

審議結果報告書

平成 21 年 8 月 25 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] エリザスカプセル外用 400 μ g
[一 般 名] デキサメタゾンシペシル酸エステル
[申 請 者] 日本新薬株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 12 月 20 日

[審 議 結 果]

平成 21 年 7 月 24 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

平成 21 年 7 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] エリザスカプセル外用 400 µg (ブローバカプセル鼻噴霧 400 µg から変更)
[一 般 名] デキサメタゾンシペシル酸エステル (デキサメタゾンシペシレートから変更)
[申 請 者 名] 日本新薬株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 12 月 20 日
[剤型・含量] 1 カプセル中にデキサメタゾンシペシル酸エステルを 400 µg 含有する硬カプセル剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]

分子式 $C_{33}H_{43}FO_7$

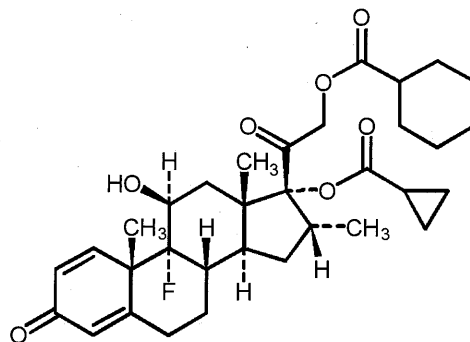
分子量 570.69

化学名

英名 : 9-Fluoro-11 β ,17,21-trihydroxy-16 α -methylpregna-1,4-diene-3,20-dione
21-cyclohexanecarboxylate 17-cyclopropanecarboxylate

日本名 : 9-フルオロ-11 β ,17,21-トリヒドロキシ-16 α -メチルプレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン 21-シクロヘキサンカルボン酸エステル 17-シクロプロパンカルボン酸エステル

構造式



[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

審査結果

平成 21 年 7 月 8 日

[販 売 名] エリザスカプセル外用 400 μ g (ブローバカプセル鼻噴霧 400 μ g から変更)
[一 般 名] デキサメタゾンシペシル酸エステル (デキサメタゾンシペシレートから変更)
[申請者名] 日本新薬株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 12 月 20 日
[特記事項] なし
[審査結果]

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

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

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

[効能・効果] アレルギー性鼻炎
[用法・用量] 通常、成人には 1 回 1 カプセル (デキサメタゾンシペシル酸エステルとして 400 μ g) を 1 日 1 回専用噴霧器を用いて鼻腔に噴霧する。

審査報告 (1)

平成 21 年 6 月 5 日作成

I. 申請品目

[販 売 名]	ブローバカプセル鼻噴霧 400 µg (申請時)
[一 般 名]	デキサメタゾンシペシレート (申請時)
[申請者名]	日本新薬株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 12 月 20 日
[剤型・含量]	1 カプセル中にデキサメタゾンシペシレートを 400 µg 含有する硬カプセル剤
[申請時効能・効果]	アレルギー性鼻炎
[申請時用法・用量]	通常、成人には 1 回 1 カプセル(デキサメタゾンシペシレートとして 400 µg)を 1 日 1 回専用噴霧器を用いて鼻腔に噴霧する。
[特記事項]	なし

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び機構からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤はアレルギー性鼻炎を対象とする鼻腔内投与製剤であり、有効成分であるデキサメタゾンシペシレート (本薬) は、脂溶性官能基の導入により局所での高い貯留性、抗炎症効果の持続性を得ることを企図して [] 株式会社により開発された新規の糖質コルチコイドである。

本邦における本剤の臨床開発は 19 [] 年より開始され、今般、国内臨床試験成績に基づきアレルギー性鼻炎に対する有効性及び安全性が確認されたとして、新有効成分含有医薬品として製造販売承認申請が行われた。なお、海外においては、現時点では本剤の開発は行われていない。

本薬の一般名については、「医薬品の一般的名称について」(平成 19 年 12 月 27 日付薬食審査第 1227003 号) に基づき、申請時の「デキサメタゾンシペシレート」から「デキサメタゾンシペシル酸エステル」に変更され、また、本剤の販売名については、医療過誤防止の観点から、「ブローバカプセル鼻噴霧 400 µg」から「エリザスカプセル外用 400 µg」に変更された。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬であるデキサメタゾンシペシル酸エステル (NS-126) については、物理的・化学的性質として性状、溶解性、吸湿性、融点・熱分析、旋光度、分配係数、粒子径、結晶多形が検討されている。本原薬は吸湿性を有さない。また、3 種の結晶多形が見出されている。

本薬の製造は、化合物 A* ([]) を出発物質として Step1 (化合物 B* の合成)、Step2 (化合物 C* の合成)、Step3 (化合物 D* の合成)、Step4-1 (NS-126 の [])、Step4-2 (NS-126 の [] 回目の [])、Step5 ([])、Step6 (包装)、Step7 (試験、保管) からなる。Step [] において化合物 C* の管

理値を逸脱した場合は[]工程[]が、Step[]において 化合物D* の管理値を逸脱した場合は[]工程[]が設定されている。Step[] 及び Step[]、Step[] が重要工程とされ、Step[] の生成物である 化合物C* は重要中間体として管理項目及び管理値が設定されている。本薬の製造工程は、開発の過程で工業化を目的として4回の変更を経ており、製造法3¹による原薬が第I相単回鼻噴霧試験、第I相反復鼻噴霧試験及び臨床薬理試験、製造法5(申請製造法)による原薬がこれら以外の臨床試験に使用されている。

原薬の化学構造は元素分析、質量スペクトル、紫外 (UV) 吸収スペクトル、赤外 (IR) 吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル (¹H-NMR、¹³C-NMR)、結晶多形 (性状、IR スペクトル、粉末 X 線回折パターン、熱分析、結晶多形間の[]、[]での結晶転移、[]の影響、融点) が検討されている。申請製造法により製造される原薬は[]形結晶であり、熱及び粉砕に対して安定で、安定性試験においても結晶形の変化は認められていない。原薬の不純物については、類縁物質、残留溶媒 (溶媒 α* []、溶媒 β*)、無機化合物が検討されている。本薬は光学異性体の存在が考えられるが、絶対配置は出発物質 化合物A* の母骨格により保証される。

原薬の規格及び試験方法として、性状 (形状、溶解性、融点)、確認試験 (UV 可視吸収スペクトル、IR スペクトル)、旋光度、純度試験 (類縁物質、残留溶媒 [溶媒 α*])、乾燥減量、強熱残分、[]、定量法 (含量) (液体クロマトグラフィー [HPLC]) が設定されている。類縁物質については、個々の類縁物質[]%以下、合計[]%以下に、溶媒 α* は[] ppm 以下に管理されている。純度試験 (重金属)、純度試験 (ヒ素)、純度試験 (不純物1*)、純度試験 (残留溶媒: 溶媒 β*)、微生物限度は、検討されたが規格は設定されていない。なお、原薬及び製剤の規格及び試験方法の分析法バリデーションについては、本剤開発時に当時の共同開発会社により実施されたが、頑健性、溶液の安定性、システムの適合性のデータが取得されていなかったことから、追加試験が実施され、審査の過程で当該成績が提出された。

原薬の安定性については、実生産スケールの3ロットを用いて、長期保存試験 (25°C/60 %RH、暗所、ポリエチレン二重袋/ファイバードラム、36 ヶ月)、加速試験 (40°C/75 %RH、暗所、ポリエチレン二重袋/ファイバードラム、6 ヶ月)、苛酷試験 (温度 [60°C、褐色ガラス瓶 (気密)、3 ヶ月])、苛酷試験 (温湿度 [60°C/75 %RH、褐色ガラス瓶 (開放)、3 ヶ月])、苛酷試験 (光 [室温、ガラスシャーレ及び対照品、120 万 lx・hr 以上、200W・h/m² 以上])、強制分解試験 (温度 [中性]、光 [中性]、酸性、アルカリ性) が実施された。長期保存試験及び加速試験においては、性状 (色及び形状、粉末 X 線回折)、確認試験 (UV 可視吸収スペクトル、IR スペクトル)、旋光度、純度試験 (類縁物質、不純物1*)、乾燥減量、微生物限度、[] ([])、含量が測定項目とされた。また、苛酷試験及び強制分解試験においては、性状 (色及び形状、粉末 X 線回折)、分解物の探索 (薄層クロマトグラフィー、HPLC <条件 1>、HPLC <条件 2>)、[] ([])、含量が測定項目とされた。

長期保存試験及び加速試験においては、相対保持時間 (RRT) 約[]の不純物ピークが[]~[]%検出されたが、測定操作時の光の影響とされ (「審査の概略」参照)、その他の測定項目では経時変化は認められなかった。苛酷試験 (温度)、苛酷試験 (温湿度)、苛酷試験 (光) において、変化は認められず安定であった。強制分解試験の結果、中性溶液中の原薬に温度による経時変化は認められず、曝光により RRT 約[]の光分解物、RRT[]、RRT[]の生成が認められた。またアルカリ性下では、不純物2*、不純物3*、化合物A*、化合物C*、RRT[]のピークが認められ、酸性下では 化合物C* 及び 不純物2* の生成が認められた。原薬の室温保存のリテスト期間は、長期保存試験及び加速試験

¹ 製造法3は、Step[]の[]、Step[]の[]が製造法5とは異なる。

の結果に基づいて 36 ヶ月と設定された。

(2) 製剤

申請製剤は頭部淡赤紫色透明、体部無色透明の硬カプセル剤であり、PTP シートによる一次包装、ピロー包装による二次包装により供給される。原薬 400 μg 及び賦形剤である乳糖水和物からなる内容物 $\blacksquare$ mg が充てんされており、専用噴霧器を用いてカプセル内容物が鼻腔内に投与される。乳糖水和物は日局収載品として申請されていたが、審査の過程で別紙規格が設定された。また、乳糖水和物は鼻腔内投与の実績がないことから新添加物とされた。なお、本剤の専用噴霧器は販売名「ツインライザー」として $\blacksquare$ 株式会社より医療機器製造販売の届出が行われている一般医療機器である。

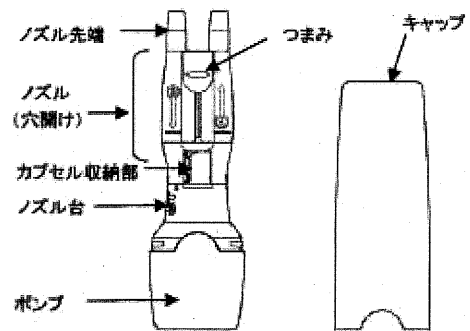


図 専用噴霧器

製剤の開発に際しては、原薬の吸湿性・安定性、 $\blacksquare$ 、結晶特性、賦形剤との配合性、添加剤の選択の妥当性が検討された。第 I 相臨床試験（高齢者・非高齢者試験を除く）、臨床薬理試験及び第 II 相試験では 1 カプセル中の原薬含量が 50 μg 、100 μg 及び 200 μg で充てん量が $\blacksquare$ mg のカプセル剤が使用されたが、第 II 相試験で 400 μg が至適用量と推定されたことを踏まえて、 $\blacksquare$ μg 処方と $\blacksquare$ 比率で充てん量が $\blacksquare$ 倍の $\blacksquare$ mg の製剤（申請製剤）が新たに開発され、第 I 相臨床試験（高齢者・非高齢者試験）及び第 III 相臨床試験では、申請製剤が使用された。 $\blacksquare$ μg 製剤から申請製剤（400 μg 製剤）への変更の妥当性については、噴霧薬量及び粒子径分布を指標とする比較検討に基づいて説明が行われている。

本剤の製造は、第一工程（ $\blacksquare$ 工程）、第二工程（充てん工程）、第三工程（包装工程）、第四工程（試験・保管）からなる。第一工程及び第二工程が重要工程とされ、第 $\blacksquare$ 工程に管理項目及び管理値が設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（UV 可視吸収スペクトル）、製剤均一性（含量均一性）、噴霧薬量（HPLC）、定量法（HPLC）が設定されている。製剤化により新たな類縁物質が生成せず、安定性試験において類縁物質の増加及び新たな生成が認められないことから、純度試験（類縁物質）は規格及び試験方法として設定されていない。また、製剤化及び製剤の安定性試験において不純物 1* の増加が認められないことから、純度試験（不純物 1*）は規格及び試験方法に設定されていない。また、質量変化試験、微生物限度についても検討されたが規格として設定されなかった。

製剤の安定性については、パイロットスケールで製造された 3 ロットを用いて、長期保存試験（25℃/60%、暗所、PTP シート/アルミラミネート袋包装、36 ヶ月）、加速試験（40℃/75%RH、暗所、PTP シート/アルミラミネート袋包装、6 ヶ月）が実施された。また 1 ロットを用いて、苛酷試験（温度、60℃/湿度成り行き、褐色ガラス瓶 <気密>、3 ヶ月）、苛酷試験（温湿度、褐色ガラス瓶 <開放> 60℃/75%RH、3 ヶ月）、苛酷試験（光、120 万 lx・h 以上、200W・h/m²、ガラスシャーレ及び対照品）が実施された。長期保存試験及び加速試験においては、性状（色及び形状）、確認試験（薄層クロマトグラフィー）、純度試験（類縁物質）、純度試験（不純物 1*）、噴霧薬量、質量変化試験、微生物限度（生菌数試験、特定微生物試験）、含量が測定項目とされた。また苛酷試験では、性状（色及び形状）、分

解物の探索（薄層クロマトグラフィー、HPLC <条件 1>、HPLC <条件 2>）、噴霧薬量、質量変化試験及び含量が測定項目とされた。

長期保存試験及び加速試験においては、いずれの測定項目においても経時変化は認められなかった。苛酷試験（温度）においては、カプセルの体部が無色から微褐色に、カプセル内容物が白色からうすい褐色へ変化したが、これ以外の測定項目に経時変化は認められなかった。苛酷試験（温湿度）においては、1 ヶ月保存時まで分解物は認められなかったが、カプセルが変形したため試験が中止された。苛酷試験（光）においては、カプセルの頭部が淡赤紫色透明からごくわずかに赤紫色透明に変化し、RRT 約 ■■■ の光分解物の増加（■■■%）及び光分解物以外の不純物合計の増加（■■■%）がわずかに認められたが、その他の測定項目に変化は認められなかった。

製剤の貯法、有効期間は、長期保存試験及び加速試験の結果に基づいて、室温、36 ヶ月と設定された。

<審査の概略>

（1）原薬

機構は、原薬の最終工程で使用されている溶媒 α* 及び溶媒 β* が「医薬品の残留溶媒ガイドライン」（平成 10 年 3 月 30 日付医薬審発第 307 号）で規定されるクラス 2 の溶媒に該当することから、溶媒 α* の規格値（■■■ ppm 以下）の妥当性、溶媒 β* の規格を設定しない妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、溶媒 α* については、① 本薬 3 ロットの溶媒 α* 残留量の実測値は■■■～■■■ ppm であり、「医薬品の残留溶媒ガイドライン」の濃度限度値（■■■ ppm）と近似していたこと、② 本薬が■■■ ppm の溶媒 α* を含有した場合でも、本剤を予定推奨用量（400 µg）で 1 日投与した際の溶媒 α* の曝露量は■■■ mg/day であり、ガイドラインで規定される Permitted Daily Exposure 値である■■■ mg/day と比較して十分に低値であり、安全性上の問題はないと考えられることから、申請時には■■■ ppm の規格値を設定していたが、実生産バリデーションでの検討から、Step ■■■ の■■■■■■■■■■を制御することにより溶媒 α* の残存を抑えることが可能となったため規格値をより低値に変更する旨を説明した。また、溶媒 β* については、① 本薬 3 ロットの溶媒 β* 残留量の実測値は検出限界（■■ ppm）以下～■■ ppm であり、「医薬品の残留溶媒ガイドライン」に規定される濃度限度値（■■■ ppm）より十分に低値であること、② 製造方法 Step ■■■ において当該濃度限度値より低値の工程管理値を設定し管理していることから、規格及び試験方法の設定は不要と考えることを説明した。

機構は、純度試験（不純物 1*）を規格及び試験方法に設定しない妥当性について説明を求めた。

申請者は、実生産スケールを想定した最初の 3 ロット中 1 ロットにおいて■■■%の 不純物 1* が検出されたため、新たに Step ■■■ に 不純物 1* に対する■■■■■■■■■■を導入した結果、Step ■■■ における 不純物 1* の工程内試験結果が■■■%以下であったことから、当該不純物に関して規格及び試験方法を設定する必要はないと考えることを説明した。また申請者は Step ■■■ に■■■■■■■■■■を導入することで、当該工程生成物の 不純物 1* の管理が不要となるため、■■■工程 ■■■ を削除することを説明した。

機構は、実生産バリデーション以後のロットの実測値に基づいて、類縁物質の規格値を再検討するよう求めたところ、申請者は、類縁物質合計の規格値として■■■%を設定することを説明した。

