

再審査報告書

平成 21 年 11 月 5 日
医薬品医療機器総合機構

販売名	小児用フルナーゼ点鼻液 25 μ g56 噴霧用*
有効成分名	フルチカゾンプロピオン酸エステル
申請者名	グラクソ・スミスクライン株式会社
承認の 効能・効果	アレルギー性鼻炎、血管運動性鼻炎
承認の 用法・用量	小児には、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 25 μ g)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。
承認年月日	平成 15 年 1 月 31 日(旧販売名「小児用フルナーゼ点鼻液 25」の承認日)
再審査期間	4 年間
備考	*医療事故防止対策に係る販売名変更代替新規申請により、「小児用フルナーゼ点鼻液 25」に代わり、平成 19 年 3 月 15 日付で「小児用フルナーゼ点鼻液 25 μ g56 噴霧用」が承認された。

調査の概要

1. 市販後調査全般について

特別調査は承認時の指導事項に基づき、小児用フルナーゼ点鼻液 25 μ g56 噴霧用(以下、「本剤」という。)の季節性アレルギー性鼻炎患児における安全性及び有効性等の適正使用情報の検出又は確認を目的とし、400 例を目標に中央登録方式により平成 15 年 9 月から平成 16 年 12 月まで実施され、耳鼻咽喉科及び小児科を中心に全国 78 施設から 396 例が収集された。

なお、使用成績調査及び市販後臨床試験は実施されていない。

2. 特別調査について

2-1 安全性

収集された 396 例中、「初診日以降来院せず」37 例、「花粉抗原不明」18 例及び「通年性アレルギー性鼻炎」7 例の計 62 例を除外した 334 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率(以下、「副作用発現率」という。)は 0.9%(3/334 例)であり、承認時までの成績(通年性アレルギー性鼻炎患児におけるプロピオン酸ベクロメタゾンエアゾールを対照とした非盲検試験)8.0%(4/50 例)と比べて高くはなかった。また、フルナーゼ点鼻液で成人を対象として実施した使用成績調査での副作用発現率 0.7%(23/3,208 例)と同程度であった。なお、安全性解析対象症例から除外された 62 例において副作用は発現しなかった。

発現した副作用は急性副鼻腔炎、嗅覚錯誤及び鼻出血が各 1 例 1 件であった。また、重篤な副作用はなく、転帰は何れも回復であった。これらについて申請者は以下のように説明した。なお、承認時までに認められた副作用は血中コルチゾール減少 3 例 3 件及び鼻炎 1 例 1 件であった。

急性副鼻腔炎については、10 歳男児に 100 μ g/日(1 回 2 噴霧 1 日 2 回)で本剤の投与を開始したところ、開始 10 日後に膿性鼻汁を認め、急性副鼻腔炎と診断された。発現から約 1 週間後に本剤の投与を中止し、その後、急性副鼻腔炎は回復した(転帰日不明)。担当医師は本剤との関連性を「否定できない」と判断したが、本剤投与開始時から咳を認めていたことから、気道感染の影響も疑われた症例であった。嗅覚錯誤については、11 歳女児に 100 μ g/日(1 回 2 噴霧 1 日 2 回)で本剤の投与を開始したところ、投与開始当日に不快臭(嗅覚錯誤)を認めた。発現から約 2 週間後に本剤の投与を中止し、同日中に不快臭(嗅覚錯誤)は回復した。担当医師は本剤との関連性を「確実」と判断した。鼻出血については、11 歳女児に 100 μ g/日(1 回 2 噴霧 1 日 2 回)で本剤の投与を開始したところ、投与開始後 14 日後に鼻出血を認めた。同日中に本剤の投与を中止し、中止後約 2 週間で鼻出血は回復した。担当医師は本剤との関連性を「否定できない」と判断したが、患者本人がかゆみの為に鼻をいじったこととの関連性も疑われた症例であった。以上から、発現した副作用は全て非重篤な事象で、本剤による副腎機能への影

