

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年）に準拠して作成

吸入ステロイド喘息治療剤

アヌイティ 100 μ g エリプタ 30吸入用
アヌイティ 200 μ g エリプタ 30吸入用

ARNUITY ELLIPTA

フルチカ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

| | |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 剤形 | ドライパウダーインヘラー |
| 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 | アヌイティ100 μ gエリプタ：1ブリスター中にフルチカゾンフランカルボン酸エステル100 μ gを含有する アヌイティ200 μ gエリプタ：1ブリスター中にフルチカゾンフランカルボン酸エステル200 μ gを含有する |
| 一般名 | 和名：フルチカゾンフランカルボン酸エステル（JAN） 洋名：Fluticasone Furoate（JAN） |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日 | 製造販売承認年月日：2017年3月30日 薬価基準収載年月日：2017年5月31日 発売年月日：2017年6月15日 |
| 開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元（輸入）：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 カスタマー・ケア・センター TEL：0120-561-007（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く） FAX：0120-561-047（24時間受付） 医療関係者向けホームページ https://gskpro.com |

本IFは2019年3月改訂の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 <http://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もあり、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 | 8 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 12. 力価 | 9 |
| 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 | 9 |
| II. 名称に関する項目 | 2 | 14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器 に関する情報 | 9 |
| 1. 販売名 | 2 | 15. 刺激性 | 9 |
| (1) 和名 | 2 | 16. その他 | 9 |
| (2) 洋名 | 2 | V. 治療に関する項目 | 10 |
| (3) 名称の由来 | 2 | 1. 効能又は効果 | 10 |
| 2. 一般名 | 2 | 2. 用法及び用量 | 10 |
| (1) 和名(命名法) | 2 | 3. 臨床成績 | 11 |
| (2) 洋名(命名法) | 2 | (1) 臨床データパッケージ | 11 |
| (3) ステム | 2 | (2) 臨床効果 | 13 |
| 3. 構造式又は示性式 | 2 | (3) 臨床薬理試験 | 14 |
| 4. 分子式及び分子量 | 3 | (4) 探索的試験 | 16 |
| 5. 化学名(命名法) | 3 | (5) 検証的試験 | 18 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 3 | (6) 治療的使用 | 40 |
| 7. CAS登録番号 | 3 | VI. 薬効薬理に関する項目 | 41 |
| III. 有効成分に関する項目 | 4 | 1. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群 | 41 |
| 1. 物理化学的性質 | 4 | 2. 薬理作用 | 41 |
| (1) 外観・性状 | 4 | (1) 作用部位・作用機序 | 41 |
| (2) 溶解性 | 4 | (2) 薬効を裏付ける試験成績 | 41 |
| (3) 吸湿性 | 4 | (3) 作用発現時間・持続時間 | 41 |
| (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 | 4 | VII. 薬物動態に関する項目 | 42 |
| (5) 酸塩基解離定数 | 4 | 1. 血中濃度の推移・測定法 | 42 |
| (6) 分配係数 | 4 | (1) 治療上有効な血中濃度 | 42 |
| (7) その他の主な示性値 | 4 | (2) 最高血中濃度到達時間 | 42 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 5 | (3) 臨床試験で確認された血中濃度 | 42 |
| 3. 有効成分の確認試験法 | 5 | (4) 中毒域 | 43 |
| 4. 有効成分の定量法 | 5 | (5) 食事・併用薬の影響 | 44 |
| IV. 製剤に関する項目 | 6 | (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 | 44 |
| 1. 剤形 | 6 | 2. 薬物速度論的パラメータ | 44 |
| (1) 投与経路 | 6 | (1) 解析方法 | 44 |
| (2) 剤形の区別、外観及び性状 | 6 | (2) 吸収速度定数 | 44 |
| (3) 製剤の物性 | 6 | (3) バイオアベイラビリティ | 44 |
| (4) 識別コード | 6 | (4) 消失速度定数 | 44 |
| (5) pH、浸透圧比、粘度、比重、 安定なpH域等 | 6 | (5) クリアランス | 45 |
| (6) 無菌の有無 | 6 | (6) 分布容積 | 45 |
| 2. 製剤の組成 | 7 | (7) 血漿蛋白結合率 | 45 |
| (1) 有効成分(活性成分)の含量 | 7 | 3. 吸収 | 45 |
| (2) 添加物 | 7 | 4. 分布 | 45 |
| (3) 添付溶液の組成及び容量 | 7 | (1) 血液-脳関門通過性 | 45 |
| 3. 用時溶解して使用する製剤の調製法 | 7 | (2) 血液-胎盤関門通過性 | 45 |
| 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 | 7 | (3) 乳汁への移行性 | 45 |
| 5. 製剤の各種条件下における安定性 | 7 | (4) 髄液への移行性 | 45 |
| 6. 溶解後の安定性 | 8 | (5) その他の組織への移行性 | 45 |
| 7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) | 8 | | |
| 8. 溶出性 | 8 | | |
| 9. 生物学的試験法 | 8 | | |
| 10. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 8 | | |

| | | | |
|---------------------------------------------|-----------|----------------------------------------|-----------|
| 5. 代謝 | 46 | 2. 毒性試験 | 62 |
| (1) 代謝部位及び代謝経路 | 46 | (1) 単回投与毒性試験 | 62 |
| (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 | 46 | (2) 反復投与毒性試験 | 62 |
| (3) 初回通過効果の有無及びその割合 | 46 | (3) 生殖発生毒性試験 | 63 |
| (4) 代謝物の活性の有無及び比率 | 46 | (4) その他の特殊毒性 | 63 |
| (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ | 46 | X. 管理的事項に関する項目 | 65 |
| 6. 排泄 | 46 | 1. 規制区分 | 65 |
| (1) 排泄部位及び経路 | 46 | 2. 有効期間又は使用期限 | 65 |
| (2) 排泄率 | 47 | 3. 貯法・保存条件 | 65 |
| (3) 排泄速度 | 47 | 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 65 |
| 7. トランスポーターに関する情報 | 47 | (1) 薬局での取扱い上の留意点について | 65 |
| 8. 透析等による除去率 | 47 | (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) | 65 |
| VII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 | 48 | (3) 調剤時の留意点について | 65 |
| 1. 警告内容とその理由 | 48 | 5. 承認条件等 | 66 |
| 2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む) | 48 | 6. 包装 | 66 |
| 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由 | 49 | 7. 容器の材質 | 66 |
| 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由 | 49 | 8. 同一成分・同効薬 | 66 |
| 5. 慎重投与内容とその理由 | 49 | 9. 国際誕生年月日 | 66 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置 方法 | 49 | 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 67 |
| 7. 相互作用 | 52 | 11. 薬価基準収載年月日 | 67 |
| (1) 併用禁忌とその理由 | 52 | 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 | 67 |
| (2) 併用注意とその理由 | 52 | 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 | 67 |
| 8. 副作用 | 53 | 14. 再審査期間 | 67 |
| (1) 副作用の概要 | 53 | 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 67 |
| (2) 重大な副作用と初期症状 | 53 | 16. 各種コード | 67 |
| (3) その他の副作用 | 54 | 17. 保険給付上の注意 | 67 |
| (4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧 | 54 | X I. 文献 | 68 |
| (5) 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 | 57 | 1. 引用文献 | 68 |
| (6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法 | 58 | 2. その他の参考文献 | 68 |
| 9. 高齢者への投与 | 58 | X II. 参考資料 | 70 |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 58 | 1. 主な外国での発売状況 | 70 |
| 11. 小児等への投与 | 59 | 2. 海外における臨床支援情報 | 70 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 59 | (1) 妊婦に関する海外情報 | 70 |
| 13. 過量投与 | 59 | (2) 小児等に関する記載 | 72 |
| 14. 適用上の注意 | 59 | X III. 備考 | 73 |
| 15. その他の注意 | 60 | その他の関連資料 | 73 |
| 16. その他 | 60 | | |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | 61 | | |
| 1. 薬理試験 | 61 | | |
| (1) 薬効薬理試験 | 61 | | |
| (2) 副次的薬理試験 | 61 | | |
| (3) 安全性薬理試験 | 61 | | |
| (4) その他の薬理試験 | 61 | | |

略語一覧

| 略語 (略称) | 定義・省略されていない名称 |
|----------------------|----------------------------------------------------------------|
| ACT | 喘息コントロールテスト |
| AQLQ | Asthma Quality of Life Questionnaire |
| AUC | 血漿 (血清) 中濃度－時間曲線下面積 |
| AUC ₀₋₂₄ | 投与後0時間から24時間までの血漿 (血清) 中濃度－時間曲線下面積 |
| AUC _{0-t} | 投与後0時間から最終測定時点までの血漿 (血清) 中濃度－時間曲線下面積 |
| AUC _{0-τ} | 投与後0時間から投与間隔までの血漿 (血清) 中濃度－時間曲線下面積 |
| AUC _{0-inf} | 投与後0時間から無限時間までの血漿 (血清) 中濃度－時間曲線下面積 |
| BD | 1日2回 |
| CI | 信頼区間 |
| CLcr | クレアチニンクリアランス |
| CL/F | みかけのクリアランス、吸入投与後のクリアランス |
| C _{max} | 最高血漿 (血清) 中濃度 |
| COPD | Chronic Obstructive Pulmonary Disease : 慢性閉塞性肺疾患 |
| DPI | Dry Powder Inhaler : ドライパウダー吸入器 |
| FEV ₁ | 1秒量 |
| FF | Fluticasone Furoate : フルチカゾンフランカルボン酸エステル |
| FP | Fluticasone Propionate : フルチカゾンプロピオン酸エステル |
| HPA-axis | Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis : 視床下部－下垂体－副腎皮質系 |
| ICS | Inhaled Corticosteroids : 吸入ステロイド薬 |
| LABA | Long-Acting β ₂ Agonist : 長時間作用性β ₂ 刺激薬 |
| PEF | Peak Expiratory flow : 最大呼気流量 |
| Pgp | P-糖蛋白質 |
| SABA | Short-Acting β ₂ Agonist : 短時間作用性β ₂ 刺激薬 |
| SALM | Salmeterol Xinafoate : サルメテロールキシナホ酸塩 |
| t _{1/2} | 消失半減期 |
| t _{max} | 最高血漿 (血清) 中濃度到達時間 |
| V/F | 吸入投与後の分布容積 |
| VI | Vilanterol Trifenatate : ビランテロールトリフェニル酢酸塩 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アヌイティ エリプタは、吸入ステロイド薬（ICS）であるフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）を有効成分とする吸入粉末剤であり、ドライパウダー吸入器（DPI）であるエリプタを採用している。

国内では、同一成分薬のアラミスト点鼻液が「アレルギー性鼻炎」の効能・効果で2009年4月に承認を取得している。また、FFと長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）であるビランテロールトリフェニル酢酸塩（VI）との配合剤、レルベア エリプタが「気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作用型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）」の効能・効果で2013年9月に承認を取得し、2016年12月には「慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤及び長時間作用型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）」の適応が追加された^注。

喘息治療の目標は、健康人と変わらない日常生活が送れるようにすることである。国内の喘息予防・管理ガイドライン（JGL）2015*では、成人においてICSは、あらゆる重症度の喘息患者に対して、基本治療薬であることが記されている。

アヌイティ エリプタは、「気管支喘息」の効能・効果で国内製造販売承認申請を行い、2017年3月に承認を取得した。

アヌイティ エリプタは、米国において2014年8月に喘息を適応として承認されている。

注）国内において、慢性閉塞性肺疾患（COPD）の承認はレルベア100エリプタについてのみ取得している。

*開発当時のガイドライン

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

アヌイティは、フルチカゾンフランカルボン酸エステルを含む吸入ステロイド薬である。

1. フルチカゾンフランカルボン酸エステルは、高いグルココルチコイド受容体親和性を示した（*in vitro*）。

（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

2. アヌイティ 1日1回1吸入により、気管支喘息患者において、呼吸機能改善効果を示した（海外データを含む）。

（「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」の項参照）

3. エリプタは、1アクションでの操作が可能なデバイスである。

（「XIII. 備考 その他の関連資料」の項参照）

4. 国内臨床試験、第Ⅲ相国際共同試験3試験、第Ⅲ相海外臨床試験2試験及び第Ⅱ相海外臨床試験3試験（計9試験）において、本剤が投与された総症例2394例中145例（6.1%）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、口腔カンジダ症24例（1.0%）、頭痛17例（0.7%）、中咽頭カンジダ症16例（0.7%）、発声障害16例（0.7%）であった。（承認時）

国内長期投与試験において、本剤が投与された総症例90例中16例（17.8%）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、発声障害6例（6.7%）、口腔カンジダ症3例（3.3%）、味覚異常2例（2.2%）であった。（承認時）

重大な副作用として、アナフィラキシー反応（咽頭浮腫、気管支痙攣等）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

アニュイティ 100 μ g エリプタ 30 吸入用

アニュイティ 200 μ g エリプタ 30 吸入用

(2) 洋名

Arnuity 100 μ g ELLIPTA 30 doses

Arnuity 200 μ g ELLIPTA 30 doses

(3) 名称の由来

アニュイティ：該当資料なし

エリプタ：楕円形 (ellipse)

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

フルチカゾンフランカルボン酸エステル (JAN)

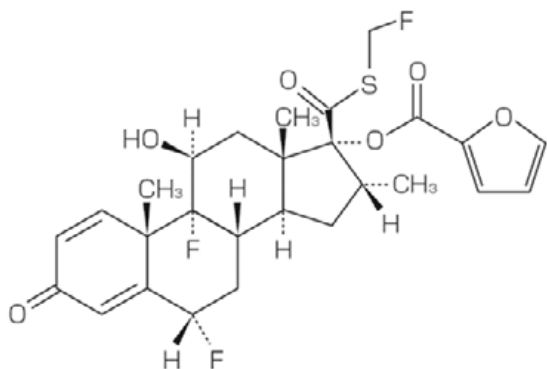
(2) 洋名 (命名法)

Fluticasone Furoate (JAN)

(3) ステム

該当しない (プレドニゾン・プレドニゾン誘導体：pred)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{27}H_{29}F_3O_6S$

分子量 : 538.58

5. 化学名 (命名法)

和名 : フラン-2-カルボン酸 6 α ,9-ジフルオロ-17 β -[(フルオロメチルスルファニル)カルボニル]-11 β -ヒドロキシ-16 α -メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17 α -イルエステル

洋名 : 6 α ,9-Difluoro-17 β -[(fluoromethylsulfanyl)carbonyl]-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 α -yl furan-2-carboxylate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

GW685698X (日本)

7. CAS 登録番号

397864-44-7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度

| 溶媒 | 溶解度 (mg/mL) | 日本薬局方の溶解度表記 |
|-------------------|-------------|-------------|
| 水 (20℃) | <0.001 | ほとんど溶けない |
| アセトン (20℃) | 4.2 | 溶けにくい |
| ジメチルスルホキシド (20℃) | >5.0 | 溶けにくい |
| エタノール (99.5) (室温) | 4.2 | 溶けにくい |

2) 各種 pH 溶媒に対する溶解度

水にほとんど溶けないことから各種 pH による溶解度は測定できなかった。

(3) 吸湿性

25℃、0～90%RH での吸湿性は認められない。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 約 300℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

logP 3.47 (推定値)

(7) その他の主な示性値

旋光度: $[\alpha]_D^{20}$ -20~-24° (ジメチルスルホキシド)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 | |
|--------|------------|---------------------|---------|------|------------------------------------|
| 長期保存試験 | 30°C/65%RH | ポリエチレン袋 +アルミニウム袋 | 60 ヶ月 | 変化なし | |
| 加速試験 | 40°C/75%RH | ポリエチレン袋 +アルミニウム袋 | 6 ヶ月 | 変化なし | |
| 苛酷試験 | 湿度 | 25°C/80%RH | ポリエチレン袋 | 3 ヶ月 | 変化なし |
| | 温湿度 | 40°C/75%RH | ポリエチレン袋 | 3 ヶ月 | 変化なし |
| | 温度 | 50°C (湿度調節せず) | ポリエチレン袋 | 3 ヶ月 | 3 ロット中 1 ロット で類縁物質の増加が 認められた |
| | 光 | ライトキャビネット※1 | ポリエチレン袋 | 7 日間 | 2%の含量低下が認 められた |

試験項目：含量、性状、確認試験、純度試験

※1. 約 25°C/白色蛍光ランプで総照度として 120 万 lux・hr 以上及び近紫外蛍光ランプで総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m²以上の光を照射

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

| | | |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 販売名 | アニューイティ 100 μ g エリプタ 30 吸入用 | アニューイティ 200 μ g エリプタ 30 吸入用 |
| 剤形の区別 | ドライパウダーインヘラー | |
| 規格・含量 | 1 ブリスター中フルチカゾン フランカルボン酸エステル 100 μ g | 1 ブリスター中フルチカゾン フランカルボン酸エステル 200 μ g |
| 性状 | 本品は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 | カバー：オレンジ色 ラベル：オレンジ色に黒字  | カバー：オレンジ色 ラベル：茶色に白字  |

(3) 製剤の物性

ブリスターの内容物は白色の粉末である

(4) 識別コード

該当しない

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

該当しない

(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

| | | |
|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | アニュイティ 100 μ g エリプタ 30 吸入用 | アニュイティ 200 μ g エリプタ 30 吸入用 |
| 1 ブリスター中のフルチカゾンフラン カルボン酸エステル含量 | 100 μ g | 200 μ g |

(2) 添加物

乳糖水和物（夾雑物として乳蛋白を含む）

(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

<アニュイティ 100 μ g エリプタ>

| 試験 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 | |
|-------------------------|------------|-----------------------|--------------------|-------------------------|------------------|
| 30 吸入 用 | 長期保存試験 | 25°C/60%RH | アルミニウム袋* +乾燥剤 | 36ヵ月 | 変化なし |
| | 加速試験 | 40°C/75%RH | | 6ヵ月 | 変化なし |
| | 苛酷試験 | 温度サイクル ^{注1)} | 吸入器 ^{注2)} | 1ヵ月 | 変化なし |
| | | 50°C (湿度調節せず) | | 3ヵ月 | 保存3ヵ月で分解生成物が増加した |
| | 苛酷試験 | 25°C/75%RH | 1.5ヵ月 | 変化なし | |
| アルミニウム袋* 包装品との相対比較試験 | 40°C/75%RH | 蓋付きアルミニウム製トレイ +乾燥剤 | 3ヵ月 | アルミニウム袋*包装品との差は認められなかった | |

試験項目：性状、含量（吸入器での苛酷試験を除く）、類縁物質、送達量の均一性及び微粒子量（50°Cの苛酷試験を除く）、微生物限度（長期保存試験及び相対比較試験で実施）

注1) -5°C及び40°Cで各6時間のサイクル

注2) アルミニウム袋*から取り出した状態（乾燥剤なし）で行った

* 本剤の包装形態（蓋付きアルミニウム製トレイ）とは異なる

IV. 製剤に関する項目

<アニュイティ 200µg エリプタ>

| 試験 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 | |
|---------------|-----------------------------|-----------------------|---------------------------|--------|-----------------------------|
| 30 吸入 用 | 長期保存試験 | 25°C/60%RH | アルミニウム袋* +乾燥剤 | 36 ヶ月 | 変化なし |
| | 加速試験 | 40°C/75%RH | | 6 ヶ月 | 変化なし |
| | 苛酷試験 | 温度サイクル ^{注1)} | アルミニウム袋* +乾燥剤 | 1 ヶ月 | 変化なし |
| | | 50°C (湿度調節せず) | | 3 ヶ月 | 変化なし |
| | 苛酷試験 | 25°C/75%RH | 吸入器 ^{注2)} | 1.5 ヶ月 | 変化なし |
| | アルミニウム袋* 包装品との相対 比較試験 | 40°C/75%RH | 蓋付きアルミニ ウム製トレイ +乾燥剤 | 3 ヶ月 | アルミニウム袋*包装品と の差は認められなかった |

試験項目：性状、含量（吸入器での苛酷試験を除く）、類縁物質、送達量の均一性及び微粒子量（50°Cの苛酷試験を除く）、微生物限度（長期保存試験及び相対比較試験で実施）

注1) -5°C及び40°Cで各6時間のサイクル

注2) アルミニウム袋*から取り出した状態（乾燥剤なし）で行った

* 本剤の包装形態（蓋付きアルミニウム製トレイ）とは異なる

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

紫外可視吸光度測定法、液体クロマトグラフィー

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. 力価

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程における中間体、副生成物又は分解生成物の混在が予想される

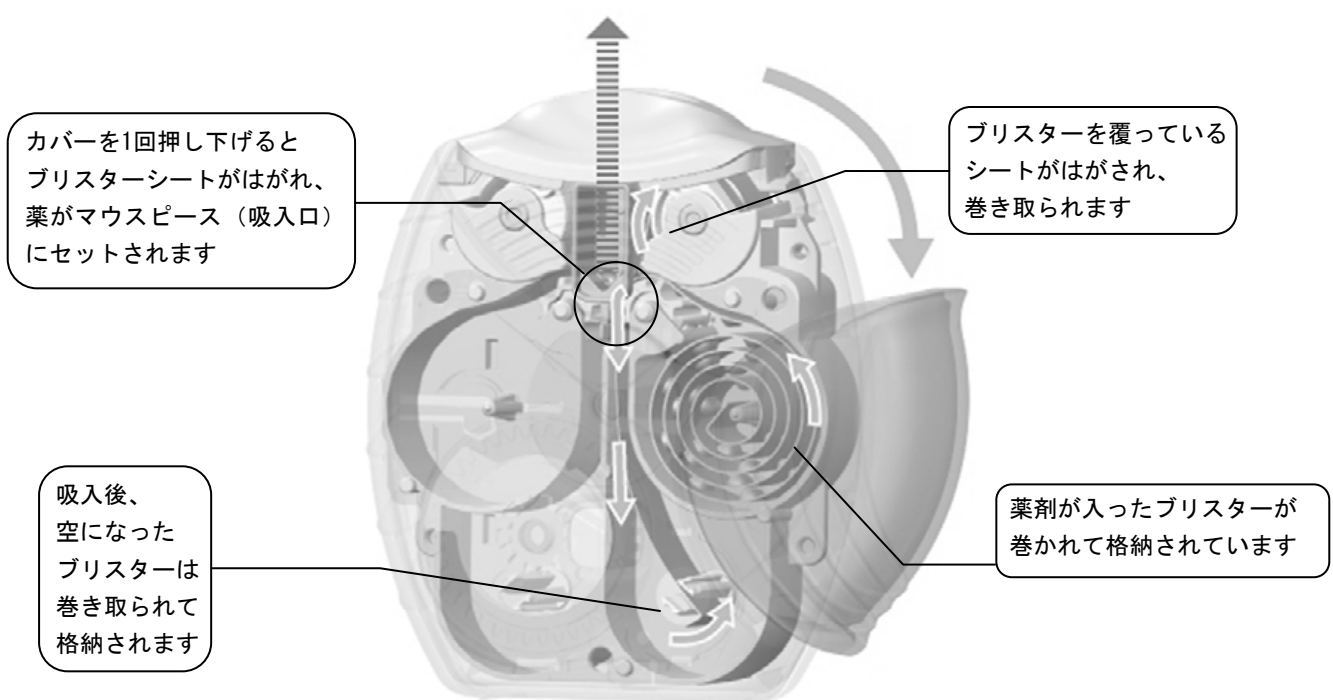
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

「XⅢ. 備考 その他の関連資料」の項参照

15. 刺激性

該当資料なし

16. その他



エリプタの内部構造とその機能

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

気管支喘息

2. 用法及び用量

通常、成人にはアヌイティ 100 μ g エリプタ 1 吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 μ g）を 1 日 1 回吸入投与する。

なお、症状に応じてアヌイティ 200 μ g エリプタ 1 吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 200 μ g）を 1 日 1 回吸入投与する。

