2023 年 4 月改訂（第 6 版）

日本標準商品分類番号
87229

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 年更新版）に準拠して作成

吸入ステロイド喘息治療剤
シクレソニド吸入剤

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

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

Alvesco® 50 μg Inhaler 112 puffs　100 μg Inhaler 56 puffs　100 μg Inhaler 112 puffs　200 μg Inhaler 56 puffs

剤形	定量噴霧式エアゾール剤			
製剤の規制区分	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			
規格・含量	オルベスコ 50μg インヘラー112 吸入用 1 缶 6.6g 中 5.6mg	オルベスコ 100μg インヘラー56 吸入用 1 缶 3.3g 中 5.6mg	オルベスコ 100μg インヘラー112 吸入用 1 缶 6.6g 中 11.2mg	オルベスコ 200μg インヘラー56 吸入用 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 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	2007 年 4 月 18 日 2007 年 6 月 8 日 2007 年 6 月 8 日	2011 月 1 月 21 日 2011 月 3 月 11 日 2011 月 4 月 7 日	2007 年 4 月 18 日 2007 年 6 月 8 日 2007 年 6 月 8 日	2007 年 4 月 18 日 2007 年 6 月 8 日 2007 年 6 月 8 日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：帝人ファーマ株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	帝人ファーマ株式会社　メディカル情報グループ TEL：0120-189-315 医療関係者向けホームページ　https://medical.teijin-pharma.co.jp/			

本 IF は 2020 年 5 月改訂の添付文書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－

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。

（2020 年 4 月改訂）

目　次

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯……1
2. 製品の治療学的特性……1
3. 製品の製剤学的特性……2
4. 適正使用に関して周知すべき特性……3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項……3
6. RMPの概要……3

Ⅱ. 名称に関する項目

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

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……6
2. 有効成分の各種条件下における安定性……6
3. 有効成分の確認試験法、定量法……7

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形……8
2. 製剤の組成……9
3. 添付溶解液の組成及び容量……9
4. 力価……9
5. 混入する可能性のある夾雑物……9
6. 製剤の各種条件下における安定性……10
7. 調製法及び溶解後の安定性……11
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)……11
9. 溶出性……11
10. 容器・包装……11
11. 別途提供される資材類……12
12. その他……12

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……13
2. 効能又は効果に関連する注意……13
3. 用法及び用量……13
4. 用法及び用量に関連する注意……14
5. 臨床成績……15

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……25
2. 薬理作用……25

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……32
2. 薬物速度論的パラメータ……34
3. 母集団(ポピュレーション)解析……34
4. 吸収……34
5. 分布……35
6. 代謝……36
7. 排泄……36
8. トランスポーターに関する情報……36
9. 透析等による除去率……37
10. 特定の背景を有する患者……37
11. その他……37

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……38
2. 禁忌内容とその理由……38
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……38
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……38
5. 重要な基本的注意とその理由……39
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……41
7. 相互作用……45
8. 副作用……46
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……53
10. 過量投与……53
11. 適用上の注意……54
12. その他の注意……54

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……55
2. 毒性試験……56

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……60
2. 有効期間……60
3. 包装状態での貯法……60
4. 取扱い上の注意……60
5. 患者向け資材……60
6. 同一成分・同効薬……60
7. 国際誕生年月日……61
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……61
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……61
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……61
11. 再審査期間……61
12. 投薬期間制限に関する情報……61
13. 各種コード……62
14. 保険給付上の注意……62

XI. 文献

1. 引用文献……63
2. その他の参考文献……64

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況……65
2. 海外における臨床支援情報……67

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……75
2. その他の関連資料……75

略　語　表

略語	略語内容
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
AUC_{inf}	時間 0 から無限時間まで外挿した血清中濃度-時間曲線下面積
AUC_{τ}	投与間隔の血清中濃度－時間曲線下面積
BDP-CFC	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-HFA	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
CFC	クロロフルオロカーボン
C_{max}	最高血中濃度
CRH	副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン
DPI	ドライパウダー式吸入剤
ED_{50}	50％ 薬効濃度
$FEV_{1.0}$	1 秒量
HFA-134a	1、1、1、2-テトラフルオロエタン
IC_{50}	50% 阻害濃度
PEF	ピークフロー値
pMDI	定量噴霧式エアゾール剤
QOL	生活の質
RH	相対湿度
$t_{1/2}$	消失半減期
t_{max}	最高血中濃度到達時間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

気管支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2021」においても、吸入ステロイド剤は長期管理薬として治療ステップ 1 から治療ステップ 4 の基本治療として推奨されている[1)]。

オルベスコ®は、ドイツ・ALTANA Pharma 社（当時）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、1日1回投与（ただし成人の場合、1日800 μg 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。

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、2022 年 5 月現在、世界 42 ヵ国で承認されている。

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）及び第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。

その後、小児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。

オルベスコについて使用成績調査、特定使用成績調査（長期使用、小児）を実施し、2018 年 9 月医薬品医療機器等法第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）のいずれも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

(1) 1 日 1 回投与*の吸入ステロイドである。

＊:成人で 1 日に 800 μg を投与する場合は、朝夜の 1 日 2 回に分けて投与する。

「V. 3（2） 用法及び用量の設定経緯・根拠」の項参照

(2) 肺で活性化される局所活性化型吸入ステロイドである。

- 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 「VII. 6 (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照
- 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（*in vitro*） 「VI. 2（2） 薬効を裏付ける試験成績」の項参照

(3) 肺内到達率は 52%である[2,3)]。（健康成人及び喘息患者、参考：外国人データ）

「VII. 5 (5) その他の組織への移行性」の項参照

I. 概要に関する項目

(4) 成人気管支喘息患者の呼吸機能及び喘息症状をコントロールする。

- 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、400 μg 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(PEF)において有意に増加した[4]。

「V. 5(4). 1) 有効性検証試験」の項参照

- 成人気管支喘息患者(中等・重症)319 例に、本剤を 1 回 400 μg の用量で1日1回又は2回(400 又は 800 μg/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(800 μg/日)、8 週間投与した結果、本剤 800 μg/日は BDP-CFC に対し朝の PEF において有意に増加し、また本剤 400 μg/日は非劣性であった[5]。

「V. 5 (4) .1) 有効性検証試験」の項参照

- 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 μg/日)を 12 ヵ月間投与したとき、朝の PEF 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 3.84 L/min の有意な増加が認められ、以後 52 週時まで平均 5.58～10.45 L/min の増加が維持された[6]。

「V. 5 (4) .2) 安全性検証試験」の項参照

(5) 小児気管支喘息患者の呼吸機能を改善する。

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 又は 200 μg を 1 日 1 回夜(50、100 又は 200 μg/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 μg の用量で 1 日 2 回(100 μg/日)、8 週間吸入投与した結果、朝の PEF 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 μg 群、100 μg 群、200 μg 群、及び HFA-BDP 100 μg 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た[7]。

「V. 5(4) .1) 有効性検証試験」の項参照

(6) 安全性

主な副作用(1%未満)は、発疹、そう痒、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、ASTの増加、ALTの増加、倦怠感、頭痛、呼吸困難、尿中蛋白、胸部不快感、胸痛、気分不快、浮腫、動悸、気管支痙攣等であった。

「VIII. 8(2) その他の副作用」の項参照

3. 製品の製剤学的特性

本剤は定量噴霧式エアゾール剤(pMDI)で、主成分のシクレソニドは、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る。

「VI. 2 (1) 作用部位・作用機序」の項参照

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材、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材	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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(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

オルベスコ® 50 μg インヘラー112 吸入用

オルベスコ®100 μg インヘラー56 吸入用

オルベスコ®100 μg インヘラー112 吸入用

オルベスコ®200 μg インヘラー56 吸入用

(2) 洋名

Alvesco® 50 μg Inhaler 112 puffs

Alvesco® 100 μg Inhaler 56 puffs

Alvesco® 100 μg Inhaler 112 puffs

Alvesco® 200 μg Inhaler 56 puffs

(3) 名称の由来

「All for the very best condition」;「全ては最良の状態を保つために」から。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

シクレソニド(JAN)

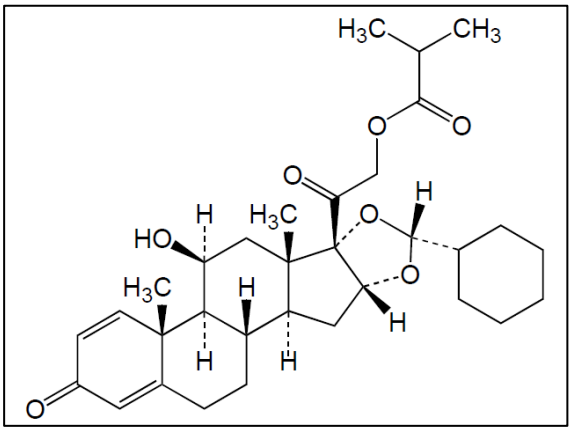
(2) 洋名(命名法)

Ciclesonide(JAN、 INN)

(3) ステム

-onide　steroids for topical use, acetal derivatives

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式:$C_{32}H_{44}O_7$

分子量:540.69

5. 化学名(命名法)又は本質

16α、17-[(1R)-Cyclohexylmethylidenedioxy]-11β、21-dihydroxypregna-1、4-diene-3、20-dione 21-(2-methylpropionate)(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

BTR-15(治験番号)

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）及びアセトンに溶けやすく、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

水分吸脱着測定装置により、25℃で測定した 95%RH における水分増加量は 0.1%以下であり、本品は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

比旋光度$[\alpha]_D^{20}$ ： ＋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	規格内
		30℃/70%RH		
苛酷試験	固体、ペトリ皿	100℃	10 日間	規格内

＜試験項目＞

長期保存試験 ： 性状、融点、溶状、水分、旋光度、類縁物質、含量、微生物限度試験、結晶多形

苛酷試験 ： 類縁物質、含量

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測定法（臭化カリウム錠剤法）

液体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

定量噴霧式エアゾール剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	オルベスコ 50 μg インヘラー 112 吸入用	オルベスコ 100 μg インヘラー 56 吸入用	オルベスコ 100 μg インヘラー 112 吸入用	オルベスコ 200 μg インヘラー 56 吸入用
剤形	定量噴霧式エアゾール剤			
色調・性状	本品の内容物は、無色の液体である			

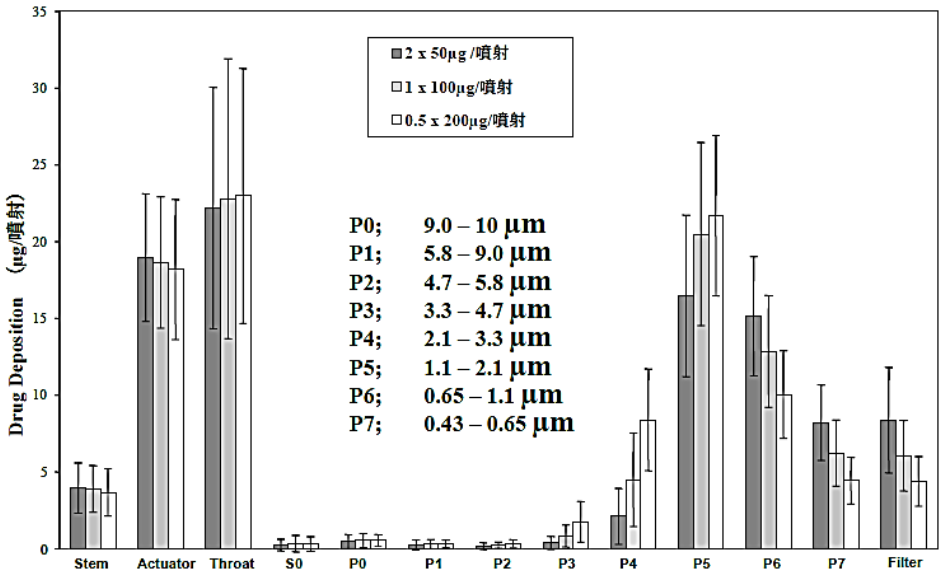
(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