響が考えられるような有害事象は報告されず（観察期間中にコルチゾール又は ACTH を測定した症例もなかった）、臨床上問題となる新たな所見及び疑問点はみられなかった。なお、安全性に影響を及ぼすと考えられる背景因子については、報告された副作用が 3 例 3 件と少なかったため、層別解析は行わなかった。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点において特段の対応が必要となるような問題点はないと判断した。

2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から「効果判定不能」10 例、「本剤投与開始前症状なし」6 例及び「花粉抗原不明（副作用発現症例）」1 例の計 17 例を除外した 317 例が有効性解析対象症例とされた。有効性（3 主徴スコア）の評価方法は、本剤投与開始前及び観察期間終了時のアレルギー性鼻炎の 3 主徴である、くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉の各症状の程度を「鼻アレルギー診療ガイドライン 2002 年版（改訂第 4 版）」（以下、「ガイドライン」という。）の「アレルギー性鼻炎症状の重症度分類」を参考に担当医が「-」から「++++」の 5 段階で判定し、さらにそれを「-」の 0 点から「++++」の 4 点までスコア化して検討された。

有効性解析対象症例 317 例における本剤投与開始前及び観察期間終了時の 3 主徴の合計スコアは投与開始前の 5.33 ± 2.15 (平均 \pm SD、以下同様) から 1.96 ± 1.76 に有意に減少した ($P < 0.001$ 、Wilcoxon の符号付順位和検定)。また、くしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉の症状別スコアについても、本剤投与開始前はそれぞれ 1.40 ± 0.89 、 1.92 ± 0.93 及び 2.01 ± 1.04 から 0.49 ± 0.64 、 0.79 ± 0.73 及び 0.68 ± 0.75 へと本剤投与開始後に何れの症状も有意 ($P < 0.001$) に減少し、改善が認められた。なお、承認時までの成績（プロピオン酸ベクロメタゾンエアゾールを対照とした非盲検試験）では本剤の有効性は 3 主徴の程度について同様の基準で「-」から「+++」の 4 段階で判定し、それを「-」の 0 点から「+++」の 3 点までスコア化して検討されており、判定方法が異なること、また対象疾患も承認時までの成績は通年性アレルギー性鼻炎における成績であり、一方の本調査では季節性アレルギー性鼻炎であることから、両者を単純に比較することはできないが、承認時までの成績では 3 主徴のベースライン及び投与第 2 週（最終投与週）合計スコアは、 5.33 ± 1.29 及び 2.62 ± 1.39 (PPS) であり、本調査における 3 主徴スコアの成績に特段の問題はないと考えられた。

有効性に影響を及ぼす要因の検討については、有効性（症状別改善度）から算出される改善率*について層別解析が行われた。有効性に影響を及ぼすと考えられる要因として性別、年齢別、入院・外来の区分別、使用理由別、投与前重症度別、罹病期間別、合併症の有無別、特記すべき体質・過敏性素因の有無別、全身性ステロイド使用歴の有無別、アレルギー性鼻炎に対する前治療薬剤の有無別、併用薬剤の有無別、総観察日数別、総投与量別、1 日平均投与量別について検討された結果、投与前重症度別、総観察日数別、総投与量別で有意差が認められた。重症度別の症状改善率については、「軽症」の改善率 43.4% (23/53 例) が他の重症度 (82.9~100%) より低かった。総観察日数別の改善率については、「42 日超 115 日以下」の改善率 71.0% (76/107 例) が他の層の改善率 (84.9~92.9%) より低かった。総投与量別についても総観察日数と同様に最も総投与量が多い層である「4,200 超 10,200 μ g 以下」の改善率 67.9% (53/78 例) が他の層の改善率 (82.4~94.7%) より低かった。これらについて、申請者は以下のように説明した。

