

再審査報告書

平成 30 年 2 月 9 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ナゾネックス点鼻液 50 µg 56 噴霧用 ナゾネックス点鼻液 50 µg 112 噴霧用
有 効 成 分 名	モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物
申 請 者 名	MSD 株式会社
承認の効能・効果	アレルギー性鼻炎
承認の用法・用量	<成人> 通常、成人には、各鼻腔に 2 噴霧ずつ 1 日 1 回投与する（モメタゾンフランカルボン酸エステルとして 1 日 200 µg） <小児> 通常、12 歳未満の小児には、各鼻腔に 1 噴霧ずつ 1 日 1 回投与する（モメタゾンフランカルボン酸エステルとして 1 日 100 µg） 通常、12 歳以上の小児には、各鼻腔に 2 噴霧ずつ 1 日 1 回投与する（モメタゾンフランカルボン酸エステルとして 1 日 200 µg）
承認年月日	平成 20 年 7 月 16 日：成人に対する用法・用量で承認 平成 24 年 5 月 25 日：小児の用法・用量を追加
再 審 査 期 間	成人：8 年間（平成 20 年 7 月 16 日～平成 28 年 7 月 15 日） 小児：平成 24 年 5 月 25 日～平成 28 年 7 月 15 日
備 考	

1. 製造販売後調査全般について

ナゾネックス点鼻液 50 µg 56 噴霧用及び同 50 µg 112 噴霧用（以下、「本剤」）の再審査期間中に下表に示す特定使用成績調査が実施された。なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）					
目 的	本剤の使用実態下における安全性及び有効性を把握する。				
調 査 方 式	中央登録方式	調 査 期 間	平成 20 年 11 月～ 平成 25 年 12 月	観 察 期 間	24 週間
施 設 数	407 施設	収 集 症 例 数	3,721 例	目 標 例 数	3,000 例
特定使用成績調査（小児に関する調査）					
目 的	16 歳未満の小児アレルギー性鼻炎患者を対象に本剤の使用実態下における安全性及び有効性を把握する。				
調 査 方 式	中央登録方式	調 査 期 間	平成 24 年 9 月～ 平成 28 年 7 月	観 察 期 間	24 週間以上
施 設 数	87 施設	収 集 症 例 数	403 例	目 標 例 数	300 例

2. 特定使用成績調査の概要

2-1. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

2-1-1. 安全性

収集された 3,721 例から計 841 例（初回処方後来院なし 812 例、有害事象の有無が確認不能 484 例、登録期間外登録等 26 例、本剤未使用 3 例、本剤投与歴あり 1 例（重複あり））を除外した 2,880 例が安全性解析対象集団とされた。

副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 1.5%（43 例 44 件）であった。投与期間、

患者背景等が異なるが、本調査における副作用発現率は承認時までの臨床試験における副作用発現率 14.1% (247/1,753 例) を上回る傾向は認められなかった。器官別大分類別の副作用発現率は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」0.90% (26 例)、「眼障害」0.17% (5 例)、「神経系障害」0.14% (4 例)、「感染症および寄生虫症」0.10% (3 例)、「皮膚および皮下組織障害」0.07% (2 例)、「耳および迷路障害」、「胃腸障害」、「肝胆道系障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」各 0.03% (1 例) であった。発現した副作用の基本語別の内訳は、鼻出血及び鼻部不快感各 0.21% (6 例 6 件)、アレルギー性結膜炎 0.17% (5 例 5 件)、口腔咽頭痛 0.10% (3 例 3 件)、咽頭炎、鼻乾燥、鼻漏及び上気道の炎症各 0.07% (2 例 2 件)、副鼻腔炎、浮動性めまい、頭痛、嗅覚錯誤、傾眠、メニエール病、喘息、咳嗽、鼻痛、口腔咽頭不快感、アスピリン増悪呼吸器疾患、口腔内不快感、肝機能異常、発疹、痂皮及び口渇各 0.03% (1 例 1 件) であり、重篤な副作用は認められなかった。

なお、安全性解析対象除外例 841 例において、3 例 4 件の有害事象 (死亡、インフルエンザ、浮動性めまい及び慢性副鼻腔炎各 1 件) が認められ、死亡を除き、いずれも非重篤であった。なお、死亡は初回処方後未来院の症例であり、本剤との因果関係は不明であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について検討するため、副作用発現率に関して表 1 に示す因子につき部分集団解析が実施された。その結果、性、合併症、アレルギー歴又は前治療抗アレルギー剤の因子で副作用発現率が異なる傾向が見られたが、明確な理由は見出せなかった。

表 1 検討した背景因子

性、妊娠、年齢、主抗原、体重、入院・外来、罹病期間、合併症、既往歴、アレルギー歴、前治療抗アレルギー剤、前治療抗アレルギー剤／治療効果、併用薬剤、併用療法、併用療法／療法名、投与期間 (週)、1 日平均投与量、総投与量、病型、重症度
--