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。

（解説）

本剤は、1 回分として 1 吸入、1 日 1 回吸入投与する製剤である。

患者が吸入を忘れた場合の対処方法について以下に示す。

吸入を忘れた場合の対処方法：

吸入を忘れた場合の対処方法については、以下に示す対応を行うこと。

1. 吸入できなかった場合は、気付いた時点で可能な限り速やかに 1 回分として 1 吸入するよう患者を指導すること。
2. その後の吸入は、通常吸入している時間帯に 1 回分として 1 吸入するよう指導すること。ただし、1 日 1 回を超えて吸入しない（つまり、すでに吸入した場合には同日の通常吸入している時間帯には吸入しない）よう指導すること。
3. 1 回分として 2 吸入しないよう指導すること。

用法・用量に関連する使用上の注意

本剤の臨床試験成績に基づく、喘息患者での本剤投与と肺炎の発現リスク増加の関連性は確立していないものの、高用量の本剤投与による肺炎発現リスクの増加は否定できない。また、全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いものの、吸入ステロイド剤の投与により全身性の作用が発現する可能性がある。したがって、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減量することを考慮する必要がある。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

| Phase | 試験番号 | 対象* | 治験デザイン | 評価/ 参考 |
|-------------------|-------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------|
| 国内 第Ⅰ相試験 | HZA112018 | 日本人健康成人男性 48例 | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、 用量漸増、並行群間比較、反復投与試験 | 参考 |
| 海外 第Ⅱ相試験 | FFA117156** | 気管支喘息患者 28例 | 無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセ ボ対照、3期クロスオーバー、反復投与試験 | 評価 |
| 海外 第Ⅱ相試験 | FFA20001 | 気管支喘息患者 575例 | 無作為化、二重盲検、ダブルダミー、 プラセボ対照、並行群間比較試験 | 評価 |
| 海外 第Ⅱ相試験 | FFA106783 | 気管支喘息患者 646例 | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、 並行群間比較試験 | 評価 |
| 海外 第Ⅱ相試験 | FFA109687 | 気管支喘息患者 598例 | 無作為化、二重盲検、ダブルダミー、 プラセボ対照、並行群間比較、用量設定試験 | 評価 |
| 海外 第Ⅱ相試験 | FFA109685 | 気管支喘息患者 615例 | 無作為化、二重盲検、ダブルダミー、 プラセボ対照、並行群間比較、用量設定試験 | 評価 |
| 海外 第Ⅱ相試験 | FFA109684 | 気管支喘息患者 622例 | 無作為化、二重盲検、ダブルダミー、 プラセボ対照、並行群間比較、用量設定試験 | 評価 |
| 海外 第Ⅱ相試験 | FFA112202 | 気管支喘息患者 190例 | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、 3期クロスオーバー試験 | 評価 |
| 第Ⅲ相 国際共同 試験 | HZA106827 | 気管支喘息患者 609例（日本人 50 例を含む） | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、 並行群間比較試験 | 評価 |
| 第Ⅲ相 国際共同 試験 | HZA106829 | 気管支喘息患者 586例（日本人 36 例を含む） | 無作為化、二重盲検、ダブルダミー、 実薬対照、並行群間比較試験 | 評価 |
| 海外 第Ⅲ相試験 | FFA112059 | 気管支喘息患者 343例 | 無作為化、二重盲検、ダブルダミー、 プラセボ対照、並行群間比較試験 | 評価 |
| 国内 第Ⅲ相試験 | 201135 | 日本人気管支喘息 患者 ピリオド1: 430例 ピリオド2: 371例 | ピリオド1: 非盲検、非対照試験 ピリオド2: 無作為化、二重盲検、実薬対照、 並行群間比較試験 | 評価 |
| 第Ⅲ相 国際共同 試験 | HZA106837 | 気管支喘息患者 2019例（日本人 62 例を含む） | 無作為化、二重盲検、並行群間比較試験 | 評価 |
| 海外 第Ⅲ相試験 | FFA114496 | 気管支喘息患者 238例 | 無作為化、二重盲検、並行群間比較試験 | 評価 |
| 海外 第Ⅲ相試験 | FFA115283 | 気管支喘息患者 242例 | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、 並行群間比較試験 | 評価 |
| 海外 第Ⅲ相試験 | FFA115285 | 気管支喘息患者 347例 | 無作為化、二重盲検、ダブルダミー、 プラセボ及び実薬対照、並行群間比較試験 | 評価 |
| 海外 第Ⅲ相試験 | HZA116863 | 気管支喘息患者 1039例 | 無作為化、二重盲検、並行群間比較試験 | 参考 |
| 海外 第Ⅲ相試験 | HZA106851 | 気管支喘息患者 185例 | 無作為化、二重盲検、ダブルダミー、 プラセボ及び実薬対照、並行群間比較試験 | 評価 |

V. 治療に関する項目

| Phase | 試験番号 | 対象* | 治験デザイン | 評価/参考 |
|-------------|-----------|----------------------|------------------------------------|-------|
| 国内 第Ⅲ相試験 | HZA113989 | 日本人気管支喘息 患者 243 例 | 非対照、並行、非盲検試験 | 評価 |
| 海外 第Ⅲ相試験 | HZA106839 | 気管支喘息患者 503 例 | 無作為化、二重盲検、ダブルダミー、 実薬対照、並行群間比較試験 | 評価 |

*例数：治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者数

**FFA117156 試験：臨床薬理試験に分類されるが、薬物動態/薬力学について検討していないため、有効性及び安全性評価対象の試験に含めた。

注) 本剤の申請データパッケージには、ビランテロールトリフェニル酢酸塩/フルチカゾンフランカルボン酸エステルの臨床試験を一部含む。また、一部国内の承認用法・用量と異なる用法・用量で実施された試験の成績が含まれる。また、対照薬 [フルチカゾンプロピオン酸エステル、ビランテロールトリフェニル酢酸塩/フルチカゾンフランカルボン酸エステル] の用法・用量には、一部国内未承認事項を含む。

(2) 臨床効果

1) 第Ⅲ相国際共同試験（日本人を含む）：

低用量～中用量吸入ステロイド薬（ICS）又は低用量の ICS/長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）で治療中の成人気管支喘息患者を対象に実施した 12 週間の無作為化二重盲検並行群間比較試験（HZA106827 試験）¹⁾ において、205 例（日本人患者 16 例を含む）にフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）100 μ g を 1 日 1 回吸入投与したときの結果、及び高用量 ICS 又は中用量の ICS/LABA で治療中の成人気管支喘息患者を対象に実施した 24 週間の無作為化二重盲検並行群間比較試験（HZA106829 試験）²⁾ において、194 例（日本人患者 11 例を含む）に FF 200 μ g を 1 日 1 回吸入投与したときの結果は下表のとおりであった。

HZA106827 試験

| | | FF 100 μ g 群 | プラセボ群 |
|--------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|--------------------|
| トラフ FEV ₁ (L) | ベースライン | 2.290±0.6165 (205) | 2.334±0.6257 (203) |
| | 投与 12 週目 | 2.611±0.7622 (203) | 2.576±0.8442 (193) |
| | 変化量 | 0.321±0.4515 (203) | 0.222±0.4678 (193) |
| | プラセボ群との差 [95%信頼区間] 注1) p 値注1) | 0.136 [0.051, 0.222] p=0.002 | |

平均値±標準偏差（例数）

注1) 投与群、ベースライン値、地域、性別及び年齢を説明変数とした共分散分析モデル

HZA106829 試験

| | | FF 200 μ g 群 | フルチカゾン プロピオン酸エステル (FP) 500 μ g 1 日 2 回投与群 |
|--------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------|
| トラフ FEV ₁ (L) | ベースライン | 2.190±0.6756 (193) | 2.138±0.6725 (194) |
| | 投与 24 週目 | 2.426±0.8551 (187) | 2.310±0.7694 (191) |
| | 変化量 | 0.218±0.4951 (186) | 0.173±0.3902 (190) |
| | FP 500 μ g 1 日 2 回投与群 との差 [95%信頼区間] 注1) | 0.018 [-0.066, 0.102] | |

平均値±標準偏差（例数）

注1) 投与群、ベースライン値、地域、性別及び年齢を説明変数とした共分散分析モデル

1) 承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験（HZA106827 試験）

参考文献：Bleecker ER, et al. : J Allergy Clin Immunol Pract. 2014 ; 2 (5) : 553-561.

2) 承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験（HZA106829 試験）

参考文献：O'Byrne PM, et al. : Eur Respir J. 2014 ; 43 (3) : 773-782.

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはアヌイティ100 μ gエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして100 μ g）を1日1回吸入投与する。なお、症状に応じてアヌイティ200 μ gエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして200 μ g）を1日1回吸入投与する。」である。

2) 国内臨床試験：

- ① ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル（VI/FF）25/100 μ g で喘息コントロールが良好に維持されている日本人の成人気管支喘息患者を対象に実施した 12 週間の無作為化二重盲検並行群間比較試験（201135 試験）³⁾において、フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）100 μ g 1 日 1 回吸入投与（123 例）にステップダウンしたときの有効性を、フルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）100 μ g 1 日 2 回吸入投与（124 例）及び FP 250 μ g 1 日 2 回吸入投与（124 例）を対照として検討した。その結果、コントロール不良により中止した被験者の割合は、FF 100 μ g 群で 4.9%（6 例）、FP 100 μ g 1 日 2 回投与群で 7.3%（9 例）、FP 250 μ g 1 日 2 回投与群で 8.1%（10 例）であった。また、投与 12 週目に喘息コントロール良好の条件を満たした被験者の割合は、FF 100 μ g 群で 89.5%、FP 100 μ g 1 日 2 回投与群で 78.2%、FP 250 μ g 1 日 2 回投与群で 83.1%であった。
- ② 日本人の成人気管支喘息患者を対象に実施した 52 週間の非盲検長期投与試験（HZA113989 試験）⁴⁾において、90 例に FF 100 μ g を 1 日 1 回吸入投与したところ、最大呼気流量（PEF）は投与 12 週目に改善が認められ、治療期間を通じて維持された。

3) 承認時評価資料：国内第Ⅲ相試験（201135 試験）

参考文献：Adachi M, et al. : Respir Med. 2016 ; 120 : 78-86.

4) 承認時評価資料：国内第Ⅲ相試験（HZA113989 試験）

参考文献：村木正人 ほか：アレルギー・免疫. 2013 ; 20 (10) : 1496-1511.

(3) 臨床薬理試験

国内第 I 相試験（HZA112018 試験）⁵⁾

目的：日本人健康成人男性を対象として、フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）200 μ g、400 μ g、800 μ g を 1 日 1 回、7 日間反復吸入投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験デザイン | 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、並行群間比較、反復投与試験 |
| 対象 | 日本人健康成人男性 48 例 |
| 主な登録基準 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 20 歳以上 64 歳以下 ・ BMI が 18.5 以上 25.0kg/m² 未満 |
| 主な除外基準 | なし |
| 試験方法 | FF 200 μ g、400 μ g 及び 800 μ g 又はプラセボを第 1 日の朝に初回吸入投与、第 5 日から朝に 1 日 1 回、7 日間反復吸入投与 |
| 主要評価項目 | 安全性 |
| 副次評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> ・ FF の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ ・ 薬力学作用（血清中コルチゾール濃度） |

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはアヌイティ100 μ gエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして100 μ g）を1日1回吸入投与する。なお、症状に応じてアヌイティ200 μ gエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして200 μ g）を1日1回吸入投与する。」である。

| | |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 結果 | <p>安全性：</p> <p>FF を 1 日 1 回、7 日間反復吸入投与したときに重篤な有害事象の報告はなく、48 例中 11 例に 15 件の有害事象が報告された。もっとも多く報告された有害事象は白血球数増加で、48 例中 4 例（FF 400 群：1 例、FF 800 群：3 例）から報告された。また、6 例 7 件の治験薬との関連があると判断された有害事象〔白血球数増加 4 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加 2 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加 1 件〕が報告された。その他、血圧、脈拍数、体温、体重、12 誘導心電図、副腎皮質機能検査及び咽頭真菌検査では、臨床上問題となる異常値は認められなかった。</p> <p>薬物動態：</p> <p>FF の 200μg、400μg 及び 800μg を単回吸入投与及び 7 日間反復吸入投与したとき、投与後 2 時間までに C_{max} に到達した。$t_{1/2}$ は 24～35 時間であった。単回吸入投与時及び反復吸入投与時ともに、FF の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は、ほぼ用量に比例して増加した。FF の 200μg、400μg 及び 800μg を 7 日間反復吸入投与したとき、定常状態には反復吸入投与後 5 日目までに到達すると考えられた。</p> <p>FF の 400μg 及び 800μg を 7 日間反復吸入投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は、ともに単回吸入投与時の約 2～3 倍であったが、累積係数 R_s [$(AUC_{0-\tau}(\text{Day } 11)) / AUC_{0-\tau}(\text{Day } 1)$] はいずれも約 1.0 であり、反復吸入投与により薬物動態に変化を示さなかった。</p> <p>血清中コルチゾール濃度：</p> <p>単回吸入投与では、FF 800 群で血清中コルチゾール濃度の低下が認められた。FF 200 群及び FF 400 群では視覚的評価による血清中コルチゾール濃度の低下は認められなかったが、7 日間反復吸入投与では、FF 400μg の投与から血清中コルチゾール濃度の低下が認められた。FF 800μg を投与したときには、反復吸入投与 2 日目より、血清中コルチゾール濃度の明らかな低下がみられ、最終投与終了後、血清中コルチゾール濃度に回復傾向はみられたが、投与後 96 時間でも投与前値まで回復していなかった。</p> <p>単回吸入投与したときの血清中コルチゾール AUC_{0-24} は、FF 200 群、FF 400 群及び FF 800 群で、プラセボ群に対してそれぞれ約 22%、約 4%及び約 42%低値を示した。反復吸入投与したときには、FF 200 群、FF 400 群及び FF 800 群で、プラセボ群と比較してそれぞれ 32%、38%及び 97%低値を示した。</p> <p>FF の AUC_{0-24} と血清中コルチゾールについて、投与後 0～24 時間の加重平均値の追加解析を行ったところ、全身曝露量と血清中コルチゾールの低下には相関がみられることが示唆された。</p> |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

5) 承認時参考資料：国内第 I 相試験（HZA112018 試験）

参考文献：Nakahara N, et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2013 ; 51 (8) : 660-671.

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはアヌイティ100 μ gエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして100 μ g）を1日1回吸入投与する。なお、症状に応じてアヌイティ200 μ gエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして200 μ g）を1日1回吸入投与する。」である。

(4) 探索的試験

海外第Ⅱ相試験 (FFA117156 試験)⁶⁾

気管支喘息患者 28 例を対象とした 14 日間の無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、3 期クロスオーバー、反復投与試験で、フルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF) 100 μ g を反復吸入投与したときの有効性に対する投与時間 (朝又は夜) の影響を検討した。投与群として、FF 100 μ g 1 日 1 回朝吸入投与 (FF 100 朝群)、FF 100 μ g 1 日 1 回夜吸入投与 (FF 100 夜群)、プラセボ 1 日 2 回朝夜吸入投与 (プラセボ群) の 3 群を設定した。

投与 14 日目の投与後 0~24 時間における FEV₁ の加重平均値におけるプラセボ群との投与群間差は、FF 100 朝群 77mL (90%CI : 1, 152)、FF 100 夜群 105mL (90%CI : 29, 180) であった。FF 100 朝群と FF 100 夜群との投与群間差は、-28mL (90%CI : -102, 45) であり、朝投与と夜投与に明らかな差は認められなかった (混合効果共分散分析モデル)。

治験期間中に治験薬と関連があると判断された有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 16% (4/25 例)、FF 100 朝群で 35% (8/23 例)、FF 100 夜群で 38% (9/24 例) であった。治験期間中にすべての投与群をとおして計 2 例以上にみられた、治験薬と関連があると判断された有害事象は、頭痛 (プラセボ群 2 例、FF 100 朝群及び FF 100 夜群各 3 例)、ウイルス性上気道感染 (プラセボ群 1 例、FF 100 夜群 4 例)、上気道感染 (FF 100 朝群 3 例)、鼻咽頭炎 (FF 100 朝群及び FF 100 夜群各 1 例) であった。本治験では重篤な有害事象の報告はなかった。

6) 承認時評価資料 : 海外第Ⅱ相試験 (FFA117156 試験)
参考文献 : Kempsford RD, et al. : Respir Med. 2016 ; 112 : 18-24.

海外第Ⅱ相試験 (FFA20001 試験)⁷⁾

気管支喘息患者 575 例を対象とした 28 日間の多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較試験で、フルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF) 100 μ g 1 日 1 回朝又は夜吸入投与 (FF 100 朝群又は FF 100 夜群)、FF 250 μ g 1 日 1 回夜吸入投与 (FF 250 夜群) 及びプラセボ 1 日 2 回朝夜吸入投与 (プラセボ群) の 4 群で有効性及び安全性を検討した。

毎日の PEF トラフ値 (28 日間の投与期間中に測定) のベースラインからの調整済平均変化量におけるプラセボ群との投与群間差*は、FF 100 朝群 19.2L/min (95%CI : 8.2, 30.2 ; p<0.001)、FF 100 夜群 15.9L/min (95%CI : 4.9, 26.9 ; p=0.005)、FF 250 夜群 24.6L/min (95%CI : 13.6, 35.7 ; p<0.001) であり、有意な差が認められた。FF 100 夜群との投与群間差は、FF 100 朝群 13.4L/min (95%CI : 2.3, 24.4)、FF 250 夜群 8.8L/min (95%CI : -2.2, 19.7) であった [共分散分析 (ANCOVA)]。

治療期間中に治験薬と関連があると判断された有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 7% (10/143 例)、FF 100 朝群で 6% (8/143 例)、FF 100 夜群で 7% (11/148 例)、FF 250 夜群で 9% (13/141 例) であった。治療期間中に治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象の報告はなかった。

*FF 朝群はプラセボ朝投与時の PEF トラフ値との比較、FF 夜群はプラセボ夜投与時の PEF トラフ値との比較

7) 承認時評価資料 : 海外第Ⅱ相試験 (FFA20001 試験)
参考文献 : Medley H, et al. : Clin Ther. 2012 ; 34 (8) : 1683-1695.

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはアヌイティ100 μ gエリプタ1吸入 (フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして100 μ g) を1日1回吸入投与する。なお、症状に応じてアヌイティ200 μ gエリプタ1吸入 (フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして200 μ g) を1日1回吸入投与する。」である。

海外第Ⅱ相試験（FFA106783 試験）⁸⁾

気管支喘息患者 646 例を対象とした 8 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験で、フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）400 μ g の 1 日 1 回朝吸入投与（FF 400 朝群）又は夜吸入投与（FF 400 夜群）、FF 200 μ g の 1 日 1 回朝吸入投与（FF 200 朝群）又は夜吸入投与（FF 200 夜群）、及び FF 200 μ g の 1 日 2 回吸入投与（FF 200 BD 群）の、1 日 1 回と 1 日 2 回投与、及び朝と夜投与の有効性及び安全性を検討した。

投与 8 週目のトラフ FEV₁ 値（朝又は夜）のベースラインからの平均変化量について、朝のトラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値におけるプラセボ群との投与群間差は、FF 200 朝群 174mL（95%CI：67, 282；p=0.002）FF 400 朝群 202mL（95%CI：96, 307；p<0.001）、FF 200 BD 群 315mL（95%CI：208, 421；p<0.001）であった。夜のトラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値におけるプラセボ群との投与群間差は、FF 200 夜群 124mL（95%CI：10, 238；p=0.033）、FF 400 夜群 240mL（95%CI：129, 351；p<0.001）、FF 200 BD 群 235mL（95%CI：123, 346；p<0.001）であった。各 FF 群は、プラセボ群と比較して有意な差が認められた（124～315mL；p \leq 0.033）。また、FF 400 朝群、FF 400 夜群及び FF 200 BD 群で、投与 8 週間目のトラフ FEV₁ 値が、治験前に規定した臨床的に重要な閾値（プラセボ群との差：200mL）を超えた。〔共分散分析（ANCOVA）〕。

治療期間及び後観察期間中に治験薬と関連があると判断された有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 5%（5/101 例）、FF 200 朝群で 6%（6/105 例）、FF 200 夜群で 4%（4/103 例）、FF 400 朝群で 5%（6/111 例）、FF 400 夜群で 8%（9/113 例）、FF 200 BD 群で 12%（14/113 例）であった。

治療期間中に治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象は、FF 200 夜群の血管浮腫 1 例であった。患者は 50 歳代女性で、FF 200 夜群に割付けられた。投与開始 2 日後、投与直後に中等度の両眼の急性限局性クインケ浮腫を発現し、デスロラタジンを服薬した。翌日来院し、検査後に入院した。ヒドロコルチゾンの静脈内投与を受けるとともに、本剤の投与を中止し、治験から脱落した。発現 10 日後に症状は回復した。

8) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（FFA106783 試験）
参考文献：Woodcock A, et al. : Respir Res. 2011；12：132.

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはアヌイティ100 μ gエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして100 μ g）を1日1回吸入投与する。なお、症状に応じてアヌイティ200 μ gエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして200 μ g）を1日1回吸入投与する。」である。

V. 治療に関する項目

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

海外第Ⅱ相試験（FFA109687 試験⁹⁾、FFA109685 試験¹⁰⁾、FFA109684 試験¹¹⁾）

気管支喘息患者を対象とした 8 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、用量設定試験で、用量は各試験に組み入れた患者集団の重症度によって確定され、重症度はベースラインの喘息治療に基づき定義された。

ベースラインの喘息治療薬及び投与群（FFA109687、FFA109685 及び FFA109684 試験）

| 試験 | ベースラインの喘息治療 | FF (µg)、1 日 1 回 | FP (µg) *、1 日 2 回 | 被験者数** |
|-----------|---------------------------------|-----------------|-------------------|--------|
| FFA109687 | ICS 以外の喘息長期管理薬 又は SABA の単独使用 | 25、50、100、200 | 100 | 598 |
| FFA109685 | 低用量の ICS | 100、200、300、400 | 250 | 615 |
| FFA109684 | 中用量の ICS | 200、400、600、800 | 500 | 622 |

FF：フルチカゾンフランカルボン酸エステル FP：フルチカゾンプロピオン酸エステル

ICS：吸入ステロイド薬 SABA：短時間作用性 β₂ 刺激薬

*1 回量 **プラセボ群含む試験薬を少なくとも 1 回投与された例数

フルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF) の各投与量の 1 日 1 回、夜吸入投与における用量反応性、有効性及び安全性をプラセボ、フルチカゾンプロピオン酸エステル (FP) と比較検討した。トラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量をプラセボと比較した結果を以下に示す。

トラフ FEV₁ 値 (L) のベースラインからの変化量 (投与 8 週目) プラセボとの比較

| 試験 | | FF、1 日 1 回 | | | | FP、 1 日 2 回 (BD) |
|-----------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------------|
| | | 25 | 50 | 100 | 200 | 100 |
| FFA109687 | 用量 (µg) * (n) | 25 (97) | 50 (100) | 100 (110) | 200 (95) | 100 (102) |
| | 最小二乗平均の差 | 0.101 | 0.129 | 0.204 | 0.230 | 0.106 |
| | 95%CI | -0.018, 0.221 | 0.011, 0.247 | 0.089, 0.319 | 0.111, 0.349 | -0.010, 0.223 |
| | p 値** | 0.095 | 0.033 | <0.001 | <0.001 | 0.074 |
| FFA109685 | 用量 (µg) * (n) | 100 (105) | 200 (101) | 300 (103) | 400 (99) | 250 (100) |
| | 最小二乗平均の差 | 0.207 | 0.238 | 0.293 | 0.279 | 0.225 |
| | 95%CI | 0.096, 0.318 | 0.127, 0.349 | 0.182, 0.404 | 0.167, 0.392 | 0.114, 0.337 |
| | p 値** | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |
| FFA109684 | 用量 (µg) * (n) | 200 (99) | 400 (101) | 600 (107) | 800 (102) | 500 (110) |
| | 最小二乗平均の差 | 0.275 | 0.272 | 0.264 | 0.225 | 0.198 |
| | 95%CI | 0.180, 0.370 | 0.178, 0.367 | 0.171, 0.357 | 0.131, 0.320 | 0.105, 0.291 |
| | p 値** | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

FF：フルチカゾンフランカルボン酸エステル FP：フルチカゾンプロピオン酸エステル

*1 回量 **共分散分析 (ANCOVA)

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはアヌイティ100µgエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして100µg）を1日1回吸入投与する。なお、症状に応じてアヌイティ200µgエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして200µg）を1日1回吸入投与する。」である。

各試験における治療期間及び後観察期間中に治験薬と関連があると判断された有害事象の発現頻度は、FFA109687 試験で、プラセボ群で2%、FF 群で0~6%、FP 100 BD 群で6%、FFA109685 試験ではプラセボ群で1%未満、FF 群で6~11%、FP 250 BD 群で11%、また、FFA109684 試験ではプラセボ群で2%、FF 群で3~17%、FP 500 BD 群で9%であった。

FFA109687 試験では、いずれかの FF 群で複数例に発現した治験薬と関連があると判断された有害事象は、中咽頭カンジダ症とカンジダ症 [FF 群全体で (以下同様) 0~2%] 及び発声障害 (0~2%) であった。FFA109685 試験では、いずれかの FF 群で複数例に発現した治験薬と関連があると判断された有害事象は、口腔カンジダ症又は中咽頭カンジダ症 [FF 群全体で (以下同様) 1%未満~3%]、発声障害 (0~2%)、頭痛 (0~2%) 及び咳嗽 (0~2%) であった。口腔カンジダ症及び発声障害の発現頻度は、FF 100 群及び FF 200 群と比較し FF 300 群及び FF 400 群が高かった。発声障害を除き、おもな治験薬と関連があると判断された有害事象の発現頻度が FF の用量に比例して上昇する傾向は認められなかった。

また、FFA109684 試験では、いずれかの FF 群で複数例に発現した治験薬と関連があると判断された有害事象は、中咽頭カンジダ症 [FF 群全体で (以下同様) 1%未満~4%]、口腔カンジダ症 (1%未満~7%)、発声障害 (0~3%) 及び咳嗽 (0~1%) であった。FF の 4 投与群において、高い頻度で報告された治験薬と関連があると判断された有害事象の発現頻度に、FF の用量に相関した増加はみられなかった。口腔及び中咽頭カンジダ症を除き、治験薬と関連があると判断された有害事象の発現頻度は、すべての FF 群と FP 500 BD 群で同程度であった。

いずれの試験においても、治療期間中に治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象は認められなかった。

9) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験 (FFA109687 試験)

参考文献：Bateman ED, et al. : *Respir Med.* 2012 ; 106 (5) : 642-650.

10) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験 (FFA109685 試験)

参考文献：Bleecker ER, et al. : *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012 ; 109 (5) : 353-358. e4.

11) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験 (FFA109684 試験)

参考文献：Busse WW, et al. : *Thorax.* 2012 ; 67 (1) : 35-41.

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはアヌイティ100µgエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして100µg）を1日1回吸入投与する。なお、症状に応じてアヌイティ200µgエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして200µg）を1日1回吸入投与する。」である。

海外第Ⅱ相試験（FFA112202 試験）¹²⁾

気管支喘息患者 190 例を対象とした 28 日間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、3 期クロスオーバー試験で、フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）200 μ g 1 日 1 回夜吸入投与（FF 200 群）の FF 100 μ g 1 日 2 回朝夜吸入投与（FF 100 BD 群）に対する非劣性をトラフ FEV₁ 値により検討した。フルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）100 μ g 1 日 2 回吸入投与（FP 100 BD 群）又は FP 200 μ g 1 日 1 回吸入投与（FP 200 群）を設置し、プラセボ（プラセボ群）に対する実薬対照とした。投与 28 日目のトラフ FEV₁ 値のベースラインからの最小二乗平均変化量（標準誤差）は、FF 200 群 221mL（20.9）、FF 100 BD 群 210mL（20.7）であった。投与群間差は 11mL（95%CI：-35, 56）であり、投与群間差の 95%CI の下限値が事前に設定した非劣性限界値である -110mL を上回っていたことから、FF 200 群の FF 100 BD 群に対する非劣性が示された。投与 28 日目のトラフ FEV₁ 値における FF 200 群と FF 100 BD 群のプラセボ群との投与群間差はそれぞれ 108mL（95%CI：64, 153；p<0.001）及び 98mL（95%CI：54, 142；p<0.001）であり、有意な差が認められた〔共分散分析（ANCOVA）〕。また、投与 28 日目のトラフ FEV₁ 値における FP 200 群及び FP 100BD 群のプラセボとの投与群間差はそれぞれ 87mL（95%CI：14, 161；p=0.020）及び 132mL（95%CI：59, 205；p<0.001）であり、1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与の差を検出する検出感度が示された〔共分散分析（ANCOVA）〕。治験薬投与期間、ウォッシュアウト期間及び後観察期間中に治験薬と関連があると判断された有害事象は、FF 100 BD 群の頭痛及び咽喉乾燥の各 1 件及び FP 200 群の心拍数増加 1 件の合計 3 件であった。本治験では重篤な有害事象の報告はなかった。

12) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（FFA112202 試験）
参考文献：Woodcock A, et al. : Respir Res. 2011 ; 12 : 160.

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはアヌイティ100 μ gエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして100 μ g）を1日1回吸入投与する。なお、症状に応じてアヌイティ200 μ gエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして200 μ g）を1日1回吸入投与する。」である。

2) 比較試験

第Ⅲ相国際共同試験（HZA106827 試験）¹⁾

目的：気管支喘息患者を対象として、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル（VI/FF）25/100 μ g 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）100 μ g をそれぞれ1日1回夜、12週間吸入投与したときの有効性及び安全性を比較する。

| | |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験デザイン | 多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験 |
| 対象 | 気管支喘息患者 609 例（日本人 50 例を含む） |
| 主な登録基準 | <p><前観察期間の組入れ基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・12歳以上の患者 ・FEV₁が予測値の40～90%である患者 ・前観察期間の最後の連続した7日間に喘息症状スコアが1以上又はサルブタモールを使用した日が4日以上 ・ICS又はICS/LABAを前観察期間の12週間以上前から使用している患者で、かつ前観察期間の4週間以上前から低～中用量のICS（フルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）100～250μg1日2回投与又は同等）を一定の用量で継続投与している患者、あるいは低用量のICS/LABA配合剤（フルチカゾンプロピオン酸エステル/サルメテロールキシナホ酸塩（サルメテロールとして）（FP/SALM）100/50μg1日2回投与、又は同等の用量の他のICS/LABA配合剤もしくは単剤のICS及びLABAを吸入併用）を一定の用量で継続投与している患者 <p><無作為割付け時の選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・観察期間の最終日の夜の治験薬投与前のFEV₁が予測値の40～90%である患者 ・前観察期間の最後の連続した7日間に喘息症状スコアが1以上及び/又はサルブタモールを使用した日が4日以上 |
| 主な除外基準 | <p><前観察期間の除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・過去10年以内に生命を脅かす喘息の既往がある患者 ・前観察期間の前4週間以内の回復していない呼吸器感染により、喘息治療の管理を変更した患者 ・前観察期間の前12週以内に経口ステロイド薬を要する又は6ヵ月以内に入院を要する喘息増悪がみられた患者 ・呼吸器疾患を併発している患者、又は臨床的に重要でコントロールされていない疾患を併発している患者 ・前観察期間の開始時に口腔咽頭検査によりカンジダ症が視認された患者 <p><無作為割付け時の除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・前観察期間の開始時にみられた臨床的に重要な臨床検査値異常が再検査においてもみられ、現疾患によるものではないと考えられた患者 ・喘息治療薬を変更した患者 ・前観察期間中の呼吸器感染もしくはその疑いにより、喘息治療の管理を変更した患者、又は治験責任医師により喘息の状態又は治験参加に影響があると判断された患者 ・前観察期間中に12誘導心電図（ECG）で臨床的に問題のある異常がみられた患者 ・重度の喘息増悪が認められた患者〔重度の喘息増悪：3日間以上の全身性ステロイド薬（経口又は注射剤）の使用を必要とした喘息の増悪、あるいは入院又は救急治療室搬送を必要とし、全身性ステロイド薬の使用を伴った喘息の増悪〕 ・前観察期間の終了時に口腔カンジダ症が視認された患者 |

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはアヌイティ100 μ gエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして100 μ g）を1日1回吸入投与する。なお、症状に応じてアヌイティ200 μ gエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして200 μ g）を1日1回吸入投与する。」である。

V. 治療に関する項目

| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験方法 | 前観察期間の終了時に、前観察期間開始時の治療薬（ICS 又は ICS と LABA の併用）により層別化し、VI/FF 25/100 μ g（VI/FF 100 群）、FF 100 μ g（FF 100 群）、プラセボ（プラセボ群）のいずれかに無作為に割付けた。治験薬は 1 日 1 回夜に 84 日間（12 週間）吸入投与した。 |
| 主要評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 12 週間の治療期間終了時におけるトラフ FEV₁ 値のベースラインからの平均変化量 ・ 12 週間の治療期間終了時における 0～24 時間の連続 FEV₁ 加重平均値 |
| 副次評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 12 週間の治療期間中における 24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの平均変化量 ・ 12 週間治療期間中における 24 時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量 ・ 12 週間の治療期間終了時における Asthma Quality of Life Questionnaire+12（AQLQ+12）総スコアのベースラインからの変化量 ・ 12 週間の治療期間中に効果不十分により治験を中止した被験者数 |
| 結果 | <p>有効性：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与 12 週目のトラフ FEV₁ 値 投与 12 週目のトラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値におけるプラセボ群との投与群間差は、VI/FF 100 群 172mL（95%CI：87, 258；p<0.001）、FF 100 群 136mL（95%CI：51, 222；p=0.002）であり、いずれも有意な差が認められた〔共分散分析（ANCOVA）〕。一方、VI/FF 100 群と FF 100 群との投与群間差は、36mL（95%CI：-48, 120；p=0.405）であった。 （「(2) 臨床効果 1) 第Ⅲ相国際共同試験（日本人を含む）」の項参照） ・ 投与 12 週目の投与後 0～24 時間連続 FEV₁ 加重平均値 投与 12 週目の投与後 0～24 時間連続 FEV₁ 加重平均値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値におけるプラセボ群との投与群間差は、VI/FF 100 群 302mL（95%CI：178, 426；p<0.001）、FF 100 群 186mL（95%CI：62, 310；p=0.003）であり、いずれも有意な差が認められた〔共分散分析（ANCOVA）〕。一方、VI/FF 100 群と FF 100 群との投与群間差は 116mL（95%CI：-5, 236；p=0.060）であった。 ・ 24 時間救済薬未使用期間の割合 投与 1～12 週目の 24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、VI/FF 100 群で 37.1%、FF 100 群で 26.5%、プラセボ群で 17.8%であった。これらはそれぞれ、週 2.6 日、週 1.9 日、週 1.2 日に相当した。 ・ 24 時間無症状期間の割合 投与 1～12 週目の 24 時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、VI/FF 100 群で 32.5%、FF 100 群で 20.4%、プラセボ群で 14.6%であった。これらはそれぞれ、週 2.3 日、週 1.4 日、週 1.0 日に相当した。 ・ AQLQ+12 総スコアのベースラインからの変化量 投与 12 週目の AQLQ+12 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、VI/FF 100 群で 0.91、FF 100 群で 0.76、プラセボ群で 0.61 であった。 ・ 治療期間中に効果不十分により治験中止となった被験者数 治療期間中に効果不十分により治験中止となった被験者数は、プラセボ群 32/203 例（16%）、VI/FF 100 群 6/205 例（3%）、FF 100 群 7/201 例（3%）であった。 <p>安全性：</p> <p>治療期間及び後観察期間中に治験薬と関連があると判断された有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 1%（3/203 例）、VI/FF 100 群で 7%（14/201 例）、FF 100 群で 5%（10/205 例）であった。治療期間及び後観察期間中に治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象は認められなかった。</p> |

1) 承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験（HZA106827 試験）

参考文献：Bleecker ER, et al. : J Allergy Clin Immunol Pract. 2014 ; 2 (5) : 553-561.

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはアヌイティ100 μ gエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして100 μ g）を1日1回吸入投与する。なお、症状に応じてアヌイティ200 μ gエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして200 μ g）を1日1回吸入投与する。」である。

第Ⅲ相国際共同試験（HZA106829 試験）²⁾

目的：気管支喘息患者を対象として、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル（VI/FF）25/200 μ g 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）200 μ g を1日1回夜、フルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）500 μ g を1日2回、24週間吸入投与したときの有効性及び安全性を比較する。

| | |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験デザイン | 多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間比較試験 |
| 対象 | 気管支喘息患者 586 例（日本人 36 例を含む） |
| 主な登録基準 | <p><前観察期間の組入れ基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・12歳以上の患者 ・FEV₁が予測値の40～90%である患者 ・サルブタモール吸入後のFEV₁が12%以上かつ200mL以上の可逆性が認められている患者 ・ICS又はICS/LABAを前観察期間の12週間前から使用している患者で、かつ前観察期間の4週間前から高用量のICS（FP 500μgを1日2回投与又は同等の用量）を一定の用量で継続投与されている患者、あるいは中用量のICS/LABA配合剤（フルチカゾンプロピオン酸エステル/サルメテロールキシナホ酸塩（サルメテロールとして）（FP/SALM）250/50μg 1日2回投与又は同等の用量の他のICS/LABA配合剤もしくは単剤のICS及びLABAを吸入併用）を一定の用量で投与継続している患者 ・治験期間中の救済薬として、使用中の短時間作用性β_2刺激薬（SABA）をサルブタモール吸入エアゾール剤に前観察期間時に切り替えることが可能な患者。また、各来院前に6時間以上サルブタモール吸入エアゾール剤を中止することが可能な患者 <p><無作為割付け時の選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・前観察期間の終了時の夜の治験薬投与前のFEV₁が予測値の40～90%である患者 ・前観察期間の最後の連続した7日間に喘息症状スコアが3以上及び/又はサルブタモールを使用した日が4日以上 ・前観察期間の最後の連続した7日間のうち4日間以上で、前観察期間用の喘息管理薬を使用した患者 |
| 主な除外基準 | <p><前観察期間の除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・過去10年以内に生命を脅かす喘息の既往がある患者 ・前観察期間の前の4週間以内の回復していない呼吸器感染により、喘息治療の管理を変更した患者 ・前観察期間の前12週以内に経口ステロイド薬を要する又は6ヵ月以内に入院を要する喘息増悪がみられた患者 ・呼吸器疾患を併発している患者、又は臨床的に重要でコントロールされていない疾患を併発している患者 ・前観察期間開始時に口腔咽頭検査によりカンジダ症が視認された患者 <p><無作為割付け時の除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・前観察期間開始時にみられた臨床的に重要な臨床検査値異常が再検査においてもみられ、現疾患によるものではないと考えられた患者 ・喘息治療薬を変更した患者 ・前観察期間中の呼吸器感染もしくはその疑いにより、喘息治療の管理を変更した患者、又は治験責任医師により喘息の状態又は治験参加に影響があると判断された患者 ・前観察期間中に12誘導心電図（ECG）に臨床的に問題のある異常がみられた患者 ・重度の喘息増悪が認められた患者〔重度の喘息増悪：3日間以上の全身性ステロイド薬（経口又は注射剤）の使用を必要とした喘息の増悪、あるいは入院又は救急治療室搬送を必要とし、全身性ステロイド薬の使用を伴った喘息の増悪〕 ・前観察期間の終了時に口腔カンジダ症が視認された患者 |

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはアヌイティ100 μ gエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして100 μ g）を1日1回吸入投与する。なお、症状に応じてアヌイティ200 μ gエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして200 μ g）を1日1回吸入投与する。」である。

V. 治療に関する項目

| | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験方法 | <p>前観察期間の終了時に、前観察期間開始時の治療薬（ICS 又は ICS と LABA の併用）により層別化し、以下の3つの投与群のいずれかに1:1:1の割合で無作為に割付け、24週間治療薬を吸入投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> • VI/FF 25/200μg 1日1回夜及びプラセボ1日2回（朝及び夜）（VI/FF 200群） • FF 200μg 1日1回夜及びプラセボ1日2回（朝及び夜）（FF 200群） • FP 500μg 1日2回（朝及び夜）及びプラセボ1日1回夜（FP 500 BD群） |
| 主要評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> • 24週間の治療期間終了時におけるトラフFEV₁値のベースラインからの平均変化量 • 24週間の治療期間終了時における投与後0～24時間の連続FEV₁加重平均値 |
| 副次評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> • 24週間の治療期間中における24時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの平均変化量 • 24週間の治療期間中における24時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量 • 12週間及び24週間の治療期間終了時におけるAsthma Quality of Life Questionnaire+12（AQLQ+12）の総スコアのベースラインからの変化量 |
| 結果 | <p>有効性：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 投与24週目のトラフFEV₁値 投与24週目のトラフFEV₁値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は、FF 200群 201mL（30.3）、FP 500 BD群 183mL（30）であった。投与群間差は18mL（95%CI：-66, 102）であり、投与群間差の95%CI下限値が事前に設定した非劣性マージン（-125 mL）を上回っていたことから、FF 200群のFP 500 BD群に対する非劣性が示された〔共分散分析（ANCOVA）〕。 VI/FF 200群との投与群間差は、FF 200群 193mL（95%CI：108, 277；p<0.001）、FP 500 BD群 210mL（95%CI：127, 294；p<0.001）であり、いずれもVI/FF 200群で有意な増加が認められた〔共分散分析（ANCOVA）〕。 （「(2) 臨床効果 1) 第Ⅲ相国際共同試験（日本人を含む）」の項参照） • 投与24週目の投与後0～24時間の連続FEV₁加重平均値 投与24週目の投与後0～24時間の連続FEV₁加重平均値の最小二乗平均値におけるVI/FF 200群との投与群間差は、FF 200群 136mL（95%CI：1, 270；p=0.048）、FP 500 BD群 206mL（95%CI：73, 339；p=0.003）であり、いずれもVI/FF 200群で有意な増加が認められた〔共分散分析（ANCOVA）〕。 • 24時間救済薬未使用期間の割合 投与1～24週間目の24時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均値におけるVI/FF 200群との投与群間差は、FF 200群 11.7%（95%CI：4.9, 18.4；p<0.001）、FP 500 BD群 6.3%（95%CI：-0.4, 13.1；p=0.067）であった〔共分散分析（ANCOVA）〕。これらはそれぞれ、週0.8日及び週0.4日の差に相当した。 • 24時間無症状期間の割合 投与1～24週間目の24時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均値におけるVI/FF 200群との投与群間差は、FF 200群 8.4%（95%CI：2.0, 14.8；p=0.010）、FP 500 BD群 4.9%（95%CI：-1.6, 11.3；p=0.137）であった〔共分散分析（ANCOVA）〕。これらはそれぞれ、週0.6日及び週0.3日の差に相当した。 • AQLQ+12 総スコア 投与12週目のAQLQ+12 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値におけるVI/FF 200群との投与群間差は、FF 200群 0.08（95%CI：-0.08, 0.25；p=0.316）、FP 500 BD群 0.01（95%CI：-0.15, 0.17；p=0.923）であった（反復測定分散分析）。 |

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはアヌイティ100 μ gエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして100 μ g）を1日1回吸入投与する。なお、症状に応じてアヌイティ200 μ gエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして200 μ g）を1日1回吸入投与する。」である。

| | |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 結果 (つづき) | <p>安全性：</p> <p>治療期間及び後観察期間中に治験薬と関連があると判断された有害事象の発現頻度は、VI/FF 200 群で 9% (17/197 例)、FF 200 群で 4% (8/194 例)、FP 500 BD 群で 8% (16/195 例) であった。比較的好くみられた治験薬と関連があると判断された有害事象は発声障害 VI/FF 200 群 3% (5/197 例)、FF 200 群 < 1% (1/194 例)、FP 500 BD 群 2% (3/195 例)、口腔カンジダ症 VI/FF 200 群 2% (4/197 例)、FF 200 群 < 1% (1/194 例)、FP 500 BD 群 2% (3/195 例) 及び中咽頭カンジダ症 VI/FF 200 群 2% (4/197 例)、FF 200 群 < 1% (1/194 例)、FP 500 BD 群 1% (2/195 例) であった。</p> <p>治療期間中に治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象は 2 例、VI/FF 200 群で心房細動、FP 500 BD 群で喀血が報告された。</p> |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

2) 承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験 (HZA106829 試験)

参考文献：O'Byrne PM, et al. : Eur Respir J. 2014 ; 43 (3) : 773-782.