重症度別の投与前後の 3 主徴スコアは「軽症」では 2.53 ± 0.72 から 1.02 ± 1.23 、「中等症」では 4.51 ± 0.92 から 1.82 ± 1.58 、「重症」では 6.50 ± 1.35 から 2.33 ± 1.88 、「最重症」では 8.58 ± 1.57 から 2.70 ± 2.04 と何れの重症度においても投与前に比較して有意に低下し、「軽症」における 3 主徴のスコアは他の重症度よりも低いスコアまで改善していた。軽症症例のように本剤投与前の重症度が低い場合は、より重症な症例に比べて本剤投与前後の臨床効果の差が現れにくく、これが「軽症」における症状改善率に影響したと考えられた。総観察日数については、「42 日

* ガイドラインの「アレルギー性鼻炎症状の重症度分類」により判定された本剤投与前後の重症度の変化から、鼻炎症状の改善度が「消失」、「著明改善」、「改善」、「不変」、「悪化」の 5 段階で判定され、「改善」以上の割合を改善率として算出された。

超 115 日以下」症例 107 例のうち、「不変」と判定されたのは 29 例、「悪化」と判定されたのは 2 例であった。「不変」と判定された 29 例における「くしゃみ発作」、「鼻汁」及び「鼻閉」各症状の本剤投与前後のスコアの推移は、それぞれ 1.00 ± 0.80 、 1.34 ± 0.72 及び 1.07 ± 0.59 から 0.59 ± 0.68 、 1.17 ± 0.80 及び 0.97 ± 0.87 へと何れの症状についてもスコアの減少が認められている。また、これら 29 例の投与前重症度は「軽症」18 例、「中等度」8 例、「重症」3 例と軽症例が 60%を占めていた。また、「悪化」と判定された 2 例の投与開始時の重症度は「軽症」であり、観察期間終了時の重症度が「中等症」と判定された症例であった。総投与量別についても、「4,200 超 10,200 μg 以下」であった 78 例のうち、症状改善度が「不変」もしくは「悪化」と判定された 25 例は何れも総観察日数が「42 日超 115 日以下」の層に含まれていた。以上より、臨床上特に問題となる所見は認められず、本剤の有効性に関して新たな問題点や疑問点は認められなかった。

機構は申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要となるような特段の問題点はないものと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者については、特別調査において本剤使用症例は収集されなかった。

長期使用症例については、特別調査で安全性解析対象症例として総観察日数が「42 日超」の症例が 111 例収集されているが、これらの症例では副作用は発現しておらず（「2-1 安全性」の項参照）、同じく有効性については解析対象症例として 107 例が収集されたが、他の層と比較して改善率は低かった（「2-2 有効性」の項参照）。

小児については、特別調査において安全性解析対象症例として「2 歳以上 5 歳未満」、「5 歳以上 10 歳未満」及び「10 歳以上 15 歳未満」でそれぞれ 27 例、189 例及び 118 例が収集されているが、先述（「2-1 安全性」の項参照）のとおり、発現した副作用は急性副鼻腔炎（10 歳）、嗅覚錯誤（11 歳）及び鼻出血（11 歳）が各 1 例 1 件であった。また有効性についても有効性解析対象症例として「2 歳以上 5 歳未満」、「5 歳以上 10 歳未満」及び「10 歳以上 15 歳未満」でそれぞれ 25 例、184 例及び 108 例が収集されているが年齢別改善率は 92.0%（23/25 例）、80.4%（148/184 例）及び 81.5%（88/108 例）と「2 歳以上 5 歳未満」の層が高かったが有意差はなかった。

以上より、機構は、特別な背景を有する患者（小児）について、安全性及び有効性において特段の問題点はないものと判断した。

3. 副作用及び感染症について

再審査期間中に重篤な副作用は報告されず、また厚生労働省又は機構に報告が行われた副作用及び感染症の症例もなかった。

再審査期間中に報告された副作用のうち、再審査期間終了時点における使用上の注意から予測できない非重篤な副作用は嘔吐（自発報告）、急性副鼻腔炎（特別調査）及び乳房硬結（自発報告）が各 1 例 1 件であった。これらについて申請者は以下のように説明した。

