

キュバール50エアゾール
キュバール100エアゾール
(小児用量追加)

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は大日本製薬株式会社にあります。また、本資料を本薬剤の適正使用に利用する以外の営利目的に利用することはできません。

大日本製薬株式会社

「起原又は発見の経緯及び開発の経緯」等の資料

キュバル(小児用量追加)

- 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
- 1.6 外国における使用状況等に関する資料
- 1.7 同種同効医薬品一覧表
- 1.8 添付文書（案）及び 設定根拠

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

キュバールは米国 3M Pharmaceuticals 社（3M 社）において、CFC-BDP のフロンを代替フロンに置きかえる研究から開発され、従来の CFC-BDP が懸濁液であるのに対して、本剤は溶剤としてエタノールを用いたことにより、完全溶解系の製剤とすることが可能になった。その結果、本剤噴射時のエアゾールの粒子径は既存の CFC-BDP に比べて小さく、小粒子の割合は CFC-BDP に比べて高くなった。3M 社は 1992 年から欧米での臨床試験を実施し、本剤が CFC-BDP の半量で同等の効果を示すことを確認し、成人では英国で 1998 年 6 月に世界で最初の承認を取得し、米国では 1998 年 5 月に申請し、2000 年 9 月に承認を得ている。

本邦における本剤の開発に際して、大日本製薬株式会社は、外国で製造された医薬品の輸入承認申請のための規格及び試験方法及び安定性に関する試験を実施した。また、臨床試験については、外国で実施された臨床試験を参考にし、成人を対象として第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験及び高用量投与試験を実施した。

その結果、本剤（1 日量 200～800 µg）は CFC-BDP（1 日量 400～1600 µg）と同等の有効性及び遜色のない安全性を示すことが確認されたので、これら日本の 3 試験のデータを中心に、海外データを参考資料として、2001 年 4 月 25 日気管支喘息を適応として承認申請し、以下に示した効能・効果、用法・用量で 2002 年 4 月 11 日に承認を取得し、同年 8 月から市販されている。

成人承認時の効能・効果及び用法・用量

効能・効果：気管支喘息

用法・用量：成人には、通常 1 回 100 µg を 1 日 2 回口腔内に噴霧吸入する。

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 を限度とする。

用法・用量に関連する使用上の注意

他のプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤から本剤に切り替える場合は、用法・用量に注意すること〔本剤の用法・用量は他のプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤と異なる。〕。

例えば、成人における通常の用法・用量がプロピオン酸ベクロメタゾンとして1回 100 µg・1日4回吸入の製剤から本剤に切り替える場合、これに相当する本剤の用法・用量は1回 100 µg・1日2回吸入である（下表）。

他のプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤 ^{注1)} の1日投与量	400µg/日	600µg/日	800µg/日	1200µg/日	1600µg/日
上記に相当する本剤の1日投与量	200µg/日	300µg/日	400µg/日	600µg/日	800µg/日

注 1) 成人における通常の用法・用量がプロピオン酸ベクロメタゾンとして1回 100µg・1日4回吸入の製剤。なお、この製剤の1日最大投与量は800µgである。

〔小児用量の開発〕

本邦における本剤の開発時には、小児の臨床試験についても同時に実施すべく、医薬品機構との治験相談において、小児の臨床試験実施計画についても相談したが、先行していた米国3M社での小児を対象とした二重盲検比較試験において、用量反応性が得られなかったこと（参考資料5.3.5.1.1）、3M社での小児臨床試験が呼吸作動型吸入剤（breath-actuated inhaler）：オートヘラー製剤を使用して実施されていることから、P&B吸入剤（press and breathe inhaler）である本剤の日本における小児の開発を一時見合わせた。その後、米国3M社は二重盲検比較試験を再度実施し、用量反応性が確認された（参考資料5.3.5.1.2）。しかしながら、3M社は営業上の理由からオートヘラー製剤の申請は断念し、オートヘラー製剤とP&B製剤の血中濃度を指標とした生物学的同等性試験（参考資料5.3.1.2.1）、長期試験等を含むデータパッケージをもとに、2001年5月に本剤の小児適応追加の承認申請を行い、2002年5月にFDAの承認を受けている。米国での小児の承認用法・用量を以下に示す。

米国における小児承認時の効能・効果及び用法・用量

効能・効果：喘息の予防的維持療法。全身性ステロイドの必要な喘息患者の全身性ステロイドの減量，離脱

用法・用量： 【5～11歳の小児】

Qvar 投与前の治療：気管支拡張剤のみ、または吸入ステロイド

推奨開始用量：40mcg 1日2回

最大推奨用量：80mcg 1日2回

注：下線部は小児承認時追加、40mcg・80mcgはアダプター外表示でバルブ外表示では各々50mcg、100mcg

本邦にて 1993 年に公表されたガイドラインにおいて、小児への吸入ステロイドの使用は重症または難治例に限定されていたが、吸入ステロイド薬に対する有用性の再認識に伴い、2002 年に改訂された小児気管支喘息治療・管理ガイドラインでは CFC-BDP は長期管理薬として位置付けられており、小児でも軽症持続型から重症の喘息の治療に不可欠な薬剤であると考えられている。現在、ドライパウダー吸入（DPI）製剤が小児適応を取得し、市販されているが DPI では吸入できない小児においては MDI が必要である。一方、2005 年には CFC-BDP の全廃が予定されており、2002 年 8 月より上市した本剤は、CFC-BDP の代替製剤であるにも関わらず、CFC-BDP が持つ小児適応がないことから、本剤の小児の適応取得が必要と考え、小児臨床試験の実施を計画した。計画に際し、本邦においては、本剤は既に成人気管支喘息患者に対して CFC-BDP の半量で有効性と安全性が確認されたことから、小児気管支喘息患児を対象に CFC-BDP の半量での本剤の有効性及び安全性を確認することを目的に一般臨床試験を計画した。

一般臨床試験の実施計画立案に際し、20 年 月 日に医薬品機構との治験相談を実施し、以下の助言を得た。

- ① 試験デザインは観察期と治療期の前後で同等性を検証できるようなデザインにすること。
- ② 主要評価項目はピークフロー値とすること。ただし、同等性の許容差は他剤で使用されている $\pm 15\text{L/min}$ とすることを薦める。
- ③ 投与期間は本剤の海外での試験成績より、6 週間で実施することを薦める。
- ④ 実施可能性を考慮したうえで、本試験においてスパーサーの影響も検討することを進める。
例えば、その場合、評価時期は 4 週間とし、副次的に 6 週間の評価も行っていく。
- ⑤ コルチゾールについては重要な検査と考えるので、全症例で実施してほしい。
- ⑥ 一般臨床試験のなかで、PK データをとること、及びその結果を海外データと比較検討すること。
- ⑦ 一般臨床試験の結果が海外と大きく異なる場合、海外の長期投与試験データを利用することは可能と考える。

本剤は、CFC-BDP の代替製剤であり、本邦及び外国とも、CFC-BDP の半量で同等の有効性と同程度の安全性が確認されていることから、医薬品機構との相談結果を踏まえ、市販の CFC-BDP 製剤 200 又は 400 μg を使用している患者を対象として、その半量である本剤の 100 又は 200 μg に切替え有効性及び安全性を確認することとした。投与期間については 6 週間とした。評価時期は医薬品機構の提案に従い 4 週間とし、副次的に 6 週間の評価も行ない、本試験中にスパーサーの影響も検討することとした。

主要評価項目については、起床時ピークフロー値は気道狭窄の程度等、気管支喘息の病態をよく反映したパラメータであり、また、治験期間中毎日測定することによってデータの信頼性が高くなるといわれていることから、有効性を客観的に評価する指標として適切であると考え、主要

評価項目として設定した。症例数については、本邦で実施された成人気管支喘息を対象とした臨床試験（前期第Ⅱ相試験¹⁶⁾及び第Ⅲ相試験¹⁸⁾）における CFC-BDP から本剤に切り替えた際の投与前から投与 4 週後の起床時ピークフロー値の投与前後の変化量の平均値±標準偏差はそれぞれ 6.0 ± 31.5 (L/min、N=62) 及び 6.1 ± 33.0 (L/min、N=70) であった。また、海外で実施された小児気管支喘息を対象とした長期投与試験²¹⁾の同値は 3.7 ± 23.5 (L/min、N=381) であった。これらの臨床試験成績を基にオープン試験の症例数を、以下のように設定した。

