

(新開発表用)

1	販売名	アズマネックスツイストヘラー100 µg 60 吸入 アズマネックスツイストヘラー200 µg 60 吸入
2	一般名	モメタゾンフランカルボン酸エステル
3	申請者名	シェリング・プラウ株式会社
4	成分・含量	1回噴射量中にモメタゾンフランカルボン酸エステルを100 µg又は200 µg含有する定量式吸入用散剤
5	用法・用量	通常、成人にはモメタゾンフランカルボン酸エステルとして1回100 µgを1日2回吸入投与する。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800 µgを限度とする。
6	効能・効果	気管支喘息
7	備考	本剤は合成副腎皮質ステロイドであるモメタゾンフランカルボン酸エステルを有効成分とする定量式吸入用散剤である。 添付文書(案)を別紙として添付

2009年5月作成

<規制区分>

吸入ステロイド喘息治療剤

日本標準商品分類番号

87229

貯 法: 室温保存

使用期限: 外箱に表示

注 意: 「取扱い上の注意」の項参照

アズマネックス® ツイストヘラー®

100 µg 60 吸入

アズマネックス® ツイストヘラー®

200 µg 60 吸入

Asmanex® Twisthaler® 100 µg 60 doses

Asmanex® Twisthaler® 200 µg 60 doses

モメタゾンフランカルボン酸エステル

ドライパウダーインヘラー

Schering-Plough

	ツイストヘラー 100 µg60 吸入	ツイストヘラー 200 µg60 吸入
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	年 月	年 月

<用法・用量に関連する使用上の注意>

症状の緩解がみられた場合は、治療上必要最小限の用量で投与すること。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

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

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

結核性疾患の患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕

【組成・性状】

販売名	アズマネックスツイストヘラー100 µg 60吸入	アズマネックスツイストヘラー200 µg 60吸入
成分・含量 (1容器中)	モメタゾンフランカルボン酸エステル 19.8 mg	モメタゾンフランカルボン酸エステル 35.3 mg
添加物	無水乳糖*	
1回の吸入量	モメタゾンフランカルボン酸エステルとして100 µg	モメタゾンフランカルボン酸エステルとして200 µg
1容器の吸入回数	60回	
性状	下部が灰色である白色の吸入器に充てんされた定量式吸入用散剤で、内容物は白色の粒である。	下部がピンク色である白色の吸入器に充てんされた定量式吸入用散剤で、内容物は白色の粒である。

* 夾雑物として乳蛋白を含む。

【効能・効果】

気管支喘息

【用法・用量】

通常、成人にはモメタゾンフランカルボン酸エステルとして1回100 µgを1日2回吸入投与する。

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800 µgを限度とする。

【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）
感染症（急性呼吸器感染症を除く）の患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕
2. 重要な基本的注意
 - (1) 本剤は急性の発作に対して使用しないこと。〔本剤は気管支拡張剤や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、喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態のときには原則として本剤は使用しないこと。
 - (3) 気管支粘液の分泌が著しい患者では、本剤の肺内での作用を確実にするため本剤の吸入に先立って、分泌がある程度減少するまで他剤を使用するとよい。
 - (4) 本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、発作発現時に短時間作動型吸入β₂刺激薬等の他の適切な薬剤を使用するよう患者に注意を与えること。また、その薬剤の使用量が増加したり、ピークフロー値が低下するなど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ため、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に注意を与え、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるため、本剤の増量あるいは気管支拡張剤・全身性ステロイド剤を短期間併用し、症状の軽減にあわせて併用薬剤を徐々に減量すること。
 - (5) 本剤の投与を突然中止すると喘息の急激な悪化を起すことがあるので、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。
 - (6) 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。国内臨床試験においては本剤の1日最大用量（800 µg/日）を長期投与した場合の安全性についての情報は限られており、また、日本人に本剤800 µg/日を反復投与したときのC_{max}、AUCは外国人と比べて高かったとの報告があることから、本剤の1日最大用量投与時には患者の状態を十分に観察しながら投与を行うこと（【薬物動態】の項参照）。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。
 - (7) 全身性ステロイド剤の減量は本剤の吸入開始後、症状の安

定をみて徐々に行うこと。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずる。[急激な減量により、抑制されていた既存のアレルギーが顕在化される可能性があるため、症状が出現した場合、適切な処置を行うこと。]

