	I	FFR10005	健康成人男性	安全性、薬物動態、薬力学の検討	○	-
	II	FFR100650	通年性アレルギー性鼻炎	有効性および安全性の検討 推奨用量の検討	○	-
	III	FFR100652	季節性アレルギー性鼻炎	有効性および安全性の検討 FP に対する非劣性の検証	○	-
	III	FFR100688	通年性アレルギー性鼻炎	長期投与時の安全性の検討	○	-
海外	I	FFR10010	健康成人男女	鼻腔内投与時の絶対的バイオアベイラビリティの検討	○	-
	I	FFR10001	健康成人男性	安全性、薬物動態、薬力学の検討	○	-
	I	FFR10008	健康成人男性	薬物動態プロファイルの検討	○	-
	I	FFR10013	健康成人男女	ケトコナゾールとの相互作用の検討	○	-
	I	FFR10007	季節性アレルギー性鼻炎	抗原誘発による有効性の検討	○	-
	I	FFA10003	健康成人男性	吸入投与時の絶対的バイオアベイラビリティの検討	-	○
	I	FFA103096	健康成人男女	安全性、薬物動態、薬力学の FP との比較	-	○
	I	FFA10013	健康成人男女、肝機能障害	肝機能障害患者における検討	-	○
	I	FFA10004	健康成人男性	皮膚蒼白度の FP、BDP との比較	-	○
	II	FFR20001	季節性アレルギー性鼻炎	有効性および安全性の検討 推奨用量の検討、薬物動態の検討	○	-
	III	FFR20002	通年性アレルギー性鼻炎	安全性の検討、副腎皮質機能への影響	○	-
	III	FFR30002	通年性アレルギー性鼻炎	有効性および安全性の検討	-	○
	III	FFR30003	季節性アレルギー性鼻炎	有効性および安全性の検討	-	○
	III	FFR103184	季節性アレルギー性鼻炎	有効性および安全性の検討	-	○
	III	FFR104861	季節性アレルギー性鼻炎	有効性および安全性の検討	-	○
III	FFR102123	通年性アレルギー性鼻炎	長期投与時の安全性の検討	-	○	

試験項目／試験番号		国内	海外
品質に関する試験			○
薬理	効力を裏付ける試験	○	○
	副次的薬理試験		○
	安全性薬理試験		○
ADME	薬物動態（動物）		○
	薬物動態学的薬物相互作用		○
毒性	単回投与毒性		○
	反復投与毒性		○
	遺伝毒性		○
	がん原性		○
	生殖発生毒性		○
	局所刺激性		○
	その他の毒性		○
臨床試験／ 臨床薬理試験	FFR10005	○	
	FFR100650	○	
	FFR100652	○	
	FFR100688	○	
	FFR10010		○
	FFR10001		○
	FFR10008		○
	FFR10013		○
	FFR10007		○
	FFA10003（参考資料）		○
	FFA103096（参考資料）		○
	FFA10013（参考資料）		○
	FFA10004（参考資料）		○
	FFR20001		○
	FFR20002		○
	FFR30002（参考資料）		○
	FFR30003（参考資料）		○
	FFR103184（参考資料）		○
FFR104861（参考資料）		○	
FFR102123（参考資料）		○	

図 1.5.3-1 開発の経緯図

1.5.4. 申請区分

本剤は、化学合成にて製した FF を 1 噴霧中に 27.5 µg 含有する鼻噴霧用ステロイド薬であり、新有効成分含有医薬品に該当する。今般本邦および海外において実施された臨床試験結果より、アレルギー性鼻炎に対する本剤の有効性および安全性が確認されたと考えられたことから、以下の効能・効果および用法・用量にて製造販売承認申請を行うこととした。なお本剤は 1.5.4.1 および 1.5.4.2 に記載のとおり、キット製品として申請する。

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。

1.5.4.1. キット製品としての該当性

本剤は、定量噴霧ポンプを装着した褐色ガラス容器に FF の懸濁液が充てんされた点鼻用製剤である。本剤の容器及び施栓系の構成単位、ならびに噴霧操作を図 1.5.4-1 および図 1.5.4-2 に示した。本剤は平成 16 年 2 月 13 日薬食審査発第 0213005 号「キット製品の取扱いについて」における事例 5 の②に該当するキット製品である。「ボトル（褐色ガラス容器）」には、60 噴霧に十分な量の薬液（有効成分を含む水性懸濁液）が充てんされている（図 1.5.4-1 参照）。レバーを押すとカラー、ボトルおよびポンプがレバーの内側のレールに沿って上部に移動する。この動きにより懸濁液がノズル先端から微細なスプレーとなって定量的に噴霧される（図 1.5.4-2 参照）。

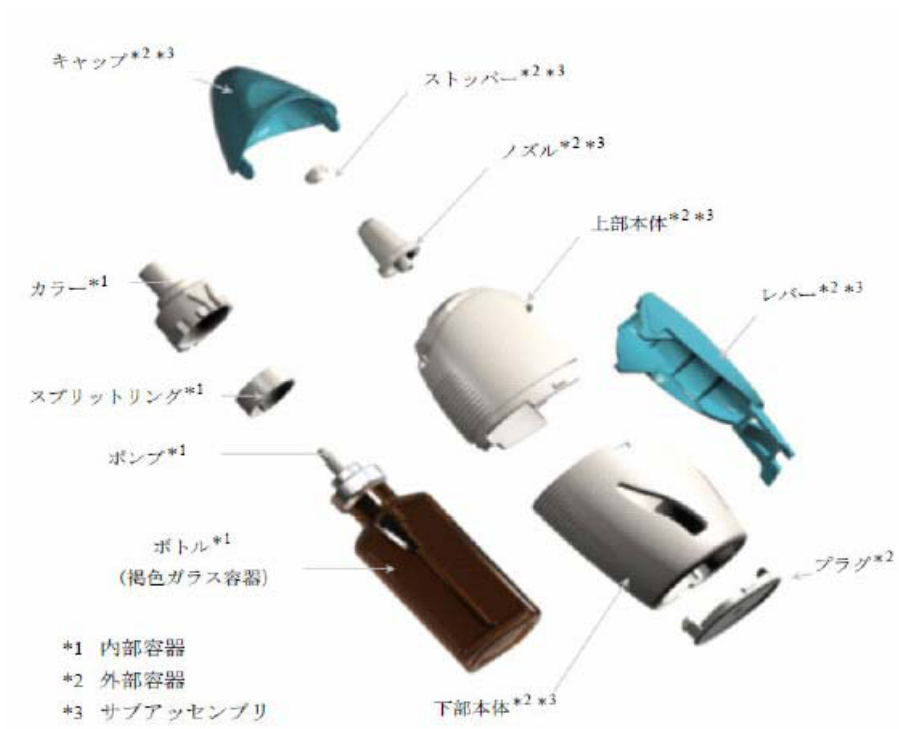


図 1.5.4-1 アラミスト点鼻液 27.5 μ g56 噴霧用の容器及び施栓系の構成単位

図 2.3.P.2-2 より転載

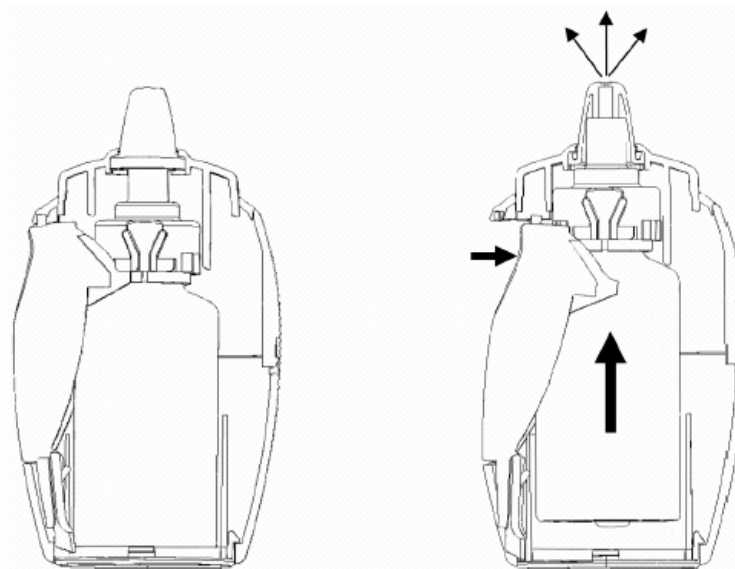


図 1.5.4-2 アラミスト点鼻液 27.5 μ g56 噴霧用の噴霧操作

図 2.3.P.2-3 より転載

1.5.4.2. 本剤の噴霧システムの利点

本剤の噴霧システムは、薬剤の一定量を正確に量り、本剤の効果を最適に発揮する[]で有効成分を鼻腔内に噴霧できる役割を持つ。本剤のキット製品としての医療上の利点を以下に示す。

- 横押し型噴霧システム

横押し型により噴霧操作に縦方向の力が加わらず、ノズルの上下動を最小限に抑えることができるため、噴霧時に誤って必要以上にノズルを鼻腔内に挿入する可能性が低い。また、ノズルから離れた位置に指を置くため、患者や介護者の指がノズルや鼻と接触することなく噴霧が可能である。

- 簡便な操作

人間工学に基づいたデバイスの形状であり、かつ、適切な強さで押すことが出来るレバーであるため、年齢や器用さにかかわらず使いやすい。これにより、誤射防止などの医療上のメリットが期待できる。

- 噴霧量の正確さ

1回の噴霧量は規定の回数まで一定であり、その正確さは規格及び試験方法で規定されている。

- 繰り返し噴霧が可能

本剤の噴霧質量および噴霧含量を測定した結果から、規定の回数まで噴霧可能であることが確認されており、安定した噴霧が可能である。

- 空噴霧不要

本剤のキャップの裏側にストッパーが付いており、キャップをしたときにノズル先端に密着する。これにより使用開始後に30日を超えない未使用期間があっても噴霧可能な状態を維持でき、再使用時の空噴霧が不要である。

- 最適な[]の噴霧が可能

噴霧後の[]は、鼻腔内に留まる最適な[]の噴霧が可能となっている。[]は規定の回数まで一定である。

- 誤操作の予防可能

キャップの下側の爪でレバーがロックされ、噴霧誤作動を防ぐことができる。

- 残量確認可能

薬液の残量の見える窓がついており、残量の確認が可能である。これによって患者に安心感を与えるとともに、再診のタイミングを図るなど患者が自主的に治療参加でき、アドヒアランス向上が期待できる。

1.5.5. 本剤の特徴および有用性

1.5.5.1. 非臨床的特徴

- FF は GR に対して選択的かつ高い親和性を示し、GR 機能に対しては FP と同程度の促進作用を示した。
- FF は GR の核移行促進作用および炎症性サイトカイン産生の抑制作用などを示し、その作用はおおむね FP よりも持続的であった。
- アレルギー性鼻炎モデル（ラット）において、FF は鼻症状を抑制し、その作用は FP よりも持続的であった。
- FF をイヌに鼻腔内投与したときの吸収は速やかであり、薬物動態に性差はなく、反復投与による蓄積はみられなかった。
- FF の投与により観察された所見は、グルココルチコイドに典型的なものであり、おおむね休薬により消失するものであった。

1.5.5.2. 臨床的特徴

1.5.5.2.1. 有効性

通年性および季節性アレルギー性鼻炎に対し、本剤 1 日 1 回 110 μg 投与によりアレルギー性鼻炎症状の速やかな改善が認められた。また、鼻噴霧用ステロイド薬として本邦で広く汎用されている FP 点鼻液と同様の効果を有することが確認され、かつその効果発現は FP 点鼻液よりも早かった。

- 本邦における用量反応試験の結果、本剤 110 および 220 μg （1 日 1 回）はいずれもプラセボと比較してアレルギー性鼻炎の症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉および鼻内そう痒感）を有意に改善した。
- 本邦における本剤の推奨用法・用量は 1 日 1 回 110 μg が妥当であることが示された。
- 本剤 110 $\mu\text{g}/\text{日}$ （1 日 1 回）と FP 点鼻液 200 $\mu\text{g}/\text{日}$ （1 日 2 回）との比較対照試験では、FP 点鼻液に対する本剤の非劣性が示された。また、効果発現までの日数では、FP 群の 2 日に対し本剤 110 μg 群は 1 日と、より早期の発現が示された。
- 本剤 110 $\mu\text{g}/\text{日}$ （1 日 1 回）の効果は、12 週間の長期投与においても維持されることが示された。
- 海外臨床試験において、本剤 110 $\mu\text{g}/\text{日}$ （1 日 1 回）はアレルギー性鼻炎に伴う眼症状（眼のかゆみ、流涙および眼の赤み）のスコアを改善した。本邦の長期試験の結果でも、持続的な眼症状スコアの減少がみられた。
- 本剤 110 $\mu\text{g}/\text{日}$ （1 日 1 回）は、本邦では日常生活の支障度を FP 点鼻液と同程度にプラセボに対して改善した。海外の用量反応試験においても本剤 110 $\mu\text{g}/\text{日}$ （1 日 1 回）はプラセボと比較して QOL を有意に改善した。

1.5.5.2.2. 安全性

本剤の有害事象の発現頻度にプラセボと比較して大きな差はなく、全身的副作用はほとんど認められなかった。血清中および尿中コルチゾール値に及ぼす影響は認められず、長期投与によっても良好な忍容性が示された。

- 本邦および海外で実施した2～6週間投与試験における本剤実薬群の有害事象発現頻度は、本剤プラセボ群と比較して、大きな差は認められなかった。
- 本邦および海外で実施した臨床試験における本剤55、110、220および440 µg群に認められた有害事象と副作用の発現頻度および種類は類似していた。
- 本剤は他の鼻噴霧用ステロイド薬と同様、全身的副作用はほとんど認められなかった。
- 重篤な有害事象は本剤実薬群では投与開始後22例（本邦0例、海外22例）に認められたが、すべての事象で治験薬との因果関係は否定された。
- 本邦で実施した長期投与試験（12週間投与）の結果、長期間の投与による安全性への影響は認められなかった。海外での長期投与試験（52週間投与）ではプラセボと比較して鼻出血の発現頻度が高かったが、重症度は1例を除いて軽度または中等度であった。
- 血清中および尿中コルチゾール値に及ぼす影響は認められなかったことから、本剤の臨床用量における副腎皮質機能への影響は極めて低いと考えられる。
- 本邦および海外で得られた本剤の安全性プロファイルは類似していた。

1.5.6. 参考文献

Burton W, Conti D, Chen C, Schultz A, Edington D. The Impact of Allergies and Allergy Treatment on Worker Productivity. *J Occup Environ Med.* 2001;43(1):64-71.

GlaxoSmithKline Document Number XM2006/00007/00 Study ID N/A. Ethnic Sensitivity of ALLERMIST™ (Japan). Report Date 27-Jun-2006.

Kaneko Y, Motoyoshi Y, Nakamura H, Endo T, Eboshida A. Increasing Prevalence of Japanese Cedar Pollinosis: A Meta-Regression Analysis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2005;136:365-71.

宇佐神 篤. 花粉症の症状 鼻と眼の症状だけなのか. *からだの科学.* 1997;193:53-7.

奥田 稔. ステロイドの歴史(3) 鼻局所ステロイドの歴史. *アレルギー・免疫.* 2005(b);12:1745-8.

奥田 稔. *鼻アレルギー基礎と臨床.* 改訂版 ed. 日本:医薬ジャーナル社; 2005(a).

岡本 美孝. 花粉症の症状と診断. *臨床検査.* 2006;50:157-62.

今野 昭義, 竹中 洋, 川内 秀之, 岡本 美孝, 大久保 公裕. 花粉症患者は治療に何を望んでいるか
—花粉症治療後の患者満足度に関するアンケート調査結果の解析—. *診療と新薬*.
2001;38:139-46.

阪口 雅弘, 藤村 孝志. アレルゲンとしての花粉. *臨床検査*. 2006;50:129-37.

川口 毅, 星山 佳治, 渡辺 由美. スギ花粉症の費用について. *アレルギーの臨床*. 2001;21:178-82.

増山 敬祐. 花粉症に対する鼻局所ステロイド薬の進歩とエビデンス. *アレルギーの臨床*.
2006;26:117-23.

田川 正秋, 谷内 和彦. PETによる抗ヒスタミン薬の鎮静作用発症メカニズムの解明. *別冊・医学のあゆみ*. 2001:171-6.

鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. *鼻アレルギー診療ガイドライン —通年性鼻炎と花粉症—*. 改訂第5版 ed. 日本:ライフ・サイエンス社; 2005.

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1、1.6.2 および 1.6.3

本剤は、アレルギー性鼻炎の治療薬として米国および欧州を含む 50 カ国でアレルギー性鼻炎の治療薬として承認されている（2008 年 12 月現在）。

米国および欧州における承認状況を表 1.6-1 に、米国添付文書の原文および和訳を 1.6.1、欧州添付文書の原文および和訳を 1.6.2 に、企業中核データシート（GLOBAL DATASHEET）を 1.6.3 に示す。

表 1.6-1 米国および欧州における承認状況（2008 年 12 月現在）

国名・地域名	販売名	承認年月日	剤型・含量	効能・効果および用法・用量
米国	Veramyst	2007 年 4 月 27 日	Nasal Spray 0.05% w/w Bottle	<p>効能・効果： 成人および 2 歳以上の小児の季節性および通年性アレルギー性鼻炎の治療</p> <p>用法・用量： VERAMYST 点鼻スプレーは鼻腔内投与のみに使用する。VERAMYST 点鼻スプレーを初めて使用する前に、中身をよく振り、顔から離して空中に 6 回空打ちする。VERAMYST 点鼻スプレーを 30 日間以上使用していなかった場合又は容器のキャップを 5 日間以上はずしたままにしていた場合にもこの空打ちを行い、細かい霧状になるのを確認する。VERAMYST 点鼻スプレーはその都度よく振ってから使用する。</p> <p>成人及び 12 歳以上の青年 推奨開始用量として、各鼻孔に 2 噴霧（1 噴霧当たり 27.5mcg）の計 110mcg を 1 日 1 回投与する。副作用が起こる可能性を減らすため、患者ごとに最小有効量まで漸増する。最大効果が得られ、症状がコントロールできたら、55mcg（各鼻孔に 1 噴霧）1 日 1 回に減量してもアレルギー性鼻炎症状のコントロールを十分に維持できることがある。</p> <p>2～11 歳の小児 小児に対しては、推奨開始用量として、各鼻孔に 1 噴霧（1 噴霧当たり 27.5mcg）の計 55mcg を 1 日 1 回投与する。55mcg で十分な効果が見られない場合は、110mcg（各鼻孔に 2 噴霧）1 日 1 回に増量してもよい。症状がコントロールできたら、55mcg 1 日 1 回に減量してもよい。</p>
欧州	Avamys	2008 年 1 月 11 日	Nasal Spray 0.05% w/w Bottle	<p>効能・効果： アレルギー性鼻炎における諸症状の治療</p> <p>用法・用量： フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻スプレーは、鼻腔内投与のみに使用する。</p> <p>最大の治療効果を得るには、規則正しく、スケジュールに従って使用することが望ましい。作用発現は、初回投与後 8 時間という早い時点で認められている。ただし、最大効果に達するまでには投与開始から数日を要する場合があるので、患者には継続的に規則正しく使用することで症状が改善されることを説明すること。投与期間は、アレルギー曝露に相当する期間に限定すること。</p> <p>成人および青年（12 歳以上） 推奨開始用量として、各鼻孔 2 回の噴霧（1 噴霧当たりフルチカゾンフランカルボン酸エステル 27.5µg）を 1 日 1 回行う（1 日総投与量 110µg）。</p>

表 1.6-1 米国および欧州における承認状況（2008年12月現在）（続き）

国名・地域名	販売名	承認年月日	剤型・含量	効能・効果および用法・用量
欧州				<p>十分な症状コントロールが得られたら、各鼻孔1回の噴霧（1日総投与量 55μg）に減量しても効果の維持に有効となる可能性がある。</p> <p><u>小児（6～11歳）</u> 推奨開始用量として、各鼻孔1回の噴霧（1噴霧当たりフルチカゾンフランカルボン酸エステル 27.5 μg）を1日1回行う（1日総投与量 55μg）。 各鼻孔1回の噴霧を1日1回（1日総投与量 55μg）行っても十分な効果が得られない患者は、各鼻孔2回の噴霧を1日1回（1日総投与量 110μg）行ってもよい。十分な症状コントロールが得られたら、各鼻孔1回の噴霧を1日1回（1日総投与量 55μg）に減量するのが望ましい。</p> <p><u>6歳未満の小児</u>：6歳未満の小児における使用経験は限られている。この集団における安全性および有効性は十分に確立されていない。</p> <p><u>高齢患者</u>：この集団において用量調節は必要ない。</p> <p><u>腎機能障害患者</u>：この集団において用量調節は必要ない。</p> <p><u>肝機能障害患者</u>：軽度から中等度の肝機能障害患者においては用量調節は必要ない。重度の肝機能障害患者についてはデータが存在しない。</p> <p>使用前に鼻腔内噴霧器を振る。噴霧器を垂直な状態にして持ちながら、噴霧ボタンを6回以上（細かい霧状に出るまで）押して、空打ちする。キャップを5日間はずしたままにしていたり、噴霧器を30日以上使用しなかったりした場合にのみ、再び空打ち（細かい霧状に出るまで約6回押す）を行えばよい。</p> <p>使用後は毎回、噴霧器をきれいに拭き、キャップをすする。</p>

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use VERAMYST Nasal Spray safely and effectively. See full prescribing information for VERAMYST Nasal Spray.

VERAMYST® (fluticasone furoate) Nasal Spray
Initial U.S. Approval: 2007

-----INDICATIONS AND USAGE-----

VERAMYST Nasal Spray is a corticosteroid indicated for treatment of symptoms of seasonal and perennial allergic rhinitis in adults and children ≥2 years. (1.1)

-----DOSAGE AND ADMINISTRATION-----

For intranasal use only. Usual starting dosages:

- Adults and adolescents ≥12 years: 110 mcg (2 sprays per nostril) once daily. (2.1)
- Children 2-11 years: 55 mcg (1 spray per nostril) once daily. (2.2)
- Priming Information: Prime VERAMYST Nasal Spray before using for the first time, when not used for more than 30 days, or if the cap has been left off the bottle for 5 days or longer. (2)

-----DOSAGE FORMS AND STRENGTHS-----

Nasal spray: 27.5 mcg of fluticasone furoate in each 50-microliter spray. (3)
Supplied in 10-g bottle containing 120 sprays. (16)

-----CONTRAINDICATIONS-----

None. (4)

-----WARNINGS AND PRECAUTIONS-----

- Epistaxis, nasal ulceration, *Candida albicans* infection, nasal septal perforation, impaired wound healing. Monitor patients periodically for signs of adverse effects on the nasal mucosa. Avoid use in patients with recent nasal ulcers, nasal surgery, or nasal trauma. (5.1)
- Development of glaucoma or posterior subcapsular cataracts. Monitor patients closely with a change in vision or with a history of increased intraocular pressure, glaucoma, and/or cataracts. (5.2)
- Potential worsening of existing tuberculosis; fungal, bacterial, viral, or

parasitic infections; or ocular herpes simplex. More serious or even fatal course of chickenpox or measles in susceptible patients. Use caution in patients with the above because of the potential for worsening of these infections. (5.3)

- Hypercorticism and adrenal suppression with very high dosages or at the regular dosage in susceptible individuals. If such changes occur, discontinue VERAMYST Nasal Spray slowly. (5.4)
- Potential reduction in growth velocity in children. Monitor growth routinely in pediatric patients receiving VERAMYST Nasal Spray. (5.6, 8.4)

-----ADVERSE REACTIONS-----

The most common adverse reactions (>1% incidence) included headache, epistaxis, pharyngolaryngeal pain, nasal ulceration, back pain, pyrexia, and cough. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact GlaxoSmithKline at 1-888-825-5249 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

-----DRUG INTERACTIONS-----

Potent inhibitors of cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) may increase exposure to fluticasone furoate.

- Co-administration of ritonavir is not recommended. (5.5, 7)
- Use caution with co-administration of other potent CYP3A4 inhibitors, such as ketoconazole. (5.5, 7)

-----USE IN SPECIFIC POPULATIONS-----

Hepatic impairment may increase exposure to fluticasone furoate. Use with caution in patients with severe hepatic impairment. (8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

July 2008
VRM:3PI

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Treatment of Allergic Rhinitis

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Adults and Adolescents 12 Years of Age and Older
2.2 Children 2 to 11 Years of Age

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Local Nasal Effects
5.2 Glaucoma and Cataracts
5.3 Immunosuppression
5.4 Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Effects
5.5 Use of CYP3A4 Inhibitors
5.6 Effect on Growth

6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.3 Nursing Mothers
8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use
8.6 Hepatic Impairment
8.7 Renal Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES
14.1 Seasonal and Perennial Allergic Rhinitis

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION
17.1 Local Nasal Effects
17.2 Cataracts and Glaucoma
17.3 Immunosuppression
17.4 Use Daily for Best Effect
17.5 Keep Spray Out of Eyes
17.6 Potential Drug Interactions

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Treatment of Allergic Rhinitis

VERAMYST Nasal Spray is indicated for the treatment of the symptoms of seasonal and perennial allergic rhinitis in patients 2 years of age and older.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

Administer VERAMYST Nasal Spray by the intranasal route only. Prime VERAMYST Nasal Spray before using for the first time by shaking the contents well and releasing 6 test sprays into the air away from the face. When VERAMYST Nasal Spray has not been used for more than 30 days or if the cap has been left off the bottle for 5 days or longer, prime the pump again until a fine mist appears. Shake VERAMYST Nasal Spray well before each use.

2.1 Adults and Adolescents 12 Years of Age and Older

The recommended starting dosage is 110 mcg once daily administered as 2 sprays (27.5 mcg/spray) in each nostril. Titrate an individual patient to the minimum effective dosage to reduce the possibility of side effects. When the maximum benefit has been achieved and symptoms have been controlled, reducing the dosage to 55 mcg (1 spray in each nostril) once daily may be effective in maintaining control of allergic rhinitis symptoms.

2.2 Children 2 to 11 Years of Age

The recommended starting dosage in children is 55 mcg once daily administered as 1 spray (27.5 mcg/spray) in each nostril. Children not adequately responding to 55 mcg may use 110 mcg (2 sprays in each nostril) once daily. Once symptoms have been controlled, the dosage may be decreased to 55 mcg once daily.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

VERAMYST Nasal Spray is a nasal spray suspension. Each spray (50 microliters) delivers 27.5 mcg of fluticasone furoate.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Local Nasal Effects

Epistaxis and Nasal Ulceration: In clinical studies of 2 to 52 weeks' duration, epistaxis and nasal ulcerations were observed more frequently and some epistaxis events were more severe in patients treated with VERAMYST Nasal Spray than those who received placebo [*see Adverse Reactions (6)*].

Candida Infection: Evidence of localized infections of the nose with *Candida albicans* was seen on nasal exams in 7 of 2,745 patients treated with VERAMYST Nasal Spray during clinical trials and was reported as an adverse event in 3 patients. When such an infection develops, it may require treatment with appropriate local therapy and discontinuation of VERAMYST Nasal Spray. Therefore, patients using VERAMYST Nasal Spray over several months or longer should be examined periodically for evidence of *Candida* infection or other signs of adverse effects on the nasal mucosa.

Nasal Septal Perforation: Instances of nasal septal perforation have been reported in patients following the intranasal application of corticosteroids. There were no instances of nasal septal perforation observed in clinical studies with VERAMYST Nasal Spray.

Impaired Wound Healing: Because of the inhibitory effect of corticosteroids on wound healing, patients who have experienced recent nasal ulcers, nasal surgery, or nasal trauma should not use VERAMYST Nasal Spray until healing has occurred.

5.2 Glaucoma and Cataracts

Nasal and inhaled corticosteroids may result in the development of glaucoma and/or cataracts. Therefore, close monitoring is warranted in patients with a change in vision or with a history of increased intraocular pressure, glaucoma, and/or cataracts.

Glaucoma and cataract formation was evaluated with intraocular pressure measurements and slit lamp examinations in 1 controlled 12-month study in 806 adolescent and adult patients aged 12 years and older and in 1 controlled 12-week study in 558 children aged 2 to 11 years. The patients had perennial allergic rhinitis and were treated with either VERAMYST Nasal Spray (110 mcg once daily in adult and adolescent patients and 55 or 110 mcg once daily in pediatric patients) or placebo. Intraocular pressure remained within the normal range (<21 mmHg) in ≥98% of the patients in any treatment group in both studies. However, in the 12-month study in adolescents and adults, 12 patients, all treated with VERAMYST Nasal Spray 110 mcg once daily, had intraocular pressure measurements that increased above normal levels (≥21 mmHg). In the same study, 7 patients (6 treated with VERAMYST Nasal Spray 110 mcg once daily and 1 patient treated with placebo) had cataracts identified during the study that were not present at baseline.

5.3 Immunosuppression

Persons who are using drugs that suppress the immune system are more susceptible to infections than healthy individuals. Chickenpox and measles, for example, can have a more serious or even fatal course in susceptible children or adults using corticosteroids. In children or adults who have not had these diseases or have not been properly immunized, particular care should be taken to avoid exposure. How the dose, route, and duration of corticosteroid administration affect the risk of developing a disseminated infection is not known. The contribution of the underlying disease and/or prior corticosteroid treatment to the risk is also not known. If a patient is exposed to chickenpox, prophylaxis with varicella zoster immune globulin (VZIG) may be indicated. If a patient is exposed to measles, prophylaxis with pooled intramuscular immunoglobulin (IG) may be indicated. (See the respective package inserts for complete VZIG and IG prescribing information.) If chickenpox or measles develops, treatment with antiviral agents may be considered.

Corticosteroids should be used with caution, if at all, in patients with active or quiescent tuberculous infections of the respiratory tract; untreated local or systemic fungal or bacterial infections; systemic viral or parasitic infections; or ocular herpes simplex because of the potential for worsening of these infections.

5.4 Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Effects

Hypercorticism and Adrenal Suppression: When intranasal steroids are used at higher than recommended dosages or in susceptible individuals at recommended dosages, systemic corticosteroid effects such as hypercorticism and adrenal suppression may appear. If such

changes occur, the dosage of VERAMYST Nasal Spray should be discontinued slowly, consistent with accepted procedures for discontinuing oral corticosteroid therapy.

The replacement of a systemic corticosteroid with a topical corticosteroid can be accompanied by signs of adrenal insufficiency. In addition, some patients may experience symptoms of corticosteroid withdrawal, e.g., joint and/or muscular pain, lassitude, and depression. Patients previously treated for prolonged periods with systemic corticosteroids and transferred to topical corticosteroids should be carefully monitored for acute adrenal insufficiency in response to stress. In those patients who have asthma or other clinical conditions requiring long-term systemic corticosteroid treatment, rapid decreases in systemic corticosteroid dosages may cause a severe exacerbation of their symptoms.

5.5 Use of Cytochrome P450 3A4 Inhibitors

Co-administration with ritonavir is not recommended because of the risk of systemic effects secondary to increased exposure to fluticasone furoate. Use caution with the co-administration of VERAMYST Nasal Spray and other potent cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) inhibitors, such as ketoconazole [see *Drug Interactions (7)*].

5.6 Effect on Growth

Corticosteroids may cause a reduction in growth velocity when administered to pediatric patients. Monitor the growth routinely of pediatric patients receiving VERAMYST Nasal Spray. To minimize the systemic effects of intranasal corticosteroids, including VERAMYST Nasal Spray, titrate each patient's dose to the lowest dosage that effectively controls his/her symptoms [see *Use in Specific Populations (8.4)*].

6 ADVERSE REACTIONS

Systemic and local corticosteroid use may result in the following:

- Epistaxis, ulcerations, *Candida albicans* infection, impaired wound healing [see *Warnings and Precautions (5.1)*]
- Cataracts and glaucoma [see *Warnings and Precautions (5.2)*]
- Immunosuppression [see *Warnings and Precautions (5.3)*]
- Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis effects, including growth reduction [see *Warnings and Precautions (5.4, 5.6), Use in Specific Populations (8.4)*]

6.1 Clinical Trials Experience

The safety data described below reflect exposure to VERAMYST Nasal Spray in 1,563 patients with seasonal or perennial allergic rhinitis in 9 controlled clinical trials of 2 to 12 weeks' duration. The data from adults and adolescents are based upon 6 clinical trials in which 768 patients with seasonal or perennial allergic rhinitis (473 females and 295 males 12 years of age and older) were treated with VERAMYST Nasal Spray 110 mcg once daily for 2 to 6 weeks. The racial distribution of adult and adolescent patients receiving VERAMYST Nasal Spray was 82% white, 5% black, and 13% other. The data from pediatric patients are based upon 3 clinical trials in which 795 children with seasonal or perennial rhinitis (352 females and 443 males 2 to 11 years of age) were treated with VERAMYST Nasal Spray 55 or 110 mcg once

daily for 2 to 12 weeks. The racial distribution of pediatric patients receiving VERAMYST Nasal Spray was 75% white, 11% black, and 14% other.

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Adults and Adolescents 12 Years of Age and Older: Overall adverse reactions were reported with approximately the same frequency by patients treated with VERAMYST Nasal Spray and those receiving placebo. Less than 3% of patients in clinical trials discontinued treatment because of adverse reactions. The rate of withdrawal among patients receiving VERAMYST Nasal Spray was similar or lower than the rate among patients receiving placebo.

Table 1 displays the common adverse reactions (>1% in any patient group receiving VERAMYST Nasal Spray) that occurred more frequently in patients 12 years of age and older treated with VERAMYST Nasal Spray compared with placebo-treated patients.

Table 1. Adverse Reactions With >1% Incidence in Controlled Clinical Trials of 2 to 6 Weeks' Duration With VERAMYST Nasal Spray in Adult and Adolescent Patients With Seasonal or Perennial Allergic Rhinitis

Adverse Event	Adult and Adolescent Patients 12 Years of Age and Older	
	Vehicle Placebo (n = 774)	VERAMYST Nasal Spray 110 mcg Once Daily (n = 768)
Headache	54 (7%)	72 (9%)
Epistaxis	32 (4%)	45 (6%)
Pharyngolaryngeal pain	8 (1%)	15 (2%)
Nasal ulceration	3 (<1%)	11 (1%)
Back pain	7 (<1%)	9 (1%)

There were no differences in the incidence of adverse reactions based on gender or race. Clinical trials did not include sufficient numbers of patients 65 years of age and older to determine whether they respond differently from younger subjects.

Pediatric Patients 2 to 11 Years of Age: In the 3 clinical trials in pediatric patients 2 to <12 years of age, overall adverse reactions were reported with approximately the same frequency by patients treated with VERAMYST Nasal Spray and those receiving placebo. Table 2 displays the common adverse reactions (>3% in any patient group receiving VERAMYST Nasal Spray), that occurred more frequently in patients 2 to 11 years of age treated with VERAMYST Nasal Spray compared with placebo-treated patients.

Table 2. Adverse Reactions With >3% Incidence in Controlled Clinical Trials of 2 to 12 Weeks' Duration With VERAMYST Nasal Spray in Pediatric Patients With Seasonal or Perennial Allergic Rhinitis

Adverse Event	Pediatric Patients 2 to <12 Years of Age		
	Vehicle Placebo (n = 429)	VERAMYST Nasal Spray 55 mcg Once Daily (n = 369)	VERAMYST Nasal Spray 110 mcg Once Daily (n = 426)
Headache	31 (7%)	28 (8%)	33 (8%)
Nasopharyngitis	21 (5%)	20 (5%)	21 (5%)
Epistaxis	19 (4%)	17 (5%)	17 (4%)
Pyrexia	7 (2%)	17 (5%)	19 (4%)
Pharyngolaryngeal pain	14 (3%)	16 (4%)	12 (3%)
Cough	12 (3%)	12 (3%)	16 (4%)

There were no differences in the incidence of adverse reactions based on gender or race. Pyrexia occurred more frequently in children 2 to <6 years of age compared with children 6 to <12 years.

Long-Term (52-Week) Safety Trial: In a 52-week, placebo-controlled, long-term safety trial, 605 patients (307 females and 298 males aged 12 years of age and older) with perennial allergic rhinitis were treated with VERAMYST Nasal Spray 110 mcg once daily for 12 months and 201 were treated with placebo nasal spray. While most adverse reactions were similar in type and rate between the treatment groups, epistaxis occurred more frequently in patients who received VERAMYST Nasal Spray (123/605, 20%) than in patients who received placebo (17/201, 8%). Epistaxis tended to be more severe in patients treated with VERAMYST Nasal Spray. All 17 reports of epistaxis that occurred in patients who received placebo were of mild intensity, while 83, 39, and 1 of the total 123 epistaxis events in patients treated with VERAMYST Nasal Spray were of mild, moderate, and severe intensity, respectively. No patient experienced a nasal septal perforation during this trial.

7 DRUG INTERACTIONS

Fluticasone furoate is cleared by extensive first-pass metabolism mediated by CYP3A4. In a drug interaction study of intranasal fluticasone furoate and the CYP3A4 inhibitor ketoconazole given as a 200-mg once-daily dose for 7 days, 6 of 20 subjects receiving fluticasone furoate and ketoconazole had measurable but low levels of fluticasone furoate compared with 1 of 20 receiving fluticasone furoate and placebo. Based on this study and the low systemic exposure, there was a 5% reduction in 24-hour serum cortisol levels with ketoconazole compared to placebo. The data from this study should be carefully interpreted because the study was conducted with ketoconazole 200 mg once daily rather than 400 mg, which is the maximum recommended dosage. Therefore, caution is required with the

co-administration of VERAMYST Nasal Spray and ketoconazole or other potent CYP3A4 inhibitors.

Based on data with another glucocorticoid, fluticasone propionate, metabolized by CYP3A4, co-administration of VERAMYST Nasal Spray with the potent CYP3A4 inhibitor ritonavir is not recommended because of the risk of systemic effects secondary to increased exposure to fluticasone furoate. High exposure to corticosteroids increases the potential for systemic side effects, such as cortisol suppression.

Enzyme induction and inhibition data suggest that fluticasone furoate is unlikely to significantly alter the cytochrome P450-mediated metabolism of other compounds at clinically relevant intranasal dosages.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Teratogenic Effects: Pregnancy Category C. Corticosteroids have been shown to be teratogenic in laboratory animals when administered systemically at relatively low dosage levels.

