

(新聞発表用)

製剤：輸入

1	販売名	キューバール 50 エアゾール キューバール 100 エアゾール
2	一般名	プロピオン酸ベクロメタゾン
3	申請者名	大日本製薬株式会社
4	成分・分量	・キューバール 50 エアゾール： 1 缶(重量 8.7g)中、日局プロピオン酸ベクロメタゾン 7mg 含有 (1 回噴射量 50 μ g) ・キューバール 100 エアゾール： 1 缶(重量 8.7g)中、日局プロピオン酸ベクロメタゾン 15mg 含有 (1 回噴射量 100 μ g)
5	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。 <u>小児には、通常 1 回 50μg を 1 日 2 回口腔内に噴霧吸入する。</u> 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</u> <u>では 800μg、小児では 200μg を限度とする。</u>
6	効能・効果	気管支喘息
7	備考	輸入先：米国 製造業者：3M Pharmaceuticals 添付文書(案)を別紙 1 として添付 本剤はプロピオン酸ベクロメタゾンを主薬とし、噴射剤として代替 フロン(1,1,1,2-テトラフルオロエタン)を用いた定量噴霧式吸入剤 で、今回は小児用量追加に関する医薬品輸入承認事項一部変更承認 申請に伴う変更である。

小児用量追加に関する医薬品輸入承認事項一部変更承認申請に伴う変更点を下線で示した。

(別紙1)

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

P 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

™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ですが、吸入ステロイド剤の投与により全身性の作用（クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障を含む）が発現する可能性があるため、吸入ステロイド剤の投与量は患者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		咳, 咽喉頭症状(疼痛, 異和感)(注4), 口渇, 嘔声(注4), <u>気管支喘息の増悪</u> , 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, <u>頭痛</u>	倦怠感, 憂うつ感
その他	<u>コルチゾール減少</u> , <u>鼻出血</u>	<u>尿糖</u> , 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		
	200	400	800
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·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·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]

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 μ g1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 μ g1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}
キューバル	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 ± 20 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 μ g1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 μ g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。

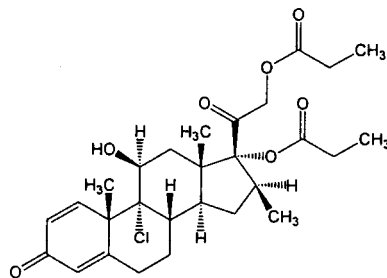
3. 全身性ステロイド作用^{11~13)}

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-11β, 17, 21-trihydroxy-16β-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