

審議結果報告書

平成 24 年 4 月 27 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ナゾネックス点鼻液50 μ g 56噴霧用、同点鼻液50 μ g 112噴霧用

[一 般 名] モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物

[申 請 者] MSD株式会社

[申請年月日] 平成23年7月29日

[審 議 結 果]

平成 24 年 4 月 19 日に開催された医薬品第二部会において、本一部変更承認申請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、再審査期間は平成 28 年 7 月 15 日までとされた。

審査報告書

平成 24 年 4 月 2 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	ナゾネックス点鼻液 50 µg 56 噴霧用、同点鼻液 50 µg 112 噴霧用
[一 般 名]	モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物
[申 請 者 名]	MSD 株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 7 月 29 日
[剤形・含量]	1 噴霧中にモメタゾンフランカルボン酸エステルとして 50 µg を含有する定量噴霧式懸濁剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 24 年 4 月 2 日

[販 売 名] ナゾネックス点鼻液 50 µg 56 噴霧用、同点鼻液 50 µg 112 噴霧用
[一 般 名] モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物
[申 請 者 名] MSD 株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 7 月 29 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、小児のアレルギー性鼻炎に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、小児での安全性については、臨床試験において検討された症例数は限られていることから、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

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、以下の効能・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] <成人>

通常、成人には、各鼻腔に 2 噴霧ずつ 1 日 1 回投与する（モメタゾンフランカルボン酸エステルとして 1 日 200 µg）。

<小児>

通常、12 歳未満の小児には、各鼻腔に 1 噴霧ずつ 1 日 1 回投与する（モメタゾンフランカルボン酸エステルとして 1 日 100 µg）。

通常、12 歳以上の小児には、各鼻腔に 2 噴霧ずつ 1 日 1 回投与する（モメタゾンフランカルボン酸エステルとして 1 日 200 µg）。

（下線部追加）

審査報告 (1)

平成 24 年 2 月 20 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ナゾネックス点鼻液 50 µg 56 噴霧用、同点鼻液 50 µg 112 噴霧用
[一 般 名]	モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物
[申 請 者 名]	MSD 株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 7 月 29 日
[剤形・含量]	1 噴霧中にモメタゾンフランカルボン酸エステルとして 50 µg を含有する定量噴霧式懸濁剤
[申請時効能・効果]	アレルギー性鼻炎
[申請時用法・用量]	<u><成人></u> 通常、成人には、各鼻腔に 2 噴霧ずつ 1 日 1 回投与する（モメタゾンフランカルボン酸エステルとして 1 日 200 µg）。 <u><小児></u> 通常、12 歳未満の小児には、各鼻腔に 1 噴霧ずつ 1 日 1 回投与する（モメタゾンフランカルボン酸エステルとして 1 日 100 µg）。 通常、12 歳以上の小児には、各鼻腔に 2 噴霧ずつ 1 日 1 回投与する（モメタゾンフランカルボン酸エステルとして 1 日 200 µg）。

(下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」、「非臨床に関する資料」のうち薬理試験成績、薬物動態試験成績は提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるモメタゾンフランカルボン酸エステル水和物（本薬）は、米国シェリング・プラウ社（現 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.）により創製された副腎皮質ステロイドである。

本邦において、本剤は成人におけるアレルギー性鼻炎治療薬として 2008 年 7 月に承認されている。また、モメタゾンフランカルボン酸エステル（MF）については、軟膏、クリーム及びローションが湿疹・皮膚炎等に係る効能・効果で 1993 年 10 月に、吸入用散剤が気管支喘息の効能・効果で 2009 年 7 月に承認されている。

海外において、2011 年 11 月現在、本剤はアレルギー性鼻炎治療薬として 131 の国及び地域で承認されており、そのうち 119 の国及び地域で小児の適応を有している。

本邦において、小児を対象とした本剤の臨床開発は 20 年 月より開始され、今般、国内臨床試験成績等から小児の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、小児用量追加に係る承認事項一部変更承認申請が行われた。

2. 非臨床に関する資料

(i) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際して、幼若動物を用いた毒性試験、並びにその他の毒性試験として、視床下部一下垂体－副腎皮質（HPA）系機能及び骨への影響を検討する試験が実施された。

(1) 幼若動物を用いた毒性試験

幼若ラットにおける経口投与毒性試験及び吸入毒性試験（1 ヶ月間）、並びに幼若イヌにおける経口投与毒性試験（1 ヶ月間）及び吸入毒性試験（7 週間）が実施された。臨床投与経路である点鼻投与の代替経路による毒性試験として、点鼻投与時に嚥下されて消化管へ移行した際の影響を評価するために経口投与試験が実施され、また点鼻投与よりも高い全身暴露を得るために吸入試験も実施された。吸入投与時の推定投与量は、体重、換気量、呼吸数、暴露濃度及び暴露時間に基づいて算出された。主な所見として、幼若ラット及びイヌにおいて、体重増加抑制、肝重量の高値、血液濃縮を示唆する赤血球系パラメータの高値並びに総蛋白、アルブミン及びグロブリンの高値（グロブリンはイヌのみ）が認められ、幼若ラットにおいて総白血球及びリンパ球の低値、胸腺重量の低値、腸間膜リンパ節の肥満細胞増加、気管上皮の globule leukocyte の減少、鼻甲介の杯細胞の過形成、鼻甲介の化膿性炎症及びプロゲステロン様作用に起因すると判断されている乳腺の発達が発達認められ、幼若イヌにおいて、腹部膨満、肝細胞の空胞化、胸腺及び副腎重量の低値並びにリンパ系器官の萎縮が認められた。これらの所見は、鼻甲介の所見を除きいずれも MF の成熟動物における毒性試験（初回申請資料）において認められており、幼若動物に特異的な所見は認められておらず、鼻甲介の所見（杯細胞の過形成及び化膿性炎症）については高濃度の MF 吸入用散剤を 1 ヶ月間、長時間暴露したことによるものと考えられ、市販製剤である MF 懸濁液と毒性試験で用いた MF 吸入用散剤が異なること、及び市販製剤と同等の MF 点鼻製剤を成熟イヌに投与した局所刺激性試験（初回申請資料）において鼻粘膜に対する刺激性は認められなかったことから、投与局所における安全性の懸念はないと判断されている。また、外国人アレルギー性鼻炎患児に臨床最大用量（200 µg）までを 1 日 1 回 7 日間又は 14 日間反復点鼻投与したとき（C■-140 試験¹及び C■-136 試験）の MF の血中濃度はほぼ定量下限未満であったことも考慮すると、アレルギー性鼻炎患児に本薬を適用するに当たり、安全性上特段の懸念はないと判断されている。

1) 幼若ラットにおける 1 ヶ月間経口投与毒性試験（4.2.3.5.4.1）

幼若ラット（投与開始時：約 2 週齢）に MF（懸濁液）が 0（媒体：0.4%メチルセルロース水溶液）、0.5、5 及び 125 µg/kg の用量で 1 日 1 回、1 ヶ月間経口投与された。125 µg/kg/日投与群において、体重増加抑制、赤血球、ヘモグロビン、アルブミン及び総蛋白の増加、胸腺重量の低下、腸間膜リンパ節の肥満細胞増加並びに小型の胸腺が認められた。

以上の結果より、本試験の無毒性量は 5 µg/kg/日、プロゲステロン様作用の無影響量は 125 µg/kg/日と判断されている。

¹ C■-140 試験では 50 µg 及び 100 µg 投与群で各々 1/12 例において、各々 1 時点で定量下限（50.0 pg/mL）を上回る量の MF（52.3 及び 50.8 pg/mL）が検出されたが、200 µg 投与群では全ての症例で定量下限未満であった。

2) 幼若ラットにおける1ヵ月間吸入毒性試験 (4.2.3.5.4.2)

