

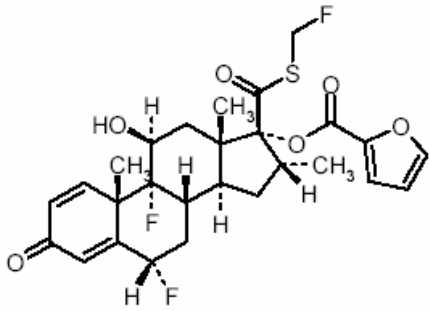
# アラミスト点鼻液27.5 $\mu$ g56噴霧用 に関する資料

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

グラクソ・スミスクライン株式会社

## 第 1 部の略号等一覧

### 化学名および構造式

名称	化学名	構造式
(日本名) フルチカゾン フランカルボン 酸エステル (英名) Fluticasone Furoate	(日本名) フラン-2-カルボン酸 6 $\alpha$ ,9-ジフルオ ロ-17 $\beta$ -[(フルオロメチルスルファ ニル)カルボニル]-11 $\beta$ -ヒドロキシ -16 $\alpha$ -メチル-3-オキソアンドロスタ -1,4-ジエン-17 $\alpha$ -イルエステル (英名) 6 $\alpha$ ,9-Difluoro-17 $\beta$ - [(fluoromethylsulfonyl)carbonyl]-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrosta- 1,4-dien-17 $\alpha$ -yl furan-2-carboxylate	

### 略号および略称

略号 (略称)	内容
3TNSS	3 鼻症状スコア
FF	フルチカゾンフランカルボン酸エステル
HPA axis	視床下部－下垂体－副腎皮質系

### 1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

フルチカゾンフランカルボン酸エステル（GW685698X、FF）は、GlaxoSmithKline 社により創製されたグルココルチコイド受容体のアゴニスト作用を有するステロイド化合物である。FF 点鼻液（本剤）は、FF を有効成分とする定量噴霧式の鼻噴霧用ステロイド薬であり、米国では 2007 年 4 月に、欧州では 2008 年 1 月に成人及び小児のアレルギー性鼻炎の治療薬として承認され、現在までに 100 カ国以上において承認されている。本邦では 2009 年 4 月に成人のアレルギー性鼻炎を適応症として承認され（1.13.1.1.）、アラミスト®点鼻液 27.5µg56 噴霧用として上市されているが、小児の適応は取得していない。

鼻噴霧用ステロイド薬は、本邦及び海外ともにアレルギー性鼻炎に対して確立された治療薬であり、ガイドラインにおいて推奨されている[ARIA, 2008][鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会, 2013][日本小児アレルギー学会, 2011]。本邦におけるアレルギー性鼻炎の病態及び疫学、現在の薬物療法をそれぞれ 2.5.1.2.及び 2.5.1.3.に示す。

本剤の小児のアレルギー性鼻炎における開発根拠及び臨床開発計画をそれぞれ 2.5.1.4.及び 2.5.1.6.に示す。臨床開発計画は、医薬品医療機器総合機構による助言（2.5.1.5.）に基づき立案し、実施した。臨床試験の結果、小児アレルギー性鼻炎に対する本剤の 1 日 1 回、55µg の鼻腔内投与における有効性及び安全性が確認されたため、2.5.1.7.に示す臨床データパッケージにて小児適応の承認申請を行うこととした。

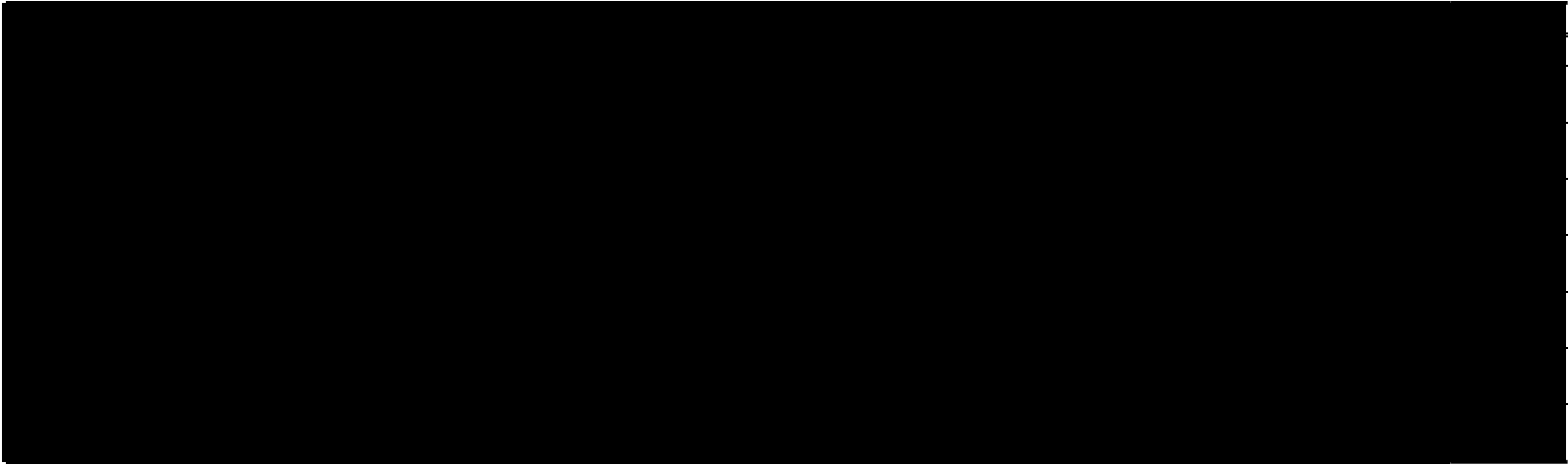
起原又は発見の経緯及び開発の経緯については、平成 13 年 6 月 21 日付医薬審発第 899 号医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の別紙 2 の 5 (1)に作成要領が示されているが、その中の「当該内容が第 2 部 (5)に記載できる場合は、第 1 部において提出を省略することができる」との記述をもとに、当該内容を第 2 部 (5)に記載した。

表 1.5-1 に、第 2 部 (5)での当該内容の記載場所を示す。

また、開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。

**表 1.5-1 第 1 部 (5)に関する内容の第 2 部 (5)における記載場所**

第 1 部 (5)に関する内容	第 2 部 (5)における記載場所
アレルギー性鼻炎の病態及び疫学	2.5.1.2. アレルギー性鼻炎の病態及び疫学
アレルギー性鼻炎の治療	2.5.1.3. アレルギー性鼻炎の薬物治療
開発の経緯、治験相談	2.5.1.4. 開発の根拠 2.5.1.5. 医薬品医療機器総合機構による助言
本申請における臨床試験データパッケージ	2.5.1.7. 臨床データパッケージ
有効性、安全性に基づく有用性に関する記載	2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論
非臨床試験成績（毒性）	2.4. 非臨床試験の概括評価 2.4.4. 毒性試験



※ 参考資料

図 1.5-1 国内外で実施された試験に関する開発の経緯図

**1.5.1. 参考文献**

ARIA. ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) 2008 Update. *Available at URL(2012.12):*<http://www.whiar.org/docs/ARIA-Report-2008.pdf>. 2008:.

日本小児アレルギー学会. 小児アレルギー疾患総合ガイドライン 2011.. 2011:.

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 2013 年版.. 2013:.

## 1.6. 外国における使用状況等に関する資料

本剤は、アレルギー性鼻炎の治療薬として米国及び欧州を含む 100 カ国以上でアレルギー性鼻炎の治療薬として承認されている（2013 年 12 月現在）。

米国及び欧州における承認状況をそれぞれ表 1.6-1 及び表 1.6-2 に、米国添付文書の原文及び和訳を 1.6.1、欧州添付文書の原文及び和訳を 1.6.2 に、企業中核データシート（COMPANY CORE DATASHEET）を 1.6.3 に示す。

**表 1.6-1 米国における承認状況（2013 年 12 月現在）**

国名・地域名	販売名	承認年月日	剤型・含量	効能・効果及び用法・用量
米国	VERAMYST	2007 年 4 月 27 日	Nasal Spray 27.5µg/spray	<p>効能・効果： 成人及び 2 歳以上の小児における季節性及び通年性アレルギー性鼻炎の症状の治療</p> <p>用法・用量： VERAMYST 点鼻スプレーは鼻腔内投与のみに使用する。VERAMYST 点鼻スプレーを初めて使用する前に、中身をよく振り、顔から離して空中に 6 回空打ちする。VERAMYST 点鼻スプレーを 30 日間以上使用していなかった場合又は容器のキャップを 5 日間以上はずしたままにしていた場合にもこの空打ちを行い、細かい霧状に出るのを確認する。VERAMYST 点鼻スプレーはその都度よく振ってから使用する。</p> <p>副作用が起こる可能性を減らすため、患者ごとに最小有効量に調節する。</p> <p>＜成人及び 12 歳以上の青年＞ 推奨開始用量として、各鼻腔に 2 噴霧（1 噴霧当たり 27.5µg）の計 110µg を 1 日 1 回投与する。最大効果が得られ、症状がコントロールできたら、55µg（各鼻腔に 1 噴霧）1 日 1 回に減量してもアレルギー性鼻炎症状のコントロールを十分に維持できることがある。</p> <p>＜2～11 歳の小児＞ 小児に対しては、推奨開始用量として、各鼻腔に 1 噴霧（1 噴霧当たり 27.5µg）の計 55µg を 1 日 1 回投与する。55µg で十分な効果が見られない場合は、110µg（各鼻腔に 2 噴霧）1 日 1 回に増量してもよい。症状がコントロールできたら、55µg 1 日 1 回への減量が推奨される。</p>

表 1.6-2 欧州における承認状況（2013 年 12 月現在）

国名・地域名	販売名	承認年月日	剤型・含量	効能・効果及び用法・用量
欧州	AVAMYS	2008 年 1 月 11 日	Nasal Spray 27.5µg/spray	<p>効能・効果： 成人、青年及び 6 歳以上の小児におけるアレルギー性鼻炎の症状の治療</p> <p>用法・用量： ＜用量＞ ＜成人及び青年（12 歳以上）＞ 推奨開始用量として、各鼻腔 2 回の噴霧（1 噴霧当たりフルチカゾンフランカルボン酸エステル 27.5µg）を 1 日 1 回行う（1 日総投与量 110µg）。 十分な症状コントロールが得られたら、各鼻腔 1 回の噴霧（1 日総投与量 55µg）に減量しても効果の維持に有効となる可能性がある。 用量は、症状コントロールの維持に有効な最小用量に調節すること。</p> <p>＜小児（6～11 歳）＞ 推奨開始用量として、各鼻腔 1 回の噴霧（1 噴霧当たりフルチカゾンフランカルボン酸エステル 27.5µg）を 1 日 1 回行う（1 日総投与量 55µg）。 各鼻腔 1 回の噴霧を 1 日 1 回（1 日総投与量 55µg）行っても十分な効果が得られない患者は、各鼻腔 2 回の噴霧を 1 日 1 回（1 日総投与量 110µg）行ってもよい。十分な症状コントロールが得られたら、各鼻腔 1 回の噴霧を 1 日 1 回（1 日総投与量 55µg）に減量するのが望ましい。 最大の治療効果を得るには、規則正しく、スケジュールに従って使用することが望ましい。作用発現は、初回投与後 8 時間という早い時点で認められている。ただし、最大効果に達するまでには投与開始から数日を要する場合があるので、患者には継続的に規則正しく使用することで症状が改善されることを説明すること。投与期間は、アレルゲン曝露に相当する期間に限定すること。</p> <p>＜6 歳未満の小児＞ 6 歳未満の小児における AVAMYS の安全性及び有効性は確立されていない。</p> <p>＜高齢患者＞ この集団において用量調節は必要ない。</p> <p>＜腎機能障害患者＞ この集団において用量調節は必要ない。</p> <p>＜肝機能障害患者＞ 軽度から中等度の肝機能障害患者においては用量調節は必要ない。重度の肝機能障害患者についてはデータが存在しない。肝機能障害患者は副腎皮質ステロイド剤に伴う全身性副作用のリスクが高くなる可能性があるため、重度肝機能障害患者に投与する場合は慎重に行うこと。</p> <p>＜用法＞ AVAMYS 点鼻スプレーは、鼻腔内投与のみに使用する。 使用前に鼻腔内噴霧器を振る。噴霧器を垂直な状態にして持ちながら、噴霧ボタンを 6 回以上（細かい霧状に出るまで）押して、空打ちする。キャップを 5 日間はずしたままにしていたり、噴霧器を 30 日以上使用しなかったりした場合のみ、再び空打ち（細かい霧状に出るまで約 6 回押す）を行えばよい。使用後は毎回、噴霧器をきれいに拭き、キャップをする。</p>

## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

### VERAMYST (fluticasone furoate) Nasal Spray

Initial U.S. Approval: 2007

#### RECENT MAJOR CHANGES

Use in Specific Populations, Pediatric Use (8.4) August 2012

#### INDICATIONS AND USAGE

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

#### DOSAGE AND ADMINISTRATION

For intranasal use only. Usual starting dosages:

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

#### DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

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

#### CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity to ingredients. (4)

#### WARNINGS AND PRECAUTIONS

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

- Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, angioedema, rash, and urticaria, may occur after administration of VERAMYST Nasal Spray. (5.3)
- Potential worsening of existing tuberculosis; fungal, bacterial, viral, or parasitic infections; or ocular herpes simplex. More serious or even fatal course of chickenpox or measles in susceptible patients. Use caution in patients with the above because of the potential for worsening of these infections. (5.4)
- Hypercorticism and adrenal suppression with very high dosages or at the regular dosage in susceptible individuals. If such changes occur, discontinue VERAMYST Nasal Spray slowly. (5.5)
- Potential reduction in growth velocity in children. Monitor growth routinely in pediatric patients receiving VERAMYST Nasal Spray. (5.7, 8.4)

#### ADVERSE REACTIONS

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

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

#### DRUG INTERACTIONS

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

- Coadministration of ritonavir is not recommended. (5.6, 7)
- Use caution with coadministration of other potent CYP3A4 inhibitors, such as ketoconazole. (5.6, 7)

#### USE IN SPECIFIC POPULATIONS

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

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

Revised: August 2012

## FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\*

### 1 INDICATIONS AND USAGE

#### 1.1 Treatment of Allergic Rhinitis

### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

#### 2.1 Adults and Adolescents Aged 12 Years and Older

#### 2.2 Children Aged 2 to 11 Years

### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

### 4 CONTRAINDICATIONS

### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

#### 5.1 Local Nasal Effects

#### 5.2 Glaucoma and Cataracts

#### 5.3 Hypersensitivity Reactions, Including Anaphylaxis

#### 5.4 Immunosuppression

#### 5.5 Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Effects

#### 5.6 Use of Cytochrome P450 3A4 Inhibitors

#### 5.7 Effect on Growth

### 6 ADVERSE REACTIONS

#### 6.1 Clinical Trials Experience

#### 6.2 Postmarketing Experience

### 7 DRUG INTERACTIONS

### 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

#### 8.1 Pregnancy

#### 8.3 Nursing Mothers

#### 8.4 Pediatric Use

#### 8.5 Geriatric Use

#### 8.6 Hepatic Impairment

#### 8.7 Renal Impairment

### 10 OVERDOSAGE

### 11 DESCRIPTION

### 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

#### 12.1 Mechanism of Action

#### 12.2 Pharmacodynamics

#### 12.3 Pharmacokinetics

### 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

#### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

### 14 CLINICAL STUDIES

#### 14.1 Seasonal and Perennial Allergic Rhinitis

### 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

### 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

#### 17.1 Local Nasal Effects

#### 17.2 Cataracts and Glaucoma

#### 17.3 Hypersensitivity Reactions, Including Anaphylaxis

#### 17.4 Immunosuppression

#### 17.5 Effect on Growth

#### 17.6 Use Daily for Best Effect

#### 17.7 Keep Spray Out of Eyes

#### 17.8 Potential Drug Interactions

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

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### 1 INDICATIONS AND USAGE

#### 1.1 Treatment of Allergic Rhinitis



VERAMYST® (fluticasone furoate) Nasal Spray is indicated for the treatment of the symptoms of seasonal and perennial allergic rhinitis in patients aged 2 years and older.

## **2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

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

Titrate an individual patient to the minimum effective dosage to reduce the possibility of side effects.

### **2.1 Adults and Adolescents Aged 12 Years and Older**

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

### **2.2 Children Aged 2 to 11 Years**

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

## **3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

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

## **4 CONTRAINDICATIONS**

VERAMYST Nasal Spray is contraindicated in patients with hypersensitivity to any of its ingredients [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

## **5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

### **5.1 Local Nasal Effects**

Epistaxis and Nasal Ulceration: In clinical studies of 2 to 52 weeks' duration, epistaxis and nasal ulcerations were observed more frequently and some epistaxis events were more severe in patients treated with VERAMYST Nasal Spray than those who received placebo [*see Adverse Reactions (6.1)*].

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

months or longer should be examined periodically for evidence of *Candida* infection or other signs of adverse effects on the nasal mucosa.

**Nasal Septal Perforation:** Postmarketing cases of nasal septal perforation have been reported in patients following the intranasal application of VERAMYST Nasal Spray [*see Adverse Reactions (6.2)*].

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

## **5.2 Glaucoma and Cataracts**

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

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

## **5.3 Hypersensitivity Reactions, Including Anaphylaxis**

Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, angioedema, rash, and urticaria, may occur after administration of VERAMYST Nasal Spray. Discontinue VERAMYST Nasal Spray if such reactions occur [*see Contraindications (4)*].

## **5.4 Immunosuppression**

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

with antiviral agents may be considered.

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

### **5.5 Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Effects**

Hypercorticism and Adrenal Suppression: When intranasal steroids are used at higher than recommended dosages or in susceptible individuals at recommended dosages, systemic corticosteroid effects such as hypercorticism and adrenal suppression may appear. If such changes occur, the dosage of VERAMYST Nasal Spray should be discontinued slowly, consistent with accepted procedures for discontinuing oral corticosteroid therapy.

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

### **5.6 Use of Cytochrome P450 3A4 Inhibitors**

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

### **5.7 Effect on Growth**

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

## **6 ADVERSE REACTIONS**

Systemic and local corticosteroid use may result in the following:

- Epistaxis, ulcerations, *Candida albicans* infection, impaired wound healing, and nasal septal perforation [*see Warnings and Precautions (5.1)*]
- Cataracts and glaucoma [*see Warnings and Precautions (5.2)*]
- Immunosuppression [*see Warnings and Precautions (5.4)*]
- Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis effects, including growth reduction [*see Warnings and Precautions (5.5), Use in Specific Populations (8.4)*]

### **6.1 Clinical Trials Experience**

The safety data described below reflect exposure to VERAMYST Nasal Spray in 1,563 patients with seasonal or perennial allergic rhinitis in 9 controlled clinical trials of 2 to 12 weeks' duration. The data from adults and adolescents are based upon 6 clinical trials in which 768 patients with seasonal or perennial allergic rhinitis (473 females and 295 males aged 12 years and older) were treated with VERAMYST Nasal Spray 110 mcg once daily for 2 to 6 weeks. The racial distribution of adult and adolescent patients receiving VERAMYST Nasal Spray was 82% white, 5% black, and 13% other. The data from pediatric patients are based upon 3 clinical trials in which 795 children with seasonal or perennial rhinitis (352 females and 443 males aged 2 to 11 years) were treated with VERAMYST Nasal Spray 55 or 110 mcg once daily for 2 to 12 weeks. The racial distribution of pediatric patients receiving VERAMYST Nasal Spray was 75% white, 11% black, and 14% other.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **6.2 Postmarketing Experience**

In addition to adverse reactions reported from clinical trials, the following adverse reactions have been identified during postmarketing use of VERAMYST Nasal Spray. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always

possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure. These events have been chosen for inclusion due to either their seriousness, frequency of reporting, or causal connection to fluticasone furoate or a combination of these factors.

**Immune System Disorders:** Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, angioedema, rash, and urticaria.

**Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders:** Rhinalgia, nasal discomfort (including nasal burning, nasal irritation, and nasal soreness), nasal dryness, and nasal septal perforation.

## **7 DRUG INTERACTIONS**

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

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

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

## **8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

### **8.1 Pregnancy**

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

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

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. VERAMYST

Nasal Spray should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

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

### **8.3 Nursing Mothers**

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

### **8.4 Pediatric Use**

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

Controlled clinical studies have shown that intranasal corticosteroids may cause a reduction in growth velocity in pediatric patients. This effect has been observed in the absence of laboratory evidence of HPA axis suppression, suggesting that growth velocity is a more sensitive indicator of systemic corticosteroid exposure in pediatric patients than some commonly used tests of HPA axis function. The long-term effects of reduction in growth velocity associated with intranasal corticosteroids, including the impact on final adult height, are unknown. The potential for “catch-up” growth following discontinuation of treatment with intranasal corticosteroids has not been adequately studied. The growth of pediatric patients receiving intranasal corticosteroids, including VERAMYST Nasal Spray, should be monitored routinely (e.g., via stadiometry). The potential growth effects of prolonged treatment should be weighed against the clinical benefits obtained and the risks/benefits of treatment alternatives. To minimize the systemic effects of intranasal corticosteroids, including VERAMYST Nasal Spray, each patient’s dose should be titrated to the lowest dosage that effectively controls his/her symptoms.

A randomized, double-blind, parallel-group, multicenter, 1-year placebo-controlled clinical growth study evaluated the effect of 110 mcg of VERAMYST Nasal Spray once daily on growth velocity in 474 prepubescent children (girls aged 5 to 7.5 years and boys aged 5 to 8.5 years) with stadiometry. Mean growth velocity over the 52-week treatment period was lower in the patients receiving VERAMYST Nasal Spray (5.19 cm/year compared with placebo (5.46 cm/year). The mean treatment difference was -0.27 cm/year [95% CI: -0.48 to -0.06] [*see Warnings and Precautions (5.7)*].

### **8.5 Geriatric Use**

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

decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

### 8.6 Hepatic Impairment

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

### 8.7 Renal Impairment

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

## 10 OVERDOSAGE

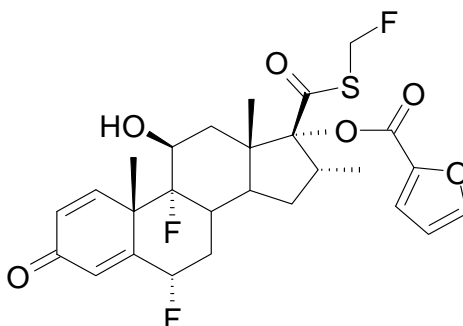
Chronic overdosage may result in signs/symptoms of hypercorticism [see *Warnings and Precautions* (5.5)]. There are no data on the effects of acute or chronic overdosage with VERAMYST Nasal Spray. Because of low systemic bioavailability and an absence of acute drug-related systemic findings in clinical studies (with dosages of up to 440 mcg/day for 2 weeks [4 times the maximum recommended daily dose]), overdose is unlikely to require any therapy other than observation.

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

Acute overdosage with the intranasal dosage form is unlikely since 1 bottle of VERAMYST Nasal Spray contains approximately 3 mg of fluticasone furoate, and the bioavailability of fluticasone furoate is <1% for 2.64 mg/day given intranasally and 1% for 2 mg/day given as an oral solution.

## 11 DESCRIPTION

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





Fluticasone furoate is a white powder with a molecular weight of 538.6, and the empirical formula is  $C_{27}H_{29}F_3O_6S$ . It is practically insoluble in water.

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

## **12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

### **12.1 Mechanism of Action**

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

Fluticasone furoate has been shown in vitro to exhibit a binding affinity for the human glucocorticoid receptor that is approximately 29.9 times that of dexamethasone and 1.7 times that of fluticasone propionate. The clinical relevance of these findings is unknown.

### **12.2 Pharmacodynamics**

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

**Clinical Trials Specifically Designed to Assess Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Effect:** In a 6-week randomized, double-blind, parallel-group study in adult and adolescent patients aged 12 years and older with perennial allergic rhinitis, VERAMYST Nasal Spray 110 mcg was compared with both placebo nasal spray and prednisone as a positive-control group that received prednisone 10 mg orally once daily for the final 7 days of the treatment period. Adrenal function was assessed by 24-hour urinary cortisol excretion before and after 6 weeks of

treatment and by serial serum cortisol levels. Patients were domiciled for collection of 24-hour urinary cortisol. After 6 weeks of treatment, there was a change from baseline in the mean 24-hour urinary cortisol excretion in the group treated with VERAMYST Nasal Spray (n = 43) of -1.16 mcg/day compared with -3.48 mcg/day in the placebo group (n = 42). The difference from placebo in the group treated with VERAMYST Nasal Spray was 2.32 mcg/day (95% CI: -6.76, 11.39). Urinary cortisol data were not available for the positive-control (prednisone) treatment group. For serum cortisol levels, after 6 weeks of treatment there was a change from baseline in the mean (0-24 hours) of -0.38 and 0.08 mcg/dL for the group treated with VERAMYST Nasal Spray (n = 43) and the placebo group (n = 44), respectively, with a difference between the group treated with VERAMYST Nasal Spray and the placebo group of -0.47 mcg/dL (95% CI: -1.31, 0.37). For comparison, in the positive-control (prednisone, n = 12) treatment group, there was a change in mean serum cortisol (0-24 hours) from baseline of -4.49 mcg/dL with a difference between the prednisone and placebo group of -4.57 mcg/dL (95% CI: -5.83, -3.31).

