

吸入ステロイド喘息治療剤

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)

フルタイド[®]50ディスク[®]
フルタイド[®]100ディスク[®]
フルタイド[®]200ディスク[®]
Flutide[®]Diskus[®]

フルチカゾンプロピオン酸エステルドライパウダーインヘラー

貯 法：室温保存

使用期限：包装に表示

注 意：「取扱い上の注意」の項参照

	50 μ g	100 μ g	200 μ g
承認番号	21300AMY00450	21300AMY00451	21300AMY00452
薬価収載	2001年12月	2001年12月	2001年12月
販売開始	2002年2月	2002年1月	2002年1月
再審査結果	2009年3月		
国際誕生	1990年3月		

【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)

- (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]
- (2) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

【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)
結核性疾患の患者[症状を増悪するおそれがある]

【組成・性状】

販売名	フルタイド50ディスク	フルタイド100ディスク	フルタイド200ディスク
1ブリスター中のフルチカゾンプロピオン酸エステル含量	50 μ g	100 μ g	200 μ g
添加物	乳糖水和物 ^{注)}		
性状	定量式吸入用散剤で、ブリスターの内容物は白色の粉末である。		

注)夾雑物として乳蛋白を含む。

【効能・効果】

気管支喘息

【用法・用量】

成人(フルタイド50ディスク、フルタイド100ディスク、フルタイド200ディスク)

成人には、フルチカゾンプロピオン酸エステルとして通常1回100 μ gを1日2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 μ gを限度とする。

小児(フルタイド50ディスク、フルタイド100ディスク)

小児には、フルチカゾンプロピオン酸エステルとして通常1回50 μ gを1日2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200 μ gを限度とする。

用法・用量に関連する使用上の注意

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。

【使用上の注意】

※※1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 感染症の患者[症状を増悪するおそれがある]
- (2) 糖尿病の患者[症状を増悪するおそれがある]

2. 重要な基本的注意

- (1) 急性の発作に対しては、本剤を使用しないよう患者を指導すること。

また、本剤は喘息症状が発現しないように維持する目的で継続的に使用する薬剤なので、症状のないときでも毎日規則正しく使用するよう患者を指導する。[本剤は発現した発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、発作発現時に使用する短時間作動型吸入 β_2 刺激薬(例えば吸入用サルブタモール硫酸塩)等の他の適切な薬剤を処方すること。]

- (2) 本剤の投与開始前には、患者の喘息症状を比較的安全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。

- (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とよい。

- (4) 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を指導すること。

また、その薬剤の使用量が増加したり、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ので、可及的速やかに医療機関を受診し治療を求めるように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、突然患者の生命が脅かされる可能性があるため、本剤の増量や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、症状の軽減に合わせて併用薬剤を徐々に減量すること。

- (5) 感染を伴う喘息症状の増悪がみられた場合には、ステロイド療法の強化と感染症の治療を考慮すること。

- (6) 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。

- (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。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。

- (8) 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。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、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。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)。
- (12) リトナビルとの併用により全身性のステロイド作用(クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等)が発現したとの報告があるので、併用する場合には注意すること(「相互作用」の項参照)。

3. 相互作用

本剤は、主として肝チトクロームP-450 3A4(CYP3A4)で代謝される。

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阻害作用を有する薬剤 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。 特に、リトナビルとフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤の併用により、クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等が報告されているので、リトナビルとの併用は治療上の有益性がこれらの症状発現の危険性を上回ると判断される場合に限ること。	CYP3A4による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。 リトナビルは強いCYP3A4阻害作用を有し、リトナビルとフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤を併用した臨床薬理試験において、血中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度の大幅な上昇、また血中コルチゾール値の著しい低下が認められている。

※ 4. 副作用

成人5736例、小児1637例(総症例7373例)中、成人252例(4.4%)、小児43例(2.6%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。

成人：承認時までの調査症例457例中、31例(6.8%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは咽喉頭症状(不快感、むせ、疼痛、刺激感、異和感)10例(2.2%)、口腔内カンジダ症3例(0.7%)、嘔声3例(0.7%)、口内乾燥3例(0.7%)であった(承認時)。