幼若ラット（投与開始時：約2週齢）にMF（DPI-pure 製剤²）が0（空気）、0.01、0.05、0.25及び1.0 µg/L（推定投与量：0.2、1.1、4.5～4.9及び17.7～21.7 µg/kg/日）の濃度で、1日1時間、1ヵ月間経鼻吸入された。0.01 µg/L以上の投与群の雄で肝重量の増加、雌で副腎重量の増加、0.05 µg/L以上の投与群で精巣及び精巣上体重量の増加が認められた。また0.05 µg/L以上の投与群の雌及び0.25 µg/L以上の投与群の雄で、気管上皮のglobule leukocyteの減少が認められ、その発現頻度及び程度は吸入濃度の増加に応じて増強した。0.25 µg/L以上の投与群で鼻甲介の杯細胞の過形成、1.0 µg/L投与群で、体重増加抑制、赤血球、ヘモグロビン及び血中血球容積の増加、胸腺重量の低下並びに骨髄の脂肪細胞増加、さらに雄では総蛋白及びアルブミンの増加並びに鼻甲介の化膿性炎症、雌では総白血球及びリンパ球の減少が認められた。乳腺への影響として、0.01 µg/Lの雌でごく軽度の乳腺の小葉の発達及び分泌増加、0.05 µg/L以上の投与群の雌及び0.25 µg/L以上の投与群の雄で、乳腺の腺房芽及び小葉の発達並びに分泌増加が認められ、その発現頻度及び程度は吸入濃度の増加に応じて増強した。

以上の結果より、本試験の無毒性量は0.01 µg/L（0.2 µg/kg/日）未満、プロゲステロン様作用の無影響量は雄で0.05 µg/L（1.1 µg/kg/日）及び雌で0.01 µg/L（0.2 µg/kg/日）未満と判断されている。

3) 幼若イヌにおける1ヵ月間経口投与毒性試験 (4.2.3.5.4.3)

幼若ビーグル犬（投与開始時：約6週齢）にMF（懸濁液）が0（媒体：0.4%メチルセルロース水溶液）、50、150、600及び2500 µg/kgの用量で1日1回、1ヵ月間経口投与された。対照群を含む全投与群において、粘液便及び赤条便が認められ、コクシジウム症であると考えられたため、3週目に全動物にFuroxone[®]（furazolidone）による治療が実施された。病理組織学的検査では対照群を含む各群で2～4/10例について、コクシジウム症であることが確認された。50 µg/kg以上の投与群において、肝細胞の空胞化、投与量の増加に応じた副腎皮質（束状帯）の萎縮及び胸腺の萎縮が認められ、150 µg/kg/日以上以上の投与群において、投与量の増加に応じたコルチゾール基礎値の減少及び副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）投与後のコルチゾールの減少、肝重量の増加並びに肺重量の低下が認められた。600 µg/kg/日以上以上の投与群において、腹部膨満、胸腺及び副腎重量の低下、リンパ系器官の萎縮、脾臓（リンパ性組織）の萎縮並びに皮膚の真皮、表皮及び付属器の萎縮が認められた。2500 µg/kg/日投与群において、コレステロール、総蛋白及びアルブミンの増加、さらに雄で赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット及び血小板の増加、雌でグロブリンの増加、尿検査において尿量、クレアチニン及び電解質排泄の増加、並びに尿浸透圧の低下が認められた。

以上の結果より、本試験の無毒性量は50 µg/kg/日未満、プロゲステロン様作用の無影響量は2500 µg/kg/日と判断されている。

4) 幼若イヌにおける7週間吸入毒性試験 (4.2.3.5.4.4)

幼若ビーグル犬（投与開始時：約6週齢）にMF（DPI-pure 製剤）が0（空気）、0.04、0.2及び1.0 µg/L（推定投与量：1.0、7.1～7.3及び24.5～29.6 µg/kg/日）の濃度で1日1時間、7週間経口吸入され、9週間の休薬期間における回復性も評価された。0.04 µg/L以上の投与群で子宮重量の増加、精巣上体重量の

² 賦形剤を含有しない吸入用散剤

低下及び肺重量の低下が認められ、0.2 µg/L 以上の投与群で甲状腺重量の増加が認められたが、これらの変化の程度は小さかったこと及び組織学的変化を伴わなかったことから、毒性学的に意義のない所見と判断されている。1.0 µg/L 投与群で体重増加抑制、血小板増加及び7週目にコルチゾール基礎値の減少が認められ、さらに雄で総蛋白及びアルブミンの増加並びに5週目にコルチゾール基礎値の減少が認められたが、ACTH 投与後のコルチゾールは正常であった。また雌では赤血球及びヘモグロビンの増加が認められた。なお、9週間の休薬期間後において、体重増加抑制は回復し、コルチゾール基礎値及びACTH 投与後のコルチゾール値は対照群と1.0 µg/L 投与群で同程度であった。

以上の結果より、本試験の無毒性量は0.2 µg/L (7.1~7.3 µg/kg/日)、プロゲステロン様作用の無影響量は1.0 µg/L (24.5~29.6 µg/kg/日) と判断されている。

(2) その他の試験

1) HPA 系機能及び骨への影響を検討する試験 (4.2.3.7.7.1)

本試験においては、MF 単独投与群及びMF 投与前にプレドニゾロンを投与する群が設定された。

MF 単独投与群では、幼若ビーグル犬（投与開始時：約8週齢）に対し、MF 投与の約30分前に注射用水を経口投与した後、MF (DPI-pure 製剤) が0 (空気)、0.02、0.05、0.10、0.50 及び2.0 µg/L (推定投与量：0、0.2~0.3、0.5~0.6、1.1~1.2、6.5~7.1 及び25.6~27.7 µg/kg/日) の濃度で1日30分間、4週間経口吸入された。0.50 µg/L 以上の投与群の雌及び2.0 µg/L 投与群の雄で副腎重量の低下が認められ、2.0 µg/L 投与群では副腎皮質（束状帯）の萎縮が認められた。2.0 µg/L 投与群で、コルチゾール基礎値及びACTH 投与後のコルチゾールの減少が認められた。骨への影響は認められなかった。

プレドニゾロン前投与群では、幼若ビーグル犬（投与開始時：約8週齢）に対し、MF 投与の約30分前にプレドニゾロン0.5 mg/kg を経口投与した後、MF (DPI-pure 製剤) が0 (空気)、0.002、0.01、0.02、0.05 及び0.10 µg/L (推定投与量：0、0.02~0.03、0.1、0.3、0.5~0.6 及び1.1 µg/kg/日) の濃度で1日30分間、4週間経口吸入された。プレドニゾロンを前投与したすべての投与群において、副腎皮質（束状帯）の萎縮、胸腺などのリンパ系組織の萎縮及び骨髓（大腿骨）の脂肪細胞増加が認められたが、これらの所見の発現数及び重症度と、プレドニゾロンと併用したMF 投与濃度との間には関連は認められなかった。なお、骨への影響は認められなかった。

以上の結果より、本試験におけるHPA 系機能に対する無毒性量は、雄で0.50 µg/L (4.2 µg/kg/日)、雌で0.10 µg/L (0.82 µg/kg/日)、骨に対する無影響量は、2.0 µg/L (16.7~18.0 µg/kg/日) と判断されている。

<審査の概略>

機構は、本薬の小児への適応に際して、毒性の観点から本剤の安全性に関わる特段の問題は認められないと判断した。

3. 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>

薬物動態に関する参考資料として、外国人アレルギー性鼻炎患児を対象とした第I相試験4試験(5.3.3.2.1~2、5.3.4.2.1~2)の成績が提出された。血漿中MF濃度はLC-MS/MS法により測定された。また、第I相試験以外で、コルチゾール値への影響が検討された国内1試験及び海外3試験についても

以下に記載した。

(1) 日本人アレルギー性鼻炎患児における検討

1) 長期投与試験におけるコルチゾールへの影響 (5.3.5.2.1: P06333 試験<20 年 月～ 月>)

日本人通年性アレルギー性鼻炎患児を対象とした非盲検非対照試験において、3～11 歳の小児には本剤 100 µg、12～15 歳の小児には本剤 200 µg を 1 日 1 回（朝）、12～24 週間鼻腔内投与したときのコルチゾール値への影響が検討された。血中コルチゾール値は、午前 8～10 時の間に受診可能な患者では、投与開始前、投与開始 12 週後、24 週後（又は中止時）の一定時刻に受診し測定された。ただし、学童児等で困難な場合は、個々の患者の一定時刻の測定とした。採血時刻を考慮せず安全性評価対象集団について評価時期ごとの記述統計量を算出したところ、血中コルチゾールの減少がみられた。また、有害事象及び副作用として、「血中コルチゾール減少」がそれぞれ 33.8% (27/80 例) 及び 18.8% (15/80 例) に認められ、副作用 15 例のうち 1 例が当該事象により中止に至った。投与中止に至った症例も含め、いずれの症例においても副腎機能低下又は副腎機能不全を疑わせる症状又は徴候は認められず、臨床的に問題とは考えられなかった。申請者は、血中コルチゾール値は、早朝に最高値となり、次第に減少を示す日内リズムがあるとされていることから、推奨される測定時刻は早朝であるが、有害事象とされた 27 例中 23 例、副作用とされた 15 例中 12 例で午後に血中コルチゾール値が測定されていたこと、また、被験者は 3 歳から 15 歳の学童・生徒であり、治験期間（ 月から 月）での季節の変遷による生活状態の変化に加え、運動、ストレス等の日々の生活状態の変化があることから、本剤投与とは別に、測定時刻や生活状態等の要因が血中コルチゾール値に影響を与えた可能性があると考えしている。