There were no teratogenic effects in rats and rabbits at inhaled fluticasone furoate dosages of up to 91 and 8 mcg/kg/day, respectively (approximately 7 and 1 times, respectively, the maximum recommended daily intranasal dose in adults on a mcg/m² basis). There was also no effect on pre- or post-natal development in rats treated with up to 27 mcg/kg/day by inhalation during gestation and lactation (approximately 2 times the maximum recommended daily intranasal dose in adults on a mcg/m² basis).

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. VERAMYST Nasal Spray should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Nonteratogenic Effects: Hypoadrenalism may occur in infants born of mothers receiving corticosteroids during pregnancy. Such infants should be carefully monitored.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether fluticasone furoate is excreted in human breast milk. However, other corticosteroids have been detected in human milk. Since there are no data from controlled trials on the use of intranasal fluticasone furoate by nursing mothers, caution should be exercised when VERAMYST Nasal Spray is administered to a nursing woman.

8.4 Pediatric Use

Controlled clinical trials with VERAMYST Nasal Spray included 1,224 patients aged 2 to 11 years and 344 adolescent patients aged 12 to 17 years [see *Clinical Studies (14)*]. The safety and effectiveness of VERAMYST Nasal Spray in children below 2 years of age have not been established.

Controlled clinical studies have shown that intranasal corticosteroids may cause a reduction in growth velocity in pediatric patients. This effect has been observed in the absence of laboratory evidence of HPA axis suppression, suggesting that growth velocity is a more sensitive indicator of systemic corticosteroid exposure in pediatric patients than some commonly used

tests of HPA axis function. The long-term effects of reduction in growth velocity associated with intranasal corticosteroids, including the impact on final adult height, are unknown. The potential for “catch-up” growth following discontinuation of treatment with intranasal corticosteroids has not been adequately studied. The growth of pediatric patients receiving intranasal corticosteroids, including VERAMYST Nasal Spray, should be monitored routinely (e.g., via stadiometry). The potential growth effects of prolonged treatment should be weighed against the clinical benefits obtained and the risks/benefits of treatment alternatives. To minimize the systemic effects of intranasal corticosteroids, including VERAMYST Nasal Spray, each patient’s dose should be titrated to the lowest dosage that effectively controls his/her symptoms.

The potential for VERAMYST Nasal Spray to cause growth suppression in susceptible patients or when given at higher than recommended dosages cannot be ruled out.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of VERAMYST Nasal Spray did not include sufficient numbers of subjects aged 65 years and older to determine whether they respond differently from younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

8.6 Hepatic Impairment

Use VERAMYST Nasal Spray with caution in patients with severe hepatic impairment [*see Pharmacokinetics (12.3)*].

8.7 Renal Impairment

No dosage adjustment is required in patients with renal impairment [*see Pharmacokinetics (12.3)*].

10 OVERDOSAGE

Chronic overdosage may result in signs/symptoms of hypercorticism [*see Warnings and Precautions (5.4)*]. There are no data on the effects of acute or chronic overdosage with VERAMYST Nasal Spray. Because of low systemic bioavailability and an absence of acute drug-related systemic findings in clinical studies (with dosages of up to 440 mcg/day for 2 weeks [4 times the maximum recommended daily dose]), overdose is unlikely to require any therapy other than observation.

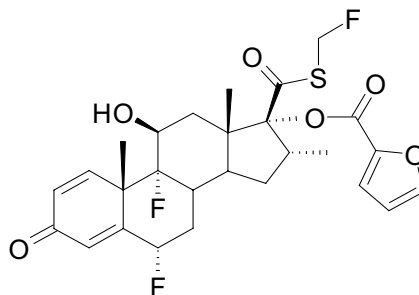
Intranasal administration of up to 2,640 mcg/day (24 times the recommended adult dose) of fluticasone furoate was administered to healthy human volunteers for 3 days. Single- and repeat-dose studies with orally inhaled fluticasone furoate doses of 50 to 4,000 mcg have shown decreased mean serum cortisol at doses of 500 mcg or higher. The oral median lethal dose in mice and rats was >2,000 mg/kg (approximately 74,000 and 147,000 times, respectively, the maximum recommended daily intranasal dose in adults and 52,000 and 105,000 times, respectively, the maximum recommended daily intranasal dose in children, on a mcg/m² basis).

Acute overdosage with the intranasal dosage form is unlikely since 1 bottle of

VERAMYST Nasal Spray contains approximately 3 mg of fluticasone furoate, and the bioavailability of fluticasone furoate is <1% for 2.64 mg/day given intranasally and 1% for 2 mg/day given as an oral solution.

11 DESCRIPTION

Fluticasone furoate, the active component of VERAMYST Nasal Spray, is a synthetic fluorinated corticosteroid having the chemical name (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-17-[(fluoro-methyl)thio]carbonyl}-11-hydroxy-16-methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17-yl 2-furancarboxylate and the following chemical structure:



Fluticasone furoate is a white powder with a molecular weight of 538.6, and the empirical formula is C₂₇H₂₉F₃O₆S. It is practically insoluble in water.

VERAMYST Nasal Spray is an aqueous suspension of micronized fluticasone furoate for topical administration to the nasal mucosa by means of a metering (50 microliters), atomizing spray pump. After initial priming [see *Dosage and Administration (2)*], each actuation delivers 27.5 mcg of fluticasone furoate in a volume of 50 microliters of nasal spray suspension. VERAMYST Nasal Spray also contains 0.015% w/w benzalkonium chloride, dextrose anhydrous, edetate disodium, microcrystalline cellulose and carboxymethylcellulose sodium, polysorbate 80, and purified water. It has a pH of approximately 6.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Fluticasone furoate is a synthetic trifluorinated corticosteroid with potent anti-inflammatory activity. The precise mechanism through which fluticasone furoate affects rhinitis symptoms is not known. Corticosteroids have been shown to have a wide range of actions on multiple cell types (e.g., mast cells, eosinophils, neutrophils, macrophages, lymphocytes) and mediators (e.g., histamine, eicosanoids, leukotrienes, cytokines) involved in inflammation. Specific effects of fluticasone furoate demonstrated in in vitro and in vivo models included activation of the glucocorticoid response element, inhibition of pro-inflammatory transcription factors such as NF κ B, and inhibition of antigen-induced lung eosinophilia in sensitized rats.

Fluticasone furoate has been shown in vitro to exhibit a binding affinity for the human

glucocorticoid receptor that is approximately 29.9 times that of dexamethasone and 1.7 times that of fluticasone propionate. The clinical relevance of these findings is unknown.

12.2 Pharmacodynamics

Adrenal Function: The effects of VERAMYST Nasal Spray on adrenal function have been evaluated in 4 controlled clinical trials in patients with perennial allergic rhinitis. Two 6-week clinical trials were designed specifically to assess the effect of VERAMYST Nasal Spray on the HPA axis with assessments of both 24-hour urinary cortisol excretion and serum cortisol levels in domiciled patients. In addition, one 52-week safety study and one 12-week safety and efficacy study included assessments of 24-hour urinary cortisol excretion. Details of the studies and results are described below. In all 4 studies, since serum fluticasone determinations were generally below the limit of quantification, compliance was assured by efficacy assessments.

Clinical Trials Specifically Designed to Assess Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Effect: In a 6-week randomized, double-blind, parallel-group study in adult and adolescent patients 12 years of age and older with perennial allergic rhinitis, VERAMYST Nasal Spray 110 mcg was compared to both placebo nasal spray and prednisone as a positive-control group that received prednisone 10 mg orally once daily for the final 7 days of the treatment period. Adrenal function was assessed by 24-hour urinary cortisol excretion before and after 6 weeks of treatment and by serial serum cortisol levels. Patients were domiciled for collection of 24-hour urinary cortisol. After 6 weeks of treatment, there was a change from baseline in the mean 24-hour urinary cortisol excretion in the group treated with VERAMYST Nasal Spray (n = 43) of -1.16 mcg/day compared to -3.48 mcg/day in the placebo group (n = 42). The difference from placebo in the group treated with VERAMYST Nasal Spray was 2.32 mcg/day (95% CI: -6.76, 11.39). Urinary cortisol data were not available for the positive-control (prednisone) treatment group. For serum cortisol levels, after 6 weeks of treatment there was a change from baseline in the mean (0-24 hours) of -0.38 and 0.08 mcg/dL for the group treated with VERAMYST Nasal Spray (n = 43) and the placebo group (n = 44), respectively, with a difference between the group treated with VERAMYST Nasal Spray and the placebo group of -0.47 mcg/dL (95% CI: -1.31, 0.37). For comparison, in the positive-control (prednisone, n = 12) treatment group, there was a change in mean serum cortisol (0-24 hours) from baseline of -4.49 mcg/dL with a difference between the prednisone and placebo group of -4.57 mcg/dL (95% CI: -5.83, -3.31).

The second 6-week study conducted in children 2 to 11 years of age was of similar design to the adult study, including adrenal function assessments, but did not include a prednisone positive-control arm. Patients were treated once daily with VERAMYST Nasal Spray 110 mcg or placebo nasal spray. After 6 weeks of treatment, there was a change in the mean 24-hour urinary cortisol excretion in the group treated with VERAMYST Nasal Spray (n = 43) of 0.49 mcg/day compared to 1.92 mcg/day in the placebo group (n = 41), with a difference between the group treated with VERAMYST Nasal Spray and the placebo group of -1.43 mcg/day (95% CI: -5.21, 2.35). For serum cortisol levels, after 6 weeks, there was a change from baseline in mean (0-24 hours) of -0.34 and -0.23 mcg/dL for the group treated with VERAMYST Nasal Spray (n = 48) and for the placebo group (n = 47), respectively, with a

difference between the group treated with VERAMYST Nasal Spray and the placebo group of -0.11 mcg/dL (95% CI: -0.88, 0.66).

Additional Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Assessments: In the 52-week safety trial in adolescents and adults 12 years of age and older with perennial allergic rhinitis, VERAMYST Nasal Spray 110 mcg (n = 605) was compared to placebo nasal spray (n = 201). Adrenal function was assessed by 24-hour urinary cortisol excretion in a subset of patients who received VERAMYST Nasal Spray (n = 370) or placebo (n = 120) before and after 52 weeks of treatment. After 52 weeks of treatment, the mean change from baseline 24-hour urinary cortisol excretion was 5.84 mcg/day in the group treated with VERAMYST Nasal Spray and 3.34 mcg/day in the placebo group. The difference from placebo in mean change from baseline 24-hour urinary cortisol excretion was 2.50 mcg/day (95% CI: -5.49, 10.49).

In the 12-week safety and efficacy trial in children 2 to 11 years of age with perennial allergic rhinitis, VERAMYST Nasal Spray 55 mcg (n = 185) and VERAMYST Nasal Spray 110 mcg (n = 185) were compared to placebo nasal spray (n = 188). Adrenal function was assessed by measurement of 24-hour urinary free cortisol in a subset of patients who were 6 to 11 years of age (103 to 109 patients per group) before and after 12 weeks of treatment. After 12 weeks of treatment, there was a decrease in mean 24-hour urinary cortisol excretion from baseline in the group treated with VERAMYST Nasal Spray 55 mcg (n = 109) of -2.93 mcg/day and in the group treated with VERAMYST Nasal Spray 110 mcg (n = 103) of -2.07 mcg/day compared to an increase in the placebo group (n = 107) of 0.08 mcg/day. The difference from placebo in mean change from baseline in 24-hour urinary cortisol excretion for the group treated with VERAMYST Nasal Spray 55 mcg was -3.01 mcg/day (95% CI: -6.16, 0.13) and -2.14 mcg/day (95% CI: -5.33, 1.04) for the group treated with VERAMYST Nasal Spray 110 mcg.

When the results of the HPA axis assessments described above are taken as a whole, an effect of intranasal fluticasone furoate on adrenal function cannot be ruled out, especially in pediatric patients.

Cardiac Effects: A QT/QTc study did not demonstrate an effect of fluticasone furoate administration on the QTc interval. The effect of a single dose of 4,000 mcg of orally inhaled fluticasone furoate on the QTc interval was evaluated over 24 hours in 40 healthy male and female subjects in a placebo and positive (a single dose of 400 mg oral moxifloxacin) controlled cross-over study. The QTcF maximal mean change from baseline following fluticasone furoate was similar to that observed with placebo with a treatment difference of 0.788 msec, 90% CI: -1.802, 3.378. In contrast, moxifloxacin given as a 400-mg tablet resulted in prolongation of the QTcF maximal mean change from baseline compared with placebo with a treatment difference of 9.929 msec, 90% CI: 7.339, 12.520. While a single dose of fluticasone furoate had no effect on the QTc interval, the effects of fluticasone furoate may not be at steady state following single dose. The effect of fluticasone furoate on the QTc interval following multiple dose administration is unknown.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption: Following intranasal administration of fluticasone furoate, most of the dose is eventually swallowed and undergoes incomplete absorption and extensive first-pass metabolism in the liver and gut, resulting in negligible systemic exposure. At the highest recommended intranasal dosage of 110 mcg once daily for up to 12 months in adults and up to 12 weeks in children, plasma concentrations of fluticasone furoate are typically not quantifiable despite the use of a sensitive HPLC-MS/MS assay with a lower limit of quantification (LOQ) of 10 pg/mL. However, in a few isolated cases (<0.3%) fluticasone furoate was detected in high concentrations above 500 pg/mL, and in a single case the concentration was as high as 1,430 pg/mL in the 52-week study. There was no relationship between these concentrations and cortisol levels in these subjects. The reasons for these high concentrations are unknown.

Absolute bioavailability was evaluated in 16 male and female subjects following supratherapeutic dosages of fluticasone furoate (880 mcg given intranasally at 8-hour intervals for 10 doses, or 2,640 mcg/day). The average absolute bioavailability was 0.50% (90% CI: 0.34%, 0.74%).

Due to the low bioavailability by the intranasal route, the majority of the pharmacokinetic data was obtained via other routes of administration. Studies using oral solution and intravenous dosing of radiolabeled drug have demonstrated that at least 30% of fluticasone furoate is absorbed and then rapidly cleared from plasma. Oral bioavailability is on average 1.26%, and the majority of the circulating radioactivity is due to inactive metabolites.

Distribution: Following intravenous administration, the mean volume of distribution at steady state is 608 L.

Binding of fluticasone furoate to human plasma proteins is greater than 99%.

Metabolism: In vivo studies have revealed no evidence of cleavage of the furoate moiety to form fluticasone. Fluticasone furoate is cleared (total plasma clearance of 58.7 L/h) from systemic circulation principally by hepatic metabolism via CYP3A4. The principal route of metabolism is hydrolysis of the S-fluoromethyl carbothioate function to form the inactive 17 β -carboxylic acid metabolite.

Elimination: Fluticasone furoate and its metabolites are eliminated primarily in the feces, accounting for approximately 101% and 90% of the orally and intravenously administered dose, respectively. Urinary excretion accounted for approximately 1% and 2% of the orally and intravenously administered dose, respectively. The elimination phase half-life averaged 15.1 hours following intravenous administration.

Population Pharmacokinetics: Fluticasone furoate is typically not quantifiable in plasma following intranasal dosing of 110 mcg once daily with the exception of isolated cases of very high plasma levels (see Absorption). Overall, quantifiable levels (>10 pg/mL) were observed in <31% of patients aged 12 years and older and in <16% of children (aged 2 to 11 years) following intranasal dosing of 110 mcg once daily and in <7% of children following intranasal dosing of 55 mcg once daily. There was no evidence to suggest that the presence or absence of detectable levels of fluticasone furoate was related to gender, age, or race.

Hepatic Impairment: Reduced liver function may affect the elimination of

corticosteroids. Since fluticasone furoate undergoes extensive first-pass metabolism by the hepatic CYP3A4, the pharmacokinetics of fluticasone furoate may be altered in patients with hepatic impairment. A study of a single 400-mcg dose of orally inhaled fluticasone furoate in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B) resulted in increased C_{\max} (42%) and $AUC_{(0-\infty)}$ (172%), resulting in an approximately 20% reduction in serum cortisol level in patients with hepatic impairment compared to healthy subjects. The systemic exposure would be expected to be higher than that observed had the study been conducted after multiple doses and/or in patients with severe hepatic impairment. Therefore, use VERAMYST Nasal Spray with caution in patients with severe hepatic impairment.

Renal Impairment: Fluticasone furoate is not detectable in urine from healthy subjects following intranasal dosing. Less than 1% of dose-related material is excreted in urine. No dosage adjustment is required in patients with renal impairment.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Fluticasone furoate produced no treatment-related increases in the incidence of tumors in 2-year inhalation studies in rats and mice at doses of up to 9 and 19 mcg/kg/day, respectively (less than the maximum recommended daily intranasal dose in adults and children on a mcg/m² basis).

Fluticasone furoate did not induce gene mutation in bacteria or chromosomal damage in a mammalian cell mutation test in mouse lymphoma L5178Y cells in vitro. There was also no evidence of genotoxicity in the in vivo micronucleus test in rats.

No evidence of impairment of fertility was observed in reproductive studies conducted in male and female rats at inhaled fluticasone furoate doses of up to 24 and 91 mcg/kg/day, respectively (approximately 2 and 7 times, respectively, the maximum recommended daily intranasal dose in adults on a mcg/m² basis).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Seasonal and Perennial Allergic Rhinitis

Adult and Adolescent Patients 12 Years of Age and Older: The efficacy and safety of VERAMYST Nasal Spray was evaluated in 5 randomized, double-blind, parallel-group, multicenter, placebo-controlled clinical trials of 2 to 4 weeks' duration in adult and adolescent patients 12 years of age and older with symptoms of seasonal or perennial allergic rhinitis. The 5 clinical trials included one 2-week dose-ranging trial in patients with seasonal allergic rhinitis, three 2-week confirmatory efficacy trials in patients with seasonal allergic rhinitis, and one 4-week efficacy trial in patients with perennial allergic rhinitis. These trials included 1,829 patients (697 males and 1,132 females). About 75% of patients were Caucasian, and the mean age was 36 years. Of these patients, 722 received VERAMYST Nasal Spray 110 mcg once daily administered as 2 sprays in each nostril.

Assessment of efficacy was based on total nasal symptom score (TNSS). TNSS is calculated as the sum of the patients' scoring of the 4 individual nasal symptoms (rhinorrhea,

nasal congestion, sneezing, and nasal itching) on a 0 to 3 categorical severity scale (0 = absent, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe) as reflective or instantaneous. Reflective TNSS (rTNSS) required the patients to record symptom severity over the previous 12 hours; the instantaneous TNSS (iTNSS) required patients to record symptom severity at the time immediately prior to the next dose. Morning and evening rTNSS scores were averaged over the treatment period and the difference from placebo in the change from baseline rTNSS was the primary efficacy endpoint. The morning iTNSS (AM iTNSS) reflects the TNSS at the end of the 24-hour dosing interval and is an indication of whether the effect was maintained over the 24-hour dosing interval.

Additional secondary efficacy variables were assessed, including the total ocular symptom score (TOSS) and the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ). TOSS is calculated as the sum of the patients' scoring of the 3 individual ocular symptoms (itching/burning, tearing/watering, and redness) on a 0 to 3 categorical severity scale (0 = absent, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe) as reflective or instantaneous scores. To assess efficacy, rTOSS and AM iTOSS were evaluated as described above for the TNSS. Patients' perceptions of disease-specific quality of life were evaluated through use of the RQLQ, which assesses the impact of allergic rhinitis treatment through 28 items in 7 domains (activities, sleep, non-nose/eye symptoms, practical problems, nasal symptoms, eye symptoms, and emotional) on a 7-point scale where 0 = no impairment and 6 = maximum impairment. An overall RQLQ score is calculated from the mean of all items in the instrument. An absolute difference of ≥ 0.5 in mean change from baseline over placebo is considered the minimally important difference (MID) for the RQLQ.

Dose-Ranging Trial: The dose-ranging trial was a 2-week trial that evaluated the efficacy of 4 dosages of fluticasone furoate nasal spray (440, 220, 110, and 55 mcg) in patients with seasonal allergic rhinitis. In this trial, each of the 4 dosages of fluticasone furoate nasal spray demonstrated greater decreases in the rTNSS than placebo, and the difference was statistically significant (Table 3).

Table 3. Mean Change From Baseline in Reflective Total Nasal Symptom Score Over 2 Weeks in Patients With Seasonal Allergic Rhinitis

Treatment	n	Baseline (AM + PM)	Change From Baseline	Difference From Placebo		
				LS Mean	95% CI	P value
Fluticasone furoate 440 mcg	130	9.6	-4.02	-2.19	-2.75, -1.62	<0.001
Fluticasone furoate 220 mcg	129	9.5	-3.19	-1.36	-1.93, -0.79	<0.001
Fluticasone furoate 110 mcg	127	9.5	-3.84	-2.01	-2.58, -1.44	<0.001
Fluticasone furoate 55 mcg	125	9.6	-3.50	-1.68	-2.25, -1.10	<0.001
Placebo	128	9.6	-1.83			

Each of the 4 dosages of fluticasone furoate nasal spray also demonstrated greater decreases in the AM iTNSS than placebo, and the difference between each of the 4 fluticasone

furoate treatment groups and placebo was statistically significant, indicating that the effect was maintained over the 24-hour dosing interval.

Seasonal Allergic Rhinitis Trials: Three clinical trials were designed to evaluate the efficacy of VERAMYST Nasal Spray 110 mcg once daily compared with placebo in patients with seasonal allergic rhinitis over a 2-week treatment period. In all 3 trials, VERAMYST Nasal Spray 110 mcg demonstrated a greater decrease from baseline in the rTNSS and AM iTNSS than placebo, and the difference from placebo was statistically significant. In terms of ocular symptoms, in all 3 seasonal allergic rhinitis trials, VERAMYST Nasal Spray 110 mcg demonstrated a greater decrease from baseline in the rTOSS than placebo and the difference from placebo was statistically significant. For the RQLQ in all 3 seasonal allergic rhinitis trials, VERAMYST Nasal Spray 110 mcg demonstrated greater decrease from baseline in the overall RQLQ than placebo, and the difference from placebo was statistically significant. The difference in the overall RQLQ score mean change from baseline between the groups treated with VERAMYST Nasal Spray and placebo ranged from -0.60 to -0.70 in the 3 trials, meeting the minimally important difference criterion. Table 4 displays the efficacy results from a representative trial in patients with seasonal allergic rhinitis.

Perennial Allergic Rhinitis Trials: One clinical trial was designed to evaluate the efficacy of VERAMYST Nasal Spray 110 mcg once daily compared to placebo in patients with perennial allergic rhinitis over a 4-week treatment period. VERAMYST Nasal Spray 110 mcg demonstrated a greater decrease from baseline in the rTNSS and AM iTNSS than placebo, and the difference from placebo was statistically significant. Similar to patients with seasonal allergic rhinitis, the improvement of nasal symptoms with VERAMYST Nasal Spray in patients with perennial allergic rhinitis persisted for a full 24 hours, as evaluated by AM iTNSS immediately prior to the next dose. However, unlike the trials in patients with seasonal allergic rhinitis, patients with perennial allergic rhinitis who were treated with VERAMYST Nasal Spray 110 mcg did not demonstrate statistically significant improvement from baseline in total ocular symptom scores (rTOSS) or in disease-specific quality of life as measured by the RQLQ compared with placebo. In addition, the overall RQLQ score mean change from baseline difference between the group treated with VERAMYST Nasal Spray and the placebo group was -0.23, which did not meet the minimally important difference of ≥ 0.5 . Table 4 displays the efficacy results from the clinical trial in patients with perennial allergic rhinitis.

Table 4. Mean Changes in Efficacy Variables in Adult and Adolescent Patients With Seasonal or Perennial Allergic Rhinitis

Treatment	n	Baseline	Change From Baseline – LS Mean	Difference From Placebo		
				LS Mean	95% CI	P value
Reflective Total Nasal Symptom Scores						
Seasonal Allergic Rhinitis Trial						
Fluticasone furoate 110 mcg	151	9.6	-3.55	-1.47	-2.01, -0.94	<0.001
Placebo	147	9.9	-2.07			
Perennial Allergic Rhinitis Trial						
Fluticasone furoate 110 mcg	149	8.6	-2.78	-0.71	-1.20, -0.21	0.005
Placebo	153	8.7	-2.08			
Instantaneous Total Nasal Symptom Scores						
Seasonal Allergic Rhinitis Trial						
Fluticasone furoate 110 mcg	151	9.4	-2.90	-1.38	-1.90, -0.85	<0.001
Placebo	147	9.3	-1.53			
Perennial Allergic Rhinitis Trial						
Fluticasone furoate 110 mcg	149	8.2	-2.45	-0.71	-1.20, -0.21	0.006
Placebo	153	8.3	-1.75			
Reflective Total Ocular Symptom Scores						
Seasonal Allergic Rhinitis Trial						
Fluticasone furoate 110 mcg	151	6.6	-2.23	-0.60	-1.01, -0.19	0.004
Placebo	147	6.5	-1.63			
Perennial Allergic Rhinitis Trial						
Fluticasone furoate 110 mcg	149	4.8	-1.39	-0.15	-0.52, 0.22	0.428
Placebo	153	5.0	-1.24			
Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire						
Seasonal Allergic						

Rhinitis Trial						
Fluticasone furoate 110 mcg	144	3.9	-1.77	-0.60	-0.93, -0.28	<0.001
Placebo	144	3.9	-1.16			
Perennial Allergic Rhinitis Trial						
Fluticasone furoate 110 mcg	143	3.5	-1.41	-0.23	-0.59, 0.13	0.214
Placebo	151	3.4	-1.18			

Onset of action was evaluated by frequent instantaneous TNSS assessments after the first dose in the clinical trials in patients with seasonal allergic rhinitis and perennial allergic rhinitis. Onset of action was generally observed within 24 hours in patients with seasonal allergic rhinitis. In patients with perennial rhinitis, onset of action was observed after 4 days of treatment. Continued improvement in symptoms was observed over approximately 1 and 3 weeks in patients with seasonal or perennial allergic rhinitis, respectively.

Pediatric Patients 2 to 11 Years of Age: The efficacy and safety of VERAMYST Nasal Spray were evaluated in 1,112 children (633 boys and 479 girls), mean age of 8 years with seasonal or perennial allergic rhinitis in 2 controlled clinical trials. The pediatric patients were treated with VERAMYST Nasal Spray 55 or 110 mcg once daily for 2 to 12 weeks (n = 369 for each dose). The trials were similar in design to the trials conducted in adolescents and adults, however, the efficacy determination was made from patient- or parent/guardian-reported TNSS for children aged 6 to <12 years. Children treated with VERAMYST Nasal Spray generally exhibited greater decreases in nasal symptoms than placebo-treated patients. In seasonal allergic rhinitis, the difference in rTNSS was statistically significant only for the 110-mcg dose. In perennial allergic rhinitis, the difference in rTNSS was statistically significant only for the 55-mcg dose. Changes in ocular symptoms scores (rTOSS) in the seasonal allergic rhinitis trial were not statistically significant compared with placebo for either dose. rTOSS was not assessed in the perennial allergic rhinitis trial. Table 5 displays the efficacy results from the clinical trials in patients with perennial allergic rhinitis and seasonal allergic rhinitis in children 6 to <12 years of age. Efficacy in children 2 to <6 years of age was supported by a numerical decrease in the rTNSS.

Table 5. Mean Changes in Efficacy Variables in Pediatric Patients 6 to <12 Years of Age With Seasonal or Perennial Allergic Rhinitis

Treatment	n	Baseline	Change From Baseline – LS Mean	Difference From Placebo		
				LS Mean	95% CI	P value
Reflective Total Nasal Symptom Scores						
Seasonal Allergic Rhinitis Trial						
Fluticasone furoate 55 mcg	151	8.6	-2.71	-0.16	-0.69, 0.37	0.553
Fluticasone furoate 110 mcg	146	8.5	-3.16	-0.62	-1.15, -0.08	0.025
Placebo	149	8.4	-2.54			
Perennial Allergic Rhinitis Trial						
Fluticasone furoate 55 mcg	144	8.5	-4.16	-0.75	-1.24, -0.27	0.003
Fluticasone furoate 110 mcg	140	8.6	-3.86	-0.45	-0.95, 0.04	0.073
Placebo	147	8.5	-3.41			
Instantaneous Total Nasal Symptom Scores						
Seasonal Allergic Rhinitis Trial						
Fluticasone furoate 55 mcg	151	8.4	-2.37	-0.23	-0.77, 0.30	0.389
Fluticasone furoate 110 mcg	146	8.3	-2.80	-0.67	-1.21, -0.13	0.015
Placebo	149	8.4	-2.13			
Perennial Allergic Rhinitis Trial						
Fluticasone furoate 55 mcg	144	8.3	-3.62	-0.75	-1.24, -0.27	0.002
Fluticasone furoate 110 mcg	140	8.3	-3.52	-0.65	-1.14, -0.16	0.009
Placebo	147	8.3	-2.87			
Reflective Total Ocular Symptom Scores						
Seasonal Allergic Rhinitis Trial						
Fluticasone furoate 55 mcg	151	4.4	-1.26	0.04	-0.33, 0.41	0.826

Fluticasone furoate 110 mcg	146	4.1	-1.45	-0.15	-0.52, 0.22	0.426
Placebo	149	3.8	-1.30			

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

VERAMYST Nasal Spray, 27.5 mcg per spray, is supplied in a brown glass bottle enclosed in a nasal device with a nozzle and a mist-release button to actuate the spray in a box of 1 (NDC 0173-0753-00) with FDA-Approved Patient Labeling (see Patient Instructions for Use for proper actuation of the device). Each bottle contains a net fill weight of 10 g of white, liquid suspension and will provide 120 metered sprays. After priming [see *Dosage and Administration (2)*], each spray delivers a fine mist containing 27.5 mcg of fluticasone furoate in 50 microliters of formulation through the nozzle. The contents of the bottle can be viewed through an indicator window. Shake the contents well before each use. The correct amount of medication in each spray cannot be assured before the initial priming and after 120 sprays have been used, even though the bottle is not completely empty. The nasal device should be discarded after 120 sprays have been used.

Store the device in the upright position with the cap in place between 15° and 30°C (59° and 86°F). Do not freeze or refrigerate.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-Approved Patient Labeling accompanying the product.

17.1 Local Nasal Effects

Patients should be informed that treatment with VERAMYST Nasal Spray may lead to adverse reactions, which include epistaxis and nasal ulceration. *Candida* infection may also occur with treatment with VERAMYST Nasal Spray. In addition, nasal corticosteroids are associated with nasal septal perforation and impaired wound healing. Patients who have experienced recent nasal ulcers, nasal surgery, or nasal trauma should not use VERAMYST Nasal Spray until healing has occurred [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

17.2 Cataracts and Glaucoma

Patients should be informed that glaucoma and cataracts are associated with nasal and inhaled corticosteroid use. Patients should inform his/her health care provider if a change in vision is noted while using VERAMYST Nasal Spray [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

17.3 Immunosuppression

Patients who are on immunosuppressant doses of corticosteroids should be warned to avoid exposure to chickenpox or measles and, if exposed, to consult their physician without delay. Patients should be informed of potential worsening of existing tuberculosis, fungal, bacterial, viral or parasitic infections, or ocular herpes simplex [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

17.4 Use Daily for Best Effect

Patients should use VERAMYST Nasal Spray on a regular once-daily basis for optimal

effect. VERAMYST Nasal Spray, like other corticosteroids, does not have an immediate effect on rhinitis symptoms. Although significant improvement is usually achieved within 24 hours in patients with seasonal allergic rhinitis and 4 days in patients with perennial allergic rhinitis, maximum benefit may not be reached for several days. The patient should not increase the prescribed dosage but should contact the physician if symptoms do not improve or if the condition worsens.

17.5 Keep Spray Out of Eyes

Patients should be informed to avoid spraying VERAMYST Nasal Spray in their eyes.

17.6 Potential Drug Interactions

Patients should be advised that co-administration of VERAMYST Nasal Spray and ritonavir is not recommended and to be cautious if co-administering with ketoconazole.



GlaxoSmithKline
Research Triangle Park, NC 27709

©2008, GlaxoSmithKline. All rights reserved.

処方情報の重要事項

これらの重要事項には VERAMYST 点鼻スプレーを安全かつ効果的に使用するのに必要な情報がすべて含まれているわけではない。VERAMYST 点鼻スプレーの全処方情報を参照のこと。

VERAMYST® (フルチカゾンフランカルボン酸エステル) 点鼻スプレー

米国初回承認：2007年

効能及び効果

VERAMYST 点鼻スプレーは、成人及び2歳以上の小児における季節性及び通年性アレルギー性鼻炎の症状の治療に用いられる副腎皮質ステロイド剤である。(1.1)

用法及び用量

鼻腔内投与のみに使用する。通常の開始用量は次のとおりである。

- 成人及び12歳以上の青年：110mcg（各鼻孔に2噴霧）1日1回。(2.1)
- 2～11歳の小児：55mcg（各鼻孔に1噴霧）1日1回。(2.2)
- 空打ちについて：VERAMYST 点鼻スプレーを初めて使用する前、30日間以上使用していなかった場合又は容器のキャップを5日間以上はずしたままにしていた場合は、空打ちを行うこと。(2)

剤型及び含量

点鼻スプレー：噴霧液 50µL 当たりフルチカゾンフランカルボン酸エステル 27.5mcg を含有する。(3)

120回噴霧分の10g容器に入っている。(16)

禁忌

なし(4)

警告及び使用上の注意

- 鼻出血、鼻潰瘍、カンジダ・アルビカンズ感染、鼻中隔穿孔又は創傷治癒障害。定期的に鼻粘膜への副作用の徴候の有無を確認する。鼻潰瘍、鼻の手術又は鼻の外傷を経験してから間もない患者への使用は避けること。(5.1)
- 緑内障又は後囊下白内障。視力変化又は眼圧上昇、緑内障及び（又は）白内障の病歴の有無について慎重に調べること。(5.2)
- 既存の結核、真菌感染、細菌感染、ウイルス感染、寄生虫感染又は眼単純ヘルペスの増悪のおそれ。感受性患者では水痘又は麻疹が重症化し、死に至ることすらある。このような患者では上記の感染症が増悪するおそれがあるため注意すること。(5.3)
- 極めて高用量で投与した場合に加え、感受性患者では通常の用量であっても、副腎皮質機能亢進症及び副腎抑制を来すおそれがある。このような変化が現れたら、VERAMYST 点鼻スプレーの使用を徐々に中止すること。(5.4)
- 小児において成長速度の低下が生じるおそれがある。VERAMYST 点鼻スプレーを使用中の小児患者については定期的に発育度を確認すること。(5.6, 8.4)

副作用

最も高頻度に起こる副作用（発現率が1%を超えるもの）は、頭痛、鼻出血、咽喉頭疼痛、鼻潰瘍、背部痛、発熱及び咳嗽であっ

た。(6.1)
副作用が疑われた場合は、GlaxoSmithKline
社 (1-888-825-5249) 又は FDA
(1-800-FDA-1088 又は
www.fda.gov/medwatch) に連絡すること。

薬物相互作用

強力なチトクローム P450 3A4 (CYP3A4)
阻害剤はフルチカゾンフランカルボン酸エ
ステルの曝露量を増加させるおそれがある。

- リトナビルの併用投与は推奨しない。(5.5,
7)
- その他の強力な CYP3A4 阻害剤 (ケトコ

ナゾールなど) の併用投与は慎重に行う
こと。(5.5, 7)

特別な集団への投与

肝機能障害はフルチカゾンフランカルボン
酸エステルの曝露量を増加させるおそれがある。重度の肝機能障害患者への投与は慎重に行うこと。(8.6)

「患者相談情報」及び FDA 承認済み患者用
添付文書については 17 を参照のこと。

2008 年 7 月

VRM:3PI

全処方情報：目次*

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 効能又は効果及び使用方法.....	3
1.1 Treatment of アレルギー性鼻炎	3
2 用法及び用量	3
2.1 成人 and 青少年 12 Years of Age and Older.....	3
2.2 2~11 歳の小児.....	3
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS ..	3
4 禁忌	4
5 警告及び使用上の注意.....	4
5.1 Local Nasal Effects	4
5.2 緑内障及び白内障.....	4
5.3 免疫抑制	5
5.4 視床下部-下垂体-副腎系 Effects...5	
5.5 Use of チトクローム P450 3A4 Inhibitors.....	5
5.6 Effect on Growth.....	6
6 副作用	6
6.1 Clinical Trials Experience.....	6
7 DRUG INTERACTIONS	8
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS	8

8.1 妊娠.....	8
8.3 Nursing Mothers.....	9
8.4 Pediatric Use.....	9
8.5 Geriatric Use.....	10
8.6 Hepatic Impairment.....	10
8.7 Renal Impairment.....	10
10 OVERDOSAGE	10
11 DESCRIPTION	11
12 CLINICAL PHARMACOLOGY	11
12.1 Mechanism of Action	11
12.2 Pharmacodynamics.....	12
12.3 Pharmacokinetics.....	14
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY	15
13.1 Carcinogenesis 、 Mutagenesis 、 Impairment of Fertility	15
14 CLINICAL STUDIES	15
14.1 季節性 and 通年性アレルギー性 鼻炎.....	15
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING.....	22
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION	22

17.1 Local Nasal Effects	22	17.6 Potential Drug Interactions.....	23
17.2 白内障及び緑内障.....	22		
17.3 免疫抑制	23	*本処方情報全文から割愛した項及び準項	
17.4 Use Daily for Best Effect.....	23	の一覧表は作成していない。	
17.5 Keep Spray Out of Eyes.....	23		

全処方情報

1 効能及び効果

1.1 アレルギー性鼻炎の治療

VERAMYST 点鼻スプレーは、2 歳以上の患者における季節性及び通年性アレルギー性鼻炎の症状の治療に使用する。

2 用法及び用量

VERAMYST 点鼻スプレーは鼻腔内投与のみに使用する。VERAMYST 点鼻スプレーを初めて使用する前に、中身をよく振り、顔から離して空中に 6 回空打ちする。VERAMYST 点鼻スプレーを 30 日間以上使用していなかった場合又は容器のキャップを 5 日間以上はずしたままにしていた場合にもこの空打ちを行い、細かい霧状に出るのを確認する。VERAMYST 点鼻スプレーはその都度よく振ってから使用する。

2.1 成人及び 12 歳以上の青年

推奨開始用量として、各鼻孔に 2 噴霧（1 噴霧当たり 27.5mcg）の計 110mcg を 1 日 1 回投与する。副作用が起こる可能性を減らすため、患者ごとに最小有効量まで漸増する。最大効果が得られ、症状がコントロールできたら、55mcg（各鼻孔に 1 噴霧）1 日 1 回に減量してもアレルギー性鼻炎症状のコントロールを十分に維持できることがある。

