

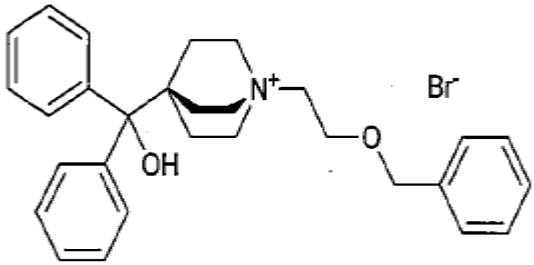
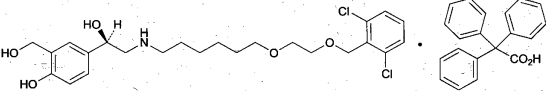
アノーロエリプタ7吸入 アノーロエリプタ30吸入 に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はグラクソ・スミスクライン株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

グラクソ・スミスクライン株式会社

第1部の略号等一覧

化学名および構造式

名称	化学名	構造式
(日本名) ウメクリジニウム 臭化物 (英名) Umeclidinium Bromide	(日本名) 1-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-4- (ヒドロキシジフェニルメチル)-1- アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン 臭化物 (英名) 1-[2-(Benzyloxy)ethyl]-4- (hydroxydiphenylmethyl)-1- azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide	
(日本名) ビランテロール トリフェニル酢 酸塩 (英名) Vilanterol Trifenatate	(日本名) 4-{(1R)-2-[(6-{2-[2,6-ジクロロベン ジル)オキシ]エトキシ}ヘキシル)ア ミノ]-1-ヒドロキシアチル}-2-(ヒド ロキシメチル)フェノール (2,2,2- トリフェニル酢酸塩) (英名) 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6- Dichlorobenzyl)oxy]ethoxy}hexyl) amino]-1-hydroxyethyl}-2- (hydroxymethyl)phenol mono(2,2,2-triphenylacetate)	

略号および略称

略号 (略称)	内容
ADME	吸収、分布、代謝および排泄
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
CCDS	企業中核データシート
COPD	慢性閉塞性肺疾患
cTnI	Cardiac troponin I
CYP2D6	チトクローム P450 2D6
CYP3A4	チトクローム P450 3A4
ESA	Ethnic Sensitivity Assessment
FEV ₁	1秒量
FF	フルチカゾンフランカルボン酸エステル
FF/UMEC	フルチカゾンフランカルボン酸エステルおよびウメクリジニウム臭化物の配合吸入用散剤
FF/UMEC/VI	フルチカゾンフランカルボン酸エステル、ウメクリジニウム臭化物およびビランテロールトリフェニル酢酸塩の配合吸入用散剤
FF/VI	フルチカゾンフランカルボン酸エステルおよびビランテロールトリフェニル酢酸塩の配合吸入用散剤
FTIM	First time into man
FVC	努力性肺活量
GOLD	慢性閉塞性肺疾患の診断・管理・予防のグローバルストラテジー
GSK	GlaxoSmithKline 社
HPA axis	視床下部-下垂体-副腎皮質系
ICS	吸入ステロイド薬

略号および略称（続き）

略号（略称）	内容
INN	医薬品の国際一般名
JAN	日本における医薬品一般的名称
JGL COPD	COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン
LABA	長時間作用性 β_2 刺激薬
LAMA	長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬
MCID	臨床的に意義のある差
mMRC	英国医学研究協議会の呼吸困難評価指標
MRC	英国医学研究協議会
NDPI	新規ドライパウダー吸入器（エリプタ）
PD	薬力学
PK	薬物動態
SGRQ	St George's Respiratory Questionnaire
TDI	Transition dyspnea index
TIO	チオトロピウム臭化物水和物
UMEC	ウメクリジニウム臭化物
UMEC/VI	ウメクリジニウム臭化物およびビランテロールトリフェニル酢酸塩の配合吸入用散剤
VI	ビランテロールトリフェニル酢酸塩

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1. 本申請に至った経緯

GlaxoSmithKline 社 (GSK) は、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の治療薬としてウメクリジニウム臭化物 (UMEC) およびピランテロールトリフェニル酢酸塩 (VI) の配合吸入用散剤 (以降の記載においては、本剤を UMEC/VI と称す) の製造販売承認申請を行うこととした。UMEC/VI は長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬 (LAMA) である UMEC (GSK 開発コード: GSK573719) と長時間作用性 β_2 刺激薬 (LABA) である VI (GSK 開発コード: GW642444) から構成される新規の固定用量の配合剤である。

UMEC/VI は、COPD の適応について、米国で 2013 年 12 月に承認され、欧州では現在承認審査中である。また、配合成分である UMEC については米国および欧州にて 2013 年 4 月に COPD の適応取得のための承認申請がなされ、VI に関しては現在開発中である (2014 年 3 月現在。各単剤および他の成分との配合剤に係る開発状況は 1.5.3.参照)。

UMEC/VI はエリプタ[®]と称される単一操作で作動する新規ドライパウダー吸入器 (NDPI) を用いて投与され、この吸入器には 2 つの両面アルミニウム製のストリップが装てんされており、7 回分もしくは 30 回分 (ブリスター 14 個もしくは 60 個) の投与が可能である。一方のストリップのブリスターには微粉化した UMEC、ステアリン酸マグネシウムおよび乳糖水和物の混合粉末が含まれ、他方のストリップのブリスターには微粉化した VI、ステアリン酸マグネシウムおよび乳糖水和物の混合粉末が充てんされている。1 回の吸入により、2 つのストリップからそれぞれブリスター 1 個分の内容物が同時に放出される機構になっている。

今般、UMEC/VI について、新有効成分含有医薬品および新医療用配合剤として表 1.5.1-1 に示したとおり製造販売承認申請を行うこととした。また、本剤は、各配合成分が充てんされた 2 つのブリスターストリップを専用吸入器に内蔵し一体型とすることにより医療上の有用性を発揮する製剤であり、平成 16 年 2 月 13 日付薬食審査発第 0213005 号「キット製品の取り扱いについて」に基づき、「キット製品」として申請を行うものである。

表 1.5.1-1 本申請内容

申請品目	アノーロエリプタ 7 吸入用、同 30 吸入用
効能・効果	慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎・肺気腫) の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解 (長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合)
用法・用量	通常、成人にはアノーロエリプタ 1 吸入 (ウメクリジニウムとして 62.5 μ g 及びピランテロールとして 25 μ g) を 1 日 1 回吸入投与する。

なお、本申請時点では UMEC/VI 62.5/25 μ g および 125/25 μ g の 2 用量について製造販売承認申請を行ったが、承認審査の過程において用法・用量を見直し、UMEC/VI 125/25 μ g に関する承認申請を取り下げることとした。

1.5.2. 開発計画

GSK は、これまでに UMEC/VI の COPD 適応に係る開発計画について医薬品医療機器総合機構（機構）と 2 回の対面助言を行った。その概略を以下に記載する。

医薬品 ██████████ 相談（平成 █████ 年 █████ 月 █████ 日、P2009）

本対面助言では、UMEC/VI の ██████████、および UMEC/VI の添加物である ██████████ の ██████████ について相談し、以下の助言を得た。

UMEC/VI の ██████████

- UMEC の ██████████ は ██████████ 開始前に検討しておくべきものであるが、██████████ および ██████████ の成績等を踏まえれば、日本人 COPD 患者において ██████████ 及び ██████████ の投与により ██████████ と考えられ、また ██████████ と ██████████ において UMEC の ██████████ ことから、██████████ において UMEC の用量を ██████████ 及び ██████████ とし ██████████ 受け入れ可能。
- ██████████（██████████）に参加すること、それと並行して ██████████ にて ██████████（██████████）██████████ 受け入れ可能であり、██████████、COPD の適応における ██████████ と考える。
- 必須とは言えないものの、██████████ 及び ██████████、その場合は ██████████ に留意すること。

UMEC/VI における ██████████

- UMEC/VI における ██████████ の ██████████（██████████）は、██████████ であることから、██████████ 必要ないと考える。

医薬品 ██████████ 相談（平成 █████ 年 █████ 月 █████ 日、P2405）

本対面助言では、UMEC/VI の ██████████ および ██████████ について相談し、以下の助言を得た。

██████████

- 配合剤の ██████████ であるが、臨床において LAMA と LABA の併用意義は明らかであり、██████████、██████████、UMEC/VI においては ██████████ と考える。
- ██████████ 必要がある。

██████████

- UMEC/VI の 14 吸入用製剤及び 30 吸入用製剤の違いは、██████████ 及び ██████████ のみであり、██████████ ことから、██████████

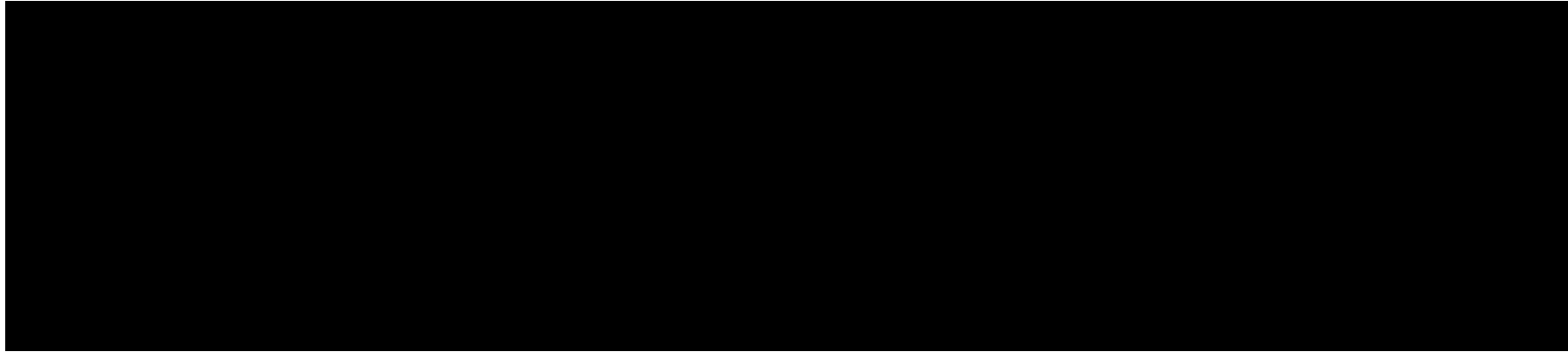
■■■■を基準ロットとした■■■■及び■■■■をも
 って、■■■■及び■■■■の■■■■受け入れ可能。

上述した対面助言における機構の助言を踏まえ、本剤における開発計画を立案、実施した。開発計画およびその概要については、第2部での当該内容の記載場所を表 1.5.2-1 に示し、本項における記載を省略する。

また、開発の経緯図を図 1.5.2-1～図 1.5.2-4 に示す。

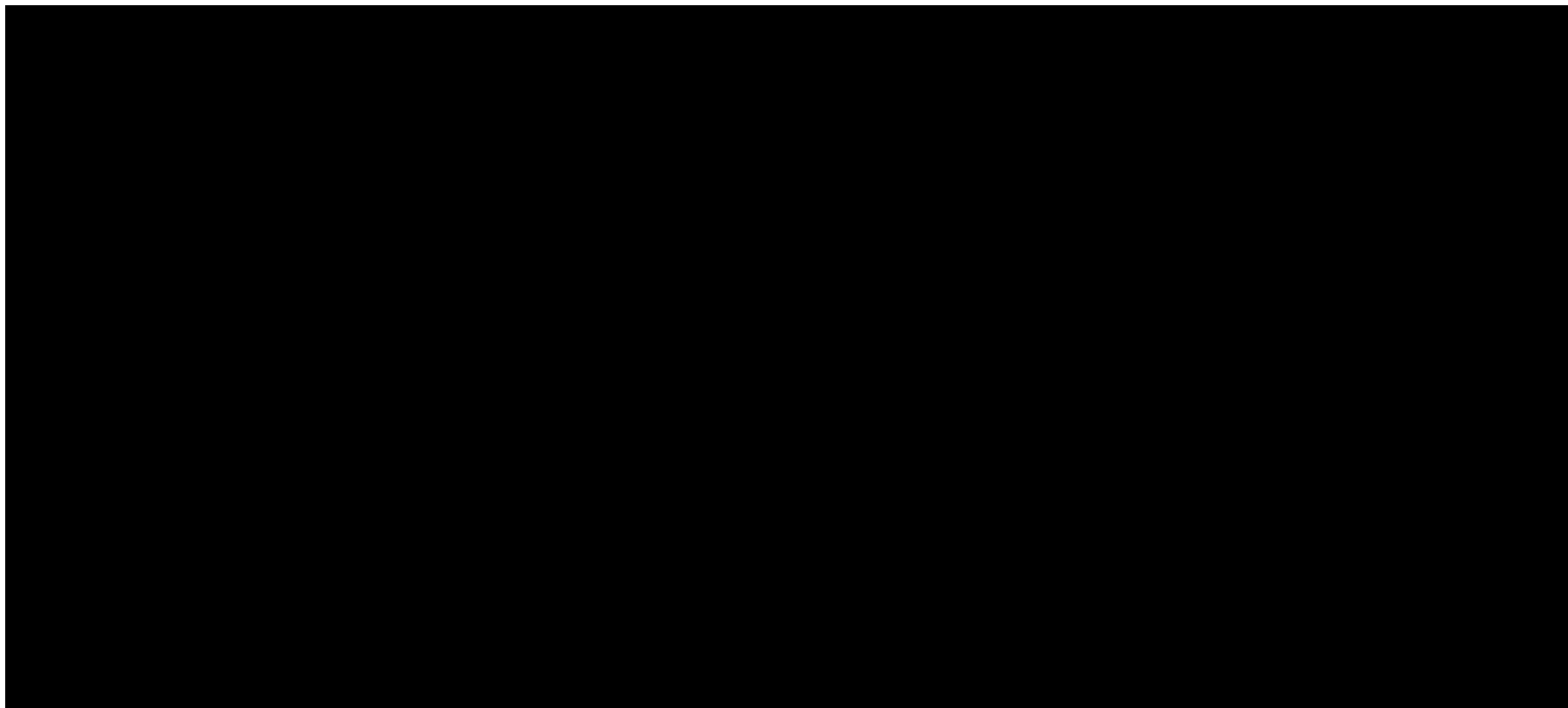
表 1.5.2-1 第1部(5)に関する内容の第2部における記載場所

第1部(5)に記載する内容	第2部での記載箇所
COPDの病態および治療	2.5.1.1 慢性閉塞性肺疾患 2.5.1.2 現在の薬物療法
本申請における臨床試験データパッケージ	2.5.1.4 臨床開発データパッケージ
本剤の有効性、安全性に基づく有用性に関する記載	2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論
申請製剤、臨床試験に使用した製剤	2.3.P.2 製剤開発の経緯
非臨床試験成績(薬理、薬物動態、毒性)	2.4 非臨床試験の概括評価 2.4.2 薬理試験 2.4.3 薬物動態 2.4.4 毒性試験



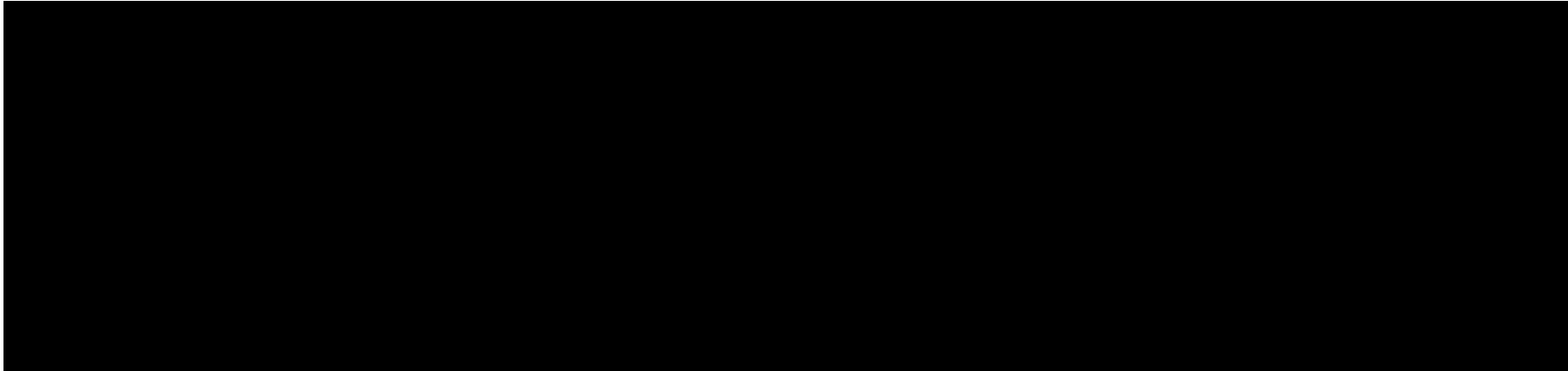
1. 試験開始時期不明

図 1.5.2-1 開発の経緯図：非臨床試験



1. フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）と VI の配合吸入用散剤（FF/VI）であるレルベア®エリプタ®のデータパッケージと共通の臨床試験であり、これらの試験の報告書はレルベア®100 エリプタ®14 吸入用他の申請資料概要において提出済みであるため、本申請資料概要の第 5 部への添付を省略した。

図 1.5.2-2 開発の経緯図：臨床薬理試験



1. レルベア®エリプタ®のデータパッケージと共通の臨床試験であり、これらの試験の報告書はレルベア®100 エリプタ®14 吸入用他の申請資料概要において提出済みであるため、本申請資料概要の第 5 部への添付を省略した。
2. 健康成人、COPD 患者および喘息患者対象試験

