

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領2008に準拠して作成

処方せん医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意－医師等の処方せんにより 使用すること	<b>吸入ステロイド喘息治療剤</b>			
	<b>オルベスコ® 50<math>\mu</math>gインヘラ-112吸入用</b>			
	<b>オルベスコ® 100<math>\mu</math>gインヘラ-56吸入用</b>			
	<b>オルベスコ® 100<math>\mu</math>gインヘラ-112吸入用</b>			
	<b>オルベスコ® 200<math>\mu</math>gインヘラ-56吸入用</b>			
〈シクレソニド吸入剤〉				
<b>Alvesco® 50<math>\mu</math>g Inhaler 112 puffs</b>				
<b>Alvesco® 100<math>\mu</math>g Inhaler 56 puffs</b>				
<b>Alvesco® 100<math>\mu</math>g Inhaler 112 puffs</b>				
<b>Alvesco® 200<math>\mu</math>g Inhaler 56 puffs</b>				

剤 形	定量噴霧式エアゾール剤			
製剤の規制区分	処方せん医薬品(注意－医師等の処方せんにより使用すること)			
規 格 ・ 含 量	オルベスコ 50 $\mu$ gインヘラ- 112吸入用	オルベスコ 100 $\mu$ gインヘラ- 56吸入用	オルベスコ 100 $\mu$ gインヘラ- 112吸入用	オルベスコ 200 $\mu$ gインヘラ- 56吸入用
	1缶6.6g中 5.6mg	1缶3.3g中 5.6mg	1缶6.6g中 11.2mg	1缶3.3g中 11.2mg
一 般 名	和名:シクレソニド (JAN) 洋名:Ciclesonide (JAN, INN)			
製造販売承認年月日	2007年4月18日	2011年1月21日	2007年4月18日	2007年4月18日
薬価基準収載年月日	2007年6月8日	2011年3月11日	2007年6月8日	2007年6月8日
発売年月日	2007年6月8日	2011年4月7日	2007年6月8日	2007年6月8日
開発・製造販売(輸入)・ 発売・提携・販売会社名	製造販売元: 帝人ファーマ株式会社 提 携 : ニコメッド			
医薬情報担当者の 連絡先				
問い合わせ先窓口	帝人ファーマ(株) 学術情報部 TEL: 03-3506-4053 FAX: 03-5512-6707 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.teijin-pharma.co.jp/">http://www.teijin-pharma.co.jp/</a>			

本IFは2012年 6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。  
 最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ  
<http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

## IF利用の手引きの概要ー日本病院薬剤師会ー

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要になる場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ①規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

- ⑤「IF記載要領2008」により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IFの発行]

- ①「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」(以下、「IF記載要領2008」と略す)は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 ..... 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 ..... 2

## II. 名称に関する項目

1. 販売名 ..... 3
2. 一般名 ..... 3
3. 構造式又は示性式 ..... 3
4. 分子式及び分子量 ..... 3
5. 化学名(命名法) ..... 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ..... 3
7. CAS登録番号 ..... 3

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 ..... 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ..... 4
3. 有効成分の確認試験法 ..... 4
4. 有効成分の定量法 ..... 4

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 ..... 5
2. 製剤の組成 ..... 6
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法 ..... 6
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 ..... 6
5. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 6
6. 溶解後の安定性 ..... 7
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) ..... 7
8. 溶出性 ..... 7
9. 生物学的試験法 ..... 7
10. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 7
11. 製剤中の有効成分の定量法 ..... 7
12. 力 価 ..... 7
13. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 7
14. 治療上注意が必要な容器に関する情報 ..... 8
15. 刺激性 ..... 8
16. その他 ..... 8

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 9
2. 用法及び用量 ..... 9
3. 臨床成績 ..... 9

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物  
又は化合物群 ..... 16
2. 薬理作用 ..... 16

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 ..... 22
2. 薬物速度論的パラメータ ..... 24
3. 吸 収 ..... 25
4. 分 布 ..... 25
5. 代 謝 ..... 25
6. 排 泄 ..... 26
7. 透析等による除去率 ..... 26

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由 ..... 27
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) ..... 27
3. 効能又は効果に関連する  
使用上の注意とその理由 ..... 27
4. 用法及び用量に関連する  
使用上の注意とその理由 ..... 27
5. 慎重投与内容とその理由 ..... 28
6. 重要な基本的注意とその理由  
及び処置方法 ..... 28
7. 相互作用 ..... 32
8. 副作用 ..... 32
9. 高齢者への投与 ..... 36
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ..... 36
11. 小児等への投与 ..... 37
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 ..... 38
13. 過量投与 ..... 38
14. 適用上の注意 ..... 38
15. その他の注意 ..... 38
16. その他 ..... 38

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 ..... 39
2. 毒性試験 ..... 40

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	44
2. 有効期間又は使用期限	44
3. 貯法・保存条件	44
4. 薬剤取扱い上の注意点	44
5. 承認条件等	47
6. 包装	47
7. 容器の材質	47
8. 同一成分・同効薬	47
9. 国際誕生年月日	47
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	47
11. 薬価基準収載年月日	47
12. 効能又は効果追加、用法及び用量 追加等の年月日及びその内容	47
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	47
14. 再審査期間	47
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	47
16. 各種コード	48
17. 保険給付上の注意	48

## XI. 文 献

1. 引用文献	49
2. その他の参考文献	50

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	51
2. 海外における臨床支援情報	52

## XIII. 備 考

その他の関連資料	54
----------	----

<p><b>1. 開発の経緯</b></p>	<p>近年、喘息は慢性的な炎症性気道疾患であるとの概念が定着し、強力な抗炎症薬である吸入ステロイド剤は喘息の予防・管理において中心的薬剤となった。わが国の「喘息予防・管理ガイドライン2009」においても、吸入ステロイド剤は成人において治療ステップ1から治療ステップ4まで、長期管理薬の第1選択薬として推奨されている<sup>1)</sup>。</p> <p>オルベスコ®は、ドイツ・ALTANA Pharma社(現 スイス・ニコメッド)により開発されたグルココルチコイドであるシクレソニドを主薬とした定量噴霧式エアゾール剤(pMDI)である。シクレソニドは吸入投与後、肺内で加水分解を受けて活性代謝物に変換されるプロドラッグであり、成人用としては本邦で初めての1日1回投与(ただし、1日800µgを投与する場合は、朝、夜の1日2回に分けて投与)の吸入ステロイド剤である。</p> <p>シクレソニド吸入剤は、気管支喘息を適応症として2004年2月にオーストラリアで承認されたのをはじめ、2010年9月現在、世界59ヵ国で承認されている。</p> <p>本邦においては、帝人株式会社(現 帝人ファーマ株式会社)により開発が行われ、1999年より第I相臨床試験が実施された。以後、第II/III相臨床試験(プラセボ対照二重盲検用量反応試験)および第III相臨床試験(クロロフルオロカーボン(CFC)を噴射剤に使用したベクロメタゾンプロピオン酸エステル[BDP-CFC]対照比較試験、長期投与試験)を経て、2007年4月、成人の気管支喘息を適応症として承認された。</p> <p>その後、小児の気管支喘息患者を対象に臨床試験を実施し、2011年1月に小児用量が追加された。</p>
<p><b>2. 製品の治療学的・製剤学的特性</b></p>	<p>1. 初めての1日1回投与*の吸入ステロイド *本邦初の1日1回投与の吸入ステロイド。 なお、成人で1日に800µgを投与する場合は、朝夜の1日2回に分けて投与する。</p> <p>2. 肺で活性化される局所活性化型吸入ステロイド</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 肺においてエステラーゼによる加水分解を受けて活性代謝物である脱イソブチリル体に変換</li> <li>● 脱イソブチリル体のグルココルチコイド受容体に対する親和性は、シクレソニドの約100倍 (<i>in vitro</i>)</li> </ul> <p>3. 52%の高い肺内到達率(健康成人及び喘息患者、参考:外国人データ)<sup>2), 3)</sup></p> <p>4. 成人気管支喘息患者の呼吸機能および喘息症状をコントロール</p> <p>① 成人気管支喘息患者(軽・中等症)311例におけるプラセボ対照の二重盲検試験において、本剤100、200、400µgを1日1回、8週間投与した結果、本剤はいずれの用量もプラセボに対し朝のピークフロー値において有意に優れた成績を示した<sup>4)</sup>。</p> <p>② 成人気管支喘息患者(中等・重症)319例に、本剤を1回400µgの用量で1日1回又は2回(400又は800µg/日)、又はベクロメタゾンプロピオン酸エステルエアゾール(BDP-CFC)を1回400µgの用量で1日2回(800µg/日)、8週間投与した結果、本剤800µg/日はBDP-CFCに対し朝のピークフロー値において有意に優れ、また本剤</p>

## I. 概要に関する項目

400 $\mu$ g/日は非劣性であった<sup>5)</sup>。

- ③ 成人気管支喘息患者143例を対象にした長期投与試験において、本剤(200～800 $\mu$ g/日)を12ヵ月間投与したとき、持続的な喘息治療効果が確認された<sup>6)</sup>。

### 5. 小児気管支喘息患者の呼吸機能を改善

- ① 4週間前より吸入ステロイド薬で治療していない小児気管支喘息患者(5～15歳、重症1例を含む軽・中等症)167例に、本剤50、100、200 $\mu$ gを1日1回夜(50、100又は200 $\mu$ g/日)、又は、参照群として非盲検下でヒドロフルオロアルカン(HFA)を噴射剤に使用したベクロメタゾンプロピオン酸エステル吸入剤(BDP-HFA)を1回50 $\mu$ gの用量で1日2回(100 $\mu$ g/日)、8週間吸入投与した結果、朝のPEF値の投与開始時に対する終了時(8週時又は中止時)変化量は、本剤の50mg群、100mg群、200mg群、及びHFA-BDP 100mg群のいずれの投与群においても統計学的に有意に増加し、主要な解析項目においてはすべての投与群に改善が認められた。

### 6. 国内臨床試験における副作用発現率(臨床検査値異常を含む)は、成人7.7%(45/588例)、小児1.0%(2/203例)

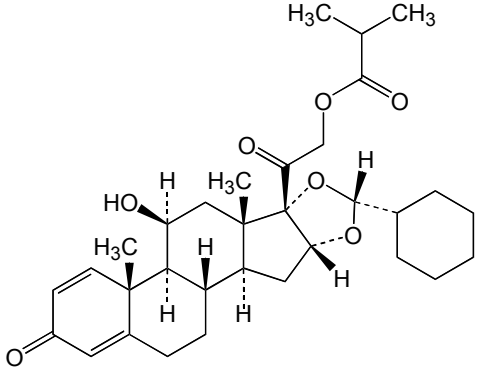
成人:

承認時までの安全性評価対象588例中45例(7.7%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)がみられた。内訳は、自他覚的副作用が35例(6.0%)、臨床検査値異常が12例(2.0%)であった。主な自他覚的副作用は、呼吸困難5例(0.9%)、嘔声5例(0.9%)、発疹3例(0.5%)等であった。副作用としての臨床検査値の異常は、尿中蛋白4例(0.7%)、AST(GOT)の増加3例(0.5%)、ALT(GPT)の増加3例(0.5%)等であった。

小児:

承認時までの安全性評価対象203例中2例(1.0%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)がみられた。内訳は、気管支痙攣1例(0.5%)、肝機能検査値異常(AST(GOT)及びALT(GPT)の増加)1例(0.5%)であった。

## Ⅱ. 名称に関する項目

<p>1. 販売名 (1)和名</p>	<p>オルベスコ<sup>®</sup> 50μgインヘラー 112吸入用          オルベスコ<sup>®</sup>100μgインヘラー 56吸入用          オルベスコ<sup>®</sup>100μgインヘラー 112吸入用          オルベスコ<sup>®</sup>200μgインヘラー 56吸入用</p>
<p>(2)洋名</p>	<p>Alvesco<sup>®</sup> 50μg Inhaler 112puffs          Alvesco<sup>®</sup> 100μg Inhaler 56puffs          Alvesco<sup>®</sup> 100μg Inhaler 112puffs          Alvesco<sup>®</sup> 200μg Inhaler 56puffs</p>
<p>(3)名称の由来</p>	<p>「<u>A</u>ll for the <u>v</u>ery <u>b</u>est <u>c</u>ondition」：「全ては最良の状態を保つために」から。</p>
<p>2. 一般名 (1)和名</p>	<p>シクレソニド(JAN)</p>
<p>(2)洋名</p>	<p>Ciclesonide (JAN, INN)</p>
<p>3. 構造式又は示性式</p>	
<p>4. 分子式及び分子量</p>	<p>分子式: C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>O<sub>7</sub>          分子量: 540.69</p>
<p>5. 化学名(命名法)</p>	<p>16 α,17-[(1<i>R</i>)-Cyclohexylmethylidenedioxy]-11 β,21-dihydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione 21-(2-methylpropionate)</p>
<p>6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号</p>	<p>BTR-15(治験番号)</p>
<p>7. CAS登録番号</p>	<p>126544-47-6</p>



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質					
(1) 外観・性状	白色～黄白色の結晶性の粉末。				
(2) 溶解性	N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール(99.5)及びアセトンに溶解やすく、ヘキサンに極めて溶けにくく、水にはほとんど溶けない。				
(3) 吸湿性	安定性試験において吸湿性を示さなかった。				
(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点	融点: 209℃				
(5) 酸塩基解離定数	シクレソニドの構造から、酸塩基解離定数は生理学的なpHの範囲内には存在しない。				
(6) 分配係数	シクレソニドの1-オクタノールとpH 7.4のリン酸緩衝液との分配係数(logP)は5.1である。				
(7) その他の主な示 性値	比旋光 $[\alpha]_D^{20}$ : +92° (1%メタノール溶液)				
2. 有効成分の各種条 件下における安定 性	試験	保存形態	保存条件	保存期間	試験結果
	長期保存試験	低密度ポリエチレン (LDPE)袋	25℃/60%RH	36ヵ月	36ヵ月間安定
			30℃/70%RH		
	熱安定性試験	固体、ペトリ皿	100℃	10日間	10日間安定
RH: 相対湿度					
3. 有効成分の確認試 験法	赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法) 液体クロマトグラフィー				
4. 有効成分の定量法	液体クロマトグラフィー				

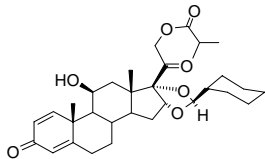
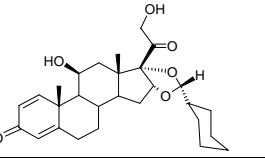
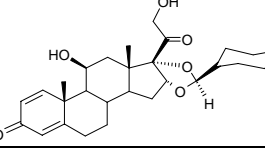
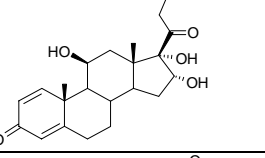
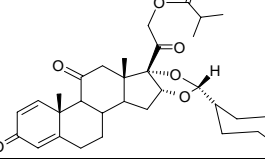
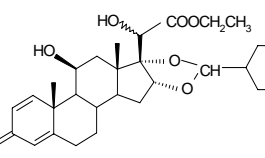
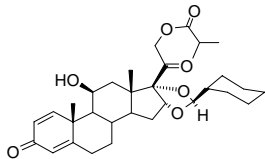
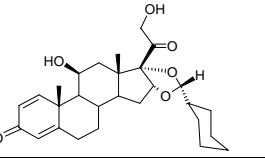
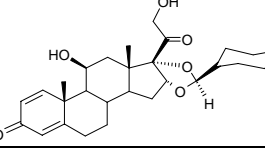
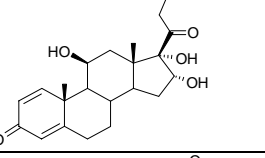
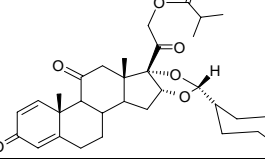
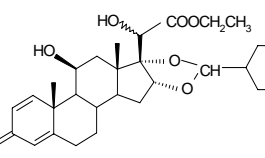
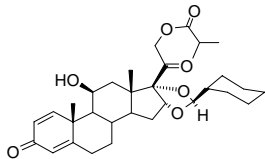
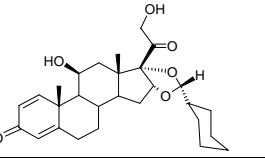
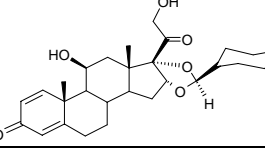
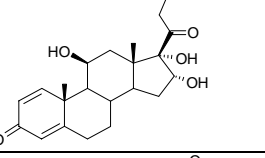
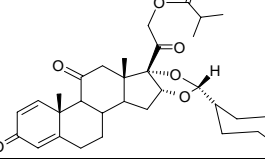
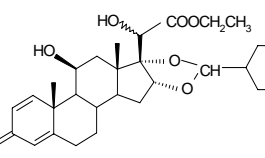
## IV. 製剤に関する項目

<p>1. 剤形 (1) 投与経路</p>	<p>吸入</p>																																			
<p>(2) 剤形の区別、規格及び性状</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 15%;">販売名</td> <td style="width: 15%;">オルベスコ 50<math>\mu</math>gインヘラー 112吸入用</td> <td style="width: 15%;">オルベスコ 100<math>\mu</math>gインヘラー 56吸入用</td> <td style="width: 15%;">オルベスコ 100<math>\mu</math>gインヘラー 112吸入用</td> <td style="width: 15%;">オルベスコ 200<math>\mu</math>gインヘラー 56吸入用</td> </tr> <tr> <td>剤形</td> <td colspan="4">定量噴霧式エアゾール剤</td> </tr> <tr> <td>成分・含量</td> <td>1缶6.6g中 シクレソニド 5.6mg</td> <td>1缶3.3g中 シクレソニド 5.6mg</td> <td>1缶6.6g中 シクレソニド 11.2mg</td> <td>1缶3.3g中 シクレソニド 11.2mg</td> </tr> <tr> <td>1噴射中の 主薬量*</td> <td>50<math>\mu</math>g</td> <td>100<math>\mu</math>g</td> <td>100<math>\mu</math>g</td> <td>200<math>\mu</math>g</td> </tr> <tr> <td>1缶の噴射回数</td> <td>112回</td> <td>56回</td> <td>112回</td> <td>56回</td> </tr> <tr> <td>添加物</td> <td colspan="4">無水エタノール 1,1,1,2-テトラフルオロエタン (HFA-134a)</td> </tr> <tr> <td>色調・性状</td> <td colspan="4">本品の内容物は、無色の液体である</td> </tr> </table> <p style="font-size: small;">* バルブからの噴射主薬量</p>	販売名	オルベスコ 50 $\mu$ gインヘラー 112吸入用	オルベスコ 100 $\mu$ gインヘラー 56吸入用	オルベスコ 100 $\mu$ gインヘラー 112吸入用	オルベスコ 200 $\mu$ gインヘラー 56吸入用	剤形	定量噴霧式エアゾール剤				成分・含量	1缶6.6g中 シクレソニド 5.6mg	1缶3.3g中 シクレソニド 5.6mg	1缶6.6g中 シクレソニド 11.2mg	1缶3.3g中 シクレソニド 11.2mg	1噴射中の 主薬量*	50 $\mu$ g	100 $\mu$ g	100 $\mu$ g	200 $\mu$ g	1缶の噴射回数	112回	56回	112回	56回	添加物	無水エタノール 1,1,1,2-テトラフルオロエタン (HFA-134a)				色調・性状	本品の内容物は、無色の液体である			
販売名	オルベスコ 50 $\mu$ gインヘラー 112吸入用	オルベスコ 100 $\mu$ gインヘラー 56吸入用	オルベスコ 100 $\mu$ gインヘラー 112吸入用	オルベスコ 200 $\mu$ gインヘラー 56吸入用																																
剤形	定量噴霧式エアゾール剤																																			
成分・含量	1缶6.6g中 シクレソニド 5.6mg	1缶3.3g中 シクレソニド 5.6mg	1缶6.6g中 シクレソニド 11.2mg	1缶3.3g中 シクレソニド 11.2mg																																
1噴射中の 主薬量*	50 $\mu$ g	100 $\mu$ g	100 $\mu$ g	200 $\mu$ g																																
1缶の噴射回数	112回	56回	112回	56回																																
添加物	無水エタノール 1,1,1,2-テトラフルオロエタン (HFA-134a)																																			
色調・性状	本品の内容物は、無色の液体である																																			
<p>(3) 製剤の物性</p>	<p>粒子径分布</p> <p>規格の異なる3種の製剤 (50<math>\mu</math>g、100<math>\mu</math>g、200<math>\mu</math>g) について粒子径分布の含量相関性をカスケードインパクターを用いた空気力学的試験法により検討した結果、粒子径分布の含量相関性が認められた。</p> <div style="text-align: center;"> </div> <p style="text-align: center;"> <b>図：各含量間の粒子径分布の比較</b>  <small>(各含量112吸入用及び56吸入用を併せたデータ、100<math>\mu</math>gに換算、平均値、エラーバーは95%信頼区間)</small> </p> <p>カスケードインパクターの各プレートに沈着したシクレソニドを定量し、沈着量を100<math>\mu</math>g製剤に換算 (各プレートへのシクレソニド沈着量を50<math>\mu</math>g製剤は2倍、100<math>\mu</math>g製剤はそのまま、200<math>\mu</math>g製剤は0.5倍) して比較した。</p>																																			