2.2 2～11 歳の小児

小児に対しては、推奨開始用量として、各鼻孔に 1 噴霧（1 噴霧当たり 27.5mcg）の計 55mcg を 1 日 1 回投与する。55mcg で十分な効果が見られない場合は、110mcg（各鼻孔に 2 噴霧）1 日 1 回に増量してもよい。症状がコントロールできたら、55mcg 1 日 1 回に減量してもよい。

3 剤型及び含量

VERAMYST 点鼻スプレーは、点鼻スプレー懸濁液である。1 回の噴霧（50µL）でフルチカゾンフランカルボン酸エステルが 27.5mcg 放出される。

4 禁忌

なし。

5 警告及び使用上の注意

5.1 鼻への局所作用

鼻出血及び鼻潰瘍：2～52 週間の臨床試験において、プラセボ群よりも VERAMYST 点鼻スプレー群で鼻出血及び鼻潰瘍が高頻度に認められ、一部の鼻出血事象の重症度も高かった〔「副作用 (6)」参照〕。

カンジダ感染：臨床試験中の鼻の診察で、VERAMYST 点鼻スプレー群の 2,745 例中 7 例に鼻におけるカンジダ・アルビカンス局所感染の徴候が認められ、3 例においてこのような感染が有害事象として報告された。このような感染が起こると、適切な局所療法と VERAMYST 点鼻スプレーの中止が必要となる場合がある。そのため、VERAMYST 点鼻スプレーを数ヵ月間以上にわたって使用している患者については、鼻粘膜におけるカンジダ感染又はその他の副作用の徴候の有無を定期的に調べること。

鼻中隔穿孔：副腎皮質ステロイド剤の鼻腔内投与を受けた患者において鼻中隔穿孔が報告されている。VERAMYST 点鼻スプレーの臨床試験では、鼻中隔穿孔が認められた患者はいなかった。

創傷治癒障害：副腎皮質ステロイド剤は創傷治癒抑制作用を有するため、鼻潰瘍、鼻の手術又は鼻の外傷を経験してから間もない患者は、治癒が認められるまで VERAMYST 点鼻スプレーを使用すべきではない。

5.2 緑内障及び白内障

副腎皮質ステロイド剤の鼻腔内投与及び吸入投与により緑内障及び白内障が起こるおそれがある。そのため、視力変化が見られた患者や、眼圧上昇、緑内障及び白内障の病歴のある患者においては、慎重な観察が必要となる。

12 歳以上の青年及び成人患者 806 例を対象とした 1 件の 12 ヶ月間比較対照試験及び 2～11 歳の小児 558 例を対象とした 1 件の 12 週間対照試験において、眼圧測定及び細隙灯検査により、緑内障及び白内障形成の有無を調べた。これらの患者は通年性アレルギー性鼻炎患者で、VERAMYST 点鼻スプレー（成人及び青年患者には 110 mcg 1 日 1 回、小児患者には 55 mcg 又は 110 mcg 1 日 1 回）又はプラセボのいずれかを投与した。両試験とも、眼圧はいずれの投与群も 98%以上が正常範囲内（21 mmHg 未満）のままであった。しかし、青年及び成人を対象とした 12 ヶ月間試験では、12 例（いずれも VERAMYST 点鼻スプレー 110 mcg 1 日 1 回投与群）に正常値を上回る（21 mmHg 以上）眼圧上昇が認められた。またこの試験では、7 例（VERAMYST 点鼻スプレー 110 mcg 1 日 1 回投与群の 6 例及びプラセボ群の 1 例）において、ベースラインでは存在していなかった白内障が試験中に認められた。

5.3 免疫抑制

免疫を抑制する薬剤を使用している人は健康な人よりも感染しやすい。例えば、副腎皮質ステロイド剤を使用している高感受性の小児又は成人では、水痘や麻疹が重症化し、死に至ることすらある。これらの既往歴のないか、又は適切な予防接種を受けていない小児又は成人においては、曝露を避けるよう特に注意すること。副腎皮質ステロイド剤の投与量、投与経路及び投与期間が播種性感染の発生リスクにどのように影響を及ぼすかは不明である。また、基礎疾患及び副腎皮質ステロイド剤使用歴の影響についても不明である。水痘に曝露した場合は、水痘带状疱疹免疫グロブリン（VZIG）による予防が適応となると考えられる。麻疹に曝露した場合は、プール筋注用免疫グロブリン（IG）が適応となると考えられる。（VZIG 及び IG の処方情報については各製剤の添付文書を参照のこと。）水痘又は麻疹を発症した場合は、抗ウイルス剤による治療を考慮すること。

活動性若しくは潜伏性の気道結核感染、未治療の局所性・全身性の真菌感染若しくは細菌感染、全身性のウイルス感染若しくは寄生虫感染、又は眼単純ヘルペスを来している患者においては、これらの感染が増悪するおそれがあるため、万が一これらの感染を来している患者に副腎皮質ステロイド剤を使用する場合は慎重に行うこと。

5.4 視床下部・下垂体・副腎系作用

副腎皮質機能亢進症及び副腎抑制：ステロイド点鼻剤を、推奨用量を超える用量で投与した場合に加え、感受性患者では推奨用量で投与した場合でも、全身性副腎皮質ステロイド剤による副腎皮質機能亢進症や副腎抑制などの影響が現れるおそれがある。このような変化が現れたら、一般に認められている経口副腎皮質ステロイド剤の中止手順と同様に、VERAMYST点鼻スプレーの投与を徐々に中止すること。

全身性副腎皮質ステロイド剤から局所副腎皮質ステロイド剤への切替えは、副腎機能不全の徴候を伴うおそれがある。また、一部の患者に副腎皮質ステロイド剤の離脱症状（例：関節痛、筋痛、疲労、うつ病）が現れるおそれがある。全身性副腎皮質ステロイド剤の投与を長期間受けてきた患者が局所副腎皮質ステロイド剤に切り替える場合は、ストレスによる急性副腎機能不全の有無を慎重に観察すること。喘息をはじめとする全身性副腎皮質ステロイド剤の長期投与を必要とする臨床状態にある患者では、全身性副腎皮質ステロイド剤の急激な減量により重度の症状増悪を来すおそれがある。

5.5 チトクローム P450 3A4 阻害剤の使用

リトナビルとの併用投与は、フルチカゾンフランカルボン酸エステル曝露量の増加による全身作用のリスクを伴うため、望ましくない。VERAMYST 点鼻スプレーと強力なチトクローム P450 3A4 (CYP3A4) 阻害剤（例：ケトコナゾール）の併用投与は慎重に行うこと〔「薬物相互作用」(7) 参照〕。

5.6 発育への影響

副腎皮質ステロイド剤は小児患者に投与すると成長速度の低下を引き起こすおそれがある。VERAMYST 点鼻スプレーを使用中の小児患者については定期的に成長度を確認すること。VERAMYST 点鼻スプレーのような副腎皮質ステロイド点鼻剤の全身作用を最小限に抑えるため、患者一人一人の症状コントロールに有効な最小用量まで患者ごとに漸増する [「特別な集団への投与」(8.4) 参照]。

6 副作用

全身性及び局所副腎皮質ステロイド剤の使用により、以下のような状態に至るおそれがある。

- 鼻出血、潰瘍形成、カンジダ・アルビカンズ感染、創傷治癒障害 [「警告及び使用上の注意」(5.1) 参照]
- 白内障及び緑内障 [「警告及び使用上の注意」(5.2) 参照]
- 免疫抑制 [「警告及び使用上の注意」(5.3) 参照]
- 視床下部・下垂体・副腎 (HPA) 系作用 (例：成長遅延) [「警告及び使用上の注意」(5.4) 5.6)、「特別な集団への投与」(8.4) 参照]

6.1 臨床試験における使用経験

以下に示す安全性データは、9 件の 2～12 週間の比較対照臨床試験において季節性又は通年性アレルギー性鼻炎患者 1,563 例に VERAMYST 点鼻スプレーを投与した際に得られたものである。このうち、成人及び青年のデータは、季節性又は通年性アレルギー性鼻炎患者 768 例 (12 歳以上の女性 473 例、男性 295 例) に VERAMYST 点鼻スプレー 110 mcg を 1 日 1 回 2～6 週間投与した 6 件の臨床試験から得られたものである。VERAMYST 点鼻スプレー群の成人及び青年患者の人種分布は、82%が白人、5%が黒人、13%がその他であった。一方、小児患者のデータは、季節性又は通年性アレルギー性鼻炎患者 795 例 (2～11 歳の女児 352 例、男児 443 例) に VERAMYST 点鼻スプレー 55 mcg 又は 110 mcg を 1 日 1 回 2～12 週間投与した 3 件の臨床試験から得られたものである。VERAMYST 点鼻スプレー群の小児患者の人種分布は、75%が白人、11%が黒人、14%がその他であった。

臨床試験は多種多様な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を別の薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率と直接比較することはできず、医療現場で認められる副作用の発現率を反映するとも限らない。

成人及び 12 歳以上の青年：全体的に、副作用の報告頻度は VERAMYST 点鼻スプレー群、プラセボ群ともほぼ同じであった。臨床試験での副作用による投与中止率は 3%未満であった。VERAMYST 点鼻スプレー群における中止率は、プラセボ群とほぼ同じか、又はそれよりも低かった。

表 1 に、12 歳以上の患者で VERAMYST 点鼻スプレー群においてプラセボ群よりも高頻

度に起こった副作用（いずれかの VERAMYST 点鼻スプレー群において発現率が 1%を超えたもの）を示す。

表 1. 季節性又は通年性アレルギー性鼻炎の成人及び青年患者を対象とした VERAMYST 点鼻スプレーの 2~6 週間の対照臨床試験において発現率が 1%を超えた副作用

有害事象	成人及び 12 歳以上の青年患者	
	プラセボ (n = 774)	VERAMYST 点鼻スプレー 110 mcg 1 日 1 回 (n = 768)
頭痛	54 (7%)	72 (9%)
鼻出血	32 (4%)	45 (6%)
咽喉頭疼痛	8 (1%)	15 (2%)
鼻潰瘍	3 (<1%)	11 (1%)
背部痛	7 (<1%)	9 (1%)

副作用の発現率には男女差も人種差も見られなかった。臨床試験では 65 歳以上の患者の数が不十分であったため、このような患者と非高齢患者との反応が異なるか否かは不明である。

2~11 歳の小児患者：2~11 歳の小児患者を対象とした 3 件の臨床試験では、全体的に、副作用の報告頻度は VERAMYST 点鼻スプレー群、プラセボ群ともほぼ同じであった。表 2 に、2~11 歳の VERAMYST 点鼻スプレー群においてプラセボ群よりも高頻度で起こった副作用（いずれかの VERAMYST 点鼻スプレー群において発現率が 3%を超えたもの）を示す。

表 2. 季節性又は通年性アレルギー性鼻炎の小児患者を対象とした VERAMYST 点鼻スプレーの 2~12 週間の比較対照臨床試験において発現率が 3%を超えた副作用

有害事象	2~11 歳の小児患者		
	プラセボ (n = 429)	VERAMYST 点鼻スプレー-55 mcg 1 日 1 回 (n = 369)	VERAMYST 点鼻スプレー-110 mcg 1 日 1 回 (n = 426)
頭痛	31 (7%)	28 (8%)	33 (8%)
鼻咽頭炎	21 (5%)	20 (5%)	21 (5%)
鼻出血	19 (4%)	17 (5%)	17 (4%)
発熱	7 (2%)	17 (5%)	19 (4%)
咽喉頭疼痛	14 (3%)	16 (4%)	12 (3%)
咳嗽	12 (3%)	12 (3%)	16 (4%)

副作用の発現率には男女差も人種差も見られなかった。2～5歳の小児では6～11歳の小児に比べて発熱の発現率が高かった。

長期（52週間）安全性試験：52週間のプラセボ対照長期安全性試験において、通年性アレルギー性鼻炎患者605例（12歳以上の女性307例、男性298例）にVERAMYST点鼻スプレー110mcgを1日1回12ヵ月間投与し、201例にプラセボ点鼻スプレーを投与した。ほとんどの副作用については種類及び発現率に群間差はほとんど認められなかったが、鼻出血の発現率がVERAMYST点鼻スプレー群（605例中123例 [20%]）においてプラセボ群（201例中17例 [8%]）よりも高かった。鼻出血の重症度はVERAMYST点鼻スプレー群のほうが高い傾向が見られた。プラセボ群に認められた17件の鼻出血はいずれも軽度であったが、VERAMYST点鼻スプレー群に認められた鼻出血は123件中83件が軽度、39件が中等度、1件が重度であった。この試験中に鼻中隔穿孔が認められた患者はいなかった。

7 薬物相互作用

フルチカゾンフランカルボン酸エステルは、CYP3A4を介する広範な初回通過代謝により除去される。フルチカゾンフランカルボン酸エステル鼻腔内投与とCYP3A4阻害剤であるケトコナゾール200mg1日1回投与の7日間の薬物相互作用試験において、測定可能ではあるが低濃度のフルチカゾンフランカルボン酸エステルが検出された被験者は、フルチカゾンフランカルボン酸エステル+プラセボ群で20例中1例であったのに対し、フルチカゾンフランカルボン酸エステル+ケトコナゾール群では20例中6例であった。この試験結果と低い全身曝露量に基づくと、ケトコナゾール併用群における24時間血清コルチゾール値はプラセボ併用群に比べて5%低下した。ケトコナゾールを最大推奨用量である400mgではなく200mg1日1回という用量で投与したため、この試験のデータの解釈は慎重に行うべきである。したがって、VERAMYST点鼻スプレーとケトコナゾールなどの強力なCYP3A4阻害剤の併用投与には注意が必要である。

CYP3A4により代謝される糖質コルチコイド剤であるフルチカゾンプロピオン酸エステルでのデータに基づけば、VERAMYST点鼻スプレーと強力なCYP3A4阻害剤リトナビルの併用投与は、フルチカゾンフランカルボン酸エステル曝露量の増加による全身作用のリスクを伴うため、望ましくない。副腎皮質ステロイド剤の曝露量が増加すると、コルチゾール抑制などの全身性副作用が生じる可能性が高くなる。

酵素の誘導及び阻害に関するデータより、フルチカゾンフランカルボン酸エステルが臨床的に適切な用量においてチトクロームP450を介した他の化合物の代謝を有意に変化させる可能性は低いことが示唆されている。

8 特別な集団への投与

8.1 妊婦

催奇形性作用：妊娠カテゴリーC。副腎皮質ステロイド剤は、実験動物において比較的低用

量での全身投与で催奇形性を示すことが確認されている。

ラット及びウサギにフルチカゾンフランカルボン酸エステルをそれぞれ最大 91 mcg/kg/日及び 8 mcg/kg/日（成人における最大推奨 1 日鼻腔内投与量のそれぞれ約 7 倍及び 1 倍 [mcg/m²換算]）の用量で吸入投与したところ、催奇形性作用は認められなかった。また、妊娠及び授乳ラットに最大 27 mcg/kg/日（成人における最大推奨 1 日鼻腔内投与量の約 2 倍 [mcg/m²換算]）の用量で吸入投与した場合でも、出生前又は出生後の発生への影響は認められなかった。

適切な対照群を設定した試験は、妊婦を対象としては実施していない。妊娠中の VERAMYST 点鼻スプレーの使用は、治療上の有益性が胎児に対する危険性を上回ると判断された場合にのみ行うこと。

催奇形性以外の作用：妊娠中に副腎皮質ステロイド剤の投与を受けた母親から生まれた乳児には副腎機能低下症が生じるおそれがある。そのような乳児には慎重に観察を行うこと。

8.3 授乳婦等

フルチカゾンフランカルボン酸エステルがヒト母乳に移行するかどうかは不明である。しかし、他の副腎皮質ステロイド剤はヒト母乳中に検出されている。授乳婦へのフルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻剤の投与に関する比較対照試験データは存在しないため、授乳婦に VERAMYST 点鼻スプレーを投与する場合は慎重に行うこと。

8.4 小児等への投与

VERAMYST 点鼻スプレーの対照臨床試験には、2～11 歳の小児患者 1,224 例及び 12～17 歳の青年患者 344 例が含まれていた [「臨床試験」(14) 参照]。2 歳未満の小児における VERAMYST 点鼻スプレーの安全性及び有効性は確立されていない。

副腎皮質ステロイド点鼻剤は小児患者において成長速度の低下を引き起こすおそれがあることが対照臨床試験において確認されている。この作用が臨床検査値から HPA 系抑制が明らかになっていない場合に認められていることから、成長速度は、小児患者における全身性副腎皮質ステロイド曝露の指標として一般に用いられているいくつかの HPA 系機能検査よりも感度が高いことが示唆される。副腎皮質ステロイド点鼻剤に関連する速度低下の長期的影響（最終的な成人身長への影響など）は不明である。副腎皮質ステロイド点鼻剤の投与中止後の「追いつき (catch-up)」成長の可能性については十分に検討されていない。VERAMYST 点鼻スプレーをはじめとする副腎皮質ステロイド点鼻剤の投与を受けている小児患者の成長は、定期的に観察すること（例えばスタジオメーターなどを用いて測定する）。得られる臨床効果及び他の治療法のリスク／ベネフィットと比較して、長期投与による成長への潜在的な影響を検討すること。VERAMYST 点鼻スプレーのような副腎皮質ステロイド点鼻剤の全身作用を最小限に抑えるため、患者一人一人の症状コントロールに有効な最小用量まで患者ごとに漸増すること。

感受性患者に投与した場合や推奨用量を超える用量で投与した場合には、VERAMYST 点鼻スプレーにより成長遅延が生じる可能性を否定できない。

8.5 高齢者への投与

VERAMYST 点鼻スプレーの臨床試験では 65 歳以上の被験者の数が不十分であったため、このような被験者と非高齢被験者で反応が異なるか否かは不明である。その他に報告されている臨床経験からは、高齢患者、非高齢患者間における反応の差は検出されていない。高齢患者では肝機能、腎機能又は心機能低下の発現率が高く、合併症や併用薬も多いことを考慮して、一般的に高齢患者のための用量選択は慎重に行うべきであり、通常は最低用量から開始する。

8.6 肝機能障害

重度の肝機能障害患者への VERAMYST 点鼻スプレーの投与は慎重に行うこと [「薬物動態」(12.3) 参照]。

8.7 腎機能障害

腎機能障害患者における用量調節は必要ない [「薬物動態」(12.3) 参照]。

10 過量投与

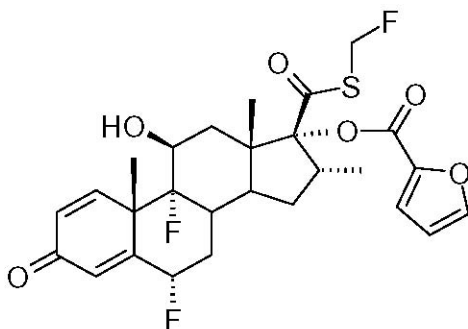
慢性過量投与は副腎皮質機能亢進症の徴候・症状を引き起こすおそれがある [「警告及び使用上の注意」(5.4) 参照]。VERAMYST 点鼻スプレーの急性又は慢性過量投与による影響に関するデータはない。全身バイオアベイラビリティが低く、臨床試験（最大 440 mcg/日の用量で 2 週間投与 [最大推奨 1 日用量の 4 倍]）において薬剤関連の急性の全身所見は認められていないことから、過量投与が発生した場合には経過観察以外の処置は必要ないと考えられる。

健康成人にフルチカゾンフランカルボン酸エステルを最大 2,640 mcg/日の用量（推奨成人用量の 24 倍）で 3 日間鼻腔内投与した。フルチカゾンフランカルボン酸エステルを 50～4,000 mcg の用量で経口吸入投与した単回及び反復投与試験では、500 mcg 以上の用量で平均血清コルチゾール減少が認められた。マウス及びラットにおける経口致死量の中央値は、2,000 mg/kg（成人における最大推奨 1 日鼻腔内投与量のそれぞれ約 74,000 倍及び 147,000 倍、かつ小児における最大推奨 1 日鼻腔内投与量のそれぞれ 52,000 倍及び 105,000 倍[mcg/m² 換算]）を超えた。

VERAMYST 点鼻スプレー 1 容器当たりのフルチカゾンフランカルボン酸エステル含有量は約 3 mg であり、フルチカゾンフランカルボン酸エステルのバイオアベイラビリティは 2.64 mg/日を鼻腔内投与したときで 1%未満、2 mg/日を経口液剤として投与したときで 1%であることから、点鼻剤の急性過量投与が発生する可能性は低い。

11 薬剤の性状

VERAMYST 点鼻スプレーの有効成分フルチカゾンフランカルボン酸エステルは、合成フッ素化副腎皮質ステロイド剤であり、化学名が(6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-17-[[[fluoro-methyl]thio]carbonyl]-11-hydroxy-16-methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17-yl 2-furancarboxylateで、以下の化学構造をとる。



フルチカゾンフランカルボン酸エステルは、白色の粉末で、分子量が 538.6、分子式が C₂₇H₂₉F₃O₆S である。水にほとんど溶けない。

VERAMYST 点鼻スプレーは、微粉末化フルチカゾンフランカルボン酸エステルの水性懸濁液で、定量（50 mL）噴霧用ポンプを用いて鼻粘膜内に局所投与する。初回使用時の空打ち後 [「用法及び用量」(2) 参照]、1 回押すごとに点鼻スプレー懸濁液 50 mL 中のフルチカゾンフランカルボン酸エステル 27.5 mcg が噴霧される。その他、VERAMYST 点鼻スプレーは、0.015% w/w 塩化ベンザルコニウム、無水ブドウ糖、エデト酸二ナトリウム、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリソルベート 80 及び精製水も含有する。pH は約 6 である。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

フルチカゾンフランカルボン酸エステルは、強力な抗炎症作用を有する合成三フッ素化副腎皮質ステロイド剤である。フルチカゾンフランカルボン酸エステルの鼻炎症状に対する正確な作用機序は不明である。副腎皮質ステロイド剤は、炎症に関与する多数の種類 of 細胞（例：肥満細胞、好酸球、好中球、マクロファージ、リンパ球）及びメディエーター（例：ヒスタミン、エイコサノイド、ロイコトリエン、サイトカイン）に広範な作用を示すことが確認されている。in vitro 及び in vivo モデルにおいて確認されているフルチカゾンフランカルボン酸エステル特有の作用としては、糖質コルチコイド応答エレメントの活性化、NF κ B などの炎症性転写因子の阻害及び感作ラットにおける抗原誘発性肺好酸球増加症の抑制が挙げられる。

フルチカゾンフランカルボン酸エステルは、ヒト糖質コルチコイド受容体に対してデキサメタゾンの約 29.9 倍、フルチカゾンプロピオン酸エステルの約 1.7 倍という結合親和性を示すことが *in vitro* において確認されている。これらの知見の臨床的意義は不明である。

12.2 薬力学

副腎機能：通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした 4 件の比較対照臨床試験において VERAMYST 点鼻スプレーの副腎機能への影響を検討した。うち、2 件の 6 週間臨床試験は、入院下で 24 時間尿中コルチゾール排泄量及び 24 時間血清コルチゾール値を測定することにより VERAMYST 点鼻スプレーの HPA 系への影響を検討するために特別にデザインしたものであった。この他、1 件の 52 週間安全性試験と 1 件の 12 週間安全性及び有効性試験において 24 時間尿中コルチゾール排泄量を測定した。以下にこれらの試験の内容及び結果を詳述する。4 件すべての試験において、血清中フルチカゾン測定値が全体的に定量下限値未満であったため、有効性評価によりコンプライアンスに問題がなかったことを確認した。

視床下部・下垂体・副腎系への影響を特別に検討するためにデザインした臨床試験：成人及び 12 歳以上の青年の通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした 6 週間の無作為化、二重盲検、並行群間試験において、VERAMYST 点鼻スプレー 110 mcg をそれぞれプラセボ点鼻スプレー及び陽性対照薬のプレドニゾン（投与期間終了前 7 日間にわたってプレドニゾン 10 mg を 1 日 1 回経口投与）と比較した。副腎機能は、投与前及び投与 6 週間後の 24 時間尿中コルチゾール排泄量と連続的に測定した血清コルチゾール値に基づいて評価した。24 時間尿中コルチゾールは入院下で採取した。投与 6 週間後、平均 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（42 例）で -3.48 mcg/日であったのに対し、VERAMYST 点鼻スプレー群（43 例）では -1.16 mcg/日であった。VERAMYST 点鼻スプレー群とプラセボ群との差は 2.32 mcg/日（95% CI：-6.76～11.39）であった。陽性対照薬（プレドニゾン）群の尿中コルチゾールデータは得られなかった。一方、血清コルチゾール値については、投与 6 週間後における平均値（0～24 時間）のベースラインからの変化量は VERAMYST 点鼻スプレー群（43 例）で -0.38 mcg/dL、プラセボ群（44 例）で 0.08 mcg/dL であり、VERAMYST 点鼻スプレー群とプラセボ群との差は -0.47 mcg/dL（95% CI：-1.31～0.37）であった。比較として、陽性対照薬（プレドニゾン、12 例）群では、平均血清コルチゾール値（0～24 時間）のベースラインからの変化量は -4.49 mcg/dL であり、プレドニゾン群とプラセボ群との差は -4.57 mcg/dL（95% CI：-5.83～-3.31）であった。

2～11 歳の小児を対象として実施した 2 件目の 6 週間試験も、成人を対象とした試験と同様のデザインで副腎機能を評価したが、プレドニゾン陽性対照群は設定しなかった。患者に VERAMYST 点鼻スプレー 110 mcg 又はプラセボ点鼻スプレーを 1 日 1 回投与した。投与 6 週間後、平均 24 時間尿中コルチゾール排泄量の変化量はプラセボ群（41 例）で 1.92 mcg/日であったのに対し、VERAMYST 点鼻スプレー群（43 例）では 0.49 mcg/日であり、VERAMYST 点鼻スプレー群とプラセボ群との差は -1.43 mcg/日（95% CI：-5.21～2.35）で

あった。血清コルチゾール値については、投与 6 週間後における平均値 (0~24 時間) のベースラインからの変化量は VERAMYST 点鼻スプレー群 (48 例) で -0.34 mcg/dL、プラセボ群 (47 例) で -0.23 mcg/dL であり、VERAMYST 点鼻スプレー群とプラセボ群との差は -0.11 mcg/dL (95% CI : -0.88~0.66) であった。

その他に実施した視床下部・下垂体・副腎系に関する検討 : 12 歳以上の青年及び成人の通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした 52 週間安全性試験において、VERAMYST 点鼻スプレー 110 mcg (605 例) をプラセボ点鼻スプレー (201 例) と比較した。副腎機能は、VERAMYST 点鼻スプレー群及びプラセボ群の部分集団 (それぞれ 370 例及び 120 例) における投与前及び投与 52 週間後の 24 時間尿中コルチゾール排泄量に基づいて評価した。投与 52 週間後における 24 時間尿中コルチゾール排泄量のベースラインからの平均変化量は、VERAMYST 点鼻スプレー群で 5.84 mcg/日、プラセボ群で 3.34 mcg/日であり、プラセボ群との差は 2.50 mcg/日 (95% CI : -5.49~10.49) であった。

2~11 歳の小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした 12 週間安全性及び有効性試験において、VERAMYST 点鼻スプレー 55 mcg (185 例) 及び VERAMYST 点鼻スプレー 110 mcg (185 例) をプラセボ点鼻スプレー (188 例) と比較した。副腎機能は、6~11 歳の患者集団 (各群 103~109 例) における投与前及び投与 12 週間後の 24 時間尿中遊離コルチゾール値に基づいて評価した。投与 12 週間後、プラセボ群 (107 例) では平均 24 時間尿中コルチゾール排泄量のベースラインから 0.08 mcg/日の増加が認められたのに対し、VERAMYST 点鼻スプレー 55 mcg 群 (109 例) 及び VERAMYST 点鼻スプレー 110 mcg 群 (103 例) ではベースラインからそれぞれ -2.93 mcg/日及び -2.07 mcg/日の減少が認められた。プラセボ群との差は、VERAMYST 点鼻スプレー 55 mcg 群で -3.01 mcg/日 (95% CI : -6.16~0.13)、VERAMYST 点鼻スプレー 110 mcg 群で -2.14 mcg/日 (95% CI : -5.33~1.04) であった。

以上の HPA 系に関する検討結果を総合すると、フルチカゾンフランカルボン酸エステル鼻腔内投与の副腎機能への影響は特に小児患者では否定できない。

心機能への影響 : QT/QTc 試験において、フルチカゾンフランカルボン酸エステル投与の QTc 間隔への影響は認められなかった。プラセボ及び実薬 (モキシフロキサシン 400 mg 単回経口投与) 対照クロスオーバー試験において、健康成人男女 40 例を対象に 24 時間にわたってフルチカゾンフランカルボン酸エステル 4,000 mcg 単回経口吸入投与の QTc 間隔への影響を調べた。フルチカゾンフランカルボン酸エステル投与後における QTcF のベースラインからの最大平均変化量はプラセボ投与後に認められたものと同様であり、治療群間の差は 0.788 msec (90% CI : -1.802~3.378) であった。一方、モキシフロキサシン 400 mg 錠の投与では、プラセボ投与後と比較して QTcF のベースラインからの最大平均変化量に延長が見られ、治療群間の差は 9.929 msec (90% CI : 7.339~12.520) であった。フルチカゾンフランカルボン酸エステルの単回投与は QTc 間隔に影響を及ぼさなかったが、単回投与後ではフルチカゾンフランカルボン酸エステルの作用が定常状態に達していない可能性がある。反復投与後におけるフルチカゾンフランカルボン酸エステルの QTc 間隔への影響については

不明である。

12.3 薬物動態

吸収：フルチカゾンフランカルボン酸エステルの鼻腔内投与後、投与量のほとんどが最終的に嚥下され、肝臓及び腸で完全には吸収されずに広範な初回通過代謝を受けるため、全身曝露量はごくわずかとなる。最大鼻腔内推奨投与量（110 mcg 1 日 1 回を成人では最長 12 ヶ月間、小児では最長 12 週間）において、フルチカゾンフランカルボン酸エステルの血漿中濃度は定量下限値（LOQ）10 pg/mL の高感度 HPLC-MS/MS アッセイを用いても大抵の場合が定量不可能である。ただし、フルチカゾンフランカルボン酸エステルが 500 pg/mL を超える高濃度で検出された症例が少数（0.3% 未満）あり、52 週間試験では 1 例が 1,430 pg/mL という高い濃度であった。これらの被験者において、これらの濃度とコルチゾール値との間に関連性は見られなかった。このような高い濃度となった原因は不明である。

男女被験者 16 例に治療用量を上回るフルチカゾンフランカルボン酸エステル（880 mcg の鼻腔内投与を 8 時間ごとに 10 回又は 2,640 mcg/日）を投与して絶対的バイオアベイラビリティを調べた。その結果、絶対的バイオアベイラビリティは平均 0.50%（90% CI : 0.34～0.74%）であった。

鼻腔内投与ではバイオアベイラビリティが低いため、ほとんどの薬物動態データはその他の投与を用いて収集した。放射標識体の経口液剤及び静脈内投与を用いた試験では、フルチカゾンフランカルボン酸エステルの 30% 以上が吸収され、その後速やかに血漿から除去されることが確認された。経口バイオアベイラビリティは平均 1.26% であり、循環放射能の大部分は不活性代謝物によるものである。

分布：静脈内投与後における定常状態の平均分布容積は 608 L である。

フルチカゾンフランカルボン酸エステルのヒト血漿蛋白結合率は 99% を超える。

代謝：in vivo 試験において、フランカルボン酸エステル部分の開裂からのフルチカゾンの生成は認められなかった。フルチカゾンフランカルボン酸エステルは主に CYP3A4 を介する肝代謝により体循環から除去される（総血漿クリアランス 58.7 L/h）。主要代謝経路は、S-フルオロメチルカルボチオエート基の加水分解による不活性な 17 β -カルボン酸代謝物の生成である。

排泄：フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びその代謝物は、経口投与量の約 101%、静脈内投与量の約 90% が主に糞中に排泄される。尿中に排泄されたのは、経口投与量の約 1%、静脈内投与量の約 2% であった。静脈内投与後の消失相半減期は平均 15.1 時間であった。

母集団薬物動態：フルチカゾンフランカルボン酸エステルは、非常に高い血漿中濃度が認められた症例（「吸収」参照）を除けば、110 mcg 1 日 1 回の鼻腔内投与後では大抵の場合、血漿中に検出されない。全体として見ると、定量可能な濃度（10 pg/mL を超える濃度）が認められた患者の割合は、110 mcg 1 日 1 回鼻腔内投与後の 12 歳以上の患者で 31% 未満、小

児患者（2～11歳）で16%未満であり、55 mcg 1日1回鼻腔内投与後の小児患者で7%未満であった。定量可能な濃度のフルチカゾンフランカルボン酸エステルの有無が性別、年齢又は人種と関連していることを示唆するエビデンスは認められなかった。

肝機能障害：肝機能の低下が副腎皮質ステロイド剤の排泄に影響を及ぼすおそれがある。フルチカゾンフランカルボン酸エステルは肝CYP3A4により広範な初回通過代謝を受けるため、肝機能障害患者ではフルチカゾンフランカルボン酸エステルの薬物動態が変化するおそれがある。中等度（Child-Pugh分類B）の肝機能障害患者を対象としたフルチカゾンフランカルボン酸エステル400 mcg単回経口吸入投与の試験では、健康成人に比べて肝機能障害患者において C_{max} 及び $AUC_{(0-\infty)}$ が上昇し（それぞれ42%、172%）、その結果、血清コルチゾール値が約20%減少した。全身曝露量は、反復投与試験や重度の肝機能障害患者を対象とした試験において、より高い値になると予測される。したがって、重度の肝機能障害患者にVERAMYST点鼻スプレーを投与する場合は慎重に行うこと。

腎機能障害：鼻腔内投与後の健康成人の尿中にはフルチカゾンフランカルボン酸エステルは検出されない。尿中に排泄されるのは薬物由来物質の1%未満である。腎機能障害患者における用量調節は必要ない。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能の低下

2年間吸入試験においてラット及びマウスにフルチカゾンフランカルボン酸エステルをそれぞれ最大9 mcg/kg/日及び19 mcg/kg/日の用量（成人及び小児における最大推奨1日鼻腔内用量を下回る〔mcg/m²換算〕）で投与したところ、投与に関連する腫瘍発生率の増加は見られなかった。

フルチカゾンフランカルボン酸エステルは細菌の遺伝子突然変異を誘発しなかった。また、マウスリンパ腫L5178Y細胞を用いた*in vitro*哺乳動物細胞の変異性試験において染色体損傷を誘発しなかった。ラットを用いた*in vivo*小核試験においても遺伝毒性は認められなかった。

雄及び雌ラットにフルチカゾンフランカルボン酸エステルをそれぞれ最大24 mcg/kg/日及び91 mcg/kg/日の用量（成人における最大推奨1日鼻腔内投与量のそれぞれ約2倍及び7倍〔mcg/m²換算〕）で吸入投与した生殖試験において、受胎能の低下は認められなかった。

14 臨床試験

14.1 季節性及び通年性アレルギー性鼻炎

成人及び12歳以上の青年患者：季節性又は通年性アレルギー性鼻炎の症状を呈する成人及び12歳以上の青少年患者を対象とした5件の2～4週間の無作為化、二重盲検、並行群間、多施設共同、プラセボ対照臨床試験において、VERAMYST点鼻スプレーの有効性及び安全性を検討した。この5件の臨床試験のうち、1件が季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とし

た2週間の用量設定試験、3件が季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした2週間の有効性検証試験、1件が通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした4週間の有効性試験であった。これらの試験には1,829例の患者（男性697例、女性1,132例）が組み入れられた。患者の約75%が白人であり、平均年齢は36歳であった。これらの患者のうち、722例がVERAMYST点鼻スプレー110 mcg（各鼻孔に2噴霧）1日1回の投与を受けた。

有効性は総鼻症状スコア（TNSS）に基づいて評価した。TNSSは、患者が4種類の鼻症状（鼻漏、鼻閉、くしゃみ及び鼻部そう痒感）を0~3の重症度尺度（0=なし、1=軽度、2=中等度、3=重度）で評価したスコアの合計値として算出され、回顧的スコア又は即時スコアがある。回顧的TNSS（rTNSS）は過去12時間にわたる症状の重症度、一方、即時TNSS（iTNS）は次回投与直前に記録された症状の重症度として患者に記録を求めた。投与期間中における朝と夜のrTNSSスコアの平均値を求め、ベースラインrTNSSからの変化量におけるプラセボとの差を主要有効性評価項目とした。朝のiTNS（AM iTNS）とは、投与間隔（24時間）の終了時点のTNSSを指し、効果が24時間の投与間隔にわたって持続したかどうかを判断するための指標である。

その他、副次的有効性評価項目として総眼症状スコア（TOSS）及び鼻炎結膜炎QOL質問票（RQLQ）を評価した。TOSSとは、患者が3種類の眼症状（目のそう痒感/灼熱感、涙目及び目の赤み）を0~3の重症度尺度（0=なし、1=軽度、2=中等度、3=重度）で評価した回顧的及び即時スコアの合計値である。有効性を検討するにあたっては、上述のTNSSと同様の方法でrTOSS及びAM iTOSSを評価した。また、RQLQを用いた評価では、アレルギー性鼻炎治療の効果に関する7領域（活動、睡眠、鼻・眼以外の症状、現実的な問題、鼻症状、眼症状及び情動）における28項目を7点満点制（0=障害なし、6=最大限の障害）で評価するという方法で、患者の主観的な疾患特異的QOLを求めた。この質問票の全項目の平均値から総RQLQスコアを算出し、ベースラインからの平均変化量におけるプラセボとの絶対差が0.5以上であれば、RQLQにおける最小重要差（Minimally Important Difference：MID）と見なすものとする。

用量設定試験：用量設定試験は、季節性アレルギー性鼻炎患者を対象として4用量（440、220、110及び55 mcg）のフルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻スプレーの有効性を検討する2週間の試験であった。この試験において、フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻スプレーは4用量ともrTNSSをプラセボに比べて大きく低下させ、その差は統計的に有意なものであった（表3）。