図 1.5.2-2 開発の経緯図：臨床薬理試験（続き）

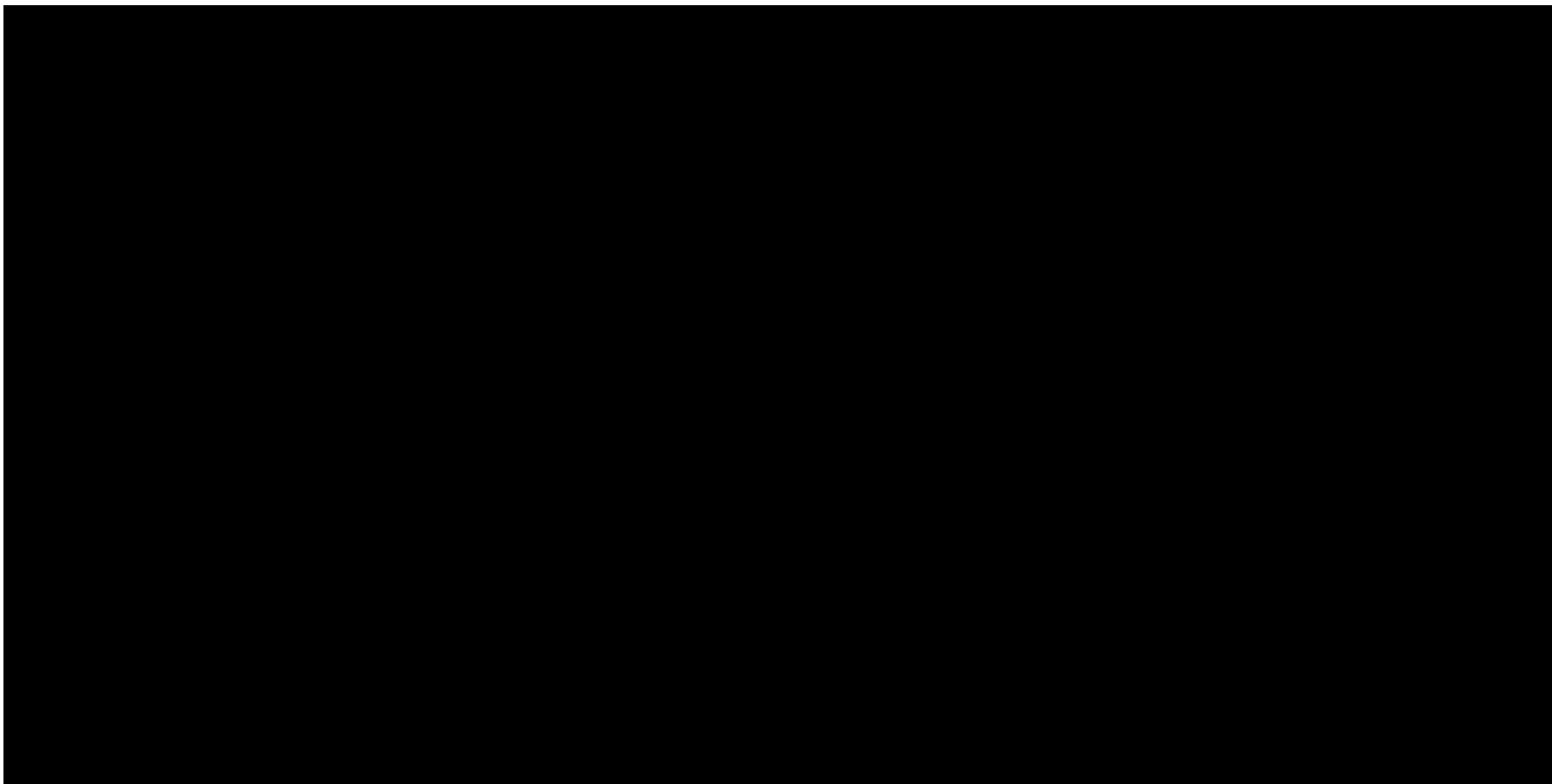
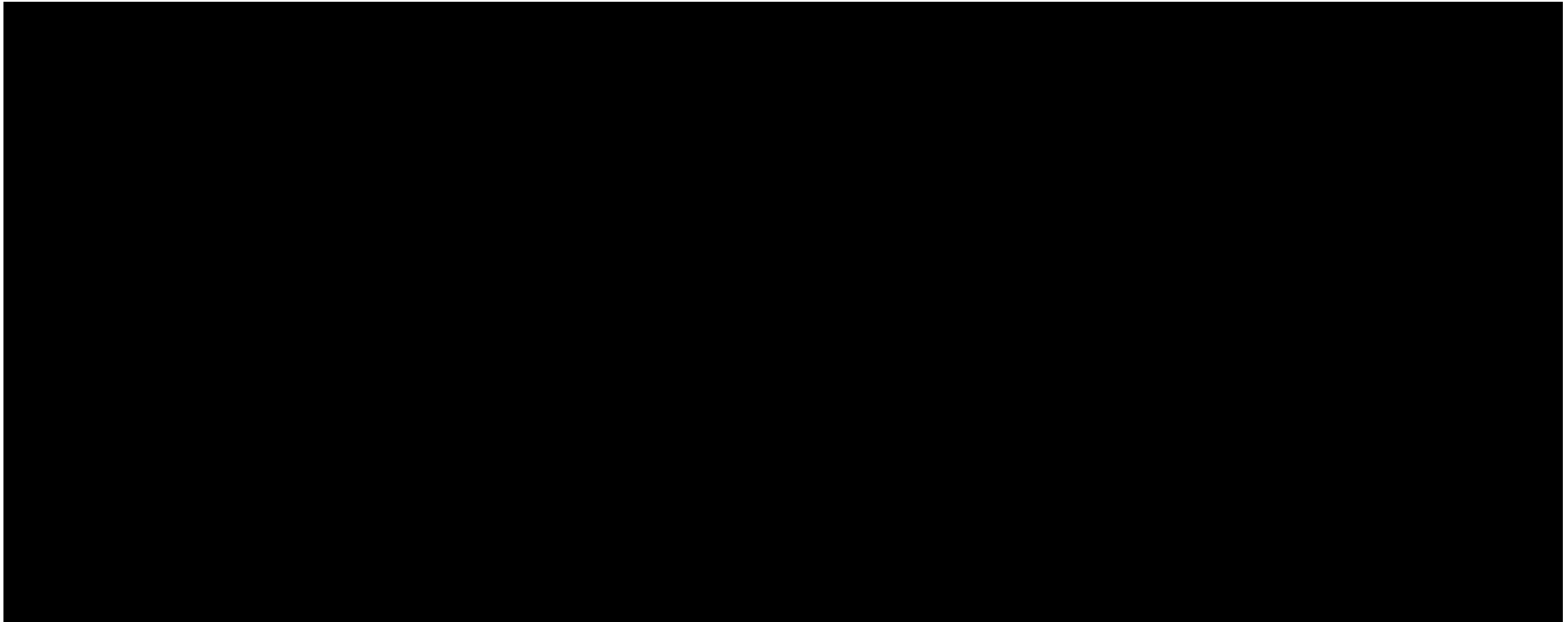


図 1.5.2-3 開発の経緯図：COPD 患者を対象にした臨床薬理試験および臨床試験



1. レルベア®エリプタ®のデータパッケージと共通の臨床試験であり、これらの試験の報告書はレルベア®100 エリプタ®14 吸入用他の申請資料概要において提出済みであるため、本申請資料概要の第5部への添付を省略した。

図 1.5.2-4 開発の経緯図：喘息患者を対象にした臨床薬理試験および臨床試験

1.5.3. 海外および本邦における申請製剤、申請効能以外での開発状況（2014年3月現在）

1.5.3.1. UMEC 単剤の [] に係る開発

国内外において、UMEC 単剤の [] に係る開発が進められている。UMEC 単剤は今回申請した UMEC/VI と [] である。UMEC 単剤の臨床データパッケージは、 [] しており、欧米では 2013 年 4 月に承認申請されている。

本邦においては、UMEC 単剤を用いた []、 []、 []、 [] している。

1.5.3.2. VI 単剤の [] に係る開発

海外の一部の地域（米国および欧州）では、 [] における VI 単剤の開発が進められている。VI 単剤は [] である。

なお、現在のところ、本邦においては VI 単剤の []。

1.5.3.3. UMEC を含む ICS（吸入ステロイド薬）/LAMA 配合剤の [] に係る開発

海外では、FF と UMEC の配合剤（FF/UMEC）について [] としての開発が進められている。FF/UMEC も [] である。海外では [] における FF/UMEC の [] の [] である。 [] をもとに、FF/UMEC の []、 [] を開始する予定である。

なお、本邦では、 [] を検討中である。

1.5.3.4. VI を含む ICS/LABA 配合剤の喘息および COPD に係る開発

国内外において、FF/VI について成人喘息および COPD 治療薬としての開発が行われ、現在、本邦では成人気管支喘息の適応（レルベア®エリプタ®）、米国では COPD の適応、さらに欧州では COPD および成人喘息の両適応についてそれぞれ承認を取得している。また、 [] についても、国内外で開発が進められており、各配合成分について [] における [] がそれぞれ行われている。本邦からも [] に参加中である。

1.5.3.5. UMEC および VI を含む ICS/LAMA/LABA 配合剤の [] に係る開発

海外では、FF、UMEC および VI の配合剤（FF/UMEC/VI）について [] 治療薬としての開発が進められている。FF/UMEC/VI も [] である。現在までに [] が実施され、 [] が開始されるところである。

なお、本邦からも [] へ参加する予定である。

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

本剤は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）の治療薬として、米国では2013年12月18日に承認され、欧州では■■■年■■月■■日に承認申請され現在審査中である（■■■年■■月現在）。米国および欧州における本剤の承認および承認申請状況を表1.6-1に示す。

企業中核データシート（Company Core Data Sheet）を1.6.1に、米国の添付文書およびその和訳を1.6.2に示す。

表 1.6-1 米国および欧州における本剤の承認および承認申請状況

国名	販売名	表示量 (UMEC/VI)	申請年月日 /承認年月日	効能・効果および用法・用量
米国	ANORO ELLIPTA	62.5/25 μg^1	2012年 12月18日 / 2013年 12月18日	効能・効果： ANORO ELLIPTA is a combination anticholinergic/long-acting beta ₂ -adrenergic agonist (anticholinergic/LABA) indicated for the long-term, once-daily, maintenance treatment of airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), including chronic bronchitis and/or emphysema. 用法・用量： ANORO ELLIPTA (umeclidinium/vilanterol 62.5 mcg/25 mcg) should be administered as 1 inhalation once daily by the orally inhaled route only. ANORO ELLIPTA should be taken at the same time every day. Do not use ANORO ELLIPTA more than 1 time every 24 hours. No dosage adjustment is required for geriatric patients, patients with renal impairment, or patients with moderate hepatic impairment.
欧州	ANORO ELLIPTA (案)	55/22 μg^2	■■■年 ■■月■■日 / -	効能・効果（案）： ANORO is indicated as a maintenance bronchodilator treatment to relieve symptoms in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 用法・用量（案）： The recommended dose is one inhalation of ANORO 55/22 micrograms once daily. ANORO should be administered once daily at the same time of the day each day to maintain bronchodilation. The maximum dose is one inhalation of ANORO 55/22 micrograms once daily.

1. ウメクリジニウム/ビランテロールとしての含有量
2. ウメクリジニウム/ビランテロールとしての送達量

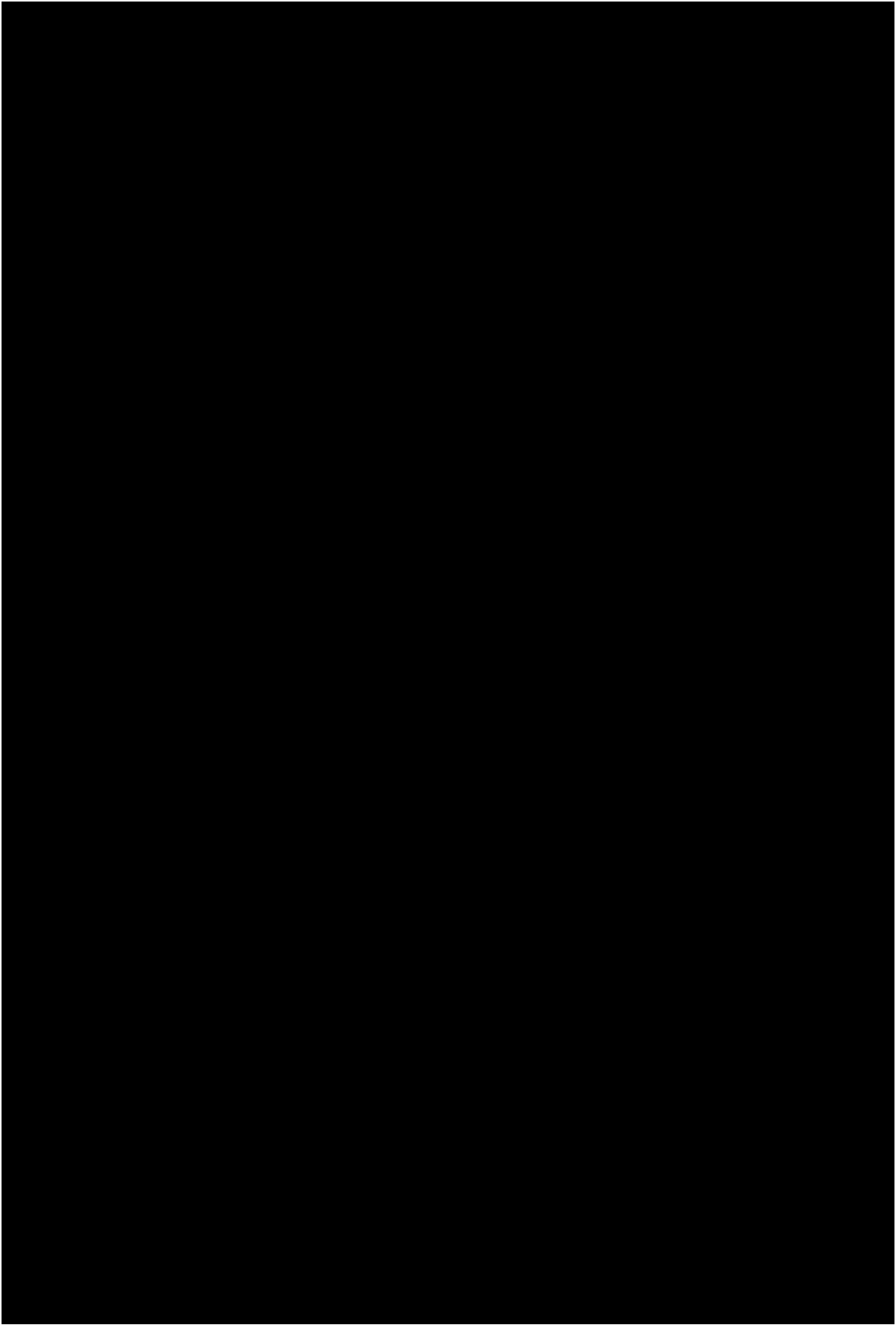
Active Name: Umeclidinium/vilanterol
Version Number: [REDACTED]
Version Date: [REDACTED]

GLOBAL DATASHEET
Umeclidinium/vilanterol

Active Name: Umeclidinium/vilanterol

Version Number: [REDACTED]

Version Date: [REDACTED]



HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use the ANORO ELLIPTA inhaler safely and effectively. See full prescribing information for ANORO ELLIPTA.

ANORO ELLIPTA (umeclidinium and vilanterol inhalation powder)
FOR ORAL INHALATION USE
Initial U.S. Approval: 2013

WARNING: ASTHMA-RELATED DEATH

See full prescribing information for complete boxed warning.

- Long-acting beta₂-adrenergic agonists (LABA), such as vilanterol, one of the active ingredients in ANORO ELLIPTA, increase the risk of asthma-related death. A placebo-controlled trial with another LABA (salmeterol) showed an increase in asthma-related deaths in subjects receiving salmeterol. This finding with salmeterol is considered a class effect of all LABA, including vilanterol. (5.1)
- The safety and efficacy of ANORO ELLIPTA in patients with asthma have not been established. ANORO ELLIPTA is not indicated for the treatment of asthma. (5.1)

INDICATIONS AND USAGE

ANORO ELLIPTA is a combination of umeclidinium, an anticholinergic, and vilanterol, a long-acting beta₂-adrenergic agonist (LABA), indicated for the long-term, once-daily, maintenance treatment of airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). (1)

Important limitations: Not indicated for the relief of acute bronchospasm or for the treatment of asthma. (1, 5.2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- For oral inhalation only. (2)
- Maintenance treatment of COPD: 1 inhalation of ANORO ELLIPTA once daily. (2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Inhalation Powder. Inhaler containing 2 double-foil blister strips of powder formulation for oral inhalation. One strip contains umeclidinium 62.5 mcg per blister and the other contains vilanterol 25 mcg per blister. (3)

CONTRAINDICATIONS

- Severe hypersensitivity to milk proteins or any ingredients. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- LABA increase the risk of asthma-related death. (5.1)
- Do not initiate in acutely deteriorating COPD or to treat acute symptoms. (5.2)

- Do not use in combination with an additional medicine containing LABA because of risk of overdose. (5.3)
- If paradoxical bronchospasm occurs, discontinue ANORO ELLIPTA and institute alternative therapy. (5.5)
- Use with caution in patients with cardiovascular disorders. (5.7)
- Use with caution in patients with convulsive disorders, thyrotoxicosis, diabetes mellitus, and ketoacidosis. (5.8)
- Worsening of narrow-angle glaucoma may occur. Use with caution in patients with narrow-angle glaucoma and instruct patients to contact a physician immediately if symptoms occur. (5.9)
- Worsening of urinary retention may occur. Use with caution in patients with prostatic hyperplasia or bladder-neck obstruction and instruct patients to contact a physician immediately if symptoms occur. (5.10)
- Be alert to hypokalemia and hyperglycemia. (5.11)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence $\geq 1\%$ and more common than placebo) include pharyngitis, sinusitis, lower respiratory tract infection, constipation, diarrhea, pain in extremity, muscle spasms, neck pain, and chest pain. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact GlaxoSmithKline at 1-888-825-5249 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Strong cytochrome P450 3A4 inhibitors (e.g., ketoconazole): Use with caution. May cause cardiovascular effects. (7.1)
- Monoamine oxidase inhibitors and tricyclic antidepressants: Use with extreme caution. May potentiate effect of vilanterol on cardiovascular system. (7.2)
- Beta-blockers: Use with caution. May block bronchodilatory effects of beta-agonists and produce severe bronchospasm. (7.3)
- Diuretics: Use with caution. Electrocardiographic changes and/or hypokalemia associated with non-potassium-sparing diuretics may worsen with concomitant beta-agonists. (7.4)
- Anticholinergics: May interact additively with concomitantly used anticholinergic medications. Avoid administration of ANORO ELLIPTA with other anticholinergic-containing drugs. (7.5)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 12/2013

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: ASTHMA-RELATED DEATH

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Asthma-Related Death
- 5.2 Deterioration of Disease and Acute Episodes
- 5.3 Excessive Use of ANORO ELLIPTA and Use With Other Long-Acting Beta₂-Agonists
- 5.4 Drug Interactions With Strong Cytochrome P450 3A4 Inhibitors
- 5.5 Paradoxical Bronchospasm
- 5.6 Hypersensitivity Reactions
- 5.7 Cardiovascular Effects
- 5.8 Coexisting Conditions
- 5.9 Worsening of Narrow-Angle Glaucoma
- 5.10 Worsening of Urinary Retention
- 5.11 Hypokalemia and Hyperglycemia

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Inhibitors of Cytochrome P450 3A4
- 7.2 Monoamine Oxidase Inhibitors and Tricyclic Antidepressants
- 7.3 Beta-Adrenergic Receptor Blocking Agents

- 7.4 Non-Potassium-Sparing Diuretics

- 7.5 Anticholinergics

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Labor and Delivery
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Hepatic Impairment
- 8.7 Renal Impairment

10 OVERDOSAGE

- 10.1 Umeclidinium
- 10.2 Vilanterol

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Dose-Ranging Trials
- 14.2 Confirmatory Trials

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: ASTHMA-RELATED DEATH

Long-acting beta₂-adrenergic agonists (LABA) increase the risk of asthma-related death. Data from a large placebo-controlled US trial that compared the safety of another LABA (salmeterol) with placebo added to usual asthma therapy showed an increase in asthma-related deaths in subjects receiving salmeterol. This finding with salmeterol is considered a class effect of all LABA, including vilanterol, one of the active ingredients in ANORO™ ELLIPTA™ [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

The safety and efficacy of ANORO ELLIPTA in patients with asthma have not been established. ANORO ELLIPTA is not indicated for the treatment of asthma.