起床時ピークフロー値の値に影響が認められないとする仮説に対して、投与前後差の両側 95% 信頼区間幅が -15L/min から 15L/min の範囲内に収まる場合に、起床時ピークフロー値に影響が認められないと仮定する。この仮定において、上記 3 試験の成績より起床時ピークフロー値の投与前後差の平均値及びその標準偏差を“5.0L/min”及び“30L/min”と見積もり、検出力として約 80% を得るのに必要な解析対象例数は 72 例と計算される。したがって、試験実施時の目標症例数を中止・脱落率を考慮し 90 例と設定した。

なお、許容差の $\pm 15\text{L/min}$ は、吸入ステロイド剤の過去の臨床試験において、プラセボ投与群と吸入ステロイド薬投与群のピークフローの差は 25～30L/min であったことから、その約半分の $\pm 15\text{L/min}$ とした。また、類薬のフルチカゾンが許容差を $\pm 15\text{L/min}$ として実施していることも参考とした。

一方、小児患者における PK データについては、その 1 回投与量が 50 μg または 100 μg であり、採血時間によっては定量限界以下となる可能性も高いことから、別試験として 1 回 200 μg 投与時の薬物動態試験を計画した。

一般臨床試験（20 年 月～20 年 月）は、29 施設において実施された。CFC-BDP の 1 日用量 200 又は 400 μg の投与を受けている小児気管支喘息患者を対象に、本剤の 1 日用量 100 又は 200 μg の 6 週間投与における有効性及び安全性を検討した。主要評価項目である起床時ピークフロー値について、観察期の CFC-BDP と同等（信頼係数 95%、許容差 $\pm 15\text{L/min}$ ）であると考えられた。全般改善度は、観察期の CFC-BDP と比較して「同様であった」以上の割合は、100%であった。

薬物動態試験（20 年 月～20 年 月）は、気管支喘息患児 5 名（6～14 歳）に本剤 200 μg を吸入（50 μg ずつ 4 連続吸入）投与後の主たる代謝物 17-BMP の血漿中濃度を測定した。いずれの患児においても、血漿中 17-BMP 濃度は投与後 0.5 時間に最高値に達し、一相性で消失した。薬物動態パラメータ（算術平均±標準偏差）は AUC_{0-t} が $1659 \pm 850 \text{ pg} \cdot \text{h/mL}$ 、 C_{max} が $825 \pm 453 \text{ pg/mL}$ 、 $t_{1/2}$ が 2.1 ± 0.7 時間であった。

日本人小児喘息患児の薬物動態パラメータを外国人小児喘息患児のそれと比較した結果、日本人パラメータの外国人パラメータに対する比（幾何平均（90%信頼区間））は、 AUC_{0-t} が 1.36 (0.870-2.13)、 C_{max} が 1.04 (0.671-1.62)、 $t_{1/2}$ が 1.4 (0.96-1.9) であった。外国人患児における T_{max} の中央値は日本人患児同様 0.5 時間であった。

これらの結果より、活性代謝物により評価した日本人小児と外国人小児の血漿中動態はほぼ同等であり、本剤投与時の薬物暴露量についての類似性が示されたと考えた。

吸入ステロイド剤は本邦でも気管支喘息治療の長期管理薬とし位置づけられている。また、本邦及び海外とも喘息治療管理ガイドラインにおいては、重症度別に CFC-BDP の維持量が記載され、その使用が推奨されており、気管支喘息の治療においては、本邦と海外で大きな相違はないものと考えられる。

本邦で実施した一般臨床試験では、CFC-BDP200 又は 400 µg で症状がコントロールされている気管支喘息患者を、CFC-BDP の半量の本剤に切替え 6 週間の投与を行った。一方、海外の長期投与試験では、200～800 µg の CFC-BDP で治療を受けている小児気管支喘息患者を CFC-BDP の半量の本剤又は同量の CFC-BDP に切替え 6 ヶ月あるいは 12 ヶ月投与された。

これら両試験での患者対象はほぼ同じであり、試験デザインもほぼ同様であると考えられた。また、病態についても本邦及び外国でも大きな相違はなく、薬物動態もほぼ類似した結果が得られ、これら 2 つの試験の人口統計学的特性にも大きな相違も認められていない。

これらのことから、本剤の長期投与での安全性を予測するため、本邦で実施した一般臨床試験の副作用の発現状況と海外で実施された長期投与試験の 1～2 ヶ月後での副作用の発現状況を比較した。

本邦で実施した一般臨床試験では、副作用発現頻度は 100 µg が 9.0% (6/67)、200 µg が 2.5% (1/40)、外国長期投与試験の副作用発現頻度は、100 µg が 3.4% (6/174)、200 µg が 5.6% (9/162)、CFC-BDP の 200 µg が 1.7% (1/58)、400 µg が 6.1% (3/49) であり、日本人小児と外国人小児との副作用発現頻度は大きく異ならなかった。また、主な副作用は、本邦及び海外とも呼吸器系及び消化器系であり、種類についても大きく異ならないと考えられる。以上のことから、日本人小児気管支喘息患児に、本剤を長期投与した場合の安全性は、海外と同様に CFC-BDP と大きく異ならず、本剤は小児においても、CFC-BDP と同様に長期に使用しても安全な薬剤と考える。

以上の結果から、キューバルの気管支喘息に対する小児用量の追加申請を行うこととした。

今回申請効能・効果及び用法・用量（新用量医薬品）

効能・効果：気管支喘息

用法・用量：成人には、通常 1 回 100 µg を 1 日 2 回口腔内に噴霧吸入する。

小児には、通常 1 回 50 µg を 1 日 2 回口腔内に噴霧吸入する。

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 µg、小児では 200 µg を限度とする。（今回、下線部追加）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

2004年9月現在、本剤は53カ国で承認され、35カ国で発売されている。このうち、22カ国で小児の適応が取得されており、17ヶ国で販売されている。主要な国における申請、承認及び発売状況を表1.6-1に示す。

表 1.6-1 主要国における申請・承認及び発売状況（2004年9月調査）

国名	販売名	成人		発売年月	小児	
		申請年月	承認年月		申請年月	承認年月
米国	Qvar	1998年5月	2000年9月	2000年10月	2001年5月	2002年5月
カナダ	Qvar	1998年12月	2000年4月	2000年6月	2002年1月	2003年4月
英国	Qvar	1997年4月	1998年6月	1998年9月	2002年1月	審査中
デンマーク	Aerobec	1997年9月	1998年8月	1998年11月	1999年7月	1999年9月
ドイツ	Ventolair	1997年5月	1999年5月	1999年5月	1999年7月	1999年11月
フランス	Qvar	1997年7月	1999年6月	2000年7月	2002年1月	2003年4月
フィンランド	Aerobec	1997年10月	1998年10月	1999年6月	1999年8月	1999年12月
オランダ	Qvar	1997年7月	1998年12月	1999年6月	1999年7月	1999年9月
オーストリア	Beclometason	1997年8月	1999年5月	2000年7月	1999年10月	2000年2月
オーストラリア	Qvar	1998年6月	1999年11月	2000年5月	1999年8月	2000年7月

主要国（英国、カナダ、米国）の添付文書の概要を表1.6-2に示す。全文（カナダ、米国）は1.13.1に添付した。

表 1.6-2 主要国（英国、カナダ、米国）における添付文書の概要

国名	英国	カナダ	米国
販売名	Qvar TM 50 aerosol Qvar TM 100 aerosol Qvar TM 50 Autohaler TM Qvar TM 100 Autohaler TM	QVAR TM 50 µg QVAR TM 100 µg	Qvar TM 40 mcg Qvar TM 80 mcg
製剤規格	50mcg-200回噴射 100mcg-200回噴射 (1回噴射量はバルブ外(ex-valve)の表示)	50 µg-100回噴射 50 µg-200回噴射 100 µg-100回噴射 100 µg-200回噴射 (1回噴射量はバルブ外(ex-valve)の表示)	40 mcg-100回噴射 40 mcg-200回噴射 80 mcg-100回噴射 80 mcg-200回噴射 (1回噴射量はアクチュエーター外(ex-actuator)の表示)
適応症	軽症、中等症、重症喘息の予防的管理	5歳以上のステロイド反応性気管支喘息患者の予防的管理	喘息の予防的維持療法。 全身性ステロイドの必要な喘息患者の全身性ステロイドの減量、離脱

