

再審査報告書

平成 30 年 10 月 11 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	アラミスト点鼻液 27.5 µg 56 噴霧用
有 効 成 分 名	フルチカゾンフランカルボン酸エステル
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
承 認 の 用 法 ・ 用 量	1. <u>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 µg を含有）を 1 日 1 回投与する。</u> 2. 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 µg を含有）を 1 日 1 回投与する。
承 認 年 月 日	1. <u>平成 21 年 4 月 22 日</u> 2. 平成 26 年 3 月 17 日（小児の用法・用量の追加）
再 審 査 期 間	1. <u>8 年</u> 2. 4 年
承 認 条 件	なし

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、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（別紙参照）。

(別紙)

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

アラミスト点鼻液 27.5 µg 56 噴霧用（以下、「本剤」）の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査及び表 2 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本剤の使用実態下での安全性及び有効性に関する問題点、疑問点の有無を把握すること。
調査方法	中央登録方式
対象患者	アレルギー性鼻炎の患者で本剤を初めて投与された患者
実施期間	平成 21 年 11 月～平成 22 年 9 月
目標症例数	2,000 例
観察期間	原則として本剤投与開始後 4 週間
実施施設数	338 施設
収集症例数	2,018 例
安全性解析対象症例数	1,584 例
有効性解析対象症例数	1,450 例

表 2 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	
目的	本剤の通年性アレルギー性鼻炎に対する長期使用例での安全性及び有効性等の適正使用情報を把握すること。
重点調査項目	ステロイド剤の全身性の副作用である副腎皮質機能、骨代謝への影響（骨折、骨粗鬆症）、白内障・緑内障等の有害事象
調査方法	中央登録方式
対象患者	以下の条件を満たす通年性アレルギー性鼻炎患者 ・本調査開始前に本剤の使用経験がない患者 ・本剤の長期使用が予想される患者
実施期間	平成 22 年 12 月～平成 25 年 11 月
目標収集数	500 例
観察期間	原則として本剤投与開始後 1 年間
実施施設数	84 施設
収集症例数	530 例
安全性解析対象症例数	432 例
有効性解析対象症例数	404 例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査

本調査の安全性解析対象 1,584 例のうち、副作用は 9 例に 9 件認められた（表 3）。副作用発現

割合は 0.6% (9/1,584 例) であり、承認時までの国内臨床試験における副作用発現割合 5.4% (16/294 例) に比べて高くなかった。

表 3 使用成績調査において発現した副作用一覧

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))	
感染症および寄生虫症	1	(0.1)
咽頭炎	1	(0.1)
神経系障害	1	(0.1)
味覚異常	1	(0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	(0.3)
咳嗽	1	(0.1)
鼻出血	3	(0.2)
胃腸障害	2	(0.1)
腹痛	1	(0.1)
口内乾燥	1	(0.1)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.1)
湿疹	1	(0.1)

MedDRA/J version 19.1

4.2. 特定使用成績調査

4.2.1. 副作用発現状況

本調査の安全性解析対象 432 例のうち、副作用は 3 例に 3 件認められた (表 4)。副作用発現割合は 0.7% (3/432 例) であり、承認時までの国内臨床試験における副作用発現割合 5.4% (16/294 例)、使用成績調査における副作用発現割合 0.6% (9/1,584 例) に比べて高くなかった。口腔カンジダ症の副作用発現までの本剤投与期間は 184 日、くしゃみ及び鼻出血の副作用発現までの本剤投与期間は不明であった。

表 4 特定使用成績調査において発現した副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))	
感染症および寄生虫症	1	(0.2)
口腔カンジダ症	1	(0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(0.5)
鼻出血	1	(0.2)
くしゃみ	1	(0.2)