市販後における調査症例5279例中、221例(4.2%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは口腔及び咽喉頭症状(不快感、むせ、疼痛、刺激感、異和感)63例(1.2%)、嘔声56例(1.1%)、悪心13例(0.2%)であった(再審査終了時)。

小児：承認時までの調査症例112例中、29例(25.9%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは胸痛2例(1.8%)、口腔内カンジダ症1例(0.9%)、嘔声1例(0.9%)であった(承認時)。

市販後における調査症例1525例中、14例(0.9%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは血中コルチゾール減少2例(0.1%)、口腔カンジダ症、副鼻腔炎、むせ、嘔声等、各1例(0.1%)であった(再審査終了時)。

(1) 重大な副作用

アナフィラキシー様症状：アナフィラキシー様症状(呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等)があらわれることがある(頻度不明^{注1),3)}ので、観察を十分にに行い、異常が認めら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。

(2) 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。

	0.5%~2%未満	0.5%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症 ^{注2)}		発疹、蕁麻疹	
口腔並びに呼吸器	口腔及び咽喉頭症状(不快感、むせ、疼痛、刺激感、異和感)、嘔声	口腔及び呼吸器カンジダ症、味覚異常、咳、口内乾燥、感染症	
消化器		悪心、腹痛	
精神神経系			睡眠障害 ^{注3)}
その他		鼻炎、胸痛、浮腫、気管支攣縮 ^{注4)} 、高血糖	皮膚挫傷(皮下出血等) ^{注5)}

注1)自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注2)このような場合には投与を中止すること。

注3)海外での頻度：0.01%未満

注4)短時間作用発現型気管支拡張剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。

注5)海外での頻度：1%~10%未満

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 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[本薬は皮下投与による動物実験(ラット¹⁾、ウサギ²⁾)で副腎皮質ステロイド剤に共通した奇形発生、胎児の発育抑制がみられ、これらの所見はウサギにおいて低い用量で出現することが報告されている]。

(2) 授乳中の婦人に対しては、本剤の使用経験が少ないので、患者に対する本剤の重要性を考慮した上で授乳の中止あるいは本剤の投与を中止すること[フルチカゾンプロピオン酸エステル10μg/kgをラットに皮下投与したときに乳汁中への移行が報告されている]。

※ 7. 小児等への投与

(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は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。

(2) 低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していないので、観察を十分に行いながら投与すること(使用経験が少ない)(「臨床成績」の項参照)。

8. 過量投与

過量投与(通常の用法・用量を超えた量等)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。本剤を過量かつ長期間吸入した小児において、低血糖、及びそれに伴う意識低下、痙攣を主な所見とする急性副腎皮質機能不全の発現が報告されている。副腎皮質機能が抑制されている患者においては、外傷、手術、感染、本剤の急速な減量時等に急性副腎皮質機能不全が発現する可能性がある。過量投与後に本剤を減量する際は、患者の管理を十分に行いながら徐々に行うこと。

9. 適用上の注意

- (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)。
- (2) 吸入後：本剤吸入後に、うがいを実施するよう患者を指導すること(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、うがいでなく、口腔内をすすぐよう指導すること。
- (3) フルタイド200ディスクスは成人用である(小児の用法・用量は承認されていない)。

【薬物動態】

1. 血中濃度³⁾

健康成人にフルチカゾンプロピオン酸エステル400 μ gを吸入投与した結果、投与後30分で最高血中濃度(0.28ng/mL)に達し、その後漸減し8時間後には、ほぼ検出限界(0.05ng/mL)以下であった。

(注)本剤の通常用量は成人では1回100 μ g、小児では1回50 μ gをそれぞれ1日2回である。

2. 代謝

健康成人におけるフルチカゾンプロピオン酸エステル経口投与時の血中主要代謝物は、17 β -カルボン酸体であり、尿中では17 β -カルボン酸体及びそのグルクロン酸抱合体、糞中では未吸収による未変化体及び17 β -カルボン酸体である(外国人のデータ)。本剤はCYP3A4によって代謝を受ける⁴⁾。

3. 排泄

健康成人に³H-フルチカゾンプロピオン酸エステル1mgを経口投与した場合、ほとんど吸収されず、糞中への排泄は総回収率の87~97%を占め、尿中排泄率は5%以下であり、その大部分は投与後48時間までに排泄される(外国人のデータ)。