1 INDICATIONS AND USAGE

ANORO ELLIPTA is a combination anticholinergic/long-acting beta₂-adrenergic agonist (anticholinergic/LABA) indicated for the long-term, once-daily, maintenance treatment of airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), including chronic bronchitis and/or emphysema.

Important Limitations of Use: ANORO ELLIPTA is NOT indicated for the relief of acute bronchospasm or for the treatment of asthma.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

ANORO ELLIPTA (umeclidinium/vilanterol 62.5 mcg/25 mcg) should be administered as 1 inhalation once daily by the orally inhaled route only.

ANORO ELLIPTA should be taken at the same time every day. Do not use ANORO ELLIPTA more than 1 time every 24 hours.

No dosage adjustment is required for geriatric patients, patients with renal impairment, or patients with moderate hepatic impairment [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Inhalation Powder. Disposable light grey and red plastic inhaler containing 2 double-foil blister strips, each with 30 blisters containing powder intended for oral inhalation only. One strip contains umeclidinium (62.5 mcg per blister), and the other strip contains vilanterol (25 mcg per blister). An institutional pack containing 7 blisters per strip is also available.

4 CONTRAINDICATIONS

The use of ANORO ELLIPTA is contraindicated in patients with severe hypersensitivity to milk proteins or who have demonstrated hypersensitivity to umeclidinium, vilanterol, or any of the excipients [see *Warnings and Precautions (5.6)*, *Description (11)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Asthma-Related Death

- Data from a large placebo-controlled trial in subjects with asthma showed that LABA may increase the risk of asthma-related death. Data are not available to determine whether the rate of death in patients with COPD is increased by LABA.
- A 28-week, placebo-controlled, US trial comparing the safety of another LABA (salmeterol) with placebo, each added to usual asthma therapy, showed an increase in asthma-related deaths in subjects receiving salmeterol (13/13,176 in subjects treated with salmeterol vs. 3/13,179 in subjects treated with placebo; relative risk: 4.37 [95% CI: 1.25, 15.34]). The increased risk of asthma-related death is considered a class effect of LABA, including vilanterol, one of the active ingredients in ANORO ELLIPTA.
- No trial adequate to determine whether the rate of asthma-related death is increased in subjects treated with ANORO ELLIPTA has been conducted. The safety and efficacy of ANORO ELLIPTA in patients with asthma have not been established. ANORO ELLIPTA is not indicated for the treatment of asthma.

5.2 Deterioration of Disease and Acute Episodes

ANORO ELLIPTA should not be initiated in patients during rapidly deteriorating or potentially life-threatening episodes of COPD. ANORO ELLIPTA has not been studied in subjects with acutely deteriorating COPD. The initiation of ANORO ELLIPTA in this setting is not appropriate.

ANORO ELLIPTA should not be used for the relief of acute symptoms, i.e., as rescue therapy for the treatment of acute episodes of bronchospasm. ANORO ELLIPTA has not been studied in the relief of acute symptoms and extra doses should not be used for that purpose. Acute symptoms should be treated with an inhaled, short-acting beta₂-agonist.

When beginning treatment with ANORO ELLIPTA, patients who have been taking oral or inhaled, short-acting beta₂-agonists on a regular basis (e.g., 4 times a day) should be instructed to discontinue the regular use of these drugs and to use them only for symptomatic relief of acute respiratory symptoms. When prescribing ANORO ELLIPTA, the healthcare provider should also prescribe an inhaled, short-acting beta₂-agonist and instruct the patient on how it should be used. Increasing inhaled, short-acting beta₂-agonist use is a signal of deteriorating disease for which prompt medical attention is indicated.

COPD may deteriorate acutely over a period of hours or chronically over several days or longer. If ANORO ELLIPTA no longer controls symptoms of bronchoconstriction; the patient's inhaled, short-acting, beta₂-agonist becomes less effective; or the patient needs more short-acting beta₂-agonist than usual, these may be markers of deterioration of disease. In this setting a re-evaluation of the patient and the COPD treatment regimen should be undertaken at once. Increasing the daily dose of ANORO ELLIPTA beyond the recommended dose is not appropriate in this situation.

5.3 Excessive Use of ANORO ELLIPTA and Use With Other Long-Acting Beta₂-Agonists

ANORO ELLIPTA should not be used more often than recommended, at higher doses than recommended, or in conjunction with other medicines containing LABA, as an overdose

may result. Clinically significant cardiovascular effects and fatalities have been reported in association with excessive use of inhaled sympathomimetic drugs. Patients using ANORO ELLIPTA should not use another medicine containing a LABA (e.g., salmeterol, formoterol fumarate, arformoterol tartrate, indacaterol) for any reason.

5.4 Drug Interactions With Strong Cytochrome P450 3A4 Inhibitors

Caution should be exercised when considering the coadministration of ANORO ELLIPTA with long-term ketoconazole and other known strong cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) inhibitors (e.g., ritonavir, clarithromycin, conivaptan, indinavir, itraconazole, lopinavir, nefazodone, nelfinavir, saquinavir, telithromycin, troleandomycin, voriconazole) because increased cardiovascular adverse effects may occur [*see Drug Interactions (7.1), Clinical Pharmacology (12.3)*].

5.5 Paradoxical Bronchospasm

As with other inhaled medicines, ANORO ELLIPTA can produce paradoxical bronchospasm, which may be life threatening. If paradoxical bronchospasm occurs following dosing with ANORO ELLIPTA, it should be treated immediately with an inhaled, short-acting bronchodilator; ANORO ELLIPTA should be discontinued immediately; and alternative therapy should be instituted.

5.6 Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions may occur after administration of ANORO ELLIPTA. There have been reports of anaphylactic reactions in patients with severe milk protein allergy after inhalation of other powder products containing lactose; therefore, patients with severe milk protein allergy should not use ANORO ELLIPTA [*see Contraindications (4)*].

5.7 Cardiovascular Effects

Vilanterol, like other beta₂-agonists, can produce a clinically significant cardiovascular effect in some patients as measured by increases in pulse rate, systolic or diastolic blood pressure, or symptoms [*see Clinical Pharmacology (12.2)*]. If such effects occur, ANORO ELLIPTA may need to be discontinued. In addition, beta-agonists have been reported to produce electrocardiographic changes, such as flattening of the T wave, prolongation of the QTc interval, and ST segment depression, although the clinical significance of these findings is unknown.

Therefore, ANORO ELLIPTA should be used with caution in patients with cardiovascular disorders, especially coronary insufficiency, cardiac arrhythmias, and hypertension.

5.8 Coexisting Conditions

ANORO ELLIPTA, like all medicines containing sympathomimetic amines, should be used with caution in patients with convulsive disorders or thyrotoxicosis and in those who are unusually responsive to sympathomimetic amines. Doses of the related beta₂-adrenoceptor agonist albuterol, when administered intravenously, have been reported to aggravate preexisting diabetes mellitus and ketoacidosis.

5.9 Worsening of Narrow-Angle Glaucoma

ANORO ELLIPTA should be used with caution in patients with narrow-angle glaucoma. Prescribers and patients should be alert for signs and symptoms of acute narrow-angle glaucoma (e.g., eye pain or discomfort, blurred vision, visual halos or colored images in association with red eyes from conjunctival congestion and corneal edema). Instruct patients to consult a physician immediately should any of these signs or symptoms develop.

5.10 Worsening of Urinary Retention

ANORO ELLIPTA should be used with caution in patients with urinary retention. Prescribers and patients should be alert for signs and symptoms of urinary retention (e.g., difficulty passing urine, painful urination), especially in patients with prostatic hyperplasia or bladder-neck obstruction. Instruct patients to consult a physician immediately should any of these signs or symptoms develop.

5.11 Hypokalemia and Hyperglycemia

Beta-adrenergic agonist medicines may produce significant hypokalemia in some patients, possibly through intracellular shunting, which has the potential to produce adverse cardiovascular effects. The decrease in serum potassium is usually transient, not requiring supplementation. Beta-agonist medicines may produce transient hyperglycemia in some patients. In 4 clinical trials of 6-month duration evaluating ANORO ELLIPTA in subjects with COPD, there was no evidence of a treatment effect on serum glucose or potassium.

6 ADVERSE REACTIONS

LABA, such as vilanterol, one of the active ingredients in ANORO ELLIPTA, increase the risk of asthma-related death. ANORO ELLIPTA is not indicated for the treatment of asthma. *[See Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1).]*

The following adverse reactions are described in greater detail in other sections:

- Paradoxical bronchospasm *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Cardiovascular effects *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Worsening of narrow-angle glaucoma *[see Warnings and Precautions (5.9)]*
- Worsening of urinary retention *[see Warnings and Precautions (5.10)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared with rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The clinical program for ANORO ELLIPTA included 8,138 subjects with COPD in four 6-month lung function trials, one 12-month long-term safety study, and 9 other trials of shorter duration. A total of 1,124 subjects have received at least 1 dose of ANORO ELLIPTA (umeclidinium/vilanterol 62.5 mcg/25 mcg), and 1,330 subjects have received a higher dose of umeclidinium/vilanterol (125 mcg/25 mcg). The safety data described below are based on the four 6-month and the one 12-month trials. Adverse reactions observed in the other trials were similar to those observed in the confirmatory trials.

6-Month Trials: The incidence of adverse reactions associated with ANORO ELLIPTA in Table 1 is based on four 6-month trials: 2 placebo-controlled trials (Trials 1 and 2; n = 1,532 and n = 1,489, respectively) and 2 active-controlled trials (Trials 3 and 4; n = 843 and n = 869, respectively). Of the 4,733 subjects, 68% were male and 84% were Caucasian. They had a mean age of 63 years and an average smoking history of 45 pack-years, with 50% identified as current smokers. At screening, the mean post-bronchodilator percent predicted forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) was 48% (range: 13% to 76%), the mean post-bronchodilator FEV₁/forced vital capacity (FVC) ratio was 0.47 (range: 0.13 to 0.78), and the mean percent reversibility was 14% (range: -45% to 109%).

Subjects received 1 dose once daily of the following: ANORO ELLIPTA, umeclidinium/vilanterol 125 mcg/25 mcg, umeclidinium 62.5 mcg, vilanterol 25 mcg, active control, or placebo.

Table 1. Adverse Reactions With ANORO ELLIPTA With ≥1% Incidence and More Common Than With Placebo in Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Adverse Reaction	Placebo (n = 555) %	ANORO ELLIPTA (n = 842) %	Umeclidinium 62.5 mcg (n = 418) %	Vilanterol 25 mcg (n = 1,034) %
Infections and infestations				
Pharyngitis	<1	2	1	2
Sinusitis	<1	1	<1	1
Lower respiratory tract infection	<1	1	<1	<1
Gastrointestinal disorders				
Constipation	<1	1	<1	<1
Diarrhea	1	2	<1	2
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Pain in extremity	1	2	<1	2
Muscle spasms	<1	1	<1	<1
Neck pain	<1	1	<1	<1
General disorders and administration site conditions				
Chest pain	<1	1	<1	<1

Other adverse reactions with ANORO ELLIPTA observed with an incidence less than 1% but more common than with placebo included the following: productive cough, dry mouth, dyspepsia, abdominal pain, gastroesophageal reflux disease, vomiting, musculoskeletal chest

pain, chest discomfort, asthenia, atrial fibrillation, ventricular extrasystoles, supraventricular extrasystoles, myocardial infarction, pruritus, rash, and conjunctivitis.

12-Month Trial: In a long-term safety trial, 335 subjects were treated for up to 12 months with umeclidinium/vilanterol 125 mcg/25 mcg or placebo. The demographic and baseline characteristics of the long-term safety trial were similar to those of the placebo-controlled efficacy trials described above. Adverse reactions that occurred with a frequency of greater than or equal to 1% in the group receiving umeclidinium/vilanterol 125 mcg/25 mcg that exceeded that in placebo in this trial were: headache, back pain, sinusitis, cough, urinary tract infection, arthralgia, nausea, vertigo, abdominal pain, pleuritic pain, viral respiratory tract infection, toothache, and diabetes mellitus.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Inhibitors of Cytochrome P450 3A4

Vilanterol, a component of ANORO ELLIPTA, is a substrate of CYP3A4. Concomitant administration of the strong CYP3A4 inhibitor ketoconazole increases the systemic exposure to vilanterol. Caution should be exercised when considering the coadministration of ANORO ELLIPTA with ketoconazole and other known strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ritonavir, clarithromycin, conivaptan, indinavir, itraconazole, lopinavir, nefazodone, nelfinavir, saquinavir, telithromycin, troleandomycin, voriconazole) [*see Warnings and Precautions (5.4), Clinical Pharmacology (12.3)*].

7.2 Monoamine Oxidase Inhibitors and Tricyclic Antidepressants

Vilanterol, like other beta₂-agonists, should be administered with extreme caution to patients being treated with monoamine oxidase inhibitors, tricyclic antidepressants, or drugs known to prolong the QTc interval or within 2 weeks of discontinuation of such agents, because the effect of adrenergic agonists on the cardiovascular system may be potentiated by these agents. Drugs that are known to prolong the QTc interval have an increased risk of ventricular arrhythmias.

7.3 Beta-Adrenergic Receptor Blocking Agents

Beta-blockers not only block the pulmonary effect of beta-agonists, such as vilanterol, a component of ANORO ELLIPTA, but may produce severe bronchospasm in patients with COPD. Therefore, patients with COPD should not normally be treated with beta-blockers. However, under certain circumstances, there may be no acceptable alternatives to the use of beta-adrenergic blocking agents for these patients; cardioselective beta-blockers could be considered, although they should be administered with caution.

7.4 Non-Potassium-Sparing Diuretics

The electrocardiographic changes and/or hypokalemia that may result from the administration of non-potassium-sparing diuretics (such as loop or thiazide diuretics) can be acutely worsened by beta-agonists, such as vilanterol, a component of ANORO ELLIPTA, especially when the recommended dose of the beta-agonist is exceeded. Although the clinical

significance of these effects is not known, caution is advised in the coadministration of ANORO ELLIPTA with non-potassium-sparing diuretics.

7.5 Anticholinergics

There is potential for an additive interaction with concomitantly used anticholinergic medicines. Therefore, avoid coadministration of ANORO ELLIPTA with other anticholinergic-containing drugs as this may lead to an increase in anticholinergic adverse effects [*see Warnings and Precautions (5.9, 5.10), Adverse Reactions (6)*].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Teratogenic Effects: Pregnancy Category C. There are no adequate and well-controlled trials of ANORO ELLIPTA or its individual components, umeclidinium and vilanterol, in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, ANORO ELLIPTA should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. Women should be advised to contact their physicians if they become pregnant while taking ANORO ELLIPTA.

Umeclidinium: There was no evidence of teratogenic effects in rats and rabbits at approximately 50 and 200 times, respectively, the MRHDID (maximum recommended human daily inhaled dose) in adults (on an AUC basis at maternal inhaled doses up to 278 mcg/kg/day in rats and at maternal subcutaneous doses up to 180 mcg/kg/day in rabbits).

Vilanterol: There were no teratogenic effects in rats and rabbits at approximately 13,000 and 70 times, respectively, the MRHDID in adults (on a mcg/m² basis at maternal inhaled doses up to 33,700 mcg/kg/day in rats and on an AUC basis at maternal inhaled doses up to 591 mcg/kg/day in rabbits). However, fetal skeletal variations were observed in rabbits at approximately 450 times the MRHDID in adults (on an AUC basis at maternal inhaled or subcutaneous doses of 5,740 or 300 mcg/kg/day, respectively). The skeletal variations included decreased or absent ossification in cervical vertebral centrum and metacarpals.

Nonteratogenic Effects: ***Umeclidinium:*** There were no effects on perinatal and postnatal developments in rats at approximately 80 times the MRHDID in adults (on an AUC basis at maternal subcutaneous doses up to 180 mcg/kg/day).

Vilanterol: There were no effects on perinatal and postnatal developments in rats at approximately 3,900 times the MRHDID in adults (on a mcg/m² basis at maternal oral doses up to 10,000 mcg/kg/day).

8.2 Labor and Delivery

There are no adequate and well-controlled human trials that have investigated the effects of ANORO ELLIPTA during labor and delivery.

Because beta-agonists may potentially interfere with uterine contractility, ANORO ELLIPTA should be used during labor only if the potential benefit justifies the potential risk.

8.3 Nursing Mothers

ANORO ELLIPTA: It is not known whether ANORO ELLIPTA is excreted in human breast milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when ANORO ELLIPTA is administered to a nursing woman. Since there are no data from well-controlled human studies on the use of ANORO ELLIPTA by nursing mothers, based on the data for the individual components, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue ANORO ELLIPTA, taking into account the importance of ANORO ELLIPTA to the mother.

Umeclidinium: It is not known whether umeclidinium is excreted in human breast milk. However, administration to lactating rats at approximately 25 times the MRHDID in adults resulted in a quantifiable level of umeclidinium in 2 pups, which may indicate transfer of umeclidinium in milk.

Vilanterol: It is not known whether vilanterol is excreted in human breast milk. However, other beta₂-agonists have been detected in human milk.

8.4 Pediatric Use

ANORO ELLIPTA is not indicated for use in children. The safety and efficacy in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Based on available data, no adjustment of the dosage of ANORO ELLIPTA in geriatric patients is necessary, but greater sensitivity in some older individuals cannot be ruled out.

Clinical trials of ANORO ELLIPTA for COPD included 2,143 subjects aged 65 and older and, of those, 478 subjects were aged 75 and older. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger subjects.

8.6 Hepatic Impairment

Patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh score of 7-9) showed no relevant increases in C_{max} or AUC, nor did protein binding differ between subjects with moderate hepatic impairment and their healthy controls. Studies in subjects with severe hepatic impairment have not been performed [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

8.7 Renal Impairment

There were no significant increases in either umeclidinium or vilanterol exposure in subjects with severe renal impairment ($CrCl < 30$ mL/min) compared with healthy subjects. No dosage adjustment is required in patients with renal impairment [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

10 OVERDOSAGE

No case of overdose has been reported with ANORO ELLIPTA.

ANORO ELLIPTA contains both umeclidinium and vilanterol; therefore, the risks associated with overdosage for the individual components described below apply to ANORO ELLIPTA. Treatment of overdosage consists of discontinuation of ANORO ELLIPTA together

with institution of appropriate symptomatic and/or supportive therapy. The judicious use of a cardioselective beta-receptor blocker may be considered, bearing in mind that such medicine can produce bronchospasm. Cardiac monitoring is recommended in cases of overdose.

10.1 Umeclidinium

High doses of umeclidinium may lead to anticholinergic signs and symptoms. However, there were no systemic anticholinergic adverse effects following a once-daily inhaled dose of up to 1,000 mcg umeclidinium (16 times the maximum recommended daily dose) for 14 days in subjects with COPD.