The second 6-week study conducted in children aged 2 to 11 years was of similar design to the adult study, including adrenal function assessments, but did not include a prednisone positive-control arm. Patients were treated once daily with VERAMYST Nasal Spray 110 mcg or placebo nasal spray. After 6 weeks of treatment, there was a change in the mean 24-hour urinary cortisol excretion in the group treated with VERAMYST Nasal Spray (n = 43) of 0.49 mcg/day compared with 1.92 mcg/day in the placebo group (n = 41), with a difference between the group treated with VERAMYST Nasal Spray and the placebo group of -1.43 mcg/day (95% CI: -5.21, 2.35). For serum cortisol levels, after 6 weeks, there was a change from baseline in mean (0-24 hours) of -0.34 and -0.23 mcg/dL for the group treated with VERAMYST Nasal Spray (n = 48) and for the placebo group (n = 47), respectively, with a difference between the group treated with VERAMYST Nasal Spray and the placebo group of -0.11 mcg/dL (95% CI: -0.88, 0.66).

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

In the 12-week safety and efficacy trial in children aged 2 to 11 years with perennial allergic rhinitis, VERAMYST Nasal Spray 55 mcg (n = 185) and VERAMYST Nasal Spray 110 mcg (n = 185) were compared with placebo nasal spray (n = 188). Adrenal function was assessed by measurement of 24-hour urinary free cortisol in a subset of patients who were aged 6 to 11 years (103 to 109 patients per group) before and after 12 weeks of treatment. After

12 weeks of treatment, there was a decrease in mean 24-hour urinary cortisol excretion from baseline in the group treated with VERAMYST Nasal Spray 55 mcg (n = 109) of -2.93 mcg/day and in the group treated with VERAMYST Nasal Spray 110 mcg (n = 103) of -2.07 mcg/day compared with an increase in the placebo group (n = 107) of 0.08 mcg/day. The difference from placebo in mean change from baseline in 24-hour urinary cortisol excretion for the group treated with VERAMYST Nasal Spray 55 mcg was -3.01 mcg/day (95% CI: -6.16, 0.13) and -2.14 mcg/day (95% CI: -5.33, 1.04) for the group treated with VERAMYST Nasal Spray 110 mcg.

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

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

### **12.3 Pharmacokinetics**

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

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

Due to the low bioavailability by the intranasal route, the majority of the pharmacokinetic data was obtained via other routes of administration. Studies using oral solution and intravenous

dosing of radiolabeled drug have demonstrated that at least 30% of fluticasone furoate is absorbed and then rapidly cleared from plasma. Oral bioavailability is on average 1.26%, and the majority of the circulating radioactivity is due to inactive metabolites.

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

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

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

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

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

**Hepatic Impairment:** Reduced liver function may affect the elimination of corticosteroids. Since fluticasone furoate undergoes extensive first-pass metabolism by the hepatic CYP3A4, the pharmacokinetics of fluticasone furoate may be altered in patients with hepatic impairment. A study of a single 400-mcg dose of orally inhaled fluticasone furoate in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B) resulted in increased C<sub>max</sub> (42%) and AUC<sub>(0-∞)</sub> (172%), resulting in an approximately 20% reduction in serum cortisol level in patients with hepatic impairment compared with healthy subjects. The systemic exposure would be expected to be higher than that observed had the study been conducted after multiple doses and/or in patients with severe hepatic impairment. Therefore, use VERAMYST Nasal Spray with caution in patients with severe hepatic impairment.

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

## **13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**

### **13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

Fluticasone furoate produced no treatment-related increases in the incidence of tumors in

2-year inhalation studies in rats and mice at doses of up to 9 and 19 mcg/kg/day, respectively (less than the maximum recommended daily intranasal dose in adults and children on a mcg/m<sup>2</sup> basis).

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

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

## **14 CLINICAL STUDIES**

### **14.1 Seasonal and Perennial Allergic Rhinitis**

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

Assessment of efficacy was based on total nasal symptom score (TNSS). TNSS is calculated as the sum of the patients' scoring of the 4 individual nasal symptoms (rhinorrhea, nasal congestion, sneezing, and nasal itching) on a 0 to 3 categorical severity scale (0 = absent, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe) as reflective (rTNSS) or instantaneous (iTNSS). rTNSS required the patients to record symptom severity over the previous 12 hours; iTNSS required patients to record symptom severity at the time immediately prior to the next dose. Morning and evening rTNSS scores were averaged over the treatment period and the difference from placebo in the change from baseline rTNSS was the primary efficacy endpoint. The morning iTNSS (AM iTNSS) reflects the TNSS at the end of the 24-hour dosing interval and is an indication of whether the effect was maintained over the 24-hour dosing interval.

Additional secondary efficacy variables were assessed, including the total ocular symptom score (TOSS) and the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ). TOSS is calculated as the sum of the patients' scoring of the 3 individual ocular symptoms (itching/burning, tearing/watering, and redness) on a 0 to 3 categorical severity scale (0 = absent, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe) as reflective (rTOSS) or instantaneous scores (iTOSS). To assess efficacy, rTOSS and AM iTOSS were evaluated as described above for the TNSS. Patients' perceptions of disease-specific quality of life were evaluated through use of the RQLQ,

which assesses the impact of allergic rhinitis treatment through 28 items in 7 domains (activities, sleep, non-nose/eye symptoms, practical problems, nasal symptoms, eye symptoms, and emotional) on a 7-point scale where 0 = no impairment and 6 = maximum impairment. An overall RQLQ score is calculated from the mean of all items in the instrument. An absolute difference of  $\geq 0.5$  in mean change from baseline over placebo is considered the minimally important difference (MID) for the RQLQ.

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

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

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

Each of the 4 dosages of fluticasone furoate nasal spray also demonstrated greater decreases in the AM iTNSS than placebo, and the difference between each of the 4 fluticasone furoate treatment groups and placebo was statistically significant, indicating that the effect was maintained over the 24-hour dosing interval.

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

representative trial in patients with seasonal allergic rhinitis.

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

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

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



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

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

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

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

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

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

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

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

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

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*See FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use).*

### 17.1 Local Nasal Effects

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

### 17.2 Cataracts and Glaucoma

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

### 17.3 Hypersensitivity Reactions, Including Anaphylaxis

Patients should be aware that hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, angioedema, rash, and urticaria, may occur after administration of VERAMYST Nasal Spray. If such reactions occur, patients should discontinue use of VERAMYST Nasal Spray [*see Warnings and Precautions (5.3)*].

### 17.4 Immunosuppression

Patients who are on immunosuppressant doses of corticosteroids should be warned to avoid exposure to chickenpox or measles and, if exposed, to consult their physician without

delay. Patients should be informed of potential worsening of existing tuberculosis, fungal, bacterial, viral or parasitic infections, or ocular herpes simplex [*see Warnings and Precautions (5.4)*].

### **17.5 Effect on Growth**

Parents should be advised that VERAMYST Nasal Spray may slow growth in children. A child taking VERAMYST Nasal Spray should have his/her growth checked regularly [*see Warnings and Precautions (5.7) and Pediatric Use (8.4)*].

### **17.6 Use Daily for Best Effect**

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

### **17.7 Keep Spray Out of Eyes**

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

### **17.8 Potential Drug Interactions**

Patients should be advised that coadministration of VERAMYST Nasal Spray and ritonavir is not recommended and to be cautious if coadministering with ketoconazole.



GlaxoSmithKline  
Research Triangle Park, NC 27709

©2012, GlaxoSmithKline. All rights reserved.

VRM:9PI

## **Patient Information**

**VERAMYST® [VAIR-uh-mist]  
(fluticasone furoate)  
Nasal Spray  
For Intranasal Use Only**

Read the Patient Information that comes with VERAMYST Nasal Spray carefully before you start using it and each time you get a refill. There may be new information. Keep the leaflet for

reference because it gives you a summary of important information about VERAMYST Nasal Spray. This leaflet does not take the place of talking to your healthcare provider about your medical condition or your treatment.

### **What is VERAMYST Nasal Spray?**

VERAMYST Nasal Spray is a medicine that treats seasonal and year-round allergy symptoms in adults and children 2 years old and older.

VERAMYST Nasal Spray contains fluticasone furoate, which is a man-made (synthetic) corticosteroid. When you spray VERAMYST Nasal Spray into your nose, it helps reduce the nasal symptoms of allergic rhinitis (inflammation of the lining of the nose), such as stuffy nose, runny nose, nasal itching, and sneezing. VERAMYST Nasal Spray may also help red, itchy, and watery eyes in adults and teenagers with seasonal allergic rhinitis.

Your healthcare provider has prescribed VERAMYST Nasal Spray to treat your symptoms of allergic rhinitis.

It is not known if VERAMYST Nasal Spray is safe and effective in children under 2 years of age.

### **Who should not use VERAMYST Nasal Spray?**

**Do not use** VERAMYST Nasal Spray if you are allergic to fluticasone furoate or any of the ingredients in VERAMYST Nasal Spray. See the end of this Patient Information leaflet for a complete list of ingredients in VERAMYST Nasal Spray.

### **What should I tell my healthcare provider before taking VERAMYST Nasal Spray?**

**Tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:**

- have had recent nasal sores, nasal surgery, or nasal injury
- have eye or vision problems, such as cataracts or glaucoma (increased pressure in your eye)
- have tuberculosis or any untreated fungal, bacterial, viral infections, or eye infections caused by herpes
- are exposed to chickenpox or measles
- are feeling unwell or have any symptoms that you do not understand
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if VERAMYST Nasal Spray will harm your unborn baby. Talk to your healthcare provider if you are pregnant or plan to become pregnant.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if VERAMYST Nasal Spray can pass into your breast milk. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby if you take VERAMYST Nasal Spray.

**Tell your healthcare provider about all the medicines you take**, including prescription and non-prescription medicines, vitamins, and herbal products. VERAMYST Nasal Spray and other

medicines may affect each other, causing side effects. **Be certain to tell your healthcare provider if you are taking a medicine that contains ritonavir (commonly used to treat HIV infection or AIDS).**

### **How should I use VERAMYST Nasal Spray?**

- This medicine is for use in the nose only. Do not spray it in your eyes or mouth.
- An adult should help a young child use this medicine.
- This medicine has been prescribed for you by your healthcare provider. Do not give this medicine to anyone else.
- Use VERAMYST Nasal Spray exactly as your healthcare provider tells you to. Do not take more of your medicine or take it more often than your healthcare provider tells you. The prescription label will usually tell you how many sprays to take and how often. If it does not or if you are not sure, ask your healthcare provider or pharmacist.
- **For people aged 12 years and older**, the usual starting dosage is **2 sprays in each nostril, 1 time a day**. After you begin to feel better, your healthcare provider may tell you that 1 spray in each nostril 1 time a day may be enough for you.
- **For children aged 2 to 11 years**, the usual starting dosage is **1 spray in each nostril, 1 time a day**. Your healthcare provider may tell you to take 2 sprays in each nostril 1 time a day. After you begin to feel better, your healthcare provider may change the dosage to 1 spray in each nostril 1 time a day. An adult should help a young child use this medicine.
- Do not use VERAMYST Nasal Spray after 120 sprays (plus the initial priming sprays) have been used or after the expiration date, whichever comes first. (The sample bottle contains 30 sprays.) The bottle may not be completely empty. The expiration date is printed as “EXP” on the product label and box. Before you throw away VERAMYST Nasal Spray, talk to your healthcare provider to see if you need a refill of your prescription. If your healthcare provider tells you to continue using VERAMYST Nasal Spray, throw away the empty or expired bottle and use a new bottle of VERAMYST Nasal Spray. Follow the **Instructions for Use** below.
- Do not take extra doses or stop taking VERAMYST Nasal Spray without telling your healthcare provider.
- VERAMYST Nasal Spray may begin to work within 24 hours after you take your first dose. It may take several days before it has its greatest effect. If your symptoms do not improve or get worse, call your healthcare provider.
- You will get the best results if you keep using VERAMYST Nasal Spray regularly each day without missing a dose. If you miss a dose by several hours, just take your next dose at the usual time. Do not take an extra dose.

### **What are the possible side effects of VERAMYST Nasal Spray?**

**VERAMYST Nasal Spray may cause serious side effects, including:**

- **thrush (candidiasis), a fungal infection in your mouth and throat.** Tell your healthcare provider if you have any redness or white colored patches in your mouth or throat.
- **hole in the cartilage in the nose (nasal septal perforation).** Symptoms of nasal septal perforation may include:
  - crusting in the nose
  - nosebleeds
  - runny nose
  - whistling sound when you breathe
- **slow wound healing.** You should not use VERAMYST Nasal Spray until your nose has healed if you have a sore in your nose, have had surgery on your nose, or if your nose has been injured.
- **eye problems such as glaucoma and cataracts.** If you have a history of glaucoma or cataracts or have a family history of these eye problems, you should have regular eye exams while you use VERAMYST Nasal Spray.
- **serious allergic reactions.** Serious allergic reactions can happen with VERAMYST Nasal Spray. **Stop using VERAMYST Nasal Spray and call your healthcare provider right away if you have any of the following signs of a serious allergic reaction:**
  - shortness of breath or trouble breathing
  - skin rash, redness, or swelling
  - severe itching
  - swelling of the lips, tongue, or face
- **immune system problems that may increase your risk of infections.** You are more likely to get infections if you take medicines that may weaken your body's ability to fight infections. Avoid contact with people who have contagious diseases such as chicken pox or measles while you use VERAMYST Nasal Spray. Symptoms of an infection may include:
  - fever
  - pain
  - aches
  - chills
  - feeling tired
  - nausea
  - vomiting
- **adrenal insufficiency.** Adrenal insufficiency is a condition in which the adrenal glands do not make enough steroid hormones. Symptoms of adrenal insufficiency may include:
  - tiredness
  - weakness
  - dizziness
  - nausea

- vomiting
- **slowed or delayed growth in children.** A child's growth should be checked regularly while using VERAMYST Nasal Spray.

**The most common side effects of VERAMYST Nasal Spray include:**

- **adults and adolescents 12 years of age and older**
  - headaches
  - nose bleeds
  - sore throat
  - nose sores
  - back pain
- **children 2 to 12 years of age**
  - headaches
  - sore throat
  - nose bleeds
  - fever
  - cough

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or does not go away.

These are not all of the possible side effects of VERAMYST Nasal Spray. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

**What should I know about allergic rhinitis?**

“Rhinitis” means inflammation of the lining of the nose. It is sometimes called “hay fever.”

Allergic rhinitis can be caused by allergies to pollen, animal dander, house dust mite, and mold spores. If you have allergic rhinitis, your nose becomes stuffy, runny, and itchy. You may also sneeze a lot. You may also have red, itchy, watery eyes; itchy throat; or blocked, itchy ears.

**What are the ingredients in VERAMYST Nasal Spray?**

Active ingredient: fluticasone furoate

Inactive ingredients: 0.015% w/w benzalkonium chloride, dextrose anhydrous, edetate disodium, microcrystalline cellulose, carboxymethylcellulose sodium, polysorbate 80, and purified water

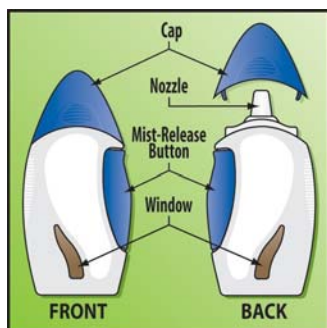
**Instructions for Use**

Read this leaflet carefully before you start to use VERAMYST Nasal Spray. If you have any questions, ask your healthcare provider or pharmacist.



## The parts of the VERAMYST Nasal Spray

VERAMYST Nasal Spray comes in a brown glass bottle inside a nasal device. It contains 120 sprays (or 30 sprays if it is a sample) plus the first priming sprays. Be careful not to drop it. If you accidentally drop the device, check it for damage. If the device is damaged, return it to your pharmacist.



The **Cap** has a tab that keeps the **Mist-Release Button** from being pressed accidentally. It also helps keep the nozzle clean. Do not throw the cap away. Always keep the cap on the device when you are not using it.

The **Nozzle** is small and short, so it will fit inside your nose. The medicine comes out of the nozzle.

Pressing the **Mist-Release Button** sprays a measured amount of medicine from the nozzle as a gentle, fine mist. Because the button is on the side of the device, you can keep the nozzle in the right place in your nose while you press the button.

The **Window** lets you see if there is medicine left in the bottle when you hold it in front of a bright light. (You may not be able to see the medicine in a full bottle because the liquid level is above the window.)

## How to prime your VERAMYST Nasal Spray

Priming helps to make sure you always get the same full dose of medicine. You need to prime VERAMYST Nasal Spray:

- before you use a new bottle for the first time.
- if you have not used your VERAMYST Nasal Spray for 30 days or longer.
- if the cap has been left off the bottle for 5 days or longer.
- if the device does not seem to be working right.

To prime VERAMYST Nasal Spray:



Figure 1

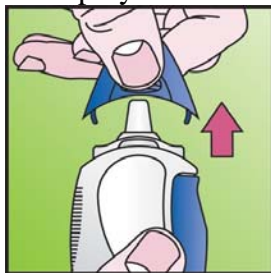


Figure 2



Figure 3

1. With the cap on, shake the device well (Figure 1). This is important to make the medicine a liquid that will spray.
2. Take the cap off by **squeezing** the finger grips and pulling it straight off (Figure 2).

3. Hold the device with the nozzle pointing up and away from you. Place your thumb or fingers on the button. Press the button all the way in 6 times or until a fine mist sprays from the nozzle (Figure 3). Your VERAMYST Nasal Spray is now ready to use.

### How to use your VERAMYST Nasal Spray

Follow the instructions below. If you have any questions, ask your healthcare provider or pharmacist.

Before taking a dose of VERAMYST Nasal Spray, gently blow your nose to clear your nostrils. Shake the bottle well. Then do these 3 simple steps: **Place, Press, Repeat**.



Figure 4



Figure 5

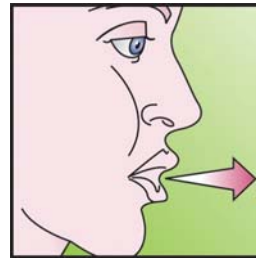


Figure 6

#### 1. PLACE

Tilt your head forward a little bit. Hold the device upright. **PLACE** the nozzle in one of your nostrils (Figure 4).

Point the end of the nozzle toward the side of your nose, away from the center of your nose (septum). This helps get the medicine to the right part of your nose.

#### 2. PRESS

**PRESS** the button all the way in 1 time to spray the medicine in your nose while you are breathing in (Figure 5).

**Do not get any spray in your eyes.** If you do, rinse your eyes well with water.

Take the nozzle out of your nose. Breathe out through your mouth (Figure 6).



Figure 7

#### 3. REPEAT

To deliver the medicine to the other nostril, **REPEAT** Steps 1 and 2 in the other nostril (Figure 7).

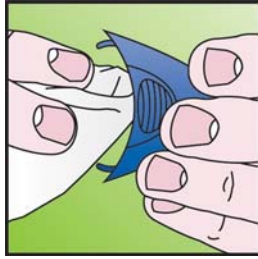
If your healthcare provider has told you to take 2 sprays in each nostril, do Steps 1-3 again.

**Put the cap back on the device** after you have finished taking your dose.

### How to clean your VERAMYST Nasal Spray



**Figure 8**



**Figure 9**

**After each use:** wipe the nozzle with a clean, dry tissue (Figure 8). **Never try to clean the nozzle with a pin or anything sharp because this will damage the nozzle.** Do not use water to clean the nozzle.

**Once a week:** clean the inside of the cap with a clean, dry tissue (Figure 9). This will help keep

the nozzle from getting blocked.

**How to store your VERAMYST Nasal Spray**

- Keep your VERAMYST Nasal Spray and all medicines out of the reach of children.
- Store between 59°F and 86°F (15°C and 30°C). Do not refrigerate or freeze.
- Store with the cap on.
- Store in an upright position.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.



GlaxoSmithKline  
Research Triangle Park, NC 27709

©2012, GlaxoSmithKline. All rights reserved.

August 2012  
VRM:9PIL

## 処方情報の重要事項

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

**VERAMYST（フルチカゾンフランカルボン酸エステル）点鼻スプレー**

米国初回承認：2007年

## 最近の主な変更点

特別な集団への投与、小児等への投与（8.4）  
2012年8月

## 効能及び効果

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

## 用法及び用量

鼻腔内投与のみに使用する。通常の開始用量は次のとおりである。

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

## 剤型及び含量

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

120回噴霧分の10 g 容器に入っている。（16）

## 禁忌

本剤の成分に対する過敏症。（4）

## 警告及び使用上の注意

- 鼻出血、鼻潰瘍、カンジダ・アルビカンズ感染、鼻中隔穿孔又は創傷治癒障害。定期的に鼻粘膜への副作用の徴候の有無を確認する。鼻潰瘍、鼻の手術又は鼻の外傷を経験してから間もない患者への使用は避けること。（5.1）
- 緑内障又は後囊下白内障。視力変化又は眼圧上昇、緑内障及び白内障の病歴の有無について慎重に調べること。（5.2）
- VERAMYST点鼻スプレー投与後に、過敏症反応（アナフィラキシー、血管浮腫、発疹及び蕁麻疹など）が現れることがある。（5.3）
- 既存の結核、真菌感染、細菌感染、ウイルス感染、寄生虫感染又は眼単純ヘルペスの増悪のおそれ。感受性患者では水痘又は麻疹が重症化し、死に至ることすらある。このような患者では上記の感染症が増悪するおそれがあるため注意すること。（5.4）
- 極めて高用量で投与した場合に加え、感受性患者では通常の用量であっても、副腎皮質機能亢進症及び副腎抑制を来すおそれがある。このような変化が現れたら、VERAMYST点鼻スプレーの使用を徐々に中止すること。（5.5）
- 小児において成長速度の低下が生じるおそれがある。VERAMYST点鼻スプレーを使用中の小児患者については定期的に発育度を確認すること。（5.7、8.4）

## 副作用

最も高頻度にかかる副作用（発現率が1%を超える）

えるもの)は、頭痛、鼻出血、咽喉頭疼痛、鼻潰瘍、背部痛、発熱及び咳嗽であった。(6.1)

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

## 薬物相互作用

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

- リトナビル併用投与は推奨しない。(5.6、7)
- その他の強力なCYP3A4阻害剤(ケトコナゾールなど)の併用投与は慎重に行うこと。

(5.6、7)

## 特別な集団への投与

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

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

改訂：2012年8月

## 全処方情報：目次\*

1	効能及び効果	3
1.1	アレルギー性鼻炎の治療	3
2	用法及び用量	3
2.1	成人及び12歳以上の青年	3
2.2	2～11歳の小児	3
3	剤型及び含量	3
4	禁忌	3
5	警告及び使用上の注意	3
5.1	鼻への局所作用	3
5.2	緑内障及び白内障	4
5.3	過敏症反応 (アナフィラキシーなど)	4
5.4	免疫抑制	4
5.5	視床下部・下垂体・副腎系作用	5
5.6	チトクローム P450 3A4 阻害剤 の使用	5
5.7	発育への影響	5
6	副作用	6
6.1	臨床試験における使用経験	6
6.2	市販後の使用経験	8
7	薬物相互作用	8
8	特別な集団への投与	8
8.1	妊婦	8
8.3	授乳婦等	9
8.4	小児等への投与	9
8.5	高齢者への投与	10
8.6	肝機能障害	10

8.7	腎機能障害	10
10	過量投与	10
11	薬剤の性状	10
12	臨床薬理	11
12.1	作用機序	11
12.2	薬力学	11
12.3	薬物動態	13
13	非臨床毒性	14
13.1	がん原性、変異原性、受胎能の低下	14
14	臨床試験	15
14.1	季節性及び通年性アレルギー性鼻炎	15
16	供給、保管及び取扱い方法	19
17	患者相談情報	19
17.1	鼻への局所作用	19
17.2	白内障及び緑内障	19
17.3	過敏症反応(アナフィラキシーなど)	19
17.4	免疫抑制	19
17.5	成長への影響	20
17.6	最適な効果を得るには毎日使用すること	20
17.7	目に噴霧しないこと	20
17.8	起こりうる薬物相互作用	20

\*本処方情報全文から割愛した項及び準項の一覧表は作成していない。

## 全処方情報

### 1 効能及び効果

#### 1.1 アレルギー性鼻炎の治療

VERAMYST®（フルチカゾンフランカルボン酸エステル）点鼻スプレーは、2歳以上の患者における季節性及び通年性アレルギー性鼻炎の症状の治療に使用する。

### 2 用法及び用量

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

副作用が起こる可能性を減らすため、患者ごとに最小有効量に調節する。

#### 2.1 成人及び12歳以上の青年

推奨開始用量として、各鼻孔に2噴霧（1噴霧当たり27.5 mcg）の計110 mcgを1日1回投与する。最大効果が得られ、症状がコントロールできたら、55 mcg（各鼻孔に1噴霧）1日1回に減量してもアレルギー性鼻炎症状のコントロールを十分に維持できることがある。

#### 2.2 2～11歳の小児

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

### 3 剤型及び含量

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

### 4 禁忌

VERAMYST点鼻スプレーは、本剤の成分に対して過敏症がある患者には投与しないこと [「警告及び使用上の注意」(5.3) 参照]。

### 5 警告及び使用上の注意

#### 5.1 鼻への局所作用

**鼻出血及び鼻潰瘍**：2～52週間の臨床試験において、プラセボ群よりもVERAMYST点鼻スプレー

群で鼻出血及び鼻潰瘍が高頻度に認められ、一部の鼻出血事象の重症度も高かった [「副作用 (6.1)」 参照]。

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

**鼻中隔穿孔**：VERAMYST点鼻スプレーの鼻腔内投与を受けた患者において鼻中隔穿孔の市販後症例が報告されている [「副作用」 (6.2) 参照]。

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

## 5.2 緑内障及び白内障

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

12歳以上の青年及び成人患者806例を対象とした1件の12ヵ月間比較対照試験及び2～11歳の小児558例を対象とした1件の12週間対照試験において、眼圧測定及び細隙灯検査により、緑内障及び白内障形成の有無を調べた。これらの患者は通年性アレルギー性鼻炎患者で、VERAMYST点鼻スプレー (成人及び青年患者には110 mcg 1日1回、小児患者には55 mcg又は110 mcg 1日1回) 又はプラセボのいずれかを投与した。両試験とも、眼圧はいずれの投与群も98%以上が正常範囲内