表3. 季節性アレルギー性鼻炎患者における2週間後の回顧的鼻症状スコア合計のベースラインからの平均変化量

治療内容	n	ベースライン(AM+PM)	ベースラインからの変化量	プラセボとの差		
				LS平均	95% CI	P値

フルチカゾンフランカル ボン酸エステル 440 mcg	130	9.6	-4.02	-2.19	-2.75、-1.62	<0.001
フルチカゾンフランカル ボン酸エステル 220 mcg	129	9.5	-3.19	-1.36	-1.93、-0.79	<0.001
フルチカゾンフランカル ボン酸エステル 110 mcg	127	9.5	-3.84	-2.01	-2.58、-1.44	<0.001
フルチカゾンフランカル ボン酸エステル 55 mcg	125	9.6	-3.50	-1.68	-2.25、-1.10	<0.001
プラセボ	128	9.6	-1.83			

また、フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻スプレーは4用量ともAM iTNSSをプラセボに比べて大きく低下させ、4用量の各フルチカゾンフランカルボン酸エステル群とプラセボ群との差は統計的に有意なものであったことから、効果が24時間の投与間隔にわたって持続したことが示唆された。

季節性アレルギー性鼻炎試験：季節性アレルギー性鼻炎患者を対象として VERAMYST 点鼻スプレー110 mcg 1日1回の有効性を2週間の投与期間にわたってプラセボと比較検討する3件の臨床試験をデザインした。これら3件すべての試験において、VERAMYST 点鼻スプレー110 mcg は rTNSS 及び AM iTNSS をプラセボに比べてベースラインから大きく低下させ、その差は統計的に有意なものであった。眼症状に関しては、季節性アレルギー性鼻炎を対象としたこれら3件すべての試験において、VERAMYST 点鼻スプレー110 mcg は rTOSS をプラセボに比べてベースラインから大きく低下させ、その差は統計的に有意なものであった。さらに RQLQ に関しては、季節性アレルギー性鼻炎を対象としたこれら3件すべての試験において、VERAMYST 点鼻スプレー110 mcg は総 RQLQ スコアをプラセボに比べてベースラインから大きく低下させ、その差は統計的に有意なものであった。総 RQLQ スコアのベースラインからの平均変化量についての VERAMYST 点鼻スプレー群とプラセボ群との差は、これら3試験において-0.60~-0.70であり、最小重要差の基準を満たした。表4に、季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした代表的な1試験の有効性成績を示す。

通年性アレルギー性鼻炎試験：通年性アレルギー性鼻炎患者を対象として VERAMYST 点鼻スプレー110 mcg 1日1回の有効性を4週間の投与期間にわたってプラセボと比較検討する1件の臨床試験をデザインした。VERAMYST 点鼻スプレー110 mcg は rTNSS 及び AM iTNSS をプラセボに比べてベースラインから大きく低下させ、その差は統計的に有意なものであった。季節性アレルギー性鼻炎患者と同様、通年性アレルギー性鼻炎患者における VERAMYST 点鼻スプレーの鼻症状改善効果は24時間にわたって持続したことが、次回投与直前の AM iTNSS により評価された。しかし、季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験とは異なり、VERAMYST 点鼻スプレー110 mcg 群の通年性アレルギー性鼻炎患者では、プラセボ群と比べ、眼症状スコア合計 (rTOSS) 及び RQLQ に基づく疾患特異的 QOL

に統計的に有意な改善は認められなかった。また、総 RQLQ スコアのベースラインからの平均変化量についての VERAMYST 点鼻スプレー群とプラセボ群との差は-0.23 であり、最小重要差の基準値である 0.5 以上には達しなかった。表 4 に、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験の有効性成績を示す。

表 4. 季節性又は通年性アレルギー性鼻炎の成人及び青年患者における有効性評価項目の平均変化量

治療内容	n	ベースライン	ベースラインからの変化量—LS 平均	プラセボとの差		
				LS 平均	95% CI	P 値
回顧的総鼻症状スコア						
季節性アレルギー性鼻炎試験						
フルチカゾンフランカルボン酸エステル 110 mcg	151	9.6	-3.55	-1.47	-2.01, -0.94	<0.001
プラセボ	147	9.9	-2.07			
通年性アレルギー性鼻炎試験						
フルチカゾンフランカルボン酸エステル 110 mcg	149	8.6	-2.78	-0.71	-1.20, -0.21	0.005
プラセボ	153	8.7	-2.08			
即時的総鼻症状スコア						
季節性アレルギー性鼻炎試験						
フルチカゾンフランカルボン酸エステル 110 mcg	151	9.4	-2.90	-1.38	-1.90, -0.85	<0.001
プラセボ	147	9.3	-1.53			

通年性アレルギー 性鼻炎試験						
フルチカゾンフラ ンカルボン酸エス テル 110 mcg	149	8.2	-2.45	-0.71	-1.20, -0.21	0.006
プラセボ	153	8.3	-1.75			
回顧的眼症状スコア						
季節性アレルギー 性鼻炎試験						
フルチカゾンフラ ンカルボン酸エス テル 110 mcg	151	6.6	-2.23	-0.60	-1.01, -0.19	0.004
プラセボ	147	6.5	-1.63			
通年性アレルギー 性鼻炎試験						
フルチカゾンフラ ンカルボン酸エス テル 110 mcg	149	4.8	-1.39	-0.15	-0.52, 0.22	0.428
プラセボ	153	5.0	-1.24			
鼻炎結膜炎 QOL 質問票						
季節性アレルギー 性鼻炎試験						
フルチカゾンフラ ンカルボン酸エス テル 110 mcg	144	3.9	-1.77	-0.60	-0.93, -0.28	<0.001
プラセボ	144	3.9	-1.16			
通年性アレルギー 性鼻炎試験						

治療内容	n	ベース ライン	ベースライ ンからの変 化量—LS 平 均	プラセボとの差		
フルチカゾンフラ ンカルボン酸エス	143	3.5	-1.41	-0.23	-0.59, 0.13	0.214

テル 110 mcg						
プラセボ	151	3.4	-1.18			

季節性アレルギー性鼻炎患者及び通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験において、初回投与後に評価した即時的 TNSS に基づき、作用発現の検討を行った。その結果、季節性アレルギー性鼻炎患者では、全体的に 24 時間以内に作用発現が認められた。一方、通年性アレルギー性鼻炎患者では、投与 4 日後に作用発現が認められた。継続的な症状改善は、季節性アレルギー性鼻炎患者では約 1 週間、通年性アレルギー性鼻炎患者では約 3 週間にわたって認められた。

2～11 歳の小児患者：2 件の比較対照臨床試験において、平均年齢 8 歳の季節性又は通年性アレルギー性鼻炎小児患者 1,112 例（男児 633 例、女児 479 例）を対象に VERAMYST 点鼻スプレーの有効性及び安全性を検討した。これらの小児患者に VERAMYST 点鼻スプレー 55 mcg 又は 110 mcg 1 日 1 回の投与を 2～12 週間行った（各用量 369 例）。これらの試験は青年及び成人を対象に実施した試験と同様のデザインであったが、6～12 歳未満の小児については、患者又はその親／保護者から報告された TNSS に基づいて有効性を評価した。その結果、VERAMYST 点鼻スプレー群の小児では鼻症状が全体的にプラセボ群よりも大きく減少した。季節性アレルギー性鼻炎患者では、rTNSS について統計的有意差が認められたのは 110 mcg 用量のみであった。一方、通年性アレルギー性鼻炎患者では、rTNSS について統計的有意差が認められたのは 55 mcg 用量のみであった。季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験における眼症状スコア（rTOSS）変化量は、いずれの用量でも、プラセボと比較して統計的に有意なものではなかった。通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験では rTOSS の評価は行わなかった。表 5 に、6～12 歳未満の通年性アレルギー性鼻炎小児患者及び季節性アレルギー性鼻炎小児患者を対象とした臨床試験の有効性の成績を示す。2～6 歳未満の小児患者における有効性は、rTNSS の数値的減少により裏付けられた。

表 5. 6～12 歳未満の季節性又は通年性アレルギー性鼻炎小児患者における有効性の評価項目の平均変化量

治療内容	n	ベースライン	ベースラインからの変化量—LS 平均	プラセボとの差		
				LS 平均	95% CI	P 値

回顧的総鼻症状スコア						
季節性アレルギー性鼻炎 試験						
フルチカゾンフランカル ボン酸エステル 55 mcg	151	8.6	-2.71	-0.16	-0.69, 0.37	0.553
フルチカゾンフランカル ボン酸エステル 110 mcg	146	8.5	-3.16	-0.62	-1.15, -0.08	0.025
プラセボ	149	8.4	-2.54			
通年性アレルギー性鼻炎 試験						
フルチカゾンフランカル ボン酸エステル 55 mcg	144	8.5	-4.16	-0.75	-1.24, -0.27	0.003
フルチカゾンフランカル ボン酸エステル 110 mcg	140	8.6	-3.86	-0.45	-0.95, 0.04	0.073
プラセボ	147	8.5	-3.41			
即時的総鼻症状スコア						
季節性アレルギー性鼻炎 試験						
フルチカゾンフランカル ボン酸エステル 55 mcg	151	8.4	-2.37	-0.23	-0.77, 0.30	0.389
フルチカゾンフランカル ボン酸エステル 110 mcg	146	8.3	-2.80	-0.67	-1.21, -0.13	0.015
プラセボ	149	8.4	-2.13			
通年性アレルギー性鼻炎 試験						
フルチカゾンフランカル ボン酸エステル 55 mcg	144	8.3	-3.62	-0.75	-1.24, -0.27	0.002
フルチカゾンフランカル ボン酸エステル 110 mcg	140	8.3	-3.52	-0.65	-1.14, -0.16	0.009
プラセボ	147	8.3	-2.87			

治療内容	n	ベース ライン	ベースライ ンからの変 化量—LS 平 均	プラセボとの差		
				LS 平均	95% CI	P 値
回顧的的眼症状スコア						

季節性アレルギー性鼻炎 試験						
フルチカゾンフランカル ボン酸エステル 55 mcg	151	4.4	-1.26	0.04	-0.33, 0.41	0.826
フルチカゾンフランカル ボン酸エステル 110 mcg	146	4.1	-1.45	-0.15	-0.52, 0.22	0.426
プラセボ	149	3.8	-1.30			

16 供給、保管及び取扱い方法

VERAMYST 点鼻スプレー（1 噴霧当たり 27.5 mcg）は、ノズル及びミスト噴射ボタンの付いたスプレー式鼻腔内噴霧器の中に格納されている茶色のガラス瓶に入っており、これが FDA 承認済み患者用添付文書の同封された箱に入っている（NDC 0173-0753-00）（噴霧器の正しい使用法については患者向け使用説明書を参照のこと）。1 瓶当たり、120 回噴霧分に相当する正味重量 10 g の白色液体懸濁液を含有する。初回の空打ち後 [「用法及び用量」(2) 参照]、1 回の噴霧で本剤 50 mL 中にフルチカゾンフランカルボン酸エステル 27.5 mcg を含有する霧状ミストがノズルを通して放出される。瓶の中身は表示窓を通して見ることができる。その都度中身をよく振ってから使用する。初回の空打ち前及び 120 回噴霧分使用後は、ガラス瓶が完全に空になっていなくても、1 回の噴霧で正確な薬剤量が放出されることは保証できない。本鼻腔内噴霧器は、120 回噴霧分使用後に廃棄すること。

本噴霧器は、キャップを閉め、真つすぐな状態で、15～30°C（59～86°F）の場所に保管すること。冷凍や冷蔵はしないこと。

17 患者相談情報

本剤に同封されている FDA 承認済み患者用添付文書を参照のこと。

17.1 鼻への局所作用

VERAMYST 点鼻スプレーの使用により鼻出血や鼻潰瘍などの副作用が生じるおそれがあることを患者に説明すること。また、VERAMYST 点鼻スプレーの使用に伴ってカンジダ感染が起こるおそれがある。さらに、副腎皮質ステロイド点鼻剤と鼻中隔穿孔及び創傷治癒障害との関連が認められている。鼻潰瘍、鼻の手術又は鼻の外傷を経験してから間もない患者は、治癒が認められるまで VERAMYST 点鼻スプレーを使用すべきではない [「警告及び使用上の注意」(5.1) 参照]。

17.2 白内障及び緑内障

副腎皮質ステロイド点鼻剤及び吸入剤の使用と緑内障及び白内障との関連が認められていることを患者に説明すること。VERAMYST 点鼻スプレー使用中に視力変化が現れた場合

は、主治医に連絡するよう患者に伝えること [「警告及び使用上の注意」(5.2) 参照]。

17.3 免疫抑制

免疫抑制量の副腎皮質ステロイド剤を使用中の患者には、水痘又は麻疹への曝露を避け、万が一曝露した場合には直ちに主治医の診察を受けるよう説明すること。既存の結核、真菌感染、細菌感染、ウイルス感染、寄生虫感染又は眼単純ヘルペスの増悪のおそれがあることを患者に説明すること [「警告及び使用上の注意」(5.3) 参照]。

17.4 最適な効果を得るには毎日使用すること

最適な効果を得るには VERAMYST 点鼻スプレーを 1 日 1 回規則的に使用するよう患者に説明すること。他の副腎皮質ステロイド剤と同様に、VERAMYST 点鼻スプレーには鼻炎症状に対する即効性はない。通常、季節性アレルギー性鼻炎患者では 24 時間以内、通年性アレルギー性鼻炎患者では 4 日以内に有意な改善が得られるが、最大効果に達するには数日間かかる場合がある。症状が改善されなかったり、状態が悪化したりした場合は、処方量を増やすことはせず、医師に連絡するよう患者に説明すること。

17.5 眼に噴霧しないこと

眼に VERAMYST 点鼻スプレーを噴霧しないよう患者に説明すること。

17.6 起こりうる薬物相互作用

VERAMYST 点鼻スプレーとリトナビルの併用は望ましくないこと、またケトコナゾールと併用する場合は慎重に行わなければならないことを患者に説明すること。



GlaxoSmithKline

Research Triangle Park, NC 27709

©2008, GlaxoSmithKline. All rights reserved.



EUROPEAN COMMISSION

SECRETARIAT-GENERAL

Brussels, 7.10.2008

SG-Greffe(2008) D/ 206063

BY COURIER SERVICE

Glaxo Group Ltd.
Greenford Road

**GREENFORD – UB6 ONN –
MIDDLESEX UK**

Subject: NOTIFICATION PURSUANT TO ARTICLE 254 OF THE EC TREATY

The enclosed Decision is transmitted to the Member States.

For the Secretary-General



Karl VON KEMPIS

Encl. C(2008)5905



COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES

Brussels, 6.10.2008
C(2008)5905

NOT FOR PUBLICATION

COMMISSION DECISION

of 6.10.2008

**granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the
European Parliament and of the Council for "Fluticasone furoate GSK -
Fluticasone furoate", a medicinal product for human use**

(ONLY THE ENGLISH TEXT IS AUTHENTIC)

COMMISSION DECISION

of 6.10.2008

granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Fluticasone furoate GSK - Fluticasone furoate", a medicinal product for human use

(Text with EEA relevance)

THE COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES,

Having regard to the Treaty establishing the European Community,

Having regard to Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency¹, and in particular Article 10(2) thereof,

Having regard to the application submitted by Glaxo Group Ltd, on 28 May 2008, under Article 4(1) of Regulation (EC) No 726/2004,

Having regard to the opinion(s) of the European Medicines Agency, formulated by the Committee for Medicinal Products for Human Use on 24 July 2008,

Whereas:

- (1) The medicinal product "Fluticasone furoate GSK - Fluticasone furoate" complies with the requirements set out in Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use².
- (2) It is therefore appropriate to authorise its placing on the market.
- (3) The measures provided for in this Decision are in accordance with the opinion of the Standing Committee on Medicinal Products for Human Use,

¹ OJ L 136, 30.4.2004, p. 1, Regulation as last amended by Regulation (EC) No 1394/2007 (OJ L 324, 10.12.2007, p. 121).

² OJ L 311, 28.11.2001, p. 67, Directive as last amended by Directive 2008/29/EC (OJ L 81, 20.3.2008, p.51).

HAS ADOPTED THIS DECISION:

Article 1

The marketing authorisation provided for in Article 3 of Regulation (EC) No 726/2004 is granted for the medicinal product "Fluticasone furoate GSK - Fluticasone furoate", the characteristics of which are summarised in Annex I to this Decision. "Fluticasone furoate GSK - Fluticasone furoate" shall be registered in the Community register of medicinal products under number(s)

- | | |
|-----------------|--|
| EU/1/08/474/001 | Fluticasone furoate GSK-27.5 micrograms/spray-Nasal spray suspension-Intranasal use-Bottle (glass) in plastic device-30 sprays-1 bottle |
| EU/1/08/474/002 | Fluticasone furoate GSK-27.5 micrograms/spray-Nasal spray suspension-Intranasal use-Bottle (glass) in plastic device-60 sprays-1 bottle |
| EU/1/08/474/003 | Fluticasone furoate GSK-27.5 micrograms/spray-Nasal spray suspension-Intranasal use-Bottle (glass) in plastic device-120 sprays-1 bottle |

Article 2

The marketing authorisation concerning the medicinal product referred to in Article 1 shall be subject to compliance with the conditions set out in Annex II and, in particular, with those relating to manufacture and importation, control and issue.

Article 3

The labelling and package leaflet concerning the medicinal product referred to in Article 1 shall comply with the conditions set out in Annex III.

Article 4

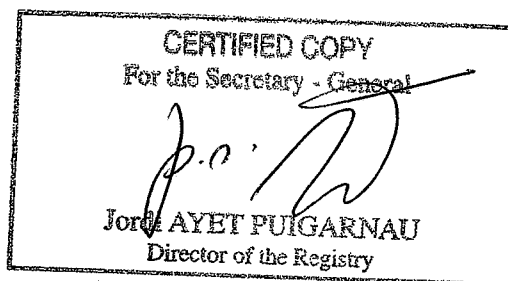
The period of validity of the authorisation shall be five years from the date of notification of this Decision.

Article 5

This Decision is addressed to Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 ONN,
United Kingdom.

Done at Brussels, 6.10.2008

For the Commission
Heinz ZOUREK
Director-General



ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

FLUTICASONE FUROATE GSK 27.5 micrograms/spray
nasal spray suspension

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each spray actuation delivers 27.5 micrograms of fluticasone furoate.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Nasal spray, suspension.

White suspension.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Adults, adolescents (12 years and over) and children (6 – 11 years)

Fluticasone furoate GSK is indicated for the treatment of:

- the symptoms of allergic rhinitis

4.2 Posology and method of administration

Fluticasone furoate nasal spray is for administration by the intranasal route only.

For full therapeutic benefit regular, scheduled usage is recommended. Onset of action has been observed as early as 8 hours after initial administration. However, it may take several days of treatment to achieve maximum benefit, and the patient should be informed that their symptoms will improve with continuous regular use (see section 5.1). The duration of treatment should be restricted to the period that corresponds to allergenic exposure.

Adults and Adolescents (12 years and over)

The recommended starting dose is two spray actuations (27.5 micrograms of fluticasone furoate per spray actuation) in each nostril once daily (total daily dose, 110 micrograms).

Once adequate control of symptoms is achieved, dose reduction to one spray actuation in each nostril (total daily dose 55 micrograms) may be effective for maintenance.

Children (6 to 11 years of age)

The recommended starting dose is one spray actuation (27.5 micrograms of fluticasone furoate per spray actuation) in each nostril once daily (total daily dose, 55 micrograms).

Patients not adequately responding to one spray actuation in each nostril once daily (total daily dose, 55 micrograms) may use two spray actuations in each nostril once daily (total daily dose, 110 micrograms). Once adequate control of symptoms is achieved, dose reduction to one spray actuation in each nostril once daily (total daily dose, 55 micrograms) is recommended.

Children under 6 years of age: The experience in children under the age of 6 years is limited (see section 5.1 and 5.2). Safety and efficacy in this group has not been well established.

Elderly Patients: No dose adjustment is required in this population (see section 5.2).

Renal Impaired Patients: No dose adjustment is required in this population (see section 5.2).

Hepatic Impaired Patients: No dose adjustment is required in mild to moderate hepatic impairment. There are no data in patients with severe hepatic impairment (see section 4.4 and 5.2).

The intranasal device should be shaken before use. The device is primed by pressing the mist release button for at least six spray actuations (until a fine mist is seen), whilst holding the device upright. Re-priming (approximately 6 sprays until a fine mist is seen) is only necessary if the cap is left off for 5 days or the intranasal device has not been used for 30 days or more.

The device should be cleaned after each use and the cap replaced.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients of Fluticasone furoate GSK.

4.4 Special warnings and precautions for use

Fluticasone furoate undergoes extensive first-pass metabolism, therefore the systemic exposure of intranasal fluticasone furoate in patients with severe liver disease is likely to be increased. This may result in a higher frequency of systemic adverse events (see section 4.2 and 5.2). Caution is advised when treating these patients.

Ritonavir

Concomitant administration with ritonavir is not recommended because of the risk of increased systemic exposure of fluticasone furoate (see section 4.5).

Systemic effects of nasal corticosteroid may occur, particularly at high doses prescribed for prolonged periods. These effects vary between patients and different corticosteroids (see section 5.2).

Treatment with higher than recommended doses of nasal corticosteroids may result in clinically significant adrenal suppression. If there is evidence for higher than recommended doses being used, then additional systemic corticosteroid cover should be considered during periods of stress or elective surgery. Fluticasone furoate 110 micrograms once daily was not associated with hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis suppression in adult, adolescent or paediatric subjects. However the dose of intranasal fluticasone furoate should be reduced to the lowest dose at which effective control of the symptoms of rhinitis is maintained. As with all intranasal corticosteroids, the total systemic burden of corticosteroids should be considered whenever other forms of corticosteroid treatment are prescribed concurrently.

Growth retardation has been reported in children receiving some nasal corticosteroids at licensed doses. It is recommended that the height of children receiving prolonged treatment with nasal corticosteroids is regularly monitored. If growth is slowed, therapy should be reviewed with the aim of reducing the dose of nasal corticosteroid if possible, to the lowest dose at which effective control of symptoms is maintained. In addition, consideration should be given to referring the patient to a paediatric specialist (see section 5.1).

If there is any reason to believe that adrenal function is impaired, care must be taken when transferring patients from systemic steroid treatment to fluticasone furoate.

Fluticasone furoate GSK contains benzalkonium chloride. It may cause irritation of the nasal mucosa.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Fluticasone furoate is rapidly cleared by extensive first pass metabolism mediated by the cytochrome P450 3A4.

Based on data with another glucocorticoid (fluticasone propionate), that is metabolised by CYP3A4, co-administration with ritonavir is not recommended because of the risk of increased systemic exposure of fluticasone furoate.

Caution is recommended when co-administering fluticasone furoate with potent CYP3A4 inhibitors as an increase in systemic exposure cannot be ruled out. In a drug interaction study of intranasal fluticasone furoate with the potent CYP3A4 inhibitor ketoconazole there were more subjects with measurable fluticasone furoate concentrations in the ketoconazole group (6 of the 20 subjects) compared to placebo (1 out of 20 subjects). This small increase in exposure did not result in a statistically significant difference in 24 hour serum cortisol levels between the two groups (see section 4.4).

The enzyme induction and inhibition data suggest that there is no theoretical basis for anticipating metabolic interactions between fluticasone furoate and the cytochrome P450 mediated metabolism of other compounds at clinically relevant intranasal doses. Therefore, no clinical studies have been conducted to investigate interactions of fluticasone furoate on other drugs.

4.6 Pregnancy and lactation

There are no adequate data from the use of fluticasone furoate in pregnant women. In animal studies glucocorticoids have been shown to induce malformations including cleft palate and intra-uterine growth retardation. This is not likely to be relevant for humans given recommended nasal doses which results in minimal systemic exposure (see section 5.2). Fluticasone furoate should be used in pregnancy only if the benefits to the mother outweigh the potential risks to the foetus or child.

It is unknown whether nasal administered fluticasone furoate is excreted in human breast milk. Administration of fluticasone furoate to women who are breastfeeding should only be considered if the expected benefit to the mother is greater than any possible risk to the child.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed as fluticasone furoate is not expected to affect this ability.

4.8 Undesirable effects

Data from large clinical trials were used to determine the frequency of adverse reactions. The following convention has been used for the classification of frequencies: Very common $\geq 1/10$; Common $\geq 1/100$ to $< 1/10$; Uncommon $\geq 1/1000$ to $< 1/100$; Rare $\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$; Very rare $< 1/10,000$.

<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>	
Very common	Epistaxis
Common	Nasal ulceration

Epistaxis was generally mild to moderate in intensity. In adults and adolescents, the incidence of epistaxis was higher in longer-term use (more than 6 weeks) than in short-term use (up to 6 weeks). In paediatric clinical studies of up to 12 weeks duration the incidence of epistaxis was similar between patients receiving fluticasone furoate and patients receiving placebo.

4.9 Overdose

In a bioavailability study, intranasal doses of up to 2640 micrograms per day were administered over three

days with no adverse systemic effects observed (see section 5.2).
Acute overdose is unlikely to require any therapy other than observation.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Corticosteroids. ATC code: R01AD12

Fluticasone furoate is a synthetic trifluorinated corticosteroid that possesses a very high affinity for the glucocorticoid receptor and has a potent anti-inflammatory action.

Clinical experience:

Seasonal Allergic Rhinitis in adults and adolescents

Compared with placebo, fluticasone furoate nasal spray 110 micrograms once daily significantly improved nasal symptoms (comprising rhinorrhoea, nasal congestion, sneezing and nasal itching) and ocular symptoms (comprising itching/burning, tearing/watering and redness of the eyes) in all 4 studies. Efficacy was maintained over the full 24-hours dosing period with once daily administration.

Onset of therapeutic benefit was observed as early as 8 hours after initial administration, with further improvement observed for several days afterwards.

Fluticasone furoate nasal spray significantly improved the patients' perception of overall response to therapy, and the patients' disease-related quality of life (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire – RQLQ), in all 4 studies.

Perennial Allergic Rhinitis in adults and adolescents:

Fluticasone furoate nasal spray 110 micrograms once daily significantly improved nasal symptoms as well as patients' perception of overall response to therapy compared to placebo in both studies.

Fluticasone furoate nasal spray 110 micrograms once daily significantly improved ocular symptoms as well as improving patients' disease-related quality of life (RQLQ) compared to placebo in one study.

Efficacy was maintained over the full 24-hour dosing period with once daily administration.

Seasonal and perennial allergic rhinitis in children:

The paediatric posology is based on assessment of the efficacy data across the allergic rhinitis population in children.

In seasonal allergic rhinitis, fluticasone furoate nasal spray 110 micrograms once daily was effective but no significant differences were observed between fluticasone furoate nasal spray 55 micrograms once daily and placebo on any endpoint.

In perennial allergic rhinitis, fluticasone furoate nasal spray 55 micrograms once daily exhibited a more consistent efficacy profile than fluticasone furoate nasal spray 110 micrograms once daily over 4 weeks' treatment. Post-hoc analysis over 6 and 12 weeks in the same study, as well as 6-week HPA axis safety study, supported the efficacy of fluticasone furoate nasal spray 110 micrograms once daily.

A 6-week study that assessed the effect of fluticasone furoate nasal spray 110 micrograms once daily on adrenal function in children aged 2 to 11 years showed that there was no significant effect on 24-hour serum cortisol profiles, compared with placebo.

Results from a placebo-controlled knemometry study of fluticasone furoate nasal spray 110 micrograms once daily revealed no clinically relevant effects on short-term lower leg growth rate in children (6 to 11 years).

Seasonal and perennial allergic rhinitis in children (under 6 years):

Safety and efficacy studies were performed in a total of 271 patients from 2 to 5 years of age in both seasonal and perennial allergic rhinitis, of whom 176 were exposed to fluticasone furoate.

Safety and efficacy in this group has not been well established.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption: Fluticasone furoate undergoes incomplete absorption and extensive first-pass metabolism in the liver and gut resulting in negligible systemic exposure. The intranasal dosing of 110 micrograms once daily does not typically result in measurable plasma concentrations (<10 pg/ml). The absolute bioavailability for intranasal fluticasone furoate is 0.50 %, such that less than 1 microgram of fluticasone furoate would be systemically available after administration of 110 micrograms (see section 4.9).

Distribution: The plasma protein binding of fluticasone furoate is greater than 99 %. Fluticasone furoate is widely distributed with volume of distribution at steady-state of, on average, 608 l.

Metabolism: Fluticasone furoate is rapidly cleared (total plasma clearance of 58.7 l/h) from systemic circulation principally by hepatic metabolism to an inactive 17 β -carboxylic metabolite (GW694301X), by the cytochrome P450 enzyme CYP3A4. The principal route of metabolism was hydrolysis of the S-fluoromethyl carbothioate function to form the 17 β -carboxylic acid metabolite. In vivo studies have revealed no evidence of cleavage of the furoate moiety to form fluticasone.

Elimination: Elimination was primarily via the faecal route following oral and intravenous administration indicative of excretion of fluticasone furoate and its metabolites via the bile. Following intravenous administration, the elimination phase half-life averaged 15.1 hours. Urinary excretion accounted for approximately 1 % and 2 % of the orally and intravenously administered dose, respectively.

Children:

In the majority of patients fluticasone furoate is not quantifiable (< 10 pg/ml) following intranasal dosing of 110 micrograms once daily. Quantifiable levels were observed in 15.1 % of paediatric patients following intranasal dosing of 110 micrograms once daily and only 6.8 % of paediatric patients following 55 micrograms once daily. There was no evidence for higher quantifiable levels of fluticasone furoate in younger children (less than 6 years of age). Median fluticasone furoate concentrations in those subjects with quantifiable levels at 55 micrograms were 18.4 pg/ml and 18.9 pg/ml for 2-5 yrs and 6-11 yrs, respectively. At 110 micrograms, median concentrations in those subjects with quantifiable levels were 14.3 pg/ml and 14.4 pg/ml for 2-5 yrs and 6-11 yrs, respectively. The values are similar to those seen in adults (12+) where median concentrations in those subjects with quantifiable levels were 15.4 pg/ml and 21.8 pg/ml at 55 micrograms and 110 micrograms, respectively.

Elderly:

Only a small number of elderly patients (\geq 65 years, n=23/872; 2.6 %) provided pharmacokinetic data. There was no evidence for a higher incidence of patients with quantifiable fluticasone furoate concentrations in the elderly, when compared with the younger patients.

Renal Impairment:

Fluticasone furoate is not detectable in urine from healthy volunteers after intranasal dosing. Less than 1 % of dose-related material is excreted in urine and therefore renal impairment would not be expected to affect the pharmacokinetics of fluticasone furoate.

Hepatic Impairment:

There are no data with intranasal fluticasone furoate in patients with hepatic impairment. A study of a single 400 microgram dose of orally inhaled fluticasone furoate in patients with moderate hepatic impairment resulted in increased C_{max} (42 %) and AUC(0- ∞) (172 %) and a modest (on average 23 %) decrease in cortisol levels in patients compared to healthy subjects. From this study the average predicted exposure of 110 micrograms of intranasal fluticasone furoate in patients with moderate hepatic impairment would not be expected to result in suppression of cortisol. Therefore moderate hepatic impairment is not predicted to result in a clinically relevant effect for the normal adult dose. There are no data in patients with severe hepatic impairment. The exposure of fluticasone furoate is likely to be further increased in such patients.

5.3 Preclinical safety data

Findings in general toxicology studies were similar to those observed with other glucocorticoids and are associated with exaggerated pharmacological activity. These findings are not likely to be relevant for humans given recommended nasal doses which results in minimal systemic exposure. No genotoxic effects of fluticasone furoate have been observed in conventional genotoxicity tests. Further, there were no treatment-related increases in the incidence of tumours in two year inhalation studies in rats and mice.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Glucose anhydrous
Dispersible cellulose
Polysorbate 80
Benzalkonium chloride
Disodium edetate
Purified water

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years
In-use shelf life: 2 months

6.4 Special precautions for storage

Do not refrigerate or freeze.

6.5 Nature and contents of container

Fluticasone furoate GSK nasal spray is a predominantly off-white plastic device with a dose indicator window, light blue side actuated lever and lid which contains a stopper. The plastic device contains the nasal spray suspension within a Type I amber bottle (glass) fitted with a metering spray pump.

The medicinal product is available in three pack sizes: 30, 60 and 120 sprays.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Glaxo Group Ltd
Greenford, Middlesex, UB6 0NN
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

<{DD/MM/YYYY}> <{DD month YYYY}>

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

{MM/YYYY}

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency (EMA) website:
<http://www.ema.europa.eu/>

ANNEX II

- A. MANUFACTURING AUTHORISATION HOLDER
RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OF THE MARKETING AUTHORISATION**

A. MANUFACTURING AUTHORISATION HOLDER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Glaxo Operations UK, Ltd,(trading as Glaxo Wellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
County Durham
DL12 8DT

B. CONDITIONS OF THE MARKETING AUTHORISATION

• **CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE IMPOSED ON THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Medicinal product subject to medical prescription.

• **CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Not applicable.

• **OTHER CONDITIONS**

Pharmacovigilance system

The MAH must ensure that the system of pharmacovigilance, as described in version YM2007/00033/00 presented in Module 1.8.1. of the Marketing Authorisation Application, is in place and functioning before and whilst the product is on the market.

Risk Management plan

The MAH commits to performing the studies and additional pharmacovigilance activities detailed in the Pharmacovigilance Plan, as agreed in version 04 of the Risk Management Plan (RMP) presented in Module 1.8.2. of the Marketing Authorisation Application and any subsequent updates of the RMP agreed by the CHMP.

As per the CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use, the updated RMP should be submitted at the same time as the next Periodic Safety Update Report (PSUR).

In addition, an updated RMP should be submitted

- When new information is received that may impact on the current Safety Specification, Pharmacovigilance Plan or risk minimisation activities
- Within 60 days of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached
- At the request of the EMEA

PSURs

The PSUR submission cycle based on the International Birth Date (IBD =27 April 2007), until otherwise specified by the CHMP, will be as follows:

- PSUR 1: 27 December 2008
- PSUR 2: 27 June 2009
- PSUR 3: 27 December 2009
- PSUR 4: 27 June 2010
- PSUR 5: 27 December 2010
- PSUR 6: 27 December 2011
- PSUR 7: 27 December 2012

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING THE IMMEDIATE PACKAGING>
CARTON**

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Fluticasone furoate GSK 27.5 micrograms/spray nasal spray suspension
Fluticasone furoate

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each spray delivers 27.5 micrograms of fluticasone furoate

3. LIST OF EXCIPIENTS

Also contains: Glucose anhydrous, dispersible cellulose, polysorbate 80, benzalkonium chloride, disodium edetate, purified water

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Nasal spray, suspension

1 bottle - 30 sprays

1 bottle - 60 sprays

1 bottle - 120 sprays

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Shake well before use

Read the package leaflet before use.

Nasal use

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF
THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN**

Keep out of the reach and sight of children

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP {MM/YYYY}

In-use shelf life: 2 months

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not refrigerate or freeze

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Glaxo Group Ltd
Greenford, Middlesex, UB6 0NN
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/0/00/000/000

13. BATCH NUMBER

LOT {Number}

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Fluticasone furoate GSK

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

INTRANASAL SPRAY/DEVICE LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Fluticasone furoate GSK 27.5 micrograms/spray nasal spray suspension
Fluticasone fuorate

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use

3. EXPIRY DATE

EXP {MM/YYYY}

4. BATCH NUMBER

LOT {Number}

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

30 sprays

60 sprays

120 sprays

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

PACKAGE LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER

Fluticasone furoate GSK 27.5 micrograms per spray nasal spray suspension Fluticasone furoate

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you. Never pass it on to others. It may harm them, even if their symptoms seem the same as yours.
- If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, tell your doctor or pharmacist.

In this leaflet:

1. What Fluticasone furoate GSK is and what it is used for
2. Before you use Fluticasone furoate GSK
3. How to use Fluticasone furoate GSK
4. Possible side effects
5. How to store Fluticasone furoate GSK
6. Further information

1. WHAT FLUTICASONE FUROATE GSK IS AND WHAT IT IS USED FOR

Fluticasone furoate GSK nasal spray is used to treat symptoms of allergic rhinitis including stuffy, runny or itchy nose, sneezing and watery, itchy or red eyes, in adults and children aged 6 years and over.

Allergy symptoms can occur at specific times of the year and be caused by allergy to pollen from grass or trees (hayfever), or they can occur all year around and be caused by allergy to animals, house-dust mites or moulds.

Fluticasone furoate GSK belongs to a group of medicines called glucocorticoids.

Fluticasone furoate GSK works to decrease inflammation caused by allergy (rhinitis).

2. BEFORE YOU USE FLUTICASONE FUROATE GSK

Do not use Fluticasone furoate GSK:

If you are allergic (hypersensitive) to fluticasone furoate or any of the other ingredients of Fluticasone furoate GSK.

Take special care with Fluticasone furoate GSK:

If you have any liver problems, tell your doctor or pharmacist. Your doctor may adjust your dose of Fluticasone furoate GSK.

Taking nasal glucocorticoids (such as Fluticasone furoate GSK) for a long time may cause children to grow more slowly. The doctor will check your child's height regularly, and make sure he or she is taking the lowest possible effective dose.

Taking other medicines

Tell your doctor if you are taking, or have recently taken, any other medicines, including those bought without a prescription.

It is especially important to tell your doctor if you are taking, or have recently taken any of the following medicines:

- steroid tablets or injected steroids
- steroid creams
- medicines for asthma
- ritonavir, used to treat HIV
- ketoconazole, used to treat fungal infections

Your doctor will assess whether you should take Fluticasone furoate GSK with these medicines.

Pregnancy and breast-feeding

Do not use Fluticasone furoate GSK if you are pregnant, or planning to become pregnant, unless your doctor or pharmacist tells you to.

Do not use Fluticasone furoate GSK if you are breast feeding unless your doctor or pharmacist tells you to.

Driving and using machines

Fluticasone furoate GSK is unlikely to affect your ability to drive and use machines.

Important information about some of the ingredients of Fluticasone furoate GSK

Fluticasone furoate GSK contains benzalkonium chloride. In some patients this can cause irritation in the inside of the nose. Tell your doctor or pharmacist if you feel discomfort when using the spray.

3. HOW TO USE FLUTICASONE FUROATE GSK

Always use Fluticasone furoate GSK exactly as your doctor has told you. You should check with your doctor if you are not sure.

When to use it and how much to use

Fluticasone furoate GSK is sprayed into the nose as a fine mist. It has virtually no taste.

Fluticasone furoate GSK is not for use in the eyes.