(2) 外国人アレルギー性鼻炎患児における検討

1) 第 I 相反復鼻腔内投与試験① (参考資料 5.3.3.2.1: C-140 試験<19 年 月>)

外国人アレルギー性鼻炎患児（各群 12 例、6～12 歳）を対象としたプラセボ対照無作為化評価者盲検並行群間比較試験において、本剤 50、100、200 µg 又はプラセボを 1 日 1 回（朝）、7 日間反復鼻腔内投与したときの薬物動態及びコルチゾール値への影響が検討された。投与 1 日目及び 7 日目の治験薬投与（午前 8 時頃）直前、投与 0.5、1 及び 2 時間後に血漿中 MF 濃度を測定したところ、定量下限 (50.0 pg/mL) を上回ったのは 50 µg 群の 1 例 (52.3 pg/mL、1 日目の投与 1 時間後) 及び 100 µg 群の 1 例 (50.8 pg/mL、7 日目の投与 0.5 時間後) の計 2 例のみであり、他のすべての被験者における血漿中 MF 濃度は全測定時点で定量下限未満であった。

血漿中コルチゾール濃度（午前 8 時頃に測定）のベースライン（投与前値）からの変化率 (%) は、投与 7 日目（最終投与日）及び 8 日目（追跡調査）のいずれにおいても、各本剤群とプラセボ群との間に有意な差は認められなかった。なお、7 日目における血漿中コルチゾール濃度は、本剤 50 µg 群の 1 例の被験者を除いて正常値の範囲内 (10～25 µg/dL) であった。1 例の被験者（ベースライン：14 µg/dL）で 7 日目の血漿中コルチゾール濃度は 7.0 µg/dL に低下したが、8 日目には正常範囲である 11.0 µg/dL に回復した。

投与 7 日目における尿中遊離コルチゾール濃度のベースライン（投与前値）からの変化量も、各本剤群とプラセボ群との間に有意な差は認められなかった。

2) 第 I 相反復鼻腔内投与試験② (参考資料 5.3.3.2.2: C-136 試験<19 年 月～ 月>)

外国人アレルギー性鼻炎患児（各群 12 例、3～5 歳）を対象としたプラセボ対照無作為化評価者盲検並行群間比較試験において、本剤 50、100、200 µg 又はプラセボを 1 日 1 回（朝）、14 日間反復鼻腔内投与したときの薬物動態及びコルチゾール値への影響が検討された。投与 14 日目において、治験薬投与（午前 7 時頃）2 時間後の血漿中 MF 濃度が定量下限（50.1 pg/mL）を上回った被験者は認められなかった。

投与 14 日目の午前 9～10 時頃に実施した迅速 ACTH 負荷試験（コシントロピン 250 µg 筋肉内投与）において、コシントロピン刺激 30 分後の血漿中コルチゾール濃度の変化量に各本剤群とプラセボ群との間に有意な差は認められず、すべての被験者において正常な血漿中コルチゾール反応が認められ、ベースライン（コシントロピン投与前）との比較において少なくとも 7 µg/dL 以上のコルチゾール値の増加が認められた。コシントロピン投与後 30 分における血漿中コルチゾール濃度は、すべての被験者で 18 µg/dL 以上の値を示した。なお、コシントロピン投与前の血漿中コルチゾール濃度は、1 例の被験者（9 µg/dL）を除くすべての被験者において正常値の範囲内（10～25 µg/dL）であった。

3) 第 I 相反復鼻腔内投与試験③（参考資料 5.3.4.2.2: P01225 試験<20 年 月～20 年 月>）

外国人アレルギー性鼻炎患児（56 例³、2～5 歳）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤 100 µg 又はプラセボを 1 日 1 回（朝）、42 日間反復鼻腔内投与したときの薬物動態及びコルチゾール値への影響が検討された。投与 42 日目又は投与終了時点の投与 2 時間後（午前 10 時）に血漿中 MF 濃度を測定したところ、本剤群（28 例）においては定量下限（50.0 pg/mL）を上回った被験者は認められなかった⁴。

血清中コルチゾール濃度（午前 6 時、8 時、午後 0 時、4 時、8 時及び翌日の午前 6 時に測定）の AUC_{0-24hr}、C_{max}、C_{min} 及び C_{mean} の各パラメータについて、42 日目及び投与終了時のいずれにおいても、本剤群とプラセボ群との間に有意な差は認められなかった。

尿中遊離コルチゾール濃度（クレアチニン補正值）に及ぼす影響についても、本剤群とプラセボ群との間に有意な差は認められなかった。なお、41～42 日目（24 時間）の蓄尿中コルチゾール濃度が 77.2 µg/dL であったプラセボ群 1 例は外れ値と判断されたが、当該被験者の有無による解析結果への影響は認められなかった。また、ベースラインにおける尿中クレアチニン濃度が定量下限未満（<10 mg/dL）であった本剤群 1 例は、尿中遊離コルチゾールに係るすべての解析から除外された。

4) 下肢長の成長に関する第 I 相パイロット検討（参考資料 5.3.4.2.1: -218 試験<19 年 月～19 年 月>）

外国人アレルギー性鼻炎患児（22 例⁵、7～12 歳）を対象としたプラセボ及び実薬対照無作為化二重盲検 4 期クロスオーバー試験において、本剤 100、200 µg、ブデソニド（Rhinocort® AQUA）400 µg 又はプラセボを 1 日 1 回（朝）、14 日間反復鼻腔内投与したときの下肢長成長に及ぼす影響が検討された。

すべての被験者 22 例におけるベースライン（投与前値）からの下肢長成長を投与条件ごとに平均した

³ 56 例の被験者のうち 48 例は、本試験の開始時から組み入れられ、42 日間の投与を完了している。さらに、年齢構成の偏りを補正するため 8 例の被験者を追加で組み入れたが、8 例中 4 例が 42 日間の投与を完了した時点で本試験の評価が確定した。これに伴い、残りの 4 例については、投与期間の完了を待たずに 31 日目で試験を終了した。

⁴ プラセボ群の 1 例で血漿中 MF 濃度が 110 pg/mL であったが、異常値として扱われ、薬物動態解析に採用されなかった。

⁵ 22 例中 1 例の被験者は管理上の理由から 4 期目の投与（本剤 200 µg 投与）を完了しなかったが、残りの 21 例は 4 期すべての投与を完了した。

結果 (knemometry による評価)、プラセボ群との比較において各実薬群における成長の度合いは大きく、特に本剤群の成長の度合いが大きかった。投与群ごとの対比において、本剤 100 µg 群とブデソニド 400 µg 群との間 ($p=0.033$)、及び本剤 100 µg 群とプラセボ群との間 ($p=0.024$) に有意差が認められ、いずれにおいても本剤 100 µg 群における成長の度合いが大きかった。ベースラインからの変化量について順序、順序内被験者、投与条件及び時期を要因とする 4 投与条件 4 期クロスオーバー法による分散分析 (ANOVA) を実施した結果、順序効果は認められず ($p=0.11$)、全体の治療効果及び時期効果について有意な差は認められなかった (それぞれ $p=0.086$ 及び $p=0.065$)。

5) 第Ⅱ相用量設定試験におけるコルチゾールへの影響 (参考資料 5.3.5.1.2: C-161 試験<19 年 月～ 月>)

外国人季節性アレルギー性鼻炎患児 (679 例、6～11 歳) を対象とした実薬及びプラセボ対照無作為化二重盲検用量設定試験において、本剤群については本剤 25、100、200 µg を 1 日 1 回 (朝) 及びプラセボを 1 日 1 回 (夕) 28 日間投与、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル (BDP) 群及びプラセボ群については BDP 84 µg 又はプラセボを 1 日 2 回 (朝夕)、28 日間投与したときのコルチゾール値への影響が検討された。一部の被験者 (各群 25～27 例) で、スクリーニング時と最終評価時にコシントロピン検査が実施 (午前 8 時±1 時間) され、コシントロピン刺激に対する平均血漿中コルチゾール濃度の反応に、本剤、BDP 及びプラセボ群間で差は認められなかった。