急性副鼻腔炎については、先述のとおり（「2-1 安全性」の項参照）本剤使用前から合併していた気道感染との関連も考えられた。嘔吐の症例は本剤投与開始当日に嘔吐を認め、同日中に本剤の投与を中止した。中止翌日には嘔吐は回復したが、併用薬剤の影響も否定できない症例であった。乳房硬結の症例については、本剤の処方から約 1 ヶ月後に乳房硬結を認めたが、その後の追跡調査ができず、詳細が不明であった。以上から特記すべき問題点は認められず、使用上の注意を変更する必要性はないものと考え、今後の発現状況をみて対処することとした。

再審査期間終了後、現時点（平成 21 年 8 月）までに 15 例 19 件の副作用が報告されている。これらのうち、使用上の注意から予測できない重篤な副作用としては白内障 1 件、非重篤な副作用としては呼気臭、変色歯、嘔吐、倦怠感、傾眠、尿臭異常、鼻閉及び蒼白各 1 件であった。白内障については、本剤投与との時間的關係から、本剤との関連性は否定できないと考えられ

るが、併用薬のプレドニゾロンによる可能性も疑われる症例であった。また、非重篤な副作用は何れも集積件数が少ないことなどから、本剤との関連性を判断することは困難であった。

機構は、これら申請者の説明を了承した。なお、平成 17 年 6 月には、フルチカゾン吸入用製剤及び点鼻用製剤の製造販売後調査の成績に基づき、点鼻用製剤については、「原則禁忌」の項から「高血圧症の患者」、「糖尿病の患者」及び「結核性疾患、呼吸器感染症の患者」が、また「慎重投与」の項から「呼吸器以外の感染症のある患者」がそれぞれ削除され、「慎重投与」の項に「鼻咽頭感染症の患者」が追記される使用上の注意の改訂が行われている。

4. 相互作用について

再審査期間中に相互作用によると思われる副作用の報告はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報について

平成 18 年 7 月時点において、点鼻用フルチカゾン製剤は世界 120 ヶ国以上で販売されており、小児に対しては米国及び英国を含む 20 ヶ国以上で認可されている。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報、回収、出荷停止等の措置はなかった。再審査期間中に厚生労働省又は機構へ報告された外国措置情報は 8 件あった。このうち 6 件は本剤と同一有効成分を含有するフルチカゾンプロピオン酸エステル・サルメテロールキシナホ酸塩配合剤の報告であり、5 件はディスカス製剤の不具合に関する措置（回収）情報、1 件は製造工程中に発生した取り違えに起因する表示に関する問題についての措置（回収）情報であった。その他の 2 件について、申請者は以下のように説明した。

1 件はオーストラリアにおいて、吸入ステロイド剤（ICS）による急性副腎不全の発生を防止する為に注意喚起が行われたものであった。国内での小児におけるフルタイドの最大投与承認用量はオーストラリアの承認用量と同じであり、当該報告の検討ではこの用量においては副腎抑制が起こる可能性は低いとされている。国内の添付文書には既に「使用上の注意」の「過量投与」の項に副腎抑制等が発現することがある旨を記載し、注意喚起を行っている。その他の 1 件については、英国において高用量の ICS を長期投与する患者に対し、ステロイド治療カードを日常的に配布する注意喚起であった。国内では ICS であるフルタイドの成人の最高承認用量は 800 μ g/日、小児は 200 μ g/日であり、英国におけるそれ（成人 2,000 μ g/日、小児 400 μ g/日）より低い用量が設定されていることを考慮すると、国内において当該カードの配布が必要となるケースはほとんどないと考える。また、現行の「使用上の注意」の「重大な基本的注意」及び「小児への投与」等の項において、ICS の長期あるいは大量投与においても全身性の作用が発現することがある旨を記載するなど注意喚起を行っている。以上より国内において安全確保措置を講じる必要はないと考えた。

機構は申請者の説明を了承した。

6. 研究報告について

再審査期間中、厚生労働省又は機構へ報告された研究報告はなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ 1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上