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはアヌイティ100µgエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして100µg）を1日1回吸入投与する。なお、症状に応じてアヌイティ200µgエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして200µg）を1日1回吸入投与する。」である。

V. 治療に関する項目

海外第Ⅲ相試験（FFA112059 試験）¹³⁾

目的：気管支喘息患者を対象として、フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）100 μ gを1日1回夜及びフルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）250 μ gを1日2回、24週間吸入投与したときの有効性及び安全性を比較する。

| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験デザイン | 多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較試験 |
| 対象 | 気管支喘息患者 343 例 |
| 主な登録基準 | <p><前観察期間の組入れ基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 12 歳以上の患者 ・ 最高 FEV₁ が予測値の 40～90%である患者 ・ スクリーニングの 4 週間前から、ICS が一定の用量で継続投与されている患者 ・ サルブタモール吸入後の FEV₁ に 12%以上かつ 200mL 以上の可逆性が認められる患者 ・ 使用中の SABA をサルブタモール吸入エアゾール剤に切り替えることが可能な患者。また、各来院前に 6 時間以上サルブタモールを中止することが可能な患者 <p><無作為割付け時の選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与 1 日目の夜の薬剤投与前の FEV₁ が予測値の 40～90%である患者 ・ 前観察期間の最後の連続した 7 日間のうち 4 日間以上で、喘息症状（日中又は夜間喘息症状スコアで 1 以上）及び又はサルブタモール使用を記録した患者 |
| 主な除外基準 | <p><前観察期間の除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 過去 10 年以内に生命を脅かす喘息の既往がある患者 ・ 前観察期間の前 4 週間以内に回復していない呼吸器感染により、喘息治療の管理を変更した患者、あるいは喘息の状態又は治験参加に影響がある患者 ・ 前観察期間の前 6 ヶ月以内に経口ステロイド薬を必要とする喘息増悪がみられた患者 ・ 前観察期間の前 6 ヶ月以内に夜間入院又は救急治療室搬送を必要とする喘息増悪がみられた患者 ・ 呼吸器疾患を併発している患者、又は臨床的に重要でコントロールされていない疾患を併発している患者 ・ 口腔咽頭検査によりカンジダ症が視認された患者 <p><無作為割付け時除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 前観察期間開始時にみられた臨床的に重要な臨床検査値異常が再検査においてもみられ、現疾患によるものではないと考えられた患者 ・ 喘息治療薬を変更した患者 ・ 前観察期間中に上気道、下気道、副鼻腔又は中耳の感染が認められた、あるいは疑われたことにより、喘息治療の管理が変更された患者、又は責任医師により喘息の状態や治験参加に影響があると判断された患者 ・ 重度の喘息増悪が認められた患者〔重度の喘息増悪：3 日間以上の全身性ステロイド薬（経口又は注射剤）の使用を必要とした喘息の増悪、あるいは入院又は救急治療室搬送を必要とし、全身性ステロイド薬の使用を伴った喘息の増悪〕 ・ 口腔カンジダ症が視認された患者 |
| 試験方法 | <p>前観察期間の終了時に、以下の3つの投与群のいずれかに1：1：1の割合で無作為に割付け、24週間治験薬を吸入投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ FF 100μg 1 日 1 回夜及びプラセボ 1 日 2 回（朝及び夜）吸入投与（FF 100 群） ・ FP 250μg 1 日 2 回（朝及び夜）及びプラセボ 1 日 1 回夜吸入投与（FP 250 BD 群） ・ プラセボ 1 日 1 回夜及びプラセボ 1 日 2 回（朝及び夜）吸入投与（プラセボ群） |
| 主要評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 24週間の治療期間終了時の来院時における夜のトラフFEV₁値のベースラインからの平均変化量 |

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはアヌイティ100 μ gエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして100 μ g）を1日1回吸入投与する。なお、症状に応じてアヌイティ200 μ gエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして200 μ g）を1日1回吸入投与する。」である。

| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 副次評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> ・24 週間の治療期間中における 24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの平均変化量 ・24 週間の治療期間中における毎夜の PEF トラフ値平均値のベースラインからの平均変化量 ・24 週間の治療期間中における毎朝の PEF トラフ値平均値のベースラインからの平均変化量 ・24 週間の治療期間中における 24 時間無症状期間の割合のベースラインからの平均変化量 ・12 週間及び 24 週間の治療期間終了時における Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ+12) の総スコアのベースラインからの変化量 |
| 結果 | <p>有効性：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 24 週目の夜のトラフ FEV₁ 値 投与 24 週目の夜のトラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値におけるプラセボ群との投与群間差は、FF 100 群 0.146L (95%CI: 0.036, 0.257; p=0.009)、FP 250 BD 群 0.145L (95%CI: 0.033, 0.257; p=0.011) であり、いずれも有意な差が認められた [共分散分析 (ANCOVA)]。 ・24 時間救済薬未使用期間の割合 投与 1~24 週の 24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均値におけるプラセボ群との投与群間差は、FF 100 群 14.8% (95%CI: 6.9, 22.7; p<0.001)、FP 250 BD 群 17.9% (95%CI: 10.0, 25.7; p<0.001) であり、いずれも有意な差が認められた [共分散分析 (ANCOVA)]。これらはそれぞれ、週 1.0 日、週 1.3 日の差に相当した。 ・夜の PEF トラフ値 投与 1~24 週の夜の PEF トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、FF 100 群 1.5L/min、FP 250 BD 群 4.3L/min、プラセボ群-1.3L/min であった。 ・朝の PEF トラフ値 投与 1~24 週の朝の PEF トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、FF 100 群 13.9L/min、FP 250 BD 群 9.9L/min、プラセボ群 5.0L/min であった。 ・24 時間無症状期間の割合 投与 1~24 週目の 24 時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、FF 100 群 19.3%、FP 250 BD 群 19.2%、プラセボ群 10.4% であった。これらはそれぞれ、週 1.3 日、週 1.3 日、週 0.7 日に相当した。 ・AQLQ+12 総スコア 投与 12 週目の AQLQ+12 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、FF 100 群 0.69、FP 250 BD 群 0.73、プラセボ群 0.45 であった。 投与 24 週目の AQLQ+12 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、FF 100 群 0.84、FP 250 BD 群 0.67、プラセボ群 0.51 であった。 <p>安全性：</p> <p>治療期間及び後観察期間中に治験薬と関連があると判断された有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 6% (7/115 例)、FF 100 群で 10% (11/114 例)、FP 250 BD 群で 6% (7/114 例) であった。もっとも多く報告された治験薬と関連があると判断された有害事象は、口腔カンジダ症 [FF 100 群 3 例、FP 250 BD 群 1 例] 及び中咽頭カンジダ症 [FF 100 群 3 例、FP 250 BD 群 1 例] であった。治療期間中に治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象は認められなかった。</p> |

13) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験 (FFA112059 試験)
参考文献：Lötvall J, et al. : Respir Med. 2014 ; 108 (1) : 41-49.

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはアヌイティ100µgエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして100µg）を1日1回吸入投与する。なお、症状に応じてアヌイティ200µgエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして200µg）を1日1回吸入投与する。」である。

V. 治療に関する項目

国内第Ⅲ相試験（201135 試験）³⁾

目的：ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル（VI/FF）25/100 μ gにより喘息コントロールが良好に維持されている日本人気管支喘息患者を対象として、12週間の治療期間（ピリオド2）において、フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）100 μ g 1日1回吸入投与にステップダウンしたときの有効性及び安全性をフルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）250 μ g 1日2回吸入投与及びFP 100 μ g 1日2回吸入投与を対照として検討する。

| | |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験デザイン | ピリオド1：多施設共同、非盲検、非対照試験 ピリオド2：多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験 |
| 対象 | 日本人気管支喘息患者 [ピリオド1：430例、ピリオド2：371例] |
| 主な登録基準 | <p><前観察期間の組入れ基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上の患者 ・FEV₁が予測値の80%以上である患者 ・前観察期間の8週間以上前から喘息薬の処方変更がなく、喘息の症状が安定していると総合的に判断でき、かつ喘息コントロールテスト（ACT）スコアが20以上である患者 ・前観察期間の12週間以上前から、サルメテロールキシナホ酸塩（サルメテロールとして）/フルチカゾンプロピオン酸エステル（SALM/FP）50/250μg相当の中用量ICS/LABA配合剤を使用している患者（直前の8週間は中用量ICS/LABA配合剤の処方を変更していない） <p><切替え時（ピリオド1開始時）・無作為割付け時（ピリオド2開始時）の選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・「喘息コントロール良好」の基準を満たした患者 ・前観察期間及びピリオド1の服薬率が80%以上の患者 |
| 主な除外基準 | <p><前観察期間の除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・過去10年以内に生命を脅かす喘息エピソードの病歴がある患者 ・前観察期間の前8週間以内に治癒しない感染症により、喘息治療の管理を変更した患者、あるいは喘息の状態や治験参加に影響するおそれがあると治験責任医師が判断した患者 ・前観察期間の前12週間以内に、全身性の経口ステロイド薬又はステロイド注射剤の治療を受けた患者、あるいは、6ヵ月以内に入院を必要とする喘息増悪がみられた患者 ・喘息以外の呼吸器異常を合併している患者 ・臨床的に重要な管理されていない症状又は疾患がある患者 ・口腔咽頭検査によりカンジダ症が視認された患者 ・喫煙している患者、あるいは10pack-yearsに相当する喫煙歴を有する患者。過去3ヵ月以内にタバコ製品を使用していた患者 <p><切替え時（ピリオド1開始時）・無作為割付け時（ピリオド2開始時）の除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・治験責任医師が臨床的に問題と判断する臨床検査値異常が認められた患者 ・前観察期間から喘息治療薬を変更した患者 ・前観察期間又はピリオド1に感染症が認められ、喘息治療の管理に変更が生じた患者、あるいは喘息の状態や治験参加に影響するおそれがあると治験責任医師が判断した患者 ・全身性の経口ステロイド薬又はステロイド注射剤の治療を必要とする喘息症状の悪化、又は入院を必要とする喘息増悪がみられた患者 ・口腔カンジダ症が視認された患者 |

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはアヌイティ100 μ gエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして100 μ g）を1日1回吸入投与する。なお、症状に応じてアヌイティ200 μ gエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして200 μ g）を1日1回吸入投与する。」である。

| <p>試験方法</p> | <p>前観察期間： 既存治療の SALM/FP 50/250μg 相当の中用量 ICS/LABA を 4 週間継続した。 ピリオド 1： 既存治療の SALM/FP 50/250μg 相当の中用量 ICS/LABA から VI/FF 25/100μg 1 日 1 回(夜吸入) に切替え、8 週間吸入投与した。 ピリオド 2： ピリオド 1 の投与期間終了時に、喘息コントロールが良好に維持されている被験者を以下の 3 つの投与群のいずれかに 1 : 1 : 1 の割合で無作為に割付け、12 週間治験薬を吸入投与した。 ・ FF 100μg 1 日 1 回夜及びプラセボ 1 日 2 回 (朝及び夜) 吸入投与 (FF 100 群) ・ FP 100μg 1 日 2 回 (朝及び夜) 及びプラセボ 1 日 1 回夜吸入投与 (FP 100 BD 群) ・ FP 250μg 1 日 2 回 (朝及び夜) 及びプラセボ 1 日 1 回夜吸入投与 (FP 250 BD 群)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|--|-----------|----------------------------|--------------------|---------------|---------------------|---------------|-------------------|----------|----------|----------|--------------------|------------------------|--------|---------------------------------|---------|-------------|------|-------------|----------|----------------------------|---|------|--|--------------------------|----|------|----|
| <p>主要評価項目</p> | <p>・ピリオド 2 の投与期間中に、「コントロール不良 (ステップアップが必要)」による中止に至るまでの時間 ・ピリオド 2 の投与期間終了時に、「コントロール良好」の条件を満たす被験者の割合</p> <p style="text-align: center;">喘息コントロール良好及びコントロール不良の定義</p> <table border="1" data-bbox="419 801 1441 1267"> <thead> <tr> <th colspan="2">確認項目</th> <th colspan="2">コントロール良好</th> <th colspan="2">コントロール不良 (ステップアップが必要)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">1 週間単位で評価</td> <td>喘息症状スコア¹⁾ (日中)</td> <td rowspan="3">3 項目のうち 2 項目以上が該当*</td> <td>1 以上の日が 1 日以下</td> <td rowspan="3">5 項目のうち 3 項目以上が該当**</td> <td>1 以上の日が 2 日以上</td> </tr> <tr> <td>サルブタモール吸入剤による救済処置</td> <td>1 日以下の使用</td> <td>2 日以上の使用</td> </tr> <tr> <td>朝の PEF 値</td> <td>自己最高値の 80% 以上の日が毎日</td> <td>自己最高値の 80% 未満の日が 1 日以上</td> </tr> <tr> <td>来院時に評価</td> <td>気管支拡張剤投与前の最高 FEV₁ 値</td> <td rowspan="2">すべてが該当*</td> <td>予測値の 80% 以上</td> <td rowspan="2">該当**</td> <td>予測値の 80% 未満</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">1 日単位で評価</td> <td>喘息症状スコア²⁾ (夜間)</td> <td>0</td> <td>1 以上</td> </tr> <tr> <td></td> <td>喘息症状の悪化・増悪³⁾</td> <td>なし</td> <td>該当**</td> <td>あり</td> </tr> </tbody> </table> <p>*両方を満たす場合に「コントロール良好」とする。 **いずれか一方を満たす場合に「コントロール不良 (ステップアップが必要)」とする。 1) 患者は、下記の喘息症状スコアを毎晩 (午後)、救済薬の使用前、治験薬の投与前及び PEF の測定前に電子日記に記録する。 (日中の喘息症状スコア) 0 : 日中に症状はなかった 1 : 短時間の症状が、日中に一度だけあった 2 : 短時間の症状が、日中に二度以上あった 3 : 日中ほとんどずっと症状があったが、日常生活には支障なかった 4 : 日中ほとんどずっと症状があり、日常生活に支障があった 5 : 症状がひどく、仕事や学校に行けなかった、もしくはふつうに日常生活を送れなかった 2) 患者は、下記の喘息症状スコアを毎朝 (午前)、救済薬の使用前、治験薬の投与前及び PEF の測定前に電子日記に記録する。 (夜間の喘息症状スコア) 0 : 夜間に症状はなかった 1 : 症状のせいで、夜間に一度目が覚めた (又は早く目が覚めた) 2 : 症状のせいで、夜間に二度以上目が覚めた (早く目が覚めたのも含めて) 3 : 症状のせいで、ほとんど一晩中眠れなかった 4 : 症状がひどく、まったく眠れなかった 3) 重度の喘息増悪は、経口の全身性ステロイド薬 (錠剤、懸濁剤は 3 日間以上) もしくは注射剤の使用を必要とする喘息症状の悪化、又は全身性ステロイド薬の投与を必要とする入院あるいは救急診療部の受診を伴う喘息症状の悪化と定義する。喘息症状の悪化は、治験責任 (分担) 医師の判断により、治験薬又は救済薬サルブタモール吸入剤以外の治療を必要とする状態と定義する。</p> | 確認項目 | | コントロール良好 | | コントロール不良 (ステップアップが必要) | | 1 週間単位で評価 | 喘息症状スコア ¹⁾ (日中) | 3 項目のうち 2 項目以上が該当* | 1 以上の日が 1 日以下 | 5 項目のうち 3 項目以上が該当** | 1 以上の日が 2 日以上 | サルブタモール吸入剤による救済処置 | 1 日以下の使用 | 2 日以上の使用 | 朝の PEF 値 | 自己最高値の 80% 以上の日が毎日 | 自己最高値の 80% 未満の日が 1 日以上 | 来院時に評価 | 気管支拡張剤投与前の最高 FEV ₁ 値 | すべてが該当* | 予測値の 80% 以上 | 該当** | 予測値の 80% 未満 | 1 日単位で評価 | 喘息症状スコア ²⁾ (夜間) | 0 | 1 以上 | | 喘息症状の悪化・増悪 ³⁾ | なし | 該当** | あり |
| 確認項目 | | コントロール良好 | | コントロール不良 (ステップアップが必要) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 週間単位で評価 | 喘息症状スコア ¹⁾ (日中) | 3 項目のうち 2 項目以上が該当* | 1 以上の日が 1 日以下 | 5 項目のうち 3 項目以上が該当** | 1 以上の日が 2 日以上 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | サルブタモール吸入剤による救済処置 | | 1 日以下の使用 | | 2 日以上の使用 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 朝の PEF 値 | | 自己最高値の 80% 以上の日が毎日 | | 自己最高値の 80% 未満の日が 1 日以上 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 来院時に評価 | 気管支拡張剤投与前の最高 FEV ₁ 値 | すべてが該当* | 予測値の 80% 以上 | 該当** | 予測値の 80% 未満 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 日単位で評価 | 喘息症状スコア ²⁾ (夜間) | | 0 | | 1 以上 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 喘息症状の悪化・増悪 ³⁾ | なし | 該当** | あり | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはアヌイティ 100 μ g エリプタ 1 吸入 (フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 μ g) を 1 日 1 回吸入投与する。なお、症状に応じてアヌイティ 200 μ g エリプタ 1 吸入 (フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 200 μ g) を 1 日 1 回吸入投与する。」である。

V. 治療に関する項目

| | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 副次評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> ・ピリオド2の投与期間終了時のトラフ FEV₁ 値のベースライン*¹からの平均変化量 ・ピリオド2の投与期間における毎朝及び毎晩の PEF のベースライン*²からの平均変化量 ・ピリオド2の投与期間における24時間無症状期間の割合のベースライン*²からの平均変化量 ・ピリオド2の投与期間における24時間救済薬未使用期間の割合のベースライン*²からの平均変化量 ・ピリオド2の投与期間終了時における ACT スコアのベースライン*¹からの平均変化量 ・ピリオド2の投与期間終了時における ACT スコア 20 以上の被験者の割合 <p>*1：ピリオド2開始当日、無作為化前の評価項目の測定値 *2：無作為化直前の1週間における測定値の平均値</p> |
| 結果 | <p>有効性： <ピリオド2></p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与期間中に、「コントロール不良（ステップアップが必要）」による中止に至るまでの時間 「コントロール不良（ステップアップが必要）」による中止に至るまでの時間における FP 100 BD 群及び FP 250 BD 群に対する FF 100 群のハザード比は、それぞれ 0.88 (95%CI：0.31, 2.49) 及び 0.79 (95%CI：0.28, 2.19) であった。ハザード比の 95% CI はいずれも 1 を含んでおり、FF 100 群は FP 100 BD 群及び FP 250 BD 群と同程度であった (Cox 比例ハザード回帰モデル)。 「コントロール不良（ステップアップが必要）」により中止した被験者の割合は、FF 100 群 4.9% (6/123 例)、FP 100 BD 群 7.3% (9/124 例)、FP 250 BD 群 8.1% (10/124 例) であった。 ・投与期間終了時に、「コントロール良好」の条件を満たす被験者の割合 「コントロール良好」の条件を満たした被験者の割合は、FF 100 群 89.5% (102 例)、FP 100 BD 群 78.2% (93 例)、FP 250 BD 群 83.1% (98 例) であった。 FP 100 BD 群及び FP 250 BD 群に対する FF 100 群のオッズ比は、それぞれ 1.93 (95% CI：0.90, 4.12) 及び 1.45 (95%CI：0.66, 3.20) であり、オッズ比の 95%CI はいずれも 1 を含んでいた (ロジスティック回帰モデル)。 (「(2) 臨床効果 2) 国内臨床試験 ①」の項参照) ・投与期間終了時のトラフ FEV₁ 値 トラフ FEV₁ 値のベースラインからの調整済平均変化量における FF 100 群との投与群間差は、FP 100 BD 群 0.006L (95%CI：-0.037, 0.049)、FP 250 BD 群 -0.024L (95% CI：-0.067, 0.019) であり、いずれの投与群間でも差は認められなかった [共分散分析 (ANCOVA)]。 ・毎朝及び毎晩の PEF 毎朝の PEF のベースラインからの調整済平均変化量における FF 100 群との投与群間差は、FP 100 BD 群 3.1L/min (95%CI：-2.6, 8.8)、FP 250 BD 群 -0.2L/min (95%CI：-5.9, 5.6) であり、いずれの投与群間でも差は認められなかった [共分散分析 (ANCOVA)]。 毎晩の PEF のベースラインからの調整済平均変化量における FF 100 群との投与群間差は、FP 100 BD 群 0.1L/min (95%CI：-5.5, 5.7)、FP 250 BD 群 -0.5L/min (95%CI：-6.1, 5.1) であり、いずれの投与群間でも差は認められなかった [共分散分析 (ANCOVA)]。 ・24 時間無症状期間の割合 24 時間無症状期間の割合のベースラインからの調整済平均変化量における FF 100 群との投与群間差は、FP 100 BD 群 0.3% (95%CI：-1.5, 2.1)、FP 250 BD 群 0.7% (95% CI：-1.1, 2.6) であった [共分散分析 (ANCOVA)]。 |

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはアヌイティ100µgエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして100µg）を1日1回吸入投与する。なお、症状に応じてアヌイティ200µgエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして200µg）を1日1回吸入投与する。」である。

| | |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 結果 (つづき) | <ul style="list-style-type: none"> ・ 24 時間救済薬未使用期間の割合 24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの調整済平均変化量における FF 100 群との投与群間差は、FP 100 BD 群 1.2% (95%CI : -0.4, 2.7)、FP 250 BD 群 0.3% (95%CI : -1.3, 1.8) であり、いずれの投与群間でも差は認められなかった [共分散分析 (ANCOVA)]。 ・ 投与期間終了時における ACT スコア ACT スコアのベースラインからの調整済平均変化量における FF 100 群との投与群間差は、FP 100 BD 群 0.3 (95%CI : -0.3, 0.9)、FP 250 BD 群 0.6 (95%CI : -0.1, 1.2) であり、いずれの投与群間でも差は認められなかった [共分散分析 (ANCOVA)]。 ・ 投与期間終了時における ACT スコア 20 以上の被験者の割合 投与期間終了時における ACT スコア 20 以上の被験者数は、FF 100 群 111 例 (99.1%)、FP 100 BD 群 111 例 (97.4%)、FP 250 BD 群 110 例 (96.5%) であった。 FP 100 BD 群及び FP 250 BD 群に対する FF 100 群のオッズ比は、それぞれ 3.09 (95% CI : 0.30, 31.39) 及び 3.87 (95%CI : 0.42, 35.97) であった (ロジスティック回帰モデル)。 <p>安全性： <ピリオド 2> 治療期間及び後観察期間中に治験薬と関連があると判断された有害事象の発現頻度は、FF 100 群で 4% (5/123 例)、FP 100 BD 群で 4% (5/124 例)、FP 250 BD 群で 2% (3/124 例) であった。最も多くみられた治験薬と関連があると判断された有害事象は、口腔カンジダ症であり、その発現頻度は FF 100 群 3% (4 例)、FP 100 BD 群 1% 未満 (1 例)、FP 250 BD 群 2% (2 例) であった。治療期間中に治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象は認められなかった。</p> |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

3) 承認時評価資料：国内第Ⅲ相試験 (201135 試験)

参考文献：Adachi M, et al. : Respir Med. 2016 ; 120 : 78-86.

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはアヌイティ100µgエリプタ1吸入 (フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして100µg) を1日1回吸入投与する。なお、症状に応じてアヌイティ200µgエリプタ1吸入 (フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして200µg) を1日1回吸入投与する。」である。

第Ⅲ相国際共同試験（HZA106837 試験）¹⁴⁾

気管支喘息患者 2019 例（日本人患者 62 例を含む）を対象とした 24 週間以上（最長 76 週間）の多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験で、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル（VI/FF）25/100 μ g を 1 日 1 回夜吸入投与（VI/FF 100 群）及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）100 μ g を 1 日 1 回夜吸入投与（FF 100 群）したときの重度の喘息増悪リスクの低減について比較した。

52 週目までに重度の喘息増悪が 1 回以上発現する調整確率* (95%CI) は VI/FF 100 群 12.8% (10.7, 14.9)、FF 100 群 15.9% (13.5, 18.2) であった (* : ベースライン時の FEV₁ と年齢の平均値及び性別と地域の比例係数で算出した Cox 比例ハザードモデル推定値)。VI/FF 100 群対 FF 100 群のハザード比（中間解析について調整）は 0.795 (95%CI : 0.642, 0.985) であった。これは、FF 100 群と比較して VI/FF 100 群の被験者では重度の喘息増悪の発現リスクが 20% 軽減することに相当する (p=0.036, log-rank 検定)。被験者 1 例あたりの 1 年間の重度の喘息増悪発現率は VI/FF 100 群で 0.14 (約 7 年に 1 回)、FF 100 群で 0.19 (約 5 年に 1 回) であった。VI/FF 100 群対 FF 100 群の増悪発現率の比は 0.755 (95%CI : 0.603, 0.945) であった (負の二項回帰モデル解析)。これは、VI/FF 100 群の被験者の重度の喘息増悪の発現率が、FF 100 群と比べて 25% 低下することに相当する (p=0.014)。

治療期間及び後観察期間中に治験薬と関連があると判断された有害事象の発現頻度は、両群とも 7% (VI/FF 100 群 69/1009 例、FF 100 群 67/1010 例) であった。治療期間及び後観察期間中にもっともよくみられた治験薬と関連があると判断された有害事象は頭痛 (VI/FF 100 群 <1%、FF 100 群 1%) と発声障害 (VI/FF 100 群 1%、FF 100 群 <1%) であった。

治療期間中に治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象は、VI/FF 100 群 1 例（頻脈性不整脈）、FF 100 群 3 例（胸膜炎、喘息、非心臓性胸痛）であった。

胸膜炎がみられた症例は、30 歳代の男性で、FF 100 群に割付けられた。投与開始 212 日後にグレード 3 又は重度の胸膜炎及び市中感染性肺炎を発現し、治験薬の投与は中断され、その後再開された。症状は発現 2 日後に回復した。胸膜炎は治験薬によって発現した合理的な可能性があるかと判断されたが、市中感染性肺炎は、治験薬との関連性はないと判定された。

喘息がみられた症例は、40 歳代の女性で、FF 100 群に割付けられた。投与開始 98 日後にグレード 3 又は重度の喘息の急性増悪を発現し、治験薬の投与を中断した。メチルプレドニゾロンコハク酸エステル、サルブタモール硫酸塩、ドキシサイクリン及びプレドニゾロン（漸減）による治療を受け、発現 2 日後に回復した。治験薬の投与は再開された。

非心臓性胸痛がみられた症例は、60 歳代の女性で、FF 100 群に割付けられた。投与開始 10 日後にグレード 3 又は重度の非心臓性胸痛を発現し、悪心、脱水及び下痢も発現したため入院し、治療を受けた。症状は同日夜には回復した。治験薬投与は継続された。

14) 承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験（HZA106837 試験）
参考文献：Bateman ED, et al. : Thorax. 2014 ; 69 (4) : 312-319.