(21 mmHg未満) のままであった。しかし、青年及び成人を対象とした12ヵ月間試験では、12例 (いずれもVERAMYST点鼻スプレー110 mcg 1日1回投与群) に正常値を上回る (21 mmHg以上) 眼圧上昇が認められた。またこの試験では、7例 (VERAMYST点鼻スプレー110 mcg 1日1回投与群の6例及びプラセボ群の1例) において、ベースラインでは存在していなかった白内障が試験中に認められた。

## 5.3 過敏症反応 (アナフィラキシーなど)

VERAMYST点鼻スプレー投与後に、過敏症反応 (アナフィラキシー、血管浮腫、発疹及び蕁麻疹など) が現れることがある。このような反応が現れた場合は VERAMYST点鼻スプレーの投与を中止すること [「禁忌」 (4)]。

## 5.4 免疫抑制

免疫を抑制する薬剤を使用している人は健康な人よりも感染しやすい。例えば、副腎皮質ステロイド剤を使用している高感受性の小児又は成人では、水痘や麻疹が重症化し、死に至ることすらある。これらの既往歴のないか、又は適切な予防接種を受けていない小児又は成人においては、曝露を避けるよう特に注意すること。副腎皮質ステロイド剤の投与量、投与経路及び投与期間が播種性感染の発生リスクにどのように影響を及ぼすかは不明である。また、基礎疾患及び副腎皮



質ステロイド剤使用歴の影響についても不明である。水痘に曝露した場合は、水痘帯状疱疹免疫グロブリン（VZIG）による予防が適応となると考えられる。麻疹に曝露した場合は、プール筋注用免疫グロブリン（IG）が適応となると考えられる。（VZIG及びIGの処方情報については各製剤の添付文書を参照のこと。）水痘又は麻疹を発症した場合は、抗ウイルス剤による治療を考慮すること。

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

## 5.5 視床下部・下垂体・副腎系作用

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

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

## 5.6 チトクローム P450 3A4 阻害剤の使用

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

## 5.7 発育への影響

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

## 6 副作用

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

- 鼻出血、潰瘍形成、カンジダ・アルビカンズ感染、創傷治癒障害及び鼻中隔穿孔 [「警告及び使用上の注意」 (5.1) 参照]
- 白内障及び緑内障 [「警告及び使用上の注意」 (5.2) 参照]
- 免疫抑制 [「警告及び使用上の注意」 (5.4) 参照]
- 視床下部・下垂体・副腎 (HPA) 系作用 (例：成長遅延) [「警告及び使用上の注意」 (5.5)、  
「特別な集団への投与」 (8.4) 参照]

### 6.1 臨床試験における使用経験

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

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

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

表1に、12歳以上の患者でVERAMYST点鼻スプレー群においてプラセボ群よりも高頻度に起こった副作用（いずれかのVERAMYST点鼻スプレー群において発現率が1%を超えたもの）を示す。

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

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

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

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

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

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

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

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

## 6.2 市販後の使用経験

臨床試験で報告された副作用に加えて、VERAMYST点鼻スプレーの市販後の使用において以下の副作用が特定されている。これらの副作用は規模が不明な母集団から自発的に報告されたものであるため、信頼できる発現頻度の推定や本剤曝露との因果関係の立証が必ずしも可能ではない。これらの事象は、重篤性、報告頻度又はフルチカゾンフランカルボン酸エステルとの因果関係若しくはこれらの要素の組み合わせのために掲載すべき事象として選択した。

**免疫系障害：**過敏症反応（アナフィラキシー、血管浮腫、発疹及び蕁麻疹など）

**呼吸器、胸郭及び縦隔障害：**鼻痛及び鼻部不快感（鼻灼熱感及び鼻刺激感）、鼻乾燥及び鼻中隔穿孔。

## 7 薬物相互作用

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

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

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

## 8 特別な集団への投与

### 8.1 妊婦

**催奇形性作用：**妊娠カテゴリーC。副腎皮質ステロイド剤は、実験動物において比較的低用量での全身投与で催奇形性を示すことが確認されている。

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

大27 mcg/kg/日（成人における最大推奨1日鼻腔内投与量の約2倍 [mcg/m<sup>2</sup>換算]）の用量で吸入投与した場合でも、出生前又は出生後の発生への影響は認められなかった。

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

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

### 8.3 授乳婦等

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

### 8.4 小児等への投与

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

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

思春期前の小児474例（女児5～7.5歳、男児5～8.5歳）を対象とした1年間の無作為化、二重盲検、並行群間、多施設共同、プラセボ対照成長試験において、VERAMYST点鼻スプレー110 mcg 1日1回の成長速度に対する影響をスタジオメーターにより検討した。52週間の投与期間における平均成長速度は、プラセボ群（5.46 cm/年）と比較して、VERAMYST点鼻スプレー（5.19 cm/年）のほうが低かった。平均治療間差は-0.27 cm/年 [95% CI : -0.48～-0.06] であった [「警告及び使用上の注意」(5.7) 参照]。

## 8.5 高齢者への投与

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

## 8.6 肝機能障害

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

## 8.7 腎機能障害

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

## 10 過量投与

慢性過量投与は副腎皮質機能亢進症の徴候・症状を引き起こすおそれがある [「警告及び使用上の注意」(5.5) 参照]。VERAMYST点鼻スプレーの急性又は慢性過量投与による影響に関するデータはない。全身バイオアベイラビリティが低く、臨床試験（最大440 mcg/日の用量で2週間投与 [最大推奨1日用量の4倍]）において薬剤関連の急性の全身所見は認められていないことから、過量投与が発生した場合には経過観察以外の処置は必要ないと考えられる。

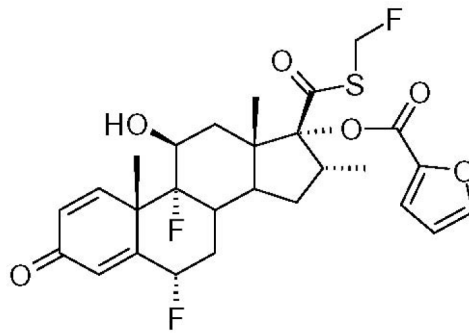
健康被験者にフルチカゾンフランカルボン酸エステルを最大2,640 mcg/日の用量（推奨成人用量の24倍）で3日間鼻腔内投与した。フルチカゾンフランカルボン酸エステルを50～4,000 mcgの用量で経口吸入投与した単回及び反復投与試験では、500 mcg以上の用量で平均血清コルチゾール減少が認められた。マウス及びラットにおける経口致死量の中央値は、2,000 mg/kg（成人における最大推奨1日鼻腔内投与量のそれぞれ約74,000倍及び147,000倍、かつ小児における最大推奨1日鼻腔内投与量のそれぞれ52,000倍及び105,000倍 [mcg/m<sup>2</sup>換算]）を超えた。

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

## 11 薬剤の性状

VERAMYST点鼻スプレーの有効成分フルチカゾンフランカルボン酸エステルは、合成フッ素化副腎皮質ステロイド剤であり、化学名が

(6 $\alpha$ ,11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ )-6,9-difluoro-17-[(fluoro-methyl)thio]carbonyl}-11-hydroxy-16-methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17-yl 2-furancarboxylateで、次の化学構造をとる。



フルチカゾンフランカルボン酸エステルは、白色の粉末で、分子量が538.6、分子式が $C_{27}H_{29}F_3O_6S$ である。水にほとんど溶けない。

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

## 12 臨床薬理

### 12.1 作用機序

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

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

### 12.2 薬力学

**副腎機能：**通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした4件の比較対照臨床試験においてVERAMYST点鼻スプレーの副腎機能への影響を検討した。うち、2件の6週間臨床試験は、入院下で24時間尿中コルチゾール排泄量及び24時間血清コルチゾール値を測定することによりVERAMYST点鼻スプレーのHPA系への影響を検討するために特別にデザインしたものであった。この他、1件の52週間安全性試験と1件の12週間安全性及び有効性試験において24時間尿中コルチ

ゾール排泄量を測定した。以下にこれらの試験の内容及び結果を詳述する。4件すべての試験において、血清中フルチカゾン測定値が全体的に定量下限値未満であったため、有効性評価によりコンプライアンスに問題がなかったことを確認した。

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

2～11歳の小児を対象として実施した2件目の6週間試験も、成人を対象とした試験と同様のデザインで副腎機能の評価したが、プレドニゾン陽性対照群は設定しなかった。患者にVERAMYST点鼻スプレー110 mcg又はプラセボ点鼻スプレーを1日1回投与した。投与6週間後、平均24時間尿中コルチゾール排泄量の変化量はプラセボ群（41例）で1.92 mcg/日であったのに対し、VERAMYST点鼻スプレー群（43例）では0.49 mcg/日であり、VERAMYST点鼻スプレー群とプラセボ群との差は-1.43 mcg/日（95% CI：-5.21～2.35）であった。血清コルチゾール値については、投与6週間後における平均値（0～24時間）のベースラインからの変化量はVERAMYST点鼻スプレー群（48例）で-0.34 mcg/dL、プラセボ群（47例）で-0.23 mcg/dLであり、VERAMYST点鼻スプレー群とプラセボ群との差は-0.11 mcg/dL（95% CI：-0.88～0.66）であった。

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

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



が認められた。プラセボ群との差は、VERAMYST点鼻スプレー55 mcg群で-3.01 mcg/日 (95% CI : -6.16~0.13)、VERAMYST点鼻スプレー110 mcg群で-2.14 mcg/日 (95% CI : -5.33~1.04) であった。

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

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

### 12.3 薬物動態

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

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

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

**分布**：静脈内投与後における定常状態の平均分布容積は608 Lである。

フルチカゾンフランカルボン酸エステルのヒト血漿蛋白結合率は99%を超える。

**代謝**：*in vivo*試験において、フランカルボン酸エステル部分の開裂からのフルチカゾンの生成は認められなかった。フルチカゾンフランカルボン酸エステルは主にCYP3A4を介する肝代謝により体循環から除去される（総血漿クリアランス58.7 L/h）。主要代謝経路は、S-フルオロメチルカル

ボチオエート基の加水分解による不活性な17 $\beta$ -カルボン酸代謝物の生成である。

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

**母集団薬物動態**：フルチカゾンフランカルボン酸エステルは、非常に高い血漿中濃度が認められた症例（「吸収」参照）を除けば、110 mcg 1日1回の鼻腔内投与後では大抵の場合、血漿中に検出されない。全体として見ると、定量可能な濃度（10 pg/mLを超える濃度）が認められた患者の割合は、110 mcg 1日1回鼻腔内投与後の12歳以上の患者で31%未満、小児患者（2～11歳）で16%未満であり、55 mcg 1日1回鼻腔内投与後の小児患者で7%未満であった。定量可能な濃度のフルチカゾンフランカルボン酸エステルの有無が性別、年齢又は人種と関連していることを示唆するエビデンスは認められなかった。

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

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

## 13 非臨床毒性

### 13.1 がん原性、変異原性、受胎能の低下

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

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

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

## 14 臨床試験

### 14.1 季節性及び通年性アレルギー性鼻炎

**成人及び12歳以上の青年患者：**季節性又は通年性アレルギー性鼻炎の症状を呈する成人及び12歳以上の青少年患者を対象とした5件の2～4週間の無作為化、二重盲検、並行群間、多施設共同、プラセボ対照臨床試験において、VERAMYST点鼻スプレーの有効性及び安全性を検討した。この5件の臨床試験のうち、1件が季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした2週間の用量設定試験、3件が季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした2週間の有効性検証試験、1件が通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした4週間の有効性試験であった。これらの試験には1,829例の患者（男性697例、女性1,132例）が組み入れられた。患者の約75%が白人であり、平均年齢は36歳であった。これらの患者のうち、722例がVERAMYST点鼻スプレー110 mcg（各鼻孔に2噴霧）1日1回の投与を受けた。

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

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

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

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

治療内容	n	ベース ライン (AM + PM)	ベースライ ンからの変 化量	プラセボとの差		
				LS平均	95% CI	P値
フルチカゾンフランカルボン酸エステル440 mcg	130	9.6	-4.02	-2.19	-2.75、 -1.62	<0.001
フルチカゾンフランカルボ	129	9.5	-3.19	-1.36	-1.93、	<0.001

ン酸エステル220 mcg					-0.79	
フルチカゾンフランカルボン酸エステル110 mcg	127	9.5	-3.84	-2.01	-2.58、 -1.44	<0.001
フルチカゾンフランカルボン酸エステル55 mcg	125	9.6	-3.50	-1.68	-2.25、 -1.10	<0.001
プラセボ	128	9.6	-1.83			

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

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

**通年性アレルギー性鼻炎試験:** 通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としてVERAMYST点鼻スプレー110 mcg 1日1回の有効性を4週間の投与期間にわたってプラセボと比較検討する1件の臨床試験をデザインした。VERAMYST点鼻スプレー110 mcgはrTNSS及びAM iTNSSをプラセボに比べてベースラインから大きく低下させ、その差は統計的に有意なものであった。季節性アレルギー性鼻炎患者と同様、通年性アレルギー性鼻炎患者におけるVERAMYST点鼻スプレーの鼻症状改善効果は24時間にわたって持続したことが、次回投与直前のAM iTNSSにより評価された。しかし、季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験とは異なり、VERAMYST点鼻スプレー110 mcg群の通年性アレルギー性鼻炎患者では、プラセボ群と比べ、rTOSS及びRQLQに基づく疾患特異的QOLにベースラインからの統計的に有意な改善は認められなかった。また、総RQLQスコアのベースラインからの平均変化量についてのVERAMYST点鼻スプレー群とプラセボ群との差は-0.23であり、最小重要差の基準値である0.5以上には達しなかった。表4に、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験の有効性成績を示す。

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

治療内容	n	ベース ライン	ベースライン からの変化量 —LS平均	プラセボとの差		
				LS平均	95% CI	P値
回顧的総鼻症状スコア						
季節性アレルギー性鼻炎試験 フルチカゾンフランカル ボン酸エステル110 mcg プラセボ	151	9.6	-3.55	-1.47	-2.01, -0.94	<0.001
	147	9.9	-2.07			
通年性アレルギー性鼻炎試験 フルチカゾンフランカル ボン酸エステル110 mcg プラセボ	149	8.6	-2.78	-0.71	-1.20, -0.21	0.005
	153	8.7	-2.08			
即時的総鼻症状スコア						
季節性アレルギー性鼻炎試験 フルチカゾンフランカル ボン酸エステル110 mcg プラセボ	151	9.4	-2.90	-1.38	-1.90, -0.85	<0.001
	147	9.3	-1.53			
通年性アレルギー性鼻炎試験 フルチカゾンフランカル ボン酸エステル110 mcg プラセボ	149	8.2	-2.45	-0.71	-1.20, -0.21	0.006
	153	8.3	-1.75			
回顧的眼症状スコア						
季節性アレルギー性鼻炎試験 フルチカゾンフランカル ボン酸エステル110 mcg プラセボ	151	6.6	-2.23	-0.60	-1.01, -0.19	0.004
	147	6.5	-1.63			
通年性アレルギー性鼻炎試験 フルチカゾンフランカル ボン酸エステル110 mcg プラセボ	149	4.8	-1.39	-0.15	-0.52, 0.22	0.428
	153	5.0	-1.24			
鼻炎結膜炎QOL質問票						
季節性アレルギー性鼻炎試験 フルチカゾンフランカル ボン酸エステル110 mcg プラセボ	144	3.9	-1.77	-0.60	-0.93, -0.28	<0.001
	144	3.9	-1.16			
通年性アレルギー性鼻炎試験 フルチカゾンフランカル ボン酸エステル110 mcg プラセボ	143	3.5	-1.41	-0.23	-0.59, 0.13	0.214
	151	3.4	-1.18			

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

**2～11歳の小児患者：**2件の比較対照臨床試験において、平均年齢8歳の季節性又は通年性アレルギー性鼻炎小児患者1,112例（男児633例、女児479例）を対象にVERAMYST点鼻スプレーの有効性及び安全性を検討した。これらの小児患者にVERAMYST点鼻スプレー55 mcg又は110 mcg 1日1回の投与を2～12週間行った（各用量369例）。これらの試験は青年及び成人を対象に実施した試験と同様のデザインであったが、6～11歳の小児については、患者又はその親／保護者から報告された

TNSSに基づいて有効性を評価した。その結果、VERAMYST点鼻スプレー群の小児では鼻症状が全体的にプラセボ群よりも大きく減少した。季節性アレルギー性鼻炎患者では、rTNSSについて統計的有意差が認められたのは110 mcg用量のみであった。一方、通年性アレルギー性鼻炎患者では、rTNSSについて統計的有意差が認められたのは55 mcg用量のみであった。季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験におけるrTOSS変化量は、いずれの用量でも、プラセボと比較して統計的に有意なものではなかった。通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験ではrTOSSの評価は行わなかった。表5に、6～11歳の通年性アレルギー性鼻炎小児患者及び季節性アレルギー性鼻炎小児患者を対象とした臨床試験の有効性の成績を示す。2～5歳の小児患者における有効性は、rTNSSの数値的減少により裏付けられた。

表5. 6～11歳の季節性又は通年性アレルギー性鼻炎小児患者における有効性の評価項目の平均変化量

治療内容	n	ベース ライン	ベースライン からの変化量 —LS平均	プラセボとの差		
				LS平均	95% CI	P値
回顧的総鼻症状スコア						
季節性アレルギー性鼻炎試験 フルチカゾンフランカル ボン酸エステル55 mcg	151	8.6	-2.71	-0.16	-0.69, 0.37	0.553
フルチカゾンフランカル ボン酸エステル110 mcg	146	8.5	-3.16	-0.62	-1.15, -0.08	0.025
プラセボ	149	8.4	-2.54			
通年性アレルギー性鼻炎試験 フルチカゾンフランカル ボン酸エステル55 mcg	144	8.5	-4.16	-0.75	-1.24, -0.27	0.003
フルチカゾンフランカル ボン酸エステル110 mcg	140	8.6	-3.86	-0.45	-0.95, 0.04	0.073
プラセボ	147	8.5	-3.41			
即時的総鼻症状スコア						
季節性アレルギー性鼻炎試験 フルチカゾンフランカル ボン酸エステル55 mcg	151	8.4	-2.37	-0.23	-0.77, 0.30	0.389
フルチカゾンフランカル ボン酸エステル110 mcg	146	8.3	-2.80	-0.67	-1.21, -0.13	0.015
プラセボ	149	8.4	-2.13			
通年性アレルギー性鼻炎試験 フルチカゾンフランカル ボン酸エステル55 mcg	144	8.3	-3.62	-0.75	-1.24, -0.27	0.002
フルチカゾンフランカル ボン酸エステル110 mcg	140	8.3	-3.52	-0.65	-1.14, -0.16	0.009
プラセボ	147	8.3	-2.87			
回顧的眼症状スコア						
季節性アレルギー性鼻炎試験 フルチカゾンフランカル ボン酸エステル55 mcg	151	4.4	-1.26	0.04	-0.33, 0.41	0.826
フルチカゾンフランカル ボン酸エステル110 mcg	146	4.1	-1.45	-0.15	-0.52, 0.22	0.426
プラセボ	149	3.8	-1.30			

## 16 供給、保管及び取扱い方法

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

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

## 17 患者相談情報

FDA承認済み患者用添付文書（患者向け情報及び使用説明書）を参照のこと。

### 17.1 鼻への局所作用

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

### 17.2 白内障及び緑内障

副腎皮質ステロイド点鼻剤及び吸入剤の使用と緑内障及び白内障との関連が認められていることを患者に説明すること。VERAMYST点鼻スプレー使用中に視力変化が現れた場合は、主治医に連絡するよう患者に伝えること〔「警告及び使用上の注意」（5.2）参照〕。

### 17.3 過敏症反応（アナフィラキシーなど）

VERAMYST点鼻スプレー投与後に、過敏症反応（アナフィラキシー、血管浮腫、発疹及び蕁麻疹など）が現れるおそれがあることを患者に認識させること。このような反応が現れた場合には、患者はVERAMYST点鼻スプレーの使用を中止すべきである〔「警告及び使用上の注意」（5.3）参照〕。

### 17.4 免疫抑制

免疫抑制量の副腎皮質ステロイド剤を使用中の患者には、水痘又は麻疹への曝露を避け、万が一

曝露した場合には直ちに主治医の診察を受けるよう説明すること。既存の結核、真菌感染、細菌感染、ウイルス感染、寄生虫感染又は眼単純ヘルペスの増悪のおそれがあることを患者に説明すること [「警告及び使用上の注意」(5.4) 参照]。

### 17.5 成長への影響

VERAMYST点鼻スプレーは小児の成長を遅延させるおそれがあることを両親に説明すること。VERAMYST点鼻スプレーを使用している小児は定期的に成長の検査を受けるべきである [「警告及び使用上の注意」(5.7) 及び「小児等への投与」(8.4) 参照]。

### 17.6 最適な効果を得るには毎日使用すること

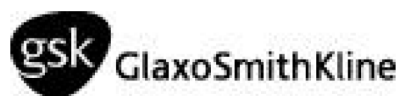
最適な効果を得るにはVERAMYST点鼻スプレーを1日1回規則的に使用するよう患者に説明すること。他の副腎皮質ステロイド剤と同様に、VERAMYST点鼻スプレーには鼻炎症状に対する即効性はない。通常、季節性アレルギー性鼻炎患者では24時間以内、通年性アレルギー性鼻炎患者では4日以内に有意な改善が得られるが、最大効果に達するには数日間かかる場合がある。症状が改善されなかったり、状態が悪化したりした場合は、処方量を増やすことはせず、医師に連絡するよう患者に説明すること。

### 17.7 眼に噴霧しないこと

眼にVERAMYST点鼻スプレーを噴霧しないよう患者に説明すること。

### 17.8 起こりうる薬物相互作用

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



GlaxoSmithKline

Research Triangle Park, NC 27709

©2012, GlaxoSmithKline. All rights reserved.

