

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2013に準拠して作成（一部2018に準拠）

吸入ステロイド喘息治療剤 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・エアゾール フルタイド ディスカス エアゾール Flutide Diskus Aerosol	
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

剤形	吸入粉末剤（ディスカス） 定量噴霧式エアゾール剤（エアゾール）
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	50ディスカス：1ブリスター中にフルチカゾンプロピオン酸エステル50μg含む 100ディスカス：1ブリスター中にフルチカゾンプロピオン酸エステル100μg含む 200ディスカス：1ブリスター中にフルチカゾンプロピオン酸エステル200μg含む 50μgエアゾール120吸入用：1回噴霧中にフルチカゾンプロピオン酸エステル50μg含む 100μgエアゾール60吸入用：1回噴霧中にフルチカゾンプロピオン酸エステル100μg含む
一般名	和名：フルチカゾンプロピオン酸エステル（JAN） 洋名：Fluticasone Propionate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	ディスカス： 製造販売承認年月日：2001年10月2日 薬価基準収載年月日：2001年12月7日（50, 100ディスカス） 2001年12月14日（200ディスカス） 発売年月日：2002年1月15日（100ディスカス） 2002年1月25日（200ディスカス） 2002年2月18日（50ディスカス） エアゾール： 製造販売承認年月日：2009年6月10日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2009年9月25日（販売名変更による） 発売年月日：2003年3月12日（50μgエアゾール120吸入用） 2003年12月19日（100μgエアゾール60吸入用）
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社 メディカル・インフォメーション TEL：0120-561-007（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://gskpro.com

本IFは2024年3月改訂のフルタイドディスカス添付文書及び2024年3月改訂のフルタイドエアゾール添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <https://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF 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、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

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

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

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

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

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

[IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	11. 製剤中の有効成分の定量法	10
1. 開発の経緯	1	12. 力価	10
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	13. 混入する可能性のある夾雑物	10
II. 名称に関する項目	3	14. 注意が必要な容器・外観が特殊な 容器に関する情報	10
1. 販売名	3	15. 刺激性	10
(1) 和名	3	16. その他	10
(2) 洋名	3	V. 治療に関する項目	11
(3) 名称の由来	3	1. 効能又は効果	11
2. 一般名	3	2. 用法及び用量	11
(1) 和名（命名法）	3	3. 臨床成績	11
(2) 洋名（命名法）	3	(1) 臨床データパッケージ	11
(3) ステム	3	(2) 臨床効果	11
3. 構造式又は示性式	3	(3) 臨床薬理試験	13
4. 分子式及び分子量	4	(4) 探索的試験	13
5. 化学名（命名法）	4	(5) 検証的試験	14
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	(6) 治療的使用	15
7. CAS登録番号	4	VI. 薬効薬理に関する項目	18
III. 有効成分に関する項目	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は 化合物群	18
1. 物理化学的性質	5	2. 薬理作用	18
(1) 外観・性状	5	(1) 作用部位・作用機序	18
(2) 溶解性	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	18
(3) 吸湿性	5	(3) 作用発現時間・持続時間	23
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	5	VII. 薬物動態に関する項目	24
(5) 酸塩基解離定数	5	1. 血中濃度の推移・測定法	24
(6) 分配係数	5	(1) 治療上有効な血中濃度	24
(7) その他の主な示性値	5	(2) 最高血中濃度到達時間	24
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	24
3. 有効成分の確認試験法	6	(4) 中毒域	25
4. 有効成分の定量法	6	(5) 食事・併用薬の影響	25
IV. 製剤に関する項目	7	(6) 母集団（ポピュレーション） 解析により判明した薬物体内 動態変動要因	25
1. 剤形	7	2. 薬物速度論的パラメータ	25
(1) 投与経路	7	(1) 解析方法	25
(2) 剤形の区別、外観及び性状	7	(2) 吸収速度定数	25
(3) 製剤の物性	8	(3) バイオアベイラビリティ	25
(4) 識別コード	8	(4) 消失速度定数	26
(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、 安定なpH域等	8	(5) クリアランス	26
(6) 無菌の有無	8	(6) 分布容積	26
2. 製剤の組成	8	(7) 血漿蛋白結合率	26
(1) 有効成分（活性成分）の含量	8	3. 吸収	26
(2) 添加物	8	4. 分布	26
(3) 添付溶解液の組成及び容量	8	(1) 血液－脳関門通過性	26
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	8	(2) 血液－胎盤関門通過性	26
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8	(3) 乳汁への移行性	27
5. 製剤の各種条件下における安定性	9	(4) 髄液への移行性	27
6. 溶解後の安定性	9	(5) その他の組織への移行性	27
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9		
8. 溶出性	9		
9. 生物学的試験法	10		
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	10		

5. 代謝	28	(3) 生殖発生毒性試験	47
(1) 代謝部位及び代謝経路	28	(4) その他の特殊毒性	47
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の 分子種	28		
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	28		
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	28		
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	29		
6. 排泄	29		
(1) 排泄部位及び経路	29		
(2) 排泄率	29		
(3) 排泄速度	29		
7. トランスポーターに関する情報	29		
8. 透析等による除去率	29		
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	30	X. 管理的事項に関する項目	48
1. 警告内容とその理由	30	1. 規制区分	48
2. 禁忌内容とその理由	30	2. 有効期間又は使用期限	48
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	31	3. 貯法・保存条件	48
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	31	4. 薬剤取扱い上の注意点	48
5. 重要な基本的注意とその理由	31	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	48
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	33	(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	48
(1) 合併症・既往歴等のある患者	33	(3) 調剤時の留意点について	49
(2) 腎機能障害患者	34	5. 承認条件等	49
(3) 肝機能障害患者	34	6. 包装	49
(4) 生殖能を有する者	34	7. 容器の材質	49
(5) 妊婦	34	8. 同一成分・同効薬	49
(6) 授乳婦	34	9. 国際誕生年月日	49
(7) 小児等	35	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	50
(8) 高齢者	35	11. 薬価基準収載年月日	50
7. 相互作用	35	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	50
(1) 併用禁忌とその理由	36	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	50
(2) 併用注意とその理由	36	14. 再審査期間	50
8. 副作用	36	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	50
(1) 重大な副作用と初期症状	36	16. 各種コード	51
(2) その他の副作用	37	17. 保険給付上の注意	51
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	43		
10. 過量投与	43	X I. 文献	52
11. 適用上の注意	44	1. 引用文献	52
12. その他の注意	45	2. その他の参考文献	52
(1) 臨床使用に基づく情報	45		
(2) 非臨床試験に基づく情報	45	X II. 参考資料	53
		1. 主な外国での発売状況	53
IX. 非臨床試験に関する項目	46	2. 海外における臨床支援情報	54
1. 薬理試験	46	(1) 妊婦に関する海外情報	54
(1) 薬効薬理試験	46	(2) 小児等に関する記載	56
(2) 副次的薬理試験	46		
(3) 安全性薬理試験	46	X III. 備考	58
(4) その他の薬理試験	46	その他の関連資料	58
2. 毒性試験	46		
(1) 単回投与毒性試験	46		
(2) 反復投与毒性試験	47		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フルタイドディスカス・ロタディスク^{*}・エアゾールは、英国グラクソ・スミスクライン社で開発された合成副腎皮質ステロイドであるフルチカゾンプロピオン酸エステルを含有する、気管支喘息治療用の吸入剤である。フルチカゾンプロピオン酸エステルは鼻過敏症の治療薬であるフルナーゼ点鼻液にも使用されている。フルチカゾンプロピオン酸エステルは局所抗炎症作用を示し、全身への影響が少ない合成副腎皮質ステロイドとして見出された。フルチカゾンプロピオン酸エステルの海外における臨床第 I 相試験はエアゾール剤 (MDI) が 1985 年に、ドライパウダーインヘラー (DPI) が 1987 年に開始され、その後、成人、小児における臨床試験により有用性が確認されたので、英国では 1992 年に製造承認申請を行い、DPI は 1993 年 2 月に、MDI は同年 6 月に承認された。

我が国では、1990 年より DPI (成人) における臨床第 I 相試験に着手した。その後、用量設定試験、ベクロメタゾンプロピオン酸エステルエアゾール (ベコタイド 50 インヘラー^{*}) との比較試験、長期投与試験等により本剤の有用性が確認されたため、1994 年 1 月に輸入承認申請を行い、1998 年 9 月に承認された (ロタディスク^{*})。さらに 2001 年 10 月には小児の用法・用量、ディスカスが追加承認され、2002 年 10 月にはエアゾール剤が追加承認された。なお、医療事故防止対策に基づき、2009 年 6 月に販売名をフルタイド 50・100 エアーからフルタイド 50 μ g・100 μ g エアゾールに変更した。また、市販後の調査に基づき、2004 年 12 月に再審査申請を行った結果、2009 年 3 月に薬事法第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

※販売中止

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 小児から成人までの気管支喘息に対して 1 日 2 回投与で、肺機能や喘息症状を改善した。
(「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」の項参照)
- (2) 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 倍の局所抗炎症作用を示した。
(「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用」の項参照)
- (3) フルチカゾンプロピオン酸エステルのヒトでの経口バイオアベイラビリティは 1% 以下である (海外データ)。また、消化管から吸収された場合、肝で速やかに代謝を受け不活性化される (ラット)。
(「VII. 薬物動態に関する項目 2. 薬物速度論的パラメータ」及び「VII. 薬物動態に関する項目 5. 代謝」の項参照)
- (4) フルタイドには DPI (ドライパウダーインヘラー) と pMDI (加圧式定量噴霧式吸入器) の 2 種類の吸入剤形があるほか、50 μ g、100 μ g、200 μ g の 3 種類の規格があり、患者の年齢や重症度に応じたフレキシブルな処方が可能である。
*小児の気管支喘息に対してはフルタイド 50 ディスカス、100 ディスカス、50 μ g エアゾール 120 吸入用、100 μ g エアゾール 60 吸入用が適応となる。200 μ g の規格はディスカスのみである。
(「IV. 製剤に関する項目 1. 剤形」の項参照)
- (5) ディスカスにはカウンターがついているので薬剤の残量が確認できる。
(「IV. 製剤に関する項目 1. 剤形」の項参照)
- (6) 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)。

I. 概要に関する項目

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）。

重大な副作用として、アナフィラキシーがあらわれることがある。

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用」の項参照）

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

フルタイド 50 ディスカス

フルタイド 100 ディスカス

フルタイド 200 ディスカス

フルタイド 50 μ g エアゾール 120 吸入用

フルタイド 100 μ g エアゾール 60 吸入用

(2) 洋名

Flutide 50 Diskus

Flutide 100 Diskus

Flutide 200 Diskus

Flutide 50 μ g Aerosol 120puffs

Flutide 100 μ g Aerosol 60puffs

(3) 名称の由来

・フルタイド

一般名である Fluticasone Propionate と、呼吸を表わす tidal より「フルタイド (Flutide)」とした。

・ディスクス

円盤状のものを意味する disk と、古代ギリシャから伝わる円盤競技である discus より「ディスクス (Diskus)」とした。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

フルチカゾンプロピオン酸エステル (JAN)

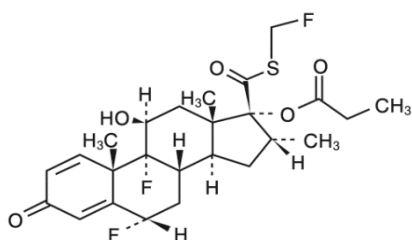
(2) 洋名 (命名法)

Fluticasone Propionate (JAN)、Fluticasone (INN)

(3) ステム

該当しない (プレドニゾン及びプレドニゾロン誘導体: pred)

3. 構造式又は示性式



II. 名称に関する項目

4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₅H₃₁F₃O₅S

分子量：500.57

5. 化学名（命名法）

（和名）：*S*-フルオロメチル 6 α ,9 α -ジフルオロ-11 β -ヒドロキシ-16 α -メチル-3-オキシ-17 α -プロピオニルオキシ
アンドロスト-1,4-ジエン-17 β -カルボチオエート

（洋名）：*S*-Fluoromethyl 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrost-1,4-diene-17 β -
carbothioate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：SN411MD（日本）（ディスクス製剤治験記号）

SN411D（日本）（ロタディスク[※]製剤治験記号）※販売中止

SN411A（日本）（エアゾール製剤治験記号）

CCI18781（英国）（化合物記号）

7. CAS 登録番号

90566-53-3 (Fluticasone)

80474-14-2 (Fluticasone Propionate)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

フルチカゾンプロピオン酸エステルは、白色の微細な粉末である。

(2) 溶解性

測定温度：21℃

溶 媒	溶解度 (w/v%)	日本薬局方の溶解度表記
ジメチルホルムアミド	33.4	溶けやすい
ジメチルスルホキシド	31.8	溶けやすい
アセトン	4.3	やや溶けやすい
ジクロロメタン	2.9	やや溶けにくい
クロロホルム	1.7	やや溶けにくい
アセトニトリル	1.6	やや溶けにくい
酢酸エチル	1.1	やや溶けにくい
メタノール	0.44	溶けにくい
エタノール (99.5)	0.33	溶けにくい
2-プロパノール	0.096	極めて溶けにくい
ジエチルエーテル	0.069	極めて溶けにくい
ヘキサン	0.00001	ほとんど溶けない
水	<0.00001	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

25℃、51～93%RH で吸湿性は認められなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

分解点：約 273℃

本剤は「日局 12」融点測定法 第 1 法により融点を測定した結果、昇温により融解せずに徐々に着色後、収縮発泡を伴い分解した。

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし（本剤は水にほとんど溶けない）

(6) 分配係数（logP）

本剤の分配係数（n-オクタノール/水）は 15,100 で、水層にはほとんど分配されなかった。

(7) その他の主な示性値

比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：約 +32～36°（アセトン及び水分を換算したもの 0.25g、ジクロロメタン 50mL、100mm）

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25°C/75%RH (暗所)	褐色ガラス瓶 (密栓)	36 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	光	25°C/蛍光灯下 (1000lux)	無色ガラス瓶 (開栓)	1 ヶ月	変化なし
	温度	65°C (暗所)	褐色ガラス瓶 (密栓)	3 ヶ月	変化なし
	温度 湿度	40°C/75%RH (暗所)	褐色ガラス瓶 (開栓)	6 ヶ月	変化なし
			褐色ガラス瓶 (密栓)	6 ヶ月	変化なし

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目


1. 剤形

(1) 投与経路

吸入


(2) 剤形の区別、外観及び性状

・ディスカス

販売名	フルタイド 50 ディスカス、フルタイド 100 ディスカス、フルタイド 200 ディスカス
剤形の区別	吸入粉末剤
規格・含量	フルタイド 50 ディスカス：1 ブリスター中に FP 50 μ g を含有する。 フルタイド 100 ディスカス：1 ブリスター中に FP 100 μ g を含有する。 フルタイド 200 ディスカス：1 ブリスター中に FP 200 μ g を含有する。
性状	定量式吸入粉末剤で、ブリスターの内容物は白色の粉末である。
外観	

FP：フルチカゾンプロピオン酸エステル

・エアゾール

販売名	フルタイド 50 μ g エアゾール 120 吸入用、フルタイド 100 μ g エアゾール 60 吸入用
剤形の区別	定量噴霧式エアゾール剤
規格・含量	フルタイド 50 μ g エアゾール 120 吸入用：1 回噴霧中に FP 50 μ g を含有する（1 缶中に FP 8.83mg を含有）。 フルタイド 100 μ g エアゾール 60 吸入用：1 回噴霧中に FP 100 μ g を含有する（1 缶中に FP 11.67mg を含有）。
1 缶中の重量	フルタイド 50 μ g エアゾール 120 吸入用：10.6g フルタイド 100 μ g エアゾール 60 吸入用：7.0g
性状	用時作動により一定量の薬液が噴霧される吸入エアゾール剤である。
外観	

FP：フルチカゾンプロピオン酸エステル

IV. 製剤に関する項目

(3) 製剤の物性

ディスカス：ブリスターの内容物は白色の粉末である。

エアゾール：密封容器の中に懸濁液が充填されており、噴霧時に微細な霧状となる。

(4) 識別コード

フルチカゾンプロピオン酸エステル含量により以下が異なる。

・ディスカス：中心ラベル上半分の色

(50 ディスカス：紫色、100 ディスカス：橙色、200 ディスカス：青色)