## IV. 製剤に関する項目

(4) 識別コード	該当しない																	
(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等	該当資料なし																	
(6) 無菌の有無	<p>本剤は無菌製剤ではない。</p> <p>本品における微生物発育性を評価するために微生物接種試験 (<i>C. albicans</i>、<i>A. niger</i>、<i>E. coli</i>、<i>P. aeruginosa</i>、<i>S. aureus</i>及び<i>B. subtilis</i>)を実施した結果、微生物接種後7日以内に接種微生物が死滅した。これは本品内容物中が嫌気性であり、かつエタノールが含まれる環境であるためと考えられた。</p> <p>さらに安定性試験の一部として、本品の微生物限度試験を実施した結果、保存中に微生物発育性は認められなかった。</p>																	
2. 製剤の組成																		
(1) 有効成分(活性成分)の含量	「1. (2) 剤形の区別, 規格及び性状」の項参照																	
(2) 添加物	<p>無水エタノール</p> <p>1,1,1,2-テトラフルオロエタン (HFA-134a)<sup>注)</sup></p> <p>注) オゾン層破壊物質に該当しない代替フロン</p>																	
(3) 添付溶解液の組成及び容量	該当しない																	
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	該当しない																	
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	該当しない																	
5. 製剤の各種条件下における安定性	<p>安定性試験結果の要約を下表に示す。</p> <p style="text-align: center;"><b>安定性試験結果</b></p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>試験</th> <th>温度</th> <th>湿度</th> <th>保存形態</th> <th>保存期間</th> <th>結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>長期保存試験</td> <td>25℃±2℃</td> <td>60%RH ±5%RH</td> <td>正立 倒立 水平*</td> <td>36ヵ月</td> <td rowspan="2">品質に影響を与える変化は認められなかった</td> </tr> <tr> <td>加速試験</td> <td>40℃±2℃</td> <td>75%RH ±5%RH</td> <td>正立 倒立</td> <td>6ヵ月</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 一部項目については水平保存での試験を実施。水平保存での保存期間は最大12ヵ月である。</p> <p>RH: 相対湿度</p>	試験	温度	湿度	保存形態	保存期間	結果	長期保存試験	25℃±2℃	60%RH ±5%RH	正立 倒立 水平*	36ヵ月	品質に影響を与える変化は認められなかった	加速試験	40℃±2℃	75%RH ±5%RH	正立 倒立	6ヵ月
試験	温度	湿度	保存形態	保存期間	結果													
長期保存試験	25℃±2℃	60%RH ±5%RH	正立 倒立 水平*	36ヵ月	品質に影響を与える変化は認められなかった													
加速試験	40℃±2℃	75%RH ±5%RH	正立 倒立	6ヵ月														

## IV. 製剤に関する項目

6. 溶解後の安定性	該当しない																					
7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	該当しない																					
8. 溶出性	該当しない																					
9. 生物学的試験法	該当しない																					
10. 製剤中の有効成分の 確認試験法	(1) 液体クロマトグラフィー (2) 赤外吸収スペクトル測定法																					
11. 製剤中の有効成分の 定量法	液体クロマトグラフィーにより定量する。																					
12. 力価	該当しない																					
13. 混入する可能性 のある夾雑物	<p>原薬由来の工程不純物、混入する可能性のある分解生成物は以下のとおりである。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">構造</th> <th style="width: 20%;">分子式</th> <th style="width: 50%;">化学名</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;"><math>C_{32}H_{44}O_7</math></td> <td>(2'S)-2'-Cyclohexyl-11β-hydroxy-21-isobutyryloxy-16βH-dioxolo[5',4':16,17]-pregna-1,4-diene-3,20-dione</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;"><math>C_{28}H_{38}O_6</math></td> <td>(2'R)-2'-Cyclohexyl-11β,21-dihydroxy-16βH-dioxolo[5',4':16,17]pregna-1,4-diene-3,20-dione</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;"><math>C_{28}H_{38}O_6</math></td> <td>(2'S)-2'-Cyclohexyl-11β,21-dihydroxy-16βH-dioxolo[5',4':16,17]pregna-1,4-diene-3,20-dione</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;"><math>C_{21}H_{28}O_6</math></td> <td>11β,16α,17α,21-Tetrahydroxy-pregna-1,4-diene-3,20-dione(16α-hydroxyprednisolone)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;"><math>C_{32}H_{42}O_7</math></td> <td>(2'R)-2'-Cyclohexyl-21-isobutyryloxy-16βH-dioxolo[5',4':16,17]pregna-1,4-diene-3,11,20-trione</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"></td> <td style="text-align: center;"><math>C_{30}H_{42}O_7</math></td> <td>11-Hydroxy-pregna-1,4-diene-3,20-dione-21-[oic acid, ethyl ester]-cyclic-16,17-acetal with cyclohexane-carboxaldehyde (22R) (2 diastereomers)</td> </tr> </tbody> </table>	構造	分子式	化学名		$C_{32}H_{44}O_7$	(2'S)-2'-Cyclohexyl-11β-hydroxy-21-isobutyryloxy-16βH-dioxolo[5',4':16,17]-pregna-1,4-diene-3,20-dione		$C_{28}H_{38}O_6$	(2'R)-2'-Cyclohexyl-11β,21-dihydroxy-16βH-dioxolo[5',4':16,17]pregna-1,4-diene-3,20-dione		$C_{28}H_{38}O_6$	(2'S)-2'-Cyclohexyl-11β,21-dihydroxy-16βH-dioxolo[5',4':16,17]pregna-1,4-diene-3,20-dione		$C_{21}H_{28}O_6$	11β,16α,17α,21-Tetrahydroxy-pregna-1,4-diene-3,20-dione(16α-hydroxyprednisolone)		$C_{32}H_{42}O_7$	(2'R)-2'-Cyclohexyl-21-isobutyryloxy-16βH-dioxolo[5',4':16,17]pregna-1,4-diene-3,11,20-trione		$C_{30}H_{42}O_7$	11-Hydroxy-pregna-1,4-diene-3,20-dione-21-[oic acid, ethyl ester]-cyclic-16,17-acetal with cyclohexane-carboxaldehyde (22R) (2 diastereomers)
構造	分子式	化学名																				
	$C_{32}H_{44}O_7$	(2'S)-2'-Cyclohexyl-11β-hydroxy-21-isobutyryloxy-16βH-dioxolo[5',4':16,17]-pregna-1,4-diene-3,20-dione																				
	$C_{28}H_{38}O_6$	(2'R)-2'-Cyclohexyl-11β,21-dihydroxy-16βH-dioxolo[5',4':16,17]pregna-1,4-diene-3,20-dione																				
	$C_{28}H_{38}O_6$	(2'S)-2'-Cyclohexyl-11β,21-dihydroxy-16βH-dioxolo[5',4':16,17]pregna-1,4-diene-3,20-dione																				
	$C_{21}H_{28}O_6$	11β,16α,17α,21-Tetrahydroxy-pregna-1,4-diene-3,20-dione(16α-hydroxyprednisolone)																				
	$C_{32}H_{42}O_7$	(2'R)-2'-Cyclohexyl-21-isobutyryloxy-16βH-dioxolo[5',4':16,17]pregna-1,4-diene-3,11,20-trione																				
	$C_{30}H_{42}O_7$	11-Hydroxy-pregna-1,4-diene-3,20-dione-21-[oic acid, ethyl ester]-cyclic-16,17-acetal with cyclohexane-carboxaldehyde (22R) (2 diastereomers)																				

## IV. 製剤に関する項目

14. 治療上注意が必要な容器に関する情報	<ol style="list-style-type: none"><li>1. 容器及びアダプターを水に入れたり、水で洗わないこと[噴霧不良の原因となることがある]。</li><li>2. 高温にすると破裂の危険があるため、温度が50℃以上になる所に置かないこと。</li><li>3. 容器は空になっても火中に投じないこと。</li><li>4. 容器は地方自治体により定められた方法で廃棄すること。</li></ol>
15. 刺激性	該当資料なし
16. その他	該当資料なし

1. 効能又は効果	気管支喘息																																				
2. 用法及び用量	<p>成人 通常、成人にはシクレソニドとして100～400<math>\mu</math>gを1日1回吸入投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日の最大投与量は800<math>\mu</math>gとする。 また、1日に800<math>\mu</math>gを投与する場合は、朝、夜の1日2回に分けて投与する。</p> <p>小児 通常、小児にはシクレソニドとして100～200<math>\mu</math>gを1日1回吸入投与する。なお、良好に症状がコントロールされている場合は50<math>\mu</math>g 1日1回まで減量できる。</p> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px;"> <p>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;</p> <p>(1) 喘息症状の緩解がみられた場合は、治療上必要最小限の用量を投与すること。 (2) 1日1回投与の場合には、本剤を夜に投与することが望ましい。</p> </div> <p>(解説)</p> <p>(1) 必要量以上の吸入ステロイド剤を漫然と使用した場合、副腎皮質系機能抑制等の副作用発現をまねくおそれがあるので、症状の緩解がみられた場合は、適切な医学的判断に基づいて、個々の患者に応じて治療上必要最小限の用量に調節すること。</p> <p>(2) 外国の用法検討試験、本剤の欧州添付文書の用法・用量に関する注意及び国内臨床試験を参考にして設定した。 また、気管支喘息では夜半から早朝にかけて症状の悪化が認められることが多く、一般に抗喘息薬は夜に投与されることが望ましいと考えられている。 なお、外国の臨床試験では、朝投与、夜投与いずれにおいても有効性、安全性が確認されている。投与時期は個々の患者の状態に応じて判断すること。</p>																																				
3. 臨床成績 (1) 臨床データパッケージ	<p>承認申請に用いた臨床データパッケージは、以下の通りである。</p> <p><b>【成人気管支喘息患者】</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>試験区分</th> <th>試験名</th> <th>対象</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>第Ⅰ相</td> <td>単回投与試験</td> <td>日本人健康成人男性</td> </tr> <tr> <td>第Ⅰ相</td> <td>反復投与試験</td> <td>日本人健康成人男性</td> </tr> <tr> <td>第Ⅱ/Ⅲ相</td> <td>プラセボ対照二重盲検用量反応試験</td> <td>日本人持続型気管支喘息患者(軽症から中等症)</td> </tr> <tr> <td>第Ⅲ相</td> <td>BDP-CFC対照非盲検比較試験</td> <td>日本人持続型気管支喘息患者(中等症から重症)</td> </tr> <tr> <td>第Ⅲ相(長期投与)</td> <td>長期投与試験</td> <td>日本人持続型気管支喘息患者</td> </tr> <tr> <td>[外挿]長期投与</td> <td>外国長期投与試験-1</td> <td>外国人気管支喘息患者</td> </tr> <tr> <td>[外挿]長期投与</td> <td>外国長期投与試験-2</td> <td>外国人気管支喘息患者</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>【小児気管支喘息患者】</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>試験区分</th> <th>試験名</th> <th>対象</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>第Ⅰ相</td> <td>反復投与薬物動態試験</td> <td>日本人気管支喘息患児</td> </tr> <tr> <td>第Ⅲ相</td> <td>用量確認試験</td> <td>日本人持続型気管支喘息患児</td> </tr> <tr> <td>第Ⅲ相(長期投与)</td> <td>継続長期投与試験</td> <td>日本人持続型気管支喘息患児</td> </tr> </tbody> </table>	試験区分	試験名	対象	第Ⅰ相	単回投与試験	日本人健康成人男性	第Ⅰ相	反復投与試験	日本人健康成人男性	第Ⅱ/Ⅲ相	プラセボ対照二重盲検用量反応試験	日本人持続型気管支喘息患者(軽症から中等症)	第Ⅲ相	BDP-CFC対照非盲検比較試験	日本人持続型気管支喘息患者(中等症から重症)	第Ⅲ相(長期投与)	長期投与試験	日本人持続型気管支喘息患者	[外挿]長期投与	外国長期投与試験-1	外国人気管支喘息患者	[外挿]長期投与	外国長期投与試験-2	外国人気管支喘息患者	試験区分	試験名	対象	第Ⅰ相	反復投与薬物動態試験	日本人気管支喘息患児	第Ⅲ相	用量確認試験	日本人持続型気管支喘息患児	第Ⅲ相(長期投与)	継続長期投与試験	日本人持続型気管支喘息患児
試験区分	試験名	対象																																			
第Ⅰ相	単回投与試験	日本人健康成人男性																																			
第Ⅰ相	反復投与試験	日本人健康成人男性																																			
第Ⅱ/Ⅲ相	プラセボ対照二重盲検用量反応試験	日本人持続型気管支喘息患者(軽症から中等症)																																			
第Ⅲ相	BDP-CFC対照非盲検比較試験	日本人持続型気管支喘息患者(中等症から重症)																																			
第Ⅲ相(長期投与)	長期投与試験	日本人持続型気管支喘息患者																																			
[外挿]長期投与	外国長期投与試験-1	外国人気管支喘息患者																																			
[外挿]長期投与	外国長期投与試験-2	外国人気管支喘息患者																																			
試験区分	試験名	対象																																			
第Ⅰ相	反復投与薬物動態試験	日本人気管支喘息患児																																			
第Ⅲ相	用量確認試験	日本人持続型気管支喘息患児																																			
第Ⅲ相(長期投与)	継続長期投与試験	日本人持続型気管支喘息患児																																			

## V. 治療に関する項目

### (2) 臨床効果

#### 1. 成人臨床試験

(1) 成人気管支喘息患者(軽・中等症)311例におけるプラセボ対照の二重盲検比較試験において、対照観察期間(4週間)にクロロフルオロカーボン(CFC)を噴射剤に使用したベクロメタゾンプロピオン酸エステル吸入剤(BDP-CFC)400 $\mu$ g/日を投与し、治験薬投与期間に本剤100、200、400 $\mu$ g又はプラセボを1日1回、8週間投与した結果は、次表のとおりであった<sup>4)</sup>。

朝のピークフロー値の投与前値からの変化量(L/min)

投与群	変化量*	プラセボ群との差*[95%信頼区間]
プラセボ(79例)	-24.95 $\pm$ 4.34	—
100 $\mu$ g(78例)	4.23 $\pm$ 4.79	28.58 $\pm$ 6.46[15.72, 41.44]
200 $\mu$ g(71例)	3.75 $\pm$ 4.80	28.67 $\pm$ 6.35[16.01, 41.33]
400 $\mu$ g(83例)	-0.40 $\pm$ 4.26	24.55 $\pm$ 5.85[12.92, 36.18]

\* 最小二乗平均値 $\pm$ 標準誤差

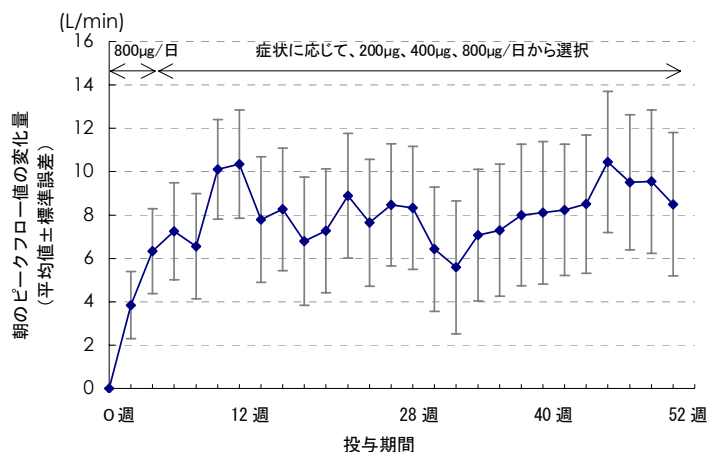
(2) 成人気管支喘息患者(中等・重症)319例におけるクロロフルオロカーボン(CFC)を噴射剤に使用したベクロメタゾンプロピオン酸エステル吸入剤(BDP-CFC)対照の非盲検比較試験において、対照観察期間(4週間)にBDP-CFC 800 $\mu$ g/日を投与し、治験薬投与期間に本剤を1回400 $\mu$ gの用量で1日1回又は2回(400又は800 $\mu$ g/日)、又はBDP-CFCを1回400 $\mu$ gの用量で1日2回(800 $\mu$ g/日)、8週間投与した結果は、下表のとおりであった<sup>5)</sup>。

朝のピークフロー値の投与前値からの変化量(L/min)

投与群	変化量*	対照群との差*[95%信頼区間]
対照群(BDP-CFC)(106例)	5.91 $\pm$ 3.75	—
400 $\mu$ g(106例)	16.02 $\pm$ 3.78	10.11 $\pm$ 5.61[-1.02, 21.24]
800 $\mu$ g(107例)	23.98 $\pm$ 3.74	18.07 $\pm$ 5.60[ 6.97, 29.17]

\* 最小二乗平均値 $\pm$ 標準誤差

(3) 成人気管支喘息患者143例を対象にした長期投与試験において、本剤(200~800 $\mu$ g/日)を12か月間投与したときの結果は下図のとおりであった<sup>6)</sup>。



2. 小児臨床試験

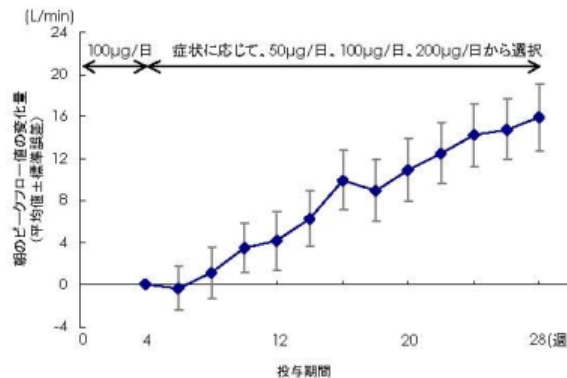
(1) 吸入ステロイド薬で4週間前より治療していない小児気管支喘息患者(5～15歳、軽症115例、中等症50例及び重症1例)を対象にした無作為化群間比較試験において、二重盲検下で本剤を1回50、100又は200 $\mu\text{g}$ の用量で1日1回(50、100又は200 $\mu\text{g}$ /日)、又は、参照群として非盲検下でヒドロフルオロアルカン(HFA)を噴射剤に使用したベクロメタゾンプロピオン酸エステル吸入剤(BDP-HFA)を1回50 $\mu\text{g}$ の用量で1日2回(100 $\mu\text{g}$ /日)、8週間投与した結果は下表のとおりであった<sup>7)</sup>。