＜粒子径分布＞

規格の異なる 3 種の製剤（50 μg、100 μg、200 μg）について粒子径分布の含量相関性について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。



各含量間の粒子径分布の比較

各含量 112 吸入用及び 56 吸入用を併せたデータ、100 μg に換算、平均値、エラーバーは、95%信頼区間
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 μg 製剤に換算（各プレートへのシクレソニド沈着量を 50 μg 製剤は 2 倍、100 μg 製剤はそのまま、200 μg 製剤は 0.5 倍）して比較した。

(5) その他

該当しない

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	オルベスコ 50 μg インヘラー 112 吸入用	オルベスコ 100 μg インヘラー 56 吸入用	オルベスコ 100 μg インヘラー 112 吸入用	オルベスコ 200 μg インヘラー 56 吸入用
有効成分	1缶6.6g中 シクレソニド 5.6mg	1缶3.3g中 シクレソニド 5.6 mg	1缶6.6g中 シクレソニド 11.2 mg	1缶3.3g中 シクレソニド 11.2 mg
1噴射中の主薬量*	50 μg	100 μg	100 μg	200 μg
1 缶の噴射回数	112 回	56 回	112 回	56 回
添加剤	無水エタノール 1,1,1,2-テトラフルオロエタン(HFA-134a)			

＊ バルブからの噴射主薬量

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

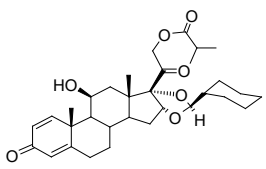
該当しない

4. 力価

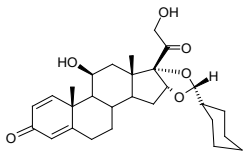
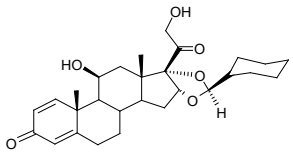
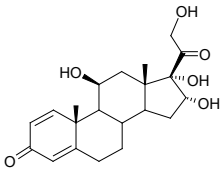
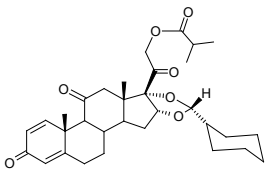
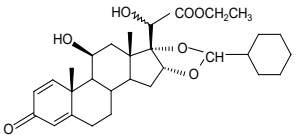
該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

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。

構造	分子式	化学名
	$C_{32}H_{44}O_7$	(2'S)-2'-Cyclohexyl-11ß-hydroxy-21-isobutyryloxy-16b*H*-dioxolo[5'、4':16、17]-pregna-1、4-diene-3、20-dione

Ⅳ. 製剤に関する項目

構造	分子式	化学名
	$C_{28}H_{38}O_6$	(2'R)-2'-Cyclohexyl-11ß、21-dihydroxy-16b*H*-dioxolo[5'、4':16、17]pregna-1、4-diene-3、20-dione
	$C_{28}H_{38}O_6$	(2'S)-2'-Cyclohexyl-11ß、21-dihydroxy-16b*H*-dioxolo[5'、4':16、17]pregna-1、4-diene-3、20-dione
	$C_{21}H_{28}O_6$	11ß、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-16b*H*-dioxolo[5'、4':16、17]pregna-1、4-diene-3、11、20-trione
	$C_{30}H_{42}O_7$	11-Hydroxy-pregna-1、4-dione-3、20-dione-21-[oic acid、ethyl ester]- cyclic-16、17-acetal with cyclohexane -carboxaldehyde (22R) (2 diastereomers)

6. 製剤の各種条件下における安定性

安定性試験結果の要約を下表に示す。

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±5 (%RH)	正立 倒立 水平*	36ヵ月	規格内。水分含量の増加傾向及び無水エタノール含量の低下傾向を認めた。
加速試験	40±2 (℃)	75±5 (%RH)	正立 倒立	6 ヵ月	

＜**試験項目**＞

性状、確認試験、類縁物質、噴射質量、噴射回数、粒子径分布、噴霧主薬量均一性、定量法、水分、無水エタノール含量

＊：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。

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（物理化学的変化）

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

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]。

「VIII.11.適用上の注意」の項参照

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。

「X.4.取扱い上の注意」の項参照

③ 容器は空になっても火中に投じないこと。 「X.4.取扱い上の注意」の項参照

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。 「X.4.取扱い上の注意」の項参照

⑤ 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。

携帯用袋（各用量共通）

表

オルベスコ®のご使用にあたって

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。

重要な注意

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。
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はできるだけ早く医師の診察を受けて下さい。
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。
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。
5.顔・眼に向けて噴霧しないで下さい。

吸入に際しての注意

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。
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。
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。）
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。
5.吸入直後にうがいをして下さい。

裏

保管上の注意

1.吸入後はキャップを閉めこの携帯用袋に入れて保管して下さい。
2.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、清潔に保管して下さい。
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。〕
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。
5.お子様の手の届かない所に保管して下さい。

その他の注意

1.アルミ缶は空になっても火中に投じないで下さい。
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。

医師の指示に従い吸入して下さい。
指示:

袋:PE

Ⅳ. 製剤に関する項目

(2) 包装

オルベスコ® 50 μgインヘラー112吸入用　：6.6 g ×1、6.6 g ×10（専用アダプター付）
オルベスコ® 100 μgインヘラー56吸入用　：3.3 g ×1、3.3 g ×10（専用アダプター付）
オルベスコ® 100 μgインヘラー112吸入用　：6.6 g ×1、6.6 g ×10（専用アダプター付）
オルベスコ® 200 μgインヘラー56吸入用　：3.3 g ×1、3.3 g ×10（専用アダプター付）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

＜本体＞

- 112吸入用製剤の容器は10 mL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5 mL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

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

1. 効能又は効果

4. 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. 効能又は効果に関する注意

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）

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 β_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. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

成人

通常、成人にはシクレソニドとして 100～400 μg 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 μg とする。

また、1 日に 800 μg を投与する場合は、朝、夜の 1 日 2 回に分けて投与する。

小児

通常、小児にはシクレソニドとして 100～200 μg 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 μg 1 日 1 回まで減量できる。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

軽症から重症までの幅広い重症度の気管支喘息患者に対して、本剤の 1 日 1 回投与による 100～400 μg/日の有効性と安全性が確認されたことから、通常用量を「シクレソニドとして 100～400 μg を 1 日 1 回吸入投与する」と設定した。なお、喘息の長期管理における薬物療法では、喘息症状に応じて段階的に用量調節することが喘息予防・管理ガイドライン 2006 で示されていることから、「症状により適宜増減する」とした。また、臨床現場においては、喘息の管理に高用量

の吸入ステロイド剤を必要な患者が存在することから、中等症から重症の気管支喘息患者において安全性が確認され、本剤 400 μg/日より有効であった 800 μg/日を最大用量として「1 日の最大投与量は 800 μg とする」と設定した。

一方、高齢者及び肝機能障害患者を対象とした用量の設定は必要ないと考えられた。

服薬コンプライアンスにおいて 1 日 1 回投与は 1 日 2 回投与よりも優れていると考えられるが、以上のことを考慮して実施された国内試験の使用経験も踏まえて、国内の申請にあたっては「1 日に 800 μg を投与する場合は、朝、夜の 1 日 2 回に分けて投与する」とした。

また、5 ～15 歳までの日本人持続型気管支喘息患児を対象に、50 μg/日、100 μg/日及び 200 μg/日の有効性及び安全性が確認された。このことから、通常用量を 100～200 μg/日、喘息症状のコントロールが良好な患児に対する維持用量として 50 μg/日を設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関する注意

7.1 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。

7.2 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。

（解説）

7.1 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。

7.2 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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

承認申請に用いた臨床データパッケージは、以下のとおりである。

【成人気管支喘息患者】

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

【小児気管支喘息患者】

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

(2) 臨床薬理試験

【健康成人】[8,9)]

健康成人男子を対象に単回投与試験(200、400、800、1,600 μg ： 各群 n=12)並びに800又は1,600 μg/日(400又は800 μg 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_{max}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。

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 μg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 μgとする。また、1日に800 μg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

【小児気管支喘息患者】[10)]

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、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。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

無作為化並行用量反応試験

【成人気管支喘息患者】

＜プラセボ対照二重盲検用量反応試験＞[4)]

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CFCを噴射剤に使用したBDP-CFC 400 μg/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 μg/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β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の最終時変化量について、本剤100、200、400 μg又はプラセボを1日1回、8週間投与した結果、本剤の100、200、400 μg群はプラセボ群に対して、有意に増加していた(共分散分析　P<0.001)。

朝(起床時)のPEFの投与前値からの変化量(L/min)

投与群	変化量[a)]	プラセボ群との差[a),b)]
プラセボ(n=79)	-24.95±4.34	－
100 μg(n=78)	4.23±4.79	28.58±6.46［15.72, 41.44］
200 μg(n=71)	3.75±4.80	28.67±6.35［16.01, 41.33］
400 μg(n=83)	-0.40±4.26	24.55±5.85［12.92, 36.18］

a ： 最小二乗平均値±標準誤差,
b ： 95% 信頼区間

結果	本試験における自他覚症状の副作用は、本剤100 μg群で3/78例（3.8%）、200 μg群で5/71例（7.0%）、400 μg群で6/83例（7.2%）、プラセボ群で5/79例（6.3%）に認められた。内訳は、本剤の100 μg群で傾眠、発疹、口渇が各1例（1.3%）、200 μg群で発疹2例（2.8%）、口腔カンジタ症、発声障害、口唇炎が各1例（1.4%）、400 μg群で口の錯感覚、呼吸困難、嗄声、咽喉頭疼痛、異常感、浮腫が各1例（1.2%）、プラセボ群で嗄声2 例（2.5%）、呼吸困難、咽喉頭疼痛、アフタ性口内炎が各1例（1.3%）であった。臨床検査値異常の副作用は、本剤100 μg群で1/78例（1.3%）、200 μg群で0/71例（0.0%）、400 μg群で3/83例（3.6%）、プラセボ群で4/79 例（5.1%）に認められた。内訳は、本剤100 μg群で好酸球百分率増加が1例（1.3%）、400 μg群で尿中蛋白陽性2例（2.4%）、血中クレアチニン増加、血小板数減少、AST増加、ALT増加が各1例（1.2%）、プラセボ群で、ALT 増加、尿中ブドウ糖陽性、好酸球百分率増加、γ-GPT 上昇が各1例（1.3%）であった。 また、いずれの投与群において、死亡例はなく、因果関係が疑われる重篤な有害事象は認められなかった。 なお、本試験中の投与中止、脱落例は、本剤100 μg群で喘息悪化4例、有害事象1例、計5例、200 μg群で喘息悪化1例、有害事象2例、同意撤回1例、計4例、400 μg群で喘息悪化3例、有害事象1例、同意撤回3例、計7例、プラセボ群で喘息悪化16例、同意撤回（喘息悪化による）1例、計17例であった。

＜BDP-CFC対照非盲検比較試験＞[5)]

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 μg/日を4週間吸入投与し、治験薬投与期間にBDP-CFC 800 μg/日又は本剤の400、800 μg/日のいずれかを8週間吸入投与した。 本剤の400 μg/日は1日1回夜投与、本剤の800 μg/日とBDP-CFC 800 μg/日は1日2回朝夜投与とした。
主要評価項目	朝（起床時）の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β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変化量において、対照薬BDP-CFC 800 μg群を対照とするDunnett型の多重比較を本剤400 μg群又は800 μg群において非劣性検証と優越性検証を閉手順で行った。 その結果、BDP-CFC 800 μg/日に対して、本剤800 μg/日は優越性を示し（P=0.001）、本剤400 μg/日は非劣性を示した（P<0.001）。更に、本剤の400 μg/日と800 μg/日との間に用量反応関係が認められた。