・エアゾール：ボンベの製品名の横にある帯の色

(50 μ g：灰色、100 μ g：淡紫色)

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

該当資料なし

(6) 無菌の有無

本剤は無菌製剤ではない。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

販売名	1 ブリスター（1 回噴霧）中のフルチカゾンプロピオン酸エステル含量
フルタイド 50 ディスカス	50 μ g
フルタイド 100 ディスカス	100 μ g
フルタイド 200 ディスカス	200 μ g
フルタイド 50 μ g エアゾール 120 吸入用	50 μ g
フルタイド 100 μ g エアゾール 60 吸入用	100 μ g

(2) 添加物

・ディスカス：賦形剤 乳糖水和物（注：夾雑物として乳蛋白を含む）

・エアゾール：噴射剤 1,1,1,2-テトラフルオロエタン

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

50、100、250 μ ディスク

(*250 μ 製剤は申請剤形ではない。200 μ 製剤の安定性は100 μ 製剤と250 μ 製剤の安定性より推定された。)

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	40°C/75%RH	オーバーラップ包装 ^{注1)}	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験	40°C/75%RH	オーバーラップ包装なし	6 ヶ月	・微粒子量の低下 ・その他の試験項目は変化なし
長期保存試験	30°C/50%RH	オーバーラップ包装 ^{注1)}	24 ヶ月	変化なし
苛酷試験 ^{注2)}	30°C/65%RH	吸入器(オーバーラップ包装なし)	12 ヶ月	変化なし

測定項目：含量、性状、類縁物質、微粒子量、微生物限度（長期保存試験で実施）

注1) 本剤をアルミニウム箱でオーバーラップ包装したもの。

注2) 50 μ 製剤、100 μ 製剤、200 μ 製剤で実施

50 μ g エアゾール 120 吸入用

	保存条件		保存形態	保存期間	結果
加速試験	30°C/60%RH	倒立	アルミニウム缶	12 ヶ月	変化なし
		正立			
	40°C/75%RH	倒立		6 ヶ月	
		正立			
長期保存試験	25°C/60%RH	倒立		24 ヶ月	
		正立			

測定項目：含量、性状、類縁物質、微粒子量、漏出率

100 μ g エアゾール 60 吸入用（アルミニウム缶に充填）

	保存条件		保存形態	保存期間	結果
加速試験	30°C/60%RH	倒立	アルミニウム缶	12 ヶ月	変化なし
		正立			
	40°C/75%RH	倒立		6 ヶ月	
		正立			
長期保存試験	25°C/60%RH	倒立		24 ヶ月	
		正立			

測定項目：含量、性状、類縁物質、微粒子量、漏出率

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

8. 溶出性

該当しない

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

ディスクス：紫外可視吸光度測定法

エアゾール：赤外吸収スペクトル測定法

11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

12. カ価

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

フルチカゾンプロピオン酸エステルの製造工程における中間体、副生成物又は分解物の混在が予想される。

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

15. 刺激性

ラットにフルチカゾンプロピオン酸エステル散剤（フルチカゾンプロピオン酸エステル 125mg 及び乳糖水和物 875mg の混合物）を 14 日間吸入投与したが、局所（呼吸気道）への刺激性はみられなかった。本投与量は、臨床吸入量（100 μ g \times 2 回/50kg/日）の約 163 倍に相当する。

16. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

気管支喘息

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。[8.1 参照]

5.2 本剤の投与開始前には、患者の喘息症状を比較的安定な状態にしておくこと。特に、喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態のときには原則として本剤は使用しないこと。

(解説)

5.1 本剤は急性発作時に投与しても速効性の効果は期待できない。

5.2 本剤はすで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われる状態で使用すること。特に、急性増悪期の患者には、短時間作用型吸入 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。

2. 用法及び用量

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。

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日の最大投与量は成人では800 μ g、小児では200 μ gを限度とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

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。

(解説)

本剤の継続投与により、患者の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への減量、つまり本剤をより低用量製剤へ変更することを考慮する必要がある。低用量製剤に変更した際は、病態の悪化による喘息症状の悪化に注意すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない(2009年3月以前承認品目)

(2) 臨床効果

1) 成人の成績^{1)~11)}

i) 海外臨床試験(成人)

成人喘息患者48例を対象に交叉比較法によるメサコリンを用いた気道過敏性試験が実施された。その結果、フルチカゾンプロピオン酸エステルエアゾール1回100 μ gを1日2回4週間投与することにより、プラセボに比して有意に気道過敏性が低下すること、またその低下作用はフルチカゾンプロピオン酸エステルロタディスク^{*}と同等であることが示されている¹⁾。

副作用はフルチカゾンプロピオン酸エステルエアゾール群では報告されなかった。

※販売中止

ii) 国内臨床試験（成人）

比較試験を含む成人気管支喘息患者 370 例^{2) ~11)} に対するフルチカゾンプロピオン酸エステルロタディスク^{*}の有効率（中等度改善以上）は 79.7%（295/370 例）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、フルチカゾンプロピオン酸エステルロタディスク^{*}1 回 100 μ g 1 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 g 1 日 4 回を 4 週間投与した結果、フルチカゾンプロピオン酸エステルロタディスク^{*}は最終全般改善度、概括安全度及び有用度^{注)}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 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

※販売中止

- 1) Langley SJ, et al. : Chest. 2002 ; 122 (3) : 806.
- 2) 宮本昭正ほか：臨床医薬. 1997 ; 13 (6) : 1587.
- 3) 宮本昭正ほか：臨床医薬. 1997 ; 13 (6) : 1609.
- 4) 大道光秀ほか：臨床医薬. 1997 ; 13 (6) : 1635.
- 5) 山岸雅彦ほか：臨床医薬. 1997 ; 13 (8) : 2097.
- 6) 田村 弦ほか：臨床医薬. 1997 ; 13 (10) : 2741.
- 7) 工藤宏一郎ほか：臨床医薬. 1994 ; 10 (3) : 689.
- 8) 鈴木俊介ほか：臨床医薬. 1997 ; 13 (11) : 2993.
- 9) 足立 満ほか：臨床医薬. 1997 ; 13 (11) : 3011.
- 10) 佐野靖之ほか：臨床医薬. 1997 ; 13 (13) : 3527.
- 11) 木原令夫ほか：臨床医薬. 1997 ; 13 (13) : 3545.

2) 小児の成績^{12) 13)}

小児気管支喘息患者 108 例^{12) 13)} に対するフルチカゾンプロピオン酸エステルディスクの有効率（中等度改善以上）^{注)}は 82.4%（89/108 例）である。

また、用量検討試験¹²⁾ の年齢層毎の有効率は以下の表のとおりである。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (7) 小児等」の項 9.7.2 参照）

	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

12) 飯倉洋治ほか：アレルギー・免疫. 2000 ; 7 (5) : 653.

13) 飯倉洋治ほか：アレルギー・免疫. 2000 ; 7 (5) : 671.

3) 小児の市販後調査（対象症例 15 歳未満）

i) 国内使用成績調査

有効性解析対象症例 692 例における有効率は 97.98%（678/692 例）であった。安全性解析対象症例 723 例における副作用発現頻度は 0.97%（7/723 例）であった。その内訳は、浮動性めまい、頭痛、発声障害、口腔内不快感、アトピー性皮膚炎、発熱及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 各 0.14%（1/723 例）であった^{注1)}。

ii) 長期使用を検討した国内特別調査

有効性解析対象症例 409 例における有効率は 99.76% (408/409 例) であった。安全性解析対象症例 519 例における副作用発現頻度は 1.35% (7/519 例) であった。その内訳は、血中コルチゾール減少 0.39% (2/519 例)、口腔カンジダ症、意識消失、息詰まり感、腎障害、好酸球数増加及び副鼻腔炎 各 0.19% (1/519 例) であった^{注1)、注2)}。

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 ヶ月の調査における症例数

(3) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験

健康成人 15 名に対してフルチカゾンプロピオン酸エステルロタディスク[※]を 100、200、400 μ g を単回投与した結果、自覚症状、他覚所見及び副腎機能検査等の諸検査においてフルチカゾンプロピオン酸エステルロタディスク[※]に起因すると思われる異常所見、検査値異常は認められなかった¹⁴⁾。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は、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 回吸入投与であり、1 日の最大投与量は成人では 800 μ g である。

※販売中止

14) 足立 満ほか：臨床医薬，1994；10（1）：17。

2) 反復投与試験

健康成人 13 名に対しフルチカゾンプロピオン酸エステルロタディスク[※]を 200、400 μ g/日、又はプラセボを 1 日 2 回、14 日間連続で投与した結果、単回投与と同様の結果を得た¹⁴⁾。

また、健康成人 8 名に対してフルチカゾンプロピオン酸エステルロタディスク[※]800 μ g/日、又はプラセボを 1 日 2 回、14 日間連続投与した結果、尿中 17-OHCS 量が投与終了時に低下したが、プラセボ群も同程度の低下を示した。他の副腎皮質機能検査では異常が認められなかった¹⁵⁾。

※販売中止

14) 足立 満ほか：臨床医薬，1994；10（1）：17。

15) 足立 満ほか：臨床医薬，1994；10（1）：31。

(4) 探索的試験

成人気管支喘息患者 193 名を対象に、フルチカゾンプロピオン酸エステルロタディスク[※]100、200、400 μ g/日のいずれかを、1 日 2 回、4 週間投与した（二重盲検・群間比較試験）。結果、最終全般改善度における「中等度以上」の改善率、有用度における「有用以上」の有用率、PEF の推移等において、用量に相関した改善が認められ、また、「著明改善率」は 100 μ g/日群：37.5%、200 μ g/日群：50.0%、400 μ g/日群：46.5%であったことから、200 μ g/日を通常投与量に設定した²⁾。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は、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 回吸入投与であり、1 日の最大投与量は成人では 800 μ g である。

※販売中止

2) 宮本昭正ほか：臨床医薬，1997；13（6）：1587。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

成人気管支喘息患者 207 名を対象に、フルチカゾンプロピオン酸エステルロタディスク[®]200 μ g/日 (1 日 2 回) (FP 群) 又はベクロメタゾンプロピオン酸エステル 400 μ g/日 (1 日 4 回) (BDP 群) を 4 週間投与し、両剤を比較検討した (オープン群間比較試験)。結果、最終全般改善度「中等度改善」以上は FP 群 78.8%、BDP 群 60.5%で、FP 群が有意に高かった (Fisher 検定、 $p < 0.05$)。概括安全度「安全である」は FP 群 97.1%、BDP 群 88.2%であり、FP 群が有意に高かった (Fisher 検定、 $p < 0.05$)³⁾。

※：販売中止

3) 宮本昭正ほか：臨床医薬. 1997 ; 13 (6) : 1609.

3) 安全性試験

a) 長期投与試験

成人気管支喘息患者 41 名を対象に、フルチカゾンプロピオン酸エステルロタディスク[®]200、400 μ g/日のいずれかを 1 日 2 回、3 ヶ月以上 (最長 28 週間) 投与した (オープン試験)。結果、解析対象症例において、全般改善度「中等度改善」以上は 200 μ g/日群で 9 例中 7 例、400 μ g/日群で 9 例全例、概括安全度「安全である」は 200 μ g/日群 9 例中 8 例、400 μ g/日群 10 例中 9 例であった^{4) 5)}。

※：販売中止

4) 大道光秀ほか：臨床医薬. 1997 ; 13 (6) : 1635.

5) 山岸雅彦ほか：臨床医薬. 1997 ; 13 (8) : 2097.

b) 高用量投与試験

ベクロメタゾンプロピオン酸エステル 800 μ g/日以上でも十分な効果の得られない成人気管支喘息患者 74 名を対象に、フルチカゾンプロピオン酸エステルロタディスク[®]を 400 μ g/日 (1 日 2 回) 又は 800 μ g/日 (1 日 2 回) に増量し、4 週間以上 (最長 28 週間) 投与した (オープン試験)。結果、これらの患者においてフルチカゾンプロピオン酸エステルロタディスク[®]の 400 μ g/日 (1 日 2 回) 又は 800 μ g/日 (1 日 2 回) は喘息症状をコントロールした。安全性については、800 μ g/日群において血漿コルチゾール値低下、Rapid ACTH 試験に対する反応性低下の報告があった。^{6) ~9)}。

※：販売中止

6) 田村 弦ほか：臨床医薬. 1997 ; 13 (10) : 2741.

7) 工藤宏一郎ほか：臨床医薬. 1994 ; 10 (3) : 689.

8) 鈴木俊介ほか：臨床医薬. 1997 ; 13 (11) : 2993.

9) 足立 満ほか：臨床医薬. 1997 ; 13 (11) : 3011.

4) 患者・病態別試験

a) 経ロステロイド剤減量・離脱試験

経ロステロイド剤を連用している成人気管支喘息患者 57 名を対象に、フルチカゾンプロピオン酸エステルロタディスク[®]800 μ g/日 (1 日 2 回)、12 週間以上 (最長 25 週間) 投与した (オープン試験)。結果、解析対象例 21 例において、経ロステロイド薬節減効果および臨床症状などを総合的に評価した最終全般改善度において、「中等度改善」以上は 17 例 (81.0%) であった。概括安全度は「安全である」が 19 例 (90.5%) であった。^{10) 11)}。

※：販売中止

10) 佐野靖之ほか：臨床医薬. 1997 ; 13 (13) : 3527.

11) 木原令夫ほか：臨床医薬. 1997 ; 13 (13) : 3545.

b) 小児用量検討試験

5～15歳の小児気管支喘息患者120名を対象に、フルチカゾンプロピオン酸エステルディスクスを100 μ g/日（1日2回）又は200 μ g/日（1日2回）のいずれかを4週間投与した（オープン試験）。結果、治験実施計画書に適合した解析対象集団において、最終全般改善度は「中等度改善」以上の改善率が100 μ g/日群、200 μ g/日群でそれぞれ63.6%（28/44例）、74.1%（40/54例）であった。本剤との関連性が否定されなかった臨床検査値異常変動は11件（100 μ g/日群9件、200 μ g/日群2件）みられたが、いずれの症状も処置は不要であった。血中コルチゾール値に対する影響は、関連性の否定できない低下が100 μ g/日群に9.8%（4/41件）、200 μ g/日群に5.3%（2/38件）認められた。いずれも重篤ではなく、試験終了後回復あるいは継続中に改善してくる症例であった。以上より、小児気管支喘息に対するフルチカゾンプロピオン酸エステルディスクスの通常用量については小児への安全性を考慮して、喘息のコントロールが可能であった低用量の100 μ g/日が適切であると考えられた¹²⁾。

12) 飯倉洋治ほか：アレルギー・免疫。2000；7（5）：653。

c) 小児長期投与試験

5～15歳の小児気管支喘息患者97名を対象に、フルチカゾンプロピオン酸エステルディスクスを100 μ g/日（1日2回）又は200 μ g/日（1日2回）のいずれかを8～24週間投与した（オープン試験）。結果、解析対象集団において、最終全般改善度において「中等度改善」以上は100 μ g/日、200 μ g/日でそれぞれ86.7%（26/30例）、89.5%（34/38例）であった。概括安全度「安全である」は、100 μ g/日、200 μ g/日でそれぞれ、73.3%（22/30例）、78.9%（30/38例）であった。^{12) 13)}。

12) 飯倉洋治ほか：アレルギー・免疫。2000；7（5）：653。

13) 飯倉洋治ほか：アレルギー・免疫。2000；7（5）：671。

d) 高齢者

高齢者のみを対象とした試験は行っていないが、国内で行われた臨床試験^{2)～11)}に65歳以上76歳以下の症例が含まれた。フルチカゾンプロピオン酸エステルディスクス[®]100～400 μ g、1日2回、4～38週間投与した場合の有効性は73.0%（54/74）、副作用発現頻度は4.3%（4/92）であった。