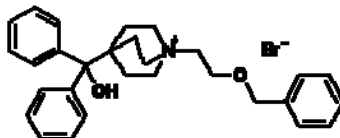
10.2 Vilanterol

The expected signs and symptoms with overdose of vilanterol are those of excessive beta-adrenergic stimulation and/or occurrence or exaggeration of any of the signs and symptoms of beta-adrenergic stimulation (e.g., angina, hypertension or hypotension, tachycardia with rates up to 200 beats/min, arrhythmias, nervousness, headache, tremor, seizures, muscle cramps, dry mouth, palpitation, nausea, dizziness, fatigue, malaise, insomnia, hyperglycemia, hypokalemia, metabolic acidosis). As with all inhaled sympathomimetic medicines, cardiac arrest and even death may be associated with an overdose of vilanterol.

11 DESCRIPTION

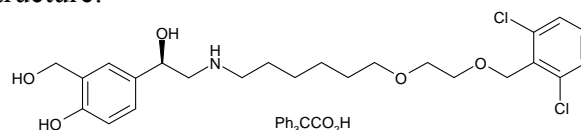
ANORO ELLIPTA is an inhalation powder drug product for delivery of a combination of umeclidinium (an anticholinergic) and vilanterol (a LABA) to patients by oral inhalation.

Umeclidinium bromide has the chemical name 1-[2-(benzyloxy)ethyl]-4-(hydroxydiphenylmethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide and the following chemical structure:



Umeclidinium bromide is a white powder with a molecular weight of 508.5, and the empirical formula is $C_{29}H_{34}NO_2 \cdot Br$ (as a quaternary ammonium bromide compound). It is slightly soluble in water.

Vilanterol trifenate has the chemical name triphenylacetic acid-4-[(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-dichlorobenzyl)oxy]ethoxy}hexyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol (1:1) and the following chemical structure:



Vilanterol trifenate is a white powder with a molecular weight of 774.8, and the empirical formula is $C_{24}H_{33}Cl_2NO_5 \cdot C_{20}H_{16}O_2$. It is practically insoluble in water.

ANORO ELLIPTA is a light grey and red plastic inhaler containing 2 double-foil blister strips. Each blister on one strip contains a white powder mix of micronized umeclidinium bromide (74.2 mcg equivalent to 62.5 mcg of umeclidinium), magnesium stearate (75 mcg), and

lactose monohydrate (to 12.5 mg), and each blister on the other strip contains a white powder mix of micronized vilanterol trifenate (40 mcg equivalent to 25 mcg of vilanterol), magnesium stearate (125 mcg), and lactose monohydrate (to 12.5 mg). The lactose monohydrate contains milk proteins. After the inhaler is activated, the powder within both blisters is exposed and ready for dispersion into the airstream created by the patient inhaling through the mouthpiece.

Under standardized *in vitro* test conditions, ANORO ELLIPTA delivers 55 mcg of umeclidinium and 22 mcg of vilanterol per dose when tested at a flow rate of 60 L/min for 4 seconds.

In adult subjects with obstructive lung disease and severely compromised lung function (COPD with FEV₁/FVC less than 70% and FEV₁ less than 30% predicted or FEV₁ less than 50% predicted plus chronic respiratory failure), mean peak inspiratory flow through the ELLIPTA inhaler was 66.5 L/min (range: 43.5 to 81.0 L/min).

The actual amount of drug delivered to the lung will depend on patient factors, such as inspiratory flow profile.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

ANORO ELLIPTA: ANORO ELLIPTA contains both umeclidinium and vilanterol. The mechanisms of action described below for the individual components apply to ANORO ELLIPTA. These drugs represent 2 different classes of medications (an anticholinergic and a LABA) that have different effects on clinical and physiological indices.

Umeclidinium: Umeclidinium is a long-acting, antimuscarinic agent, which is often referred to as an anticholinergic. It has similar affinity to the subtypes of muscarinic receptors M1 to M5. In the airways, it exhibits pharmacological effects through inhibition of M3 receptor at the smooth muscle leading to bronchodilation. The competitive and reversible nature of antagonism was shown with human and animal origin receptors and isolated organ preparations. In preclinical *in vitro* as well as *in vivo* studies, prevention of methacholine and acetylcholine-induced bronchoconstrictive effects was dose-dependent and lasted longer than 24 hours. The clinical relevance of these findings is unknown. The bronchodilation following inhalation of umeclidinium is predominantly a site-specific effect.

Vilanterol: Vilanterol is a LABA. *In vitro* tests have shown the functional selectivity of vilanterol was similar to salmeterol. The clinical relevance of this *in vitro* finding is unknown.

Although beta₂-receptors are the predominant adrenergic receptors in bronchial smooth muscle and beta₁-receptors are the predominant receptors in the heart, there are also beta₂-receptors in the human heart comprising 10% to 50% of the total beta-adrenergic receptors. The precise function of these receptors has not been established, but they raise the possibility that even highly selective beta₂-agonists may have cardiac effects.

The pharmacologic effects of beta₂-adrenergic agonist drugs, including vilanterol, are at least in part attributable to stimulation of intracellular adenylyl cyclase, the enzyme that catalyzes the conversion of adenosine triphosphate (ATP) to cyclic-3',5'-adenosine monophosphate (cyclic

AMP). Increased cyclic AMP levels cause relaxation of bronchial smooth muscle and inhibition of release of mediators of immediate hypersensitivity from cells, especially from mast cells.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiovascular Effects: Healthy Subjects: QTc interval prolongation was studied in a double-blind, multiple-dose, placebo- and positive-controlled crossover trial in 86 healthy subjects. The maximum mean (95% upper confidence bound) difference in QTcF from placebo after baseline correction was 4.6 (7.1) ms and 8.2 (10.7) ms for umeclidinium/vilanterol 125 mcg/25 mcg and umeclidinium/vilanterol 500 mcg/100 mcg (8/4 times the recommended dosage), respectively.

A dose-dependent increase in heart rate was also observed. The maximum mean (95% upper confidence bound) difference in heart rate from placebo after baseline correction was 8.8 (10.5) beats/min and 20.5 (22.3) beats/min seen 10 minutes after dosing for umeclidinium/vilanterol 125 mcg/25 mcg and umeclidinium/vilanterol 500 mcg/100 mcg, respectively.

Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The effect of ANORO ELLIPTA on cardiac rhythm in subjects diagnosed with COPD was assessed using 24-hour Holter monitoring in 6- and 12-month trials: 53 subjects received ANORO ELLIPTA, 281 subjects received umeclidinium/vilanterol 125 mcg/25 mcg, and 182 subjects received placebo. No clinically meaningful effects on cardiac rhythm were observed.

12.3 Pharmacokinetics

Linear pharmacokinetics was observed for umeclidinium (62.5 to 500 mcg) and vilanterol (25 to 100 mcg).

Absorption: Umeclidinium: Umeclidinium plasma levels may not predict therapeutic effect. Following inhaled administration of umeclidinium in healthy subjects, C_{max} occurred at 5 to 15 minutes. Umeclidinium is mostly absorbed from the lung after inhaled doses with minimum contribution from oral absorption. Following repeat dosing of inhaled ANORO ELLIPTA, steady state was achieved within 14 days with up to 1.8-fold accumulation.

Vilanterol: Vilanterol plasma levels may not predict therapeutic effect. Following inhaled administration of vilanterol in healthy subjects, C_{max} occurred at 5 to 15 minutes. Vilanterol is mostly absorbed from the lung after inhaled doses with negligible contribution from oral absorption. Following repeat dosing of inhaled ANORO ELLIPTA, steady state was achieved within 14 days with up to 1.7-fold accumulation.

Distribution: Umeclidinium: Following intravenous administration to healthy subjects, the mean volume of distribution was 86 L. *In vitro* plasma protein binding in human plasma was on average 89%.

Vilanterol: Following intravenous administration to healthy subjects, the mean volume of distribution at steady state was 165 L. *In vitro* plasma protein binding in human plasma was on average 94%.

Metabolism: Umeclidinium: *In vitro* data showed that umeclidinium is primarily metabolized by the enzyme cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) and is a substrate for the P-

glycoprotein (P-gp) transporter. The primary metabolic routes for umeclidinium are oxidative (hydroxylation, O-dealkylation) followed by conjugation (e.g., glucuronidation), resulting in a range of metabolites with either reduced pharmacological activity or for which the pharmacological activity has not been established. Systemic exposure to the metabolites is low.

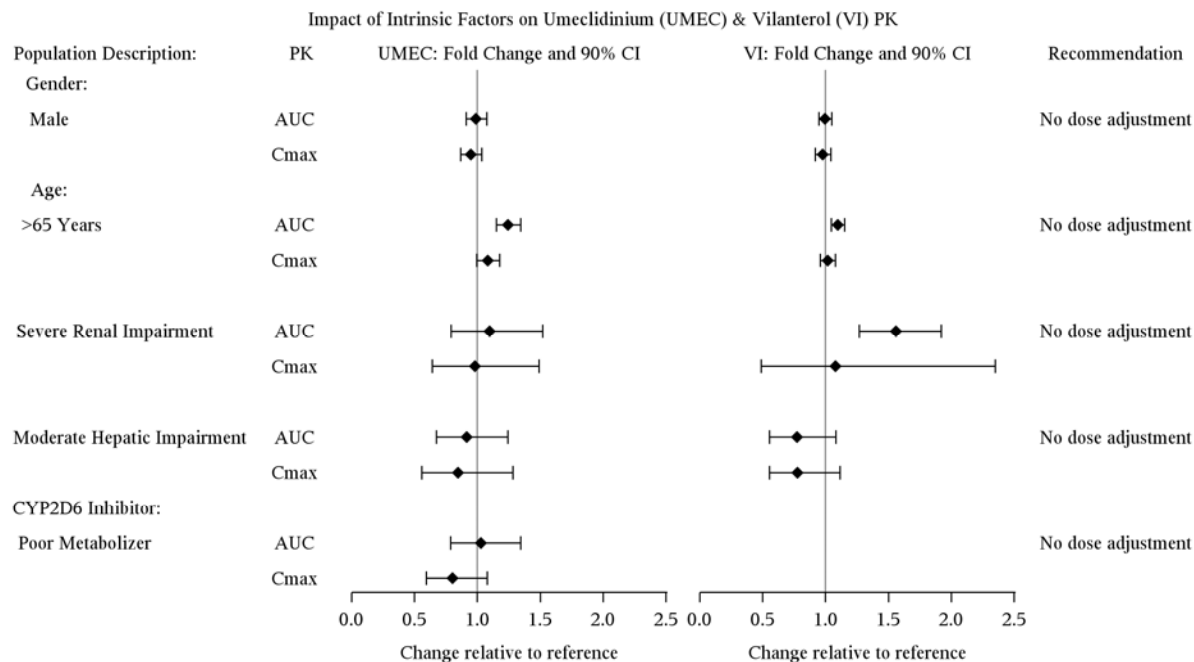
Vilanterol: *In vitro* data showed that vilanterol is metabolized principally by CYP3A4 and is a substrate for the P-gp transporter. Vilanterol is metabolized to a range of metabolites with significantly reduced β_1 - and β_2 -agonist activity.

Elimination: *Umeclidinium:* Following intravenous dosing with radio-labeled umeclidinium, mass balance showed 58% of the radio-label in the feces and 22% in the urine. The excretion of the drug-related material in the feces following intravenous dosing indicated elimination in the bile. Following oral dosing to healthy male subjects, radio-label recovered in feces was 92% of the total dose and that in urine was less than 1% of the total dose, suggesting negligible oral absorption. The effective half-life after once-daily dosing is 11 hours.

Vilanterol: Following oral administration of radio-labeled vilanterol, mass balance showed 70% of the radio-label in the urine and 30% in the feces. The effective half-life for vilanterol, as determined from inhalation administration of multiple doses, is 11 hours.

Special Populations: The effects of renal and hepatic impairment and other intrinsic factors on the pharmacokinetics of umeclidinium and vilanterol are shown in Figure 1. Population pharmacokinetic analysis showed no evidence of a clinically significant effect of age (40 to 93 years) (see Figure 1), gender (69% male) (see Figure 1), inhaled corticosteroid use (48%), or weight (34 to 161 kg) on systemic exposure of either umeclidinium or vilanterol. In addition, there was no evidence of a clinically significant effect of race.

Figure 1. Impact of Intrinsic Factors on the Pharmacokinetics (PK) of Umeclidinium and Vilanterol



Hepatic Impairment: The impact of hepatic impairment on the pharmacokinetics of ANORO ELLIPTA has been evaluated in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh score of 7-9). There was no evidence of an increase in systemic exposure to either umeclidinium or vilanterol (C_{max} and AUC) (see Figure 1). There was no evidence of altered protein binding in subjects with moderate hepatic impairment compared with healthy subjects. ANORO ELLIPTA has not been evaluated in subjects with severe hepatic impairment.

Renal Impairment: The pharmacokinetics of ANORO ELLIPTA has been evaluated in subjects with severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min). Umeclidinium systemic exposure was not increased and vilanterol systemic exposure ($AUC_{(0-24)}$) was 56% higher in subjects with severe renal impairment compared with healthy subjects (see Figure 1). There was no evidence of altered protein binding in subjects with severe renal impairment compared with healthy subjects.

Drug Interactions: When umeclidinium and vilanterol were administered in combination by the inhaled route, the pharmacokinetic parameters for each component were similar to those observed when each active substance was administered separately.

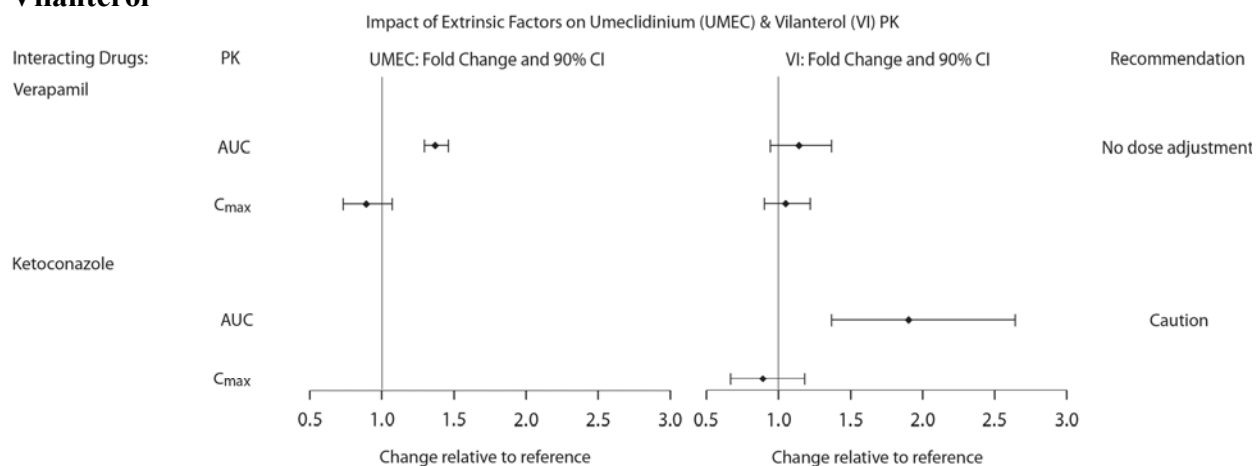
Inhibitors of Cytochrome P450 3A4: Vilanterol is a substrate of CYP3A4. A double-blind, repeat-dose, 2-way crossover drug interaction trial was conducted in healthy subjects to investigate the pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of vilanterol 25 mcg as an inhalation powder with ketoconazole 400 mg. The plasma concentrations of vilanterol were higher after single and repeated doses when coadministered with ketoconazole than with placebo

(see Figure 2). The increase in vilanterol exposure was not associated with an increase in beta-agonist–related systemic effects on heart rate or blood potassium.

Inhibitors of P-glycoprotein Transporter: Umeclidinium and vilanterol are both substrates of P-gp. The effect of the moderate P-gp transporter inhibitor verapamil (240 mg once daily) on the steady-state pharmacokinetics of umeclidinium and vilanterol was assessed in healthy subjects. No effect on umeclidinium or vilanterol C_{max} was observed; however, an approximately 1.4-fold increase in umeclidinium AUC was observed with no effect on vilanterol AUC (see Figure 2).

Inhibitors of Cytochrome P450 2D6: *In vitro* metabolism of umeclidinium is mediated primarily by CYP2D6. However, no clinically meaningful difference in systemic exposure to umeclidinium (500 mcg) (8 times the approved dose) was observed following repeat daily inhaled dosing in CYP2D6 normal (ultrarapid, extensive, and intermediate metabolizers) and poor metabolizer subjects (see Figure 1).

Figure 2. Impact of Extrinsic Factors on the Pharmacokinetics (PK) of Umeclidinium and Vilanterol



13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

ANORO ELLIPTA: No studies of carcinogenicity, mutagenicity, or impairment of fertility were conducted with ANORO ELLIPTA; however, studies are available for individual components, umeclidinium and vilanterol, as described below.

Umeclidinium: Umeclidinium produced no treatment-related increases in the incidence of tumors in 2-year inhalation studies in rats and mice at inhaled doses up to 137 mcg/kg/day and 295/200 mcg/kg/day (male/female), respectively (approximately 20 and 25/20 times the MRHDID in adults on an AUC basis, respectively).

Umeclidinium tested negative in the following genotoxicity assays: the *in vitro* Ames assay, *in vitro* mouse lymphoma assay, and *in vivo* rat bone marrow micronucleus assay.

No evidence of impairment of fertility was observed in male and female rats at subcutaneous doses up to 180 mcg/kg/day and inhaled doses up to 294 mcg/kg/day, respectively (approximately 100 and 50 times, respectively, the MRHDID in adults on an AUC basis).

Vilanterol: In a 2-year carcinogenicity study in mice, vilanterol caused a statistically significant increase in ovarian tubulostromal adenomas in females at an inhalation dose of 29,500 mcg/kg/day (approximately 7,800 times the MRHDID in adults on an AUC basis). No increase in tumors was seen at an inhalation dose of 615 mcg/kg/day (approximately 210 times the MRHDID in adults on an AUC basis).

In a 2-year carcinogenicity study in rats, vilanterol caused statistically significant increases in mesovarian leiomyomas in females and shortening of the latency of pituitary tumors at inhalation doses greater than or equal to 84.4 mcg/kg/day (greater than or equal to approximately 20 times the MRHDID in adults on an AUC basis). No tumors were seen at an inhalation dose of 10.5 mcg/kg/day (approximately 1 time the MRHDID in adults on an AUC basis).

These tumor findings in rodents are similar to those reported previously for other beta-adrenergic agonist drugs. The relevance of these findings to human use is unknown.

Vilanterol tested negative in the following genotoxicity assays: the *in vitro* Ames assay, *in vivo* rat bone marrow micronucleus assay, *in vivo* rat unscheduled DNA synthesis (UDS) assay, and *in vitro* Syrian hamster embryo (SHE) cell assay. Vilanterol tested equivocal in the *in vitro* mouse lymphoma assay.

No evidence of impairment of fertility was observed in reproductive studies conducted in male and female rats at inhaled vilanterol doses up to 31,500 and 37,100 mcg/kg/day, respectively (approximately 12,000 and 14,500 times, respectively, the MRHDID in adults on a mcg/m² basis).