表 1.6-2 (つづき) 主要国 (英国, カナダ, 米国) における添付文書の概要

国名	英国	カナダ	米国																												
用法・用量	成人の開始, 維持用量 新規患者: 軽症: 100~200mcg/日 (2 分割投与) 中等症: 200~400mcg/日 (2 分割投与) 重症: 400~800mcg/日 (2 分割投与) CFC-BDP から Qvar に切り替える患者: <table><tr><th>CFC-BDP (mcg/日)</th><th>Qvar (mcg/日)</th></tr><tr><td>200~250</td><td>100</td></tr><tr><td>300</td><td>150</td></tr><tr><td>400~500</td><td>200</td></tr><tr><td>600~750</td><td>300</td></tr><tr><td>800~1000</td><td>400</td></tr><tr><td>1100</td><td>500</td></tr><tr><td>1200~1500</td><td>600</td></tr><tr><td>1600~2000</td><td>800</td></tr></table> 最大推奨用量は 1 日 800mcg を 2 分割投与する。 注意: Qvar の推奨 1 日用量は従来の CFC-BDP より低用量であるので、患者の必要量に応じて調整すること。	CFC-BDP (mcg/日)	Qvar (mcg/日)	200~250	100	300	150	400~500	200	600~750	300	800~1000	400	1100	500	1200~1500	600	1600~2000	800	QVAR の推奨用量は 100~800 µg/日である。 【12 歳以上の患者】 軽症: 1 回 50~100µg, 1 日 2 回 (100~200 µg/日) 中等症: 1 回 100~250 µg, 1 日 2 回 (200~500µg/日) 重症: 1 回 300~400 µg, 1 日 2 回 (600~800µg/日) 【小児 (5-11 歳)】 <u>Qvar 投与前の治療: 気管支拡張剤のみ・吸入ステロイド</u> <u>推奨開始用量: 50µg 1 日 2 回</u> <u>最大推奨用量: 100µg 1 日 2 回</u> <u>Qvar 投与前の治療: 経口ステロイド</u> <u>小児の最大推奨用量は 100µg 1 日 2 回である。</u> <table><tr><th>CFC-BDP (µg/日)</th><th>Qvar (µg/日)</th></tr><tr><td>200</td><td>100</td></tr><tr><td>400~500</td><td>200</td></tr><tr><td>600~750</td><td>300</td></tr><tr><td>800~1000</td><td>400</td></tr></table> 一般的注意: 良好な喘息コントロールに必要な最小量の BDP を使用すること。良好なコントロールが得られた場合、それを維持するのに必要な最小量を確認するために、BDP の減量を定期的に試みること。	CFC-BDP (µg/日)	Qvar (µg/日)	200	100	400~500	200	600~750	300	800~1000	400	推奨用量: 【成人および青年】 Qvar 投与前の治療: 気管支拡張剤のみ 推奨開始用量: 40~80mcg 1 日 2 回 最大推奨用量: 320mcg 1 日 2 回 Qvar 投与前の治療: 吸入ステロイド 推奨開始用量: 40~160mcg 1 日 2 回 最大推奨用量: 320mcg 1 日 2 回 【5~11 歳の小児】 <u>Qvar 投与前の治療: 気管支拡張剤のみ・吸入ステロイド</u> <u>推奨開始用量: 40mcg 1 日 2 回</u> <u>最大推奨用量: 80mcg 1 日 2 回</u> 薬物送達特性が異なることから、Qvar の推奨用量は、CFC-BDP に比べて低い。Qvar と CFC-BDP 間の治療係数は示されていないので、CFC-BDP から Qvar に切り替える場合には、上の推奨用量を考慮し、適切に用量設定し、設定した Qvar の用量が安全であることを注意深く観察すること。他の吸入ステロイドと同様に、常に喘息を適切にコントロールできる最小量まで減量すること。
	CFC-BDP (mcg/日)	Qvar (mcg/日)																													
	200~250	100																													
300	150																														
400~500	200																														
600~750	300																														
800~1000	400																														
1100	500																														
1200~1500	600																														
1600~2000	800																														
CFC-BDP (µg/日)	Qvar (µg/日)																														
200	100																														
400~500	200																														
600~750	300																														
800~1000	400																														

注: 米国での製剤規格表示は、アクチュエーター外であるため他と異なっているが、同一製剤である。
下線部は小児適応承認時に追加された記載である。

1.7 同種同効医薬品一覧表

表 1.7 同種同効医薬品一覧表 (1)

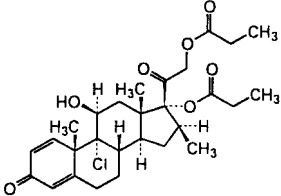
一般的名称	プロピオン酸ベクロメタゾン (beclometasone dipropionate)	プロピオン酸ベクロメタゾン (beclometasone dipropionate)
販 売 名	キュバール™50 エアゾール キュバール™100 エアゾール	
会 社 名	大日本製薬株式会社	
承認年月日	2002 年 4 月 11 日承認 (2003 年 12 月 25 日付一変申請中 (小児用量追加))	
再審査年月	(再審査期間中)	
規 制 区 分	指定医薬品・要指示医薬品	
化学構造式		
化 学 名	9-Chloro-11 β,17,21-trihydroxy-16 β-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione17,21-dipropionate	
分 子 式	C ₂₈ H ₃₇ ClO ₇	
分 子 量	521.04	
剤型・含量	定量バルブ付き吸入用エアゾール剤 キュバール 50 : 50 μg 製剤(7mg/8.7g) キュバール 100 : 100 μg 製剤(15mg/8.7g)	
効能・効果	気管支喘息	

表 1.7 同種同効医薬品一覧表 (2)

販 売 名 一般的名称	キュバール (beclometasone dipropionate)	(beclometasone dipropionate)																		
用法・用量	成人には、通常 1 回100 μg を 1 日 2 回口腔内に噴霧吸入する。 小児には、通常 1 回50 μg を 1 日 2 回口腔内に噴霧吸入する。 なお、<u>年齢、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 μg、小児では 200 μg を限度とする。</u> 〔用法・用量に関連する使用上の注意〕 <u>本剤の 1 日投与量は他のプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤の半量である（下表）。したがって、他のプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤から本剤に切り替える場合は、用法・用量に注意すること。〔本剤は他のプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤の半量で同等の有効性が得られるため、同量を投与すると過量投与となる。〕</u> 例えば、成人における通常の用法・用量がプロピオン酸ベクロメタゾンとして 1 回 100 μg・1 日 4 回吸入である製剤から本剤に切り替える場合、これに相当する本剤の用法・用量は 1 回 100 μg・1 日 2 回吸入である。また、小児における通常の用法・用量がプロピオン酸ベクロメタゾンとして 1 回 50 μg・1 日 4 回吸入である製剤から本剤に切り替える場合、これに相当する本剤の用法・用量は 1 回 50 μg・1 日 2 回吸入である。 <u>＜成人の場合＞</u> <table><tr><td>他のプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤の 1 日投与量</td><td>400 μg/ 日</td><td>600 μg/ 日</td><td>800 μg/ 日</td><td>1,200 μg/ 日</td><td>1,600 μg/ 日</td></tr><tr><td>上記に相当する本剤の 1 日投与量</td><td>200 μg/ 日</td><td>300 μg/ 日</td><td>400 μg/ 日</td><td>600 μg/ 日</td><td>800 μg/ 日</td></tr></table> <u>＜小児の場合＞</u> <table><tr><td>他のプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤の 1 日投与量</td><td>200 μg/ 日</td><td>400 μg/ 日</td></tr><tr><td>上記に相当する本剤の 1 日投与量</td><td>100 μg/ 日</td><td>200 μg/ 日</td></tr></table>	他のプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤の 1 日投与量	400 μg/ 日	600 μg/ 日	800 μg/ 日	1,200 μg/ 日	1,600 μg/ 日	上記に相当する本剤の 1 日投与量	200 μg/ 日	300 μg/ 日	400 μg/ 日	600 μg/ 日	800 μg/ 日	他のプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤の 1 日投与量	200 μg/ 日	400 μg/ 日	上記に相当する本剤の 1 日投与量	100 μg/ 日	200 μg/ 日	
他のプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤の 1 日投与量	400 μg/ 日	600 μg/ 日	800 μg/ 日	1,200 μg/ 日	1,600 μg/ 日															
上記に相当する本剤の 1 日投与量	200 μg/ 日	300 μg/ 日	400 μg/ 日	600 μg/ 日	800 μg/ 日															
他のプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤の 1 日投与量	200 μg/ 日	400 μg/ 日																		
上記に相当する本剤の 1 日投与量	100 μg/ 日	200 μg/ 日																		
添付文書 改訂年月	2004 年 10 月改訂（案）																			
備 考																				