- (8) 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、あるいは全身性ステロイド剤から吸入ステロイド剤に切り替えた患者では、**副腎皮質機能不全**が考えられるので、全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も**副腎皮質機能検査**を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また、必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行い、患者の全身状態を観察しながら、症状の改善に伴い徐々に減量していくこと。
- (9) 一般的に吸入ステロイド剤投与後に、潜在していた基礎疾患である Churg-Strauss 症候群にみられる好酸球増多症がまれにあらわれることがある。この症状は通常、**全身性ステロイド剤の減量並びに離脱**に伴って発現しており、吸入ステロイド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並びに離脱**に伴って、鼻炎、湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、倦怠感、うつ、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。
- (11) ステロイド剤又は他の免疫抑制剤の投与により、水痘、麻疹等の感染症があらわれる可能性があるため、定期的に医師の診察を受けるよう患者に注意を与えること。

3. 相互作用

本剤の代謝には肝代謝酵素 CYP3A4 が関与している。

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 酵素阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール 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。	CYP3A4 による本剤の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。 〔【薬物動態】の項参照〕

4. 副作用

承認時までの臨床試験において、本剤における副作用は 645 例中 128 例(19.8%)に認められた。主なものは、口腔カンジダ症 39 例(6.0%)、嘔声 37 例(5.7%)、咽喉頭症状(不快感、疼痛、乾燥、刺激感)16 例(2.5%)であった。また、臨床検査値の異常変動は 645 例中 104 例(16.1%)に認められた。主なものは、コルチゾール減少 41 例(6.4%)、オステオカルシン減少 29 例(4.5%)、尿糖 7 例(1.1%)であった。なお、副作用の発現頻度は比較対照薬群と同程度であった。

(1) 重大な副作用

アナフィラキシー様症状 (頻度不明)^{注1)}: アナフィラキシー様症状(呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次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%以上	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
口腔並びに呼吸器	口腔カンジダ症 ^{注2)} 、嘔声、咽喉頭症状(不快感、疼痛、乾燥、刺激感)	味覚異常、口内炎、咳嗽、発声困難、咽頭炎	
肝臓		ALT(GPT)上昇、AI-P 上昇、LDH 上昇	
精神神経系		頭痛	
眼	白内障		緑内障、眼圧亢進
血液		白血球増多、好中球増多、リンパ球減少	

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
その他	不正出血、オステオカルシン減少、コルチゾール減少、尿糖	帯状疱疹、月経異常、血圧上昇、蛋白尿	

注1) 海外での市販後等の報告であり、頻度不明

注2) 症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと

5. 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。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[ヒトでの安全性は確立していない。経皮又は経口投与による動物実験(ラット、ウサギ)で催奇形性作用^{1,2)}が報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせることが望ましい。[経口投与による動物実験(ラット)³⁾で乳汁中に移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。[国内における使用経験がない。]

8. 過量投与

長期間の過量投与により、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。

9. 適用上の注意

- (1) **投与経路**: 本剤は口腔からの吸入投与にのみ使用すること。
- (2) **吸入後**: 局所的な副作用(口腔カンジダ症又は嘔声等)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、口腔内をすすぐよう指導すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 単回投与時の血漿中濃度

健康成人男性(各群 6 例)に本剤 100~1200 μg^{注3)}を単回吸入投与したとき、400 μg 以下の投与量では血漿中モメタゾンフランカルボン酸エステルの濃度は極めて低く、薬物動態パラメータを算出することは不可能であった。800~1200 μg の用量範囲では、投与量の増加に応じて AUC の上昇が確認された⁴⁾。

健康成人男性に単回吸入投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (μg)	t _{max} (hr)	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-t} (pg·hr/mL)
800	2.50 (40)	178 (34)	1018 (48)
1000	2.33 (22)	356 (48)	1993 (48)
1200	2.92 (27)	342 (23)	2905 (41)

平均値 (%CV), n=6

注3) 本剤の承認用量は 1 日最大 800 μg である。

(2) 喘息患者における反復投与時の血漿中濃度

喘息患者(13 例)に本剤 400 μg を 1 日 2 回 28 日間反復吸入投与したとき、血漿中モメタゾンフランカルボン酸エステル濃度には大きな個体間変動及び日間変動が認められたが、平均値の経日変化については投与 7 日目以降、明らかな上昇を認めず定常状態が確認された。また、定常状態における C_{max} は 192~222 pg/mL、AUC は 1293~1589 pg·hr/mL であった⁵⁾。日本人喘息患者におけるこれらの値は同用量を外国人喘息患者に投与した試験⁶⁾の結果と比較して C_{max} で約 2 倍、AUC で約 3 倍高かった。

2. 代謝

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験では広範な代謝が認められ、生成する複数の代謝物の1つとして6β水酸化体が確認された⁷⁾。6β水酸化体の生成に關するP450分子種はCYP3A4であることが確認されている⁸⁾。