結果

朝（起床時）のPEFの投与前値からの変化量（L/min）

投与群	変化量[a)]	プラセボ群との差[a),b)]
BDP-CFC（n=106）	5.91±3.75	－
400 μg（n=106）	16.02±3.78	10.11±5.61　［-1.02, 21.24］
800 μg（n=107）	23.98±3.74	18.07±5.60　［6.97, 29.17］

a ： 最小二乗平均値±標準誤差,
b ：95% 信頼区間

本試験における自他覚症状の副作用は、本剤400 μg群で9/106例（8.5%）、800 μg群で4/107例（3.7%）、BDP-CFC群で3/106例（2.8%）に認められた。
内訳は、本剤400 μg群で胸部不快感、呼吸困難が各2例（1.9%）、頭痛、感覚減退、嗅覚錯誤、動悸、嗄声、ざ瘡、胸痛、口渇が各1例（0.9%）、800 μg群で嗄声2例（1.9%）、咽頭不快感、口腔内不快感が各1例（0.9%）、BDP-CFC群で、口の錯感覚、嗄声、アフタ性口内炎が各1例（0.9%）であった。臨床検査値異常の副作用は、本剤400 μg群で0/106例（0.0%）、800 μg群で3/107例（2.8%）、BDP-CFC群で3/106例（2.8%）に認められた。内訳は、本剤800 μg群でAST増加、ALT増加、オステオカルシン減少、血中コルチゾール値上昇、尿中蛋白陽性が各1例（0.9%）例、BDP-CFC群で血中コルチゾール値上昇が2例（1.9%）、AST増加、ALT増加が各1例（0.9%）であった。また、いずれの投与群において、死亡例はなく、因果関係が疑われる重篤な有害事象は認められなかった。
なお、本試験中の投与中止、脱落例は、本剤400 μg群で喘息悪化1例、有害事象 4例、同意撤回 1例、計6例、800 μg群で喘息悪化 5例、有害事象 1例 計6例、BDP-CFC群で喘息悪化6例、有害事象2例、計6例であった。

【小児気管支喘息患者】

＜用量確認試験＞[7)]

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
試験方法	本剤を、50、100又は200 μgの用量で1日1回夜（50、100又は200 μg/日）、又は、参照群として非盲検下でHFAを噴射剤に使用したBDP-HFAを1回50 μgの用量で1日2回（100 μg/日）、8週間吸入投与した。
主要評価項目	朝（起床時）の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）

<table>
<tr><td>結果</td><td>朝のPEFの投与開始時に対する終了時(8週時又は中止時)の変化量は、以下のとおりであった。
<table><tr><th>投与群</th><th>変化量*</th></tr><tr><td>BDP-HFA(n=40)</td><td>19.68±5.18［9.20, 30.15］</td></tr><tr><td>50 μg(n=43)</td><td>19.67±4.73［10.14, 29.21]</td></tr><tr><td>100 μg(n=41)</td><td>34.26±4.08［26.02, 42.50］</td></tr><tr><td>200 μg(n=42)</td><td>24.05±4.02［15.93, 32.16］</td></tr></table>＊: 平均値±標準誤差、95%信頼区間
本試験における副作用(臨床検査値の異常を含む)は、本剤50 μg群で0/43例(0.0%)、100 μg群で0/41例(0.0%)、200 μg群で2/42例(4.8%)、BDP-HFA群で、1/41例(2.4%)に認められた。内訳は、本剤200 μg群で喘息及び肝機能異常(ALT及びAST上昇)が各1例(2.4%)、BDP-HFA群で好酸球百分率増加1例(2.4%)、であった。
また、副作用による投与中止例は、本剤200 μg群で1例気管支痙攣であった。本試験による死亡例はなかった。なお、因果関係が認められた重篤な有害事象は、いずれの治療群において認められなかった。</td></tr>
</table>

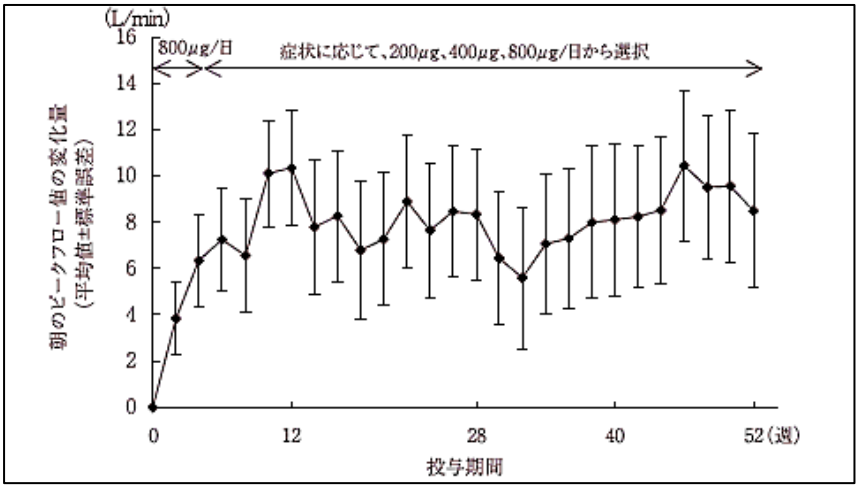
2) 安全性試験

【成人気管支喘息患者】

長期投与試験[6)]

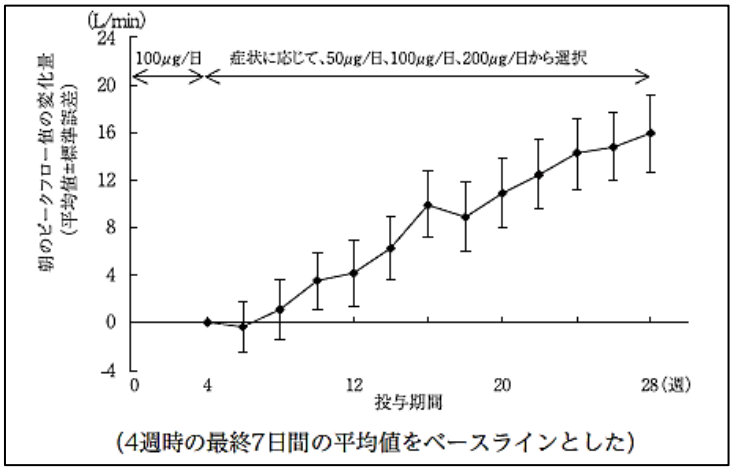
試験デザイン	多施設共同、オープン試験
対象	成人（16歳以上75歳以下）の気管支喘息患者143例
試験方法	治験薬投与開始から4週時まで本剤800 μg/日を吸入投与し、4週時から28週時ないし52週時まで患者症状に応じて本剤の800、400、200 μg/日を吸入投与した。
評価項目	＜**安全性**＞ 有害事象、CRH負荷後の血漿コルチゾールの値及び変化量等。 CRH負荷後の血漿コルチゾールの値及び変化量については、記述統計量の算出を行った。 ＜**有効性**＞ 朝（起床時）並びに夜のPEFの変化量、評価点数の変化量、肺機能検査値の変化量等。朝のPEFの2週毎の変化量（投与前値からの変化量）については、1標本t検定を行った。 ＜**患者QOL**＞ QOL調査票（AHQ-34、Japan）により調査した患者QOLの集計。それぞれの尺度ウィルコクソンの符号順位和検定を行った。

Ⅴ. 治療に関する項目

結果	＜**安全性**＞ 本試験における本剤の安全性評価対象143例中8例（5.6%）に自他覚症状の副作用が認められた。2例以上の副作用は、呼吸困難、倦怠感が各2例であった。臨床検査値異常の副作用は、143例中5例（3.5%）に認められた。内訳は、AST増加、ALT増加、リンパ球百分率減少、好中球百分率増加、血中ビリルビン増加、尿中蛋白陽性、尿中ブドウ糖陽性が各1例（0.7%）であった。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。 なお、本試験による死亡例はなく、因果関係が認められた重篤な有害事象は、認められなかった。 ＜**有効性**＞ 朝（起床時）の PEF 変化量（平均値±標準偏差）は、2 週時に 3.84±18.56 L/minであり、投与前から有意な増加が認められ（対応のある t 検定、p=0.014）、52 週時まで 5.58～10.45 L/min の変化量で推移した。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（$p<0.05$）が認められた。 

【小児気管支喘息患者】

継続長期投与試験[11)]

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[7)]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 μgを1日1回投与し、以降は本剤の50 μg、100 μg、又は200 μg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、スペーサーは、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、喘息症状
結果	＜**安全性**＞ 本試験における安全性評価対象69例に副作用（臨床検査値の異常を含む）は認められなかった。 ＜**有効性**＞ 朝（起床時）のPEFの変化量は、ベースラインを本試験の4週時の最終7日間の平均値とした場合、2週間毎の28週時までの推移は、下記のとおりであった。 なお、14週時から統計学的有意差を認め（1標本t検定、P<0.05）、28週時に平均15.91 L/minの増加（1標本t検定、P<0.001）を示した。  （4週時の最終7日間の平均値をベースラインとした）

Ⅴ. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験

1)健康成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[12)]

肝機能障害患者(Child-Pugh分類 A又はB)では、本剤1,600 μgを単回吸入したとき、活性代謝物(脱イソブチリル体)のAUC_{inf}及びC_{max}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)。

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 μgである。

2)高齢者に対する影響[4~6,13,14)]

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(n=311)及び実薬対照比較試験(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。また、安全性に関してはプラセボ対照試験(n=311)、実薬対照比較試験(n=319)及び長期投与試験について、高齢者(65歳以上)と非高齢者(65歳未満)に層別し、解析した。

その結果、本剤の朝のPEF及び$FEV_{1.0}$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。

また、有害事象の発現率にも差は認められなかった。

(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

①使用成績調査

試験の目的	本剤における安全性、ならびに有効性 について使用実態下における調査を行い、適正使用での問題点を把握すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	気管支喘息の成人患者
観察期間	投与開始から 8 週間
症例数	安全性解析対象症例数 1,461 例、有効性解析対象症例数 1,349 例
実施期間	2008 年 3 月～2013 年 3 月
主な試験結果	＜**安全性**＞ 安全性解析対象 1,461 例中、副作用は 38 例 48 件(2.6%)認められた。主な副作用は、発声障害 8 件(0.5%)、咳嗽 4 件(0.3%)等であった。 ＜**有効性**[注)]＞ 有効解析対象 1,349 例中、有効症例数は 1,263 例(有効割合 93.6%)であった。

注)使用成績調査、特定使用成績調査(長期使用に関する調査及び小児に対する調査)において、気管支喘息の全般改善度を「改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の 4 段階で評価し、吸入ステロイド剤による前治療のない新規症例については「改善」を「有効」とし、他の吸入ステロイド剤からの切り替え症例については「改善」、「不変」を「有効」として有効割合を算出した。

②特定使用成績調査(長期使用に関する調査)

試験の目的	本剤の長期使用における安全性、ならびに有効性 について使用実態下における調査を行い、適正使用での問題点を把握すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を初めて投与した、気管支喘息の成人患者
観察期間	投与開始から 52 週間
症例数	安全性解析対象症例数 838 例、有効性解析対象症例数 716 例
実施期間	2008 年 7 月～2013 年 12 月
主な試験結果	＜**安全性**＞ 安全性解析対象 838 例中、副作用は 51 例 63 件(6.1%)認められた。主な副作用は、発声障害 12 件(1.4%)、気道感染 9 件(1.1%)、咳嗽 6 件(0.7%)等であった。また、52 週以上の投与患者と 52 週未満の投与患者の副作用発現割合は、3.1%(10/324)、8.0%(41/511)であった。 ＜**有効性**[注)]＞ 有効解析対象 716 例中、有効症例数は 640 例(有効割合 89.4%)であった。

