

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019更新版）に準拠して作成

吸入ステロイド喘息治療剤

アズマネックス®ツイストヘラー®100μg 60吸入
アズマネックス®ツイストヘラー®200μg 60吸入
 ASMANEX® Twisthaler® 100 μg 60 doses, 200 μg 60 doses
 モメタゾンフランカルボン酸エステルドライパウダーインヘラー

剤形	定量式吸入用散剤												
製剤の規制区分	処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること												
規格・含量	アズマネックス®ツイストヘラー®100μg 60吸入： 1回吸入量中モメタゾンフランカルボン酸エステルとして100μg アズマネックス®ツイストヘラー®200μg 60吸入： 1回吸入量中モメタゾンフランカルボン酸エステルとして200μg												
一般名	和名：モメタゾンフランカルボン酸エステル（JAN） 洋名：Mometasone Furoate（JAN）												
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	<table border="0"> <tr> <td></td> <td>アズマネックス®ツイストヘラー® 100μg 60吸入</td> <td>アズマネックス®ツイストヘラー® 200μg 60吸入</td> </tr> <tr> <td>製造販売承認年月日：</td> <td>2009年7月7日</td> <td>2009年7月7日</td> </tr> <tr> <td>薬価基準収載年月日：</td> <td>2009年9月4日</td> <td>2010年9月24日</td> </tr> <tr> <td>販売開始年月日：</td> <td>2009年9月14日</td> <td>2010年10月22日</td> </tr> </table>		アズマネックス®ツイストヘラー® 100μg 60吸入	アズマネックス®ツイストヘラー® 200μg 60吸入	製造販売承認年月日：	2009年7月7日	2009年7月7日	薬価基準収載年月日：	2009年9月4日	2010年9月24日	販売開始年月日：	2009年9月14日	2010年10月22日
	アズマネックス®ツイストヘラー® 100μg 60吸入	アズマネックス®ツイストヘラー® 200μg 60吸入											
製造販売承認年月日：	2009年7月7日	2009年7月7日											
薬価基準収載年月日：	2009年9月4日	2010年9月24日											
販売開始年月日：	2009年9月14日	2010年10月22日											
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：オルガノン株式会社												
医薬情報担当者の連絡先	TEL.： FAX.：												
問い合わせ窓口	オルガノンカスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-095-213 <受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://organonpro.com/ja-jp/												

本IFは2021年8月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

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）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な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	10
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果	10
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 効能又は効果に関連する注意.....	10
3. 製品の製剤学的特性.....	1	3. 用法及び用量	10
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 用法及び用量に関連する注意.....	10
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 臨床成績	11
6. RMP の概要.....	2	VI. 薬効薬理に関する項目	16
II. 名称に関する項目	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群..	16
1. 販売名	3	2. 薬理作用	16
2. 一般名	3	VII. 薬物動態に関する項目	20
3. 構造式又は示性式.....	3	1. 血中濃度の推移	20
4. 分子式及び分子量.....	3	2. 薬物速度論的パラメータ	21
5. 化学名（命名法）又は本質.....	3	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	22
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	4. 吸収	22
III. 有効成分に関する項目	4	5. 分布	22
1. 物理化学的性質.....	4	6. 代謝.....	24
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	7. 排泄	25
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	8. トランスポーターに関する情報.....	25
IV. 製剤に関する項目	6	9. 透析等による除去率	25
1. 剤形.....	6	10. 特定の背景を有する患者	25
2. 製剤の組成.....	6	11. その他	25
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	26
4. 力価.....	6	1. 警告内容とその理由	26
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	2. 禁忌内容とその理由	26
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由..	26
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由..	26
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	5. 重要な基本的注意とその理由.....	27
9. 溶出性.....	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	29
10. 容器・包装.....	8	7. 相互作用	31
11. 別途提供される資材類.....	9	8. 副作用	32
12. その他.....	9	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
		10. 過量投与	37

11. 適用上の注意.....	37	XI. 文献.....	45
12. その他の注意.....	38	1. 引用文献.....	45
IX. 非臨床試験に関する項目.....	39	2. その他の参考文献.....	45
1. 薬理試験.....	39	XII. 参考資料.....	46
2. 毒性試験.....	40	1. 主な外国での発売状況.....	46
X. 管理的事項に関する項目.....	43	2. 海外における臨床支援情報.....	47
1. 規制区分.....	43	XIII. 備考.....	49
2. 有効期間.....	43	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報.....	49
3. 包装状態での貯法.....	43	2. その他の関連資料.....	49
4. 取扱い上の注意.....	43		
5. 患者向け資材.....	43		
6. 同一成分・同効薬.....	43		
7. 国際誕生年月日.....	43		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....	43		
9. 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.....	43		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容.....	43		
11. 再審査期間.....	44		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	44		
13. 各種コード.....	44		
14. 保険給付上の注意.....	44		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アズマネックス®ツイストヘラー®(以下、本剤)は米国シェリング・プラウ社(現 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., U.S.A.(MSD))によって創製された副腎皮質ステロイドであるモメタゾンフランカルボン酸エステルを主成分とする定量式吸入用散剤(Dry Powder Inhaler)である。

モメタゾンフランカルボン酸エステルはグルココルチコイド受容体に対する親和性が高く、優れた局所抗炎症作用を示す。

また、本剤吸入時のモメタゾンフランカルボン酸エステルの全身吸収性は極めて低く、静脈内投与との比較による絶対バイオアベイラビリティは約1%であった。

本剤は2009年1月現在、気管支喘息の治療を適応として欧米をはじめとする世界60カ国で既に承認されている。

国内においても気管支喘息患者を対象とした臨床試験を実施し、本剤の優れた有効性が確認された。また安全性についても臨床的に大きな問題となる副作用はみられず、高い忍容性が示され、2009年7月に「気管支喘息」を効能・効果として承認された。

2021年8月、MSD株式会社からオルガノン株式会社に製造販売承認を移管した。

2. 製品の治療学的特性

(1) 投与開始一週目より起床時ピークフローを有意に改善。

(2) 承認時までの臨床試験において、本剤における副作用は(19.8%)に認められた。主なものは、口腔カンジダ症、嘔声、咽喉頭症状(不快感、疼痛、乾燥、刺激感)であった。

また、臨床検査値の異常変動は(16.1%)に認められた。主なものは、コルチゾール減少、オステオカルシン減少、尿糖であった。なお、忍容性は良好であった。

3. 製品の製剤学的特性

(1) 肺への送達率が約40%で、吸入時に平均粒子径が2 μ mとなるドライパウダー製剤。

(2) 安定した吸入を吸気速度の低下した患者でも可能とするツイストヘラー®デバイスを採用。

キャップ開閉操作のみで一回吸入量が装填され、吸入時操作を簡便化。

残量不足状態での誤使用を防ぐため規定回数操作後に操作不能となるロックアウト機構を装備。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

なし

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アズマネックス®ツイストヘラー®100µg 60 吸入

アズマネックス®ツイストヘラー®200µg 60 吸入

(2) 洋名

ASMANEX® Twisthaler® 100µg 60doses

ASMANEX® Twisthaler® 200µg 60doses

(3) 名称の由来

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

モメタゾンフランカルボン酸エステル（JAN）

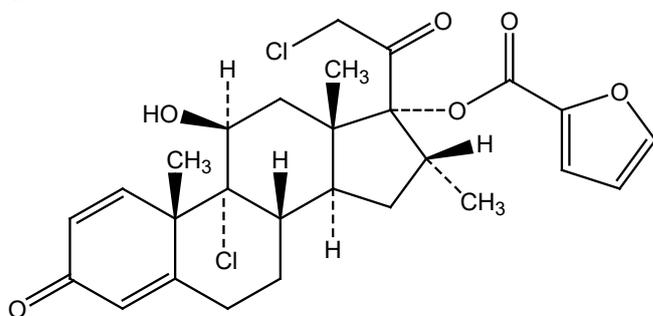
(2) 洋名（命名法）

Mometasone Furoate（JAN）

(3) ステム（stem）

プレドニゾン及びプレドニゾン誘導体（-metasone）

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₇H₃₀Cl₂O₆

分子量：521.43

5. 化学名（命名法）又は本質

(+)-9,21-Dichloro-11β,17α-dihydroxy-16α-methyl-1,4-pregnadiene-3,20-dione 17-(2-furoate)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号：SCH32088

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度

表Ⅲ-1 溶解性

溶 媒	日本薬局方の溶解度表記
ジメチルスルホキシド	やや溶けやすい
アセトン	やや溶けやすい
ジクロロメタン	やや溶けやすい
アセトニトリル	やや溶けにくい
メタノール	溶けにくい
エタノール (99.5)	溶けにくい
水	ほとんど溶けない

2) 各種 pH 溶媒に対する溶解度

該当資料なし

3) 遊離酸または塩基の溶解度

該当しない

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 218℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ-2 有効成分の安定性

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃	60% RH	—	三重の低密度ポリエチレン袋（シリカゲル入り） / プラスチック容器	60 箇月	変化なし
加速試験	40℃	75% RH	—	三重の低密度ポリエチレン袋（シリカゲル入り） / プラスチック容器	6 箇月	変化なし
中間的試験	30℃	60% RH	—	三重の低密度ポリエチレン袋（シリカゲル入り） / プラスチック容器	48 箇月 [*]	変化なし
苛酷試験	—	—	白色蛍光ランプ 近紫外蛍光	クオーツ容器	120 万 lx・hr 215W・h/m ²	含量の低下及び分解物の増加が認められた

*) 60 箇月の試験を継続中

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトルおよび薄層クロマトグラフィー

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

アズマネックス®ツイストヘラー®100µg 60 吸入：

下部が灰色である白色の吸入器に充てんされた定量式吸入用散剤

アズマネックス®ツイストヘラー®200µg 60 吸入：

下部がピンク色である白色の吸入器に充てんされた定量式吸入用散剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	アズマネックス®ツイストヘラー®100µg 60 吸入	アズマネックス®ツイストヘラー®200µg 60 吸入
性状	下部が灰色である白色の吸入器に充てんされた定量式吸入用散剤で、内容物は白色の粒である。	下部がピンク色である白色の吸入器に充てんされた定量式吸入用散剤で、内容物は白色の粒である。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

内容物の性状：白色の粒

(5) その他

本剤は無菌製剤ではない。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	アズマネックス®ツイストヘラー®100µg 60 吸入	アズマネックス®ツイストヘラー®200µg 60 吸入
有効成分	モメタゾンフランカルボン酸エステル	
1 回の吸入量	モメタゾンフランカルボン酸エステルとして 100µg	モメタゾンフランカルボン酸エステルとして 200µg
1 容器の吸入回数	60 回	
添加剤	無水乳糖 ^{注)}	

注) 夾雑物として乳蛋白を含む

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 混入する可能性のある夾雑物

混入する可能性のある夾雑物は下表の通りである。

表IV-1 混入する可能性のある夾雑物

化学名	構造式
21-chloro-16 α -methyl-3,20-dioxopregna-1,4,9(11)-trien-17-yl furan-2-carboxylate	
4-[9-chloro-17-[(furan-2-ylcarbonyl)oxy]-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -yl]-5H-1,2-oxathiole 2,2-dioxide	
21-chloro-16 α -methyl-3,11,20-trioxopregna-1,4-dien-17-yl furan-2-carboxylate	
21-chloro-9,11 β -epoxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-9 β -pregna-1,4-dien-17-yl furan-2-carboxylate	
R1=H ₂ ,R2=R3=Fur,R4=Cl : 9,21-dichloro-16 α -methyl-3,20-dioxopregna-1,4-diene-11 β ,17-diylbis(furan-2-carboxylate)	
R1=O,R2=H,R3=Fur,R4=Cl : 9,21-dichloro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,6,20-trioxopregna-1,4-dien-17-yl furan-2-carboxylate	
R1=H ₂ ,R2=R3=H,R4=Cl : 9,21-dichloro-11 β ,17-dihydroxy-16 α -methylpregna-1,4-diene-3,20-dione(mometasone)	
R1=H ₂ ,R2=H,R3=Fur,R4=OH : 9-chloro-11 β ,21-dihydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-17-yl furan-2-carboxylate	

IV. 製剤に関する項目

表IV-2 混入する可能性のある夾雑物（続き）

化学名	構造式
9,21-dichloro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3,20-dioxo-5 ξ -pregn-1-ene-6 ξ ,17-diyl 6-acetate 17-(furan-2-carboxylate)	

6. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-2 製剤の安定性(アズマネックス®ツイストヘラー®100 μ g 60吸入)

試験	温度	湿度	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25 $^{\circ}$ C	60%RH	デバイスをアルミニウム袋に入れたもの（最終包装）	24 箇月 ^{*)}	変化なし
加速試験	40 $^{\circ}$ C	75%RH	デバイスをアルミニウム袋に入れたもの（最終包装）	6 箇月	分解物の増加が認められた
苛酷試験	25 $^{\circ}$ C	75%RH	デバイス	4 箇月	変化なし

*) 36 箇月の試験を継続中

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈アズマネックス®ツイストヘラー®100 μ g 60吸入〉