2-1-2. 有効性

安全性解析対象集団から計 452 例 (鼻症状スコア未記載 349 例、適応外投与 (15 歳未満¹⁾) 76 例、投与前に鼻症状がなく予防的投与 35 例、間歇投与 6 例、使用理由不明 1 例 (重複あり)) を除外した 2,428 例が有効性解析集団とされた。

有効性は、表 2 のとおり本剤の投与開始前と投与終了時の重症度²⁾を比較した全般改善度で評価され、判定不能の 17 例を除いた 2,411 例の改善率 (「消失」、「著明改善」及び「改善」の割合) は 88.1% (2,124 例) であった。

1) 登録期限が小児の用法・用量の承認取得以前であったことから、適応外使用例として除外された。

2) 担当医師により評価されたくしゃみ発作、鼻汁、鼻閉スコアを用いて、アレルギー性鼻炎症状の重症度分類 (鼻アレルギー診療ガイドライン 2005 年版) に基づいて、分類された。

表 2 全般改善度

重症度及び改善度		投与終了時				
		最重症	重症	中等症	軽症	無症状
投与開始前	最重症	不変	改善	著明改善	著明改善	消失
	重症	悪化	不変	改善	著明改善	消失
	中等症	悪化	悪化	不変	改善	消失
	軽症	悪化	悪化	悪化	不変	消失
	無症状	悪化	悪化	悪化	悪化	不変

本剤投与開始前、投与終了後の重症度がいずれか一方でも算出できなかった場合、「判定不能」とする。

2-1-3. 特別な背景を有する患者

小児（15歳未満）：安全性解析対象症例は76例であり、1例に副作用が認められた。副作用は、上咽頭炎1件であった。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象症例は510例であり、副作用発現率は1.8%（9例）であった。副作用は、鼻出血3例3件、鼻乾燥、鼻漏、口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛、アスピリン増悪呼吸器疾患、口腔内不快感各1例1件であった。また、有効性解析対象症例は437例であり、改善率は89.0%（389例）であった。

妊産婦：安全性解析対象症例は8例であり、副作用は認められなかった。また、有効性解析対象症例は7例であり、改善例（全般改善度が改善以上の症例）は5例であった。

腎機能障害者：安全性解析対象症例は5例であり、副作用は認められなかった。また、有効性解析対象症例は5例であり、いずれも改善例であった。

肝機能障害者：安全性解析対象症例は9例であり、副作用は認められなかった。また、有効性解析対象症例は8例であり、改善例は6例であった。

以上より、特定使用成績調査（長期使用に関する調査）に基づく本剤の安全性及び有効性について、特段問題はなかった旨を、申請者は説明している。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承し、本調査の結果からは、現時点で、本剤の安全性及び有効性について新たな対応を要する問題は認められないと判断した。

2-2 特定使用成績調査（小児に関する調査）

2-2-1. 安全性

収集された403例から計65例（初回処方後来院なし63例、未契約医師による登録2例、有害事象の有無が確認不能5例（重複あり））を除外した338例が安全性解析対象集団とされた。

副作用発現率は3.0%（10例）であり、投与期間、患者背景等が異なるが、承認時までの16歳未満の小児患者を対象とした臨床試験における副作用発現率8.0%（24/300例）を上回る傾向は認められなかった。器官別大分類別の副作用発現率は、「感染症および寄生虫症」1.78%（6例）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」0.89%（3例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」0.30%（1例）であった。発現した副作用の基本語別の内訳は、急性副鼻腔炎0.89%（3例3件）、鼻炎0.59%（2例2件）、鼻咽頭炎、副鼻腔炎、鼻出血、鼻閉、鼻部不

快感及び不快感各 0.30%（1 例 1 件）であり、重篤な副作用は認められなかった。

なお、安全性解析対象除外例 65 例において、2 例 5 件（鼻炎 2 件、鼻漏、鼻閉及びくしゃみ各 1 件、いずれも非重篤）の有害事象が認められた。

安全性に影響を及ぼす背景因子について検討するため、副作用発現率について表 3 に示す因子について部分集団解析が実施された。その結果、年齢又は体重において、副作用発現率が異なる傾向が見られたが、明確な理由は見出せなかった。

表 3 検討した背景因子

性、年齢、主抗原、体重、入院・外来、罹病期間、合併症、既往歴、アレルギー歴、併用薬剤、併用療法、併用療法／療法名、投与期間（日）、1 日平均投与量、総投与量、病型、重症度

2-2-2. 有効性

安全性解析対象集団から計 17 例（鼻症状スコア未記載 15 例、投与前に鼻症状なし 1 例、間歇投与 1 例、過量投与 1 例（重複あり））を除いた 321 例が有効性解析対象集団とされた。