When to use Fluticasone furoate GSK

- Use once a day
- Use at the same time each day.

This will treat your symptoms throughout the day and night.

How long Fluticasone furoate GSK takes to work

Some people will not feel the full effects until several days after first using Fluticasone furoate GSK. However, it is usually effective within 8 to 24 hours of use.

Adults and children 12 years and over

- The usual starting dose is 2 sprays in each nostril once every day.
- Once symptoms are controlled you may be able to decrease your dose to 1 spray in each nostril, once every day.

Children under 12 years

- In children aged 6 to 11 the usual starting dose is 1 spray in each nostril once every day.
- If symptoms are very bad your doctor may increase the dose to 2 sprays in each nostril once every day until the symptoms are under control. It may then be possible for the dose to be reduced to 1 spray in each nostril once every day.
- Do not use in children under 6 years old.

If you use more Fluticasone furoate GSK than you should

Talk to your doctor or pharmacist.

If you forget to use Fluticasone furoate GSK

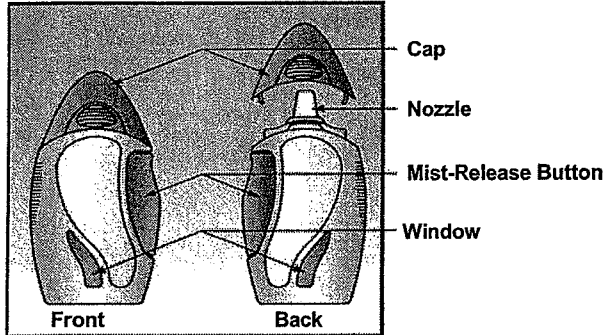
- If you miss a dose, take it when you remember.
- If it is nearly the time for your next dose, wait until then. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

If you have any further questions on the use of this product, ask you doctor or pharmacist.

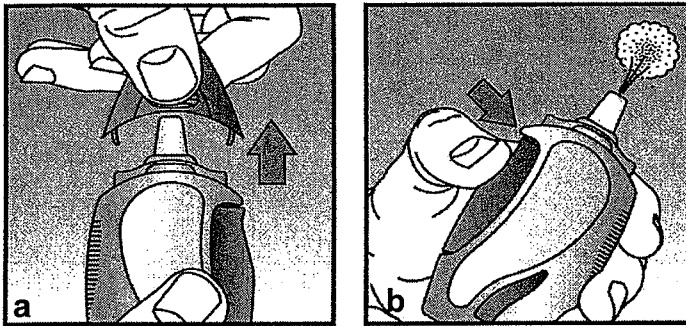
How to test the nasal spray before use

The nasal spray

- Your medicine comes in a glass bottle inside a plastic casing.
- The glass bottle contains either 30, 60 or 120 sprays.
- A window on the side of the casing allows you to see how much medicine is left. A bottle containing 30 sprays will not appear full when you first receive it.
- The medicine sprays out of the nozzle when the button on the side is firmly pressed.
- The nozzle is protected by a removable cap.



Testing the nasal spray

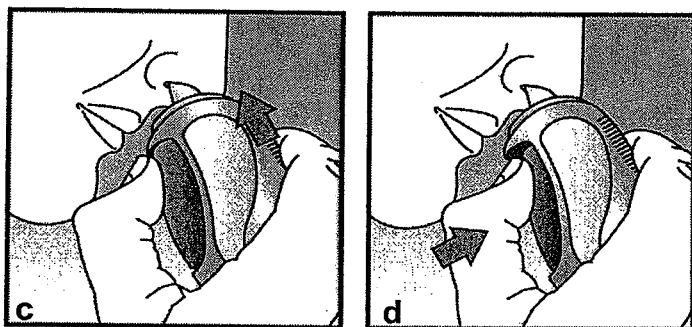


The first time you use the nasal spray, you must test that it is working properly. If you have left the cap off or have not used your spray for nearly a month, follow steps 1-4 below.

1. With the cap on, shake the nasal spray.
2. Remove the cap by gently squeezing the sides of the cap with your thumb and forefinger and pull it straight off – see picture a.
3. Holding the nasal spray upright, point the nozzle away from you and firmly press the button on the side at least 6 times to release a fine spray into the air – see picture b.
4. The nasal spray is now ready for use.

If you drop the spray, check for damage and test it again (steps 1-4 above). If the spray is damaged, if it produces anything other than a fine mist (such as a jet of liquid), or if you feel any discomfort using the spray: Return it to your pharmacist.

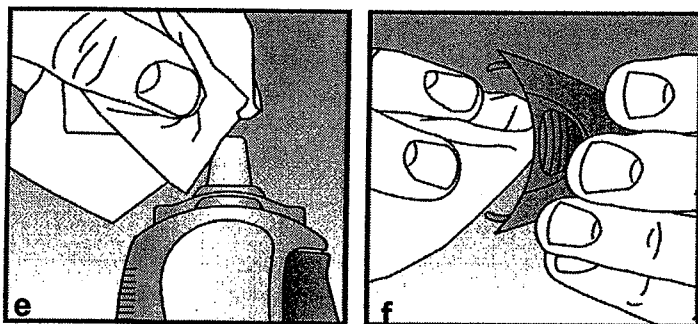
Using your nasal spray



Blow your nose to clear your nostrils. Shake the spray gently before each use.

1. Tilt your head forward a little bit.
 2. Hold the nasal spray upright and carefully place the nozzle in one of your nostrils – see picture c.
 3. Point the end of the nozzle toward the outside of your nose, away from the centre ridge of your nose. This helps to get the medicine to the right part of your nose.
 4. As you breathe in through your nose, firmly press the button once to spray the medicine into your nose – see picture d.
- Be careful not to get any spray into your eyes. If you do, rinse your eyes with water.
5. Take the nozzle out and breathe out through your mouth.
 6. Repeat steps 1 to 5 for your other nostril.
 7. If your doctor has told you to use 2 sprays per nostril, repeat all the 6 steps above.

Cleaning your nasal spray



1. After each use, wipe the nozzle and the inside of the cap – see pictures e and f. Don't use water to do this, wipe with a clean, dry tissue.

If the spray becomes blocked, do not try and unblock the nozzle with a pin or sharp object as this will damage the spray mechanism:
Return it to your pharmacist.

2. Always replace the cap once you have finished to keep out dust.

If you use more Fluticasone furoate GSK than you should
Talk to your doctor or pharmacist.

If you forget to use Fluticasone furoate GSK

- If you miss a dose take it when you remember.
- If it is nearly the time for your next dose, wait until then. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

4. POSSIBLE SIDE EFFECTS

Like all medicines, Fluticasone furoate GSK can cause side effects, although not everybody gets them. Possible side effects are listed below:

Very common side effects (These can affect more than 1 person in 10)

- Nosebleeds (generally minor), particularly if you use Fluticasone furoate GSK for more than 6 weeks continuously.

Common side effects (These can affect less than 1 person in 10 and more than 1 person in 100)

- Irritation or discomfort in the inside of the nose – you may also get streaks of blood when you blow your nose. This may be due to nasal ulceration.

If you get side effects

If any of the side effects gets serious or troublesome, or if you notice any side effects not listed in this leaflet: Tell your doctor or pharmacist.

5. HOW TO STORE FLUTICASONE FUROATE GSK

Keep out of the reach and sight of children.

Do not use Fluticasone furoate GSK after the expiry date which is stated on the label and carton. The expiry date refers to the last day of the month. Fluticasone furoate GSK nasal spray should be used within 2 months after first opening.

Do not refrigerate or freeze.

Medicines should not be disposed of via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to dispose of medicines no longer required. These measures will help to protect the environment.

6. FURTHER INFORMATION

What Fluticasone furoate GSK contains

The active substance is fluticasone furoate. Each spray delivers 27.5 micrograms of fluticasone furoate. The other ingredients are glucose anhydrous, dispersible cellulose, polysorbate 80, benzalkonium chloride, disodium edetate, purified water.

What Fluticasone furoate GSK looks like and contents of the pack

The medicine is a white nasal spray suspension contained in an amber glass bottle, fitted with a pump. The bottle is in an off-white plastic casing with a light blue cap and side-actuated lever. The casing has a window for viewing the bottle contents. Fluticasone furoate GSK is available in pack sizes 30, 60 and 120 sprays.

Marketing authorisation holder

Marketing authorisation:

Glaxo Group Ltd

Greenford, Middlesex, UB6 0NN

United Kingdom

Manufacturer:

Glaxo Operations UK, Ltd, (trading as Glaxo Wellcome Operations)

Harmire Road

Barnard Castle

County Durham

DL12 8DT

United Kingdom

For information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg
GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

България
ГлаксoСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország
GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika
GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
gsk.czmail@gsk.com

Malta
GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark
GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
info@glaxosmithkline.dk

Nederland
GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Deutschland
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Eesti
GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Österreich
GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Ελλάδα
GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Polska
GSK Commercial Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

España
GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Portugal
GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FL.PT@gsk.com

France
Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

România
GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Ireland
GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Slovenija
GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Ísland
GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Slovenská republika
GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 7312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

This leaflet was last approved in {MM/YYYY}.

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency (EMA) website:
<http://www.emea.europa.eu/>

非公開版

2008年10月6日付け委員会決定

ヒト用医薬品「フルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK-フルチカゾンフランカルボン酸エステル」に関する欧州議会および理事会規則（EC）No. 726/2004 に基づく販売許可の交付

本文書の英語版のみが正本である。

(EEA にも適用)

欧州共同体委員会は、

欧州共同体条約を考慮し、

ヒト・動物用医薬品の許可および監視に関する共同体手順を定め、欧州医薬品庁を設立する 2004 年 3 月 31 日付け欧州議会および理事会規則 (EC) No. 726/2004¹、ならびにとりわけその第 10 (2) 条を考慮し、

規則 (EC) No. 726/2004 の第 4 (1) 条に基づいて Glaxo Group Ltd が 2008 年 5 月 28 日付けで提出した申請書を考慮し、

2008 年 7 月 24 日付けでヒト用医薬品委員会により作成された欧州医薬品庁の意見書を考慮し、

以下の理由に基づいて、本決定を承認した。

- (1) 当該医薬品「フルチカゾンフランカルボン酸エステルGSK-フルチカゾンフランカルボン酸エステル」は、ヒト用医薬品に関する共同体規約に係る 2001 年 11 月 6 日付け欧州議会および理事会指令 2001/83/EC²に定められている要件を満たしている。
- (2) 従って、その販売を許可することは適切である。
- (3) 本決定書に記載されている措置は、ヒト用医薬品に関する常設委員会の見解に従っている。

第 1 条

当該医薬品「フルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK-フルチカゾンフランカルボン酸エステル」(製品概要については本決定書の添付 I 参照) について、規則 (EC) No. 726/2004 第 3 条に記載されているとおり販売を許可する。「フルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK-フルチカゾンフランカルボン酸エステル」は、医薬品の共同体登録簿に以下の番号で登録するものとする。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK、27.5 µg/回、点鼻スプレー懸濁液、プラスチック製器具入り鼻腔内投与用容器（ガラス瓶）、1 瓶 30 回分

第 1 条で言及した医薬品に関する販売許可は、添付Ⅱに定められている条件およびとりわけ製造ならびに輸入、管理および流出に関する条件に従うものとする。

第 1 条で言及した医薬人に関するラベリングおよび添付文書は、添付Ⅲに定められている条件に従うものとする。

許可の有効期間は本決定書の通知日より 5 年間とする。

本決定書は Glaxo Group Ltd（Greenford, Middlesex, UB6 ONN, United Kingdom）に対して発行する。

委員会代表

添付 I
製品概要

1. 医薬品名

フルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK 27.5 µg/回
点鼻スプレー懸濁液

2. 組成（成分・含量）

1回の噴霧でフルチカゾンフランカルボン酸エステルが 27.5 µg 放出される。
詳細な添加物一覧は 6.1 項参照。

3. 剤型

点鼻スプレー、懸濁液
白色懸濁液

4. 臨床的事項

4.1 効能・効果

成人、青年（12歳以上）および小児（6～11歳）

フルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK は、アレルギー性鼻炎症状の治療に用いられる。

4.2 用法・用量

フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻スプレーは、鼻腔内投与のみに使用する。

最大の治療効果を得るには、規則正しく、スケジュールに従って使用することが望ましい。作用発現は、初回投与後 8 時間という早い時点で認められている。ただし、最大効果に達するまでには投与開始から数日を要する場合がありますので、患者には継続的に規則正しく使用することで症状が改善されることを説明すること（5.1 項参照）。投与期間は、アレルギー曝露に相当する期間に限定すること。

成人および青年（12歳以上）

推奨開始用量として、各鼻孔 2 回の噴霧（1 噴霧当たりフルチカゾンフランカルボン酸エステル 27.5 µg）を 1 日 1 回行う（1 日総投与量 110 µg）。

十分な症状コントロールが得られたら、各鼻孔 1 回の噴霧（1 日総投与量 55 µg）に減量しても効果の維持に有効となる可能性がある。

小児（6～11歳）

推奨開始用量として、各鼻孔 1 回の噴霧（1 噴霧当たりフルチカゾンフランカルボン酸エス

テル 27.5 µg) を 1 日 1 回行う (1 日総投与量 55 µg)。

各鼻孔 1 回の噴霧を 1 日 1 回 (1 日総投与量 55 µg) 行っても十分な効果が得られない患者は、各鼻孔 2 回の噴霧を 1 日 1 回 (1 日総投与量 110 µg) 行ってもよい。十分な症状コントロールが得られたら、各鼻孔 1 回の噴霧を 1 日 1 回 (1 日総投与量 55 µg) に減量するのが望ましい。

6 歳未満の小児: 6 歳未満の小児における使用経験は限られている (5.1 項および 5.2 項参照)。この集団における安全性および有効性は十分に確立されていない。

高齢患者: この集団において用量調節は必要ない (5.2 項参照)。

腎機能障害患者: この集団において用量調節は必要ない (5.2 項参照)。

肝機能障害患者: 軽度から中等度の肝機能障害患者においては用量調節は必要ない。重度の肝機能障害患者についてはデータが存在しない (4.4 項および 5.2 項参照)。

使用前に鼻腔内噴霧器を振る。噴霧器を垂直な状態にして持ちながら、噴霧ボタンを 6 回以上 (細かい霧状に出るまで) 押して、空打ちする。キャップを 5 日間はずしたままにしていたり、噴霧器を 30 日以上使用しなかったりした場合にのみ、再び空打ち (細かい霧状に出るまで約 6 回押す) を行えばよい。

使用後は毎回、噴霧器をきれいに拭き、キャップをする。

4.3 禁忌

フルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK の有効成分または添加物に対する過敏症。

4.4 特別な注意および使用上の注意

フルチカゾンフランカルボン酸エステルは著しい初回通過代謝を受けるため、重度の肝疾患患者では鼻腔内投与したフルチカゾンフランカルボン酸エステルの全身曝露量が増加する可能性が高い。その結果、全身性有害事象の発現率が上昇するおそれがある (4.2 項および 5.2 項参照)。このような患者に投与する際は、慎重に行うこと。

リトナビル

リトナビルとの併用投与は、フルチカゾンフランカルボン酸エステルの全身曝露量が増加するリスクを伴うため、望ましくない (4.5 項参照)。

特に高用量での長期投与により、副腎皮質ステロイド点鼻剤の全身作用が現れるおそれがある。このような全身作用は患者および副腎皮質ステロイド剤の種類によってさまざまである（5.2 項参照）。

推奨用量を超える用量で副腎皮質ステロイド点鼻剤を投与すると、臨床的に問題となる副腎抑制に至るおそれがある。推奨用量を超える用量が用いられているという徴候が認められる場合には、ストレス時または待期的手術時に全身性副腎皮質ステロイド剤の追加投与を検討すること。成人被験者、青年被験者、小児被験者のいずれにも、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 110 µg 1 日 1 回投与に伴う視床下部-下垂体-副腎系抑制は認められなかった。しかし、フルチカゾンフランカルボン酸エステルの鼻腔内投与量は、鼻炎症状コントロールの維持に有効な最小用量まで減量すること。あらゆる副腎皮質ステロイド点鼻剤の場合と同様、投与経路の異なる副腎皮質ステロイド剤を併用する場合は、必ず副腎皮質ステロイド剤の総全身曝露量を考慮すること。

一部の副腎皮質ステロイド点鼻剤については、承認用量で投与を受けた小児において成長遅延が報告されている。副腎皮質ステロイド点鼻剤の長期投与を受けている小児については、定期的に身長測定を行うことが望ましい。成長遅延が認められた場合には、副腎皮質ステロイド点鼻剤の用量を可能であれば症状コントロールの維持に有効な最小用量まで減量しながら、治療法を再検討すること。また、小児科専門医への患者紹介も検討すること（5.1 項参照）。

副腎機能障害が疑われる理由が存在する場合は、全身性ステロイド剤からフルチカゾンフランカルボン酸エステルへの切換えの際に注意すること。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK は塩化ベンザルコニウムを含有する。これは鼻粘膜刺激を引き起こすおそれがある。

4.5 他の医薬品との相互作用およびその他の相互作用

フルチカゾンフランカルボン酸エステルは、チトクローム P450 3A4 を介する著しい初回通過代謝により速やかに除去される。

CYP3A4 により代謝される他の糖質コルチコイド剤（フルチカゾンプロピオン酸エステル）のデータによれば、リトナビルとの併用投与は、フルチカゾンフランカルボン酸エステルの全身曝露量が増加するリスクを伴うため、望ましくない。

フルチカゾンフランカルボン酸エステルと強力な CYP3A4 阻害剤との併用投与は、全身曝

露量が増加する可能性を否定できないため、慎重に行うことが望ましい。フルチカゾンフランカルボン酸エステルの鼻腔内投与と強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールとの薬物相互作用試験において、測定可能な濃度のフルチカゾンフランカルボン酸エステルが検出された被験者は、ケトコナゾール群（20 例中 6 例）のほうがプラセボ群（20 例中 1 例）よりも多かった。このわずかな曝露量増加により、24 時間血清コルチゾール値に統計的に有意な群間差は生じなかった（4.4 項参照）。

酵素の誘導及び阻害に関するデータより、フルチカゾンフランカルボン酸エステルと臨床的に適切な用量によるチトクローム P450 を介した他の化合物の代謝との間で代謝段階における相互作用が生じると予測できるだけの理論的根拠はないと示唆されている。したがって、他の薬剤に対するフルチカゾンフランカルボン酸エステルの相互作用について検討する臨床試験は実施していない。

4.6 妊婦および授乳婦への投与

妊婦へのフルチカゾンフランカルボン酸エステルの投与に関する十分なデータは存在しない。動物試験では、糖質コルチコイド剤が奇形（口蓋裂および子宮内胎児発育遅延を含む）を誘発することが確認されている。これは、全身曝露量が最少となる推奨鼻腔内投与量で投与を受けたヒトには当てはまらないと思われる（5.2 項参照）。妊婦へのフルチカゾンフランカルボン酸エステルの投与は、母親に対する治療上の有益性が胎児または子供に対する危険性を上回ると判断された場合にのみ行うこと。

鼻腔内投与されたフルチカゾンフランカルボン酸エステルがヒト母乳に移行するかどうかは不明である。授乳婦へのフルチカゾンフランカルボン酸エステルの投与は、治療上の有益性が子供に対する危険性を上回ると判断された場合にのみ検討すること。

4.7 自動車の運転および機械操作能力への影響

フルチカゾンフランカルボン酸エステルは自動車の運転および機械操作能力に影響を及ぼさないと予測されるため、このような能力への影響に関する試験はこれまでに実施していない。

4.8 副作用

大規模臨床試験のデータを用いて副作用の発現頻度を求めた。

発現頻度は以下の慣例に従って分類した：非常に一般的（ $\geq 1/10$ ）、一般的（ $\geq 1/100 \sim < 1/10$ ）、ときに（ $\geq 1/1000 \sim < 1/100$ ）、まれに（ $\geq 1/10,000 \sim < 1/1000$ ）、非常にまれに（ $< 1/10,000$ ）

呼吸器、胸郭および縦隔障害	
非常に一般的に	鼻出血
一般的に	鼻潰瘍

鼻出血は全体的に軽度から中等度であった。成人および青年において、鼻出血の発現頻度は長期間投与（6週間超）のほうが短期間投与（最長6週間）よりも高かった。小児を対象とした最長12週間の臨床試験では、鼻出血の発現頻度はフルチカゾンフランカルボン酸エステル群、プラセボ群ともほぼ同じであった。

4.9 過量投与

バイオアベイラビリティ試験において、最大用量を2640 µg/日とする鼻腔内投与を3日間行ったところ、全身性副作用は認められなかった（5.2項参照）。

急性過量投与に必要な治療法は経過観察以外に必要なないと思われる。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類群：副腎皮質ステロイド剤

ATCコード：R01AD12

フルチカゾンフランカルボン酸エステルは、糖質コルチコイド受容体に対して親和性が極めて高く、強力な抗炎症作用を有する合成三フッ素化副腎皮質ステロイドである。

臨床経験：

成人および青年における季節性アレルギー性鼻炎：

プラセボと比べて、フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻スプレー110 µg 1日1回の投与は4試験すべてにおいて鼻症状（鼻漏、鼻閉、くしゃみおよび鼻部そう痒感）および眼症状（眼のそう痒感／灼熱感、涙目および眼の赤み）を有意に改善した。効果は1日1回の投与で24時間中持続した。

治療効果の発現は初回投与後8時間という早い時点で認められ、その後数日間にわたってさらなる改善が認められた。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻スプレーは4試験すべてにおいて患者による総合的治療効果の評価および患者の疾患関連QOL（鼻結膜炎QOL質問票[RQLQ]）を有意に改善した。

成人および青年における通年性アレルギー性鼻炎：

フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻スプレー110 µg 1日1回の投与は、両試験において、鼻症状および患者による総合的治療効果の評価をプラセボに比べて有意に改善した。フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻スプレー110 µg 1日1回の投与は、1試験において、眼症状および患者の疾患関連 QOL (RQLQ) をプラセボに比べて有意に改善した。効果は1日1回の投与で24時間中持続した。

小児における季節性および通年性アレルギー性鼻炎：

小児への投与量は、アレルギー性鼻炎小児患者集団から得られた有効性データの検討結果に基づいている。

季節性アレルギー性鼻炎に対しては、フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻スプレー110 µg 1日1回の投与は有効であったものの、いずれの評価項目についても、フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻スプレー55 µg 1日1回群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

一方、通年性アレルギー性鼻炎に対しては、フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻スプレー55 µg 1日1回の投与は、4週間の投与期間にわたって110 µg 1日1回の投与よりも一貫した有効性プロファイルを示した。同試験における6週間および12週間の事後解析のほか、6週間のHPA系安全性試験でも、フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻スプレー110 µg 1日1回投与の有効性が裏付けられた。

2～11歳の小児を対象としたフルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻スプレー110 µg 1日1回6週間投与の副腎機能への影響を検討した試験では、プラセボに比べて24時間血清コルチゾールプロファイルへの有意な影響は認められなかった。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻スプレー110 µg 1日1回投与に関する下肢長測定 (knemometry) を用いたプラセボ対照試験の結果、小児 (6～11歳) における短期下肢成長率に臨床的に問題となる影響は認められなかった。

小児 (6歳未満) における季節性および通年性アレルギー性鼻炎：

2～5歳の季節性および通年性アレルギー性鼻炎患者計271例を対象に安全性および有効性試験を実施し、このうち176例にフルチカゾンフランカルボン酸エステルを投与した。この集団における安全性および有効性は十分に確立されていない。

5.2 薬物動態学的特性

吸収：フルチカゾンフランカルボン酸エステルは、肝臓および腸で完全には吸収されず、著しい初回通過代謝を受けるため、全身曝露量がごくわずかとなる。110 µg 1日1回の鼻腔内投与では、通常、測定可能な血漿中濃度 (10 pg/mL 未満) には至らない。フルチカゾンフランカルボン酸エステル鼻腔内投与時の絶対的バイオアベイラビリティは0.50%であるため、110 µg 投与後に全身で利用可能となるフルチカゾンフランカルボン酸エステルは1 µg

に満たない (4.9 項参照)。

分布：フルチカゾンフランカルボン酸エステルの血漿蛋白結合率は 99%を超える。フルチカゾンフランカルボン酸エステルは、定常状態の分布容積が平均 608 L であり、広範囲に分布する。

代謝：フルチカゾンフランカルボン酸エステルは、主に肝代謝によって速やかに体循環から除去され (全血漿クリアランス：58.7L/h)、チトクローム P450 酵素である CYP3A4 により不活性な 17β-カルボン酸代謝物 (GW694301X) に代謝される。主要代謝経路は、S-フルオロメチルカルボチオエート基の加水分解による 17β-カルボン酸代謝物の生成であった。In vivo 試験において、フランカルボン酸エステル部分の開裂からのフルチカゾンの生成は認められなかった。

排泄：経口および静脈内投与後の主要排泄経路は糞中であつたことから、フルチカゾンフランカルボン酸エステルおよびその代謝物は胆汁を介して排泄されることが示された。静脈内投与後の消失相半減期は平均 15.1 時間であつた。経口投与量の約 1%、静脈内投与量の約 2%が尿中に排泄された。

小児：

大多数の患者において、110 μg 1 日 1 回鼻腔内投与後のフルチカゾンフランカルボン酸エステルは定量不可能 (10 pg/mL 未満) である。定量可能な濃度が認められた小児患者の割合は、110 μg 1 日 1 回鼻腔内投与群で 15.1%、55 μg 1 日 1 回鼻腔内投与群ではわずか 6.8% であつた。低年齢 (6 歳未満) の小児において定量可能なフルチカゾンフランカルボン酸エステル濃度が上昇する傾向は見られなかった。定量可能なフルチカゾンフランカルボン酸エステル濃度が認められた 55 μg 群における濃度の中央値は、2~5 歳で 18.4 pg/mL、6~11 歳で 18.9 pg/mL であつた。一方、110 μg 群における濃度の中央値は、2~5 歳で 14.3 pg/mL、6~11 歳で 14.4 pg/mL であつた。これらの数値は成人 (12 歳以上) において認められたものとほぼ同じであり、定量可能な濃度が認められた成人患者における濃度の中央値は 55 μg 群で 15.4 pg/mL、110 μg 群で 21.8 pg/mL であつた。

高齢者：

高齢患者 (65 歳以上、872 例中 23 例 [2.6%]) の薬物動態学的データは、少数の症例からしか得られなかった。非高齢患者と比較したところ、高齢患者において定量可能なフルチカゾンフランカルボン酸エステル濃度が認められる割合が上昇する傾向は見られなかった。

腎機能障害：

鼻腔内投与後の健康成人の尿中にはフルチカゾンフランカルボン酸エステルは検出されない。尿中に排泄されるのは薬物由来物質の1%未満であるため、腎機能障害がフルチカゾンフランカルボン酸エステルの薬物動態に影響を及ぼすことはないと予測される。

肝機能障害：

肝機能障害患者におけるフルチカゾンフランカルボン酸エステル鼻腔内投与に関するデータはない。中等度の肝機能障害患者にフルチカゾンフランカルボン酸エステル 400 µg を単回経口吸入投与した試験では、健康成人に比べて Cmax および AUC(0-∞)が上昇し（それぞれ 42%、172%）、コルチゾール値がやや低下した（平均 23%）。この試験からは、中等度の肝機能障害患者におけるフルチカゾンフランカルボン酸エステル 110 µg 鼻腔内投与時の平均予測曝露量によりコルチゾール抑制に至ることはないと考えられた。したがって、健康成人に対する投与量において中等度の肝機能障害が臨床的に問題となる作用を及ぼすことはないと予測される。重度の肝機能障害患者に関するデータはない。これらの患者ではフルチカゾンフランカルボン酸エステルの曝露量はさらに増加すると思われる。

5.3 前臨床安全性データ

一般毒性試験での所見は、他の糖質コルチコイド剤で認められたものと同様であり、過度の薬理活性に関連するものである。これらの所見は、全身曝露量が最少となる推奨鼻腔内投与量で投与を受けたヒトには当てはまらないと思われる。従来 of 遺伝毒性試験においてフルチカゾンフランカルボン酸エステルの遺伝毒性作用は認められていない。さらに、ラットおよびマウスを用いた 2 年間吸入試験でも、投与に関連する腫瘍発生率の上昇は見られなかった。

6. 製剤学的項目

6.1 添加物一覧

無水グルコース

分散性セルロース

ポリソルベート 80

塩化ベンザルコニウム

エデト酸二ナトリウム

精製水

6.2 配合禁忌

該当なし。

6.3 使用期限

3年

開封後の使用期限：2ヵ月

6.4 保存に関する特別な注意

冷蔵または冷凍しないこと。

6.5 包装容器の種類および内容

フルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK 点鼻スプレーは、大部分が黄色がかった白色のプラスチック製器具で、投与量表示窓があり、側面が水色の操作レバーおよびストッパー付きキャップとなっている。プラスチック製器具の中には、I型琥珀色容器（瓶）に定量用スプレーポンプで固定された点鼻スプレー懸濁液が入っている。

本剤の包装サイズは3種類（30回、60回および120回噴霧分）ある。

すべての包装サイズが市販されるとは限らない。

6.6 廃棄およびその他の取扱いに関する特別な注意

特別な必要事項はない。

7. 製造販売業者名

Glaxo Group Ltd

Greenford, Middlesex, UB6 ONN

United Kingdom

8. 製造販売承認番号

9. 初回承認取得／承認更新年月日

10. 本文書の改訂年月日

本剤に関する詳細な情報は欧州医薬品庁（EMA）のウェブサイト上で閲覧できる。

<http://www.emea.europa.eu/>

A. ロット出荷に対する責任を有する製造販売業者

B. 販売承認の条件

A. ロット出荷に対する責任を有する製造販売業者

ロット出荷に対する責任を有する製造販売業者の名称および住所

B. 販売承認の条件

- 製造販売業者に課せられた販売および使用に関する条件または制限
処方箋医薬品

- 本剤の安全かつ有効な使用に関する条件または制限
該当なし。

- その他の条件

医薬品安全性監視体制

MAH は、販売許可申請書のモジュール 1.8.1 に掲載されている第 YM2007/00033/00 版に記載されているとおり、医薬品安全性監視体制が配備され、本剤の販売前および販売中に機能していることを確認しなければならない。

リスクマネジメントプラン

MAH は、その責任において、販売許可申請書のモジュール 1.8.2 に掲載されているリスクマネジメントプラン第 04 版および CHMP が同意したその後の RMP 改訂版において合意されているとおり、医薬品安全性監視計画書に詳述されている試験および追加的な医薬品安全性監視活動の実施を遂行する。

ヒト用医薬品のリスクマネジメント制度に関する CHMP ガイドラインで定められているとおり、RMP 最新版は次回の定期的安全性最新報告（PSUR）と同時に提出すること。

その他、以下の場合にも RMP 最新版を提出すること。

- 現行の安全性検討事項、医薬品安全性監視計画またはリスク最小化活動に影響を及ぼしうる新情報を入手した場合
- 重要な活動（医薬品安全性監視やリスク最小化活動）の節目に達した時点から 60 日以内
- EMEA から要請を受けた場合

CHMP から特に指定されない限り、国際誕生日（IBD＝2007 年 4 月 27 日）に基づく PSUR の提出周期は次のとおりである。

ラベリングおよび添付文書

外装および直接包装に記載される項目

梱包箱

1. 医薬品名

フルチカゾンフランカルボン酸エステル

2. 有効成分に関する記載

1回の噴霧でフルチカゾンフランカルボン酸エステルが 27.5 µg 放出される。

3. 添加物一覧

有効成分以外の添加物：無水グルコース、分散性セルロース、ポリソルベート 80、塩化ベンザルコニウム、エデト酸二ナトリウム、精製水

4. 剤型および内容量

5. 用法・用量

使用前によく振ること。

使用前に同封の添付文書を読むこと。

点鼻用

6. 小児の手に届く所、目のつく所に保管しないとする特別な注意

小児の手に届く所、目のつく所に保管しないこと。

7. その他の特別な注意（必要な場合）

8. 使用期限

9. 特別な保管条件

10. 未使用の医薬品や使用後の容器の廃棄に関する特別な注意

11. 製造販売業者の名称および住所

12. 製造承認番号

14. 製品区分

処方箋医薬品

15. 使用方法

16. 点字情報

小さい直接包装に最低限記載すべき項目
点鼻スプレー／器具のラベル

1. 医薬品名および投与経路

2. 投与方法

使用前に同封の添付文書を読むこと。

5. 内容量（重量、容量または単位別）

添付文書：使用者のための情報

フルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK 27.5 µg/回点鼻スプレー懸濁液

フルチカゾンフランカルボン酸エステル

この薬をお使いになる前に、この添付文書をよく読んでください。

- この添付文書は大切に保管してください。また読まなければならなくなる場合があります。
- ご不明な点があれば、主治医または薬剤師にお尋ねください。
- この薬はあなたに処方されたものです。他の人にあげてはいけません。たとえ症状が同じと思われても、他の人には害が及ぶおそれがあります。
- 何らかの副作用が悪化したり、この添付文書に記載されていない副作用が現れたりしたら、主治医または薬剤師にご連絡ください。

この添付文書に記載されている内容は次のとおりです。

1. フルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK とは何か？何のために使用するのか？
2. フルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK をご使用になる前の注意事項
3. フルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK の使用方法
4. 起こりうる副作用
5. フルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK の保管方法
6. その他の情報

1. フルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK とは何か？何のために使用するのか？

フルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK 点鼻スプレーは、成人および6歳以上の小児におけるアレルギー性鼻炎の症状（鼻詰まり、鼻水、鼻のかゆみ、くしゃみ、涙目、目のかゆみ、目の充血など）を治療するために使用します。アレルギー症状は、草木の花粉に対するアレルギー（花粉症）が原因で1年のうちの特定の時期に現れることもあれば、動物、チリダニまたはカビに対するアレルギーが原因で1年中現れることもあります。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK は、糖質コルチコイド剤と呼ばれる薬の仲間になります。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK には、アレルギー（性鼻炎）による炎症を抑える作用があります。

2. フルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK をご使用になる前の注意事項

次の場合はフルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK を使用しないでください。

フルチカゾンフランカルボン酸エステルまたは本剤のその他の成分に対してアレルギーが

ある。

次の場合は注意してフルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK をご使用ください。

肝臓に問題がある方は主治医または薬剤師にお伝えください。必要に応じてフルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK の用量を調節します。

糖質コルチコイド点鼻剤（フルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK など）の長期使用はお子様の発育を遅らせるおそれがあります。担当医がお子様の身長を定期的に測定し、有効と思われる最低の用量が用いられていることを確認します。

他の薬の使用

他の薬（処方箋なしで購入されたものも含まれます）をご使用中である場合や最近使用されたことがある場合は、主治医にお伝えください。

以下のいずれかの薬をご使用中である場合や最近使用されたことがある場合は、特に重要です。

- ステロイド錠剤またはステロイド注射剤
- ステロイドクリーム
- 喘息治療薬
- リトナビル（HIV 治療薬）
- ケトコナゾール（真菌感染症治療薬）

フルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK をこれらの薬と一緒に使用してもよいかどうか、主治医が判断します。

妊娠および授乳

妊娠中の方や、妊娠を計画されている方は、主治医または薬剤師から指示がない限り、フルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK を使用しないでください。

授乳中の方は、主治医または薬剤師から指示がない限り、フルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK を使用しないでください。

自動車の運転および機械の操作

フルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK が自動車の運転および機械操作能力に影響を及ぼす可能性は低いと思われます。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK の一部の成分に関する重要な情報

フルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK には塩化ベンザルコニウムが含まれています。この成分により、鼻がヒリヒリする場合があります。この薬を使用して不快感が生じたら、主治医または薬剤師にお伝えください。

3. フルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK の使用方法

フルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK は必ず主治医の指示どおりにご使用ください。
ご不明な点があれば、主治医にご確認ください。

使用するタイミングおよび量

フルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK は、鼻腔内にスプレーすると、細かい霧状となって放出されます。味はほとんどありません。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK は、目には使用できません。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK を使用するタイミング

- 1日1回使用してください。
 - 毎日同じ時刻に使用してください。
- この方法により、症状が昼夜を通して抑えられます。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK の効果はいつ現れるか？

人によっては、フルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK を初めて使用してから最大の効果が現れるまでに数日かかる場合がありますが、通常は、使用後 8～24 時間以内に効果が現れます。

成人および 12 歳以上の小児

- 初めて使用される場合は、通常、各鼻孔 2 回の噴霧を毎日 1 日 1 回行います。
- 症状が抑えられたら、各鼻孔 1 回の噴霧を毎日 1 日 1 回に減量しても構いません。

12 歳未満の小児

- 6～11 歳のお子様については、初めて使用される場合は、通常、各鼻孔 1 回の噴霧を毎日 1 日 1 回行います。
- 症状がひどい場合は、症状が抑えられるまで、各鼻孔 2 回の噴霧を毎日 1 日 1 回行うよう主治医から指示されるかもしれません。症状が抑えられたら、各鼻孔 1 回の噴霧を毎日 1 日 1 回に減量しても構いません。
- 6 歳未満のお子様には使用しないでください。

指示された用量を超えてフルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK を使用された場合
主治医または薬剤師にご相談ください。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK を使用し忘れた場合

- 1回分を使用し忘れた場合は、気づいた時点で使用してください。
- 次回使用するタイミングの直前で気づいた場合は、そのときまで待ってください。使用し忘れたからといって、2回分を1度に使用しないでください。

この薬の使用に関してご不明な点があれば、主治医または薬剤師にお尋ねください。

本点鼻スプレーをご使用になる前のテスト方法

- 薬は、プラスチック容器内のガラス瓶の中に入っています。
- ガラス瓶の中には、スプレー30回、60回または120回分の薬液が入っています。
- 容器の側面にある表示窓で薬の残量を確認することができます。スプレー30回分の容器の場合は、最初に受け取った時点ですでに減っているように見えます。
- 側面のボタンを強く押すと、ノズルから薬が噴射されます。
- ノズルは脱着式キャップで保護されています。

キャップ

ノズル

ミスト噴射ボタン

表示窓

前面

背面

本点鼻スプレーのテスト

この点鼻スプレーを初めて使用される際は、正しく作動していることを確認するためのテストを行わなければなりません。キャップを外したままにしておいたり、スプレーを1ヵ月近く使用していなかったりした場合は、次の手順1~4を実行してください。