※：販売中止

2) 宮本昭正ほか：臨床医薬。1997；13（6）：1587。

3) 宮本昭正ほか：臨床医薬。1997；13（6）：1609。

4) 大道光秀ほか：臨床医薬。1997；13（6）：1635。

5) 山岸雅彦ほか：臨床医薬。1997；13（8）：2097。

6) 田村 弦ほか：臨床医薬。1997；13（10）：2741。

7) 工藤宏一郎ほか：臨床医薬。1994；10（3）：689。

8) 鈴木俊介ほか：臨床医薬。1997；13（11）：2993。

9) 足立 満ほか：臨床医薬。1997；13（11）：3011。

10) 佐野靖之ほか：臨床医薬。1997；13（13）：3527。

11) 木原令夫ほか：臨床医薬。1997；13（13）：3545。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

フルタイドの再審査期間中（成人：1998年9月30日～2004年9月29日、小児：2001年10月2日～2005年10月1日）に実施された使用成績調査、特別調査（特定使用成績調査）、市販後臨床試験（製造販売後臨床試験）の結果は次の通りであった。

V. 治療に関する項目

成人を対象とした調査：

項目：観察期間		調査票回収 症例数	結 果
使用成績調査：4週間		3,429 例	安全性：副作用発現症例率は 3.79% (120/3,164 例) であった。 有効性：有効率は 96.58% (2,849/2,950 例) であった。 *安全性解析対象症例 3,164 例中 57 例の小児使用例が収集された。これら症例において副作用はみられなかった。また、有効率は 98.21% (55/56 例) であった。
特別 調査	ドライパウダーの長期使用に関する調査 (ロタディスク※・ディスクス)：1年間	839 例	安全性：副作用発現症例率は 6.93% (57/822 例) で、その多くは投与 3 ヶ月未満で発現しており、投与期間と副作用発現頻度に関連はみられなかった。 有効性：有効率は 99.33% (739/744 例)、また、本剤が 1 年以上投与された 392 例の有効率は 100% であった。 *安全性解析対象症例 822 例中 7 例の小児使用例が収集された。これら症例において副作用はみられなかった。また、有効率は 100% (6/6 例) であった。
	エアゾールの長期使用に関する調査 (エアゾール)：6 ヶ月以上	99 例	安全性：副作用発現症例率は 4.12% (4/97 例) で、いずれも非重篤かつ既知の内容であり、投与期間と副作用発現頻度に関連はみられなかった。 有効性：有効率は 96.55% (84/87 例)、また、本剤が 6 ヶ月以上投与された 70 例の有効率は 95.71% (67/70 例) であった。
	喘息エピソードに関する調査：6 ヶ月間	1,389 例	安全性：副作用発現症例率は 1.97% (26/1,320 例) であった。 有効性：何らかの喘息エピソード (入院、救急治療室受診、予定外受診、休み) が 1 回以上経験「有」の症例率は、「投与前」62.92% (565/898 例) から「投与後」24.94% (224/898 例) に有意に減少した (McNemar 検定、 $p < 0.001$)。 また、各エピソード別についても同様に検討した結果、いずれも本剤投与前に比して本剤投与後のエピソード経験率は有意に減少した (McNemar 検定、 $p < 0.001$)。 *安全性解析対象症例 1,320 例中 219 例の小児使用例が収集された。これら症例において副作用はみられなかった。また、いずれかの喘息エピソードが 1 回以上経験「有」の症例率は、「投与前」81.55% (137/168 例) から「投与後」37.50% (63/168 例) に有意に減少した (McNemar 検定、 $p < 0.001$)。

※：販売中止

小児を対象とした調査：

項目：観察期間		調査票回収 症例数	結 果
使用成績調査：4週間		785 例	安全性：副作用発現症例率は 0.97% (7/723 例) で、承認時までの試験における副作用発現症例率 (25.89%) より低かった。 有効性：有効率は 97.98% (678/692 例) であった。
特別 調査	長期使用に関する調査 (ロタディスク※・ディスクス)：1年間	415 例	安全性：副作用発現症例率は 1.25% (5/400 例) であり、いずれも非重篤な事象で、長期使用による特記すべき傾向はなかった。 有効性：6 ヶ月時点での有効率は 99.47% (375/377 例)、12 ヶ月時点の有効率は 99.66% (294/295 例) であった。
	長期使用に関する調査 (エアゾール)：6 ヶ月以上	121 例	安全性：副作用発現症例率は 1.68% (2/119 例) であり、いずれも非重篤な事象であった。 有効性：有効率は 100% (114/114 例) であった。

※：販売中止

市販後臨床試験（製造販売後臨床試験）：

a) フルタイドエアゾールの気管支喘息に対する臨床評価

成人気管支喘息患者 115 名を対象として、フルタイドエアゾール 100 μ g（1 日 2 回）とフルタイドディスクス 100 μ g（1 日 2 回）の同等性を無作為化二重盲検クロスオーバー比較試験（2 剤 2 期：1 期 4 週間）で同等性を検証した結果、PD₂₀FEV_{1.0} 値（補正幾何平均）はエアゾール群 0.8416mg、ディスクス群 0.9270mg であった。

副作用はエアゾール群及びディスクス群でそれぞれ、4.92%（3/61 例）及び 6.56%（4/61 例）であった。いずれの群も重篤な有害事象を発現した症例はなかった。

b) 気管支喘息患者に対するフルタイド追加投与による有効性・安全性の検討¹⁶⁾

徐放性テオフィリン薬、経口/貼付用 β_2 刺激薬又は抗アレルギー薬を長期管理薬として使用しているにもかかわらず軽症持続型（Step2）の症状を示す、吸入ステロイド薬未使用の気管支喘息患者 192 名を対象に、フルタイド（ロタディスク[※]）1 回 100 μ g を 1 日 2 回の上乗せ効果を既存治療薬継続群と比較した。投与期間は 6 週間とし（投与期間 1）、また、フルタイド追加投与群で投与期間 1 の終了時に症状が安定した症例は 6 週間フルタイド単独治療を行った（投与期間 2）。

結果：主要評価項目である投与期間 1 の終了前 7 日間（もしくは中止前 7 日間）の朝のピークフロー（PEF）平均値に対するベースライン（割付け前 7 日間の平均値）からの変化量は、既存治療群で 8.4L/min であったのに対し、フルタイド追加投与群では 48.0L/min の改善が見られ、既存治療群に比し有意な改善が認められた（共分散分析、 $p < 0.0001$ ）。

また、投与期間 1 終了時に症状が安定し、投与期間 2（フルタイド単独治療）へ移行した症例は 48 例であった。これらの症例のうち 70.83%（34/48 例）が投与期間 2 を終了した。

フルタイド追加投与群 98 例のうち、投与期間 1 及び 2 における副作用の発現率はそれぞれ 7.14%（7/98 例）、2.08%（1/48 例）であった。投与期間 1 で報告された副作用は 7 例 9 件（口腔カンジダ症、味覚異常各 2 件、口渇、嘔声、乗物酔い、AST 増加、ALT 増加各 1 件）であった。また、投与期間 2 で認められた副作用は 1 例 1 件（ざ瘡）であり、投与期間 1 における味覚異常・嘔声と同一症例であった。なお、重篤な有害事象は認められなかった。

※：販売中止

16) 沖 和彦ほか：アレルギー・免疫. 2004 ; 11 (7) : 960.

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

フルタイドエアゾール：長期投与時の安全性を確認するための市販後調査

「1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）」の項参照

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、クロベタゾン、デキサメタゾン、トリアムシノロン、ベタメタゾン、クロベタゾール、ベクロメタゾン、ブデソニド、シクレソニド等のグルココルチコイド

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

肺・気道局所

気道の炎症は気管支喘息の主な病態として認知されている。グルココルチコイドは喘息治療に有効であるが、これはグルココルチコイドの抗炎症作用が大きく関与していると考えられている。本剤はグルココルチコイド受容体の特異的な agonist であり、その抗炎症作用が気道局所において発揮されるものと考えられる。

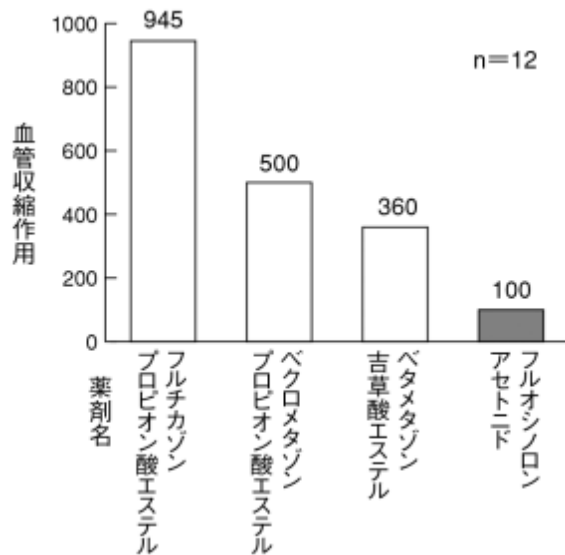
グルココルチコイドの抗炎症作用のメカニズムは完全には明らかになっていないが、炎症に関与する各種ケミカルメディエータやサイトカインの産生を遺伝子レベルで抑制すること等が知られている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗炎症作用

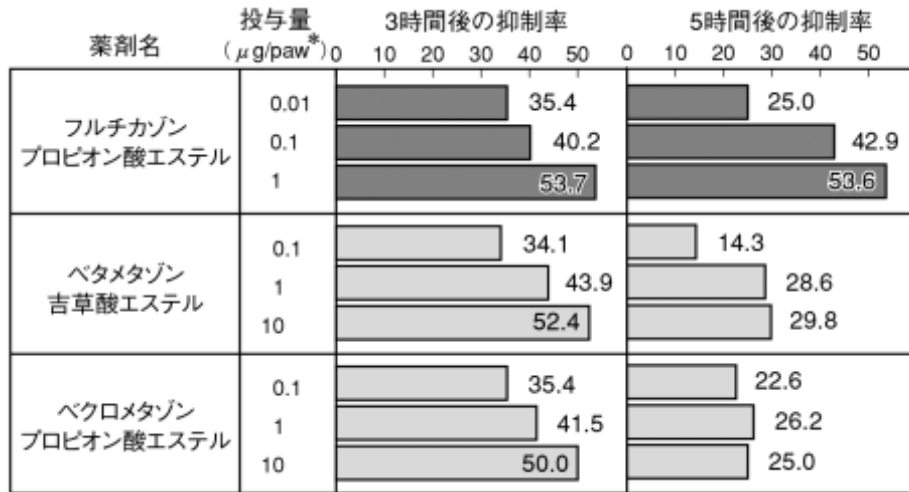
a) ヒト血管収縮作用

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）の結果を下図に示す¹⁷⁾。



b) カラゲニン足蹠浮腫抑制作用（ラット、局所投与）¹⁸⁾

起炎物質カラゲニンにより惹起させたラット足蹠浮腫に対する抑制作用を測定した結果、フルチカゾンプロピオン酸エステルは用量依存的に抑制作用を示した。

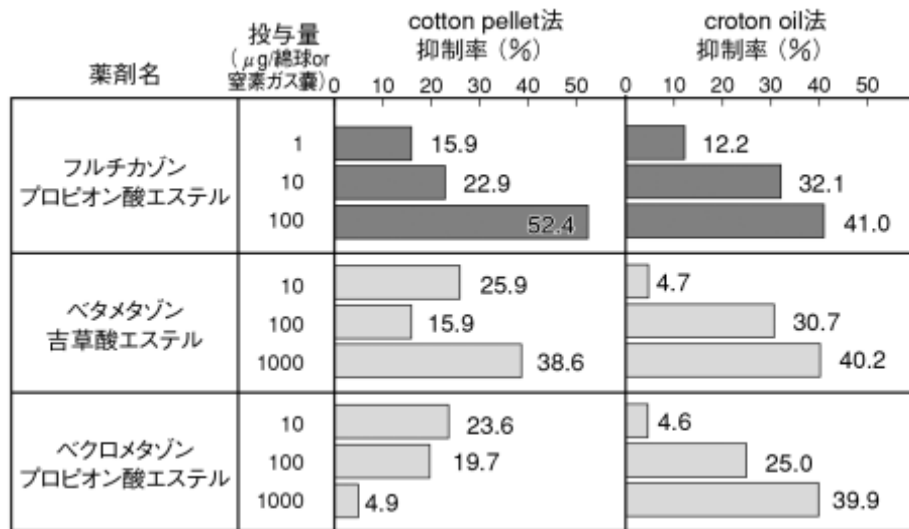


* μg/paw : 一足に対する用量

n=10

c) 肉芽腫増殖抑制作用（ラット、局所投与）¹⁸⁾

ラットを用いた肉芽腫増殖抑制作用を測定した結果、cotton pellet 法^{*1}および croton oil 法^{*2}による局所投与においてフルチカゾンプロピオン酸エステルは抑制作用を示した。



n=8

n=10

*1 cotton pellet 法

被験薬物を cotton pellet (綿球) 中に浸み込ませて背部皮下に植え込み、7日後に摘出した。綿球を取り巻いて増殖した肉芽腫を綿球と共に摘出し、60℃、24時間乾燥後の重量を測定し、綿球重量を差し引いた値を肉芽腫重量とした。