機構は、長期保存試験及び加速試験の 6 ヶ月経時に RRT ■■■ のピークが検出されていることについて、

類縁物質の経時的増加を示唆するものではないか説明を求めた。

申請者は、① 当該ピークについては長期保存試験 9 ヶ月以後 36 ヶ月までの測定において ■■■ %以下の実測値のみが得られていること、② 長期保存試験及び加速試験の 6 ヶ月経時を含む保管検体から再度サンプリングして、曝光に注意しながら測定を行った結果、いずれも ■■■ %以下の実測値が得られたこと、③ ■■■ 原薬を用いて実施した光及び ■■■ についての ■■■ においては RRT ■■■ のピークが検出されているが、原薬固体についての ■■■ (温度、温湿度、光) においては検出されていないことを勘案すれば、安定性試験における当該ピークの検出は原薬保存時の安定性を反映するものではなく、■■■ ■■■ の安定性に起因するものと考えることを説明した。

(2) 製剤

機構は、本剤噴霧時の粒子径分布を規格及び試験方法に設定する必要性について、また、原薬の粒子径に加えて乳糖水和物の粒子径も管理する必要性について申請者に説明を求めた。

申請者は、① 本剤の噴霧物は、粒子径 ■■■ μm ■■■ の原薬が平均粒子径 ■■■ μm ■■■ の乳糖水和物 ■■■ に ■■■ した状態であり、鼻粘膜に ■■■ 後、原薬と比較して ■■■ の ■■■ 乳糖水和物が ■■■ することにより原薬が ■■■ し薬理作用を発現すると考えられること、② 通常呼吸下においては一般的に粒子径 ■■■ μm ■■■ の粒子は気管内に移行せず、大部分が鼻腔内に沈着すると考えられること、③ 平均粒子径 ■■■ μm ~ ■■■ μm の乳糖水和物を用いた製剤について噴霧薬量試験を行ったところ、各製剤の噴霧薬量は全て規格値の範囲内であり、乳糖水和物の粒子径が影響を与えなかったこと等から、申請時には粒子径分布を規格及び試験方法に設定していなかったが、機構の指摘を踏まえ再検討した結果、噴霧物の粒子径は有効性及び安全性に影響を及ぼし得る因子であることから、噴霧物の粒子径分布 (■■■ ■■■) を規格及び試験方法に設定すること、また、乳糖水和物については、粒子径に係る規格及び試験方法を別紙規格として設定することにより、原薬の ■■■ が担保可能な粒子径を規定する旨を説明した。

機構は、以上の回答を了承し、原薬の規格及び試験方法、貯法及びリテスト期間、製剤の規格及び試験方法、貯法及び有効期間を妥当と判断した。

(3) 新添加物について

本剤には、新添加物として乳糖水和物が賦形剤として含有されている。

本添加物は日局適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性については問題ないものと判断した。

安全性については、提出された資料から見て、本添加物が本剤に含有される量まで鼻腔内へ噴霧投与されたとしても問題となる所見が生じる可能性は低いものと推察された。

以上より、機構は本剤における本添加物の使用において特段の問題点はないものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

効力を裏付ける試験として、糖質コルチコイド受容体 (GR) に対する結合親和性、IL-8 産生抑制作用及びアレルギー性鼻炎モデルにおける抗アレルギー作用が検討された。安全性薬理試験として、一般薬理試験及びステロイドホルモン様作用に関する試験が実施された。薬力学的薬物相互作用試験として、抗ヒスタミン薬及び気管支喘息薬との相互作用が検討された。なお、副次的薬理試験に該当す

る試験については実施されていない。

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) 糖質コルチコイド受容体に対する結合親和性

① ラット糖質コルチコイド受容体 (4.2.1.1-1)

ラット肝臓細胞質画分を用いて、GR への³H-デキサメタゾン (DX) の特異的結合に対する阻害活性を評価することにより、ラット GR に対する薬物の結合親和性が検討された。本薬、本薬の主代謝物である DX-17-CPC (脱シクロヘキサンカルボン酸体) 及び 6β-OH-DX-17-CPC はいずれも³H-DX のラット GR への特異的結合を濃度依存的に阻害し、K_i 値はそれぞれ 1.06×10^{-9} 、 6.27×10^{-10} 及び 1.00×10^{-8} mol/L であった。また、比較対照薬であるフルチカゾンプロピオン酸エステル (FP)、DX 及びブデソニドの K_i 値はそれぞれ 4.72×10^{-10} 、 1.40×10^{-9} 及び 6.57×10^{-10} mol/L であった。

② ヒト糖質コルチコイド受容体 (4.2.1.1-2, 4.2.1.1-3)

組換えヒト GR への³H-DX の特異的結合に対する阻害活性を評価することにより、ヒト GR に対する薬物の結合親和性が検討された。いずれの被験薬も³H-DX の組換えヒト GR への特異的結合を濃度依存的に阻害し、K_i 値は本薬、DX-17-CPC、FP 及び DX でそれぞれ 2.51×10^{-9} 、 7.20×10^{-10} 、 5.33×10^{-10} 及び 8.27×10^{-10} mol/L であった。また、DX-17-CPC から生成される UK1 (DX-17-CPC の 1,2 エポキシ体) 及び UK2 (UK1 の 3 位水酸化体) についても結合親和性が検討され、UK1 の K_i 値は 2.13×10^{-9} mol/L であったが、UK2 の K_i 値は阻害活性が弱く算出できなかった。

2) IL-8 産生抑制作用 (4.2.1.1-4)

NCI-H292 ヒト気道上皮細胞株を被験薬存在下で 30 分培養後、TNF-α を加えてさらに 6 時間培養したとき、いずれの被験薬も TNF-α 誘発 IL-8 産生を抑制し、IC₅₀ 値は本薬、DX-17-CPC、FP 及び DX でそれぞれ 1.79×10^{-11} 、 5.26×10^{-12} 、 1.41×10^{-12} 及び 3.90×10^{-11} mol/L であった。

3) 抗アレルギー作用

① モルモットアレルギー性鼻炎モデルにおける鼻炎症状抑制作用

a) くしゃみ回数に対する作用 (4.2.1.1-7)

卵白アルブミン (OVA) を腹腔内投与して感作した雄性モルモット (各群 8 例) に、抗原液を点鼻することにより誘発されるくしゃみの回数に対する本薬及び FP の作用が検討された。本薬又は FP を鼻炎誘発 24 時間前まで 1 日 1 回 4 日間、200 又は 400 µg ずつ両鼻腔内に点鼻投与したところ、本薬及び FP とともに 400 µg 投与群でのみ鼻炎誘発後 30 分間に発現するくしゃみ回数を媒体対照群の 17.5 回 (中央値、以下同様) と比較して有意に抑制し、くしゃみ回数はそれぞれ 3.5 及び 4.5 回であった。

b) 遅発相の鼻腔抵抗上昇 (鼻閉) に対する作用 (4.2.1.1-8)

OVA を腹腔内投与して感作した雄性モルモット (各群 8 例) に抗原液を点鼻することにより鼻炎を誘発し、鼻炎遅発相における鼻閉に対する本薬及び FP の作用が検討された。本薬又は FP を鼻炎誘発 24 時間前まで 1 日 1 回 4 日間、4、40 又は 400 µg ずつ両鼻腔内に点鼻投与したところ、本薬 40 及び 400 µg 投与群、並びに FP 400 µg 投与群において、鼻腔抵抗値 AUC_{3-7h} の増加が媒体対照群と比較して

有意に抑制された。

(2) 安全性薬理試験

1) 一般薬理試験 (4.2.1.3-1)

① 一般症状及び行動に及ぼす影響

雄性マウス及び雄性ラット（いずれも各群 5 例）に本薬 10、30 及び 100 mg/kg を経口投与、あるいは 3、10 及び 30 mg/kg を皮下投与したところ、一般症状及び行動に対して特記すべき作用は認められなかった。

② 中枢神経系に及ぼす影響

雄性マウス（各群 10 例）に本薬 10、30 及び 100 mg/kg を経口投与、あるいは 3、10 及び 30 mg/kg を皮下投与したところ、自発運動量、ヘキソバルビタール誘発睡眠、電撃痙攣、ペンチレンテトラゾール誘発痙攣及び tail-pinch 誘発疼痛反応に対する影響は認められなかった。また、雄性ラット（各群 10 例）に本薬 10、30 及び 100 mg/kg を経口投与、あるいは 3、10 及び 30 mg/kg を皮下投与したところ、体温に対する影響は認められなかった。

③ 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響

モルモット摘出回腸運動に対して、本薬 10^{-7} 、 10^{-6} 及び 10^{-5} mol/L は直接的な影響を及ぼさず、アセチルコリン、ヒスタミン又は塩化バリウムにより惹起される収縮反応に対する影響も認められなかった。また、ウサギ摘出回腸自動運動及びラット発情期摘出子宮自動運動に対する影響も認められなかった。

④ 呼吸及び循環器系に及ぼす影響

麻酔下の雄性イヌ（3 例）に本薬 1、3 及び 10 mg/kg を静脈内投与したところ、呼吸数、血圧、心拍数、大腿動脈血流量及び心電図に対して特記すべき作用は認められなかった。

⑤ 消化器系に及ぼす影響

雄性マウス（各群 10 例）に本薬 10、30 及び 100 mg/kg を経口投与、あるいは 3、10 及び 30 mg/kg を皮下投与したところ、胃腸管内炭末輸送能に対する影響は認められなかった。また、雄性ラット（各群 10 例）に本薬 10、30 及び 100 mg/kg を十二指腸内投与、あるいは 3、10 及び 30 mg/kg を皮下投与したところ、胃液排出量、胃液酸度及び胃液 pH に対する影響は認められなかった。

⑥ 尿量及び尿中電解質排泄に及ぼす影響

雄性ラット（各群 10 例）に本薬 1、3 及び 10 mg/kg 又は 10、30 及び 100 mg/kg を経口投与、あるいは 3、10 及び 30 mg/kg を皮下投与したところ、経口投与では 3 mg/kg 以上で尿量の増加、尿中 Na^+ 、 K^+ 及び Cl^- 排泄量の増加ないし増加傾向、並びに尿中 pH の上昇が認められたが、皮下投与では 30 mg/kg まで、いずれの測定パラメータにも影響は認められなかった。

⑦ 血糖に及ぼす影響

雄性ラット（各群 10 例）に本薬 10、30 及び 100 mg/kg を経口投与、あるいは 3、10 及び 30 mg/kg

を皮下投与したところ、血糖値に対する影響は認められなかった。

2) ステロイドホルモン様作用

ラット及びマウスを用いて、本薬のステロイドホルモン様作用が FP 及びベクロメタゾンプロピオン酸エステル (BDP) と比較検討された。投与経路は経口又は皮下投与とされ、各被験薬の用量はいずれの投与経路も 0.03、0.3 及び 3 mg/kg とされた。

① 胸腺萎縮作用 (4.2.1.3-2)

雄性ラット (各群 10 例) に本薬、FP 又は BDP を 1 日 2 回 2 日間経口又は皮下投与したところ、経口投与では、いずれの被験薬も 3 mg/kg で溶媒対照群と比べ胸腺重量を減少させた。皮下投与では、FP 及び BDP では 0.3 mg/kg 以上で胸腺重量の減少が認められたが、本薬では減少傾向は認められたものの、3 mg/kg まで胸腺重量の有意な減少は認められなかった。

② 副腎摘出動物における尿量及び尿中電解質排泄に及ぼす影響 (4.2.1.3-3)

副腎摘出雄性ラット (各群 10 例) に本薬、FP 又は BDP を経口投与したところ、本薬は 3 mg/kg で尿量の増加傾向、 K^+ 排泄量の増加及び Na^+/K^+ 排泄量比の低下を示した。FP は 0.3 mg/kg で尿量の増加、 Na^+ 、 K^+ 及び Cl^- 排泄量の増加並びに Na^+/K^+ 比の低下、3 mg/kg で尿量の増加、 K^+ 及び Cl^- 排泄量の増加並びに Na^+/K^+ 比の低下を示した。BDP は 0.03~3 mg/kg で用量依存的な K^+ 排泄量の増加及び Na^+/K^+ 比の低下を示し、3 mg/kg では尿量の増加傾向も認められた。

③ 脳下垂体及び副腎機能に及ぼす影響 (4.2.1.3-4)

雄性ラット (各群 10 例) に本薬、FP 又は BDP を経口投与したところ、いずれの被験薬も 0.3 mg/kg 以上で血清コルチコステロン濃度を低下させた。投与 4 時間後における低下作用は各被験薬でほぼ同程度であったが、投与 8 時間後では FP が BDP 及び本薬より強かった。

④ 肝グリコーゲン蓄積作用 (4.2.1.3-5)

副腎摘出雄性マウス (各群 10 例) に本薬、FP 又は BDP を経口又は皮下投与し、その 7 時間後に肝ホモジネート中のグリコーゲン量を測定したところ、いずれの被験薬も 0.3 及び 3 mg/kg の経口及び皮下投与で用量依存的に肝グリコーゲン量を増加させた。いずれの投与経路でも本薬の効力は FP と同程度で、BDP よりも弱かった。

⑤ 性ホルモンに及ぼす影響 (4.2.1.3-6)

a) 卵胞/抗卵胞ホルモン作用

雌性マウス (各群 10 例) に本薬、FP 又は BDP を 1 日 1 回 3 日間経口投与したところ、卵胞/抗卵胞ホルモン作用の指標である子宮重量に対して本薬は 3 mg/kg まで影響を及ぼさなかったが、FP 及び BDP は 3 mg/kg で子宮重量を減少させた。また、エストロン (3 µg/kg 皮下投与) を併用したとき、本薬及び FP は 3 mg/kg まで子宮重量に対して影響を及ぼさなかったが、BDP は 3 mg/kg で子宮重量を減少させた。

b) 男性/抗男性ホルモン作用及びタンパク同化/異化作用

去勢した雄性ラット（各群 10 例）に、本薬、FP 又は BDP を 1 日 1 回 7 日間経口投与したところ、男性/抗男性ホルモン作用の指標である精囊及び前立腺重量、タンパク同化/異化作用の指標である肛門挙筋重量に対して本薬は 3 mg/kg まで影響を及ぼさなかったが、FP は 3 mg/kg で肛門挙筋重量を減少させ、BDP は 3 mg/kg で前立腺及び肛門挙筋の重量を減少させた。また、テストステロン（1 mg/kg 皮下投与）を併用したとき、本薬はいずれの指標に対しても影響を及ぼさなかったが、FP 及び BDP は 3 mg/kg で肛門挙筋重量を減少させた。

c) 黄体ホルモン作用

卵巣摘出雌性ラット（各群 10 例）に、エストロン 1 µg を 4 日間皮下投与した後、本薬、FP 又は BDP を 1 日 1 回 9 日間経口投与したところ、いずれの被験薬も 3 mg/kg で無処置子宮角重量の増加及びゴマ油注入子宮角の脱落膜腫形成による重量増加を示した。FP は子宮角重量比（ゴマ油処置子宮角/無処置子宮角）を溶媒対照群に比べ 0.3 mg/kg 以上で有意に増加させたが、本薬と BDP は 3 mg/kg で有意に増加させた。なお、いずれの被験薬も子宮角重量比の増加の程度はプロゲステロン（5 及び 10 mg/kg 皮下投与）より弱かった。

以上の検討より申請者は、点鼻投与では投与された薬物量の多くが嚥下され、消化管に移動すると推察されるが、本薬の経口投与時の全身性ステロイドホルモン様作用は軽微で、比較対照薬とした FP 及び BDP と比べ同程度もしくは弱かったことから、本薬の点鼻投与時の全身性ステロイドホルモン様作用も軽微と考えられる旨を説明した。また申請者は、本薬の皮下投与時の作用が経口投与時と比べ弱かった理由として、本薬は脂溶性が高く水に溶けにくい性質を有しているため、投与部位への貯留性が高く、皮下投与後の血中薬物濃度が経口投与後ほど上昇しなかったものと考察している。

（3）薬力学的薬物相互作用試験（4.2.1.4-1）

アレルギー性鼻炎の治療において併用される可能性のある抗ヒスタミン薬（ジフェンヒドラミン）と本薬との相互作用が検討された。なお、本薬は気管支喘息の適応についても開発が行われていることから、喘息治療薬（アドレナリン性 β 作動薬：イソプロテレノール、ホスホジエステラーゼ阻害薬：テオフィリン）との相互作用についても検討された。モルモット摘出気管平滑筋に対して、本薬 10^{-7} 、 10^{-6} 及び 10^{-5} mol/L は直接的な作用を示さず、また、ヒスタミン（ 10^{-5} mol/L）による気管平滑筋収縮反応に対するジフェンヒドラミン 10^{-7} mol/L の抑制作用、イソプロテレノール 3×10^{-8} mol/L 又はテオフィリン 10^{-4} mol/L による気管平滑筋弛緩反応に対しても影響を及ぼさなかった。

<審査の概略>

機構は、薬力学的薬物相互作用試験（4.2.1.4-1）において本薬の作用時間は 3 分間であり、ステロイドレセプターを介したステロイド本来の薬理作用は発現しないと考えられることから、本試験方法の妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、本試験の目的は、ヒスタミン受容体、アドレナリン β₂ 受容体及びホスホジエステラーゼに対する本薬の直接作用の検討であったため、ステロイド本来の作用発現を考慮した条件下で実施しなかったことを説明した。また申請者は、ステロイド薬と他のアレルギー性鼻炎治療薬との薬力学的薬物相互作用について調査した結果、非臨床においては、ラットの鼻炎モデルを用いた検討から、デキサメサゾンを経口投与することで、ヒスチジン脱炭酸酵素の発現や活性が抑制され、その結果鼻