VRM:9PI



## 患者向け情報

### VERAMYST® *[VAIR-uh-mist]* (フルチカゾンフランカルボン酸エステル) 点鼻スプレー 点鼻用のみ

VERAMYST点鼻スプレーの使用を開始する前に、また再処方を受ける都度、添付の患者向け情報をよくお読みください。新たな情報が記載されている場合があります。本冊子には、VERAMYST点鼻スプレーに関する重要な情報の要約が記載されていますので、参照用として大切に保管してください。本冊子は、あなたの病状や治療について担当の医師に相談することに代わるものではありません。

#### VERAMYST 点鼻スプレーとは？

VERAMYST 点鼻スプレーは、成人及び2歳以上の小児における季節性及び通年性のアレルギー症状を治療する薬です。

VERAMYST 点鼻スプレーには、人工（合成）副腎皮質ステロイドのフルチカゾンフランカルボン酸エステルが含有されています。VERAMYST 点鼻スプレーを鼻腔内に噴霧すると、鼻づまり、鼻水、鼻のかゆみ、くしゃみなど、アレルギー性鼻炎（鼻粘膜の炎症）の鼻症状の緩和に役立ちます。また、VERAMYST 点鼻スプレーは成人及び10歳代の季節性アレルギー性鼻炎患者の目の赤み、眼のかゆみ、涙目にも役立つことがあります。

アレルギー性鼻炎の症状を治療するために、担当医から VERAMYST 点鼻スプレーが処方されています。

VERAMYST 点鼻スプレーが、2歳未満の小児に対して安全で有効であるかどうかはわかりません。

#### VERAMYST 点鼻スプレーを使用すべきでないのは、どのような人？

フルチカゾンフランカルボン酸エステル又は VERAMYST 点鼻スプレーに含まれる成分に対してアレルギーがある場合は、VERAMYST 点鼻スプレーを使用しないでください。VERAMYST 点鼻スプレーの成分一覧については、本冊子の最後の部分をご覧ください。

#### VERAMYST 点鼻スプレーを使用する前に担当医に伝えておくべきことは？

以下に該当する場合を含め、あなたの医学的な状態についてすべて担当医にお伝えください：

- 最近、鼻の潰瘍、鼻の手術又は鼻の外傷を経験した
- 白内障又は緑内障（眼圧上昇）など、眼又は視力の問題がある
- 結核、未治療の真菌感染・細菌感染・ウイルス感染又は眼のヘルペス感染がある
- 水痘又は麻疹に曝露している
- 体調が悪い、あるいはよくわからない症状がある

- 妊娠中又は妊娠を計画している。VERAMYST 点鼻スプレーが胎児に害を及ぼすかどうかは分かっていません。妊娠中又は妊娠を計画している場合は担当医にご相談ください。
- 授乳中又は授乳を計画している。VERAMYST 点鼻スプレーが母乳中に移行するかどうかは分かっていません。VERAMYST 点鼻スプレーを使用される場合は、最善の授乳方法について担当医にご相談ください。

医療用医薬品、一般用医薬品、ビタミン剤、ハーブ製品など、使用中の薬はすべて担当医に伝えてください。VERAMYST 点鼻スプレーと他の薬がお互いに影響しあって、副作用を生じることがあります。リトナビル（一般に HIV 感染症や AIDS の治療に用いられます）を含有する薬を使用されている場合は、必ず担当医にお知らせください。

### VERAMYST 点鼻スプレーの使用方法は？

- 本剤は鼻のみに使用します。眼や口に噴霧しないでください。
- 小さいお子様が本剤を使用する場合は大人の方が手伝ってあげてください。
- 本剤は担当医があなたのために処方したものです。他の人にあげたりしないでください。
- VERAMYST 点鼻スプレーは担当医から指示されたとおりに使用してください。担当医から指示された量よりも多くの量を使用したり、指示された回数よりも頻回に使用してはいけません。通常、処方ラベルに 1 回の使用時に何回噴霧し、1 日何回使用するかが記載されます。処方ラベルに記載されていない場合や、よくわからない場合は、担当医か薬剤師にお尋ねください。
- **12 歳以上の場合**、通常最初は **1 日 1 回、左右の鼻孔に 2 回ずつ噴霧**します。症状が改善しはじめたら、担当医から、1 日 1 回、各鼻孔に 1 回ずつ噴霧すればよいと指示される場合もあります。
- **2～11 歳の小児の場合**、通常最初は **1 日 1 回、左右の鼻孔に 1 回ずつ噴霧**します。担当医から 1 日 1 回、左右の鼻孔に 2 回ずつ噴霧するよう指示される場合もあります。症状が改善しはじめたら、1 日 1 回、各鼻孔に 1 噴霧ずつに変更するよう担当医から指示される場合もあります。小さいお子様が本剤を使用する場合は大人の方が手伝ってあげてください。
- VERAMYST 点鼻スプレーは、120 回噴霧分（+最初の空打ち分）使用後又は使用期限後（いずれか早い方）に使用しないでください。（見本容器には 30 回噴霧分入っています。）容器は完全に空にはならない場合もあります。使用期限は製品のラベルと箱に「使用期限」で印刷されています。VERAMYST 点鼻スプレーを捨てる前に、担当医に再処方が必要かどうかを確認してください。担当医から VERAMYST 点鼻スプレーの使用を継続するよう指示された場合は、空になった（あるいは使用期限の切れた）容器を捨てて、新しい容器の VERAMYST 点鼻スプレーを使用してください。下記の**使用説明書**に従ってください。
- 担当医に相談せずに、VERAMYST 点鼻スプレーを多く使用したり、使用を中止したりしないでください。
- VERAMYST 点鼻スプレーは使用開始後 24 時間以内に効果が現れ始める可能性があります。最大の効果が得られるまでに数日かかることもあります。症状が改善されない場合や悪化した場合は、担当医に電話してください。
- VERAMYST 点鼻スプレーは、使用し忘れることなく、毎日規則正しく継続して使用した場合に最善の結果が得られます。使用し忘れて数時間経過した場合、次回分を通常通りの時間に使用してください。通常よりも多く使用しないでください。

## VERAMYST 点鼻スプレーによって起こる可能性のある副作用は？

VERAMYST 点鼻スプレーによって以下のような重篤な副作用が起こる可能性があります：

- **驚口瘡（カンジダ症）（口と喉の真菌感染症）。**口又は喉に赤くなっている部分や白くなっている部分が見られたら担当医にお知らせください。
- **鼻の軟骨に穴が開く（鼻中隔穿孔）。**鼻中隔穿孔の症状には以下のものがあります：
  - 鼻の中にかさぶたができる
  - 鼻血
  - 鼻水
  - 呼吸時にヒューヒューと音がする
- **傷の治りが遅い。**鼻に潰瘍があったり、鼻の手術後、あるいは鼻に傷がある場合は、患部が治癒するまで VERAMYST 点鼻スプレーを使用しないでください。
- **目の障害（緑内障、白内障など）。**緑内障や白内障の病歴がある場合や、これらの目の障害の家族歴がある場合は、VERAMYST 点鼻スプレーを使用中は定期的に目の検査を受けてください。
- **重篤なアレルギー反応。**VERAMYST 点鼻スプレーによって重篤なアレルギー反応が起こることがあります。以下に示す重篤なアレルギー反応の徴候が一つでもみられた場合は、**VERAMYST 点鼻スプレーの使用を中止して、直ちに担当医に電話してください：**
  - 息切れ、呼吸困難
  - 皮膚発疹、赤み、腫れ
  - 重度のかゆみ
  - 唇、舌又は顔の腫れ
- **免疫系障害（感染症のリスクが高くなる可能性があります）。**感染症と闘う身体機能を弱める薬を服用していると、感染症にかかる可能性が高くなります。VERAMYST 点鼻スプレーを使用中は、水痘やはしかなどの接触伝染性の疾患にかかっている人との接触を避けてください。感染症の症状には以下のようなものがあります：
  - 発熱
  - 痛み
  - 悪寒
  - 疲労感
  - 吐き気
  - 嘔吐
- **副腎機能不全。**副腎機能不全は、副腎で十分なステロイドホルモンが生成されない疾患です。副腎機能不全の症状には以下のようなものがあります：
  - 疲労
  - 脱力
  - めまい
  - 吐き気
  - 嘔吐
- **小児の成長が遅い。**小児が VERAMYST 点鼻スプレーを使用中は、小児の成長を定期的にチ

ェックしてください。

**VERAMYST 点鼻スプレーの最も高頻度にみられる副作用には、以下のようなものがあります：**

- **成人及び 12 歳以上の青年**

- 頭痛
- 鼻血
- 喉の痛み
- 鼻の潰瘍
- 背中の痛み

- **2～12 歳の小児**

- 頭痛
- 喉の痛み
- 鼻血
- 発熱
- 咳

副作用で困っている場合や、副作用がなかなか治まらない場合は、担当医にお伝えください。

ここに挙げた副作用は、VERAMYST 点鼻スプレーによって起こりうる副作用のすべてではありません。詳細な情報については、担当医か薬剤師にお尋ねください。

副作用に関する医学的助言については担当医に電話してください。FDA（1-800-FDA-1088）に副作用を報告することもできます。

### **アレルギー性鼻炎について知っておくべきことは？**

「鼻炎」とは鼻の粘膜の炎症で、「花粉症」と呼ばれることもあります。アレルギー性鼻炎は、花粉、動物のフケ、チリダニ、カビの胞子に対するアレルギーによって起こることがあります。アレルギー性鼻炎になると、鼻がつまったり、鼻水がでたり、鼻がかゆくなったりします。くしゃみがたくさん出ることもあります。目が赤くなったり、かゆくなったり、涙が出たり、喉がかゆくなったり、耳がつまったり、かゆくなったりすることもあります。

### **VERAMYST 点鼻スプレーに含まれる成分は？**

有効成分：フルチカゾンフランカルボン酸エステル

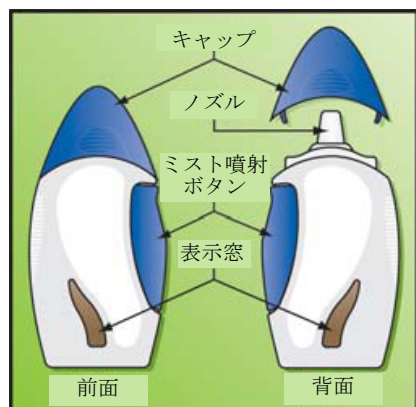
添加物：0.015% w/w 塩化ベンザルコニウム、無水ブドウ糖、エデト酸二ナトリウム、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリソルベート 80、及び精製水

## **使用説明書**

VERAMYST 点鼻スプレーの使用を開始する前に、この冊子をよくお読みください。ご不明な点があれば、担当医か薬剤師にお尋ねください。

### **VERAMYST 点鼻スプレーの構成部品**

VERAMYST 点鼻スプレーは、鼻腔内噴霧器内の茶色のガラス製ボトルの中に入っています。1 容器あたり 120 回噴霧分（見本の場合は 30 回噴霧分）と初回の空打ち分が入っています。噴霧器を落とさないように注意してください。誤って落としてしまった場合は、破損していないか確認してください。噴霧器が破損した場合は、担当の薬剤師に返却してください。



キャップには、ミスト噴射ボタンを誤って押し下げるのを防止するストッパーが付いています。また、キャップはノズルを清潔に保つのに役立ちます。キャップを捨てないでください。噴霧器を使用しないときは、必ずキャップを取り付けておいてください。

ノズルは小さくて短いため、鼻孔にぴったり収まります。薬はノズルから放出されます。

ミスト噴射ボタンを押すと、細かな霧状になった一定量の薬がノズルから静かに噴霧されます。このボタンは噴霧器の側面に付いているため、ボタンを押している間、ノズルを鼻孔の適切な位置に保つことができます。

噴霧器を明るい光にかざしてみると、表示窓からボトルに薬液が残っているか確認することができます。（薬液が容器一杯入っている場合は、薬液の液面は表示窓よりも上にくるため、薬液が見えない可能性もあります。）

### VERAMYST 点鼻スプレーの空打ち方法

空打ちすることにより、規定量の薬液を確実に噴霧できるようになります。以下の場合に VERAMYST 点鼻スプレーを空打ちする必要があります。

- 新しい容器を始めて使用する前
- VERAMYST 点鼻スプレーを 30 日間以上使用しなかった場合
- 容器のキャップが 5 日間以上外れていた場合
- 噴霧器が正しく作動していないように思われる場合

VERAMYST 点鼻スプレーを空打ちするには：



図 1



図 2



図 3

1. キャップをしたままで、噴霧器をしっかり振ってください（図 1）。これは薬を霧状に噴霧される液体にするために重要です。

2. キャップのつまみ部分をつまんで、そのまままっすぐ上に引き上げて外します（図 2）。
3. ノズルを上向きに（顔から離して）、噴霧器を持ってください。噴射ボタンに親指か、他の指を当て、噴射ボタンを 6 回又はノズルから細かな霧状の薬液が噴霧されるまでしっかり押してください（図 3）。これで VERAMYST 点鼻スプレーの使用準備が完了しました。

## VERAMYST 点鼻スプレーの使用方法

下記の説明に従ってください。ご不明な点があれば、担当の医師又は薬剤師にお尋ねください。

VERAMYST 点鼻スプレーを噴霧する前に、鼻をそっとかんで、鼻の通りをよくしてください。

容器をよく振ってください。その後で「ノズルを挿入」、「ボタンを押す」、「繰り返す」という 3 つの簡単な手順を行ってください。

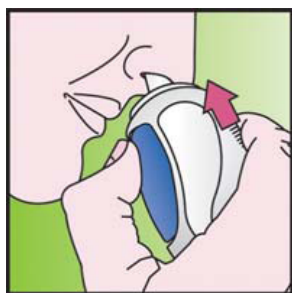


図 4



図 5

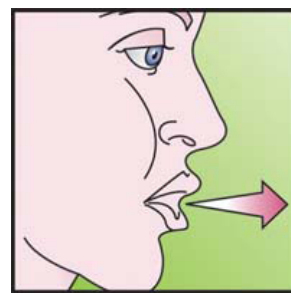


図 6

### 1. ノズルを挿入

頭を少し前に傾けてください。噴霧器を垂直に持って下さい。片方の鼻孔にノズルを挿入してください（図 4）。

ノズルの先端を鼻の中央（中隔）ではなく外側に向けます。こうすることにより、鼻腔内の適切な部位に薬が届きます。

### 2. ボタンを押す

息を吸い込みながら、噴射ボタンを 1 回最後まで押して、鼻に薬を噴霧します（図 5）。

薬が目に入らないようにしてください。目に入った場合は、水で目をよく洗ってください。

ノズルを鼻から抜いて、口から息を吐いてください（図 6）。

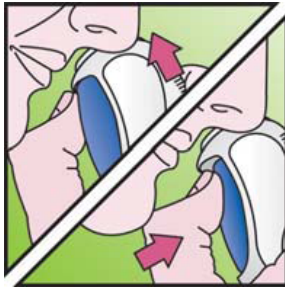


図 7

### 3. 繰り返す

もう一方の鼻孔に薬を点鼻するために、もう一方の鼻孔で手順 1 と 2 を繰り返してください（図 7）。

担当医から左右の鼻孔に 2 回ずつ噴霧するよう指示されている場合は、手順 1～3 をもう一度繰り返してください。

点鼻し終わったら、元どおり噴霧器にキャップをしてください。

### VERAMYST 点鼻スプレーの掃除方法



図 8

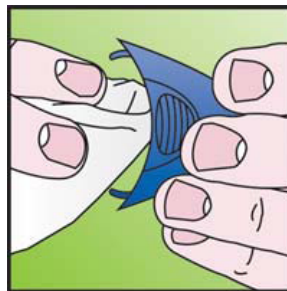


図 9

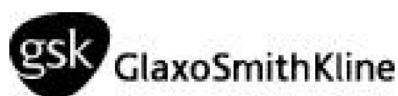
毎回の使用後：清潔な乾いたティッシュでノズルを拭いてください（図 8）。ピンや尖ったものでノズルを掃除しようとすると、ノズルの破損の原因となりますので、絶対にしないでください。ノズルを掃除する際に水は使わないでください。

週 1 回：清潔な乾いたティッシュでキャップの内側を掃除してください（図 9）。こうすることにより、ノズルが詰まるのを防ぐことができます。

### VERAMYST 点鼻スプレーの保管方法

- VERAMYST 点鼻スプレー及びすべての薬を小児の手の届かないところに保管してください。
- 59°F～86°F（15°C～30°C）で保管してください。冷蔵や冷凍はしないでください。
- キャップをして保管してください。
- 容器を立てた状態で保管してください。

この患者向け情報は米国食品医薬品局の承認を得ています。



GlaxoSmithKline

Research Triangle Park, NC 27709

©2012, GlaxoSmithKline. All rights reserved.

2012 年 8 月

VRM:9PIL

**ANNEX I**

**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**



## **1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

AVAMYS 27.5 micrograms/spray, nasal spray suspension

## **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

Each spray actuation delivers 27.5 micrograms of fluticasone furoate.

For the full list of excipients, see section 6.1.

## **3. PHARMACEUTICAL FORM**

Nasal spray, suspension.

White suspension.

## **4. CLINICAL PARTICULARS**

### **4.1 Therapeutic indications**

Avamys is indicated in adults, adolescents and children (6 years and over)

Avamys is indicated for the treatment of the symptoms of allergic rhinitis.

### **4.2 Posology and method of administration**

#### Posology

##### Adults and adolescents (12 years and over)

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

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

The dose should be titrated to the lowest dose at which effective control of symptoms is maintained.

##### Children (6 to 11 years of age)

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

Patients not adequately responding to one spray actuation in each nostril once daily (total daily dose, 55 micrograms) may use two spray actuations in each nostril once daily (total daily dose, 110 micrograms).

Once adequate control of symptoms is achieved, dose reduction to one spray actuation in each nostril once daily (total daily dose, 55 micrograms) is recommended.

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

#### Children under 6 years of age

The safety and efficacy of Avamys in children under the age of 6 years has not been established. Currently available data are described in section 5.1 and 5.2 but no recommendation on a posology can be made.

#### Elderly Patients

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

#### Renal Impairment

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

#### Hepatic Impairment

No dose adjustment is required in mild to moderate hepatic impairment. There are no data in patients with severe hepatic impairment. Caution should be exercised when dosing patients with severe hepatic impairment as patients with hepatic impairment may be more at risk of systemic adverse reactions associated with corticosteroids (see section 4.4 and 5.2).

#### Method of administration

Avamys nasal spray is for administration by the intranasal route only.

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

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

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

#### Systemic corticosteroid effects

Systemic effects of nasal corticosteroid may occur, particularly at high doses prescribed for prolonged periods. These effects are much less likely to occur than with oral corticosteroids and may vary in individual patients and between different corticosteroid preparations. Potential systemic effects may include Cushing's syndrome, Cushingoid features, adrenal suppression, growth retardation in children and adolescents, cataract, glaucoma and more rarely, a range of psychological or behavioural effects including psychomotor hyperactivity, sleep disorders, anxiety, depression or aggression (particularly in children). Treatment with higher than recommended doses of nasal corticosteroids may result in clinically significant adrenal suppression. If there is evidence for higher than recommended doses being used, then additional systemic corticosteroid cover should be considered during periods of stress or elective surgery.

Fluticasone furoate 110 micrograms once daily was not associated with hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis suppression in adult, adolescent or paediatric subjects. However the dose of intranasal fluticasone furoate should be reduced to the lowest dose at which effective control of the symptoms of rhinitis is maintained. As with all intranasal corticosteroids, the total systemic burden of corticosteroids should be considered whenever other forms of corticosteroid treatment are prescribed concurrently.

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

Eye disorders

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

#### Growth retardation

Growth retardation has been reported in children receiving nasal corticosteroids at licensed doses. A reduction in growth velocity has been observed in children treated with fluticasone furoate 110 micrograms daily for one year (see section 4.8 and section 5.1). Therefore, children should be maintained on the lowest possible efficacious dose which delivers adequate symptom control (see section 4.2). It is recommended that the growth of children receiving prolonged treatment with nasal corticosteroids is regularly monitored. If growth is slowed, therapy should be reviewed with the aim of reducing the dose of nasal corticosteroid if possible, to the lowest dose at which effective control of symptoms is maintained. In addition, consideration should be given to referring the patient to a paediatric specialist (see section 5.1).

#### Patients on ritonavir

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

#### Patients with hepatic impairment

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

### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

#### Interaction with CYP3A4 inhibitors

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

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

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

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

### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

#### Pregnancy

There are no adequate data from the use of fluticasone furoate in pregnant women. In animal studies glucocorticoids have been shown to induce malformations including cleft palate and intra-uterine growth retardation. This is not likely to be relevant for humans given recommended nasal doses which results in

minimal systemic exposure (see section 5.2). Fluticasone furoate should be used in pregnancy only if the benefits to the mother outweigh the potential risks to the foetus or child.

#### Breast-feeding

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

#### Fertility

There are no fertility data in humans.

### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Avamys has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

### **4.8 Undesirable effects**

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

<b><i>Immune system disorders</i></b>	
Rare	Hypersensitivity reactions including anaphylaxis, angioedema, rash, and urticaria.
<b><i>Nervous system disorders</i></b>	
Common	Headache.
<b><i>Eye disorders</i></b>	
Not known	Transient ocular changes (see Clinical experience).
<b><i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i></b>	
Very common	*Epistaxis
Common	Nasal ulceration
Uncommon	Rhinalgia, nasal discomfort (including nasal burning, nasal irritation, and nasal soreness), nasal dryness.
<b><i>Musculoskeletal and connective tissue disorders (Children)</i></b>	
Not known	**Growth retardation (see Clinical experience).

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

\*\*In a one-year clinical study assessing growth in pre-pubescent children receiving 110 micrograms of fluticasone furoate once daily, an average treatment difference of -0.27 cm per year in growth velocity was observed compared to placebo (see Clinical experience).

Systemic effects of nasal corticosteroids may occur, particularly when prescribed at high doses for prolonged periods (see section 4.4). Growth retardation has been reported in children receiving nasal corticosteroids.

### **4.9 Overdose**

In a bioavailability study, intranasal doses of up to 2640 micrograms per day were administered over three days with no adverse systemic reactions observed (see section 5.2).  
Acute overdose is unlikely to require any therapy other than observation.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: Nasal preparations, corticosteroids. ATC code: R01AD12

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

#### Clinical experience:

##### Seasonal Allergic Rhinitis in adults and adolescents

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

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

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

##### Perennial Allergic Rhinitis in adults and adolescents:

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

Fluticasone furoate nasal spray 110 micrograms once daily significantly improved ocular symptoms as well as improving patients' disease-related quality of life (RQLQ) compared to placebo in one study. Efficacy was maintained over the full 24-hour dosing period with once daily administration.

In a two-year study designed to assess the ocular safety of fluticasone furoate (110 micrograms once daily intranasal spray), adults and adolescents with perennial allergic rhinitis received either fluticasone furoate (n=367) or placebo (n=181). The primary outcomes [time to increase in posterior subcapsular opacity ( $\geq 0.3$  from baseline in Lens Opacities Classification System, Version III (LOCS III grade)) and time to increase in intraocular pressure (IOP;  $\geq 7$  mmHg from baseline)] were not statistically significant between the two groups. Increases in posterior subcapsular opacity ( $\geq 0.3$  from baseline) were more frequent in subjects treated with fluticasone furoate 110 micrograms [14 (4%)] versus placebo [4 (2%)] and were transient in nature for ten subjects in the fluticasone furoate group and two subjects in the placebo group. Increases in IOP ( $\geq 7$  mmHg from baseline) were more frequent in subjects treated with fluticasone furoate 110 micrograms: 7 (2%) for fluticasone furoate 110 micrograms once daily and 1 (<1%) for placebo. These events were transient in nature for six subjects in the fluticasone furoate group and one placebo subject. At weeks 52 and 104, 95% of subjects in both treatment groups had posterior subcapsular opacity values within  $\pm 0.1$  of baseline values for each eye and, at week 104,  $\leq 1\%$  of subjects in both treatment groups had  $\geq 0.3$  increase from baseline in posterior subcapsular opacity. At weeks 52 and 104, the majority of subjects (>95%) had IOP values of within  $\pm 5$  mmHg of the baseline value. Increases in posterior subcapsular opacity or IOP were not accompanied by any adverse events of cataracts or glaucoma.

##### Seasonal and perennial allergic rhinitis in children:

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

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

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

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

A randomised, double-blind, parallel-group, multicenter, one-year placebo-controlled clinical growth study evaluated the effect of fluticasone furoate nasal spray 110 micrograms daily on growth velocity in 474 prepubescent children (5 to 7.5 years of age for girls and 5 to 8.5 years of age for boys) with stadiometry. Mean growth velocity over the 52-week treatment period was lower in the patients receiving fluticasone furoate (5.19 cm/year) compared to placebo (5.46 cm/year). The mean treatment difference was -0.27 cm per year [95% CI -0.48 to -0.06].

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

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

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

## **5.2 Pharmacokinetic properties**

### Absorption

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

### Distribution

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

### Biotransformation

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

### Elimination

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

### Paediatric population

In the majority of patients fluticasone furoate is not quantifiable ( $< 10$  pg/ml) following intranasal dosing of 110 micrograms once daily. Quantifiable levels were observed in 15.1 % of paediatric patients following intranasal dosing of 110 micrograms once daily and only 6.8 % of paediatric patients following 55 micrograms once daily. There was no evidence for higher quantifiable levels of fluticasone furoate in younger children (less than 6 years of age). Median fluticasone furoate concentrations in those subjects with quantifiable levels at 55 micrograms were 18.4 pg/ml and 18.9 pg/ml for 2-5 yrs and 6-11 yrs, respectively.

At 110 micrograms, median concentrations in those subjects with quantifiable levels were 14.3 pg/ml and 14.4 pg/ml for 2-5 yrs and 6-11 yrs, respectively. The values are similar to those seen in adults (12+) where median concentrations in those subjects with quantifiable levels were 15.4 pg/ml and 21.8 pg/ml at 55 micrograms and 110 micrograms, respectively.

### Elderly

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

### Renal impairment

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

### Hepatic impairment

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

## **5.3 Preclinical safety data**

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

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

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

## **6.2 Incompatibilities**

Not applicable.

## **6.3 Shelf life**

3 years

In-use shelf life: 2 months

## **6.4 Special precautions for storage**

Do not refrigerate or freeze.

Store upright.

Always keep the cap on.

## **6.5 Nature and contents of container**

14.2 ml suspension in a Type I amber bottle (glass) fitted with a metering spray pump.

The medicinal product is available in three pack sizes: 1 bottle of 30, 60 or 120 sprays.

Not all pack sizes may be marketed.

## **6.6 Special precautions for disposal and other handling**

No special requirements for disposal.