14 CLINICAL STUDIES

The safety and efficacy of ANORO ELLIPTA were evaluated in a clinical development program that included 6 dose-ranging trials, 4 lung function trials of 6 months' duration (2 placebo-controlled and 2 active-controlled), two 12-week crossover trials, and a 12-month long-term safety trial. The efficacy of ANORO ELLIPTA is based primarily on the dose-ranging trials in 1,908 subjects with COPD or asthma and the 2 placebo-controlled confirmatory trials with additional support from the 2 active-controlled and 2 crossover trials in 5,388 subjects with COPD.

14.1 Dose-Ranging Trials

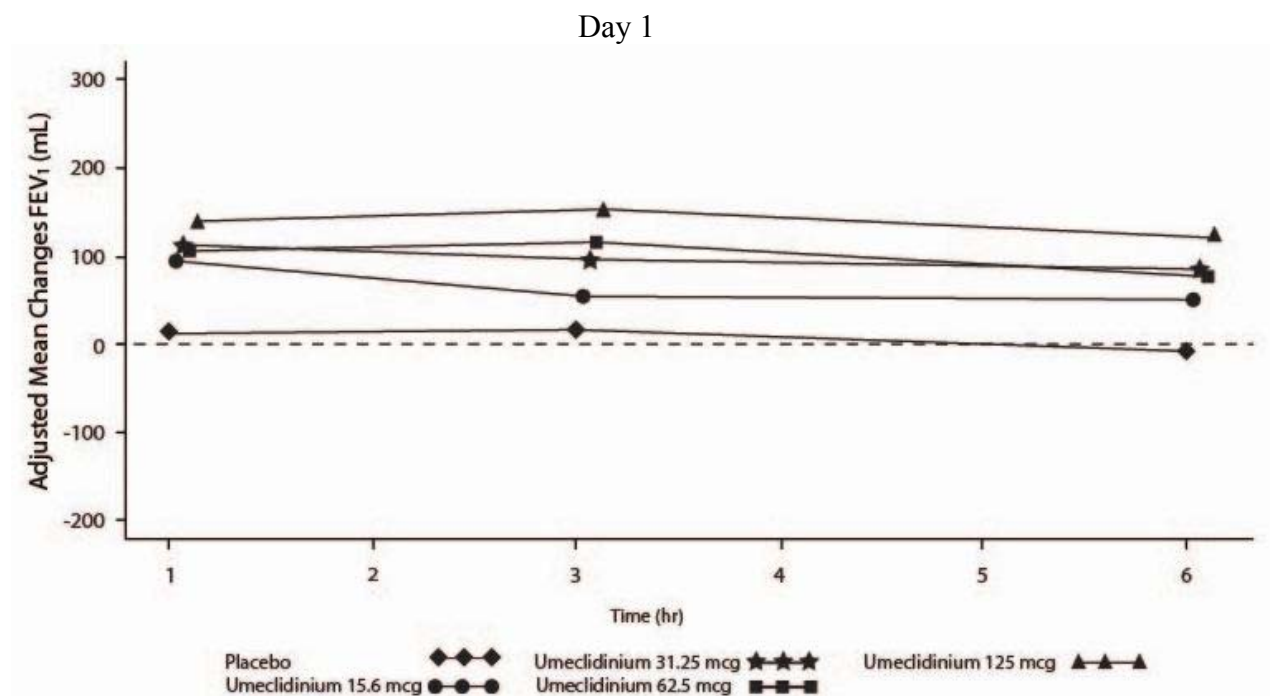
Dose selection for ANORO ELLIPTA for COPD was based on dose-ranging trials for the individual components, vilanterol and umeclidinium. Based on the findings from these studies, once-daily doses of umeclidinium/vilanterol 62.5 mcg/25 mcg and umeclidinium/vilanterol 125 mcg/25 mcg were evaluated in the confirmatory COPD trials. **ANORO ELLIPTA is not indicated for asthma.**

Umeclidinium: Dose selection for umeclidinium in COPD was supported by a 7-day, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial evaluating 4 doses of umeclidinium (15.6 to 125 mcg) or placebo dosed once daily in the morning in 163 subjects with COPD. A dose ordering was observed, with the 62.5- and 125-mcg doses demonstrating larger improvements in FEV₁ over 24 hours compared with the lower doses of 15.6 and 31.25 mcg (Figure 3).

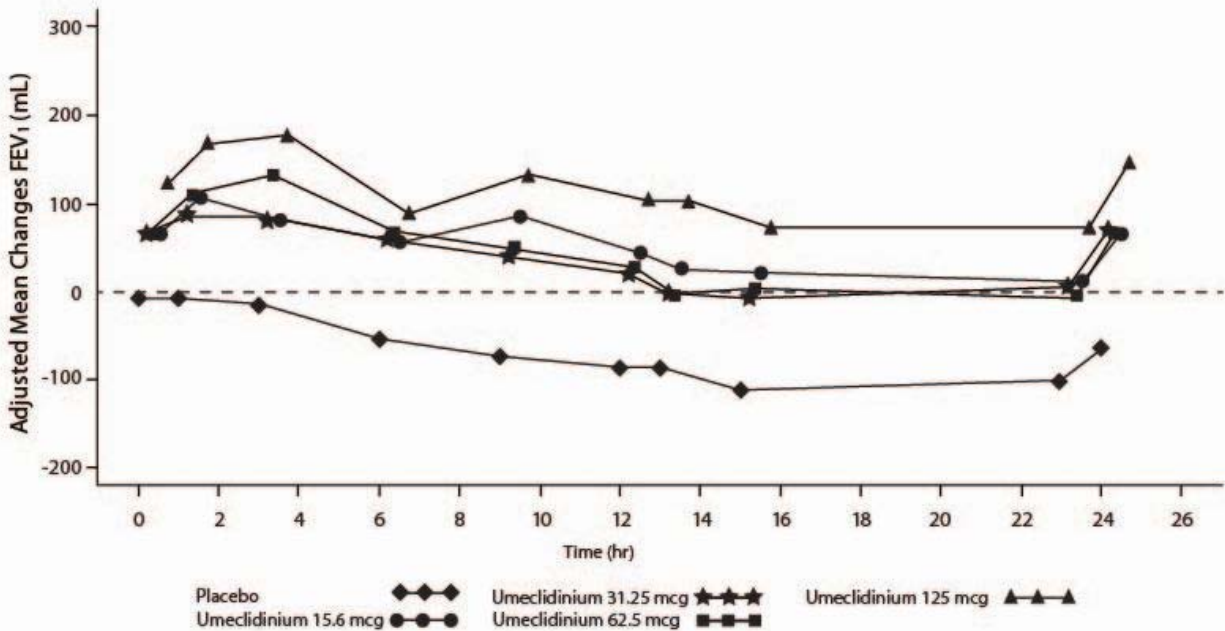
The differences in trough FEV₁ from baseline after 7 days for placebo and the 15.6-, 31.25-, 62.5-, and 125-mcg doses were -74 mL (95% CI: -118, -31), 38 mL (95% CI: -6, 83), 27 mL (95% CI: -18, 72), 49 mL (95% CI: 6, 93), and 109 mL (95% CI: 65, 152), respectively. Two additional dose-ranging trials in subjects with COPD demonstrated minimal additional benefit at doses above 125 mcg. The dose-ranging results supported the evaluation of 2 doses of umeclidinium, 62.5 and 125 mcg, in the confirmatory COPD trials to further assess dose response.

Evaluations of dosing interval by comparing once- and twice-daily dosing supported selection of a once-daily dosing interval for further evaluation in the confirmatory COPD trials.

Figure 3. Adjusted Mean Change From Baseline in Post-Dose Serial FEV₁ (mL) on Days 1 and 7

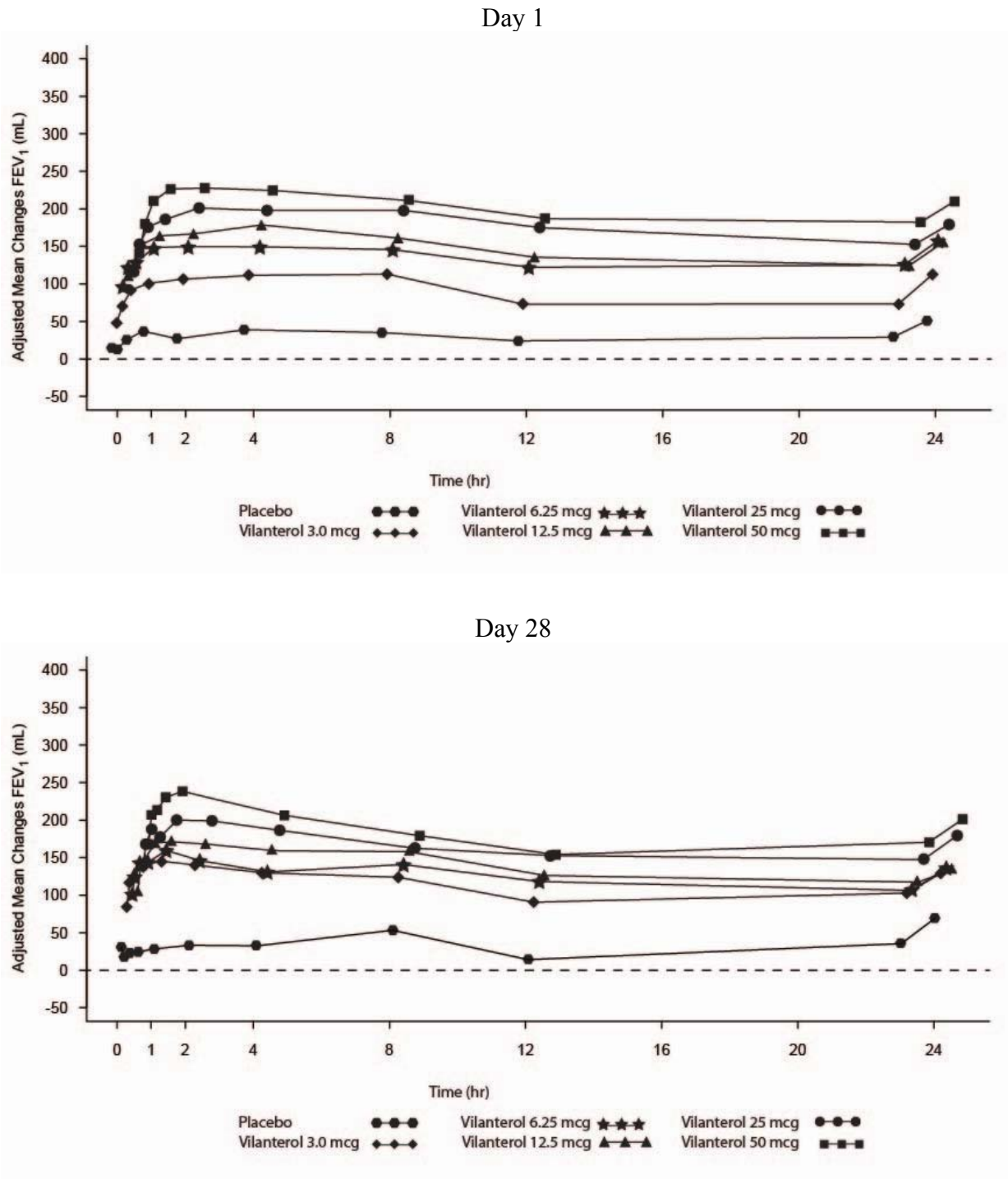


Day 7



Vilanterol: Dose selection for vilanterol in COPD was supported by a 28-day, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial evaluating 5 doses of vilanterol (3 to 50 mcg) or placebo dosed in the morning in 602 subjects with COPD. Results demonstrated dose-related increases in FEV₁ compared with placebo at Day 1 and Day 28 (Figure 4).

Figure 4. Adjusted Mean Change From Baseline in Post-Dose Serial FEV₁ (0-24 hr, mL) on Days 1 and 28



The differences in trough FEV₁ after Day 28 from baseline for placebo and the 3-, 6.25-, 12.5-, 25-, and 50-mcg doses were 29 mL (95% CI: -8, 66), 120 mL (95% CI: 83, 158), 127 mL (95% CI: 90, 164), 138 mL (95% CI: 101, 176), 166 mL (95% CI: 129, 203), and 194 mL (95%

CI: 156, 231), respectively. These results supported the evaluation of vilanterol 25 mcg in the confirmatory COPD trials.

Dose-ranging trials in subjects with asthma evaluated doses from 3 to 50 mcg and 12.5 mcg once-daily versus 6.25 mcg twice-daily dosing frequency. The results supported the selection of the vilanterol 25 mcg once-daily dose for further evaluation in the confirmatory COPD trials.

14.2 Confirmatory Trials

The clinical development program for ANORO ELLIPTA included two 6-month, randomized, double-blinded, placebo-controlled, parallel-group trials; two 6-month active-controlled trials; and two 12-week crossover trials in subjects with COPD designed to evaluate the efficacy of ANORO ELLIPTA on lung function. The 6-month trials treated 4,733 subjects that had a clinical diagnosis of COPD, were 40 years of age or older, had a history of smoking greater than 10 pack-years, had a post-albuterol FEV₁ less than or equal to 70% of predicted normal values, had a ratio of FEV₁/FVC of less than 0.7, and had a Modified Medical Research Council (mMRC) score greater than or equal to 2. Of the 4,713 subjects included in the efficacy analysis, 68% were male and 84% were Caucasian. They had a mean age of 63 years and an average smoking history of 45 pack-years, with 50% identified as current smokers. At screening, the mean post-bronchodilator percent predicted FEV₁ was 48% (range: 13% to 76%), the mean post-bronchodilator FEV₁/FVC ratio was 0.47 (range: 0.13 to 0.78), and the mean percent reversibility was 14% (range: -36% to 109%).

Trial 1 evaluated ANORO ELLIPTA (umeclidinium/vilanterol 62.5 mcg/25 mcg), umeclidinium 62.5 mcg, vilanterol 25 mcg, and placebo. The primary endpoint was change from baseline in trough (predose) FEV₁ at Day 169 (defined as the mean of the FEV₁ values obtained at 23 and 24 hours after the previous dose on Day 168) compared with placebo, umeclidinium 62.5 mcg, and vilanterol 25 mcg. The comparison of ANORO ELLIPTA with umeclidinium 62.5 mcg and vilanterol 25 mcg was assessed to evaluate the contribution of the individual comparators to ANORO ELLIPTA. ANORO ELLIPTA demonstrated a larger increase in mean change from baseline in trough (predose) FEV₁ relative to placebo, umeclidinium 62.5 mcg, and vilanterol 25 mcg (Table 2).

Table 2. Least Squares (LS) Mean Change From Baseline in Trough FEV₁ (mL) at Day 169 in the Intent-to-Treat Population (Trial 1)

Treatment	n	Trough FEV ₁ (mL) at Day 169		
		Difference From		
		Placebo (95% CI) n = 280	Umeclidinium 62.5 mcg ^a (95% CI) n = 418	Vilanterol 25 mcg ^a (95% CI) n = 421
ANORO ELLIPTA	413	167 (128, 207)	52 (17, 87)	95 (60, 130)

n = Number in intent-to-treat population.

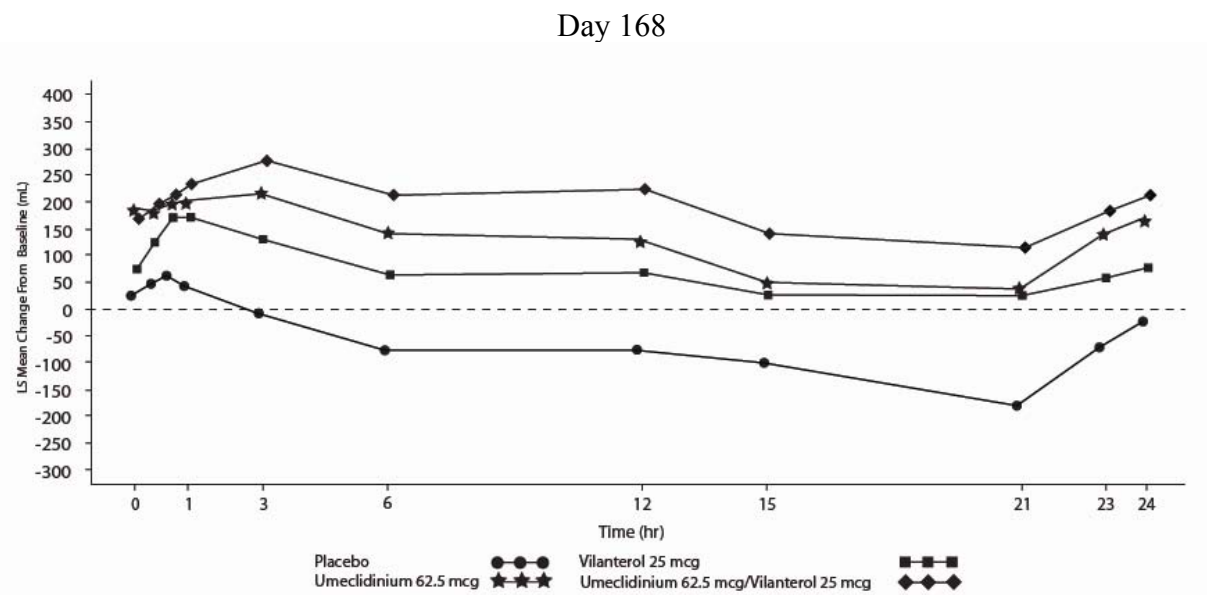
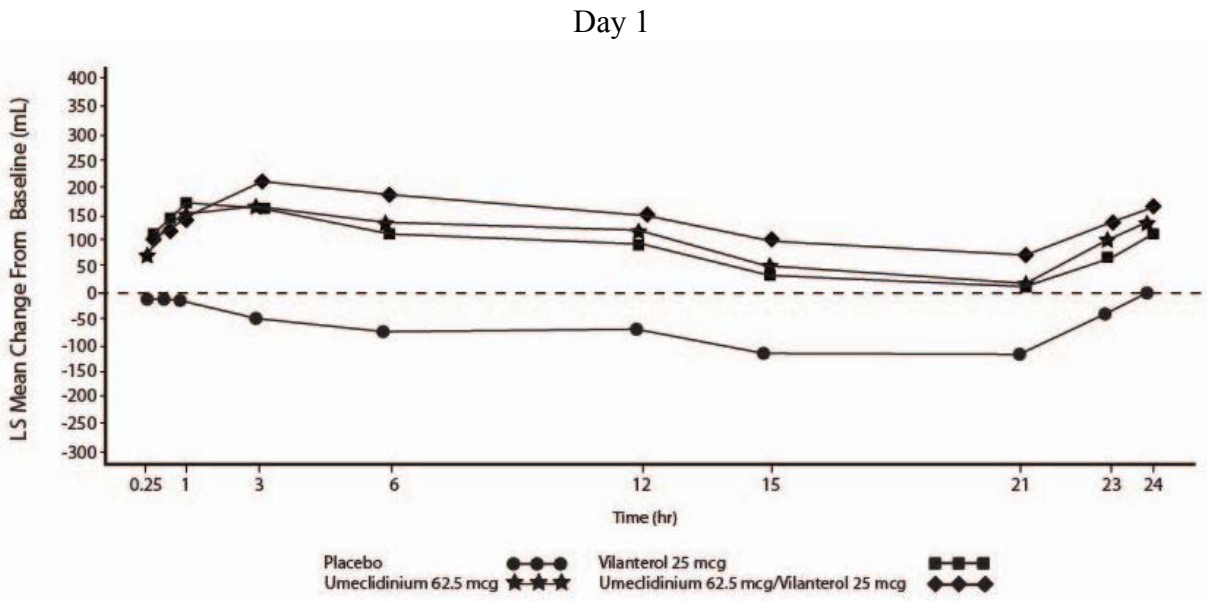
^a The umeclidinium and vilanterol comparators used the same inhaler and excipients as ANORO ELLIPTA.

