

アラミスト点鼻液 27.5 μ g 56 噴霧用に係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はグラクソ・スミスクライン株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を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

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 26 年 6 月 26 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都渋谷区千駄ヶ谷 4 丁目 6 番 15 号

氏名：グラクソ・スミスクライン株式会社

代表取締役社長 フィリップ・フォシェ 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	①2009 年 4 月 22 日 ②2014 年 3 月 17 日	薬効分類	87132
再審査期間	①8 年 ②4 年	承認番号	22100AMX00662000
国際誕生日	2007 年 4 月 27 日		
販売名	アラミスト点鼻液 27.5μg 56 噴霧用		
有効成分	フルチカゾンフランカルボン酸エステル		
含量及び剤型	1g 中にフルチカゾンフランカルボン酸エステル 0.5mg、1 回噴霧中に 27.5μg を含有する、白色の均一な懸濁液の定量噴霧式点鼻液である。		
用法及び用量	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 27.5μg を含有）を 1 日 1 回投与する。 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 27.5μg を含有）を 1 日 1 回投与する。		
効能又は効果	アレルギー性鼻炎		
承認条件	該当せず		
備考	2014 年 3 月 17 日に小児の用法・用量で承認事項一部変更承認を取得		

変更の履歴

前回提出日

2014 年 3 月 28 日

変更内容の概要：

「承認年月日」及び「再審査期間」の記載を、用法及び用量毎の記載に変更。

特定使用成績調査（小児）の実施計画書を提出。

「安全管理業務のための組織体制」及び「製造販売後調査等業務のための組織体制」の変更（非公開）。

変更理由：

用法及び用量毎に付与された再審査期間を表記するため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1. 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
アナフィラキシー反応	
	重要な特定されたリスクとした理由： 国内外の市販後においてアナフィラキシー、発疹、蕁麻疹、血管浮腫を含めた過敏症の報告がある。また、発現した場合は重篤な転帰をたどる場合があるため。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1. 市販直後調査 2. 特定使用成績調査（長期） 3. 特定使用成績調査（小児） 【選択理由】 発売直後の自発報告の収集を強化し、本邦における発現状況を把握するため市販直後調査を実施する。 本邦における使用実態下の発現状況を把握するため特定使用成績調査（長期）及び特定使用成績調査（小児）を実施し、安全性プロファイルを検討する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化計画として、以下を実施する。 1. 添付文書の「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項への記載 • 追加のリスク最小化計画として、以下を実施する。 1. 市販直後調査 【選択理由】 市販直後調査において、医療関係者に対し適正使用に関する情報を提供する。

重要な潜在的リスク	
鼻中隔穿孔	
	重要な潜在的リスクとした理由： 国内外の臨床試験において鼻中隔穿孔の発現は認められていないが、国内外の市販後において、鼻中隔穿孔を発現した症例が報告されている。これらは、患者の不適切な使用による可能性のある症例や情報が不足している症例が多く、本剤投与と鼻中隔穿孔の発現について明確な関連性は見出されていないが、本剤の米国添付文書におい

	て、市販後に鼻中隔穿孔が報告されている旨、副作用の項等に記載されている。また、他の鼻噴霧用ステロイド剤の国内添付文書でも、副作用の項に「鼻中隔穿孔」が記載されている。以上を踏まえ、本事象を潜在的リスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1. 市販直後調査 2. 特定使用成績調査（長期） 3. 特定使用成績調査（小児） 【選択理由】 発売直後の自発報告の収集を強化し、本邦における発現状況を把握するため市販直後調査を実施する。 本邦における使用実態下の発現状況を把握するため特定使用成績調査（長期）及び特定使用成績調査（小児）を実施し、安全性プロファイルを検討する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 なし 【選択理由】 現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られた際に検討する。
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）	
	重要な潜在的リスクとした理由： 経口副腎皮質ステロイド剤は、コルチゾール産生の減少をもたらす視床下部－下垂体－副腎系に影響を及ぼすことが知られている。一方、吸入副腎皮質ステロイド剤の全身への吸収は経口副腎皮質ステロイド剤に比べて低い。さらに、鼻噴霧用フルチカゾンフランカルボン酸エステルを 880 µg、1 日 3 回投与したときの絶対バイオアベイラビリティは平均 0.50% であり、本剤を推奨用量で使用した場合においても吸入副腎皮質ステロイド剤と比較して全身曝露量は大幅に低くなり、経口副腎皮質ステロイド剤と比較しても同様に全身曝露量は大幅に低くなる。従って、鼻噴霧用ステロイド剤は全身性作用をほとんど示さないと考えられるが、当該リスクの可能性が否定できないため潜在的リスクとする。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1. 市販直後調査 2. 特定使用成績調査（長期）：重点調査項目として設定