1本（60吸入、乾燥剤入り）×1

〈アズマネックス®ツイストヘラー®200 μ g 60吸入〉

1本（60吸入、乾燥剤入り）×1

本体はアルミラミネート袋に個包装

IV. 製剤に関する項目

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

本体：ポリプロピレンほか

キャップ：ポリプロピレン、シリカゲル（乾燥剤カートリッジ）

外装：ポリエチレン、アルミ箔

11. 別途提供される資材類

なし

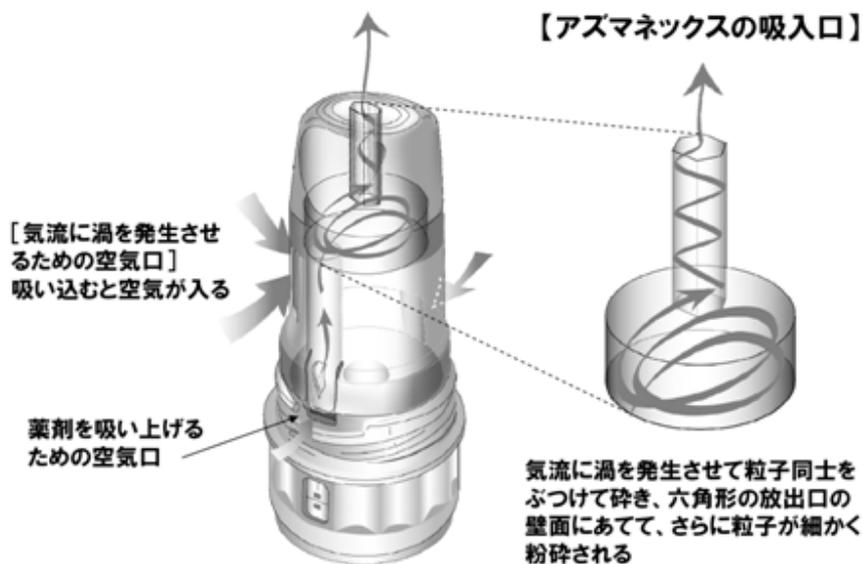
12. その他

キャップ操作は必ず立てた状態で行う必要がある。

本剤はキャップを開ける操作に連動してマウスピース部分が回転し、内蔵のリザーバーがドーズホール上を通過する際、リザーバーから製剤がドーズホールに落下して定量的に供給される構造になっている。

吸入時の粒子生成機構

本剤においてモメタゾンフランカルボン酸エステルは粒子が凝集した状態に加工して貯蔵されており、吸入時に粉碎される。動作機構に関しては以下の模式図に概念を示した。



ツイストヘラー®の動作機構概念図

このほか「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 11. 適用上の注意」にも記載事項があるので参照のこと。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

気管支喘息

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は急性の発作に対して使用しないこと。 [8.1 参照]

5.2 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、喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態のときには原則として本剤は使用しないこと。

(解説)

5.1 喘息は長期管理を必要とする慢性疾患であるが、その過程においてしばしば急性の発作が起きることがあるため、治療薬は長期管理薬（長期管理のために継続的に使用する薬剤）と発作治療薬（喘息発作治療のために短期的に使用する薬剤）に分類される¹⁾。

本剤は喘息に対する長期管理薬であり、発作をすみやかに軽減する効果は期待できないので、急性の発作に対しては本剤を使用しないこと。

5.2 薬剤の粒子を十分に気道に到達させるために、喘息症状が比較的安定し、確実に吸入できる状態で本剤を使用すること。また、本剤は喘息の長期管理薬であり、すでに起きている発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、喘息発作重積状態あるいは喘息が急激に悪化している状態では、原則として本剤は使用せず、短期間作用性吸入 β_2 刺激薬の投与、ステロイド剤静脈注射、アミノフィリン持続点滴注射、アドレナリン皮下注射、酸素吸入、人工呼吸管理等の速効性が期待される処置を行うこと。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはモメタゾンフランカルボン酸エステルとして1回 100 μ g を1日2回吸入投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日の最大投与量は 800 μ g を限度とする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

国内臨床試験においてアズマネックスを 100 μ g/日 2 回投与した時の有効性・安全性が確認されたため、用法・用量が1回 100 μ g を1日2回吸入投与と設定された。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 症状の緩解がみられた場合は、治療上必要最小限の用量で投与すること。 [8.4 参照]

(解説)

「喘息予防・管理ガイドライン 2018」²⁾ では、吸入ステロイド薬は喘息の長期管理における重症度に対応した薬物療法の長期管理薬の一つとして全ステップで使用されるが、そのステップダウンの指標として、「コントロールされた状態が3~6か月以上維持されていれば、治療のステップダウンを考慮する。」との記載がある。

このことから、本剤においても、治療の目標が達成された後もコントロールの維持に必要な治療は続ける必要があると考えられる。しかしながら、本剤は吸入ステロイド剤であり、全身性ステロイド剤に比べて全身吸収性は低いものの、漫然と長期にわたり使用した場合は、副腎皮質機能抑制等の全身性の副作用が発現する可能性がある。

したがって、全身性の副作用の発現を最小限にするため、本剤投与中に喘息症状の緩解がみられた場合は、患者の状態に応じて本剤の投与量を治療上必要最小限に調整し、投与を継続すること。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

表V-1 臨床データパッケージ

試験	例数	試験デザイン	患者背景	有効性	安全性	薬物動態
第I相単回投与試験	6	プラセボ対照 盲検試験	健康成人男性	-	○	◎
第I相反復投与試験	18	プラセボ対照 盲検試験	健康成人男性	-	○	◎
喘息患者に対する臨床薬理試験	13	薬物動態試験	喘息患者	○	○	◎
高齢喘息患者臨床薬理試験	12	非盲検試験	高齢喘息患者	○	○	◎
第II相試験	212	用量反応性試験	気管支喘息患者	◎	○	-
第III相比較試験	200	非劣性試験	気管支喘息患者	◎	○	-
BDP 効力比較試験	61	非盲検試験	BDP を使用して いた気管支喘息 患者	◎	○	-
長期投与試験	199	多施設共同、 非盲検試験	気管支喘息患者	○	◎	-
ステロイド未使用対象 試験	20	非盲検試験	ステロイド 未使用の 気管支喘息患者	○	◎	-
高用量投与試験	75	多施設共同、 非盲検試験	重症気管支喘息 患者	○	◎	-

◎：評価資料 ○：参考資料 -：非検討もしくは評価の対象とせず。

(2) 臨床薬理試験

単回投与試験³⁾

健常成人男子に本剤を 100 から 1200 μg ^{注)} までの用量範囲で単回吸入投与したときの忍容性はおおむね良好と考えられた。ただし、血中コルチゾール濃度及び尿中遊離コルチゾール排泄量の低下は本剤投与によるものと考えられ、今回の低下の程度は臨床上問題となるものではなかったものの、1000 μg 以上では発現頻度が 50%を示したことから、標準的な臨床使用量は 800 μg 以下が望ましいと思われた。

注) 本剤の承認用量は 1 日最大 800 μg である。

(3) 用量反応探索試験

成人 (参考：外国データ)

吸入ステロイドを使用している気管支喘息患者を対象とした用量設定試験において、本剤の 1 日量 200~800 μg の範囲で有意な用量反応性が認められた⁴⁾。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①無作為化並行用量反応試験：BDP-CFC 比較試験⁵⁾

中等症の気管支喘息患者 212 例を対象とした非盲検比較試験（主要評価項目：起床時ピークフロー（PEF）値のベースラインからの変化量）において、本剤 1 日量 200 μ g、400 μ g または 800 μ g を 1 日 2 回、または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定量噴霧式吸入用エアゾール剤（BDP-CFC） 1 日量 400 μ g を 1 日 2 回もしくは 4 回、4 週間投与した結果、起床時 PEF 値の投与前値からの変化量は本剤のいずれの用量群においても有意な増加を示した。

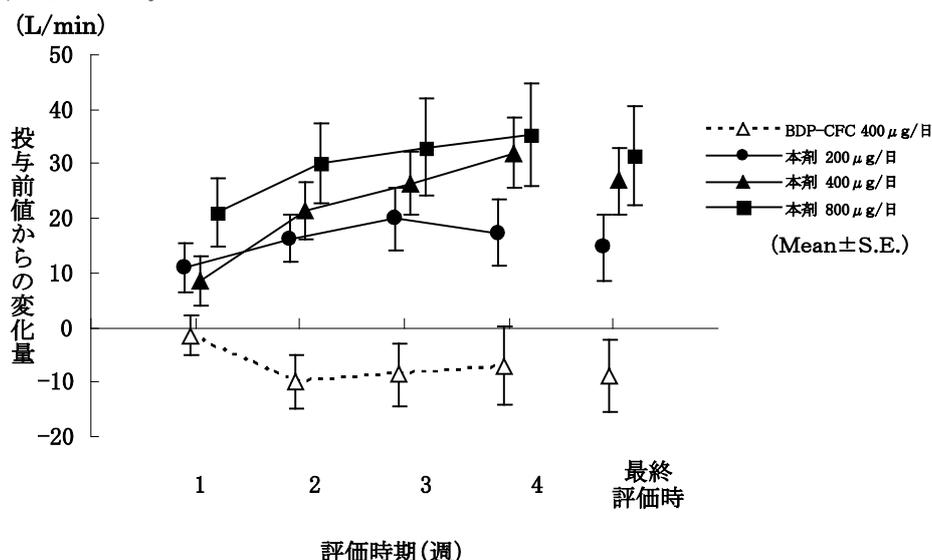


図 V-1 起床時 PEF 値の投与前値からの変化量

②比較試験：FP-DPI 比較試験（国内第Ⅲ相比較試験）⁶⁾

中等症の気管支喘息患者 200 例を対象に、フルチカゾンプロピオン酸エステルドライパウダー剤（FP-DPI）を対照薬とした非盲検比較試験（主要評価項目：起床時 PEF 値のベースラインからの変化量、副次評価項目：夜の PEF 値と FEV₁ のベースラインからの変化量）において、本剤 1 日量 200 μ g を 1 日 2 回又は FP-DPI 1 日量 200 μ g を 1 日 2 回、8 週間投与したとき、起床時 PEF 値の投与前値からの変化量は次のとおりであった。本試験の結果、起床時 PEF 値の最終評価時における変化量において本剤の対照薬に対する非劣性が検証された（非劣性マージン $\Delta=20$ L/min）。

表 V-2 起床時 PEF 値の投与前値からの変化量

投与群	変化量 ^{*)} (L/min)	対照薬との差と 95%両側信頼区間
本剤 (99 例)	8.2 \pm 3.1	2.6 [-6.0, 11.3]
対照薬 (FP-DPI) (101 例)	5.5 \pm 3.1	

*) 最終評価時における変化量（調整済み平均値 \pm 標準誤差）

本剤における副作用は、99 例中 28 例（28.3%）に認められた。主なものは、オステオカルシン減少 7 例（7.1%）、発声障害 5 例（5.1%）、血中 LDH 増加 3 例（3.0%）であった。

V. 治療に関する項目

・切替試験⁷⁾

中等症の気管支喘息患者 59 例を対象とした BDP-CFC との非盲検効力比較試験において BDP-CFC 1 日量 800 μ g を 1 日 2 回、4 週間投与後、本剤 400 μ g を 1 日 2 回、8 週間投与に切り替えた結果、起床時 PEF 値の投与前値からの変化量の推移から本剤の効力は用量比で BDP-CFC の 2 倍であった。

2) 安全性試験

・国内長期投与試験⁸⁾

試験開始前より各種吸入ステロイド剤を 4 週間以上使用している中等症の気管支喘息患者 199 例に、本剤 1 日量 400 μ g を 1 日 2 回にて 12 週間投与後、さらに症状に応じて本剤 1 日量 200 μ g 又は 400 μ g を 1 日 2 回にて 40 週間、計 52 週間投与した。主要評価項目は起床時 PEF 値のベースラインからの変化量、副次評価項目は夜の PEF 値と FEV₁ のベースラインからの変化量とした。

起床時及び夜の PEF 値の投与前値からの変化量は、下図のとおりであった。

起床時の 52 週時における PEF 値の投与前値からの平均変化量は 21.0 \pm 3.7L/min であった。PEF 値は起床時、夜とも、有意な上昇を認め、投与期間中に耐薬性を示すような効果の減弱は見られなかった。