有効性は、2-1-2.の項と同様に医師による全般改善度で評価され、判定不能の 14 例を除いた 307 例の改善率（「消失」、「著明改善」及び「改善」の割合）は 83.7%（257 例）であった。

2-2-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、妊産婦、肝機能障害者）については、特定使用成績調査で収集された症例からは抽出されなかった。

腎機能障害を有する患者:安全性解析対象症例は 1 例であり、副作用は認められなかった。

また、有効性解析対象症例は 1 例であり、改善例であった。

長期使用例:投与期間が 24 週以上の安全性解析対象症例は 81 例であり、副作用は認められなかった。また、有効性解析対象症例は 70 例であり、改善率は 91.4%（64 例）であった。

以上より、特定使用成績調査（小児に関する調査）に基づく本剤の安全性及び有効性について、特段問題はなかった旨を、申請者は説明している。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本調査の結果からは、現時点で、本剤の安全性及び有効性について新たな対応を要する問題は認められないと判断した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に報告された副作用は 430 例 577 件（特定使用成績調査 55 例 57 件、自発報告 375 例 520 件）であり、感染症報告はなかった。このうち重篤な副作用は、15 例 21 件であり、8 例 9 件の使用上の注意から予測可能な重篤な副作用（アナフィラキシー反応及び味覚異常各 2 件、咳嗽、肝機能異常、紅斑、蛋白尿及び鼻漏各 1 件、回復、軽快及び

不明を除く転帰は、味覚異常が認められた 1 件で未回復）及び 10 例 12 件の使用上の注意から予測できない重篤な副作用（B 型肝炎、アナフィラキシーショック、意識消失、関節腫脹、関節痛、狭心症、口の感覚鈍麻、口唇浮腫、死亡³⁾、聴力低下、転倒及び突発性難聴各 1 件、回復、軽快及び不明を除く転帰は、口の感覚鈍麻が認められた 1 件で未回復）であった。

再審査期間中に収集した副作用を対象とし、「使用上の注意」の項の改訂を含めた安全確保措置の要否を検討したが、集積件数が限られている、あるいは本剤との関連性が不明確であることから、現段階で新たな注意喚起を行う必要はないと考える旨、申請者は説明している。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

4. 相互作用

再審査期間中に、相互作用に関する副作用報告、研究報告及び措置報告はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 28 年 5 月時点において、本邦を含む 129 カ国で承認されている。再審査期間中に、国内において、緊急安全性情報、回収、出荷停止等の措置はなかったが、海外において本剤の適正使用確保に関する措置が 1 件報告された。

欧州医薬品庁(EMA)ヒト用医薬品委員会(CHMP)の医薬品安全性監視作業部会(PhVWP)の月間報告(平成 22 年 11 月)において、吸入及び鼻腔内副腎皮質ステロイド剤の製品情報には、精神及び行動に関する反応を含む全身性の副作用のリスクをより詳細に記載するよう提言された。

申請者は、本邦では、小児に対する用法・用量の適応の承認取得時(平成 24 年 5 月)に、使用上の注意の「重要な基本的注意」の項に、以下の記載を追記していることから、現時点で、新たな注意喚起等の対応は不要と考えた。

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。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 研究報告

再審査期間中に、2 報の研究報告(表 4)があり、全て安全性に関する報告であった。

3) 当該症例は、投与開始日以降来院がなく、本剤の投与状況が不明であり、死因も不明である。

表 4 研究報告一覧

番号	概要
1	WHO グローバル ICSR データベースである VigiBase™を用いて、モメタゾン投与と不整脈の関連性を評価した結果、モメタゾンが唯一の被疑薬であったのは 13 例であった。
2	喘息小児を対象とした無作為化並行群間試験 10 試験のメタアナリシスから、吸入ステロイドの用量増加と成長速度との関連性を評価した結果、低用量 ICS 投与群と比較して高用量 ICS 投与群では、有意な成長速度抑制効果が認められた。

申請者は、これらの研究報告に対して、以下のように説明している。

モメタゾンと不整脈の因果関係については、WHO シグナルレポートにおいてモメタゾンと不整脈との因果関係が疑われるとした当該研究報告は、具体的な注意喚起が必要となる情報及び根拠が不十分であった。また、国内において本剤投与例で不整脈が 1 件収集されているが、当該症例は非重篤であった。

小児喘息患者の吸入ステロイド使用による用量依存的な成長速度抑制については、当該研究報告の信頼性は高いが、本剤では、小児に対する用法・用量の適応の承認取得時（平成 24 年 5 月）に、添付文書において「小児の成長遅延」について注意喚起を記載済みである。

以上より、現時点で添付文書改訂等の新たな注意喚起は不要と考えた。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7. 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、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 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