6) 第Ⅲ相試験における成長及びコルチゾールへの影響 (参考資料 5.3.5.1.4: C-094 試験<19 年 月～19 年 月>)

外国人通年性アレルギー性鼻炎患児 (各群 49 例、3～9 歳) を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験において、本剤 100 µg 又はプラセボを 1 日 1 回 (朝)、12 ヶ月間投与したときの成長に及ぼす影響及びコルチゾール値への影響が検討された。投与 52 週時の起立時身長におけるベースラインからの変化量は、本剤群 69.5 mm、プラセボ群 63.5 mm であり、本剤群で有意に大きかった ($p=0.02$)。申請者は、類薬を含めステロイドの暴露により成長が亢進したとの報告はなく、一般にステロイドにおいて懸念されるのは成長抑制であることから、本剤が臨床上問題となるような成長への影響を及ぼす可能性は低いものとする旨を説明している。

一部の被験者 (本剤群 17 例、プラセボ群 21 例) で、スクリーニング時、投与 26 週及び 52 週時にコシントロピン検査が実施 (午前 8 時±1 時間) された。投与開始後、プラセボ群の 3 例の被験者において、コシントロピンに対する異常反応が認められたが (血漿中コルチゾール濃度におけるコシントロピン刺激前後での変化量が 7 µg/dL 未満)、これらすべての被験者において刺激後の値は 18 µg/dL を超えていた。本剤群では、コシントロピン刺激に対する異常反応は認められなかった。52 週時におけるコシントロピン刺激前後の平均血漿中コルチゾール濃度は、本剤群で 9.49 及び 28.99 µg/dL、プラセボ群で 10.04 及び 27.51 µg/dL であった。

7) 第Ⅲ相 BDP 比較試験における薬物動態及びコルチゾールへの影響 (参考資料 5.3.5.1.5: C-091 試験<19 年 月～19 年 月>)

外国人通年性アレルギー性鼻炎患児 (251 例、6～11 歳) を対象とした実薬対照無作為化評価者盲検比較試験において、本剤 100 µg (166 例) 又は BDP 168 µg (85 例) を 1 日 1 回 (朝)、12 ヶ月間投与した

ときの薬物動態及びコルチゾール値への影響が検討された。66 例の被験者から、26 週及び 52 週時に採取したすべての試料において、血漿中 MF 濃度は定量下限値（50 pg/mL）未満であった。

一部の被験者（本剤群 45 例、BDP 群 24 例）で、スクリーニング時、投与 26 週及び 52 週時にコシントロピン検査が実施（午前 8 時±1 時間）された。いずれの投与群においても、26 週又は 52 週時のコシントロピン刺激前後の平均血漿中コルチゾール濃度に臨床的に重要なベースラインからの低下は認められなかった。52 週時におけるコシントロピン刺激前後の平均血漿中コルチゾール濃度は、本剤群で 10.68 及び 26.67 µg/dL、BDP 群で 12.84 及び 27.23 µg/dL であった。

<審査の概略>

機構は、海外市販後における小児での全身性副作用（副腎皮質機能に対する影響、成長への影響等）の発現状況について、詳細に説明するよう求めた。

申請者は、海外市販後（1997 年の上市から 2011 年 10 月 7 日まで）において、本剤投与に伴う小児での全身性副作用は、副腎皮質機能への影響に関する事象については 4 例 4 件（副腎皮質機能亢進症 2 件、クッシング様顔貌、満月様顔貌⁶各 1 件）、成長への影響に関する事象については 3 例 3 件（成長遅延 2 件、成長抑制 1 件）が報告されていることを説明した。また申請者は、副腎皮質機能への影響に関する事象については、成人では 6 例 6 件（副腎皮質機能不全が 2 件、クッシング症候群、副腎皮質機能亢進症、副腎障害、クッシング様が各 1 件）、年齢不明の患者で 3 例 4 件（ACTH 単独欠損症、下垂体障害、副腎機能不全、満月様顔貌各 1 件）報告されており、成人と小児で報告状況に異なる傾向はみられておらず、1997 年の上市から 2011 年 10 月 7 日までの推定暴露患者数⁷は、延べ 99 億 3408 万人・日、又は延べ約 2720 万人・年であることから、これらの事象の発現は成人及び小児のいずれにおいても極めてまれであったことを説明した。

機構は、日本人患児を対象とした長期投与試験では、血中コルチゾール値の減少が散見されているが、測定時間が影響を及ぼしたとする申請者の考察については理解できること、また、外国人患児を対象とした本剤の臨床試験では迅速 ACTH 負荷試験においても異常は認められていないこと、さらに日本人患者では本剤投与後の MF の血漿中濃度は測定されていないものの、外国人患児並びに日本人及び外国人成人に本剤の臨床用量を点鼻投与した際の血漿中 MF 濃度はほとんどの症例で定量下限未満であり、本剤投与後の全身暴露は低いと考えられることを踏まえると、日本人患児においても本剤の使用により副腎皮質機能や成長への影響等の全身性有害事象が発現する可能性は低いと考える。しかしながら、海外市販後においてまれではあるが副腎皮質機能や成長への影響に関する事象が報告されていることから、添付文書等により適切な情報提供をするとともに、関連する有害事象について十分な情報収集に努め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>

評価資料として、通年性アレルギー性鼻炎患児を対象とした国内第Ⅲ相試験（P06332 試験<5.3.5.1.1

⁶ 母親への本剤投与による胎内暴露によるもの。

⁷ IMS Health MIDAS（Multinational Integrated Data Analysis System）の市場データベースによって提供された売上報告数から推定。

＞)及び国内長期投与試験(P06333 試験<5.3.5.2.1>)の成績が提出された。

また、参考資料として、海外で実施された、アレルギー性鼻炎患児を対象とした第Ⅰ相試験 4 試験、季節性アレルギー性鼻炎患児を対象とした第Ⅱ相試験 1 試験、通年性アレルギー性鼻炎患児を対象とした第Ⅲ相試験 3 試験の成績が提出された。

参考資料については、国内臨床試験の用量設定根拠とされた海外第Ⅱ相用量設定試験(C-161<5.3.5.1.2>)のみ以下に記載した。

(1) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1 : P06332 試験<20 年 月～ 月>)

5 歳以上 15 歳以下の通年性アレルギー性鼻炎患児⁸(目標症例数 324 例、うち本剤群 216 例<5～11 歳 : 144 例、12～15 歳 : 72 例>、プラセボ群 108 例<5～11 歳 : 72 例、12～15 歳 : 36 例>)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、外国人成人及び小児並びに日本人成人の臨床試験成績から、11 歳以下では 100 µg/日、12 歳以上では 200 µg/日が推奨用量と判断され(「<審査の概略> (1) 有効性について」の項参照)、5～11 歳の患児に対しては、本剤 50 µg 又はプラセボを各鼻腔に 1 噴霧ずつ 1 日 1 回、12～15 歳の患児に対しては、本剤 50 µg 又はプラセボを各鼻腔に 2 噴霧ずつ 1 日 1 回、朝に投与することとされた。投与期間は 14 日間とされた。

総投与症例 333 例(本剤群 220 例<5～11 歳 : 146 例、12～15 歳 : 74 例>、プラセボ群 113 例<5～11 歳 : 74 例、12～15 歳 : 39 例>)全例が安全性解析対象及び有効性の主たる解析対象である FAS(Full Analysis Set)とされた。

有効性の主要評価項目である FAS における投与終了時(2 週間又は中止時)の 4 鼻症状スコア(くしゃみ発作スコア、鼻汁スコア、鼻閉スコア及び鼻内そう痒感スコアの合計)のベースラインからの変化量⁹は、表 1 のとおりであり、差(本剤群－プラセボ群)の 95%信頼区間の下限が 0 を上回っていたことから、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。また、表 2 のとおり、5～11 歳、12～15 歳のいずれの年齢層においても差(本剤群－プラセボ群)の 95%信頼区間の下限が 0 を上回っていた。

表 1 投与終了時(2 週間又は中止時)の 4 鼻症状スコアのベースラインからの変化量(FAS)

	本剤群	プラセボ群
症例数	220	113
平均値±標準偏差	3.9±2.6	1.9±2.6
プラセボとの差(最小二乗平均) [95%信頼区間] *, p 値	2.08 [1.55, 2.61] <0.0001	-

*: ベースラインスコアを共変量、薬剤群及び年齢層を説明変数として、共分散分析(ANCOVA)モデルを用いて算出した平均変化量の差(本剤群－プラセボ群)。差の 95%信頼区間は併合分散を用いて算出。