粘膜中のヒスタミン量が抑制されること (Kitamura Y. et al., *Allergol Int.* 55: 279-286, 2006) やヒスタミン受容体の発現亢進が抑制されること (Kitamura Y. et al., *Acta Otolaryngol.* 124: 1053-1058, 2004) が報告されており、ステロイドの作用を介した抗アレルギー薬との薬力学的相互作用が生じる可能性も考えられるが、臨床においては、点鼻ステロイド薬に抗ヒスタミン薬又は抗ロイコトリエン薬を追加投与することで上乗せ効果が認められたとする報告 (Ratner et al., *Ann Allergy Asthma Immunol* 100: 74-81, 2008、D'Ambrosio et al., *Allergol Immunopathol* 26: 277-282, 1998、Pinar et al., *Auris Nasus Larynx* 35: 61-66, 2008)、逆に明らかな上乗せ効果が認められなかったとする報告 (Di Lorenzo et al., *Clin Exp Allergy* 34: 259-267, 2004、Ratner et al., *J Fam Pract* 47: 118-125, 1998、Barnes et al., *Clin Exp Allergy* 36: 676-684, 2006、Anolik et al., *Ann Allergy Asthma Immunol* 100: 264-271, 2008、Can et al., *Allergy Asthma Proc* 27: 248-253, 2006) があり、ステロイド薬と他の抗アレルギー薬との明らかな薬力学的薬物相互作用は示唆されていないこと、また、点鼻ステロイド薬と他のアレルギー性鼻炎治療薬との併用において、注意すべき薬物動態学的相互作用も知られていないこと (上川. アレルギー 46: 475-482, 1997) 等から、本薬においても、他のアレルギー性鼻炎治療薬と併用することで临床上特に問題となることはないと判断し、ステロイドの薬理作用を考慮した薬力学的薬物相互作用試験は実施しなかった旨を併せて説明した。

機構は、以上の回答を了承した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ラット又はイヌを用いて、本薬及び本薬の標識体 (^3H -標識体) を鼻腔内、吸入、気管内、静脈内又は経口投与した際の薬物動態を検討した試験成績が提出された。

血漿中未変化体濃度及び血漿中 DX-17-CPC 濃度は、バリデートされた酵素免疫測定法 (定量限界: 未変化体、DX-17-CPC とともに 16 pg/mL) 又は高速液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析法 (LC/MS/MS 法) (定量限界: 未変化体、DX-17-CPC とともに 50 pg/mL) で測定された。放射能は液体シンチレーションカウンターで測定され、代謝物は高速液体クロマトグラフ-放射能検出器 (HPLC-RAD) 又は二次元薄層クロマトグラフ及びバイオ・イメージングアナライザーを用いて測定された。

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

(1) 吸収

1) 単回投与試験 (4.2.2.2-1、4.2.2.2-3、4.2.2.2-4、4.2.2.2-5、4.2.2.2-6、4.2.2.2-7、4.2.2.2-8、4.2.2.2-9、4.2.2.2-10、4.2.2.2-11)

雄性ラット (各 4 例) に ^3H -標識体 0.1 mg/kg を鼻腔内、気管内、静脈内及び経口投与並びに雌性ラット (各 4 例) に ^3H -標識体 0.1 mg/kg を気管内投与したとき、放射能の血漿中薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

表 ラットに ^3H -標識体 0.1 mg/kg を鼻腔内、気管内、静脈内及び経口投与時の放射能の血漿中薬物動態パラメータ

投与方法	$C_{\max}$ (ng eq./mL)	$T_{\max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq.·hr/mL)	吸収率 (%)
鼻腔内	2.30 $\pm$ 0.34	3 $\pm$ 1	3.0 $\pm$ 1.6	21.1 $\pm$ 2.1	15.0
気管内	2.86 $\pm$ 1.21	1 $\pm$ 1	2.4 $\pm$ 0.9 (day)	54.7 $\pm$ 10.4	38.8
気管内 (雌性)	3.40 $\pm$ 0.25	0.75 $\pm$ 0.29	1.1 $\pm$ 0.3 (day)	45.5 $\pm$ 11.3	—
静脈内			5.6 $\pm$ 4.3 (day)	141 $\pm$ 42	
経口	2.01 $\pm$ 0.38	3 $\pm$ 1	4.0 $\pm$ 1.2	23.6 $\pm$ 6.6	16.7

平均値 $\pm$ 標準偏差 (n = 4)。—: 算出せず。 $C_{\max}$: 最高血漿中濃度、 $T_{\max}$: 最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 消失半減期、AUC: 濃度-時間曲線下面積。

雄性ラット（各時点3例）に本薬 0.1 mg/kg を鼻腔内、吸入、気管内、静脈内及び経口投与したとき、未変化体及び主代謝物 DX-17-CPC の血漿中薬物動態パラメータは下表のとおりであった。ラットでは、いずれの投与経路においても血漿中 DX-17-CPC 濃度は血漿中本薬濃度よりも高かった。

表 ラットに本薬 0.1 mg/kg を鼻腔内、吸入、気管内、静脈内及び経口投与時の未変化体及び DX-17-CPC の血漿中薬物動態パラメータ*

投与方法	測定対象	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (pg·hr/mL)	BA (%)
鼻腔内	未変化体	110.5	0.08	2.5	203.3	14.0
	DX-17-CPC	1121.6	0.25	5.9	4709.7	
吸入	未変化体	46	0.5	3.6	212.1	14.6
	DX-17-CPC	1199.3	0.5	15.5	11638	
気管内	未変化体	80.7	0.08	17.9	390.3	26.9
	DX-17-CPC	1741.9	1	15.8	7204.4	
静脈内	未変化体			22.2	1448.3	
	DX-17-CPC			18.3	69772.9	
経口	未変化体	49	1	2.2	182.8	12.6
	DX-17-CPC	657.9	1	6.3	3638.1	

平均値 (n=3)。BA：生物学的利用率。*) 一時点ごとに異なる個体から得られた血漿中濃度より算出。

雄性イヌ（各3例）に本薬 0.1 mg/kg を鼻腔内、吸入、静脈内及び経口投与したとき、未変化体及び DX-17-CPC の血漿中薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

表 イヌに本薬 0.1 mg/kg を鼻腔内、吸入、静脈内及び経口投与時の未変化体及び DX-17-CPC の血漿中薬物動態パラメータ

投与経路	対象物質	C _{max} (pg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (pg·hr/mL)	BA (%)
鼻腔内	未変化体	55.1 ± 6.0	0.33 ± 0.14	7.7 ± 2.1	538.9 ± 87.5	2.7
	DX-17-CPC	24.4 ± 7.6	2.25 ± 3.25	24.0 ± 18.0	827.4 ± 471.8	
吸入	未変化体	791.7 ± 209.9	0.28 ± 0.21	19.5 ± 3.6	12440.6 ± 2667.4	63.3
	DX-17-CPC	376.8 ± 77.4	2.67 ± 1.15	18.9 ± 4.0	9583.7 ± 1830.7	
静脈内	未変化体			18.7 ± 1.4	19649.9 ± 4753.9	
	DX-17-CPC			12.9 ± 1.0	29481.5 ± 5739.3	
経口	未変化体	34.1 ± 5.1	3.00 ± 1.73	4.6 ± 1.7	270.9 ± 76.8	1.4
	DX-17-CPC	26.0 ± 4.1	5.33 ± 1.15	8.8*	359.3*	

平均値 ± 標準偏差 (n=3)。*: n=2。

雄性イヌ（各3例）に本薬 0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg を鼻腔内投与したとき、未変化体の C_{max} はそれぞれ 53.3 ± 29.2、85.7 ± 9.1 及び 66.0 ± 10.5 pg/mL、AUC₀₋₂₄ は 247.8 ± 188.7、531.3 ± 192.9 及び 494.6 ± 108.7 pg·hr/mL であり、DX-17-CPC の C_{max} はそれぞれ 50.1 ± 2.6、55.2 ± 28.1 及び 54.5 ± 9.4 pg/mL、AUC₀₋₂₄ は 363.4 ± 119.3、308.0 ± 233.1 及び 397.8 ± 69.7 pg·hr/mL であった。未変化体、DX-17-CPC とともに C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ と投与量に比例関係は認められなかった。

2) 反復投与試験 (4.2.2.2-2)

雄性ラット（各時点3例）に ³H-標識体 0.1 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復鼻腔内投与したとき、1、3、5 及び 7 日目の投与後 24 時間の血漿中放射能濃度はそれぞれ 0.16 ± 0.03、0.34 ± 0.06、0.42 ± 0.09 及び 0.51 ± 0.07 ng eq./mL と上昇し、AUC_{0-∞} も反復投与により 56.79 (1 日目) から 95.06 ng eq.·hr/mL (7 日目) と 1.7 倍増大した。

(2) 分布

1) 組織分布 (4.2.2.3-1、4.2.2.3-2、4.2.2.3-3、4.2.2.3-4、4.2.2.3-5)

雄性ラット（4例）に³H-標識体 0.1 mg/kg を鼻腔内投与したとき、投与後 0.5 時間では、投与部位を含む頭部に投与放射能の 27.3% が分布し、頭部以外では気管、小腸及び肝臓で比較的高濃度の放射能が認められた。頭部における放射能は、投与後 2 時間までは速やかに、以後は緩やかに消失した。頭部以外の各組織中放射能濃度は概ね投与後 2 時間で最大となり、特に肝臓及び小腸で高く、血漿中濃度の 10 及び 5.7 倍であった。各組織からの放射能の消失は投与後 24 時間までは比較的速やかであったが、以後は緩やかであり、投与後 168 時間においても白色脂肪や皮膚等の約半数の組織で、最高濃度の 1~31% の放射能が認められた。

雄性ラット（各 3 例）に³H-標識体 0.1 mg/kg を単回及び 1 日 1 回 7 日間反復鼻腔内投与したとき、単回投与後の鼻粘膜中放射能濃度は投与後 0.5 時間に最大値を示し、投与後 2 時間までは速やかに、以後は緩やかに低下した。7 日間反復投与後の鼻粘膜中放射能濃度は、単回投与時とほぼ同様の推移を示した。単回及び反復投与ともに鼻粘膜中放射能濃度は血漿中濃度と比較して高値を示した（単回投与時の C_{max} で約 7.5 倍）。

雄性ラット（4例）に³H-標識体 0.1 mg/kg を気管内投与したとき、投与部位である気管及び近傍部位である肺以外に、肝臓、副腎、褐色脂肪及び小腸で比較的高濃度の放射能が認められた。各組織からの放射能の消失は緩やかであり、投与後 168 時間においてもすべての組織で最高濃度の 4~52% の放射能が検出され、特に肺では投与後 56 日においても検出された。全身オートラジオグラムにおいて、投与後 2 時間では、肺及び腸内容物に高い放射能が認められ、肝臓及び食道にも分布が確認され、投与後 24 時間では肺及び腸内容物に、投与後 168 時間では肺のみに放射能が検出された。

雄性ラット（4例）に³H-標識体 0.1 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復気管内投与したとき、各回投与後 24 時間における組織中放射能濃度はほとんどの組織で投与回数に伴い上昇する傾向を示し、7 回投与後では気管、肺以外に肝臓、大腸及び褐色脂肪で高かった。7 回投与後の組織中放射能の消失は単回投与時に比べて緩やかであり、7 回投与後 56 日目において測定したすべての組織（肺、肝臓、腎臓及び血漿中）に放射能が検出された。しかしながら、組織中濃度/血漿中濃度比は単回投与時とほぼ同じ値を示しており、各組織中からの消失は血漿と比較して遅延していなかった。

妊娠 12 日目及び 18 日目のラット（4例）に³H-標識体 0.1 mg/kg を気管内投与したとき、放射能の組織分布は妊娠 12 日目と 18 日目で類似しており、放射能濃度は投与後 0.5 時間の母体肺で最も高く、次いで投与後 0.5 時間の母体の肝臓、副腎及び心臓で高かった。胎児には妊娠 12 日目では母体血漿中濃度の約 5%、妊娠 18 日目では約 6% の放射能が認められた。

2) たん白結合率及び血球移行率 (4.2.2.3-1、4.2.2.3-3、4.2.2.3-4、4.2.2.3-5)

³H-標識体 (0.1、1.0、10 ng/mL) の *in vitro* での血漿たん白結合率は、ラットで 98.7~98.8%、イヌで 95.9~99.9%、ヒトで 97.4~98.8% であり、ヒト血清アルブミン (99.3%)、ヒト α₁-酸性糖たん白 (99.9%) 及びヒト γ-グロブリン (92.8~93.7%) のいずれの血清たん白に対しても高い結合率を示した。また、³H-標識体 0.1 mg/mL を気管内投与したときの *in vivo* 血漿たん白結合率は、ラットで 90.9~93.0%、イヌで 85.3~92.7% であった。

³H-標識体 (0.1、1.0、10 ng/mL) の *in vitro* での血球移行率は、ラット : 4.4~6.1%、イヌ : 5.8~8.9%、ヒト : 0.0~9.8% であった。また、³H-標識体 0.1 mg/kg をラットに鼻腔内投与したときの血球移行率は、投与後 0.5 時間で 8.1%、8 時間で 23.0%、ラットに気管内投与した場合には投与後 0.5 時間で 11.0%、168 時間で 46.0%、イヌに気管内投与した場合には投与後 0.5 時間で 14.9%、168 時間で 41.3% であり、いずれも経時的に増加する傾向が認められた。

(3) 代謝

1) *in vitro* 試験 (4.2.2.4-1、4.2.2.4-2、4.2.2.4-9、5.3.2.2-1、5.3.2.2-2、5.3.2.2-3、5.3.2.3-2)

³H-標識体をラット、イヌ及びヒトの血漿とインキュベーションしたところ、いずれの動物種においても主に DX-17-CPC (脱シクロヘキサンカルボン酸体) が生成され、本薬は血漿中でエステラーゼによる加水分解を受けると考えられた。未変化体の消失と DX-17-CPC の生成速度には種差が認められ、ラット >> ヒト > イヌの順であった。

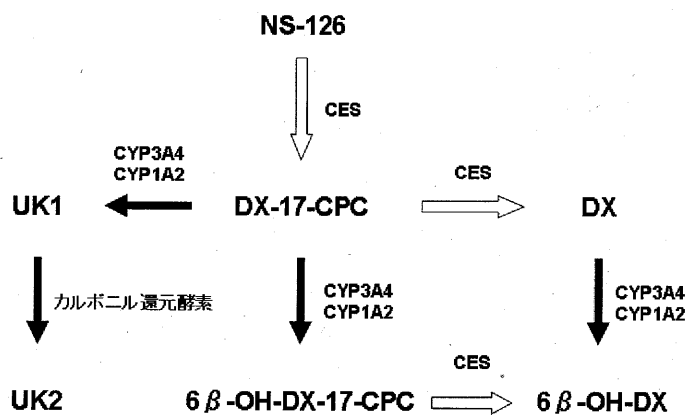


図 本薬の推定代謝経路

雌雄ラット並びに雄性マウス、ウサギ及びイヌの肝 S9 を用いた代謝試験において、未変化体の消失はイヌで遅い傾向にあり、代謝物の生成比に種差が認められたが、定量した4種の代謝物 (DX-17-CPC、6β-OH-DX-17-CPC、UK1 : DX-17-CPC の 1,2 エポキシ体及び UK2 : UK1 の 3 位水酸化体) はいずれの動物種においても認められた。

ヒト肝ミクロソーム、S9 及び肝細胞を用いた代謝試験の結果、NADPH 生成系非存在下ではヒト肝ミクロソーム及び S9 における主代謝物として DX-17-CPC が生成し、DX もわずかに認められた。NADPH 生成系存在下では DX-17-CPC の減少に伴い UK1 及び 6β-OH-DX-17-CPC の割合が増加し、S9 においては UK2 の割合も増加した。肝細胞では、NADPH 生成系存在下における S9 に類似した代謝物組成が認められた。肝 S9 にエステラーゼ阻害剤 (phenylmethane sulfonyl fluoride)、CYP3A4 阻害剤 (ケトコナゾール) を添加したときの代謝プロファイルより、未変化体から DX-17-CPC 及び DX への代謝にはエステラーゼが関与し、DX-17-CPC から 6β-OH-DX-17-CPC 及び UK1 への代謝には CYP3A4 が関与することが示唆された。また、UK1 はカルボニル還元酵素により UK2 に代謝されると推察された。

ヒト P450 発現系 (CYP1A1、1A2、1B1、2A6、2B6、2C8、2C9-Arg、2C9-Cys、2C19、2D6-Val、2E1 及び 3A4) における ³H-標識体の代謝を検討したところ、CYP3A4 との反応において本薬の減少が最も顕著であり、DX-17-CPC、6β-OH-DX-17-CPC、DX、6β-OH-DX 及びその他の未知代謝物の生成が確認された。CYP1A1 及び CYP1B1 との反応においても、少量の DX-17-CPC 及び 6β-OH-DX-17-CPC の生成、その他の未知代謝物の生成が確認された。