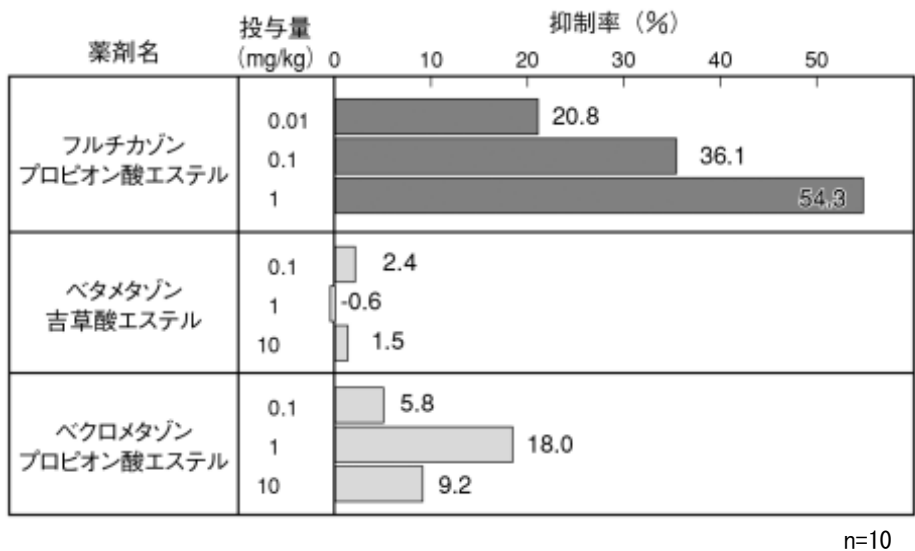
*2 croton oil 法

背部皮下に空素ガスを注入し、その囊内に croton oil に被験薬物を溶解して注入した。10日目に肉芽腫を皮下部より剥離し、その重量を測定した。

VI. 薬効薬理に関する項目

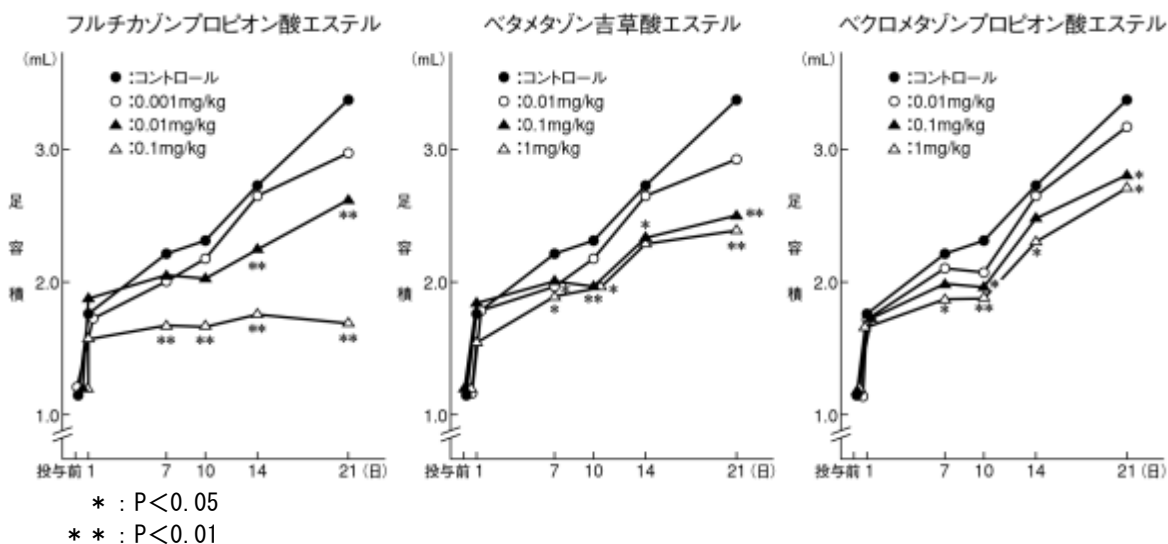
d) 血管透過性亢進に対する作用（ラット、皮下投与）¹⁸⁾

ヒスタミンによる血管透過性亢進に対する抑制作用をラット背部皮膚への漏出色素量より測定した結果、フルチカゾンプロピオン酸エステルは用量依存的に抑制作用を示した。



e) アジュバント関節炎抑制作用（ラット、皮下投与）¹⁸⁾

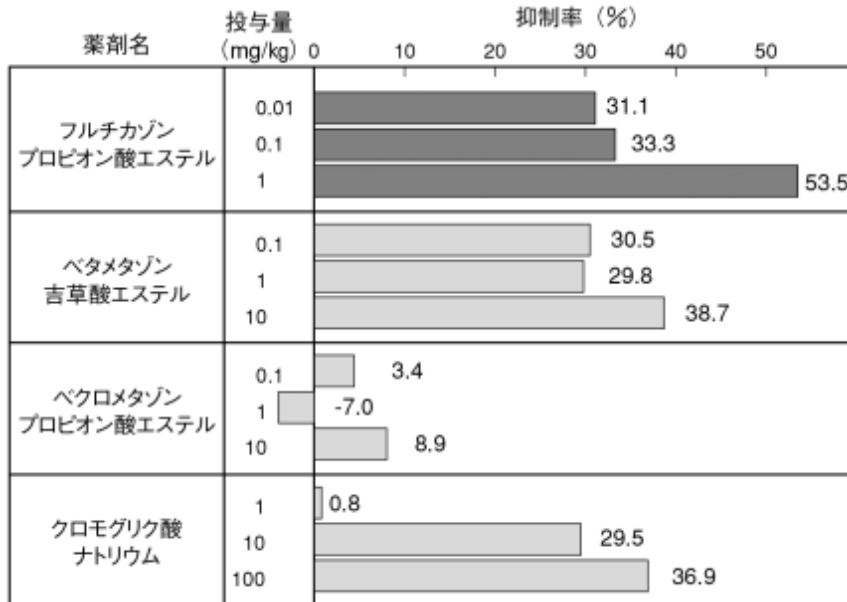
結核菌によるアジュバント関節炎の抑制作用を足容積より測定した結果、フルチカゾンプロピオン酸エステルは用量依存的に抑制作用を示した。



2) 抗アレルギー作用

a) PCA 反応に対する作用（ラット、皮下投与）¹⁸⁾

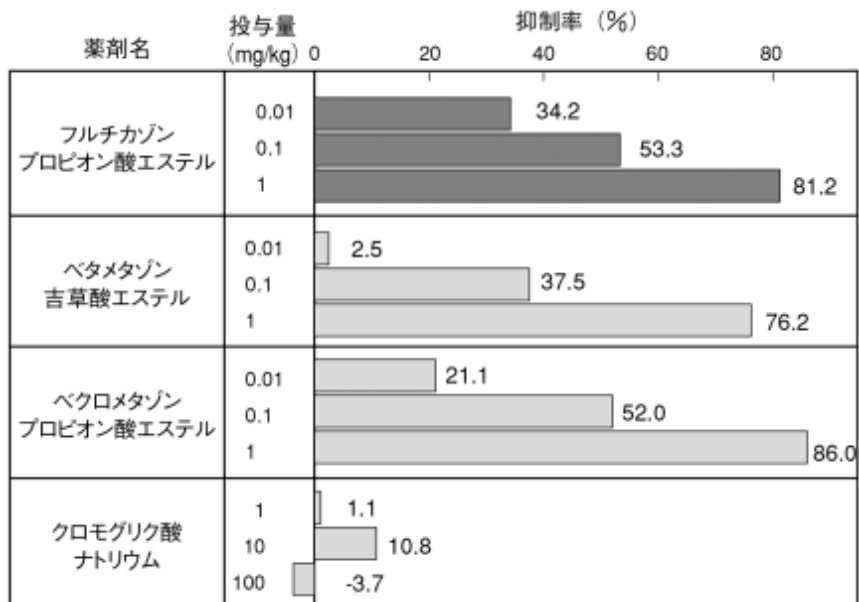
マウス IgE 抗卵白アルブミン血清による PCA 反応に対する抗アレルギー作用を皮膚漏出色素量より測定した結果、フルチカゾンプロピオン酸エステルは用量依存的に抑制作用を示した。



n=10

b) 遅延型アレルギーに対する作用（マウス、皮下投与）¹⁸⁾

フルチカゾンプロピオン酸エステルは、マウスにおける picryl chloride ethanol 誘発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作用を示した。

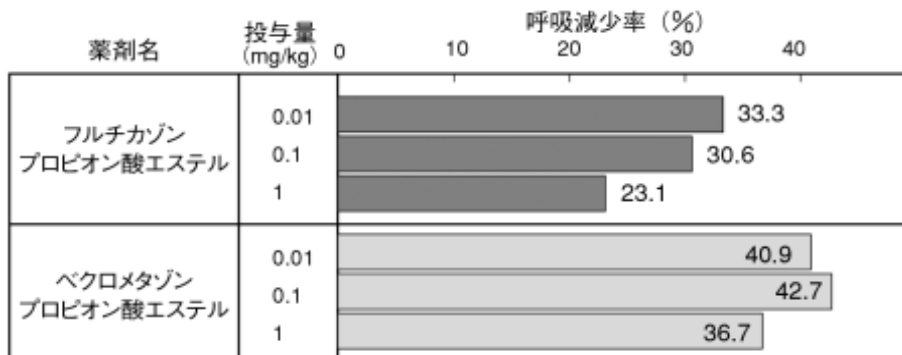


n=10

VI. 薬効薬理に関する項目

3) アレルギー性喘息に対する作用（ラット、皮下投与）

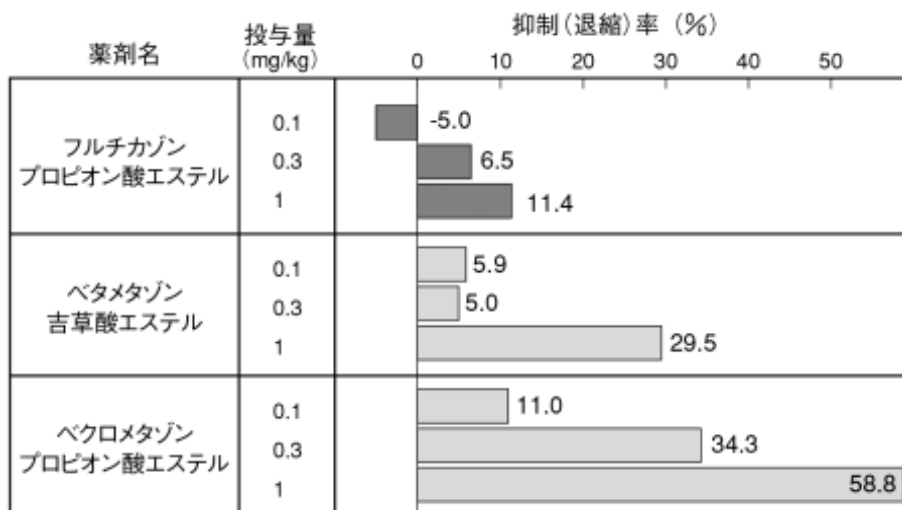
アレルギー性喘息モデルを用いて呼吸量減少に対する抑制作用を検討した。フルチカゾンプロピオン酸エステルは、抗原（卵白アルブミン）投与による喘息惹起後の呼吸量減少を用量依存的に抑制した。



n=10

4) 胸腺への影響（マウス、経口投与）¹⁸⁾

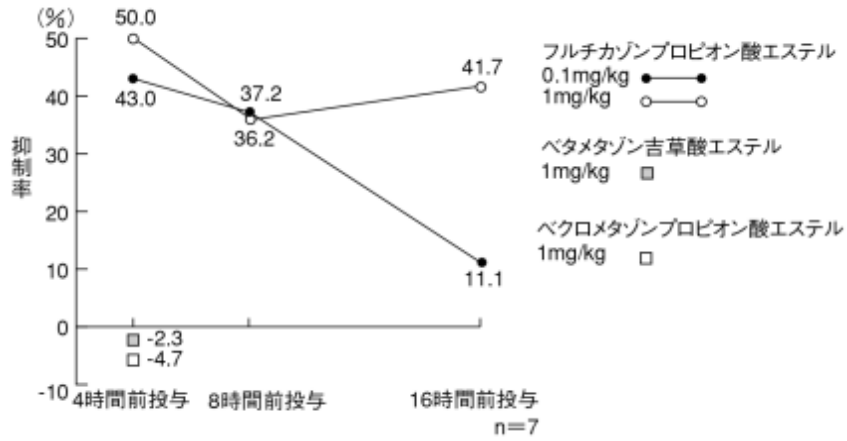
全身性影響の指標である胸腺退縮作用の強さをマウスの経口投与にて検討した。



n=10

5) 作用持続性（ラット、皮下投与）

フルチカゾンプロピオン酸エステルは、カラゲニン投与 4～16 時間前の投与（背部皮下投与）において、カラゲニンによる浮腫を抑制した。



(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

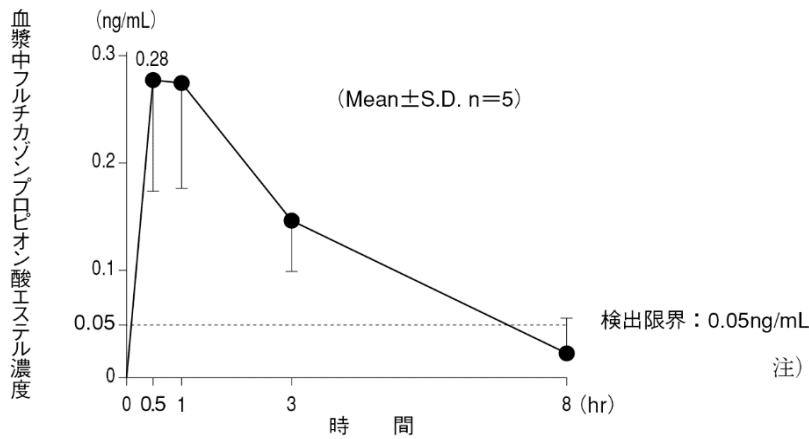
(2) 最高血中濃度到達時間

投与後約 30 分～1 時間^{14) 15)}

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

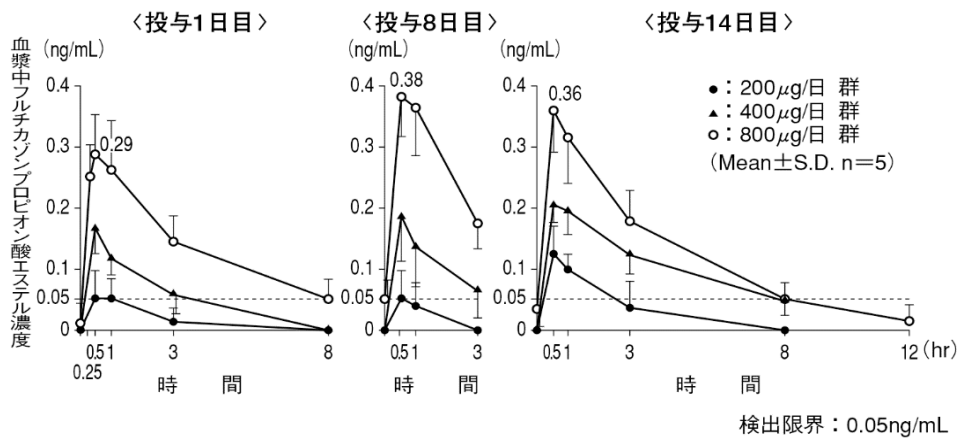
健康成人 5 例にフルチカゾンプロピオン酸エステルを 400 μ g 単回吸入投与した結果、投与後 30 分～1 時間で最高血中濃度に達し、その後漸減し、8 時間後にはほぼ検出限界 (0.05ng/mL) 以下であった¹⁴⁾。



注) 本剤の通常投与量は 200 μ g/日、1 日 2 回である。

2) 連続投与

健康成人 5 例にフルチカゾンプロピオン酸エステルを 200 μ g/日 (100 μ g \times 2 回)、400 μ g/日 (200 μ g \times 2 回)、800 μ g/日 (400 μ g \times 2 回) 14 日間連続投与した結果、各投与群ともいずれの検査日でも投与後 30 分で最高血中濃度となり、その後速やかに減少した^{14) 15)}。



また、健康成人に対し行った連続吸入投与試験で、薬物動態パラメータを観察した結果を次表に示す。

薬物動態パラメータ（健康成人 5 名平均）

投与量		Tmax (hr)	Cmax (pg/mL)	AUC _{0→3} (pg·hr/mL)	AUC _{0→8} (pg·hr/mL)
200µg/日 (50µg×2 1日2回)	平均	0.6	122.3	213.7	294.3
	標準偏差	0.2	47.8	99.3	213.3
400µg/日 (100µg×2 1日2回)	平均	0.8	209.9	484.0	922.4
	標準偏差	0.3	33.5	102.9	248.2

注) 本剤の通常投与量は 200µg/日、1日2回である。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

1) 経口投与時（外国人データ）¹⁹⁾

1%以下

経口バイオアベイラビリティ（健康成人男性、4日間）

投与量 (mg/日)	例数	経口バイオアベイラビリティ (%)
0.2	4	検出限界以下
2	7	検出限界以下
20	10	0.91

(検出限界：0.025ng/mL)

2) 吸入投与時（外国人データ）²⁰⁾

健康成人（男性）12名に 1,000µg を単回吸入投与したときのフルチカゾンプロピオン酸エステルバイオアベイラビリティは、ディスクス製剤で 16.6%、ロタディスク製剤^{*}で 11.9%であった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は、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 100µg を 1日2回吸入投与であり、1日の最大投与量は成人では 800µg である。

※販売中止

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

(外国人データ)

健康成人 6 例に 2mg 単回静脈内投与時の全身血漿クリアランス及び腎クリアランスを求めたところ、各々平均 874mL/min、0.1mL/min であった²¹⁾。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は、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 回吸入投与であり、1 日の最大投与量は成人では 800 μ g である。

(6) 分布容積

(外国人データ)

健康成人 6 例に 2mg 単回静脈内投与時の分布容積を求めたところ、平均 258L であった²²⁾。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は、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 回吸入投与であり、1 日の最大投与量は成人では 800 μ g である。

(7) 血漿蛋白結合率

ヒトの血漿に ³H-フルチカゾンプロピオン酸エステルを 0.1~50ng/mL 濃度範囲で添加した時の *in vitro* における血漿蛋白結合率は 81~95% であった²³⁾。

3. 吸収

吸収部位：気道粘膜

一般的に吸入剤では吸入後に口腔内、咽頭部位及び肺内に付着し、咽頭部位及び口腔内に付着した薬剤は嚥下され消化管より吸収されることが考えられる。しかし、本剤の経口バイオアベイラビリティは 1% 以下であり (外国人データ)¹⁹⁾、消化管からの吸収は少ないものと考えられた。また、咽頭粘膜からの吸収の可能性については、鼻腔内投与用フルチカゾンプロピオン酸エステルエアゾール剤と点鼻液を 400 μ g 単回投与した際の血漿中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度が検出限界 (0.05ng/mL) 以下であったこと^{21) 24)} から、咽頭粘膜からの吸収も少ないものと考えられた。

以上のことから、本剤吸入後に血中に検出されるフルチカゾンプロピオン酸エステルのほとんどすべてが、肺組織を通過して全身に取り込まれた薬物沈着量の指標となり得るものと考えられた。