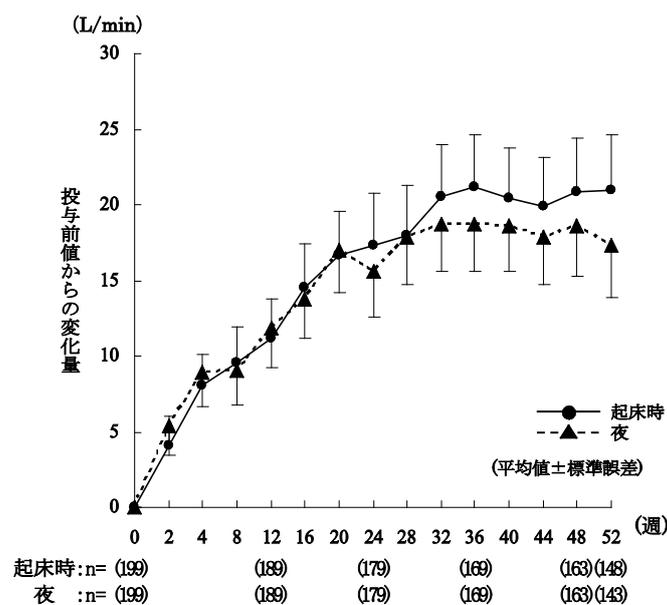


図 V-2 起床時及び夜の PEF 値の投与前値からの変化量の推移

副作用は 203 例中 83 例 (40.9%) に認められ、内訳は口腔カンジダ症 25 例 (12.3%)、発声障害 (嗄声) 16 例 (7.9%)、血中コルチゾール減少 12 例 (5.9%)、オステオカルシン減少 11 例 (5.4%) などであった。重篤な副作用は 1 例で乳癌が発生した。本剤の中止に至った副作用は 7 例であった。

本剤の長期投与により発現率が増加するような傾向がある副作用は認められず、遅発性、または高齢者特有と思われる副作用も認められなかった。本剤を減量、中止または投与終了後に離脱症状または反跳現象と思われる副作用は認められなかった。以上の結果から、本剤は他剤ステロイド吸入薬を使用していた患者に対して本剤を長く投与しても安全性に問題はないと考えられた。

・薬物依存性試験

該当しない

(5) 患者・病態別試験

・高齢気管支喘息患者を対象とした一般臨床試験⁹⁾

高齢喘息患者（65歳以上）6例を対象に、本剤 200 μ g を 1日 2回、4週間投与したときの薬物動態及び安全性を非高齢喘息患者（20歳以上 65歳未満）6例と比較検討した。主要評価項目は血漿中モメタゾンフランカルボン酸エステル濃度の C_{max} 及び AUC_{0-1} 、副次評価項目は肺機能検査とした。この投与量においては血漿中モメタゾンフランカルボン酸エステル濃度に対する年齢の影響は認められなかった。

安全性では非高齢者で嘔声 1例があったものの無処置で消失し、その他安全性上問題となる所見もなかった。

・ステロイド未使用気管支喘息患者を対象とした臨床試験¹⁰⁾

吸入ステロイド薬を使用していない気管支喘息患者 20例を対象として、本剤 100 μ g を 1日 2回、8週間投与したときの有効性及び安全性を評価した。主要評価項目は起床時 PEF 値のベースラインからの変化量、副次評価項目は夜の PEF 値と FEV_1 のベースラインからの変化量とした。

最終評価時における PEF 値の投与前値からの変化量は起床時 29.8 \pm 9.2L/min、夜間で 24.8 \pm 9.3L/min であり、有意な上昇を認めた。副作用は 8例 11件で嘔声 3件のほか口渇、喉頭カンジダ症、血中コルチゾール減少、オステオカルシン減少、血中 Al-P 増加、味覚減退、咳嗽、咽喉頭疼痛各 1件で忍容性は良好であった。

・重症気管支喘息患者を対象とした高用量投与試験¹¹⁾

観察期間中に吸入ステロイド薬を使用していた重症気管支喘息患者 75例を対象に、本剤 1日量 400 μ g を 1日 2回、もしくは 800 μ g を 1日 2回、12週間以上 24週間まで投与したときの有効性及び安全性を検討した。主要評価項目は起床時 PEF 値のベースラインからの変化量、副次評価項目は夜の PEF 値と FEV_1 のベースラインからの変化量とした。

最終評価時における PEF 値の投与前値からの変化量は全体で起床時 18.73 \pm 4.93L/min、夜間で 18.89 \pm 5.02L/min であり、いずれも良好に維持されたことが示唆された。副作用は血中コルチゾール減少 12例、口腔カンジダ症 11例、オステオカルシン減少 6例など 33例に認められた。重篤または高度な副作用はなかった。投与前後に実施した Rapid ACTH 検査では投与後に反応性が悪くなる傾向を示したもののいずれもコートロシン静注前の 2倍以上または 10 μ g/dL 以上の血中コルチゾール増加を認め、分泌予備能は正常に保たれていた。骨塩量の低下については特に問題なかったがオステオカルシン低下が認められた。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

・使用成績調査

国内で実施された使用成績調査における安全性評価対象 1,935例中 36例（1.9%）に副作用が認められた。主な器官別大分類別の副作用発現率とその内訳は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」1.1%（21例、発声障害 11件、咳嗽 5件等）であった。特別な背景を有する患者では、高齢者（65歳以上）の安全性解析対象症例 610例での副作用発現割合は 2.6%（16/610例）であり、主な副作用は発声障害 5件、口腔カンジダ症、動悸、高血圧が各 2件であった。肝機能障害者の安全性解析対象症例 42例での副作用発現割合は 2.4%（1/42例）であり、発現した副作用は γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 1件であった。小児（15歳未満）、妊産婦及び腎機能障害者では、副作用は認められなかった。（再審査終了時）

V. 治療に関する項目

・ 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

国内で実施された特定使用成績調査における安全性評価対象 1,097 例中 29 例（2.6%）に副作用が認められた。本剤の投与日数が「12 週」、「12 週超 24 週以下」、「24 週超 36 週以下」、「36 週超 52 週以下」及び「52 週超」の患者の副作用発現割合はそれぞれ 0%（0/1 例）、3.2%（4/125 例）、7.4%（8/108 例）、5.3%（6/113 例）及び 1.5%（11/750 例）であり、投与期間の延長に伴い上昇する特定の傾向はなかった。重篤な副作用は 3 例 3 件（白内障、メレナ及び卵巣腫大）、非重篤な副作用は 83 例 105 件であり、主な非重篤な副作用は、動悸 5 件、悪心及び倦怠感が各 4 件、食道カンジダ症、不眠症、呼吸困難及び鼻漏が各 3 件であった。（再審査終了時）

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

プレドニゾロン、デキサメタゾン、トリアムシノロン、ベタメタゾン、ベクロメタゾン、フルチカゾン、ブデソニド、シクレソニド等の副腎皮質ステロイド

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位

気管、気管支及び肺

2) 作用機序

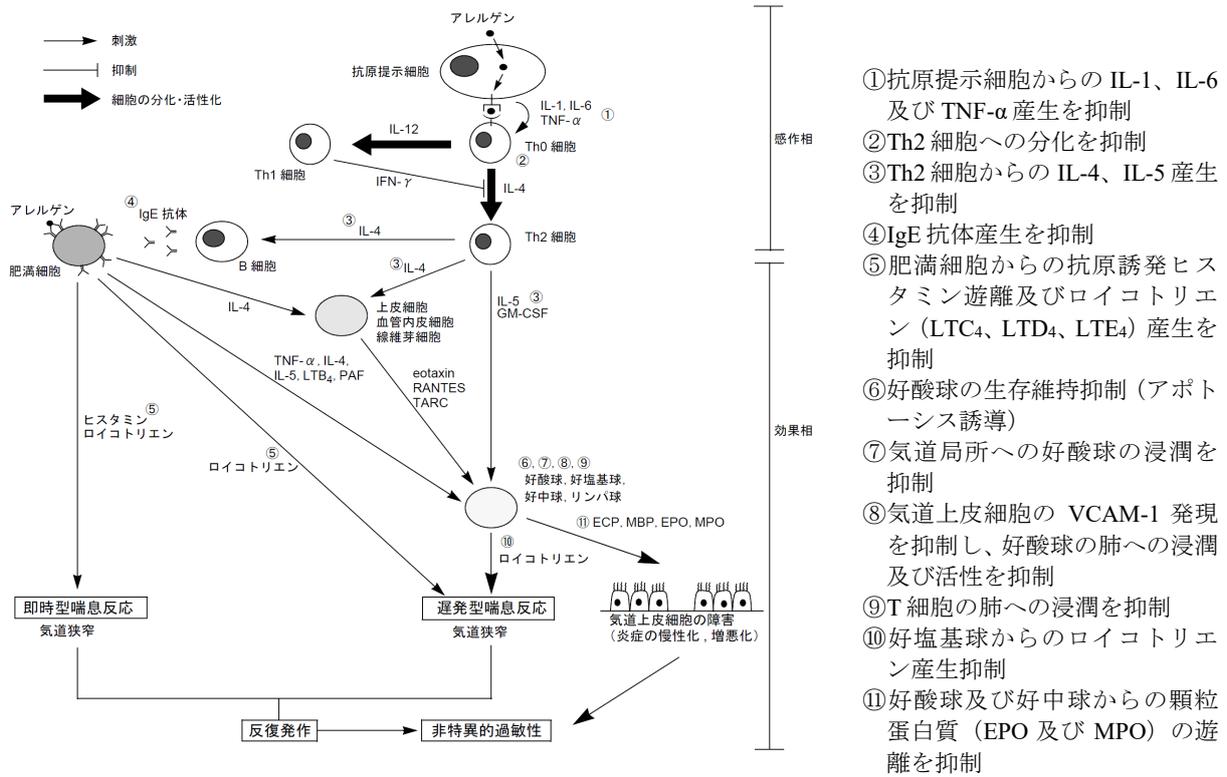
モメタゾンフランカルボン酸エステルは合成副腎皮質ステロイド薬であり、抗アレルギー作用及び抗炎症作用を有する。

気管支喘息は気道の慢性炎症性疾患であり、その発症機序については、抗原（アレルゲン）に対する感作が成立する過程（感作相）及び抗原の再曝露による炎症の発症過程（効果相）に分けて説明される（図VI-1）。

モメタゾンフランカルボン酸エステルは気管支喘息の発症に関与する、抗原提示細胞、T細胞、好塩基球及び好酸球を含む各種細胞に働き、各種症状を抑制すると考えられる。

モメタゾンフランカルボン酸エステルは気管内投与により抗原誘発喘息モデルにおいて喘息反応抑制作用を示した。ヒトのヘルパーT（Th）細胞からのインターロイキン-4（IL-4）及びIL-5産生（Th2細胞の活性化）を抑制した（*in vitro*）¹²⁾。皮下投与により能動感作マウスのIgE及びIgG1抗体産生を抑制した（*in vivo*）¹³⁾。ラット好酸球の走化性因子による遊走能を低下させた（*in vitro*）¹⁴⁾。さらに、能動感作マウスにおいて、抗原惹起による気管支肺胞洗浄液又は肺組織中における好酸球等の炎症細胞数増加、肺組織におけるIL-4及びIL-5のmRNA発現に対して、吸入投与により抑制作用を示した（*in vivo*）¹⁵⁾

VI. 薬効薬理に関する項目



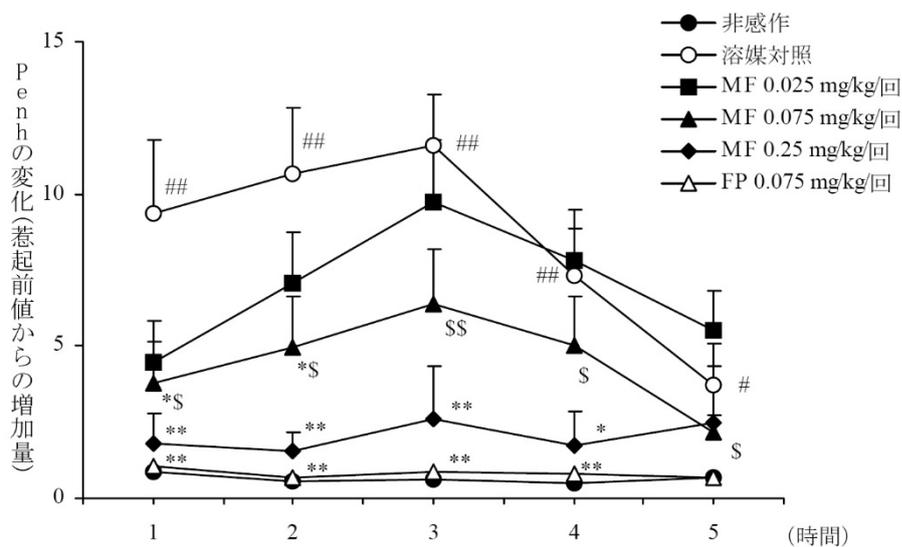
図VI-1 喘息の発症機序及びモメタゾンフランカルボン酸エステル作用点

ECP：好酸球陽イオン（塩基性）蛋白質（eosinophil cationic protein）
 MBP：主要塩基性蛋白質（major basic protein）
 GM-CSF：顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子（granulocyte-macrophage colony stimulating factor）
 RANTES：regulated upon activation, normal T expressed and presumably secreted
 TARC：thymus and activation-regulated chemokine

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 喘息モデルにおける作用¹⁶⁾

モメタゾンフランカルボン酸エステル (MF) は能動感作ラットの抗原誘発気道狭窄反応に対して気管内投与により抑制作用を示した (*in vivo*)。



図VI-2 能動感作ラットにおける抗原誘発喘息反応に対する抑制作用 (時間依存性)