イヌ鼻粘膜ホモジネートにおいて、エステラーゼ活性及びミダゾラム 1-水酸化活性が認められ、本薬とインキュベーションしたところ、主代謝物として DX-17-CPC が生成し、UK1 の生成も確認された。ヒト鼻粘膜ホモジネートはエステラーゼ活性を示したが、CYP3A4 活性は認められず、本薬とのインキュベーションにより、主代謝物として DX-17-CPC が生成し、微量の DX も検出された。

以上の結果より、本薬の代謝経路は上図のように推定された。

2) *in vivo* 試験 (4.2.2.4-3、4.2.2.4-4、4.2.2.4-5)

雄性ラット (3 例) に ³H-標識体 0.1 mg/kg を鼻腔内投与したとき、投与後 0.5、2 及び 8 時間の血漿中には DX-17-CPC がそれぞれ 60.2、33.3 及び 11.2% と最も多く、次いで未変化体が 4.2 及び 1.6% (投

与後 8 時間は検出されず) 検出され、その他、DX 及び 6 β -OH-DX-17-CPC も検出された。鼻粘膜中には未変化体のみが検出され、代謝物は認められなかった。

雄性ラット (4 例) に ^3H -標識体 0.1 mg/kg を気管内投与したとき、投与後 0.5、2 及び 8 時間の血漿中には DX-17-CPC がそれぞれ 58.3、60.7 及び 26.7%、未変化体が 3.2、7.8 及び 5.5%、6 β -OH-DX-17-CPC が 2.5、3.5 及び 1.7% 検出され、肝臓及び胆汁中には未変化体は検出されず、主に DX-17-CPC、6 β -OH-DX-17-CPC が検出された。糞中には主に未変化体、DX-17-CPC 及び 6 β -OH-DX-17-CPC が主として認められたが、胆汁中に未変化体が検出されなかったことから、糞中の未変化体は未吸収のものと考えられた。

雄性イヌ (3 例) に ^3H -標識体 0.1 mg/kg を気管内投与したとき、投与後 0.5、2 及び 8 時間の血漿中には未変化体がそれぞれ 61.7、34.2 及び 24.2%、DX-17-CPC が 12.2、22.7 及び 4.6% 検出された。糞中には主に未変化体、DX-17-CPC 及び 6 β -OH-DX-17-CPC が認められ、未変化体は未吸収のものと考えられた。

3) 酵素誘導及び阻害作用 (4.2.2.4-8、5.3.2.2-4、5.3.2.2-5)

雄性ラット (5 例) に本薬 0.01 及び 0.1 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復皮下投与し、肝ミクロソームの薬物代謝酵素活性を測定したところ、いずれの用量においてもアミノピリン N-脱メチル化活性及びアニリン水酸化活性の増加がみられたが、陽性対照のフェノバルビタール (80 mg/kg 経口投与) 群と比較して低かった。

本薬 (1、10、100 nmol/L) をヒト非凍結肝細胞に 72 時間曝露し、CYP3A4 及び CYP1A2 の指標活性変動を測定したところ、100 nmol/L (約 57 ng/mL) 以下の濃度では CYP3A4 及び CYP1A2 に対する誘導作用は認められなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いて、主なチトクローム P450 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) の指標活性に対する本薬の阻害作用を検討したところ、1000 nmol/L において CYP3A4 阻害が認められたが、100 nmol/L 以下の濃度では阻害は認められなかった。

(4) 排泄 (4.2.2.5-1、4.2.2.5-2、4.2.2.5-3)

雄性ラット (4 例) に ^3H -標識体 0.1 mg/kg を鼻腔内、気管内及び静脈内投与したとき、投与後 168 時間までにそれぞれ投与放射能の 97.2%、64.5% 及び 92.6% が糞中に、1.0%、2.3% 及び 5.4% が尿中に排泄され、気管内投与では 28.1% が肺中に残存していた。鼻腔内投与及び静脈内投与では、48 時間までに 90% 以上が体外に排泄された。

雄性イヌ (3 例) に ^3H -標識体 0.1 mg/kg を気管内投与したとき、投与後 168 時間までに投与放射能の 66.7% が糞中に、2.9% が尿中に排泄され、15.2% が肺中に残存していた。

胆管カニュレーションを施した雄性ラット (4 例) に ^3H -標識体 0.1 mg/kg を気管内及び静脈内投与したとき、投与後 48 時間までにそれぞれ投与放射能の 42.0% 及び 85.4% が胆汁中に排泄された。また、胆汁中に排泄された放射能の 14.5% が再吸収され、腸肝循環に寄与すると考えられた。

哺育中ラット (4 例) に ^3H -標識体 0.1 mg/kg を気管内投与したとき、乳汁中放射能は投与後 24 時間まで血漿中とほぼ同じ濃度で推移し、以後血漿中濃度と比べて緩やかに低下し、投与後 120 時間の乳汁／血漿の濃度比は 1.7 であった。

(5) 薬物動態学的相互作用

本項に該当する試験は実施されていない。

<審査の概略>

(1) 本薬の蓄積性について

機構は、鼻腔内反復投与時の全身への組織分布について検討されていないことから、反復投与時の蓄積性について考察するよう求めた。

申請者は、鼻腔内単回投与時のデータから重ね合わせ法により、消失半減期の 5 倍以上の期間にわたり 24 時間毎に 1 回投与した際の定常状態における血漿及び組織中濃度を予測し、 $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} の蓄積係数（反復投与／単回投与）を算出したところ、① 最も放射能濃度が高かった肝臓での蓄積係数は $C_{\max}$ で 1.2、 AUC_{0-24h} で 1.5 であり、半減期が短いことから反復投与による蓄積効果は小さいこと、② 半減期が最も長い肺では、定常状態に達するのに時間がかかり、蓄積係数は $C_{\max}$ で 3.9、 AUC_{0-24h} で 9.6 であったが、定常状態における予測濃度 ($C_{\max}$: 7.79 ng/g) は、気管内単回投与時の肺中濃度 (0.5 時間後で 14683.53 ng/g、56 日後で 123.61 ng/g) と比較して低かったことから、安全性に問題はないと考える旨を説明した。

機構は、分布試験で比較的高濃度の放射能が認められた肝臓、小腸、大腸等に関して、毒性試験及び臨床試験において特段の懸念は認められていないこと、また、臨床試験において、反復投与による血漿中薬物濃度の上昇は示唆されていないこと等も確認した上で、以上の説明を了承し、本薬を反復投与した場合の蓄積性に大きな問題はないと判断した。

(2) 本薬の薬物動態の種差について

機構は、ラットとイヌで本薬投与後の未変化体と主代謝物 DX-17-CPC の血漿中濃度比が異なることから、本薬から DX-17-CPC への代謝に関与すると予測されているエステラーゼに関して、ヒトも含めた種差について説明するとともに、ヒトにおけるエステラーゼ活性の変動が、臨床における本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性について考察するよう求めた。

申請者は、本薬から DX-17-CPC への代謝が phenylmethane sulfonyl fluoride (カルボキシルエステラーゼ (CES) の阻害剤) により阻害されたことより、この反応には CES が関与するものと推察されることを説明した。その上で申請者は、CES には主に CES1 及び CES2 のファミリーが存在し、ヒト CES1A1 は主として肝臓、脳、大腸、心臓、肺、脾臓、胃、精巣などに、CES2A1 は主として小腸、大腸、腎、肝に発現していること、発現部位における活性には種差があり、血漿の CES1 活性 (CES1G) は、げっ歯類では高いが、ヒトやイヌでは低く、また、肝臓のエステラーゼ活性は、ラット及びヒトでは血漿よりも高く、ラットの方がヒトより高いことが知られていること、実際に、ラット、イヌ及びヒトの血漿、肝 S9、鼻粘膜における本薬の代謝試験から算出した DX-17-CPC の生成速度は、いずれの種においても肝臓>鼻粘膜>血漿で、各部位の生成速度は血漿ではラット>>ヒト>イヌ、肝臓ではラット>イヌ>ヒトであり、上記の報告と一致していたことなどを説明した。また、ラット、イヌ及びヒトに本薬を鼻腔内投与したときの未変化体の $C_{\max}$ に対する DX-17-CPC の $C_{\max}$ の比はそれぞれ 10.2、0.44、0.78 であり、本薬の薬物動態の種差は主にエステラーゼ活性の種差に起因すると考えられることを併せて説明した。

その上で、申請者は、*in vitro* 条件下では CES の阻害又は誘導作用を有する薬物の報告等があることから、CES 活性の変動が本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性は否定できないものの、臨床において

CES を介した薬物相互作用による体内動態の変動は知られていないこと、また、国内臨床試験においても、本剤とエステラーゼにより代謝を受ける薬剤が併用された症例における有害事象として感冒 2 例、頭痛 1 例が認められたが、いずれも因果関係は否定されていることなどから、CES 活性の変動により本剤の安全性に影響が生じる可能性は低いと考える旨を説明した。

機構は、本薬から主代謝物である DX-17-CPC への代謝はエステラーゼ活性により影響を受けると考えられるものの、推定代謝経路を踏まえれば、エステラーゼによる代謝は本薬の不活化に大きく関与しないと考えられること、また、本剤の臨床試験においてエステラーゼにより代謝を受ける薬剤との併用により安全性上特段の問題は認められていないことを確認し、上記の回答を了承した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験、抗原性試験及び代謝物の毒性試験が実施されている。本剤の臨床適用経路は鼻腔内噴霧であるが、動物での吸入投与は主に鼻腔を経路とすることから、単回及び反復投与毒性試験は吸入投与によって検討されている。なお、生殖発生毒性試験は皮下投与、*in vivo* の遺伝毒性試験は経口投与で実施されている。

申請時においては、がん原性に関する資料が提出されなかったが、本薬の代謝物に遺伝毒性が疑われたことから、機構は、申請者に対して、がん原性の評価に資する毒性試験の実施を求め、これらの試験成績も併せて提出されている（「審査の概略」参照）。

なお、審査の過程で、本薬の毒性試験が実施された英国の非臨床受託試験施設において GLP 上のデータの信頼性に係る問題が明らかとなったために、信頼性に疑義があるデータについては評価資料から除外されている。

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性については、ラット (4.2.3.1-1) 及びイヌ (4.2.3.1-6) における吸入投与試験が実施された。いずれの試験でも雌雄ともに技術的な投与限界量においても死亡はみられず、概略の致死量はラットで 61.7 mg/kg 以上、イヌでは 14.2 mg/kg 以上と判断されている。また、ラットにおいて、経口 (4.2.3.1-2) 及び皮下投与 (4.2.3.1-3) 試験が実施され、概略の致死量は、経口投与で雌雄ともに 2000 mg/kg 以上、皮下投与では 2000 mg/kg (雄) 及び 2000 mg/kg 以上 (雌) と判断されている。いずれの投与経路においても、体重減少やリンパ系の臓器／組織の萎縮性変化がみられ、吸入投与では両動物種で細気管支終末周囲でのマクロファージの集簇、ラットで副腎の重量減少や精巣の重量増加、イヌで子宮の重量減少や肝臓の重量増加、鼻前庭上皮の炎症、皮下投与では副腎の萎縮、投与部皮膚の菲薄化が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性については、ラット及びイヌにおける吸入投与試験、ラットにおける皮下投与試験が実施された。トキシコキネティクスの検討では、本薬あるいは主代謝物 DX-17-CPC の曝露量 (C_{max} 及び AUC) は投与量の増加に伴って増大し、性差や蓄積性は認められなかった。吸入反復投与試験での無毒性量 (3.7~6.3 µg/kg/日) は本薬の臨床用量である 400 µg と体重換算 (約 6.7 µg/kg 相当) でほぼ同程度であるが、臨床用量を 2 週間鼻噴霧投与した時のヒト血漿中の本薬及び DX-17-CPC 濃度は共に

定量限界未満 (<16 pg/mL) であるのに対して (5.3.3.1-2)、無毒性量での曝露量はこれを上回ることが示された。本薬の主な標的臓器／組織は副腎 (機能低下、萎縮性変化)、造血系 (赤血球パラメータの変動、骨髄の脂肪細胞増加)、リンパ系 (萎縮性変化)、肝臓 (肝細胞腫大・淡明化、血漿中脂質及び肝関連酵素の上昇) 及び皮膚 (萎縮性病変) であり、これらの変化の多くは本薬の糖質コルチコイド作用に関連する変化と考えられている。

1) 吸入投与試験

吸入投与については、ラットの 4 及び 26 週間試験、イヌの 4、13 及び 39 週間試験が実施された。投与は、動物専用の薬物微粉末噴霧装置を用いて、ラットではチャンバー部に鼻部を露出させることによって、また、イヌではフェイスマスクを介して行われ、投与量は装置内の微粉末濃度の測定値と吸入容量及び曝露時間から算出された。

① ラットにおける試験 (4.2.3.2-3、4.2.3.2-4、4.2.3.2-5)

乳糖を媒体として、本薬を 1 日 1 回、1 時間吸入投与した 4 週間 (0 (空気)、0 (乳糖)、6.3、31、143 µg/kg/日) 及び 26 週間 (0 (空気)、0 (乳糖)、1.1、5.6、28 µg/kg/日) 試験で、鼻道リンパ組織のリンパ細胞減少、前立腺の間質性炎症あるいは間質性・血管周囲のリンパ細胞集簇 (4 週間: ≥31 µg/kg、26 週間: 28 µg/kg; 以下同様)、体重増加抑制、白血球及びリンパ球数の減少、血糖の増加、ALT、AST 及び LDH の増加、リン脂質の増加 (143 µg/kg、28 µg/kg) が認められた。このほか、4 週間試験では、31 µg/kg 以上で血小板数の減少、血漿中コルチコステロンの減少、副腎皮質の萎縮、胸腺の重量減少及び萎縮、脾臓の細動脈周囲リンパ鞘のリンパ細胞減少、143 µg/kg で摂餌量減少、赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビンの増加、網状赤血球率の減少、好塩基球数の減少、総たん白及びグロブリンの増加、総コレステロール、遊離コレステロール及び遊離脂肪酸の増加、副腎及び脾臓の重量減少、胸腺の小型化、各種リンパ節のリンパ細胞減少がみられ、26 週間試験では、28 µg/kg で好酸球数の減少、精細管の萎縮が認められた。また、微粉末の吸入による非特異的反応と考えられる肺の泡沫マクロファージ集簇 (≥31 µg/kg、28 µg/kg) や 26 週間試験の 28 µg/kg で肺のコレステロール肉芽腫が観察された。いずれの試験においても 4 週間の休薬期間後にはこれらの変化には回復あるいは回復傾向が示された。なお、4 週間試験では 6.3 µg/kg で鼻道リンパ組織のリンパ細胞減少、26 週間試験では 5.6 µg/kg で好酸球数の減少がみられたが、いずれも本薬の薬理作用による軽度な変化と考えられることから、ラットにおける反復吸入試験での無毒性量は 4 週間試験で 6.3 µg/kg/日、26 週間試験で 5.6 µg/kg/日と判断されている。

② イヌにおける試験 (4.2.3.2-11、4.2.3.2-12、4.2.3.2-13、4.2.3.2-14)

乳糖を媒体として、本薬を 1 日 1 回、1 時間吸入投与した 4 週間 (0 (乳糖)、4.0、18、106 µg/kg/日) 及び 13 週間 (0 (乳糖)、0.79、3.7、19 µg/kg/日) 試験で、血漿中コルチゾールの減少 (4 週間: ≥4 µg/kg、13 週間: 19 µg/kg; 以下同様)、胸腺の萎縮 (≥18 µg/kg、≥0.79 µg/kg)、副腎皮質の萎縮 (≥18 µg/kg、≥3.7 µg/kg)、体重増加抑制、ACTH 投与による血漿中コルチゾール増加反応の抑制、胸腺の小型化及び重量減少、各リンパ組織でのリンパ細胞あるいは胚中心の減少、肝細胞の腫脹・淡明化 (≥18 µg/kg、19 µg/kg)、リンパ球及び好酸球の減少 (106 µg/kg、≥3.7 µg/kg)、アルブミンの増加、副腎の小型化及び重量減少、肝の重量増加 (106 µg/kg、19 µg/kg) が認められた。このほか、4 週間試験では、18 µg/kg 以上で胆嚢上皮の淡明化・空胞化、前立腺の未熟腺細胞、気管支肺炎、106 µg/kg