1. キャップを付けたまま、点鼻スプレーを振ります。
2. キャップの両側を親指と人差し指でやさしく押さえながらキャップを外し、真つすぐに引き抜きます（図 a 参照）。
3. 点鼻スプレーを垂直にして持ち、ノズルを自分とは反対の方向に向けて、側面のボタンを強く6回以上押して、空気中に細かい霧状に噴射されるのを確認する（図 b 参照）。
4. これで点鼻スプレーを使用する前の準備は完了です。

スプレーを落としてしまったら、破損していないか点検し、もう一度テストしてください（上記の手順1~4）。スプレーが破損していたり、細かい霧以外のもの（液体など）が噴射されたり、スプレー使用時に何らかの不快感を感じたりした場合には、薬剤師に返却してください。

本点鼻スプレーの使用

鼻をかんで、鼻孔をきれいにします。使用前にはその都度スプレーをやさしく振ってください。

1. 頭を少し前方に倒してください。
2. 点鼻スプレーを垂直にして持ち、ノズルを片方の鼻孔にゆっくりと挿入します（図 c 参照）。
3. ノズルの先端を鼻の中央ではなく外側に向けます。こうすると、鼻孔内の適切な部分に薬が届きます。
4. 鼻で息を吸いながら、ボタンを 1 回強く押して、薬を鼻孔内に噴射させます（図 d 参照）。薬が目に入らないよう気をつけてください。目に入った場合は水ですすいでください。
5. ノズルを抜いて、口から息を吐きます。
6. もう一方の鼻孔に対し、手順 1～5 を繰り返します。
7. 主治医から各鼻孔に 2 回噴霧するように指示された場合は、手順 6 までを繰り返します。

本点鼻スプレーの拭き取り

1. 使用後はその都度、ノズルとキャップの内側を拭き取ってください（図 e および図 f 参照）。

このとき水は使用せず、きれいな乾いたティッシュで拭き取ってください。

ノズルが詰まった場合は、ピンや先の尖ったものでノズルの汚れを取ろうとするとスプレーが正しく作動しなくなりますので、そのままの状態ですべての薬剤師に返却してください。

2. 使用し終えたら必ずキャップをはめて、埃がつかないようにしてください。

指示された用量を超えてフルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK を使用された場合
主治医または薬剤師にご相談ください。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK を使用し忘れた場合

- 1 回分を使用し忘れた場合は、気づいた時点で使用してください。
- 次回使用するタイミングの直前で気づいた場合は、そのときまで待ってください。使用し忘れたからといって、2 回分を 1 度に使用しないでください。

4. 起こりうる副作用

あらゆる薬と同じように、フルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK でも副作用が起こる可能性があります。ただし、すべての人に副作用が起こるわけではありません。起こり

うる副作用は次のようなものです。

非常に一般的に起こる副作用（10人中1人以上に現れる可能性があります）

- 鼻血（一般的に軽微）。特にフルチカゾンフランカルボン酸エステル **GSK** を6週間以上継続して使用した場合に起こる可能性があります。

一般的に起こる副作用（10人中1人～100人中1人に現れる可能性があります）

- 鼻腔内の刺激感または不快感。また、鼻をかんだときに血が出る場合があります。これは鼻潰瘍が原因であると考えられます。

副作用が現れたら

何らかの副作用が悪化したり、日常生活に支障を来したり、あるいはこの添付文書に記載されていない副作用が現れたりしたら、主治医または薬剤師にご連絡ください。

5. フルチカゾンフランカルボン酸エステル **GSK** の保管方法

お子様の手に届く所や目のつく所には保管しないでください。

ラベルや箱に記載されている使用期限が過ぎたフルチカゾンフランカルボン酸エステル **GSK** は使用しないでください。使用期限は、その月の末日となっています。開封後は2ヵ月以内に使い切ってください。

冷蔵や冷凍はしないでください。

薬は廃水や家庭廃棄物と一緒に捨ててはいけません。いらなくなった薬の廃棄方法については、薬剤師にお尋ねください。こうすることで、環境保護に役立ちます。

6. その他の情報

フルチカゾンフランカルボン酸エステル **GSK に含まれているもの**

有効成分はフルチカゾンフランカルボン酸エステルです。1回押すごとにフルチカゾンフランカルボン酸エステルが27.5 µg 噴霧されます。その他の成分は、無水グルコース、分散性セルロース、ポリソルベート 80、塩化ベンザルコニウム、エデト酸二ナトリウムおよび精製水です。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル **GSK の外観および内容量**

この薬は白色の点鼻スプレー懸濁液で、ポンプで固定された琥珀色のガラス瓶に入っています。このガラス瓶は、水色のキャップと側面に操作レバーの付いた、黄色がかった白色

のプラスチック製器具の中に入っています。器具には表示窓が付いており、薬の量を確認することができます。フルチカゾンフランカルボン酸エステル GSK の内容量は、30 回、60 回、120 回噴霧分の 3 種類です。

製造販売業者

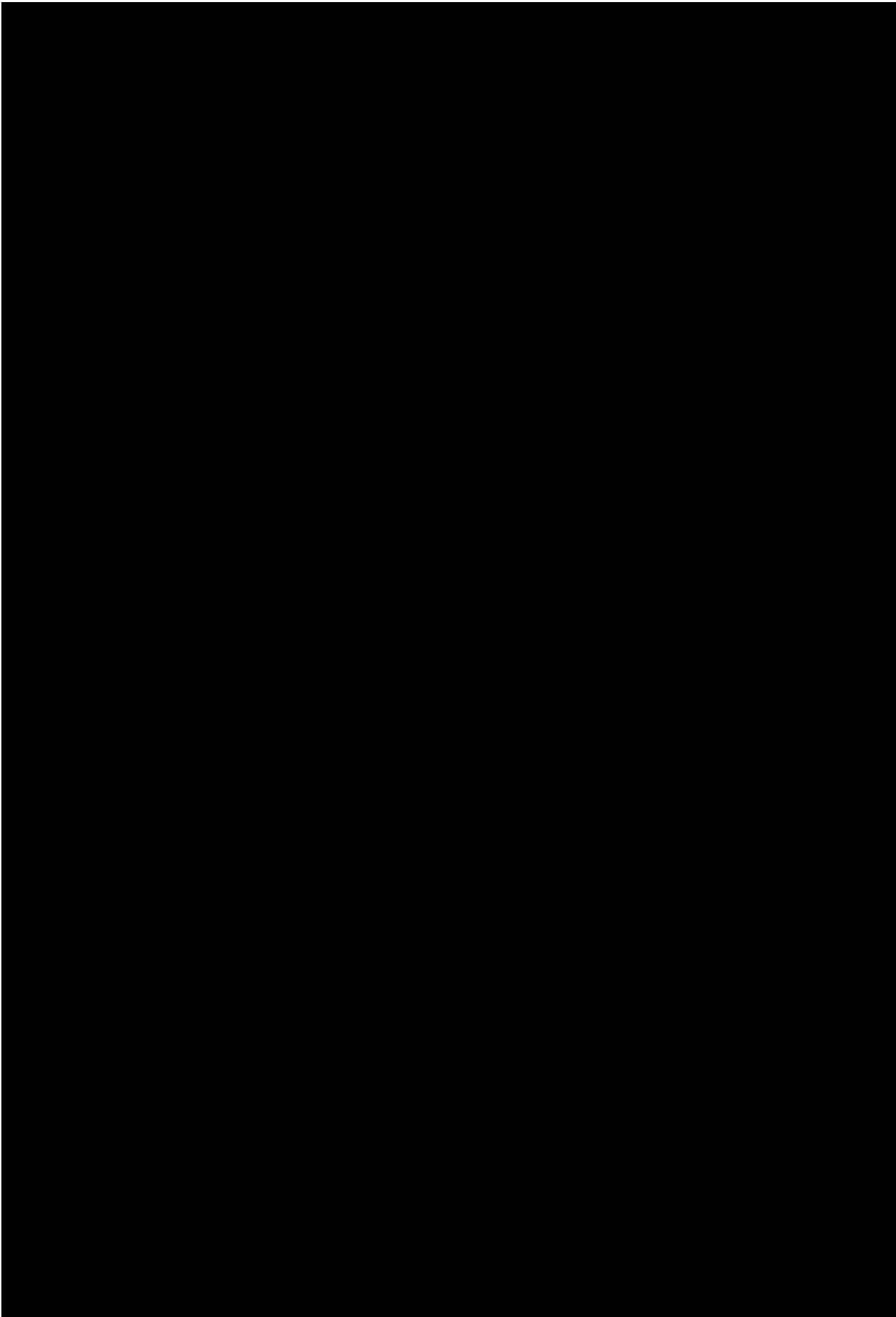
販売許可：

製造元：



GLOBAL DATASHEET

Fluticasone furoate (Intranasal formulation)



1.7. 同種同効品一覧表

同種同効品として、本邦で実施された季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした検証的試験（FFR100652 試験）の対照薬であるフルチカゾンプロピオン酸エステル（フルナーゼ®点鼻液 50 μ g28 噴霧用）、ならびに類薬であるベクロメタゾンプロピオン酸エステル（XXXXXXXXXX）およびモメタゾンフランカルボン酸エステル水和物（XXXXXXXXXX）の効能・効果、用法・用量、使用上の注意等を、フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液と対比して表 1.7-1、表 1.7-2 および表 1.7-3 に示す。

* 効能・効果、用法・用量、使用上の注意等は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。

表 1.7-1 同種同効品との用法・用量、効能・効果、使用上の注意の比較表

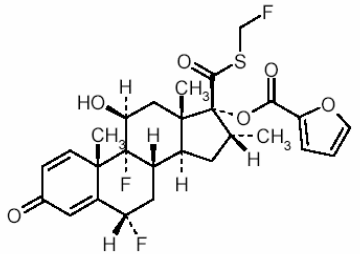
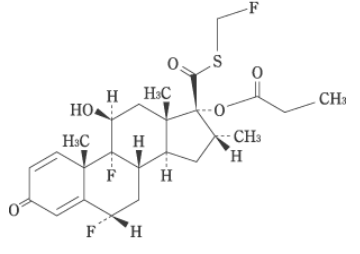
一般名	フルチカゾンフランカルボン酸エステル	フルチカゾンプロピオン酸エステル
販売名	アラミスト点鼻液 27.5μg56 噴霧用 (グラクソ・スミスクライン株式会社)	フルナーゼ®点鼻液 50μg28 噴霧用 (グラクソ・スミスクライン株式会社)
承認年月日	—	1994年7月1日
再審査年月日	—	2005年1月13日
再評価年月日	—	—
規制区分	—	指定医薬品
化学構造式		
剤型および含量	アラミスト点鼻液 27.5μg56 噴霧用：1回噴霧中にフルチカゾンフランカルボン酸エステル 27.5μg を含有	フルナーゼ®点鼻液 50μg28 噴霧用：1回噴霧中にフルチカゾンプロピオン酸エステル 50μg を含有
効能・効果	アレルギー性鼻炎	アレルギー性鼻炎、血管運動性鼻炎
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27.5μgを含有）を1日1回投与する。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> 用法・用量に関連する使用上の注意 本剤の十分な臨床効果を得るためには継続的に使用すること。 </div>	成人は、通常1回各鼻腔に1噴霧（フルチカゾンプロピオン酸エステルとして50μg）を1日2回投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日の最大投与量は、8噴霧を限度とする。
使用上の注意	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> 【禁忌】（次の患者には投与しないこと） (1)有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者〔症状を増悪するおそれがある〕 (2)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> 【使用上の注意】 1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)鼻咽喉感染症の患者〔症状を増悪するおそれがある〕 (2)反復性鼻出血の患者〔出血を増悪するおそれがある〕 </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> 【禁忌】（次の患者には投与しないこと） (1)有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者〔症状を増悪するおそれがある〕 (2)本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> 【使用上の注意】 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1) 鼻咽喉感染症の患者〔症状を増悪するおそれがある〕 (2) 反復性鼻出血の患者〔出血を増悪するおそれがある〕 </div>

表 1.7-1 同種同効品との用法・用量、効能・効果、使用上の注意の比較表（続き）

一般名	フルチカゾンフランカルボン酸エステル	フルチカゾンプロピオン酸エステル
使用上の注意	<p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1)重症な肥厚性鼻炎や鼻茸の患者では、本剤の鼻腔内での作用を確実にするため、これらの症状がある程度減少するよう他の療法を併用するとよい。</p> <p>(2)本剤の投与期間中に鼻症状の悪化がみられた場合には、抗ヒスタミン剤あるいは、全身性ステロイド剤を短期間併用し、症状の軽減にあわせて併用薬剤を徐々に減量すること。</p> <p>(3)全身性ステロイド剤の減量は本剤の吸入開始後症状の安定をみて徐々に行う。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずる。</p> <p>(4)長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では副腎皮質機能不全が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。</p> <p>(5)全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って、気管支喘息、ときに湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、けん怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがある(このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと)。</p> <p>(6)通年性アレルギー性鼻炎患者において長期に使用する場合、症状の改善状態持続時には、減量につとめること。</p>	<p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1)重症な肥厚性鼻炎や鼻茸の患者では、本剤の鼻腔内での作用を確実にするため、これらの症状がある程度減少するよう他の療法を併用するとよい。</p> <p>(2)本剤の投与期間中に鼻症状の悪化がみられた場合には、抗ヒスタミン剤あるいは、全身性ステロイド剤を短期間併用し、症状の軽減にあわせて併用薬剤を徐々に減量すること。</p> <p>(3)本剤には持続効果が認められるので、とくに通年性の患者において長期に使用する場合は、症状の改善状態が持続するようであれば、本剤の減量又は休薬につとめること。</p> <p>(4)全身性ステロイド剤の減量は本剤の吸入開始後症状の安定をみて徐々に行う。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずる。</p> <p>(5)長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では副腎皮質機能不全が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。</p> <p>(6)全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って、気管支喘息、ときに湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、倦怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがある(このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと)。</p> <p>(7)リトナビルとの併用により全身性のステロイド作用(クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等)が発現したとの報告があるので、併用する場合には注意すること(「相互作用」の項参照)。</p>

表 1.7-1 同種同効品との用法・用量、効能・効果、使用上の注意の比較表（続き）

一般名	フルチカゾンフランカルボン酸エステル	フルチカゾンプロピオン酸エステル												
使用上の注意	<p>3.相互作用 本剤は、主として肝チトクローム P-450 3A4（CYP3A4）で代謝される。 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="373 407 1068 883"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル等</td> <td>副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。なお、類薬であるフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤とリトナビンを併用した臨床薬理試験において、血中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度の上昇、また血中コルチゾール値の低下が認められ、全身性のステロイド作用が発現したとの報告がある。</td> <td>CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。（【薬物動態】の項参照）</td> </tr> </tbody> </table> <p>4.副作用 通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験（2週間投与）において、80例中6例（7.5%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告され、その主なものは血中コルチゾール減少2例（2.5%）であった。また、12週間投与した長期試験において、65例中1例（1.5%）に臨床検査値異常を含む副作用として白血球数増加1例（1.5%）が報告された（承認時）。 季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験（2週間投与）において、149例中9例（6.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告され、その主なものは白血球数増加2例（1.3%）であった（承認時）。</p> <p>(1)重大な副作用 アナフィラキシー反応：アナフィラキシー反応があらわれることがある（頻度不明^{注1)}）ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。なお、類薬であるフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤とリトナビンを併用した臨床薬理試験において、血中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度の上昇、また血中コルチゾール値の低下が認められ、全身性のステロイド作用が発現したとの報告がある。	CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。（【薬物動態】の項参照）	<p>3. 相互作用 本剤は、主として肝チトクローム P-450 3A4(CYP3A4)で代謝される。 併用注意(併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="1098 407 1925 829"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル等</td> <td>副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。特に、リトナビルとフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤の併用により、クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等が報告されているので、リトナビルとの併用は治療上の有益性がこれらの症状発現の危険性を上回ると判断される場合に限ること。</td> <td>CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。リトナビルは強いCYP3A4 阻害作用を有し、リトナビルとフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤を併用した臨床薬理試験において、血中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度的大幅な上昇、また血中コルチゾール値の著しい低下が認められている。</td> </tr> </tbody> </table> <p>4. 副作用 承認時までの調査症例 551 例中、11 例(2.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは鼻出血 3 例(0.5%)、鼻症状(刺激感、痛、乾燥感)2 例(0.4%)であった(承認時)。 使用成績調査 3208 例中、23 例(0.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは鼻症状(刺激感、痛、乾燥感)7 例(0.2%)、不快臭 6 例(0.2%)であった(再審査終了時)。</p> <p>(1) 重大な副作用 アナフィラキシー様症状：アナフィラキシー様症状(呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等)があらわれることがある(頻度不明^{注1)})ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。特に、リトナビルとフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤の併用により、クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等が報告されているので、リトナビルとの併用は治療上の有益性がこれらの症状発現の危険性を上回ると判断される場合に限ること。	CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。リトナビルは強いCYP3A4 阻害作用を有し、リトナビルとフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤を併用した臨床薬理試験において、血中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度的大幅な上昇、また血中コルチゾール値の著しい低下が認められている。
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子											
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。なお、類薬であるフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤とリトナビンを併用した臨床薬理試験において、血中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度の上昇、また血中コルチゾール値の低下が認められ、全身性のステロイド作用が発現したとの報告がある。	CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。（【薬物動態】の項参照）												
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。特に、リトナビルとフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤の併用により、クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等が報告されているので、リトナビルとの併用は治療上の有益性がこれらの症状発現の危険性を上回ると判断される場合に限ること。	CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。リトナビルは強いCYP3A4 阻害作用を有し、リトナビルとフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤を併用した臨床薬理試験において、血中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度的大幅な上昇、また血中コルチゾール値の著しい低下が認められている。												

表 1.7-1 同種同効品との用法・用量、効能・効果、使用上の注意の比較表（続き）

一般名	フルチカゾンフランカルボン酸エステル	フルチカゾンプロピオン酸エステル																																	
<p>使用上の注意</p>	<p>(2)その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="373 407 1066 526"> <tr> <td></td> <td>0.5% 未満</td> <td>頻度不明^{注1)}</td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td>血管浮腫、発疹、蕁麻疹</td> </tr> <tr> <td>鼻腔</td> <td>鼻出血</td> <td>鼻潰瘍</td> </tr> </table> <p>注1) 海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。</p> <p>5.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[グルコルチコイドは実験動物で催奇形性を示すとされているが、本薬を吸入投与したラット（91µg/kg/日まで）及びウサギ（8µg/kg/日まで）において催奇形作用はみられず、ラットの出生前後の発生に影響は認められていない。なお、高用量の吸入曝露により、ラットの胎児において低体重に関連した胸骨の不完全骨化の発現率増加がみられ、ウサギでは流産が認められている。]</p> <p>7.小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（国内における使用経験がない）。</p>		0.5% 未満	頻度不明 ^{注1)}	過敏症		血管浮腫、発疹、蕁麻疹	鼻腔	鼻出血	鼻潰瘍	<p>(2) その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="1098 378 1923 781"> <tr> <td></td> <td>0.1%～1% 未満</td> <td>0.1% 未満</td> <td>頻度不明^{注1)}</td> </tr> <tr> <td>過敏症^{注2)}</td> <td></td> <td></td> <td>発疹、浮腫</td> </tr> <tr> <td>鼻腔</td> <td>鼻症状（刺激感、痛、乾燥感）、鼻出血、不快臭</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>口腔並びに呼吸器</td> <td></td> <td>咽喉頭症状（刺激感、乾燥感）、不快な味</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>頭痛</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td></td> <td>鼻内噴霧用コルチコステロイド剤使用後に、鼻中隔穿孔が認められたとの報告がある。</td> </tr> </table> <p>注1) 自発報告又は海外のみで報告が認められている。なお、海外での頻度は0.01%未満である。</p> <p>注2) このような場合には投与を中止すること。</p> <p>5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること[本薬は皮下投与による動物実験（ラット、ウサギ）で副腎皮質ステロイド剤に共通した奇形発生、胎児の発育抑制がみられ、これらの所見はウサギにおいて低い用量で出現することが報告されている]。</p> <p>7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。</p>		0.1%～1% 未満	0.1% 未満	頻度不明 ^{注1)}	過敏症 ^{注2)}			発疹、浮腫	鼻腔	鼻症状（刺激感、痛、乾燥感）、鼻出血、不快臭			口腔並びに呼吸器		咽喉頭症状（刺激感、乾燥感）、不快な味		精神神経系		頭痛		その他			鼻内噴霧用コルチコステロイド剤使用後に、鼻中隔穿孔が認められたとの報告がある。
	0.5% 未満	頻度不明 ^{注1)}																																	
過敏症		血管浮腫、発疹、蕁麻疹																																	
鼻腔	鼻出血	鼻潰瘍																																	
	0.1%～1% 未満	0.1% 未満	頻度不明 ^{注1)}																																
過敏症 ^{注2)}			発疹、浮腫																																
鼻腔	鼻症状（刺激感、痛、乾燥感）、鼻出血、不快臭																																		
口腔並びに呼吸器		咽喉頭症状（刺激感、乾燥感）、不快な味																																	
精神神経系		頭痛																																	
その他			鼻内噴霧用コルチコステロイド剤使用後に、鼻中隔穿孔が認められたとの報告がある。																																

表 1.7-1 同種同効品との用法・用量、効能・効果、使用上の注意の比較表（続き）

一般名	フルチカゾンフランカルボン酸エステル	フルチカゾンプロピオン酸エステル
使用上の注意	<p>8.適用上の注意 鼻腔内噴霧用にのみ使用すること。</p> <p>9.その他の注意 レセルピン系製剤、α-メチルドパ製剤等の降圧剤には、副作用として鼻閉がみられることがある。このような降圧剤服用中のアレルギー性鼻炎の患者に、本剤を投与すると、鼻閉症状に対する本剤の効果が隠蔽されるおそれがあるので、臨床的観察を十分に行いながら投与すること。</p>	<p>8. 適用上の注意 鼻腔内噴霧用にのみ使用すること。</p> <p>9. その他の注意 レセルピン系製剤、α-メチルドパ製剤等の降圧剤には、副作用として鼻閉がみられることがある。このような降圧剤服用中のアレルギー性鼻炎又は血管運動性鼻炎の患者に、本剤を投与すると、鼻閉症状に対する本剤の効果が隠蔽されるおそれがあるので、臨床的観察を十分に行いながら投与すること。</p>
参照した添付文書	—	2007年6月改訂(第10版)
備考	—	本邦における検証的試験（FFR100652試験）の対照薬

表 1.7-2 同種同効品との用法・用量、効能・効果、使用上の注意の比較表

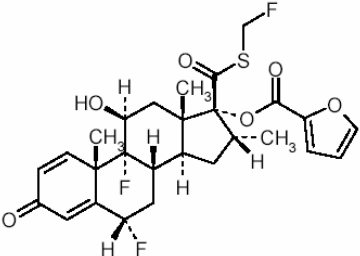
一般名	フルチカゾンフランカルボン酸エステル	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル
販売名	アラミスト点鼻液 27.5μg56 噴霧用 (グラクソ・スミスクライン株式会社)	
承認年月日	—	
再審査年月日	—	
再評価年月日	—	
規制区分	—	
化学構造式		
剤型および含量	アラミスト点鼻液 27.5μg56 噴霧用：1回噴霧中にフルチカゾンフランカルボン酸エステル 27.5μg を含有	
効能・効果	アレルギー性鼻炎	
用法・用量	<p>成人には、通常1回各鼻腔に2噴霧（1噴霧あたりフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 27.5μg を含有）を1日1回投与する。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>用法・用量に関連する使用上の注意 本剤の十分な臨床効果を得るためには継続的に使用すること。</p> </div>	
使用上の注意	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1)有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者〔症状を増悪するおそれがある〕</p> <p>(2)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> </div>	

表 1.7-2 同種同効品との用法・用量、効能・効果、使用上の注意の比較表（続き）

一般名	フルチカゾンフランカルボン酸エステル	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル
使用上の注意	<p>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1)鼻咽喉感染症の患者〔症状を増悪するおそれがある〕</p> <p>(2)反復性鼻出血の患者〔出血を増悪するおそれがある〕</p> <p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1)重症な肥厚性鼻炎や鼻茸の患者では、本剤の鼻腔内での作用を確実にするため、これらの症状がある程度減少するよう他の療法を併用するとよい。</p> <p>(2)本剤の投与期間中に鼻症状の悪化がみられた場合には、抗ヒスタミン剤あるいは、全身性ステロイド剤を短期間併用し、症状の軽減にあわせて併用薬剤を徐々に減量すること。</p> <p>(3)全身性ステロイド剤の減量は本剤の吸入開始後症状の安定をみて徐々に行う。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずる。</p> <p>(4)長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では副腎皮質機能不全が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。</p> <p>(5)全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って、気管支喘息、ときに湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、けん怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがある(このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと)。</p> <p>(6)通年性アレルギー性鼻炎患者において長期に使用する場合、症状の改状態持続時には、減量につとめること。</p>	

表 1.7-2 同種同効品との用法・用量、効能・効果、使用上の注意の比較表（続き）

一般名	フルチカゾンフランカルボン酸エステル	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル						
使用上の注意	<p>3.相互作用 本剤は、主として肝チトクローム P-450 3A4（CYP3A4）で代謝される。</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="373 435 1068 967"> <thead> <tr> <th data-bbox="373 435 606 467">薬剤名等</th> <th data-bbox="606 435 837 467">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="837 435 1068 467">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="373 467 606 967">CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル等</td> <td data-bbox="606 467 837 967">副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。なお、類薬であるフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤とリトナビルを併用した臨床薬理試験において、血中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度の上昇、また血中コルチゾール値の低下が認められ、全身性のステロイド作用が発現したとの報告がある。</td> <td data-bbox="837 467 1068 967">CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。（【薬物動態】の項参照）</td> </tr> </tbody> </table> <p>4.副作用 通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験（2週間投与）において、80例中6例（7.5%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告され、その主なものは血中コルチゾール減少2例（2.5%）であった。また、12週間投与した長期試験において、65例中1例（1.5%）に臨床検査値異常を含む副作用として白血球数増加1例（1.5%）が報告された（承認時）。</p> <p>季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験（2週間投与）において、149例中9例（6.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告され、その主なものは白血球数増加2例（1.3%）であった（承認時）。</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。なお、類薬であるフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤とリトナビルを併用した臨床薬理試験において、血中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度の上昇、また血中コルチゾール値の低下が認められ、全身性のステロイド作用が発現したとの報告がある。	CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。（【薬物動態】の項参照）	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子						
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。なお、類薬であるフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤とリトナビルを併用した臨床薬理試験において、血中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度の上昇、また血中コルチゾール値の低下が認められ、全身性のステロイド作用が発現したとの報告がある。	CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。（【薬物動態】の項参照）						

表 1.7-2 同種同効品との用法・用量、効能・効果、使用上の注意の比較表（続き）

一般名	フルチカゾンフランカルボン酸エステル	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル									
使用上の注意	<p>(1)重大な副作用 アナフィラキシー反応：アナフィラキシー反応があらわれることがある（頻度不明^{注1)}）ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2)その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="373 516 1066 638"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.5% 未満</th> <th>頻度不明^{注1)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td>血管浮腫、発疹、蕁麻疹</td> </tr> <tr> <td>鼻腔</td> <td>鼻出血</td> <td>鼻潰瘍</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。</p> <p>5.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔グルコルチコイドは実験動物で催奇形性を示すとされているが、本薬を吸入投与したラット（91μg/kg/日まで）及びウサギ（8μg/kg/日まで）において催奇形作用はみられず、ラットの出生前後の発生に影響は認められていない。なお、高用量の吸入曝露により、ラットの胎児において低体重に関連した胸骨の不完全骨化の発現率増加がみられ、ウサギでは流産が認められている。〕</p>		0.5% 未満	頻度不明 ^{注1)}	過敏症		血管浮腫、発疹、蕁麻疹	鼻腔	鼻出血	鼻潰瘍	[Redacted content]
	0.5% 未満	頻度不明 ^{注1)}									
過敏症		血管浮腫、発疹、蕁麻疹									
鼻腔	鼻出血	鼻潰瘍									

表 1.7-2 同種同効品との用法・用量、効能・効果、使用上の注意の比較表（続き）

一般名	フルチカゾンフランカルボン酸エステル	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル
使用上の注意	<p>7.小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（国内における使用経験がない）。</p> <p>8.適用上の注意 鼻腔内噴霧用のみ使用すること。</p> <p>9.その他の注意 レセルピン系製剤、α-メチルドパ製剤等の降圧剤には、副作用として鼻閉がみられることがある。このような降圧剤服用中のアレルギー性鼻炎の患者に、本剤を投与すると、鼻閉症状に対する本剤の効果が隠蔽されるおそれがあるので、臨床的観察を十分に行いながら投与すること。</p>	
参照した添付文書	—	
備考	—	

表 1.7-3 同種同効品との用法・用量、効能・効果、使用上の注意の比較表

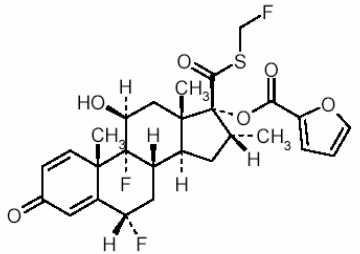
一般名	フルチカゾンフランカルボン酸エステル	モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物
販売名	アラミスト点鼻液 27.5 μ g56 噴霧用 (グラクソ・スミスクライン株式会社)	
承認年月日	—	
再審査年月日	—	
再評価年月日	—	
規制区分	—	
化学構造式		
剤型および含量	アラミスト点鼻液 27.5 μ g56 噴霧用：1回噴霧中にフルチカゾンフランカルボン酸エステル 27.5 μ g を含有	
効能・効果	アレルギー性鼻炎	
用法・用量	<p>成人には、通常1回各鼻腔に2噴霧（1噴霧あたりフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして27.5μgを含有）を1日1回投与する。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>用法・用量に関連する使用上の注意 本剤の十分な臨床効果を得るためには継続的に使用すること。</p> </div>	
使用上の注意	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと） (1)有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者〔症状を増悪するおそれがある〕 (2)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> </div> <p>【使用上の注意】 1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)鼻咽喉感染症の患者〔症状を増悪するおそれがある〕 (2)反復性鼻出血の患者〔出血を増悪するおそれがある〕</p>	

表 1.7-3 同種同効品との用法・用量、効能・効果、使用上の注意の比較表（続き）

一般名	フルチカゾンフランカルボン酸エステル	モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物						
使用上の注意	<p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1)重症な肥厚性鼻炎や鼻茸の患者では、本剤の鼻腔内での作用を確実にするため、これらの症状がある程度減少するよう他の療法を併用するとよい。</p> <p>(2)本剤の投与期間中に鼻症状の悪化がみられた場合には、抗ヒスタミン剤あるいは、全身性ステロイド剤を短期間併用し、症状の軽減にあわせて併用薬剤を徐々に減量すること。</p> <p>(3)全身性ステロイド剤の減量は本剤の吸入開始後症状の安定をみて徐々に行う。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずる。</p> <p>(4)長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では副腎皮質機能不全が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。</p> <p>(5)全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って、気管支喘息、ときに湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、けん怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがある(このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと)。</p> <p>(6)通年性アレルギー性鼻炎患者において長期に使用する場合、症状の改善状態持続時には、減量につとめること。</p> <p>3.相互作用</p> <p>本剤は、主として肝チトクローム P-450 3A4 (CYP3A4) で代謝される。</p> <p>併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="373 927 1125 1239"> <thead> <tr> <th data-bbox="373 927 541 959">薬剤名等</th> <th data-bbox="541 927 947 959">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="947 927 1125 959">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="373 959 541 1239"> CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル等 </td> <td data-bbox="541 959 947 1239"> 副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。なお、類薬であるフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤とリトナビルを併用した臨床薬理試験において、血中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度の上昇、また血中コルチゾール値の低下が認められ、全身性のステロイド作用が発現したとの報告がある。 </td> <td data-bbox="947 959 1125 1239"> CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 (【薬物動態】の項参照) </td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。なお、類薬であるフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤とリトナビルを併用した臨床薬理試験において、血中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度の上昇、また血中コルチゾール値の低下が認められ、全身性のステロイド作用が発現したとの報告がある。	CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 (【薬物動態】の項参照)	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子						
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。なお、類薬であるフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤とリトナビルを併用した臨床薬理試験において、血中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度の上昇、また血中コルチゾール値の低下が認められ、全身性のステロイド作用が発現したとの報告がある。	CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 (【薬物動態】の項参照)						

表 1.7-3 同種同効品との用法・用量、効能・効果、使用上の注意の比較表（続き）

一般名	フルチカゾンフランカルボン酸エステル	モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物									
使用上の注意	<p>4.副作用</p> <p>通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験（2週間投与）において、80例中6例（7.5%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告され、その主なものは血中コルチゾール減少2例（2.5%）であった。また、12週間投与した長期試験において、65例中1例（1.5%）に臨床検査値異常を含む副作用として白血球数増加1例（1.5%）が報告された（承認時）。</p> <p>季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験（2週間投与）において、149例中9例（6.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告され、その主なものは白血球数増加2例（1.3%）であった（承認時）。</p> <p>(1)重大な副作用</p> <p>アナフィラキシー反応：アナフィラキシー反応があらわれることがある（頻度不明^{注1)}）ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2)その他の副作用</p> <p>以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="373 805 1066 924"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.5% 未満</th> <th>頻度不明^{注1)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td>血管浮腫、発疹、蕁麻疹</td> </tr> <tr> <td>鼻腔</td> <td>鼻出血</td> <td>鼻潰瘍</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。</p>		0.5% 未満	頻度不明 ^{注1)}	過敏症		血管浮腫、発疹、蕁麻疹	鼻腔	鼻出血	鼻潰瘍	
	0.5% 未満	頻度不明 ^{注1)}									
過敏症		血管浮腫、発疹、蕁麻疹									
鼻腔	鼻出血	鼻潰瘍									

表 1.7-3 同種同効品との用法・用量、効能・効果、使用上の注意の比較表（続き）

一般名	フルチカゾンフランカルボン酸エステル	モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物
使用上の注意	<p>5.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔グルココルチコイドは実験動物で催奇形性を示すとされているが、本薬を吸入投与したラット（91μg/kg/日まで）及びウサギ（8μg/kg/日まで）において催奇形作用はみられず、ラットの出生前後の発生に影響は認められていない。なお、高用量の吸入曝露により、ラットの胎児において低体重に関連した胸骨の不完全骨化の発現率増加がみられ、ウサギでは流産が認められている。〕</p> <p>7.小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（国内における使用経験がない）。</p> <p>8.適用上の注意 鼻腔内噴霧用にのみ使用すること。</p> <p>9.その他の注意 レセルピン系製剤、α-メチルドパ製剤等の降圧剤には、副作用として鼻閉がみられることがある。このような降圧剤服用中のアレルギー性鼻炎の患者に、本剤を投与すると、鼻閉症状に対する本剤の効果が隠蔽されるおそれがあるので、臨床的観察を十分に行いながら投与すること。</p>	
参照した添付文書	—	
備考	—	

1.8. 添付文書（案）

1.8.1. 添付文書（案）

* 添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

日本標準商品分類番号

871329

定量噴霧式アレルギー性鼻炎治療剤
アラミスト®点鼻液 27.5 μ g 56 噴霧用
Allermist® 27.5 μ g 56 metered Nasal Spray

フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液

規制区分：
貯法：室温保存
使用期限：包装に表示
注意：「取扱い上の注意」の項参照

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1)有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者〔症状を増悪するおそれがある〕
- (2)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

フルチカゾンフランカルボン酸エステル含量		1 容器の噴霧回数	pH	性状
1g 中	1 回噴霧中	56 回	5.0~7.0	定量噴霧式の点鼻液で、内容物は白色の均一な懸濁液である。
0.5mg	27.5 μ g			

添加物として結晶セルロース、カルメロースナトリウム、ブドウ糖、ポリソルベート 80、ベンザルコニウム塩化物液、エデト酸ナトリウム水和物を含有する。

【効能・効果】

アレルギー性鼻炎

【用法・用量】

成人には、通常 1 回各鼻腔に 2 噴霧（1 噴霧あたりフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 27.5 μ g を含有）を 1 日 1 回投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意

本剤の十分な臨床効果を得るためには継続的に使用すること。

【使用上の注意】**1.慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)鼻咽感染症の患者〔症状を増悪するおそれがある〕
- (2)反復性鼻出血の患者〔出血を増悪するおそれがある〕

2.重要な基本的注意

- (1)重症な肥厚性鼻炎や鼻茸の患者では、本剤の鼻腔内での作用を確実にするため、これらの症状がある程度減少するよう他の療法を併用するとよい。
- (2)本剤の投与期間中に鼻症状の悪化がみられた場合には、抗ヒスタミン剤あるいは、全身性ステロイド剤を短期間併用し、症状の軽減にあわせて併用薬剤を徐々に減量すること。
- (3)全身性ステロイド剤の減量は本剤の吸入開始後症状の安定をみて徐々に行う。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずる。
- (4)長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では副腎皮質機能不全が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。
- (5)全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って、気管支喘息、ときに湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、けん怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがある（このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと）。
- (6)通年性アレルギー性鼻炎患者において長期に使用する場合、症状の改善状態持続時には、減量につとめること。

3.相互作用

本剤は、主として肝チトクローム P-450 3A4 (CYP3A4) で代謝される。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。なお、類薬であるフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤とリトナビルを併用した臨床薬理試験において、血中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度の上昇、また血中コルチゾール値の低下が認められ、全身性のステロイド作用が発現したとの報告がある。	CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。【【薬物動態】の項参照】

4.副作用

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験（2週間投与）において、80例中6例（7.5%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告され、その主なものは血中コルチゾール減少2例（2.5%）であった。また、12週間投与した長期試験において、65例中1例（1.5%）に臨床検査値異常を含む副作用として白血球数増加1例（1.5%）が報告された（承認時）。

季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験（2週間投与）において、149例中9例（6.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告され、その主なものは白血球数増加2例（1.3%）であった（承認時）。

(1) 重大な副作用

アナフィラキシー反応：アナフィラキシー反応があらわれることがある（頻度不明^{注1)}）ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.5%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症		血管浮腫、発疹、蕁麻疹
鼻腔	鼻出血	鼻潰瘍

注1) 海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

5.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。[グルココルチコイドは実験動物で催奇形性を示すとされているが、本薬を吸入投与したラット（91μg/kg/日まで）及びウサギ（8μg/kg/日まで）において催奇形作用はみられず、ラットの出生前後の発生に影響は認められていない。なお、高用量の吸入曝露により、ラットの胎児において低体重に関連した胸骨の不完全骨化の発現率増加がみられ、ウサギでは流産が認められている。]