朝のピークフロー値の投与前値からの変化量(L/min)

投与群	変化量*[95%信頼区間]
参照群(BDP-HFA)(40例)	19.68 $\pm$ 5.18 [9.20, 30.15]
50 $\mu\text{g}$ (43例)	19.67 $\pm$ 4.73 [10.14, 29.21]
100 $\mu\text{g}$ (41例)	34.26 $\pm$ 4.08 [26.02, 42.50]
200 $\mu\text{g}$ (42例)	24.05 $\pm$ 4.02 [15.93, 32.16]

\* 平均値  $\pm$  標準誤差

(2) 上記試験終了後、引き続き69例に本剤(50～200 $\mu\text{g}$ /日)を1日1回で28週間投与したときの結果は下図のとおりであった<sup>8)</sup>。



(4週時の最終7日間の平均値をベースラインとした)

(3) 臨床薬理試験：  
忍容性試験

(1) 健康成人

健康成人男子を対象に単回投与試験(200、400、800、1600 $\mu\text{g}$ ;各群n=12)並びに800又は1600 $\mu\text{g}$ /日(400又は800 $\mu\text{g}$  1日2回;各群n=9)の7日間反復投与試験を実施した。すべての群において、本剤の忍容性に影響を与える有害事象や臨床検査値異常は認められなかった。また、全身性作用の指標となる血清コルチゾール値及び尿中コルチゾール排泄量の異常変動は認められなかった。血清中シクレソニド及び活性代謝物(脱イソブチリル体)のAUC、C<sub>max</sub>ともに投与量に依存した増加がみられた。反復投与試験では、各投与量においてシクレソニド及び脱イソブチリル体の蓄積性は認められなかった<sup>9), 10)</sup>。

[深瀬 広幸:薬理と治療, 34(11)1191, 2006]

[深瀬 広幸:薬理と治療, 34(11)1201, 2006]

注: 本剤の承認されている用法用量は、「通常、成人にはシクレソニドとして100～400 $\mu\text{g}$ を1日1回吸入投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日の最大投与量は800 $\mu\text{g}$ とする。また、1日に800 $\mu\text{g}$ を投与する場合は、朝、夜の1日2回に分けて投与する。」である。



## V. 治療に関する項目

	<p>(2)小児気管支喘息患者</p> <p>小児気管支喘息患者(5~15歳)に本剤200<math>\mu</math>gを1日1回、1週間反復吸入投与したとき、本剤の忍容性に影響を与える有害事象や臨床検査値異常は認められなかった。また、全身性作用の指標となる血清コルチゾール値に異常変動は認められなかった。血清中シクレソニド及び活性代謝物(脱イソブチリル体)の濃度推移は、健康成人における濃度推移と大きな差は見られず、薬物動態パラメータにおいても大きな差は見られなかった<sup>11)</sup>。</p> <p>[社内報告:薬物動態(小児気管支喘息患者),2010]</p>																
<p>(4)探索的試験:用量反応探索試験</p>	<p>該当資料なし</p>																
<p>(5)検証的試験</p> <p>1)無作為化平行用量反応試験</p>	<p><b>【成人気管支喘息患者】</b></p> <p>プラセボ対照二重盲検用量反応試験<sup>4)</sup></p> <table border="1" data-bbox="424 875 1422 1720"> <tr> <td data-bbox="424 875 632 958">試験デザイン</td> <td data-bbox="632 875 1422 958">多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 958 632 1041">対象</td> <td data-bbox="632 958 1422 1041">軽症~中等症の成人(16歳以上75歳以下)の気管支喘息患者311例</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 1041 632 1227">試験方法</td> <td data-bbox="632 1041 1422 1227">対照観察期間にクロロフルオロカーボン(CFC)を噴射剤に使用したベクロメタゾンプロピオン酸エステル吸入剤(BDP-CFC)400<math>\mu</math>g/日を4週間吸入投与し、治験薬投与期間にプラセボ又は本剤の100、200、400<math>\mu</math>g/日のいずれかを8週間吸入投与した(1日1回夜投与)。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 1227 632 1310">主要評価項目</td> <td data-bbox="632 1227 1422 1310">朝(起床時)のピークフロー値(PEF)の最終時変化量(投与前値からの変化量)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 1310 632 1393">副次評価項目</td> <td data-bbox="632 1310 1422 1393">中止までの日数、吸入<math>\beta</math>刺激薬の使用回数、評価点数の変化量、肺機能検査値の変化量、夜のPEF変化量等</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 1393 632 1720">結果</td> <td data-bbox="632 1393 1422 1720">朝(起床時)のPEFの最終時変化量において、本剤の100、200、400<math>\mu</math>g群はプラセボ群に対して有意に優れており(いずれも<math>P &lt; 0.001</math>)、本剤の1日1回投与の有効性が確認された。 自他覚的副作用発現例数はプラセボ群が5例(6.3%)、100<math>\mu</math>g群が3例(3.8%)、200<math>\mu</math>g群が5例(7.0%)、400<math>\mu</math>g群が6例(7.2%)であった。副作用としての臨床検査値異常はプラセボ群が4例(5.1%)、100<math>\mu</math>g群が1例(1.3%)、200<math>\mu</math>g群では該当なし、400<math>\mu</math>g群で3例(3.6%)であった。</td> </tr> </table> <p>[社内報告:プラセボとの二重盲検比較試験(気管支喘息患者),2007]</p> <p><b>【小児気管支喘息患者】</b></p> <p>無作為化群間比較試験<sup>7)</sup></p> <table border="1" data-bbox="424 1877 1422 2038"> <tr> <td data-bbox="424 1877 632 1960">試験デザイン</td> <td data-bbox="632 1877 1422 1960">多施設共同、無作為化、並行群間、非盲検(シクレソニド群のみ二重盲検)試験</td> </tr> <tr> <td data-bbox="424 1960 632 2038">対象</td> <td data-bbox="632 1960 1422 2038">4週間前より吸入ステロイド薬で治療していない小児気管支喘息患者(5~15歳、重症1例を含む軽・中等症)167例</td> </tr> </table>	試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験	対象	軽症~中等症の成人(16歳以上75歳以下)の気管支喘息患者311例	試験方法	対照観察期間にクロロフルオロカーボン(CFC)を噴射剤に使用したベクロメタゾンプロピオン酸エステル吸入剤(BDP-CFC)400 $\mu$ g/日を4週間吸入投与し、治験薬投与期間にプラセボ又は本剤の100、200、400 $\mu$ g/日のいずれかを8週間吸入投与した(1日1回夜投与)。	主要評価項目	朝(起床時)のピークフロー値(PEF)の最終時変化量(投与前値からの変化量)	副次評価項目	中止までの日数、吸入 $\beta$ 刺激薬の使用回数、評価点数の変化量、肺機能検査値の変化量、夜のPEF変化量等	結果	朝(起床時)のPEFの最終時変化量において、本剤の100、200、400 $\mu$ g群はプラセボ群に対して有意に優れており(いずれも $P < 0.001$ )、本剤の1日1回投与の有効性が確認された。 自他覚的副作用発現例数はプラセボ群が5例(6.3%)、100 $\mu$ g群が3例(3.8%)、200 $\mu$ g群が5例(7.0%)、400 $\mu$ g群が6例(7.2%)であった。副作用としての臨床検査値異常はプラセボ群が4例(5.1%)、100 $\mu$ g群が1例(1.3%)、200 $\mu$ g群では該当なし、400 $\mu$ g群で3例(3.6%)であった。	試験デザイン	多施設共同、無作為化、並行群間、非盲検(シクレソニド群のみ二重盲検)試験	対象	4週間前より吸入ステロイド薬で治療していない小児気管支喘息患者(5~15歳、重症1例を含む軽・中等症)167例
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験																
対象	軽症~中等症の成人(16歳以上75歳以下)の気管支喘息患者311例																
試験方法	対照観察期間にクロロフルオロカーボン(CFC)を噴射剤に使用したベクロメタゾンプロピオン酸エステル吸入剤(BDP-CFC)400 $\mu$ g/日を4週間吸入投与し、治験薬投与期間にプラセボ又は本剤の100、200、400 $\mu$ g/日のいずれかを8週間吸入投与した(1日1回夜投与)。																
主要評価項目	朝(起床時)のピークフロー値(PEF)の最終時変化量(投与前値からの変化量)																
副次評価項目	中止までの日数、吸入 $\beta$ 刺激薬の使用回数、評価点数の変化量、肺機能検査値の変化量、夜のPEF変化量等																
結果	朝(起床時)のPEFの最終時変化量において、本剤の100、200、400 $\mu$ g群はプラセボ群に対して有意に優れており(いずれも $P < 0.001$ )、本剤の1日1回投与の有効性が確認された。 自他覚的副作用発現例数はプラセボ群が5例(6.3%)、100 $\mu$ g群が3例(3.8%)、200 $\mu$ g群が5例(7.0%)、400 $\mu$ g群が6例(7.2%)であった。副作用としての臨床検査値異常はプラセボ群が4例(5.1%)、100 $\mu$ g群が1例(1.3%)、200 $\mu$ g群では該当なし、400 $\mu$ g群で3例(3.6%)であった。																
試験デザイン	多施設共同、無作為化、並行群間、非盲検(シクレソニド群のみ二重盲検)試験																
対象	4週間前より吸入ステロイド薬で治療していない小児気管支喘息患者(5~15歳、重症1例を含む軽・中等症)167例																

## V. 治療に関する項目

	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;">試験方法</td> <td>50、100又は200<math>\mu</math>gの用量で1日1回夜(50、100又は200<math>\mu</math>g/日)、又は、参照群として非盲検下でヒドロフルオロアルカン(HFA)を噴射剤に使用したベクロメタゾンプロピオン酸エステル吸入剤(BDP-HFA)を1回50<math>\mu</math>gの用量で1日2回(100<math>\mu</math>g/日)、8週間吸入投与した。</td> </tr> <tr> <td>主要評価項目</td> <td>朝(起床時)のピークフロー値(PEF)の治験終了時における変化量(対照観察期間の最終7日間の平均値からの変化量)</td> </tr> <tr> <td>結果</td> <td>朝のPEF値の投与開始時に対する終了時(8週時又は中止時)変化量は、本剤の50<math>\mu</math>g群、100<math>\mu</math>g群、200<math>\mu</math>g群、及びHFA-BDP 100<math>\mu</math>g群のいずれの投与群においても統計学的に有意に増加し、主要な解析項目においてはすべての投与群に改善が認められた。すべての投与群において安全性にも問題はなかった。</td> </tr> </table> <p style="text-align: right;">〔社内報告:用量確認試験(小児気管支喘息患者),2010〕</p>	試験方法	50、100又は200 $\mu$ gの用量で1日1回夜(50、100又は200 $\mu$ g/日)、又は、参照群として非盲検下でヒドロフルオロアルカン(HFA)を噴射剤に使用したベクロメタゾンプロピオン酸エステル吸入剤(BDP-HFA)を1回50 $\mu$ gの用量で1日2回(100 $\mu$ g/日)、8週間吸入投与した。	主要評価項目	朝(起床時)のピークフロー値(PEF)の治験終了時における変化量(対照観察期間の最終7日間の平均値からの変化量)	結果	朝のPEF値の投与開始時に対する終了時(8週時又は中止時)変化量は、本剤の50 $\mu$ g群、100 $\mu$ g群、200 $\mu$ g群、及びHFA-BDP 100 $\mu$ g群のいずれの投与群においても統計学的に有意に増加し、主要な解析項目においてはすべての投与群に改善が認められた。すべての投与群において安全性にも問題はなかった。						
試験方法	50、100又は200 $\mu$ gの用量で1日1回夜(50、100又は200 $\mu$ g/日)、又は、参照群として非盲検下でヒドロフルオロアルカン(HFA)を噴射剤に使用したベクロメタゾンプロピオン酸エステル吸入剤(BDP-HFA)を1回50 $\mu$ gの用量で1日2回(100 $\mu$ g/日)、8週間吸入投与した。												
主要評価項目	朝(起床時)のピークフロー値(PEF)の治験終了時における変化量(対照観察期間の最終7日間の平均値からの変化量)												
結果	朝のPEF値の投与開始時に対する終了時(8週時又は中止時)変化量は、本剤の50 $\mu$ g群、100 $\mu$ g群、200 $\mu$ g群、及びHFA-BDP 100 $\mu$ g群のいずれの投与群においても統計学的に有意に増加し、主要な解析項目においてはすべての投与群に改善が認められた。すべての投与群において安全性にも問題はなかった。												
<p>2)比較試験</p>	<p>【成人気管支喘息患者】 BDP対照比較試験<sup>5)</sup></p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;">試験デザイン</td> <td>多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較試験</td> </tr> <tr> <td>対象</td> <td>中等症～重症の成人(16歳以上75歳以下)の気管支喘息患者319例</td> </tr> <tr> <td>試験方法</td> <td>対照観察期間にBDP-CFC 800<math>\mu</math>g/日を4週間吸入投与し、治験薬投与期間にBDP-CFC 800<math>\mu</math>g/日又は本剤の400、800<math>\mu</math>g/日のいずれかを8週間吸入投与した。 本剤の400<math>\mu</math>g/日は1日1回夜投与、本剤の800<math>\mu</math>g/日とBDP-CFC 800<math>\mu</math>g/日は1日2回朝夜投与とした。</td> </tr> <tr> <td>主要評価項目</td> <td>朝(起床時)のピークフロー値(PEF)の最終時変化量(投与前値からの変化量)</td> </tr> <tr> <td>副次評価項目</td> <td>中止までの日数、吸入<math>\beta</math>刺激薬の使用回数、評価点数の変化量、肺機能検査値の変化量、夜のPEF変化量等</td> </tr> <tr> <td>結果</td> <td>朝のピークフロー値変化量において、対照薬BDP-CFC 800<math>\mu</math>g/日に対して、本剤 800<math>\mu</math>g/日は優越性を示し(P=0.001)、本剤400<math>\mu</math>g/日は非劣性を示した(P&lt;0.001)。更に、本剤の400<math>\mu</math>g/日と800<math>\mu</math>g/日との間に用量反応関係が認められた。 自他覚的副作用発現例数は本剤/400<math>\mu</math>g群が9(8.5%)、本剤/800<math>\mu</math>g群が4例(3.7%)及びBDP-CFC/800<math>\mu</math>g群が3例(2.8%)であった。副作用としての臨床検査値異常は本剤/400<math>\mu</math>g群でみられず、本剤/800<math>\mu</math>g群3例(2.8%)、BDP-CFC/800<math>\mu</math>g群3例(2.8%)であった<sup>5)</sup>。</td> </tr> </table> <p style="text-align: right;">〔社内報告:対照薬との非盲検比較試験(気管支喘息患者),2007〕</p>	試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較試験	対象	中等症～重症の成人(16歳以上75歳以下)の気管支喘息患者319例	試験方法	対照観察期間にBDP-CFC 800 $\mu$ g/日を4週間吸入投与し、治験薬投与期間にBDP-CFC 800 $\mu$ g/日又は本剤の400、800 $\mu$ g/日のいずれかを8週間吸入投与した。 本剤の400 $\mu$ g/日は1日1回夜投与、本剤の800 $\mu$ g/日とBDP-CFC 800 $\mu$ g/日は1日2回朝夜投与とした。	主要評価項目	朝(起床時)のピークフロー値(PEF)の最終時変化量(投与前値からの変化量)	副次評価項目	中止までの日数、吸入 $\beta$ 刺激薬の使用回数、評価点数の変化量、肺機能検査値の変化量、夜のPEF変化量等	結果	朝のピークフロー値変化量において、対照薬BDP-CFC 800 $\mu$ g/日に対して、本剤 800 $\mu$ g/日は優越性を示し(P=0.001)、本剤400 $\mu$ g/日は非劣性を示した(P<0.001)。更に、本剤の400 $\mu$ g/日と800 $\mu$ g/日との間に用量反応関係が認められた。 自他覚的副作用発現例数は本剤/400 $\mu$ g群が9(8.5%)、本剤/800 $\mu$ g群が4例(3.7%)及びBDP-CFC/800 $\mu$ g群が3例(2.8%)であった。副作用としての臨床検査値異常は本剤/400 $\mu$ g群でみられず、本剤/800 $\mu$ g群3例(2.8%)、BDP-CFC/800 $\mu$ g群3例(2.8%)であった <sup>5)</sup> 。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較試験												
対象	中等症～重症の成人(16歳以上75歳以下)の気管支喘息患者319例												
試験方法	対照観察期間にBDP-CFC 800 $\mu$ g/日を4週間吸入投与し、治験薬投与期間にBDP-CFC 800 $\mu$ g/日又は本剤の400、800 $\mu$ g/日のいずれかを8週間吸入投与した。 本剤の400 $\mu$ g/日は1日1回夜投与、本剤の800 $\mu$ g/日とBDP-CFC 800 $\mu$ g/日は1日2回朝夜投与とした。												
主要評価項目	朝(起床時)のピークフロー値(PEF)の最終時変化量(投与前値からの変化量)												
副次評価項目	中止までの日数、吸入 $\beta$ 刺激薬の使用回数、評価点数の変化量、肺機能検査値の変化量、夜のPEF変化量等												
結果	朝のピークフロー値変化量において、対照薬BDP-CFC 800 $\mu$ g/日に対して、本剤 800 $\mu$ g/日は優越性を示し(P=0.001)、本剤400 $\mu$ g/日は非劣性を示した(P<0.001)。更に、本剤の400 $\mu$ g/日と800 $\mu$ g/日との間に用量反応関係が認められた。 自他覚的副作用発現例数は本剤/400 $\mu$ g群が9(8.5%)、本剤/800 $\mu$ g群が4例(3.7%)及びBDP-CFC/800 $\mu$ g群が3例(2.8%)であった。副作用としての臨床検査値異常は本剤/400 $\mu$ g群でみられず、本剤/800 $\mu$ g群3例(2.8%)、BDP-CFC/800 $\mu$ g群3例(2.8%)であった <sup>5)</sup> 。												
<p>3)安全性試験</p>	<p>【成人気管支喘息患者】 長期投与試験<sup>6)</sup></p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;">試験デザイン</td> <td>多施設共同、オープン試験</td> </tr> <tr> <td>対象</td> <td>成人(16歳以上75歳以下)の気管支喘息患者143例</td> </tr> </table>	試験デザイン	多施設共同、オープン試験	対象	成人(16歳以上75歳以下)の気管支喘息患者143例								
試験デザイン	多施設共同、オープン試験												
対象	成人(16歳以上75歳以下)の気管支喘息患者143例												

## V. 治療に関する項目

試験方法	治験薬投与開始から4週時まで本剤の800 $\mu$ g/日を吸入投与し、4週時から28週時ないし52週時まで患者症状に応じて本剤の800、400、200 $\mu$ g/日を吸入投与した。
評価項目	有効性: 朝(起床時)並びに夜のPEF値の変化量、評価点数の変化量、肺機能検査値の変化量 患者QOL: QOL調査票(AHQ-34、Japan)により調査した患者QOLの集計
結果	朝のPEF値の変化量については、投与開始時と比較して2週時に平均3.84L/minの有意な増加が認められ、以後52週時まで平均5.58~10.45L/minの増加が維持された。患者QOLについては、投与開始前と比較して8週後にすべての尺度で有意な点数の減少が認められ、その効果は24週後も維持された。 自他覚的副作用発現例数は、28週時までで143例中9例(6.3%)11件、52週時までで8例(5.6%)11件であった。副作用としての臨床検査値異常は5例(3.5%)9件であった <sup>6)</sup> 。 また、CRH負荷試験における血漿コルチゾールの反応性低下は認められなかった。