で網状赤血球率の減少、好中球、単球及び大型非染色細胞数の増加、総たん白及びグロブリンの増加、ALT 及び ALP の増加、中性脂肪の増加、コレステロール-エステル比の減少、脾臓の重量減少、肝臓の腫大、胸骨の骨髓萎縮、子宮の内膜幅減少がみられ、13 週間試験では、3.7 µg/kg 以上で単球数の減少、LDH の増加、脾臓の白色髄細胞減少、咽頭リンパ組織の減少、19 µg/kg で血小板数の増加が認められた。4 週間試験では、18 µg/kg 以上で微粉末の吸入による非特異的反応と考えられる肺の泡沫マクロファージ集簇が観察された。いずれの試験においても 4 週間の休薬期間後にはこれらの変化には回復あるいは回復傾向が示された。また、同様に実施された 39 週間試験 (0 (乳糖)、0.49、1.66、5.30 µg/kg) においては、5.30 µg/kg でのリンパ球数の減少のみが認められた。なお、4 週間試験の 4.0 µg/kg、13 週間試験の 3.7 µg/kg 及び 39 週間試験の 5.30 µg/kg でみられた変化はいずれも本薬の薬理作用による軽度な変化と考えられることから、イヌにおける吸入反復試験での無毒性量は、4 週間試験で 4.0 µg/kg、13 週間試験で 3.7 µg/kg/日、39 週間試験で 5.30 µg/kg/日と判断されている。

2) 皮下投与試験 (4.2.3.2-6、4.2.3.2-7、4.2.3.2-8)

皮下投与については、ラットの 4 週間試験が実施された。

ラットに 0 (0.5%CMC-Na 生理食塩液)、0.01、0.1、1.0 mg/kg/日を 4 週間皮下投与した試験で、0.01 mg/kg 以上で体重増加抑制、APTT の延長、コレステロール-エステル比の増加、0.1 mg/kg 以上で摂餌量減少、白血球数の減少、リンパ球率の減少、好中球率の増加、赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン及び MCHC の増加、網状赤血球数率及び血小板数の減少、ALT の増加、CPK の減少、総たん白の増加、総コレステロール及びリン脂質の増加、クレアチニンの増加、カルシウムの減少、胸腺の小型化及び重量減少、脾臓の小型化及び重量減少、副腎の重量減少、大腿骨の脂肪空胞増加、投与部皮膚の菲薄化及び真皮萎縮がみられ、1.0 mg/kg では摂水量減少、好酸球率及び単球率の減少、AST の増加、アルブミンの増加、A/G 比の減少、遊離コレステロールの増加、副腎の小型化、副腎皮質の萎縮、胸腺の萎縮、腸間膜リンパ節の小型化及びリンパ細胞減少、脾臓のリンパ細胞減少、胸骨の脂肪空胞増加、乳腺の乳汁貯留、肝の単細胞壊死が認められた。0.01 mg/kg でみられた変化はいずれも本薬の薬理作用による軽度な変化と考えられることから、本試験における無毒性量は 0.01 mg/kg と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性については、*in vitro* 試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験 (4.2.3.3.1-1、4.2.3.3.1-2) 及びチャイニーズハムスター肺線維芽細胞を用いる染色体異常試験 (4.2.3.3.1-3、4.2.3.3.1-4、4.2.3.3.1-5)、*in vivo* 試験として、マウスを用いる経口投与による小核試験 (4.2.3.3.2-1、4.2.3.3.2-2) が実施され、*in vitro* 試験では代謝活性化にラット肝 S9 あるいはヒトの肝ミクロソーム及び肝 S9 が使用された。ヒトの代謝活性化系を用いた染色体異常試験 (4.2.3.3.1-5) においては、構造異常を有する細胞の出現頻度の増加が認められたが、5%以上の出現頻度を示した用量域では 50 %程度の細胞増殖抑制が観察され、その構造異常誘発能は弱いと判断されている。このほかの試験では、小核試験を含めて、いずれも陰性結果を示した。なお、本薬はヒトの肝ミクロソーム、肝 S9 あるいは肝細胞における代謝によってエポキシ体である UK1 及び UK2 を生成することが示されており (5.3.2.2-2)、また、他の動物種と比較してヒトではその生成量も多く (4.2.2.4-2)、染色体異常試験での所見とこれらのエポキシ体との関連が疑われることから、ヒトと同様に肝 S9 での代謝によってエポキシ体が生成するラットに本薬を高用量で経口投与し、肝細胞での不定期 DNA 合成 (UDS) を検討する試験 (4.2.3.3.2-3) が追

加実施されたが、陽性所見は認められなかった。以上より、本薬の遺伝毒性のリスクは低いと判断されている。

(4) がん原性試験

がん原性については、当初、試験は実施されていなかったが、本薬が代謝過程でエポキシ体代謝物を生成することから、これらの代謝物に相対的に高い濃度で曝露を受けることが懸念される肝臓や、その他の臓器／組織に対するがん原性の評価が必要と考えられ、胎盤型 Glutathione S-transferase (GST-P) 陽性巣を指標として肝臓に対する発がん性を評価するラット中期肝発がん性試験(伊東法)、並びに遺伝毒性物質に対する感受性が高いとされる p53 ヘテロノックアウトマウスを用いるがん原性試験が実施された。いずれの試験においてもがん原性に関連する所見は認められず、本薬はがん原性を示さないと判断されている。

1) ラット中期肝発がん性試験 (伊東法) (4.2.3.4.2-2, 4.2.3.4.2-3)

雄性 F344 ラットに N-nitrosodiethylamine (DEN) を 200 mg/kg 単回腹腔内投与 (イニシエーション) して、その 2 週間後から本薬を 0 (0.5%メチルセルロース水溶液)、0.05、0.1、0.2 mg/kg/日の用量で 6 週間強制経口投与した試験で、GST-P 陽性細胞巣の数及び面積ともに増加はみられず、また DEN 非処置 (非イニシエーション) で本薬を同様に投与した群において GST-P 陽性細胞巣は検出されなかったことから、肝発がんに対するプロモーション作用及びイニシエーション作用は示されなかった。

2) p53 ヘテロノックアウトを用いるがん原性試験 (4.2.3.4.2-6, 4.2.3.4.2-7)

雌雄の C57BL/6 系 p53 ヘテロノックアウトマウスに、本薬を 0 (0.5%メチルセルロース水溶液)、0.3、1、3 mg/kg/日の用量で 6 ヶ月間強制経口投与した試験で、本薬投与による腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められず、がん原性は示されなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、皮下投与による、ラットでの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギでの胚・胎児発生に関する試験、ラットでの出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験が実施され、胚・胎児死亡率の増加及び生存胎児数の減少 (ウサギ) や、生存胎児体重の低下及び骨化進行度への影響 (ラット、ウサギ) が認められたが、これらの変化は糖質コルチコイドの胎児に対する発育抑制作用によるものと考察されている。なお、提出された試験成績からは本薬の催奇形性は示唆されなかったが、一般に、糖質コルチコイドは動物に対して催奇形性を有するとされ (Schardein JL, *Drugs as teratogens*, 217-28, CRC Press Inc, 1976)、流産を引き起こすことが報告 (Zone M et al, *Theriogenology* 43: 487-94, 1995) されている。

1) ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1-1)

ラットに 0 (0.5%CMC-Na 生理食塩液)、0.004、0.02、0.1 mg/kg/日を、雄は交配前 28 日間～交配期間～解剖前日まで (52～56 日間)、雌は交配前 14 日間～交配期間～妊娠 6 日まで (22～32 日間) 皮下投与した試験で、体重増加抑制 (雄: ≥ 0.02 mg/kg、雌: 0.1 mg/kg) 及び摂餌量減少 (雌雄ともに 0.1 mg/kg) がみられたが、生殖機能や胚の初期発生には異常が認められなかったことから、無毒性量は、親動物の一般毒性について 0.004 mg/kg/日 (雄) 及び 0.02 mg/kg/日 (雌)、生殖機能について 0.1 mg/kg/日、胚

の初期発生について 0.1 mg/kg/日と判断されている。

2) ラットにおける胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-2)

妊娠ラットに 0 (0.5%CMC-Na 生理食塩液)、0.03、0.1、0.3 mg/kg/日を、妊娠 6 日～17 日まで皮下投与した試験で、0.3 mg/kg で母動物の体重増加抑制がみられ、胎児では体重の低値及び仙尾椎数の減少も認められたことから、無毒性量は、母動物の一般毒性について 0.1 mg/kg/日、生殖機能について 0.3 mg/kg/日、胚・胎児発生について 0.1 mg/kg/日と判断されている。

3) ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-4)

妊娠ウサギに 0 (0.5%CMC-Na 生理食塩液)、0.0006、0.003、0.015 mg/kg/日を、妊娠 6 日～18 日まで皮下投与した試験で、母動物では 0.015mg/kg で体重増加抑制と軽微な消瘦、0.003 mg/kg 以上で流産がみられ、胎児では 0.003 mg/kg 以上で胎児死亡、0.015 mg/kg で胚・胎児死亡率の増加、生存胎児数の減少及び生存胎児体重の低値、仙尾椎数の減少、前肢の末節骨、中節骨、基節骨及び中手骨数の減少、前頭骨及び頭頂骨の骨化遅延が認められたことから、無毒性量は、母動物の一般毒性について 0.003 mg/kg、生殖機能について 0.0006 mg/kg、胚・胎児発生について 0.0006 mg/kg と判断されている。

4) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験 (4.2.3.5.3-1)

妊娠ラットに 0 (0.5%CMC-Na 生理食塩液)、0.004、0.02、0.1 mg/kg/日を、妊娠 6 日から分娩 21 日まで皮下投与した試験で、母動物では 0.1 mg/kg で妊娠及び哺育期間の体重増加抑制、妊娠後期の摂餌量減少がみられたが、生殖機能や出生児 (F₁ 及び F₂) には異常が認められなかったことから、無毒性量は、母動物の一般毒性について 0.02 mg/kg/日、生殖機能について 0.1 mg/kg/日、出生児について 0.1 mg/kg/日と判断されている。

(6) 局所刺激性試験 (4.2.3.6-1)

雄性白色ウサギに 1 mg/0.05 mL を単回点眼し、Draize 法により眼粘膜刺激性を検討した試験で、刺激性は認められなかった。

(7) その他の毒性試験

1) 抗原性試験 (4.2.3.7.1-1, 4.2.3.7.1-2)

モルモットにおける能動性全身アナフィラキシー (ASA) 反応及び受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応、並びにマウスにおける PCA 反応を検討した試験で、いずれも抗原性は認められなかった。

2) 代謝物の毒性試験

ヒト及び動物の主代謝物である DX-17-CPC について、本薬と同様に、ラットにおける皮下投与による単回投与及び 4 週間反復投与試験が実施され、DX-17-CPC に特異的な毒性所見は認められなかった。

① ラットにおける単回投与試験 (4.2.3.7.5-1)

本薬の単回皮下投与試験 (4.2.3.1-3) と同様に、体重減少、リンパ系の臓器／組織の萎縮や副腎の萎縮、投与部皮膚の菲薄化がみられたが、DX-17-CPC に特異的な所見は認められなかった。概略の致死量は 125 mg/kg 以上 (雄) 及び 125 mg/kg (雌) と判断されている。

② ラットにおける4週間反復投与試験 (4.2.3.7.5-4)

本薬の反復皮下投与試験 (4.2.3.2-6) と同様に、ラットに0 (0.5%CMC-Na 生理食塩液)、0.01、0.1、1 mg/kg/日を4週間皮下投与した試験で、本薬の試験との比較では、いずれも0.01 mg/kg以上で体重増加抑制、0.1 mg/kg以上で赤血球数の増加、血小板数、白血球数及びリンパ球比の減少、脾臓の小型化、副腎重量の減少、大腿骨の脂肪空胞増加、投与部皮膚の萎縮、1.0 mg/kgでASTの増加、遊離コレステロールの増加、腸間膜リンパ節の小型化がみられた。また、DX-17-CPCでの発現用量が低い所見としては、摂餌量の減少、ヘマトクリット及びヘモグロビンの増加、胸腺の小型化及び重量減少、脾臓の重量減少 (DX-17-CPC: ≥ 0.01 mg/kg、本薬: ≥ 0.1 mg/kg; 以下同様)、摂水量の減少、胸腺の皮質萎縮 (≥ 0.01 mg/kg、1.0 mg/kg)、副腎の小型化及び皮質萎縮、腸間膜リンパ節の萎縮、脾臓の白脾髄萎縮、胸骨の脂肪空胞増加 (≥ 0.1 mg/kg、1.0 mg/kg) がみられ、一方、本薬での発現用量が低い所見としては、APTTの延長 (1.0 mg/kg、 ≥ 0.01 mg/kg)、網状赤血球率の減少、ALTの増加、総たん白の増加、総コレステロール及びリン脂質の増加、投与部皮膚の菲薄化 (1.0 mg/kg、 ≥ 0.1 mg/kg) がみられた。DX-17-CPCの無毒性量は0.01 mg/kg/日未満と判断され、本薬の0.01 mg/kg/日より低いものの、DX-17-CPCに特異的と考えられる所見は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 評価資料からのGLP非適合データの除外について

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

申請者は、当該施設において血液学的及び血液生化学的検査を担当する臨床検査部門の特定の職員が測定したデータに不正操作が確認されたために、当該職員が関与した本薬を含む全試験データについて調査がなされ、また、行政当局 (英国 GLP モニタリング局) の調査によって、本薬については、「イヌ吸入39週間投与試験 (4.2.3.2-14)」における投与前、投与4、13及び39週時の副腎機能検査 (ACTH 負荷後の血漿コルチゾール測定) 及び肝・腎機能検査 (BSP 及び PSP 試験) のうち、投与13週時の副腎機能検査を除くすべてのデータが信頼性に欠けると判断されたために、当該データを評価資料から除外したことを説明した上で、副腎機能検査は本薬が合成糖質コルチコイドであることから本薬の安全性を評価する上で重要であり、また、肝・腎機能検査については血液生化学的検査を補う位置づけであるが、これらのデータを除外しても、イヌの4及び13週間試験成績や当該試験での他の検査結果 (血液生化学的検査、尿検査、病理組織学的検査) からその補完が可能と考えられ、ヒトにおける安全性の考察ができると判断した旨を説明した。

(2) がん原性の評価に関する非臨床試験の実施について

申請時においては、本薬のがん原性試験は、「ヒトに鼻噴霧投与した時に全身暴露がほとんどないこと」、「遺伝毒性は陰性と評価されること」、「長期投与毒性試験で前がん病変等が認められないこと」、「類薬 (点鼻ステロイド剤) でがん原性が認められていないこと」、並びに「臨床使用期間は6ヵ月以内と想定されること」の理由から実施されていなかった。

機構は、ヒトの肝ミクロソーム、肝S9あるいは肝細胞における代謝によってエポキシ体代謝物 (UK1 及び UK2) が生成され (5.3.2.2-2)、また、他の動物種と比較してヒトではその生成量が多く (4.2.2.4-2)、

さらにヒトの肝ミクロソーム及び肝 S9 を用いた染色体異常試験において構造異常が認められたことから、当該代謝物に相対的に高い濃度で曝露を受けることが懸念される肝臓や、他の臓器／組織に対するがん原性の評価が必要と考え、それに資する非臨床試験の実施を求めた。

申請者は、機構の見解を了解し、ラット中期肝発がん性試験（伊東法）（4.2.3.4.2-2）及び p53 ヘテロノックアウトマウスを用いるがん原性試験（4.2.3.4.2-6）、さらに、遺伝毒性試験としてラット肝細胞を用いる *in vivo* 不定期 DNA 合成試験（4.2.3.3.2-3）を実施した上で、いずれの試験においても、がん原性を示唆する所見は認められず、本薬はがん原性を示さないと判断した旨を説明した。

機構は、これらの試験によって全身曝露を介したがん原性の評価は可能と考えるが、一方、局所でのがん原性については、ヒトの鼻粘膜中にはエステラーゼが存在し、鼻粘膜ホモジネートで DX-17-CPC が生成されるものの（5.3.2.3-2）、ラットの鼻腔内投与では鼻粘膜中に代謝物は認められず（4.2.2.4-3）、また、イヌでは鼻粘膜での代謝が明らかにされていないことから、提出された毒性試験成績から本薬の局所に対する毒性やがん原性に関する影響評価は十分ではないことを指摘し、イヌの鼻粘膜における代謝に関する非臨床試験の実施を求めた。

申請者は、機構の見解を了解し、イヌ鼻粘膜ホモジネートを用いた *in vitro* 代謝試験（4.2.2.4-9）を実施した上で、イヌ鼻粘膜にはエステラーゼ活性がみられ、DX-17-CPC の生成、さらにエポキシ体の生成が確認されたことから、イヌの吸入投与による毒性試験成績から鼻腔局所での影響評価が可能であり、39 週間試験で前がん病変等が認められないことから、局所でのがん原性の懸念がないと判断した旨を説明した。

（３）遺伝毒性のリスクについて

機構は、染色体異常試験においてラット肝 S9 を用いる代謝活性化では陰性であったが、ヒトの肝ミクロソーム及び肝 S9 を用いた場合には、構造異常を有する細胞の出現頻度の増加が認められたことについて、エポキシ体代謝物（UK1 及び UK2）が関与する可能性について説明を求めるとともに、本薬の臨床使用時におけるリスクについて考察を求めた。