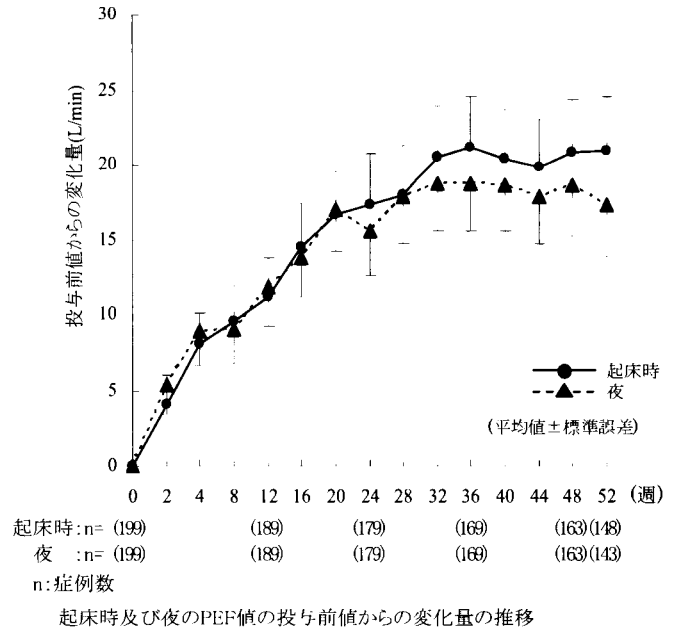
3. 排泄

健康成人男性(外国人6例)に³H-モメタゾンフランカルボン酸エステル約971μg^{注3)}を単回吸入投与したとき、放射能は主に糞中に排泄され(73.5%)、尿中放射能排泄率は7.57%であった⁹⁾。
注3) 本剤の承認用量は1日最大800μgである。

4. 薬物相互作用

健康成人男性(外国人)に本剤400μgを1日2回9日間の連続吸入投与期間中、4日目から9日目に強力なCYP3A4阻害剤であるケトコナゾール^{注4)}200mgを1日2回併用経口投与した結果、血漿中モメタゾンフランカルボン酸エステル濃度の明らかな上昇を示す例が認められた¹⁰⁾。
注4) 経口剤国内未発売

5. 血漿蛋白結合率：99.0%～99.5%(海外データ)¹¹⁾



【臨床成績】

国内で実施された、比較試験を含む本剤の臨床試験の結果は以下のとおりであった。

1. 中等症の気管支喘息患者200例を対象に、フルチカゾンプロピオン酸エステルドライパウダー剤 (FP-DPI) を対照薬とした非盲検比較試験において、本剤1日量200μgを1日2回又はFP-DPI 1日量200μgを1日2回、8週間投与したとき、起床時ピークフロー (PEF) 値の投与前値からの変化量は次のとおりであった。本試験の結果、起床時PEF値の最終評価時における変化量において本剤の対照薬に対する非劣性が検証された (非劣性マージン Δ=20L/min)¹²⁾。

起床時PEF値の投与前値からの変化量

投与群	変化量 ^{注5)} (L/min)	対照薬との差と 95%両側信頼区間
本剤 (99例)	8.2±3.1	2.6 [- 6.0, 11.3]
対照薬 (FP-DPI) (101例)	5.5±3.1	

注5) 最終評価時における変化量 (調整済み平均値±標準誤差)

2. 各種吸入ステロイド剤を4週間以上使用している中等症の気管支喘息患者199例に、本剤1日量400μgを1日2回にて12週間投与後、さらに症状に応じて本剤1日量200μg又は400μgを1日2回にて40週間、計52週間投与したとき、起床時及び夜のPEF値の投与前値からの変化量は、下図のとおりであった¹³⁾。

【薬効薬理】

モメタゾンフランカルボン酸エステルは合成副腎皮質ステロイド薬であり、抗アレルギー作用及び抗炎症作用を有する。気管内投与により抗原誘発喘息モデルにおいて喘息反応抑制作用を示した。

1. 喘息反応抑制作用

モメタゾンフランカルボン酸エステルは能動感作ラットの抗原誘発気道狭窄反応に対して、気管内投与により抑制作用を示した (*in vivo*)¹⁴⁾。

2. 局所抗炎症作用

モメタゾンフランカルボン酸エステルは亜急性炎症モデルであるマウスクローン油耳浮腫に対して、局所投与により抑制作用を示し、その作用はベクロメタゾンプロピオン酸エステルよりも低用量で発現した (*in vivo*)¹⁵⁾。