Trial 2 had a similar study design as Trial 1 but evaluated umeclidinium/vilanterol 125 mcg/25 mcg, umeclidinium 125 mcg, vilanterol 25 mcg, and placebo. Results for umeclidinium/vilanterol 125 mcg/25 mcg in Trial 2 were similar to those observed for ANORO ELLIPTA in Trial 1.

Results from the two active-controlled trials and the two 12-week trials provided additional support for the efficacy of ANORO ELLIPTA in terms of change from baseline in trough FEV₁ compared with the single-ingredient comparators and placebo.

Serial spirometric evaluations throughout the 24-hour dosing interval were performed in a subset of subjects (n = 197) at Days 1, 84, and 168 in Trial 1. Results from Trial 1 at Day 1 and Day 168 are shown in Figure 5.

Figure 5. Least Squares (LS) Mean Change From Baseline in FEV₁ (mL) Over Time (0-24 h) on Days 1 and 168 (Trial 1 Subset Population)



The peak FEV₁ was defined as the maximum FEV₁ recorded within 6 hours after the dose of trial medicine on Days 1, 28, 84, and 168 (measurements recorded at 15 and 30 minutes and 1, 3, and 6 hours). The mean peak FEV₁ improvement from baseline for ANORO ELLIPTA compared with placebo at Day 1 and at Day 168 was 167 and 224 mL, respectively. The median time to onset on Day 1, defined as a 100-mL increase from baseline in FEV₁, was 27 minutes in subjects receiving ANORO ELLIPTA.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

ANORO ELLIPTA is supplied as a disposable light grey and red plastic inhaler containing 2 double-foil blister strips with 30 blisters each. The inhaler is packaged in a moisture-protective foil tray with a desiccant and a peelable lid (NDC 0173-0869-10).

ANORO ELLIPTA is also supplied in an institutional pack of a disposable light grey and red plastic inhaler containing 2 double-foil blister strips with 7 blisters each. The inhaler is packaged in a moisture protective foil tray with a desiccant and a peelable lid (NDC 0173-0869-06).

Store at room temperature between 68°F and 77°F (20°C and 25°C); excursions permitted from 59°F to 86°F (15°C to 30°C) [See USP Controlled Room Temperature]. Store in a dry place away from direct heat or sunlight. Keep out of reach of children.

ANORO ELLIPTA should be stored inside the unopened moisture-protective foil tray and only removed from the tray immediately before initial use. Discard ANORO ELLIPTA 6 weeks after opening the foil tray or when the counter reads “0” (after all blisters have been used), whichever comes first. The inhaler is not reusable. Do not attempt to take the inhaler apart.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide and Instructions for Use).

Asthma-Related Death: Inform patients that LABA, such as vilanterol, one of the active ingredients in ANORO ELLIPTA, increase the risk of asthma-related death. ANORO ELLIPTA is not indicated for the treatment of asthma.

Not for Acute Symptoms: Inform patients that ANORO ELLIPTA is not meant to relieve acute symptoms of COPD and extra doses should not be used for that purpose. Advise them to treat acute symptoms with a rescue inhaler such as albuterol. Provide patients with such medicine and instruct them in how it should be used.

Instruct patients to seek medical attention immediately if they experience any of the following:

- Symptoms get worse
- Need for more inhalations than usual of their rescue inhaler

Patients should not stop therapy with ANORO ELLIPTA without physician/provider guidance since symptoms may recur after discontinuation.

Do Not Use Additional Long-Acting Beta₂-Agonists: Instruct patients to not use other medicines containing a LABA. Patients should not use more than the recommended once-daily dose of ANORO ELLIPTA.

Instruct patients who have been taking inhaled, short-acting beta₂-agonists on a regular basis to discontinue the regular use of these products and use them only for the symptomatic relief of acute symptoms.


Paradoxical Bronchospasm: As with other inhaled medicines, ANORO ELLIPTA can cause paradoxical bronchospasm. If paradoxical bronchospasm occurs, instruct patients to discontinue ANORO ELLIPTA.

Risks Associated With Beta-Agonist Therapy: Inform patients of adverse effects associated with beta₂-agonists, such as palpitations, chest pain, rapid heart rate, tremor, or nervousness. Instruct patients to consult a physician immediately should any of these signs or symptoms develop.

Worsening of Narrow-Angle Glaucoma: Instruct patients to be alert for signs and symptoms of acute narrow-angle glaucoma (e.g., eye pain or discomfort, blurred vision, visual halos or colored images in association with red eyes from conjunctival congestion and corneal edema). Instruct patients to consult a physician immediately should any of these signs or symptoms develop.

Worsening of Urinary Retention: Instruct patients to be alert for signs and symptoms of urinary retention (e.g., difficulty passing urine, painful urination). Instruct patients to consult a physician immediately should any of these signs or symptoms develop.

ANORO and ELLIPTA are trademarks of the GlaxoSmithKline group of companies.

ANORO ELLIPTA was developed in collaboration with  **Theravance**.



GlaxoSmithKline
Research Triangle Park, NC 27709

©2013, GlaxoSmithKline group of companies. All rights reserved.
ANR:1PI

MEDICATION GUIDE

ANORO™ [*a-nor' oh*] ELLIPTA™ (umeclidinium and vilanterol inhalation powder)

Read the Medication Guide that comes with ANORO ELLIPTA before you start using it and each time you get a refill. There may be new information. This Medication Guide does not take the place of talking to your healthcare provider about your medical condition or treatment.

What is the most important information I should know about ANORO ELLIPTA?

ANORO ELLIPTA is only approved for use in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). ANORO ELLIPTA is NOT approved for use in asthma.

ANORO ELLIPTA can cause serious side effects, including:

- **People with asthma who take long-acting beta₂-adrenergic agonist (LABA) medicines, such as vilanterol (one of the medicines in ANORO ELLIPTA), have an increased risk of death from asthma problems.**
- **It is not known if LABA medicines, such as vilanterol (one of the medicines in ANORO ELLIPTA), increase the risk of death in people with COPD.**
- **Call your healthcare provider if breathing problems worsen over time while using ANORO ELLIPTA.** You may need different treatment.
- **Get emergency medical care if:**
 - your breathing problems worsen quickly
 - you use your rescue inhaler, but it does not relieve your breathing problems.

What is ANORO ELLIPTA?

ANORO ELLIPTA combines an anticholinergic, umeclidinium, and a LABA medicine, vilanterol.

Anticholinergic and LABA medicines help the muscles around the airways in your lungs stay relaxed to prevent symptoms such as wheezing, cough, chest tightness, and shortness of breath. These symptoms can happen when the muscles around the airways tighten. This makes it hard to breathe.

ANORO ELLIPTA is a prescription medicine used to treat COPD. COPD is a chronic lung disease that includes chronic bronchitis, emphysema, or both. ANORO ELLIPTA is used long term as 1 inhalation, 1 time each day, to improve symptoms of COPD for better breathing.

- **ANORO ELLIPTA is not for use to treat sudden symptoms of COPD.** Always have a rescue inhaler (an inhaled, short-acting bronchodilator) with you to treat sudden symptoms. If you do not have a rescue inhaler, contact your healthcare provider to have one prescribed for you.
- **ANORO ELLIPTA is not for the treatment of asthma. It is not known if ANORO ELLIPTA is safe and effective in people with asthma.**
- ANORO ELLIPTA should not be used in children. It is not known if ANORO ELLIPTA is safe and effective in children.

Who should not use ANORO ELLIPTA?

Do not use ANORO ELLIPTA if you:

- have a severe allergy to milk proteins. Ask your healthcare provider if you are not sure.
- are allergic to umeclidinium, vilanterol, or any of the ingredients in ANORO ELLIPTA. See “What are the ingredients in ANORO ELLIPTA?” below for a complete list of ingredients.

What should I tell my healthcare provider before using ANORO ELLIPTA?

Tell your healthcare provider about all of your health conditions, including if you:

- have heart problems
- have high blood pressure
- have seizures
- have thyroid problems
- have diabetes
- have liver problems
- have eye problems such as glaucoma. ANORO ELLIPTA may make your glaucoma worse.
- have prostate or bladder problems, or problems passing urine. ANORO ELLIPTA may make these problems worse.
- are allergic to any of the ingredients in ANORO ELLIPTA, any other medicines, or food products. See “What are the ingredients in ANORO ELLIPTA?” below for a complete list of ingredients.
- have any other medical conditions
- are pregnant or planning to become pregnant. It is not known if ANORO ELLIPTA may harm your unborn baby.
- are breastfeeding. It is not known if the medicines in ANORO ELLIPTA pass into your milk and if they can harm your baby.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. ANORO ELLIPTA and certain other medicines may interact with each other. This may cause serious side effects.

Especially tell your healthcare provider if you take:

- anticholinergics (including tiotropium, ipratropium, aclidinium)
- atropine

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I use ANORO ELLIPTA?

Read the step-by-step instructions for using ANORO ELLIPTA at the end of this Medication Guide.

- **Do not** use ANORO ELLIPTA unless your healthcare provider has taught you how to use the inhaler and you understand how to use it correctly.
- Use ANORO ELLIPTA exactly as your healthcare provider tells you to use it. **Do not** use ANORO ELLIPTA more often than prescribed.
- Use 1 inhalation of ANORO ELLIPTA 1 time each day. Use ANORO ELLIPTA at the same time each day.
- If you miss a dose of ANORO ELLIPTA, take it as soon as you remember. Do not take more than 1 inhalation each day. Take your next dose at your usual time. Do not take 2 doses at one time.
- If you take too much ANORO ELLIPTA, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away if you have any unusual symptoms, such as worsening shortness of breath, chest pain, increased heart rate, or shakiness.
- **Do not use other medicines that contain a LABA or an anticholinergic for any reason.** Ask your healthcare provider or pharmacist if any of your other medicines are LABA or anticholinergic medicines.
- Do not stop using ANORO ELLIPTA unless told to do so by your healthcare provider because your symptoms might get worse. Your healthcare provider will change your medicines as needed.
- **ANORO ELLIPTA does not relieve sudden symptoms.** Always have a rescue inhaler with you to treat sudden symptoms. If you do not have a rescue inhaler, call your healthcare provider to have one prescribed for you.
- Call your healthcare provider or get medical care right away if:
 - your breathing problems get worse
 - you need to use your rescue inhaler more often than usual
 - your rescue inhaler does not work as well to relieve your symptoms

What are the possible side effects with ANORO ELLIPTA?

ANORO ELLIPTA can cause serious side effects, including:

- **See “What is the most important information I should know about ANORO ELLIPTA?”**
- **sudden breathing problems immediately after inhaling your medicine**

- **serious allergic reactions.** Call your healthcare provider or get emergency medical care if you get any of the following symptoms of a serious allergic reaction:
 - rash
 - hives
 - swelling of the face, mouth, and tongue
 - breathing problems
- **effects on your heart**
 - increased blood pressure
 - a fast and/or irregular heartbeat
 - chest pain
- **effects on your nervous system**
 - tremor
 - nervousness
- **new or worsened eye problems including acute narrow-angle glaucoma.** Acute narrow-angle glaucoma can cause permanent loss of vision if not treated. Symptoms of acute narrow-angle glaucoma may include:
 - eye pain or discomfort
 - nausea or vomiting
 - blurred vision
 - seeing halos or bright colors around lights
 - red eyes

If you have these symptoms, call your doctor right away before taking another dose.

- **urinary retention.** People who take ANORO ELLIPTA may develop new or worse urinary retention. Symptoms of urinary retention may include:
 - difficulty urinating
 - painful urination
 - urinating frequently
 - urination in a weak stream or drips

If you have these symptoms of urinary retention, stop taking ANORO ELLIPTA and call your doctor right away before taking another dose.

- **changes in laboratory blood levels,** including high levels of blood sugar (hyperglycemia) and low levels of potassium (hypokalemia)

Common side effects of ANORO ELLIPTA include:

- sore throat
- sinus infection

- lower respiratory infection
- common cold symptoms
- constipation
- diarrhea
- pain in your arms or legs
- muscle spasms
- neck pain
- chest pain

Tell your healthcare provider about any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all the side effects with ANORO ELLIPTA. Ask your healthcare provider or pharmacist for more information.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How do I store ANORO ELLIPTA?

- Store ANORO ELLIPTA at room temperature between 68°F and 77°F (20°C and 25°C). Keep in a dry place away from heat and sunlight.
- Store ANORO ELLIPTA in the unopened foil tray and only open when ready for use.
- Safely throw away ANORO ELLIPTA in the trash 6 weeks after you open the foil tray or when the counter reads "0", whichever comes first. Write the date you open the tray on the label on the inhaler.
- **Keep ANORO ELLIPTA and all medicines out of the reach of children.**

General information about ANORO ELLIPTA

Medicines are sometimes prescribed for purposes not mentioned in a Medication Guide. Do not use ANORO ELLIPTA for a condition for which it was not prescribed. Do not give your ANORO ELLIPTA to other people, even if they have the same condition that you have. It may harm them.

This Medication Guide summarizes the most important information about ANORO ELLIPTA. If you would like more information, talk with your healthcare provider or pharmacist. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about ANORO ELLIPTA that was written for healthcare professionals.

For more information about ANORO ELLIPTA, call 1-888-825-5249 or visit our website at www.myANORO.com.

What are the ingredients in ANORO ELLIPTA?

Active ingredients: umeclidinium, vilanterol

Inactive ingredients: lactose monohydrate (contains milk proteins), magnesium stearate

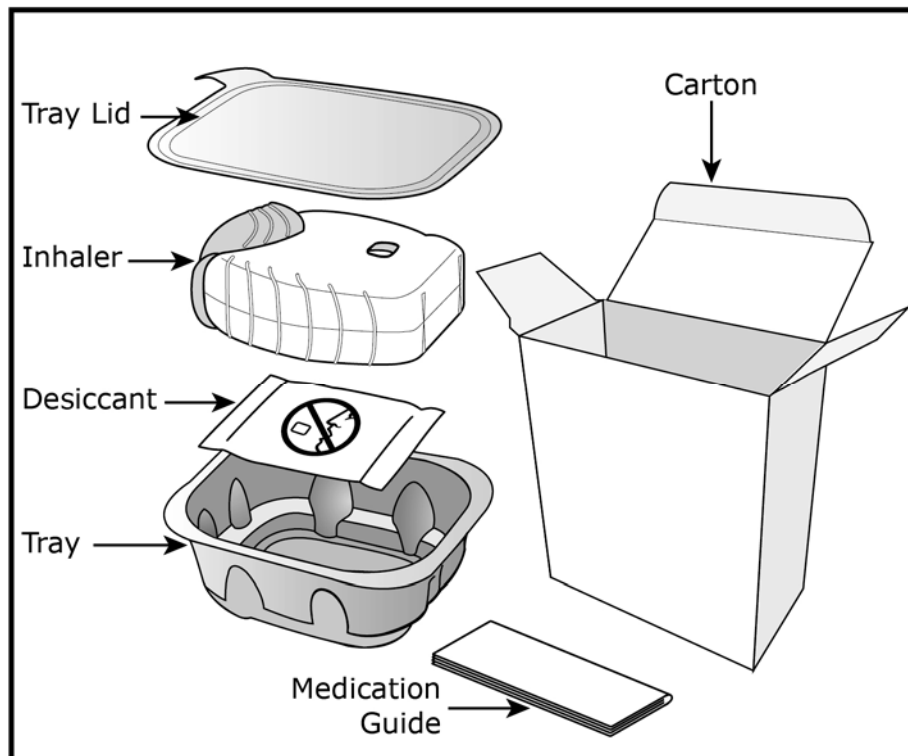
Instructions for Use

For Oral Inhalation Only.

Read this before you start:

- If you open and close the cover without inhaling the medicine, you will lose the dose.
- The lost dose will be securely held inside the inhaler, but it will no longer be available to be inhaled.
- It is not possible to accidentally take a double dose or an extra dose in one inhalation.

Your ANORO ELLIPTA inhaler



How to use your inhaler

- ANORO ELLIPTA comes in a foil tray.
- Peel back the lid to open the tray. See Figure A.
- The tray contains a desiccant to reduce moisture. Do not eat or inhale. Throw it away in the household trash out of reach of children and pets. See Figure B.

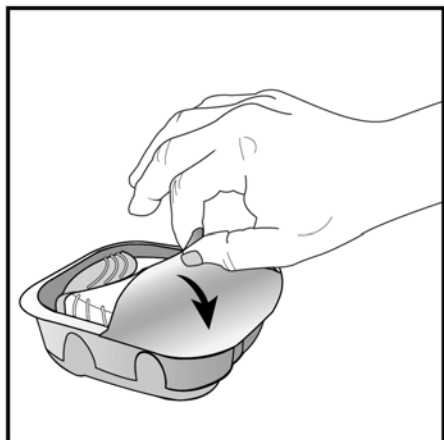


Figure A

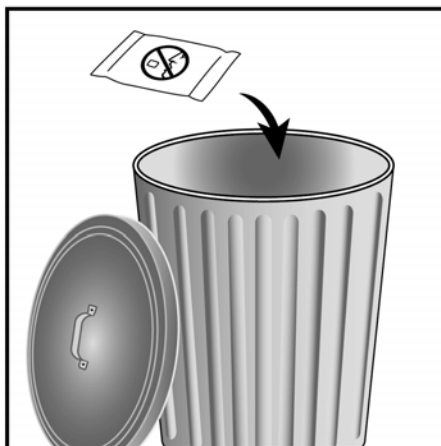


Figure B

Important Notes:

- Your inhaler contains 30 doses (7 doses if you have a sample or institutional pack).
- Each time you open the cover of the inhaler fully (you will hear a clicking sound), a dose is ready to be inhaled. This is shown by a decrease in the number on the counter.
- If you open and close the cover without inhaling the medicine, you will lose the dose. The lost dose will be held in the inhaler, but it will no longer be available to be inhaled. It is not possible to accidentally take a double dose or an extra dose in one inhalation.
- **Do not** open the cover of the inhaler until you are ready to use it. To avoid wasting doses after the inhaler is ready, **do not** close the cover until after you have inhaled the medicine.
- Write the "Tray opened" and "Discard" dates on the inhaler label. The "Discard" date is 6 weeks from the date you open the tray.

Check the counter. See Figure C.

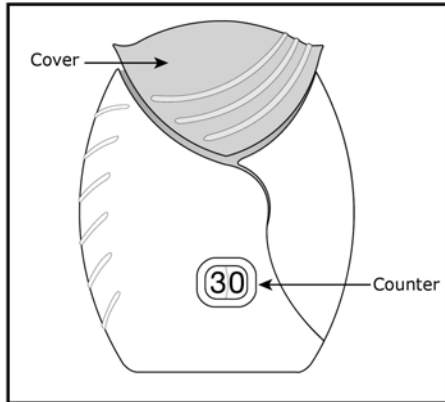


Figure C

- Before the inhaler is used for the first time, the counter should show the number 30 (7 if you have a sample or institutional pack). This is the number of doses in the inhaler.
- Each time you open the cover, you prepare 1 dose of medicine.
- The counter counts down by 1 each time you open the cover.