注)使用成績調査、特定使用成績調査(長期使用に関する調査及び小児に対する調査)において、気管支喘息の全般改善度を「改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の 4 段階で評価し、吸入ステロイド剤による前治療のない新規症例については「改善」を「有効」とし、他の吸入ステロイド剤からの切り替え症例については「改善」、「不変」を「有効」として有効割合を算出した。

③特定使用成績調査（小児に対する調査）

試験の目的	本剤の小児における安全性、ならびに有効性 について使用実態下における調査を行い、適正使用での問題点を把握すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を初めて投与した、気管支喘息の小児患者 （症例登録時の年齢が 5 歳以上 15 歳以下）
観察期間	投与開始から 104 週間
症例数	安全性解析対象症例数 269 例、有効性解析対象症例数 233 例
実施期間	2011 年 5 月～2015 年 1 月
主な試験結果	＜**安全性**＞ 安全性解析対象 269 例中、副作用は 4 例 5 件（1.5%）に認められた。 ＜**有効性**[注)]＞ 有効解析対象 233 例中、有効症例数は 216 例（有効割合 92.7%）であった。

注）使用成績調査、特定使用成績調査（長期使用に関する調査及び小児に対する調査）において、気管支喘息の全般改善度を「改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の 4 段階で評価し、吸入ステロイド剤による前治療のない新規症例については「改善」を「有効」とし、他の吸入ステロイド剤からの切り替え症例については「改善」、「不変」を「有効」として有効割合を算出した。

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

比較試験

【成人気管支喘息患者】

BDP-CFC 対照非盲検比較試験

「Ⅴ.5(4). 1） 有効性検証試験」の項参照

(7) その他

該当資料なし

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

副腎皮質ステロイド

一般名 ： 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

注意 ： 関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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（GR）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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1）GR 結合親和性（*in vitro* 試験）[15)]

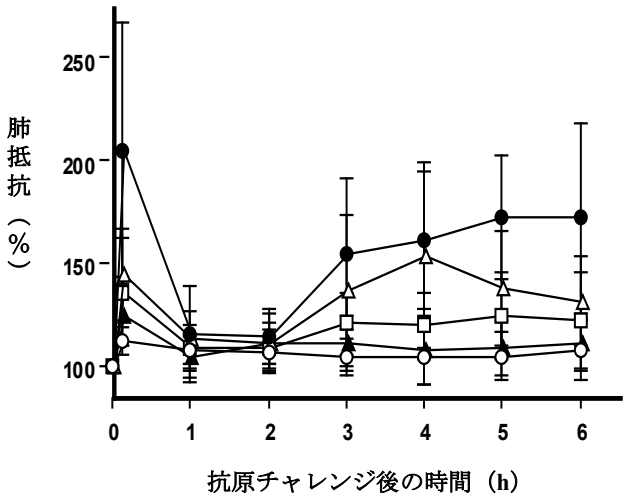
ラット肺組織から調製したサイトゾールを用いて、^{3}H-トリアムシノロンアセトニドをトレーサーとした競合的結合阻害実験を行い、シクレソニドとその活性代謝物である脱イソブチリル体のGRに対する結合親和性を独立した2回の試験により評価した。デキサメタゾンの結合親和性を100とした場合のシクレソニドと脱イソブチリル体の相対的結合親和性はそれぞれ12及び1,200であり、脱イソブチリル体の方がシクレソニドに比べ100倍高かった。この結果から、脱イソブチリル体はシクレソニドの活性本体であることが示唆された。

2) 喘息抑制作用

① 即時型及び遅発型喘息反応に及ぼす影響(ラット)[16)]

喘息モデルラットにシクレソニド1.00、3.29及び6.19 μg/kg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(抗原チャレンジ)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、抗原チャレンジした群(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。

抗原曝露後の肺抵抗の変化



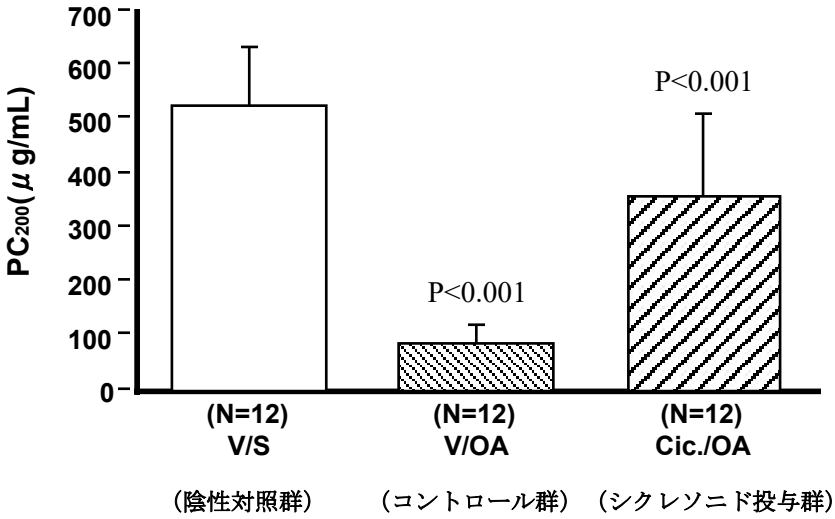
○: 陰性対照群(n=12)
●:コントロール群(n=12)
△: シクレソニド(1.00 μg/kg/day)吸入群(n=11)
□: シクレソニド(3.29 μg/kg/day)吸入群(n=12)
▲: シクレソニド(6.19 μg/kg/day)吸入群(n=12)
肺抵抗:ベースラインを100%とした相対値
平均値±標準偏差

② 気道過敏性の亢進に及ぼす影響（ラット）[16)]

喘息モデルラットにシクレソニド6.00 μg/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（抗原チャレンジ）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）と抗原チャレンジした群（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_{200}*を測定した。その結果、シクレソニドは抗原チャレンジ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

抗原曝露による気道過敏性の変化（PC_{200}）



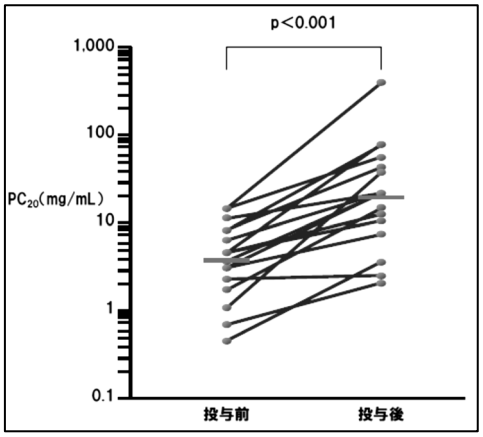
結果は、平均値＋標準偏差で示した。有意差検定は、V/Sに対するV/OAの差及びV/OAに対するCic./OAの差をStudent t検定（両側）を用いて行い、それぞれの結果をP値で示した。

PC_{200} ： 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 ： 生理食塩水チャレンジ
OA ： 卵白アルブミンチャレンジ
Cic ： シクレソニド（6.00 μg/kg、3日間反復吸入投与）

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）[17)]

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、アデノシン一リン酸（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 μg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、$FEV_{1.0}$を20％低下させるのに要したAMPの量（PC_{20}）を測定した。その結果、シクレソニドはPC_{20}を上昇させ、気道過敏性の亢進を抑制した。

シクレソニド吸入投与後の気道過敏性の変化（PC_{20}）



ー：幾何平均
Paired-t test

3）抗炎症作用

①炎症性サイトカイン産生に対する効果 （*in vitro* 試験）[15)]

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。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。

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

評価項目	シクレソニド	活性代謝物 （脱イソブチリル体）
増殖反応 （IC_{40}、nmol/L）	1.37	0.23
IL-2産生 （IC_{45}、nmol/L）	0.71	0.17
IL-4産生 （IC_{35}、nmol/L）	0.81	0.78
IL-5産生 （IC_{45}、nmol/L）	0.53	0.19
IFNγ産生 （IC_{45}、nmol/L）	1.51	0.38

ヒトCD4陽性T細胞を抗CD3モノクローナル抗体及び抗CD28 モノクローナル抗体で72時間刺激し、サイトカイン産生（IL-2、IL-4、IL-5、IFNγ）及び^{3}H-チミジン取り込みを指標とした細胞増殖に対するシクレソニド及び脱イソブチリル体の作用を検討した。被験薬は0.001～1,000 nmol/Lの濃度を用い、3～8回の実験により結果を求めた。

② 炎症細胞浸潤に対する効果（ラット）[15)]

喘息モデルラットに抗原として卵白アルブミンを吸入(抗原チャレンジ)させ、48時間後の気管支肺胞洗浄液（BALF）を採取し、炎症細胞数、TNFα（腫瘍壊死因子α）濃度を測定した。シクレソニドと活性代謝物（脱イソブチリル体）0.1～10 mg/kgは、抗原チャレンジ24及び1時間前に気管内投与した。その結果、シクレソニド及び脱イソブチリル体は気道内への好酸球浸潤及びTNFα産生を抑制した。

抗原暴露後のBALF中好酸球数及びTNFα濃度に対する作用

パラメータ	シクレソニド ED_{50}（mg/kg）	活性代謝物（脱イソブチリル体） ED_{50}（mg/kg）
好酸球数	0.5	0.7
TNFα濃度	0.4	0.4

各薬物の用量は以下のとおり

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_{50}）を求めた。

4) 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[15)]。

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$_{50}$ μg/pellet)	2.00	40.82
肉芽腫形成抑制作用 無処置ペレット (ED$_{50}$ μg/pellet)	>500	>500
胸腺重量 (ED$_{50}$ μg/pellet)	302.6	279.1
副腎重量 (% inhibition at 500 μg/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とおり
シクレソニド : 0.025~500 μg/ペレット
脱イソブチリル体 : 0.2~500 μg/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$_{50}$を求めた。

② 健康成人に本剤を1回800 μgの用量で1日2回 (1,600 μg/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[9)]。また、成人気管支喘息患者に、本剤400又は800 μg/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[18)]。

「V. 5(2) 臨床薬理試験」の項参照

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 μgである。

③ 成人気管支喘息患者を対象にした長期投与試験(200～800 μg/日)において、本剤を12ヵ月間投与したとき、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[6)]。

「V.5(4). 2)安全性試験」の項参照

5) 作用持続性（ *in vitro* 試験）[19)]

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（顆粒球マクロファージコロニー刺激因子）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、シクレソニド及び脱イソブチリル体の抗炎症作用は持続的であることが示唆された。

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

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_{50}、mol/L） 洗浄後　（IC_{50}、mol/L）	3.29×10^{-8} 1.37×10^{-8}	4.83×10^{-8} 1.40×10^{-8}
比率（洗浄後IC_{50}／洗浄なしIC_{50}）	0.42	0.29

A549細胞を6.4×10^{-11}～1.0×10^{-6} 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5 ng/mL TNFαと1ng/mL IL-1β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。