注）今回下線部を改訂した。

表 1.7 同種同効医薬品一覧表 (3)

一般的名称	プロピオン酸ベクロメタゾン (beclometasone dipropionate)	プロピオン酸フルチカゾン (fluticasone propionate)
販売名		
会社名		
承認年月日		
再審査年月日		
規制区分		
化学構造式 化学名 分子式 分子量		
剤型・含量		
効能・効果		
用法・用量		
添付文書の 改訂年月		
備考		

表 1.7 同種同効医薬品一覧表 (4) (使用上の注意案)

キューバール	
禁忌 (次の患者には投与しなすこと) (1) 有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者〔症状を増悪するおそれがある。〕 (2) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者	
原則禁忌 (次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること) (1) 結核性疾患、呼吸器感染症の患者〔症状を増悪するおそれがある。〕 (2) 高血圧の患者〔血圧上昇を起こすおそれがある。〕	
1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) 呼吸器以外の感染症のある患者 (抗生物質を投与するなど適切な処置を行うこと)〔症状を増悪するおそれがある。〕	
2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は気管支拡張剤なら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。 (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、喘息発作重積状態または喘息の急激な悪化状態のときには原則として本剤は使用しないこと。 (3) 気管支粘液の分泌が著しい患者では、本剤の肺内での作用を確実にするため本剤の吸入に先立って、分泌がある程度減少するまで他剤を使用するとよい。 (4) 本剤の投与期間中に喘息の悪化がみられた場合には、気管支拡張剤あるいは全身性ステロイド剤を短期間併用し、症状の軽減にあわせて併用薬剤を徐々に減量すること。 (5) <u>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 (クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障を含む) が発現する可能性がある</u>ので、吸入ステロイド剤の投与量は患者ごと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。 (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を行う。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準じる。 (7) 長期または大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では副腎皮質機能不全が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中なら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。 (8) 長期間コルチコトロピン療法を受けている患者で、プロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤の投与によりコルチコトロピンの離脱後、喘息発作重積状態を認めたとの報告がある (症状に変化がみられる場合には、全身性ステロイド剤の投与等の適切な処置を行うこと)。 (9) プロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤を含む吸入ステロイド剤投与後に、潜在していた基礎疾患であるChurg-Strauss症候群にみられる好酸球増多症がまれにあらわれることがある。この症状は通常、全身性ステロイド剤の減量ならびに離脱に伴って発現しており、プロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤との直接的な因果関係は確立されていない。本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他のChurg-Strauss症候群症状 (しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等の血管炎症状等) に注意すること。 (10) 全身性ステロイド剤の減量ならびに離脱に伴って、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)。	
3. 副作用 総症例 334 例 (成人 227 例、小児 107 例) 中、副作用は成人 15 例 (6.6%)、小児 12 例 (11.2%)、合計 27 例 (8.1%) にみられた。その主なものは鼻出血 (1.2% : 小児 4 件)、コルチゾール減少 (1.2% : 小児 4 件)、咳 (0.9% :	

表 1.7 同種同効医薬品一覧表 (5) (使用上の注意)

キューバル			
成人 3 件)、尿糖 (0.9% : 成人 3 件)、悪心 (0.9% : 成人 2 件、小児 1 件)、咽喉頭症状 (疼痛、異和感) (0.9% : 成人 1 件、小児 2 件) であった。(承認時)			
以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。			
	1～5%未満 (注1)	1%未満 (注1)	頻度不明 (注2)
過敏症 (注3)			蕁麻疹等の発疹、紅斑、そう痒、浮腫
口腔ならびに呼吸器		咳、咽喉頭症状 (疼痛、異和感) (注4)、口渇、嘔声 (注4)、気管支喘息の増悪、口内炎	咽喉頭症状 (刺激感、異物感、発赤) (注4)、感染 (注4)、口腔カンジダ症、味覚障害、呼吸器カンジダ症 (注5)、口腔ならびに咽頭アスペルギルス症 (注5)、肺好酸球増多症
消化器		悪心	嘔吐、下痢、腹痛、食欲不振
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、ALPの上昇	
循環器			高血圧、動悸
筋肉・骨格			関節痛、筋肉痛、脱力感
精神神経系		気分不良、頭痛	倦怠感、憂うつ感
その他	コルチゾール減少、鼻出血	尿糖、白血球増多、リンパ球減少、尿潜血	鼻炎、嗅覚障害

注1：本剤の承認までの臨床試験でみられた副作用。
 注2：本剤の承認までの臨床試験ではみられなかったが、プロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤でみられている副作用。
 注3：このような場合には吸入を中止すること。
 注4：吸入回数を減少させるか、吸入を中止すること。
 注5：抗真菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

4. 高齢者への投与
 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔一般に高齢者では生理機能が低下している。〕

5. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与
 妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔プロピオン酸ベクロメタゾンは動物実験 (マウス) で催奇形作用が報告されている。〕

6. 小児等への投与
 (1)長期、大量使用により発育障害をきたすおそれがある。使用にあたっては使用法を正しく指導し、経過の観察を十分に行うこと。なお、小児等に対しては1年を超える使用経験はない。
 (2)低出生体重児、新生児、乳児または4歳以下の幼児に対する安全性は確立していないので慎重に投与すること。〔使用経験がない。〕

7. 過量投与
 過量投与により、下垂体・副腎皮質系機能抑制があらわれることがある。この抑制が長期にわたった場合、副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様な症状があらわれることがある。このような場合には、全身性ステロイド療法を中止する手順で本剤を徐々に減量すること。

8. 適用上の注意
吸入後 局所的な副作用 (口腔カンジダ症等) を予防するため、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。ただし、うがいが困難な患者には、うがいだけでなく、口腔内をすすぐよう指導すること。なお、小児への投与にあたっては、保護者又はそれに代わり得る適切な者に対しても十分に指導すること。

表 1.7 同種同効医薬品一覧表 (6) (使用上の注意)

表 1.7 同種同効医薬品一覧表 (7) (使用上の注意)

表 1.7 同種同効医薬品一覧表 (8) (使用上の注意)

表1 同種同効医薬品一覧表 (9) (使用上の注意)

表 1.7 同種同効医薬品一覧表 (10) (使用上の注意)

表 1.7 同種同効医薬品一覧表 (11) (使用上の注意)

表 1.7 同種同効医薬品一覧表 (12) (使用上の注意)

[illegible]

1.8 添付文書（案）

キューバール
添付文書(案)

200●年●月改訂（第3版）下線部：今回改訂

2004年8月改訂（第2版）

貯法：室温保存

使用期限：ラベル，ケースに記載

注意：「取扱い上の注意」の項参照

日本標準商品分類番号

87229

承認番号

50 エアゾール[®]：21400AMY00146

100 エアゾール[®]：21400AMY00147

薬価収載

50 エアゾール[®]：2002年6月

100 エアゾール[®]：2002年6月

販売開始

50 エアゾール[®]：2002年8月

100 エアゾール[®]：2002年8月

国際誕生

1998年6月



吸入ステロイド喘息治療剤

指定医薬品

キュバール[™] 50 エアゾール

要指示医薬品^{注)}

キュバール[™] 100 エアゾール

〈プロピオン酸ベクロメタゾン吸入用エアゾール〉

QVAR[™]