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはアヌイティ100 μ gエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして100 μ g）を1日1回吸入投与する。なお、症状に応じてアヌイティ200 μ gエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして200 μ g）を1日1回吸入投与する。」である。

海外第Ⅲ相試験（FFA114496 試験）¹⁵⁾

目的：気管支喘息患者を対象として、フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）100 μ g 及び 200 μ g を 1 日 1 回、24 週間吸入投与したときの有効性及び安全性を検討する。

| | |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験デザイン | 多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験 |
| 対象 | 気管支喘息患者 238 例 |
| 主な登録基準 | <p><前観察期間の組入れ基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・12 歳以上の患者 ・FEV₁ の最高値が予測値の 40～90% の患者 ・前観察期間の 4 週間以上前から一定の用法・用量で中～高用量の ICS を使用している患者 ・サルブタモール吸入後の FEV₁ に 12% 以上かつ 200mL 以上の可逆性が認められる患者 ・治験期間中の救済薬として、使用中の SABA をサルブタモール吸入エアゾール剤に切り替えることが可能な患者。また、各来院前に 6 時間以上サルブタモール吸入エアゾール剤を中止することが可能な患者 <p><無作為割付け時の選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・夜の治験薬投与前の FEV₁ が予測値の 40～90% 以上である患者 ・前観察期間の最後の連続した 7 日間のうち 4 日間以上でサルブタモール吸入エアゾール剤使用及び/又は喘息症状を記録した患者、ICS を使用した患者 |
| 主な除外基準 | <p><前観察期間の除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・過去 10 年以内に生命を脅かす喘息の既往がある患者 ・前観察期間の前 4 週間以内に経口ステロイド薬を必要とする喘息増悪がみられた患者 ・前観察期間の前 3 ヶ月以内に夜間入院を必要とする喘息増悪がみられた患者 ・呼吸器疾患を合併している患者又は臨床的に重要な管理されていない疾患がある患者 ・口腔咽頭検査によりカンジダ症が視認された患者 <p><無作為割付け時の除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・前観察期間開始時にみられた臨床的に重要な臨床検査値異常が再検査においてもみられ、現疾患によるものではないと考えられた患者 ・前観察期間中に喘息治療薬の処方変更があった患者 ・前観察期間中に上気道、下気道、副鼻腔又は中耳に感染が認められ、喘息治療の管理に変更が生じた患者、又は喘息の状態や治験参加に影響があると治験責任医師が判断した患者 ・重度の喘息増悪が認められた患者 [重度の喘息増悪：3 日間以上の全身性ステロイド薬（経口又は注射剤）の使用を必要とした喘息の増悪、あるいは前観察期間中に全身性ステロイド薬の使用を伴った入院又は救急治療室搬送を必要とする喘息の増悪] ・口腔カンジダ症が視認された患者 |
| 試験方法 | 前観察期間（4 週間）に ICS 以外の喘息長期管理薬及び/又は SABA の使用を中止し、無作為割付け時にベースラインの FEV ₁ に従って層別化（FEV ₁ の予測値に対する割合が 40% 以上 65% 以下及び 65% 超 90% 以下）し、各層での割合が 1：1 になるように FF 100 μ g 投与群（FF 100 群）又は FF 200 μ g 投与群（FF 200 群）に無作為に割付けた。治験薬は、1 日 1 回夜、24 週間吸入投与した。 |
| 主要評価項目 | 24 週間の治療期間終了時の夜の来院時におけるトラフ FEV ₁ 値のベースラインからの変化量 |

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはアヌイティ100 μ g エリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして100 μ g）を1日1回吸入投与する。なお、症状に応じてアヌイティ200 μ g エリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして200 μ g）を1日1回吸入投与する。」である。

V. 治療に関する項目

| | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 副次評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 24週間の治療期間中における24時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの変化量 ・ 24 週間の治療期間中における夜の PEF 平均値のベースラインからの変化量 ・ 24 週間の治療期間中における朝の PEF 平均値のベースラインからの変化量 ・ 24週間の治療期間中における24時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量 |
| 結果 | <p>有効性：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与 24 週間目の夜のトラフ FEV₁ 値 トラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値 (標準誤差) は、FF 100 群 208mL (41.7)、FF 200 群 284mL (41.1) であり、投与群間差は 77mL (95%CI : -39, 192) であった。層別の投与群間差は、FEV₁ の予測値に対する割合が 65%超 90%以下の層で 93mL (95%CI: -61, 247)、40%以上 65%以下の層で 55mL (95%CI: -122, 232) であった [共分散分析 (ANCOVA)]。 ・ 24 時間救済薬未使用期間の割合 24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、FF 100 群 21.3%、FF 200 群 23.1%であり、投与群間差は 1.8% (95%CI : -6.7, 10.3) であった [共分散分析 (ANCOVA)]。これは週 0.1 日の差に相当した。 ・ 夜の PEF 夜の PEF のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、FF 100 群 5.9L/min、FF 200 群 7.2L/min であり、投与群間差は 24 週間を通じて 1.3L/min (95%CI : -7.8, 10.4) であった [共分散分析 (ANCOVA)]。 ・ 朝の PEF 朝の PEF のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、FF 100 群 13.4L/min、FF 200 群 13.2L/min であり、投与群間差は 24 週間を通じて-0.2L/min (95%CI : -9.2, 8.8) であった [共分散分析 (ANCOVA)]。 ・ 24 時間無症状期間の割合 24 週間の治療期間中における 24 時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、FF 200 群 19.6%、FF 100 群 17.5%であり、投与群間差は 2.1% (95%CI : -5.7, 9.9) であった [共分散分析 (ANCOVA)]。これは週 0.1 日の差に相当した。 <p>安全性：</p> <p>治療期間及び後観察期間中に治験薬と関連があると判断された有害事象の発現頻度は、FF 100 群で 1%未満 (1/119 例)、FF 200 群で 5% (6/119 例) [口腔カンジダ症 (FF 100 群 1 例、FF 200 群 3 例)、中咽頭カンジダ症 (FF 200 群 2 例)、肺炎 (FF 200 群 1 例)] であった。治療期間中に治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象は認められなかった。</p> |

15) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験 (FFA114496 試験)

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはアヌイティ100μgエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして100μg）を1日1回吸入投与する。なお、症状に応じてアヌイティ200μgエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして200μg）を1日1回吸入投与する。」である。

海外第Ⅲ相試験（FFA115283 試験）¹⁶⁾

気管支喘息患者 242 例を対象とした 12 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験で、フルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF) 50 μ g を 1 日 1 回夜吸入投与 (FF 50 群) したときの有効性及び安全性をプラセボ (プラセボ群) と比較検討した。

12 週間の治療期間終了時の夜のトラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値 (標準誤差) は、FF 50 群 157mL (33)、プラセボ群 38mL (33.3) であった。投与群間差は 120mL であり、有意な差が認められた (95%CI : 26, 213 ; p=0.012) [共分散分析 (ANCOVA)]。また、12 週間の治療期間中における 24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、FF 50 群 28.7%、プラセボ群 17.1% であった。投与群間差は 11.6% であり、有意な差が認められた (p=0.004) [共分散分析 (ANCOVA)]。これは週 0.8 日の差に相当した。

治療期間及び後観察期間中に治験薬と関連があると判断された有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 3% (4/121 例 : 咽頭炎、上気道感染、味覚異常、頭痛及び蕁麻疹が各 1 例)、FF 50 群で 1% 未満 (1/121 例 : 挫傷 1 例) であった。治療期間中に治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象は認められなかった。

16) 承認時評価資料 : 海外第Ⅲ相試験 (FFA115283 試験)
参考文献 : O'Byrne PM, et al. : Respir Res. 2014 ; 15 (1) : 88.

海外第Ⅲ相試験（FFA115285 試験）¹⁷⁾

気管支喘息患者 347 例を対象とした 24 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較試験で、フルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF) 50 μ g を 1 日 1 回夜吸入投与 (FF 50 群) したときの有効性及び安全性を、プラセボ (プラセボ群) 及びフルチカゾンプロピオン酸エステル (FP) (FP 100 μ g を 1 日 2 回吸入投与 : FP 100 BD 群) と比較検討した。

24 週間の治療期間終了時の夜のトラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値 (標準誤差) は、FF 50 群 126mL (32.3)、FP 100 BD 群 191mL (32.8)、プラセボ群 89mL (33.1) であった。プラセボ群との投与群間差は、FF 50 群 37mL (95%CI : -55, 128 ; p=0.430)、FP 100 BD 群 102mL (95%CI : 10, 194 ; p=0.030) であった [共分散分析 (ANCOVA)]。また、24 週間の治療期間中における 24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均値 (標準誤差) は、FF 50 群 28.9% (3.17)、FP 100 BD 群 31.7% (3.21)、プラセボ群 21.1% (3.2) であった。プラセボ群との投与群間差は、FF 50 群 7.8% (95%CI : -1.0, 16.7 ; p=0.084)、FP 100 BD 群 10.6% (95%CI : 1.7, 19.6 ; p=0.020) であった [共分散分析 (ANCOVA)]。これらはそれぞれ、週 0.5 日、週 0.7 日の差に相当した。

治療期間及び後観察期間中に治験薬と関連があると判断された有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 3% (3/115 例)、FF 50 群で 3% (4/117 例)、FP 100 BD 群で 3% (4/115 例) であり、このうちすべての投与群をとおして 2 例以上にみられた有害事象は、口腔カンジダ症 (FF 50 群 2 例、FP 100 BD 群 1 例) 及び頭痛 (プラセボ群及び FP 100 BD 群各 1 例) であった。治療期間中に重篤な有害事象の報告はなかった。

17) 承認時評価資料 : 海外第Ⅲ相試験 (FFA115285 試験)
参考文献 : Busse WW, et al. : Allergy. 2014 ; 69 (11) : 1522-1530.

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはアヌイティ100 μ gエリプタ1吸入 (フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして100 μ g) を1日1回吸入投与する。なお、症状に応じてアヌイティ200 μ gエリプタ1吸入 (フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして200 μ g) を1日1回吸入投与する。」である。

海外第Ⅲ相試験（HZA116863 試験）¹⁸⁾

気管支喘息患者 1039 例を対象とした 12 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験で、前観察期間の終了時に FEV₁ の予測値に対する割合（65%以下又は 65%超）により層別化し、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル（VI/FF）25/100µg（VI/FF 100 群）、VI/FF 25/200µg（VI/FF 200 群）及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）100µg（FF 100 群）のいずれかの投与群に無作為に割付け、それぞれ 1 日 1 回夜吸入投与したときの有効性及び安全性を評価した。

投与 12 週目の投与後 0～24 時間の連続 FEV₁ 加重平均値の最小二乗平均値における VI/FF 100 群と FF 100 群の投与群間差は 108mL であり、VI/FF 100 群で有意に増加した（95%CI : 45, 171 ; p<0.001）[共分散分析（ANCOVA）]。投与 12 週目のトラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値における VI/FF 100 群と FF 100 群の投与群間差は 77mL であり、VI/FF 100 群で有意に増加した（95%CI : 16, 138 ; p=0.014）[共分散分析（ANCOVA）]。

治療期間中及び治療期間終了後に治験薬と関連があると判断された有害事象は、FF 100 群で 3%（11/347 例）、VI/FF 100 群で 2%（7/346 例）及び VI/FF 200 群で 2%（8/346 例）であった。治験薬と関連があると判断された口腔又は中咽頭カンジダ症が、FF 100 群 2 例、VI/FF 100 群 1 例及び VI/FF 200 群 5 例で発現した。

治療期間中に治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象は、FF 100 群の肺炎の 1 例であった。症例は 50 歳代の女性で、FF 100 群に割付けられた。投与開始 33 日後に中等度の肺炎を発現し、治験薬は中止せず 16 日後に回復した。

18) 承認時参考資料：海外第Ⅲ相試験（HZA116863 試験）

海外第Ⅲ相試験（HZA106851 試験）¹⁹⁾

気管支喘息患者 185 例を対象とした 6 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較試験で、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル（VI/FF）25/100µg 1 日 1 回吸入投与（VI/FF 100 群）及び 25/200µg 1 日 1 回投与（VI/FF 200 群）の HPA-axis 系に対する効果をプラセボ（プラセボ群）及びプレドニゾロン（プレドニゾロン群：治療期間の最後の 7 日間、1 日 1 回朝 10mg 経口投与）と比較した。

6 週間の治療期間終了時における血清中コルチゾール（0～24 時間）の加重平均値のベースラインとの幾何平均値の比について、プラセボ群との比較は、VI/FF 100 群 0.99（95%CI : 0.87, 1.12）、VI/FF 200 群 0.97（95%CI : 0.86, 1.10）、プレドニゾロン群 0.34（95%CI : 0.28, 0.41）であり、各 VI/FF 群対プラセボ群の幾何平均値の比の両側 95%CI の下限は、事前に定義した非劣性の限界値 0.8 を上回っていたことから非劣性が認められた [共分散分析（ANCOVA）]。プレドニゾロン群は、プラセボ群と比較してベースラインに対する血清中コルチゾールの加重平均値の幾何平均値の投与群比が有意に減少し、HPA-axis 機能を評価するためのモデルが薬効を検出するのに十分な感度を有することが示された。24 時間尿中コルチゾール排泄量のベースラインに対する比も、プラセボ群と VI/FF 群の間に有意な差は認められなかったが、プレドニゾロン群とプラセボ群の間では有意な差が認められた（p<0.001）[共分散分析（ANCOVA）]。

治療期間及び後観察期間中に治験薬と関連があると判断された有害事象は 4 例 5 件報告された。内訳は、薬疹（プラセボ群）、咽喉刺激感（VI/FF 100 群）、発声障害、動悸及び中咽頭カンジダ症（VI/FF 200 群）が各 1 件であった。治療期間中に治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象は認められなかった。

19) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（HZA106851 試験）

参考文献：Allen A, et al. : Clin Respir J. 2013 ; 7 (4) : 397-406.

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはアヌイティ100µgエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして100µg）を1日1回吸入投与する。なお、症状に応じてアヌイティ200µgエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして200µg）を1日1回吸入投与する。」である。

3) 安全性試験

国内第Ⅲ相試験（HZA113989 試験）⁴⁾

目的：日本人気管支喘息患者を対象として、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル（VI/FF）25/100 μ g 及び 25/200 μ g を 1 日 1 回、フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）100 μ g を 1 日 1 回、52 週間吸入投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

| 試験デザイン | 多施設共同、非対照、並行、非盲検試験 | | | | | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-----------------------------------------------------------------|
| 対象 | 日本人気管支喘息患者 243 例 | | | | | | | | |
| 主な登録基準 | <選択基準> | | | | | | | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上の患者 ・ FEV₁ が予測値の 50%以上である患者 ・ 以下の喘息治療薬を前観察期間開始時の少なくとも 4 週間前から定期使用していること。 | | | | | | | | |
| | <table border="1"> <thead> <tr> <th>コホート</th> <th>既存治療の ICS 用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>コホート A</td> <td>低用量の ICS/LABA 配合剤（SALM/FP 50/100μg 相当）を使用している、又は ICS（FP 200μg/日相当）+LABA を併用している、又は ICS（FP 400μg/日相当）を使用している（LABA 不使用）患者</td> </tr> <tr> <td>コホート B</td> <td>中用量の ICS/LABA 配合剤（SALM/FP 50/250μg 相当）を使用している、又は ICS（FP 400μg/日相当）+LABA を併用している、又は ICS（FP 800μg/日相当）を使用している（LABA 不使用）患者</td> </tr> <tr> <td>コホート C</td> <td>低用量の ICS（FP 200μg/日相当）を使用している（LABA 不使用）、又は ICS を使用していない患者</td> </tr> </tbody> </table> | コホート | 既存治療の ICS 用量 | コホート A | 低用量の ICS/LABA 配合剤（SALM/FP 50/100 μ g 相当）を使用している、又は ICS（FP 200 μ g/日相当）+LABA を併用している、又は ICS（FP 400 μ g/日相当）を使用している（LABA 不使用）患者 | コホート B | 中用量の ICS/LABA 配合剤（SALM/FP 50/250 μ g 相当）を使用している、又は ICS（FP 400 μ g/日相当）+LABA を併用している、又は ICS（FP 800 μ g/日相当）を使用している（LABA 不使用）患者 | コホート C | 低用量の ICS（FP 200 μ g/日相当）を使用している（LABA 不使用）、又は ICS を使用していない患者 |
| | コホート | 既存治療の ICS 用量 | | | | | | | |
| | コホート A | 低用量の ICS/LABA 配合剤（SALM/FP 50/100 μ g 相当）を使用している、又は ICS（FP 200 μ g/日相当）+LABA を併用している、又は ICS（FP 400 μ g/日相当）を使用している（LABA 不使用）患者 | | | | | | | |
| コホート B | 中用量の ICS/LABA 配合剤（SALM/FP 50/250 μ g 相当）を使用している、又は ICS（FP 400 μ g/日相当）+LABA を併用している、又は ICS（FP 800 μ g/日相当）を使用している（LABA 不使用）患者 | | | | | | | | |
| コホート C | 低用量の ICS（FP 200 μ g/日相当）を使用している（LABA 不使用）、又は ICS を使用していない患者 | | | | | | | | |
| ICS：吸入ステロイド薬 LABA：長時間作用性 β_2 刺激薬 FP：フルチカゾンプロピオン酸エステル SALM：サルメテロールキシナホ酸塩（サルメテロールとして） | | | | | | | | | |
| 主な除外基準 | <p><前観察期間の除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 過去 5 年以内に生命を脅かす喘息の病歴がみられる患者 ・ 喘息以外の呼吸器異常を合併していた患者 ・ 前観察期間中の呼吸器感染もしくはその疑いにより、喘息治療の管理を変更した患者、又は治験責任医師により喘息の状態又は治験参加に影響があると判断された患者 ・ 前観察期間の前 12 週間以内に経口ステロイド薬を必要とする喘息悪化を起こした患者 ・ 臨床的に重要な管理されていない症状又は疾患がある患者 ・ 口腔カンジダ症が視認された患者 ・ 前観察期間の前 12 週間以内に全身性、経口又は持続性のステロイドを使用した患者 ・ 過去 3 ヶ月以内にタバコ製品を使用していた患者、あるいは 10pack-years 以上に相当する喫煙歴を有した患者 ・ 前観察期間の 12 誘導心電図（ECG）検査で、治験責任医師が臨床的に問題と判断する異常が認められた患者 <p><治療期間開始時の除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 前観察期間時の検査で治験責任医師が臨床的に問題と判断する臨床検査値異常が認められた患者 ・ 前観察期間中に感染が認められ、喘息治療の管理に変更が生じた患者 ・ 前観察期間中に入院又は救急診療部への受診を必要とする喘息増悪を起こした患者 ・ 口腔カンジダ症が視認された患者 | | | | | | | | |

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはアヌイティ100 μ gエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして100 μ g）を1日1回吸入投与する。なお、症状に応じてアヌイティ200 μ gエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして200 μ g）を1日1回吸入投与する。」である。

V. 治療に関する項目

| | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験方法 | 前観察期間終了後、治療中の薬剤に応じて以下の3つのコホートのいずれかに割り当てられ、52週間治療薬を夜吸入投与した。 コホートA：VI/FF 25/100 μ g 1日1回（VI/FF 100群） コホートB：VI/FF 25/200 μ g 1日1回（VI/FF 200群） コホートC：FF 100 μ g 1日1回（FF 100群） |
| 主要評価項目 | 治療期間（52週間）に発現したすべての有害事象の発現頻度 |
| 副次評価項目 | 安全性及び有効性 |
| 結果 | <p>・治療期間における有害事象の発現頻度 治療期間における有害事象の発現頻度は、VI/FF 100群 93%（56/60例）、VI/FF 200群 92%（86/93例）、FF 100群 84%（76/90例）であった。また、治療薬と関連があると判断された有害事象の発現頻度は、VI/FF 100群 23%、VI/FF 200群 28%、FF 100群 18%であった。本試験では死亡例は報告されなかった。</p> <p>比較的よくみられた有害事象は、VI/FF 100群では鼻咽頭炎（62%）、気管支炎（13%）、咽頭炎（12%）など、VI/FF 200群では鼻咽頭炎（61%）、気管支炎（19%）、咽頭炎（13%）、口腔カンジダ症（14%）、インフルエンザ（10%）など、FF 100群では鼻咽頭炎（54%）、気管支炎（13%）、咽頭炎（13%）、インフルエンザ（8%）及び胃腸炎（8%）などであった。各投与群で2%以上に認められた治療薬と関連があると判断された有害事象は、VI/FF 100群で発声障害（8%）、口腔カンジダ症、口腔咽頭不快感（各5%）、肺炎、口内炎、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、尿中遊離コルチゾール減少、不整脈、動悸、上室性期外収縮（各2%）、VI/FF 200群で口腔カンジダ症（14%）、発声障害（5%）、食道カンジダ症、尿中遊離コルチゾール減少（各2%）、FF 100群で発声障害（7%）、口腔カンジダ症（3%）、味覚異常（2%）、であった。</p> <p>治療期間をとおして発現した重篤な有害事象の発現頻度は、VI/FF 100群 7%、VI/FF 200群 8%、FF 100群 1%であった。いずれかの投与群で2例以上にみられた重篤な有害事象は、VI/FF 100群の睡眠時無呼吸症候群であった（2例、3%）。</p> <p>治療期間をとおして発現した治療薬と関連があると判断された重篤な有害事象は、VI/FF 100群の肺炎の1例であった。</p> <p>・24時間尿中コルチゾール排泄量 投与52週目/中止時の24時間尿中コルチゾール排泄量のベースラインからの変化量の幾何平均値は、FF 100群 0.82、VI/FF 100群 0.90、VI/FF 200群 1.08であった。</p> <p>有効性： ・朝及び夜のPEF値 朝及び夜のPEFは、いずれの投与群においても投与12週目に改善が認められ、改善は52週間の治療期間を通じて維持された。 （「(2) 臨床効果 2) 国内臨床試験 ②」の項参照）</p> |

4) 承認時評価資料：国内第Ⅲ相試験（HZA113989試験）

参考文献：村木正人 ほか：アレルギー・免疫．2013；20（10）：1496-1511.

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはアヌイティ100 μ gエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして100 μ g）を1日1回吸入投与する。なお、症状に応じてアヌイティ200 μ gエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして200 μ g）を1日1回吸入投与する。」である。

海外第Ⅲ相試験（HZA106839 試験）²⁰⁾

気管支喘息患者 503 例を対象とした 52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間比較試験で、フルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）500 μ g 1 日 2 回吸入投与（FP 500 BD 群）と比較して、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル（VI/FF）25/200 μ g 1 日 1 回夜吸入投与（VI/FF 200 群）及び VI/FF 25/100 μ g 1 日 1 回夜吸入投与（VI/FF 100 群）したときの安全性及び忍容性を評価した。

有害事象の概略

| | VI/FF | | FP 500 μ g* 1 日 2 回 (N=100) |
|-------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------|
| | 25/100 μ g 1 日 1 回 (N=201) | 25/200 μ g 1 日 1 回 (N=202) | |
| 有害事象発現例数 (%) | | | |
| 治療期間 | 139 (69) | 134 (66) | 73 (73) |
| 後観察期間 | 4 (2) | 2 (<1) | 2 (2) |
| 治験薬と関連があると判断された有害事象 発現例数 ^{注)} | 27 (13) | 29 (14) | 14 (14) |
| 治験中止に至った有害事象発現例数 ^{注)} | 5 (2) | 3 (1) | 6 (6) |
| 重篤な有害事象発現例数 (%) | | | |
| 前観察期間 | 0 | 0 | 0 |
| 治療期間 | 3 (1) | 1 (<1) | 7 (7) |
| 後観察期間 | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 治験薬と関連があると判断された有害事象 発現例数 ^{注)} | 0 | 0 | 1 (1) |
| 死亡に至った有害事象発現例数 | 0 | 0 | 0 |

VI：ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして） FF：フルチカゾンフランカルボン酸エステル
FP：フルチカゾンプロピオン酸エステル

*：1 回量

注) 治療期間及び後観察期間に認められた有害事象を含めた

いずれかの投与群で 2%以上に認められた治験薬と関連があると判断された有害事象は、口腔カンジダ症（VI/FF 100 群 4%、VI/FF 200 群 3%、FP 500 BD 群 1%）、発声障害（VI/FF 100 群 3%、VI/FF 200 群 1%未満）、期外収縮（VI/FF 100 群 1%未満、VI/FF 200 群 2%）及び咳嗽（VI/FF 100 群 1%、FP 500 BD 群 2%）であった。

治療期間中に治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象は、FP 500 BD 群の肝炎の 1 例であった。

20) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（HZA106839 試験）

参考文献：Busse WW, et al. : Thorax. 2013 ; 68 (6) : 513-520.