各点は平均値±S.E.を示す (n=11~12)。

#, ## : それぞれ $p < 0.05$ 及び $p < 0.01$ で非感作群に比して有意差あり (t検定)。

*, ** : それぞれ $p < 0.05$ 及び $p < 0.01$ で溶媒対照群に比して有意差あり (Dunnettの多重比較検定)。

\$, \$\$: それぞれ $p < 0.05$ 及び $p < 0.01$ でフルチカゾンプロピオン酸エステル (FP) 投与群に比して有意差あり (t検定)。

VI. 薬効薬理に関する項目

2) 局所抗炎症作用

亜急性炎症モデルであるマウスクロトン油耳浮腫法を用いて局所抗炎症作用を検討した結果、モメタゾンフランカルボン酸エステル (MF) の抑制作用はバクロメタゾンプロピオン酸エステル (BDP) の約 7.6 倍強かった (*in vivo*)¹⁷⁾。

表VI-1 マウスクロトン油耳浮腫における抗炎症作用 (7日間反復局所塗布)

薬物	濃度 (μg/mL)	耳浮腫率 (%)	抑制率 (%)	ED ₅₀ 値 (μg/mL)	相対力価 (95%信頼限界)	胸腺重量 (mg/10g 体重)
溶媒対象	—	110±16	—	—	—	11.8±1.2
MF	0.15	116±17	-6±16	0.31	7.63 [#] (2.90-71.05)	11.2±0.4 ^{a)}
	0.5	49±8	56±8			12.0±0.6 ^{a)}
	1.5	39±9*	65±8			11.8±1.0 ^{a)}
	5	23±6**	79±5			10.1±1.1
BDP	0.5	121±18	-10±16	2.52	1	11.4±0.9
	1.5	61±10 ^{a)}	45±9 ^{a)}			12.8±1.4
	5	47±8	57±8			13.6±1.0
	15	33±10 ^{a)} **	70±9 ^{a)}			12.0±0.8

各値は平均値±S.E.を示す (n=10)。

a) : n=9

ED₅₀ 値は回帰分析法により、相対力価は平行線検定法により算出した。

*, **: それぞれ p<0.05 及び p<0.01 で溶媒対照群に比して有意差あり (Dunnett の多重比較検定)。

: p<0.05 で BDP 群に比して有意差あり (95%信頼限界による比較)。

モメタゾンフランカルボン酸エステル (MF) はヒトグルコルチコイド受容体に対して親和性を示し、受容体に結合後、遺伝子転写活性を示す (表VI-2)。それらの親和性はモメタゾンフランカルボン酸エステル>フルチカゾンプロピオン酸エステル (FP) >ブデソニド (BUD) の順であった (*in vitro*)¹⁸⁾。

表VI-2 グルコルチコイド応答配列を介する転写活性 (*in vitro*)

薬物	実験回数	EC ₅₀ 値 (nM)
MF	3	0.069±0.021
FP	3	0.32 ±0.04
TA	2	0.79
BUD	3	1.2 ±0.6
DEX	3	4.8 ±2.9

各値は転写活性の EC₅₀ 値の平均値又は平均値±S.E.を示す。

TA: トリアムシノロン、DEX: デキサメタゾン

(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

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与時の血漿中濃度³⁾

健康成人男性（各群 6 例）に本剤 100～1200 μg ^{注)} を単回吸入投与したとき、400 μg 以下の投与量では血漿中モメタゾンフランカルボン酸エステル濃度は定量限界（49.8pg/mL）以下もしくはこれをわずかに超える程度で薬物動態パラメータを算出することは不可能であった。800～1200 μg の用量範囲では、投与量の増加に応じて AUC の上昇が確認された。

注) 本剤の承認用量は 1 日最大 800 μg である。

表VII-1 健康成人男性（日本人）に本剤の 800、1000 又は 1200 μg を単回経口吸入させた際の血漿中モメタゾンフランカルボン酸エステル濃度の薬物動態パラメータ

投与量 (μg)	t_{max} (hr)	C_{max} (pg/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC (pg·hr/mL)	
				0-t	0- ∞
800	2.50(40)	178(34)	6.35(27)*	1018(48)	1787(53)
1000	2.33(22)	356(48)	3.48(13)*	1993(48)	2686(19)
1200	2.92(27)	342(23)	8.70(70)	2905(41)	3784(43)

Non-compartment model 解析

各値は 6 例の平均値 (%CV)

* : (5 例の平均値)

2) 喘息患者における反復投与時の血漿中濃度

喘息患者（13 例）に本剤 400 μg を 1 日 2 回 28 日間反復吸入投与したとき、血漿中モメタゾンフランカルボン酸エステル濃度には大きな個体間変動及び日間変動が認められたが、平均値の経日変化については投与 7 日目以降、明らかな上昇を認めず定常状態が確認された。また、定常状態における C_{max} は 192～222pg/mL、AUC は 1293～1589pg·hr/mL であった¹⁹⁾。日本人喘息患者におけるこれらの値は同用量を外国人喘息患者に投与した試験²⁰⁾の結果と比較して C_{max} で約 2 倍、AUC で約 3 倍高かった。

(3) 中毒域

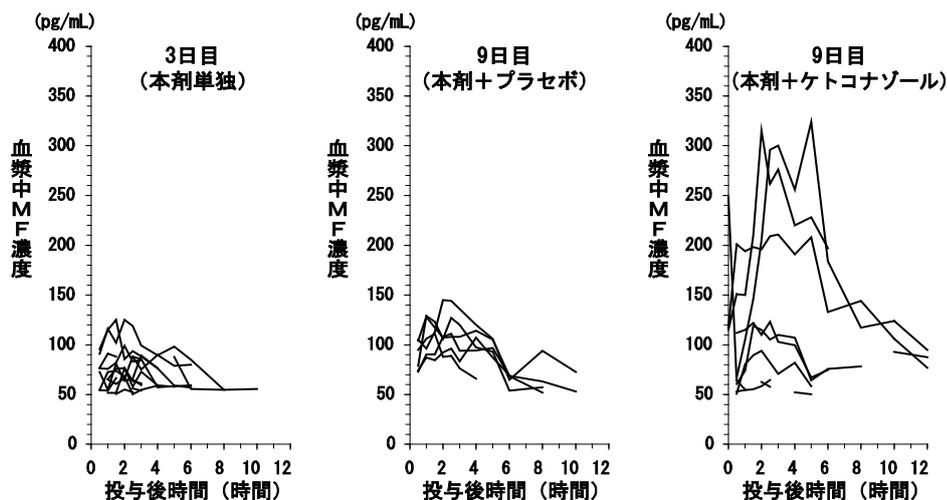
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響²¹⁾

ケトコナゾール併用試験

健康成人男性（外国人）に本剤 400 μ g を 1 日 2 回 9 日間の連続吸入投与期間中、4 日目から 9 日目に強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール^{注)} 200mg を 1 日 2 回併用経口投与した結果、血漿中モメタゾンフランカルボン酸エステル（MF）濃度の明らかな上昇を示す例が認められた。

注) 経口剤国内未発売



図VII-1 健康成人男性（n=24、外国人）において本剤使用時にケトコナゾール（又はプラセボ）を併用した際の個体別血漿中モメタゾンフランカルボン酸エステル濃度推移

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法³⁾

Non-compartment model

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数³⁾

$\beta=0.138\text{hr}^{-1}$ （静脈内投与）

(4) クリアランス³⁾

CL=50L/hr（静脈内投与）

(5) 分布容積³⁾

V_{dss}=152L（静脈内投与）

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

バイオアベイラビリティ²²⁾

健康成人（外国人）12例にクロスオーバー法でモメタゾンフランカルボン酸エステル 400 μ g を単回静脈内投与または単回経口吸入投与した。吸入投与時の AUC_{0-t} を静脈内投与時の AUC_{0-t} で除して絶対バイオアベイラビリティを求めたところ、約 1%であった。

なお、モメタゾンフランカルボン酸エステルを経口吸入させた際の血中濃度は多くの被験者の大部分の測定時点で定量下限を下回っており、測定値を 0 として各時点のデータの平均値を算出した。

吸入投与時の全身吸収²³⁾

健康成人男性 6 例（外国人）に ³H-モメタゾンフランカルボン酸エステル約 971 μ g を吸入用散剤として単回経口吸入投与した。投与後 168 時間までに糞中へ 73.5%、尿中に 7.57%排泄された。投与後 48 時間までの糞中放射能の 65.7%が未変化体であるモメタゾンフランカルボン酸エステル画分に存在していた。このことから経口吸入後、嚥下された薬剤の大部分は未吸収のまま糞中へ排泄されるものと推定された。また投与後 48 時間までの尿中放射能の 7.20%が未変化体であるモメタゾンフランカルボン酸エステル画分に存在していた。

ほぼ同用量の ³H-モメタゾンフランカルボン酸エステルを単回静脈内投与した際の尿中放射能排泄率が 24.3%であったことから、吸入投与時の全身吸収（放射能）は約 31%（7.57%/24.3%）と推定される。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性^{24)・25)}

ヒトでの該当資料なし

<参考>

マウス及びラットに ³H-モメタゾンフランカルボン酸エステルを吸入投与した際、いずれの動物種とも放射能は全身の組織・臓器に広範に分布したが、脳及び脳下垂体では血漿中濃度より低い値であった。

(2) 血液—胎盤関門通過性²⁶⁾

ヒトでの該当資料なし

<参考>

妊娠 18 日目のラット（n=3）に ¹⁴C-モメタゾンフランカルボン酸エステル（約 0.6mg/kg）を単回経口投与した際、胎児の血液、脳及び肺では 3 例中 1 例で定量可能なレベルの放射能が検出されたが、他の 2 例ではすべての測定時点で定量下限未満であった。胎児の心臓及び腎臓では、すべての動物及び測定時点で定量下限未満であった。胎児の肝臓では母動物の胎盤とほぼ同じレベルの放射能が認められた。

(3) 乳汁への移行性²⁷⁾

ヒトでの該当資料なし

<参考>

分娩後 14 日目のラット (n=3) に ¹⁴C-モメタゾンフランカルボン酸エステル (約 0.6mg/kg) を単回経口投与した際、AUC_{0-12hr}に基づく母体血漿から乳汁中への放射能移行率は 47%であったことから乳汁移行性が示唆された。

(4) 髄液への移行性

ヒトでの該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

ヒトでの該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率²⁵⁾

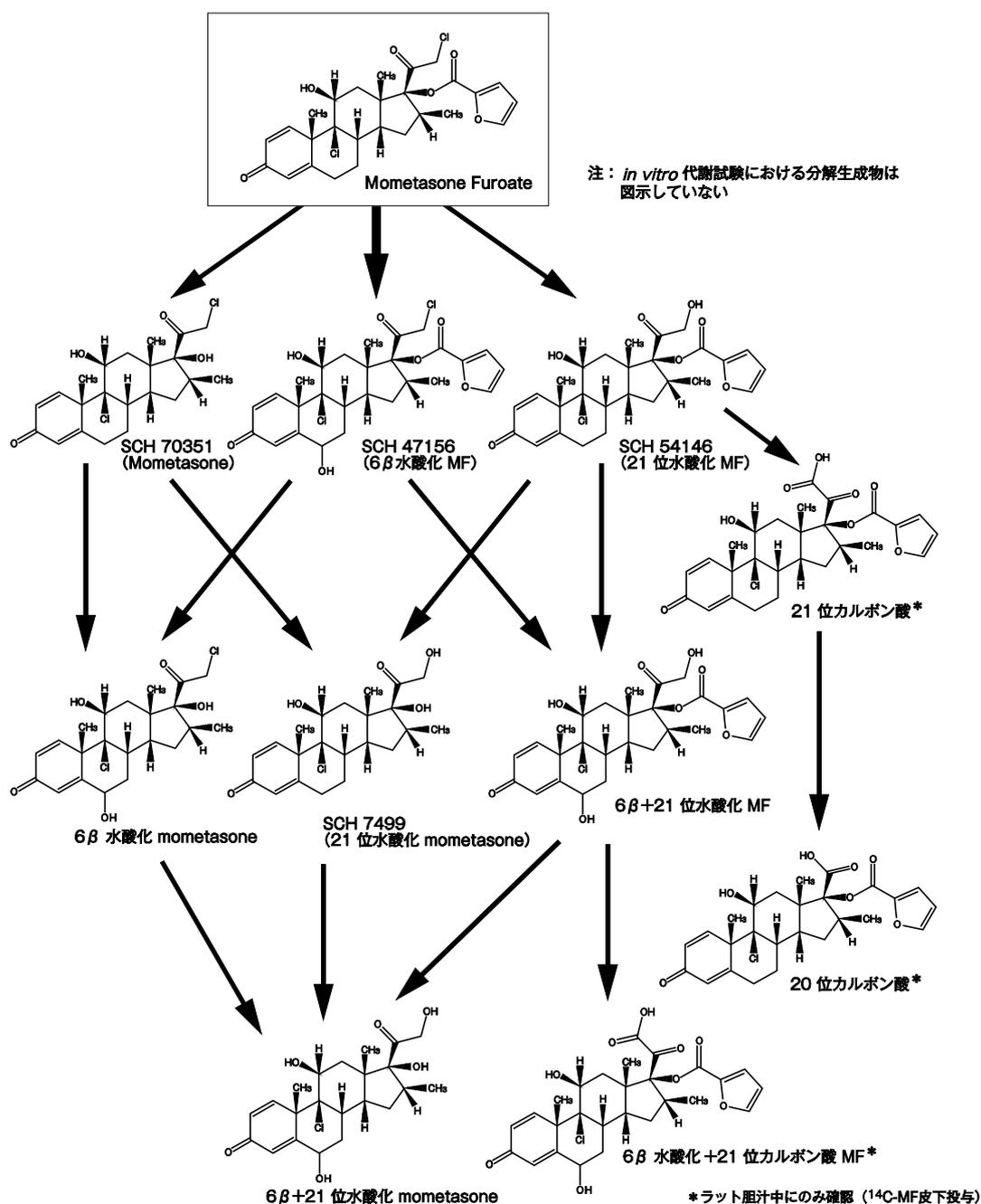
99.0%~99.5% (海外データ) (ヒト血漿)

