

貯法：室温保存
有効期間：3年

定量噴霧式鼻過敏症治療剤

フルチカゾンプロピオン酸エステル点鼻液

フルチカゾン点鼻液25 μ g小児用「杏林」56噴霧用

FLUTICASONE Nasal Solution 25 μ g for Pediatric

承認番号	22400AMX00623000
販売開始	2008年7月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 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〕
- 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	フルチカゾン点鼻液 25 μ g小児用「杏林」56噴霧用
有効成分	1mL中 フルチカゾンプロピオン酸エステル0.51mg 1回噴霧中 フルチカゾンプロピオン酸エステル25 μ g
添加剤	濃グリセリン、ポリソルベート80、ベンザルコニウム塩化物、結晶セルロース・カルメロースナトリウム、エドト酸ナトリウム水和物、pH調節剤

3.2 製剤の性状

剤形・性状	白色の懸濁液の点鼻液
pH	5.0～7.0

4. 効能又は効果

○アレルギー性鼻炎

○血管運動性鼻炎

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤はステロイド剤であることを考慮し、非ステロイド系薬剤によって諸症状の緩解が得られない場合に使用すること。

6. 用法及び用量

小児には、通常1回各鼻腔に1噴霧（フルチカゾンプロピオン酸エステルとして25 μ g）を1日2回投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日の最大投与量は、8噴霧を限度とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤の十分な臨床効果を得るためには継続的に使用すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 本剤の投与期間中に鼻症状の悪化がみられた場合には、抗ヒスタミン剤あるいは、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。
- 本剤には持続効果が認められるので、特に通年性の患者において長期に使用する場合は、症状の改善状態が持続するようであれば、本剤の減量又は休薬につとめること。
- 全身性ステロイド剤の減量は本剤の投与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。
- 全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って、気管支喘息、ときに湿疹、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。
- 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、点鼻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。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適切な処置を行うこと。

〈アレルギー性鼻炎〉

- 季節性の疾患に対しては、その好発期を考慮し初期治療を開始し、抗原との接触がなくなるまで続けることが望ましい。

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 鼻咽喉感染症（有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症を除く）の患者

症状を増悪するおそれがある。

9.1.2 反復性鼻出血の患者

出血を増悪するおそれがある。

9.1.3 重症な肥厚性鼻炎や鼻茸の患者

本剤の鼻腔内での作用を確実にするため、これらの症状がある程度減少するよう他の療法を併用するとよい。

9.1.4 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〕

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¹⁾、ウサギ²⁾）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。

9.7 小児等

9.7.1 長期間投与する場合には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、点鼻ステロイド剤を特に長期間、大量に投与する場合に成長遅延をきたすおそれがある。

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児又は5歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。〔17.1.1参照〕

10. 相互作用

本剤は、主としてCYP3A4で代謝される³⁾。〔16.4参照〕

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。

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。

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。

11.2 その他の副作用

	0.4%未満	頻度不明
過敏症		発疹、浮腫
鼻腔	鼻出血、不快臭	鼻症状（刺激感、疼痛、乾燥感）、鼻中隔穿孔、鼻潰瘍
口腔並びに呼吸器		咽喉頭症状（刺激感、乾燥感）、不快な味
精神神経系		頭痛、振戦、睡眠障害
その他		眼圧上昇

発現頻度には使用成績調査の結果を含む。

13. 過量投与

13.1 症状

過量投与により副腎皮質機能抑制がみられることがある。
[9.1.4参照]

13.2 処置

患者の症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 患者には添付の携帯袋及び鼻用定量噴霧器の使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。

- (1) 鼻腔内噴霧用のみを使用すること。
- (2) 用時振盪すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

レセルピン系製剤、 α -メチルドパ製剤等の降圧剤には、副作用として鼻閉がみられることがある。このような降圧剤服用中のアレルギー性鼻炎又は血管運動性鼻炎の患者に、本剤を投与すると、鼻閉症状に対する本剤の効果が隠蔽されるおそれがあるので、臨床的観察を十分に行いながら投与すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に200 μ g又は400 μ g^{注)}を単回鼻腔内投与した場合、血中濃度は検出限界（50pg/mL）以下である⁴⁾。