4. その他の薬物速度論的パラメータ

血漿蛋白結合率：81~95%(外国人のデータ)⁵⁾

【臨床成績】

1. 成人の成績^{6)~15)}

比較試験を含む成人気管支喘息患者370例に対するフルタイドロタディスクの有効率(中等度改善以上)は79.7%(295/370)である。また、成人気管支喘息患者(軽・中等症)を対象とする比較試験において、フルタイドロタディスク1回100 μ g1日2回又はベクロメタゾンプロピオン酸エステルエアゾール1回100 μ g1日4回を4週間投与した結果、フルタイドロタディスクは最終全般改善度、概括安全度及び有用度とも有意に優れた成績が得られた。

注)最終全般改善度：臨床症状、聴診ラ音、肺機能検査所見、併用薬の使用状況及び患者の印象を総合的に判断し、担当医師が以下の7段階で判定

1. 著明改善
2. 中等度改善
3. 軽度改善
4. 不変
5. やや悪化
6. 悪化
7. 著明悪化

概括安全度：副作用、血圧・脈拍及び臨床検査成績に基づき、担当医師が以下の4段階で判定

1. 安全である
2. ほぼ安全である
3. やや安全性に問題あり
4. 安全性に問題あり

有用度：最終全般改善度及び概括安全度を総合的に判断し、担当医師が以下の7段階で判定

1. きわめて有用
2. 有用
3. やや有用
4. 有用でない
5. やや好ましくない
6. 好ましくない
7. きわめて好ましくない

2. 小児の成績

小児気管支喘息患者108例^{16),17)}に対するフルタイドディスクスの有効率(中等度改善以上)は82.4%(89/108)である。

また、用量検討試験¹⁷⁾の年齢層毎の有効率は以下の表のとおりである。

	5歳	6~8歳	9~11歳	12~15歳
100 μ g/日	0% (0/1)	76.9% (10/13)	65.2% (15/23)	42.9% (3/7)
200 μ g/日	40.0% (2/5)	87.5% (14/16)	70.0% (14/20)	76.9% (10/13)

注)最終全般改善度：臨床症状、聴診ラ音、肺機能検査所見、併用薬の使用状況及び患者の印象を総合的に判断し、担当医師が以下の6段階で判定

1. 著明改善
2. 中等度改善
3. 軽度改善
4. 不変
5. 悪化
6. 判定不能

※3. 小児の市販後調査(対象症例15歳未満)^{注1)}

使用成績調査：安全性解析対象症例723例における副作用発現率は0.97%(7/723)であり、有効性解析対象症例692例における有効率は97.98%(678/692)であった。

長期使用を検討した特別調査：安全性解析対象症例519例における副作用発現率は、1.35%(7/519)であり、有効性解析対象症例409例^{注2)}における有効率は99.76%(408/409)であった。

注1)ドライパウダー剤とエアゾール剤の合算である。

注2)観察期間12カ月の調査における症例数

【薬効薬理】

1. 喘息抑制作用

フルチカゾンプロピオン酸エステルの吸入投与及び気管内投与により、モルモットにおける卵白アルブミン抗原誘発遅発型喘息反応を抑制し、気管支肺胞洗浄液中の好酸球増加に対して抑制作用を示した。好酸球浸潤抑制作用はベクロメタゾンプロピオン酸エステルの約7倍であった。

2. 抗炎症作用

(1) ヒト血管収縮作用¹⁸⁾

フルチカゾンプロピオン酸エステルはMcKenzieらの方法による健康成人皮膚における血管収縮試験(皮膚蒼白度を指標)においてベクロメタゾンプロピオン酸エステルの約1.9倍、ベタメタゾン吉草酸エステルの約2.6倍、フルオシノロンアセトニドの約9.5倍の局所抗炎症作用を示した。

(2) 急性炎症モデルに対する作用¹⁹⁾

ラットにおけるカラゲニン足蹠浮腫抑制作用は、局所投与でフルチカゾンプロピオン酸エステル>ベタメタゾン吉草酸エステル=ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、皮下投与でフルチカゾンプロピオン酸エステル>ベタメタゾン吉草酸エステル>ベクロメタゾンプロピオン酸エステルの順であった。