	3. 特定使用成績調査（小児）：重点調査項目として設定 【選択理由】 発売直後の自発報告の収集を強化し、本邦における発現状況を把握するため市販直後調査を実施する。 本事象はステロイドの長期使用にて発現する可能性があるため、現在、特定使用成績調査（長期）では重点調査項目として設定し、情報収集を行っている。また、本邦の小児における使用実態下の発現状況を把握するため特定使用成績調査（小児）を実施し、安全性プロファイルを検討する。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化計画として、以下を実施する。 1. 添付文書の「重要な基本的注意」の項への記載 【選択理由】 添付文書に記載し、医療関係者に対し注意喚起を行う。
小児の成長遅延	
	重要な潜在的リスクとした理由： 当該リスクはステロイド全般の潜在的リスクであり、本剤において当該リスクの可能性を否定できないことから重要な潜在的リスクと考える。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1. 市販直後調査 【選択理由】 発売直後の自発報告の収集を強化し、本邦における発現状況を把握するため市販直後調査を実施する。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化計画として、以下を実施する。 1. 添付文書の「重要な基本的注意」の項への記載 【選択理由】 添付文書に記載し、医療関係者に対し注意喚起を行う。

重要な不足情報	
該当なし	
	重要な不足情報とした理由：

	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

1.2. 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 日本人のアレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験の症例数は限られていることから、使用実態下における有効性に関する情報収集を行う。
	有効性に関する調査・試験の名称： 1. 特定使用成績調査（長期） 2. 特定使用成績調査（小児）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 1. 特定使用成績調査（長期） 使用実態下における有効性の検討を目的とし、観察期間を1年間と設定した。安全性に関する評価を行うとともに、長期使用例の有効性に関する情報も収集する。本調査では、有効性の評価項目として、アレルギー性鼻炎症状の程度及び医師による有効性総合評価を設定した。 2. 特定使用成績調査（小児） 小児使用例の使用実態下における安全性に関する評価を行うとともに、有効性に関する情報も収集する。本調査では、有効性の評価項目として、アレルギー性鼻炎症状の程度及び医師による有効性総合評価を設定する予定である。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全性対策の検討（及び実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：小児に対する適応の承認取得から 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内
特定使用成績調査（長期）	
	【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） 【目的】 使用実態下における長期使用例の安全性及び有効性に関する情報収集 【実施計画】 下記内容で現在実施中である。 実施期間：2010 年 12 月～2013 年 11 月（登録期間：2010 年 12 月～2012 年 11 月） 目標症例数：500 例（1 年間の長期使用例を 100 例得ることを想定） 実施方法：中央登録方式にて実施。観察期間は 1 年間。 重点調査項目：ステロイド剤の全身性の副作用（副腎皮質機能への影響、骨代謝への影響〔骨折、骨粗鬆症等〕、白内障、緑内障） 【実施計画の根拠】 - 通年性アレルギー性鼻炎患者に対しては本剤の長期使用が予想されるため、使用実態下における長期使用例の安全性及び有効性等の適正使用情報を把握する。 「安全性を評価するために必要な症例数と投与期間ガイドライン（平成 7 年 5 月 24 日付薬審第 592 号）」を参考にすると 1 年間の長期使用例を 100 例収集することが必要であることから、中止・脱落例を考慮し、本調査では目標症例数を 500 例とした。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 - 安全性定期報告時 安全情報について包括的な検討を行うため。 - 調査終了時 回収された全ての調査票データの固定が終わった段階で得られた集計結果に基づき、最終報告書を作成・提出する。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及び