(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

該当資料なし

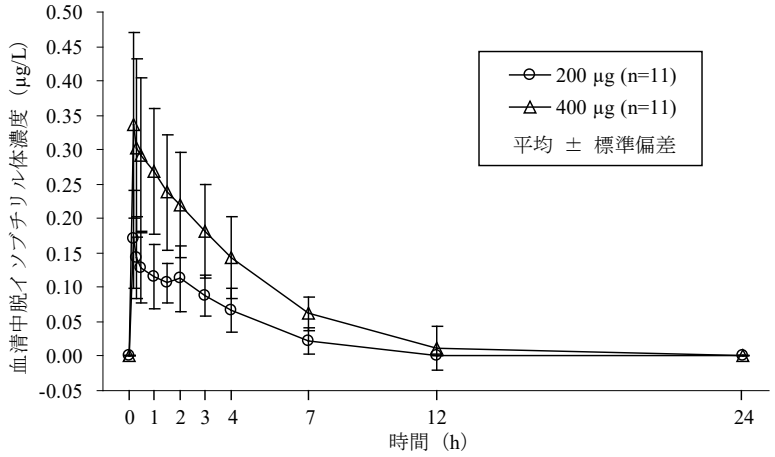
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

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[15)]。

1)成人

①単回吸入投与時の血清中濃度

健康成人に本剤200又は400 μg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[8)]。



用量	200 μg（n = 11）		400 μg（n = 11）	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差
AUC_{inf}［μg・h/L］	0.669	0.213	1.485	0.650
C_{max}［μg/L］	0.177	0.063	0.384	0.106
$t_{1/2}$［h］	2.63	1.07	2.84	0.80
t_{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 μgの用量を1日2回（1,600 μg/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[9]。

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 μgである。

③CYP3A4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400 mg 1日1回経口投与（経口剤は国内未承認）と本剤400 μg 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_τ及びC_{max}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）[20]。

④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$FEV_{1.0}$；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$FEV_{1.0}$；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1,600 μg（200 μg×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）[21]。

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 μgである。

2）小児

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[10]。

用量	200 μg（n=8）	
	平均	標準偏差
AUC_τ*［μg·h/L］	0.670	0.409
C_{max}［μg/L］	0.168	0.105
$t_{1/2}$［h］	3.24	1.47
t_{max}［h］	0.62	0.23

* 最終投与日の投与間隔（0～24時間まで）におけるAUC

(3) 中毒域
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響
「VIII. 7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ
(1) 解析方法
薬物速度論的パラメータは、モーメント解析により求めた。

(2) 吸収速度定数
該当資料なし

(3) 消失速度定数
該当資料なし

(4) クリアランス [22)]
3.044 /h/kg

(5) 分布容積 [22)]
12.060 L/kg

(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
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ーは高く（約50%）、経口バイオアベイラビリティーは1%未満であった（外国人データ）[23)]。

吸収率：該当資料なし

5. 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、^{14}C-シクレソニド0.16 mg/kgを単回静脈内投与したとき、胎児中放射能のC_{max}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[24]。また、妊娠ウサギにシクレソニド0.1 mg/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[25]。

(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^{14}C-シクレソニド0.16 mg/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0.044%以下であった[25]。

(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^{99m}Tc標識した本剤を吸入投与し、シンチグラフィー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）[2,3]。

(6) 血漿蛋白結合率

シクレソニド（0.01～10 μg/mL）のヒト血清蛋白結合率は 98.9～99.4％であった。脱イソブチリル体（0.5～500 ng/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（*in vitro* 試験）[26]。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

6. 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[24]、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(*in vitro* 試験)[27]。

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[28]、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[29]。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

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[30]。

(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活性比、存在比率

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[15]。 「VI.2(2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照

7. 排泄

（1）排泄部位及び経路

静脈内投与により、主として糞便中と考えられた（外国人データ）[23]。

（2）排泄率

健康成人に^{14}C-シクレソニド0.64 mg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）[23]。

（3）排泄速度

該当資料なし

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

(1) 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1,600 μg（200 μg × 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1,600 μg（200 μg × 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_{inf}及びC_{max}が約2倍に上昇した（外国人データ）[29]。

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 μgである。

(2) 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1,600 μgを単回吸入したとき、脱イソブチリル体のAUC_{inf}及びC_{max}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）[12]。

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 μgである。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)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[症状を増悪するおそれがある。]

2.2 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

(解説)

2.1 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。

2.2 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、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。

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並びに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。

8.2 本剤の投与期間中に急性の発作が発現した場合は、発作発現時に短時間作用性吸入 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ので、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、症状の軽減に合わせて併用薬剤を徐々に減量すること。

8.3 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。

8.4 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すること。

8.5 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、吸入ステロイド剤の投与により全身性の作用(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ので、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。

8.6 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。

8.7 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、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、他の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症症状(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。

8.8 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意）に関する項目

（解説）

8.1 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β_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。

8.2 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、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β_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。

8.3 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β_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。

8.4 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。

8.5 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が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少量に調節すること。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。

8.6 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。

8.7 吸入ステロイド剤の投与中に、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症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。好酸球性多発血管炎性肉芽腫症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、他の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症症状(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。

8.8 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。

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 結核性疾患又は感染症(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

症状を増悪するおそれがある。

9.1.2 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ことが望ましい。

9.1.3 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

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。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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

(解説)

9.1.1 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、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。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(有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症を除く)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。

9.1.2 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。

9.1.3 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。

(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[25)]。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[31)]。

（解説）

9.5 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、^{14}C-シクレソニド0.16 mg/kgを単回静脈内投与したとき、胎児中放射能のC_{max}は母体血漿の約1/4であった。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[25)]。

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[31)]。

「VII.5(2) 血液-胎盤関門通過性」及び「IX.2(5) 生殖発生毒性試験」の項参照

(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。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[25)]。

（解説）

9.6 授乳婦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^{14}C-シクレソニド0.16 mg/kgを単回静脈内投与し、投与1、4、8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[25)]。

「Ⅶ.5(3) 乳汁への移行性」の項参照

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 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。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。

9.7.2 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臨床試験は実施していない。

(解説)

9.7.1 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 [32,33]。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注意すること。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。

＜参考＞

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 50 μg/日群とプラセボ群の差の95%信頼区間及び本剤200 μg/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-0.5 cm/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 [34]。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400 μg/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 [35]。

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200 μgである。

9.7.2 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。

(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。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。[16.6.3 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 1,600 μg 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_{inf} 及び C_{max} が約 2 倍に増加した(外国人データ)[29]。

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 μgである。

7. 相互作用

10. 相互作用

活性代謝物であ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。[16.4.3 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(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 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 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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

(解説)

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-4503A4(CYP3A4)で代謝される[29,30]。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(400 mg、1 日 1 回、経口投与*)とシクレソニド(400 μg、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_{τ} 及び C_{max} 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[20]。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ので、注意すること。

＊:ケトコナゾールの経口剤は、国内未承認

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

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

種類＼頻度	1%未満	頻度不明
過敏症	発疹、そう痒	血管浮腫等の過敏症状
口腔・呼吸器	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	咳嗽
消化器		悪心
肝臓	AST の増加、ALT の増加	
精神神経系	倦怠感、頭痛	
その他	呼吸困難注)、尿中蛋白、胸部不快感注)、胸痛注)、気分不快、浮腫、動悸、気管支痙攣注)	

注) 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。

◆副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

気管支喘息の国内臨床試験における副作用

1)成人

＜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(%)
心臓障害		
動悸	1	0.2
胃腸障害		
口唇炎	1	0.2
口腔内不快感	1	0.2
全身障害および投与局所様態		
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
感染症および寄生虫症		
口腔カンジダ症	1	0.2
急性扁桃炎NOS*	1	0.2
神経系障害		
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
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	5	0.9
嗄声	5	0.9
咽喉頭疼痛	2	0.3
咽頭不快感	1	0.2
皮膚および皮下組織障害		
ざ瘡NOS*	1	0.2
発疹	2	0.3
そう痒症	1	0.2
発疹NOS*	1	0.2
血管障害		
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)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
血中コルチゾール増加	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/J 6.0 (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(%)
肝胆道系障害		
肝機能異常*	1	0.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
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、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。

使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表

時期 / 対象	承認時迄の状況	使用成績調査	合計
調査症例数	588	1,461	2,049
副作用等の発現症例数	45	38	83
副作用等の発現件数	61	48	109
副作用等の発現症例率	7.65%	2.60%	4.05%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
感染症および寄生虫症	**3 (0.51)**	**6 (0.41)**	**9 (0.44)**
口角口唇炎	1 (0.17)	－	1 (0.05)
気管支炎	－	1 (0.07)	1 (0.05)
口腔カンジダ症	1 (0.17)	－	1 (0.05)
咽頭炎	－	1 (0.07)	1 (0.05)
肺炎	－	2 (0.14)	2 (0.10)
扁桃炎	1 (0.17)	-	1 (0.05)
癜風	－	1 (0.07)	1 (0.05)
細菌性気管支炎	－	1 (0.07)	1 (0.05)
精神障害	**－**	**1 (0.07)**	**1 (0.05)**
不快気分	－	1 (0.07)	1 (0.05)
神経系障害	**5 (0.85)**	**4 (0.27)**	**9 (0.44)**
脳血管障害	－	1 (0.07)	1 (0.05)
浮動性めまい	－	1 (0.07)	1 (0.05)
味覚異常	1 (0.17)	－	1 (0.05)
頭痛	1 (0.17)	1	2 (0.10)
感覚鈍麻	2 (0.34)	－	2 (0.10)
嗅覚錯誤	1 (0.17)	－	1 (0.05)
傾眠	1 (0.17)	－	1 (0.05)
振戦	－ -	1 (0.07)	1 (0.05)
心臓障害	**1 (0.17)**	**3 (0.21)**	**4 (0.20)**
心臓性喘息	－	1 (0.07)	1 (0.05)
動悸	1 (0.17)	2 (0.14)	3 (0.15)
血管障害	**1 (0.17)**	**－**	**1 (0.05)**
高血圧	1 (0.17)	－	1 (0.05)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**－**	**4 (0.27)**	**4 (0.20)**
咳嗽	6 (1.02)	8 (0.55)	14 (0.68)
発声障害	5 (0.85)	－	5 (0.24)
呼吸困難	－	1 (0.07)	1 (0.05)
喘鳴	1 (0.17)	3 (0.21)	4 (0.20)
口腔咽頭不快感	2 (0.34)	2 (0.14)	4 (0.20)
口腔咽頭痛	－	4 (0.27)	4 (0.20)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

副作用の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
胃腸障害	**2 (0.34)**	**3 (0.21)**	**5 (0.24)**
口腔内不快感	1 (0.17)	－	1 (0.05)
口内炎	－	1 (0.07)	1 (0.05)
舌障害	－	1 (0.07)	1 (0.05)
口の錯感覚	1 (0.17)	－	1 (0.05)
口腔粘膜びらん	－	1 (0.07)	1 (0.05)
皮膚および皮下組織障害	**5 (0.85)**	**2 (0.14)**	**7 (0.34)**
ざ瘡	1 (0.17)	－	1 (0.05)
そう痒症	1 (0.17)	1 (0.07)	2 (0.10)
発疹	3 (0.51)	1 (0.07)	4 (0.20)
一般・全身障害および投与部位の状態	**10 (1.70)**	**5 (0.34)**	**15 (0.73)**
胸部不快感	4 (0.68)	－	4 (0.20)
異常感	1 (0.17)	3 (0.21)	4 (0.20)
倦怠感	2 (0.34)	－	2 (0.10)
浮腫	1 (0.17)	－	1 (0.05)
口渇	2 (0.34)	2 (0.14)	4 (0.20)
臨床検査	**12 (2.04)**	**3 (0.21)**	**15 (0.73)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.51)	－	3 (0.15)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.51)	1 (0.07)	4 (0.20)
血中ビリルビン増加	1 (0.17)	－	1 (0.05)
血中カルシウム増加	－	1 (0.07)	1 (0.05)
血中コルチゾール増加	1 (0.17)	－	1 (0.05)
血中クレアチニン増加	1 (0.17)	－	1 (0.05)
血中ブドウ糖増加	－	1 (0.07)	1 (0.05)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.17)	－	1 (0.05)
血小板数減少	1 (0.17)	－	1 (0.05)