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路²⁵⁾

代謝部位：肝臓及び小腸

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験では広範な代謝が認められ、生成する複数の代謝物の1つとして6β水酸化体が確認された。



図Ⅶ-2 代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率²⁵⁾

6β水酸化体の生成に関与する P450 分子種として、CYP3A4 の関与が確認されている。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 初回通過効果の有無及びその割合²⁵⁾

あり 約 98% (溶液経口投与時)

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路²³⁾

ヒトに経口吸入投与した際の主排泄経路は未吸収薬剤の糞中排泄である。なお、³H-モメタゾンフランカルボン酸エステルを溶液として静脈内投与した場合の尿および糞中放射能排泄率はそれぞれ 24.3%および 53.6%であったことから、全身吸収された場合の主排泄経路は胆汁排泄を介する糞中排泄と推定される。

(2) 排泄率²³⁾

健康成人男性 (外国人、n=6) に ³H-モメタゾンフランカルボン酸エステル吸入用散剤の約 971 μ g^{注)} を単回経口吸入投与した時、投与後 168 時間までの累積糞中放射能排泄率は 73.5%であった。同時に採取した尿中への放射能排泄率は 7.57%であった。

注) 本剤の承認用量は 1 日最大 800 μ g である。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕

2.2 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

2.3 デスマプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）を投与中の患者〔10.1 参照〕

（解説）

2.1 一般に副腎皮質ステロイド剤は強力な抗炎症作用、免疫抑制作用により生体の感染防御機能を低下させ、日和見感染などの感染症を引き起こす可能性がある。

本剤は吸入ステロイド剤であり全身性ステロイド剤に比べて全身吸収性は低いものの、有効な抗菌剤の存在しない感染症や深在性真菌症を有する患者では、症状が増悪した場合に致命的な転帰をたどるおそれがあることから、このような患者には本剤を投与しないこと。

2.2 過敏症に対する一般的な注意事項である。

本剤に含有されている成分に対して過敏症を起こしたことのある患者では、再び過敏症を起こす可能性が高いと考えられるので、このような患者には本剤を投与しないこと。本剤には有効成分のモメタゾンフランカルボン酸エステル以外に、添加物として無水乳糖（夾雑物として乳蛋白を含む）が含有されている。

本剤に関連する過敏症については、p.31「VIII. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項にも記載がある。

2.3 独立行政法人医薬品医療機器総合機構からの事務連絡（令和元年7月8日付）に基づき、「男性における夜間多尿による夜間頻尿」の効能・効果で承認されたデスマプレシン酢酸塩水和物（ミニリンメルト OD 錠 25μg、50μg）の電子添文との整合性を図るため、追記した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は気管支拡張剤や全身性ステロイド剤のように既に起きている発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、毎日規則正しく使用すること。〔5.1 参照〕
- 8.2 本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、発作発現時に短時間作動型吸入 β_2 刺激薬等の他の適切な薬剤を使用するよう患者に注意を与えること。また、その薬剤の使用量が増加したり、ピークフロー値が低下するなど効果が十分でなくなってきたと感じられたら、喘息の管理が十分でないことが考えられるため、可及的速やかに医療機関を受診し治療を求めるよう患者に注意を与えるとともに、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるため、本剤の増量あるいは気管支拡張剤・全身性ステロイド剤を短期間併用し、症状の軽減にあわせて併用薬剤を徐々に減量すること。
- 8.3 本剤の投与を突然中止すると喘息の急激な悪化を起こすことがあるので、投与を中止する場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量していくこと。
- 8.4 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全身性の作用（クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障を含む）が発現する可能性があるため、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最少用量に調節すること。
国内臨床試験においては本剤の1日最大用量（800 μ g/日）を長期投与した場合の安全性についての情報は限られており、また、日本人に本剤800 μ g/日を反復投与したときの C_{max} 、AUC は外国人と比べて高かったとの報告があることから、本剤の1日最大用量投与時には患者の状態を十分に観察しながら投与を行うこと。
特に長期間、大量投与の場合には定期的に検査を行い、全身性の作用が認められた場合には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。〔7.1、16.1.2 参照〕
- 8.5 全身性ステロイド剤の減量は本剤の吸入開始後、症状の安定をみて徐々に行うこと。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。急激な減量により、抑制されていた既存のアレルギーが顕在化される可能性があるため、症状が出現した場合、適切な処置を行うこと。
- 8.6 一般的に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好酸球性多発血管炎性肉芽腫症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、吸入ステロイド剤との直接的な因果関係は確立されていない。本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の症状（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。
- 8.7 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、じん麻疹、眩暈、動悸、倦怠感、うつ、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがあるため、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。
- 8.8 ステロイド剤又は他の免疫抑制剤の投与により、水痘、麻疹等の感染症があらわれる可能性があるため、定期的に医師の診察を受けるよう患者に注意を与えること。

（解説）

*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

- 8.1 喘息は長期管理を必要とする慢性疾患であるが、その過程においてしばしば急性の発作が起きることがあるため、治療薬は長期管理薬と発作治療薬に分類される¹⁾。
本剤は喘息に対する長期管理薬である。喘息症状のないときでも、毎日規則正しく使用することが重要であり、患者への十分な注意及び指導を行うこと。
- 8.2 本剤は喘息の長期管理薬であり、既に起きている発作を速やかに軽減する薬剤ではない。このため、本剤投与中に急性発作が発現した場合は、短時間作動型吸入 β_2 刺激薬等の発作治療薬を使用するよう患者への十分な注意及び指導すること。
また、発作治療薬の使用量の増加やピークフロー値の低下等により、発作治療薬の効果が不十分と感じるようになった場合には、気道炎症の治療等の喘息管理が十分ではなく、症状が悪化している可能性がある。このような状態で適切な処置が行われないうまになっていると、喘息が重症化し生命を脅かす可能性があるため、可及的速やかに医療機関を受診するよう患者に指導すると

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ともに、本剤の増量や気管支拡張剤・全身性ステロイド剤等を短期間併用し、患者の喘息症状を観察しながら、症状の軽減にあわせて併用薬剤を徐々に減量すること。

- 8.3 本剤の投与を突然中止した場合、気道の炎症が再燃し、喘息の症状が急激に悪化する可能性がある。このため、本剤を中止する場合は、患者の喘息症状を観察しながら、徐々に減量すること。
- 8.4 一般にステロイド剤による全身性の副作用として、クッシング症候群、視床下部－下垂体－副腎皮質系への影響、小児の成長遅延、骨代謝への影響、白内障、緑内障等が知られているが、吸入ステロイド剤は全身性ステロイド剤に比べて投与量が少なく、また、全身吸収性は低いため、このような全身性の作用が発現する可能性は低いと考えられる。しかしながら、吸入ステロイド剤を大量あるいは長期間投与した場合には、このような全身性の作用が発現する可能性が考えられることから^{28)・29)}、本剤の投与量は患者毎に喘息症状をコントロールできる必要最少用量に調節すること。

喘息患者を対象とした国内臨床試験においては、投与量増加に伴って有害事象全体の発現率が上昇するあるいは投与期間が長くなるにつれて有害事象発現率が上昇するといった結果は得られていない。しかしながら、本剤の1日最大用量である800 μ g/日については、24週を超えた投与例はなく、12～24週投与例も33例と少ないため、800 μ g/日を長期投与した場合における安全性の情報は限られている。

また、日本人に本剤800 μ g/日を反復投与したときのC_{max}、AUCは、外国人で行われた試験と比べてそれぞれ約2倍、約3倍高かったとの報告^{19)・20)}もある。このため、本剤の1日最大用量投与時には全身性の作用が認められないか患者の状態を十分に観察すること。

特に、本剤を長期間にわたり大量に投与する場合は、患者背景に応じて血漿コルチゾール値等を定期的に検査するとともに、全身性の副作用が認められた場合は、患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量する等の適切な処置を行うこと。

- 8.5 一般に全身性ステロイド剤を減量・離脱する際に急激に減量すると、全身性ステロイド剤の作用によって抑制されていた既存のアレルギーが顕在化し、喘息症状の悪化や再燃を引き起こす可能性がある。

このため、本剤の吸入開始にあたり併用している全身性ステロイド剤を減量する際には、本剤の吸入開始後に症状を観察しながら徐々に減量するとともに、喘息症状の悪化等の症状がみられた場合には適切な処置を行うこと。

- 8.6 吸入ステロイド剤投与後に好酸球増多症が認められ、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症と診断された症例が報告されている。この症状は通常、吸入ステロイド剤投与後に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、吸入ステロイド剤との直接的な因果関係については確立されていないが、高用量の吸入ステロイドの急激な離脱が、潜在的な基礎疾患である血管炎誘発の一因になったと考察されている報告もある³⁰⁾。

本剤投与中は、好酸球数の推移や、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の他の症状（しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等の血管炎症状等）の発現に注意すること。

なお、本剤の国内外臨床試験及び海外市販後において、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の報告はない。

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（Churg-Strauss 症候群）（アレルギー性肉芽腫性血管炎）³¹⁾

Churg と Strauss によって初めて報告された原因不明の全身性血管炎。中小動脈及び細静脈が壊死性血管炎をきたし、血管壁内や血管周囲に壊死性の肉芽腫がみられる。組織への好酸球浸潤が著明である。臨床的には、難治性のアレルギー疾患（気管支喘息が多い）が本症発症に数ヶ月から数年先行する。肺病変は必発で、胸部 X 線で遊走性・多型性の間質性肺炎像を認めるが、これに加えて、末梢神経障害（通常は多発性単神経炎で、急性の軸索変性像がみられる）、紫斑、消化管病変、皮下結節を高頻度に合併する。ほぼ全例に著明な白血球、特に好酸球の増加、IgE 上昇

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

が認められる。副腎皮質ステロイド剤の大量投与を病初期に施行すれば有効なことが多く、難治例では免疫抑制剤の併用が推奨される。

8.7 一般に全身性ステロイド剤の投与時は、副腎皮質機能の抑制又は機能不全が起こっている可能性がある。一方、本剤吸入時の全身吸収性は低く、内因性ステロイド様作用を期待することはできない。このため、本剤の投与に伴い全身性ステロイド剤の減量や離脱を行う際に、副腎皮質機能の抑制又は機能不全が発現することがある。鼻炎、湿疹、蕁麻疹、動悸、眩暈、倦怠感、うつ、顔のほてり、結膜炎等の副腎皮質機能不全によると考えられる症状の発現や増悪がみられた場合には、適切な処置を行うこと。

8.8 本剤は吸入ステロイド剤であり全身性ステロイド剤に比べて全身吸収性は低いものの、一般にステロイド剤又は他の免疫抑制剤は、その強力な抗炎症作用あるいは免疫抑制作用により、生体の感染防御機能を低下させ、麻疹等の感染症を引き起こす可能性がある。

このため、本剤投与中は定期的に医師の診察を受けるよう患者に注意及び指導すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 結核性疾患の患者

症状を増悪させるおそれがある。

9.1.2 感染症（有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症を除く）の患者

症状を増悪させるおそれがある。

9.1.3 気管支粘液の分泌が著しい患者

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とよい。

9.1.4 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、あるいは全身性ステロイド剤から吸入ステロイド剤に切り替えた患者

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い、患者の全身状態を観察しながら、症状の改善に伴い徐々に減量していくこと。これらの患者では副腎皮質機能不全となっていることが考えられる。

（解説）

*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

9.1.1 一般に副腎皮質ステロイド剤は強力な抗炎症作用、免疫抑制作用により生体の感染防御機能を低下させ、日和見感染などの感染症を引き起こす可能性がある。本剤は吸入ステロイド剤であり全身性ステロイド剤に比べて全身吸収性は低いものの、結核性疾患の患者に本剤を投与した場合、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、慎重に投与すること。

なお、有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者は「禁忌」なので、注意すること。

9.1.2 一般に副腎皮質ステロイド剤は強力な抗炎症作用、免疫抑制作用により生体の感染防御機能を低下させ、日和見感染などの感染症を引き起こす可能性がある。本剤は吸入ステロイド剤であり全身性ステロイド剤に比べて全身吸収性は低いものの、感染症の患者に本剤を投与した場合、感染症の症状を増悪させるおそれがあるので、慎重に投与すること。