MedDRA/J version 19.1

4.2.2. 重点調査項目

本調査では、副腎皮質機能への影響又は骨代謝への影響に関連する有害事象 (骨折、骨粗鬆症

等を含む）及び白内障・緑内障の発現は、いずれも認められなかった。

4.3. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 10 例 11 件、予測できない重篤な副作用は 30 例 38 件、予測できない非重篤な副作用は 469 例 662 件であった。感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、主な副作用は発声障害 28 例 29 件及び咳嗽 23 例 23 件であった。発声障害は、いずれも非重篤で、大部分が本剤投与開始から発声障害発現までの期間等の詳細情報が得られておらず、得られた情報から原疾患や合併症による可能性が高いと考える症例も多かった。また、咳嗽は、いずれも非重篤で、大部分が本剤投与開始から咳嗽発現までの期間等の詳細情報が得られていなかった。その他の副作用に関しては、本剤との関連性が明確である症例は集積していないことから、現時点で新たな安全確保措置は不要と考える。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査

本剤の有効性は、調査担当医師により、本剤投与開始前から観察期間終了時（投与を中止した場合は投与中止時）までの自他覚症状の経過、あるいは日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票の点数の推移等が総合的に評価され、「改善」、「不変」、「悪化」及び「判定不能」の区分で判定された。有効性解析対象症例における有効率¹⁾は 92.7% (1,344/1,450 例) であった。また、鼻アレルギー診療ガイドライン 2009 年度版（鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症— 改訂第 6 版. ライフサイエンス; 2009）を基に、鼻症状の程度を 0～4 点でスコア化した 3 鼻症状（くしゃみ発作、鼻汁及び鼻閉）の合計スコア（以下、「3TNSS」）及び 4 鼻症状（3 鼻症状及び鼻のかゆみ）の合計スコア（以下、「4TNSS」）の本剤投与前の平均値からの変化量は、表 5 のとおり減少する傾向が示唆された。

表 5 3TNSS 及び 4TNSS の合計スコアの推移

	3TNSS			4TNSS		
	例数	スコア		例数	スコア	
		平均値±標準偏差	変化量		平均値±標準偏差	変化量
投与開始前	1,395	5.3±2.4	—	1,384	6.4±2.9	—
投与開始2週間後	1,002	2.4±1.8	-3.1	994	2.8±2.2	-3.7
投与開始4週間後	1,337	1.7±1.7	-3.7	1,326	2.0±2.1	-4.5
観察期間中止・終了時	1,395	1.7±1.8	-3.7	1,384	2.0±2.1	-4.5

¹⁾ 総合評価が「改善」、「不変」又は「悪化」と判定された症例のうち、有効（「改善」）と判断された症例の割合。

5.2. 特定使用成績調査

本剤の有効性は、調査担当医師により、本剤投与開始前から観察期間終了時（投与を中止した場合は投与中止時）までの自他覚症状の経過、あるいは日本アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査票の点数の推移等が総合的に評価され、「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」及び「判定不能」の 6 区分で判定された。有効性解析対象症例における有効率²⁾は 80.9% (327/404 例) であった。また、鼻アレルギー診療ガイドライン 2009 年度版（鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—改訂第 6 版. ライフサイエンス; 2009）に基づく 3TNSS 及び 4TNSS の本剤投与前の平均値からの変化量は、表 6 のとおり減少する傾向が示唆された。

表 6 3TNSS 及び 4TNSS の合計スコアの推移

	3TNSS			4TNSS		
	例数	スコア		例数	スコア	
		平均値±標準偏差	変化量		平均値±標準偏差	変化量
投与開始前	375	4.9±2.5	—	367	5.8±3.1	—
投与開始1カ月後	312	3.0±2.2	-2.0	309	3.5±2.8	-2.4
投与開始6カ月後	216	2.2±1.8	-2.9	214	2.6±2.3	-3.5
投与開始12カ月後	340	1.9±1.7	-3.1	332	2.2±2.0	-3.8
観察期間中止・終了時	375	1.9±1.8	-3.0	367	2.2±2.1	-3.6

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告はなく、研究報告は 1 件であり（表 7）、現時点で新たに対応が必要な事案はない。

表 7 研究報告の概要

研究報告	フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液 110 µg を 1 日 1 回 52 週間投与された思春期前の小児において、プラセボ投与患者と比較して身長の変動遅延が認められたとの報告（平成 23 年 11 月）
------	---

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上

²⁾ 総合評価が「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」又は「悪化」と判定された症例のうち、有効（「著明改善」及び「改善」）と判断された症例の割合。