吸収率：ヒト該当資料なし

<参考>

雄性ラットに ³H-フルチカゾンプロピオン酸エステルを 10 μ g/kg 皮下投与後の尿及び糞への排泄率から吸収率は 94% 以上であった。経口投与後の放射能の吸収率は静脈内投与後の AUC_{0- ∞} との比較より 29~38% であった。気管内投与された ³H-フルチカゾンプロピオン酸エステルの大部分は嚥下され、気管及び肺からの吸収は少ないものと考えられた。吸収率は算出できなかったものの、経口投与時より低いと考えられた^{23) 25) 26)}。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

ヒト該当資料なし

<参考>

妊娠 12 日目ラットに ^3H -フルチカゾンプロピオン酸エステルを $100\mu\text{g}/\text{kg}$ 皮下投与した際の全身オートラジオグラムにおいて、投与後 1 時間では胎盤、子宮及び乳腺に母体血液より低い放射能が認められ、胎児及び羊水の放射能は痕跡があった。投与後 24 時間では胎盤、子宮及び乳腺の放射能は痕跡があり、胎児には放射能は認められなかった。

妊娠 18 日目ラットに ^3H -フルチカゾンプロピオン酸エステルを $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 皮下投与した際の母体の各組織内放射能濃度は投与後 1 時間では卵巣及び胎盤は母体血漿の 5.1 倍及び 2.3 倍で、子宮はほぼ同程度、胎児(全身)及び羊水は 1/2 及び 1/20 であった。胎児の各組織内濃度は肝臓が母体血漿の 1.4 倍、その他は同程度又は母体血漿より低かった。投与後 48 時間では羊水が最高濃度の 25%、胎児の血液が 19%、その他の組織はすべて 8%以下に減少した²⁶⁾。

(3) 乳汁への移行性

ヒト該当資料なし

<参考>

哺育中ラットに ^3H -フルチカゾンプロピオン酸エステルを $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 皮下投与した際、乳汁中放射能濃度は投与後 2 時間に最高濃度 4.1ng eq./mL を示し、投与後 1~8 時間まで血漿中放射能濃度の 3.3~7.6 倍で推移し、乳汁移行が認められたが、その後消失し、24 時間以降血漿中濃度の 38~52%に低下した²⁶⁾。

(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

ヒト該当資料なし

<参考>

ラットに ^3H -フルチカゾンプロピオン酸エステル $10\mu\text{g}/\text{kg}$ を気管内投与した結果、食道、胃、咽頭、喉頭及び気管支では投与後 30 分に、気管及び肺では 24 時間後に、その他の組織については 6 時間後に最高濃度を示した。投与後 168 時間までにほとんどの組織において消失した²⁵⁾。

組 織	濃度 (ng eq./g or mL)					n=4
	30 分	6 時間	24 時間	96 時間	168 時間	
血 液	0.03±0.01	0.04±0.01	0.02±0.02	0.01±0.01	N.D.	
咽 頭	1.02±1.16	0.50±0.33	0.02±0.02	0.01±0.00	N.D.	
喉 頭	9.76±6.69	1.06±0.70	0.20±0.35	N.D.	N.D.	
気 管	4.79±9.22	0.52±0.49	7.29±14.25	N.D.	N.D.	
気管支	0.23±N.A.	0.22±0.17	N.D.	N.D.	N.D.	
肺*	0.79	1.51	15.38	0.08	N.D.	
食 道	238.86±186.66	21.05±10.97	0.13±0.09	N.D.	N.D.	
胃	117.59±45.38	57.35±25.79	1.01±0.76	0.12±0.06	0.05±0.01	
脾 臓	0.04±0.02	0.16±0.08	0.03±0.04	0.01±0.00	0.01±0.00	
腎 臓	0.12±0.06	0.37±0.09	0.13±0.04	0.05±0.01	0.02±0.00	

(肺*: 社内集計) 平均値±SD

N.D.: 未検出

N.A.: 標準偏差算出せず

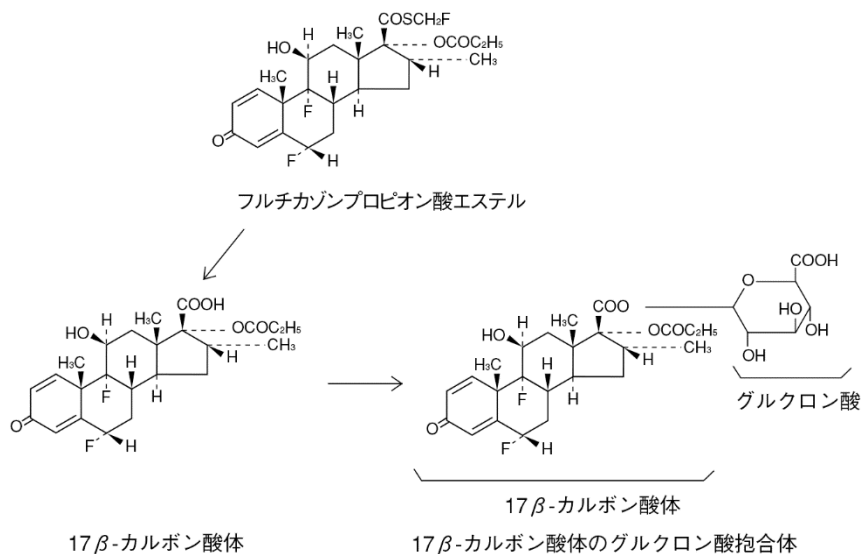
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓

(外国人データ)

健康成人にフルチカゾンプロピオン酸エステルを静脈内及び経口投与後の血漿中には代謝物として 17 β -カルボン酸体が、尿中には 17 β -カルボン酸体及びそのグルクロン酸抱合体が認められた。また、経口投与後の糞中には未吸収による未変化体及び 17 β -カルボン酸体が認められ、ヒトにおける主代謝物は 17 β -カルボン酸体であった。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

フルチカゾンプロピオン酸エステルは CYP3A4 によって代謝を受ける²⁷⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

(外国人データ)

健康成人に経口投与したところ、広汎な初回通過効果をうけることが示唆された。

初回通過効果の割合：該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

<参考>

ラットを用いた検討で、主要代謝物である 17 β -カルボン酸体は、不活性であった。

主要代謝物（17β-カルボン酸体）の効力（ラット、皮下投与）

試験項目	投与量 (mg/kg)	結果
カラゲニン足蹠浮腫抑制作用	0.01、0.1、1	作用なし
croton oil 耳浮腫抑制作用	0.01、0.1、1	作用なし
胸腺退縮作用	0.1、0.3、1	作用なし

n=8

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

(外国人データ)

健康成人 2 例に ³H-フルチカゾンプロピオン酸エステル 1mg を空腹時単回経口投与時の放射能の尿中への排泄は投与量の 5%以下であり、糞中への排泄は 97%及び 87% (0~168 時間) を占め、その大半は投与後 48 時間までに排泄された。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は、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 100μg を 1 日 2 回吸入投与であり、1 日の最大投与量は成人では 800μg である。

(2) 排泄率

「(1) 排泄部位及び経路」の項参照

(3) 排泄速度

「(1) 排泄部位及び経路」の項参照

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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〕

（解説）

感染症患者に対する投与

ステロイド剤の強力な免疫抑制作用、抗炎症作用は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、ステロイド剤の抗炎症作用による解熱等見かけ上の症状改善のため、感染症の増悪が見逃されるおそれがある。本剤の添付文書では、感染症の種類により「2.禁忌」・「9.特定の背景を有する患者に関する注意」に区別し、本剤投与に関する注意を記載した。感染症の種類別の設定根拠等に関しては、下表「感染症と本剤の投与」を参照すること。

感染症と本剤の投与

項目	感染症の種類	注意事項	設定根拠
2.禁忌	有効な抗菌剤の存在しない感染症*1 深在性真菌症*2	投与しないこと。	症状が増悪し致命的な転帰をたどる可能性がある。
9.特定の背景を有する患者に関する注意	結核性疾患	特に必要とする場合には、抗結核剤を投与するなど適切な処置を行い、患者の状態を十分に注意すること。	局所のステロイドの作用により症状が増悪する可能性がある。
	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）	感染症状の発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。	本剤は全身への影響が少ないことが予測されるが、ステロイド作用により症状が増悪する可能性がある。

*1 有効な抗菌剤の存在しない感染症

バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）感染症や多剤耐性緑膿菌（MDRP）感染症などの多種の抗菌剤に耐性を示す感染症など。

*2 深在性真菌症

最も重篤な真菌症であり、一部の比較的良性的な病型を除けば、いったん発症すると致命的な転帰をたどることが少なくない。クリプトコッカス髄膜炎、肺アスペルギルス症、カンジダ血症などがある。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.2 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

（解説）

医薬品全般に対する一般的な注意事項である。

本剤の成分：フルチカゾンプロピオン酸エステル、乳糖水和物（ディスカス）（フルチカゾンプロピオン酸エステルを含む他の製剤としては、フルナーゼ点鼻薬（鼻過敏症治療剤）、アドエア（喘息治療配合剤）がある。）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項参照

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こと。また、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。[5.1 参照]

（解説）

本剤は症状のないときでも毎日規則正しく使用することにより、喘息の基本的な病態である慢性の気道炎症を改善し、持続性の喘息症状を良好な状態に維持する。また、急性の発作に対しては、短時間作動型吸入 β_2 刺激薬（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。

8. 重要な基本的注意

8.2 本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、発作発現時に短時間作動型吸入 β_2 刺激薬等の他の適切な薬剤を使用するよう患者を指導すること。
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。

（解説）

本剤はすで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、長期管理薬である本剤使用下においても発現する「急性の発作に対しては、短時間作動型吸入 β_2 刺激薬（吸入用サルブタモール硫酸塩）等の発作治療薬を使用する」ように患者へ注意を与えること。しかし、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。したがって、「短時間作動型吸入 β_2 刺激薬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、可及的速やかに医療機関を受診する」ように患者へ注意を与えること。また、この際に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、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。症状が改善されたら、症状や肺機能を観察しながら、徐々に併用薬を減量すること。

8. 重要な基本的注意

8.3 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。

（解説）

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（本剤のより高用量製剤への変更等）と感染症の治療（抗生剤の投与等）を考慮すること。

8. 重要な基本的注意

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していくこと。

（解説）

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、患者の喘息症状や肺機能について観察しながら、徐々に減量すること。

8. 重要な基本的注意

8.5 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、中心性漿液性網脈絡膜症を含む）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。

（解説）

一般に、ステロイド剤の作用として、クッシング症候群、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、中心性漿液性網脈絡膜症等が発現することが知られているが、吸入ステロイド剤の投与量は全身性ステロイド剤に比べ投与量ははるかに少量であり、また特に本剤は、初回通過効果により速やかに代謝されて不活性化されるためバイオアベイラビリティが低いことなどから、全身性の作用が発現する可能性は低いと考えられる。しかし、特に、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を示唆する報告がある。また、中心性漿液性網脈絡膜症は、公表文献のデータを検討した結果、局所副腎皮質ステロイド投与との因果関係が否定できないと判断した。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. 重要な基本的注意

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。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。

（解説）

本剤の投与にあたり全身性ステロイド剤を急激に減量、中止すると、喘息症状の再燃を引き起こす場合があるので、全身性ステロイド剤は症状や肺機能を観察しながら、徐々に減量すること。

8. 重要な基本的注意

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。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。

（解説）

吸入ステロイドの投与中に、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。本事象は通常、吸入ステロイド剤導入に伴った経口ステロイド剤の減量や離脱後に発現しており、これら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。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に注意すること。

***好酸球性多発血管炎性肉芽腫症**

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（Churg-Strauss 症候群、アレルギー性肉芽腫性血管炎）は、気管支喘息の既往、末梢血と組織中の好酸球の増加、壊死性血管炎に基づくと考えられる多臓器症状を特徴とする疾患。なお、Chapel Hill Consensus Conference 2012 における変更、厚生労働省医薬・生活衛生局通知等に伴い、本剤の添付文書における疾病の呼称を好酸球性多発血管炎性肉芽腫症とした。

8. 重要な基本的注意

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ので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

（解説）

全身性ステロイド剤の減量あるいは離脱により、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あるいは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、発現あるいは増悪した症状に応じて、適切な治療を行うこと。

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. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 結核性疾患の患者

症状を増悪するおそれがある。

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

症状を増悪するおそれがある。

9.1.3 糖尿病の患者

症状を増悪するおそれがある。

9.1.4 気管支粘液の分泌が著しい患者

本剤の肺内での作用を確実にするため本剤の吸入に先立って、分泌がある程度減少するまで他剤を使用するとよい。

9.1.5 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

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。[13.1 参照]

（解説）

9.1.1、9.1.2 「2. 禁忌内容とその理由」の項 2.1 参照

9.1.3 本剤は全身への影響が少ないことが予測されるが、全身的なステロイドの作用により症状が増悪する可能性がある。

9.1.4 本剤は肺へ到達することにより臨床効果を示す。気管支粘液の分泌の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。これらの患者では、気道粘液調整剤や抗コリン薬等の薬剤を使用し、分泌がある程度減少してから本剤を使用すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9.1.5 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ことが予測される。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し重篤な転帰をたどる危険性がある。特に外傷、手術、重症感染症等のストレスが加わると、体内のコルチゾールの需要が急増するため、そのような状況下では特に注意が必要である。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い、特に外傷、手術、重症感染症等の侵襲時には注意を払う必要がある。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剤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回ると判断される場合のみ投与すること。本薬は皮下投与による動物実験（ラット²⁸⁾、ウサギ²⁹⁾）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。

（解説）

動物（ラット、ウサギ）への皮下投与実験で、奇形発生、胎児の発育抑制が報告されている。特にウサギの胎児に対する無毒性量（0.08μg/kg）は、ラット（10μg/kg）と比べ低い用量となっている。これらラット²⁸⁾とウサギ²⁹⁾の無毒性量の差は他の合成糖質コルチコイドにもみられ、本剤に特異的なものではない。吸入剤である本剤は循環血液中への吸収が少なく、吸収された場合でも肝で速やかに代謝されるため、胎盤・胎児への移行は少ないと考えられる。しかしながら、妊婦への安全性は確立されていないため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にもみ本剤を投与すること。

- (6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

（解説）

動物実験（ラット）において、フルチカゾンプロピオン酸エステル 10μg/kg を皮下投与した際に乳汁中への移行が報告されている²⁶⁾。ヒトにおいて、乳汁中への移行や乳児への影響などに関する報告はない。授乳婦における本剤の使用経験は少ないため、授乳婦においては、母体に対する有益性と乳児への危険性を十分に考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(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。

(解説)

一般に、ステロイド剤が小児の成長に影響を及ぼすことは知られているが、吸入ステロイド剤については、成長速度が低下したとする報告と成長速度に影響はみられなかったとする報告があり、一定の見解は得られていない。しかしながら、より臨床的に重要である最終身長（成人時の身長）への影響について、検討された報告は少なく結論は得られていないものの、海外の大規模な調査結果からは、影響が認められたとしても、一時的な成長速度の低下（成長遅延）であり、吸入ステロイド剤の長期投与は最終身長に影響を及ぼさないことが示唆されている。さらに、重度の喘息自体が成長に影響を及ぼすことが報告されており、喘息の重症度、その他成長に影響を及ぼすことが考えられる要因（喘息による運動制限、全身性ステロイド剤の併用等）が複雑に絡み合い、試験成績の評価を困難にしている。

このように、吸入ステロイド剤が成長に及ぼす影響は明確になっていないが、大量の吸入ステロイド剤を長期間投与する場合に成長遅延が発現する可能性を示唆する報告もあり、吸入ステロイド剤が小児の成長に影響を及ぼす可能性は否定できない。

従って、その危険性を最小限に留めるため、吸入ステロイド剤を長期間投与する場合、投与量は患者毎に喘息症状をコントロールできる必要最少用量に調節するようにすること。特に、長期間かつ大量に吸入ステロイド剤を投与する場合には、患児の成長が遅延する可能性があることに留意し、身長等の検査を定期的に行うこと。

9.7 小児等

《ディスカス》

9.7.2 患者の状態を十分に観察しながら投与すること。5歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。[17.1.2 参照]