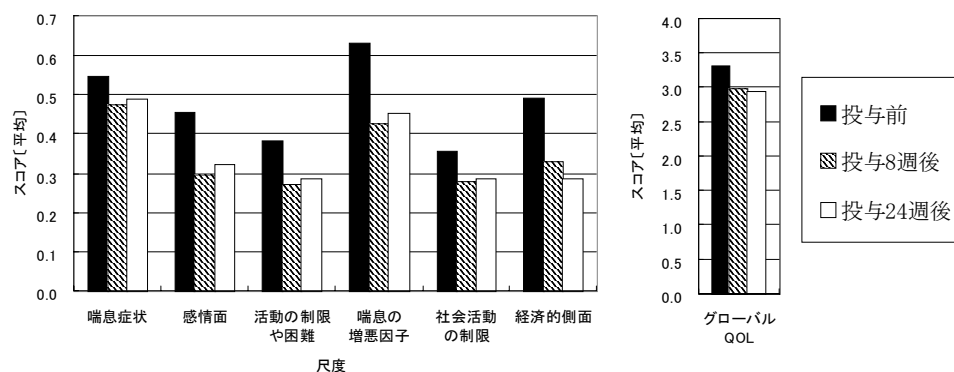


図 QOLの集計結果

[Adachi, M. et al.: Ther. Res., 29(5)821, 2008]

### 【小児気管支喘息患者】

#### 長期投与試験<sup>8)</sup>

試験デザイン	多施設共同、非盲検試験
対象	小児気管支喘息患者(5~15歳)で用量確認試験 <sup>7)</sup> を8週時の診察終了まで完了した69例。
試験方法	治験薬投与期間は28週間とし、最初の4週間は本剤100 $\mu$ gを1日1回投与し、以降は本剤の50 $\mu$ g、100 $\mu$ g、又は200 $\mu$ gのいずれかの用量を1日1回投与し4週ごとに治験担当医師の判断により患者の喘息症状に応じて用量を選択した。 また、スプレーは、治験担当医師が必須と考える患者のみに使用を許容した。
評価項目	安全性: 自覚症状・他覚所見、臨床検査、バイタルサイン、口腔咽頭検査 有効性: 肺機能検査、PEF値、喘息症状

	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 20%;">結果</td> <td>長期投与における特徴的な有害事象の発現傾向はなく、本剤50<math>\mu</math>g/日から200<math>\mu</math>g/日までの範囲で28週間の長期投与時の安全性に問題なかった。また、喘息症状に応じた本剤50～200<math>\mu</math>gの1日1回投与の使用により適切なPEF値のコントロールが得られ、有効性は投与28週後まで維持されることが示された。</td> </tr> </table> <p style="text-align: right;">〔社内報告:長期投与試験(小児気管支喘息患者),2010〕</p>	結果	長期投与における特徴的な有害事象の発現傾向はなく、本剤50 $\mu$ g/日から200 $\mu$ g/日までの範囲で28週間の長期投与時の安全性に問題なかった。また、喘息症状に応じた本剤50～200 $\mu$ gの1日1回投与の使用により適切なPEF値のコントロールが得られ、有効性は投与28週後まで維持されることが示された。
結果	長期投与における特徴的な有害事象の発現傾向はなく、本剤50 $\mu$ g/日から200 $\mu$ g/日までの範囲で28週間の長期投与時の安全性に問題なかった。また、喘息症状に応じた本剤50～200 $\mu$ gの1日1回投与の使用により適切なPEF値のコントロールが得られ、有効性は投与28週後まで維持されることが示された。		
<p><b>4) 患者・病態別試験</b></p>	<p>●健康人との比較によるシクレソニドの活性代謝物(脱イソブチリル体)の薬物動態に対する肝障害の影響</p> <p>肝機能障害患者(Child-Pugh分類 A又はB)では、本剤1600<math>\mu</math>gを単回吸入したとき、活性代謝物(脱イソブチリル体)のAUC<sub>inf</sub>及びC<sub>max</sub>は健康成人に比較して、中等症の肝機能障害患者でそれぞれ2.7倍及び2.0倍、重症の肝機能障害患者でそれぞれ1.8倍及び1.4倍に上昇した(外国人データ)<sup>12)</sup>。</p> <p style="text-align: right;">〔社内報告:薬物動態(肝機能障害患者), 2007〕</p> <p><b>注:本剤の承認された成人の用法用量における1日の最大投与量は800<math>\mu</math>gである。</b></p> <p>●高齢者に対する影響</p> <p>気管支喘息患者を対象に国内で実施されたプラセボ対照試験<sup>4)</sup>(n=311)及び実薬対照比較試験<sup>5)</sup>(n=319)について、高齢者(65歳以上)と非高齢者(65歳未満)に層別し、有効性に関する結果について検討した<sup>13)</sup>。また、安全性に関してはプラセボ対照試験<sup>4)</sup>(n=311)、実薬対照比較試験<sup>5)</sup>(n=319)及び長期投与試験<sup>6)</sup>について、高齢者(65歳以上)と非高齢者(65歳未満)に層別し、解析した<sup>14)</sup>。</p> <p>その結果、本剤の朝のPEF及びFEV<sub>1.0</sub>における効果は、高齢者/非高齢者に依存しないと考えられた。</p> <p>また、有害事象の発現率にも差は認められなかった。</p> <p style="margin-left: 40px;">4) 社内報告:プラセボとの二重盲検比較試験(気管支喘息患者), 2007  5) 社内報告:対照薬との非盲検比較試験(気管支喘息患者), 2007  6) Adachi, M. et al.: Ther. Res., 29(5)821, 2008  13) 社内報告:有効性(高齢気管支喘息患者), 2007  14) 社内報告:安全性(高齢気管支喘息患者), 2007</p>		
<p>(5) 治療的使用</p> <p>1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験</p>	<p>該当資料なし</p>		
<p>2) 承認事項として実施予定の内容又は実施した試験の概要</p>	<p>該当しない</p>		

## VI. 薬効薬理に関する項目

<p>1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群</p>	<p>ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、フルチカゾンプロピオン酸エステル、ブデソニドなどの副腎皮質ステロイド</p>
<p>2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序</p>	<p>作用部位: 肺、気道局所 作用機序: シクレソニドは肺及び気道においてエステラーゼにより活性化され、活性代謝物である脱イソブチリル体となる。脱イソブチリル体がグルココルチコイド受容体と結合し、気道の慢性炎症を抑制することが考えられている。</p>
<p>(2) 薬効を裏付ける試験成績</p>	<p>&lt;1. 喘息抑制作用&gt; 1) 即時型及び遅発型喘息反応に及ぼす影響(ラット)<sup>15)</sup> 喘息モデルラットにシクレソニド1.00、3.29及び6.19<math>\mu\text{g}/\text{kg}</math>を1日1回、3日間反復吸入させた後、抗原として卵白アルブミンを吸入させて1時間おきに肺抵抗を測定した。比較対照として、シクレソニドの吸入は行わずに、卵白アルブミンの代わりに生理食塩水を吸入させた群(陰性対照群)と、卵白アルブミンを吸入させた群(コントロール群)を設定した。その結果、シクレソニドは即時型及び遅発型喘息反応を用量依存的に抑制した。</p> <p>図: 抗原暴露後の肺抵抗の変化</p> <p>○: 陰性対照群 (n=12)、 ●: コントロール群 (n=12)、 △: シクレソニド (1.00<math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}</math>) 吸入群 (n=11)、 □: シクレソニド (3.29<math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}</math>) 吸入群 (n=12)、 ▲: シクレソニド (6.19<math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}</math>) 吸入群 (n=12)、 肺抵抗: ベースラインを100%とした相対値 平均値±標準偏差</p>

### 2) 気道過敏性の亢進に及ぼす影響(ラット)<sup>15)</sup>

喘息モデルラットにシクレソニド6.00 $\mu$ g/kgを1日1回、3日間反復吸入させた後、卵白アルブミンを吸入させて気道炎症を惹起した。比較対照としてシクレソニドの吸入は行わずに、卵白アルブミンの代わりに生理食塩水を吸入させた群(陰性対照群)と卵白アルブミンを吸入させた群(コントロール群)を設定した。気道過敏性の指標として吸入メサコリンのPC<sub>200</sub>\*を測定した。その結果、シクレソニドは卵白アルブミン吸入による気道過敏性亢進を抑制した。

\*: 肺抵抗をベースラインの200%にするメサコリン濃度

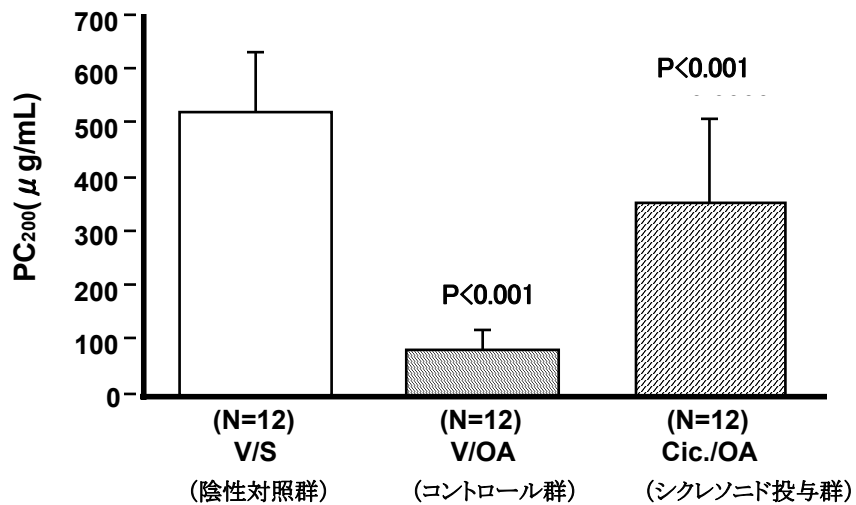


図 抗原暴露による気道過敏性の変化(PC<sub>200</sub>)

結果は、平均値±標準偏差で示した。有意差検定は、V/Sに対するV/OAの差及びV/OAに対するCic./OAの差をStudent t 検定(両側)を用いて行い、それぞれの結果をP値で示した。PC<sub>200</sub>: 肺抵抗をベースラインの200%に上昇させるメサコリンの濃度、V: vehicle吸入、S: 生理食塩液チャレンジ、OA: 卵白アルブミンチャレンジ、Cic.: シクレソニド(6.00 $\mu$ g/kg、3日間反復吸入投与)。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 3) 気管支喘息患者における気道過敏性亢進の抑制(参考:外国人データ)<sup>16)</sup>

試験開始前の少なくとも2ヵ月間は吸入ステロイド剤による治療を受けておらず、アデノシンリン酸(AMP)に対する気道反応性が認められる気管支喘息患者15例を対象に、シクレソニド400 $\mu$ gを1日1回、2週間吸入投与し、投与終了時にAMPを吸入させ、FEV<sub>1.0</sub>を20%低下させるのに要したAMPの量(PC<sub>20</sub>)を測定した。その結果、シクレソニドはPC<sub>20</sub>を上昇させ、気道過敏性の亢進を抑制した。

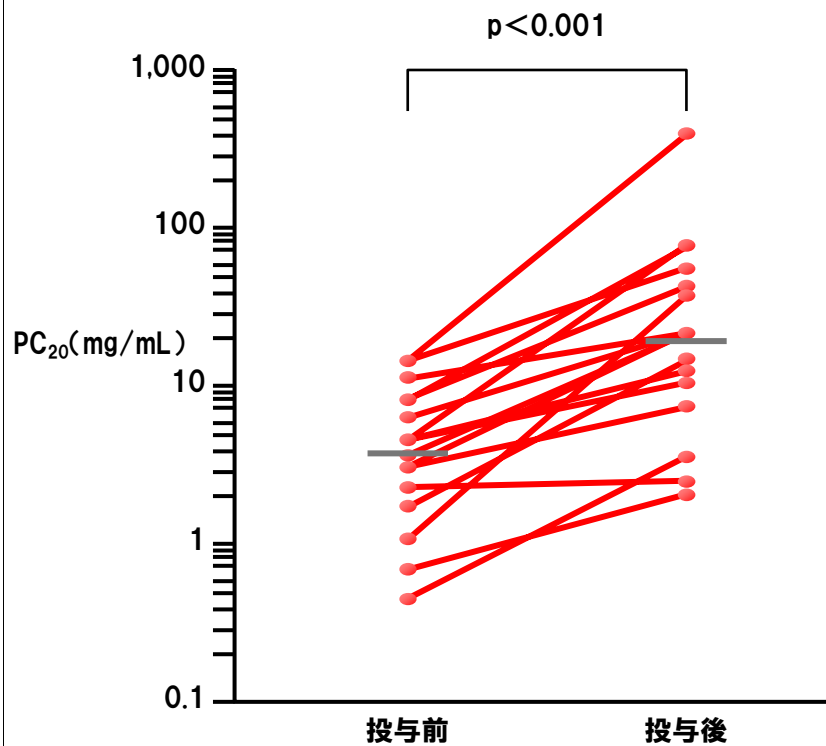


図 シクレソニド吸入投与後の気道過敏性の変化(PC<sub>20</sub>)

— 幾何平均

Paired-t test

### <2. 抗炎症作用>

#### 1) 炎症性サイトカイン産生に対する効果

ヒト末梢血Tリンパ球を用いた*in vitro*試験において、シクレソニド及びその活性代謝物(脱イソブチリル体)は喘息の気道炎症反応において重要なIL-4やIL-5などの各種炎症性サイトカインの産生を抑制した<sup>17)</sup>。なお、脱イソブチリル体の作用強度はいずれの評価系においても未変化体よりも強いことから、シクレソニドは脱イソブチリル体に活性化されて作用することが示唆された。

**表** シクレソニド及び活性代謝物(脱イソブチリル体)の*in vitro*抗炎症作用

評価系	シクレソニド	活性代謝物 (脱イソブチリル体)
ヒトCD4陽性T細胞の抗CD3/CD28抗体刺激		
増殖反応 (IC <sub>40</sub> , nmol/L)	1.37	0.23
IL-2産生 (IC <sub>45</sub> , nmol/L)	0.71	0.17
IL-4産生 (IC <sub>35</sub> , nmol/L)	0.81	0.78
IL-5産生 (IC <sub>45</sub> , nmol/L)	0.53	0.19
IFN $\gamma$ 産生 (IC <sub>45</sub> , nmol/L)	1.51	0.38

#### 2) 炎症細胞浸潤に対する効果

卵白アルブミン感作したラットにおいて、シクレソニド及びその活性代謝物(脱イソブチリル体)の気管内投与は気道内への好酸球浸潤及びTNF  $\alpha$  産生を抑制した。シクレソニドの作用強度は脱イソブチリル体とほぼ同様であったことから、シクレソニドは脱イソブチリル体に活性化されて作用することが示唆された<sup>17)、18)</sup>。

**表** 能動感作したBrown Norway系ラットにおける抗原チャレンジ後の炎症細胞数及びTNF  $\alpha$  濃度に対する作用

パラメータ	シクレソニド ED <sub>50</sub> (mg/kg)	活性代謝物 (脱イソブチリル体) ED <sub>50</sub> (mg/kg)
好酸球数	0.5	0.7
TNF $\alpha$ 濃度	0.4	0.4

薬物は抗原チャレンジの24時間前及び1時間前に気管内投与した。

各薬物の用量は以下の通り: 非チャレンジ群 (n=8)、コントロール群 (n=6, 7 or 12)、

シクレソニド: 0.1 (n=8)、0.3 (n=8)、1 (n=16)、3 (n=8)、10 (n=8) mg/kg、

脱イソブチリル体: 0.1 (n=8)、0.3 (n=8)、1 (n=16)、3 (n=8)、10 (n=8) mg/kg。

用量-反応曲線から各パラメータに対する有効用量 (ED<sub>50</sub>) を求めた。



## VI. 薬効薬理に関する項目

### < 3. 全身へのステロイドの影響 >

- 1) ラットにおいて、シクレソニド及びその活性代謝物(脱イソブチリル体)のいずれも胸腺重量や副腎重量の抑制などの全身作用を起こさない用量で、コットンペレット誘発肉芽腫形成を抑制した<sup>17)</sup>。

表 Sprague Dawley系ラットのコットンペレット誘発肉芽腫形成モデルにおけるシクレソニドの局所作用(肉芽腫形成抑制作用)と全身作用

評価項目	シクレソニド	活性代謝物 (脱イソブチリル体)
肉芽腫形成抑制作用 処置ペレット(ED <sub>50</sub> µg/pellet)	2.00	40.82
肉芽腫形成抑制作用 無処置ペレット(ED <sub>50</sub> µg/pellet)	>500	>500
胸腺重量 (ED <sub>50</sub> µg/pellet)	302.6	279.1
副腎重量 (% inhibition at 500µg/pellet)	16%	18%
全身作用/局所作用比 (胸腺重量/処置ペレット)	151.3	6.8

コットンペレットの埋め込み前に、各薬物をペレット内に注入した。

各薬物の用量は以下の通り:

シクレソニド: 0.025~500µg/ペレット、脱イソブチリル体: 0.2~500µg/ペレット。

各用量について8あるいは16例の動物を使用した。用量-反応曲線より有効用量ED<sub>50</sub>を求めた。

- 2) 健康成人に本剤を1回800µgの用量で1日2回(1600µg/日)、7日間反復吸入投与しても血清及び尿中コルチゾール排泄量に異常変動を認めなかった<sup>10)</sup>。(本剤の承認された成人の用法・用量における1日最大投与量は800µgである。)また、成人気管支喘息患者に、本剤400又は800µg/日を8週間投与したとき、本剤の投与終了時の血清コルチゾール及びオステオカルシン濃度に臨床的に問題となる変動はみられなかった<sup>19)</sup>。
- 3) 成人気管支喘息患者を対象にした長期投与試験(200~800µg/日)において、本剤を12か月間投与したとき、CRH(副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン)負荷試験における血漿コルチゾールの反応性低下は認められなかった<sup>6)</sup>。

	<p>&lt;4. 作用持続性&gt;</p> <p>ヒト肺胞II型上皮細胞株 (A549) におけるシクレソニド及びその活性代謝物(脱イソブチリル体)のGM-CSF産生抑制作用は同程度で、かつ被験薬の除去・細胞洗浄後も減弱しなかったことから、シクレソニドは脱イソブチリル体に活性化されて作用し、かつその作用は持続的であることが示唆された<sup>20)</sup>。</p> <p style="text-align: center;"><b>表</b> ヒト肺胞II型上皮細胞株におけるシクレソニドの持続的なGM-CSF産生抑制作用</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">GM-CSF産生抑制作用</th> <th style="text-align: center;">シクレソニド</th> <th style="text-align: center;">活性代謝物 (脱イソブチリル体)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">洗浄なし (IC<sub>50</sub>, mol/L)</td> <td style="text-align: center;"><math>3.29 \times 10^{-8}</math></td> <td style="text-align: center;"><math>4.83 \times 10^{-8}</math></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">洗浄後 (IC<sub>50</sub>, mol/L)</td> <td style="text-align: center;"><math>1.37 \times 10^{-8}</math></td> <td style="text-align: center;"><math>1.40 \times 10^{-8}</math></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">比率 (洗浄後IC<sub>50</sub>/洗浄なしIC<sub>50</sub>)</td> <td style="text-align: center;">0.42</td> <td style="text-align: center;">0.29</td> </tr> </tbody> </table> <p>A549細胞を<math>6.4 \times 10^{-11} \sim 1.0 \times 10^{-6}</math> mol/Lのシクレソニド、活性代謝物(脱イソブチリル体)で1時間処置した後に、細胞を培養液中で37℃で10分間、3回洗浄し(あるいは洗浄を行わない)、更に細胞を別の培養プレートに再播種した。24時間のインキュベーションの後に、細胞を5ng/mL TNF<math>\alpha</math>と1ng/mL IL-1<math>\beta</math>で24時間刺激し、誘導されるGM-CSF産生に対する各ステロイドの効果を、洗浄処置を行った場合と行わなかった場合で比較した。結果は3回の試験から求めた。</p>	GM-CSF産生抑制作用	シクレソニド	活性代謝物 (脱イソブチリル体)	洗浄なし (IC <sub>50</sub> , mol/L)	$3.29 \times 10^{-8}$	$4.83 \times 10^{-8}$	洗浄後 (IC <sub>50</sub> , mol/L)	$1.37 \times 10^{-8}$	$1.40 \times 10^{-8}$	比率 (洗浄後IC <sub>50</sub> /洗浄なしIC <sub>50</sub> )	0.42	0.29
GM-CSF産生抑制作用	シクレソニド	活性代謝物 (脱イソブチリル体)											
洗浄なし (IC <sub>50</sub> , mol/L)	$3.29 \times 10^{-8}$	$4.83 \times 10^{-8}$											
洗浄後 (IC <sub>50</sub> , mol/L)	$1.37 \times 10^{-8}$	$1.40 \times 10^{-8}$											
比率 (洗浄後IC <sub>50</sub> /洗浄なしIC <sub>50</sub> )	0.42	0.29											
(3)作用発現時間・持続時間	該当資料なし												