MedDRA/J version (18.1)

特定使用成績調査(長期使用)における副作用・感染症の発現状況一覧表

時期 / 対象	承認時迄の状況	使用成績調査	合計
調査症例数	143	838	981
副作用等の発現症例数	12	51	63
副作用等の発現件数	18	63	81
副作用等の発現症例率	8.39%	6.09%	6.42%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
感染症および寄生虫症	**1 (0.70)**	**10 (1.19)**	**11** (1.12)
気管支炎	－	1 (0.12)	1 (0.10)
口腔カンジダ症	－	1 (0.12)	1 (0.10)
咽頭炎	－	1 (0.12)	1 (0.10)
扁桃炎	1 (0.70)	－	1 (0.10)
中咽頭カンジダ症	－	1 (0.12)	1 (0.10)
感染性腸炎	－	1 (0.12)	1 (0.10)
気道感染	－	9 (1.07)	9 (0.92)
神経系障害	**1 (0.70)**	**－**	**1 (0.10)**
味覚異常	1 (0.70)	－	1 (0.10)
心臓障害	**－**	**1 (0.12)**	**1 (0.10)**
ストレス心筋症	－	1 (0.12)	1 (0.10)
血管障害	**1 (0.70)**	**1 (0.12)**	**2 (0.20)**
高血圧	1 (0.70)	－	1 (0.10)
末梢血管障害	－	1 (0.12)	1 (0.10)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**4 (2.80)**	**31 (3.70)**	**35 (3.57)**
喘息	－	4 (0.48)	4 (0.41)
咳嗽	－	6 (0.72)	6 (0.61)
発声障害	1 (0.70)	12 (1.43)	13 (1.33)
呼吸困難	2 (1.40)	－	2 (0.20)
咽喉刺激感	－	1 (0.12)	1 (0.10)
上気道の炎症	－	1 (0.12)	1 (0.10)
喉頭不快感	－	2 (0.24)	2 (0.20)
喉頭刺激感	－	1 (0.12)	1 (0.10)
痰貯留	－	1 (0.12)	1 (0.10)
口腔咽頭不快感	－	5 (0.60)	5 (0.51)
口腔咽頭痛	1 (0.70)	－	1 (0.10)
胃腸障害	**－**	**5 (0.60)**	**5 (0.51)**
歯肉腫脹	－	1 (0.12)	1 (0.10)
悪心	－	1 (0.12)	1 (0.10)
口内炎	－	4 (0.48)	4 (0.41)
頬粘膜のあれ	－	1 (0.12)	1 (0.10)

MedDRA/J version (18.1)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

副作用の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
皮膚および皮下組織障害	**1 (0.70)**	**2 (0.24)**	**3 (0.31)**
そう痒症	1 (0.70)	－	1 (0.10)
発疹	－	1 (0.12)	1 (0.10)
皮膚障害	－	1 (0.12)	1 (0.10)
筋骨格系および結合組織障害	**－**	**2 (0.24)**	**2 (0.20)**
筋痙縮	－	1 (0.12)	1 (0.10)
筋骨格系胸痛	－	1 (0.12)	1 (0.10)
一般・全身障害および投与部位の状態	**3 (2.10)**	**1 (0.12)**	**4 (0.41)**
胸部不快感	1 (0.70)	－	1 (0.10)
倦怠感	2 (1.40)	－	2 (0.20)
口渇	－	1 (0.12)	1 (0.10)
臨床検査	**5 (3.50)**	**2 (0.24)**	**7 (0.71)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.70)	－	1 (0.10)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.70)	－	1 (0.10)
血中ビリルビン増加	1 (0.70)	－	1 (0.10)
血中ブドウ糖増加	－	2 (0.24)	2 (0.20)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.70)	－	1 (0.10)
好中球百分率増加	1 (0.70)	－	1 (0.10)
リンパ球百分率減少	1 (0.70)	－	1 (0.10)
尿中蛋白陽性	1 (0.70)	－	1 (0.10)

MedDRA/J version (18.1)

特定使用成績調査(小児)における副作用・感染症の発現状況一覧表

時期 / 対象	承認時迄の状況	使用成績調査(小児)	合計
調査症例数	203	269	472
副作用等の発現症例数	2	4	6
副作用等の発現件数	2	5	7
副作用等の発現症例率	0.99%	1.49%	1.27%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
感染症および寄生虫症	**－**	**1 (0.37)**	**1 (0.21)**
単純ヘルペス	－	1 (0.37)	1 (0.21)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (0.49)**	**1 (0.37)**	**2 (0.42)**
喘息	1 (0.49)	－	1 (0.21)
咳嗽	－	1 (0.37)	1 (0.21)
肝胆道系障害	**1 (0.49)**	**－**	**1 (0.21)**
肝機能異常	1 (0.49)	－	1 (0.21)
臨床検査	**－**	**2 (0.74)**	**2 (0.42)**
血中コルチゾール減少	－	1 (0.37)	1 (0.21)
血中乳酸脱水素酵素増加	－	1 (0.37)	1 (0.21)
肝機能検査異常	－	1 (0.37)	1 (0.21)

MedDRA/J version (18.1)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

長期間の過量投与（用法及び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。

13.2 処置

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。

(解説)

13.1 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。

13.2 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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

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 吸入前

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。

14.1.2 吸入時

(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) 専用のアダプターを使用すること。

14.1.3 吸入後

本剤吸入後に、うがいを実施するように指導すること(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。

14.1.4 保管時

(1) 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。

(2) 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)。

(解説)

14.1.2 (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。

14.1.3 うがい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、口腔内カンジタ症や嗄声の発現率が減少することが期待できる。高齢者等でうがいができない場合には、口をすすぐ等を指導することも有効である。

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

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

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、呼吸器系及び腎臓に対して特記すべき作用は認められなかった[36)]。

試験内容	動物種	試験方法	投与量／投与方法	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	20 mg/kg、静脈内	5	シクレソニドは20 mg/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	20 mg/kg、静脈内	5	シクレソニドは20 mg/kgの用量まで一般症状に影響を与えなかった。
心血管系及び呼吸器系への影響	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1 mg/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1 mg/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10 mg/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。

(3)その他の薬理試験

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 [37)]

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、2,000 mg/kg	2,000 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、2,000 mg/kg	2,000 mg/kg以上

(2) 反復投与毒性試験

① 亜急性毒性試験[38,39)]

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。

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。

イヌ（4週間及び3ヵ月間吸入投与）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。

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。

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。

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。

② 慢性毒性試験[38,40)]

ラットにおける6ヵ月間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。

イヌにおける12ヵ月間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。

また、シクレソニドの経口投与では、ラット6ヵ月間及びイヌ12ヵ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。

投与経路[a]	動物種（動物数[b]）		投与期間[c]	投与量（μg/kg/日）[d]	無毒性量（μg/kg/日）
吸入（DPI）	成熟動物	ラット（10）	4週間	15.3、50.5、156.5	50.5
吸入（pMDI）		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）		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）		イヌ（4）	4週間	15、50、100	50
吸入（pMDI）		イヌ（4）	4週間*	19、61、118	61
吸入（pMDI）		イヌ（4）	4週間	1.35、3.9、15.0	15.0[e]
吸入（pMDI/DPI）		イヌ（4）	3ヵ月間	pMDI ：15、53、111 DPI ：113	53（pMDI）
吸入（DPI）		イヌ（4）	12ヵ月間	18、47、92	47
経口[39)]		ラット（10）	4週間	100、450、2,000	450
経口[41)]		ラット（20）	6ヵ月間	80、360、1,600	360
経口[39)]		イヌ（3）	4週間	10、40、400	40
経口[41)]		イヌ（5）	12ヵ月間	5、30、200	30
吸入（pMDI）	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

(3) 遺伝毒性試験 [41)]

シクレソニドは、Salmonella typhimurium及びEscherichia coli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。

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*in vitro* 小核試験では、染色体異常誘発性は認められなかった。

シクレソニドの経口投与によるマウス小核試験では、75 mg/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。

(4) がん原性試験 [42)]

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 μg/kg/日（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 μg/kg/日）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。

(5) 生殖発生毒性試験 [31)]

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。

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。

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。

試験種類	投与期間	投与量（μg/kg/日）	投与経路	無毒性量（μg/kg/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

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性 [43)]

① 抗原性（モルモット、マウス、ラット）

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。マウスー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。

② 皮膚感作性試験（モルモット）

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。

③ 性ホルモン濃度への影響の検討（ラット）

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。

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤 ： 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（シクレソニド） ： 該当しない

2. 有効期間

有効期間 ： 3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 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。

20.2 容器は空になっても火中に投じないこと。

20.3 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。

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

その他患者向け資材 ：

- オルベスコ®を使用している方へ（成人・小児）
- エアロチャンバープラス（マウスピースタイプ・マスクタイプ）のご使用にあたって
- オルベスコ®を処方された患者さんへ 使用期間確認シール説明書

＜参照先＞

TEIJIN Medical Web 帝人ファーマ株式会社 医療関係者向けサイト

https://medical.teijin-pharma.co.jp/

6. 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

7. 国際誕生年月日

2004 年 2 月 24 日（オーストラリア）

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

	オルベスコ® 50 μgインヘラー 112吸入用	オルベスコ® 100 μgインヘラー 56吸入用	オルベスコ® 100 μgインヘラー 112吸入用	オルベスコ® 200 μgインヘラー 56吸入用
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
承認番号	21900AMY00025000	22300AMX00438000	21900AMY00026000	21900AMY00028000
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
販売開始年月日	2007年6月8日	2011年4月7日	2007年6月8日	2007年6月8日

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

2011 年 1 月 21 日　小児用量追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日 ： 2018 年 8 月 3 日

内容 ： 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

11. 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

12. 投薬期間制限に関する情報

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

13. 各種コード

販売名	包装	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（13桁） 番号	レセプト電算処理 システム用コード
オルベスコ® 50 μgインヘラー 112吸入用	1キット	2290702G1025	2290702G1025	1177589010101	620004888
	10キット			1177589010102	
オルベスコ® 100 μgインヘラー 56吸入用	1キット	2290702G4024	2290702G4024	1205756010101	622057501
	10キット			1205756010102	
オルベスコ® 100 μgインヘラー 112吸入用	1キット	2290702G2021	2290702G2021	1177596010101	620004889
	10キット			1177596010102	
オルベスコ® 200 μgインヘラー 56吸入用	1キット	2290702G3028	2290702G3028	1177602010101	620004890
	10キット			1177602010102	