《エアゾール》

9.7.2 患者の状態を十分に観察しながら投与すること。5歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。[17.1.3 参照]

(解説)

本剤は低出生体重児、新生児、乳児又は5歳未満の幼児への使用経験がないため、これらの患者に対する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。一般に、生理機能が低下している。

(解説)

一般的に、高齢者は生理機能が低下していることが多いため、副作用の発現頻度が増加したり、副作用の症状が重症化する傾向がある。したがって、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主としてCYP3A4で代謝される。[16.4 参照]

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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 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。

（解説）

本剤は、主として肝チトクローム P-450 分子種 3A4（CYP3A4）で代謝される²⁷⁾。

リトナビルなどの CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用時において、フルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）の血中濃度が上昇する可能性が考えられたため、リトナビルを含む CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と FP 点鼻液との臨床薬理（薬物相互作用）試験が行われた。その結果、リトナビルとの併用時において血中 FP 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みられた。また、海外においてリトナビルと FP 製剤の併用時に全身性のステロイド作用が発現したとの報告がある^{30) ~33)}。

したがって、本剤とリトナビルの併用は、治療上の有益性が、全身性のステロイド作用が発現する危険性を上回ると判断された場合にのみ投与する。また、リトナビルと本剤を併用する際には、全身性のステロイド作用の発現に注意しながら、患者の状態を十分に観察すること。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

アナフィラキシー（頻度不明）

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

（解説）

国内において、フルチカゾンプロピオン酸エステル製剤によるアナフィラキシー及び、アナフィラキシーと類似の発現経過を示した症例の報告がある。不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、耳鳴、発汗、蕁麻疹等の前駆症状がみられた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	0.5%～2%未満	0.5%未満	頻度不明
過敏症		発疹、蕁麻疹、顔面浮腫	
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、食道カンジダ症	
精神神経系			睡眠障害、不安、易刺激性、攻撃性
その他		鼻炎、胸痛、浮腫、気管支攣縮 ^{注)} 、高血糖	皮膚挫傷（皮下出血等）

発現頻度にはディスクス、ロタディスク及びエアゾール剤に係る使用成績調査の結果を含む。
 注) 短時間作動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。

(解説)

本剤の成人、小児に対する開発治験時の成績ならびに市販後調査からの情報に基づいて記載している。なお、治験時においては、因果関係が否定できない有害事象を全て副作用として取扱っている。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 成人における副作用（臨床検査値異常を含む）

副作用発現状況一覧：フルタイド（成人）

時 期	承認時までの状況	市販後調査			
		使用成績調査	長期特別調査	市販後臨床試験	累計
調査施設数	130	469	660	80	1,209
調査症例数	457	3,107	2,013	159	5,279
副作用等の発現症例数	31	120	87	14	221
副作用等の発現件数	43	157	117	19	293
副作用等の発現症例率 (%)	6.78%	3.86%	4.32%	8.81%	4.19%

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率 (%)				
	承認時までの状況	市販後調査			
		使用成績調査	長期特別調査	市販後臨床試験	累計
血液およびリンパ系障害		2 (0.06)	3 (0.15)		5 (0.09)
貧血		1 (0.03)	2 (0.10)		3 (0.06)
白血球増加症			1 (0.05)		1 (0.02)
単球増加症		1 (0.03)			1 (0.02)
耳および迷路障害				1 (0.63)	1 (0.02)
乗物酔い				1 (0.63)	1 (0.02)
内分泌障害	1 (0.22)		1 (0.05)		1 (0.02)
副腎機能不全	1 (0.22)				
甲状腺機能亢進症			1 (0.05)		1 (0.02)
眼障害		1 (0.03)			1 (0.02)
眼の異常感		1 (0.03)			1 (0.02)
胃腸障害	5 (1.09)	22 (0.70)	15 (0.75)	2 (1.26)	39 (0.74)
腹部膨満		2 (0.06)			2 (0.04)
上腹部痛	1 (0.22)				
アフタ性口内炎			1 (0.05)		1 (0.02)
口内乾燥	3 (0.66)	1 (0.03)	2 (0.10)		3 (0.06)
消化不良		1 (0.03)	1 (0.05)		2 (0.04)
胃食道逆流性疾患			1 (0.05)		1 (0.02)
胃十二指腸潰瘍			1 (0.05)		1 (0.02)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）				
	承認時までの 状況	市販後調査			
		使用成績調査	長期特別調査	市販後臨床試験	累計
歯肉炎			1 (0.05)		1 (0.02)
舌炎		1 (0.03)	1 (0.05)		2 (0.04)
悪心	1 (0.22)	10 (0.32)	2 (0.10)	1 (0.63)	13 (0.25)
食道炎		1 (0.03)			1 (0.02)
口腔内不快感		2 (0.06)	3 (0.15)		5 (0.09)
膵臓障害		1 (0.03)			1 (0.02)
口内炎		4 (0.13)	4 (0.20)	2 (1.26)	10 (0.19)
舌障害		1 (0.03)			1 (0.02)
嘔吐		1 (0.03)			1 (0.02)
口の感覚鈍麻		1 (0.03)	1 (0.05)		2 (0.04)
全身障害および投与局所様態	1 (0.22)	6 (0.19)	4 (0.20)	2 (1.26)	12 (0.23)
胸部不快感				1 (0.63)	1 (0.02)
胸痛	1 (0.22)	2 (0.06)			2 (0.04)
不快感			1 (0.05)		1 (0.02)
異常感		2 (0.06)			2 (0.04)
倦怠感		1 (0.03)	1 (0.05)		2 (0.04)
口渇		1 (0.03)		1 (0.63)	2 (0.04)
異物感			2 (0.10)		2 (0.04)
肝胆道系障害		1 (0.03)	2 (0.10)		3 (0.06)
肝機能異常		1 (0.03)	1 (0.05)		2 (0.04)
肝細胞障害			1 (0.05)		1 (0.02)
感染症および寄生虫症	4 (0.88)	9 (0.29)	17 (0.84)	2 (1.26)	28 (0.53)
気管支炎			2 (0.10)		2 (0.04)
急性気管支炎		1 (0.03)	2 (0.10)		3 (0.06)
毛包炎			1 (0.05)		1 (0.02)
胃腸炎		1 (0.03)			1 (0.02)
食道カンジダ症		1 (0.03)			1 (0.02)
口腔カンジダ症	3 (0.66)	2 (0.06)	9 (0.45)	2 (1.26)	13 (0.25)
咽頭炎			1 (0.05)		1 (0.02)
肺炎		1 (0.03)	3 (0.15)		4 (0.08)
鼻炎	1 (0.22)		1 (0.05)		1 (0.02)
白癬			1 (0.05)		1 (0.02)
咽頭カンジダ症		1 (0.03)	1 (0.05)		2 (0.04)
気管支感染		1 (0.03)			1 (0.02)
細菌性肺炎			1 (0.05)		1 (0.02)
気道感染		1 (0.03)			1 (0.02)
臨床検査	13 (2.84)	5 (0.16)	2 (0.10)	2 (1.26)	9 (0.17)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.44)	1 (0.03)		1 (0.63)	2 (0.04)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.66)			1 (0.63)	1 (0.02)
血中ビリルビン増加	1 (0.22)				
血中コルチゾール減少	2 (0.44)				
血中ブドウ糖増加	1 (0.22)				
血中カリウム増加		1 (0.03)		1 (0.63)	2 (0.04)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.22)				
好中球数増加	1 (0.22)		2 (0.10)		2 (0.04)
総蛋白減少	1 (0.22)				
赤血球数減少	1 (0.22)				
白血球数増加	1 (0.22)	1 (0.03)	2 (0.10)		3 (0.06)
血小板数増加			1 (0.05)		1 (0.02)
真菌喀痰検査陽性	2 (0.44)				
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.44)	1 (0.03)			1 (0.02)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）				
	承認時までの状況	市販後調査			
		使用成績調査	長期特別調査	市販後臨床試験	累計
肺機能検査値低下		1 (0.03)			1 (0.02)
代謝および栄養障害		3 (0.10)	1 (0.05)		4 (0.08)
糖尿病		1 (0.03)			1 (0.02)
高カリウム血症			1 (0.05)		1 (0.02)
食欲減退		1 (0.03)			1 (0.02)
高脂血症		1 (0.03)			1 (0.02)
筋骨格系および結合組織障害		1 (0.03)	1 (0.05)		2 (0.04)
筋緊張			1 (0.05)		1 (0.02)
筋骨格不快感		1 (0.03)			1 (0.02)
神経系障害		9 (0.29)	4 (0.20)	2 (1.26)	15 (0.28)
注意力障害			1 (0.05)		1 (0.02)
浮動性めまい			1 (0.05)		1 (0.02)
味覚異常		1 (0.03)	2 (0.10)	2 (1.26)	5 (0.09)
頭痛		5 (0.16)			5 (0.09)
口の錯感覚		3 (0.10)			3 (0.06)
腎および尿路障害		1 (0.03)	1 (0.05)		2 (0.04)
血尿		1 (0.03)			1 (0.02)
蛋白尿			1 (0.05)		1 (0.02)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (2.63)	66 (2.12)	46 (2.29)	4 (2.52)	116 (2.20)
喘息		1 (0.03)			1 (0.02)
息詰まり感	2 (0.44)	7 (0.23)	2 (0.10)		9 (0.17)
咳嗽	1 (0.22)	6 (0.19)	3 (0.15)		9 (0.17)
咽喉乾燥		1 (0.03)	1 (0.05)		2 (0.04)
嗄声	3 (0.66)	27 (0.87)	26 (1.29)	4 (2.52)	57 (1.08)
咽喉頭疼痛	2 (0.44)	14 (0.45)	2 (0.10)		16 (0.30)
咽頭不快感	5 (1.09)	17 (0.55)	11 (0.55)		28 (0.53)
気胸		1 (0.03)			1 (0.02)
湿性咳嗽		2 (0.06)	1 (0.05)		3 (0.06)
くしゃみ		1 (0.03)			1 (0.02)
咽喉刺激感	1 (0.22)	3 (0.10)	3 (0.15)		6 (0.11)
上気道の炎症		1 (0.03)	3 (0.15)		4 (0.08)
痰貯留		1 (0.03)	1 (0.05)		2 (0.04)
皮膚および皮下組織障害		10 (0.32)	2 (0.10)	2 (1.26)	14 (0.27)
ざ瘡		1 (0.03)		1 (0.63)	2 (0.04)
薬疹		1 (0.03)			1 (0.02)
発疹		2 (0.06)	1 (0.05)	1 (0.63)	4 (0.08)
顔面浮腫		1 (0.03)			1 (0.02)
そう痒症		3 (0.10)			3 (0.06)
丘疹		1 (0.03)			1 (0.02)
蕁麻疹		2 (0.06)	1 (0.05)		3 (0.06)

[MedDRA ver.7.1 にて集計]

2) 小児における副作用（臨床検査値異常を含む）

副作用発現状況一覧：フルタイド（小児）

時 期	承認時までの状況	市販後調査等		
		使用成績調査	特定使用成績調査	累計
調査施設数	21	118	75	177
調査症例数	112	780	745	1,525
副作用等の発現症例数	29	7	7	14
副作用等の発現件数	45	7	9	16
副作用等の発現症例率（％）	25.89%	0.90%	0.94%	0.92%

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（％）			
	承認時までの状況	市販後調査等		
		使用成績調査	特定使用成績調査	累計
眼障害	1 (0.89)			
結膜炎	1 (0.89)			
胃腸障害	1 (0.89)	1 (0.13)		1 (0.07)
悪心	1 (0.89)			
口腔内不快感		1 (0.13)		1 (0.07)
全身障害および投与局所様態	2 (1.79)	1 (0.13)		1 (0.07)
胸部不快感	1 (0.89)			
胸痛	1 (0.89)			
発熱		1 (0.13)		1 (0.07)
感染症および寄生虫症	2 (1.79)		2 (0.27)	2 (0.13)
帯状疱疹	1 (0.89)			
口腔カンジダ症	1 (0.89)		2 (0.27)	2 (0.13)
副鼻腔炎			1 (0.13)	1 (0.07)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.89)			
鎖骨骨折	1 (0.89)			
臨床検査	25 (22.32)	1 (0.13)	3 (0.40)	4 (0.26)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.79)	1 (0.13)		1 (0.07)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.79)			
血中コルチゾール減少	11 (9.82)		2 (0.27)	2 (0.13)
血中ブドウ糖減少	1 (0.89)			
血中ブドウ糖増加	2 (1.79)			
血中カリウム増加	1 (0.89)			
血中ナトリウム減少	1 (0.89)			
好中球数増加			1 (0.13)	1 (0.07)
尿中血陽性	1 (0.89)			
血小板数減少	1 (0.89)			
体重増加	1 (0.89)			
尿中ビリルビン増加	1 (0.89)			
尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (0.89)			
尿中蛋白陽性	4 (3.57)			
尿中ケトン体陽性	1 (0.89)			
グルココルチコイド減少	5 (4.46)			
神経系障害		2 (0.26)	1 (0.13)	3 (0.20)
浮動性めまい		1 (0.13)		1 (0.07)
頭痛		1 (0.13)		1 (0.07)
意識消失			1 (0.13)	1 (0.07)
腎および尿路障害			1 (0.13)	1 (0.07)
腎障害			1 (0.13)	1 (0.07)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.89)	1 (0.13)	1 (0.13)	2 (0.13)
息詰まり感			1 (0.13)	1 (0.07)
発声傷害	1 (0.89)	1 (0.13)		1 (0.07)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.89)	1 (0.13)		1 (0.07)
アトピー性皮膚炎		1 (0.13)		1 (0.07)
紅斑	1 (0.89)			
皮膚剥脱	1 (0.89)			

[MedDRA ver.8.1 にて集計]

◆基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

成人を対象とした使用成績調査において、安全性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討した結果、副作用発現症例率が高かったのは、「高齢者」群、「合併症を有する患者」群、「併用薬剤が無い患者」群、「平均 1 日投与量が高い患者」群であったが、いずれの場合も副作用の種類に特定の傾向はみられなかった。

なお、検定は未実施であるが、「総投与量別」、「総投与日数別」の副作用発現状況について検討を行ったところ、副作用発現症例率及び副作用の種類などに特定の傾向はみられなかった。

患者背景別副作用発現状況一覧表

検討要因	調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例率 (%)	χ ² 検定
安全性解析対象	3,164	120	157	3.79	—
性別	男	1,422	46	3.23	NS
	女	1,742	74	4.25	
年齢	<15 歳 (小児)	57	0	0.00	p=0.0309
	15≦～<65 歳 (成人)	2,306	79	3.43	
	65 歳≦ (高齢者)	801	41	5.12	
入院外来区分	入院	90	5	5.56	NS
	外来	2,907	107	3.68	
	入院・外来	167	8	4.79	
使用理由	気管支喘息	3,141	118	3.76	NS
	その他	23	2	8.70	
本剤投与前の喘息重症度	軽症	1,112	42	3.78	NS
	中等症	1,753	63	3.59	
	重症	298	15	5.03	
	不明	1	0	0.00	
全身性ステロイド使用歴	無	1,726	64	3.71	NS
	時に使用	1,238	47	3.80	
	依存性あり	196	8	4.08	
	不明	4	1	25.00	
合併症	無	2,187	72	3.29	p=0.0267
	有	975	48	4.92	
	不明	2	0	0.00	
併用薬剤	無	152	11	7.24	p=0.0228
	有	3,011	109	3.62	
	不明	1	0	0.00	
併用療法	無	3,101	118	3.81	NS
	有	62	1	1.61	
	不明	1	1	100.00	
本剤の総投与量 (累積)	≦1,400μg	3,163	40	—	検定せず (副作用発現症例数は初発の副作用が発現するまでの投与量)
	1,400<～≦2,800μg	3,108	10	—	
	2,800<～≦4,200μg	3,022	10	—	
	4,200<～≦5,600μg	2,898	9	—	
	5,600<～≦8,400μg	2,761	13	—	
	8,400<～≦16,800μg	2,131	26	—	
	16,800μg<	787	8	—	
	不明 ¹⁾	1	1	—	
不明 ²⁾	0	3	—		