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはアヌイティ100 μ gエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして100 μ g）を1日1回吸入投与する。なお、症状に応じてアヌイティ200 μ gエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして200 μ g）を1日1回吸入投与する。」である。

V. 治療に関する項目

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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）

該当資料なし

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

該当資料なし

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

フルチカゾンプロピオン酸エステル、ブデソニド、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、モメタゾンフランカルボン酸エステル、シクレソニド

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：肺・気道局所

作用機序：一般に、ステロイドは細胞質内のグルコルチコイド受容体に結合し、複合体を形成し活性化する。受容体複合体は核内へ移行し、DNA 上のグルコルチコイド応答性エレメントに結合し、標的となる遺伝子転写を促進又は抑制する。その結果、炎症に関与するケミカルメディエータやサイトカイン等の産生を遺伝子レベルで調節し、抗炎症作用を発揮する^{21, 22)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) グルコルチコイド受容体 (GR) に対する親和性 (*in vitro*)

ヒト肺組織のサイトゾル分画を用いて ³H-フルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF)、³H-フルチカゾンプロピオン酸エステル (FP) 又は ³H-デキサメタゾンの結合試験を行い、それぞれの解離定数を算出し、デキサメタゾンのグルコルチコイド受容体への親和性を 100 とした場合の相対的受容体親和性を求めた。その結果、FF はヒト GR に対して高い結合親和性を示し、その親和性は FP の約 1.7 倍、デキサメタゾンの約 30 倍であった²³⁾。

2) 好酸球浸潤の抑制作用 (*in vivo*)

ラットにおける卵白アルブミン誘発肺好酸球増加症モデルにおいて、FF は気管内投与により気管内への抗原誘発好酸球浸潤を抑制した²⁴⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

(*in vitro*)

ヒト II 型肺胞上皮細胞株を FF 及び IL-1 β とともに 37°C で 4 時間インキュベートし、細胞が産生する GM-CSF を ELISA で測定したときに、FF は IL-1 β 誘発 GM-CSF 産生を強力に抑制し (IC₅₀ : 0.009nM)、その作用は細胞を洗浄し FF を除去した 12 時間後においても持続した。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

血漿中フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）の濃度測定は、高速液体クロマトグラフ/タンデム質量分析（HPLC-MS/MS）法で行った。

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

日本人健康成人男性 12 例に FF 200～800 μ g を単回吸入投与したときの t_{max} は 1 時間（中央値）であった⁵⁾。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

日本人健康成人⁵⁾：

日本人健康成人男性 12 例に FF 200、400 及び 800 μ g を単回（第 1 日目：初回投与）及び反復（第 5 日目～11 日目：1 日 1 回 7 日間）吸入投与したときの FF の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。FF の t_{max} は 1.5～2 時間（中央値）であった。FF の曝露量（AUC 及び C_{max} ）は 200～800 μ g の投与範囲で投与量増加の割合にほぼ比例して増加した。 $t_{1/2}$ は約 24～33 時間（幾何平均値）であった。また、血漿中 FF 濃度は反復投与 5 日目（試験日で第 9 日目）までに定常状態に達した。

日本人健康成人男性に FF200～800 μ g を単回吸入投与したときの血漿中 FF の薬物動態パラメータ（第 1 日目）

| 投与量 | C_{max} (pg/mL) | t_{max} (h) 注1) | AUC _{0-t} (pg・h/mL) 注2) |
|-------------|--------------------------|-------------------|----------------------------------|
| 200 μ g | 36.50 (30.72, 43.36) | 0.50 (0.25-1.00) | 224.6 (161.6, 312.3) |
| 400 μ g | 55.94 (47.237, 66.246) | 1.00 (0.25-2.00) | 834.9 (645.8, 1079.4) |
| 800 μ g | 104.55 (90.868, 120.301) | 1.00 (0.50-2.00) | 2256.1 (1890.2, 2692.9) |

幾何平均値（95%CI）、12 例

注 1) 中央値（範囲）、注 2) AUC_{0-t}：投与 0 時間から最終測定時点の AUC

日本人健康成人男性に FF200～800 μ g を 1 日 1 回 7 日間反復吸入投与したときの

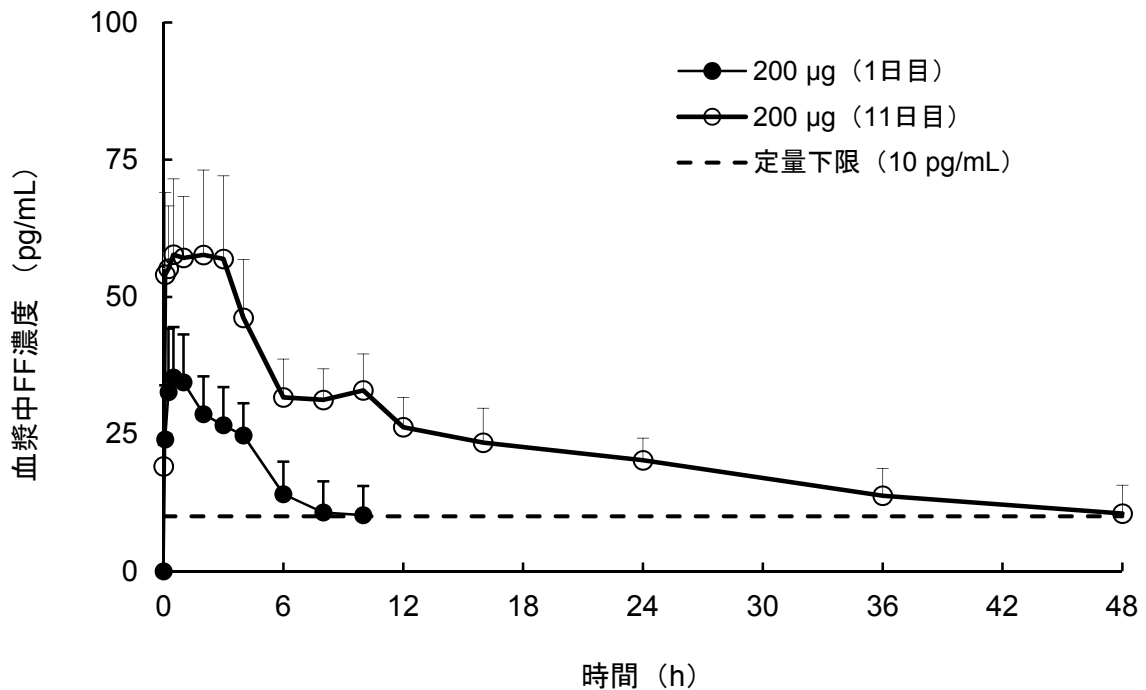
血漿中 FF の薬物動態パラメータ（第 11 日目：反復投与 7 日目）

| 投与量 | C_{max} (pg/mL) | t_{max} (h) 注1) | AUC _{0-τ} (pg・h/mL) 注2) |
|-------------|----------------------|-------------------|--------------------------------------------------|
| 200 μ g | 62.31 (54.28, 71.52) | 2.00 (0.08-3.00) | 743.8 (659.5, 838.9) |
| 400 μ g | 122.0 (105.9, 140.5) | 2.00 (1.00-2.00) | 1646.1 (1471.2, 1841.8) |
| 800 μ g | 222.3 (190.7, 259.1) | 1.50 (0.50-3.00) | 2887.6 (2493.2, 3344.3) |

幾何平均値（95%CI）、12 例

注 1) 中央値（範囲）、注 2) AUC_{0- τ} ：投与 0 時間から投与間隔の AUC

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはアヌイティ100 μ gエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして100 μ g）を1日1回吸入投与する。なお、症状に応じてアヌイティ200 μ gエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして200 μ g）を1日1回吸入投与する。」である。



日本人健康成人男性に FF 200 μ g を単回及び1日1回7日間吸入投与したときの
投与第1及び第11日目（反復投与7日目）の血漿中FF濃度推移（平均値+標準偏差、n=12）

腎機能低下者：

<外国人のデータ>

FF単剤での検討は行っていない。

重度の腎機能低下者（ CL_{cr} ：30mL/分未満）9例にビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル（VI/FF）25/200 μ gを1日1回7日間反復吸入投与したときの血漿中のFFの C_{max} 及び AUC_{0-24} はそれぞれ4及び9%低下したが、健康成人と比較して非劣性（幾何平均値の比の90%CIの上限が2未満のときに非劣性と判断する）が示された²⁵⁾。

肝機能低下者：

<外国人のデータ>

FF単剤での検討は行っていない。

軽度及び中等度の肝機能低下者（Child-Pughスコア：A又はB）各9例にVI/FF 25/200 μ g、重度の肝機能低下者（Child-Pughスコア：C）8例にVI/FF 12.5/100 μ gを1日1回7日間吸入投与したときの投与量で補正したFFの AUC_{0-24} は健康成人に比べて最大約3倍に増加した。投与量で補正したFFの曝露量は中等度及び重度の肝機能低下者（Child-Pughスコア：B又はC）で同程度であった²⁶⁾。

高齢者：

健康成人及び気管支喘息患者（日本人を含む）対象のVI/FF及びFF単剤の臨床試験データを用いた母集団薬物動態解析の結果、気管支喘息患者におけるFFの薬物動態に年齢は影響を及ぼさなかった。

(4) 中毒域

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項参照

(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

日本人及び白人の気管支喘息患者に FF を 1 日 1 回反復吸入投与したときの曝露量の推定値（母集団薬物動態解析）は以下のとおりである。

日本人及び白人の気管支喘息患者に FF を反復吸入投与したときの血漿中 FF の曝露量
（母集団薬物動態解析による推定値）

| 投与量 (μg) | 集団 | 例数 | C_{max} (pg/mL) | AUC_{0-24} ($\text{pg} \cdot \text{h/mL}$) |
|--------------------------|-------------------|-----|----------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 100 | 日本人 | 30 | 45.8 (27.5, 84.3) | 359.4 (195.2, 620.1) |
| | 白人 ^{注1)} | 590 | 30.6 (18.2, 56.7) | 223.0 (111.1, 498.9) |
| 200 | 白人 ^{注1)} | 568 | 59.6 (36.6, 102.0) | 413.3 (198.0, 904.6) |

幾何平均値（95%信頼区間）

注1) VI/FF 投与群を含む

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

健康成人及び気管支喘息患者（日本人を含む）対象のビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル（VI/FF）及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）単剤の臨床試験データを用いた母集団薬物動態解析の結果、FF の薬物動態は CL/F 及び V/F に対して 1 次吸収及び 1 次消失を有する 2-コンパートメントモデルでもっとも良く記述されると考えられた。

(2) 吸収速度定数

健康成人及び気管支喘息患者（日本人を含む）対象の VI/FF 及び FF 単剤の臨床試験データを用いた母集団薬物動態解析の結果、血漿中 FF の吸収速度定数は、0.0529/h と推定された。

(3) バイオアベイラビリティ

<外国人のデータ>

健康成人（36 例）に、FF 1200 μg を単回吸入投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、13.9%であった²⁷⁾。

健康成人男性（5 例）に、FF 2mg を単回経口投与したときの経口バイオアベイラビリティは、1.26%であった²⁸⁾。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはアニューイティ100 μg エリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして100 μg ）を1日1回吸入投与する。なお、症状に応じてアニューイティ200 μg エリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして200 μg ）を1日1回吸入投与する。」である。

(5) クリアランス

健康成人及び気管支喘息患者（日本人を含む）対象の VI/FF 及び FF 単剤の臨床試験データを用いた母集団薬物動態解析の結果、FF の吸入投与後のクリアランスは 191L/h と推定された。

(6) 分布容積

<外国人のデータ>

外国人健康成人 16 例に FF 250 μ g を静脈内投与したときの定常状態での分布容積は 661L（幾何平均値）であった²⁹⁾。

(7) 血漿蛋白結合率

FF のヒト血漿蛋白結合率は 99%超であった（*in vitro* 試験）。

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

有色ラットに ¹⁴C-フルチカゾンフランカルボン酸エステル 1000 μ g/kg を 30 分間持続静脈内投与したときの投与 1 及び 4 時間後の脳及び脊髄での放射能は血液中よりも低く、投与 1 日後には定量限界未満となった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

該当資料なし

<参考>

有色ラットに ³H-フルチカゾンフランカルボン酸エステル 133 μ g/kg を単回経口投与したとき、投与 1～24 時間後の肝臓、腎臓、脾臓、肺及び消化管での放射能は血液よりも高かった。放射能は投与 168 時間後には肝臓、腎皮質及び小腸で検出され、ブドウ膜にはみられなかった。³H-フルチカゾンフランカルボン酸エステル 133 μ g/kg を単回静脈内投与した時の放射能は広範に組織に分布し、大部分の組織で血液中よりも高かった。

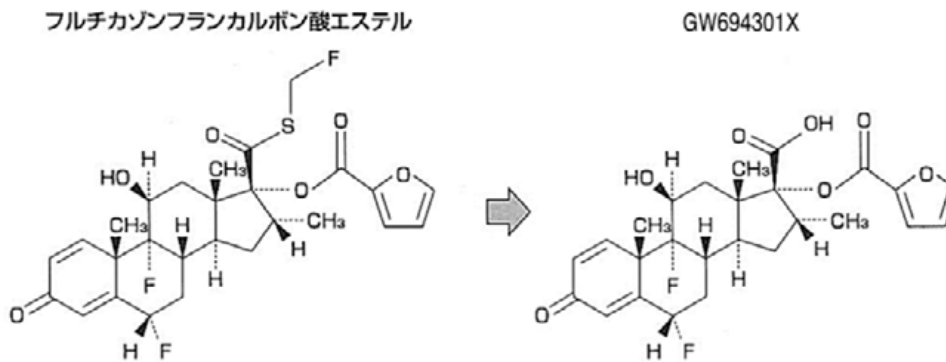
本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはアニューイティ100 μ gエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして100 μ g）を1日1回吸入投与する。なお、症状に応じてアニューイティ200 μ gエリプタ1吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして200 μ g）を1日1回吸入投与する。」である。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

主代謝経路は S-フルオロメチルカルボチオエート基が加水分解した GW694301X の生成である²²⁾。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF) の主代謝経路



(2) 代謝に關する酵素 (CYP450 等) の分子種

FF は主に CYP3A4 により代謝される (*in vitro* 試験)。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

FF は経口投与により広範に初回通過効果を受ける。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

FF の主代謝物 (GW694301X) の活性は未変化体の 1/6000 以下である。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

<日本人のデータ>

日本人健康成人男性 12 例にフルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF) 800 μ g を単回吸入投与したときの消失半減期は約 32 時間であった⁵⁾。

<外国人のデータ>

外国人健康成人男性 5 例に ¹⁴C-FF 2mg を単回経口投与及び 250 μ g を静脈内投与したときの放射能はおもに糞中に排泄された。放射能は経口投与後 168 時間までに投与量の約 101%が糞中に排泄された。静脈内投与では、投与後 264 時間までに投与量の約 90%が糞中に排泄されたことから、放射能はおもに胆汁中へ排泄されると考えられた。また、経口及び静脈内投与後の放射能の尿中排泄率は経口投与の約 1%及び静脈内投与の 2%であった²⁸⁾。

本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはアヌイティ100 μ gエリプタ1吸入 (フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして100 μ g) を1日1回吸入投与する。なお、症状に応じてアヌイティ200 μ gエリプタ1吸入 (フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして200 μ g) を1日1回吸入投与する。」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

フルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF) は P-糖蛋白質 (Pgp) の基質であったが、BCRP^{*1}、OATP^{*2}1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかった。また、FF は Pgp を阻害しなかったが、OATP1B1 を阻害した [IC₅₀:0.2μM (108ng/mL)] (*in vitro* 試験)。

*1 : BCRP : ヒト breast cancer resistance protein *2 : OATP : ヒト organic anion transporting polypeptide

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 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）

- (1) 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*に対して過敏症の既往歴のある患者では本剤の投与により、さらに重篤な過敏反応が発現するおそれがある。本剤の投与に際しては問診などを行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤の投与を行わないこと。

*本剤の成分：フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）、乳糖水和物（夾雑物として乳蛋白を含む）
FFを含む他の製剤としては、アラミスト点鼻液 27.5μg 56 噴霧用（アレルギー性鼻炎治療剤）、レルベア 100 エリプタ 14 吸入用/30 吸入用（喘息・COPD 治療配合剤）及びレルベア 200 エリプタ 14 吸入用/30 吸入用（喘息治療配合剤）がある。

- (2) 感染症患者に対する投与
ステロイド剤は、その強力な免疫抑制作用、抗炎症作用により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、抗炎症作用による解熱など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³⁰⁾。
本剤の使用上の注意においては、感染症の種類により「禁忌」・「慎重投与」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 |
|------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 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。 |
| 慎重投与 | 結核性疾患 | 慎重に投与すること。 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し慎重に投与すること。 | ステロイドの局所作用により症状が増悪する可能性がある。 |
| 慎重投与 | 感染症 | 慎重に投与すること。 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）感染症などの複数の抗菌剤に耐性を示す感染症などがある。

*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。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 結核性疾患又は感染症の患者〔症状を増悪するおそれがある。〕
- (2) 肝障害のある患者〔本剤の血中濃度が増加し、全身性の作用が発現する可能性が高くなるおそれがある。〕

（解説）

- (1) 「2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項（解説）(2) 参照
- (2) 本剤の有効成分であるフルチカゾンフランカルボン酸エステルは主に肝臓において CYP3A4 により代謝されるため、肝障害のある患者では本剤の血中濃度が増加することにより、全身性の作用が発現する可能性が高くなる。したがって、肝障害のある患者には慎重に投与すること。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤は既に起きている気管支喘息の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よう患者を指導すること。
- (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の使用を検討すること。
- (4) 本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤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、あるいは効果が十分でなくなってきた場合には、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医師の治療を求めるよう患者に注意を与えること。
- (5) 他の吸入薬と同様に、本剤の吸入後にも喘鳴の増加を伴う奇異性気管支痙攣があらわれることがある。気管支痙攣が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、短時間作動型気管支拡張剤による治療を行うこと。また、患者を評価し、必要に応じて他の治療法を考慮すること。
- (6) 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。
- (7) 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状態を観察しながら適切な処置を行うこと。

- (8) 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こと。
- (9) 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不全が考えられるので、本剤投与後の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。
- (10) 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が、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の症状（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。
- (11) 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。
- (12) 本剤は患者の喘息症状に応じて最適な用量を選択する必要があるため、本剤の投与期間中は患者を定期的に診察すること。

(解説)

- (1) 本剤は、既に発現している発作を速やかに軽減させる薬剤ではないため、喘息発作重積状態*ならびに喘息の急激な悪化状態においては本剤の投与を行わないこと。このような状態の患者に対しては以下の治療を行うことが必要である。

喘息発作重積状態ならびに喘息の急激な悪化状態にある患者への対応：

短時間作動型吸入 β_2 刺激剤あるいは全身性ステロイド剤の投与、酸素吸入、エピネフリン皮下注射等、即効性が期待される処置を行い、状態を改善することが必要である。

*喘息発作重積状態：

重篤な急性喘息発作、喘息発作のため苦しくて臥位になれない状態、気管支拡張薬の初期治療に反応しない高度の気流制限の認められる状態と定義される。患者は疲労し、起坐呼吸、発汗、副呼吸筋の使用を認め、会話がとぎれとぎれである。頻呼吸（30/分以上）や頻脈（120/分以上）、奇脈を伴うことが多い。（中略）ステロイド薬の全身投与が必要であるが、ただちには改善しないので、場合により挿管による人工呼吸管理が必要である。

参考）伊藤 正男 ほか 医学書院 医学大辞典，第1版．医学書院，2003；p.1439.