## VII. 薬物動態に関する項目

<p>1. 血中濃度の推移・測定法</p> <p>(1) 治療上有効な血中濃度</p>	<p>該当しない</p>																													
<p>(2) 最高血中濃度到達時間</p>	<p>次項「(3)臨床試験で確認された血中濃度」参照</p>																													
<p>(3) 臨床試験で確認された血中濃度</p>	<p>シクレソニドは、C-21位のエステル結合が肺組織でエステラーゼによる代謝を受けて活性代謝物である脱イソブチリル体に変換される。脱イソブチリル体のグルココルチコイド受容体に対する結合親和性はシクレソニドの100倍以上高く、脱イソブチリル体が薬理活性の本体と考えられる<sup>17)</sup>。</p> <p>1. 成人</p> <p>(1) 単回吸入投与時の血清中濃度</p> <p>健康成人に本剤200又は400<math>\mu\text{g}</math>を単回吸入投与したときの血清中活性代謝物(脱イソブチリル体)の濃度推移及び動態パラメータを以下に示す<sup>9)</sup>。</p> <div data-bbox="443 1032 1401 1592" data-label="Figure"> </div> <table border="1" data-bbox="437 1693 1230 1957"> <thead> <tr> <th rowspan="2">用量</th> <th colspan="2">200 <math>\mu\text{g}</math> [n = 11]</th> <th colspan="2">400 <math>\mu\text{g}</math> [n = 11]</th> </tr> <tr> <th>平均</th> <th>標準偏差</th> <th>平均</th> <th>標準偏差</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><math>\text{AUC}_{\text{inf}}</math> [<math>\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}</math>]</td> <td>0.669</td> <td>0.213</td> <td>1.485</td> <td>0.650</td> </tr> <tr> <td><math>C_{\text{max}}</math> [<math>\mu\text{g}/\text{L}</math>]</td> <td>0.177</td> <td>0.063</td> <td>0.384</td> <td>0.106</td> </tr> <tr> <td><math>t_{1/2}</math> [h]</td> <td>2.63</td> <td>1.07</td> <td>2.84</td> <td>0.80</td> </tr> <tr> <td><math>t_{\text{max}}</math> [h]</td> <td>0.53</td> <td>0.59</td> <td>0.38</td> <td>0.25</td> </tr> </tbody> </table>	用量	200 $\mu\text{g}$ [n = 11]		400 $\mu\text{g}$ [n = 11]		平均	標準偏差	平均	標準偏差	$\text{AUC}_{\text{inf}}$ [ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$ ]	0.669	0.213	1.485	0.650	$C_{\text{max}}$ [ $\mu\text{g}/\text{L}$ ]	0.177	0.063	0.384	0.106	$t_{1/2}$ [h]	2.63	1.07	2.84	0.80	$t_{\text{max}}$ [h]	0.53	0.59	0.38	0.25
用量	200 $\mu\text{g}$ [n = 11]		400 $\mu\text{g}$ [n = 11]																											
	平均	標準偏差	平均	標準偏差																										
$\text{AUC}_{\text{inf}}$ [ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$ ]	0.669	0.213	1.485	0.650																										
$C_{\text{max}}$ [ $\mu\text{g}/\text{L}$ ]	0.177	0.063	0.384	0.106																										
$t_{1/2}$ [h]	2.63	1.07	2.84	0.80																										
$t_{\text{max}}$ [h]	0.53	0.59	0.38	0.25																										

(2) 反復吸入投与時の血清中濃度

健康成人に本剤800 $\mu$ gの用量を1日2回(1600 $\mu$ g/日)、1週間反復吸入投与したとき、血清中脱イソブチリル体濃度は投与開始後4日ではほぼ定常状態に達し、シクレソニド及び脱イソブチリル体共に蓄積性は認められなかった<sup>10)</sup>。

(3) CYP3A4阻害剤との併用投与時の血中濃度

健康成人にCYP3A4阻害剤であるケトコナゾール400mg1日1回経口投与(経口剤は国内未承認)と本剤400 $\mu$ g1日1回吸入投与を7日間反復併用したとき、脱イソブチリル体のAUC<sub>τ</sub>及びC<sub>max</sub>は本剤単独投与時に比較して、それぞれ3.6倍及び2.2倍に上昇した(外国人データ)<sup>21)</sup>。

(4) 高齢健康人における単回吸入投与時の血中濃度

平均年齢72歳(範囲65～77歳)の健康高齢男性12例に、本剤1600 $\mu$ g(200 $\mu$ g×8吸入)を単回投与した。本試験で得られた高齢者の薬物動態学的データを、健康非高齢男性12例(平均年齢32歳、範囲24～43歳)に本剤1600 $\mu$ g(200 $\mu$ g×8吸入)を単回吸入投与した試験のデータと比較した。その結果、高齢健康人では非高齢健康人に比較して脱イソブチリル体のAUC<sub>inf</sub>及びC<sub>max</sub>が約2倍に上昇した(外国人データ)<sup>22)</sup>。

(5) 気管支喘息患者における単回吸入投与時の血中濃度

軽症から中等症の気管支喘息患者12例(平均FEV<sub>1.0</sub>;予測値の77.8%)に対し、年齢が±5歳以内、身長及び体重がそれぞれ±10%以内の同性の健康人12例(平均FEV<sub>1.0</sub>;予測値の110%)を割り当て、12組のマッチドペアを形成した。各被験者に本剤1600 $\mu$ g(200 $\mu$ g×8吸入)の単回投与を行った。その結果、喘息患者と健康人の脱イソブチリル体の薬物動態は同様であった(外国人データ)<sup>23)</sup>。

(6) 肝機能障害患者における単回吸入投与時の血中濃度

肝機能障害患者(Child-Pugh分類 A又はB)では、本剤1600 $\mu$ gを単回吸入したとき、脱イソブチリル体のAUC<sub>inf</sub>及びC<sub>max</sub>は健康成人に比較して、中等症の肝機能障害患者でそれぞれ2.7倍及び2.0倍、重症の肝機能障害患者でそれぞれ1.8倍及び1.4倍に上昇した(外国人データ)<sup>12)</sup>。

注:本剤の承認された成人の用法・用量における1日の最大投与量は800 $\mu$ gである。

## VII. 薬物動態に関する項目

	<p><b>2. 小児</b> 小児気管支喘息患者(5～15 歳)に本剤200 µg を1 日1 回、1 週間反復吸入投与したとき、最終投与時の血清中脱イソブチリル体の動態パラメータは下表のとおりであった<sup>11)</sup>。</p> <table border="1" style="margin: 10px auto; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">用量</th> <th colspan="2">200µg (n=8)</th> </tr> <tr> <th>平均</th> <th>標準偏差</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC<sub>τ</sub>*[µg·h/L]</td> <td>0.670</td> <td>0.409</td> </tr> <tr> <td>C<sub>max</sub>[µg/L]</td> <td>0.168</td> <td>0.105</td> </tr> <tr> <td>t<sub>1/2</sub>[h]</td> <td>3.24</td> <td>1.47</td> </tr> <tr> <td>t<sub>max</sub>[h]</td> <td>0.62</td> <td>0.23</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">* 最終投与日の投与間隔(0～24時間まで)におけるAUC</p>	用量	200µg (n=8)		平均	標準偏差	AUC <sub>τ</sub> *[µg·h/L]	0.670	0.409	C <sub>max</sub> [µg/L]	0.168	0.105	t <sub>1/2</sub> [h]	3.24	1.47	t <sub>max</sub> [h]	0.62	0.23
用量	200µg (n=8)																	
	平均	標準偏差																
AUC <sub>τ</sub> *[µg·h/L]	0.670	0.409																
C <sub>max</sub> [µg/L]	0.168	0.105																
t <sub>1/2</sub> [h]	3.24	1.47																
t <sub>max</sub> [h]	0.62	0.23																
(4)中毒域	該当資料なし																	
(5)食事・併用薬の影響	「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7. 相互作用」の項を参照のこと。																	
(6)母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	該当資料なし																	
<b>2. 薬物速度論的パラメータ</b>																		
(1)コンパートメントモデル	該当資料なし																	
(2)吸収速度定数	該当資料なし																	
(3)バイオアベイラビリティ	<p>1) 吸入投与時の全身性バイオアベイラビリティ 健康成人にシクレソニドをクロスオーバー法にて単回静脈内投与及びpMDI吸入投与したとき、pMDIによる吸入投与後の脱イソブチリル体のバイオアベイラビリティは約50%であった(外国人データ)<sup>24)</sup>。</p> <p>2) 経口投与時の全身性バイオアベイラビリティ 健康成人に<sup>14</sup>C-シクレソニドをクロスオーバー法にて単回静脈内投与及び経口投与したとき、血漿中脱イソブチリル体のAUCに基づく経口バイオアベイラビリティは1%未満であった(外国人データ)<sup>25)</sup>。</p>																	
(4)消失速度定数	該当資料なし																	
(5)クリアランス	3.044 L/h/kg <sup>24)</sup>																	
(6)分布容積	12.060 L/kg <sup>24)</sup>																	

## VII. 薬物動態に関する項目

(7) 血漿蛋白結合率	シクレソニド(0.01~10 $\mu$ g/mL)のヒト血清蛋白結合率は98.9~99.4%であった( <i>in vitro</i> 試験) <sup>26)</sup> 。脱イソブチリル体(0.5~500ng/mL)のヒト血漿蛋白結合率は98.1~98.8%であり、ワルファリン及びサリチル酸の影響を受けなかった( <i>in vitro</i> 試験) <sup>26)</sup> 。
3. 吸 収	本剤は吸入後に主として肺で吸収され、また一部は嚥下され消化管でも吸収されると考えられる。なお、活性代謝物(脱イソブチリル体)のAUCに基づく吸入でのバイオアベイラビリティは高く(約50%)、経口バイオアベイラビリティは1%未満であった(外国人データ) <sup>25)</sup> 。 吸収率: 該当資料なし。
4. 分 布	
(1) 血液-脳関門通過性	該当資料なし
(2) 血液-胎盤関門通過性	該当資料なし <参考> 妊娠ラットにおけるシクレソニドの胎盤通過を検討した試験において、 <sup>14</sup> C-シクレソニド0.16mg/kgを単回静脈内投与したとき、胎児中放射能のC <sub>max</sub> は母体血漿の約1/4で、24時間後の胎児では放射能は認められなかった <sup>27)</sup> 。また、妊娠ウサギにシクレソニド0.1mg/kgを皮下投与したとき、母体血清中濃度の約1/6(シクレソニドと脱イソブチリル体の総和)が胎児血清中に確認された <sup>27)</sup> 。
(3) 乳汁への移行性	該当資料なし <参考> 分娩4日後のラットに <sup>14</sup> C-シクレソニド0.16mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与24時間後まで放射能の乳汁中への排泄が認められたが、その量はごく微量で投与量の0.05%未満であった <sup>27)</sup> 。
(4) 髄液への移行性	該当資料なし
(5) その他の組織への移行性	1) 肺内への分布 健康成人及び気管支喘息患者において <sup>99m</sup> Tc標識した本剤を吸入投与し、シンチグラフィにて分布を求めたところ、吸入されたシクレソニドのそれぞれ52%が肺に沈着した(外国人データ) <sup>2), 3)</sup> 。
5. 代 謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	シクレソニドのヒト肺組織中の主要代謝物は脱イソブチリル体であり <sup>28)</sup> 、脱イソブチリル体はC-21位の脂肪酸抱合体に可逆的に変換される <sup>29)</sup> ( <i>in vitro</i> 試験)。 また、シクレソニドのヒト肝細胞及び肝ミクロソーム中の主要代謝物は脱イソブチリル体であり <sup>30)</sup> 、脱イソブチリル体は速やかにCYP3A4によって代謝を受け不活性体となる <sup>31)</sup> 。

## VII. 薬物動態に関する項目

(2)代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	肺内でエステラーゼにより生成された本剤の活性代謝物(脱イソブチリル体)は、主として肝チトクロームP450 3A4(CYP3A4)で代謝される <sup>31)</sup> 。
(3)初回通過効果の有無及びその割合	該当資料なし
(4)代謝物の活性の有無及び比率	シクレソニドは、C-21位のエステル結合が肺組織でエステラーゼによる代謝を受けて活性代謝物(脱イソブチリル体)に変換される。脱イソブチリル体は薬理活性の本体であり、グルココルチコイド受容体に対する結合親和性は未変化体(シクレソニド)の100倍以上高い <sup>17)</sup> 。
(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	「VII. 薬物動態 1. 血中濃度の推移・測定法」の項参照
6. 排泄	
(1)排泄部位及び経路	主として糞便中(静脈内投与) <sup>22)</sup>
(2)排泄率	健康成人に <sup>14</sup> C-シクレソニド0.64mgを静脈内投与したとき、216時間までに66%が糞中に、20%が尿中に排泄された(外国人データ) <sup>25)</sup> 。
(3)排泄速度	該当資料なし
7. 透析等による除去率	該当資料なし

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	該当しない
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	<div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"> <p><b>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】</b></p> <p>1. 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者[症状を増悪するおそれがある。]</p> <p>2. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者</p> </div> <p>(解説)</p> <p>1. 一般的にステロイド剤は強力な免疫抑制作用によって生体の感染防御機能を低下させ、日和見感染の誘発につながるとされている。また、抗炎症作用による解熱等見かけ上の症状改善のため、感染の増悪が見逃される恐れがある。吸入ステロイド剤は、全身性ステロイド剤に比べ副作用が少ないとされているが、有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者では、感染症を増悪させ適切な治療を行わないと致命的な転帰をたどるおそれがあるので、このような患者には本剤を投与しないこと。</p> <p>2. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に対する一般的な注意事項である。本剤は、シクレソニドのほか、添加物として無水エタノール、1,1,1,2-テトラフルオロエタン(HFA-134a)を含有している。これらの成分に対して過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与すると、再度過敏症を起こす可能性が高いと考えられるので、本剤を投与しないこと。</p> <div style="border: 1px solid red; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p><b>【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】</b></p> <p>結核性疾患の患者[症状を増悪するおそれがある。]</p> </div> <p>(解説)</p> <p>結核性疾患の患者に投与した場合、局所のステロイド作用により症状を増悪させるおそれがある。したがって、結核性疾患の患者には本剤を投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には、慎重に投与するとともに患者の状態に応じ適切な処置を行うこと。</p>
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	該当しない
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;</p> <p>(1) 喘息症状の緩解がみられた場合は、治療上必要最小限の用量に調節すること。</p> <p>(2) 1日1回投与では、本剤を夜に投与することが望ましい。</p> </div> <p>「Ⅴ.治療に関する項目」を参照すること</p>



## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

<p>5. 慎重投与内容とその理由</p>	<p>1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) 感染症の患者[症状を増悪するおそれがある。]</p> <p>(解説) 局所投与である本剤は、全身投与に比べ感染防御機能の抑制は少ないと考えられるが、感染症の患者に投与する場合は症状を増悪させるおそれがあるので、本剤を慎重に投与するとともに、適切な処置を行うこと。</p>
<p>6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法</p>	<p>(1) 本剤は気管支拡張剤並びに全身性ステロイド剤のように<b>既に起きている発作を速やかに軽減する薬剤ではない</b>ので、毎日規則正しく使用すること。</p> <p>(2) 本剤の投与開始前には、患者の喘息症状を比較的安定な状態にしておくこと。特に、<b>喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態</b>のときには原則として本剤は使用しないこと。</p> <p>(3) 気管支粘液の分泌が著しい患者では、本剤の肺内での作用を確実にするため本剤の吸入に先立って、分泌がある程度減少するまで他剤を使用することが望ましい。</p> <p>(4) 本剤の投与期間中に<b>急性の発作が発現</b>した場合は、<b>発作発現時に短時間作用性吸入<math>\beta_2</math>刺激薬</b>等の他の適切な薬剤を使用するよう患者を指導すること。また、その薬剤の<b>使用量が増加</b>したり、効果が<b>十分でなくなってきた</b>と感じられたら、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに<b>医療機関を受診</b>し治療を求めるよう患者を指導すること。このような状態は喘息の管理が不十分になっていることを示唆し、患者の生命を脅かす可能性があるため、<b>本剤の増量</b>あるいは<b>気管支拡張剤・全身性ステロイド剤</b>を短期間併用し、症状の軽減に合わせて併用薬剤を徐々に減量すること。</p> <p>(5) 気道感染に伴い喘息症状の増悪がみられた場合には、本剤の増量を含むステロイド療法の強化と感染症の治療を考慮すること。</p> <p>(6) 本剤の投与を<b>突然中止</b>すると<b>喘息の急激な悪化</b>を起すことがあるので、投与を中止する場合には患者の<b>喘息症状を観察しながら徐々に減量</b>すること。</p> <p>(7) 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いですが、吸入ステロイド剤の投与により<b>全身性の作用</b>(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ため、吸入ステロイド剤の投与量は患者毎に喘息をコントロールできる<b>最少用量</b>に調節すること。特に<b>長期間、大量</b>投与の場合には<b>定期的に検査</b>を行い、全身性の作用が認められた場合には患者の<b>喘息症状を観察しながら徐々に減量</b>するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(8) <b>全身性ステロイド剤の減量</b>は本剤の吸入開始後症状の安定をみて徐々に行う</p>

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

こと。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずる。

- (9) **長期又は大量の全身性ステロイド療法**を受けている患者では**副腎皮質機能不全**が考えられるので、本剤投与後の全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も**副腎皮質機能検査**を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また、必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。
- (10) 本剤を含む吸入ステロイド剤投与後に、潜在していた基礎疾患であるChurg-Strauss症候群にみられる好酸球増多症がまれにあらわれることがある。この症状は通常、**全身性ステロイド剤の減量並びに離脱**に伴って発現しており、本剤との直接的な因果関係は確立されていないが、本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他のChurg-Strauss症候群症状(しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等の血管炎症状等)に注意すること。
- (11) **全身性ステロイド剤の減量並びに離脱**に伴って、鼻炎、湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、倦怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがある。このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