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

検討要因		調査 症例数	副作用発現 症例数	副作用 発現件数	副作用発現 症例率 (%)	χ^2 検定
本剤の 総投与日数 (累積)	≤7日	3,163	51	—	1.61	検定せず (副作用発 現症例数は 初発の副作 用が発現す るまでの投 与日数)
	7<~≤14日	3,075	16	—	0.52	
	14<~≤21日	2,930	19	—	0.65	
	21<~≤28日	2,779	12	—	0.43	
	28<~≤42日	2,536	11	—	0.43	
	42<~≤84日	787	4	—	0.51	
	84日<	249	3	—	1.20	
	不明 ¹⁾	1	1	—	100.00	
不明 ²⁾	0	3	—	—		
本剤の 平均1日	≤200 μ g	1,057	24	25	2.27	p=0.0003
	200<~≤400 μ g	1,705	67	96	3.93	
	400<~≤800 μ g	397	28	35	7.05	
	800 μ g<	4	0	0	0.00	
	不明	1	1	1	100.00	

1) : 投与終了日が不明で総投与量、総投与日数の算出が出来ない症例

2) : 副作用の発現日が不明な症例

NS : Not Significant

小児を対象とした使用成績調査において、安全性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討した結果、「合併症を有する患者」群において副作用発現症例率が高かったが、副作用の種類に特定の傾向はみられなかった。

なお、検定は未実施であるが、「総投与量別」、「総投与日数別」の副作用発現状況について検討を行ったところ、副作用発現症例率及び副作用の種類などに特定の傾向はみられなかった。

背景別副作用発現状況一覧表

検討要因		調査 症例数	副作用発現 症例数	副作用 発現件数	副作用発現 症例 (%)	検定 (Fisher or χ^2)
安全性解析対象		723	7	7	0.97	—
性別	男	433	3	3	0.69	NS
	女	290	4	4	1.38	
年齢	<5歳	115	0	0	0.00	NS
	5≤~≤10歳	460	5	5	1.09	
	10<~<15歳	148	2	2	1.35	
入院外来区分	入院	12	0	0	0.00	NS
	外来	685	7	7	1.02	
	入院・外来	26	0	0	0.00	
使用理由	気管支喘息	723	7	7	0.97	—
	その他	0	0	0	0.00	
投与前の 喘息重症度	軽症	227	3	3	1.32	NS
	中等症	459	4	4	0.87	
	重症	37	0	0	0.00	
全身性 ステロイド 使用歴	無	566	6	6	1.06	NS
	時に使用	156	1	1	0.64	
	依存性あり	1	0	0	0.00	
合併症	無	587	2	2	0.34	**
	有	136	5	5	3.68	
併用薬剤	無	22	0	0	0.00	NS
	有	701	7	7	1.00	
併用療法	無	720	7	7	0.97	NS
	有	3	0	0	0.00	

検討要因		調査 症例数	副作用発現 症例数	副作用 発現件数	副作用発現 症例 (%)	検定 (Fisher or χ^2)
総投与量 (累積)	≤700μg	722	4	4	0.56	検定せず (副作用発 現症例数は 初発の副作 用が発現す るまでの投 与量)
	700<~≤1,400μg	711	1	1	0.14	
	1,400<~≤2,100μg	690	0	0	0.00	
	2,100<~≤2,800μg	675	0	0	0.00	
	2,800<~≤4,200μg	537	0	0	0.00	
	4,200<~≤5,600μg	381	0	0	0.00	
	5,600<~≤8,400μg	253	1	1	0.40	
	8,400μg< 不明**	85 1	0 1	0 1	0.00 100.00	
総投与日数 (累積)	≤7日	722	5	5	0.69	検定せず (副作用発 現症例数は 初発の副作 用が発現す るまでの投 与日数)
	7<~≤14日	705	0	0	0.00	
	14<~≤21日	682	0	0	0.00	
	21<~≤28日	664	0	0	0.00	
	28<~≤42日	432	1	1	0.23	
	42<~≤56日	128	0	0	0.00	
	56<~≤84日	67	0	0	0.00	
	84<~≤168日 168日< 不明**	26 4 1	0 0 1	0 0 1	0.00 0.00 100.00	
平均1日 投与量	<50μg	0	0	0	0.00	NS
	50μg	7	0	0	0.00	
	50<~<100μg	1	0	0	0.00	
	100μg	371	4	4	1.08	
	100<~<150μg	5	0	0	0.00	
	150μg	7	0	0	0.00	
	150<~<200μg	8	0	0	0.00	
	200μg 200μg<	300 24	3 0	3 0	1.00 0.00	

NS : Not Significant, ** : p<0.01 ※ : 副作用発現日が不明な症例

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

過量投与（通常の用法及び用量を超えた量等）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。[9.1.5 参照]

13.2 処置

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。

（解説）

用法及び用量を超えて本剤を過量に投与した場合、全身性ステロイド剤を投与した場合と同様に全身性の作用が発現する可能性がある。

本剤が過量投与された場合には、副腎皮質機能抑制などの全身性の作用の発現に注意し、患者の状態を確認しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。

11. 適用上の注意

フルタイドディスクス

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 吸入前

- (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、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。

14.1.2 吸入時

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）。

14.1.3 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嘔声の予防のため）。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。

フルタイドエアゾール

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 吸入前

患者には使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。なお、エアゾール剤の噴霧と吸入の同調が難しいと考えられる患者にはスパーサー（吸入用補助器）を使用させることが望ましい。

14.1.2 吸入時

- (1) 用時振盪
- (2) 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）。

14.1.3 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嘔声の予防のため）。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) アダプターは噴霧を良好に保つため、少なくとも週 1 回以上流水か温湯でよく洗い、十分に乾燥し清潔に保管すること（洗浄・乾燥が不十分だと噴霧不良の原因となる）。
- (2) ボンベは絶対に濡らさないこと（噴射口がつまる原因となる）。

（解説）

内服した場合、効果を発現する前に本剤の大部分は肝臓で不活性物質（17β-カルボン酸体）に代謝される。また、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、口腔内カンジダ症や嘔声の発現率が減少することが期待できる。

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

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

フルチカゾンプロピオン酸エステルは一般症状及び行動観察において、皮下投与ではマウス及びラットの体重減少ならびにラットの運動性の増加を示し、経口投与ではマウス及びラットの運動性の増加を認めた。また、高濃度で摘出非妊娠子宮 K⁺収縮の弛緩作用及び摘出気管ヒスタミン収縮の軽度な抑制を示し、胃液分泌においては高用量で酸排出量を減少させた。さらに、フルチカゾンプロピオン酸エステルは利尿作用を示した。その他の一般薬理試験項目では影響は認められなかった³⁴⁾。

試験項目	動物種 (n)	投与経路	投与量	試験成績
一般症状及び行動	マウス (5)	皮下	10、30、100mg/kg	体重減少
		経口	10、30、100mg/kg	30mg/kg 以上で運動性の増加
	ラット (5)	皮下	10、30、100mg/kg	体重減少、100mg/kg で運動性の増加
		経口	10、30、100mg/kg	体重増加の軽度抑制、30mg/kg 以上で運動性の軽度増加
摘出妊娠・非妊娠子宮 (K ⁺ 収縮)	ラット (5)	in vitro	10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ g/mL	非妊娠子宮では 10 ⁻⁵ g/mL で軽度の弛緩作用 妊娠子宮では影響なし
摘出気管 (ヒスタミン収縮)	モルモット (5)	in vitro	10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL で収縮高の軽度抑制
胃液分泌	ラット (8)	皮下	3、10、30mg/kg	30mg/kg で酸排出量の減少
水及び電解質代謝	ラット (8)	皮下	0.03~30mg/kg	0.1mg/kg 以上で尿量、Na ⁺ 、K ⁺ 、及び Cl ⁻ 排泄量増加
		経口	3、10、30、100mg/kg	30mg/kg 以上で尿量、Na ⁺ 及び K ⁺ 排泄量増加、100mg/kg で Cl ⁻ 排泄量増加

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性

ラットにおける経口、皮下及び吸入投与、イヌにおける吸入投与試験では、LD₅₀ 値はいずれも投与可能最大量以上であった。ラットの皮下投与試験では、体重減少あるいは増加抑制（500mg/kg 以上の経口投与群と皮下投与の全投与群）、脱毛、副腎皮質・リンパ系組織の萎縮等（皮下投与の全投与群）が認められた。イヌの吸入投与試験では、血漿中コルチゾール基礎分泌量の減少及び Synacthen 刺激によるコルチゾール濃度の上昇抑制が認められた^{35) 36)}。

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値 (mg/kg)
ラット	経口	250~2000	>2000
	皮下	125~1000	>1000
	吸入	1.66	>1.66
イヌ	吸入	0.82	>0.82

(2) 反復投与毒性試験

亜急性及び慢性毒性

フルチカゾンプロピオン酸エステルをラットに 26 及び 78 週間吸入投与、イヌに 26 週間及び 12 ヶ月間吸入投与した結果、低用量以上の群にリンパ球数の減少等、中用量以上の群に脱毛、体重増加抑制、赤血球数の増加、血中総蛋白量及びコレステロール量の増加、GOT (AST)、GPT (ALT) 活性の上昇、副腎皮質・リンパ系組織の萎縮等が認められた。^{37) 38)}

動物種	投与経路、投与期間	投与量 µg/kg/日	無影響量 µg/kg/日
ラット	吸入、26 週間	3、14、61	3.0
イヌ	吸入、26 週間	6.4、14.9、42.5	6.4
ラット	吸入、78 週間	3.8、14.1、57.0	3.8
イヌ	吸入、12 ヶ月間	7.5、18.0、50.7	7.5

(3) 生殖発生毒性試験

生殖に及ぼす影響

フルチカゾンプロピオン酸エステルをラットあるいはウサギの妊娠前から離乳までの各時期に皮下投与した結果、親動物では体重増加抑制、副腎・リンパ系組織の萎縮等がみられたが、生殖能には影響はみられなかった。次世代では主として高用量群に、発育抑制、口蓋裂、臍帯ヘルニア等がみられた^{28) 29) 39) 40)}。

動物種	投与経路、投与期間	投与量 µg/kg/日	無影響量 µg/kg/日
ラット	皮下：妊娠前・妊娠初期 20 日間	5、15、50	5
	皮下：胎児器官形成期 10 日前	10、30、100	10
	皮下：周産期・授乳期 5 日間	5、15、50	50
ウサギ	皮下：胎児器官形成期 12 日間	0.08、0.57、4	0.08

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性⁴¹⁾

モルモット及びウサギを免疫し、フルチカゾンプロピオン酸エステルの抗原性を検討したが、いずれも陰性で抗原性は認められなかった。

2) 変異原性

微生物を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト末梢リンパ球を用いた染色体異常試験、さらに、マウス骨髄を用いた小核試験を実施したが、いずれも陰性で、変異原性は有しないと判断された。

3) がん原性

マウスに 78 週間経口投与、ラットに 104 週間吸入投与した結果、脱毛、体重増加抑制、リンパ球数の減少等がみられたが、腫瘍の発生率に影響は認められず、がん原性はないものと判断された。

4) 局所刺激性

ラットにフルチカゾンプロピオン酸エステル粉末製剤を 125mg (臨床吸入量 100µg×2 回/日の約 163 倍) を 14 日間吸入投与した結果、局所刺激性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（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：毒薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：ディスクス 3年

エアゾール 2年

ディスクス：アルミ包装開封後は12ヵ月以内にご使用ください。ただし使用期限を超えて使用しないでください。

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

取扱い上の注意

・ディスクス

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。

・エアゾール

1. 患者には使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。なお、エアゾール剤の噴霧と吸入の同調が難しいと考えられる患者にはスパーサー（吸入用補助器）を使用させることが望ましい。
2. 用時振盪
3. 保管上の注意
 - (1) アダプターは噴霧を良好に保つため、少なくとも週1回以上流水か温湯でよく洗い、十分に乾燥し清潔に保管すること（洗浄・乾燥が不十分だと噴霧不良の原因となる）。
 - (2) ボンベは絶対に濡らさないこと（噴射口がつまる原因となる）。
 - (3) 30℃以上の場所に保管しないこと。
 - (4) ボンベは火中に投入しないこと。
 - (5) 地方自治体により定められたボンベの廃棄処理法に従うこと。
 - (6) ボンベに穴を開けるときは空にしてから開けること。

くすりのしおり：有り

- (3) 調剤時の留意点について
該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

フルタイド 50 ディスカス : 60 ブリスター×1
 フルタイド 100 ディスカス : 60 ブリスター×1
 フルタイド 200 ディスカス : 60 ブリスター×1
 フルタイド 50μg エアゾール 120 吸入用 : 10.6g×1 (専用アダプター付)
 フルタイド 100μg エアゾール 60 吸入用 : 7.0g×1 (専用アダプター付)

7. 容器の材質

	材 質
ディスクス	ポリアミド (ナイロン) アルミニウム ポリ塩化ビニル アクリロニトリル-ブタジエン-スチレン (ABS) ポリプロピレン ポリカーボネート ポリアセタール
エアゾール	アクチュエーター、キャップ : ポリプロピレン ボンベ : アルミニウム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : フルナーゼ点鼻液 (鼻過敏症治療剤)
 同 効 薬 : フルチカゾンフランカルボン酸エステル、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、
 ブデソニド、シクレソニド、モメタゾンフランカルボン酸エステル

9. 国際誕生年月日

1990年3月8日 (イギリス)

X. 管理的事項に関する項目

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
フルタイド 50 ディスカス	2001 年 10 月 2 日	21300AMY00450
フルタイド 100 ディスカス		21300AMY00451
フルタイド 200 ディスカス		21300AMY00452
フルタイド 50 μ g エアゾール 120 吸入用	2009 年 6 月 10 日 (販売名変更による ^{注)})	22100AMX00871
フルタイド 100 μ g エアゾール 60 吸入用		22100AMX00872

注) 旧販売名：フルタイド 50 エアー 製造販売承認年月日：2002 年 10 月 4 日
旧販売名：フルタイド 100 エアー 製造販売承認年月日：2002 年 10 月 4 日
フルタイド 50, 100, 200 ロタディスク：1998 年 9 月 30 日に製造販売承認を取得したが、現在は販売を終了している。

11. 薬価基準収載年月日

製品名	薬価基準収載年月日
フルタイド 50, 100 ディスカス	2001 年 12 月 7 日
フルタイド 200 ディスカス	2001 年 12 月 14 日
フルタイド 50 μ g エアゾール 120 吸入用 (新販売名)	2009 年 9 月 25 日
フルタイド 100 μ g エアゾール 60 吸入用 (新販売名)	2009 年 9 月 25 日

注) フルタイド 50, 100, 200 ロタディスク (販売中止により薬価基準削除)：
薬価基準収載年月日：1998 年 11 月 27 日、経過措置期間終了：2022 年 3 月 31 日
フルタイド 50 エアー (旧販売名)：
薬価基準収載年月日：2002 年 12 月 13 日、経過措置期間終了：2010 年 6 月 30 日
フルタイド 100 エアー (旧販売名)：
薬価基準収載年月日：2003 年 12 月 19 日、経過措置期間終了：2010 年 6 月 30 日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2001 年 10 月 2 日：小児適応追加、剤形 (ディスカス) 追加
2002 年 10 月 4 日：剤形 (エアー) 追加
2009 年 6 月 10 日：販売名変更 (50 エアゾール 120 吸入用、100 エアゾール 60 吸入用)

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

薬事法第 14 条第 2 項各号 (承認拒否事由) のいずれにも該当しない。

[再審査結果通知年月日：2009 年 3 月 30 日]

14. 再審査期間

成人：6 年 (1998 年 9 月 30 日～2004 年 9 月 29 日満了)
小児：4 年 (2001 年 10 月 2 日～2005 年 10 月 1 日満了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬 (あるいは投与) 期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT 番号 (9桁)	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード	GS1 コード (販売包装単位)
フルタイド 50 ディスクス	11455880	2290700G4025	660451012	14987246717370
フルタイド 100 ディスクス	11455950	2290700G5021	660451013	14987246717394
フルタイド 200 ディスクス	11457930	2290700G6028	660451016	14987246717417
フルタイド 50 μ g エアゾール 120 吸入用	11512680	2290700G7032	621512601	14987246717431
フルタイド 100 μ g エアゾール 60 吸入用	11572220	2290700G8039	621572201	14987246717455