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

1） 一般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 2021』
2） Newman S、 et al.: Respir. Med 2006;100(3): 375 -384.（PMID:16275052）
3） Leach C.L、 et al.: J. Aerosol Med 2006; 19(2): 117-126.（PMID:16796536）
4） 社内報告: プラセボとの二重農研比較試験（気管支喘息患者） 2007（2007 年 4 月 18 日承認、CTD2.7.3.2）
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(2007 年 4 月 18 日承認、CTD2.7.3.2)
6） Adachi M、 et al: Ther Res 2008; 29(5): 821-832.
7） 社内報告: 用量確認試験（小児気管支喘息患者）2010（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.6.4）
8） 深瀬広幸: 薬理と治療 2006; 34(11): 1191-1199.
9） 深瀬広幸: 薬理と治療 2006; 34(11): 1201-1208.
10） 社内報告: 薬物動態（小児気管支喘息患者） 2010（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.6.2）
11） 社内報告: 長期投与試験（小児気管支喘息患者）2010（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.6.20）
12） 社内報告: 薬物動態（肝機能障害患者） 2007（2007 年 4 月 18 日承認、CTD2.7.2.2.5.2）
13） 社内報告: 有効性（高齢気管支喘息患者） 2007（2007 年 4 月 18 日承認、CTD2.7.3.3.3）
14） 社内報告: 安全性（高齢気管支喘息患者） 2007（2007 年 4 月 18 日承認、CTD2.7.4.5.1）
15） Stoeck M、 et al: J Pharmacol Exp Ther 2004; 309(1): 249-258.（PMID:14718604）
16） 社内報告: 喘息抑制作用（卵白アルブミン感作ラット） 2007（2007 年 4 月 18 日承認、CTD2.6.2.2.2）
17） Kanniess F、 et al: Pulm Pharmacol Ther 2001; 14(2): 141-147.（PMID:11273796）
18） 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（2007 年 4 月 18 日承認、CTD2.7.4.3）
19） 社内報告: 薬効持続性（*in vitro*） 2007（2007 年 4 月 18 日承認、CTD2.6.2.2.1）
20） 社内報告: 薬物動態（健康成人、CYP3A4 阻害剤併用） 2007（2007 年 4 月 18 日承認、CTD2.7.2.2.4）
21） 社内報告: 薬物動態（気管支喘息患者） 2007（2007 年 4 月 18 日承認、CTD2.7.2.2.4）
22） 社内報告: 薬物動態（健康成人、吸入投与） 2007（2007 年 4 月 18 日承認、CTD2.7.2.2.3）
23） 社内報告: 薬物動態（健康成人、静脈内及び経口投与） 2007（2007 年 4 月 18 日承認、CTD2.7.2.2.6.1）
24） Nave R、 et al: Biopharm Drug Dispos 2006; 27(4): 197-207.（PMID:16566061）
25） 社内報告: 薬物動態（妊娠ラット、妊娠ウサギ） 2007（2007 年 4 月 18 日承認、CTD2.6.4.4.3, 2.6.4.6.6）
26） Rohatagi S、 et al: Am J Ther 2005; 12(3): 201-209.（PMID:15891262）
27） 社内報告: 代謝（ラット肺組織） 2007（2007 年 4 月 18 日承認、CTD2.6.4.5）

XI. 文献

28）社内報告: 代謝（ヒト肝細胞、肝ミクロソーム） 2007（2007 年 4 月 18 日承認、CTD2.6.4.5）

29）社内報告: 薬物動態（健康高齢者） 2007（2007 年 4 月 18 日承認、CTD2.7.2.2.5.1）

30）Peet CF、 et al: Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2005; 30(4): 275-286.（PMID:16435573）

31）社内報告: 生殖発生毒性（ラット、ウサギ） 2007（2007 年 4 月 18 日承認、CTD2.6.6.6）

32）Anhøj J、 et al: Pediatrics 2002; 109(3): E40.（PMID:11875168）

33）Bisgaard H: Acta Paediatr 1993; 82(12): 1066-1071.（PMID:8155929）

34）Skoner DP、 et al: Pediatrics 2008; 121(1): e1-e14.（PMID:18070931）

35）Agertof L、 et al: Pediatr Allergy Immunol 2010; 21(1 Pt 2): e199-e205.（PMID:19320851）

36）社内報告: 一般薬理（マウス、ラット、ネコ、イヌ） 2007（2007 年 4 月 18 日承認、CTD2.6.2.3.2）

37）社内報告: 単回投与毒性（マウス、ラット） 2007（2007 年 4 月 18 日承認、CTD2.6.6.2）

38）社内報告: 亜急性毒性（ラット、イヌ） 2007（2007 年 4 月 18 日承認、CTD2.6.6.3）

39）社内報告: 亜急性毒性（幼若ラット） 2010（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.6.6.3）

40）社内報告: 慢性毒性（ラット、イヌ） 2007（2007 年 4 月 18 日承認、CTD2.6.6.3）

41）社内報告: 遺伝毒性（*in vitro*、マウス） 2007（2007 年 4 月 18 日承認、CTD2.6.6.4）

42）社内報告: がん原性（ラット、マウス） 2007（2007 年 4 月 18 日承認、CTD2.6.6.5）

43）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（2007 年 4 月 18 日承認、CTD2.6.6.8）

2. その他の参考文献

該当なし

1. 主な外国での発売状況

成人への適応は、世界 42 カ国で承認されている。

また、小児の適応は、オーストラリア、カナダ、香港、日本、マレーシア、メキシコ、南アフリカ、韓国、スイス、台湾の 10 カ国で承認されている。

（2022 年 5 月現在）

海外の承認状況代表的な添付文書の概要

国名	カナダ
会社名	Covis Pharma GmbH
販売名	Alvesco® 100 mcg and 200 mcg/ actuation (ex-valve)
承認年月	2006 年 9 月：成人 2007 年 7 月：12～17 歳 2009 年 2 月：6～11 歳
規格	100、200 μg/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
効能・効果	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
用法・用量	＜成人及び12歳以上の未成年者＞ ● 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。 ● 推奨用量範囲は1日100 μgから800 μgである。 ● 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。 ● 一部の重症喘息患者については1日800 μg（400 μgを1日2回投与）で更に適切に管理できる。 ● 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。 ＜6～11歳の小児＞ ● 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、100～200 μgを1日1回である。 ● 推奨用量範囲は1日100～200 μg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。 ● 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。

XII. 参考資料

国名	米国
会社名	Covis Pharma US, Inc
販売名	ALVESCO (ciclesonide) Inhalation Aerosol 80 mcg, 160 mcg
承認年月	2008 年 1 月
規格	80、160 μg/パフ 内容量：60回噴射分
効能・効果	12 歳以上の成人および青年期の喘息の治療。
用法・用量	ALVESC治療前の治療法 ①気管支拡張薬の投与を受けていた12歳以上の患者 ALVESCO 通常用量:80 μg 1日2回 ALVESCO 最高用量:160 μg 1日2回 ②コルチコステロイドの吸入を受けていた12歳以上の患者 ALVESCO 通常用量:80 μg 1日2回 ALVESCO 最高用量:320 μg 1日2回 ③コルチコステロイドの投与を受けていた12歳以上の患者 ALVESCO 通常用量:320 μg 1日2回 ALVESCO 最高用量:320 μg 1日2回 プレドニゾン治療の少なくとも1週間後に開始して、週単位で2.5 mg/日を超えないように徐々に減らす必要があります。 患者は、状態を注意深く観察すること。

本邦における「4. 効能又は効果」、「6. 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。
国内の承認内容の範囲で使用すること。

4. 効能又は効果

気管支喘息

6. 用法及び用量

成人

通常、成人にはシクレソニドとして100～400 μg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 μgとする。

また、1日に800 μgを投与する場合は、朝、夜の1日2回に分けて投与する。

小児

通常、小児にはシクレソニドとして100～200 μg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 μg1日1回まで減量できる。

2. 海外における臨床支援情報

（1）妊婦等への投与に関する海外情報

米国

＜添付文書＞

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Teratogenic Effects: Pregnancy Category C

Oral administration of ciclesonide in rats up to 900 mcg/kg/day (approximately 10 times the maximum human daily inhalation dose based on mcg/m /day) produced no teratogenicity or other fetal effects. However, subcutaneous administration of ciclesonide in rabbits at 5 mcg/kg/day (less than the maximum human daily inhalation dose based on mcg/m /day) or greater produced fetal toxicity. This included fetal loss, reduced fetal weight, cleft palate, skeletal abnormalities including incomplete ossifications, and skin effects. No toxicity was observed at 1 mcg/kg (less than the maximum human daily inhalation dose based on mcg/m).

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. ALVESCO should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. Experience with oral corticosteroids since their introduction in pharmacologic as opposed to physiologic doses suggests that rodents are more prone to teratogenic effects from corticosteroids than humans. In addition, because there is a natural increase in corticosteroid production during pregnancy, most women will require a lower exogenous corticosteroid dose and many will not need corticosteroid treatment during pregnancy.

Non-teratogenic Effects: Hypoadrenalism may occur in infants born of mothers receiving corticosteroids during pregnancy. Such infants should be carefully monitored.

8.3 Nursing Mothers

It is not known if ciclesonide is secreted in human milk. However, other corticosteroids are excreted in human milk. In a study with lactating rats, minimal, but detectable levels of ciclesonide were recovered in milk. Caution should be used when ALVESCO is administered to nursing women.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of ALVESCO in children under 12 years of age have not been established.

Two randomized, double-blind, placebo-controlled studies were conducted to evaluate the efficacy of ALVESCO 40, 80, or 160 mcg administered once daily for 12 weeks in patients 4 to 11 years of age with asthma. These studies included 1018 patients previously using either controller therapy (predominately inhaled corticosteroids) or reliever therapy (bronchodilator therapy alone). The patients had a mean baseline percent predicted FEV of 68%. The primary efficacy endpoint was morning pre-dose FEV . Other measures of efficacy included AM PEF, asthma symptoms, and rescue albuterol use. The studies showed inconsistent results and do not establish the efficacy of ALVESCO in patients 4 to 11 years of age.

One randomized, double-blind, placebo-controlled study was conducted to evaluate the efficacy of ALVESCO 40, 80, and 160 mcg administered once daily for 24 weeks in 992 patients 2 to 6 years of age with persistent asthma. The primary efficacy endpoint was time to the first severe asthma exacerbation [defined as worsening of asthma which required treatment with systemic (including oral) steroids or any other asthma medication besides treatment medication and rescue medication] or lack of improvement, whichever occurred first. No statistically significant differences were observed for the individual comparisons of ALVESCO 40, 80, and 160 mcg to placebo. Results from this study did not establish efficacy of ALVESCO in patients 2 to 6 years of age.

XII. 参考資料

The safety of ALVESCO was evaluated in 957 children between the ages of 4 and 11 and 747 children between the ages of 2 and 6 years of age who were treated with ALVESCO in the three controlled clinical studies, two open-label one-year safety extensions of the controlled clinical studies, and one open-label safety study. In the controlled studies, the distribution of adverse events in the ALVESCO and placebo groups was similar. The type of adverse events reported were similar to events reported in this patient population with other inhaled corticosteroids. The open-label safety studies in children 4 to 11 years of age compared the safety of ALVESCO in doses up to 160 mcg once daily with an orally inhaled corticosteroid comparator. The types of adverse events seen were similar to those seen in the 12-week controlled studies.
Studies in children under 2 years of age have not been conducted given the lack of efficacy observed in patients 2 to 11 years of age.
Controlled clinical studies have shown that orally inhaled corticosteroids may cause a reduction in growth velocity in pediatric patients. In these studies, the mean reduction in growth velocity was approximately one centimeter per year (range 0.3 to 1.8 cm per year) and appears to be related to dose and duration of exposure. This effect has been observed in the absence of laboratory evidence of hypothalamic-pituitary-adrenal (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 pediatric patients receiving orally inhaled corticosteroids, including ALVESCO, should be monitored routinely (e.g., via stadiometry).
A 52-week, multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, arallel-group study was conducted to assess the effect of orally inhaled ciclesonide on growth rate in 609 pediatric patients with mild persistent asthma, aged 5 to 8.5 years. Treatment groups included orally inhaled ciclesonide 40 mcg or 160 mcg or placebo given once daily. Growth was measured by stadiometer height during the baseline, treatment and follow-up periods. The primary comparison was the difference in growth rates between ciclesonide 40 mcg and 160 mcg and placebo groups. Conclusions cannot be drawn from this study because compliance could not be assured. There was no difference in efficacy measures between the placebo and the ALVESCO groups. Ciclesonide blood levels were also not measured during the one-year treatment period.
The potential growth effects of prolonged treatment with orally inhaled corticosteroids should be weighed gainst clinical benefits obtained and the availability of safe and effective noncorticosteroid treatment alternatives. To minimize the systemic effects of orally inhaled corticosteroids, including ALVESCO, each patient should be titrated to his/her lowest effective dose.