注)注意-医師等の処方せん・指示により使用すること

TM 登録商標

禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (1) 有効な抗菌剤の存在しない感染症，全身の真菌症の患者〔症状を増悪するおそれがある。〕
- (2) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが，特に必要とする場合には慎重に投与すること)

- (1) 結核性疾患，呼吸器感染症の患者〔症状を増悪するおそれがある。〕
- (2) 高血圧の患者〔血圧上昇を起こすおそれがある。〕

■組成・性状

販売名	キュバール 50 エアゾール	キュバール 100 エアゾール
成分・含量	1 缶 8.7g 中プロピオン酸ベクロメタゾン 7mg	1 缶 8.7g 中プロピオン酸ベクロメタゾン 15mg
添加物	無水エタノール， 1， 1， 1， 2-テトラフルオロエタン(HFA-134a)	
1 回の噴霧主薬量	50 µg	100 µg
1 容器の噴霧回数	100 回	
剤形	定量バルブ付き吸入用エアゾール剤 内容物は無色の液で，噴霧するとき微細な霧状となる。 用時，作動により一定量の薬液が噴霧される。	

■効能・効果

気管支喘息

■用法・用量

成人には，通常 1 回 100 µg を 1 日 2 回口腔内に噴霧吸入する。

小児には，通常 1 回 50 µg を 1 日 2 回口腔内に噴霧吸入する。

なお，年齢，症状により適宜増減するが，1 日の最大投与量は成人では 800 µg，小児では 200 µg を限度とする。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

本剤の1日投与量は他のプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤の半量である（下表）。したがって、他のプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤から本剤に切り替える場合は、用法・用量に注意すること。〔本剤は他のプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤の半量で同等の有効性が得られるため、同量を投与すると過量投与となる。〕

例えば、成人における通常の用法・用量がプロピオン酸ベクロメタゾンとして1回 100 μ g・1日4回吸入である製剤から本剤に切り替える場合、これに相当する本剤の用法・用量は1回 100 μ g・1日2回吸入である。また、小児における通常の用法・用量がプロピオン酸ベクロメタゾンとして1回 50 μ g・1日4回吸入である製剤から本剤に切り替える場合、これに相当する本剤の用法・用量は1回 50 μ g・1日2回吸入である。

<成人の場合>

他のプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤の1日投与量	400 μ g/日	600 μ g/日	800 μ g/日	1,200 μ g/日	1,600 μ g/日
上記に相当する 本剤 の1日投与量	200 μ g/日	300 μ g/日	400 μ g/日	600 μ g/日	800 μ g/日

<小児の場合>

他のプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤の1日投与量	200 μ g/日	400 μ g/日
上記に相当する 本剤 の1日投与量	100 μ g/日	200 μ g/日

■使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

呼吸器以外の感染症のある患者（抗生物質を投与するなど適切な処置を行うこと）〔症状を増悪するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は気管支拡張剤なら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。
- (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、**喘息発作重積状態または喘息の急激な悪化状態**のときには原則として本剤は使用しないこと。
- (3) 気管支粘液の分泌が著しい患者では、本剤の肺内での作用を確実にするため本剤の吸入に先立って、分泌がある程度減少するまで他剤を使用するとよい。
- (4) 本剤の投与期間中に**喘息の悪化**がみられた場合には、**気管支拡張剤**あるいは**全身性ステロイド剤**を短期間併用し、症状の軽減にあわせて併用薬剤を徐々に減量すること。
- (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**（クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障を含む）が発現する可能性があるため、吸入ステロイド剤の投与量は患者ごと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。

- (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。
- (7) **長期または大量の全身性ステロイド療法**を受けている患者では**副腎皮質機能不全**が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中ならびに離脱後も**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。
- (8) **長期間コルチコトロピン療法**を受けている患者で、プロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤の投与によりコルチコトロピンの離脱後、**喘息発作重積状態**を認めたとの報告がある（症状に変化がみられる場合には、全身性ステロイド剤の投与等の適切な処置を行うこと）。
- (9) プロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤を含む吸入ステロイド剤投与後に、潜在していた基礎疾患である Churg-Strauss 症候群にみられる好酸球増多症がまれにあらわれることがある。この症状は通常、**全身性ステロイド剤の減量ならびに離脱**に伴って発現しており、プロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤との直接的な因果関係は確立されていない。本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他の Churg-Strauss 症候群症状（しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等の血管炎症状等）に注意すること。
- (10) **全身性ステロイド剤の減量ならびに離脱**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）。

3. 副作用

総症例 334 例（成人 227 例、小児 107 例）中、副作用は成人 15 例（6.6%）、小児 12 例（11.2%）、合計 27 例（8.1%）にみられた。その主なものは鼻出血（1.2%：小児 4 件）、コルチゾール減少（1.2%：小児 4 件）、咳（0.9%：成人 3 件）、尿糖（0.9%：成人 3 件）、悪心（0.9%：成人 2 件、小児 1 件）、咽喉頭症状（疼痛、異和感）（0.9%：成人 1 件、小児 2 件）であった。（承認時）

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

分類	1～5%未満(注1)	1%未満(注1)	頻度不明(注2)
過敏症(注3)			蕁麻疹等の発疹, 紅斑, そう痒, 浮腫
口腔ならびに呼吸器		<u>咳, 咽喉頭症状(疼痛, 異和感)(注4), 口渇, 嗄声(注4), 気管支喘息の増悪, 口内炎</u>	咽喉頭症状(刺激感, 異物感, 発赤)(注4), 感染(注4), 口腔カンジダ症, 味覚障害, 呼吸器カンジダ症(注5), 口腔ならびに咽頭アスペルギルス症(注5), 肺好酸球増多症
消化器		<u>悪心</u>	嘔吐, 下痢, 腹痛, 食欲不振
肝臓		AST(GOT), ALT(GPT), γ -GTP, ALP の上昇	
循環器			高血圧, 動悸
筋肉・骨格			関節痛, 筋肉痛, 脱力感
精神神経系		気分不良, <u>頭痛</u>	倦怠感, 憂うつ感
その他	<u>コルチゾール減少, 鼻出血</u>	<u>尿糖, 白血球増多, リンパ球減少, 尿潜血</u>	鼻炎, 嗅覚障害

注1: 本剤の承認までの臨床試験でみられた副作用。

注2: 本剤の承認までの臨床試験ではみられなかったが, プロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤でみられている副作用。

注3: このような場合には吸入を中止すること。

注4: 吸入回数を減少させるか, 吸入を中止すること。

注5: 抗真菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

4. 高齢者への投与

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

5. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

妊婦または妊娠している可能性のある婦人には, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔プロピオン酸ベクロメタゾンは動物実験(マウス)で催奇形作用が報告されている。〕

6. 小児等への投与

(1) 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが, 吸入ステロイド剤を特に長期間, 大量に投与する場合に成長遅延をきたすおそれがある。長期間投与する場合には投与量は患者毎に喘息をコントロールできる最少用量に調節することとし, 身長等の経過の観察を十分行うこと。また使用にあたっては, 使用法を正しく指導すること。なお, 小児等に対しては1年を超える使用経験はない。

(2) 低出生体重児, 新生児, 乳児または4歳以下の幼児に対する安全性は確立していないので慎重に投与すること。〔使用経験がない。〕

7. 過量投与

過量投与により, 下垂体・副腎皮質系機能抑制があらわれることがある。この抑制が長期にわたった場合, 副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様な症状があらわれることがある。このような場合には, 全身性ステロイド療法を中止する手順で本剤を徐々に減量すること。

8. 適用上の注意

吸入後 局所的な副作用（口腔カンジダ症等）を予防するため、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。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。なお、小児への投与にあたっては、保護者又はそれに代わり得る適切な者に対しても十分に指導すること。