申請者は、ヒトの肝 S9 による UK1 及び UK2 の生成量はラット肝 S9 での生成量に比べて、それぞれ 17.4 倍及び 0.75 倍に相当すると推定されることから（4.2.2.4-2）、エポキシ体 UK1 が *in vitro* での染色体異常誘発性に関与している可能性は否定できない旨を説明した。また、臨床使用時の全身曝露によるリスクについては、ヒトに臨床用量の 2 倍である 800 µg を鼻噴霧した場合の血漿中濃度は代謝物を含めて本薬換算値で 70.6 pg/mL であり（5.3.3.3-1）、一方、ラットに ³H-標識体（0.1 mg/kg）を鼻腔内投与した際に最も高い組織中放射能濃度を示した肝臓と血漿中の濃度比（C_{max} で約 6.1 倍：4.2.2.3-1）がヒトにおいても同様と仮定すると、ヒトの肝臓中濃度は約 430×10^{-6} µg/mL と推定され、この値はヒトの代謝活性化系を用いた染色体異常試験での非構造異常誘発濃度である 52.1 µg/mL の約 1/121000 に相当することから、全身曝露による遺伝毒性のリスクは小さいと考えられる旨を説明した。また、投与局所である鼻粘膜でのリスクについては、ラットにおける鼻粘膜と血漿中の濃度比（C_{max} で約 16.7 倍：4.2.2.2-2、4.2.2.3-2）がヒトにおいても同様と仮定すると、ヒトの鼻粘膜中の濃度は 1180×10^{-6} µg/mL と推定され、非誘発濃度の約 1/44100 に相当することから、本剤の臨床使用時に鼻粘膜中濃度が染色体異常を示す濃度に達する可能性はないと考えられること、さらにヒト鼻粘膜での本薬の代謝について、ヒト鼻粘膜ホモジネートはエステラーゼ活性を示し DX-17-CPC を生成するものの、CYP3A4 活性がほとんどみられないことから UK1 及び UK2 の生成は認められず、ヒトにおける曝露局所である鼻粘膜における遺伝毒性のリスクは小さいと考えられる旨を説明した。

(4) 生殖発生毒性について

機構は、一般に、糖質コルチコイドは動物に対して催奇形性を有し(Schardein J.L., *Drugs as teratogens*, 217-28, CRC Press Inc, 1976)、また、流産を引き起こすことも報告(Zone M. et al., *Theriogenology* 43: 487-94, 1995) されていることから、この旨を添付文書において注意喚起する必要性について申請者の見解を求めた。

申請者は、本薬の生殖発生毒性試験においては催奇形性は認められなかったが、一般に糖質コルチコイドは動物実験で催奇形性が認められており、注意喚起を促す意味で、その情報を添付文書に追記するとともに、流産についても本薬のウサギにおける生殖発生毒性試験で少数例ながら胎児致死が原因と考えられる流産が認められていることから、その旨を記載すると回答した。

機構は、以上の回答について了承し、本薬の毒性は、概ねその糖質コルチコイドとしての薬理作用から予想されるものであり、また、遺伝毒性についてもヒトでのリスクは低いと判断できることから、毒性学的な観点から特段の問題はないと考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人健康成人を対象とした単回投与試験(5.3.3.1-1 : [REDACTED])及び反復投与試験(5.3.3.1-2 : [REDACTED])、日本人高齢者での薬物動態試験(5.3.3.3-1 : NS-126CR P1-4)、通年性アレルギー性患者を対象とした臨床薬力学試験(5.3.4.2-1 : [REDACTED])の成績が提出された。なお臨床薬力学試験については、「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」に概略を記載した。

血漿中及び尿中の未変化体濃度及びDX-17-CPC濃度は、バリデートされた酵素免疫測定法(定量限界: 未変化体、DX-17-CPCともに16 pg/mL)で測定され、血漿中のUK1及びUK2濃度は、高速液体クロマトグラフィー・質量分析法LC-MS法(定量限界: UK1、UK2ともに100 pg/mL)で測定された。

(1) 健康成人を対象とした試験

① 単回鼻噴霧試験(添付資料5.3.3.1-1 : [REDACTED] <19[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]月>)

日本人健康成人(男性、各群6例、20～37歳)を対象として、本剤50、100、200又は400 µgを鼻腔内単回投与したときの未変化体及びDX-17-CPCの血漿中及び尿中濃度が測定された。未変化体及びDX-17-CPCともにすべての検体で定量限界(16 pg/mL)未満であり、薬物動態パラメータは算出されなかった。

② 反復鼻噴霧試験(添付資料5.3.3.1-2 : [REDACTED] <19[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]月>)

日本人健康成人(男性、各群6例、20～39歳)を対象として、本剤200又は400 µgを1日1回14日間鼻腔内反復投与したときの未変化体及びDX-17-CPCの血漿中及び尿中濃度が測定された。血漿中濃度は、未変化体及びDX-17-CPCともにすべての検体で定量限界(16 pg/mL)未満であった。尿中濃度はDX-17-CPCのみ検出され、その排泄量は、200 µg投与では初回投与後120～144時間: 12.7±15.2 ng(6例中3例)、192～216時間: 32.7±8.9 ng、288～312時間: 34.7±9.6 ng、312～336時間: 34.5±10.7 ng(以上、6例中6例)、400 µg投与では120～144時間: 28.1±24.9 ng(6例中4例)、192～216時間: 61.5±30.5

ng、288～312 時間：61.9±33.0 ng、312～336 時間：57.5±31.6 ng（以上、6 例中 6 例）であり、ほぼ用量に応じた増加が認められた。

（2）特別な集団における薬物動態

高齢者・非高齢者試験（添付資料 5.3.3.3-1：NS-126CR P1-4<20 年 月～20 年 月>）

日本人健康成人（男性）の高齢者（6 例、65-78 歳）及び非高齢者（6 例、20-33 歳）を対象として、高齢者に本薬 400 µg、非高齢者に 800 µg を 1 日 1 回 14 日間鼻腔内反復投与したときの未変化体及び DX-17-CPC の血漿中及び尿中濃度が測定された。

高齢者では、未変化体及び DX-17-CPC とともに血漿中濃度はすべての検体で定量限界（16 pg/mL）未満であり、尿中濃度は 6 例中 5 例で DX-17-CPC のみ検出され、初回投与後 120～144 時間：37.8±32.3 ng（6 例中 4 例）、192～216 時間：39.0±31.6 ng（6 例中 4 例）、288～312 時間：29.8±36.1 ng（6 例中 3 例）、312～336 時間：36.5±39.6 ng（6 例中 4 例）、336～360 時間では全例で定量限界未満であった。

非高齢者では、血漿中未変化体濃度は 6 例中 3 例の一部の検体で検出され、最終投与後の薬物動態パラメータ（パラメータが算出できた 3 例の平均値）は、 $C_{\max}$ 35.9 pg/mL、 $T_{\max}$ 0.8 hr、 $t_{1/2}$ 14.02 hr、 AUC_{0-24} 250.3 pg·hr/mL であった。血漿中 DX-17-CPC 濃度も同じ被験者で検出され、最終投与後の薬物動態パラメータ（パラメータが算出できた 3 例の平均値）は、 $C_{\max}$ 28.0 pg/mL、 $T_{\max}$ 10.0 hr、 AUC_{0-24} 353.9 pg·hr/mL であった。尿中未変化体濃度は、6 例中 1 例で検出され、その排泄量は、初回投与後 168～192 時間：2174.7 ng、192～216 時間：310.2 ng、216～240 時間：65.3 ng であり、尿中 DX-17-CPC 濃度は 6 例中 5 例で検出され、排泄量は、120～144 時間：102.0±100.6 ng、192～216 時間：134.9±139.8 ng、288～312 時間：168.2±147.8 ng、312～336 時間：298.1±234.8 ng（以上、6 例中 5 例）であった。

なお、非高齢者において、初回投与後及び 14 日間反復投与後の血漿中 UK1 及び UK2 濃度が測定されたが、すべての検体で定量限界（100 pg/mL）未満であった。

<審査の概略>

（1）薬物相互作用について

機構は、本薬及びエステラーゼで生成する 2 種の活性代謝物（DX-17-CPC 及び DX）はいずれも主に CYP3A4 で代謝不活化されることから、CYP3A4 阻害薬との併用時の薬物動態の変動、安全性への影響について考察を求めた。

申請者は、*in vitro* 試験成績等を基に過小評価とならないよう推定した場合には、CYP3A4 阻害剤併用時の本薬の血漿中濃度は上昇すると推定されたが、① 本薬から DX-17-CPC への代謝及び DX-17-CPC から DX の生成には主に CES が関与しており、DX-17-CPC から 6β-OH-DX-17-CPC 及び UK1 の生成は CYP1A2 阻害剤（α-ナフトフラボン）により 54～83%及び 62～94%阻害されたことから CYP3A4 以外に CYP1A2 の関与が示唆されており、CYP3A4 活性が阻害された場合には、CES 及び CYP1A2 の代謝が補償的に進むと推察されること、② ラット及びイヌ反復吸入投与試験での無毒性量における未変化体及び DX-17-CPC の $C_{\max}$ はそれぞれ NC～73.0 pg/mL 及び 30.0～82.5 pg/mL、 AUC_{0-23h} は NC～503.9 pg·hr/mL 及び 63.8～862.1 pg·hr/mL であり、ヒトに臨床用量の 2 倍（800 µg）を鼻噴霧した場合の $C_{\max}$ （35.9 pg/mL 及び 28.0 pg/mL）及び AUC_{0-24h} （250.3 pg·hr/mL 及び 353.9 pg·hr/mL）と比較して最大で 2～3 倍の乖離が認められていること、③ さらに国内臨床試験の安全性データに基づく検討では、CYP3A4 によって代謝されるトフィソパムを併用した 1 例で、副作用として ALT 増加、γ-GTP 増加及び血中アルカリホスファターゼ増加が発現したものの、いずれも程度はグレード 1 であ

り、無処置にて回復していること、CYP3A4 によって代謝されることが知られている薬剤を併用した症例における有害事象としては、感冒（1 例）、歯痛（1 例）が認められたが、いずれも軽度であったこと、その他、治験期間中に発現した有害事象への対処薬として、CYP3A4 阻害薬であるエリスロマイシンやクラリスロマイシンが投与された症例も認められたが有害事象は認められていないこと等を勘案すれば、CYP3A4 によって代謝される薬剤の併用が本剤の安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる旨を説明した。

機構は、以上の説明より、DX-17-CPC から UK-1 等の代謝に CYP3A4 が関与するものの、本薬の代謝には、CYP3A4 以外にもエステラーゼや CYP1A2 等の複数の代謝酵素が関与すること、臨床試験において臨床上問題となる相互作用に起因した有害事象は認められていないことから、現時点で、本剤と CYP3A4 阻害薬との併用により臨床上大きな問題は示唆されていないと判断した。しかしながら、提出された成績のみでは併用薬に関する情報は限られていることから、CYP3A4 も含めて本薬の代謝経路や関与する酵素等を適切に情報提供するとともに、併用薬の安全性に対する影響について製造販売後調査の中でさらに確認する必要があると考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1：NS-126CR P2-2）、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2：NS-126CR P3-1 及び 5.3.5.1-3：NS-126CR P3-2）の成績が提出された。また、安全性の評価資料として、国内第Ⅰ相試験（5.3.3.1-1：[REDACTED]、5.3.3.1-2：[REDACTED]、5.3.4.2-1：[REDACTED]、及び 5.3.3.3-1：NS-126CR P1-4）の成績が提出された。

(1) 国内第Ⅰ相試験

1) 国内第Ⅰ相単回投与試験（添付資料 5.3.3.1-1：[REDACTED] <19[REDACTED] 年[REDACTED] 月～19[REDACTED] 年[REDACTED] 月>）

日本人健康成人男性（目標症例数 32 例 <本剤群各群 6 例、プラセボ各群 2 例>）を対象に、本剤の単回鼻噴霧投与時における安全性及び薬物動態の検討を目的として、プラセボ対照二重盲検試験が実施された。（薬物動態は「臨床薬理」の項参照）

用法・用量は、本剤 50 µg（50 µg カプセル×1）（ステップ 1）、100 µg（100 µg カプセル×1）（ステップ 2）、200 µg（100 µg カプセル×2）（ステップ 3）、400 µg（100 µg カプセル×4）（ステップ 4）又はプラセボを、専用噴霧器を用いて両鼻腔内に噴霧投与することとされた。

総投与症例数 32 例（本剤群各群 6 例、プラセボ群各群 2 例）全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象（臨床検査値異常変動を除く）は、本剤 50 µg 群 16.7 %（1/6 例）、本剤 100 µg 群 33.3 %（2/6 例）、本剤 200 µg 群 0 %（0/6 例）、本剤 400 µg 群 16.7 %（1/6 例）、プラセボ群 37.5 %（3/8 例）に認められた。また臨床検査値異常変動は、本剤 50 µg 群 66.7 %（4/6 例）、本剤 100 µg 群 83.3 %（5/6 例）、本剤 200 µg 群 33.3 %（2/6 例）、本剤 400 µg 群 16.7 %（1/6 例）、プラセボ群 62.5 %（5/8 例）に認められた。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、試験の中止に至った有害事象は認められなかった。主な有害事象は、血中トリグリセリド増加 7 例（50 µg 群 2 例、100 µg 群 2 例、200 µg 群 1 例、400 µg 群 0 例、プラセボ群 2 例）、CPK 上昇 5 例（50 µg 群 2 例、100 µg 群 1 例、200 µg 群 1 例、400 µg 群 0 例、プラセボ群 1 例）、かぜ症候群 3 例（本剤群 0 例、プラセボ群 3 例）等であった。本剤群における因果関係の否定できない有害事象（副作用）（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤 100 µg 群の 1 例 1 件（軽度咽頭違和感）であった。

以上より申請者は、本剤の単回鼻噴霧投与において安全性に大きな問題はないと判断した旨を説明した。

2) 国内第 I 相反復投与試験 (添付資料 5.3.3.1-2 : ██████████ <19██ 年██ 月~19██ 年██ 月>)

日本人健康成人男性 (目標症例数 16 例 <本剤群各群 6 例、プラセボ群各群 2 例>) を対象に、本剤 200 µg 又は 400 µg の反復鼻噴霧投与時における安全性及び薬物動態の検討を目的として、プラセボ対照二重盲検試験が実施された。(薬物動態は「臨床薬理」の項参照)

用法・用量は、本剤 200 µg (100 µg カプセル×2) (ステップ 1)、400 µg (100 µg カプセル×4) (ステップ 2) 又はプラセボを 1 日 1 回朝、専用噴霧器を用いて両鼻腔内に噴霧投与することとされ、投与期間は 14 日間とされた。

総投与症例数 16 例 (本剤群各群 6 例、プラセボ群各群 2 例) の全例が安全性解析対象とされた。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、本剤 200 µg 群 66.7 % (4/6 例) 7 件 (CPK 上昇、アフタ性口内潰瘍/口唇痛/潜血反応陽性/潜血反応陽性、脈拍数増加、起立性めまい各 1 例)、本剤 400 µg 群 50.0 % (3/6 例) 3 件 (アセトン尿、心窩部痛、ビリルビン値上昇各 1 例)、プラセボ群 25.0 % (1/4 例) 2 件 (ALT 上昇/ビリルビン値上昇) に認められ、プラセボ群の ALT 上昇は因果関係が否定されなかった。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、試験の中止に至った有害事象は認められなかった。

以上より申請者は、本剤 1 日 1 回 14 日間の反復鼻噴霧投与において安全性に大きな問題はないと判断した旨を説明した。

3) 国内第 I 相臨床薬理試験 (添付資料 5.3.4.2-1 : ██████████ <20██ 年██ 月~20██ 年██ 月>)

中等症以上の通年性アレルギー性鼻炎患者² (目標症例数 28 例 <各群 14 例>) を対象に、本剤 200 µg 鼻噴霧投与時の効果持続性の探索的な検討を目的として、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。

試験方法は、被験者に本剤 200 µg 又はプラセボ 1 カプセルを 1 日 1 回 24 時間毎に 7 日間、専用噴霧器を用いて両鼻腔内に反復噴霧投与し、各治験薬投与 23 時間後に鼻誘発テストを実施することとされた。

総投与症例数 28 例 (本剤群 14 例、プラセボ群 14 例) のうち治験期間中に同意撤回した本剤群 1 例を除く 27 例が安全性解析対象とされ、有害事象 (上気道の炎症) により治験を中止したプラセボ群 1 例を除く 26 例が PPS (Per Protocol Set) とされ、有効性解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である「24 時間の持続性の有無」³は、持続性が得られたと評価された被験者が、本剤群 69.2 % (9/13 例)、プラセボ群 15.4 % (2/13 例) であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、本剤群 15.4 % (2/13 例) 3 件 (ALT 上昇/AST 上昇、ALT 上昇各 1 例)、プラセボ群 14.3 % (2/14 例) 8 件 (上気道の炎症/白血球数増加/好中球数増加/単球数増加/リンパ球数減少/血中ブドウ糖増加/尿ブドウ糖陽性、ALT 上昇各 1 例) に認められ、本剤群の ALT 上昇/AST 上昇、プラセボ群の ALT 上昇は因果関係が否定されなかった。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象は認められなかった。試験の中止に至った有害事象はプラセボ群 1 例 (上気道の炎症) で

² アレルゲン特異 IgE 抗体検査 (CAP-RAST 法) でハウスダストのスコアが 3 以上で、かつ、鼻誘発テスト (ハウスダスト) で陽性度スコアが 2 以上の患者