⁸ 重症度が鼻アレルギー診療ガイドライン(2009)の重症度分類(一部改変: 季節性アレルギー性鼻炎を考慮して設定された「最重症」を除く)で中等症以上かつ 4 鼻症状スコア(くしゃみ発作スコア、鼻汁スコア、鼻閉スコア及び鼻内そう痒感スコアの合計。各症状スコアは 0～3 点の 4 段階で判定。)が 4 点以上であり、特異的 IgE 抗体定量法又は皮膚反応が陽性に加え、鼻汁中好酸球数検査又は鼻誘発テストが陽性の患児。

⁹ 本試験において、ベースラインからの変化量は[ベースラインのスコア]－[各評価時期のスコア]で表されている。

表2 投与終了時（2週間又は中止時）の4鼻症状スコアのベースラインからの変化量（年齢層別、FAS）

	5～11 歳		12～15 歳	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
症例数	146	74	74	39
平均値±標準偏差	3.6±2.5	2.2±2.7	4.5±2.9	1.3±2.2
プラセボとの差(最小二乗平均) [95%信頼区間] *	1.55 [0.93, 2.17]	-	3.12 [2.14, 4.10]	-

*: ベースラインスコアを共変量、薬剤群及び年齢層を説明変数として、共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて算出した平均変化量の差（本剤群－プラセボ群）。差の95%信頼区間は併合分散を用いて算出。

有害事象は、本剤群 30.5%（67/220 例）、プラセボ群 36.3%（41/113 例）に認められ、主な事象は表 3 のとおりであった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は本剤群 1 例（気管支炎/小児咽頭結膜熱/喘息発作重積）、プラセボ群 1 例（伝染性紅斑）に認められたが、転帰はいずれも消失であり、治験薬との因果関係は否定された。

副作用（治験薬との因果関係が否定されない有害事象）は、本剤群 2.7%（6/220 例）、プラセボ群 3.5%（4/113 例）に認められた。

表3 いずれかの群で2例以上に認められた有害事象

基本語	本剤群 N=220	プラセボ群 N=113
腸炎	0	2 (1.8)
嘔吐	2 (0.9)	1 (0.9)
発熱	2 (0.9)	1 (0.9)
気管支炎	6 (2.7)	3 (2.7)
胃腸炎	3 (1.4)	0
膿痂疹	0	3 (2.7)
鼻咽頭炎	11 (5.0)	10 (8.8)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	2 (1.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.9)	1 (0.9)
ヘマトクリット減少	3 (1.4)	0
ヘモグロビン減少	3 (1.4)	0
赤血球数減少	3 (1.4)	0
白血球数減少	0	4 (3.5)
尿中蛋白陽性	2 (0.9)	0
尿中ウロビリן陽性	2 (0.9)	0
頭痛	1 (0.5)	3 (2.7)
蛋白尿	2 (0.9)	0
喘息	3 (1.4)	0
咳嗽	4 (1.8)	1 (0.9)
鼻出血	13 (5.9)	11 (9.7)
鼻部不快感	3 (1.4)	1 (0.9)

例数 (%)

(2) 国内長期投与試験（5.3.5.2.1: P06333 試験<20 年 月～ 月>）

3 歳以上 15 歳以下の通年性アレルギー性鼻炎患児¹⁰（目標症例数 80 例）を対象に、小児における本剤の安全性を評価するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、3～11 歳の患児に対しては、本剤 50 µg を各鼻腔に 1 噴霧ずつ 1 日 1 回、12～15 歳の患児に対しては、本剤 50 µg を各鼻腔に 2 噴霧ずつ 1 日 1 回、朝に投与することとされ、投与期間は 12 週

¹⁰ 重症度が鼻アレルギー診療ガイドライン（2009）の重症度分類（一部改変）で中等症以上かつ 4 鼻症状スコアが 4 点以上であり、特異的 IgE 抗体定量法又は皮膚反応が陽性に加え、鼻汁中好酸球数検査又は鼻誘発テストが陽性の患児。

間とされた。なお、12 週終了後に、治験責任（分担）医師により長期投与が有効と判断され、かつ、被験者（代諾者）が治験継続に同意した場合には、最長 24 週間の連続投与を行うこととされた。12 週以降、治験責任（分担）医師により効果不十分と判断された場合は、増量の目安¹¹を参考に、200 µg/日投与の場合は 400 µg/日投与に増量（ただし 3～11 歳は不可）、100 µg/日投与の場合は 200 µg/日投与に増量することも可能とされた。また、症状が改善又は消失したと判断された場合は、減量/終了の目安¹²を参考に、400 µg/日投与の場合は 200 µg/日投与に減量、200 µg/日投与の場合は 100 µg/日投与に減量、100 µg/日投与の場合は投薬を終了することも可能とされた。

総投与症例数 80 例（3～11 歳：56 例、12～15 歳：24 例）全例が安全性解析対象及び有効性解析対象である FAS とされた。このうち中止・脱落例は 4 例（患者都合 1 例、有害事象発現 2 例及び選択基準違反 1 例）、12 週以降の早期完了例は 7 例であり、24 週投与完了例は 69 例であった。

有効性の評価項目である 4 鼻症状スコアのベースラインからの変化量¹³（平均値±標準偏差）は、投与 4 週後 3.9±2.6（79 例）、投与 8 週後 4.4±2.6（79 例）、投与 12 週後 4.5±2.5（77 例）、投与 24 週後 4.8±2.4（69 例）であった。また、投与 2～24 週の 4 鼻症状スコアのベースラインからの変化量は、3～11 歳では 3.0～5.1、12～15 歳では 3.5～4.9 であり、年齢層の違いにより有効性に差は認められなかった。なお、12 週以降、用量を変更した症例は 2 例（100→200 µg/日、200→100→200 µg/日）であった。

有害事象は 95.0%（76/80 例）に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、1 例（鼠径ヘルニア）に認められたが、転帰は消失であり、治験薬との因果関係は否定された。また、投与中止に至った有害事象は 2 例（アレルギー性結膜炎、血中コルチゾール減少）に認められ、血中コルチゾール減少については治験薬との因果関係が否定されず、転帰は継続であった。5%以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎 51.3%（41/80 例）、血中コルチゾール減少 33.8%（27/80 例）、鼻出血 30.0%（24/80 例）、発熱 16.3%（13/80 例）、咽頭炎 13.8%（11/80 例）、気管支炎 12.5%（10/80 例）、急性副鼻腔炎 11.3%（9/80 例）、咳嗽 10.0%（8/80 例）、急性扁桃炎 8.8%（7/80 例）、腹痛、紅色汗疹各 7.5%（6/80 例）、上気道感染 6.3%（5/80 例）、アレルギー性結膜炎、急性中耳炎、口腔咽頭痛各 5.0%（4/80 例）であった。

副作用は 22.5%（18/80 例）に認められた。2 例以上に認められた副作用は、血中コルチゾール減少 18.8%（15/80 例）、鼻出血 3.8%（3/80 例）であった。

（3）海外第Ⅱ相用量設定試験（参考資料 5.3.5.1.2: C-161 試験<19 年 月～ 月>）

6 歳以上 11 歳以下の季節性アレルギー性鼻炎患児¹⁴（目標症例数 560 例）を対象に、本剤の 3 用量（25、100 及び 200 µg/日）における用量反応性及び安全性を検討するため、実薬（BDP 168 µg/日）及びプラセボ対照二重盲検無作為化比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤群については 12.5、50、100 µg を朝に各鼻腔に 1 噴霧ずつ、プラセボを夕方に各鼻腔に 1 噴霧ずつ投与することとされ、BDP 群及びプラセボ群については BDP 42 µg 又はプラセボを各鼻腔に 1 噴霧ずつ 1 日 2 回投与することとされた。投与期間は 4 週間とされた。

¹¹ くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉及び鼻内そう痒感の 4 鼻症状のうちいずれかが 2 点以上かつ投与開始時と比べて不変又は増悪が認められた場合。

¹² 鼻症状の重症度が軽度以下となった場合。

¹³ 本試験において、ベースラインからの変化量は[ベースラインのスコア]－[各評価時期のスコア]で表されている。

¹⁴ 少なくとも 1 年間にわたる季節性アレルギー性鼻炎の既往歴（治療を必要としたもの）を有し、過去 1 年以内に実施された適切な草木の季節性アレルゲンに対する皮膚検査（皮膚プリック検査又は皮内検査）において陽性反応が認められ、適切な季節性アレルゲンに対する IgE 依存型過敏症と判断された患児。