16.1.2 反復投与

健康成人に200 μ gを1日2回（400 μ g/日）^{注)}14日間連続鼻腔内使用した場合、血中濃度は検出限界（50pg/mL）以下である⁴⁾。

注) 本剤の承認用量は、1回各鼻腔に25 μ gを1日2回、最大使用量は、200 μ g/日である。

16.3 分布

16.3.1 分布容積

ラットに³H-フルチカゾンプロピオン酸エステル10 μ g/kgを鼻腔内に単回投与した結果、投与後45分に大部分の組織は最高濃度を示し、消化管、鼻粘膜、下垂体及び甲状腺に高い濃度が認められた。投与後168時間では皮膚に最高濃度の7%、腎臓に2%、及び鼻粘膜に0.5%が認められたが、その他の組織はいずれも検出限界付近又はそれ以下であった⁵⁾。

16.3.2 血漿蛋白結合率

*In vitro*でのヒト血漿蛋白結合率は81~95%であった⁵⁾。

16.4 代謝

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³⁾。[10.参照]

健康成人における経口投与時の血中主要代謝物は、17 β -カルボン酸体であり、尿中では17 β -カルボン酸体及びそのグルクロン酸抱合体、糞中では未吸収による未変化体及び17 β -カルボン酸体である（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

小児の通年性アレルギー性鼻炎患者50例に対し、フルチカゾンプロピオン酸エステル点鼻液1回各鼻腔25 μ g1日2回を2週間投与した非盲検群間比較試験において、有効性解析対象症例45例のくしゃみ、鼻汁、鼻閉の合計症状スコアの平均値（標準偏差）は、5.33（1.29）から2.62（1.39）に低下し、症状別の改善度は中等度改善以上でそれぞれ74.4%（くしゃみ）、83.7%（鼻汁）、64.4%（鼻閉）であった^{注1)}。また、25例に対し、フルチカゾンプロピオン酸エステル点鼻液投与前後における朝（8:00から10:00）の血中コルチゾールを測定した結果、低下は認められなかった⁶⁾、⁷⁾。

安全性解析対象症例50例における副作用発現頻度は、8.0%（4/50例）であり、その内訳は鼻汁膿性化傾向2.0%（1/50例）、血中コルチゾール減少（規定時間外採血）6.0%（3/50例）であった。[9.7.2参照]

17.3 その他

17.3.1 下垂体・副腎皮質系機能への影響

健康成人に400 μ g/日を14日間鼻腔内投与した場合、下垂体・副腎皮質系機能の抑制は認められなかった⁴⁾。

17.3.2 フルチカゾンプロピオン酸エステルのエアゾール剤の臨床成績（小児）

小児通年性鼻炎患者に対し、フルチカゾンプロピオン酸エステルのエアゾール剤1回各鼻腔25 μ g1日2回を2週間または4週間以上投与した結果、最終全般改善度^{注2)}は、中等度改善以上で91.5%（54/59例）であった⁸⁾、⁹⁾。

17.3.3 フルチカゾンプロピオン酸エステル点鼻液50 μ g28噴霧用の臨床成績（成人）

成人を対象としたフルチカゾンプロピオン酸エステル点鼻液50 μ g28噴霧用の2種の比較試験を含む312例の臨床成績は以下のとおりであった^{10)~14)}。

- (1) アレルギー性鼻炎における最終全般改善度^{注2)}は、中等度改善以上で84.0%（216/257例）である。また、比較試験により有用性が認められている。
- (2) 血管運動性鼻炎における最終全般改善度^{注2)}は、中等度改善以上で72.7%（40/55例）であった。
- (3) スギ花粉症患者を対象とした臨床試験において、好発期直前から200 μ g/日の鼻腔内投与により、鼻症状の著明な抑制効果が認められている¹⁵⁾。

注1) くしゃみ、鼻汁、鼻閉の各症状の程度を「鼻アレルギー診療ガイドライン（通年性鼻炎と花粉症）改訂第3版」に従いスコア化した。症状別の改善度は投与前後の症状スコアから患者の重症度を算出し、注2)の基準に従い判定した。

注2) 鼻症状と鼻所見の改善度を「鼻アレルギー（含む花粉症）の診断と治療（アレルギー疾患治療ガイドライン）」に従い判定した。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

フルチカゾンプロピオン酸エステルは合成副腎皮質ステロイドであり、グルココルチコイド受容体を刺激することにより、抗炎症作用、アレルギー性鼻炎抑制作用及び抗アレルギー作用を示す。