### (解説)

- (1) 本剤は喘息の基本病態と考えられている気道の慢性炎症を抑制・改善するための長期管理薬である。短時間作用性吸入 $\beta_2$ 刺激薬や全身性ステロイド剤のような気管収縮とそれに伴う急性症状を速やかに改善させることを目的とした発作治療薬ではないため、本剤を急性発作時に投与しても速効性の効果は期待できない。喘息症状の軽減・消失とその維持及び呼吸機能の正常化とその維持を図るため、症状のないときでも本剤を毎日規則正しく使用することが重要である。したがって、「本剤を使用してもすぐに症状の改善がみられない」との自己判断で服薬を中止することのないよう、患者に十分注意・指導すること。
- (2) 本剤は既に起きている発作を速やかに軽減させる薬剤ではないので、喘息症状が比較的良好にコントロールされ、本剤の吸入が確実にを行うことができる状態で使用すること。特に、喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態にある患者には、短時間作用性吸入 $\beta_2$ 刺激薬、全身性ステロイド剤、エピネフリン皮下注射の投与や、酸素吸入等の速効性が期待される処置を行い、喘息の悪化状態を改善した上で本剤を使用すること。
- (3) 本剤は肺へ到達することにより臨床効果を示す。気管支粘液の分泌が著しい患者では本剤の肺内への到達が困難となり、臨床効果が不十分となる可能性がある。このような患者では、去痰薬等により喀痰を出しやすくし、気道分泌液をある程度減少させてから本剤を使用すること。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- (4) 本剤は既に起きている発作を速やかに軽減させる薬剤ではないので、本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、短時間作用性吸入 $\beta_2$ 刺激薬等の発作治療薬を使用するよう患者に指導すること。また、発作治療薬の使用量が増加したり、患者が発作治療薬の効果を不十分と感じるようになった時は、喘息の基本的な病態である気道の炎症が十分に改善されていないことが予測される。このような状況下で適切な処置が行われなかった場合、喘息が重症化し生命を脅かす危険性があるので、可及的速やかに医療機関を受診するように患者に指導すると共に、本剤の増量や気管支拡張剤・全身性ステロイド剤等の投与を短期間行い、喘息の悪化状態を改善させる必要がある。症状の改善が得られたら、症状や呼吸機能を観察しながら徐々に併用薬を減量すること。
- (5) 本剤は局所投与であるため、全身投与に比べ感染防御機能の抑制は少ないと考えられるが、感染症の患者に投与する場合は症状を増悪させるおそれがある。一方、気道感染は気管支喘息の増悪因子として知られており、喘息治療の国際ガイドラインGINA2009等において、気道感染による喘息増悪の治療には、短時間作用性吸入 $\beta_2$ 刺激薬、及び全身性ステロイド剤の早期導入、又は吸入ステロイド剤の増量などが推奨されている。一方、局所投与である本剤は、全身投与に比べ感染防御機能の抑制は少ないと考えられるが、感染症の患者に投与する場合は症状を増悪させるおそれがある。よって、気道感染に伴い喘息症状の増悪がみられた場合には、本剤の増量を含むステロイド療法の強化と感染症の治療を考慮し、適切な処置を行うこと。
- (6) 本剤を突然中止した場合には、気道炎症の再燃により喘息の状態が急激に悪化することがある。本剤を中止する場合には、患者の喘息症状や呼吸機能について観察しながら、徐々に減量すること。
- (7) 一般にステロイド剤の作用として、副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障等が発現することが知られているが、吸入ステロイド剤の投与量は全身性ステロイド剤に比べ投与量ははるかに少量なため、このような作用が発現する可能性は低いと考えられている。しかしながら、大量の吸入ステロイド剤を長期間投与する場合に全身性の作用が発現する可能性がある。したがって、吸入ステロイド剤を長期間投与する場合、喘息症状をコントロールできる必要最小量に調節すること。特に大量の吸入ステロイド剤を長期間投与する必要がある場合、コルチゾール値測定等の適切な検査を定期的に行い、全身性の作用がみられた場合には、患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。
- (8) 一般的に全身性ステロイド剤の減量・離脱時に、全身性ステロイド剤を急激に減量あるいは中止すると、症状が悪化したり、副腎皮質機能抑制により眩暈、動悸、倦怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現する可能性がある。本剤の投与にあたり全身性ステロイド剤を減量・離脱する場合には、症状や肺機能を十分に観察しながら、徐々に減量すること。
- (9) 一般的に長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では、副腎皮質機

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	<p>能が抑制されている可能性がある。このような患者において全身性ステロイド剤の減量・離脱を急激に行うと、必要なコルチゾールが不足することにより、重篤な転帰をたどる危険性がある。したがって、長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者において全身性ステロイド剤の減量・離脱を行う際には、減量中ならびに離脱後の副腎皮質機能検査を行うこと。特に外傷、手術、重症感染等の侵襲時には特に体内のコルチゾールの需要が急増するため、注意を払うこと。また、急性副腎不全の傾向がみられた場合には、一時的に全身性ステロイドの増量を行うなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(10)吸入ステロイド剤の投与中に、Churg-Strauss症候群で認められる好酸球増多症の臨床症状が発現したという症例が報告されている。本事象の多くは、吸入ステロイド剤導入に伴った全身性ステロイド剤の減量や離脱後に発現しており、全身性ステロイド剤の減量により潜在していた疾患が顕在化したものと思われる。Churg-Strauss症候群と吸入ステロイド剤との因果関係は確立していないが、本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他のChurg-Strauss症候群症状(しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等の血管炎症状等)に注意すること。</p> <p>(11)本剤の投与に伴い全身性ステロイド剤の減量・離脱を行う場合は、それまで全身性ステロイド剤によりコントロールされていた鼻炎、湿疹、蕁麻疹等のアレルギー症状が顕性化したり、グルココルチコイド不足によると疑われる眩暈、動悸、倦怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがある。このような症状があらわれた場合には、それぞれの症状に応じて適切な処置を行うこと。</p>						
<p><b>7. 相互作用</b> (1)併用禁忌とその理由</p>	<p>該当しない</p>						
<p>(2)併用注意とその理由</p>	<p>本剤はエステラーゼによる代謝を受けて活性代謝物である脱イソブチリル体に変換される。脱イソブチリル体は、主として肝チトクローム P-450 3A4(CYP3A4)で代謝される。</p> <p><b>〔併用注意〕(併用に注意すること)</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">薬剤名等</th> <th style="width: 35%;">臨床症状・措置方法</th> <th style="width: 35%;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP3A4阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール、リトナビル等</td> <td>副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。</td> <td>CYP3A4による代謝が阻害されることにより、本剤の活性代謝物である脱イソブチリル体の血中濃度が上昇する可能性がある。【薬物動態】の項参照</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A4阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール、リトナビル等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。	CYP3A4による代謝が阻害されることにより、本剤の活性代謝物である脱イソブチリル体の血中濃度が上昇する可能性がある。【薬物動態】の項参照
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール、リトナビル等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。	CYP3A4による代謝が阻害されることにより、本剤の活性代謝物である脱イソブチリル体の血中濃度が上昇する可能性がある。【薬物動態】の項参照					

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	<p>(解説)</p> <p>本剤の有効成分であるシクレソニドはエステラーゼによる加水分解を受けて速やかに活性代謝物(脱イソブチリル体)へ変換され、脱イソブチリル体は主として肝チトクロームP-450 3A4 (CYP3A4)で代謝される<sup>30, 31)</sup>。国内において本剤とCYP3A4 阻害剤との相互作用に基づき発生した副作用は報告されていないが、外国において、健康成人にCYP3A4阻害剤であるケトコナゾール 400mg 1日1回経口投与(経口剤は国内未承認)とシクレソニド400<math>\mu</math>g 1日1回吸入投与を7日間反復併用したとき、脱イソブチリル体のAUC<sub>0-24</sub>及びC<sub>max</sub>はシクレソニド単独投与時に比較して、それぞれ3.6倍及び2.2倍に上昇したとの報告がある<sup>21)</sup>。本剤とCYP3A4 阻害剤を併用する際には、CYP3A4 による本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇することによって、副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性があるため、注意すること。</p>
<p><b>8. 副作用</b> (1)副作用の概要</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>成人:</p> <p>承認時までの安全性評価対象588例中45例(7.7%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)がみられた。内訳は、自他覚的副作用が35例(6.0%)、臨床検査値異常が12例(2.0%)であった。主な自他覚的副作用は、呼吸困難5例(0.9%)、嘔声5例(0.9%)、発疹3例(0.5%)等であった。副作用としての臨床検査値の異常は、尿中蛋白4例(0.7%)、AST(GOT)の増加3例(0.5%)、ALT(GPT)の増加3例(0.5%)等であった。</p> <p>小児:</p> <p>承認時までの安全性評価対象203例中2例(1.0%)に副作用(臨床検査値の異常を含む)がみられた。内訳は、気管支痙攣1例(0.5%)、肝機能検査値異常(AST(GOT)及びALT(GPT)の増加)1例(0.5%)であった。</p> </div>
<p>(2)重大な副作用と初期症状</p>	<p>該当しない</p>

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (3) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

頻度 種類	頻度不明 <sup>注2)</sup>	1%未満
過敏症 <sup>注1)</sup>	血管浮腫等の過敏症 状	発疹、そう痒
口腔・呼吸器	咳嗽	咽喉頭症状(不快感、疼痛)、嗄声、 口渇、口腔カンジダ症、味覚異常、 声のかすれ
消化器	悪心	
肝臓		AST(GOT)の増加、ALT(GPT)の増加
精神神経系		倦怠感、頭痛
その他		呼吸困難 <sup>注3)</sup> 、尿中蛋白、胸部不快感 <sup>注3)</sup> 、胸 痛 <sup>注3)</sup> 、気分不快、浮腫、動悸、気管支痙攣 <sup>注3)</sup>

注1) このような場合には投与を中止すること。

注2) 自発報告又は外国での報告が認められている。

注3) 気管支痙攣が疑われる場合は、短時間作用性気管支拡張剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発  
現頻度及び臨床  
検査値異常一覧

1. 成人

< 自他覚的副作用発現頻度一覧 >

**< 成人：自他覚的副作用発現頻度一覧 >**

安全性評価例数	588	
副作用発現例数(%)	35(6.0)	
副作用の種類	症例数	発現率 (%)
<b>心臓障害</b>		
動悸	1	0.2
<b>胃腸障害</b>		
口唇炎	1	0.2
口腔内不快感	1	0.2
<b>全身障害および投与局所様態</b>		
胸部不快感	2	0.3
胸痛	2	0.3
異常感	1	0.2
倦怠感	2	0.3
浮腫NOS*	1	0.2
口渇	2	0.3
<b>感染症および寄生虫症</b>		
口腔カンジダ症	1	0.2
急性扁桃炎 NOS*	1	0.2
<b>神経系障害</b>		
味覚異常	1	0.2
発声障害	1	0.2
頭痛	1	0.2
感覚減退	1	0.2
嗅覚錯誤	1	0.2
傾眠	1	0.2
口の錯感覚	1	0.2
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>		
呼吸困難	5	0.9
嗝声	5	0.9
咽喉頭疼痛	2	0.3
咽頭不快感	1	0.2
<b>皮膚および皮下組織障害</b>		
ざ瘡NOS*	1	0.2
発疹	2	0.3
そう痒症	1	0.2
発疹NOS*	1	0.2
<b>血管障害</b>		
高血圧NOS*	1	0.2

MedDRA/J 6.0

(成人承認時)

\* NOS (Not Otherwise Specified: 他に特定されない)

他のMedDRA用語に特定できない場合に選択される。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### ＜成人：副作用としての臨床検査値異常一覧＞

安全性評価例数	588例	
臨床検査値異常発現例数(%)	12(2.0)	
項目	症例数	発現率(%)
尿中蛋白陽性	4	0.7
AST(GOT)増加	3	0.5
ALT(GPT)増加	3	0.5
血小板数減少	1	0.2
好酸球百分率増加	1	0.2
好中球百分率増加	1	0.2
リンパ球百分率減少	1	0.2
血中クレアチニン増加	1	0.2
血中ビリルビン増加	1	0.2
血中コレステロール増加	1	0.2
オステオカルシン減少	1	0.2
尿中ブドウ糖陽性	1	0.2

MedDRA 6.0/J

(成人承認時)

### 2. 小児

### ＜小児：副作用一覧(臨床検査値の異常を含む)＞

安全性評価例数	203	
副作用発現例数(%)	2(1.0)	
副作用の種類	症例数	発現率(%)
<b>肝胆道系障害</b>		
肝機能異常**	1	0.5
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>		
喘息**	1	0.5

MedDRA/J 12.0

(小児承認時)

\*\*小児臨床試験で認められた副作用については、それぞれ、「肝機能検査値異常 (AST(GOT)及びALT(GPT)の増加)」、「気管支痙攣」として添付文書に記載した。

(5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

**禁忌:** 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

**副作用:** 血管浮腫等の過敏症状、発疹、そう痒があらわれた場合には投与を中止すること。



## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 9. 高齢者への投与

高齢者での薬物動態試験で、活性代謝物である脱イソブチリル体の血中濃度が非高齢者に比べて高くなることが認められているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。(【薬物動態】の項参照)

(解説)

高齢者の薬物動態試験で、下記のように本剤の活性代謝物である脱イソブチリル体の血中濃度が非高齢者に比べて高くなることが認められていることから設定した。

副作用の発現頻度が増加したり、症状が強く発現するおそれがあるので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

高齢健康成人男性(平均72歳)12例に本剤1600 $\mu$ gを単回吸入投与し、活性代謝物の濃度を測定したデータを、別に実施した若年健康成人男性(12例、年齢中央値30歳)を対象とした薬物動態試験のデータと比較した。その結果、高齢健康成人は若年健康成人に比べて、活性代謝物(脱イソブチリル体)のAUC<sub>inf</sub>及びC<sub>max</sub>が約2倍に増加した(外国人データ<sup>22)</sup>。

### 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[本薬は動物実験(ラット、ウサギ)で胎盤通過性が報告されている<sup>27)</sup>。また、本薬は動物実験(ウサギ)で副腎皮質ステロイド剤に共通した催奇形作用が報告されている<sup>32)</sup>。]
- (2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせることが望ましい。[本薬は動物実験(ラット)で乳汁中に移行(静脈内投与において投与量の0.044%以下)することが報告されている<sup>27)</sup>。]

(解説)

- (1) 妊婦、産婦に対する安全性は確立していないこと、動物実験で胎盤通過性(ラット、ウサギ)及び副腎皮質ステロイド剤に共通した催奇形性作用が報告されていることから設定した。

妊娠ラットにおけるシクレソニドの胎盤通過を検討した試験において、<sup>14</sup>C-シクレソニド0.16mg/kgを単回静脈内投与したとき、胎児中放射能のC<sub>max</sub>は母体血漿の約1/4であった<sup>27)</sup>。また、妊娠ウサギにおける皮下投与でも母体血清中濃度の約1/6(シクレソニドと脱イソブチリル体の総和)が胎児血清中に確認された<sup>27)</sup>。

ウサギの胚・胎児発生に関する毒性試験において、胚・胎児に対する影響(胎児体重の減少、骨化遅延)及び催奇形性作用(口蓋裂、四肢、前肢又は後肢の強直等)が認められたが、いずれも副腎皮質ステロイド剤に共通してみられる変化であった<sup>32)</sup>。

- (2) ヒト母乳中への移行の有無は不明であり、授乳婦に対する安全性は確立していないこと、動物実験(ラット)で乳汁中にわずかに移行することが報告されていることから設定した。

分娩4日後のラットに<sup>14</sup>C-シクレソニド0.16mg/kgを単回静脈内投与し、投与1,4,8

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	<p>及び24時間後に乳汁中の放射能を測定したところ、全ての測定時点において放射能の乳汁中への排泄が認められたが、その量はごく微量で投与量の0.044%以下であった<sup>27)</sup>。</p> <p>[Ⅶ. 薬物動態に関する項目 及び IX. 非臨床試験に関する項目 参照]</p>
11. 小児等への投与	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <p>(1) 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、吸入ステロイド剤を特に長期間、大量に投与する場合に成長遅延をきたすおそれがある。長期間投与する場合には投与量は患者毎に喘息をコントロールできる最少用量に調節することとし、身長等の経過の観察を十分行うこと。また使用にあたっては、使用法を正しく指導すること。</p> <p>(2) 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳以下の幼児に対する安全性は確立していない。[国内での使用経験がない。]</p> </div> <p>(解説)</p> <p>(1) 小児を対象とした国内外の臨床試験では、本剤投与による成長速度への影響は認められていないが、他の吸入ステロイド剤の外国臨床試験において、成長速度の低下が投与初期に認められている報告がある<sup>37,38)</sup>。全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、吸入ステロイド剤を特に長期間、大量に投与する場合には成長遅延をきたすおそれがあるため、投与量は喘息をコントロールできる最少用量に調節し、身長等の経過の観察を十分行うようご注意ください。また、小児等への使用にあたっては、使用法を正しく指導すること。</p> <p>&lt;参考&gt;</p> <p>外国で実施された5～8.5歳の小児患者を対象とする52週間プラセボ対照試験において本剤の成長に対する影響が検討され、本剤50μg/日群とプラセボ群の差の95%信頼区間及び本剤200μg/日群とプラセボ群の差の95%信頼区間の下限値はいずれも非劣性の許容域-0.5cm/年を上回ったことから、成長速度に関してプラセボ群に対する非劣性が示された<sup>40)</sup>。また、外国の6～12歳の小児患者を対象とする1期あたり2週間投与のクロスオーバー試験でも、プラセボ投与期に対して本剤400μg/日投与期は、下肢成長速度及びクレアチニン補正した12時間夜間尿中遊離コルチゾールに関して統計学的に有意な差は認められなかった<sup>41)</sup>。</p> <p><b>注: 本剤の承認された小児の用法・用量における1日の最大投与量は200μgである。</b></p> <p>文献:</p> <p>33) Anhøj J, et al., Pediatrics., 109(3)e40, 2002 [A-27-2002-007]</p> <p>34) Bisgaard H, Acta Paediatrica, 82(12)1066, 1993 [A-27-1993-001]</p> <p>35) Skoner DP, Pediatrics, 121(1)e1, 2008 [F-27-2008-001]</p> <p>36) Agertof L, et al., Pediatr Allergy Immunol, 21(1-Part-II)e199, 2010 [F-27-2010-007]</p>

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	(2) 小児用量承認時までに実施された国内の臨床試験では、低出生体重児、新生児、乳児又は4歳以下の幼児を対象とした試験は実施されておらず、使用経験がないため安全性は確立していない。
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	該当しない
13. 過量投与	<p>長期間の過量投与(【用法・用量】の範囲を超えた量等)により、副腎皮質機能抑制等の全身性の作用がみられることがあるので、このような場合には、患者の症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(解説) 本剤を長期にわたって過量に投与した場合、副腎皮質機能抑制等の全身性副作用を発現するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤を徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。</p>
14. 適用上の注意	<p>(1) 本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること(内服しても効果はみられない)。</p> <p>(2) 本剤吸入後に、うがいを実施するよう指導すること(口腔内カンジダ症又は嗄声の予防のため)。ただし、うがいが困難な患者には、うがいではなく、口腔内をすすぐよう指導すること。</p> <p>(解説) (1) 本剤は肺内で加水分解を受けて活性代謝物(脱イソブチリル体)に変換され、効果を発揮するが、内服した場合には、本剤及び脱イソブチリル体は肝臓で速やかに不活性物質に代謝されるため、効果はみられない。</p> <p>(2) うがいをを行うことにより口腔内や咽喉頭に付着した余分なステロイドを取り除き、口腔内カンジダ症や嗄声の発現率が減少することが期待できる。高齢者等でうがいのできない場合には、口をすすぐ等を指導することも有効である。</p>
15. その他の注意	該当しない
16. その他	該当しない