無作為割付け症例 679 例（本剤 25 µg/日群 137 例、本剤 100 µg/日群 135 例、本剤 200 µg/日群 133 例、BDP 群 138 例、プラセボ群 136 例）全例が安全性解析対象及び有効性の主たる解析対象である ITT (intent-to-treat) とされた。

有効性の主要評価項目である 8 日目の医師の評価による合計鼻症状スコア（くしゃみスコア、鼻汁スコア、鼻閉スコア及び鼻そう痒感スコアの合計）におけるベースラインからの平均変化量は、表 4 のとおりであり、プラセボ群と比較して、すべての本剤群及び BDP 群で有意に大きかった。主要評価時点においては、本剤群の用量間で有効性に違いはあまり認められなかったが、それ以降の時点では、本剤 25 µg/日群と比較して本剤 100 µg/日群及び 200 µg/日群でより大きな変化量を示す傾向が認められた。本剤 200 µg/日群と本剤 100 µg/日群との間では、いずれの時点においても有効性は同程度であった。

表 4 医師の評価による合計鼻症状スコアのベースラインからの変化量 (ITT)

	本剤 25 µg/日群		本剤 100 µg/日群		本剤 200 µg/日群		BDP 群		プラセボ群	
	N	平均値 ±標準偏差	N	平均値 ±標準偏差	N	平均値 ±標準偏差	N	平均値 ±標準偏差	N	平均値 ±標準偏差
ベースライン	137	7.8±1.7	135	8.1±1.7	132	7.9±1.6	136	8.0±1.7	134	8.0±1.5
ベースラインからの変化量										
4 日	135	-2.2±2.4	128	-2.0±2.1	128	-2.0±2.5	131	-2.4±2.3	130	-1.3±2.2
8 日	133	-2.8±2.6	134	-2.8±2.6	127	-2.8±2.5	134	-2.8±2.4	130	-1.9±2.2
15 日	129	-2.9±2.7	133	-3.0±2.8	123	-3.1±2.7	127	-3.5±2.8	128	-2.4±2.8
29 日	122	-3.1±2.9	127	-3.7±2.8	115	-3.8±2.6	119	-3.7±3.0	120	-2.5±2.8
最終評価時点*	137	-2.9±2.9	135	-3.6±2.9	132	-3.8±2.6	136	-3.6±2.9	134	-2.4±2.8
主要評価時点の群間比較**：群間差[95%信頼区間]、p 値										
vs. プラセボ群	0.86[0.26, 1.46] 0.01		0.85[0.24, 1.45] 0.01		0.81[0.20, 1.42] 0.02		0.88[0.28, 1.48] 0.01		-	
vs. 本剤 25 µg/日群	-		-0.01 [-0.61, 0.58] 0.95		-0.05[-0.65, 0.56] 0.78		-		-	
最終評価時点*の群間比較**：群間差[95%信頼区間]、p 値										
vs. プラセボ群	0.51[-0.16, 1.18] 0.18		1.20[0.53, 1.88] <0.01		1.36[0.68, 2.04] <0.01		1.18[0.50, 1.85] <0.01		-	
vs. 本剤 25 µg/日群	-		0.70 [0.02, 1.37] 0.04		0.85[0.18, 1.53] <0.01		-		-	

*: 各患者のベースライン以降の最終来院日。

**：ANOVA（多重性は調整されていない）。

有害事象は、本剤 25 µg/日群 64%（88/137 例）、本剤 100 µg/日群 67%（91/135 例）、本剤 200 µg/日群 63%（84/133 例）、BDP 群 67%（93/138 例）、プラセボ群 62%（84/136 例）に認められ、主な事象は表 5 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本剤 25 µg/日群 1 例（骨折）、本剤 200 µg/日群 1 例（脱水/嘔吐/下痢/副鼻腔炎/肺炎/発熱/耳痛）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は本剤 25 µg/日群 2 例、本剤 100 µg/日群 2 例、本剤 200 µg/日群 3 例、BDP 群 4 例、プラセボ群 3 例に認められたが、大部分は合併症（咽頭炎、中耳炎、上気道感染など）であり、治験薬との因果関係は否定された。プラセボ群の 1 例（鼻灼熱感/くしゃみ）は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

副作用は、本剤 25 µg/日群 18%（24/137 例）、本剤 100 µg/日群 20%（27/135 例）、本剤 200 µg/日群 14%（19/133 例）、BDP 群 15%（21/138 例）、プラセボ群 23%（31/136 例）に認められた。

表5 いずれかの群で3%以上に認められた有害事象

基本語	本剤 25 µg/日群 N=137	本剤 100 µg/日群 N=135	本剤 200 µg/日群 N=133	BDP 群 N=138	プラセボ群 N=136
発熱	7 (5)	9 (7)	12 (9)	10 (7)	11 (8)
頭痛	30 (22)	30 (22)	26 (20)	39 (28)	26 (19)
下痢	3 (2)	4 (3)	2 (2)	2 (1)	1 (1)
消化不良	5 (4)	6 (4)	3 (2)	9 (7)	5 (4)
胃腸炎	0	4 (3)	1 (1)	3 (2)	2 (1)
嘔気	7 (5)	1 (1)	2 (2)	4 (3)	2 (1)
歯牙障害	2 (1)	1 (1)	5 (4)	4 (3)	4 (3)
嘔吐	3 (2)	7 (5)	4 (3)	5 (4)	4 (3)
耳痛	2 (1)	3 (2)	6 (5)	3 (2)	6 (4)
筋骨格系疼痛	1 (1)	2 (1)	3 (2)	4 (3)	0
筋（肉）痛	2 (1)	4 (3)	1 (1)	2 (1)	1 (1)
ウイルス感染	8 (6)	5 (4)	7 (5)	5 (4)	4 (3)
中耳炎	1 (1)	4 (3)	0	3 (2)	3 (2)
喘息	8 (6)	8 (6)	8 (6)	6 (4)	12 (9)
喘息 悪化	5 (4)	5 (4)	3 (2)	2 (1)	5 (4)
咳	9 (7)	7 (5)	18 (14)	11 (8)	11 (8)
鼻出血	14 (10)	12 (9)	6 (5)	7 (5)	10 (7)
鼻刺激	1 (1)	5 (4)	0	0	0
咽頭炎	13 (9)	9 (7)	12 (9)	13 (9)	15 (11)
くしゃみ	7 (5)	4 (3)	0	2 (1)	7 (5)
上気道感染	2 (1)	6 (4)	3 (2)	6 (4)	5 (4)
喘鳴	1 (1)	1 (1)	1 (1)	4 (3)	0
発疹	2 (1)	1 (1)	0	6 (4)	4 (3)
結膜炎	4 (3)	5 (4)	4 (3)	2 (1)	1 (1)

例数 (%)

<審査の概略>

(1) 有効性について

1) 用法・用量及び有効性について

申請者は、日本人患児を対象とした臨床試験における本剤の用法・用量の設定根拠について以下のよう説明している。

16歳以上の日本人アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験（JPC-342-20）において、本剤 100、200 及び 400 µg/日のプラセボに対する有効性、18歳以上の外国人アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験（C-011）において、本剤 50、100、200 及び 800 µg/日のプラセボに対する有効性が認められ、日本人及び外国人のいずれにおいても 200 µg/日を頭打ちとする用量反応性が確認されている。また、6～11歳の外国人アレルギー性鼻炎患児を対象とした臨床試験（C-161）において、本剤 25、100、200 µg/日のプラセボに対する有効性が認められ、100 µg/日を頭打ちとする用量反応性が確認されている。

日本人と外国人の成人における承認用量は 200 µg/日で同じであることから、日本人小児における推奨臨床用量についても、外国人と同様に、12歳未満の小児では 100 µg/日、12歳以上の小児では 200 µg/日であると判断し、これらの用量を用いて国内臨床試験（P06332 及び P06333）を実施した。

機構は、国内臨床試験の用量設定根拠とされた、海外 C-161 試験における本剤の用量反応関係についてより詳細に説明し、11歳以下の外国人アレルギー性鼻炎患児に対して 100 µg/日を推奨臨床用量と判断した根拠（本剤 25 µg/日を棄却した根拠）を説明するよう求めた。

申請者は、① 主要評価項目である医師評価による合計鼻症状スコアについて、主要評価時点の 8 日目では本剤 25 及び 100 µg/日群の変化量はそれぞれ-2.8 及び-2.8 であり、同程度の効果が認められたが、8 日目以降は本剤 100 µg/日群で本剤 25 µg/日群を上回る効果が認められ、29 日目及び最終評価時点（各患