7.小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（国内における使用経験がない）。

8.適用上の注意

鼻腔内噴霧用にのみ使用すること。

9.その他の注意

レセルピン系製剤、α-メチルドパ製剤等の降圧剤には、副作用として鼻閉がみられることがある。このような降圧剤服用中のアレルギー性鼻炎の患者に、本剤を投与すると、鼻閉症状に対する本剤の効果が隠蔽されるおそれがあるので、臨床的観察を十分に行いながら投与すること。

【薬物動態】

1.血中濃度

健康成人に本剤 110、220、440μg の単回及び1日1回（440μg/日）7日間反復鼻腔内投与した時の血中濃度は、220μg までの単回投与では定量下限（10pg/mL）未満であった。440μg では単回投与で8例中1例、反復投与で8例中3例に定量下限値をわずかに超える値がみられた。定量下限値を超えた単回投与の1例と反復投与の3例の最高血漿中濃度は、10.7～14.6 pg/mL であった。

2.分布・代謝・排泄（外国人データ）

血漿蛋白結合率は99%以上であった。本剤は主に肝臓でCYP3A4により代謝を受け、健康成人における経口投与時の血中主要代謝物は17β-カルボン酸体であった。主な排泄経路は糞中であり、尿中排泄率は経口投与で約1%、静脈内投与で約2%であった。

3.肝障害患者における薬物動態データ（外国人データ）

本剤の肝障害患者への鼻腔内投与は検討していない。

なお、中等度肝機能障害患者に本剤 400 μ g を単回吸入投与した結果、 C_{max} 及び AUC の増加が認められている。

4. 相互作用（外国人データ）

ケトコナゾールとの併用投与により、本剤 110 μ g を反復鼻腔内投与した時の血中濃度は 20 例中 6 例で定量可能であり、プラセボとの併用投与時の 20 例中 1 例より増加した。併用投与 7 日後の 24 時間血清コルチゾール値の加重平均値の比（90% 信頼区間）は、プラセボ投与時と比較して 0.95（0.86-1.04）であった。

【臨床成績】

1. 用量反応試験

国内において通年性アレルギー性鼻炎を対象として、本剤 110 μ g/日、220 μ g/日又はプラセボを 1 日 1 回 2 週間投与する用量反応試験を実施した¹⁾。くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉の 3 鼻症状の程度をスコア化（各症状 0~3 点、合計 0~9 点）し、ベースラインと全投与期間（2 週間）における、3 鼻症状合計スコア平均の差を変化量として評価した。その結果、3 鼻症状合計スコア平均の変化量（調整済み平均値）は、本剤 110 μ g 群で -1.95、220 μ g 群で -2.14、プラセボ群で -1.16 であり、本剤群はプラセボ群に比し有意なスコアの減少が認められた（表-1）。

表-1 3 鼻症状合計スコア平均の変化量（国内用量反応試験）

投与群	症例数	ベースライン (平均値 ±SD)	全投与期間 (平均 値±SD)	変化量 (調整済み 平均値 ^{注1)} ± SE)	プラセボ 群との差 (調整済 み平均値 の差)
本剤 110 μ g 群	80	6.3±1.17	4.3±1.48	-1.95±0.163	-0.791*
本剤 220 μ g 群	81	5.8±0.96	3.9±1.47	-2.14±0.160	-0.985*
プラ セボ 群	79	6.5±1.07	5.2±1.50	-1.16±0.165	—

注 1) 共変量にて調整

* $p < 0.001$ （共分散分析, Dunnett の多重比較）

海外において季節性アレルギー性鼻炎を対象として、本剤 55、110、220、440 μ g またはプラセボを 1 日 1 回、2 週間投与する用量反応試験を実施した²⁾。全ての用量でプラセボと比較して 4 鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）合計スコアの有意な減少が認められた。なお、110 μ g 以上の用量で眼症状（眼のかゆ

み、流涙、眼の赤み）合計スコアの有意な減少が認められた。

2. 比較試験

国内において季節性アレルギー性鼻炎を対象として、本剤（110 μ g/日、1 日 1 回）、フルチカゾンプロピオン酸エステル（FP、200 μ g/日、1 日 2 回）又はプラセボを 2 週間投与する比較試験を実施した。その結果、3 鼻症状合計スコア平均の変化量（調整済み平均値）は、本剤 110 μ g 群で -1.23、FP 200 μ g 群で -1.06 であり、本剤の FP に対する非劣性が検証された（表-2）。本剤 110 μ g 群の効果発現までの日数（プラセボと比較し、有意差が認められた最初の日までの日数）は 1 日であり、FP 200 μ g 群の効果発現までの日数は 2 日であったことから、本剤では FP より早い効果の発現が確認された。さらに、本剤 110 μ g 群と本剤プラセボ群の 3 鼻症状合計スコア平均の変化量を比較した結果、調整済み平均値の差は -1.689 であり、本剤プラセボ群に比し有意なスコアの減少が認められた（表-3）。

表-2 3 鼻症状合計スコア平均の変化量（本剤 110 μ g 群と FP 200 μ g 群との比較）

投与群	症例数	ベースライン (平均 値±SD)	全投与期 間 (平均 値±SD)	変化量 (調整済 み平均値 ^{注1)} ± SE)	調整済み平 均値の差 (両側 95%信頼区 間)
本剤 110 μ g 群	147	5.8±1.33	4.4±1.73	-1.23±0.140	-0.173 (-0.51、 0.17 ^{注2)})
FP 200 μ g 群	144	5.9±1.43	4.6±1.55	-1.06±0.142	

注 1) 共変量にて調整

注 2) 非劣性の同等限界値 (Δ) = 0.75。両側 95% 信頼区間の上限が 0.75 未満の場合に非劣性が検証されたと判断する。

表-3 3 鼻症状合計スコア平均の変化量（本剤 110 μ g 群と本剤プラセボ群との比較）

投与群	症例数	ベースライン (平均 値 ±SD)	全投与期 間 (平均 値 ±SD)	変化量 (調整済 み平均値 ± SE)	調整済 み平均 値の差
本剤 110 μ g 群	147	5.8±1.33	4.4±1.73	-1.27±0.151	-1.689*
本剤プラ セボ群	70	5.9±1.28	6.1±1.62	0.42±0.201	

* $p < 0.001$ （共分散分析）

3.視床下部-下垂体-副腎皮質系機能に対する影響

海外の通年性アレルギー性鼻炎を対象とした臨床試験において、本剤 110 μ g を 1 日 1 回 6 週間投与した場合、視床下部-下垂体-副腎皮質系機能への影響は認められなかった³⁾。

【薬効薬理】

フルチカゾンフランカルボン酸エステルは強力かつ選択的なグルココルチコイド受容体アゴニストであり、フルチカゾンプロピオン酸エステル及びモメタゾンフランカルボン酸エステルと同程度の薬理活性を示す。

1. アレルギー性鼻炎抑制作用

ラットのアレルギー性鼻炎モデルにおいて、鼻腔内投与により鼻症状（くしゃみ、鼻掻き行動）を抑制し、その効力はフルチカゾンプロピオン酸エステルと同程度である。また、作用の持続時間は、鼻掻き行動に対してはフルチカゾンプロピオン酸エステルと同程度であり、くしゃみに対してはフルチカゾンプロピオン酸エステルよりも長い。

2. 好酸球浸潤抑制作用

能動感作ラットにおいて、気管内投与により気管内への抗原誘発好酸球浸潤を抑制し、その効力はフルチカゾンプロピオン酸エステルと同程度である。

3. 抗炎症作用

ラット及びマウスの遅延型過敏症モデルにおいて、耳介塗布により抗原誘発耳介浮腫を抑制し、その効力はフルチカゾンプロピオン酸エステルと同程度である。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フルチカゾンフランカルボン酸エステル
化学名：

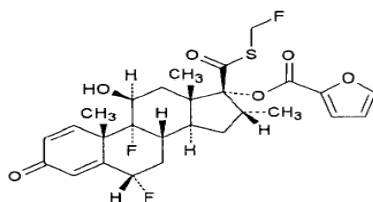
6 α ,9-Difluoro-17 β -[(fluoromethylsulfonyl)carbonyl]-
11 β -hydroxy-16 α -methyl-

3-oxoandrosta-1,4-dien-17 α -yl furan-2-carboxylate

分子式：C₂₇H₂₉F₃O₆S

分子量：538.58

構造式：



性状：白色の粉末である。

【取扱い上の注意】

1.定められた用法・用量を守るよう、患者に指示すること。

2.患者には添付の鼻用定量噴霧器の使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。

3.用時振盪

4.新しい噴霧器を使用する際には空噴霧を行い（6回程度）、液が完全に霧状になることを確認した後に使用するよう患者に指導すること。なお、同じ噴霧器を2回目以降使用する場合には空噴霧は不要であるが、5日以上噴霧器の蓋が外れていた場合又は30日以上噴霧器を使用しなかった場合には空噴霧が必要となる場合がある。

【包装】

アラミスト点鼻液 27.5 μ g 56 噴霧用：6g×6

【主要文献】

- 1)Okubo K, et al. :Curr Med Res Opin. 2008 Dec;24(12):3393-403.
- 2) Martin BG et al. :Allergy Asthma Proc. 2007 Mar-Apr;28(2):216-25.
- 3)Patel D et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008 May;100(5):490-6.

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15
カスタマー・ケア・センター
TEL：0120-561-007（9:00～18:00/土日祝日を除く）
FAX：0120-561-047（24 時間受付）



GlaxoSmithKline

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

®登録商標

1.8.2. 効能・効果およびその設定根拠

1.8.2.1. 効能・効果

アレルギー性鼻炎

1.8.2.2. 設定根拠

1.8.2.2.1. アレルギー性鼻炎および鼻噴霧用ステロイド薬の背景

アレルギー性鼻炎は、発作性反復性のくしゃみ、水性鼻漏（鼻汁）および鼻閉を3主徴とする鼻粘膜のI型アレルギー疾患であり、しばしば眼のかゆみなどの眼症状を伴う。好発時期の有無により通年性と季節性に分けられ、通年性は通年的に症状のあるもの、季節性はある季節にのみ発症するものをいう[奥田, 2005]。通年性アレルギー性鼻炎のおもな原因抗原は、ハウスダスト、ダニであり、ペットやゴキブリなども多い。一方、季節性アレルギー性鼻炎のおもな原因抗原は、スギ、イネ科、キク科などの花粉である[鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会, 2005]。通年性と季節性では病因となる抗原は異なるが、いずれも鼻粘膜のI型アレルギー疾患であり、発症メカニズムおよび主症状が上記の3主徴である点で同一である。

アレルギー性鼻炎の3主徴のうち、くしゃみはI型アレルギー反応の結果、肥満細胞から遊離されたヒスタミンなどの化学伝達物質が鼻粘膜の知覚神経である三叉神経終末の受容体を刺激し、その刺激が中枢に伝わることにより起こると考えられている。鼻漏はおもに副交感神経を中心とした反射遠心路により刺激が鼻粘膜の血管や鼻腺に伝わることにより起こるとされている。鼻閉には即時相および遅発相が存在し、即時相にはおもに肥満細胞から遊離された化学伝達物質による鼻粘膜浮腫が関与し、遅発相には接着因子発現、好酸球浸潤など複合的な機序を介した組織障害が関与していると考えられている[鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会, 2005; 岡本, 2000]。

上記の3主徴の他に、鼻内そう痒感、眼症状、頭痛および咽頭のかゆみなどを伴うことがある[奥田, 2005]。特に季節性アレルギー性鼻炎においては、ほとんどの患者が眼のかゆみ、流涙、充血などの眼症状を合併する[鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会, 2005]。

鼻噴霧用ステロイド薬は、化学伝達物質の遊離抑制作用、鼻腺からの分泌抑制作用、鼻粘膜血管での血管透過性亢進抑制作用、鼻粘膜組織の浮腫抑制作用および炎症性サイトカインの産生抑制作用などを有し[岡本, 2000]、表 1.8.2-1 に示す5つの特徴を有する。鼻噴霧用ステロイド薬は、アレルギー性鼻炎の3主徴に対して有効であり、また、吸収されにくく、吸収されてもすぐに分解されるため、1年以上連用したとしても全身的副作用が少ないとされている[鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会, 2005]。これらの特徴から、本邦の鼻アレルギー診療ガイドライン[鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会, 2005]の中で、鼻噴霧用ステロイド薬はアレルギー性鼻炎の中等症（季節性では軽症）以上におけるすべての症状に対して、単独使用または作用機序の異なる薬剤との併用が推奨されており、数ある治療薬の中でも重要な薬剤の一つになっている。

表 1.8.2-1 鼻噴霧用ステロイド薬の特徴

[鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会, 2005]の表 23 を転載

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ① 効果は強い。 ② 効果発現はやや早い。 ③ 副作用は少ない。 ④ 鼻アレルギーの3症状に等しく効果がある。 ⑤ 投与部位のみ効果が発現する。 |
|--|

1.8.2.2.2. フルチカゾンフランカルボン酸エステルの薬理学的特徴

フルチカゾンフランカルボン酸エステル（以下、FF）はグルココルチコイド受容体（以下、GR）に対し強力かつ選択的なアゴニストとしての作用を有する新規のステロイド化合物である。種々の薬理試験の成績より、炎症性サイトカインの産生抑制、抗炎症蛋白発現の促進、上皮細胞の保護および好酸球浸潤の抑制作用などを有することが示されている。また、ラットのアレルギー性鼻炎モデルにおいて、鼻腔内投与により鼻症状（くしゃみ、鼻掻き行動）を抑制し、その効力はフルチカゾンプロピオン酸エステル（以下、FP）と同程度である一方、作用の持続時間はFPより長いことが示されている（2.6.2.1 参照）。

1.8.2.2.3. フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液の臨床試験成績

本邦および海外にて実施された種々の臨床試験成績より、フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液（以下、本剤）の通年性および季節性アレルギー性鼻炎に対する有効性が確認された。以下に、その臨床試験成績を示す。

通年性アレルギー性鼻炎に対する効果

本邦において、通年性アレルギー性鼻炎患者（原因抗原：ハウスダスト、ダニ）を対象として、本剤 110、220 μg またはプラセボを 1 日 1 回 2 週間鼻腔内投与する用量反応試験（FFR100650 試験）を実施した。その結果、本剤 110 および 220 μg 群は、主要評価項目である「全投与期間における 3 鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）スコア平均の変化量」において、本剤プラセボ群に対する有意差が認められ、本剤が通年性アレルギー性鼻炎の鼻症状を改善することが示された。また、4 鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）スコア、個々の鼻症状および鼻所見（鼻鏡検査）などの副次的評価項目の成績を含めて検討した結果、本剤 110 μg 群の効果は本剤 220 μg 群で示された効果と遜色なく、ほぼ同様であると考えられた。安全性の面では、本剤 110 および 220 μg 群いずれも、有害事象の種類および発現頻度において、特に問題となるものは認められなかった。これらの結果から、本邦では、1 日 1 回 110 μg が推奨用法・用量であるとした（2.7.6.4.1.1 参照）。

また、参考資料として添付した、海外における臨床試験（FFR30002 試験）においても、本剤 110 μg の通年性アレルギー性鼻炎患者（原因抗原：動物皮膚、ダニ、ゴキブリ、真菌）の 4 鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）に対する有効性および安全性が確認された（2.7.6.4.1.5 参照）。

季節性アレルギー性鼻炎に対する効果

本邦にて市販されている鼻噴霧用ステロイド薬の中では、1日2回投与のFP点鼻液がもっとも汎用されている。そこで、本邦においてこれを比較対照薬とし、季節性アレルギー性鼻炎患者（原因抗原：スギ花粉）を対象として、本剤（1日1回110 μ g）の有効性と安全性を検証するため、2週間投与の比較試験（FFR100652試験）を実施した。その結果、主要評価項目である「全投与期間における3鼻症状スコア平均の変化量」において、本剤のFP点鼻液に対する非劣性が検証された。また、4鼻症状スコア、個々の鼻症状などの副次的評価項目の結果から、両剤の有効性は同様であると考えられたため、本剤110 μ gの1日1回投与は、汎用されている1日2回投与のFP点鼻液と比較し十分な効果を有することが確認された（2.7.6.4.1.3参照）。

海外にて季節性アレルギー性鼻炎患者（原因抗原：mountain cedar花粉）を対象として、本剤55、110、220、440 μ gまたはプラセボを1日1回2週間投与する用量反応試験（FFR20001試験）を実施した。その結果、主要評価項目および副次的評価項目において、本剤110 μ g以上の投与量で4鼻症状に対し十分な有効性を示した。なお、投与群間で安全性プロファイルは類似しており、低用量の本剤55 μ g群は、主要評価項目では有効性が認められたものの、一部の副次的評価項目の結果からその効果は他の投与群より低いと考えられた。したがって、本剤の推奨用法・用量は1日1回110 μ gであると判断した（2.7.6.4.1.2参照）。

また、参考資料として添付した、海外の第Ⅲ相試験（FFR30003、FFR103184およびFFR104861試験）より、本剤110 μ gの種々の花粉に起因する季節性アレルギー性鼻炎の4鼻症状に対する有効性および安全性が確認された（2.7.6.4.1.6、2.7.6.4.1.7および2.7.6.4.1.8参照）。

多くの季節性アレルギー性鼻炎の患者は、眼のかゆみ、流涙、充血などの眼症状を合併する[鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会, 2005]。海外の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験（FFR20001、FFR30003、FFR103184およびFFR104861試験）において、本剤110 μ g群は本剤プラセボ群と比較して有意に眼症状のスコアを減少させ、眼症状の改善効果が認められた（2.7.3.3.2.4参照）。

以上のように、本邦および海外の臨床試験成績から、本剤は1日1回110 μ gの用法・用量により、種々の原因抗原によるアレルギー性鼻炎の鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）に対して有効であり、症状の改善を示すことが明らかとなった。さらに、アレルギー性鼻炎に伴う眼症状に対する有効性も確認された。

1.8.2.2.4. まとめ

FFは薬理的にGRアゴニストとしての作用を示し、アレルギー性鼻炎モデルにおける検討では、その効力はFPと同程度である一方、作用の持続時間はFPより長いことが示されている。また、本邦および海外にて実施された臨床試験の結果、本剤は各種抗原に起因するアレルギー性鼻炎に対する有効性が示されたことから、本剤の効能・効果を「アレルギー性鼻炎」と設定した。

参考文献

岡本 美孝. アレルギー性鼻炎治療における局所鼻用ステロイドの臨床薬理. *Allergy 21st Century*. 2000;4:10-2.

奥田 稔. *鼻アレルギー 基礎と臨床*. 改訂版 ed. 日本:医薬ジャーナル社; 2005.

鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. *鼻アレルギー診療ガイドライン –通年性鼻炎と花粉症–*. 改訂第5版 ed. 日本:ライフ・サイエンス; 2005.

1.8.3. 用法・用量およびその設定根拠

1.8.3.1. 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。

1.8.3.2. 設定根拠

本邦にて市販されている鼻噴霧用ステロイド薬の中では、1日2回投与のFP点鼻液がその有効性および安全性からもっとも汎用されている。しかし、現状、1日1回投与の鼻噴霧用ステロイド薬は市場に存在していない。このような状況から、患者の利便性および服薬コンプライアンスの向上において、1日1回投与の鼻噴霧用ステロイド薬は有用かつ意義があるものと判断し、1日1回の用法を目標とした本剤の開発を行った。以下に、本剤の用法・用量の設定根拠を述べる。

1.8.3.2.1. 第I相試験（FFR10005試験）

本邦において日本人健康成人男性を対象に、本剤110、220および440 µgの単回鼻腔内投与、引き続き本剤440 µgの1日1回7日間の反復鼻腔内投与を行った。その結果、血漿中FF濃度は本剤440 µg単回投与時の8例中1例、および本剤440 µgを1日1回7日間反復投与時の8例中3例において定量可能であったが、いずれも定量下限（10 pg/mL）付近の濃度であった。また、本剤440 µgまでの単回および本剤440 µgを1日1回7日間反復鼻腔内投与した時の安全性および忍容性が確認された（2.7.6.2.1.1参照）。

1.8.3.2.2. 用量反応試験

本邦における用量反応試験（FFR100650試験）の開始前に、海外において用量反応試験（FFR20001試験）を実施した。その結果、本剤の推奨用法・用量として1日1回110 µgが選択された。この結果を参考として、本邦にて1日1回投与の薬剤を開発すべく、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象に、本剤110、220 µgまたはプラセボを1日1回2週間鼻腔内投与する用量反応試験（FFR100650試験）を実施した。

1.8.3.2.2.1. 本邦における用量反応試験（FFR100650試験）

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象として、本剤110、220 µgまたはプラセボを1日1回2週間鼻腔内投与する用量反応試験を実施した。

本邦の臨床試験では、鼻アレルギー診療ガイドラインおよび海外試験を参考とし、被験者に3鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）および鼻内そう痒感それぞれの程度をスコア化して（0～3点）鼻アレルギー日記に記載させ、そのデータを有効性解析に用いた（2.5.4.2.2参照）。

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（以下、3TNSS）平均の変化量」において、本剤プラセボ群との群間差〔調整済み平均値の差（95%信頼区間）〕は本剤

110 µg 群で-0.791 (-1.29~-0.30)、220 µg 群で-0.985 (-1.50~-0.47) であり、両群とも本剤プラセボ群と比較して有意な鼻症状の改善が認められた (表 1.8.3-1 参照)。

**表 1.8.3-1 全投与期間における 3TNSS 平均の変化量
(FFR100650 試験 : FAS)**

5.3.5.1.1 の表 7 を修飾

	FF Placebo (N=79)	FF 110 µg (N=80)	FF 220 µg (N=81)
平均値±SD	-1.3±1.47	-2.0±1.56	-1.9±1.46
調整済み平均値(SE)	-1.16(0.165)	-1.95(0.163)	-2.14(0.160)
プラセボとの調整済み平均値の差	-	-0.791	-0.985
同時 95%CI	-	-1.29, -0.30	-1.50, -0.47
p 値(Dunnett の多重比較)	-	<0.001	<0.001

また、4 鼻症状スコア (くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感)、個々の鼻症状および鼻所見 (鼻鏡検査) などの副次的評価の成績を含めて検討した結果、本剤 110 µg 群の効果は本剤 220 µg 群で示された効果と遜色なく、ほぼ同様であると考えられた (2.7.3.3.2 参照)。なお、安全性の面では、本剤 110 および 220 µg 群はいずれも、有害事象の種類および発現頻度において、臨床的に問題となるものは認められなかった (2.7.6.4.1.1 参照)。

本試験で得られた結果より、本邦における本剤の推奨用法・用量を、1 日 1 回 110 µg とすることが妥当であると判断した。

1.8.3.2.2.2. 海外における用量反応試験 (FFR20001 試験)

海外において、季節性アレルギー性鼻炎患者を対象として、本剤 55、110、220、440 µg または本剤プラセボを 1 日 1 回 2 週間投与する用量反応試験を実施した。

本試験では、4 鼻症状 (くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感) それぞれについて、「reflective な評価¹」および「instantaneous な評価²」を行い、各症状をスコア化して (各症状 0~3 点、合計 0~12 点)、有効性を評価した (2.5.4.2.2 参照)。

主要評価項目である「全投与期間における 1 日 rTNSS 平均の変化量」は、本剤のすべての投与群で本剤プラセボ群と比較して有意差が認められ、スコアの変化量は本剤 440 µg 群 > 110 µg 群 > 55 µg 群 > 220 µg 群の順に大きかった。本剤 440 µg 群と本剤 110 µg 群を比較する

¹ reflective な評価：午前 (治験薬投与前) と午後に 1 回ずつ、過去 12 時間の 4 鼻症状の程度を被験者に評価させたもの。午前および午後それぞれの合計スコア (0~12 点) を AM reflective Total Nasal Symptom Score (AM rTNSS) および PM rTNSS とし、AM rTNSS と PM rTNSS の平均値を 1 日 rTNSS とした。

² instantaneous な評価：評価時点の 4 鼻症状の程度を被験者に評価させたもの。4 鼻症状の合計スコアを instantaneous Total Nasal Symptom Score (0~12 点、iTNS) とした。このうち、午前 (治験薬投与前) に評価した iTNS を AM pre-dose iTNS とした。

と、変化量の差はわずかであり（表 1.8.3-2）、本剤は 1 日 1 回 110 µg の用法・用量にて十分な有効性を示すものと考えられた（2.5.4.4.3 参照）。

**表 1.8.3-2 全投与期間における 1 日 rTNSS 平均の変化量
(FFR20001 試験：ITT)**

5.3.5.1.2 の Table 12 を修飾

	FF Placebo (N=128)	FF 55 µg (N=127)	FF 110 µg (N=127)	FF 220 µg (N=129)	FF 440 µg (N=130)
平均値(SE)	-1.7(0.18)	-3.4(0.22)	-3.6(0.24)	-3.0(0.22)	-3.9(0.22)
調整済み平均値(SE)	-1.83(0.21)	-3.50(0.21)	-3.84(0.21)	-3.19(0.21)	-4.02(0.21)
プラセボとの調整済み 平均値の差	-	-1.675*	-2.012*	-1.359*	-2.188*
95%CI	-	-2.25, -1.10	-2.58, -1.44	-1.93, -0.79	-2.75, -1.62

* : p<0.001 (Hochberg の多重比較)

副次的評価項目である全投与期間における AM pre-dose iTNSS 平均の変化量では、本剤のすべての投与群で本剤プラセボ群と比較して有意差が認められた。AM pre-dose iTNSS は前回の治験薬投与から 24 時間経過した朝の時点における鼻症状の程度を示すことから、本剤の効果が 24 時間持続することが示された。さらに、12 時間ごとに評価した、全投与期間における AM rTNSS 平均の変化量と PM rTNSS 平均の変化量の結果に明らかな相違が認められなかったことから、1 日 1 回投与による 24 時間の効果の持続が確認された（2.7.3.3.2.1.1 参照）。

本剤の効果発現までの時間を検討するため、投与初日の投与開始 4、8、12 および 24 時間後の iTNSS を評価した結果、本剤 110 および 440 µg 群は投与開始 8 時間後に本剤プラセボ群と比較して有意なスコアの減少が認められた。しかし、本剤 55 および 220 µg 群は投与開始 8 時間後に有意差は認められず、投与開始 24 時間後に本剤プラセボ群との有意差が認められた（2.7.3.3.2.2.1 参照）。

眼症状（眼のかゆみ、涙流、眼の赤み）に対する有効性を、午前（治験薬投与前）の時点における眼症状の合計スコアである AM pre-dose instantaneous Total Ocular Symptom Score（以下、AM pre-dose iTOSS）により評価した結果、本剤 55 µg 群では本剤プラセボ群と比較して有意差が認められなかったが、本剤 110 µg 群以上の投与群では有意差が認められた（2.7.3.3.2.4.1 参照）。

安全性に関しては、各投与群（本剤プラセボ群を含む）の投与開始後（投与期間＋後観察期間）における有害事象の発現率は 25～29%であり同程度であった。また、24 時間尿中コルチゾール値のベースラインからの変化量も本剤実薬群と本剤プラセボ群との間に差は認められなかったことなどから、各投与群の安全性プロファイルは類似しているものと考えられた（2.7.4.2.1.1.2.1 および 2.7.6.4.1.2 参照）。

以上のように、本試験の主要評価項目および副次的評価項目において、本剤は 110 µg 以上の投与量で十分な有効性を示した。一方、低用量の本剤 55 µg 群は、主要評価項目では本

剤プラセボ群と比較して有意差が認められたが、副次的評価項目である効果発現までの時間は本剤 110 および 440 µg 群と比較して遅く、AM pre-dose iTOSS においては本剤プラセボ群に対して有意差を示さなかったことより、その効果は他の投与群より低いと考えられた。したがって、本剤の推奨用量は 110 µg (1 日 1 回) であると判断した。

また、AM pre-dose iTNSS の結果および AM rTNSS と PM rTNSS を比較した結果より、本剤の効果は 24 時間持続することが確認され、1 日 1 回の用法は適切であると考えられた (2.7.3.3.2.1.1 参照)。

1.8.3.2.3. 本邦における第Ⅲ相試験 (FFR100652 および FFR100688 試験)

本邦における第Ⅲ相試験として、季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とし、本邦でもっとも汎用されている鼻噴霧用ステロイド薬である 1 日 2 回投与の FP 点鼻液 (200 µg/日) と 1 日 1 回投与の本剤 (110 µg/日) を 2 週間投与する比較試験を実施した。その結果、主要評価項目である「全投与期間における 3TNSS 平均の変化量」において、本剤の FP 点鼻液に対する非劣性が検証された (表 1.8.3-3)。また、その他の副次的評価項目からも、本剤の効果は FP 点鼻液と同様であると考えられた (2.7.3.3.2 参照)。

**表 1.8.3-3 全投与期間における 3TNSS 平均の変化量
(FFR100652 試験 : PPS)**

5.3.5.1.3 の表 7 を修飾

	FP (N=144)	FF 110 µg (N=147)
平均値±SD	-1.3±1.70	-1.4±1.70
調整済み平均値(SE)	-1.06(0.142)	-1.23(0.140)
FP との調整済み平均値の差	-	-0.173
両側 95%CI	-	-0.51, 0.17 ¹

1. 両側 95% CI の上限が非劣性の同等許容限界値 (0.75) 未満の場合に非劣性が検証されたと判断

以上のように、本剤は 1 日 1 回 110 µg/日の用法・用量で、1 日 2 回 200 µg/日の FP 点鼻液と同様の効果を有し、安全性も特に問題がなかったことから (2.7.6.4.1.3 参照)、1 日 1 回 110 µg の用法・用量は適切であると判断した。

また、本邦の長期投与試験 (FFR100688 試験) の結果、本剤を 1 日 1 回 110 µg の用法・用量にて 12 週間投与した際の安全性が確認された (2.7.6.4.2.1 参照)。

1.8.3.2.4. まとめ

本邦の第Ⅰ～Ⅲ相試験成績より、本邦における本剤の用法・用量は 1 日 1 回 110 µg が妥当であると判断し、本邦における用法・用量を「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」と設定した。

1.8.4. 使用上の注意（案）およびその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1)有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者 〔症状を増悪するおそれがある〕</p> <p>(2)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>(1)副腎皮質ステロイド剤の一般的事項として設定した。</p> <p>(2)医薬品の一般的注意事項として設定した。</p>
<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>本剤の十分な臨床効果を得るためには継続的に使用すること。</p>	<p>効果がみられた後も継続して投与することが重要であるため、設定した。</p>
<p>【使用上の注意】</p> <p>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1)鼻咽喉感染症の患者〔症状を増悪するおそれがある〕</p> <p>(2)反復性鼻出血の患者〔出血を増悪するおそれがある〕</p> <p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1)重症な肥厚性鼻炎や鼻茸の患者では、本剤の鼻腔内での作用を確実にするため、これらの症状がある程度減少するよう他の療法を併用するとよい。</p> <p>(2)本剤の投与期間中に鼻症状の悪化がみられた場合には、抗ヒスタミン剤あるいは、全身性ステロイド剤を短期間併用し、症状の軽減にあわせて併用薬剤を徐々に減量すること。</p> <p>(3)全身性ステロイド剤の減量は本剤の吸入開始後症状の安定をみて徐々に行う。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずる。</p> <p>(4)長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では副腎皮質機能不全が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。</p> <p>(5)全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って、気管支喘息、ときに湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、けん怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがある（このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと）。</p>	<p>副腎皮質ステロイド剤の一般的事項として設定した。</p> <p>副腎皮質ステロイド剤の一般的事項として設定した。</p>

使用上の注意（案）		設定根拠						
<p>(6) 通年性アレルギー性鼻炎患者において長期に使用する場合、症状の改善状態持続時には、減量につとめること。</p> <p>3.相互作用</p> <p>本剤は、主として肝チトクローム P-450 3A4（CYP3A4）で代謝される。</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル等</td> <td>副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。なお、類薬であるフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤とリトナビンを併用した臨床薬理試験において、血中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度の上昇、また血中コルチゾール値の低下が認められ、全身性のステロイド作用が発現したとの報告がある。</td> <td>CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 （【薬物動態】の項参照）</td> </tr> </tbody> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。なお、類薬であるフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤とリトナビンを併用した臨床薬理試験において、血中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度の上昇、また血中コルチゾール値の低下が認められ、全身性のステロイド作用が発現したとの報告がある。	CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 （【薬物動態】の項参照）	<p>本薬は、主として CYP3A4 により代謝されるため、リトナビル等の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と併用する場合には注意が必要であるため、設定した。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子						
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。なお、類薬であるフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤とリトナビンを併用した臨床薬理試験において、血中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度の上昇、また血中コルチゾール値の低下が認められ、全身性のステロイド作用が発現したとの報告がある。	CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 （【薬物動態】の項参照）						
<p>4.副作用</p> <p>通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験（2週間投与）において、80 例中 6 例（7.5%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告され、その主なものは血中コルチゾール減少 2 例（2.5%）であった。また、12 週間投与した長期試験において、65 例中 1 例（1.5%）に臨床検査値異常を含む副作用として白血球数増加 1 例（1.5%）が報告された（承認時）。</p> <p>季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験（2週間投与）において、149 例中 9 例（6.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告され、その主なものは白血球数増加 2 例（1.3%）であった（承認時）。</p>		<p>臨床試験において認められた副作用の概要について記載した。</p>						

使用上の注意（案）	設定根拠									
<p>(1)重大な副作用 アナフィラキシー反応：アナフィラキシー反応があらわれることがある（頻度不明^{注1)}）ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2)その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="256 583 1040 768"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.5%未満</th> <th>頻度不明^{注1)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td>血管浮腫、発疹、蕁麻疹</td> </tr> <tr> <td>鼻腔</td> <td>鼻出血</td> <td>鼻潰瘍</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。</p> <p>5.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔グルココルチコイドは実験動物で催奇形性を示すとされているが、本薬を吸入投与したラット（91μg/kg/日まで）及びウサギ（8μg/kg/日まで）において催奇形作用はみられず、ラットの出生前後の発生に影響は認められていない。なお、高用量の吸入曝露により、ラットの胎児において低体重に関連した胸骨の不完全骨化の発現率増加がみられ、ウサギでは流産が認められている。〕</p> <p>7.小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（国内における使用経験がない）。</p> <p>8.適用上の注意 鼻腔内噴霧用にのみ使用すること。</p>		0.5%未満	頻度不明 ^{注1)}	過敏症		血管浮腫、発疹、蕁麻疹	鼻腔	鼻出血	鼻潰瘍	<p>CCSIに基づき設定した。</p> <p>一般的注意事項として設定した。</p> <p>動物試験成績を基に設定した。</p> <p>国内においては、小児への投与経験がないため、設定した。</p> <p>本剤は鼻腔内に薬剤を噴霧することにより効果を発揮するため、設定した。</p>
	0.5%未満	頻度不明 ^{注1)}								
過敏症		血管浮腫、発疹、蕁麻疹								
鼻腔	鼻出血	鼻潰瘍								

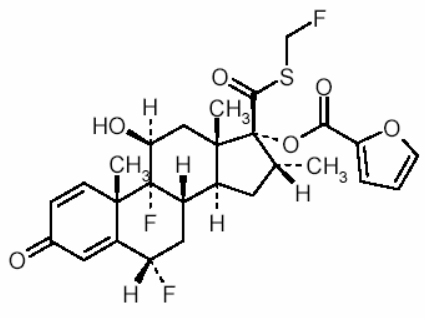
使用上の注意（案）	設定根拠
<p>9.その他の注意</p> <p>レセルピン系製剤、α-メチルドパ製剤等の降圧剤には、副作用として鼻閉がみられることがある。このような降圧剤服用中のアレルギー性鼻炎の患者に、本剤を投与すると、鼻閉症状に対する本剤の効果が隠蔽されるおそれがあるので、臨床的観察を十分に行いながら投与すること。</p>	<p>副腎皮質ステロイド剤の一般的事項として設定した。</p>

1.9. 一般的名称に係る文書**1.9.1. JAN**

平成 ■年 ■月 ■日および平成 ■年 ■月 ■日の医薬品名称専門協議にて以下のとおり決定され、平成 18 年 7 月 12 日付薬食審査発第 0712001 号により通知された。

JAN :	(日本名)	フルチカゾンフランカルボン酸エステル
	(英名)	Fluticasone Furoate
化学名 :	(日本名)	フラン-2-カルボン酸 6 α ,9-ジフルオロ-17 β -[(フルオロメチルスルファニル)カルボニル]-11 β -ヒドロキシ-16 α -メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17 α -イルエステル
	(英名)	6 α ,9-Difluoro-17 β -[(fluoromethylsulfanyl)carbonyl]-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 α -yl furan-2-carboxylate

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	フラン-2-カルボン酸 6アルファ,9-ジフルオロ-17-ベータ-[(フルオロメチルスルファニル)カルボニル]-11-ベータ-ヒドロキシ-16アルファ-メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17アルファ-イルエステル (別名：フルチカゾンフランカルボン酸エステル) およびその製剤					
構造式						
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。					
劇薬等の指定※	毒薬・劇薬	該当せず	指定医薬品	製剤	処方せん医薬品	製剤
市販名及び有効成分・分量	原体：フルチカゾンフランカルボン酸エステル 製剤：アラミスト点鼻液 27.5 µg 56噴霧用 (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)					
毒性	急性	LD ₅₀ (mg/kg) *	経口 (mg/kg)	吸入 (µg/kg)	腹腔	静脈
			ラット♂ >2000 ラット♀ 2000 イヌ	>4360 >4360 >88.0		
	*: 概略の致死量					
亜急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (µg/kg/日)	無毒性量	主な所見
	ラット	2週	鼻腔内	80, 160 µg/匹/日	<80	各試験の低用量群から、体重増加抑制/体重減少(ラット)、体重増加亢進(イヌ)、赤血球パラメータの変動、リンパ球数の低値、トリグリセリド、コレステロール、総蛋白、グルコース、ALPおよびALTの変動、副腎および胸腺の萎縮、リンパ組織におけるリンパ球枯渇、骨髄での細胞密度の低下、肝重量増加およびグリコーゲン沈着による肝細胞空胞化(イヌ)、免疫抑制作用に起因した炎症性反応あるいは感染症の増悪、クッシング様症状(イヌ)。(いずれもグルココルチコイドに関連した典型的な所見で、休薬によりおおむね消失。最低投与量群の変化はいずれも軽微。)
		1ヵ月	吸入	6.9, 17.6, 71.7	<6.9	
		1ヵ月	吸入	6.5, 19.5, 72.0	<6.5	
		3ヵ月	吸入	4.3, 8.5, 24.3	<4.3	
	イヌ	1ヵ月	鼻腔内	400, 1200 µg/匹/日	<400	
		1ヵ月	吸入	10.57, 30.59, 104.6	<10.57	
		3ヵ月	吸入	11.3, 33.0, 64.7	<11.3	
慢性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (µg/kg/日)	無毒性量	
	ラット	6ヵ月	吸入	3.2, 8.3, 20.3	<3.2	
	イヌ	6ヵ月	鼻腔内	1200, 2400 µg/匹/日	<1200	
		9ヵ月	吸入	13.3, 30.1, 59.6	<13.3	