3. 作用機序

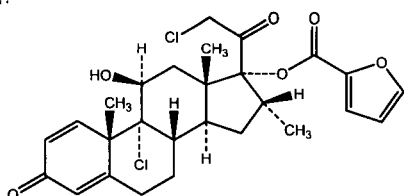
モメタゾンフランカルボン酸エステルはヒトのヘルパーT (Th) 細胞からのインターロイキン-4 (IL-4) 及び IL-5 産生 (Th2 細胞の活性化) を抑制した (*in vitro*)¹⁶⁾。皮下投与により能動感作マウスの IgE 及び IgG1 抗体産生を抑制した (*in vivo*)¹⁷⁾。ラット好酸球の走化性因子による遊走能を低下させた (*in vitro*)¹⁸⁾。さらに、能動感作マウスにおいて、抗原惹起による気管支肺胞洗浄液又は肺組織中における好酸球等の炎症細胞数増加、肺組織における IL-4 及び IL-5 の mRNA 発現に対して、吸入投与により抑制作用を示した (*in vivo*)¹⁹⁾。これらの機序によりモメタゾンフランカルボン酸エステルは喘息モデルにおいて喘息反応抑制作用を示すと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：モメタゾンフランカルボン酸エステル (Mometasone Furoate) (JAN)
化学名：(+)-9,21-Dichloro-11β,17α-dihydroxy-16α-methyl-1,4-pregnadiene-3,20-dione 17-(2-furoate)

添付文書 (案)

化学構造式:



分子式: $C_{27}H_{30}Cl_2O_6$

分子量: 521.43

性状: 白色の粉末である。

ジメチルスルホキシド, アセトン又はジクロロメタンにやや溶けやすく, アセトニトリルにやや溶けにくく, メタノール又はエタノール(99.5)に溶けにくく, 水にほとんど溶けない。

融点: 約 218°C (分解)

<文献請求先>

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

シエリング・プラウ株式会社 カスタマーセンター
〒163-1033 東京都新宿区西新宿3-7-1
フリーダイヤル:0120-037-189 FAX:03-6901-1288

®: 登録商標

製造販売元

シエリング・プラウ株式会社

〒541-0046 大阪市中央区平野町 2-3-7

【取扱い上の注意】

1. 患者には添付の携帯袋及び使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。
2. 本剤は防湿のために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こと。アルミ包装開封後は、防湿のため、使用時以外はキャップを閉めておくこと。
3. マウスピース(吸入口)は常に清浄な乾燥状態を保つために、使用後に乾いた布かティッシュペーパー等で拭くよう指導すること。(水で洗ったり、湿ったもので拭いたりしないこと)
4. 本剤はキャップ開閉の一連の操作により次回吸入分の薬剤を充填する構造になっているので、使用後はキャップを完全に閉めること。また、本剤は吸入の有無にかかわらず、キャップ開閉操作を 60 回行くとキャップがロックされ使用できなくなるので、吸入時以外はキャップを開閉しないよう指導すること。
5. 本剤には残量計がついており、その目盛は残りのキャップ開閉操作の可能回数を示している。患者には残量計の目盛が“01”から“00”に変わると、使用できなくなることをあらかじめ説明すること。

【包装】

アズマネックスツイストヘラー100 μ g 60 吸入: 1本, 10 本

アズマネックスツイストヘラー200 μ g 60 吸入: 1本, 10 本

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- 1) 社内資料(ラット胎児の器官形成期投与試験. 1985)
- 2) 社内資料(ウサギ胚・胎児発生に関する試験. 1995)
- 3) 社内資料(ラット乳汁移行性. 1996)
- 4) 社内資料(第 I 相単回投与試験. 1996)
- 5) 社内資料(喘息患者における臨床薬理試験. 1998)
- 6) 社内資料(外国人喘息患者における臨床薬理試験. 1997)
- 7) 社内資料(*In vitro* 代謝試験. 1996)
- 8) 社内資料(代謝酵素の同定. 1997)
- 9) 社内資料(放射性標識体による体内動態. 1998)
- 10) 社内資料(クトコナゾール併用試験. 1998)
- 11) 社内資料(血漿蛋白結合. 1995)
- 12) 宮本昭正 ほか: アレルギー・免疫, 5, 716 (2009)
- 13) 宮本昭正 ほか: アレルギー・免疫, 5, 732 (2009)
- 14) 社内資料(ラットでの喘息反応に対する作用の検討. 2006)
- 15) 社内資料(マウスでの抗炎症作用の検討. 1992)
- 16) Umland SP, et al.: J Allergy Clin Immunol, 100, 511 (1997)
- 17) 社内資料(IgE 抗体産生抑制作用の機序の検討. 2006)
- 18) Sugimoto Y, et al.: Int Immunopharmacol, 3, 845 (2003)
- 19) Chapman RW, et al.: Arzneimittel-Forsch/Drug Res, 48, 384 (1998)