## **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

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

## **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/07/434/001

EU/1/07/434/002

EU/1/07/434/003

## **9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorisation: 11 January 2008

Date of latest renewal:

## **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**



Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency:<http://www.ema.europa.eu>

添付I

製品概要

## 1 医薬品名

AVAMYS 27.5 µg/回

点鼻スプレー懸濁液

## 2 組成（成分・含量）

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

詳細な添加物一覧は6.1項参照。

## 3 剤型

点鼻スプレー、懸濁液

白色懸濁液

## 4 臨床的事項

### 4.1 効能・効果

AVAMYSは、成人、青年および小児（6歳以上）に用いられる。

AVAMYSは、アレルギー性鼻炎症状の治療に用いられる。

### 4.2 用法・用量

#### 用量

#### 成人および青年（12歳以上）

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

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

用量は、症状コントロールの維持に有効な最小用量に調節すること。

#### 小児（6～11歳）

推奨開始用量として、各鼻孔1回の噴霧（1噴霧当たりフルチカゾンフランカルボン酸エステル27.5 µg）を1日1回行う（1日総投与量55 µg）。

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

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

定すること。

#### 6歳未満の小児

6歳未満の小児におけるAVAMYSの安全性および有効性は確立されていない。現在利用可能なデータを5.1項および5.2項に記載するが、用量に関する推奨を行うことはできない。

#### 高齢患者

この集団において用量調節は必要ない（5.2項参照）。

#### 腎機能障害患者

この集団において用量調節は必要ない（5.2項参照）。

#### 肝機能障害患者

軽度から中等度の肝機能障害患者においては用量調節は必要ない。重度の肝機能障害患者についてはデータが存在しない。肝機能障害患者は副腎皮質ステロイド剤に伴う全身性副作用のリスクが高くなる可能性があるため、重度肝機能障害患者に投与する場合は慎重に行うこと（4.4項および5.2項参照）。

#### 用法

AVAMYS点鼻スプレーは、鼻腔内投与のみに使用する。

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

### **4.3 禁忌**

有効成分または6.1項に記載した添加物に対する過敏症。

### **4.4 特別な注意および使用上の注意**

#### 副腎皮質ステロイド剤の全身作用

特に高用量での長期投与により、副腎皮質ステロイド点鼻剤の全身作用が現れるおそれがある。このような全身作用は、経口副腎皮質ステロイド剤と比較して発現する可能性ははるかに低く、個々の患者および副腎皮質ステロイド剤の種類によって異なる可能性がある。起こりうる全身作用としては、クッシング症候群、クッシング様外観、副腎抑制、小児および青年の成長遅延、白内障、緑内障、また、さらに稀ではあるが、精神運動亢進、睡眠障害、不安、うつ病、攻撃性（特に小児）などの一連の精神や行動への作用がある。推奨用量を超える用量で副腎皮質ステロイド点鼻剤を投与すると、臨床的に問題となる副腎抑制に至るおそれがある。推奨用量を超える用量が用いられているという徴候が認められる場合には、ストレス時または待期的手術時に全身性副腎皮質ステロイド剤の追加投与を検討すること。成人被験者、青年被験者、小児被験者のいずれにも、フルチカゾンフランカルボン酸エステル110 µg 1日1回投与に伴う視床下部-下垂体-副腎（HPA）系抑制は認められなかった。しかし、フルチカゾンフランカルボン酸エステルの鼻腔内投与量は、鼻炎症状コントロールの維持に有効な最小用量まで減量すること。あらゆる副腎皮質ステロイド点鼻剤の場合と同様、投与経路の異なる副腎皮質ステロイド剤を併用する場合は、必ず副腎皮質ステロイド剤の総全身曝露量を考慮すること。

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

#### 眼の障害

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

#### 成長遅延

副腎皮質ステロイド点鼻剤については、承認用量で投与を受けた小児において成長遅延が報告されている。フルチカゾンフランカルボン酸エステル110 µgを毎日1年間投与した小児において成長速度の低下が認められている（4.8項および5.1項参照）。このため、小児は十分な症状コントロールが得られる最小有効量で維持すること（4.2項参照）。副腎皮質ステロイド点鼻剤の長期投与を受けている小児については、定期的に成長測定を行うことが望ましい。成長遅延が認められた場合には、副腎皮質ステロイド点鼻剤の用量を可能であれば症状コントロールの維持に有効な最小用量まで減量しながら、治療法を再検討すること。また、小児科専門医への患者紹介も検討すること（5.1項参照）。

#### リトナビル投与中の患者

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

#### 肝機能障害患者

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

## 4.5 他の医薬品との相互作用およびその他の相互作用

### CYP3A4阻害剤との相互作用

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

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

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

酵素の誘導および阻害に関するデータより、フルチカゾンフランカルボン酸エステルと臨床的に適切な用量によるチトクロームP450を介した他の化合物の代謝との間で代謝段階における相互作

用が生じると予測できるだけの理論的根拠はないと示唆されている。したがって、他の薬剤に対するフルチカゾンフランカルボン酸エステルとの相互作用について検討する臨床試験は実施していない。

#### 4.6 受胎能、妊婦および授乳婦への投与

##### 妊婦

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

##### 授乳婦

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

##### 受胎能

ヒトの受胎能に関するデータはない。

#### 4.7 自動車の運転および機械操作能力への影響

AVAMYSによる自動車の運転能力および機械操作能力への影響は全くないまたは無視できる程度である。

#### 4.8 副作用

大規模臨床試験のデータを用いて副作用の発現頻度を求めた。

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

<b>免疫系障害</b>	
まれに	過敏症反応（アナフィラキシー、血管浮腫、発疹および蕁麻疹など）
<b>神経系障害</b>	
一般的に	頭痛
<b>眼障害</b>	
不明	一過性の眼の変化（臨床経験を参照）
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	
非常に一般的に	*鼻出血

一般的に	鼻潰瘍
ときに	鼻痛、鼻部不快感（鼻灼熱感および鼻刺激感など）、鼻乾燥
<b>筋骨格系および結合組織障害（小児）</b>	
不明	<b>**成長遅延（臨床経験を参照）</b>

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

\*\*思春期前の小児に対してフルチカゾンフランカルボン酸エステル110 µgを1日1回投与した場合の成長を検討した1年間の臨床試験において、プラセボと比較して成長速度における-0.27 cm/年の平均治療間差が認められた（臨床経験を参照）。

副腎皮質ステロイド点鼻剤を、特に高用量で長期間投与する場合は、全身作用が発現する可能性がある（4.4項参照）。副腎皮質ステロイド点鼻剤を投与した小児で成長遅延が報告されている。

## 4.9 過量投与

バイオアベイラビリティ試験において、最大用量を2640 µg/日とする鼻腔内投与を3日間行ったところ、全身性副作用は認められなかった（5.2項参照）。急性過量投与に必要な治療法は経過観察以外に必要なと思われる。

## 5 薬理学的特性

### 5.1 薬力学的特性

薬効分類群：点鼻剤、副腎皮質ステロイド剤

ATCコード：R01AD12

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

臨床経験：

成人および青年における季節性アレルギー性鼻炎：

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

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

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

#### 成人および青年における通年性アレルギー性鼻炎：

フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻スプレー110 µg 1日1回の投与は、3つの試験において、鼻症状および患者による総合的治療効果の評価をプラセボに比べて有意に改善した。

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

フルチカゾンフランカルボン酸エステル（110 µg 1日1回鼻腔内噴霧）の眼に対する安全性の検討を目的とする2年間の試験において、成人および青年の通年性アレルギー性鼻炎患者にフルチカゾンフランカルボン酸エステル（367例）またはプラセボ（181例）を投与した。主要評価項目（後囊下混濁の増加[水晶体混濁分類法III（LOCS IIIグレード）のベースラインから0.3以上の増加]までの期間および眼圧上昇[IOP；ベースラインから7 mmHg以上の上昇]までの期間）については両群間で統計的有意差は認められなかった。後囊下混濁の増加（ベースラインから0.3以上）はプラセボ群（4例[2%]）に比してフルチカゾンフランカルボン酸エステル110 µg投与群（14例[4%]）で高頻度に認められ、フルチカゾンフランカルボン酸エステル群の10例、プラセボ群の2例では一過性のものであった。IOP上昇（ベースラインから7 mmHg以上）はフルチカゾンフランカルボン酸エステル110 µg群の方が高頻度に認められた（フルチカゾンフランカルボン酸エステル110 µg 1日1回群：7例[2%]、プラセボ群：1例[1%未満]）。これらの事象は、フルチカゾンフランカルボン酸エステル群の6例、プラセボ群の1例では一過性のものであった。52週および104週時の後囊下混濁値は、いずれの投与群でも被験者の95%で各眼ともベースライン値の±0.1以内であり、104週時にベースラインから0.3以上の後囊下混濁の増加が認められた被験者は両投与群とも被験者の1%以下であった。52週および104週時のIOP値は、被験者の大多数（95%超）でベースライン値の±5 mmHg以内であった。後囊下混濁の増加またはIOP上昇に伴って有害事象（白内障または緑内障）は認められなかった。

#### 小児における季節性および通年性アレルギー性鼻炎：

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

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

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

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

思春期前の小児474例（女児5～7.5歳、男児5～8.5歳）を対象とした1年間の無作為化、二重盲検、並行群間、多施設共同、プラセボ対照成長試験において、フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻スプレー110 µg毎日投与の成長速度に対する影響をスタジオメーターにより検討した。52週間の投与期間における平均成長速度は、プラセボ群（5.46 cm/年）と比較して、フルチカゾンフ



ランカルボン酸エステル群 (5.19 cm/年) のほうが低かった。平均治療間差は-0.27 cm/年 [95% CI : -0.48~-0.06] であった。

#### 小児（6歳未満）における季節性および通年性アレルギー性鼻炎：

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

## 5.2 薬物動態学的特性

### 吸収

フルチカゾンフランカルボン酸エステルは、肝臓および腸で完全には吸収されず、著しい初回通過代謝を受けるため、全身曝露量がごくわずかとなる。110 µg 1日1回の鼻腔内投与では、通常、測定可能な血漿中濃度（10 pg/mL未満）には至らない。フルチカゾンフランカルボン酸エステル鼻腔内投与時の絶対的バイオアベイラビリティは0.50%であるため、110 µg投与後に全身で利用可能となるフルチカゾンフランカルボン酸エステルは1 µgに満たない（4.9項参照）。

### 分布

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

### 生体内変化

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

### 排泄

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

### 小児集団

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

一方、110 µg群における濃度の中央値は、2～5歳で14.3 pg/mL、6～11歳で14.4 pg/mLであつた。これらの数値は成人（12歳以上）において認められたものとほぼ同じであり、定量可能な濃度が認められた成人患者における濃度の中央値は55 µg群で15.4 pg/mL、110 µg群で21.8 pg/mLであつた。

### 高齢者

高齢患者（65歳以上、872例中23例 [2.6%]）の薬物動態学的データは、少数の症例からしか得られなかった。非高齢者と比較したところ、高齢患者において定量可能なフルチカゾンフランカ

ルボン酸エステル濃度が認められる割合が上昇する傾向は見られなかった。

#### 腎機能障害

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

#### 肝機能障害

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

### **5.3 前臨床安全性データ**

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

## **6 製剤学的項目**

### **6.1 添加物一覧**

無水グルコース  
分散性セルロース  
ポリソルベート80  
塩化ベンザルコニウム  
エデト酸二ナトリウム  
精製水

### **6.2 配合禁忌**

該当なし。

### **6.3 使用期限**

3年

開封後の使用期限：2ヵ月

#### **6.4 保存に関する特別な注意**

冷蔵または冷凍しないこと。  
立てて保管すること。  
必ずキャップをしておくこと。

#### **6.5 包装容器の種類および内容**

定量噴霧ポンプを装着したI型琥珀色容器（瓶）に懸濁液14.2 mLが充填されている。  
本剤の包装サイズは3種類（1容器あたり30回、60回および120回噴霧分）ある。  
すべての包装サイズが市販されるとは限らない。

#### **6.6 廃棄およびその他の取扱いに関する特別な注意**

廃棄に関する特別な必要事項はない。

### **7 製造販売業者名**

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

### **8 製造販売承認番号**

EU/1/07/434/001  
EU/1/07/434/002  
EU/1/07/434/003

### **9 初回承認取得／承認更新年月日**

初回承認取得年月日：2008年1月11日  
最終更新年月日：

### **10 本文書の改訂年月日**

本剤に関する詳細な情報は欧州医薬品庁のウェブサイト上で閲覧できる。  
<http://www.ema.europa.eu>

Active Name: Fluticasone furoate (Intranasal formulation)

Version Number: Version [REDACTED]

Version Date: [REDACTED]

---

## **GLOBAL DATASHEET**

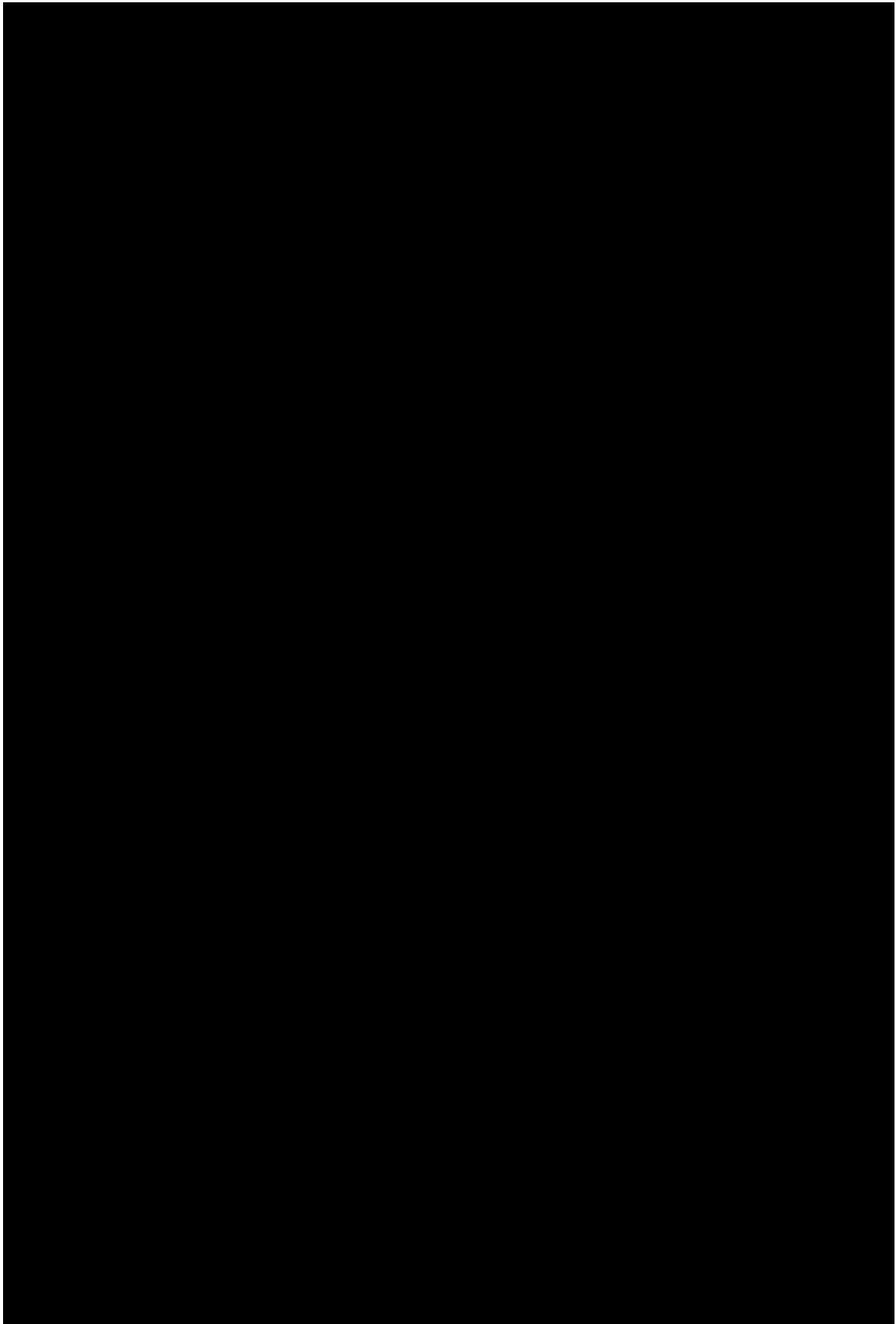
### **Fluticasone furoate (Intranasal formulation)**

Active Name: Fluticasone furoate (Intranasal formulation)

Version Number: Version [REDACTED]

Version Date: [REDACTED]

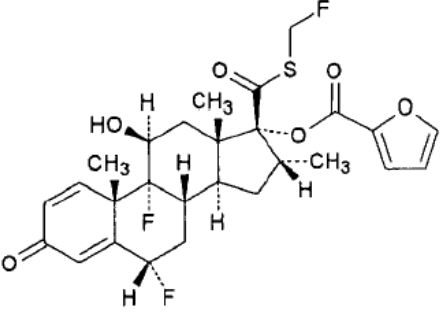
---



### 1.7. 同種同効品一覧表

アラミスト<sup>®</sup>点鼻液 27.5μg56噴霧用（以下、本剤）の効能・効果、用法・用量、使用上の注意などを表 1.7-1 に示す。同種同効品として、ナゾネックス<sup>®</sup>点鼻液 50μg56噴霧用/同 112噴霧用、フルナーゼ<sup>®</sup>点鼻液 50μg28噴霧用/同 56噴霧用、リノコート<sup>®</sup>パウダースプレー鼻用 25μg、リノコート<sup>®</sup>カプセル鼻用 50μg 及びアルデシン<sup>®</sup>AQ ネーザル 50μg の効能・効果、用法・用量、使用上の注意などをそれぞれ表 1.7-2、表 1.7-3、表 1.7-4、表 1.7-5 及び表 1.7-6 に示す。

**表 1.7-1 本剤の効能・効果、用法・用量、使用上の注意など**

一般的名称	フルチカゾンフランカルボン酸エステル(Fluticasone Furoate)
販売名	アラミスト <sup>®</sup> 点鼻液 27.5μg56噴霧用
会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社
規制区分	処方せん医薬品
化学名	6α,9-Difluoro-17β-[(fluoromethylsulfanyl)carbonyl]-11β-hydroxy-16 α-methyl- 3-oxoandrosta-1,4-dien-17α-yl furan-2-carboxylate
化学構造式	
剤型・含量	1噴霧中にフルチカゾンフランカルボン酸エステル 27.5μg 含有する定量噴霧式点鼻液
効能・効果	アレルギー性鼻炎
用法・用量	<p>成人には、通常 1 回各鼻腔に 2 噴霧（1 噴霧あたりフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 27.5μg を含有）を 1 日 1 回投与する。</p> <p>小児には、通常 1 回各鼻腔に 1 噴霧（1 噴霧あたりフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 27.5μg を含有）を 1 日 1 回投与する。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p><b>用法・用量に関連する使用上の注意</b></p> <p>1.本剤の十分な臨床効果を得るためには継続的に使用すること。</p> <p>2.新しい噴霧器を使用する際には空噴霧を行い（6 回程度）、液が完全に霧状になることを確認した後使用するように患者に指導すること。なお、同じ噴霧器を 2 回目以降使用する場合には空噴霧は不要であるが、5 日以上噴霧器の蓋が外れていた場合又は 30 日以上噴霧器を使用しなかった場合には空噴霧が必要となる場合がある。</p> </div>
警告	—
禁忌	<p>（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1)有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者〔症状を増悪するおそれがある〕</p> <p>(2)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>

（続く）

一般的名称	フルチカゾンフランカルボン酸エステル(Fluticasone Furoate)							
使用上の注意	<p><b>1. 慎重投与</b>（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1)鼻咽喉感染症の患者〔症状を増悪するおそれがある〕</p> <p>(2)反復性鼻出血の患者〔出血を増悪するおそれがある〕</p> <p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1)重症な肥厚性鼻炎や鼻茸の患者では、本剤の鼻腔内での作用を確実にするため、これらの症状がある程度減少するよう他の療法を併用するとよい。</p> <p>(2)本剤の投与期間中に鼻症状の悪化がみられた場合には、抗ヒスタミン剤あるいは、全身性ステロイド剤を短期間併用し、症状の軽減にあわせて併用薬剤を徐々に減量すること。</p> <p>(3)全身性ステロイド剤の減量は本剤の吸入開始後症状の安定をみて徐々に行う。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずる。</p> <p>(4)長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では副腎皮質機能不全が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。</p> <p>(5)全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、点鼻ステロイド剤を特に長期間、大量に投与する場合に小児の成長遅延をきたすおそれがある。本剤を小児に長期間投与する場合には、身長等の経過の観察を十分行うこと。また、使用にあたっては、使用法を正しく指導すること。</p> <p>(6)全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って、気管支喘息、ときに湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、けん怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがある（このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと）。</p> <p>(7)通年性アレルギー性鼻炎患者において長期に使用する場合、症状の改善状態持続時には、減量につとめること。</p> <p>(8)全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、点鼻ステロイド剤の投与により全身性の作用（クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障を含む）が発現する可能性がある。特に長期間、大量投与の場合には定期的に検査を行い、全身性の作用が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p><b>3. 相互作用</b></p> <p>本剤は、主として肝チトクローム P-450 3A4（CYP3A4）で代謝される。</p> <p><b>併用注意</b>（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>CYP3A4 阻害作用を有する薬剤</b> リトナビル等</td><td>副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。なお、類薬であるフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤とリトナビンを併用した臨床薬理試験において、血中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度の上昇、また血中コルチゾール値の低下が認められ、全身性のステロイド作用が発現したとの報告がある。</td><td>CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr> </tbody> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<b>CYP3A4 阻害作用を有する薬剤</b> リトナビル等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。なお、類薬であるフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤とリトナビンを併用した臨床薬理試験において、血中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度の上昇、また血中コルチゾール値の低下が認められ、全身性のステロイド作用が発現したとの報告がある。	CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子						
<b>CYP3A4 阻害作用を有する薬剤</b> リトナビル等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。なお、類薬であるフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤とリトナビンを併用した臨床薬理試験において、血中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度の上昇、また血中コルチゾール値の低下が認められ、全身性のステロイド作用が発現したとの報告がある。	CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。						

(続く)

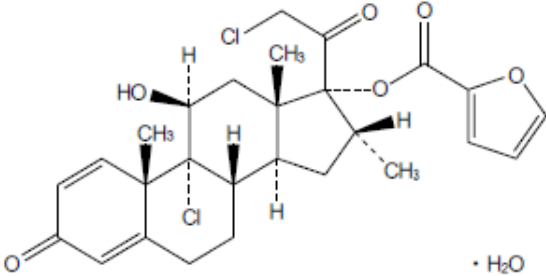
一般的名称	フルチカゾンフランカルボン酸エステル(Fluticasone Furoate)															
使用上の注意	<p><b>4. 副作用</b></p> <p>成人：通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験（2週間投与）において、80例中6例（7.5%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告され、その主なものは血中コルチゾール減少2例（2.5%）であった。また、12週間投与した長期試験において、65例中1例（1.5%）に臨床検査値異常を含む副作用として白血球数増加1例（1.5%）が報告された（承認時）。</p> <p>季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験（2週間投与）において、149例中9例（6.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告され、その主なものは白血球数増加2例（1.3%）であった（承認時）。アレルギー性鼻炎患者を対象とした使用成績調査1592例中9例（0.6%）に副作用が報告された。その主なものは鼻出血3例（0.2%）であった（第6回安全性定期報告時）。</p> <p>小児：通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験（2週間投与）において、131例中1例（0.7%）に鼻部不快感が報告された。また、12週間投与した長期試験において、61例中1例（1.6%）に発声障害が報告された（承認時）。</p> <p><b>(1)重大な副作用</b></p> <p><b>アナフィラキシー反応</b>：アナフィラキシー反応があらわれることがある（頻度不明<sup>注1)</sup>）ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p><b>(2)その他の副作用</b></p> <p>以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table><tr><td></td><td>0.3%未満</td><td>頻度不明<sup>注1)</sup></td></tr><tr><td>過敏症</td><td>発疹</td><td>血管浮腫、蕁麻疹</td></tr><tr><td>鼻腔</td><td>鼻出血、鼻症状（刺激感、疼痛、乾燥感）</td><td>鼻潰瘍</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛、睡眠障害</td></tr><tr><td>その他</td><td>血中コルチゾール減少、白血球数増加</td><td>眼圧上昇</td></tr></table> <p>発現頻度は承認時までの臨床試験及び現在進行中の製造販売後調査の中間結果を合わせて算出した。</p> <p>注1) 海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。</p>		0.3%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>	過敏症	発疹	血管浮腫、蕁麻疹	鼻腔	鼻出血、鼻症状（刺激感、疼痛、乾燥感）	鼻潰瘍	精神神経系		頭痛、睡眠障害	その他	血中コルチゾール減少、白血球数増加	眼圧上昇
	0.3%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>														
過敏症	発疹	血管浮腫、蕁麻疹														
鼻腔	鼻出血、鼻症状（刺激感、疼痛、乾燥感）	鼻潰瘍														
精神神経系		頭痛、睡眠障害														
その他	血中コルチゾール減少、白血球数増加	眼圧上昇														

(続く)



一般的名称	フルチカゾンフランカルボン酸エステル(Fluticasone Furoate)
	<p><b>5. 高齢者への投与</b>          一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> <p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b>          妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔グルココルチコイドは実験動物で催奇形性を示すとされているが、本薬を吸入投与したラット（91μg/kg/日まで）及びウサギ（8μg/kg/日まで）において催奇形作用はみられず、ラットの出生前後の発生に影響は認められていない。なお、高用量の吸入曝露により、ラットの胎児において低体重に関連した胸骨の不完全骨化の発現率増加がみられ、ウサギでは流産が認められている。〕</p> <p><b>7. 小児等への投与</b>          低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験がない）。</p> <p><b>8. 適用上の注意</b>          鼻腔内噴霧用にのみ使用すること。</p> <p><b>9. その他の注意</b>          レセルピン系製剤、α-メチルドパ製剤等の降圧剤には、副作用として鼻閉がみられることがある。このような降圧剤服用中のアレルギー性鼻炎の患者に、本剤を投与すると、鼻閉症状に対する本剤の効果が隠蔽されるおそれがあるので、臨床的観察を十分に行いながら投与すること。</p>

**表 1.7-2 ナゾネックス®点鼻液 50μg56 噴霧用/同 112 噴霧用の効能・効果、用法・用量、使用上の注意など**

一般的名称	モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物 (Mometasone Furoate Hydrate)
販売名	ナゾネックス®点鼻液 50μg56 噴霧用/同 112 噴霧用
会社名	M S D株式会社
承認年月日	2008 年 7 月 16 日 2012 年 5 月 25 日 (小児適応)
再審査年月	—
再評価年月	—
規制区分	処方せん医薬品
化学名	(+)-9,21-Dichloro-11β,17α-dihydroxy-16α-methyl-1,4-pregnadiene-3,20-dione 17-(2-furoate) monohydrate
化学構造式	
剤型・含量	1 噴霧中にモメタゾンフランカルボン酸エステル 50μg 含有する定量噴霧式懸濁剤
効能・効果	アレルギー性鼻炎
用法・用量	<p>&lt;成人&gt; 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 200μg)。</p> <p>&lt;小児&gt; 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 100μg)。 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 200μg)。</p>
警告	—
禁忌	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <p>(1)有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身性の真菌症の患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕</p> <p>(2)本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者</p>