■薬物動態

1. 血中濃度^{1,2)}

〔気管支喘息患者（外国人）8例，1日2回2週間反復噴霧吸入投与（定常状態）時の血清中濃度¹⁾〕

パラメータ	総ベクロメタゾン		
1日用量（ μg ）	200	400	800
Tmax(h)	1.1 $\pm$ 0.4	1.0 $\pm$ 0.0	1.1 $\pm$ 0.4
Cmax(pg/mL)	197 $\pm$ 84	539 $\pm$ 238	953 $\pm$ 359
t _{1/2} (h)	5.1 $\pm$ 3.6	4.3 $\pm$ 0.7	4.1 $\pm$ 0.8
AUC _{0-t} (pg $\cdot$ h/mL)	792 $\pm$ 180	2,113 $\pm$ 804	3,999 $\pm$ 1,562

平均値 $\pm$ 標準偏差，t：最終測定可能時点

〔小児気管支喘息患者5例，単回噴霧吸入投与時の血漿中濃度²⁾〕

パラメータ	17-モノプロピオン酸ベクロメタゾン
用量（ μg ）	200
Tmax(h)	0.5
Cmax(pg/mL)	825 $\pm$ 453
t _{1/2} (h)	2.1 $\pm$ 0.7
AUC _{0-t} (pg $\cdot$ h/mL)	1,659 $\pm$ 850

平均値 $\pm$ 標準偏差，t：最終測定可能時点

2. 肺への分布³⁾

投与量の約40%〔気管支喘息患者（外国人），^{99m}Tcで標識した本剤50 μg 単回噴霧吸入投与後のシンチグラフィー〕

3. 主な代謝物⁴⁾

17-モノプロピオン酸ベクロメタゾン，ベクロメタゾン（外国人）

4. 排泄経路

尿中および糞便中

■臨床成績

1. 成人

国内で実施された本剤の二重盲検比較試験⁵⁾を含む一般臨床試験^{6,7)}の臨床成績は次のとおりである。

ピークフロー値変化量に基づく同等性の確認⁵⁾

二重盲検比較試験において、本剤 1 日量 200 μg 1 日 2 回分割噴霧吸入投与と対照薬〔クロロフルオロカーボン(CFC)を噴射剤に使用したプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤〕 1 日量 400 μg 1 日 4 回分割噴霧吸入投与の同等性を起床時ピークフロー値により検討した結果、本剤と対照薬との同等性が認められた。

薬剤	例数	起床時ピークフロー値の変化量 ^{#1} (L/min)	対照薬との変化量 平均値の差	差の 90%信頼区間 ^{#2}
キュパール	74	8.64	-1.62	-10.54~7.30

#1：本剤投与の最後の 1 週間の平均値と観察期の最後の 1 週間の平均値の差

#2：同等性の許容範囲 $\pm 20\text{L/min}$

全般改善度^{5~7)}

クロロフルオロカーボン(CFC)を噴射剤に使用したプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤を吸入している気管支喘息患者を対象に、1 日量として半量の本剤が 1 日 2 回分割噴霧吸入投与された。最終全般改善度は、ピークフロー値の改善を主とし、その他症状点数、治療点数、喘息点数等を総合し、観察期と比較して、「改善した」、「同様であった」、「悪化した」、「判定不能」の 4 段階で判定された。

対象疾患	全般改善度			
	改善した	同様であった	悪化した	判定不能
気管支喘息	16.6% (31/187)	78.1% (146/187)	5.3% (10/187)	0

2. 小児

国内で実施された本剤の一般臨床試験⁸⁾の臨床成績は次のとおりである。

ピークフロー値変化量に基づく同等性の確認

本剤 1 日量 100 および 200 μg 1 日 2 回分割噴霧吸入投与と観察期に使用した製剤〔クロロフルオロカーボン(CFC)を噴射剤に使用したプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤〕 1 日量 200 および 400 μg 噴霧吸入投与の同等性を起床時ピークフロー値により検討した結果、本剤と観察期に使用した製剤との同等性が認められた。

例数	4 週時の起床時ピークフロー値の変化量 ^{#3)} (L/min)		
	平均値	両側 95%信頼区間 ^{#4)}	
		下限値	上限値
84	5.4	0.9	9.9

#3：本剤投与 4 週後の 1 週間の平均値と観察期の最後の 1 週間の平均値の差

#4：同等性の許容範囲 ± 15 L/min

全般改善度

クロロフルオロカーボン(CFC)を噴射剤に使用したプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤を吸入している小児気管支喘息患者を対象に、1 日量として半量の本剤が 1 日 2 回分割噴霧吸入投与された。全般改善度は、ピークフロー値の改善を主とし、その他臨床症状、併用薬の使用状況を総合し、観察期と比較して、「改善した」、「同様であった」、「悪化した」、「判定不能」の 4 段階で判定された。

対象疾患	全般改善度			
	改善した	同様であった	悪化した	判定不能
気管支喘息	11% (9/84)	89% (75/84)	0	0

■薬効薬理

1. 抗炎症作用⁹⁾

局所投与時 (Mckenzie 変法)：ヒト正常皮膚血管収縮作用において、ヒドロコルチゾンの約 5,000 倍、デキサメタゾンの約 600 倍の局所抗炎症活性を示した。(外国人)

2. 気道抵抗増大に及ぼす影響¹⁰⁾

卵白アルブミン感作モルモットにおいて抗原吸収により誘発される気道抵抗増大を抑制した。

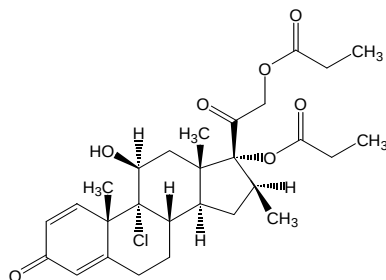
3. 全身性ステロイド作用^{11~13)}

ラットを用いた視床下部－下垂体－副腎 (HPA) 系機能に及ぼす作用ならびに胸腺萎縮作用をデキサメタゾンと比較したところ、吸入、皮下および静脈内いずれの投与経路においても HPA 系機能抑制および胸腺萎縮作用はデキサメタゾンより弱かった。

4. 副腎皮質機能への影響^{5~8)}

国内で実施された本剤の臨床試験における血漿コルチゾール値の測定結果より、本剤の 1 日量 800 μ g までの用量では、副腎皮質機能への影響はクロロフルオロカーボン (CFC) を噴射剤に使用したプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤の 1 日量 1,600 μ g までと同程度であると考えられた。

■有効成分に関する理化学的知見



一般名：プロピオン酸ベクロメタゾン Beclometasone Dipropionate

化学名：9-Chloro-11 β, 17, 21-trihydroxy-16 β-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 17, 21-dipropionate

分子式：C₂₈H₃₇ClO₇

分子量：521.04

融 点：約 208℃（分解）

性 状：白色～微黄色の粉末で，においはない．クロロホルムに溶けやすく，メタノールにやや溶けやすく，エタノール(95)または 1，4-ジオキサンにやや溶けにくく，ジエチルエーテルに溶けにくく，水にほとんど溶けない．

■取扱い上の注意

- 患者には添付の携帯袋および使用説明書（キュバールをお使いになる患者さんと保護者の方へ）を渡し，使用方法を指導すること．
- 使用後火中に缶を投じないこと．
- 専用のアダプターを使用すること．

■包装

キュバール 50 エアゾール	8.7g×1（アダプター付） 8.7g×10（アダプター付）
キュバール 100 エアゾール	8.7g×1（アダプター付） 8.7g×10（アダプター付）

■主要文献

- 1) 3M Pharmaceuticals 社資料
- 2) 大日本製薬資料
- 3) 3M Pharmaceuticals 社資料
- 4) 3M Pharmaceuticals 社資料
- 5) 宮本昭正，ほか：アレルギー・免疫，9：918，2002
- 6) 宮本昭正：アレルギー・免疫，9：934，2002
- 7) 宮本昭正：アレルギー・免疫，9：1088，2002
- 8) 大日本製薬資料

- 9) Harris, D. M., et al. : Postgrad. Med. J., 51(Suppl.4):20, 1975
- 10) 柳田知司, ほか: 実中研・前臨床研究報, 2:137, 1976
- 11) 田中寿子, ほか: 実中研・前臨床研究報, 2:97, 1976
- 12) 田中寿子, ほか: 実中研・前臨床研究報, 2:113, 1976
- 13) 山本 慧: 日本薬理学雑誌, 73:25, 1977