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験																																				
(1) 薬効薬理試験	(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)																																			
(2) 副次的薬理試験	該当資料なし																																			
(3) 安全性薬理試験	シクレソニドは一般薬理試験において、中枢神経系、心血管系、呼吸器系および腎臓に対して特記すべき作用は認められなかった <sup>37)</sup> 。																																			
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">試験内容</th> <th style="width: 10%;">動物種 / 試料</th> <th style="width: 20%;">試験方法</th> <th style="width: 15%;">投与量 / 濃度</th> <th style="width: 10%;">動物数 / 群</th> <th style="width: 35%;">特筆すべき所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">中枢神経系への影響</td> <td style="text-align: center;">マウス</td> <td>静脈内投与した際の一般症状への影響を評価</td> <td>20mg/kg、 静脈内</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td>シクレソニドは20mg/kgの用量まで一般症状に影響を与えなかった。</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">ラット</td> <td>静脈内投与した際の一般症状への影響を評価</td> <td>20mg/kg、 静脈内</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td>シクレソニドは20mg/kgの用量まで一般症状に影響を与えなかった。</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">呼吸器系及び心血管系への影響</td> <td style="text-align: center;">ネコ</td> <td>静脈内持続累積投与した際の呼吸数、換気量、血圧、心拍数、並びに心電図への影響を評価</td> <td>0.1,+0.3, +1.0 mg/kg、 静脈内持続 (累積)</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td>シクレソニドは1mg/kgの用量まで呼吸数、換気量、血圧、心拍数、並びに心電図に影響を与えなかった。</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">心血管系への影響</td> <td style="text-align: center;">イヌ</td> <td>静脈内持続累積投与した際の血圧、心拍数、並びに心電図への影響を評価</td> <td>0.1, +0.3, +1.0 mg/kg、 静脈内持続 (累積)</td> <td style="text-align: center;">6</td> <td>シクレソニドは1mg/kgの用量まで血圧、心拍数並びに心電図の波形に影響を与えず、QTあるいはQTc間隔の変動は軽微なものであり、シクレソニドの影響はないと考えられた。</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">腎臓への影響</td> <td style="text-align: center;">ラット</td> <td>腹腔内投与した際の尿排泄量、pH、浸透圧及び電解質量、血中グルコース及び電解質濃度への影響を評価</td> <td>0.1, 1, 10 mg/kg、 腹腔内</td> <td style="text-align: center;">10</td> <td>シクレソニドは10mg/kgの用量まで尿排泄量、pH、浸透圧及び電解質量、血中グルコース及び血中電解質濃度に影響を与えなかった。</td> </tr> </tbody> </table>	試験内容	動物種 / 試料	試験方法	投与量 / 濃度	動物数 / 群	特筆すべき所見	中枢神経系への影響	マウス	静脈内投与した際の一般症状への影響を評価	20mg/kg、 静脈内	5	シクレソニドは20mg/kgの用量まで一般症状に影響を与えなかった。	ラット	静脈内投与した際の一般症状への影響を評価	20mg/kg、 静脈内	5	シクレソニドは20mg/kgの用量まで一般症状に影響を与えなかった。	呼吸器系及び心血管系への影響	ネコ	静脈内持続累積投与した際の呼吸数、換気量、血圧、心拍数、並びに心電図への影響を評価	0.1,+0.3, +1.0 mg/kg、 静脈内持続 (累積)	5	シクレソニドは1mg/kgの用量まで呼吸数、換気量、血圧、心拍数、並びに心電図に影響を与えなかった。	心血管系への影響	イヌ	静脈内持続累積投与した際の血圧、心拍数、並びに心電図への影響を評価	0.1, +0.3, +1.0 mg/kg、 静脈内持続 (累積)	6	シクレソニドは1mg/kgの用量まで血圧、心拍数並びに心電図の波形に影響を与えず、QTあるいはQTc間隔の変動は軽微なものであり、シクレソニドの影響はないと考えられた。	腎臓への影響	ラット	腹腔内投与した際の尿排泄量、pH、浸透圧及び電解質量、血中グルコース及び電解質濃度への影響を評価	0.1, 1, 10 mg/kg、 腹腔内	10	シクレソニドは10mg/kgの用量まで尿排泄量、pH、浸透圧及び電解質量、血中グルコース及び血中電解質濃度に影響を与えなかった。
試験内容	動物種 / 試料	試験方法	投与量 / 濃度	動物数 / 群	特筆すべき所見																															
中枢神経系への影響	マウス	静脈内投与した際の一般症状への影響を評価	20mg/kg、 静脈内	5	シクレソニドは20mg/kgの用量まで一般症状に影響を与えなかった。																															
	ラット	静脈内投与した際の一般症状への影響を評価	20mg/kg、 静脈内	5	シクレソニドは20mg/kgの用量まで一般症状に影響を与えなかった。																															
呼吸器系及び心血管系への影響	ネコ	静脈内持続累積投与した際の呼吸数、換気量、血圧、心拍数、並びに心電図への影響を評価	0.1,+0.3, +1.0 mg/kg、 静脈内持続 (累積)	5	シクレソニドは1mg/kgの用量まで呼吸数、換気量、血圧、心拍数、並びに心電図に影響を与えなかった。																															
心血管系への影響	イヌ	静脈内持続累積投与した際の血圧、心拍数、並びに心電図への影響を評価	0.1, +0.3, +1.0 mg/kg、 静脈内持続 (累積)	6	シクレソニドは1mg/kgの用量まで血圧、心拍数並びに心電図の波形に影響を与えず、QTあるいはQTc間隔の変動は軽微なものであり、シクレソニドの影響はないと考えられた。																															
腎臓への影響	ラット	腹腔内投与した際の尿排泄量、pH、浸透圧及び電解質量、血中グルコース及び電解質濃度への影響を評価	0.1, 1, 10 mg/kg、 腹腔内	10	シクレソニドは10mg/kgの用量まで尿排泄量、pH、浸透圧及び電解質量、血中グルコース及び血中電解質濃度に影響を与えなかった。																															
(4) その他の薬理試験	該当資料なし																																			

## IX. 非臨床試験に関する項目

<b>2. 毒性試験</b> <b>(1) 単回投与毒性試験<sup>38)</sup></b>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">動物種</th> <th style="width: 20%;">投与経路</th> <th style="width: 20%;">投与量</th> <th style="width: 40%;">概略の致死量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス</td> <td>腹腔内</td> <td>0、50、100、200 mg/kg</td> <td>200 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>マウス</td> <td>経口</td> <td>0、2000 mg/kg</td> <td>2000 mg/kg以上</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>腹腔内</td> <td>0、50、100、200 mg/kg</td> <td>200 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>経口</td> <td>0、2000 mg/kg</td> <td>2000 mg/kg以上</td> </tr> </tbody> </table>	動物種	投与経路	投与量	概略の致死量	マウス	腹腔内	0、50、100、200 mg/kg	200 mg/kg	マウス	経口	0、2000 mg/kg	2000 mg/kg以上	ラット	腹腔内	0、50、100、200 mg/kg	200 mg/kg	ラット	経口	0、2000 mg/kg	2000 mg/kg以上
動物種	投与経路	投与量	概略の致死量																		
マウス	腹腔内	0、50、100、200 mg/kg	200 mg/kg																		
マウス	経口	0、2000 mg/kg	2000 mg/kg以上																		
ラット	腹腔内	0、50、100、200 mg/kg	200 mg/kg																		
ラット	経口	0、2000 mg/kg	2000 mg/kg以上																		
<b>(2) 反復投与毒性試験</b>	<p>1) 亜急性毒性試験<sup>39,40)</sup></p> <p>シクレソニドのDPI(ドライパウダー式吸入剤)とpMDI(定量噴霧式エアゾール剤)製剤を用いて、ラット及びイヌの反復吸入投与毒性試験を実施した。</p> <p>ラット(4週間吸入投与)では、既知のグルココルチコイド作用(体重増加抑制、赤血球数・リンパ球数に対する影響、血清コルチコステロンの減少、胸腺の萎縮等)が認められたが、4週間の休薬により回復した。</p> <p>イヌ(4週間及び3か月間吸入投与)においても、回復性のある既知のグルココルチコイド作用(リンパ節の濾胞の減少、副腎の萎縮等)が認められた。</p> <p>なお、ラット及びイヌのDPIとpMDI吸入投与の結果を比較したところ、いずれも毒性学的な差は認められなかった。</p> <p>また、シクレソニドの経口投与では、ラット及びイヌで4週間投与毒性試験を実施し、上記と同様のグルココルチコイド作用が認められた。</p> <p>更に、幼若ラットを用いてpMDI吸入投与毒性試験を実施した結果、認められた変化はいずれも成熟動物を用いた試験で認められた既知のグルココルチコイドとしての薬理作用に起因する変化であり、幼若動物で毒性が増強されることはなかった。</p> <p>2) 慢性毒性試験<sup>41)</sup></p> <p>ラットにおける6か月間DPI吸入投与では、回復性のある既知のグルココルチコイド作用(頸背部の脱毛、体重増加抑制、白血球数への影響、乳腺や胸腺への影響等)が認められた。</p> <p>イヌにおける12か月間DPI吸入投与では、回復性のある既知のグルココルチコイド作用(副腎の萎縮、卵巣の萎縮等)が認められた。</p> <p>また、シクレソニドの経口投与では、ラット6か月間及びイヌ12か月間投与毒性試験を実施し、上記と同様のグルココルチコイド作用が認められた。</p>																				

## IX. 非臨床試験に関する項目

投与経路 <sup>a</sup>	動物種 (動物数 <sup>b</sup> )	投与期間 <sup>c</sup>	投与量(μg/kg/日) <sup>d</sup>	無毒性量 (μg/kg/日)
吸入(DPI) <sup>39)</sup>	ラット(10)	4週間	15.3、50.5、156.5	50.5
吸入(pMDI) <sup>39)</sup>	ラット(10)	4週間	雄:17.0、50.3、155.7 雌:18.9、55.2、171.4	雄50.3、雌55.2
吸入(DPI) <sup>41)</sup>	ラット(20)	6ヵ月間	雄:16.2、44.5、156.5 雌:16.5、49.6、176.0	雄16.2、雌16.5
吸入(DPI) <sup>39)</sup>	イヌ(4)	4週間	15、50、100	50
吸入(pMDI) <sup>39)</sup>	イヌ(4)	4週間*	19、61、118	61
吸入(pMDI) <sup>39)</sup>	イヌ(4)	4週間	1.35、3.9、15.0	15.0 <sup>e</sup>
吸入(pMDI/DPI) <sup>39)</sup>	イヌ(4)	3ヵ月間	pMDI:15、53、111 DPI:113	53(pMDI)
吸入(DPI) <sup>41)</sup>	イヌ(4)	12ヵ月間	18、47、92	47
経口 <sup>39)</sup>	ラット(10)	4週間	100、450、2000	450
経口 <sup>41)</sup>	ラット(20)	6ヵ月間	80、360、1600	360
経口 <sup>39)</sup>	イヌ(3)	4週間	10、40、400	40
経口 <sup>41)</sup>	イヌ(5)	12ヵ月間	5、30、200	30
吸入(pMDI) <sup>40)</sup>	幼若ラット (10/14)	4週間又は 13週間	投与4週まで: 雄:8.4、26.0、73.3 雌:8.5、26.2、74.1 投与4～13週: 雄:5.2、16.3、46.4 雌:5.8、17.9、51.3	投与4週まで: 雄26.0、雌26.2 投与4～13週: 雄16.3、雌17.9

a: DPI はドライパウダー吸入、pMDI は定量噴霧式エアゾール剤吸入  
b: 1群、片性あたりの動物数(休薬群は含まず)  
c: イヌ4週間pMDI吸入投与試験(\*)を除き、すべての試験の高用量群で4週間の休薬群を設定した。  
イヌ4週間pMDI吸入投与試験(\*)では4週間及び8週間の休薬群を設定した。  
d: 気道内に50%沈着し、100%吸収されるとして求めた平均吸入算出投与量  
e: 試験における最高用量群

<p><b>(3) 生殖発生毒性試験<sup>32)</sup></b></p>	<p>ラットにおける受胎能及び初期胚発生に関する試験では、親動物の生殖機能及び胚・胎児に対する毒性は認められなかった。</p> <p>胚・胎児発生に関する試験は、ラット及びウサギにおいて実施した。ラットでは、胚・胎児発生に対する毒性は認められなかった。</p> <p>ウサギでは、胚・胎児に対する影響(胎児体重の減少、骨化遅延)及び副腎皮質ステロイド剤に共通した催奇形作用(口蓋裂、四肢、前肢又は後肢の強直、泉門拡張、外脳症、臍帯ヘルニア、皮膚の異常)が認められた。ラット出生前/出生後の機能に関する試験では、F1出生児の体重増加抑制が認められたが、生殖機能に対する影響はなかった。</p>
--	---

## IX. 非臨床試験に関する項目

	試験種類	投与期間	投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ )	投与経路	無毒性量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ )
	ラット受胎能及び初期胚発生に関する試験	雄: 交配前4週間～交配期間～授胎成立確認まで 雌: 交配前2週間～交配期間～妊娠14日	100、300、900	経口	親動物の生殖機能: 900 胚・胎児: 900
	ラット胚・胎児発生に関する試験	妊娠6～15日	100、300、900	経口	母動物: 100 胚・胎児: 900
	ウサギ胚・胎児発生に関する試験	妊娠6～18日	1、5、25、100、400	皮下	母動物: 25 胚・胎児: 1
	ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	妊娠6日～分娩後20日	100、300、900	経口	母動物: 100 F1出生児(一般毒性学的無毒性量): 300 F1出生児の生殖機能: 900
(4) その他の特殊毒性	<p>1. 遺伝毒性試験 (<i>in vitro</i>、マウス)<sup>42)</sup></p> <p>シクレソニドは、<i>Salmonella typhimurium</i>及び<i>Escherichia coli</i>を用いた復帰突然変異試験(Ames試験)及びチャイニーズハムスター由来V79細胞を用いた遺伝子突然変異試験(HPRT試験)において、遺伝子突然変異誘発性を示さなかった。</p> <p>また、ヒトリンパ球による染色体異常試験及びV79細胞を用いた<i>in vitro</i>小核試験<sup>42)</sup>では、染色体異常誘発性は認められなかった。</p> <p>シクレソニドの経口投与によるマウス小核試験では、75mg/kg以上で弱い小核赤血球の誘発が認められたが、グルココルチコイド剤に共通の作用であり、エリスロポエチンを介した造血亢進作用による変化であることが示唆された。</p> <p>2. がん原性試験(ラット、マウス)<sup>43)</sup></p> <p>ラットがん原性試験〔24ヵ月間pMDI吸入投与、14.0/16.2、34.9/40.4及び89.3/103.6<math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}</math>(雄/雌)〕及びマウスがん原性試験(24ヵ月間経口投与、150、450及び900<math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}</math>)を実施した。マウスの腺胃で増殖性病変の増加が認められたが、細胞異型は認められず、病理学的に腫瘍性増殖を示唆する変化ではないと考えられた。マウス及びラットの両試験で悪性腫瘍の増加は認められず、臨床におけるがん原性の懸念はないと考えられた。</p> <p>3. その他の毒性試験</p> <p>(1) 抗原性(モルモット、マウス、ラット)<sup>44)</sup></p> <p>モルモットにおける抗原性試験において、ASA反応及びPCA反応のいずれも陰性であった。マウス・ラットにおける抗原性試験において、PCA反応は陰性であった。</p>				

## IX. 非臨床試験に関する項目

	<p>(2) 皮膚感作性試験(モルモット)<sup>44)</sup> モルモットにおけるMagnusson/Kligman maximization法による皮膚感作性試験において、10 w/v%の濃度のシクレソニドは感作性を示さなかった。</p> <p>(3) 局所刺激性試験 該当資料なし</p> <p>(4) 性ホルモン濃度への影響の検討(ラット)<sup>44)</sup> ラットを用いた4週間吸入投与毒性試験の結果、性ホルモン濃度(テストステロン、エストラジオール、プロゲステロン、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン、プロラクチン)に有意な変化は認められなかった。</p>
--	--



## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤: 処方せん医薬品 有効成分(シクレソニド): 該当しない
2. 有効期間又は使用期限	使用期限: 製造後3年(安定性試験結果に基づく) 「外箱、アダプターのシュリンク包装上部、容器(アルミ缶)に表示」
3. 貯法・保存条件	室温保存(取扱い上の注意参照)
4. 薬剤取扱い上の注意 (1) 薬局での取扱いについて	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 高温にすると破裂の危険があるため、温度が50℃以上になる所に置かないこと。</li> <li>2. 容器は空になっても火中に投じないこと。</li> <li>3. 容器は地方自治体により定められた方法で廃棄すること。</li> </ol>
(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 患者には添付の携帯袋及び使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。</li> <li>2. 専用のアダプターを使用すること。アダプターはときどき柔らかい乾いた布もしくはちり紙で拭き、清潔に保管すること。</li> <li>3. 容器及びアダプターを水に入れたり、水で洗わないこと[噴霧不良の原因となることがある]。</li> <li>4. 高温にすると破裂の危険があるため、温度が50℃以上になる所に置かないこと。</li> <li>5. 容器は空になっても火中に投じないこと。</li> <li>6. 容器は地方自治体により定められた方法で廃棄すること。</li> <li>7. 「VIII安全性に関する項目 14.適用上の注意」も参照のこと。</li> </ol> <p style="text-align: center;"><b>携帯用袋(各用量共通)</b></p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>表面(透明)</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 250px;"> <p><b>オルベスコ®のご使用にあたって</b></p> <p>オルベスコ®を使用するにあたっては、以下の記載事項および別紙「オルベスコ®のご使用にあたって」をよく読んで正しくご使用下さい。</p> <p><b>重要な注意</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. この薬は発作を速やかにしずめるものではありません。毎日、指示された用量を吸入していただくことで発作を予防する薬です。</li> <li>2. 喘息発作の有無に関わらず、ご自身の判断で吸入の中止・変更をしないで下さい。症状が変化した場合ではできるだけ早く医師の診察を受けて下さい。</li> <li>3. 他の薬を同時に使用する場合は、医師の指示に従い服用して下さい。</li> <li>4. 添加物として、微量のアルコールが入っています。においが気になる方は医師または薬剤師に申し出て下さい。</li> <li>5. 顔・服に向けて噴霧しないで下さい。</li> </ol> <p><b>吸入に際しての注意</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. この薬剤は、専用のアダプターに正しく装着し吸入して下さい。</li> <li>2. この携帯用袋と一緒に手渡された、別紙「オルベスコ®のご使用にあたって」に従って使用して下さい。</li> <li>3. 開封時または1週間以上使用しなかった時のみ試し噴射を3回行い、噴霧を確認して下さい。(毎日行なう必要はありません。)</li> <li>4. 吸入がうまく出来ない時は、別紙「オルベスコ®のご使用にあたって」を確認して下さい。</li> <li>5. 吸入直後にうがいをして下さい。</li> </ol> </div> </div> <div style="text-align: center;"> <p>裏面(白)</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 250px;"> <p><b>保管上の注意</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 吸入後はキャップを望めこの携帯用袋に入れて保管して下さい。</li> <li>2. 噴霧口のみを閉め、ときどきアダプターの吸入口の内部と外側を、柔らかい乾いた布もしくはちり紙でふき、清潔に保管して下さい。</li> <li>3. アルミ缶およびアダプターを水に入れたり、水で洗うことは避けて下さい。 [噴霧不良の原因となります。]</li> <li>4. 破裂するおそれがあるため、高温(50℃以上)になる所に置かないで下さい。</li> <li>5. お子様の手の届かない所に保管して下さい。</li> </ol> <p><b>その他の注意</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. アルミ缶は空になっても火中に投じないで下さい。</li> <li>2. 地方自治体により定められた廃棄方法に従って下さい。</li> </ol> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>医師の指示に従い吸入して下さい。 指示:</p> </div> <p style="text-align: right; font-size: small;">7-3 製剤 IPE</p> </div> </div> </div>

患者用指導説明書(成人用、表面)

オルベスコ®のご使用にあたって

準備



外側のフィルムをはがし、アルミ缶がアダプターに正しく装着されていることを確認します。

吸入口のキャップをはずします。

アルミ缶の底を3回押して、噴霧を確認します。

**[注意]** 試し噴射は、開封時または1週間以上使用しなかったときのみ、行ってください。毎日行う必要はありません。顔や眼に向けて噴霧しないでください。

吸入方法



裏面もご覧ください。

## X. 管理的事項に関する項目

### 患者用指導説明書(成人用、裏面)

#### オルベスコ®のご使用にあたって

#### 注意事項

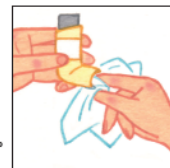
この薬は、医師・薬剤師の指示に従って毎日規則正しく吸入することにより、喘息発作を起こりにくくする薬剤です。

#### 重要な注意

- この薬は、発作をすみやかにしずめるものではありません。  
毎日、指示された用量を吸入していただくことで発作を予防する薬です。
- 発作の有無にかかわらず、ご自身の判断で吸入の中止・変更をしないでください。  
症状が変化した場合は、できるだけ早く医師の診察を受けてください。
- 他の薬を同時に使用する場合は、医師の指示に従い服用してください。
- 添加物として、微量のアルコールが入っています。  
アルコールのにおいが気になる方は、医師または薬剤師に申し出てください。
- 顔や眼に向けて噴霧しないでください。  
もしも眼に入った場合には、すぐに洗眼し、それでも改善しない場合は、近医を受診してください。

#### 保管上の注意

- 吸入後はキャップを開け、携帯用袋に入れて保管してください。
- 噴霧口のつまりを防ぐため、ときどきアダプターの吸入口の内側と外側を、柔らかい乾いた布もしくはちり紙でふき、清潔に保管してください。
- アルミ缶およびアダプターを水に入れたり、水で洗うことは避けてください。  
(噴霧不良の原因となります。)
- 破裂するおそれがあるため、高温(50℃以上)になる所に置かないでください。
- お子様の手の届かない所に保管してください。



#### その他の注意

- アルミ缶は空になっても火中に投じないでください。
- 地方自治体により定められた廃棄方法に従ってください。

#### 吸入可能回数(最初の試し噴射3回を除く)

- オルベスコ 50μgインヘラー 112吸入用(アダプターラベルの色が緑色): 112回
- オルベスコ 100μgインヘラー 56吸入用(アダプターラベルの色がオレンジ): 56回
- オルベスコ 100μgインヘラー 112吸入用(アダプターラベルの色が黄色): 112回
- オルベスコ 200μgインヘラー 56吸入用(アダプターラベルの色が赤色): 56回

製造販売元  
帝人ファーマ株式会社

提携  
ニコメッド  
NICO MED  
NICO MED is a registered  
trademark of Nicomed Group.