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Langley SJ, et al. : Chest. 2002 ; 122 (3) : 806.
- 2) 宮本昭正ほか : 臨床医薬. 1997 ; 13 (6) : 1587.
- 3) 宮本昭正ほか : 臨床医薬. 1997 ; 13 (6) : 1609.
- 4) 大道光秀ほか : 臨床医薬. 1997 ; 13 (6) : 1635.
- 5) 山岸雅彦ほか : 臨床医薬. 1997 ; 13 (8) : 2097.
- 6) 田村 弦ほか : 臨床医薬. 1997 ; 13 (10) : 2741.
- 7) 工藤宏一郎ほか : 臨床医薬. 1994 ; 10 (3) : 689.
- 8) 鈴木俊介ほか : 臨床医薬. 1997 ; 13 (11) : 2993.
- 9) 足立 満ほか : 臨床医薬. 1997 ; 13 (11) : 3011.
- 10) 佐野靖之ほか : 臨床医薬. 1997 ; 13 (13) : 3527.
- 11) 木原令夫ほか : 臨床医薬. 1997 ; 13 (13) : 3545.
- 12) 飯倉洋治ほか : アレルギー・免疫. 2000 ; 7 (5) : 653.
- 13) 飯倉洋治ほか : アレルギー・免疫. 2000 ; 7 (5) : 671.
- 14) 足立 満ほか : 臨床医薬. 1994 ; 10 (1) : 17.
- 15) 足立 満ほか : 臨床医薬. 1994 ; 10 (1) : 31.
- 16) 沖 和彦ほか : アレルギー・免疫. 2004 ; 11 (7) : 960.
- 17) Phillipps GH : Respir Med. 1990 ; 84 (Suppl A) : 19.
- 18) 藤原 肇ほか : 基礎と臨床. 1992 ; 26 (4) : 1271.
- 19) Falcoz C, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1996 ; 41 : 459P.
- 20) Mackie AE, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1997 ; 43 : 540P.
- 21) 奥田 稔ほか : 耳鼻と臨床. 1992 ; 38 (補1) : 299.
- 22) Harding SM : Respir Med. 1990 ; 84 (Suppl A) : 25.
- 23) Daniel MJ, et al. : 基礎と臨床. 1992 ; 26 (6) : 2011.
- 24) 奥田 稔ほか : 耳鼻と臨床. 1992 ; 38 (補1) : 420.
- 25) Daniel MJ, et al. : 基礎と臨床. 1992 ; 26 (6) : 1987.
- 26) 江角凱夫ほか : 基礎と臨床. 1992 ; 26 (6) : 2047.
- 27) Meibohm B, et al. : Rev Contemp Pharmacother. 1998 ; 9 : 535.
- 28) 新保幸太郎ほか : 薬理と治療. 1992 ; 20 (5) : 1597.
- 29) 江崎洋志ほか : 薬理と治療. 1992 ; 20 (5) : 1643.
- 30) Hillebrand-Haverkort ME, et al. : AIDS. 1999 ; 13 : 1803.
- 31) Chen F, et al. : Sex Transm Infect. 1999 ; 75 : 274.
- 32) Soldatos G, et al. : Intern Med J. 2005 ; 35 (1) : 67.
- 33) Clevenbergh P, et al. : J Infect. 2002 ; 44 (3) : 194.
- 34) 森野久弥ほか : 基礎と臨床. 1992 ; 26 (4) : 1235.
- 35) 江崎洋志ほか : 薬理と治療. 1992 ; 20 (5) : 1493.
- 36) Hickson M, et al. : 薬理と治療. 1992 ; 20 (5) : 1501.
- 37) Clark GC, et al. : 薬理と治療. 1992 ; 20 (5) : 1509.
- 38) Alexander DJ, et al. : 薬理と治療. 1992 ; 20 (5) : 1543.
- 39) 新保幸太郎ほか : 薬理と治療. 1992 ; 20 (5) : 1573.
- 40) Rawlings SJ, et al. : 薬理と治療. 1992 ; 20 (5) : 1633.
- 41) 武田憲三ほか : 薬理と治療. 1992 ; 20 (5) : 1657.

2. その他の参考文献

なし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

米国、英国の承認状況は以下の通りであり、本邦で承認されている内容とは異なる。

【本邦における承認内容】

効能又は効果

気管支喘息

用法及び用量

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。

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日の最大投与量は成人では800 μ g、小児では200 μ gを限度とする。

英国：(Accuhaler) 2023年8月改訂、(Evohaler) 2023年8月改訂

国	販売名	承認年月	剤形・含量	効能・効果 用法・用量
英国	Flixotide Accuhaler	1995年4月	ディスク 50, 100, 250, 500 μ g /ブリスター	効能・効果 気管支喘息 用法・用量
	Flixotide Evohaler	2000年3月	エアゾール (代替フロン製剤) 50, 125, 250 μ g /puff	・成人及び16歳を超える小児 100～1,000 μ gを1日2回 ・4歳を超える小児 50～200 μ gを1日2回

米国：(DISKUS) 2023年5月改訂、(HFA) 2023年9月改訂

国	販売名	承認年月	剤形・含量	効能・効果 用法・用量
米国	FLUTICASONE PROPIONATE DISKUS (Prasco Laboratories)	1994年	ディスク 50, 100, 250 μ g /ブリスター	効能・効果 気管支喘息 用法・用量 ・成人及び12歳以上の小児 100～1000 μ gを1日2回 ・4～11歳の小児 50～100 μ gを1日2回
	FLUTICASONE PROPIONATE HFA (Prasco Laboratories)	1994年	エアゾール (代替フロン製剤) 44, 110, 220 μ g /puff	効能・効果 気管支喘息 用法・用量 ・成人及び12歳以上の小児 88～880 μ gを1日2回 ・4～11歳の小児 88 μ gを1日2回

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米国添付文書及びオーストラリアの分類とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本薬は皮下投与による動物実験（ラット²⁸⁾、ウサギ²⁹⁾）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。

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。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。

出典	分類
米国の添付文書 (DISKUS:2023年5月) (HFA:2023年9月)	<p>Pregnancy Risk Summary There are insufficient data on the use of fluticasone propionate DISKUS/ fluticasone propionate HFA in pregnant women. There are clinical considerations with the use of fluticasone propionate DISKUS/ fluticasone propionate HFA in pregnant women. In animals, teratogenicity characteristic of corticosteroids, decreased fetal body weight, and/or skeletal variations in rats, mice, and rabbits were observed with subcutaneously administered maternal toxic doses of fluticasone propionate less than the maximum recommended human daily inhaled dose (MRHDID) on a mcg/m² basis. However, fluticasone propionate administered via inhalation to rats decreased fetal body weight, but did not induce teratogenicity at a maternal toxic dose less than the MRHDID on a mcg/m² basis. Experience with oral corticosteroids suggests that rodents are more prone to teratogenic effects from corticosteroids than humans. The estimated risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p>Lactation Risk Summary There are no available data on the presence of fluticasone propionate in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Other corticosteroids have been detected in human milk. However, fluticasone propionate concentrations in plasma after inhaled therapeutic doses are low and therefore concentrations in human breast milk are likely to be correspondingly low. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for fluticasone propionate DISKUS/ fluticasone propionate HFA and any potential adverse effects on the breastfed child from fluticasone propionate DISKUS/ fluticasone propionate HFA or from the underlying maternal condition.</p>
英国の SPC (Accuhaler:2023年8月) (Evohaler:2023年8月)	<p>Pregnancy There are limited data in pregnant women. Administration of fluticasone propionate during pregnancy should only be considered if the expected benefit to the mother is greater than any possible risk to the fetus. It is important, that the dose of inhaled corticosteroid is titrated to the lowest dose at which effective control is maintained. Treatment with fluticasone propionate should not be stopped abruptly. Results from a retrospective epidemiological study did not find an increased risk of major congenital malformations following exposure to fluticasone propionate when compared to other inhaled corticosteroids, during the first trimester of pregnancy.</p>

	<p>Reproductive studies in animals have shown only those effects characteristic of glucocorticosteroids at systemic exposures in excess of those seen at the recommended inhaled therapeutic dose.</p> <p>There is inadequate evidence of safety of fluticasone propionate in human pregnancy. Administration of corticosteroids to pregnant animals can cause abnormalities of fetal development, including cleft palate and intra-uterine growth retardation. There may therefore be a very small risk of such effects in the human fetus. It should be noted, however, that the fetal changes in animals occur after relatively high systemic exposure. Because Flixotide Accuhaler/Flixotide Evohaler delivers fluticasone propionate directly to the lungs by the inhaled route it avoids the high level of exposure that occurs when corticosteroids are given by systemic routes. Administration of fluticasone propionate during pregnancy should only be considered if the expected benefit to the mother is greater than any possible risk to the fetus.</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>The excretion of fluticasone propionate into human breast milk has not been investigated. When measurable plasma levels were obtained in lactating laboratory rats following subcutaneous administration there was evidence of fluticasone propionate in the breast milk. However, plasma levels in patients following inhaled application of fluticasone propionate at recommended doses are likely to be low.</p> <p>Administration during lactation should only be considered if the expected benefit to the mother is greater than any possible risk to the child.</p>
<p>オーストラリアの分類 : Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy (2025年9月*) *確認した年月</p>	<p>Category: B3</p> <p>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.</p> <p>Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.</p>

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

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 患者の状態を十分に観察しながら投与すること。5歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。（「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果」の項2) 小児の成績参照)

出典	記載内容
米国の添付文書 (DISKUS:2023年5月) (HFA:2023年9月)	<p>Pediatric Use [DISKUS] The safety and effectiveness of fluticasone propionate DISKUS in children aged 4 years and older have been established. The safety and effectiveness of fluticasone propionate DISKUS in children younger than 4 years have not been established.</p> <p>[HFA] The safety and effectiveness of fluticasone propionate HFA in pediatric patients aged 4 years and older have been established. Use of fluticasone propionate HFA in patients aged 4 to 11 years is supported by evidence from adequate and well-controlled trials in adults and adolescents aged 12 years and older, pharmacokinetic trials in patients aged 4 to 11 years, established efficacy of fluticasone propionate formulated as FLOVENT DISKUS (fluticasone propionate inhalation powder) and FLOVENT ROTADISK (fluticasone propionate inhalation powder) in patients aged 4 to 11 years, and supportive findings with fluticasone propionate HFA in a trial conducted in subjects aged 4 to 11 years.</p> <p>The safety and effectiveness of fluticasone propionate HFA in pediatric patients younger than 4 years have not been established.</p> <p>Effects on Growth: [DISKUS/HFA] Orally inhaled corticosteroids may cause a reduction in growth velocity when administered to pediatric patients. A reduction of growth velocity in children or teenagers may occur as a result of poorly controlled asthma or from use of corticosteroids including ICS. The effects of long-term treatment of children and adolescents with ICS, including fluticasone propionate, on final adult height are not known.</p> <p>Controlled clinical trials have shown that ICS may cause a reduction in growth in pediatric patients. In these trials, the mean reduction in growth velocity was approximately 1 cm/year (range: 0.3 to 1.8 cm/year) and appeared to depend upon dose and duration of exposure. This effect was observed in the absence of laboratory evidence of HPA axis suppression, suggesting that growth velocity is a more sensitive indicator of systemic corticosteroid exposure in pediatric patients than some commonly used tests of HPA axis function. The long-term effects of this reduction in growth velocity associated with orally inhaled corticosteroids, including the impact on final adult height, are unknown. The potential for “catch-up” growth following discontinuation of treatment with orally inhaled corticosteroids has not been adequately studied. The effects on growth velocity of treatment with orally inhaled corticosteroids for over 1 year, including the impact on final adult height, are unknown. The growth of children and adolescents receiving orally inhaled corticosteroids, including Fluticasone Propionate DISKUS/Fluticasone Propionate HFA, should be monitored routinely (e.g., via</p>

出典	記載内容
	<p>stadiometry). The potential growth effects of prolonged treatment should be weighed against the clinical benefits obtained and the risks associated with alternative therapies. To minimize the systemic effects of orally inhaled corticosteroids, including Fluticasone Propionate DISKUS/Fluticasone Propionate HFA, each patient should be titrated to the lowest dose that effectively controls his/her symptoms.</p> <p>[HFA]</p> <p>Since a cross trial comparison in adult and adolescent subjects (aged 12 years and older) indicated that systemic exposure of inhaled fluticasone propionate from fluticasone propionate HFA would be higher than exposure from FLOVENT ROTADISK, results from a trial to assess the potential growth effects of FLOVENT ROTADISK in pediatric subjects (aged 4 to 11 years) are provided.</p> <p>[DISKUS/HFA]</p> <p>A 52-week placebo-controlled trial to assess the potential growth effects of fluticasone propionate inhalation powder (FLOVENT ROTADISK) at 50 and 100 mcg twice daily was conducted in the U.S. in 325 prepubescent children (244 males and 81 females) aged 4 to 11 years. The mean growth velocities at 52 weeks observed in the intent-to-treat population were 6.32 cm/year in the placebo group (n = 76), 6.07 cm/year in the 50-mcg group (n = 98), and 5.66 cm/year in the 100-mcg group (n = 89). An imbalance in the proportion of children entering puberty between groups and a higher dropout rate in the placebo group due to poorly controlled asthma may be confounding factors in interpreting these data. A separate subset analysis of children who remained prepubertal during the trial revealed growth rates at 52 weeks of 6.10 cm/year in the placebo group (n = 57), 5.91 cm/year in the 50-mcg group (n = 74), and 5.67 cm/year in the 100-mcg group (n = 79). In children aged 8.5 years, the mean age of children in this trial, the range for expected growth velocity is: boys – 3rd percentile = 3.8 cm/year, 50th percentile = 5.4 cm/year, and 97th percentile = 7.0 cm/year; girls – 3rd percentile = 4.2 cm/year, 50th percentile = 5.7 cm/year, and 97th percentile = 7.3 cm/year. The clinical relevance of these growth data is not certain.</p>
<p>英国の SPC (Accuhaler:2023年8月) (Evohaler:2023年8月)</p>	<p>4.4 Special warnings and precautions for use (一部抜粋)</p> <p>Systemic effects of inhaled corticosteroids may occur, particularly at high doses prescribed for prolonged periods. These effects are much less likely to occur than with oral corticosteroids. Possible systemic effects include Cushing's syndrome, Cushingoid features, adrenal suppression, growth retardation in children and adolescents, decrease in bone mineral density and more rarely, a range of psychological or behavioural effects including psychomotor hyperactivity, sleep disorders, anxiety, depression or aggression (particularly in children). It is important therefore that the dose of inhaled corticosteroid is reviewed regularly and reduced to the lowest dose at which effective control of asthma is maintained.</p> <p>Prolonged treatment with high doses of inhaled corticosteroids may result in adrenal suppression and acute adrenal crisis. Children aged < 16 years taking higher than licensed doses of fluticasone (typically ≥ 1000mcg/day) may be at particular risk. Situations, which could potentially trigger acute adrenal crisis, include trauma, surgery, infection or any rapid reduction in dosage. Presenting symptoms are typically vague and may include anorexia, abdominal pain, weight loss, tiredness, headache, nausea, vomiting, decreased level of consciousness, hypoglycaemia, and seizures. Additional systemic corticosteroid cover should be considered during periods of stress or elective surgery.</p> <p>It is recommended that the height of children receiving prolonged treatment with inhaled corticosteroids is regularly monitored. If growth is slowed, therapy should be reviewed with the aim of reducing the dose of inhaled corticosteroid, if possible, to the lowest dose at which effective control of asthma is maintained. In addition, consideration should be given to referring the patient to a paediatric respiratory specialist.</p>

XIII. 備考

その他の関連資料

「ディスカスの吸入方法」(患者用使用説明書)

「フルタイドエアゾールの吸入方法」(患者用使用説明書)

グラクソ・スミスクライン株式会社医療関係者向けホームページ参照

<https://gskpro.com>

専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



(フルタイド 100 ディスカス)



(フルタイド 100 µg エアゾール 60 吸入用)

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂 1-8-1