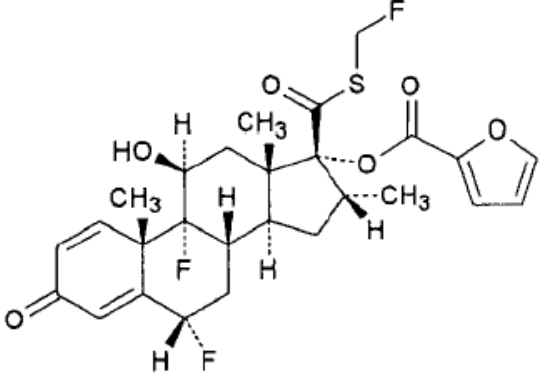
(続く)

一般的名称	モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物 (Mometasone Furoate Hydrate)
使用上の注意	<p><b>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b></p> <p>(1) 結核性疾患、未治療の感染症及び眼の単純ヘルペス患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕</p> <p>(2) 反復性鼻出血の患者〔出血を増悪させるおそれがある。〕</p> <p><b>2.重要な基本的注意</b></p> <p>(1) 鼻・咽喉頭真菌症が発現した場合、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、点鼻ステロイド剤を特に長期間、大量に投与する場合に小児の成長遅延をきたすおそれがある。本剤を小児に長期間投与する場合には、身長等の経過の観察を十分行うこと。また、使用にあたっては、使用法を正しく指導すること。</p> <p>(3) ステロイド剤は創傷治癒を抑制する作用があるため、鼻中隔潰瘍のある患者、鼻の手術を受けた患者、あるいは鼻外傷のある患者には、患部が治癒するまで本剤を投与しないこと。</p> <p>(4) ステロイド剤の全身投与から局所投与に切り替えた際に、副腎皮質機能不全又は離脱症状（関節あるいは筋肉の疼痛、倦怠感及びうつ等）が発現することがあるので、これらの徴候、症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。また、全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。</p> <p>(5) 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、点鼻ステロイド剤の投与により全身性の作用（クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障を含む）が発現する可能性がある。特に長期間、大量投与の場合には定期的に検査を行い、全身性の作用が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>(6) 通年性アレルギー性鼻炎の患者において長期に使用する場合、症状の改善状態が持続するようであれば、本剤の減量につとめること。</p> <p>(7) 本剤の投与が数ヵ月以上にわたる場合は、鼻中隔潰瘍等の鼻所見に注意すること。</p> <p>(8) 季節性の疾患に対しては、好発期を考慮して、その直前から治療を開始し、抗原との接触がなくなるまで続けることが望ましい。</p> <p><b>3.副作用</b></p> <p>＜成人＞</p> <p>承認時までの臨床試験で、本剤における副作用は1,753例中127例（7.2％）に認められた。主なものは、鼻症状（刺激感、そう痒感、乾燥感、疼痛、発赤等）40例（2.3％）、咽喉頭症状（刺激感、疼痛、不快感、乾燥等）28例（1.6％）であった。また、臨床検査値の異常変動は1,753例中137例（7.8％）に認められた。主なものは、リンパ球減少18例（1.0％）、ビリルビン上昇18例（1.0％）であった。</p> <p>なお、鼻腔内真菌検査を実施した臨床試験では、230例中7例（3.0％）で真菌検査が陽性であったが、鼻腔内真菌症と診断された症例はなかった。</p> <p>＜小児＞</p> <p>用法・用量の追加承認時までの小児臨床試験で、本剤における副作用は300例中8例（2.7％）に認められた。主なものは、鼻症状（不快感、刺激感、乾燥感）5例（1.7％）、鼻出血3例（1.0％）であった。</p> <p>また、臨床検査値の異常変動は300例中19例（6.3％）に認められた。非盲検非対照による長期投与試験において血中コルチゾール値を不定時に測定した結果、80例中15例（18.8％）にコルチゾール減少が認められた。</p>

(続く)

一般的名称	モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物 (Mometasone Furoate Hydrate)																																		
使用上の注意	<p><b>(1) 重大な副作用</b>  <b>アナフィラキシー様症状（頻度不明）</b><sup>注1)</sup>：アナフィラキシー様症状（呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p><b>(2) その他の副作用</b>  次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明<sup>注1)</sup></th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>過敏症</b></td><td></td><td>蕁麻疹等の発疹</td><td></td></tr> <tr> <td><b>鼻腔</b></td><td>鼻症状（刺激感<sup>注2)</sup>、そう痒感、乾燥感<sup>注2)</sup>、疼痛、発赤、不快感<sup>注2)</sup>等）、真菌検査陽性</td><td>鼻出血<sup>注2)</sup>、鼻漏、鼻閉、くしゃみ、嗅覚障害</td><td>鼻中隔穿孔、鼻潰瘍、鼻症状（灼熱感）</td></tr> <tr> <td><b>口腔並びに呼吸器</b></td><td>咽喉頭症状（刺激感、疼痛、不快感、乾燥等）</td><td>咳嗽、上気道炎</td><td></td></tr> <tr> <td><b>肝臓</b></td><td></td><td>肝機能障害、ALT（GPT）上昇<sup>注2)</sup>、AST（GOT）上昇<sup>注2)</sup>、ビリルビン上昇、ALP上昇、ウロビリゲン尿</td><td></td></tr> <tr> <td><b>血液</b></td><td></td><td>好中球増多、好酸球増多、単球増多、白血球減少、白血球増多、白血球分画異常、赤血球減少<sup>注2)</sup>、ヘモグロビン減少<sup>注2)</sup>、ヘマトクリット減少<sup>注2)</sup>、リンパ球減少、血小板減少<sup>注2)</sup>、カリウム上昇</td><td></td></tr> <tr> <td><b>精神神経系</b></td><td></td><td>頭痛、倦怠感</td><td></td></tr> <tr> <td><b>その他</b></td><td>コルチゾール減少<sup>注2)</sup></td><td>蛋白尿<sup>注2)</sup>、尿糖、BUN上昇、コルチゾール上昇</td><td>眼圧亢進、味覚障害</td></tr> </tbody> </table> <p>副作用発現頻度は成人及び小児の臨床試験成績に基づく。  注1) 海外での市販後等の報告であり頻度不明  注2) 小児の臨床試験でも認められた副作用</p> <p><b>4.高齢者への投与</b>  一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> <p><b>5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b>  妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔経皮又は経口投与による動物実験（ラット、ウサギ）で催奇形性作用が報告されている。〕</p> <p><b>6.小児等への投与</b>  3歳未満の幼児、乳児、新生児又は低出生体重児に対する安全性は確立していない。〔国内における使用経験がない。〕</p> <p><b>7.適用上の注意</b>  投与経路：鼻腔内噴霧用にのみ使用すること。</p>				1～5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>	<b>過敏症</b>		蕁麻疹等の発疹		<b>鼻腔</b>	鼻症状（刺激感 <sup>注2)</sup> 、そう痒感、乾燥感 <sup>注2)</sup> 、疼痛、発赤、不快感 <sup>注2)</sup> 等）、真菌検査陽性	鼻出血 <sup>注2)</sup> 、鼻漏、鼻閉、くしゃみ、嗅覚障害	鼻中隔穿孔、鼻潰瘍、鼻症状（灼熱感）	<b>口腔並びに呼吸器</b>	咽喉頭症状（刺激感、疼痛、不快感、乾燥等）	咳嗽、上気道炎		<b>肝臓</b>		肝機能障害、ALT（GPT）上昇 <sup>注2)</sup> 、AST（GOT）上昇 <sup>注2)</sup> 、ビリルビン上昇、ALP上昇、ウロビリゲン尿		<b>血液</b>		好中球増多、好酸球増多、単球増多、白血球減少、白血球増多、白血球分画異常、赤血球減少 <sup>注2)</sup> 、ヘモグロビン減少 <sup>注2)</sup> 、ヘマトクリット減少 <sup>注2)</sup> 、リンパ球減少、血小板減少 <sup>注2)</sup> 、カリウム上昇		<b>精神神経系</b>		頭痛、倦怠感		<b>その他</b>	コルチゾール減少 <sup>注2)</sup>	蛋白尿 <sup>注2)</sup> 、尿糖、BUN上昇、コルチゾール上昇	眼圧亢進、味覚障害
	1～5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>																																
<b>過敏症</b>		蕁麻疹等の発疹																																	
<b>鼻腔</b>	鼻症状（刺激感 <sup>注2)</sup> 、そう痒感、乾燥感 <sup>注2)</sup> 、疼痛、発赤、不快感 <sup>注2)</sup> 等）、真菌検査陽性	鼻出血 <sup>注2)</sup> 、鼻漏、鼻閉、くしゃみ、嗅覚障害	鼻中隔穿孔、鼻潰瘍、鼻症状（灼熱感）																																
<b>口腔並びに呼吸器</b>	咽喉頭症状（刺激感、疼痛、不快感、乾燥等）	咳嗽、上気道炎																																	
<b>肝臓</b>		肝機能障害、ALT（GPT）上昇 <sup>注2)</sup> 、AST（GOT）上昇 <sup>注2)</sup> 、ビリルビン上昇、ALP上昇、ウロビリゲン尿																																	
<b>血液</b>		好中球増多、好酸球増多、単球増多、白血球減少、白血球増多、白血球分画異常、赤血球減少 <sup>注2)</sup> 、ヘモグロビン減少 <sup>注2)</sup> 、ヘマトクリット減少 <sup>注2)</sup> 、リンパ球減少、血小板減少 <sup>注2)</sup> 、カリウム上昇																																	
<b>精神神経系</b>		頭痛、倦怠感																																	
<b>その他</b>	コルチゾール減少 <sup>注2)</sup>	蛋白尿 <sup>注2)</sup> 、尿糖、BUN上昇、コルチゾール上昇	眼圧亢進、味覚障害																																
添付文書作成年月	2012年5月改訂（第5版）																																		

**表 1.7-3 フルナーゼ®点鼻液 50μg28 噴霧用/同 56 噴霧用の効能・効果、用法・用量、使用上の注意など**

一般的名称	フルチカゾンプロピオン酸エステル (Fluticasone Propionate)
販売名	フルナーゼ®点鼻液 50μg28 噴霧用/同 56 噴霧用
会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社
承認年月日	1994 年 7 月 (フルナーゼ点鼻液) 2005 年 6 月 (フルナーゼ点鼻液 50) 2006 年 3 月 (フルナーゼ点鼻液 50μg 56 噴霧用) 2007 年 6 月 (フルナーゼ点鼻液 50μg 28 噴霧用)
再審査年月	2005 年 1 月 13 日再審査結果受領
再評価年月	—
規制区分	—
化学名	S-Fluoromethyl 6α,9α-difluoro-11β-hydroxy-16α-methyl-3-oxo-17α-propionyloxyandrost-1,4-diene-17β-carbothioate
化学構造式	
剤型・含量	1 噴霧中にフルチカゾンプロピオン酸エステル 50μg 含有する定量噴霧式懸濁剤
効能・効果	アレルギー性鼻炎、血管運動性鼻炎
用法・用量	<p>成人は、通常 1 回各鼻腔に 1 噴霧(フルチカゾンプロピオン酸エステルとして 50μg)を 1 日 2 回投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日の最大投与量は、8 噴霧を限度とする。</p> <p>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt; 本剤の十分な臨床効果を得るためには継続的に使用すること。</p>
警告	—
禁忌	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <p>(1)有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身性の真菌症の患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕</p> <p>(2)本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者</p>

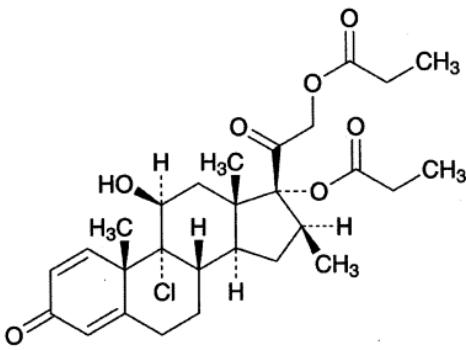
(続く)

一般的名称	フルチカゾンプロピオン酸エステル (Fluticasone Propionate)							
使用上の注意	<p><b>1.慎重投与</b> (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 鼻咽喉感染症の患者[症状を増悪するおそれがある]</p> <p>(2) 反復性鼻出血の患者[出血を増悪させるおそれがある]</p> <p><b>2.重要な基本的注意</b></p> <p>(1)<b>重症な肥厚性鼻炎や鼻茸の患者</b>では、本剤の鼻腔内での作用を確実にするため、これらの症状がある程度減少するよう他の療法を併用するとよい。</p> <p>(2)本剤の投与期間中に<b>鼻症状の悪化</b>がみられた場合には、抗ヒスタミン剤あるいは、全身性ステロイド剤を短期間併用し、症状の軽減にあわせて併用薬剤を徐々に減量すること。</p> <p>(3)本剤には持続効果が認められるので、とくに<b>通年性の患者</b>において長期に使用する場合は、症状の改善状態が持続するようであれば、本剤の減量又は休薬につとめること。</p> <p>(4)季節性の疾患に対しては、その好発期を考慮し初期治療を開始し、抗原との接触がなくなるまで続けることが望ましい。</p> <p>(5)<b>全身性ステロイド剤の減量</b>は本剤の吸入開始後症状の安定をみて徐々に行う。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずる。</p> <p>(6)<b>長期又は大量の全身性ステロイド療法</b>を受けている患者では<b>副腎皮質機能不全</b>が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も<b>副腎皮質機能検査</b>を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。</p> <p>(7)<b>全身性ステロイド剤の減量並びに離脱</b>に伴って、気管支喘息、ときに湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、倦怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがある(このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと)。</p> <p>(8)全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いですが、点鼻ステロイド剤の投与により全身性の作用（クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障を含む）が発現する可能性がある。特に長期間、大量投与の場合には定期的に検査を行い、全身性の作用が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p><b>3.相互作用</b></p> <p>本剤は、主として肝チトクローム P-450 3A4(CYP3A4)で代謝される。</p> <p><b>併用注意</b>(併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>CYP3A4 阻害作用を有する薬剤</b> リトナビル等</td><td>副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。特に、リトナビルとフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤の併用により、クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等が報告されているので、リトナビルとの併用は治療上の有益性がこれらの症状発現の危険性を上回ると判断される場合に限ること。</td><td>CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。リトナビルは強い CYP3A4 阻害作用を有し、リトナビルとフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤を併用した臨床薬理試験において、血中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度の大幅な上昇、また血中コルチゾール値の著しい低下が認められている。</td></tr> </tbody> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<b>CYP3A4 阻害作用を有する薬剤</b> リトナビル等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。特に、リトナビルとフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤の併用により、クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等が報告されているので、リトナビルとの併用は治療上の有益性がこれらの症状発現の危険性を上回ると判断される場合に限ること。	CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。リトナビルは強い CYP3A4 阻害作用を有し、リトナビルとフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤を併用した臨床薬理試験において、血中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度の大幅な上昇、また血中コルチゾール値の著しい低下が認められている。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子						
<b>CYP3A4 阻害作用を有する薬剤</b> リトナビル等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。特に、リトナビルとフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤の併用により、クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等が報告されているので、リトナビルとの併用は治療上の有益性がこれらの症状発現の危険性を上回ると判断される場合に限ること。	CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。リトナビルは強い CYP3A4 阻害作用を有し、リトナビルとフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤を併用した臨床薬理試験において、血中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度の大幅な上昇、また血中コルチゾール値の著しい低下が認められている。						

(続く)

一般的名称	フルチカゾンプロピオン酸エステル（Fluticasone Propionate）																								
使用上の注意	<p><b>4.副作用</b> フルナーゼ点鼻液 50μg 28 噴霧用の承認時までの調査症例 551 例中、11 例 (2.0%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは鼻出血 3 例(0.5%)、鼻症状(刺激感、疼痛、乾燥感)2 例(0.4%)であった(フルナーゼ点鼻液 50μg 28 噴霧用承認時)。フルナーゼ点鼻液 50μg 28 噴霧用の使用成績調査 3208 例中、23 例(0.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは鼻症状(刺激感、疼痛、乾燥感)7 例(0.2%)、不快臭 6 例(0.2%)であった(フルナーゼ点鼻液 50μg 28 噴霧用再審査終了時)。</p> <p><b>(1) 重大な副作用</b> <b>アナフィラキシー</b>：アナフィラキシー(呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等)があらわれることがある(頻度不明<sup>注1)</sup>)ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p><b>(2) その他の副作用</b> 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table><tr><td></td><td>0.1～1%未満</td><td>0.1%未満</td><td>頻度不明<sup>注1)</sup></td></tr><tr><td>過敏症<sup>注2)</sup></td><td></td><td></td><td>発疹、浮腫</td></tr><tr><td>鼻腔</td><td>鼻症状(刺激感、疼痛、乾燥感)、鼻出血、不快臭</td><td></td><td></td></tr><tr><td>口腔並びに呼吸器</td><td></td><td>咽喉頭症状(刺激感、乾燥感)、不快な味</td><td></td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛</td><td>振戦、睡眠障害</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td></td><td>眼圧上昇、鼻内噴霧用コルチコステロイド剤使用後に、鼻中隔穿孔が認められたとの報告がある。</td></tr></table> <p>注 1) 自発報告又は海外のみで報告が認められている。なお、海外での頻度は 0.01%未満である。 注 2) このような場合には投与を中止すること。</p> <p><b>5.高齢者への投与</b> 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> <p><b>6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b> 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること[本薬は皮下投与による動物実験(ラット、ウサギ)で副腎皮質ステロイド剤に共通した奇形発生、胎児の発育抑制がみられ、これらの所見はウサギにおいて低い用量で出現することが報告されている]。</p> <p><b>7.小児等への投与</b> 小児等に対する安全性は確立していない。</p> <p><b>8.適用上の注意</b> 鼻腔内噴霧用にのみ使用すること。</p> <p><b>9.その他の注意</b> レセルピン系製剤、α-メチルドパ製剤等の降圧剤には、副作用として鼻閉がみられることがある。このような降圧剤服用中のアレルギー性鼻炎又は血管運動性鼻炎の患者に、本剤を投与すると、鼻閉症状に対する本剤の効果が隠蔽されるおそれがあるので、臨床的観察を十分に行いながら投与すること。</p>		0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>	過敏症 <sup>注2)</sup>			発疹、浮腫	鼻腔	鼻症状(刺激感、疼痛、乾燥感)、鼻出血、不快臭			口腔並びに呼吸器		咽喉頭症状(刺激感、乾燥感)、不快な味		精神神経系		頭痛	振戦、睡眠障害	その他			眼圧上昇、鼻内噴霧用コルチコステロイド剤使用後に、鼻中隔穿孔が認められたとの報告がある。
	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>																						
過敏症 <sup>注2)</sup>			発疹、浮腫																						
鼻腔	鼻症状(刺激感、疼痛、乾燥感)、鼻出血、不快臭																								
口腔並びに呼吸器		咽喉頭症状(刺激感、乾燥感)、不快な味																							
精神神経系		頭痛	振戦、睡眠障害																						
その他			眼圧上昇、鼻内噴霧用コルチコステロイド剤使用後に、鼻中隔穿孔が認められたとの報告がある。																						
添付文書作成年月	2013 年 6 月改訂（第 14 版）																								

**表 1.7-4 リノコート®パウダースプレー鼻用 25μg の効能・効果、用法・用量、使用上の注意など**

一般的名称	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル (Beclometasone Dipropionate)
販売名	リノコート®パウダースプレー鼻用 25μg
会社名	帝人ファーマ株式会社
承認年月日	2003 年 3 月 14 日 (リノコートパウダースプレー鼻用) 2009 年 6 月 26 日 (リノコートパウダースプレー鼻用 25μg)
再審査年月	—
再評価年月	—
規制区分	処方せん医薬品
化学名	9-Chloro-11β,17,21-trihydroxy-16β-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 17,21-dipropanoate
化学構造式	
剤型・含量	1 噴霧中にベクロメタゾンプロピオン酸エステル 25μg 含有する噴霧吸入用粉末製剤
効能・効果	アレルギー性鼻炎、血管運動性鼻炎
用法・用量	通常、各鼻腔内に 1 日 2 回 (1 回噴霧あたりベクロメタゾンプロピオン酸エステルとして 25μg)、朝、夜 (起床時、就寝時) に噴霧吸入する。 なお、症状により適宜増減する。
警告	—
禁忌	<b>(次の患者には投与しないこと)</b> 1. 有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者 [症状を増悪するおそれがある。] 2. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
原則禁忌	<b>(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)</b> 結核性疾患の患者 [症状を増悪するおそれがある。]

(続く)

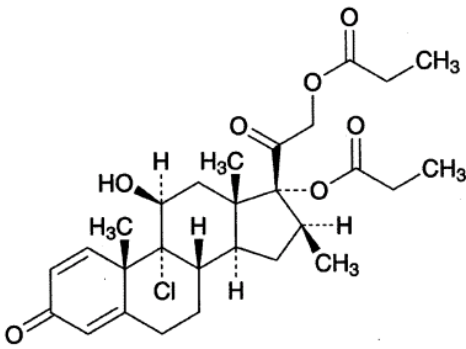


一般的名称	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル (Beclometasone Dipropionate)
使用上の注意	<p><b>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b>  (1)感染症の患者〔症状を増悪するおそれがある。〕  (2)反復性鼻出血の患者〔出血を増強するおそれがある。〕  (3)高血圧の患者〔血圧上昇を起こすおそれがある。〕  (4)糖尿病の患者〔症状を増悪するおそれがある。〕</p> <p><b>2.重要な基本的注意</b>  (1)<b>喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態</b>のときには原則として本剤は使用しないこと。  (2)<b>重症な肥厚性鼻炎や鼻茸の患者</b>では、本剤の鼻腔内での作用を確実にするため、これらの症状がある程度減少するよう他の療法を併用するとよい。  (3)本剤の投与期間中に<b>鼻症状の悪化</b>がみられた場合には、抗ヒスタミン剤あるいは、全身性ステロイド剤を短期間併用し、症状の軽減にあわせて併用薬剤を徐々に減量すること。  (4)本剤には持続効果が認められるので、特に<b>通年性の患者</b>において長期に使用する場合は、症状の改善状態が持続するようであれば、本剤の減量又は休薬につとめること。  (5)<b>全身性ステロイド剤の減量</b>は本剤の吸入開始後症状の安定をみて徐々に行う。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずる。  (6)<b>長期又は大量の全身性ステロイド療法</b>を受けている患者では<b>副腎皮質機能不全</b>が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も<b>副腎皮質機能検査</b>を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。  (7)<b>全身性ステロイド剤の減量並びに離脱</b>に伴って、気管支喘息、ときに湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、倦怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがある（このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと）。</p> <p><b>3.副作用</b>  承認時における安全性評価対象 420 例中 11 例（2.6％）に 11 件の副作用が認められ、主なものは鼻内刺激感 2 件（0.5％）、鼻内異物感 1 件（0.2％）、鼻閉感 1 件（0.2％）、嗅覚異常 1 件（0.2％）等の鼻腔系の症状であった。また、副作用とされた臨床検査値の変動は血清コルチゾール値の上昇 1 件（0.2％）のみであった。  <b>(1) 重大な副作用</b>  <b>眼：</b>外国において、眼圧亢進、緑内障が報告されている。このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>

(続く)

一般的名称	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル (Beclometasone Dipropionate)																						
使用上の注意	<p><b>(2) その他の副作用</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>頻度不明<sup>注2)</sup></th><th>0.1～5%未満</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症<sup>注1)</sup></td><td>蕁麻疹等の発疹、紅斑、そう痒、浮腫等</td><td></td></tr> <tr> <td>鼻腔</td><td>感染<sup>注3)</sup></td><td>鼻内刺激感、鼻内異物感、鼻閉感、嗅覚異常</td></tr> <tr> <td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛・頭重、耳閉感</td></tr> <tr> <td>口腔並びに呼吸器</td><td></td><td>咽頭乾燥感</td></tr> <tr> <td>内分泌</td><td></td><td>血清コルチゾール値上昇</td></tr> <tr> <td>その他</td><td>鼻中隔穿孔</td><td></td></tr> </tbody> </table> <p>注1) このような副作用があらわれた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。  注2) 自発報告または他のベクロメタゾンプロピオン酸エステル製剤での報告による。  注3) 吸入回数を減少させるか、吸入を中止すること。</p> <p><b>4.高齢者への投与</b>  一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら投与期間に注意するなど慎重に投与すること。</p> <p><b>5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b>  妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験で催奇形作用が報告されている。〕</p> <p><b>6.小児等への投与</b>  (1)本剤はステロイド剤であることを考慮し、非ステロイド系薬剤によって諸症状の緩解が得られない場合に使用すること。  (2)長期、大量使用により発育障害をきたすおそれがある。使用に当たっては、使用法を正しく指導し、経過の観察を十分行うこと。  (3)低出生体重児、新生児、乳児又は5才以下の幼児に対しては、器具の操作あるいは吸入が困難なため、使用経験がない。</p> <p><b>7.過量投与</b>  過量投与により、下垂体・副腎皮質系機能抑制があらわれることがある。この抑制が長期にわたった場合、副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様な症状があらわれることがある。このような場合には、全身性ステロイド療法を中止する手順で本剤を徐々に減量すること。</p> <p><b>8.適用上の注意</b>  <b>(1)投与経路</b>  1)鼻腔内への投与のみに使用させること。  2)本剤を気管支喘息用として口腔内に吸入させないこと。  3)眼に噴霧させないこと。  <b>(2)投与時</b>  鼻汁の多い場合は、十分鼻をかんだのち、噴霧吸入させること。  <b>(3)噴霧回数</b>  本剤は、1容器あたり60回噴霧できる。投与にはその範囲内で使用させること。</p> <p><b>9.その他の注意</b>  レセルピン系製剤、<math>\alpha</math>-メチルドパ製剤等の降圧剤には、副作用として鼻閉がみられることがある。このような降圧剤服用中のアレルギー性鼻炎又は血管運動性鼻炎の患者に、本剤を投与すると、鼻閉症状に対する本剤の効果が隠蔽されるおそれがあるので、臨床的観察を十分に行いながら投与すること。</p>			頻度不明 <sup>注2)</sup>	0.1～5%未満	過敏症 <sup>注1)</sup>	蕁麻疹等の発疹、紅斑、そう痒、浮腫等		鼻腔	感染 <sup>注3)</sup>	鼻内刺激感、鼻内異物感、鼻閉感、嗅覚異常	精神神経系		頭痛・頭重、耳閉感	口腔並びに呼吸器		咽頭乾燥感	内分泌		血清コルチゾール値上昇	その他	鼻中隔穿孔	
	頻度不明 <sup>注2)</sup>	0.1～5%未満																					
過敏症 <sup>注1)</sup>	蕁麻疹等の発疹、紅斑、そう痒、浮腫等																						
鼻腔	感染 <sup>注3)</sup>	鼻内刺激感、鼻内異物感、鼻閉感、嗅覚異常																					
精神神経系		頭痛・頭重、耳閉感																					
口腔並びに呼吸器		咽頭乾燥感																					
内分泌		血清コルチゾール値上昇																					
その他	鼻中隔穿孔																						
添付文書作成年月	2010年2月改訂（第6版）																						