³ 治験薬投与 1~7 回目の投与後 23 時間の医師の評価 (24 時間の持続性が得られるのに必要な投与回数) を指標に、治験終了後に「1 日 1 回投与で 24 時間の持続性が得られない」又は「1 日 1 回投与で 24 時間の持続性が得られた」の 2 段階で判定された。

あり、転帰は消失であった。なお、安全性評価から除外された本剤群 1 例においては、有害事象 2 件（咽喉頭疼痛/口内炎）が認められたが、因果関係は否定された。

以上より申請者は、本剤 200 μg の 1 日 1 回投与により、通年性アレルギー性鼻炎に対する有効性が 24 時間持続することが示唆されたこと、安全性に大きな問題はないと判断した旨を説明した。

4) 国内第 I 相高齢者・非高齢者試験（添付資料 5.3.3.3-1 : NS-126CR P1-4 <20 年 月～20 年 月>）

健康成人男性（高齢者及び非高齢者）（目標症例数 16 例 <高齢者及び非高齢者各 8 例>）を対象に、本剤 400 μg （高齢者）又は 800 μg （非高齢者）鼻噴霧投与時における安全性及び薬物動態の検討を目的として、プラセボ対照二重盲検試験が実施された。（薬物動態は「臨床薬理」の項参照）

用法・用量は、高齢者に対しては本剤 400 μg 又はプラセボ 1 カプセル、非高齢者に対しては本剤 400 μg 又はプラセボ 2 カプセルを 1 日 1 回朝に、専用噴霧器を用いて両鼻腔内に噴霧投与することとされ、投与期間は 14 日間とされた。

総投与症例数 16 例（高齢者 <本剤 400 μg 群 6 例、プラセボ群 2 例>、非高齢者 <本剤 800 μg 群 6 例、プラセボ群 2 例>）が安全性解析対象とされた。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、高齢者では、本剤 400 μg 群 0 % (0/6 例)、プラセボ群 50.0 % (1/2 例)（尿潜血陽性）に認められた。非高齢者では、本剤 800 μg 群 50.0 % (3/6 例) 4 件（浮動性めまい/真菌検査陽性、軟便、真菌検査陽性各 1 例）、プラセボ群で 100 % (2/2 例) 2 件（帯状疱疹、真菌検査陽性各 1 例）に認められ、いずれも因果関係は否定された。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象は認められなかった。試験の中止に至った有害事象は非高齢者のプラセボ群 1 例（帯状疱疹）であった。

以上より申請者は、高齢者に本剤 400 μg 、非高齢者に本剤 800 μg を 1 日 1 回 14 日間反復鼻噴霧投与したときの安全性に大きな問題はないと判断した旨を説明した。

(2) 国内第 II 相試験

1) 第 II 相用量反応及び用法比較試験（添付資料 5.3.5.1-1 : NS-126CR P2-2 <20 年 月～20 年 月>）

「鼻アレルギー診療ガイドライン（1999 年改訂第 3 版）」（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 3 版、1999）に基づき中等症以上と診断された通年性アレルギー性鼻炎患者（目標症例数 280 例 <各群 70 例>）を対象に、本剤の用法・用量の検討を目的として、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 200 μg /日分 1 群（L1 群）：プラセボ 2 カプセルを朝投与、本剤 200 μg 及びプラセボ各 1 カプセルを就寝前投与、本剤 400 μg /日分 1 群（H 群）：プラセボ 2 カプセルを朝投与、本剤 200 μg 2 カプセルを就寝前投与、本剤 200 μg /日分 2 群（L2 群）：本剤 100 μg 及びプラセボ各 1 カプセルを朝及び就寝前投与、プラセボ群（P 群）：プラセボ各 2 カプセルを朝及び就寝前投与とされ、いずれも専用噴霧器を用いて両鼻腔内に噴霧投与することとされた。投与期間は 2 週間とされた。

総投与症例 285 例（L1 群 72 例、L2 群 70 例、H 群 73 例、P 群 70 例）全例が安全性解析対象とされ、そのうち解析データのない 2 例を除く 283 例（L1 群 71 例、L2 群 70 例、H 群 72 例、P 群 70 例）が FAS（Full Analysis Set）とされ、有効性の主な解析対象とされた。また、治験実施計画書逸脱等 22 例を除く 261 例（L1 群 64 例、L2 群 65 例、H 群 67 例、P 群 65 例）が PPS とされた。

有効性の主要評価項目は鼻症状3主徴⁴（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉）合計スコアとされ、各投与群のベースライン（投与前6日間の平均値）から投与終了時（投与2週目7日間の平均値）の変化量を、閉手順に基づき次の順序で比較することとされた。

- ① P群、L1群、H群の用量反応性を最大対比法（対比係数 [2, -1, -1] 又は [1, 0, -1]）に基づき評価する
- ② P群に対するH群の優越性をt検定を用いて評価する
- ③ P群に対するL1群の優越性をt検定を用いて評価する

P群、L1群及びH群のベースラインから投与終了時の変化量は下表のとおりであり、3群間に有意な用量反応性が認められた。また、H群、L1群ともにP群に対する有意差が認められた。

なお、L2群の平均変化量±標準偏差は-2.12±1.87であり、L1群とL2群の変化量の差 [95%信頼区間] は 0.519 [-0.034, 1.071] であった。投与前の鼻症状合計スコアにおいて投与群間に不均衡が認められたことから、事前の規定に従い、投与前値を共変量とする調整解析を実施した結果、L1群とL2群の群間差 [95%信頼区間] は 0.263 [-0.275, 0.800] へと縮小し、調整前と同様に有意差は認められなかった (p=0.336, t検定)。

表 鼻症状3主徴合計スコアの用量反応性

投与群	例数	変化量 (平均値±標準偏差)	検定結果
P群	70	-1.03±1.77	最大対比法 (P:L1:H) [2, -1, -1] : p<0.001, [1, 0, -1] : p<0.001 t検定 P群 vs H群 : p<0.001, P群 vs L1群 : p=0.037
L1群	71	-1.60±1.42	
H群	72	-2.70±2.02	

有害事象（臨床検査値異常変動を含まない）はL1群 27.8% (20/72例) 27件、L2群 25.7% (18/70例) 21件、H群 21.9% (16/73例) 27件、P群 28.6% (20/70例) 23件に認められた。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用（臨床検査値異常変動を含まない）は、L1群 4.2% (3/72例) 3件（咽喉頭疼痛2件、鼻道刺激感1件）、L2群 0.0% (0/70例) 0件、H群 1.4% (1/73例) 1件（発疹）、P群 2.9% (2/70例) 3件（咽喉頭疼痛、鼻道刺激感、鼻出血各1件）に認められた。

臨床検査値異常変動は、L1群 7.1% (5/70例) 7件、L2群 5.8% (4/69例) 6件、H群 10.1% (7/69例) 17件、P群 3.0% (2/66例) 4件に認められ、このうち副作用は、L1群 4.3% (3/70例) 4件（白血球数減少、血中ビリルビン増加、抱合ビリルビン増加、血中トリグリセリド増加各1件）、L2群 2.9% (2/69例) 4件（ALT増加、血中アルカリホスファターゼ増加、 γ -GTP増加、血中リン減少各1件）、H群 4.3% (3/69例) 9件（白血球数減少、好中球百分率減少各2件等）、P群 1.5% (1/66例) 2件（血中ビリルビン増加、抱合ビリルビン増加）に認められた。

以上より申請者は、本剤は通年性アレルギー性鼻炎に対して 200 μ g/日より有効性を示し、400 μ g/日ではより優れた有効性を示すこと、400 μ g/日の投与で臨床的に問題となる副作用は認められないことから、本剤の臨床推奨用量は 400 μ g/日と考えることを説明した。また、用法の比較において、200 μ g/日分1 (L1群) と 200 μ g/日分2 (L2群) の有効性に差が認められず、1日1回投与と2回投与で有効性に差がないと考えられたことから、本剤の臨床推奨用法・用量は、400 μ g/日分1と考えることを説

⁴ 鼻アレルギー診療ガイドライン（1999年改訂第3版）に基づき、アレルギー日記に記載されている各鼻症状（くしゃみ発作回数、こみ鼻回数（鼻汁）、鼻閉スコア）が5段階（0～4）でスコア化された。

明した。

(3) 国内第Ⅲ相試験

1) 第Ⅲ相試験 (添付資料 5.3.5.1-2 : NS-126CR P3-1<20 年 月～20 年 月>)

「鼻アレルギー診療ガイドライン (2002 年改訂第 4 版)」(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 4 版, 2002) に基づき中等症以上と診断された通年性アレルギー性鼻炎患者 (目標症例数 375 例 <本剤群 150 例、フルチカゾンプロピオン酸エステル (FP) 点鼻液群 150 例、プラセボ群 75 例>) を対象に、本剤 400 μ g/日分 1 の FP200 μ g/日分 2 に対する非劣性の検証並びに本剤の安全性の検討を目的として、プラセボ及び FP を対照とした無作為化二重盲検 (本剤の実薬・プラセボ間) 非盲検 (本剤・FP 製剤間) 並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 400 μ g 又はプラセボ 1 カプセルを 1 日 1 回就寝前に専用噴霧器を用いて両鼻腔内に噴霧投与、または FP 50 μ g を 1 日 2 回朝・就寝前に各鼻腔内に噴霧投与することとされ、投与期間は 2 週間とされた。

総投与症例数 406 例 (本剤群 162 例、FP 群 161 例、プラセボ群 83 例) 全例が FAS とされ、安全性及び有効性の主な解析対象とされた。評価日数不足等の計 18 例を除く 388 例 (本剤群 158 例、FP 群 154 例、プラセボ群 76 例) が PPS 解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である鼻症状 3 主徴 (くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉) 合計スコアのベースライン (投与前 6 日間の平均値) から投与終了時 (投与 2 週目 7 日間の平均値) の変化量 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、次表のとおりであった。主解析である本剤群と FP 群の比較において、群間差の両側 95%信頼区間の上限値が事前に設定した非劣性限界値である 0.6 を下回ったため、本剤群の FP 群に対する非劣性が検証された。また、副次解析である本剤群とプラセボ群の比較では、有意差が認められた ($p < 0.001$, t 検定)。

表 鼻症状合計スコアのベースラインからの変化量

	本剤群	FP 群	プラセボ群
症例数	162	161	83
平均値 $\pm$ 標準偏差	-2.03 $\pm$ 1.95	-2.10 $\pm$ 1.77	-0.93 $\pm$ 1.39
本剤群との差 [95%信頼区間]		0.07 [-0.32, 0.46]	-1.11 [-1.58, -0.64]

有害事象 (臨床検査値異常変動を除く) は、本剤群 14.8 % (24/162 例) 26 件、FP 群 16.8 % (27/161 例) 31 件、プラセボ群 19.3 % (16/83 例) 16 件に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、FP 群 1 例 (帯状疱疹) に認められ、因果関係が否定されなかったが、転帰は回復であった。投与中止に至った有害事象は、FP 群 1 例 (帯状疱疹) 及びプラセボ群 1 例 (蕁麻疹) に認められ、転帰は回復であった。

副作用は、本剤群 2.5 % (4/162 例) 4 件、FP 群 5.0 % (8/161 例) 8 件、プラセボ群 2.4 % (2/83 例) 2 件に認められ、事象は次表のとおりであった。

表 P3-1試験における副作用

	本剤群	FP群	プラセボ群
例数	162	161	83
鼻咽頭炎	0	0	1 (1.2)
咽頭不快感	1 (0.6)	0	0
鼻部不快感	1 (0.6)	5 (3.1)	0
鼻乾燥	1 (0.6)	0	0
頭痛	1 (0.6)	0	0
帯状疱疹	0	1 (0.6)	0
口内乾燥	0	1 (0.6)	0
全身性そう痒症	0	1 (0.6)	0
傾眠	0	0	1 (1.2)
例数 (%)			

臨床検査値異常変動は、本剤群8.6 % (14/162例) 16件、FP群1.9 % (3/160例) 5件、プラセボ群10.8 % (9/83例) 13件に認められ、このうち副作用は、本剤群4.3 % (7/162例) 9件、FP群0.6 % (1/160例) 1件、プラセボ群8.4 % (7/83例) 10件に認められ、主な事象は下表のとおりであった。

表 P3-1試験における主な臨床検査値異常変動

	本剤群	FP群	プラセボ群
例数	162	160	83
ALT増加	2 (1.2)	1 (0.6)	0
白血球数増加	1 (0.6)	0	2 (2.4)
尿中タンパク陽性	1 (0.6)	0	1 (1.2)
γ-GTP上昇	0	0	2 (2.4)
好中球百分率増加	0	0	2 (2.4)
例数 (%)			

以上より申請者は、通年性アレルギー性鼻炎患者に対し、本剤400 µg/日分1はFP200 µg/日分2と同程度の有効性を示すこと、安全性においてもFPと比較して問題はないと考えることを説明した。

2) 第Ⅲ相長期投与試験 (添付資料 5.3.5.1-3 : NS-126CR P3-2<2011年11月～2012年11月>)

「鼻アレルギー診療ガイドライン (2002 年改訂第 4 版)」に基づき軽症以上と診断された通年性アレルギー性鼻炎患者 (目標症例数 150 例 <本剤群 120 例、プラセボ群 30 例>) を対象に、本剤 400 µg/日分 1 の長期投与時の安全性の検討を目的として、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 400 µg 又はプラセボ 1 カプセルを 1 日 1 回就寝前に専用噴霧器を用いて両鼻腔内に噴霧投与することとされ、投与期間は 12 週間とされた。

総投与症例数 165 例 (本剤群 133 例、プラセボ群 32 例) 全例が FAS とされ、安全性及び有効性の主な解析対象とされた。また、不適格例 1 例を除く 164 例 (本剤群 132 例、プラセボ群 32 例) が PPS 解析対象とされた。

有効性の評価項目である投与終了時 (投与 12 週目 7 日間の平均値) の鼻症状 3 主徴合計スコアのベースライン (投与前 6 日間の平均値) からの変化量 (平均値±標準偏差) は、本剤群-2.03±1.70、プラセボ群-1.04±1.84 であった。

有害事象 (臨床検査値異常変動を除く) は本剤群 39.1% (52/133 例) 121 件、プラセボ群 50.0% (16/32 例) 34 件に認められた。死亡例は本剤群で 1 例認められたが、死亡の 20 日前より治験薬を使用しておらず、睡眠薬服用による自殺の可能性が考えられたことから、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は本剤群 2 例 (急性 B 型肝炎及び左尿管結石各 1 例) に認められたが、いずれも因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群 1 例 (喘息)、プラセボ群 1 例 (発疹

/眼部腫脹)に認められたが、因果関係は否定され、転帰は回復であった。副作用は、本剤群 3.0% (4/133 例) (眼そう痒症、異常感/傾眠、咽頭不快感、鼻部不快感各 1 例)、プラセボ群 3.1% (1/32 例) (咽喉頭炎)に認められた。

臨床検査値異常変動は、本剤群 8.6% (11/128 例) 20 件、プラセボ群 6.3% (2/32 例) 2 件に認められ、このうち副作用は、本剤群 4.7% (6/128 例) 7 件 (ALT 増加、AST 増加、抱合ビリルビン増加、血中ビリルビン増加、血中コルチゾール減少、白血球数増加、真菌検査陽性各 1 件)、プラセボ群 6.3% (2/32 例) 2 件 (ALT 増加、血中コルチゾール減少各 1 件) であった。

以上より申請者は、本剤 400 µg/日を 12 週間投与したときの安全性が確認されたと考える旨を説明した。

<審査の概略>

(1) 用法・用量、有効性等について

機構は、第Ⅱ相試験 (P2-2) において、鼻症状 3 主徴合計スコアのベースラインからの調整済み平均変化量に 200 µg/日分 1 群 (L1 群) と 200 µg/日分 2 群 (L2 群) で有意な差が認められなかったことに基づき、本剤の用法として 1 日 1 回投与が妥当であるとされているが、数値的には L2 群に比べ L1 群で劣る傾向が示されていることから、L1 群と L2 群の朝・昼・夜の各時点における各鼻症状 (くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉) スコアを比較し、1 日 1 回投与の妥当性についてさらに詳細に説明するよう求めた。

申請者は、追加解析として、アレルギー日記に記載された朝 (起床時~12 時)、昼 (12 時~18 時)、夜 (18 時~翌朝の起床時) における各鼻症状スコアを集計し、ベースライン (投与前 6 日間の平均値) に対する投与終了時 (投与 2 週目 7 日間の平均値) の調整済み平均変化量を群間で比較した結果、下表のとおり、L1 群と L2 群の比較においては、L2 群の夜の鼻閉の効果が L1 群に比べ上回っていたものの、それ以外の項目・時点では群間に大きな差は認められず、L1 群、L2 群ともにプラセボ群との数値的な比較から 1 日にわたる効果の持続が示唆されたことから、1 日 1 回投与の選択は妥当であったと考える旨を説明した。

表 くしゃみ発作回数、鼻汁回数及び鼻閉スコアの朝・昼・夜の変化量 (調整済み平均変化量±標準誤差)