(3) 亜急性・慢性炎症モデルに対する作用¹⁹⁾

ラットを用いたcotton pellet法による肉芽腫増殖抑制作用はフルチカゾンプロピオン酸エステル>ベタメタゾン吉草酸エステル>ベクロメタゾンプロピオン酸エステルの順であり、croton oil法による局所投与ではフルチカゾンプロピオン酸エステル>ベタメタゾン吉草酸エステル=ベクロメタゾンプロピオン酸エステルの順である。

また、ラットのadjuvant関節炎抑制作用は皮下投与で、フルチカゾンプロピオン酸エステルはベタメタゾン吉草酸エステル、ベクロメタゾンプロピオン酸エステルより強い抑制作用を示す。

3. 抗アレルギー作用¹⁹⁾

ラットにおける48時間PCA反応に対し、皮下投与で用量依存的に抑制し、その強さはフルチカゾンプロピオン酸エステル>ベタメタゾン吉草酸エステル>クロモグリク酸ナトリウムの順である。

また、picryl chloride誘発マウス耳浮腫法による遅延型アレルギー反応に対し、皮下投与で用量依存的に抑制し、その強さはフルチカゾンプロピオン酸エステル=ベクロメタゾンプロピオン酸エステル>ベタメタゾン吉草酸エステルの順である。

【有効成分に関する理化学的知見】

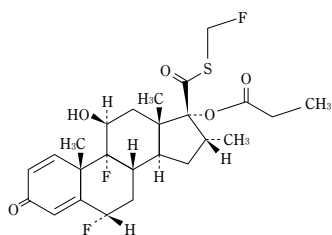
一般名：フルチカゾンプロピオン酸エステル (Fluticasone Propionate)

化学名：S-Fluoromethyl 6 α , 9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrost-1, 4-diene-17 β -carbothioate

分子式：C₂₅H₃₁F₃O₅S

分子量：500.57

構造式：



性状：白色の微細な粉末である。

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリル又はクロロホルムにやや溶けにくく、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：約273°C(分解)

分配係数(logP)：4.6(pH7.0、1-オクタノール/水系)

【取扱い上の注意】

1. 患者には使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。
2. 本剤は防湿のためアルミ包装されているので、本剤の交付時に、使用開始直前にアルミ包装を開封するよう指導すること。

※※【包装】

フルタイド 50ディスカス：60プリスター×1
フルタイド100ディスカス：60プリスター×1
フルタイド200ディスカス：60プリスター×1

【主要文献】

- 1) 新保幸太郎ほか：薬理と治療, 20, 1597-1632(1992)
- 2) 江崎洋志ほか：薬理と治療, 20, 1643-1656(1992)
- 3) 足立 満ほか：臨床医薬, 10, 17-29(1994)
- 4) Meibohm, B., et al. : Rev Contemp Pharmacother, 9, 535-549(1998)
- 5) Daniel, M. J., et al. : 基礎と臨床, 26, 2011-2030(1992)
- 6) 宮本昭正ほか：臨床医薬, 13, 1587-1608(1997)
- 7) 宮本昭正ほか：臨床医薬, 13, 1609-1633(1997)
- 8) 大道光秀ほか：臨床医薬, 13, 1635-1653(1997)
- 9) 山岸雅彦ほか：臨床医薬, 13, 2097-2116(1997)
- 10) 田村 弦ほか：臨床医薬, 13, 2741-2760(1997)
- 11) 工藤宏一郎ほか：臨床医薬, 10, 689-710(1994)
- 12) 鈴木俊介ほか：臨床医薬, 13, 2993-3010(1997)
- 13) 足立 満ほか：臨床医薬, 13, 3011-3025(1997)
- 14) 佐野靖之ほか：臨床医薬, 13, 3527-3543(1997)
- 15) 木原令夫ほか：臨床医薬, 13, 3545-3563(1997)
- 16) 飯倉洋治ほか：アレルギー・免疫, 7, 653-670(2000)
- 17) 飯倉洋治ほか：アレルギー・免疫, 7, 671-687(2000)
- 18) Phillipps, G. H. : Respir Med, 84 (Suppl. A), 19-23(1990)
- 19) 藤原 肇ほか：基礎と臨床, 26, 1271-1295(1992)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007(9:00~18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047(24時間受付)



製造販売元(輸入)

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

®登録商標