また、本剤は継続的に使用することによって効果が認められる長期管理薬である。したがって、毎日規則正しく使用し、自己判断で本剤の使用を中断しないよう患者を指導すること。

- (2) 本剤は既に起きている発作を速やかに軽減させる薬剤ではないため、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、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤、全身性ステロイド剤、エピネフリン皮下注射の投与や、酸素吸入等の即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。
- (3) 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。
- (4) 本剤は既に発現している発作を速やかに軽減させる薬剤ではない（(解説) (1) 参照）ため、本剤投与中に発現した急性の発作に対しては、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤（例えば吸入用サルブタモール硫酸塩）などの発作治療薬を使用するよう患者に注意を与えること。

また、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤などの発作治療薬の使用量が増加したり、発作治療薬の効果が不十分と感じられた場合は、喘息の管理が十分でないことによる喘息の悪化の徴候であることが考えられるので、以下のような対応を取ることが必要である。

喘息の悪化の徴候がみられた場合の対応：

1. 可及的速やかに医療機関を受診し、医師の治療を受けるよう、予め患者に注意を与えること。
 2. 適切な処置が行われない場合には喘息が重症化し、生命を脅かす危険性が考えられる。患者の症状に応じて、他の長期管理薬の追加投与や本剤の高用量製剤への変更を考慮すること。
- (5) 吸入薬の一般的な注意である。本剤吸入の際、気管支が刺激され、気管支痙攣が生じるおそれがある。気管支痙攣が認められた場合は、直ちに本剤の投与を中止し、短時間作動型気管支拡張剤による治療を行う等適切な処置を行うこと。
- (6) 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。
- (7) 一般に、ステロイド剤による全身性の作用として、視床下部-下垂体-副腎皮質系への影響、小児における成長への影響、骨・骨代謝への影響、白内障、緑内障、中心性漿液性網脈絡膜症の発現などが知られているが、吸入ステロイド剤は、全身性ステロイド剤に比べ投与量はるかに少ないため、このような作用が発現する可能性は低いと考えられている。特に本剤の有効成分であるフルチカゾンフランカルボン酸エステルは、バイオアベイラビリティが低いことから、本剤による全身性作用発現の可能性は低いと考えられる。
- しかしながら、特に、大量の吸入ステロイド剤を長期間投与した場合に、コルチゾール値の低下や骨密度の低下などが発現する可能性を示唆する報告があり、吸入ステロイド剤により全身性の作用が発現する可能性は否定できない。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により発現する可能性が否定できないと判断した。
- したがって、その危険性を最小限に留めるため、本剤の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なるよう調節すること。特に、大量の吸入ステロイド剤を長期間投与する場合、患者背景に応じコルチゾール値測定など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、患者の喘息状態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) 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ため、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。
- (9) 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。
- (10) 吸入ステロイド剤の投与中に、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（Churg-Strauss 症候群）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、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（Churg-Strauss 症候群）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（Churg-Strauss 症候群）症状に注意すること。
- (11) 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。
- (12) 本剤の投与期間中は患者を定期的に診察し、喘息症状に応じた最適な用量を選択すること。特に、本剤 100 μ g を中止・中断する場合には、慎重に患者の喘息症状を長期に観察するなど、喘息症状の悪化に対して十分注意すること。

＜参考：喘息の長期管理における薬物治療について＞

「喘息予防・管理ガイドライン 2018」において以下の記載がある。

現在の喘息治療は薬剤の貢献が大であり、喘息コントロールの中心的な役割を担っている。喘息治療をその強度から 4 つの治療ステップに分ける。各薬剤を併用する際は、薬剤ごとの特徴を考慮して選択することが有用と考えられる。

喘息治療で重要なことは、コントロール良好状態を維持することである。現在の治療ステップ下でのコントロール状態が良好でなければ、ステップアップという内容で治療方針を決定する。喘息のコントロール良好状態が 3～6 ヶ月間持続されたら、治療のステップダウンを試みる。最小限の薬剤でコントロール良好な状態を維持することを目標に、一般的には 1～3 ヶ月を目安にコントロール状態の評価と治療の調節を繰り返し行う。

7. 相互作用

相互作用

FF は、主として CYP3A4 で代謝される。

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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 ケトコナゾール（経口剤： 国内未発売） エリスロマイシン等 | 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。なお、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（以下、VI）／フルチカゾンフランカルボン酸エステル（以下、FF）とケトコナゾール（経口剤）を併用した臨床薬理試験において、血中の FF の曝露量の増加が認められたとの報告がある。 | 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。（「薬物動態」の項参照） |

（解説）

フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）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。

＜併用注意：CYP3A4 阻害作用を有する薬剤＞

CYP3A4 を強力に阻害するケトコナゾールの経口投与と本剤を有効成分として含むビランテロールトリフェニル酢酸塩/フルチカゾンフランカルボン酸エステル配合剤の吸入投与を併用する臨床薬理（薬物相互作用）試験を実施した結果、ケトコナゾール併用時のビランテロールトリフェニル酢酸塩（VI）及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）の血漿中濃度は、いずれも上昇した。また、ケトコナゾールとの併用投与により、VI 及び FF の β アドレナリン受容体を介した全身性作用（心拍数、血中カリウムなど）の増加は確認されなかったものの、ステロイドの全身性作用がみられ、これにより血清コルチゾールが低下した。

したがって、本剤とリトナビルなどの CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用は、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こと。また、リトナビルなどの CYP3A4 阻害作用を有する薬剤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。

ケトコナゾールとの併用

＜外国人のデータ＞³¹⁾

外国人健康成人 18 例に、本剤を有効成分として含むビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル（VI/FF）25/200 μ g と、CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾール 400mg あるいはプラセボを反復併用投与したところ、VI/FF 25/200 μ g+ケトコナゾールを併用投与したときのフルチカゾンフランカルボン酸エステルの AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} は VI/FF 25/200 μ g+プラセボの投与と比較して、それぞれ 36%（90%CI: 16, 59%）及び 33%（90%CI: 12, 58%）増加した。VI/FF 25/200 μ g+ケトコナゾール併用投与により、最大心拍数及び最低血中カリウムに増加はみられなかったものの、ステロイドによる全身作用が確認され、血清中コルチゾールの加重平均値（0～24 時間）が 27%低下した。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用

国内臨床試験、第Ⅲ相国際共同試験 3 試験、第Ⅲ相海外臨床試験 2 試験及び第Ⅱ相海外臨床試験 3 試験（計 9 試験）において、本剤が投与された総症例 2394 例中 145 例（6.1%）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、口腔カンジダ症 24 例（1.0%）、頭痛 17 例（0.7%）、中咽頭カンジダ症 16 例（0.7%）、発声障害 16 例（0.7%）であった。（承認時）

国内長期投与試験において、本剤が投与された総症例 90 例中 16 例（17.8%）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、発声障害 6 例（6.7%）、口腔カンジダ症 3 例（3.3%）、味覚異常 2 例（2.2%）であった。（承認時）

（解説）

本剤の国内臨床試験、第Ⅲ相国際共同試験 3 試験、海外第Ⅲ相試験 2 試験及び海外第Ⅱ相試験 3 試験（計 9 試験）におけるフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）100 μ g 1 日 1 回投与群及び FF 200 μ g 1 日 1 回投与群、ならびに国内長期投与試験における FF 100 μ g 1 日 1 回投与群で認められた本剤との関連性が否定できない有害事象（以下、副作用）のうち、発現例数の多い副作用を記載した。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

アナフィラキシー反応：アナフィラキシー反応（咽頭浮腫、気管支痙攣等）があらわれることがある（頻度不明^{注)}）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。

注) 本剤の有効成分を含む配合剤で認められている副作用であるため頻度不明とした。

（解説）

本剤の臨床試験及び海外市販後ではアナフィラキシー反応は認められていない。

しかし、本剤を有効成分として含むレルベアエリプタ（フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールトリフェニル酢酸塩）では、海外において、本剤使用後にアナフィラキシー反応（咽頭浮腫、気管支痙攣等）を発現したとの報告がある。そのため、同剤の添付文書において「重大な副作用」としてアナフィラキシー反応を記載して注意喚起を行っており、起因成分の特定は通常困難であることから、本剤の添付文書においても「重大な副作用」として「アナフィラキシー反応」を記載し、レルベアエリプタと同様の記載内容で注意喚起を行っている。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

皮膚のかゆみ、蕁麻疹、紅斑、皮膚の発赤等、胃痛、吐き気、視覚異常、声のかすれ、くしゃみ、のどの痒み、息苦しき等のアナフィラキシー反応の前駆症状がみ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。

*薬剤性のアナフィラキシー反応とは、医薬品（治療用アレルゲンなども含む）などに対する急性の過敏反応により、医薬品投与後通常5～30分以内で、蕁麻疹などの皮膚症状、消化器症状、呼吸困難などの呼吸器症状が、同時または引き続いて複数臓器に現れることをいう。さらに、血圧低下が急激に起こり意識障害等を呈することをアナフィラキシー・ショックと呼び、この状態は生命の維持上危険な状態である。

参考）厚生労働省.重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー 平成20年3月

(3) その他の副作用

| その他の副作用 | | |
|---------|-----------|------------------------|
| | 1%以上 | 1%未満 |
| 感染症 | 口腔咽頭カンジダ症 | 上気道感染、気管支炎、インフルエンザ |
| 精神神経系 | | 頭痛 |
| 呼吸器 | | 鼻咽頭炎、口腔咽頭痛、副鼻腔炎、咽頭炎、咳嗽 |
| 筋骨格系 | | 背部痛 |

発現頻度は、承認時の主要な臨床試験の結果に基づき算出した。

(解説)

本剤の国内臨床試験、第Ⅲ相国際共同試験3試験、海外第Ⅲ相試験2試験及び海外第Ⅱ相試験3試験（計9試験）におけるFF 100 μ g 1日1回投与群及びFF 200 μ g 1日1回投与群で認められた副作用をもとに、注意喚起が必要と考えられる副作用を記載した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内臨床試験、第Ⅲ相国際共同試験3試験、海外第Ⅲ相試験2試験及び海外第Ⅱ相試験3試験（計9試験）におけるFF 100 μ g 1日1回投与群（FF 100 μ g 群）及びFF 200 μ g 1日1回投与群（FF 200 μ g 群）で認められた副作用を表1に示す。また、国内長期投与試験におけるFF 100 μ g 1日1回投与群（FF 100 μ g 群）で認められた副作用を表2に示す。

表1 国内臨床試験、第Ⅲ相国際共同試験3試験、海外第Ⅲ相試験2試験及び海外第Ⅱ相試験3試験
 （計9試験*）で認められた副作用一覧

| | |
|---------------|-----------|
| 評価症例数 | 2394 |
| 副作用発現症例数（発現率） | 145（6.1%） |

| 副作用名** | FF 100μg 群 (N=1786) | FF 200μg 群 (N=608) | 合計 (N=2394) |
|---------------|------------------------|-----------------------|----------------|
| 発現例数（%） | 109（6.1%） | 36（5.9%） | 145（6.1%） |
| 感染症および寄生虫症 | 44（2.5%） | 17（2.8%） | 61（2.5%） |
| 口腔カンジダ症 | 17（1.0%） | 7（1.2%） | 24（1.0%） |
| 中咽頭カンジダ症 | 7（0.4%） | 9（1.5%） | 16（0.7%） |
| 上気道感染 | 5（0.3%） | 0 | 5（0.2%） |
| 喉頭炎 | 4（0.2%） | 0 | 4（0.2%） |
| 咽頭炎 | 3（0.2%） | 1（0.2%） | 4（0.2%） |
| 気管支炎 | 3（0.2%） | 0 | 3（0.1%） |
| インフルエンザ | 3（0.2%） | 0 | 3（0.1%） |
| 鼻咽頭炎 | 3（0.2%） | 0 | 3（0.1%） |
| カンジダ感染 | 2（0.1%） | 0 | 2（<0.1%） |
| 副鼻腔炎 | 2（0.1%） | 0 | 2（<0.1%） |
| 肺炎 | 0 | 1（0.2%） | 1（<0.1%） |
| 気道感染 | 1（<0.1%） | 0 | 1（<0.1%） |
| ウイルス性上気道感染 | 1（<0.1%） | 0 | 1（<0.1%） |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 33（1.8%） | 10（1.6%） | 43（1.8%） |
| 発声障害 | 10（0.6%） | 6（1.0%） | 16（0.7%） |
| 口腔咽頭痛 | 9（0.5%） | 1（0.2%） | 10（0.4%） |
| 咳嗽 | 4（0.2%） | 1（0.2%） | 5（0.2%） |
| 咽喉刺激感 | 2（0.1%） | 2（0.3%） | 4（0.2%） |
| 呼吸困難 | 2（0.1%） | 0 | 2（<0.1%） |
| アレルギー性鼻炎 | 2（0.1%） | 0 | 2（<0.1%） |
| 副鼻腔うっ血 | 2（0.1%） | 0 | 2（<0.1%） |
| 喘息 | 1（<0.1%） | 0 | 1（<0.1%） |
| 運動誘発喘息 | 1（<0.1%） | 0 | 1（<0.1%） |
| 気管支痙攣 | 1（<0.1%） | 0 | 1（<0.1%） |
| 咽頭紅斑 | 0 | 1（0.2%） | 1（<0.1%） |
| 胸膜炎 | 1（<0.1%） | 0 | 1（<0.1%） |
| 湿性咳嗽 | 1（<0.1%） | 0 | 1（<0.1%） |
| 鼻痛 | 1（<0.1%） | 0 | 1（<0.1%） |
| 神経系障害 | 24（1.3%） | 4（0.7%） | 28（1.2%） |
| 頭痛 | 17（1.0%） | 0 | 17（0.7%） |
| 浮動性めまい | 2（0.1%） | 2（0.3%） | 4（0.2%） |
| 副鼻腔炎に伴う頭痛 | 4（0.2%） | 0 | 4（0.2%） |
| 片頭痛 | 2（0.1%） | 0 | 2（<0.1%） |
| 振戦 | 1（<0.1%） | 1（0.2%） | 2（<0.1%） |
| 感覚鈍麻 | 0 | 1（0.2%） | 1（<0.1%） |

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

| 副作用名** | FF 100μg 群 (N=1786) | FF 200μg 群 (N=608) | 合計 (N=2394) |
|-------------------|------------------------|-----------------------|----------------|
| 胃腸障害 | 13 (0.7%) | 3 (0.5%) | 16 (0.7%) |
| 悪心 | 1 (<0.1%) | 2 (0.3%) | 3 (0.1%) |
| 上腹部痛 | 2 (0.1%) | 0 | 2 (<0.1%) |
| 便秘 | 2 (0.1%) | 0 | 2 (<0.1%) |
| 腹部不快感 | 1 (<0.1%) | 0 | 1 (<0.1%) |
| アフタ性口内炎 | 1 (<0.1%) | 0 | 1 (<0.1%) |
| 口内乾燥 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (<0.1%) |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 (<0.1%) | 0 | 1 (<0.1%) |
| 舌炎 | 1 (<0.1%) | 0 | 1 (<0.1%) |
| 口唇上皮剥脱 | 1 (<0.1%) | 0 | 1 (<0.1%) |
| 口腔内痛 | 1 (<0.1%) | 0 | 1 (<0.1%) |
| 舌変色 | 1 (<0.1%) | 0 | 1 (<0.1%) |
| 地図状舌 | 1 (<0.1%) | 0 | 1 (<0.1%) |
| 臨床検査 | 5 (0.3%) | 2 (0.3%) | 7 (0.3%) |
| 血中ブドウ糖増加 | 1 (<0.1%) | 1 (0.2%) | 2 (<0.1%) |
| 血中ビリルビン増加 | 1 (<0.1%) | 0 | 1 (<0.1%) |
| 血圧上昇 | 1 (<0.1%) | 0 | 1 (<0.1%) |
| 尿中遊離コルチゾール増加 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (<0.1%) |
| 肝酵素上昇 | 1 (<0.1%) | 0 | 1 (<0.1%) |
| 体重増加 | 1 (<0.1%) | 0 | 1 (<0.1%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 4 (0.2%) | 0 | 4 (0.2%) |
| 末梢性浮腫 | 2 (0.1%) | 0 | 2 (<0.1%) |
| 胸部不快感 | 1 (<0.1%) | 0 | 1 (<0.1%) |
| 非心臓性胸痛 | 1 (<0.1%) | 0 | 1 (<0.1%) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 (0.2%) | 1 (0.2%) | 4 (0.2%) |
| 関節痛 | 1 (<0.1%) | 0 | 1 (<0.1%) |
| 背部痛 | 1 (<0.1%) | 0 | 1 (<0.1%) |
| 筋痙縮 | 1 (<0.1%) | 0 | 1 (<0.1%) |
| 筋肉痛 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (<0.1%) |
| 心臓障害 | 2 (0.1%) | 1 (0.2%) | 3 (0.1%) |
| 動悸 | 1 (<0.1%) | 1 (0.2%) | 2 (<0.1%) |
| 狭心症 | 1 (<0.1%) | 0 | 1 (<0.1%) |
| 精神障害 | 2 (0.1%) | 1 (0.2%) | 3 (0.1%) |
| 不眠症 | 1 (<0.1%) | 1 (0.2%) | 2 (<0.1%) |
| 不安 | 1 (<0.1%) | 0 | 1 (<0.1%) |
| うつ病 | 1 (<0.1%) | 0 | 1 (<0.1%) |
| 落ち着きのなさ | 1 (<0.1%) | 0 | 1 (<0.1%) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 (0.2%) | 0 | 3 (0.1%) |
| そう痒症 | 2 (0.1%) | 0 | 2 (<0.1%) |
| 薬疹 | 1 (<0.1%) | 0 | 1 (<0.1%) |
| 眼障害 | 2 (0.1%) | 0 | 2 (<0.1%) |
| 白内障 | 1 (<0.1%) | 0 | 1 (<0.1%) |
| 眼のアレルギー | 1 (<0.1%) | 0 | 1 (<0.1%) |

| 副作用名** | FF 100 μ g 群 (N=1786) | FF 200 μ g 群 (N=608) | 合計 (N=2394) |
|-----------|------------------------------|-----------------------------|----------------|
| 代謝および栄養障害 | 1 (<0.1%) | 1 (0.2%) | 2 (<0.1%) |
| 高血糖 | 1 (<0.1%) | 0 | 1 (<0.1%) |
| 食欲亢進 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (<0.1%) |
| 免疫系障害 | 1 (<0.1%) | 0 | 1 (<0.1%) |
| 季節性アレルギー | 1 (<0.1%) | 0 | 1 (<0.1%) |
| 血管障害 | 1 (<0.1%) | 0 | 1 (<0.1%) |
| 高血圧 | 1 (<0.1%) | 0 | 1 (<0.1%) |

*集計対象の臨床試験：201135, FFA109684, FFA109685, FFA109687, FFA112059, FFA114496, HZA106827, HZA106829 及び HZA106837

**ICH 国際医薬用語集日本語版第 18.0 版 (MedDRA/J version 18.0) の器官別大分類及び基本語を使用

表 2 国内長期投与試験 (HZA113989 試験) で認められた副作用一覧

| | |
|----------------|------------|
| 評価症例数 | 90 |
| 副作用発現症例数 (発現率) | 16 (17.8%) |

| 副作用名* | FF 100 μ g 群 (N=90) |
|---------------|----------------------------|
| 発現例数 (%) | 16 (17.8%) |
| 感染症および寄生虫症 | 5 (5.6%) |
| 口腔カンジダ症 | 3 (3.3%) |
| 食道カンジダ症 | 1 (1.1%) |
| 中咽頭カンジダ症 | 1 (1.1%) |
| 肺炎 | 1 (1.1%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 7 (7.8%) |
| 発声障害 | 6 (6.7%) |
| 口腔咽頭不快感 | 1 (1.1%) |
| 咽頭出血 | 1 (1.1%) |
| 胃腸障害 | 2 (2.2%) |
| 口内炎 | 1 (1.1%) |
| アフタ性口内炎 | 1 (1.1%) |
| 神経系障害 | 3 (3.3%) |
| 味覚異常 | 2 (2.2%) |
| 頭痛 | 1 (1.1%) |

*ICH 国際医薬用語集日本語版第 18.0 版 (MedDRA/J version 18.0) の器官別大分類及び基本語を使用

- (5) 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
該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

「2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項（解説）（1）参照

9. 高齢者への投与

該当しない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。[FFの高用量の吸入投与により、ラットの胎児では母動物毒性に関連した胎児の低体重、胸骨の不完全骨化の発現率増加、ウサギでは流産が報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人に対しては、患者に対する本剤の重要性を考慮した上で授乳の中止あるいは本剤の投与を中止すること。[他の副腎皮質ステロイド剤はヒト乳汁中に移行することが知られている。ラットの授乳期にFFを投与したとき、生後10日の出生児血漿中に薬物が検出された（6/54例）。]

（解説）

- (1) 妊婦への使用における臨床試験成績はなく安全性は確立されていないため、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。
動物実験において以下の結果が得られている。
吸入投与したラット（91 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ まで）及びウサギ（8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ まで）において催奇形作用はみられず、ラットの出生前後の発生に影響は認められていない。
ラットの雌受胎能及び胚・胎児発生に関する試験で91 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を吸入投与したところ、母動物に体重減少及び摂餌量の低値がみられ、胎児では母動物の栄養状態不良に基づく胎児体重の低値に関連すると考えられる胸骨不完全骨化の発現率の増加がみられた。また、妊娠ウサギに85.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ までを妊娠8～20日に吸入投与した用量設定試験において、46.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の投与により流産がみられた。
- (2) 授乳婦における臨床試験成績はなく安全性は確立されていないため、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、授乳の中止あるいは本剤の投与を中止すること。
他の副腎皮質ステロイド剤はヒト乳汁中に移行することが知られている。
また、動物実験において以下の結果が得られている。
乳汁中のフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）濃度は測定していないため、FFの乳汁移行性は不明である。しかしながら、ラットにFF 5.5～27.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を妊娠6日から分娩21日まで吸入投与したとき、生後10日の出生児（6/54例）の血漿中に未変化体が定量されたが、明らかな投与量との関連性は認められていない。しかしながら、FFが乳汁中に移行する可能性は完全には否定できないと考えられる。

11. 小児等への投与

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（国内での使用経験がない）。

（解説）

小児等の使用経験が限られているため、これらの患者に対する安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

過量投与

徴候・症状：本剤の過量投与により副腎皮質機能抑制等の全身性の作用が発現するおそれがある。

処置：本剤の過量投与時の特異的な解毒剤はない。対症療法を行うとともに、必要に応じて患者をモニターすること。

（解説）

用法・用量を超えて本剤を過量に投与した場合には、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。

過量投与時の対応：

本剤が過量投与された場合には、症状の発現に注意し、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。

また、本剤に対する解毒剤はない。症状があらわれた場合は本剤の投与を中止し、対症療法を行うこと。

14. 適用上の注意

適用上の注意

(1) 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）。

(2) **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（口腔咽頭カンジダ症又は嗄声の予防のため）。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。

（解説）

(1) 本剤は吸入薬である。専用の吸入器を使用し、正しく吸入すること。

内服した場合、効果を発現する前にフルチカゾンフランカルボン酸エステル的大部分が肝臓において、S-フルオロメチルカルボチオエート基が加水分解した不活性物質に代謝されるため、本剤は吸入にて投与すること。

(2) うがいを行うことにより口腔内や咽喉頭に付着した余剰なステロイドを取り除き、口腔咽頭カンジダ症や嗄声の発現率が減少することが期待される^{32, 33)}。うがいが困難な場合は口腔内をすすぐよう指導すること。さらに、食事摂取前の吸入や朝晩の歯磨き前の吸入が吸入のコンプライアンスを高め、口腔内のカンジダ発症の予防につながるかもしれないとの報告^{33, 34)}がある。

15. その他の注意

その他の注意

本剤による喘息患者を対象とした臨床試験において、FF 100 μ g 投与群とプラセボ投与群の肺炎の発現率に差はみられなかったが、FF 200 μ g を投与した喘息患者において肺炎の発現頻度が増加する傾向が認められている。

（解説）

喘息患者を対象としてフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）を投与した主な臨床試験の併合データでの主要な治療群（計 4203 例）において、曝露量で調整した肺炎の発現率は、FF 100 μ g 1 日 1 回投与群では 8.5 例/1,000 人・年、FF 200 μ g 1 日 1 回投与群では 23.6 例/1,000 人・年、フルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）100 μ g 1 日 2 回投与群では 16.4 例/1,000 人・年、プラセボ群では 10.8 例/1,000 人・年であったが、95%信頼区間は広く、プラセボを含む全投与群で重複がみられた。以上により、喘息患者での FF 投与と肺炎の発現リスク増加の関連性は確立していないものの、高用量の FF 投与による肺炎発現リスクの増加は否定できないと考えられた。

16. その他

該当しない

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

雄 Sprague Dawley ラットに麻酔下でフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）10 及び 100 μ g を 3 日間気管内投与し、最終投与の約 24 時間後に胸腺を摘出して重量を測定した結果、用量依存的に胸腺を退縮させ、その作用強度はフルチカゾンプロピオン酸エステルと同程度であった。

(3) 安全性薬理試験

| 試験項目 | 動物種/系統 | 方法/観察項目 | 投与方法 | 投与量又は濃度 | 試験結果 |
|-----------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------|---------------------------------|
| 中枢及び末梢神経系 | ラット/ Wistar Han | 一般症状及び行動観察（48 時間観察） ・多次元の行動観察法 | 皮下 | FF : 4 及び 10mg/kg | 影響なし |
| | イヌ/ beagle | 一般症状及び行動観察（48 時間観察） ・多次元の行動観察法 ・心拍数・直腸温・呼吸数（24 時間観察） | 皮下 | FF : 4 及び 10mg/kg | 影響なし |
| 呼吸系 | ラット/ Sprague Dawley | 呼吸機能試験（240 分間観察） ・プレチスモグラフ法（呼吸数、最大呼気流量、最大吸気流量、呼気時間、1 回換気量及び分時換気量） | 皮下 | FF : 4 及び 10mg/kg | 影響なし |
| 心血管系 | ラット/ Sprague Dawley | 循環動態試験（14 日間観察） ・テレメトリー法（血圧・心拍数・体温・自発運動量） | 皮下 | FF : 4mg/kg | 軽度で持続的な血圧上昇、心拍数減少、体温低下及び自発運動量低下 |
| | イヌ/ beagle | 循環動態試験（4 時間観察） ・テレメトリー法（血圧・脈圧・心拍数・心電図） | 静脈内 | FF : 0.03 及び 0.1mg/kg | 影響なし |
| | イヌ/ beagle | プルキンエ線維活動電位 ・細胞内記録 [活動電位持続時間（APD ₆₀ 及び APD ₉₀ ）、最大脱分極速度、活動電位高及び静止膜電位] | <i>in vitro</i> | FF : 220、660 及び 2200pg/mL | 影響なし |

FF : フルチカゾンフランカルボン酸エステル

(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

| 動物種 | 投与経路、期間 | 投与量 (mg/kg/日) |
|-----|------------------------------|---------------------------|
| ラット | 経口、7日間 | FF : 1000、1500、2000 |
| ラット | 経口、2/14日間 ^a | FF : 0 ^b 、2000 |
| ラット | 吸入 (鼻口部)、2/14日間 ^a | FF : 0 ^c 、4.36 |
| イヌ | 吸入 (鼻口部)、7日間 | FF : 38.8、88.0 (µg/kg/日) |