ただし、呼吸器感染症については気管支喘息の増悪因子の一つであり、呼吸器感染症により増悪した患者の喘息治療では、吸入ステロイド剤増量等の積極的な治療を考慮する必要がある。

なお、有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者は「禁忌」なので注意すること³²⁾。

9.1.3 本剤は経口吸入剤であり、薬剤が気管支を経由して肺に到達することにより効果を示す。

このため、気管支粘液の分泌が著しい患者では、薬剤が気管支および肺に到達せず、十分な効果が期待できない可能性がある。本剤の作用を確実にするため、このような患者では、予め去痰薬

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

等の使用により、気道分泌液を減少させてから、本剤を使用すること。

9.1.4 一般に全身性ステロイド剤の長期又は大量投与時には、副腎皮質機能の抑制または機能不全が起こっている可能性がある。一方、本剤吸入時の全身吸収性は低く、内因性ステロイド様作用を期待することはできない。このため、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や全身性ステロイド剤から吸入ステロイド剤に切り替えた患者では、副腎皮質機能不全が発現することがある。

全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後は血漿コルチゾール濃度測定等の副腎皮質機能検査を実施し、副腎皮質機能に注意すること。特に外傷、手術、重症感染症等のストレス時には内因性ステロイド欠乏状態となり急性副腎不全に類似した病態を呈することがあるので、十分に注意すること³³⁾。また、必要に応じて一時的に全身性ステロイド剤を増量し、その後は患者の全身状態を観察しながら、症状の改善に伴い徐々に減量すること。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。経皮又は経口投与による動物実験（ラット、ウサギ）で催奇形性作用が報告されている³⁴⁾。

（解説）

ラット及びウサギの胎児の器官形成期にモメタゾンフランカルボン酸エステルを投与した試験において、ラット（経皮投与：300、600、1,200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）では、600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上で胎児の奇形（臍ヘルニア）がみられ、ウサギ（経口投与：140、700及び2,800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）では、700 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上で流産、吸収胚の増加、胎児の奇形（口蓋裂等）が認められた³⁴⁾。

このため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。経口投与による動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている²⁷⁾。

（解説）

モメタゾンフランカルボン酸エステルのヒト母乳中への移行は不明であるが、分娩後14日目のラットに¹⁴C-モメタゾンフランカルボン酸エステル（約0.6 mg/kg ）を単回経口投与した試験において、AUC比に基づく母体血漿から乳汁中への放射能移行率は47%であり、モメタゾンフランカルボン酸エステルまたはその代謝物の乳汁移行が示唆された²⁷⁾。

このことから、授乳中の女性には、本剤投与中は授乳を避けることが望ましいと考えられる。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(7) 小児等

9.7 小児等

国内において、小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした国内臨床試験を実施しておらず、小児等に対する本剤の安全性は確立していないことから、記載した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

（解説）

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用発現頻度の増加や症状が強く発現するおそれがあることから設定した。

高齢者に本剤を投与する際は、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤の代謝には肝代謝酵素 CYP3A4 が関与している。 [16.4 参照]

（解説）

本剤の有効成分であるモメタゾンフランカルボン酸エステルから 6β 水酸化体への代謝過程には、肝代謝酵素 CYP3A4 の関与が確認されている²⁵⁾。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デスマプレシン酢酸塩水和物 ミニリンメルト （男性における夜間多尿による夜間頻尿） [2.3 参照]	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	機序不明

（解説）

独立行政法人医薬品医療機器総合機構からの事務連絡（令和元年 7 月 8 日付）に基づき、「男性における夜間多尿による夜間頻尿」の効能・効果で承認されたデスマプレシン酢酸塩水和物（ミニリンメルト OD錠 25μg、50μg）の電子添文との整合性を図るため、追記した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 酵素阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール リトナビル等 [16.7.1 参照]	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 による本剤の代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

（解説）

アゾール系抗真菌薬のケトコナゾールは典型的な CYP3A4 阻害薬として知られ、健康成人男性（24 例、外国人）に対して本剤 400 μ g、1 日 2 回 9 日間の連続吸入投与中、4 日目から 9 日目にケトコナゾール 200mg（またはプラセボ）を 1 日 2 回経口投与で併用した結果、血漿中モメタゾンフランカルボン酸エステル濃度の C_{max} について、ケトコナゾール併用群 12 例中 4 例が、プラセボ併用群における最高値を明らかに上回った²¹⁾。

このように、本剤の代謝が阻害されて本剤の血中濃度が上昇し、全身性ステロイド剤を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、CYP3A4 の阻害作用を有する薬剤と本剤を併用する場合には注意が必要と考えられる。

上記試験に用いたケトコナゾール経口剤は国内未発売であるため、本項には国内で市販されている代表的な CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾールとリトナビンを記載した。

なお、国内臨床試験において、本剤投与中にイトラコナゾール経口剤を併用した症例が 1 例、また同じアゾール系抗真菌薬で CYP3A4 阻害作用を有するミコナゾール経口剤を併用した症例が 2 例あったが、いずれも併用開始後の副作用の発現はなかった。リトナビルについては併用例の報告がない。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

アナフィラキシー（呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、じん麻疹等）があらわれることがある。

（解説）

承認時までの国内臨床試験ではアナフィラキシーの報告はないが、海外の臨床試験及び市販後で顔面浮腫、蕁麻疹等の報告があることから設定した。

本剤投与中は観察を十分に行い、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫あるいは蕁麻疹等の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、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

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1%以上	1%未満	頻度不明
過敏症			発疹、そう痒
口腔並びに呼吸器	口腔カンジダ症 (6.0%)、 嘔声 (5.7%)、咽喉頭症 状 (不快感、疼痛、乾燥、 刺激感)	味覚異常、口内炎、咳嗽、 発声困難、咽頭炎、気管支 喘息の増悪	
肝臓		ALT 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇	
精神神経系		頭痛	
眼	白内障		緑内障、眼圧亢進、霧視、 中心性漿液性網脈絡膜症
血液		白血球増多、好中球増多、 リンパ球減少	
その他	不正出血、オステオカルシ ン減少 (4.5%)、コルチゾ ール減少 (6.4%)、尿糖	帯状疱疹、月経異常、血圧 上昇、蛋白尿	

(解説)

承認時までの国内臨床試験で認められた副作用及び臨床検査値異常のうち、原則として3例以上報告された事象、または、国内臨床試験で1例以上報告され、かつ海外でも報告があり、特に注意喚起が必要と考えられる事象を、国内臨床試験における発現頻度に基づき記載した。

国内臨床試験では認められなかったものの、海外で報告があり特に注意喚起が必要と考えられる副作用は頻度不明として記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

<副作用の種類別発現頻度一覧>

	承認時迄の状況	使用成績調査の累計	長期使用に関する特定 使用成績調査の累計
調査施設数	102	317	248
調査症例数	645	1935	1097
副作用等の発現症例数	197	36	29
副作用等の発現件数	309	44	36
副作用等の発現症例率 (%)	30.54%	1.86%	2.64%

副作用・感染症等の種類	副作用・感染症の種類別発現症例（件数）率 (%)					
	承認時迄の状況		使用成績調査の累計		長期使用に関する特定 使用成績調査の累計	
	件数	%	件数	%	件数	%
感染症および寄生虫症	49	7.60	6	0.31	7	0.64
気管支炎	2	0.31	—	—	1	0.09
帯状疱疹	3	0.47	—	—	—	—
インフルエンザ	—	—	—	—	1	0.09
鼻咽頭炎	—	—	—	—	1	0.09
食道カンジダ症	—	—	—	—	2	0.18
口腔カンジダ症	39	6.05	4	0.21	—	—
咽頭炎	1	0.16	1	0.05	2	0.18
鼻炎	1	0.16	—	—	—	—
副鼻腔炎	—	—	—	—	1	0.09
白色癬	1	0.16	—	—	—	—
扁桃炎	1	0.16	—	—	—	—
扁桃周囲炎	1	0.16	—	—	—	—
中咽頭カンジダ症	1	0.16	—	—	—	—
気道感染	1	0.16	—	—	—	—
口腔ヘルペス	2	0.31	—	—	—	—
カンジダ感染	—	—	1	0.05	—	—
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	0.16	—	—	—	—
乳癌	1	0.16	—	—	—	—
血液およびリンパ系障害	1	0.16	—	—	—	—
貧血	1	0.16	—	—	—	—
代謝および栄養障害	—	—	—	—	2	0.18
痛風	—	—	—	—	1	0.09
脂質異常症	—	—	—	—	1	0.09
精神障害	—	—	—	—	1	0.09
不眠症	—	—	—	—	1	0.09
神経系障害	8	1.24	—	—	1	0.09
浮動性めまい	1	0.16	—	—	1	0.09
味覚異常	4	0.62	—	—	—	—
頭痛	1	0.16	—	—	—	—
味覚減退	1	0.16	—	—	—	—
嗅覚錯誤	1	0.16	—	—	—	—
眼障害	9	1.40	—	—	—	—
白内障	7	1.09	—	—	—	—
後嚢部混濁	1	0.16	—	—	—	—
網膜変性	1	0.16	—	—	—	—
耳および迷路障害	1	0.16	—	—	—	—
耳鳴	1	0.16	—	—	—	—

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用・感染症等の種類	副作用・感染症の種類別発現症例（件数）率（％）					
	承認時迄の状況		使用成績調査の累計		長期使用に関する特定使用成績調査の累計	
	件数	％	件数	％	件数	％
心臓障害	—		2	0.10	—	
動悸	—		2	0.10	—	
血管障害	1	0.16	2	0.10	—	
高血圧	—		2	0.10	—	
ほてり	1	0.16	—		—	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	58	8.99	21	1.09	14	1.28
喘息	2	0.31	1	0.05	—	
咳嗽	3	0.47	5	0.26	1	0.09
咽喉乾燥	1	0.16	—		—	
発声障害	38	5.89	11	0.57	8	0.73
呼吸困難	2	0.31	—		1	0.09
喉頭痛	1	0.16	—		—	
湿性咳嗽	—		1	0.05	—	
鼻漏	—		1	0.05	—	
咽喉刺激感	1	0.16	—		—	
上気道の炎症	—		—		1	0.09
喘鳴	—		2	0.10	—	
鼻部不快感	1	0.16	—		—	
喉頭不快感	1	0.16	—		2	0.18
咽頭紅斑	—		—		1	0.09
口腔咽頭不快感	9	1.40	4	0.21	1	0.09
口腔咽頭痛	4	0.62	3	0.16	—	
胃腸障害	11	1.71	2	0.10	2	0.18
上腹部痛	1	0.16	—		—	
口唇炎	2	0.31	1	0.05	—	
便秘	—		—		1	0.09
歯肉腫脹	1	0.16	—		—	
口唇潰瘍	1	0.16	—		—	
口腔内潰瘍形成	1	0.16	—		—	
悪心	1	0.16	1	0.05	—	
口腔内不快感	2	0.31	—		1	0.09
口内炎	3	0.47	—		—	
頬粘膜のあれ	1	0.16	—		—	
口の錯感覚	1	0.16	—		—	
肝胆道系障害	1	0.16	—		—	
肝機能異常	1	0.16	—		—	
皮膚および皮下組織障害	2	0.31	2	0.10	2	0.18
皮脂欠乏性湿疹	1	0.16	—		—	
多形紅斑	1	0.16	—		—	
発疹	—		1	0.05	—	
蕁麻疹	—		1	0.05	2	0.18
筋骨格系および結合組織障害	1	0.16	—		1	0.09
骨粗鬆症	—		—		1	0.09
筋骨格硬直	1	0.16	—		—	
腎および尿路障害	—		—		1	0.09
ネフローゼ症候群	—		—		1	0.09
妊娠、産褥および周産期の状態	1	0.16	—		—	
流産	1	0.16	—		—	
生殖系および乳房障害	11	1.71	—		—	
乳房痛	1	0.16	—		—	
月経困難症	1	0.16	—		—	