者のベースライン以降の最終来院日)において、25 µg/日群ではプラセボに対する有意差が認められなかったのに対し、100 µg/日群では有意差が認められたこと、29 日目におけるスコア変化量は 25 及び 100 µg/日群でそれぞれ-3.1 及び-3.7、最終評価時点におけるスコア変化量はそれぞれ-2.9 及び-3.6 であり、本剤 100 µg/日群と本剤 25 µg/日群との間に有意差が認められたこと、② 医師評価による各鼻症状スコア、副次評価項目である患者日誌による評価、医師評価及び患者評価によるアレルギー性鼻炎の全般的状態/治療効果度等においても、投与期間の延長により有効性が高まる傾向が確認され、25 µg/日に比べて 100 µg/日の有効性が高いことが支持されていること、③ 主要評価項目である医師評価による合計鼻症状スコアについて、年齢層別 (5~6 歳、7~11 歳)、重症度別 (ベースラインの合計鼻症状スコアが 8 点未満、8 点以上) に検討したところ、いずれの部分集団においても投与期間の延長に伴って 25 µg/日群と 100 µg/日群の間の薬効差が大きくなる傾向が認められたこと等から、11 歳以下の外国人アレルギー性鼻炎患児に対する推奨臨床用量は 100 µg/日と判断したことを説明した。

機構は、以上の回答を了承した。なお、日本人患児を対象とした用量設定試験は実施されていないが、成人においては国内外で本剤の用量反応性に大きな違いはないこと、類薬において成人、小児ともに国内外の推奨臨床用量は同様であること等を踏まえ、海外臨床試験に基づき、本邦での臨床試験における用量を設定したことは許容できると判断した。

2) 年齢層別の有効性について

機構は、国内 P06332 試験における投与終了時 (2 週間又は中止時) の 4 鼻症状スコアのベースラインからの変化量について、本剤のプラセボに対する優越性が示されていることから、日本人アレルギー性鼻炎患児に対する有効性は示されているものと考えるが、本剤群とプラセボ群との差 (最小二乗平均) が、高年齢層 (3.12) と比べて低年齢層 (1.55) で小さい傾向が認められていることから (表 2 参照)、低年齢層での用量不足、評価方法の問題等を示唆するものではないか、考察するよう求めた。

申請者は、国内 P06332 試験の主要評価項目である投与 2 週間又は中止時における 4 鼻症状スコアについて、細分化した年齢層別 (5~6 歳、7~11 歳、12~15 歳) の変化量 (平均値±標準偏差) は、本剤群でそれぞれ 3.9±2.8、3.6±2.4 及び 4.5±2.9、プラセボ群で 2.9±2.8、1.9±2.7 及び 1.3±2.2 であり、プラセボ群では年齢層が低くなるほどスコア変化量が大きくなる傾向がみられたこと、また、各鼻症状スコア (くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉及び鼻内そう痒感) についても同様に比較したところ、5~6 歳において特に鼻閉及び鼻内そう痒感スコアのプラセボ効果が高かったことを説明した。

その上で申請者は、国内 P06332 試験においては、小児被験者の鼻アレルギーの自覚症状に基づき鼻症状スコアを評価したが、① 一般に、学童初期までの患児では自ら症状を訴えることが少なく、物心ついた時点で鼻閉があると、それに慣れてしまい鼻閉を訴えないという特徴があること (湯田厚司. *JOHNS* 23: 153-156, 2007)、学童初期までの低年齢層の被験者では高年齢層に比較して症状を訴える能力が低い傾向が強いこと (今野昭義. *Progress in Medicine* 31: 923-928, 2011) から、正確な自覚症状の評価が難しいこと、② 1 日に生じた発作回数及びこう鼻回数からスコアを判定するくしゃみ発作及び鼻汁については、被験者が低年齢で被験者自身がスコア判定できない場合であっても、代諾者がある程度客観的にかつ容易に被験者の鼻症状のスコア判定が可能であるが、自覚症状を基にスコア判定する鼻閉及び鼻内そう痒感は、被験者が低年齢で被験者自身が判定できない場合、代諾者が被験者の様子や被験者への聴取によりスコア判定することになるものの、被験者自身が症状を訴える能力がまだ乏しいことにより客観的に判定す

ることができず、厳密な評価は難しいと考えられることから、鼻症状スコアの評価のばらつきが生じ、低年齢層、特に5～6歳において高いプラセボ効果となって顕在化した可能性があると考える旨を説明した。

以上より、本剤の小児アレルギー性鼻炎に対する有効性は年齢により大きく異ならないと考えるが、低年齢患児における自覚症状の評価の困難さからスコア判定にばらつきが生じ、低年齢児では高年齢児よりも本剤とプラセボとの薬効差が小さくなる傾向がみられたと考えられる旨を説明した。

機構は、国内 P06332 試験に組み入れられていない3～4歳における有効性について、海外試験成績等に基づき、他の年齢層との比較も踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、3～11歳を対象とした海外 ■-090 試験において、投与2週後における合計鼻症状スコアの変化量の本剤群とプラセボ群との差は、試験全体では0.6、3～4歳で0.9、5～6歳で0.2、7～11歳で0.8であり、5～6歳で差が小さかったが、3～4歳では7～11歳と同程度の差が認められており、低年齢で必ずしも群間差が小さくなるわけではないこと、また、非盲検非対照試験ではあるものの、国内 P06333 試験において、4鼻症状スコア変化量は3～4歳、5～6歳、7～11歳及び12～15歳の年齢層別で、投与2～4週ではそれぞれ2.8～3.1、2.0～2.4、3.1～4.4及び3.5～4.1、投与8～24週ではそれぞれ4.3～5.6、3.3～5.1、4.5～5.3及び4.1～4.9であり、スコア変化量の推移に年齢層別で大きな差はみられなかったことから、他の年齢層と比べて3～4歳の年齢層での有効性に大きな相違はないと考える旨を説明した。

機構は、以上の回答をおおむね了承し、12歳未満の小児では100 µg/日、12歳以上の小児では200 µg/日の用量における有効性に特段の問題はないと考えるが、特に5歳未満の低年齢児については日本人患児における検討は限られていることから、製造販売後調査においてその有効性をさらに確認する必要があると考える。

(2) 安全性について

機構は、国内 P06332 試験及び P06333 試験について、年齢層及び体重別の安全性データを示し、低年齢児、低体重児での安全性に問題がないか説明するよう求めた。

申請者は、国内 P06332 試験では、本剤群とプラセボ群ともに、有害事象の発現率は低年齢及び低体重で高くなる傾向があったが（表6及び7）、本剤群で発現率が高かった有害事象は、同じ年齢別区分でプラセボ群でも多く認められることから、本剤群の有害事象は原疾患、患者背景に起因するものと考えること、国内 P06333 試験では、本剤群の有害事象の発現率は低年齢及び低体重で高くなる傾向があったが（表8及び9）、低年齢及び低体重での発現率が高くなる要因は、低年齢において「鼻出血」の発現率が高いことであると思われ、その一因としてアレルギー性鼻炎による鼻のかゆみのため、外鼻を上下にこする（allergic salute）こと（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－2009年版（改訂第6版））が考えられた旨を説明した。また申請者は、臨床検査値の有害事象については、低年齢及び低体重で発現率が高くなる傾向はみられなかった旨を説明した。

表6 P06332 試験において本剤群又はプラセボ群のいずれかの年齢層で2例以上に発現した有害事象
(臨床検査値の有害事象を除く)

基本語	本剤群			プラセボ群		
	5～6 歳 N=38	7～11 歳 N=108	12～15 歳 N=74	5～6 歳 N=22	7～11 歳 N=52	12～15 歳 N=39
全有害事象	13(34.2)	30(27.8)	17(23.0)	11(50.0)	17(32.7)	9(23.1)
気管支炎	2(5.3)	2(1.9)	2(2.7)	1(4.5)	1(1.9)	1(2.6)
胃腸炎	0	2(1.9)	1(1.4)	0	0	0
膿痂疹	0	0	0	2(9.1)	1(1.9)	0
鼻咽頭炎	5(13.2)	4(3.7)	2(2.7)	5(22.7)	5(9.6)	0
頭痛	0	0	1(1.4)	0	2(3.8)	1(2.6)
喘息	0	2(1.9)	1(1.4)	0	0	0
咳嗽	2(5.3)	1(0.9)	1(1.4)	0	1(1.9)	0
鼻出血	1(2.6)	11(10.2)	1(1.4)	2(9.1)	4(7.7)	5(12.8)
鼻部不快感	1(2.6)	2(1.9)	0	1(4.5)	0	0