Prepare your dose:

Wait to open the cover until you are ready to take your dose.

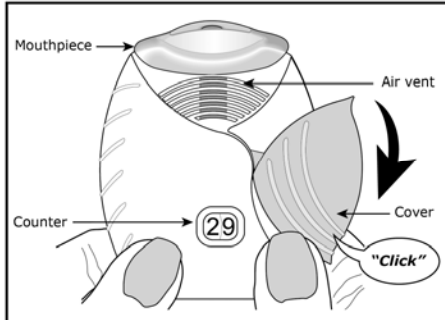


Figure D

Step 1. Open the cover of the inhaler. See Figure D.

- Slide the cover down to expose the mouthpiece. You should hear a “click.” The counter will count down by 1 number. You do not need to shake this kind of inhaler. **Your inhaler is now ready to use.**
- If the counter does not count down as you hear the click, the inhaler will not deliver the medicine. Call your healthcare provider or pharmacist if this happens.

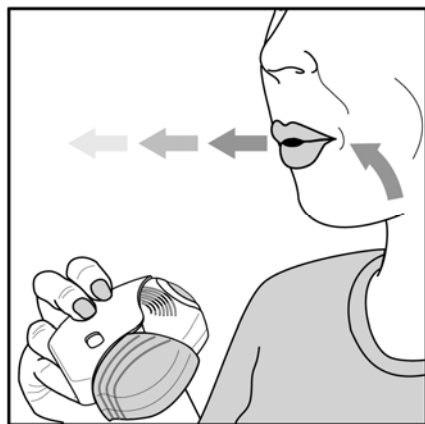


Figure E

Step 2. Breathe out. See Figure E.

- While holding the inhaler away from your mouth, breathe out (exhale) fully. Do not breathe out into the mouthpiece.

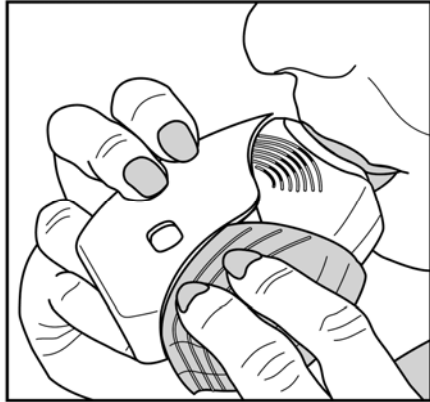


Figure F

Step 3. Inhale your medicine. See Figure F.

- Put the mouthpiece between your lips, and close your lips firmly around it. Your lips should fit over the curved shape of the mouthpiece.
- Take one long, steady, deep breath in through your mouth. **Do not** breathe in through your nose.

Do not block the air vent with your fingers.



Figure G

- Do not block the air vent with your fingers. See **Figure G**.

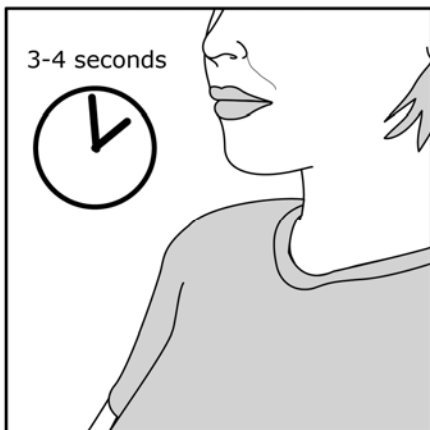


Figure H

- **Remove the inhaler from your mouth and hold your breath for about 3 to 4 seconds** (or as long as comfortable for you). See **Figure H**.

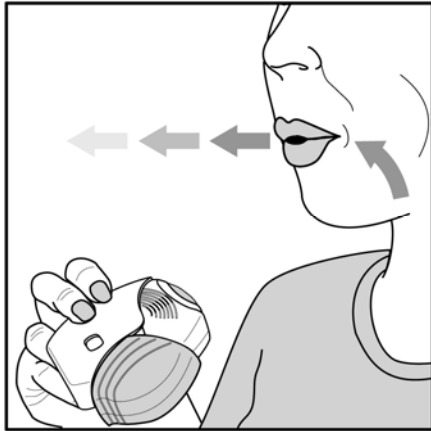


Figure I

Step 4. Breathe out slowly and gently. See Figure I.

- You may not taste or feel the medicine, even when you are using the inhaler correctly.
- **Do not** take another dose from the inhaler even if you do not feel or taste the medicine.

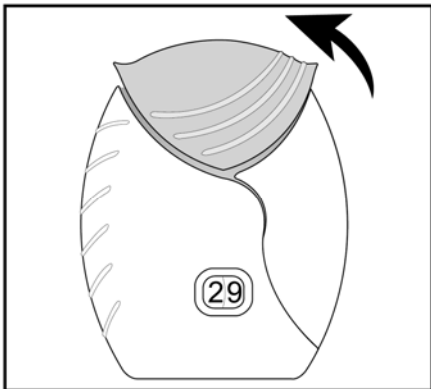


Figure J

Step 5. Close the inhaler. See Figure J.

- You can clean the mouthpiece if needed, using a dry tissue, before you close the cover. Routine cleaning is not required.
- Slide the cover up and over the mouthpiece as far as it will go.

Important Note: When should you get a refill?

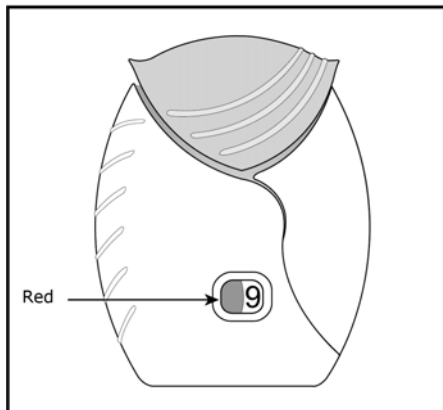



Figure K

- **When you have less than 10 doses remaining** in your inhaler, the left half of the counter shows red as a reminder to get a refill. **See Figure K.**
- After you have inhaled the last dose, the counter will show "0" and will be empty.
- Throw the empty inhaler away in your household trash out of reach of children and pets.

If you have questions about ANORO ELLIPTA or how to use your inhaler, call GlaxoSmithKline (GSK) at 1-888-825-5249 or visit www.myANORO.com.

This Medication Guide and Instructions for Use have been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

ANORO and ELLIPTA are trademarks of the GlaxoSmithKline group of companies.

ANORO ELLIPTA was developed in collaboration with  **Theravance** .



GlaxoSmithKline
Research Triangle Park, NC 27709

©2013, GlaxoSmithKline group of companies. All rights reserved.

December 2013

ANR: 1MG

添付文書の重要点（ハイライト）

これらの重要点（ハイライト）には、アノロ エリプタインヘラーの安全かつ有効な使用に必要なすべての情報は盛り込まれていない。アノロ エリプタの添付文書（全文）を参照すること。

アノロ エリプタ（ウメクリジニウム・ビランテロール吸入用散剤）吸入用

初回 米国承認：2013年

警告：喘息関連死

黒枠警告の詳細に関しては、添付文書（全文）を参照すること。

- 本剤有効成分の1つであるビランテロール等の長時間作用型 β_2 アドレナリン刺激薬（LABA）は、喘息関連死のリスクを増大させる。別のLABA（サルメテロール）を用いたプラセボ対照試験では、サルメテロール群における喘息関連死の増加が認められた。サルメテロールで認められた本所見は、本剤有効成分の1つであるビランテロールを含むすべてのLABAで認められる薬効群共通の作用であると考えられる（5.1項）。
- 喘息患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。本剤は喘息の治療に適応としない（5.1項）。

効能・効果

本剤は、抗コリン剤であるウメクリジニウムと長時間作用型 β_2 刺激薬（LABA）であるビランテロールの配合剤であり、慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者の気流閉塞に対する1日1回の長期維持療法に適応とする。（1項）

重要な制限事項：本剤は、急性気管支炎の緩和又は喘息の治療に適応としない。（1項、5.2項）

用法・用量

- 経口吸入投与のみ。（2項）
- COPDの維持療法：本剤を1日1回1吸入する。（2項）

剤形及び含量

吸入用散剤：インヘラーは、口腔内吸入用散剤を含有する二重ホイルブリスターストリップを2枚内包する。一方のストリップは、ブリスター1個あたりウメクリジニウムを62.5 μ g含有し、もう一方のストリップは、ブリスター1個あたりビランテロールを25 μ g含有する。（3項）

禁忌

- 乳蛋白又は本剤の成分に対する重度の過敏症（4項）

警告及び使用上の注意

- LABAは喘息関連死のリスクを増大させる（5.1項）。
- 本剤の投与を、COPDの急性増悪時、あるいは急性症状の治療のために開始しないこと。（5.2項）

- LABAを含有する他の薬剤との併用は、過量投与のリスクがあるため、しないこと。（5.3項）
- 奇異性気管支炎が発現した場合は、本剤の投与を中止し、別の治療を開始すること。（5.5項）
- 心血管障害を有する患者には慎重に投与すること。（5.7項）
- 痙攣性疾患、甲状腺中毒症、糖尿病及びケトアシドーシスを有する患者には慎重に投与すること。（5.8項）
- 閉塞隅角緑内障が悪化するおそれがある。閉塞隅角緑内障を有する患者には慎重に投与し、症状が現れたら直ちに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。（5.9項）
- 尿閉が悪化するおそれがある。前立腺肥大症又は膀胱頸部閉塞を有する患者には慎重に投与し、症状が現れたら直ちに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。（5.10項）
- 低カリウム血症及び高血糖に注意すること。（5.11項）

副作用

最も多い副作用（発現率が1%以上かつプラセボ群よりも高かったもの）は、咽頭炎、副鼻腔炎、下気道感染、便秘、下痢、四肢痛、筋痙攣、頸部痛及び胸痛である。（6.1項）

副作用が疑われる場合には、GlaxoSmithKline社（1-888-825-5249）又はFDA（1-800-FDA-1088又はwww.fda.gov/medwatch）に報告すること。

薬物相互作用

- 強力なチトクロムP450 3A4阻害作用を有する薬剤（ケトコナゾール等）：慎重に投与すること。心血管作用を引き起こすおそれがある（7.1項）。
- モノアミンオキシダーゼ阻害剤及び三環系抗うつ剤：特に慎重に投与すること。ビランテロールの心血管系への作用を増強するおそれがある（7.2項）。
- β 遮断薬：慎重に投与すること。 β 刺激薬の気管支拡張作用を遮断し、重度の気管支炎を引き起こすおそれがある（7.3項）。
- 利尿剤：慎重に投与すること。非カリウム保持性利尿剤に伴う心電図変化及び/又は低カリウム血症は、 β 刺激薬の併用時に悪化するおそれがある（7.4項）。
- 抗コリン薬：抗コリン剤と併用すると、相加的な相互作用が生じるおそれがある。本剤と抗コリン性物質を含有する他剤の併用は避けること（7.5項）。

患者に伝えるべき情報及び投薬ガイドについては17項を参照すること。

2013年12月改訂

添付文書（全文）：目次*

警告：喘息関連死

1 効能・効果

2 用法・用量

3 剤形及び含量

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意

5.1 喘息関連死

5.2 疾患増悪と急性症状

5.3 本剤の過剰使用及び他の長時間作用型 β_2 刺激薬との併用

5.4 強力なチトクロムP450 3A4阻害作用を有する薬剤との相互作用

5.5 奇異性気管支炎

5.6 過敏症反応

5.7 心血管作用

5.8 併存病態

5.9 閉塞隅角緑内障の悪化

5.10 尿閉の悪化

5.11 低カリウム血症及び高血糖

6 副作用

6.1 臨床試験成績

7 薬物相互作用

7.1 チトクロムP450 3A4阻害剤

7.2 モノアミンオキシダーゼ阻害剤及び三環系抗うつ剤

7.3 β アドレナリン受容体遮断薬

7.4 非カリウム保持性利尿剤

7.5 抗コリン剤

8 特別な患者集団への投与

8.1 妊婦

8.2 分娩及び出産

8.3 授乳婦

8.4 小児への投与

8.5 高齢者への投与

8.6 肝機能低下

8.7 腎機能低下

10 過量投与

10.1 ウメクリジニウム

10.2 ビランテロール

11 性状

12 臨床薬理

12.1 作用機序

12.2 薬力学

12.3 薬物動態

- 13 非臨床毒性
 - 13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害
- 14 臨床試験
 - 14.1 用量設定試験
 - 14.2 検証的試験

- 16 包装／保存及び取扱い
- 17 患者に伝えるべき情報
 - * 添付文書（全文）から省かれた項目又はサブセクションの一覧は示していない。

添付文書（全文）

警告：喘息関連死

長時間作動型 β_2 アドレナリン刺激薬（LABA）は、喘息関連死のリスクを増大させる。米国の大規模プラセボ対照試験から得られた、別の LABA（サルメテロール）を通常の喘息治療薬に追加したときの安全性をプラセボと比較したデータから、サルメテロール群における喘息関連死の増加が示された。サルメテロールで認められた本所見は、アノーロ™エリプタ™の有効成分の1つであるビランテロールを含むすべての LABA で認められる薬効群共通の作用であると考えられる [警告及び使用上の注意 (5.1 項) を参照]

喘息患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。本剤は喘息の治療を適応としない。

1 効能・効果

本剤は、抗コリン剤と長時間作動型 β_2 刺激剤の配合剤（抗コリン剤/LABA）であり、慢性気管支炎及び/又は肺気腫を含む慢性閉塞性肺疾患（COPD）を有する患者の気流閉塞に対する1日1回の長期維持療法を適応とする。

重要な制限事項：本剤は、急性気管支痙攣の緩和又は喘息の治療を適応としない。

2 用法・用量

本剤（ウメクリジニウム/ビランテロール 62.5 / 25 μg ）は、経口吸入のみで1日1回投与する。

本剤は毎日同じ時間帯に使用する。使用頻度が24時間の間に1回を超えてはならない。高齢患者、腎機能低下を有する患者又は中等度の肝機能低下を有する患者における用量調節は不要である [臨床薬理 (12.3 項) を参照]。

3 剤形及び含量

吸入用散剤。薄灰色と赤色の単回使用プラスチックインヘラーは、二重ホイルブリスターストリップを2枚内包している。各ストリップには、口腔内吸入用散剤を含有するブリスターが30個入っている。一方のストリップはウメクリジニウム（ブリスター1個あたり 62.5 μg ）を含有し、もう一方のストリップはビランテロール（ブリスター1個あたり 25 μg ）を含有する。各ストリップにブリスターが7個入っている院内用パックも販売されている。

4 禁忌

乳蛋白に対する重度の過敏症を有する患者、あるいはウメクリジニウム、ビランテロール又は本剤の添加物に対する過敏症が発現したことがある患者には、本剤を投与しないこと [警告及び使用上の注意 (5.6 項)、性状 (11 項) を参照]。

5 警告及び使用上の注意

5.1 喘息関連死

- 喘息を有する被験者を対象とした大規模プラセボ対照試験のデータから、LABAは喘息関連死のリスクを増大させるおそれがあることが示された。COPD患者における死亡率がLABAによって上昇するかどうか判断するためのデータは得られていない。
- 別のLABA（サルメテロール）を通常の喘息治療薬に追加したときの安全性をプラセボと比較した米国での28週間プラセボ対照試験において、サルメテロール群における喘息関連死の増加が認められた [サルメテロール群で13,176例中13例、プラセボ群で13,179例中3例、相対リスク：4.37（95% CI：1.25、15.34）]。この喘息関連死リスクの増大は、本剤の有効成分の1つであるビランテロールを含むLABAで認められる薬効群共通の作用であると考えられる。
- 本剤の投与を受けた被験者において喘息関連死の発生率が上昇するかどうかを判断するのに十分な試験は実施されていない。喘息患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。本剤は喘息の治療を適応としない。

5.2 疾患増悪と急性症状

本剤の投与は、COPDの急性増悪時、あるいは生命を脅かす可能性のあるCOPD症状の出現時には開始しないこと。COPDが急性増悪した被験者を対象とした試験は実施されていない。このような状況下で本剤の投与を開始するのは適切でない。

本剤を急性症状の緩和のために（すなわち、気管支痙攣の急性症状の治療のための救済療法として）使用しないこと。急性症状の緩和を目的とした試験は実施されていないため、そのような目的のために余計に投与しないこと。急性症状は短時間作動型 β_2 刺激吸入剤で治療すること。

本剤の投与を開始する際、短時間作動型 β_2 刺激経口剤又は吸入剤を定期的に（例：1日4回）使用してきた患者には、これらの β_2 刺激薬の定期的使用を中止し、急性呼吸器症状の緩和のためにのみ使用するよう指示すること。本剤を処方する際、医療従事者は、短時間作動型 β_2 刺激吸入剤も処方し、患者にその使用法を説明すること。短時間作動型 β_2 刺激吸入剤の使用量の増加は疾患増悪のシグナルであるため、これに対する迅速な医学的処置が適応となる。

COPDは、数時間の間に急性増悪することもあれば、数日間以上かけて慢性的に増悪することもある。本剤で気管支収縮の症状をコントロールできなくなったり、使用中の短時間作動型 β_2 刺激吸入剤の効果が低下したり、短時間作動型 β_2 刺激薬が普段よりも多く必要となったりすることは、疾患増悪を示す指標である可能性がある。このような場合には、直ちに患者及びCOPD治療計画の再評価を実施すること。本剤の1日投与量を、推奨用量を上回る用量まで増量することは、このような状況では適切でない。

5.3 本剤の過剰使用及び他の長時間作動型 β_2 刺激薬との併用

本剤を、推奨使用頻度を上回る頻度で使用したり、推奨用量を上回る用量で使用したり、LABAを含有する他剤と併用したりしないこと。過量投与に至るおそれがある。交感神経刺激吸入剤の過剰使用に伴って、臨床的に問題となる心血管作用及び死亡が報告されている。本剤を使用している患者は、いかなる理由であれ、LABAを含有する他の薬剤

(例：サルメテロール、ホルモテロールフマル酸塩、arformoterol tartrate、インダカテロール) を使用しないこと。

5.4 強力なチトクロム P450 3A4 阻害作用を有する薬剤との相互作用

本剤と、長期的なケトコナゾール及び強力なチトクロム P450 3A4 (CYP3A4) 阻害作用を有することがわかっている他の薬剤 (例：リトナビル、クラリスロマイシン、コニバプタン、インジナビル、イトラコナゾール、ロピナビル、ネファゾドン、ネルフィナビル、サキナビル、テリスロマイシン、トロレアンドマイシン、ポリコナゾール) との併用投与を検討する際は、心血管副作用の発現が増加するおそれがあるため注意すること [薬物相互作用 (7.1 項)、臨床薬理 (12.3 項) を参照]。