(続く)

※新薬承認情報提供時に追記

副作用	<p>通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験</p> <p>副作用（臨床検査値異常変動を含む）発現率： 6/80例 = 8%</p> <p>副作用（臨床検査値異常変動を含む）の種類： 血中コルチゾール減少2例、白血球数増加1例、リンパ球数減少1例、好中球数増加1例、鼻出血1例</p> <p>季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験</p> <p>副作用（臨床検査値異常変動を含む）発現率： 9/149例 = 6%</p> <p>副作用（臨床検査値異常変動を含む）の種類： 白血球数増加2例、ALT増加1例、AST増加1例、血中Al-P増加1例、血中コルチゾール減少1例 など</p> <p>通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした長期試験（12週間投与）</p> <p>副作用（臨床検査値異常変動を含む）発現率： 1/65例 = 2%</p> <p>副作用（臨床検査値異常変動を含む）の種類： 白血球数増加1例</p>
会社	グラクソ・スミスクライン株式会社、製剤：輸入

1.12. 添付資料一覧

1.12.1. 添付資料一覧

資料番号の末尾に「ref」が付記されている場合は「参考資料」を意味する。同一資料を複数の項目で引用する場合には、添付資料番号欄にその他引用する資料番号を全て併記し、実際に資料を添付する資料番号に下線を付している。

また、添付資料はすべて社内資料を用いているため、著者欄は削除した。

なお、module 4.2.2の添付資料としてmodule 4.2.3の添付資料を引用している場合は、toxicokinetic studyに関する試験実施期間および試験実施施設を併記した。

第3部（品質に関する文書）							
添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価 ／参考
—	—	Quality, Allermist Nasal Spray, 0.05%	20■年■月～継続中	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料

第4部（非臨床試験報告書）							
添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価 ／参考
4.2.1.1.1	SH2005/00036/00	Characterisation of Binding to the Glucocorticoid Receptor, Inhibition of the NFκB Pathway, Association with Lung Cells and Tissue and <i>In Vitro</i> Duration of Action for GW685698X	20■年■月 ～20■年■月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.2	SR2006/00001/02	The in vitro preclinical pharmacology of GW685698X, a potent and selective Glucocorticoid Receptor agonist	20■年■月 ～20■年■月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.3	SH2002/00038/00	The Effects of GW685698X in Human NFκB, Human AP1, Human GRE, Human MMTV, Rat TAT, Human Bronchial IL8, Human Estrogen Receptor, Human Progesterone Receptor, Human Mineralocorticoid Receptor and Human Androgen Receptor Functional Assays.	19■年■月 ～20■年■月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.4	SH2006/00012/00	The effect of GW685698X on the translocation of the glucocorticoid receptor from the cytoplasm to the nucleus of live cells	20■年■月 ～20■年■月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.5	WM2006/00016/00	Protection against protease- and mechanically-induced cellular damage and inhibition of LPS-induced TNF release by GW685698X and other glucocorticoids	20■年■月 ～20■年■月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価 ／参考
4.2.1.1.6	—	Comparative effect of fluticasone furoate and fluticasone propionate on nasal symptoms in allergic rhinitis models in rats	20██年██月 ～20██年██月	██████████	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1.7 4.2.1.2.1	SH2002/00044/00	The Effects of GW685698X in the Rat Ovalbumin Induced Lung Eosinophilia Model, Oxazolone Induced Rat Ear Skin Delayed Type Hypersensitivity Model and the Rat Model of Thymus Involution.	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1.8	SH2003/00031/00	The Effects of GW685698X in Oxazolone Induced Mouse Ear Skin Delayed Type Hypersensitivity Model	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.2.1 4.2.1.1.7	SH2002/00044/00	The Effects of GW685698X in the Rat Ovalbumin Induced Lung Eosinophilia Model, Oxazolone Induced Rat Ear Skin Delayed Type Hypersensitivity Model and the Rat Model of Thymus Involution.	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.1	WD2001/00889/00	GW685698X Safety Pharmacology: Overt Central and Peripheral Pharmacodynamic Effects Following Acute Subcutaneous Administration in Conscious Wistar Han Rats (Study No. R23287)	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.2	WD2002/00077/00	GW685698X Safety Pharmacology: Overt central and peripheral pharmacodynamic effects following acute subcutaneous administration in the conscious dog (Study no. D23351)	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.3	FD2002/00033/00	Single Subcutaneous Dose Cardiovascular Study in Rats	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.4	FD2002/00011/01	GW685698X: Single Intravenous Dose Cardiovascular Study in Dogs	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.5	WD2001/01020/00	GW685698X Safety Pharmacology: Effect of GW685698X on Action Potential Parameters in Dog Isolated Cardiac Purkinje Fibres (Study Number DRGP1108; Glaxo Wellcome Study Reference Number V23207)	20██年██月 ～20██年██月	██████████	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3.6	FD2001/00004/00	GW685698X: Evaluation of effect on respiration in the unrestrained conscious rat following single subcutaneous administration	20██年██月 ～20██年██月	██████████	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価 ／参考
4.2.2.1.1	WD2002/00395/00	The Abbreviated Validation of a Method for the Determination of GW685698X in Mouse Plasma (Range 20-2000pg/mL) using HPLC-MS/MS	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.2	WD2002/00394/00	The Abbreviated Validation of a Method for the Determination of GW685698X in Rat Plasma (Range 20-2000pg/mL) using HPLC-MS/MS (Study No. GW685698XRTPLVALA)	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.3	WD2004/01477/00	Validation of a Method for the Determination of GSK159797 (range 50 to 50000 pg/mL) and GW685698 (range 40 to 4000 pg/mL) in Rat Plasma using HPLC-MS/MS Method Reference Number: GW685698RTPLVALA	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.4	WD2002/00396/00	The Abbreviated Validation of a Method for the Determination of GW685698X in Dog Plasma (Range 20-2000pg/mL) Using HPLC-MS/MS (Study No. GW685698XDOPLVALA)	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.5	WD2004/00927/00	The Validation of a Method for the Determination of GW685698 in Dog Plasma (range 20 to 2000 pg/mL) using HPLC-MS/MS GlaxoSmithKline Method Reference Number: GW685698DOPLVALB	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.6	WD2004/01475/00	Validation of a Method for the Determination of GSK159797 (range 50 to 50000 pg/mL) and GW685698 (range 20 to 2000 pg/mL) in Dog Plasma using HPLC-MS/MS GlaxoSmithKline Method Reference Number: GW685698DOPLVALC	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.7	WD2005/00139/00	Validation of a Method for the Determination of GSK597901 (range 100 to 10000 pg/mL) and GW685698 (range 40 to 5000 pg/mL) in Dog Plasma using HPLC-MS/MS Method Reference Number: GW685698DOPLVALD	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1.8	WD2002/00192/00	Validation of an Analytical Method (M/DMD/0349/03) for the Determination of GW685698X in Rat, Dog, Rabbit and Human Plasma over the Concentration Range 20-2000pg/mL (10-2000pg/mL for Rabbit Plasma Only) Using Solid Phase Extraction Followed by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric (MRM) Detection DMPK Study Nos. B30467, B30681	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2.1/ref 4.2.3.4.1.2/ref	WD2003/00100/00	GW685698X TOXICITY STUDY BY INHALATION ADMINISTRATION TO CD-1 MICE FOR 13 WEEKS GSK REFERENCE NO.: M23602	20██年██月 ～20██年██月	██████████	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価 ／参考
4.2.2.2.2	WD2001/00769/00	The Pharmacokinetics of ³ H-GW685698 in the Wistar Han Rat Following a Single Oral Dose of ³ H-GW685698 (0.1mg/kg) (Study No B30535)	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.2.3	WD2001/00701/01	The Pharmacokinetics of ³ H-GW685698 in the Wistar Han Rat Following a Single Intravenous Dose of ³ H-GW685698 (0.1mg/kg) (Study No B30534)	20██年██月 ～20██年██月 (20██年██月改訂)	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.2.4	WD2001/00875/00	The Pharmacokinetics of ³ H-GW685698 in the Wistar Han Rat Following a Single Subcutaneous Dose of ³ H-GW685698 (0.1mg/kg) - (Study No. B30536)	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.2.5 4.2.3.2.2	WD2001/01019/00	GW685698X (corticosteroid receptor agonist) : 4-Week Inhalation Toxicity Study in the Wistar Han Rat - Study Number ██████820653(GSK Study Reference Number R23246)	20██年██月 ～20██年██月 (TK: 20██年██月 ～20██年██月)	██████ (TK: GlaxoSmithKline)	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.2.6 4.2.3.2.6	WD2003/01044/0203	GW685698X TOXICITY STUDY BY INHALATION ADMINISTRATION TO WISTAR HAN RATS FOR 26 WEEKS GSK REFERENCE NO.: R23653	20██年██月 ～20██年██月 (20██年██月改訂) (TK: 20██年██月報告)	██████ (TK: GlaxoSmithKline)	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.2.7	WD2001/01091/00	The Pharmacokinetics of GW685698X in the Female New Zealand White Rabbit Following Single Oral and Single Intravenous Administration of GW685698X at 100μg/kg (Study B30756)	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.2.8 4.2.3.2.7	WD2002/01366/01	GW685698X: 28 Day Nasal Administration Toxicity Study in the Dog	20██年██月 ～20██年██月 (20██年██月改訂) (TK: 20██年██月 ～20██年██月)	██████ (TK: GlaxoSmithKline)	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.2.9 4.2.3.2.8	WD2004/01625/00	GW685698X 26 Week Intranasal Administration Toxicity Study in the Dog with a 13-week Interim Kill	20██年██月 ～20██年██月 (TK: 20██年██月 ～20██年██月)	██████ (TK: GlaxoSmithKline)	海外	社内 資料	評価 資料

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価 /参考
4.2.2.2.10 4.2.2.5.5	WD2001/00850/00	The rates and routes of elimination of total radioactive drug-related material and the pharmacokinetics of ³ H-GW685698 and total radioactive drug-related material in the beagle dog following a single intravenous, a single oral and a single subcutaneous administration at 0.1mg/kg bodyweight. (Study No. B30557)	20██年██月 ~20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2.11 4.2.3.2.9	WD2001/01015/00	GW685698X (corticosteroid receptor agonist) : 4-Week Inhalation Toxicity Study in the Dog Study Number ███818921 (GSK Reference Number D23245)	20██年██月 ~20██年██月 (TK: 20██年██月 ~20██年██月)	█████ (TK: GlaxoSmithKline)	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2.12 4.2.3.2.11	WD2003/00645/00	GW685698X TOXICITY STUDY BY ONCE DAILY INHALATION ADMINISTRATION TO BEAGLE DOGS FOR 13 WEEKS GSK REFERENCE NO.:D23588	20██年██月 ~20██年██月 (TK: 20██年██月報告)	█████ (TK: GlaxoSmithKline)	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3.1	WD2001/00584/00	The Tissue Distribution of Radioactivity in the Albino (Wistar Han) and Pigmented (Random Hooded) Male Rat Following a Single Oral Administration of ³ H-GW685698 at 133μg GW685698X/kg Nominal Dose - Study No. B30493	20██年██月 ~20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.3.2/ref	WD2001/00574/01	The Tissue Distribution of Radioactivity in the Albino (Wistar Han) and Pigmented (Random Hooded) Male Rat Following a Single Intravenous Administration of ³ H-GW685698 at 133μg GW685698X/kg Nominal Dose (Study No. B30511)	20██年██月 ~20██年██月 (20██年██月改訂)	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.3.3	FD2003/00264/00	Quantitative whole-body autoradiography following a single intravenous administration (30 minute infusion) of [¹⁴ C]GW685698X to male pigmented rats at a target dose level of 1 mg/kg	20██年██月 ~20██年██月	█████	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3.4	WD2003/01268/00	Investigation of the Plasma Protein Binding of ³ H-GW685698 in Human, Beagle Dog, New Zealand White Rabbit, Wistar Han Rat and CD-1 Mouse In Vitro Using an Ultra-Filtration Method (Study No: 03DMW044)	20██年██月 ~20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3.5	WD2001/00979/00	The in vitro Binding and Distribution of GW685698X to Plasma Proteins and Whole Blood from Rat, Dog, Rabbit, Mouse and Human (Study number B30588)	20██年██月 ~20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3.6 4.2.2.5.7	FD2003/00241/00	Elimination of drug-related material following a single intravenous administration of [¹⁴ C]GW685698X to male beagle dogs at a target dose level of 0.1 mg/kg	20██年██月 ~20██年██月	█████	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価 ／参考
4.2.2.3.7	WD2005/00763/00	An In Vitro Investigation into the Inhibition by GW685698X and a metabolite GSK-e* of Xenobiotic Transport via Human OATP1B1 Heterologously Expressed in CHO cells. Study Number: 05DMW042	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3.8	FD2005/00368/00	An In Vitro Investigation of the Inhibition by GW685698X and GSK-e* of Xenobiotic Transport Via Human P-Glycoprotein, Heterologously Expressed in MDCKII cells. Study Number: 05DMF052	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3.9	WD2006/00293/00	An In Vitro Investigation of Both the Transport via Heterologously Expressed Human P-glycoprotein and the Passive Membrane Permeability of GW685698X in MDCKII-MDR1 Cells. Study Number: 04DMW085	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4.1	WD2002/00231/00	Investigations in to the in vitro metabolism of GW685698X in liver microsome preparations (Study No. B30625)	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4.2	WD2002/00003/00	Investigations into the metabolism of GW685698X in vitro in hepatocytes from man, rat and dog Study number B30509	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4.3	WD2004/00004/00	In vitro investigations into the metabolism of [¹⁴ C]GW685698 and [³ H]GW685698 in human, mouse, rat, female rabbit and dog (Study No. B30977)	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4.4	WD2004/01155/00	Profiling of the major metabolites of GW685698X following incubation with highdensity, complex, metabolically-active, anaerobic microbiotas of human, rat, and dog origin. (Study Number 04DMW028)	20██年██月報告	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4.5/ref	FD2004/00341/00	Collection of samples to enable investigation of the fate of [¹⁴ C]GW685698X in high density, complex, metabolically active, anaerobic microbiotas of human, rat and dog origin.	20██年██月 ～20██年██月	██████████	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.4.6	WD2003/00002/00	The Metabolism of ³ H-GW685698X in Isolated Perfused Rat Liver Model (IPRL) (Study No. B30878)	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料

* 新薬承認情報提供時に置き換え

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価 ／参考
4.2.2.4.7	WD2003/00828/00	The Metabolism of ¹⁴ C-GW685698 in Male Isolated Perfused Rat Liver Model (IPRL) (Study No. B30935)	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.4.8	WD2005/00557/00	Quantification and Identification of the Circulating Metabolites of GW685698X in the Male CD-1 Mouse Following a Single Intravenous Administration of [¹⁴ C]-GW685698 at a Target Dose of 1mg/kg Study Number: 04DMW106	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.4.9	WD2004/00040/00	Profiling of the Metabolites of GW685698X in the Wistar Han Rat following a Single Intravenous Administration of ³ H-GW685698 at a Dose of 1 mg/kg (Study No. 03DMW042)	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.4.10	WD2004/01053/01	Preliminary Quantification and Characterisation of the Major Metabolites of GW685698X Following Intravenous Administration of [¹⁴ C]-GW685698 to the Male Rat GlaxoSmithKline Study Number B30976	20██年██月 ～20██年██月 (20██年██月改訂)	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.4.11 4.2.2.5.8	WD2001/01130/01	The Biliary Excretion and Metabolism of ³ H-GW685698 in Male Wistar Han Rats (9mg/kg iv, 6mg/kg po) (Study No. B30607)	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.4.12	WD2004/01197/00	Identification of the Metabolites of GW685698X in the Bile from Biliary Cannulated Male Wistar Han Rat following either a Single Intravenous or Oral Administration of [¹⁴ C]-GW685698 at a Target Dose of 1 mg/kg (Study Number 03DMW114)	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.4.13	WD2004/00036/00	Profiling of the Metabolites of GW685698X in the Beagle Dog following a Single Intravenous Administration of ³ H-GW685698 equivalent to 1 mg GW685698X/kg (Study No. 03DMW045)	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.4.14	WD2004/01054/00	Preliminary quantification and characterisation of the major metabolites of GW685698X following intravenous administration of [¹⁴ C]-GW685698 to the male dog GlaxoSmithKline Study Number 03DMW069	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.2.4.15 4.2.2.5.9	WD2001/01133/01	The Biliary Excretion and Metabolism of ³ H-GW685698 in the Male Beagle Dog (4.5mg/kg iv) (Study No. B30678)	20██年██月 ～20██年██月 (20██年██月改訂)	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	評価 資料

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価 ／参考
4.2.2.4.16	FD2002/00013/00	The effect of GW685698X on hepatic levels of cytochrome P450 and related parameters in the male and female Wistar Han rat after administration by inhalation at 0 and nominally 64 mg/kg/day for 28 days	20██年██月 ～20██年██月	██████████	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.5.1	WD2001/00854/00	The Rates and Routes of Elimination of ³ H-GW685698 in the Wistar Han Rat Following a Single Oral Administration of ³ H-GW685698 Equivalent to 0.1mg GW685698X/kg. (Study No. B30537)	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.5.2	WD2001/00780/00	The Rates and Routes of Elimination of ³ H-GW685698 in the Wistar Han Rat Following a Single Intravenous Administration of ³ H-GW685698 Equivalent to 0.1mg GW685698X/kg. (Study Number B30530)	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.5.3	FD2003/00374/01	Elimination of Drug-Related Material Following a Single Intravenous Administration of [¹⁴ C]-GW685698X to Male Sprague Dawley Rats at a Target Dose Level of 1 mg/kg	20██年██月 ～20██年██月 (20██年██月改訂)	██████████	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.5.4	WD2001/00856/00	The Rates and Routes of Elimination of ³ H-GW685698 in the Wistar Han Rat Following a Single Subcutaneous Administration of ³ H-GW685698 Equivalent to 0.1mg GW685698X/kg. (Study Number B30553)	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.5.5 4.2.2.2.10	WD2001/00850/00	The rates and routes of elimination of total radioactive drug-related material and the pharmacokinetics of ³ H-GW685698 and total radioactive drug-related material in the beagle dog following a single intravenous, a single oral and a single subcutaneous administration at 0.1mg/kg bodyweight. (Study No. B30557)	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.5.6	WD2003/00126/00	Excretion of Radioactivity Following a Single Intravenous Bolus Administration (0.1mg/kg) of [¹⁴ C]-GW685698X to the Male Beagle Dog (Study No. B30946)	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.5.7 4.2.2.3.6	FD2003/00241/00	Elimination of drug-related material following a single intravenous administration of [¹⁴ C]GW685698X to male beagle dogs at a target dose level of 0.1 mg/kg	20██年██月 ～20██年██月	██████████	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.5.8 4.2.2.4.11	WD2001/01130/01	The Biliary Excretion and Metabolism of ³ H-GW685698 in Male Wistar Han Rats (9mg/kg iv, 6mg/kg po) (Study No. B30607)	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価 ／参考
4.2.2.5.9 <u>4.2.2.4.15</u>	WD2001/01133/01	The Biliary Excretion and Metabolism of ³ H-GW685698 in the Male Beagle Dog (4.5mg/kg iv) (Study No. B30678)	20██年██月 ～20██年██月 (20██年██月改訂)	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.3.1.1	WD2001/00582/00	GW685698X (Corticosteroid Receptor Agonist) : Acute oral toxicity study in the Wistar Han rat (Study Number R23211)	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.3.1.2	WD2001/01018/00	GW685698X (corticosteroid receptor agonist) 30% w/w : Acute Inhalation Toxicity Study in Wistar Han Rats - Study Number █████819955 (GSK Study Reference Number R23195)	20██年██月 ～20██年██月	████	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.3.1.3/ref	WD2001/00685/00	GW685698X: 7-Day Maximum Repeatable Dose Inhalation Study in Dogs Study Number █████809278 (GSK Study Reference Number D23109)	20██年██月 ～20██年██月	████	海外	社内 資料	参考 資料
4.2.3.2.1	WD2004/00128/01	GW685698X: A 14-Day Intranasal Toxicity Study in the Wistar Han Rat	20██年██月 ～20██年██月 (20██年██月改訂)	████████	海外	社内 資料	評価 資料
<u>4.2.3.2.2</u> 4.2.2.2.5	WD2001/01019/00	GW685698X (corticosteroid receptor agonist) : 4-Week Inhalation Toxicity Study in the Wistar Han Rat - Study Number █████820653 (GSK Study Reference Number R23246)	20██年██月 ～20██年██月	████	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.3.2.3/ref	WD2001/00459/00	GW685698X (corticosteroid receptor agonist) : Maximum repeatable dose study in Wistar Han Rats by Inhalation Administration for 7 Days - Study Number █████808795 (GSK Study Reference Number R23108)	20██年██月 ～20██年██月	████	海外	社内 資料	参考 資料
4.2.3.2.4	WD2002/00525/02	GW685698X (Corticosteroid receptor agonist): A Further 30 Day Inhalation Toxicity Study in the Wistar Han Rat (Study No. R23525)	20██年██月 ～20██年██月 (20██年██月改訂)	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.3.2.5	WD2003/00099/00	GW685698X TOXICITY STUDY BY INHALATION ADMINISTRATION TO WISTAR HAN RATS FOR 13 WEEKS GSK STUDY REFERENCE NO.:R23603	20██年██月 ～20██年██月	████████	海外	社内 資料	評価 資料
<u>4.2.3.2.6</u> 4.2.2.2.6	WD2003/01044/0203	GW685698X TOXICITY STUDY BY INHALATION ADMINISTRATION TO WISTAR HAN RATS FOR 26 WEEKS GSK REFERENCE NO.:R23653	20██年██月 ～20██年██月 (20██年██月改訂)	████████	海外	社内 資料	評価 資料
<u>4.2.3.2.7</u> 4.2.2.2.8	WD2002/01366/01	GW685698X: 28 Day Nasal Administration Toxicity Study in the Dog	20██年██月 ～20██年██月 (20██年██月改訂)	████	海外	社内 資料	評価 資料

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価 ／参考
4.2.3.2.8 4.2.2.2.9	WD2004/01625/00	GW685698X 26 Week Intranasal Administration Toxicity Study in the Dog with a 13-week Interim Kill	20██年██月 ～20██年██月	██████████	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2.9 4.2.2.2.11	WD2001/01015/00	GW685698X (corticosteroid receptor agonist) : 4-Week Inhalation Toxicity Study in the Dog Study Number █████818921 (GSK Reference Number D23245)	20██年██月 ～20██年██月	██████████	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2.10/ref	WD2002/00980/00	GW685698X: 7-Day Inhalation Tolerability Study of a Powder Formulation in the Beagle Dog. Study No. 78114 (GSK Study Ref. No. D23515)	20██年██月 ～20██年██月	██████████	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2.11 4.2.2.2.12	WD2003/00645/00	GW685698X TOXICITY STUDY BY ONCE DAILY INHALATION ADMINISTRATION TO BEAGLE DOGS FOR 13 WEEKS GSK REFERENCE NO.:D23588	20██年██月 ～20██年██月	██████████	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2.12	WD2004/00523/01	GW685698X: A 39-Week Inhalation Toxicity Study of a Powder Formulation in the Beagle Dog	20██年██月 ～20██年██月 (20██年██月改訂)	██████████	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3.1.1	WD2001/01058/00	GW685698X: Fluticasone Furoate; Ames Agar Plate Assay with <i>Salmonella typhimurium</i> and <i>Escherichia coli</i> (GLP, Study Number GGR0068 - GSK Study Reference Number V23233)	20██年██月 ～20██年██月	██████████	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3.1.2	WD2001/01059/01	GW685698X: Fluticasone Furoate; Mammalian Cell Mutation Test at the Thymidine Locus in Mouse Lymphoma L5178Y cells (GLP, Study Number 34/680 - GSK Study Reference Number V23249)	20██年██月 ～20██年██月 (20██年██月改訂)	██████████	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3.2.1	WD2002/00528/00	GW685698X: Corticosteroid receptor agonist; An investigation of its potential to induce micronuclei in the bone marrow of Han Wistar rats after intravenous administration (Study No. R23581)	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3.2.2	WD2004/00558/01	GW685698X: Repeat Intravenous Rat Bone Marrow Micronucleus Assay (Study No. R25156)	20██年██月 ～20██年██月 (20██年██月改訂)	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.4.1.1	WD2005/00894/01	GW685698X CARCINOGENICITY STUDY BY INHALATION ADMINISTRATION TO CD-1 MICE FOR 104 WEEKS	20██年██月 ～20██年██月	██████████	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価 ／参考
4.2.3.4.1.2/ref 4.2.2.2.1/ref	WD2003/00100/00	GW685698X TOXICITY STUDY BY INHALATION ADMINISTRATION TO CD-1 MICE FOR 13 WEEKS GSK REFERENCE NO.: M23602	20██年██月 ～20██年██月	██████████	海外	社内 資料	参考 資料
4.2.3.4.1.3	WD2005/00895/02	GW685698X CARCINOGENICITY STUDY BY INHALATION ADMINISTRATION TO HAN WISTAR RATS FOR 104 WEEKS	20██年██月 ～20██年██月	██████████	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.3.5.1.1	WD2003/01271/00	GW685698X: A MALE FERTILITY INHALATION TOXICITY STUDY IN THE WISTAR HAN RAT	20██年██月 ～20██年██月	██████████	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.3.5.1.2	WD2002/01055/00	GW685698X COMBINED STUDY OF EFFECTS ON FERTILITY AND EMBRYO-FETAL DEVELOPMENT IN FEMALE WISTAR HAN RATS BY INHALATION ADMINISTRATION GSK STUDY REFERENCE: R23393	20██年██月 ～20██年██月	██████████	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.3.5.2.1	WD2002/00882/00	GW685698X STUDY OF EFFECTS ON EMBRYO-FETAL TOXICITY IN THE NEW ZEALAND WHITE RABBIT BY INHALATION ADMINISTRATION GSK STUDY REFERENCE NO.: L23338	20██年██月 ～20██年██月	██████████	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.3.5.2.2/ref	WD2001/01016/00	GW685698X: Preliminary Embryo-Fetal Toxicity Study in the Rabbit by Inhalation Administration (Study No. BVR 036/010193, GSK Study Ref. No. L23306)	20██年██月 ～20██年██月	██████████	海外	社内 資料	参考 資料
4.2.3.5.3.1	WD2003/01783/00	A NOSE-ONLY INHALATION PRE AND POSTNATAL STUDY OF GW685698X IN THE RAT	20██年██月 ～20██年██月	██████████	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.3.6.1	RD2003/00059/00	GW685698X: Acute Dermal Irritation in the Rabbit (███ Project Number: 1127/016)	20██年██月 ～20██年██月	██████████	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.3.6.2	RD2003/00060/00	GW685698X (2mcg/ml in ethanol): Acute dermal irritation in the rabbit (███ Project Number: 1127/017)	20██年██月 ～20██年██月	██████████	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.3.6.3	RD2005/00377/01	GW685698X: Primary Eye Irritation Study in Rabbits	20██年██月 ～20██年██月 (20██年██月改訂)	██████████	海外	社内 資料	評価 資料

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	試験実施施設	報種類	掲載誌	評価 ／参考
4.2.3.7.1.1	CD2005/00215/00	GW685698X: A 5-Day Inhalation Tolerability Study of a Powder Aerosol Formulation in Guinea Pig Followed by an Immunologic Sensitization Potential Study in Guinea Pig via Inhalation	20██年██月 ～20██年██月	██████████	海外	社内 資料	評価 資料
4.2.3.7.3.1/ref	WD2004/00419/00	GW685698X- Evaluation of increased eosinophilic inclusions in the bronchiolar epithelium observed post treatment of corticosteroid in rats. (Study No. V24494)	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	参考 資料
4.2.3.7.3.2/ref	WD2006/01906/00	GW685698X: Additional investigations into target organ toxicity using tissues generated from study R24142 (V26765)	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	参考 資料

第5部（臨床試験報告書）

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考
5.3.1.1.1	FFR10010試験	A randomised, open label, 2-way cross-over study to assess the absolute bioavailability of GW685698X administered intranasally in healthy male and female subjects	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	評価 資料
5.3.1.1.2/ref	FFA10003試験	A part-randomised, single dose, open label, 6-way cross-over study to assess the relative systemic pharmacokinetics and absolute bioavailability of 2 and 3 μm GW685698X (2000μg), FTIM GW685698X material (2000μg) and FP (1000μg) administered via DISKHALER in healthy male subjects	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	参考 資料
5.3.1.4.1	FD2005/00013/00	The Validation of a Method of the Determination of GW685698 in Human Plasma (range 10 to 1000 pg/mL) using SPE-HPLC-MS/MS Method Reference Number: GW685698HUPLVALA	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	評価 資料
5.3.1.4.2	WD2002/01057/00	Validation of an Analytical Method for the Determination of GW685698X in Human Plasma (Range 10 to 1000pg/mL) using Solid Phase Extraction and HPLC with Tandem Mass Spectrometric Detection (York Bioanalytical Solutions Study No. YAY/010)	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	評価 資料
5.3.1.4.3	JBA/GW685698/01/01	The Validation of a Method for the Determination of GW685698X in Human Plasma (range 10 - 100 pg/mL) using LC-MS/MS Study No. JBA/GW685698/01	20██年██月 ～20██年██月	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内 資料	評価 資料

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考
5.3.1.4.4	WD2002/00273/00	The Validation of a Method for the Determination of GW685698X, GR51608X (Range 10-2000pg/mL) and GSK-e* (Range 20-2000pg/mL) in Human Plasma Using HPLC MS/MS (Study No. GW685698XHUPLVALA)	20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
5.3.2.2.1	WD2005/01123/00	Investigation of the Binding of [¹⁴ C]-GW685698 in Human Plasma and Selected Plasma Proteins In Vitro Study Number: 05DMW083	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
5.3.2.2.2	WD2005/01308/00	An in vitro investigation into the human oxidative enzymology of GW685698. Study Number: 05DMW037	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
5.3.2.2.3	WD2002/00297/00	In vitro metabolism of GW685698X by Cytochrome P450 enzymes in human liver microsomal preparations and individually expressed cytochrome P450 enzyme preparations (Study No. B30739)	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
5.3.2.2.4	WD2002/00978/01	Metabolism of GW685698X by Sphaeroplasts Containing Expressed Human Cytochrome P450 Enzymes (Study No. B30879)	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
5.3.2.2.5	FD2003/00126/00	The Inhibition of Human Cytochrome P450 Enzymes by GW685698X In Vitro (Study Number B30972)	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
5.3.2.2.6	WD2005/00543/00	The Inhibition of Human Cytochrome P450 Enzymes by GW694301 in vitro (Study No.: 05DMW006)	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料
5.3.3.1.1	FFR10005試験	GW685698の第I相臨床試験 －日本人健康成人男性を対象とした単回及び反復鼻腔内投与試験－ ＜臨床薬理試験＞	20██年██月 ～20██年██月	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内資料	評価資料
5.3.3.1.2	FFR10001試験	A randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over, dose escalation study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single and 7 days repeat intranasal doses of a micronised suspension formulation of GW685698X (50, 100, 200, 400, 800 µg) in healthy male subjects.	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価資料

* 新薬承認情報提供時に置き換え

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考
5.3.3.1.3	FFR10008試験	A non-randomised, open label, two period cross-over study to determine the excretion balance and pharmacokinetics of [¹⁴ C]-GW685698, administered as single doses of an oral solution and an intravenous infusion to healthy adult male subjects.	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	評価 資料
5.3.3.1.4	WD2005/01496/00	Characterisation of the Major Metabolites of GW685698X following a Single Oral Administration and a Single Intravenous Administration of [¹⁴ C]-GW685698 to Healthy Adult Male Subjects Study Number: 05DMW004	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	評価 資料
5.3.3.1.5/ref	FFA103096試験	A randomised, double blind, placebo controlled, incomplete block, five-way cross-over study to investigate the effect of one week repeat dosing of GW685698X and FP on twenty-four hour serum cortisol in healthy subjects	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	参考 資料
5.3.3.2.1 <u>5.3.5.1.2</u>	FFR20001試験	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once Daily, Intranasal Administration of GW685698X Aqueous Nasal Spray 50 mcg, 100 mcg, 200 mcg, or 400 mcg for 14 days in Adult and Adolescent Subjects with Seasonal Allergic Rhinitis	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	評価 資料
5.3.3.2.2 <u>5.3.5.1.4</u>	FFR20002試験	FFR20002: A randomized, double-blind, parallel group, placebo and active (prednisone) controlled, 6-week study of the effect of GW685698X aqueous nasal spray 100mcg QD on the hypothalamic pituitary adrenocortical (HPA) axis in adolescents and adults 12 to 65 years of age with perennial allergic rhinitis (PAR)	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	評価 資料
5.3.3.2.3/ref <u>5.3.5.1.9/ref</u>	FFR102123試験	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicentre, Long-Term Study to Evaluate the Safety of Once-Daily, Intranasal Administration of GW685698X Aqueous Nasal Spray 100mcg for 52 weeks in Adult and Adolescent Subjects with Perennial Allergic Rhinitis	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	参考 資料
5.3.3.3.1/ref	FFA10013試験	A study to investigate the pharmacokinetics of a single inhaled dose (400mcg) of GW685698X and its effect on serum cortisol in patients with impaired liver function and matched control subjects.	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	参考 資料

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考
5.3.3.4.1	FFR10013試験	A double-blind, randomised, two-period crossover study in healthy subjects to investigate the effect of 7 days' co-administration of GW685698X aqueous nasal spray (100 mcg) with ketoconazole on serum cortisol levels	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	評価 資料
5.3.4.1.1/ref	FFA10004試験	A study to determine the relative skin blanching potencies of the novel corticosteroid, GW685698X, fluticasone propionate and beclomethasone dipropionate in healthy male volunteers.	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	参考 資料
5.3.4.2.1	FFR10007試験	A single-centre, randomised, single-blind, placebo-controlled, 2-period, crossover study to evaluate the efficacy and safety of GW685698X administered intranasally for 8 days (200µg once daily) versus placebo in male subjects with allergic rhinitis, using the Vienna Challenge Chamber.	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	評価 資料
5.3.5.1.1	FFR100650試験	GW685698の通年性アレルギー性鼻炎に対する臨床評価 －二重盲検比較試験による用量反応試験－	20██年██月 ～20██年██月	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内 資料	評価 資料
5.3.5.1.2 5.3.3.2.1	FFR20001試験	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once Daily, Intranasal Administration of GW685698X Aqueous Nasal Spray 50 mcg, 100 mcg, 200 mcg, or 400 mcg for 14 days in Adult and Adolescent Subjects with Seasonal Allergic Rhinitis	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	評価 資料
5.3.5.1.3	FFR100652試験	GW685698の季節性アレルギー性鼻炎に対する臨床評価 －プラセボを対照とした二重盲検法を用いたプロピオン酸フルチカゾンに対する非劣性の検討－＜検証的試験＞	20██年██月 ～20██年██月	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内 資料	評価 資料
5.3.5.1.4 5.3.3.2.2	FFR20002試験	FFR20002: A randomized, double-blind, parallel group, placebo and active (prednisone) controlled, 6-week study of the effect of GW685698X aqueous nasal spray 100mcg QD on the hypothalamic pituitary adrenocortical (HPA) axis in adolescents and adults 12 to 65 years of age with perennial allergic rhinitis (PAR)	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	評価 資料
5.3.5.1.5/ref	FFR30002試験	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Multicenter, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-Daily, Intranasal Administration of GW685698X Aqueous Nasal Spray 100mcg for 4 Weeks in Adult and Adolescent Subjects (≥ 12 years of age) with Perennial Allergic Rhinitis (PAR)	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	参考 資料

添付資料番号	Document No. またはStudy No.	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考
5.3.5.1.6/ref	FFR30003試験	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multi-Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-Daily, Intranasal Administration of GW685698X Aqueous Nasal Spray 100mcg for 14 days in Adult and Adolescent Subjects with Seasonal Allergic Rhinitis	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	参考 資料
5.3.5.1.7/ref	FFR103184試験	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicentre Two Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-Daily, Intranasal Administration of GW685698X Aqueous Nasal Spray 100mcg in Adult and Adolescent Subjects with Seasonal Allergic Rhinitis in Europe	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	参考 資料
5.3.5.1.8/ref	FFR104861試験	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multi-Center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-Daily, Intranasal Administration of GW685698X Aqueous Nasal Spray 100mcg for 2 Weeks in Adult and Adolescent Subjects ≥12 Years of Age with Seasonal Allergic Rhinitis	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	参考 資料
5.3.5.1.9/ref 5.3.3.2.3/ref	FFR102123試験	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicentre, Long-Term Study to Evaluate the Safety of Once-Daily, Intranasal Administration of GW685698X Aqueous Nasal Spray 100mcg for 52 weeks in Adult and Adolescent Subjects with Perennial Allergic Rhinitis	20██年██月 ～20██年██月	GlaxoSmithKline	海外	社内 資料	参考 資料
5.3.5.2.1	FFR100688試験	GW685698の通年性アレルギー性鼻炎に対する臨床評価 －長期投与試験－	20██年██月 ～20██年██月	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内 資料	評価 資料

1.12.2. 提出すべき資料がない項目一覧

- 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
- 4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用
- 4.2.2.7 その他の薬物動態試験
- 4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験
- 4.2.3.4.3 その他の試験
- 4.2.3.5.4 新生児を用いた試験
- 4.2.3.7.2 免疫毒性試験
- 4.2.3.7.4 依存性試験
- 4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
- 4.2.3.7.6 不純物の毒性試験
- 4.2.3.7.7 その他の毒性試験
- 5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
- 5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
- 5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書
- 5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
- 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書
- 5.3.5.4 その他の試験報告書
- 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書