	【その開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 - 重点調査項目であるステロイド剤の全身性の副作用（副腎皮質機能への影響、骨代謝への影響〔骨折、骨粗鬆症等〕、白内障、緑内障）について、本剤の副作用としての発現割合、発現時期が明確になった場合には、添付文書や資材の改訂要否を検討する。 - 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 - 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
特定使用成績調査（小児）	
	【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） 【目的】 使用実態下における小児使用例の安全性及び有効性に関する情報収集 【実施計画】 実施期間：2014 年 10 月～2016 年 10 月（予定）（登録期間：2014 年 10 月～2016 年 4 月予定） 目標症例数：1,000 例（安全性解析対象として約 575 例を得ることを想定） 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は 24 週間。 重点調査項目：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） 【実施計画の根拠】 - 日本人の小児アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験の症例数は限られていることから、使用実態下における小児使用例の安全性及び有効性に関する情報を収集、評価する。 - 小児を対象とした国内臨床試験の本剤投与群の合計 192 例において報告された副作用は鼻部不快感、発声障害各 1 件であり、それぞれ 0.52%（1/192 例）の頻度で発現していた。そこで、0.52%以上の頻度で発現する副作用を少なくとも 1 例、95%の確率で検出するためには約 575 例が必要となることから、解析除外等の脱落例を考慮し、本調査では目標症例数を 1,000 例とした。なお目標症例数 1,000 例において、6 歳未満の症例については 100 例を目安に収集する。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 - 安全性定期報告時 安全情報について包括的な検討を行うため。 - 調査終了時 回収された全ての調査票データの固定が終わった段階で得られた集計結果に基づき、最終報告書を作成・提出する。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及び

	【その開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 • 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 • 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
--	---

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査（長期）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の特定使用成績調査（長期）を参照。
特定使用成績調査（小児）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の特定使用成績調査（小児）を参照。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向け医薬品ガイドによる情報提供。	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査	
	実施期間：小児に対する適応の承認取得から 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる予定 の時期	実施状況	報告書の作成 予定日
市販直後調査	該当せず	小児の承認取得 から 6 ヶ月後	小児の承認取得時より 実施予定	小児の承認取得から 8 ヶ月 以内
特定使用成績調査 (長期)	500 例	・ 安全性定期報告時 ・ 調査開始後約 4 年 5 ヶ月 (最終 報告書作成時)	実施中 (登録期間終了、 調査票回収中)	調査開始後約 4 年 5 ヶ月 (最終報告書 作成時)
特定使用成績調査 (小児)	1,000 例	・ 安全性定期報告時 ・ 調査開始後約 3 年 8 ヶ月 (最終 報告書作成時)	小児の承認取得から 約 7 ヶ月後に開始予定	調査開始後約 3 年 8 ヶ月 (最終報告書 作成時)

5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・ 試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる予定 の時期	実施状況	報告書の作成 予定日
特定使用成績調査 (長期)	500 例	・ 安全性定期報告時 ・ 調査開始後約 4 年 5 ヶ月 (最終 報告書作成時)	実施中 (登録期間終了、 調査票回収中)	調査開始後約 4 年 5 ヶ月 (最終報告書 作成時)
特定使用成績調査 (小児)	1,000 例	・ 安全性定期報告時 ・ 調査開始後約 3	小児の承認取得から 約 7 ヶ月後に開始予定	調査開始後約 3 年 8 ヶ月 (最終報告書

		年 8 ヶ月（最終 報告書作成時）		作成時）
--	--	----------------------	--	------

5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供 患者向け医薬品ガイドの作成及び配布		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査	実施期間：小児の承認取得後 6 ヵ月間 評価の予定時期：小児の承認取 得から 8 ヶ月以内 報告の予定時期：小児の承認取 得から 8 ヶ月以内	計画中