例数 (%)

表7 P06332試験において本剤群又はプラセボ群のいずれかの体重別で2例以上に発現した有害事象
(臨床検査値の有害事象を除く)

基本語	本剤群					プラセボ群				
	20 kg 未満 N=22	20 kg 以上 30 kg 未満 N=73	30 kg 以上 40 kg 未満 N=55	40 kg 以上 50 kg 未満 N=52	50 kg 以上 N=18	20 kg 未満 N=12	20 kg 以上 30 kg 未満 N=36	30 kg 以上 40 kg 未満 N=32	40 kg 以上 50 kg 未満 N=21	50 kg 以上 N=12
全有害事象	8(36.4)	24(32.9)	16(29.1)	10(19.2)	2(11.1)	8(66.7)	14(38.9)	8(25.0)	4(19.0)	3(25.0)
気管支炎	0	4(5.5)	1(1.8)	1(1.9)	0	0	1(2.8)	2(6.3)	0	0
胃腸炎	0	2(2.7)	0	1(1.9)	0	0	0	0	0	0
膿痂疹	0	0	0	0	0	2(16.7)	1(2.8)	0	0	0
鼻咽頭炎	2(9.1)	5(6.8)	3(5.5)	0	1(5.6)	3(25.0)	6(16.7)	1(3.1)	0	0
頭痛	0	0	1(1.8)	0	0	0	1(2.8)	2(6.3)	0	0
喘息	0	2(2.7)	1(1.8)	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽	1(4.5)	2(2.7)	0	1(1.9)	0	0	1(2.8)	0	0	0
鼻出血	0	8(11.0)	5(9.1)	0	0	0	3(8.3)	3(9.4)	3(14.3)	2(16.7)
鼻部不快感	0	1(1.4)	1(1.8)	1(1.9)	0	1(8.3)	0	0	0	0

例数 (%)

表8 P06333 試験においていずれかの年齢層で2例以上に発現した有害事象
(臨床検査値の有害事象を除く)

基本語	3～4 歳 N=10	5～6 歳 N=8	7～11 歳 N=38	12～15 歳 N=24
全有害事象	10(100.0)	8(100.0)	36(94.7)	19(79.2)
アレルギー性結膜炎	0	1(12.5)	1(2.6)	2(8.3)
腹痛	0	0	4(10.5)	2(8.3)
齲齒	0	0	2(5.3)	0
口内炎	0	0	2(5.3)	0
発熱	3(30.0)	3(37.5)	5(13.2)	2(8.3)
急性副鼻腔炎	2(20.0)	3(37.5)	4(10.5)	0
急性扁桃炎	1(10.0)	1(12.5)	2(5.3)	3(12.5)
気管支炎	2(20.0)	3(37.5)	4(10.5)	1(4.2)
鼻咽頭炎	5(50.0)	5(62.5)	20(52.6)	11(45.8)
急性中耳炎	3(30.0)	0	1(2.6)	0
咽頭炎	2(20.0)	0	5(13.2)	4(16.7)
上気道感染	2(20.0)	2(25.0)	1(2.6)	0
皮膚乳頭腫	0	0	2(5.3)	0
蛋白尿	0	0	2(5.3)	1(4.2)
喘息	2(20.0)	1(12.5)	0	0
咳嗽	2(20.0)	1(12.5)	5(13.2)	0
発声障害	0	0	2(5.3)	0
鼻出血	5(50.0)	2(25.0)	15(39.5)	2(8.3)
上気道の炎症	0	0	0	2(8.3)
口腔咽頭痛	0	0	4(10.5)	0
紅色汗疹	2(20.0)	2(25.0)	2(5.3)	0

例数 (%)

表 9 P06333 試験においていずれかの体重別で 2 例以上に発現した有害事象
(臨床検査値の有害事象を除く)

基本語	20 kg 未満 N=14	20 kg 以上 30 kg 未満 N=26	30 kg 以上 40 kg 未満 N=12	40 kg 以上 50 kg 未満 N=16	50 kg 以上 N=12
全有害事象	14(100.0)	24(92.3)	12(100.0)	14(87.5)	9(75.0)
腹痛	0	3(11.5)	1(8.3)	1(6.3)	1(8.3)
発熱	5(35.7)	5(19.2)	1(8.3)	2(12.5)	0
急性副鼻腔炎	3(21.4)	4(15.4)	0	2(12.5)	0
急性扁桃炎	1(7.1)	1(3.8)	0	2(12.5)	3(25.0)
気管支炎	3(21.4)	4(15.4)	1(8.3)	1(6.3)	1(8.3)
鼻咽頭炎	7(50.0)	16(61.5)	5(41.7)	8(50.0)	5(41.7)
急性中耳炎	3(21.4)	0	1(8.3)	0	0
咽頭炎	2(14.3)	2(7.7)	1(8.3)	3(18.8)	3(25.0)
上気道感染	2(14.3)	3(11.5)	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	2(7.7)	0	0	0
喘息	3(21.4)	0	0	0	0
咳嗽	2(14.3)	3(11.5)	3(25.0)	0	0
鼻出血	7(50.0)	10(38.5)	2(16.7)	3(18.8)	2(16.7)
口腔咽頭痛	0	0	1(8.3)	3(18.8)	0
紅色汗疹	3(21.4)	2(7.7)	0	1(6.3)	0

例数 (%)

機構は、低年齢及び低体重の患児で有害事象の発現率が高まる傾向が認められているものの、P06332 試験のプラセボ群においても同様の傾向が認められていること、また、低年齢及び低体重児で多くみられる事象のほとんどは乳幼児に一般的に多くみられる感染症等であることから、本剤の安全性プロファイルが年齢及び体重により大きく異なる傾向は示唆されていないものとする。しかしながら、臨床試験において検討された症例数は限られていることから、製造販売後調査において引き続き小児における安全性を検討すべきとする。

(3) 効能・効果について

機構は、日本人季節性アレルギー性鼻炎患児を対象とした臨床試験は行われていないものの、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、原因抗原の違いはあるものの発現機序及び病態について薬剤の治療効果に影響するほどの違いはないと考えられ、季節性アレルギー性鼻炎患児においても有効性は期待できると考えられることから、小児における効能・効果についても「アレルギー性鼻炎」とすることで差し支えないとする。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1、5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（選択基準を満たしてい

ない被験者の組み入れ)が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、小児のアレルギー性鼻炎に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。アレルギー性鼻炎患児に対し、本剤は新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。安全性については、現時点で特段の問題はないものとするが、製造販売後調査において、小児での安全性を引き続き検討する必要があると考える。

以上の機構の評価について、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本申請を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 24 年 3 月 30 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ナゾネックス点鼻液 50 µg 56 噴霧用、同点鼻液 50 µg 112 噴霧用
〔一 般 名〕	モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物
〔申 請 者 名〕	MSD 株式会社
〔申請年月日〕	平成 23 年 7 月 29 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。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 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告（1）に記載した機構の判断は支持され、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

（1）製造販売後調査等について

機構は、臨床試験において検討された症例数は限られていることから、小児における使用実態下での安全性情報等を更に集積する必要があると判断し、適切な製造販売後調査を計画するよう求めた。

申請者は、アレルギー性鼻炎患児 300 例（季節性アレルギー性鼻炎患児、通年性アレルギー性鼻炎患児各 150 例）程度を対象に、24 週以上の長期投与データも可能な限り収集する製造販売後調査を実施し、年齢、体重等の背景因子別での検討が可能となるよう考慮した上で、使用実態下における安全性及び有効性を検討することを説明した。

機構は、本調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量の下で、本申請を承認して差し支えないと判断する。再審査期間は残余期間（平成 28 年 7 月 15 日まで）とすることが適当と判断する。

〔効能・効果〕	アレルギー性鼻炎
〔用法・用量〕	<u><成人></u> 通常、成人には、各鼻腔に 2 噴霧ずつ 1 日 1 回投与する（モメタゾンフランカルボン酸エステルとして 1 日 200 µg）。 <u><小児></u>

通常、12歳未満の小児には、各鼻腔に1噴霧ずつ1日1回投与する（モメタゾンフランカルボン酸エステルとして1日100 μg）。

通常、12歳以上の小児には、各鼻腔に2噴霧ずつ1日1回投与する（モメタゾンフランカルボン酸エステルとして1日200 μg）。

（下線部追加）