2021年12月

カナダ

＜製品モノグラフ＞

Special Populations

Pregnant Women: There are no adequate and well controlled studies in pregnant women. However, serum concentrations of ciclesonide are generally very low following inhaled administration; thus, fetal exposure is expected to be negligible and the potential for reproductive toxicity low. As with other inhaled corticosteroids, ciclesonide should only be used during pregnancy when the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the mother, fetus or infant. Infants born to mothers who received corticosteroids during pregnancy should be observed carefully for hypoadrenalism. The extent of exposure in pregnancy during clinical trials: Very Limited: individual cases only.

Nursing Women: It is unknown if ciclesonide and/or its active metabolite is excreted in human milk. In rats, however, very low levels of ciclesonide and/or its metabolites (<0.05% of dose) were found to be excreted into the milk following intravenous or oral administration. As with other inhaled corticosteroids, ALVESCO should only be used in nursing women when the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the mother and/or infant.

Pregnancy:

Do not use this medication if you are pregnant, plan to become pregnant or are breastfeeding without first discussing with your doctor.

2021年3月

本邦における添付文書「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）、オーストラリア分類等とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。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。

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。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。

分　　類	
オーストラリア分類： An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	B3

参考：分類の概要
オーストラリアの分類：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 occurrence of fetal damage、 the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等への投与に関する海外情報

米国

＜添付文書＞

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of ALVESCO in children under 12 years of age have not been established.

Two randomized, double-blind, placebo-controlled studies were conducted to evaluate the efficacy of ALVESCO 40, 80, or 160 mcg administered once daily for 12 weeks in patients 4 to 11 years of age with asthma. These studies included 1018 patients previously using either controller therapy (predominately inhaled corticosteroids) or reliever therapy (bronchodilator therapy alone). The patients had a mean baseline percent predicted FEV of 68%. The primary efficacy endpoint was morning pre-dose FEV . Other measures of efficacy included AM PEF, asthma symptoms, and rescue albuterol use. The studies showed inconsistent results and do not establish the efficacy of ALVESCO in patients 4 to 11 years of age.

One randomized, double-blind, placebo-controlled study was conducted to evaluate the efficacy of ALVESCO 40, 80, and 160 mcg administered once daily for 24 weeks in 992 patients 2 to 6 years of age with persistent asthma. The primary efficacy endpoint was time to the first severe asthma exacerbation [defined as worsening of asthma which required treatment with systemic (including oral) steroids or any other asthma medication besides treatment medication and rescue medication] or lack of improvement, whichever occurred first. No statistically significant differences were observed for the individual comparisons of ALVESCO 40, 80, and 160 mcg to placebo. Results from this study did not establish efficacy of ALVESCO in patients 2 to 6 years of age.

The safety of ALVESCO was evaluated in 957 children between the ages of 4 and 11 and 747 children between the ages of 2 and 6 years of age who were treated with ALVESCO in the three controlled clinical studies, two open-label one-year safety extensions of the controlled clinical studies, and one open-label safety study. In the controlled studies, the distribution of adverse events in the ALVESCO and placebo groups was similar. The type of adverse events reported were similar to events reported in this patient population with other inhaled corticosteroids. The open-label safety studies in children 4 to 11 years of age compared the safety of ALVESCO in doses up to 160 mcg once daily with an orally inhaled corticosteroid comparator. The types of adverse events seen were similar to those seen in the 12-week controlled studies.

Studies in children under 2 years of age have not been conducted given the lack of efficacy observed in patients 2 to 11 years of age.

Controlled clinical studies have shown that orally inhaled corticosteroids may cause a reduction in growth velocity in pediatric patients. In these studies, the mean reduction in growth velocity was approximately one centimeter per year (range 0.3 to 1.8 cm per year) and appears to be related to dose and duration of exposure. This effect has been observed in the absence of laboratory evidence of hypothalamic-pituitary-adrenal (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 pediatric patients receiving orally inhaled corticosteroids, including ALVESCO, should be monitored routinely (e.g., via stadiometry).

A 52-week, multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, arallel-group study was conducted

to assess the effect of orally inhaled ciclesonide on growth rate in 609 pediatric patients with mild persistent asthma, aged 5 to 8.5 years. Treatment groups included orally inhaled ciclesonide 40 mcg or 160 mcg or placebo given once daily. Growth was measured by stadiometer height during the baseline, treatment and follow-up periods. The primary comparison was the difference in growth rates between ciclesonide 40 mcg and 160 mcg and placebo groups. Conclusions cannot be drawn from this study because compliance could not be assured. There was no difference in efficacy measures between the placebo and the ALVESCO groups. Ciclesonide blood levels were also not measured during the one-year treatment period.
The potential growth effects of prolonged treatment with orally inhaled corticosteroids should be weighed gainst clinical benefits obtained and the availability of safe and effective noncorticosteroid treatment alternatives. To minimize the systemic effects of orally inhaled corticosteroids, including ALVESCO, each patient should be titrated to his/her lowest effective dose.

5.7 Effect on Growth
Orally inhaled corticosteroids may cause a reduction in growth velocity when administered to pediatric patients. Monitor the growth of pediatric patients receiving ALVESCO routinely (e.g., via stadiometry). To minimize the systemic effects of orally inhaled corticosteroids, including ALVESCO, titrate each patient's dose to the lowest dosage that effectively controls his/her symptoms *[see Use in Specific Populations (8.4)]*.

Pediatric Patients less than 12 Years of Age
The safety of ALVESCO in pediatric patients 4 to 11 years of age was evaluated in two studies in which ALVESCO 40 mcg, 80 mcg, and 160 mcg was administered once daily for 12 weeks and in one study in pediatric patients 2 to 6 years of age in which ALVESCO 40 mcg, 80 mcg, and 160 mcg was administered once daily for 24 weeks. Studies

2021年12月

米国においては、12 歳未満の小児における ALVESCO の承認は得られておりません。

カナダ

＜製品モノグラフ＞

Special Populations
Pediatrics (< 6 years of age): At present, there is limited data regarding the use of ALVESCO in patients <6 years of age and therefore ALVESCO is not recommended for patients younger than 6 years.

ADVERSE REACTIONS
A reduction of growth velocity in children or teenagers may occur as a result of inadequate control of chronic diseases such as asthma or from use of corticosteroids for treatment. Physicians should closely follow growth of all children taking corticosteroids by any route and weigh the benefits of corticosteroid therapy and asthma control against the possibility of growth suppression if any child's or adolescent's growth appears slowed. In a one-year study, ALVESCO was shown to have no effect on growth rates compared to placebo when administered to pediatric patients at doses of up to 200 micrograms per day

Use in Children

The clinical trial safety database for ALVESCO in pediatric patients consists of a total of 3754 children 4-11 years of age treated with ALVESCO, 50 to 200 micrograms per day, in clinical studies ranging in duration from 2 weeks to 1 year. The incidence of possibly treatment related adverse events was similar in frequency and nature to that seen in adults and adolescents. The most commonly reported adverse drug reaction was headache (0.5%).

Study demographics and trial design

Over 2900 pediatric patients aged 6 to 11 years were treated with ALVESCO in 9 short-term studies of up to 12 weeks duration and approximately 900 pediatric patients were treated with ALVESCO in 4 long-term studies up to one year. Most studies were double-blind, some were placebo controlled whereas others used budesonide or fluticasone propionate as an active control. Patients classified as mild, moderate or severe asthmatics, who were previously treated with inhaled corticosteroids or bronchodilators alone, were included in these studies.

Study results

In double-blind placebo and active-controlled studies, ALVESCO was shown to be superior to placebo and to be comparable to active comparators budesonide and fluticasone propionate in improving FEV1 and morning home PEF, in decreasing asthma symptoms, in reducing the need of rescue medication, in reducing xacerbations and in improving pediatric asthma quality of life. Efficacy of ALVESCO was comparable to that of fluticasone propionate on a 1:1 microgram basis and to budesonide on a 1:2 basis. The results of the primary efficacy endpoint of FEV1 % predicted for two randomized, doubleblind studies comparing ALVESCO versus placebo in patients aged 6 to 11 years are presented in Table 6. In the first study, superiority of 100 mcg/d ciclesonide and 200 mcg/d ciclesonide to placebo was not shown ($p = 0.140$ and 0.248 respectively), however in the second study, the difference between 200 mcg/d ciclesonide and placebo was statistically significant ($p = 0.041$). The results of the primary efficacy endpoint of morning home PEF for a third randomized, double-blind study comparing ALVESCO versus placebo, are presented in Table 7. In this study, a statistically significant improvement versus placebo in morning PEF from baseline to Week 12 was demonstrated for all doses of ALVESCO. The results for the secondary endpoint of FEV1 % predicted in this study are also provided in Table 7. Explorative analysis showed a statistically significant improvement for ALVESCO versus placebo in FEV1 % predicted. The primary efficacy results of the double-blind, randomized studies comparing ALVESCO with either budesonide or fluticasone propionate are presented in Table 8. Increases in FEV1 were comparable between ALVESCO 200 micrograms and fluticasone propionate 200 micrograms or budesonide 400 micrograms. In two placebo-controlled clinical studies conducted in patients 4 to 11 years of age, a low dose (1 microgram) cosyntropin stimulation test was performed in 60 patients after 12 weeks of dosing with 50, 100 or 200 micrograms once daily ALVESCO or placebo. The frequency of non-normal cortisol values after treatment was the same (7%) for ALVESCO treatment groups and placebo. Mean changes in peak cortisol after stimulation were comparable among ALVESCO groups and placebo. In four long-term studies 52 weeks in duration where patients were treated with variable dose ALVESCO (50 – 200 micrograms/day), there was no evidence of suppression of HPA function, as measured by 24-hour urine and serum cortisol concentrations. In a one-year study, ciclesonide was shown to have no effect on growth rates when administered to pediatric patients aged 5 to 8.5 years at doses of up to 200 micrograms per day. The point estimate for growth velocity with ciclesonide 200 micrograms was 0.15 cm/year lower than that noted with placebo (95% confidence interval - 0.33 to 0.03

cm/year). It can be concluded that ALVESCO administered once daily at doses up to 200 micrograms was not statistically different from placebo with respect to growth velocity. In addition, no significant difference was observed between ALVESCO and placebo on HPA function as measured by urinary cortisol. In a 12 week study, body height, as measured by stadiometry, was compared between ALVESCO 200 icrograms/day and budesonide 400 micrograms/day. Mean body height increased in both groups (by 1.2 cm in the ALVESCO 200 micrograms/day group and by 0.7 cm in the budesonide 400 micrograms/day group). A between-treatment comparison showed a significantly greater increase in height in children treated with ALVESCO versus those treated with budesonide (p=0.0025).

2021年3月

小児等に関する記載

本邦における添付文書の記載は以下のとおりであり、カナダ　製品モノグラフ、米国の添付文書とは異なる。

4. 効能又は効果

気管支喘息

6. 用法及び用量

小児

通常、小児にはシクレソニドとして100～200 μgを1日1回吸入投与する。なお、良好に症状がコントされている場合は50 μg1日1回まで減量できる。

9.7 小児等

9.7.1 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。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。

9.7.2 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臨床試験は実施していない。

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) 粉砕

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

＜患者向け資材＞

- オルベスコ®を使用している方へ（成人・小児）
- エアロチャンバープラス（マウスピースタイプ・マスクタイプ）のご使用にあたって
- オルベスコ®を処方された患者さんへ　使用期間確認シール説明書

＜参照先＞

TEIJIN Medical Web　帝人ファーマ株式会社　医療関係者向けサイト

https://medical.teijin-pharma.co.jp/

製造販売元
帝人ファーマ株式会社
東京都千代田区霞が関3丁目2番1号　0120-189-315
文献請求先及び問い合わせ先：メディカル情報グループ