表 1.7-5 リノコート®カプセル鼻用 50μg の効能・効果、用法・用量、使用上の注意など

一般的名称	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル (Beclometasone Dipropionate)
販売名	リノコート®カプセル鼻用 50μg
会社名	帝人ファーマ株式会社
承認年月日	1986年2月13日 (リノコート) 2002年6月27日 (リノコートカプセル外用 50μg) 2009年6月26日 (リノコートカプセル鼻用 50μg)
再審査年月	—
再評価年月	—
規制区分	処方せん医薬品
化学名	9-Chloro-11β,17,21-trihydroxy-16β-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 17,21-dipropionate
化学構造式	
剤型・含量	1カプセル中にベクロメタゾンプロピオン酸エステル 50μg 含有する外用カプセル剤
効能・効果	アレルギー性鼻炎、血管運動性鼻炎
用法・用量	通常、1回1カプセル (ベクロメタゾンプロピオン酸エステルとして 50μg) を1日2回朝、夜 (起床時、就寝時) 小型噴霧器を用いて鼻腔内に噴霧吸入する。なお、症状により適宜増減する。
警告	—
禁忌	<b>(次の患者には投与しないこと)</b> 1. 有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者 [症状を増悪するおそれがある。] 2. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
原則禁忌	<b>(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)</b> 結核性疾患の患者 [症状を増悪するおそれがある。]

(続く)

一般的名称	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル (Beclometasone Dipropionate)
使用上の注意	<p><b>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b>  (1)感染症の患者〔症状を増悪するおそれがある。〕  (2)反復性鼻出血の患者〔出血を増強するおそれがある。〕  (3)高血圧の患者〔血圧上昇を起こすおそれがある。〕  (4)糖尿病の患者〔症状を増悪するおそれがある。〕</p> <p><b>2.重要な基本的注意</b>  (1)<b>喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態</b>のときには原則として本剤は使用しないこと。  (2)<b>重症な肥厚性鼻炎や鼻茸の患者</b>では、本剤の鼻腔内での作用を確実にするため、これらの症状がある程度減少するよう他の療法を併用するとよい。  (3)本剤の投与期間中に<b>鼻症状の悪化</b>がみられた場合には、抗ヒスタミン剤あるいは、全身性ステロイド剤を短期間併用し、症状の軽減にあわせて併用薬剤を徐々に減量すること。  (4)本剤には持続効果が認められるので、特に<b>通年性の患者</b>において長期に使用する場合は、症状の改善状態が持続するようであれば、本剤の減量又は休薬につとめること。  (5)<b>全身性ステロイド剤の減量</b>は本剤の吸入開始後症状の安定をみて徐々に行う。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずる。  (6)<b>長期又は大量の全身性ステロイド療法</b>を受けている患者では<b>副腎皮質機能不全</b>が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も<b>副腎皮質機能検査</b>を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。  (7)<b>全身性ステロイド剤の減量並びに離脱</b>に伴って、気管支喘息、ときに湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、倦怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがある。（このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと）</p> <p><b>3.副作用</b>  承認時における安全性評価対象 420 例中 11 例（2.6％）に 11 件の副作用が認められ、主なものは鼻内刺激感 2 件（0.5％）、鼻内異物感 1 件（0.2％）、鼻閉感 1 件（0.2％）、嗅覚異常 1 件（0.2％）等の鼻腔系の症状であった。また、副作用とされた臨床検査値の変動は血清コルチゾール値の上昇 1 件（0.2％）のみであった。  <b>(1) 重大な副作用</b>  <b>眼：</b>外国において、眼圧亢進、緑内障が報告されている。このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>

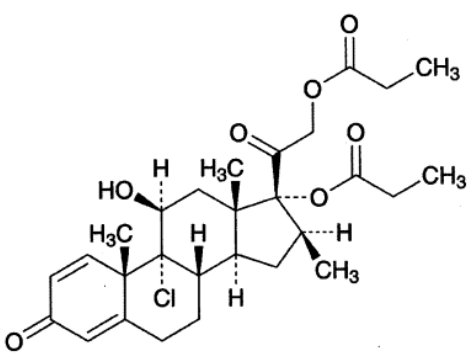
(続く)

一般的名称	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル (Beclometasone Dipropionate)	
使用上の注意	<b>(2) その他の副作用</b>	
<p>注1) このような副作用があらわれた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこと。</p> <p>注2) 自発報告または他のベクロメタゾンプロピオン酸エステル製剤での報告による。</p> <p>注3) 吸入回数を減少させるか、吸入を中止すること。</p> <p><b>4.高齢者への投与</b></p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら投与期間に注意するなど慎重に投与すること。</p> <p><b>5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b></p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験で催奇形作用が報告されている。〕</p> <p><b>6.小児等への投与</b></p> <p>(1)本剤はステロイド剤であることを考慮し、非ステロイド系薬剤によって諸症状の緩解が得られない場合に使用すること。</p> <p>(2)長期、大量使用により発育障害をきたすおそれがある。使用に当たっては、使用法を正しく指導し、経過の観察を十分行うこと。</p> <p>(3)低出生体重児、新生児、乳児又は5才以下の幼児に対しては、器具の操作あるいは吸入が困難なため、使用経験がない。</p> <p><b>7.過量投与</b></p> <p>過量投与により、下垂体・副腎皮質系機能抑制があらわれることがある。この抑制が長期にわたった場合、副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様な症状があらわれることがある。このような場合には、全身性ステロイド療法を中止する手順で本剤を徐々に減量すること。</p> <p><b>8.適用上の注意</b></p> <p><b>(1)投与経路</b></p> <p>1)本剤は鼻腔粘膜への付着性粉末剤（外用剤）であるので、カプセルを内服させないこと。</p> <p>2)本剤を気管支喘息用として吸入させないこと。</p> <p>3)眼に噴霧させないこと。</p> <p><b>(2)投与方法</b></p> <p>専用の小型噴霧器（パブライザー<sup>®</sup>）を用い、そのケースに挿入された説明図にしたがって、鼻腔内に噴霧吸入させること。</p> <p><b>(3)投与时</b></p> <p>鼻汁の多い場合は、十分鼻をかんだのち、噴霧吸入させること。</p> <p><b>(4)薬剤交付時</b></p> <p>PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して使用するよう指導すること。</p> <p>〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕</p>		

(続く)

一般的名称	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル (Beclometasone Dipropionate)
使用上の注意	<b>9.その他の注意</b> レセルピン系製剤、 $\alpha$ -メチルドパ製剤等の降圧剤には、副作用として鼻閉がみられることがある。このような降圧剤服用中のアレルギー性鼻炎又は血管運動性鼻炎の患者に、本剤を投与すると、鼻閉症状に対する本剤の効果が隠蔽されるおそれがあるので、臨床的観察を十分に行いながら投与すること。
添付文書作成年 月	2012 年 6 月改訂 (第 8 版)

表 1.7-6 アルデシン®AQ ネーザル 50μg の効能・効果、用法・用量、使用上の注意など

一般的名称	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル (Beclometasone Dipropionate)
販売名	アルデシン®AQ ネーザル 50μg
会社名	M S D 株式会社
承認年月日	1994 年 3 月 15 日 (アルデシン AQ ネーザル) 2008 年 8 月 13 日 (アルデシン AQ ネーザル 50μg)
再審査年月	—
再評価年月	—
規制区分	処方せん医薬品
化学名	9-Chloro-11β,17,21-trihydroxy-16β-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 17,21-dipropanoate
化学構造式	
剤型・含量	1 噴霧中にベクロメタゾンプロピオン酸エステル 50μg 含有する定量噴霧式懸濁剤
効能・効果	アレルギー性鼻炎、血管運動性鼻炎
用法・用量	<p>擤鼻後十分の呼吸を行わせ、吸気の際に本剤を 1 側鼻孔より 1 回噴霧し、この際他側の鼻孔は指で閉鎖する。</p> <p>次いで他側鼻孔に同様の操作を行う。</p> <p>成人は、通常 1 回上記 1 操作の吸入（ベクロメタゾンプロピオン酸エステルとして 100μg）を、1 日 4 回鼻腔内に噴霧吸入する。</p> <p>小児は、通常 1 回上記 1 操作の吸入（ベクロメタゾンプロピオン酸エステルとして 100μg）を、1 日 2 回鼻腔内に噴霧吸入する。</p> <p>なお、年齢・体重・症状により適宜増減するが、1 日の最大投与量は、成人では 16 吸入、小児では 8 吸入を限度とする。また、症状の緩解がみられた場合は、その後の経過を観察しながら減量する。</p>
警告	—
禁忌	<p>(次の患者には投与しないこと)</p> <p>(1)有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者〔症状を増悪するおそれがある。〕</p> <p>(2)本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者</p>
原則禁忌	<p>(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)</p> <p>結核性疾患の患者〔症状を増悪するおそれがある。〕</p>

(続く)

一般的名称	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル (Beclometasone Dipropionate)
使用上の注意	<p><b>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b></p> <p>(1) 感染症の患者〔症状を増悪するおそれがある。〕</p> <p>(2) 反復性鼻出血の患者〔出血を増悪するおそれがある。〕</p> <p>(3) 高血圧の患者〔血圧上昇を起こすおそれがある。〕</p> <p>(4) 糖尿病の患者〔症状を増悪するおそれがある。〕</p> <p><b>2.重要な基本的注意</b></p> <p>(1) <b>喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態</b>のときには原則として本剤は使用しないこと。</p> <p>(2) <b>重症な肥厚性鼻炎や鼻茸の患者</b>では、本剤の鼻腔内での作用を確実にするため、これらの症状がある程度減少するよう他の療法を併用するとよい。</p> <p>(3) 本剤の投与期間中に<b>鼻症状の悪化</b>がみられた場合には、抗ヒスタミン剤あるいは、全身性ステロイド剤を短期間併用し、症状の軽減に併せて併用薬剤を徐々に減量すること。</p> <p>(4) 本剤には持続効果が認められるので、特に<b>通年性の患者</b>において長期に使用する場合は、症状の改善状態が持続するようであれば、本剤の減量又は休薬につとめること。</p> <p>(5) <b>全身性ステロイド剤の減量</b>は本剤の吸入開始後症状の安定をみて徐々に行う。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずる。</p> <p>(6) <b>長期又は大量の全身性ステロイド療法</b>を受けている患者では<b>副腎皮質機能不全</b>が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も<b>副腎皮質機能検査</b>を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また、必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。</p> <p>(7) <b>全身性ステロイド剤の減量並びに離脱</b>に伴って、気管支喘息、ときに湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、倦怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがある（このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと）。</p> <p><b>3.副作用</b></p> <p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p>眼：外国において、眼圧亢進、緑内障が報告されている。</p> <p>このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>

(続く)



一般的名称	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル (Beclometasone Dipropionate)			
使用上の注意	(2) その他の副作用			
	以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。			
		頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
	過敏症 <sup>注1)</sup>	紅斑、そう痒、浮腫		蕁麻疹等の発疹
	鼻腔		鼻症状（刺激感、そう痒感、乾燥感、不快感） <sup>注2)</sup> 、くしゃみ発作	鼻出血 <sup>注2)</sup> 、感染 <sup>注2)</sup> 、異臭感、嗅覚障害
	口腔並びに呼吸器			咽喉頭症状（刺激感、異物感）、感染 <sup>注2)</sup>
	消化器	悪心、嘔吐、下痢		食欲不振
	循環器	高血圧		
	精神神経系			頭痛、めまい
	その他	鼻中隔穿孔 <sup>注3)</sup>		気管支喘息の発現・増悪
注1) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。				
注2) 吸入回数を減少させるか、吸入を中止すること。				
注3) 鼻内噴霧用コルチコステロイド剤使用後に、鼻中隔穿孔が認められたとの報告がある。				
4.高齢者への投与				
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。				
5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与				
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔本剤は動物実験（ラット）で催奇形作用が報告されている。〕				
6.小児等への投与				
(1) 本剤はステロイド剤であることを考慮し、非ステロイド系薬剤によって諸症状の緩解が得られない場合に使用すること。				
(2) 長期、大量使用により発育障害を来すおそれがある。使用にあたっては、使用法を正しく指導し、経過の観察を十分に行うこと。				
(3) 低出生体重児、新生児、乳児又は5才以下の幼児に対する安全性は確立していないので、慎重に投与すること。				
7.過量投与				
過量投与により、下垂体・副腎皮質系機能抑制があらわれることがある。この抑制が長期にわたった場合、副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様な症状があらわれることがある。このような場合には、全身性ステロイド療法を中止する手順で本剤を徐々に減量すること。				
8.その他の注意				
レセルピン系製剤、 $\alpha$ -メチルドパ製剤等の降圧剤には、副作用として鼻閉がみられることがある。このような降圧剤服用中のアレルギー性鼻炎又は血管運動性鼻炎の患者に、本剤を投与すると、鼻閉症状に対する本剤の効果が隠蔽されるおそれがあるので、臨床的観察を十分に行いながら投与すること。				
添付文書作成年月	2010 年 10 月改訂（第 9 版）			

**1.8. 添付文書（案）**

**1.8.1. 添付文書（案）**

\* 添付文書（案）は審査段階のものであり、  
最新の添付文書を参照すること。

\* 新薬承認情報提供時に記載

定量噴霧式アレルギー性鼻炎治療剤  
**アラミスト®点鼻液27.5μg 56噴霧用**  
**Allermist® 27.5μg 56 metered Nasal Spray**  
**フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液**

規制区分：

**処方せん医薬品**

(注意－医師等の処方せんにより使用すること)

貯 法：室温保存

使用期限：包装に表示

注意：「取扱い上の注意」の項参照

承認番号	22100AMX00662
薬価収載	2009 年 6 月
販売開始	2009 年 6 月
効能追加	
国際誕生	2007 年 4 月

**【禁 忌】** (次の患者には投与しないこと)

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

**【組成・性状】**

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

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

**【効能・効果】**

アレルギー性鼻炎

**【用法・用量】**

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

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

**用法・用量に関連する使用上の注意**

- 1.本剤の十分な臨床効果を得るためには継続的に使用すること。
- 2.新しい噴霧器を使用する際には空噴霧を行い（6回程度）、液が完全に霧状になることを確認した後に使用するよう患者に指導すること。なお、同じ噴霧器を2回目以降使用する場合には空噴霧は不要であるが、5日以上噴霧器の蓋が外れていた場合又は30日以上噴霧器を使用しなかった場合には空噴霧が必要となる場合がある。

**【使用上の注意】**

1. **慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること）
  - (1)鼻咽喉感染症の患者〔症状を増悪するおそれがある〕
  - (2)反復性鼻出血の患者〔出血を増悪するおそれがある〕
2. **重要な基本的注意**
  - (1)重症な肥厚性鼻炎や鼻茸の患者では、本剤の鼻腔内での作用を確実にするため、これらの症状がある程度減少するよう他の療法を併用するとよい。
  - (2)本剤の投与期間中に鼻症状の悪化がみられた場合には、

抗ヒスタミン剤あるいは、全身性ステロイド剤を短期間併用し、症状の軽減にあわせて併用薬剤を徐々に減量すること。

- (3)全身性ステロイド剤の減量は本剤の吸入開始後症状の安定をみて徐々に行う。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずる。
- (4)長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では副腎皮質機能不全が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。
- (5)全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、点鼻ステロイド剤を特に長期間、大量に投与する場合に小児の成長遅延をきたすおそれがある。本剤を小児に長期間投与する場合には、身長等の経過の観察を十分行うこと。また、使用にあたっては、使用法を正しく指導すること。
- (6)全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って、気管支喘息、ときに湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、けん怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがある（このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと）。
- (7)通年性アレルギー性鼻炎患者において長期に使用する場合、症状の改善状態持続時には、減量につとめること。
- (8)全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、点鼻ステロイド剤の投与により全身性の作用（クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障を含む）が発現する可能性がある。特に長期間、大量投与の場合には定期的に検査を行い、全身性の作用が認められた場合には適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

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

併用注意（併用に注意すること）

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

4. 副作用

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

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

アレルギー性鼻炎患者を対象とした使用成績調査1592例中9例（0.6%）に副作用が報告された。その主なものは鼻出血3例（0.2%）であった（第6回安全性定期報告時）。

小児：通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験（2週間投与）において、131例中1例（0.7%）に鼻部不快感が報告された。また、12週間投与した長期試験において、61例中1例（1.6%）に発声障害が報告された（承認時）。

(1)重大な副作用

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

(2)その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.3%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
過敏症	発疹	血管浮腫、蕁麻疹
鼻腔	鼻出血、鼻症状（刺激感、疼痛、乾燥感）	鼻潰瘍
精神神経系		頭痛、睡眠障害
その他	血中コルチゾール減少、白血球数増加	眼圧上昇

発現頻度は承認時までの臨床試験及び現在進行中の製造販売後調査の中間結果を合わせて算出した。

注 1) 海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験がない）。

8. 適用上の注意

鼻腔内噴霧用にのみ使用すること。

9. その他の注意

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

【薬物動態】

1. 血中濃度

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

小児通年性アレルギー性鼻炎患者に本剤55μgを1日1回12週間鼻腔内投与した時の最終投与日の投与0.5～2.0時間後の血中濃度は、大部分の被験者において定量下限（10pg/mL）未満であった。定量下限値を超えた2歳以上6歳未満の2例の血漿中濃度は10.9及び13.1pg/mL、6歳以上15歳未満の3例は14.9～23.7pg/mLであった。

2. 分布・代謝・排泄（外国人データ）

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

3. 肝障害患者における薬物動態データ（外国人データ）

本剤の肝障害患者への鼻腔内投与は検討していない。

なお、中等度肝機能障害患者に本剤400μgを単回吸入投与した結果、C<sub>max</sub>及びAUCの増加が認められている。

4. 相互作用（外国人データ）

強力なCYP3A4阻害薬であるケトコナゾール（200mgを1日1回経口投与、国内未発売）との7日間併用投与により、本剤110μgを反復鼻腔内投与した時の血中濃度は20例中6例で定量可能であり、プラセボとの併用投与時の20例中1例より増加した。併用投与7日後の24時間血清コルチゾール値の加重

平均値の比（90%信頼区間）は、プラセボ投与時と比較して0.95（0.86-1.04）であった。

## 【臨床成績】

### 1. 成人

#### (1)用量反応試験

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

表-1 3鼻症状合計スコア平均の変化量（国内用量反応試験）

投与群	症例数	ベースライン (平均値 ±SD)	全投与期間 (平均値 ±SD)	変化量 (調整済み 平均値 <sup>注1)</sup> ±SE)	プラセボ群 との差 (調整済み 平均値の 差)
本剤110μg群	80	6.3±1.17	4.3±1.48	-1.95±0.163	-0.791*
本剤220μg群	81	5.8±0.96	3.9±1.47	-2.14±0.160	-0.985*
プラセボ群	79	6.5±1.07	5.2±1.50	-1.16±0.165	—

注1) 共変量にて調整

\*p<0.001（共分散分析, Dunnettの多重比較）

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

#### (2)比較試験

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

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

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

注1) 共変量にて調整

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

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

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

\*p<0.001（共分散分析）

#### (3)視床下部-下垂体-副腎皮質系機能に対する影響

海外の通年性アレルギー性鼻炎を対象とした臨床試験において、本剤110μgを1日1回6週間投与した場合、視床下部-下垂体-副腎皮質系機能への影響は認められなかった<sup>4)</sup>。

## 2. 小児

### 比較試験

国内において6歳以上15歳未満の小児の通年性アレルギー性鼻炎を対象として、本剤（55μg/日、1日1回）又はプラセボを2週間投与する二重盲検比較試験を実施した。その結果、全投与期間における3鼻症状合計スコア平均の変化量（調整済み平均値）は、本剤55μg群で-1.98、プラセボ群で-0.89、変化量の差は-1.089であり、本剤のプラセボに対する優越性が検証された（表-4）。

表-4 3鼻症状合計スコア平均の変化量

投与群	症例数	ベースライン (平均値 ±SD)	全投与期間 (平均値 ±SD)	変化量 (調整済み 平均値 <sup>注1)</sup> ±SE)	調整済み平均 値の差 (両側95% 信頼区間)
本剤55μg群	131	5.0±0.94	3.1±1.53	-1.98±0.12	-1.089* (-1.41、 -0.76)
プラセボ群	130	5.2±1.06	4.2±1.55	-0.89±0.12	

注1) 共変量にて調整

\*p<0.001（共分散分析）

### 【薬効薬理】

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

#### 1. アレルギー性鼻炎抑制作用<sup>5)</sup>

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

#### 2. 好酸球浸潤抑制作用

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

#### 3. 抗炎症作用

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

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フルチカゾンフランカルボン酸エステル

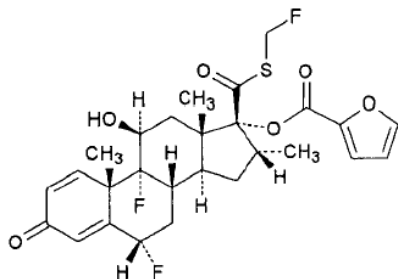
(Fluticasone Furoate)

化学名：6 $\alpha$ ,9-Difluoro-17 $\beta$ -[(fluoromethylsulfonyl)carbonyl]-11 $\beta$ -hydroxy-16  $\alpha$ -methyl- 3-oxoandrost-1,4-dien-17 $\alpha$ -yl furan-2-carboxylate

分子式：C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S

分子量：538.58

構造式：



性状：白色の粉末である。

### 【取扱い上の注意】

- 1.定められた用法・用量を守り、患者に指示すること。
- 2.患者には添付の鼻用定量噴霧器の使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。
- 3.本剤の使用前に容器を上下によく振ること。

### 【包装】

アラミスト点鼻液27.5 $\mu$ g 56噴霧用：6g $\times$ 1

### 【主要文献】

- 1) Okubo K., et al. : Curr Med Res Opin, **24**, 3393-3403 (2008)
- 2) Martin BG., et al. : Allergy Asthma Proc, **28**, 216-225 (2007)
- 3) Okubo K., et al. : Allergy Asthma Proc, **30**, 84-94 (2009)
- 4) Patel D., et al. : Ann Allergy Asthma Immunol, **100**, 490-496 (2008)
- 5) 中野祥行ほか：薬理と治療, **36**, 1119-1122 (2008)

### 【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

カスタマー・ケア・センター

TEL：0120-561-007（9:00～18:00/土日祝日及び当社休業日を除く）

FAX：0120-561-047（24時間受付）

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

®：登録商標

## 1.8.2. 効能・効果及びその設定根拠

### 1.8.2.1. 効能・効果

アレルギー性鼻炎
----------

#### 1.8.2.2. 設定根拠

フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液（本剤）は、米国では 2007 年 4 月に、欧州では 2008 年 1 月に成人及び小児のアレルギー性鼻炎の治療薬として承認され、現在までに 100 カ国以上において承認されている。本邦では 2009 年 4 月に成人のアレルギー性鼻炎を適応症として承認され（1.13.1.1.）、アラミスト®点鼻液 27.5µg 56 噴霧用として上市されている。新たに実施した日本人の小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした国内臨床試験結果（FFR116364 試験及び FFR116365 試験）から、小児のアレルギー性鼻炎に対する本剤の 1 日 1 回、55 µg、鼻腔内投与における有効性及び安全性が確認されたため、小児適応の承認申請を行うこととした。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル（GW685698X、FF）は、GlaxoSmithKline 社により創製されたグルココルチコイド受容体のアゴニスト作用を有するステロイド化合物であり、本剤は FF を有効成分とする定量噴霧式の鼻噴霧用ステロイド薬である。鼻噴霧用ステロイド薬は、本邦及び海外ともにアレルギー性鼻炎に対して確立された治療薬であり、ガイドラインにおいて推奨されている[ARIA, 2008][鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会, 2013][日本小児アレルギー学会, 2011]。また、アレルギー性鼻炎の薬物治療に成人と小児で大きな違いはなく[日本小児アレルギー学会, 2011][鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会, 2013][ARIA, 2008]、鼻噴霧用ステロイド薬は小児においてもアレルギー性鼻炎に対して確立された治療薬であり、本邦及び海外のガイドラインで推奨されている。

本邦において、6 歳以上 15 歳未満の小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第 III 相検証的試験（FFR116364 試験）を行った結果、主要評価項目であるくしゃみ発作、鼻汁、鼻閉の合計スコアの 3 鼻症状スコア（3TNSS）及び鼻鏡所見等の副次評価項目において、プラセボと比較して、1 日 1 回、55 µg の用法・用量で本剤による通年性アレルギー性鼻炎の症状の改善効果が示された。また、2 歳以上 15 歳未満の小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした長期投与試験（FFR116365 試験）を行った結果、1 日 1 回、55 µg の用法・用量で、2 歳以上 6 歳未満の小児においても 6 歳以上 15 歳未満の小児と同様に、投与前のベースライン値と比較して、本剤による通年性アレルギー性鼻炎の症状の改善（3TNSS 及び鼻鏡所見）が認められた。よって、本剤は日本人の小児通年性アレルギー性鼻炎患者の症状を改善させ、通年性アレルギー性鼻炎の治療薬として有用であると考えられる。

アレルギー性鼻炎は好発時期の有無により通年性と季節性に分けられる[鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会, 2013][日本小児アレルギー学会, 2011]。通年性アレルギー性鼻炎の主な原因抗原はハウスダスト、ダニであるのに対して季節性アレルギー性鼻炎の主な原因抗原は花粉であり[鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会, 2013]、通年性と季節性では病因となる抗原は異なるが、いずれも鼻粘膜の I 型アレルギー性疾患であり、発症メカニズム

及び主症状が発作性反復性のくしゃみ、鼻漏、鼻閉の3主徴である点で同一である。鼻噴霧用ステロイド薬はガイドラインで通年性アレルギー性鼻炎及び季節性アレルギー性鼻炎の両方において推奨されており[鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会, 2013; 日本小児アレルギー学会, 2011]、本邦で承認されている本剤を含む鼻噴霧用ステロイド薬は「アレルギー性鼻炎」の適応を持ち、通年性アレルギー性鼻炎及び季節性アレルギー性鼻炎の両方に使用されている。また、本剤は日本人の成人の季節性アレルギー性鼻炎患者においてフルチカゾンプロピオン酸エステル点鼻液に対する非劣性が確認されており(1.13.1.3.)、季節性アレルギー性鼻炎の治療薬としても有用であることが示されている。よって、本剤は日本人の小児において、通年性アレルギー性鼻炎と同様に季節性アレルギー性鼻炎の症状を改善させ、季節性アレルギー性鼻炎の治療薬としても有用であると考えられたことから、小児においても成人と同様にアレルギー性鼻炎を効能・効果とした。

#### 参考文献

ARIA. ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) 2008 Update. Available at URL(2012.12):<http://www.whiar.org/docs/ARIA-Report-2008.pdf>. 2008:.