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用・感染症等の種類	副作用・感染症の種類別発現症例（件数）率（％）					
	承認時迄の状況		使用成績調査の累計		長期使用に関する特定使用成績調査の累計	
	件数	％	件数	％	件数	％
不規則月経	2	0.31	—		—	
不正子宮出血	7	1.09	—		—	
前立腺炎	1	0.16	—		—	
乳房不快感	1	0.16	—		—	
一般・全身障害および投与部位の状態	3	0.47	1	0.05	2	0.18
空腹	1	0.16	—		—	
浮腫	—		—		1	0.09
口渇	2	0.31	1	0.05	1	0.09
臨床検査	104	16.12	1	0.05	1	0.09
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4	0.62	—		—	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	0.31	—		—	
血中ビリルビン増加	1	0.16	—		—	
血中コルチゾール減少	41	6.36	—		—	
血中コルチゾール増加	1	0.16	—		—	
血中乳酸脱水素酵素増加	5	0.78	—		—	
血中カリウム減少	1	0.16	—		—	
血圧上昇	3	0.47	—		—	
血中尿素増加	1	0.16	—		—	
好酸球数増加	1	0.16	—		—	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	0.31	1	0.05	—	
尿中ブドウ糖	2	0.31	—		—	
尿中ブドウ糖陽性	5	0.78	—		—	
グリコヘモグロビン増加	2	0.31	—		—	
ヘマトクリット減少	2	0.31	—		—	
ヘモグロビン減少	2	0.31	—		—	
臨床検査異常	2	0.31	—		1	0.09
リンパ球数減少	3	0.47	—		—	
リンパ球数増加	1	0.16	—		—	
単球数増加	2	0.31	—		—	
好中球数減少	1	0.16	—		—	
好中球数増加	3	0.47	—		—	
体重増加	1	0.16	—		—	
白血球数増加	5	0.78	—		—	
骨密度減少	2	0.31	—		—	
血中リン減少	1	0.16	—		—	
血中リン増加	2	0.31	—		—	
オステオカルシン増加	1	0.16	—		—	
オステオカルシン減少	29	4.50	—		—	
血小板数増加	2	0.31	—		—	
尿中蛋白陽性	3	0.47	—		—	
真菌検査陽性	1	0.16	—		—	
血中アルカリホスファターゼ増加	3	0.47	—		—	

MedDRA/J ver.18.0

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

長期間の過量投与により、副腎皮質系機能抑制があらわれることがある。この抑制が長期にわたった場合、副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様な症状があらわれることがある。

13.2 処置

全身性ステロイド療法を中止する手順で本剤を徐々に減量すること。

（解説）

本剤は吸入ステロイド剤であり、全身性ステロイド剤に比べて全身吸収性は低いことから、本剤の使用により副腎皮質機能が抑制される可能性は極めて低いと考えられる。

しかしながら、本剤を長期間、過量に投与した場合には、副腎皮質機能抑制が起こり、全身性ステロイド剤投与時と同様の症状があらわれる可能性も考えられる。

このような状態で本剤を急に中止すると急性副腎皮質不全が生じる可能性があるため、本剤を中止する際には全身性ステロイド療法を中止する手順に従い、患者の状態を十分に観察しながら徐々に減量すること。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 患者には添付の携帯袋及び使用説明書を渡し、以下の使用方法と注意事項を説明すること。

14.1.2 吸入前

- (1) 本剤は防湿のためにアルミ包装されているので、使用開始直前にアルミ包装を開封する。
- (2) 本剤には残量計がついており、その目盛は残りのキャップ開閉操作の可能回数を示している。残量計の目盛が“01”から“00”に変わると、使用できなくなる。

14.1.3 吸入時

本剤は口腔からの吸入投与にのみ使用する。

14.1.4 吸入後

局所的な副作用（口腔カンジダ症又は嘔声等）を予防するため、本剤吸入後に、うがいを実施する。ただし、うがいが困難な場合には、口腔内をすすぐ。

14.1.5 保管時

- (1) アルミ包装開封後は、防湿のため、使用时以外はキャップを閉めておく。
- (2) マウスピース（吸入口）は常に清浄な乾燥状態を保つために、使用後に乾いた布かティッシュペーパー等で拭く。（水で洗ったり、湿ったもので拭いたりしない。）
- (3) 本剤はキャップ開閉の一連の操作により次回吸入分の薬剤を充填する構造になっているので、使用後はキャップを完全に閉める。また、本剤は吸入の有無にかかわらず、キャップ開閉操作を60回行うとキャップがロックされ使用できなくなるので、吸入時以外はキャップを開閉しない。

（解説）

*（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

14.1.3及び14.1.4本剤吸入後うがいをすることにより、口腔や咽喉頭粘膜に付着した余分な薬物粒子を除き、口腔カンジダ症や嘔声等の局所的な副作用を予防する効果が期待できる。

うがいが困難な患者に対しては、口腔内をすすぐよう指導すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

IX-1 一般薬理試験³⁵⁾

試験項目		動物種*、性、 (n=1群の匹数)	投与 経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
中枢 神経 系	一般症状	マウス、雄 (n=10)	皮下	100、200、 500、1,000	1,000mg/kg で影響なし
	鎮痛作用 (stretching 法**)	マウス、雄 (n=10)	皮下	100、200、 500、1,000	1,000mg/kg で stretching の抑制
	正常体温	ウサギ、雄 (n=3)	皮下	100、200、 500	500mg/kg で影響なし
	抗痙攣作用	マウス、雄 (n=10)	皮下	100、200、 500、1,000	100mg/kg 以上で痙攣（抗痙攣作用は認められなかった。）
	自発脳波	ウサギ、雄 又は雌 (n=3~5)	皮下	100、200、 500	500mg/kg 投与の1例で多少影響あり
呼吸器 ・ 循環 器系	呼吸・血圧・ 心電図	イヌ、雄 (n=3~4)	皮下	2、20、 200	200mg/kg 投与で血圧、心電図に影響なし 20mg/kg 投与群の3例中1例に呼吸数増加及び心拍数増加
自律 神経 系	摘出腸管	ウサギ、雄 (n=4)	<i>in vitro</i>	$10^{-6} \sim 5 \times 10^{-5}$	5×10^{-5} (g/mL) で自発収縮の振幅抑制
	非妊娠摘出子宮	ラット、雌 (n=4)	<i>in vitro</i>	$10^{-6} \sim 5 \times 10^{-5}$	3×10^{-5} 、 5×10^{-5} (g/mL) で自動運動の抑制
	妊娠摘出子宮	ラット、雌 (n=4)	<i>in vitro</i>	$10^{-6} \sim 5 \times 10^{-5}$	10^{-5} 、 3×10^{-5} 及び 5×10^{-5} (g/mL) で自動運動の抑制
	生体妊娠子宮	ウサギ、雌 (n=3)	静脈内	3~10	10mg/kg で子宮収縮曲線を抑制
主要 臓器	胃液分泌	ラット、雄 (n=3)	皮下	100、200、 500	100mg/kg 以上でわずかに低下
	腎機能	ラット、雄 (n=4)	皮下	200、500	200mg/kg 以上で尿量増加のみ認められた。クレアチンには影響なし
	肝機能 (ICGテスト)	ウサギ、雄 又は雌 (n=4)	皮下	100、300	100mg/kg 以上で変化がみられた。
各種 ホル モン 様 作用	男性ホルモン 及び蛋白同化 ホルモン作用	ラット、雄 (n=3)	皮下	200、500	男性ホルモン作用なし testosterone 投与群では 200mg/kg 併用群で体重増加
	卵胞ホルモン 作用	マウス、雌 (n=10~14)	皮下	200、500	200mg/kg 以上で子宮重量減少
	黄体ホルモン 作用	ウサギ、雌 (n=3)	皮下	3、10	estradiol 前処置群において 10mg/kg 投与群で子宮内膜増殖が認められた。 (黄体ホルモン作用)

*：系統；マウス（Jcl：ICR系）、イヌ（ビーグル）、ラット（Wistar系）、ウサギ（日本白色種）

**：stretching 法；各被験薬の皮下注射1時間後に phenylquinone 0.02%水溶液 20mL/kg を腹腔内注射し、直後から15分後の特異な stretching 姿勢の発現と回復を観察。

***：単位（g/mL）

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

表Ⅹ-2 安全性薬理試験¹⁷⁾

試験項目	動物・細胞	薬物、濃度/用量 (投与経路)	試験成績
全身作用 胸腺萎縮作用、 HPA系抑制作用、 体重増加抑制作用	マウス	MF、BDP 0.1～3mg/kg 1日1回、7日間 (経口)	胸腺萎縮作用のED ₅₀ 値(相対力価) MF: 1.31mg/kg (1) BDP: 0.18mg/kg (7.28) HPA系抑制作用 MF: 1mg/kg以上 BDP: 0.3mg/kg以上 体重増加抑制作用 MF: 3mg/kg以上 BDP: 1mg/kg以上
末梢血リンパ球に対する作用	モルモット	MF 13.3～150mg/kg BDP 4.43～39.9mg/kg 単回(経口)	MFのリンパ球数低下率はBDPより小さかった

MF: モメタゾンフランカルボン酸エステル、BDP: ベクロメタゾンプロピオン酸エステル

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験³⁴⁾

(1) 単回投与毒性試験

表Ⅹ-3 単回投与毒性試験

動物種	LD ₅₀		概略の致死量
	経口	皮下	吸入
マウス	—	雌雄>2,000mg/kg	3.16mg/L、4時間全身曝露で死亡あり
ラット	雌雄>4,000mg/kg	雄 462mg/kg 雌 469mg/kg	3.31mg/L、4時間全身曝露で死亡あり
イヌ	—	—	0.12mg/L、1時間経口吸入で死亡なし

(2) 反復投与毒性試験^{36)・37)}

吸入によるモメタゾンフランカルボン酸エステルの反復投与毒性は、DPI-lactose 製剤及び DPI-pure 製剤で検討され、主要な所見として、末梢血の白血球数・リンパ球数・好酸球数の減少、リンパ系器官/組織のリンパ球減少、体重増加抑制、副腎機能の抑制、糖・蛋白・脂質代謝異常、肝逸脱酵素の増加、尿量増加、脱毛、毛包萎縮、気管上皮の globule leukocyte 減少、肝細胞の空胞化(グリコーゲン増加)、雌の乳腺の腺房・小葉の発達、性周期の遅延等がみられた。

これらの所見は吸入濃度又は全身曝露量(AUC)に依存して強くみられ、いずれも休薬により回復性がみられるか他の関連所見から回復が予想されるものであった。さらに MDI 製剤を用いて長期間反復投与したがん原性試験では、眼及び皮膚の炎症の増加もみられた。いずれの所見も他のグルココルチコイドに共通してみられているか薬理作用から予想されるものであり、モメタゾンフランカルボン酸エステルに特有の毒性所見は認められなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験

モメタゾンフランカルボン酸エステル原薬を用いて実施した遺伝毒性試験については、1993年に承認されたモメタゾンフランカルボン酸エステル外用剤（エコトーン）の承認申請時に提出したデータを以下に示す。

細菌（ネズミチフス菌及び大腸菌）を用いる復帰変異試験、チャイニーズハムスター由来の肺（CHL）細胞を用いる *in vitro* 染色体異常試験、およびラット骨髄細胞を用いる *in vivo* 染色体異常試験、マウス小核試験はいずれも陰性であり、モメタゾンフランカルボン酸エステルは遺伝毒性を有さないと考えられた。

(4) がん原性試験

MDI 製剤（chlorofluoro carbon を含有するエアゾール製剤）を用いた吸入投与により、マウスがん原性試験（19～218μg/kg：18～19 ヶ月間）及びラットがん原性試験（4～46μg/kg：22～24 ヶ月間）を実施したが、発がんリスクを示唆する統計学的に有意な腫瘍の増加はみられなかった。

表Ⅸ-4 がん原性試験

動物種	投与量	投与期間	投与経路	結果
マウス	19～218μg/kg	18～19 ヶ月間	経鼻吸入	統計学的に有意な腫瘍の増加なし
ラット	4～46μg/kg	22～24 ヶ月間	経鼻吸入	

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性をラット又はウサギを用いて各種投与経路で実施したが、いずれも他のグルココルチコイドでもみられるものであった（表Ⅸ-5）。

ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験（皮下）では、親動物に生殖への影響はみられなかったが、3μg/kg 以上で雄動物に体重増加抑制、10μg/kg で雌動物に体重増加抑制、胚・胎児死亡率の増加、胎児に発育抑制がみられた。ラット胎児の器官形成期投与試験（皮下）では、6μg/kg 以上で母動物に体重増加抑制、胎児に骨化遅延、出生児に産出率低下、30μg/kg で母動物に摂餌量減少、出生児に体重増加抑制がみられたが、催奇形性はみられなかった。ラット胎児の器官形成期投与試験（経皮）では、300μg/kg 以上で母動物に体重増加抑制、600μg/kg 以上で胎児に体重減少及び奇形（膈ヘルニア）、1,200μg/kg で胎児に骨化遅延がみられた。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験（経口）では、700μg/kg 以上で母動物の体重増加抑制、流産、吸収胚の増加、胎児の形態異常（口蓋裂等）及び骨化遅延がみられた。2,800μg/kg では多数例で流産又は吸収胚のみがみられた。経皮投与試験においても同様な変化がみられた。

ラット周産期及び授乳期投与試験（皮下）では、3μg/kg 以上で母動物に体重増加抑制、10μg/kg で分娩困難、出生児に体重増加抑制がみられた。

表Ⅸ-5 生殖発生毒性試験

動物種	試験	投与経路	投与量 (μg/kg)	無毒性量(μg/kg)			
				F0		F1	
				一般	生殖	胎児	出生児
ラット	妊娠前及び妊娠初期投与試験	皮下	1, 3, 10	雄 1 雌 3	雄 10 雌 10	3	—
	胎児の器官形成期投与試験	皮下	1.2, 6, 30	1.2	30	1.2	1.2
		経皮	300, 600, 1,200	<300	1,200	300	—
	周産期及び授乳期投与試験	皮下	1, 3, 10	1	3	3	3
ウサギ	胚・胎児に関する試験	経口	140, 700, 2,800	140	140	140	—
	胎児の器官形成期投与試験	経皮	40, 200, 1,000	40	200	40	—