■文献請求先

大日本製薬株式会社 医薬製品情報部
〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

製造販売元
 **大日本製薬株式会社**
大阪市中央区道修町 2-6-8
外国製造元
3M Pharmaceuticals
米国ミネソタ州セントポール市

1.8 添付文書（案）

キュバール 50 エアゾール及び同 100 エアゾールの小児用量追加に伴う用法・用量及び使用上の注意（案）の設定根拠を以下に記載する。

1. 用法・用量追加に伴う設定根拠

（1）用法・用量

成人には、通常 1 回 100 μ g を 1 日 2 回口腔内に噴霧吸入する。

小児には、通常 1 回 50 μ g を 1 日 2 回口腔内に噴霧吸入する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日の最大投与量は成人では 800 μ g、小児では 200 μ gを限度とする。

用法・用量に関連する使用上の注意

本剤の 1 日投与量は他のプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤の半量である（下表）。したがって、他のプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤から本剤に切り替える場合は、用法・用量に注意すること。〔本剤は他のプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤の半量で同等の有効性が得られるため、同量を投与すると過量投与となる。〕

例えば、成人における通常の用法・用量がプロピオン酸ベクロメタゾンとして 1 回 100 μ g・1 日 4 回吸入である製剤から本剤に切り替える場合、これに相当する本剤の用法・用量は 1 回 100 μ g・1 日 2 回吸入である。また、小児における通常の用法・用量がプロピオン酸ベクロメタゾンとして 1 回 50 μ g・1 日 4 回吸入である製剤から本剤に切り替える場合、これに相当する本剤の用法・用量は 1 回 50 μ g・1 日 2 回吸入である。

＜成人の場合＞

他のプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤 の 1 日投与量	400 μ g/日	600 μ g/日	800 μ g/日	1,200 μ g/日	1,600 μ g/日
上記に相当する 本剤 の 1 日投与量	200 μ g/日	300 μ g/日	400 μ g/日	600 μ g/日	800 μ g/日

＜小児の場合＞

他のプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤 の 1 日投与量	200 μ g/日	400 μ g/日
上記に相当する 本剤 の 1 日投与量	100 μ g/日	200 μ g/日

今回追加した下線部分については、既に承認を取得しているキュバール50エアゾール、同100エアゾールの用法・用量からの変更点を示す。

（2）用法・用量の設定根拠

CFC-BDP 及び本剤の本邦及び米国の承認用量を表 1.8-1 に示す。

日米間で若干の違いはあるが、承認用量はほぼ同量であり、日米とも小児の用量は成人のほぼ半量であった。

表 1.8-1 国内及び米国におけるキュバールと CFC-BDP の承認用量

薬剤	国名	承認用量	
		成人	小児
CFC-BDP	米国	1 日量：300～400 µg ^{#1} 1 日最大量：1000 µg ^{#1}	1 日量：150～400 µg ^{#1} 1 日最大量：500 µg ^{#1}
	日本	1 日量：400 µg 1 日最大量：800 µg	1 日量：200 µg 1 日最大量：400 µg
キュバール	米国	1 日量：100～400 µg ^{#1} 1 日最大量：600～800 µg ^{#1}	推奨開始 1 日量：100 µg ^{#1} 最大推奨 1 日最大量：200 µg ^{#1}
	日本	1 日量：200 µg 1 日最大量：800 µg	[今回の申請用量] 1 日量：100 µg 1 日最大量：200 µg

^{#1}：1 回噴霧量がアクチュエーター外（ex-actuator）で表示されているため、バルブ外（ex-valve）に換算した。

本邦での一般臨床試験において、CFC-BDPの1日量200又は400 µg 投与を、本剤の1日量100又は200 µg 1日2回分割吸入に切り替え、既承認のCFC-BDPと同程度の有効性が得られた（表1.8-2）。

表1.8-2 起床時ピークフロー値

時期	例数	主要評価項目 起床時ピークフロー値の変化量（L/min）				
		平均値	標準誤差	標準偏差	両側 95%信頼区間	
					下限値	上限値
2 週	90	4.3	1.8	16.8	0.8	7.8
4 週	84	5.4	2.2	20.5	0.9	9.9
最終評価時	93	5.1	2.1	19.9	1.0	9.2

許容範囲±15 L/min

有害事象の発現頻度は、本剤の1日量100 µg 投与が65.7%（44/67）、200 µg 投与が72.5%（29/40）であった。副作用発現頻度は、100 µg 投与が13.4%（9/67）、200 µg 投与が7.5%（3/40）であり、問題となる副作用は認められなかった（表1.8-3）。

表1.8-3 有害事象及び副作用発現頻度

切り替え前の CFC-BDPの 投与量	キュバールの 投与量	有害事象 発現頻度 ^{#1}	副作用 発現頻度 ^{#2}
200 µg /日	100 µg /日	65.7% (44/67)	13.4% (9/67)
400 µg /日	200 µg /日	72.5% (29/40)	7.5% (3/40)

^{#1}：有害事象発現例数／有害事象評価例数

^{#2}：副作用発現例数／有害事象評価例数

なお、海外においては、小児気管支喘息を対象としたプラセボ対照比較試験（試験 1343）及び長期投与試験（試験 1195）が実施され、以下の成績が得られている。

プラセボ対照比較試験では、本剤の 1 日量 100 µg 及び 200 µg のプラセボに対する有効性が確認され、プラセボ、本剤の 1 日量 100 µg、200 µg の各投与群の間に用量反応性が認められた。

長期投与試験においては、CFC-BDP の 1 日量 200～800 µg 投与から、CFC-BDP の半量にあたる本剤 1 日量 100～400 µg 投与に切り替え、あるいは CFC-BDP の 1 日量 200～800 µg 投与を継続した場合、切り替え群並びに継続群では共に喘息はコントロールされ、また、本剤の長期投与の安全性は CFC-BDP と大きな相違がないことが確認されている。

これらの結果から、通常用法・用量を「1回50 µgを1日2回口腔内に噴霧吸入する」と設定した。また、年齢、症状に応じて投与量を調節することを主眼に「なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日の最大投与量は200 µgを限度とする」と設定した。

さらに、CFC-BDP から本剤に切り替える場合、同様の用法では過量投与の可能性があるため、用法・用量に関連する使用上の注意の項目に、「本剤の 1 日投与量は CFC-BDP の半量である」、「本剤は CFC-BDP の半量で同等の有効性が得られるため、同量を投与すると過量投与となる」及び「CFC-BDP 200 µg 投与からの切り替えには本剤の 1 日量 100 µg を使用すること」を明記した。また、小児における CFC-BDP の最大投与量についても記載した。

2. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）の設定にあたっては、現在発売中のキュバール50エアゾール、同100エアゾールの用量追加であることから、市販されているキュバールエアゾールの使用上の注意を基に小児に関する注意を中心に設定した（今回は下線部分を追加した）。