18.2 抗炎症作用

18.2.1 ヒト皮膚血管収縮作用

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、ベタメタゾン吉草酸エステルの約2.6倍、フルオシノロンアセトニドの約9.5倍の血管収縮作用を示した¹⁶⁾。

18.2.2 カラゲニン浮腫抑制作用

ラットにおけるカラゲニン足蹠浮腫抑制作用の強さは、局所投与でフルチカゾンプロピオン酸エステル>ベタメタゾン吉草酸エステル=ベクロメタゾンプロピオン酸エステルの順である¹⁷⁾。

18.3 アレルギー性鼻炎抑制作用

18.3.1 ラットアレルギー性鼻炎モデルにおいて、全身投与（皮下）あるいは局所投与により鼻粘膜血管透過性亢進反応を用量依存的に抑制する¹⁷⁾。全身投与による抑制作用の強さはED₅₀の比較においてフルチカゾンプロピオン酸エステル>ベクロメタゾンプロピオン酸エステル>ベタメタゾン吉草酸エステルの順である¹⁷⁾。

18.3.2 スギ花粉症患者に対し、好発期直前から200 μg/日を鼻腔内投与した場合、鼻粘膜粘液上皮層中の好塩基性細胞数及び好酸球数の増加を抑制し、ヒスタミン含有量の減少傾向が認められた¹⁸⁾。

18.4 抗アレルギー作用

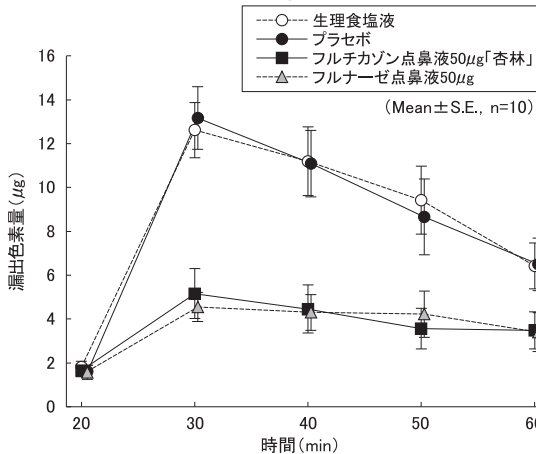
ラットにおける48時間PCA反応に対し、皮下投与で用量依存的に抑制する¹⁷⁾。抑制作用の強さは、フルチカゾンプロピオン酸エステル>ベタメタゾン吉草酸エステル>クロモグリク酸ナトリウムの順である¹⁷⁾。また、picryl chloride誘発マウス耳浮腫法による遅延型アレルギー反応に対し、皮下投与で用量依存的に抑制し、その強さはED₅₀の比較において、フルチカゾンプロピオン酸エステル=ベクロメタゾンプロピオン酸エステル>ベタメタゾン吉草酸エステルの順である¹⁷⁾。

18.5 生物学的同等性試験

18.5.1 抗原誘発鼻粘膜血管透過性亢進に対する抑制作用(ラット)

ラットの実験的アレルギー性鼻炎モデルにおいて、鼻腔局所投与により抗原誘発鼻粘膜血管透過性亢進に対する抑制作用をプラセボ及びフルナーゼ点鼻液50 μgと比較検討した。抑制効果の指標としては、鼻腔から流出する液を採取して、抗原誘発後60分間の漏出色素量を測定し検討を行った。

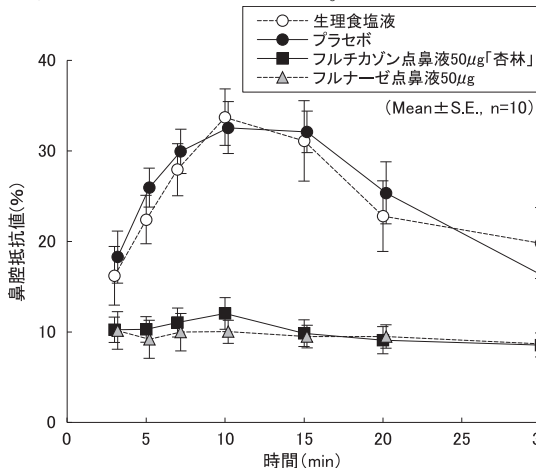
フルチカゾン点鼻液50 μg「杏林」群及びフルナーゼ点鼻液50 μg群は、誘発後30及び40分では、プラセボ群との間に有意差が認められ、漏出色素量増加に対する抑制効果が確認された。また、フルチカゾン点鼻液50 μg「杏林」群とフルナーゼ点鼻液50 μg群を比較した結果、有意差は認められず、両製剤の薬理学的同等性が確認された¹⁹⁾。