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

(6) 局所刺激性試験

モメタゾフランカルボン酸エステル水和物点鼻最終製剤（0.05%）を用いて、イヌに 2,4mg/匹を 1 ヶ月間点鼻投与したが、刺激性はみられなかった。

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験

モメタゾフランカルボン酸エステル原薬を用いて実施した抗原性試験については、1993 年に承認されたモメタゾフランカルボン酸エステル外用剤（エコトーン）の承認申請時に提出したデータを以下に示す。

マウス及びモルモットを用いて、PCA 反応、ASA 反応、能動性皮膚反応などにより検討したが、免疫原性は認められなかった。また、モルモットを用いて皮膚感作性及び皮膚光感作性を検討したが、皮膚アレルギー反応は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：アズマネックス®ツイストヘラー®100µg 60 吸入 処方箋医薬品^{注)}

アズマネックス®ツイストヘラー®200µg 60 吸入 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：モメタゾンフランカルボン酸エステル 劇薬

2. 有効期間

有効期間：36 箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材

アズマネックス®吸入指導箋

6. 同一成分・同効薬

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等

同一成分薬：ナゾネックス点鼻液（オルガノン）、フルメタ軟膏・クリーム・ローション（塩野義製薬）等

7. 国際誕生年月日

2000 年 1 月 20 日（ニュージーランド）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アズマネックス® ツイストヘラー® 100µg 60 吸入	2009 年 7 月 7 日	22100AMX01819000	2009 年 9 月 4 日	2010 年 9 月 14 日
アズマネックス® ツイストヘラー® 200µg 60 吸入	2009 年 7 月 7 日	22100AMX01820000	2010 年 9 月 24 日	2010 年 10 月 22 日

9. 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

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：平成 30 年 6 月 6 日

再審査結果：薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。（「効能・効果」及び「用法・用量」に変更なし）

X. 管理的事項に関する項目

11. 再審査期間

6年（2015年7月満了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
アズマネックス® ツイストヘラー® 100µg 60吸入	2290703G1020	2290703G1020	119296403	621929601
アズマネックス® ツイストヘラー® 200µg 60吸入	2290703G2026	2290703G2026	120145102	622014501

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 日本アレルギー学会：喘息予防・管理ガイドライン2018, 協和企画 2018, p90
- 2) 日本アレルギー学会：喘息予防・管理ガイドライン2018, 協和企画 2018, p104
- 3) 社内資料：第 I 相単回投与試験 (2009年7月7日承認、CTD2.7.2.2)
- 4) 社内資料：用量設定試験 (2009年7月7日承認、CTD2.7.3.2)
- 5) 社内資料：国内第 II 相試験 (2009年7月7日承認、CTD2.7.3.2)
- 6) 宮本昭正ほか. アレルギー・免疫. 2009; 16: 716-31.
- 7) 社内資料：BDPとの効力比較試験 (2009年7月7日承認、CTD2.7.6.4)
- 8) 宮本昭正ほか. アレルギー・免疫. 2009; 16: 732-45.
- 9) 社内資料：高齢喘息患者に対する臨床薬理試験 (2009年7月7日承認、CTD2.7.6.4)
- 10) 社内資料：ステロイド未使用対象試験 (2009年7月7日承認、CTD2.7.6.4)
- 11) 社内資料：高用量投与試験 (2009年7月7日承認、CTD2.7.6.4)
- 12) Umland SP, et al. J Allergy Clin Immunol. 1997; 100: 511-9. (PMID : 9338546)
- 13) 社内資料：IgE抗体産生に及ぼす影響・マウス (2009年7月7日承認、CTD2.6.2.2)
- 14) Sugimoto Y, et al. Int Immunopharmacol. 2003; 3: 845-52. (PMID : 12781701)
- 15) Chapman RW, et al. Arzneimittel-Forsch / Drug Res. 1998; 48: 384-91. (PMID : 9608881)
- 16) 社内資料：喘息反応抑制作用・ラット (2009年7月7日承認、CTD2.6.2.2)
- 17) 社内資料：局所抗炎症作用・マウス (2009年7月7日承認、CTD2.6.2.2)
- 18) Smith CL, et al. Arzneimittelforschung. 1998; 48: 956-60. (PMID : 9793625)
- 19) 社内資料：喘息患者反復投与試験・国内 (2009年7月7日承認、CTD2.7.2.2)
- 20) 社内資料：喘息患者反復投与試験・海外 (2009年7月7日承認、CTD2.7.2.2)
- 21) 社内資料：ケトコナゾール併用試験 (2009年7月7日承認、CTD2.7.2.2)
- 22) 社内資料：バイオアベイラビリティの測定 (2009年7月7日承認、CTD2.7.2.2)
- 23) 社内資料：標識体体内動態試験 (2009年7月7日承認、CTD2.7.2.3)
- 24) 社内資料：ラットにおける単回経鼻吸入時の組織分布 (2009年7月7日承認、CTD2.6.4.4及び2.6.5.5)
- 25) 社内資料：薬物動態試験 (2009年7月7日承認、CTD2.7.2.3)
- 26) 社内資料：胎盤・胎児移行性 (2009年7月7日承認、CTD2.6.4.4及び2.6.5.7)
- 27) 社内資料：薬物動態試験 (2009年7月7日承認、CTD2.6.4.6)
- 28) 岩永賢司. Prog Med. 2007; 27: 1294-9.
- 29) 津久井賢ほか：第182回日本内科学会東海地方会, 2000. 40
- 30) Priori R, et al. Lancet. 1998; 352: 1599-600. (PMID : 9843112)
- 31) 南山堂 医学大辞典 (第19版) 2006, p78
- 32) Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention updated 2009, p72
- 33) 山崎純子ほか. 呼吸. 1999; 18: 281-7.
- 34) 社内資料：毒性試験 (2009年7月7日承認、CTD2.6.6.1)
- 35) フルメタ軟膏・クリーム・ローションインタビューフォーム (2007年9月改訂)
- 36) 社内資料：反復投与毒性試験 (ラット) (2009年7月7日承認、CTD2.6.6.3)
- 37) 社内資料：反復投与毒性試験 (イヌ) (2009年7月7日承認、CTD2.6.6.3)

2. その他の参考文献

なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

(2024年8月調査)

本邦における効能又は効果、用法及び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。

4. 効能又は効果

気管支喘息

6. 用法及び用量

通常、成人にはモメタゾンフランカルボン酸エステルとして1回100 μ gを1日2回吸入投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日の最大投与量は800 μ gを限度とする。

外国における承認状況

国名	米国
会社名	Organon LLC
販売名	ASMANEX® TWISTHALER®
剤形・規格	剤形：定量式吸入用散剤 規格：1吸入100 μ g及び1吸入200 μ g
承認年	2005年
効能又は効果	4歳以上の喘息患者における維持療法
用法及び用量	前治療が気管支拡張剤のみの12歳以上の患者： 1日1回夕刻に220 μ g。1日最高推奨用量は440 μ g。 前治療が吸入ステロイドの12歳以上の患者： 1日1回夕刻に220 μ g。1日最高推奨用量は440 μ g。 前治療が経ロステロイドの12歳以上の患者： 1日2回440 μ g。1日最高推奨用量は880 μ g。 4-11歳の患児： 1日1回夕刻に110 μ g。1日最高推奨用量は110 μ g。

国名	イギリス
会社名	Organon Pharma (UK) Limited
販売名	ASMANEX® TWISTHALER®
剤形・規格	剤形：定量式吸入用散剤 規格：1吸入200 μ g及び1吸入400 μ g
承認年	2001年
効能又は効果	12歳以上の喘息患者における維持療法
用法及び用量	軽症から中等症の患者： 1日1回夕刻に400 μ g。患者により200 μ gを1日2回。減量時は1日1回夕刻に200 μ g。用量は喘息の良好なコントロールが維持される最低用量まで個別に調整する。 重症の患者： 400 μ gを1日2回。症状安定時には有効な最低用量まで調整する。

注) 国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

2. 海外における臨床支援情報

(2024年8月調査)

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。経皮又は経口投与による動物実験（ラット、ウサギ）で催奇形性作用が報告されている³⁴⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。経口投与による動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている²⁷⁾。

出典	記載内容
ASMANEX [®] (mometasone furoate inhalation powder) TWISTHALER [®] 米国添付文書 (2021年6月現在)	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> There are no adequate and well-controlled studies of ASMANEX TWISTHALER in pregnant women. There are clinical considerations with the use of ASMANEX TWISTHALER in pregnant women [see <i>Clinical Considerations</i>]. In animal reproduction studies with pregnant mice, rats, or rabbits, mometasone furoate caused increased fetal malformations and decreased fetal survival and growth following administration of doses that produced exposures approximately 1/3 to 8 times the maximum recommended human dose (MRHD) on a mcg/m² or AUC basis [see <i>Data</i>]. However, experience with oral corticosteroids suggests that rodents are more prone to teratogenic effects from corticosteroid exposure than humans.</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There are no available data on the presence of ASMANEX TWISTHALER in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Other inhaled corticosteroids, similar to mometasone furoate, are present in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother’s clinical need for ASMANEX TWISTHALER and any potential adverse effects on the breastfed infant from ASMANEX TWISTHALER or from the underlying maternal condition.</p> <p>(参考) FDA 分類 [胎児危険度分類(<i>pregnancy category</i>)] : 該当なし FDA は 2015 年 6 月 30 日をもって、これまで使用してきた FDA 胎児危険度分類 (A/B/C/D/X の表記: 旧カテゴリー) を記述型の記載に変更したため、米国添付文書からそのカテゴリーの記載が削除されました。</p>

(2) 小児等に関する記載

本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9.7 小児等

国内において、小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
ASMANEX® (mometasone furoate inhalation powder) TWISTHALER® 米国添付文書 (2021年6月現在)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of ASMANEX TWISTHALER for maintenance treatment of asthma as prophylactic therapy have been established in children 4 years of age and older. Use of ASMANEX TWISTHALER in pediatric patients 12 years of age and older is supported by evidence from adequate and well-controlled clinical trials in this patient population [see <i>Clinical Studies (14.1) and Adverse Reactions (6.1)</i>].</p> <p>Use of ASMANEX TWISTHALER in pediatric patients 4 to 11 years of age is supported by evidence from adequate and well-controlled clinical trials of 12 weeks duration in 630 patients 4 to 11 years of age receiving ASMANEX TWISTHALER and one 52-week safety trial in 152 patients [see <i>Clinical Studies (14.1) and Adverse Reactions (6.1)</i>].</p> <p>Controlled clinical studies have shown that inhaled corticosteroids may cause a reduction in growth in pediatric patients. In these studies, the mean reduction in growth velocity was approximately 1 cm per year (range: 0.3-1.8 per year) and appears to depend upon dose and duration of exposure. This effect was observed in the absence of laboratory evidence of HPA axis suppression, suggesting that growth velocity is a more sensitive indicator of systemic corticosteroid exposure in pediatric patients than some commonly used tests of HPA axis function. The long-term effects of this reduction in growth velocity associated with orally inhaled corticosteroids, including the impact on final adult height, are unknown. The potential for “catch-up” growth following discontinuation of treatment with orally inhaled corticosteroids has not been adequately studied. The growth of children and adolescents (4 years of age and older) receiving orally inhaled corticosteroids, including ASMANEX TWISTHALER, should be monitored routinely (e.g., via stadiometry).</p> <p>A 52-week, placebo-controlled, parallel-group study was conducted to assess the potential growth effects of ASMANEX TWISTHALER in 187 prepubescent children (131 males and 56 females) 4 to 9 years of age with asthma who were previously maintained on an inhaled beta-agonist. Treatment groups included ASMANEX TWISTHALER 110 mcg twice daily (n=44), 220 mcg once daily in the morning (n=50), 110 mcg once daily in the morning (n=48), and placebo (n=45). For each patient, an average growth rate was determined using an individual regression approach. The mean growth rates, expressed as least-squares mean in cm per year, for ASMANEX TWISTHALER 110 mcg twice daily, 220 mcg once daily in the morning, 110 mcg once daily in the morning, and placebo were 5.34, 5.93, 6.15, and 6.44, respectively. The differences from placebo and the corresponding 2-sided 95% CI of growth rates for ASMANEX TWISTHALER 110 mcg twice daily, 220 mcg once daily in the morning, and 110 mcg once daily in the morning were -1.11 (95% CI: -2.34, 0.12), -0.51 (95% CI: -1.69, 0.67), and -0.30 (95% CI: -1.48, 0.89), respectively.</p> <p>The potential growth effects of prolonged treatment with orally inhaled corticosteroids should be weighed against clinical benefits obtained and the availability of safe and effective noncorticosteroid treatment alternatives. To minimize the systemic effects of orally inhaled corticosteroids, including ASMANEX TWISTHALER, each patient should be titrated to his/her lowest effective dose.</p>

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

製造販売元

オルガノン株式会社

東京都港区南青山1-24-3

2024年8月改訂