

再審査報告書

令和元年 6 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. 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。 2. <u>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。</u>
承 認 年 月 日	1. 平成 21 年 4 月 22 日 2. <u>平成 26 年 3 月 17 日（小児の用法・用量の追加）</u>
再 審 査 期 間	1. 8 年 2. <u>4 年</u>
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用法・用量について、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）。

また、医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動が適切に実施されたものと判断した。

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の承認時に策定された医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・アナフィラキシー反応	・鼻中隔穿孔 ・副腎皮質ステロイド剤の全身作用（副腎皮質機能抑制、眼障害等） ・小児の成長遅延	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における有効性		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・特定使用成績調査（長期） ・特定使用成績調査（小児）	・特定使用成績調査（長期） ・特定使用成績調査（小児）	・該当なし

下線部：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（小児）	
目的	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に関する情報を収集、評価すること。
安全性検討事項	アナフィラキシー反応、鼻中隔穿孔、副腎皮質ステロイド剤の全身作用（副腎皮質機能抑制、眼障害等）
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	アレルギー性鼻炎と診断され、本剤が初めて処方された小児患者（15 歳未満）
実施期間	平成 26 年 10 月～平成 28 年 10 月
目標症例数	1,000 例（安全性解析対象として約 575 例）
観察期間	24 週間
実施施設数	185 施設
収集症例数	1,006 例
安全性解析対象症例数	833 例
有効性解析対象症例数	769 例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

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. 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク（アナフィラキシー反応）及び重要な潜在的リスク（鼻中隔穿孔、副腎皮質ステロイド剤の全身作用）に関連する副作用等は、いずれも特定使用成績調査（小児）では認められなかった。

また、重要な特定されたリスク（アナフィラキシー反応）として、MedDRA 標準検索式（SMQ）の「血管浮腫、アナフィラキシー反応及び過敏症（狭域）」に該当する事象を検討したところ、再審査期間中に関連事象は 21 例 24 件（アレルギー性結膜炎 6 件、湿疹及び発疹 各 4 件等）報告があったが、いずれも皮膚症状のみであり、アナフィラキシーの診断基準は満たさないものであった。重要な潜在的リスクのうち、鼻中隔穿孔に関連する事象の報告はなく、副腎皮質ステロイド剤の全身作用に関連する事象は 24 例 24 件（不眠症 10 件、眼圧上昇 7 件等）報告があったが、いずれも副腎皮質機能抑制や骨代謝への影響に該当する事象ではなかった。なお、重要な潜在的リスク（小児の成長遅延）として、MedDRA 基本語の「成長遅延、身長異常、正常値を下回る身長、身長減少」に該当する事象を検討したが、再審査期間中に関連する副作用は報告されなかった。以上より、安全性検討事項のいずれについても、承認時の治験副作用発現状況と比べ、発現頻度及び重篤度について臨床上の懸念となる事項は認められなかった。

4.2. 副作用及び感染症

再審査申請時までに医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用のうち、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 3 例 4 件、予測できない重篤な副作用は 8 例 11 件であった。また、再審査期間中に収集した再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない非重篤な副作用は 261 例 347 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、基本語別で総数 5 件以上収集された副作用は表 4 のとおりであった。咳嗽 20 例 20 件（すべて非重篤）及び発声障害 15 例 15 件（すべて非重篤）の大部分は本剤投与開始から事象発現までの期間や転帰等の詳細情報が得られず、他の副作用に関しても、本剤との関連性が明確な症例は集積されていないことから、現時点で新たな安全確保措置は不要と考える。

表 4 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	266	358	8	11	261	347
一般・全身障害および投与部位の状態	49	51	0	0	49	51
異常感	7	7	0	0	7	7
倦怠感	11	11	0	0	11	11
口渇	6	6	0	0	6	6
感染症および寄生虫症	24	26	4	4	20	22
上咽頭炎	11	11	0	0	11	11

神経系障害	34	39	0	0	34	39
浮動性めまい	12	12	0	0	12	12
味覚異常	8	8	0	0	8	8
無嗅覚	5	5	0	0	5	5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	80	95	0	0	80	95
咳嗽	20	20	0	0	20	20
呼吸困難	6	6	0	0	6	6
口腔咽頭痛	6	6	0	0	6	6
口腔咽頭不快感	7	7	0	0	7	7
湿性咳嗽	7	7	0	0	7	7
発声障害	15	15	0	0	15	15

MedDRA/J version 20.0

5. 有効性

使用実態下における本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

特定使用成績調査（小児）において、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、症状の程度、問診結果等を踏まえ、「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「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80.0%（615/769例）であった。承認時までの臨床試験2試験では、「著明改善」、「中等度改善」に加え、「軽度改善」を有効例として定義しており、有効率（有効例の症例割合）はそれぞれ80.9%（106/131例）及び91.8%（56/61例）であった。本調査の有効性解析対象症例における「著明改善」、「中等度改善」又は「軽度改善」の症例の割合は96.1%（739/769例）であり、患者背景や観察期間等は異なるものの、承認時までの臨床試験2試験を下回る結果ではなかった。

また、鼻アレルギー診療ガイドライン2013年版（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7版. ライフサイエンス;2013）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のとおりであり、減少する傾向であった。

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	721	5.7±2.1	—	701	6.9±2.6	—
投与開始2週間後	597	2.9±1.9	-2.8	584	3.5±2.4	-3.4
投与開始4週間後	569	2.5±1.8	-3.3	553	3.0±2.2	-4.0
投与開始12週間後	341	2.2±1.8	-3.6	328	2.6±2.1	-4.6
投与開始24週間後	213	1.8±1.7	-4.0	210	2.2±2.0	-5.0
観察期間中止・終了時	721	2.0±1.8	-3.7	701	2.3±2.2	-4.5

¹⁾ 有効性解析対象（安全性解析対象から総合評価が「判定不能」の64例を除いた769例）のうち、「著明改善」又は「中等度改善」と判定された症例（有効例）の割合。

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。

再審査期間中に機構に報告した研究報告はなく、外国の措置報告は2件であり（表6）、現時点で新たに対応が必要な事案はない。

表6 措置報告の概要

措置報告	① 英国医薬品庁（MHRA）より医療関係者に対して、副腎皮質ステロイドの全身投与及び局所投与における中心性漿液性脈絡網膜症のリスクについて情報提供されたとの報告（平成29年8月） ② 有害反応モニタリングセンター（CARM）に、副腎皮質ステロイドを定期的に局所に使用する乾癬治療時に副腎機能不全を発現した症例が報告され、ニュージーランド当局より、副腎皮質ステロイドの局所使用による副腎機能不全を含む全身性作用に関して注意喚起なされたとの報告（平成29年12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。

また、医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の安全性監視活動が適切に実施されたものと判断した。

以上