FF : フルチカゾンフランカルボン酸エステル

a : 各群の約半数例をおのおの試験3日及び15日に剖検

b : 1% (w/w) ポリソルベート 80 添加 0.5% (w/w) HPMC 水溶液 c : 乳糖

ラットに単回経口及び吸入投与ならびにイヌにフルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF) を7日間吸入投与したときに観察された変化は、体重減少、リンパ球枯渇又はトリグリセリド/コレステロールの増加などの典型的なグルココルチコイドの影響であった。ラットに経口投与したときの概略の致死量は雄で2000mg/kgを超える量、雌で2000mg/kg、吸入投与では雌雄ともに4.36mg/kgを超えると推定された。また、イヌに吸入投与したときの概略の致死量は88.0µg/kg超と推定された。

(2) 反復投与毒性試験

| 動物種 | 投与経路、期間 | 投与量 (µg/kg/日) |
|-----|--------------|-------------------------------------------|
| ラット | 吸入 (鼻口部)、1ヵ月 | FF : 0 ^a 、6.9、17.6、71.7 |
| ラット | 吸入 (鼻口部)、1ヵ月 | FF : 0 (空気)、0 ^a 、6.5、19.5、72.0 |
| ラット | 吸入 (鼻口部)、3ヵ月 | FF : 0 ^a 、4.3、8.5、24.3 |
| ラット | 吸入 (鼻口部)、6ヵ月 | FF : 0 ^a 、3.2、8.3、20.3 |
| イヌ | 吸入 (鼻口部)、1ヵ月 | FF : 0 ^a 、10.57、30.59、104.6 |
| イヌ | 吸入 (鼻口部)、3ヵ月 | FF : 0 ^a 、11.3、33.0、64.7 |
| イヌ | 吸入 (鼻口部)、9ヵ月 | FF : 0 ^a 、13.3、30.1、59.6 |

FF : フルチカゾンフランカルボン酸エステル

a : 乳糖を媒体

ラット及びイヌに反復吸入投与した結果、未変化体の曝露量 (C_{max} 及び AUC) はおおむね投与量増加に伴い増加し、性差及び反復投与による蓄積は認められなかった。

FF 投与により、グルココルチコイドの大量曝露により予想された変化として体重変動、赤血球パラメータの変動、リンパ球数の低値、トリグリセリド、コレステロール、総蛋白、グルコース、ALP 及び ALT の変動、副腎及び胸腺の萎縮、リンパ組織におけるリンパ球枯渇、骨髄での細胞密度の低下、肝重量増加及びグリコーゲン沈着による肝細胞空胞化 (イヌ)、免疫抑制作用に起因した炎症性反応あるいは感染症の増悪などが認められた。さらにイヌではクッシング様症状なども観察された。しかし、気道には投与に関連した特記所見はみられず、鼻粘膜に有害作用も認められなかった。また、いずれの反復投与毒性試験においても、無毒性量は求められなかったが、観察された変化は休薬によりおおむね消失するもので、各試験の最低投与量群の変化はいずれも軽微なものであった。

(3) 生殖発生毒性試験

| 試験系 | 動物種/系統 | 投与経路、期間 | 投与量 (μg/kg/日) | 無毒性量 (μg/kg/日) |
|-----------------|---------------------------|------------------------------|------------------------------------|----------------------------|
| 受胎能及び 胚・胎児発生 | ラット /Wistar Han | 吸入（鼻口部）、交配 28 日前～交配期間～剖検 | FF ^a : 0、6.6、12.9、29.4 | 雄受胎能及び胚・胎児発生: 29.4 |
| | ラット /Wistar Han | 吸入（鼻口部）、交配 2 週間～妊娠 17 日 | FF ^a : 0、11、23、91 | 雌受胎能・生殖能及び胚・胎児発生: 23 |
| 胚・胎児発生 | ウサギ /New Zealand White | 吸入（鼻口部）、妊娠 8～20 日 | FF ^a : 0、1.77、3.19、8.12 | 母動物の生殖能及び胚・胎児発生: 8.12 |
| 出生前・後発生及び母体機能 | ラット /Wistar Han | 吸入（鼻口部）、妊娠 6～20 日及び分娩 2～21 日 | FF ^a : 0、5.5、15.7、27.2 | 母動物の生殖能及び次世代の出生前・後発生: 27.2 |

FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル

a: 乳糖を媒体

ラットの雄受胎能に関する試験では、29.4μg/kg/日までの吸入投与によっても交尾能及び受胎能に及ぼす影響はみられなかった。また、交配させた無処置雌ラットにおける胚・胎児発生に対する影響も認められなかった。

ラットの雌受胎能及び胚・胎児発生に関する試験では、91μg/kg/日の吸入投与により、体重減少及び摂餌量の低値、性周期延長が認められたが、交尾能及び受胎能に FF の影響はみられなかった。胚・胎児では、91μg/kg/日群で胸骨不完全骨化の発現率の増加がみられたが、胎児の外表・骨格・内臓奇形は認められなかった。

ウサギの吸入投与による胚・胎児発生に関する試験では、8.12μg/kg/日までの吸入投与により、投与初期に全投薬群で体重減少がみられたが、胚・胎児発生に対する FF の影響は認められなかった。

ラットの出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験では、27.2μg/kg/日までの吸入投与によっても、15.7μg/kg/日以上群の母動物に体重増加量及び摂餌量の一時的な低値がみられたのみで、母動物の生殖能ならびに次世代の発生、発育、発達及び生殖能に対する影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験及びラットの静脈内投与による骨髄小核試験により遺伝毒性を検討した結果、いずれの試験においても陰性を示したことから、FF は遺伝毒性を有していないと判断した。

2) がん原性試験

マウス及びラットにおおの FF の 18.8 及び 8.61μg/kg/日までを 104 週間反復吸入投与したがん原性試験では、いずれの動物種においても明らかな体重増加量の低値がみられ、雌ラットで 3.19μg/kg/日以上投与により生存率の低下がみられた。マウスにおいて、中用量群 (6.09μg/kg/日) の雄に細気管支肺胞腺腫の発現頻度の軽度な増加がみられたが、その発現頻度に用量相関性はみられず、マウスにおける同一腫瘍の発現頻度施設背景値にきわめて近いものであったことから、偶発的なものと判断した。したがって、マウス及びラットともに、FF 投与に起因すると考えられる腫瘍性病変の発現頻度の増加は認められず、FF はがん原性を有していないと判断した。

3) 局所刺激性試験

ウサギを用いて FF 原薬の皮膚一次刺激性及び FF の 0.05% 点鼻用水性懸濁液の眼粘膜刺激性を評価したが、刺激性なしと判定された。

4) 抗原性試験

モルモットを用いた FF 吸入投与による能動的全身性アナフィラキシー反応試験において、抗原性は認められなかった。

5) げっ歯類の切歯及び臼歯への影響に関する組織学的検討

FF とピランテロールトリフェニル酢酸塩の併用によるラット 13 週間吸入投与試験において、FF 投与群 (FF 単独及び併用群: FF の 7.85 µg/kg/日以上) の雌雄の上顎切歯に肉眼的及び組織学的な変化 (切歯の蒼白化、エナメル芽細胞層の空胞化、変性及び構造異常ならびに象牙芽細胞層の構造異常) が観察されたことから、先に実施した反復吸入投与試験で得られた病理標本を用いて、レトロスペクティブに歯の組織学的評価を実施した。その結果、FF のラット 8 週間吸入投与試験及び FP のラット 13 週間吸入投与試験の標本に同様の変化が観察された。

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：フルチカゾンフランカルボン酸エステル 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：2年

包装トレイ開封後は6週間以内に使用すること。

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

適用上の注意

- (1) 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）。
- (2) 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（口腔咽頭カンジダ症又は嗄声の予防のため）。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。

(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）

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

患者向け説明書：「XⅢ. 備考 その他の関連資料」の項参照

【取扱い上の注意】

薬剤交付時

- (1) 患者に使用説明書を渡し、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。

(3) 調剤時の留意点について

「IV. 製剤に関する項目 1. 剤形 (2) 剤形の区別、外観及び性状」の項参照

5. 承認条件等

承認条件：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

本剤は、平成 24 年 4 月 11 日付薬食安発 0411 第 1 号・薬食審査発 0411 第 2 号に基づく医薬品リスク管理計画書の策定対象医薬品である。

なお、本剤の「医薬品リスク管理計画」は下記 URL にて公表される。

医薬品医療機器情報提供ホームページ

「医薬品リスク管理計画（RMP：Risk Management Plan）について」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

6. 包装

アニューイティ 100 μ g エリプタ 30 吸入用 \times 1

アニューイティ 200 μ g エリプタ 30 吸入用 \times 1

7. 容器の材質

<ブリスターストリップ>

アルミニウム

<エリプタ>

ABS 樹脂、ポリプロピレン、高密度ポリエチレン

<トレイ及び蓋>

アルミニウム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：アラミスト点鼻液 27.5 μ g

同 効 薬：フルチカゾンプロピオン酸エステル、ブデソニド、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、モメタゾンフランカルボン酸エステル、シクレソニド

9. 国際誕生年月日

2014 年 8 月 20 日（米国）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2017年3月30日

承認番号：アニュイティ 100µg エリプタ 30 吸入用：22900AMX00528000

アニュイティ 200µg エリプタ 30 吸入用：22900AMX00530000

11. 薬価基準収載年月日

2017年5月31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

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

ビランテロールトリフェニル酢酸塩/フルチカゾンフランカルボン酸エステル配合剤「レルベア 100 エリプタ 14 吸入用、他」の残余期間（2017年3月30日～2021年9月19日）

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 |
|--------------------------|--------------|-----------------------|-----------|
| アニュイティ 100µg エリプタ 30 吸入用 | 125522501 | 2290705G1029 | 622552201 |
| アニュイティ 200µg エリプタ 30 吸入用 | 125523201 | 2290705G2025 | 622552301 |

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験（HZA106827 試験）
- 2) 承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験（HZA106829 試験）
- 3) 承認時評価資料：国内第Ⅲ相試験（201135 試験）
- 4) 承認時評価資料：国内第Ⅲ相試験（HZA113989 試験）
- 5) 承認時参考資料：国内第Ⅰ相試験（HZA112018 試験）
- 6) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（FFA117156 試験）
- 7) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（FFA20001 試験）
- 8) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（FFA106783 試験）
- 9) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（FFA109687 試験）
- 10) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（FFA109685 試験）
- 11) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（FFA109684 試験）
- 12) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（FFA112202 試験）
- 13) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（FFA112059 試験）
- 14) 承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験（HZA106837 試験）
- 15) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（FFA114496 試験）
- 16) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（FFA115283 試験）
- 17) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（FFA115285 試験）
- 18) 承認時参考資料：海外第Ⅲ相試験（HZA116863 試験）
- 19) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（HZA106851 試験）
- 20) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（HZA106839 試験）
- 21) 稲垣直樹：Progress in Medicine. 2007 ; 27 (6) : 1282-1288.
- 22) 稲垣直樹：アレルギー・免疫. 2007 ; 14 (5) : 658-674.
- 23) Derendorf H, et al. : Allergy. 2008 ; 63 (10) : 1292-1300.
- 24) McCormack PL, et al. : Drugs. 2007 ; 67 (13) : 1905-1915.
- 25) 承認時評価資料：海外第Ⅰ相試験（HZA113970 試験）
- 26) 承認時評価資料：海外第Ⅰ相試験（HZA111789 試験）
- 27) 承認時評価資料：海外第Ⅰ相試験（FFA115441 試験）
- 28) 承認時評価資料：海外第Ⅰ相試験（FFR10008 試験）
- 29) 承認時評価資料：海外第Ⅰ相試験（HZA102934 試験）
- 30) 猪熊茂子 ほか：アレルギーの臨床. 1990 ; 10 (10) : 727-729.
- 31) Kempford R, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2013 ; 75 (6) : 1478-1487.
- 32) 中川武正：呼吸と循環. 1996 ; 44 (1) : 65-69.
- 33) 長坂行雄 ほか：総合臨床. 1995 ; 44 (9) : 2226-2230.
- 34) 大田健：服薬指導 Q&A シリーズ吸入ステロイド編 医薬ジャーナル社. 2005 ; P80.

2. その他の参考文献

- HZA106827 試験：Bleeker ER, et al. : J Allergy Clin Immunol Pract. 2014 ; 2 (5) : 553-561.
HZA106829 試験：O'Byrne PM, et al. : Eur Respir J. 2014 ; 43 (3) : 773-782.
201135 試験：Adachi M, et al. : Respir Med. 2016 ; 120 : 78-86.
HZA113989 試験：村木正人 ほか：アレルギー・免疫. 2013 ; 20 (10) : 1496-1511.
HZA112018 試験：Nakahara N, et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2013 ; 51 (8) : 660-671.
FFA117156 試験：Kempford RD et al. : Respir Med. 2016 ; 112 : 18-24.

- FFA20001 試験 : Medley H, et al. : Clin Ther. 2012 ; 34 (8) : 1683-1695.
- FFA106783 試験 : Woodcock A, et al. : Respir Res. 2011 ; 12 : 132.
- FFA109687 試験 : Bateman ED, et al. : Respir Med. 2012 ; 106 (5) : 642-650.
- FFA109685 試験 : Bleecker ER, et al. : Ann Allergy Asthma Immunol. 2012 ; 109 (5) : 353-358. e4.
- FFA109684 試験 : Busse WW, et al. : Thorax. 2012 ; 67 (1) : 35-41.
- FFA112202 試験 : Woodcock A, et al. : Respir Res. 2011 ; 12 : 160.
- FFA112059 試験 : Lötvall J, et al. : Respir Med. 2014 ; 108 (1) : 41-49.
- HZA106837 試験 : Bateman ED, et al. : Thorax. 2014 ; 69 (4) : 312-319.
- FFA115283 試験 : O'Byrne PM, et al. : Respir Res. 2014 ; 15 (1) : 88.
- FFA115285 試験 : Busse WW, et al. : Allergy. 2014 ; 69 (11) : 1522-1530.
- HZA106851 試験 : Allen A, et al. : Clin Respir J. 2013 ; 7 (4) : 397-406.
- HZA106839 試験 : Busse WW, et al. : Thorax. 2013 ; 68 (6) : 513-520.
- HZA113970 試験 : Allen A, et al. : Clin Ther. 2012 ; 34 (12) : 2316-2332.
- FFA115441 試験 : Allen A, et al. : J Bioequiv Availab. 2014 ; 6 (1) : 24-32.
- FFR10008 試験 : Hughes SC, et al. : Drug Metab Dispos. 2008 ; 36 (11) : 2337-2344.
- HZA102934 試験 : Allen A, et al. : J Bioequiv Availab. 2013 ; 5 (4) : 165-173.

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、米国において 2014 年 8 月に喘息を適応として承認を取得し、現在までにその他の国や地域で承認されている。

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。

効能・効果

気管支喘息

用法・用量

通常、成人にはアヌイティ 100 μ g エリプタ 1 吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 μ g）を 1 日 1 回吸入投与する。

なお、症状に応じてアヌイティ 200 μ g エリプタ 1 吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 200 μ g）を 1 日 1 回吸入投与する。

米国：2019 年 1 月時点

| | |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 販売名 | ARNUIITY ELLIPTA |
| 剤形・規格 | 剤形：吸入剤 規格：フルチカゾンフランカルボン酸エステル 50 μ g、100 μ g、及び 200 μ g |
| 効能又は効果 | 喘息 ARNUIITY ELLIPTA は急性気管支痙攣軽減の適応はない。 |
| 用法及び用量 | 本剤は毎日同じ時間に 1 日 1 回吸入すること。本剤は 24 時間毎に 1 回を超えて使用してはならない。 毎吸入後に水による含嗽を推奨すること。 <u>成人及び 12 歳以上の青年：</u> 開始用量は、喘息の重症度に基づく。通常、吸入ステロイド剤を使用していない成人及び 12 歳以上の青年に対して推奨される開始用量は、100 μ g である。その他の成人及び 12 歳以上の青年に対しては、過去の薬物治療や疾患の重症度に応じ、開始用量を設定すること。ARNUIITY ELLIPTA 100 μ g を 2 週間投与しても効果がみられない成人及び 12 歳以上の青年では、ARNUIITY ELLIPTA 200 μ g に切り替えることで、喘息コントロールの改善が得られる可能性がある。 成人及び 12 歳以上の青年に対して推奨される最大用量は 200 μ g である。 <u>5～11 歳の小児：</u> 5～11 歳の小児に対して推奨される用量は 50 μ g を 1 日 1 回である。 |

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びオーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「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のみ投与すること。[FF の高用量の吸入投与により、ラットの胎児では母動物毒性に関連した胎児の低体重、胸骨の不完全骨化の発現率増加、ウサギでは流産が報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人に対しては、患者に対する本剤の重要性を考慮した上で授乳の中止あるいは本剤の投与を中止すること。[他の副腎皮質ステロイド剤はヒト乳汁中に移行することが知られている。ラット

の授乳期に FF を投与したとき、生後 10 日の出生児血漿中に薬物が検出された (6/54 例) 。]

| 出典 | 記載内容 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 米国の添付文書 (2019 年 1 月) | <p>Pregnancy <u>Risk Summary</u> There are insufficient data on the use of ARNUITY ELLIPTA in pregnant women. There are clinical considerations with use of ARNUITY ELLIPTA in pregnant women to inform a drug-associated risk. (<i>See Clinical Considerations.</i>) In animal reproduction studies, fluticasone furoate administered by inhalation to rats and rabbits during the period of organogenesis produced no fetal structural abnormalities. The highest fluticasone furoate doses in the rat and rabbit studies were 4 times and 1 times the maximum recommended human daily inhalation dose (MRHDID), respectively. The estimated risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations 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><u>Clinical Considerations</u> Disease-Associated Maternal and/or Embryofetal Risk: In women with poorly or moderately controlled asthma, there is an increased risk of several perinatal outcomes such as pre-eclampsia in the mother and prematurity, low birth weight, and small for gestational age in the neonate. Pregnant women should be closely monitored and medication adjusted as necessary to maintain optimal control of asthma.</p> <p>Lactation <u>Risk Summary</u> There is no information available on the presence of fluticasone furoate in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Low concentrations of other ICS have been detected in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ARNUITY ELLIPTA and any potential adverse effects on the breastfed child from fluticasone furoate or from the underlying maternal condition.</p> |
| オーストラリアの 分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) | <p>B3 (2018 年 12 月 TGA* database) 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. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.</p> |

*TGA: Therapeutic Goods Administration

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

【使用上の注意】「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（国内での使用経験がない）。

| 出典 | 記載内容 |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>米国の添付文書 (2019年1月)</p> | <p>Pediatric Use The safety and efficacy of ARNUITY ELLIPTA in pediatric patients with asthma aged 5 to 11 years have been established in 3 clinical trials. In those trials, 234 subjects were administered ARNUITY ELLIPTA 50 mcg once daily. Subjects aged 5 to 11 years demonstrated safety and efficacy results similar to those observed in subjects aged 12 years and older. The safety and efficacy of ARNUITY ELLIPTA have not been established in pediatric patients aged younger than 5 years.</p> <p><u>Effects on Growth</u> Orally inhaled corticosteroids may cause a reduction in growth velocity when administered to children and adolescents. A reduction of growth velocity in children and adolescents 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 furoate, on final adult height are not known.</p> |

ⅩⅢ. 備考

その他の関連資料

吸入器(エリプタ®)をご使用になる方へ



〈お願い〉 お薬がムダになってしまうので、吸入するとき以外はカバーを開けないでください

表示の見方 カウンターの表示を確認してください

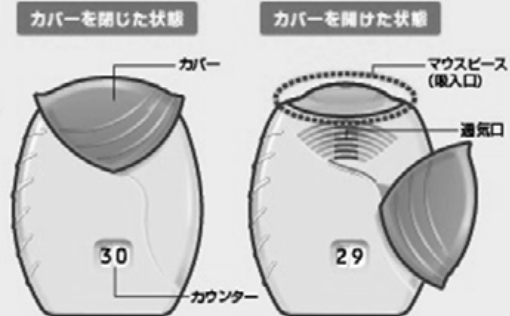
- **30** 薬の残りの使用回数が表示されます。未使用の状態では、最大使用回数[※]が表示されています。
- **9** 薬の残りが「9」以下になると、左側が赤色に変わります。
- 薬がなくなり、カウンターが「0」になった後にカバーを開けると、カウンター表示が赤色に変わります。
※「7」「14」「30」の3種類があります

用法・用量

主治医から指示された用法・用量に従ってください。
(なるべく同じ時間帯に)1日1回1吸入してください。

注意事項

- 包装トレイは使用開始直前に開封してください。
- 包装トレイ開封後は6週間以内に使用してください。薬が残った場合、保管しないで廃棄してください。
- 高温多湿を避けて、室温で保管してください。
- カバーを開けるときに重さ(抵抗)を感じることや、きしみ音がすることがあります。これは、吸入器の内部で薬がセットされるとき音で、故障ではありません。
- カバーを開けてから吸入するまで、振ったり叩いたりしないでください。



薬の吸入は裏面の使用説明書をよく読んでから行ってください

よくあるQ&A

Q. カバーを誤って開けた場合、薬はどうなりますか？

A. カバーを開ける毎に、1回分の薬がセットされます。そのまま吸入せずにカバーを閉じると、薬は内部に格納されるので、その1回分を再び使用することはできません。次回カバーを開けたときは、新しい薬がセットされるので、一度に2回分を吸入することはありません。

Q. 吸入を忘れた場合は、どのようにすればよいですか？

A. 通常通りに吸入できなかった場合は、気が付いた時点で、速やかに1回分を吸入してください。次の日からは、通常の時間帯に1日1回1吸入してください。吸入を忘れていた場合でも、1日1回を超えて吸入しない、一度に2回分を吸入しないよう、注意しましょう。

Q. 吸入した感覚はどのような感じでしょうか？

A. 薬が吸入されるとわずかな甘みや粉の感覚を口の中を感じます。しかし、薬の量がかくわずかであるため、甘みを感じない(吸入感を得られない)場合もあります。また、体調などによっても、甘みを感じない場合もあります。うまく吸入できているか不安な場合は、カバーを閉じずにそのまま追加で1~2回吸入を繰り返してください。

Q. 廃棄はどのようにすればよいですか？

A. 外側の容器はプラスチック製で、内部にはアルミシートが入っています。分解せずに地方自治体により定められた廃棄物処理法に従い、廃棄してください。

パソコン、携帯電話から動画による吸入方法などもご覧いただけます。

▶ <http://kusurigsk.jp/pc/index.html>

2次元コードが読み取れない場合は、インターネットに上記アドレスを直接入力ください。



エリプタの使い方のお問い合わせは

カスタマー・ケア・センター

TEL: 0120-562-306

(9:00~17:45/土日祝日および当社休業日を除く)

グラクソ・スミスクライン株式会社

吸入器(エリプタ®)の使い方



〈お願い〉 お薬がムダになってしまうので、吸入するとき以外はカバーを開けないでください

1



「カチッ」と音がするまでカバーを開ける

吸入の準備完了です。カウンターが1つ減ったことを確認してください。カバーを開け、吸入せずに閉じた場合、その1回分は吸入できません。

※カバーを開けるときに「カチッ」という音が聞こえにくい場合がありますが、カウンターが1つ減っていれば薬はセットされています

2



「フーツ」と息を吐き出す

無理をしない程度に息を吐き出してください。マウスピース(吸入口)に息を吹きかけないよう、注意してください。

3



マウスピース(吸入口)全体をしっかりとくわえ 思いっきり「スー—ツ」と深く吸い込む

肺の奥まで、空気を送り届けるイメージです。



4



吸入器から口を離し3~4秒程度、息を止める

5



ゆっくりと息を吐き、いつも通りに呼吸する

吸入後は吸入器(エリプタ)のカバーを閉じてください。

6



吸入後はうがいをする

のどや口の中に残っている薬を、洗い流しましょう。うがいは、副作用の予防になります。

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