201000

## X. 管理的事項に関する項目

5. 承認条件等	該当しない																		
6. 包装	オルベスコ® 50µg インヘラー 112吸入用:6.6g×1, 6.6g×10(専用アダプター付) オルベスコ®100µg インヘラー 56吸入用:3.3g×1, 3.3g×10(専用アダプター付) オルベスコ®100µg インヘラー 112吸入用:6.6g×1, 6.6g×10(専用アダプター付) オルベスコ®200µg インヘラー 56吸入用:3.3g×1, 3.3g×10(専用アダプター付)																		
7. 容器の材質	本体:112吸入用製剤の容器は10mLアルミニウム缶である。 56吸入用製剤の容器はスリーブ缶である。このスリーブ缶はアルミニウムスリーブに組み込まれた5mLアルミニウム缶から構成される。 アダプター及びキャップ:高密度ポリエチレン																		
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬:なし 同効薬:ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、フルチカゾンプロピオン酸エステル、ブデソニド、モメタゾンフランカルボン酸エステル																		
9. 国際誕生年月日	2004年2月24日(オーストラリア)																		
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;"></th> <th style="width: 15%;">オルベスコ® 50µg インヘラー 112吸入用</th> <th style="width: 15%;">オルベスコ® 100µg インヘラー 56吸入用</th> <th style="width: 15%;">オルベスコ® 100µg インヘラー 112吸入用</th> <th style="width: 15%;">オルベスコ® 200µg インヘラー 56吸入用</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>承認番号</td> <td>21900AMY00025 000</td> <td>22300AMX00438 000</td> <td>21900AMY00026 000</td> <td>21900AMY00028 000</td> </tr> <tr> <td>製造販売 承認年月日</td> <td>2007年4月18日</td> <td>2011年1月21日</td> <td>2007年4月18日</td> <td>2007年4月18日</td> </tr> </tbody> </table>					オルベスコ® 50µg インヘラー 112吸入用	オルベスコ® 100µg インヘラー 56吸入用	オルベスコ® 100µg インヘラー 112吸入用	オルベスコ® 200µg インヘラー 56吸入用	承認番号	21900AMY00025 000	22300AMX00438 000	21900AMY00026 000	21900AMY00028 000	製造販売 承認年月日	2007年4月18日	2011年1月21日	2007年4月18日	2007年4月18日
	オルベスコ® 50µg インヘラー 112吸入用	オルベスコ® 100µg インヘラー 56吸入用	オルベスコ® 100µg インヘラー 112吸入用	オルベスコ® 200µg インヘラー 56吸入用															
承認番号	21900AMY00025 000	22300AMX00438 000	21900AMY00026 000	21900AMY00028 000															
製造販売 承認年月日	2007年4月18日	2011年1月21日	2007年4月18日	2007年4月18日															
11. 薬価基準収載年月日	2007年6月8日 :オルベスコ® 50µg インヘラー 112吸入用 オルベスコ®100µg インヘラー 112吸入用 オルベスコ®200µg インヘラー 56吸入用 2011年3月11日 :オルベスコ® 100µg インヘラー 56吸入用																		
12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	2011年1月21日 :小児用量追加																		
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	該当しない																		
14. 再審査期間	成人 8年:2007年4月18日～2015年4月17日 小児 残余期間:2011年1月21日～2015年4月17日																		
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。																		

## X. 管理的事項に関する項目

### 16. 各種コード

販売名	容量	JANコード	標準医薬品マスタ ー基準番号 (HOT番号)	GS1-RSSコード (販売包装単位)	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算処 理システム用 コード
オルベスコ® 50μg インヘラー 112吸入用	1キット	4987294229057	1177589010101	(01)14987294229054	2290702G1025	620004888
	10キット	4987294229064	1177589010102	(01)14987294229061		
オルベスコ® 100μg インヘラー 56吸入用	1キット	4987294229118	1205756010101	(01)14987294229115	2290702G4024	622057501
	10キット	4987294229125	1205756010102	(01)14987294229122		
オルベスコ® 100μg インヘラー 112吸入用	1キット	4987294229156	1177596010101	(01)14987294229153	2290702G2021	620004889
	10キット	4987294229163	1177596010102	(01)14987294229160		
オルベスコ® 200μg インヘラー 56吸入用	1キット	4987294229217	1177602010101	(01)14987294229214	2290702G3028	620004890
	10キット	4987294229224	1177602010102	(01)14987294229221		

17. 保険給付上の注意 | 該当しない

1. 引用文献

- 1) 社団法人日本アレルギー学会 喘息ガイドライン専門部会 監修、『喘息予防・管理ガイドライン2009』作成委員 作成. 喘息予防・管理ガイドライン2009、東京: 協和企画; 2009. p.108.
- 2) Leach C.L. et al.: J. Aerosol Med. 19(2) 117, 2006 [F-27-2006-007]
- 3) Newman S. et al.: Respir. Med. 100(3) 375, 2006 [F-27-2006-008]
- 4) 社内報告: プラセボとの二重盲検比較試験(気管支喘息患者), 2007
- 5) 社内報告: 対照薬との非盲検比較試験(気管支喘息患者), 2007
- 6) Adachi, M. et al.: Ther. Res., 29(5)821, 2008
- 7) 社内報告: 用量確認試験(小児気管支喘息患者), 2010
- 8) 社内報告: 長期投与試験(小児気管支喘息患者), 2010
- 9) 深瀬広幸: 薬理と治療 34(11) 1191, 2006 [D-27-2006-002]
- 10) 深瀬広幸: 薬理と治療 34(11) 1201, 2006 [D-27-2006-003]
- 11) 社内報告: 薬物動態(小児気管支喘息患者), 2010
- 12) 社内報告: 薬物動態(肝機能障害患者), 2007
- 13) 社内報告: 有効性(高齢気管支喘息患者), 2007
- 14) 社内報告: 安全性(高齢気管支喘息患者), 2007
- 15) 社内報告: 喘息抑制作用(卵白アルブミン感作ラット), 2007
- 16) Kanniss F. et al.: Pulm. Pharmacol. Ther. 14(2)141, 2001 [F-27-2001-002]
- 17) Stoeck M. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 309(1)249, 2004 [F-27-2004-002]
- 18) 社内報告: 好酸球浸潤抑制作用(卵白アルブミン感作ラット), 2007
- 19) 社内報告: 血清コルチゾール及びオステオカルシン濃度への影響(気管支喘息患者), 2007
- 20) 社内報告: 薬効持続性(*in vitro*), 2007
- 21) 社内報告: 薬物動態(健康成人、CYP3A4阻害剤併用), 2007
- 22) 社内報告: 薬物動態(健康高齢者), 2007
- 23) 社内報告: 薬物動態(気管支喘息患者), 2007
- 24) 社内報告: 薬物動態(健康成人、吸入投与), 2007
- 25) 社内報告: 薬物動態(健康成人、静脈内及び経口投与), 2007
- 26) Rohatagi S. et al.: Am. J. Ther. 12(3)201, 2005 [F-27-2005-003]
- 27) 社内報告: 薬物動態(妊娠ラット、妊娠ウサギ), 2007
- 28) Nave R. et al.: Biopharm. Drug Dispos. 27(4)197, 2006 [F-27-2006-009]
- 29) 社内報告: 代謝(ラット肺組織), 2007
- 30) 社内報告: 代謝(ヒト肝細胞、肝ミクロソーム), 2007
- 31) Peet C.F. et al.: Eur.J DrugMetab.Pharmacokinet.30(4)275, 2005 [F-27-2005-014]
- 32) 社内報告: 生殖発生毒性(ラット、ウサギ), 2007
- 33) Anhøj J. et al.: Pediatrics 109(3)e40, 2002 [A-27-2002-007]
- 34) Bisgaard H.: Acta Paediatrica 82(12)1066, 1993 [A-27-1993-001]
- 35) Skoner DP.: Pediatrics 121(1)e1, 2008 [F-27-2008-001]
- 36) Agertof L. et al.: Pediatr. Allergy Immunol. 21(1-Part-II)e199, 2010 [F-27-2010-007]
- 37) 社内報告: 一般薬理(マウス、ラット、ネコ、イヌ), 2007
- 38) 社内報告: 単回投与毒性(マウス、ラット), 2007

## XI . 文 献

	39) 社内報告:亜急性毒性(ラット、イヌ), 2007 40) 社内報告:亜急性毒性(幼若ラット), 2010 41) 社内報告:慢性毒性(ラット、イヌ), 2007 42) 社内報告:遺伝毒性( <i>in vitro</i> 、マウス), 2007 43) 社内報告:がん原性(ラット、マウス), 2007 44) 社内報告:抗原性、皮膚感作性、性ホルモン濃度への影響(モルモット、マウス、ラット), 2007
2. その他の参考文献	該当資料なし

<p>1. 主な外国での発売状況</p>	<p>成人への適応は、世界59ヵ国で承認されている。          小児への適応は、カナダ、オーストラリア、スイス等、世界15ヵ国で承認されている。          (2010年9月現在)</p>														
	<p>外国における代表的な添付文書の概要</p>														
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="485 472 655 506"> <p>国名</p> </td> <td data-bbox="655 472 1485 506"> <p>カナダ</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="485 506 655 607"> <p>販売名</p> </td> <td data-bbox="655 506 1485 607"> <p>Alvesco® (ciclesonide inhalation aerosol) 100 mcg and 200 mcg/actuation (ex-valve)</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="485 607 655 651"> <p>承認年月</p> </td> <td data-bbox="655 607 1485 651"> <p>2006年9月(成人)、2007年7月(12～17歳)、2009年2月(6～11歳)</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="485 651 655 696"> <p>剤形</p> </td> <td data-bbox="655 651 1485 696"> <p>定量噴霧式エアゾール剤</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="485 696 655 786"> <p>規格</p> </td> <td data-bbox="655 696 1485 786"> <p>100、200µg/パフ(バルブからの噴射量を基準とする)          内容量:120回噴射分</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="485 786 655 887"> <p>効能・効果</p> </td> <td data-bbox="655 786 1485 887"> <p>成人、未成年者及び6歳以上の小児の患者におけるステロイド反応性気管支喘息の予防管理</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="485 887 655 1749"> <p>用法・用量</p> </td> <td data-bbox="655 887 1485 1749"> <p>成人及び12歳以上の未成年者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 大部分の患者に対するAlvesco®の推奨初回用量は、前治療が気管支拡張薬のみか又は吸入ステロイド剤であるかにかかわらず、400 µgを1日1回である。</li> <li>・ 推奨用量範囲は1日100µgから800µgである。</li> <li>・ Alvesco®は朝又は夜のどちらかに1日1回、1又は2吸入で投与する。</li> <li>・ 一部の重症喘息患者については1日800µg(400µgを1日2回投与)で更に適切に管理できる。</li> <li>・ すべての吸入ステロイド剤と同様、個別の反応に応じてAlvesco®の用量を調節すること。</li> </ul> <p>6-11歳の小児</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 大部分の患者に対するAlvesco®の推奨初回用量は、前治療が気管支拡張薬のみか又は吸入ステロイド剤であるかにかかわらず、100-200µgを1日1回である。</li> <li>・ 推奨用量範囲は1日100µgから200µgで、朝又は夜のどちらかに1日1回、1又は2吸入で投与する。</li> <li>・ すべての吸入ステロイド剤と同様、個別の反応に応じてAlvesco®の用量を調節すること。</li> </ul> </td> </tr> </table>	<p>国名</p>	<p>カナダ</p>	<p>販売名</p>	<p>Alvesco® (ciclesonide inhalation aerosol) 100 mcg and 200 mcg/actuation (ex-valve)</p>	<p>承認年月</p>	<p>2006年9月(成人)、2007年7月(12～17歳)、2009年2月(6～11歳)</p>	<p>剤形</p>	<p>定量噴霧式エアゾール剤</p>	<p>規格</p>	<p>100、200µg/パフ(バルブからの噴射量を基準とする)          内容量:120回噴射分</p>	<p>効能・効果</p>	<p>成人、未成年者及び6歳以上の小児の患者におけるステロイド反応性気管支喘息の予防管理</p>	<p>用法・用量</p>	<p>成人及び12歳以上の未成年者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 大部分の患者に対するAlvesco®の推奨初回用量は、前治療が気管支拡張薬のみか又は吸入ステロイド剤であるかにかかわらず、400 µgを1日1回である。</li> <li>・ 推奨用量範囲は1日100µgから800µgである。</li> <li>・ Alvesco®は朝又は夜のどちらかに1日1回、1又は2吸入で投与する。</li> <li>・ 一部の重症喘息患者については1日800µg(400µgを1日2回投与)で更に適切に管理できる。</li> <li>・ すべての吸入ステロイド剤と同様、個別の反応に応じてAlvesco®の用量を調節すること。</li> </ul> <p>6-11歳の小児</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 大部分の患者に対するAlvesco®の推奨初回用量は、前治療が気管支拡張薬のみか又は吸入ステロイド剤であるかにかかわらず、100-200µgを1日1回である。</li> <li>・ 推奨用量範囲は1日100µgから200µgで、朝又は夜のどちらかに1日1回、1又は2吸入で投与する。</li> <li>・ すべての吸入ステロイド剤と同様、個別の反応に応じてAlvesco®の用量を調節すること。</li> </ul>
<p>国名</p>	<p>カナダ</p>														
<p>販売名</p>	<p>Alvesco® (ciclesonide inhalation aerosol) 100 mcg and 200 mcg/actuation (ex-valve)</p>														
<p>承認年月</p>	<p>2006年9月(成人)、2007年7月(12～17歳)、2009年2月(6～11歳)</p>														
<p>剤形</p>	<p>定量噴霧式エアゾール剤</p>														
<p>規格</p>	<p>100、200µg/パフ(バルブからの噴射量を基準とする)          内容量:120回噴射分</p>														
<p>効能・効果</p>	<p>成人、未成年者及び6歳以上の小児の患者におけるステロイド反応性気管支喘息の予防管理</p>														
<p>用法・用量</p>	<p>成人及び12歳以上の未成年者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 大部分の患者に対するAlvesco®の推奨初回用量は、前治療が気管支拡張薬のみか又は吸入ステロイド剤であるかにかかわらず、400 µgを1日1回である。</li> <li>・ 推奨用量範囲は1日100µgから800µgである。</li> <li>・ Alvesco®は朝又は夜のどちらかに1日1回、1又は2吸入で投与する。</li> <li>・ 一部の重症喘息患者については1日800µg(400µgを1日2回投与)で更に適切に管理できる。</li> <li>・ すべての吸入ステロイド剤と同様、個別の反応に応じてAlvesco®の用量を調節すること。</li> </ul> <p>6-11歳の小児</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 大部分の患者に対するAlvesco®の推奨初回用量は、前治療が気管支拡張薬のみか又は吸入ステロイド剤であるかにかかわらず、100-200µgを1日1回である。</li> <li>・ 推奨用量範囲は1日100µgから200µgで、朝又は夜のどちらかに1日1回、1又は2吸入で投与する。</li> <li>・ すべての吸入ステロイド剤と同様、個別の反応に応じてAlvesco®の用量を調節すること。</li> </ul>														



## XII. 参考資料

	<p>注1) 本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。</p> <p>効能・効果: 気管支喘息</p> <p>用法・用量: 成人</p> <p>通常、成人にはシクレソニドとして100～400<math>\mu</math>gを1日1回吸入投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日の最大投与量は800<math>\mu</math>gとする。</p> <p>また、1日に800<math>\mu</math>g投与する場合は、朝、夜の1日2回に分けて投与する。</p> <p>小児</p> <p>通常、小児にはシクレソニドとして100～200<math>\mu</math>gを1日1回吸入投与する。なお、良好に症状がコントロールされている場合は50<math>\mu</math>g1日1回まで減量できる。</p>						
<p>2. 海外における臨床支援情報</p>	<p>1. 妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)</p> <p>本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。</p> <p><b>【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」</b></p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[本薬は動物実験(ラット、ウサギ)で胎盤通過性が報告されている<sup>24)</sup>。また、本薬は動物実験(ウサギ)で副腎皮質ステロイド剤に共通した催奇形作用が報告されている<sup>29)</sup>。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせることが望ましい。[本薬は動物実験(ラット)で乳汁中に移行(静脈内投与において投与量の0.044%以下)することが報告されている<sup>24)</sup>。]</p> <table border="1" data-bbox="486 1464 1173 1666"> <thead> <tr> <th colspan="2">分類</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FDA: Pregnancy Category</td> <td>C</td> </tr> <tr> <td>オーストラリア分類: An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy</td> <td>B3</td> </tr> </tbody> </table> <p>参考: 分類の概要</p> <p>FDA: Pregnancy Category</p> <p>C: Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.</p> <p>オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)</p> <p>B3: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased</p>	分類		FDA: Pregnancy Category	C	オーストラリア分類: An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	B3
分類							
FDA: Pregnancy Category	C						
オーストラリア分類: An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	B3						

	occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.
--	--

## XIII. 備 考

その他の関連資料	該当資料なし
----------	--------

**TEIJIN** 帝人ファーマ株式会社

〒100-8585 東京都千代田区霞が関3丁目2番1号

資料請求先: 帝人ファーマ(株)学術情報部