日本小児アレルギー学会. 小児アレルギー疾患総合ガイドライン 2011.. 2011:.

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 2013 年版.. 2013:.



### 1.8.3. 用法・用量及びその設定根拠

#### 1.8.3.1. 用法・用量

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

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

下線部：承認用法・用量への追加箇所

#### 1.8.3.2. 設定根拠

本剤は本邦において、2009 年 4 月に成人のアレルギー性鼻炎を適応症として承認され（1.13.1.1.）、アラミスト点鼻液 27.5 $\mu$ g 56 噴霧用として上市されている。成人のアレルギー性鼻炎を適応症とする用法・用量は、国内・海外ともに 110  $\mu$ g、1 日 1 回である。

日本人の小児アレルギー性鼻炎患者に対する [ ] については、医薬品医療機器総合機構（機構）との医薬品 [ ] 相談において、以下に基づき [ ]（ [ ] ） [ ] について助言を求めた。その結果（1.13.2.）から、日本人小児における [ ]（ [ ] 及び [ ] ） [ ]（ [ ] ）と設定した。

- 海外臨床試験において本剤 [ ]（ [ ] ）投与の [ ] [ ]、 [ ] が確認されている。
- 本剤は海外において、 [ ]（ [ ] ）の [ ]（ [ ] ）で用いられている。本剤は [ ] [ ]と考えられ、 [ ]（ [ ] ） [ ]と考えられる。
- 国内で [ ]用いられている。

本邦において、6 歳以上 15 歳未満の小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第 III 相検証的試験（FFR116364 試験）を行った結果、主要評価項目である 3TNSS 及び鼻鏡所見等の副次評価項目において、プラセボと比較して、1 日 1 回、55  $\mu$ g の用法・用量で本剤によるアレルギー性鼻炎の症状の改善効果が示された。また、2 歳以上 15 歳未満の小児通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした長期投与試験（FFR116365 試験）を行った結果、1 日 1 回、55  $\mu$ g の用法・用量で、2 歳以上 6 歳未満の小児においても 6 歳以上 15 歳未満の小児と同様に、投与前のベースライン値と比較して、本剤によるアレルギー性鼻炎の症状の改善（3TNSS 及び鼻鏡所見）が認められた。よって、本剤は 1 日 1 回、55  $\mu$ g の用法・用量で日本人の小児アレルギー性鼻炎患者の症状を改善させ、アレルギー性鼻炎の治療薬としての有効性が確認された。

第Ⅲ相検証的試験（FFR116364 試験）において、本剤 55 µg 投与開始後に認められた有害事象の発現頻度及び重症度にプラセボと比較して大きな差はみられず、重症度はいずれも軽度又は中等度であった。本剤群で投与開始後に認められた治験薬と関連のある有害事象は鼻部不快感 1%未満（1 / 131 例）のみであり、本事象はプラセボ群でも 1%未満（1 / 130 例）で認められ、発現頻度及び重症度（いずれも軽度）に違いは認められなかった

（2.5.5.2.3.1.）。長期投与試験（FFR116365 試験）においては、本剤 55 µg の投与開始後の有害事象の発現頻度は 67%（41 / 61 例）、投与開始後の治験薬と関連のある有害事象の発現頻度は 2%（1 / 61 例）であり、有害事象の重症度はいずれも軽度であった。本剤の投与開始後に認められた治験薬と関連のある有害事象は、発声障害（嗄声）2%（1 / 61 例）のみであった（2.5.5.2.3.1.）。いずれの試験においても、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。また、小児特有に発現する臨床的に問題となる有害事象は認められなかった。よって、日本人の小児アレルギー性鼻炎患者に 1 日 1 回、55 µg の用法・用量での投与における本剤の安全性プロファイルは、成人と同様に良好であると考えられる。

以上のように、本剤は日本人の小児アレルギー性鼻炎患者に対して 1 日 1 回、55 µg の用法・用量で、アレルギー性鼻炎の症状に対する有効性が確認され、安全性プロファイルは成人と同様に良好であると考えられることから、アレルギー性鼻炎の治療薬として有用であると考えられる。よって、本剤の用法・用量に、小児における用法・用量として 1 日 1 回、55 µg を追加することが可能であると考えた。

**1.8.4. 使用上の注意（案）及びその設定根拠**

本使用上の注意（案）は、アラミスト点鼻液 27.5μg 56 噴霧用の添付文書内容に今回申請する小児の用法・用量に関わる注意を加えたものである。なお、最新のアラミスト点鼻液 27.5μg 56 噴霧用添付文書（2012 年 9 月改訂、第 4 版）より変更する部分を下線（    部）、削除する部分を取り消し線（部）にて示した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<b>【禁忌】</b> （次の患者には投与しないこと） (1)有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者 〔症状を増悪するおそれがある〕 (2)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	2012 年 9 月改訂（第 4 版） 添付文書から変更なし。
<b>用法・用量に関連する使用上の注意</b> 1.本剤の十分な臨床効果を得るためには継続的に使用すること。 2.新しい噴霧器を使用する際には空噴霧を行い（6 回程度）、液が完全に霧状になることを確認した後に使用するよう患者に指導すること。なお、同じ噴霧器を 2 回目以降使用する場合には空噴霧は不要であるが、5 日以上噴霧器の蓋が外れていた場合又は 30 日以上噴霧器を使用しなかった場合には空噴霧が必要となる場合がある。	2012 年 9 月改訂（第 4 版） 添付文書から変更なし。
<b>【使用上の注意】</b> <b>1. 慎重投与</b> （次の患者には慎重に投与すること） (1)鼻咽喉感染症の患者〔症状を増悪するおそれがある〕 (2)反復性鼻出血の患者〔出血を増悪するおそれがある〕	2012 年 9 月改訂（第 4 版） 添付文書から変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1)重症な肥厚性鼻炎や鼻茸の患者では、本剤の鼻腔内での作用を確実にするため、これらの症状がある程度減少するよう他の療法を併用するとよい。</p> <p>(2)本剤の投与期間中に鼻症状の悪化がみられた場合には、抗ヒスタミン剤あるいは、全身性ステロイド剤を短期間併用し、症状の軽減にあわせて併用薬剤を徐々に減量すること。</p> <p>(3)全身性ステロイド剤の減量は本剤の吸入開始後症状の安定をみて徐々に行う。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずる。</p> <p>(4)長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では副腎皮質機能不全が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。</p> <p><u>(5)全身性ステロイド剤と比較し可能性は低い、点鼻ステロイド剤を特に長期間、大量に投与する場合に小児の成長遅延をきたすおそれがある。本剤を小児に長期間投与する場合には、身長等の経過の観察を十分行うこと。また、使用にあたっては、使用法を正しく指導すること。</u></p> <p>(6)全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って、気管支喘息、ときに湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、けん怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがある（このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと）。</p> <p>(7)通年性アレルギー性鼻炎患者において長期に使用する場合、症状の改善状態持続時には、減量につとめること。</p> <p>(8)全身性ステロイド剤と比較し可能性は低い、点鼻ステロイド剤の投与により全身性の作用（クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障を含む）が発現する可能性がある。特に長期間、大量投与の場合には定期的に検査を行い、全身性の作用が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p>	<p>(1)～(4)2012年9月改訂（第4版）添付文書から変更なし。</p> <p>(5)小児への適応追加に伴い、小児適応を有する同種・同効の点鼻ステロイド剤の添付文書（使用上の注意）を参考に設定した。</p> <p>(6)～(8)2012年9月改訂（第4版）添付文書から変更なし。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠						
<div>3. 相互作用</div> <div>本剤は、主として肝チトクローム P-450 3A4（CYP3A4）で代謝される。</div> <div>併用注意（併用に注意すること）</div> <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル等</td><td>副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。なお、類薬であるフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤とリトナビルを併用した臨床薬理試験において、血中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度の上昇、また血中コルチゾール値の低下が認められ、全身性のステロイド作用が発現したとの報告がある。</td><td>CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 （【薬物動態】の項参照）</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。なお、類薬であるフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤とリトナビルを併用した臨床薬理試験において、血中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度の上昇、また血中コルチゾール値の低下が認められ、全身性のステロイド作用が発現したとの報告がある。	CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 （【薬物動態】の項参照）	2012 年 9 月改訂（第 4 版） 添付文書から変更なし。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。なお、類薬であるフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤とリトナビルを併用した臨床薬理試験において、血中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度の上昇、また血中コルチゾール値の低下が認められ、全身性のステロイド作用が発現したとの報告がある。	CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 （【薬物動態】の項参照）					
<div>4. 副作用</div> <div>成人：通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験（2 週間投与）において、80 例中 6 例（7.5%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告され、その主なものは血中コルチゾール減少 2 例（2.5%）であった。また、12 週間投与した長期試験において、65 例中 1 例（1.5%）に臨床検査値異常を含む副作用として白血球数増加 1 例（1.5%）が報告された（承認時）。 季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験（2 週間投与）において、149 例中 9 例（6.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告され、その主なものは白血球数増加 2 例（1.3%）であった（承認時）。 アレルギー性鼻炎患者を対象とした使用成績調査1592例中 9 例（0.6%）に副作用が報告された。その主なものは鼻出血 3 例（0.2%）であった（第 6 回安全性定期報告時）。</div> <div>小児：通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験（2 週間投与）において、131 例中 1 例（0.7%）に鼻部不快感が報告された。また、12 週間投与した長期試験において、61 例中 1 例（1.6%）に発声障害が報告された（承認時）。</div>	小児の記載を追記するにあたり、記載整備した。  最新の安全性定期報告に基づき更新した。  小児に関する臨床試験結果に基づき追記した。						

使用上の注意（案）	設定根拠															
<p><b>（1）重大な副作用</b></p> <p><b>アナフィラキシー反応：</b>アナフィラキシー反応があらわれることがある（頻度不明<sup>注1)</sup>）ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	2012 年 9 月改訂（第 4 版） 添付文書から変更なし。															
<p><b>（2）その他の副作用</b></p> <p>以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table><tr><td></td><td>0.3%未満</td><td>頻度不明<sup>注1)</sup></td></tr><tr><td>過敏症</td><td>発疹</td><td>血管浮腫、蕁麻疹</td></tr><tr><td>鼻腔</td><td>鼻出血、鼻症状（刺激感、疼痛、乾燥感）</td><td>鼻潰瘍</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛、睡眠障害</td></tr><tr><td>その他</td><td>血中コルチゾール減少、白血球数増加</td><td>眼圧上昇</td></tr></table> <p>発現頻度は承認時までの臨床試験及び現在進行中の製造販売後調査の中間結果を合わせて算出した。</p> <p>注 1) 海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。</p>		0.3%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>	過敏症	発疹	血管浮腫、蕁麻疹	鼻腔	鼻出血、鼻症状（刺激感、疼痛、乾燥感）	鼻潰瘍	精神神経系		頭痛、睡眠障害	その他	血中コルチゾール減少、白血球数増加	眼圧上昇	2012 年 9 月改訂（第 4 版） 添付文書から変更なし。
	0.3%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>														
過敏症	発疹	血管浮腫、蕁麻疹														
鼻腔	鼻出血、鼻症状（刺激感、疼痛、乾燥感）	鼻潰瘍														
精神神経系		頭痛、睡眠障害														
その他	血中コルチゾール減少、白血球数増加	眼圧上昇														
<p><b>5. 高齢者への投与</b></p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p>	2012 年 9 月改訂（第 4 版） 添付文書から変更なし。															
<p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b></p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔グルココルチコイドは実験動物で催奇形性を示すとされているが、本薬を吸入投与したラット（91μg/kg/日まで）及びウサギ（8μg/kg/日まで）において催奇形作用はみられず、ラットの出生前後の発生に影響は認められていない。なお、高用量の吸入曝露により、ラットの胎児において低体重に関連した胸骨の不完全骨化の発現率増加がみられ、ウサギでは流産が認められている。〕</p>	2012 年 9 月改訂（第 4 版） 添付文書から変更なし。															

使用上の注意（案）	設定根拠
<b>7. 小児等への投与</b> 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験がない）。	本剤の2歳未満の幼児等における国内使用経験がないことから変更した。
<b>8. 適用上の注意</b> 鼻腔内噴霧用にのみ使用すること。	2012年9月改訂（第4版） 添付文書から変更なし。
<b>9. その他の注意</b> レセルピン系製剤、 $\alpha$ -メチルドパ製剤等の降圧剤には、副作用として鼻閉がみられることがある。このような降圧剤服用中のアレルギー性鼻炎の患者に、本剤を投与すると、鼻閉症状に対する本剤の効果が隠蔽されるおそれがあるので、臨床的観察を十分に行いながら投与すること。	2012年9月改訂（第4版） 添付文書から変更なし。

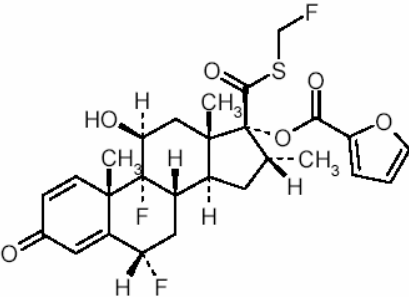
**1.9. 一般的名称に係る文書**

該当しない。



## 1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

&lt;現行&gt;

化学名・別名	フラン-2-カルボン酸 6 $\alpha$ ,9-ジフルオロ-17 $\beta$ -[(フルオロメチルスルファニル)カルボニル]-11 $\beta$ -ヒドロキシ-16 $\alpha$ -メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17 $\alpha$ -イルエステル (別名：フルチカゾンフランカルボン酸エステル) およびその製剤					
構造式						
効能・効果	アレルギー性鼻炎					
用法・用量	成人には、通常1回各鼻腔に2噴霧（1噴霧あたりフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして27.5 $\mu$ gを含有）を1日1回投与する。					
劇薬等の指定	処方せん医薬品：製剤					
市販名及び有効成分・分量	原体：フルチカゾンフランカルボン酸エステル 製剤：アラミスト点鼻液 27.5 $\mu$ g 56噴霧用 (1噴霧あたりフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして27.5 $\mu$ gを含有)					
毒性	急性	LD <sub>50</sub> (mg/kg) *	経口 (mg/kg)	吸入 ( $\mu$ g/kg)	腹腔	静脈
		ラット♂	> 2000	> 4360		
		ラット♀	2000	> 4360		
		イヌ		> 88.0		
	*: 概略の致死量					
	亜急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 ( $\mu$ g/kg/日)	無毒性量
		ラット	2週	鼻腔内	80, 160 $\mu$ g/匹/日	< 80
			1ヵ月	吸入	6.9, 17.6, 71.7	< 6.9
			1ヵ月	吸入	6.5, 19.5, 72.0	< 6.5
			3ヵ月	吸入	4.3, 8.5, 24.3	< 4.3
		イヌ	1ヵ月	鼻腔内	400, 1200 $\mu$ g/匹/日	< 400
			1ヵ月	吸入	10.57, 30.59, 104.6	< 10.57
			3ヵ月	吸入	11.3, 33.0, 64.7	< 11.3
	慢性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 ( $\mu$ g/kg/日)	無毒性量
		ラット	6ヵ月	吸入	3.2, 8.3, 20.3	< 3.2
		イヌ	6ヵ月	鼻腔内	1200, 2400 $\mu$ g/匹/日	< 1200
			9ヵ月	吸入	13.3, 30.1, 59.6	< 13.3

(続く)

副作用	<p>通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験</p> <p>副作用（臨床検査値異常変動を含む）発現率： 6／80 例 = 8%</p> <p>副作用（臨床検査値異常変動を含む）の種類： 血中コルチゾール減少 2 例、白血球数増加 1 例、リンパ球数減少 1 例、好中球数増加 1 例、鼻出血 1 例</p> <p>季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験</p> <p>副作用（臨床検査値異常変動を含む）発現率： 9／149 例 = 6%</p> <p>副作用（臨床検査値異常変動を含む）の種類： 白血球数増加 2 例、ALT 増加 1 例、AST 増加 1 例、血中 AI-P 増加 1 例、血中コルチゾール減少 1 例 など</p> <p>通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした長期試験（12 週間投与）</p> <p>副作用（臨床検査値異常変動を含む）発現率： 1／65 例 = 2%</p> <p>副作用（臨床検査値異常変動を含む）の種類： 白血球数増加 1 例</p>
会社	グラクソ・スミスクライン株式会社、製剤：輸入

&lt;追加&gt;

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	
用法・用量	小児には、通常1回各鼻腔に1噴霧（1噴霧あたりフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして27.5μgを含有）を1日1回投与する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	<p>FFR116364 試験</p> <p>副作用（臨床検査値異常を含む）発現率 1/131=0.7%</p> <p>副作用（臨床検査値異常を含む）の種類 例数</p> <p>鼻部不快感 1</p> <p>FFR116365 試験</p> <p>副作用（臨床検査値異常を含む）発現率 1/61=1.6%</p> <p>副作用（臨床検査値異常を含む）の種類 例数</p> <p>発声障害 1</p>
会社	

## 1.12. 添付資料一覧

## 1.12.1. 添付資料一覧

添付資料はすべて社内資料を用いているため、著者欄は削除した。

第4部（非臨床試験報告書）						
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 ／参考
4.2.3.5.4						
WD2008/00388/00	GW685698X: 14 Day Preliminary Juvenile Inhalation Toxicity Study of a Powder Aerosol Formulation in the Beagle Dog	2007年9月 ～2008年4月		海外	社内資料	評価
2011N126501_00	GW685698X and GW642444M: 13-week Juvenile Inhalation Toxicity Study of a Powder Aerosol Formulation in the Beagle Dog (Commencing 8 Weeks of Age)	2010年8月 ～2011年12月		海外	社内資料	評価

第5部（臨床試験報告書）						
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考
5.3.1.4						
FD2005/00013/00	The Validation of a Method for the Determination of GW685698 in Human Plasma (Range 10 to 1000 pg/mL) using SPE-HPLC-MS/MS	2005年2月 ～2005年5月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
PBC097-015	The Validation of a Method for the Determination of GW685698X in Human Plasma (range 10-1000 pg/mL) using SPE-HPLC-MS/MS	2008年10月 ～2009年1月	グラクソ・スミスクライン 株式会社	海外	社内資料	評価
PBC097-015-01	The Partial Validation of a Method for the Determination of GW685698X in Human Plasma (range 10-1000 pg/mL) using SPE-HPLC-MS/MS	2012年4月 ～2012年5月	グラクソ・スミスクライン 株式会社	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考
5.3.3.2						
FFR116365	GW685698Xの小児通年性アレルギー性鼻炎に対する長期投与試験	2012年6月 ～2012年11月	グラクソ・スミスクライン 株式会社	国内	社内資料	評価
FFR30008	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Once-Daily, Intranasal Administration of GW685698X Aqueous Nasal Spray 50mcg and 100mcg for 12 Weeks in Pediatric Subjects Ages 2 to <12 Years with Perennial Allergic Rhinitis (PAR)	2005年2月 ～2005年11月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
FFR100010	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-Daily, Intranasal Administration of GW685698X Aqueous Nasal Spray 50mcg and 100mcg for 2 Weeks in Pediatric Subjects Ages 2 to <12 Years with Seasonal Allergic Rhinitis (SAR)	2005年3月 ～2005年11月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
FFR100012	A randomized, double-blind, parallel group, placebo controlled, 6-week study of the effect of GW685698X aqueous nasal spray 100mcg QD on the hypothalamic pituitary adrenocortical (HPA) axis in children 2 to <12 years of age with perennial allergic rhinitis (PAR)	2005年2月 ～2005年6月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
5.3.5.1						
FFR116364	GW685698Xの小児通年性アレルギー性鼻炎に対する二重盲検、プラセボ 対照試験	2012年6月 ～2012年8月	グラクソ・スミスクライン 株式会社	国内	社内資料	評価
FFR30008	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Once-Daily, Intranasal Administration of GW685698X Aqueous Nasal Spray 50mcg and 100mcg for 12 Weeks in Pediatric Subjects Ages 2 to <12 Years with Perennial Allergic Rhinitis (PAR)	2005年2月 ～2005年11月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考
FFR100010	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-Daily, Intranasal Administration of GW685698X Aqueous Nasal Spray 50mcg and 100mcg for 2 Weeks in Pediatric Subjects Ages 2 to <12 Years with Seasonal Allergic Rhinitis (SAR)	2005年3月 ～2005年11月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
FFR100012	A randomized, double-blind, parallel group, placebo controlled, 6-week study of the effect of GW685698X aqueous nasal spray 100mcg QD on the hypothalamic pituitary adrenocortical (HPA) axis in children 2 to <12 years of age with perennial allergic rhinitis (PAR)	2005年2月 ～2005年6月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
FFR101747	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two-Week Crossover, Knemometric Assessment of the Effect of Fluticasone Furoate Nasal Spray 100mcg Once Daily on Short-Term Growth in Children Aged 6 to 11 Years with Seasonal and/or Perennial Allergic Rhinitis	2005年4月 ～2005年11月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
FFR101782	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multi-Center Study to Evaluate the Effects of a One-Year Course of Fluticasone Furoate Nasal Spray 110 mcg QD on Growth in Pre-Pubescent, Pediatric Subjects with Perennial Allergic Rhinitis	2007年11月 ～2011年3月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
5.3.5.2						
FFR116365	GW685698Xの小児通年性アレルギー性鼻炎に対する長期投与試験	2012年6月 ～2012年11月	グラクソ・スミスクライン 株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.3						
RM2006/00180/00	Integrated Summary of Safety for Fluticasone Furoate	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
5.3.5.4						
BDS-BM-2013-0002-00	Analysis Report for Summary Document Analysis Plan for Common Technical Document of Allermist for paediatric subjects with perennial allergic rhinitis	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
5.3.6						
2012N139263	Periodic Safety Update Report (From 27 April 2011 to 26 April 2012)	2011年4月 ～2012年4月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考

## 1.12.2. 提出すべき資料がない項目一覧

第3部 品質に関する文書

第4部のうち、以下の項目

- 4.2.1 薬理試験
- 4.2.2 薬物動態試験
- 4.2.3.1 単回投与毒性試験
- 4.2.3.2 反復投与毒性試験
- 4.2.3.3 遺伝毒性試験
- 4.2.3.4 がん原性試験
- 4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
- 4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験
- 4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
- 4.2.3.6 局所刺激性試験
- 4.2.3.7 その他の毒性試験
- 4.3 参考文献

第5部のうち、以下の項目

- 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
- 5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
- 5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
- 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
- 5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
- 5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
- 5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
- 5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書
- 5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書