18.5.2 抗原誘発鼻腔抵抗増加に対する抑制作用(モルモット)

モルモットの実験的アレルギー性鼻炎モデルにおいて、鼻腔局所投与により抗原誘発鼻腔抵抗増加に対する抑制作用をプラセボ及びフルナーゼ点鼻液50 μgと比較検討した。通気量の上昇を鼻腔抵抗上昇反応として測定し、抗原誘発後30分までの鼻腔抵抗値を比較検討した。

誘発後5、7、10、15及び20分では、フルチカゾン点鼻液50 μg「杏林」及びフルナーゼ点鼻液50 μg群ともに、プラセボ群との間に有意差が認められ、鼻腔抵抗増加の抑制効果が確認された。また、フルチカゾン点鼻液50 μg「杏林」群とフルナーゼ点鼻液50 μg群を比較した結果、有意差は認められず、両製剤の薬理学的同等性が確認された¹⁹⁾。



19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：フルチカゾンプロピオン酸エステル
(Fluticasone Propionate)

化学名：*S*-Fluoromethyl 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrost-1,4-diene-17 β -carbothioate

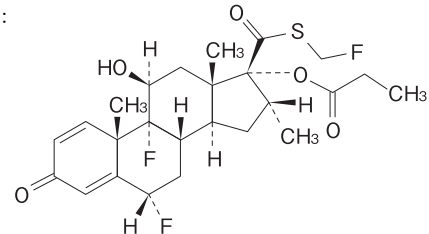
分子式：C₂₅H₃₁F₃O₅S

分子量：500.57

性状：白色の微細な粉末である。

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、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。

化学構造式：



22. 包装

4mL×5

23. 主要文献

- 1) 新保幸太郎ほか：薬理と治療。1992；20：1597-1632
- 2) 江崎洋志ほか：薬理と治療。1992；20：1643-1656
- 3) Meibohm B, et al. : Rev Contemp Pharmacother. 1998；9：535-549
- 4) 奥田 稔ほか：耳鼻と臨床。1992；38 (Suppl. 1)：420-430
- 5) Daniel MJ, et al. : 基礎と臨床。1992；26：2011-2030
- 6) 大久保公裕ほか：耳鼻咽喉科展望。2002；45：503-516
- 7) 国内第Ⅲ相試験(小児用フルナーゼ点鼻液：2003年1月21日、申請資料概要ト.1。(1))
- 8) 馬場駿吉ほか：耳鼻と臨床。1992；38 (Suppl. 1)：367-383
- 9) 馬場駿吉ほか：耳鼻と臨床。1992；38：825-840
- 10) 奥田 稔ほか：耳鼻と臨床。1992；38 (Suppl. 1)：431-457
- 11) 奥田 稔ほか：耳鼻と臨床。1993；39：66-85
- 12) 奥田 稔ほか：耳鼻と臨床。1993；39：86-106
- 13) 奥田 稔ほか：耳鼻と臨床。1993；39：107-127
- 14) 奥田 稔ほか：耳鼻と臨床。1993；39：49-65
- 15) 奥田 稔ほか：耳鼻と臨床。1992；38 (Suppl. 1)：404-419
- 16) Phillipps GH: Respir Med. 1990；84 (Suppl. A)：19-23
- 17) 藤原 肇ほか：基礎と臨床。1992；26：1271-1295
- 18) 大西正樹ほか：アレルギー。1993；42：228-235
- 19) キョーリンリメディオ株式会社社内資料：
フルチカゾン点鼻液25 μg小児用「杏林」56噴霧用の生物学的同等性試験に関する資料

24. 文献請求先及び問い合わせ先

キョーリンリメディオ株式会社 学術部
〒920-0017 金沢市諸江町下丁287番地1
TEL 0120-960189
FAX 0120-189099

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

キョーリンリメディオ株式会社

富山県南砺市井波885番地

*26.2 販売元

杏林製薬株式会社

東京都千代田区大手町一丁目3番7号