使用上の注意（案）	設定根拠																		
禁忌（次の患者には投与しないこと） (1)有効な抗菌剤の存在しない感染症, 全身の真菌症の患者 〔症状を増悪するおそれがある.〕 (2) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者	変更せず																		
原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること） (1)結核性疾患, 呼吸器感染症の患者〔症状を増悪するおそれがある.〕 (2) 高血圧の患者〔血圧上昇を起こすおそれがある.〕	変更せず																		
用法・用量に関連する使用上の注意 <u>本剤の1日投与量は他のプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤の半量である（下表）。したがって、他のプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤から本剤に切り替える場合は、用法・用量に注意すること。〔本剤は他のプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤の半量で同等の有効性が得られるため、同量を投与すると過量投与となる.〕</u> 例えば、成人における通常の用法・用量がプロピオン酸ベクロメタゾンとして1回 100μg・1日4回吸入である製剤から本剤に切り替える場合、これに相当する本剤の用法・用量は1回 100μg・1日2回吸入である。 <u>また、小児における通常の用法・用量がプロピオン酸ベクロメタゾンとして1回 50μg・1日4回吸入である製剤から本剤に切り替える場合、これに相当する本剤の用法・用量は1回 50μg・1日2回吸入である.</u> <u><成人の場合></u> <table><tr><td>他のプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤の1日投与量</td><td>400 μg/日</td><td>600 μg/日</td><td>800 μg/日</td><td>1200 μg/日</td><td>1600 μg/日</td></tr><tr><td>上記に相当する本剤の1日投与量</td><td>200 μg/日</td><td>300 μg/日</td><td>400 μg/日</td><td>600 μg/日</td><td>800 μg/日</td></tr></table> <u><小児の場合></u> <table><tr><td>他のプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤の1日投与量</td><td>200 μg/日</td><td>400 μg/日</td></tr><tr><td>上記に相当する本剤の1日投与量</td><td>100 μg/日</td><td>200 μg/日</td></tr></table>	他のプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤の1日投与量	400 μg/日	600 μg/日	800 μg/日	1200 μg/日	1600 μg/日	上記に相当する本剤の1日投与量	200 μg/日	300 μg/日	400 μg/日	600 μg/日	800 μg/日	他のプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤の1日投与量	200 μg/日	400 μg/日	上記に相当する本剤の1日投与量	100 μg/日	200 μg/日	医療事故防止のため設定した。 小児の臨床試験成績を基に、他のプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤の小児の1日投与量 200 μg に相当する本剤の1日投与量を追加設定した。
他のプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤の1日投与量	400 μg/日	600 μg/日	800 μg/日	1200 μg/日	1600 μg/日														
上記に相当する本剤の1日投与量	200 μg/日	300 μg/日	400 μg/日	600 μg/日	800 μg/日														
他のプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤の1日投与量	200 μg/日	400 μg/日																	
上記に相当する本剤の1日投与量	100 μg/日	200 μg/日																	

(つづき)

使用上の注意 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 呼吸器以外の感染症のある患者（抗生物質を投与するなど適切な処置を行うこと）〔症状を増悪するおそれがある。〕	変更せず
2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は気管支拡張剤なら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。 (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、喘息発作重積状態または喘息の急激な悪化状態のときには原則として本剤は使用しないこと。 (3) 気管支粘液の分泌が著しい患者では、本剤の肺内での作用を確実にするため本剤の吸入に先立って、分泌がある程度減少するまで他剤を使用するとよい。 (4) 本剤の投与期間中に喘息の悪化がみられた場合には、気管支拡張剤あるいは全身性ステロイド剤を短期間併用し、症状の軽減にあわせて併用薬剤を徐々に減量すること。 (5) <u>全身性ステロイド剤と比較し可能性は低い</u>が、吸入ステロイド剤の投与により全身性の作用（クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障を含む）が発現する可能性があるため、吸入ステロイド剤の投与量は患者ごと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。 (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。 (7) 長期または大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では副腎皮質機能不全が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中なら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。 (8) 長期間コルチコトロピン療法を受けている患者で、プロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤の投与によりコルチコトロピンの離脱後、喘息発作重積状態を認めたとの報告がある（症状に変化がみられる場合には、全身性ステロイド剤の投与等の適切な処置を行うこと）。	変更せず 変更せず 変更せず 変更せず 平成 16 年 8 月 25 日付厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡により他のプロピオン酸ベクロメタゾン口腔用吸入剤と同様に全身性の作用に関する記載を追加した。 変更せず 変更せず 変更せず

(つづき)

<u>(9)</u> プロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤を含む吸入ステロイド剤投与後に、潜在していた基礎疾患である Churg-Strauss 症候群にみられる好酸球増多症がまれにあらわれることがある。この症状は通常、全身性ステロイド剤の減量ならびに離脱に伴って発現しており、プロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤との直接的な因果関係は確立されていない。本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他の Churg-Strauss 症候群症状（しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等の血管炎症状等）に注意すること。	変更せず
<u>(10)</u> 全身性ステロイド剤の減量ならびに離脱に伴って、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）。	変更せず

(つづき)

3. 副作用

総症例334例（成人227例，小児107例）中，副作用は成人15例（6.6%），小児12例（11.2%），合計27例（8.1%）にみられた。その主なものは鼻出血（1.2%：小児4件），コルチゾール減少（1.2%：小児4件），咳（0.9%：成人3件），尿糖（0.9%：成人3件），悪心（0.9%：成人2件，小児1件），咽喉頭症状（疼痛，異和感）（0.9%：成人1件，小児2件）であった。（承認時）

以下のような副作用があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと。

分類	1～5%未満 ^{注1)}	1%未満 ^{注1)}	頻度不明 ^{注2)}
過敏症 ^{注3)}			蕁麻疹等の発疹， 紅斑，そう痒，浮腫
口腔ならびに呼吸器		咳，咽喉頭症状（疼痛，異和感） ^{注4)} ， 口渇，嗝声 ^{注4)} ，気管支喘息の増悪， 口内炎	咽喉頭症状（刺激感，異物感，発赤） ^{注4)} ，感染 ^{注4)} ， 口腔カンジダ症，味覚障害，呼吸器カンジダ症 ^{注5)} ， 口腔ならびに咽頭アスペルギルス症 ^{注5)} ， 肺好酸球増多症
消化器		悪心	嘔吐，下痢，腹痛， 食欲不振
肝臓		AST(GOT)，ALT(GPT)， γ-GTP, ALP の上昇	
循環器			高血圧，動悸
筋肉，骨格			関節痛，筋肉痛，脱力感
精神神経系		気分不良，頭痛	倦怠感，憂うつ感
その他	コルチゾール減少，鼻出血	尿糖，白血球増多， リンパ球減少，尿潜血	鼻炎，嗅覚障害

注1 本剤の承認までの臨床試験でみられた副作用。

注2 本剤の承認までの臨床試験ではみられなかったが，プロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤でみられている副作用。

注3 このような場合には吸入を中止すること。

注4 吸入回数を減少させるか，吸入を中止すること。

注5 抗真菌剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

本邦での小児に対する試験成績，成人に対する試験成績及び他のプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤の使用上の注意に基づき設定した。

4. 高齢者への投与

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

変更せず

5. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

妊婦または妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

〔プロピオン酸ベクロメタゾンは動物実験（マウス）で催奇形作用が報告されている。〕

変更せず

(つづき)

6. 小児等への投与 (1) <u>長期、大量使用により発育障害をきたすおそれがある。使用にあたっては使用法を正しく指導し、経過の観察を十分に行うこと。なお、小児等に対しては1年を超える使用経験はない。</u> (2) <u>低出生体重児、新生児、乳児または4歳以下の幼児に対する安全性は確立していないので慎重に投与すること。〔使用経験がない。〕</u>	他のプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤の使用上の注意を参考に設定した。 本邦の「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン(2002)」及び「喘息予防・管理ガイドライン2003」では、5歳以下の幼児においても、他のプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤は長期管理の薬物療法として使用が推奨されていることから、他のプロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤の使用上の注意を参考に設定した。 なお、本剤の小児等に対する1年を超える使用経験及び4歳以下の患児に対する使用経験はないことから使用経験がないことを記載した。
7. 過量投与 過量投与により、下垂体・副腎皮質系機能抑制があらわれることがある。この抑制が長期にわたった場合、副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様な症状があらわれることがある。このような場合には、全身性ステロイド療法を中止する手順で本剤を徐々に減量すること。	変更せず
8. 適用上の注意 吸入後 <u>局所的な副作用（口腔カンジダ症等）を予防するため、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。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。なお、小児への投与にあたっては、保護者またはそれに代わり得る適切な者に対しても十分に指導すること。</u>	<u>小児の用量追加に伴い、うがいの必要性について、保護者等にも認識してもらう必要があることから、目的、うがいができない場合の対応等について具体的に記載した。</u>
9. その他の注意 <u>外国における疫学調査で、プロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤の大量かつ長期使用は眼圧亢進、緑内障の発現率を高める可能性があるとの報告がある。</u> <u>また、プロピオン酸ベクロメタゾン吸入剤の使用は白内障の発現率を高める可能性があるとの報告がある。</u>	<u>重要な基本的注意（5）追記に伴い削除した。</u>