		P 群	L1 群 (200 µg/日分 1)	L2 群 (200 µg/日分 2)
例数		70	71	70
くしゃみ発作 (回数)	朝	-0.68±0.15	-1.22±0.14**	-1.25±0.15**
	昼	-0.72±0.15	-1.22±0.15*	-1.24±0.15*
	夜	-0.55±0.15	-1.12±0.14**	-1.29±0.15**
鼻汁 (回数)	朝	-0.76±0.26	-1.72±0.25**	-1.80±0.26**
	昼	-0.89±0.26	-1.71±0.26*	-1.91±0.26**
	夜	-0.76±0.26	-1.43±0.25	-1.84±0.26**
鼻閉 スコア	朝	-0.32±0.08	-0.49±0.08	-0.57±0.08*
	昼	-0.31±0.08	-0.46±0.08	-0.63±0.08**
	夜	-0.34±0.08	-0.44±0.08	-0.67±0.08***

投与前値を共変量とした二元配置共分散分析

対プラセボ群: *p<0.05, **p<0.01, L1 対 L2 群: #p<0.05、(対応のない t 検定、多重性考慮なし、参考値)

機構は、上記追加解析において、L2 群に比べ L1 群で夜の鼻閉の効果が劣ることが示唆されていること、また、第Ⅲ相試験 (P3-1) においても、鼻閉スコア変化量 (平均値±標準偏差: プラセボ群-0.44±0.52、本剤 400 µg/日分 1 群-0.60±0.69、FP200 µg/日分 2 群-0.73±0.65) に本剤群とプラセボ群間で有意差は認められず (対応のない t 検定: p=0.060)、FP 群との比較においても本剤群で劣る傾向 (群

間差 [95%信頼区間] : 0.12 [-0.02,0.26]) が示されていることも踏まえ、本剤 1 日 1 回投与時の鼻閉に対する効果の持続性に問題はないか、説明するよう求めた。

申請者は、第Ⅱ相試験の追加解析において、L1 群の夜の鼻閉スコア変化量は L2 群を下回っていたものの、投与終了時（投与 2 週目 7 日間の平均値）における夜の鼻閉スコアの平均値±標準偏差（中央値）を L1 群と L2 群で比較した場合には、それぞれ 1.38 ± 0.86 (1.10) 及び 1.30 ± 0.83 (1.10) と両群のスコアに大きな差はなく、両群ともに多くの被験者が鼻閉スコア（程度）の分類 0~4 (0~4+) の 1 (+)、すなわち「口で呼吸しないが、鼻づまりあり」程度まで改善しているものと考えられ、1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与で鼻閉に対する有効性に大きな差は生じないことを説明した。

また、第Ⅲ相試験における鼻閉スコア変化量について、事後的な解析ではあるものの、投与前値を共変量とした共分散分析を実施したところ、本剤 400 µg/日分 1 群とプラセボ群との比較において有意差（調整済み平均値：本剤群-0.61、プラセボ群-0.42、対応のない t 検定：p=0.022）が認められたこと、さらに第Ⅱ相試験では、本剤 400 µg/日分 1 群（H 群）の鼻閉スコアはプラセボ群に比べ有意に改善し、朝・昼・夜の各時点における鼻閉スコア変化量も、プラセボ群並びに L1 群、L2 群を上回り、1 日にわたる安定した効果が示唆されたことを踏まえると、本剤 400 µg では 1 日 1 回投与においても鼻閉に対して有効性を示すと考えられること、また、第Ⅲ相試験における本剤 400 µg/日分 1 群の鼻閉スコア変化量は FP 200 µg/日分 2 群に比べ小さかったものの、投与終了時（投与 2 週目 7 日間の平均値）の鼻閉スコアの平均値±標準偏差（中央値）は、本剤 400 µg/日分 1 群で 1.16 ± 0.71 (1.00)、FP 200 µg/日分 2 群で 1.04 ± 0.71 (1.00) と両群間に大きな差はなかったことから、鼻閉に対する効果において本剤 400 µg/日分 1 は FP 200 µg/日分 2 と同様に臨床的意義を有すると考えられることを説明した。

さらに申請者は、異なる試験間の比較ではあるものの、通年性アレルギー性鼻炎に対する本剤の有効性を本剤と同様の方法で評価されたフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）点鼻液の国内第Ⅱ相試験における成績（Okubo K et al., *Curr Med Res Opin.* 24:3393-403, 2008）と比較したところ、主要評価項目である鼻症状 3 主徴合計スコアの平均変化量は、本剤の第Ⅱ相試験では、本剤 400 µg/日分 1 群 2.70、プラセボ群 1.03、第Ⅲ相試験では、本剤 400 µg/日分 1 群 2.03、FP 200 µg/日分 2 群 2.10、プラセボ群 0.93、FF の第Ⅱ相試験（調整済み平均値）では、FF110 µg/日分 1 群 1.95、FF220 µg/日分 1 群 2.14、プラセボ群 1.16 と、本剤と FF で同程度の成績であり、また、鼻閉スコアの平均変化量についても、本剤（第Ⅱ相試験：0.90、第Ⅲ相試験：0.60）と FF（110 µg/日分 1 群 0.62、220 µg/日分 1 群 0.68）で同程度であったことから、本剤 400 µg の 1 日 1 回投与による鼻閉も含めた鼻症状に対する有効性が支持されるものとする旨を説明した。

機構は、本剤 200 µg/日投与時のデータを踏まえれば、1 日 2 回投与では特に鼻閉に対し 1 日 1 回投与を上回る有効性を示す可能性もあると考えられるが、本剤 400 µg/日分 1 投与において鼻症状 3 主徴合計スコア変化量については FP 200 µg/日分 2 投与に対する非劣性が検証されていること、鼻閉スコア変化量は FP に比べ小さかったものの、上記の回答を踏まえれば、既存薬に比べ明らかに劣るものではなく、一定の有効性は期待できると考えられること、また、1 日 1 回投与による利便性も考慮し、本剤の推奨用量を 400 µg の 1 日 1 回投与とすることに大きな問題はないと判断した。

（2）安全性について

1) 呼吸器系有害事象について

機構は、各臨床試験において、咽喉頭疼痛、咽頭不快感等の呼吸器系有害事象が散見されることか

ら、これらの有害事象と本剤の剤型、投与手技等との関連について考察するよう求めた。

申請者は、本剤群における呼吸器系の有害事象として、「咽喉頭疼痛」7例7件、「咽頭不快感」4例4件（咽喉頭疼痛1例と重複）、「咳嗽・湿性咳嗽」3例4件、「喘息」2例2件、「上気道の炎症」1例1件の計16例18件が認められたが、このうち13例14件は、感冒、冷房、大そうじ等他の要因によるものと考えられること、症状が一過性であったこと、投与継続中に無処置にて消失していること等の理由で本剤との因果関係が否定されていること、咽喉頭疼痛1例1件、咽頭不快感3例3件の4例4件は副作用とされたが、発現率は0.8%で特に高い傾向はみられず、いずれも軽度で臨床上問題となるものではなかったことを説明した。その上で申請者は、本剤粉末の咽頭部位への到達による影響が考えられる咽喉頭疼痛及び咽頭不快感について、試験毎に本剤群とプラセボ群の発現率を比較したところ、第Ⅱ相試験では、咽喉頭疼痛：本剤L1群及びL2群各1例（各1.4%）、プラセボ群1例（1.4%）、咽頭不快感：本剤L1群1例（1.4%）、プラセボ群0例、第Ⅲ相試験では、咽頭不快感：本剤群1例（0.6%）、プラセボ群0例、長期投与試験では、咽喉頭疼痛：本剤5例（3.8%）、プラセボ群3例（9.4%）、咽頭不快感：本剤2例（1.5%）、プラセボ群0例であり、本剤に特異的に発現する傾向はみられなかったこと、さらに、同種同効薬であるモメタゾンフランカルボン酸エステル水和物の点鼻液における国内臨床試験での発現率は、咽喉頭疼痛2.7～7.1%、咽頭不快感0.6～4.1%と報告されており（石川ら、耳鼻臨床122：1-17, 2008、石川ら、耳鼻臨床123：1-18, 2008、宗ら、アレルギー・免疫16:98-117, 2009）、本剤の結果と同程度であったことから、これら事象は粉末製剤特有に発現するものではないと考えられることを説明した。また、本剤の投与手技については、すべての臨床試験で息を止めて噴霧するよう指導していたが、副作用とされた症例の中には「のどに薬剤が入った感じがした」との訴えもあり、吸気と同調させて噴霧した場合には本剤が咽頭部位に到達し、これら事象の発現に影響を及ぼすことも否定できないことから、患者向けの使用説明書に息を止めた状態で噴霧する旨を明記し、注意喚起すると説明した。

2) 副腎皮質機能等に及ぼす影響について

機構は、本剤を吸気と同調させて投与した場合の全身曝露への影響について、説明を求めた。

申請者は、本剤を吸気と同調して噴霧した場合の薬物動態については検討していないが、粒子径が μm の粒子は、通常呼吸下では、屈曲角度の大きい鼻腔内においては鼻腔内壁に衝突することにより大部分が鼻腔内に沈着するとされており、本剤の乳糖水和物の粒子径が μm （ μm で μm ）であることを踏まえると、吸気と同調して噴霧した場合にも大部分は鼻腔内に沈着すると考えられ、一部は咽頭部位に到達する可能性はあるものの、気管支や肺へ到達し全身曝露に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明した。

機構は、臨床試験で認められたコルチゾール値の変動、全身性有害事象等について整理し、本剤の副腎皮質機能等に及ぼす影響について説明するよう求めた。

申請者は、第Ⅰ相単回投与試験（P1-1）、反復投与試験（P1-2）及び高齢者・非高齢者試験（P1-4）において、rapid ACTH 試験並びに血漿コルチゾール値、尿中コルチゾール及び尿中17-OHCS 量測定を実施した結果、各試験ともにいずれの項目においても投与前後で異常変動は認められなかったこと（次表参照）、また、第Ⅲ相長期投与試験（P3-2）において血漿コルチゾール値（午前8時から10時に採血）を測定した結果、投与前から最終投与時（12週後）の推移は、本剤400 μg /日分1群126例（125例が12週間完了）では $14.11 \pm 5.11 \mu\text{g/dL}$ （平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）から $13.98 \pm 5.05 \mu\text{g/dL}$ 、プラセボ群32例（31例が12週間完了）では $14.47 \pm 4.13 \mu\text{g/dL}$ から $12.80 \pm 5.33 \mu\text{g/dL}$ であり、両群ともに投与前後

で異常変動は認められなかったこと、一方、個別症例では、副作用とされたコルチゾール減少が本剤 400 μ g 群に 1 例 1 件、プラセボ群に 1 例 1 件認められたが、いずれもグレード 1 の軽症で、無処置にて回復していることを説明した。

表 第 I 相試験 (P1-4) における Rapid ACTH 試験

	高齢者				非高齢者			
	400 μ g/day 群		プラセボ群		800 μ g/day 群		プラセボ群	
	スクリーニング時	投与 3 日後	スクリーニング時	投与 3 日後	スクリーニング時	投与 3 日後	スクリーニング時	投与 3 日後
例数	6	6	2	2	6	6	1	1
静注前	12.12 $\pm$ 1.09	11.48 $\pm$ 1.43	10.85 $\pm$ 1.65	10.25 $\pm$ 0.55	13.62 $\pm$ 1.93	13.10 $\pm$ 0.72	17.90	13.50
30 分後	23.07 $\pm$ 1.28	26.25 $\pm$ 1.52	25.90 $\pm$ 4.20	26.10 $\pm$ 1.40	28.32 $\pm$ 2.49	30.68 $\pm$ 1.51	28.70	27.70
60 分後	26.77 $\pm$ 1.66	31.02 $\pm$ 2.15	30.65 $\pm$ 0.15	31.25 $\pm$ 1.15	30.95 $\pm$ 2.01	34.02 $\pm$ 1.14	30.80	30.80

平均値 $\pm$ 標準誤差

さらに、全臨床試験で発現した全身性ステロイド作用に関連する可能性のある有害事象について検討したところ、感染症に分類される事象が本剤群で 58 例（53 例は鼻咽頭炎<感冒症状>）認められたが、本剤との因果関係はすべて否定されていること、高コレステロール血症又は糖尿病に関連する臨床検査値異常として、血中トリグリセリド増加 2 例、血中ブドウ糖増加及び尿中ブドウ糖陽性各 1 例が副作用とされたが、いずれも無処置にて回復しており、临床上問題となるものではなかったこと、その他、ステロイド製剤の副作用として知られる白内障、緑内障、骨粗鬆症等との関連が疑われる事象は認められなかったことなどを説明した。

以上より申請者は、第 I 相試験における薬物動態の検討において本剤の全身曝露は極めて低いと考えられたことも勘案すると、本剤が副腎皮質機能等に及ぼす影響は小さいと考える旨を説明した。

機構は、提出された資料及び回答より、現時点においては投与手技の影響も含めて本剤の投与部位局所作用及び副腎皮質機能等に関する全身性作用について大きな問題は示唆されていないと考えるが、本剤の開発は国内のみで実施されており、国内臨床試験で検討された症例数は限られていることから、製造販売後調査等において、長期投与時を含む本剤の安全性について引き続き慎重に検討する必要があると考える。特に高齢者については、第 I 相高齢者・非高齢者試験 (P1-4) で健康成人男性 8 例での検討が行われたのみであることから、その安全性については製造販売後調査の中で十分に検討する必要があると考える。また、類薬ではまれではあるものの副腎皮質機能等に関連する全身性副作用が報告されていること、通年性アレルギー性鼻炎患者では長期に亘り投与が継続される可能性があることも踏まえ、本剤の添付文書においても副腎皮質機能等への影響について一定の注意喚起を行う必要があると考える。

(3) 効能・効果について

機構は、季節性アレルギー性鼻炎を対象とした本剤の臨床試験は実施されていないものの、季節性アレルギー性鼻炎と通年性アレルギー性鼻炎の発症に関与するケミカルメディエーター及びその結果現れる臨床所見は類似しており、両者に対する薬剤の治療効果は基本的にはほぼ同様に発現すると考えられることから、本剤は季節性アレルギー性鼻炎に対しても有効性を示し得ると判断し、効能・効果については、申請のとおり「アレルギー性鼻炎」とすることが妥当と判断した。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(5.3.3.3-1、5.3.5.1-1、5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.7.10、5.3.7.12、5.3.7.13、5.3.7.14)に対して GCP 実地調査が行われ、その結果、一部の治験実施医療機関において、治験審査委員会の運営の不備(医療機関の長より任命されていない者の代理出席)が認められたが、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことに支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

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

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

審査報告（２）

平成 21 年 7 月 8 日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（機構）で以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1. 本剤を誤飲した場合の安全性について

本剤は硬カプセル剤であり、誤って内服する可能性があることから、機構は、本剤を誤飲した場合の安全性について、未変化体のみならず活性代謝物の動態等も踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、① ラット及びイヌに本薬 0.1 mg/kg を鼻腔内投与及び経口投与した時の薬物動態パラメータの検討に基づけば、いずれの動物種においても未変化体及び主要活性代謝物である DX-17-CPC の経口投与時の全身曝露量は鼻腔内投与時と比較してやや低いこと、② ラットに本薬標識体 0.1 mg/kg を経口投与した時の血漿中放射能濃度の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は鼻腔内投与時と同程度であり、代謝物を含めた全身曝露量に差はないと推定され、経口投与時の血漿中の代謝物プロファイルは検討されていないが、鼻腔内投与後の血漿中代謝物比率は DX-17-CPC が主で、DX、UK1 等のその他の活性代謝物の比率は低いか検出限界以下であり、全身循環に移行後の代謝物組成は鼻腔内投与時と同様であると考えられることから、本剤を誤飲した場合の安全性は、鼻腔内投与時と同程度と予測される旨を説明した。なお申請者は、添付文書等に「外用剤であるので、内服させない」、「専用噴霧器を使用する」旨を記載し注意喚起するとともに、PTP シートに「のまないこと」を明記する、専用噴霧器と PTP シートを一緒に保管できるよう保管用袋を設計する等の誤飲防止措置を講じる予定であることを併せて説明した。

機構は、以上の回答を了承した。

2. 製造販売後調査等について

機構は、本剤については、臨床試験で検討された症例数は限られていることから、使用実態下における安全性情報等の集積が必要と判断し、長期投与時の安全性及び有効性についても検討が可能となるよう製造販売後調査を計画することを申請者に求めた。

申請者は、長期投与時の調査を含む製造販売後調査を実施し、副腎皮質機能等の全身性有害事象を重点調査項目とすること、年齢、併用薬等の情報を収集し、安全性及び有効性に影響を及ぼす要因等につき検討する予定であること等を説明した。

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

3. その他

機構は、原薬の製造方法の[]工程[]について、実生産スケールにおいて管理値からの逸脱が認められず、十分なバリデーションも行われていないことから削除することを求め、申請者は了承した。

以上の審査を踏まえ、機構は、本剤の製造販売を承認して差し支えないと判断する。原薬及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、本剤の再審査期間は８年とすることが適当と判断する。また、本剤は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。