5.5 奇異性気管支痙攣

他の吸入剤と同様に、本剤は、生命を脅かすおそれのある奇異性気管支痙攣を引き起こすおそれがある。本剤の投与後に奇異性気管支痙攣が発現した場合は、直ちに短時間作動型気管支拡張吸入剤で処置し、本剤の投与を直ちに中止して、別の治療を開始すること。

5.6 過敏症反応

本剤の投与後に過敏症反応が発現するおそれがある。重度の乳蛋白アレルギーを有する患者において、乳糖を含有する他の散剤の吸入後にアナフィラキシー反応が報告されているため、重度の乳蛋白アレルギーを有する患者は本剤を使用しないこと [禁忌 (4 項) を参照]。

5.7 心血管作用

ビランテロールは、他の β_2 刺激薬と同様に、一部の患者で臨床的に問題となる心血管作用を引き起こすおそれがある。こうした心血管作用は、脈拍数の増加、収縮期もしくは拡張期血圧の上昇、又は症状の増加として認められている [臨床薬理 (12.2 項) を参照]。こうした作用が発現した場合は、本剤の投与を中止する必要がある場合がある。また、 β 刺激薬は、T波平低化、QTc間隔延長及びST部分下降等の心電図変化を引き起こすことが報告されているが、これらの所見の臨床的重要性は不明である。

そのため、心血管障害、特に冠不全、不整脈及び高血圧を有する患者には、慎重に投与すること。

5.8 併存病態

本剤は、交感神経刺激アミンを含有するすべての薬剤と同様に、痙攣性疾患又は甲状腺中毒症を有する患者並びに交感神経刺激アミンに異常な感受性を示す患者には、慎重に投与すること。類似の β_2 アドレナリン受容体刺激薬であるアルブテロールは、静脈内投与時に既存の糖尿病及びケトアシドーシスを悪化させることが報告されている。

5.9 閉塞隅角緑内障の悪化

本剤は、閉塞隅角緑内障を有する患者には、慎重に投与すること。処方医及び患者は、急性閉塞隅角緑内障の徴候・症状 (例：眼痛・眼部不快感、霧視、視覚暈輪、結膜うっ血及び角膜浮腫による眼の赤みに伴う色視症) に注意すること。これらのいずれかの徴候・症状が現れた場合は直ちに医師の診察を受けるよう、患者を指導すること。

5.10 尿閉の悪化

本剤は、尿閉を有する患者には慎重に投与すること。処方医及び患者（特に前立腺肥大症又は膀胱頸部閉塞を有する患者）は、尿閉の徴候・症状（例：排尿困難、排尿痛）に注意すること。これらのいずれかの徴候・症状が現れた場合は直ちに医師の診察を受けるよう、患者を指導すること。

5.11 低カリウム血症及び高血糖

β アドレナリン刺激薬は、おそらくは細胞内シヤンティングによって、一部の患者で重大な低カリウム血症を引き起こすおそれがある。こうした低カリウム血症により心血管副作用が発現する可能性がある。血清カリウム減少は通常一過性であり補給療法を必要としない。 β 刺激薬は、一部の患者で一過性の高血糖を引き起こすおそれがある。COPDを有する被験者を対象として6ヵ月間にわたって本剤を検討した4件の臨床試験では、血清ブドウ糖又はカリウムへの本剤の影響を示す証拠は認められなかった。

6 副作用

本剤中の有効成分の1つであるビランテロール等のLABAは、喘息関連死のリスクを増大させる。本剤は喘息の治療を適応としない〔**枠組み警告並びに警告及び使用上の注意 (5.1項) を参照**〕。

以下の副作用については、他項により詳細に記載する。

- 奇異性気管支痙攣 [警告及び使用上の注意 (5.5項) を参照]
- 心血管作用 [警告及び使用上の注意 (5.7項) を参照]
- 閉塞隅角緑内障の悪化 [警告及び使用上の注意 (5.9項) を参照]
- 尿閉の悪化 [警告及び使用上の注意 (5.10項) を参照]

6.1 臨床試験成績

臨床試験は様々な条件下で実施されていることから、ある薬剤の臨床試験における副作用発現率は、別の薬剤の臨床試験における発現率と直接比較することはできず、臨床現場での発現率を反映していない可能性がある。

本剤の臨床開発プログラムでは、COPDを有する被験者8,138例が、4本の6ヵ月間肺機能試験、1本の12ヵ月間長期安全性試験及びその他9本の短期試験に組み入れられた。計1,124例が本剤（ウメクリジニウム 62.5 μ g/ビランテロール 25 μ g）の投与を1回以上受け、1,330例がこれよりも高い用量（ウメクリジニウム 125 μ g/ビランテロール 25 μ g）で投与を受けた。以下の安全性データは、4本の6ヵ月間試験及び1本の12ヵ月間試験に基づくものである。その他の試験において認められた副作用は、これらの検証的試験において認められたものと同様であった。

6ヵ月間試験：表1中の本剤に伴う副作用の発現率は、4本の6ヵ月間試験、すなわち2本のプラセボ対照試験（試験1がn=1,532例、試験2がn=1,489例）及び2本の実薬対照試験（試験3がn=843例、試験4がn=869例）に基づくものである。4,733例のうち、68%が男性で、84%が白人であった。平均年齢は63歳、平均喫煙歴は45 pack-yearsで、50%が現喫煙者と特定された。スクリーニング時の気管支拡張剤投与後の平均1秒量（FEV₁）は48%（範囲：13~76%）、気管支拡張剤投与後の平均FEV₁/努力性肺活

量 (FVC) 比は 0.47 (範囲 : 0.13~0.78) 、平均可逆率は 14% (範囲 : -45%~109%) であった。

被験者は、本剤、ウメクリジニウム／ビランテロール 125 µg/25 µg、ウメクリジニウム 62.5 µg、ウメクリジニウム 125 µg、ビランテロール 25 µg、実対照薬又はプラセボの 1 日 1 回投与を受けた。

表 1. 慢性閉塞性肺疾患を有する被験者の本剤群において発現率が 1%以上かつプラセボ群よりも高かった副作用

副作用	プラセボ (n = 555) %	アノーロ エリプタ (n = 842) %	ウメクリジニウム 62.5 µg (n = 418) %	ビランテロール 25 µg (n = 1,034) %
感染症および寄生虫症				
咽頭炎	<1	2	1	2
副鼻腔炎	<1	1	<1	1
下気道感染	<1	1	<1	<1
胃腸障害				
便秘	<1	1	<1	<1
下痢	1	2	<1	2
筋骨格系および結合組織障害				
四肢痛	1	2	<1	2
筋痙縮	<1	1	<1	<1
頸部痛	<1	1	<1	<1
一般・全身障害および投与部位の状態				
胸痛	<1	1	<1	<1

本剤群において認められたその他の副作用で、発現率が 1%未満であったがプラセボ群よりも高かった副作用は、湿性咳嗽、口内乾燥、消化不良、腹痛、胃食道逆流性疾患、嘔吐、筋骨格系胸痛、胸部不快感、無力症、心房細動、心室性期外収縮、上室性期外収縮、心筋梗塞、そう痒症、発疹及び結膜炎であった。

12 ヶ月間試験：長期安全性試験において、335 例がウメクリジニウム 125 µg／ビランテロール 25 µg 又はプラセボの投与を最大 12 ヶ月間受けた。この長期安全性試験の人口統計学的特性及びベースライン特性は、上述のプラセボ対照有効性試験の人口統計学的特性及びベースライン特性と同様であった。この試験において、ウメクリジニウム 125 µg／ビランテロール 25 µg 群で 1%以上かつプラセボ群を上回る頻度で発現した副作用は、頭痛、背部痛、副鼻腔炎、咳嗽、尿路感染、関節痛、悪心、回転性めまい、腹痛、胸膜痛、ウイルス性気道感染、歯痛及び糖尿病であった。

7 薬物相互作用

7.1 チトクロム P450 3A4 阻害剤

本剤の1成分であるビランテロールは、CYP3A4の基質である。強力なCYP3A4阻害作用を有するケトコナゾールの併用投与は、ビランテロールの全身曝露量を増加させる。本剤と、ケトコナゾール及び強力なCYP3A4阻害作用を有することが既知の他の薬剤（例：リトナビル、クラリスロマイシン、コニバプタン、インジナビル、イトラコナゾール、ロピナビル、ネファゾドン、ネルフィナビル、サキナビル、テリスロマイシン、トロレアンドマイシン、ボリコナゾール）との併用投与を検討する際は注意すること [警告及び使用上の注意 (5.4 項)、臨床薬理 (12.3 項) を参照]。

7.2 モノアミンオキシダーゼ阻害剤及び三環系抗うつ剤

ビランテロールは、他の β_2 刺激薬と同様に、モノアミンオキシダーゼ阻害剤、三環系抗うつ剤もしくはQTc間隔を延長させることが既知の薬剤の投与を受けている患者又はこのような薬剤の投与終了後2週間以内の患者には特に慎重に投与すること。これらの薬剤によってアドレナリン刺激薬の心血管系への作用が増強するおそれがある。QTc間隔を延長させることがわかっている薬剤では、心室性不整脈のリスクが増大する。

7.3 β アドレナリン受容体遮断薬

β 遮断薬は、本剤の1成分であるビランテロール等の β 刺激薬の肺への作用を遮断するのみならず、COPD患者において重度の気管支痙攣を引き起こすおそれがある。そのため、COPD患者には通常、 β 遮断薬を投与するべきではない。しかし、特定の状況下では、このような患者に対する、 β アドレナリン受容体遮断薬に代わる容認可能な薬剤が存在しない場合がある。そのような場合には、心選択性 β 遮断薬を検討してもよいが、こうした薬剤は慎重に投与すること。

7.4 非カリウム保持性利尿剤

非カリウム保持性利尿剤（ループ利尿剤やチアジド系利尿剤等）の投与によって生じることのある心電図変化及び／又は低カリウム血症は、本剤の1成分であるビランテロール等の β 刺激薬（特に、推奨用量を上回る場合）により、急性悪化するおそれがある。こうした作用の臨床的重要性は不明であるが、本剤を非カリウム保持性利尿剤と併用する場合には注意すること。

7.5 抗コリン剤

抗コリン剤と併用すると、相加的な相互作用が生じる可能性がある。そのため、本剤と、抗コリン性物質を含有する他の薬剤の併用投与は、抗コリン性副作用の増加に至るおそれがあるため避けること [警告及び使用上の注意 (5.9, 5.10 項)、副作用 (6 項) を参照]。

8 特別な集団への投与

8.1 妊婦

催奇形作用：薬剤胎児危険度分類基準のカテゴリーC。本剤又は本剤の個々の成分であるウメクリジニウム及びビランテロールについては、妊婦を対象とした、適切な対照を置き、よく管理された試験は実施されていない。動物生殖試験からヒトでの効果を常に予測できるわけではないため、妊婦への本剤の投与は、潜在的なベネフィットが胎児へ

の潜在的なリスクを上回る場合にのみ行うこと。女性には、本剤の使用中に妊娠した場合は担当の医師に連絡するよう指示すること。

ウメクリジニウム：ラット及びウサギでは、成人に対する MRHDID（ヒトでの最大推奨 1 日吸入投与量）のそれぞれ約 50 倍及び 200 倍（ラットは母動物に対する最大 278 µg/kg/日の吸入投与量、ウサギは母動物に対する最大 180 µg/kg/日の皮下投与量での AUC 換算値）で、催奇形作用は認められなかった。

ビランテロール：ラット及びウサギでは、成人に対する MRHDID のそれぞれ約 13,000 倍及び 70 倍（ラットは母動物に対する最大 33,700 µg/kg/日の吸入投与量での µg/m² 換算値、ウサギは母動物に対する最大 591 µg/kg/日の吸入投与量での AUC 換算値）で、催奇形作用は認められなかった。しかし、ウサギには、成人に対する MRHDID の約 450 倍（母動物に対する 5,740 µg/kg/日の吸入投与量又は 300 µg/kg/日の皮下投与量での AUC 換算値）で、胎児の骨格変異が認められた。これらの骨格変異には、頸椎椎体及び中手骨の骨化減少又は骨化欠損も含まれていた。

非催奇形作用：

ウメクリジニウム：ラットでは、成人に対する MRHDID の約 80 倍（母動物に対する最大 180 µg/kg/日の皮下投与量での AUC 換算値）で、周産期・生後発育への影響はなかった。

ビランテロール：ウメクリジニウム：ラットでは、成人に対する MRHDID の約 3,900 倍（母動物に対する最大 10,000 µg/kg/日の経口投与量での µg/m² 換算値）で、周産期・生後発育への影響はなかった。

8.2 分娩及び出産

分娩及び出産時の本剤の影響について検討した、ヒトを対象とした、適切な対照を置き、よく管理された試験は実施されていない。

β 刺激薬は子宮収縮を妨げるおそれがあるため、分娩時の本剤の投与は、潜在的なベネフィットが潜在的なリスクを上回る場合にのみ行うこと。

8.3 授乳婦

アノーロ エリプタ：本剤がヒト乳汁中に移行するかは不明である。多くの薬剤はヒト乳汁中に移行するため、本剤を授乳婦に投与する場合は注意すること。個々の成分のデータに基づく、授乳婦による本剤の使用に関する、ヒトを対象とした、適切な対照を置いた試験からデータが得られているわけではないため、本人にとっての本剤の重要性を考慮した上で、授乳を中止するか本剤の投与を中止するかを決定すること。

ウメクリジニウム：ウメクリジニウムがヒト乳汁中に移行するかは不明である。しかし、授乳ラットに、成人に対する MRHDID の約 25 倍で投与したところ、仔ラット 2 匹において定量可能な濃度のウメクリジニウムが検出された。これは、ウメクリジニウムが乳汁中に移行したことを示していると考えられる。

ビランテロール：ビランテロールがヒト乳汁中に移行するかは不明である。しかし、他の β₂ 刺激薬はヒト乳汁中に検出されている。

8.4 小児への投与

本剤は小児への投与を適応としない。小児患者における安全性と有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

これまでに得られているデータに基づくと、高齢患者における用量調節は不要である。ただし、より高齢の人の一部で感受性が高くなることは否定できない。

COPDを対象疾患とする本剤の臨床試験には、65歳以上の被験者が2,143例組み入れられ、そのうち478例が75歳以上であった。これらの被験者とより若年の被験者との間に、安全性又は有効性についての全体的な差は認められなかった。また、報告されているその他の臨床経験からも、高齢被験者とより若年の被験者との間で反応の差は検出されていない。

8.6 肝機能低下

中等度の肝機能低下（Child-Pughスコア7～9）を有する患者では、関連のある C_{max} 又はAUCの増加は認められず、蛋白結合率も中等度の肝機能低下を有する被験者と健康対照群との間で変わらなかった。重度の肝機能低下を有する被験者を対象とした試験は実施されていない〔臨床薬理（12.3項）を参照〕。

8.7 腎機能低下

重度の腎機能低下（CrClが30 mL/min未満）を有する被験者において、ウメクリジニウム及びビランテロールの曝露量はいずれも、健康被験者に比べて有意に増加しない。腎機能低下患者では用量調節は不要である〔臨床薬理（12.3項）を参照〕。

10 過量投与

過量投与の臨床症例は、本剤では報告されていない。

本剤はウメクリジニウム及びビランテロールの両方を含有するため、以下に示す個々の成分の過量投与に伴うリスクは本剤にも当てはまる。過量投与に対する処置としては、本剤の投与を中止するとともに、適切な対症療法及び／又は支持療法を開始する。心選択性 β 受容体遮断薬の慎重投与を検討してもよいが、こうした薬剤は気管支痙攣を引き起こすおそれがあることに留意すること。過量投与が発生した場合には心臓モニタリングが推奨される。

10.1 ウメクリジニウム

高用量のウメクリジニウムは、抗コリン性の徴候・症状につながるおそれがある。しかし、COPDを有する被験者に最大1,000 μ gのウメクリジニウム（最大推奨1日投与量の16倍）の1日1回吸入投与を14日間行った後に、全身性の抗コリン性副作用は認められなかった。

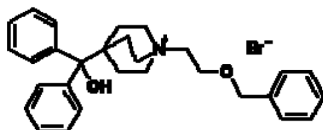
10.2 ビランテロール

ビランテロールの過量投与で予測される徴候・症状は、過度の β アドレナリン刺激の徴候・症状及び／又は何らかの β アドレナリン刺激の徴候・症状（例：狭心症、高血圧又は低血圧、最大200回/分の心拍数を伴う頻脈、不整脈、神経過敏、頭痛、振戦、痙攣発作、筋痙攣、口内乾燥、動悸、悪心、浮動性めまい、疲労、倦怠感、不眠症、高血糖、低カリウム血症、代謝性アシドーシス）の発現又は悪化である。すべての交感神経刺激吸入剤と同様に、ビランテロールの過量投与には心停止、さらには死亡を伴うおそれがある。

11 性状

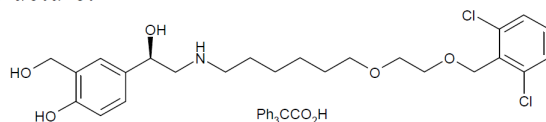
本剤は、ウメクリジニウム（抗コリン剤）とビランテロール（LABA）の配合剤を口腔内吸入により送達する吸入用散剤である。

ウメクリジニウム臭化物の化学名は、1-[2-(benzyloxy)ethyl]-4-(hydroxydiphenylmethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide である。化学構造は以下のとおりである。



ウメクリジニウム臭化物は分子量 508.5 の白色の粉末で、実験式は $C_{29}H_{34}NO_2 \cdot Br$ （四級臭化アンモニウム化合物として）である。水に溶けにくい。

ビランテロールトリフェニル酢酸塩の化学名は、triphenylacetic acid-4-[(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-dichlorobenzyl)oxy]ethoxy}hexyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol (1:1)である。化学構造は以下のとおりである。



ビランテロールトリフェニル酢酸塩は分子量 774.8 の白色の粉末で、実験式は $C_{24}H_{33}Cl_2NO_5 \cdot C_{20}H_{16}O_2$ である。水にほとんど溶けない。

本剤は、薄灰色と赤色のプラスチックインヘラーであり、二重ホイルブリスターストリップを 2 枚内包する。一方のストリップ上の各ブリスターは、微粉化ウメクリジニウム臭化物（含有量 74.2 μg で、ウメクリジニウム 62.5 μg に相当）、ステアリン酸マグネシウム（75 μg ）及び乳糖一水和物（12.5 mg に相当）から成る白色の混合粉体を含有し、もう一方のストリップ上の各ブリスターは、微粉化ビランテロールトリフェニル酢酸塩（含有量 40 μg で、ビランテロール 25 μg に相当）、ステアリン酸マグネシウム（125 μg ）及び乳糖一水和物（12.5 mg に相当）から成る白色の混合粉体を含有する。乳糖一水和物は乳蛋白を含有する。本インヘラーが作動すると、両ブリスター内の散剤が露出し、患者がマウスピースから吸入することで生じる気流中に拡散できるようになる。

標準 *in vitro* 試験条件下では、流量 60 L/分で 4 秒間試験を行った場合、1 回の投与につき 55 μg のウメクリジニウム及び 22 μg のビランテロールが本インヘラーから出る。閉塞性肺疾患を有し、肺機能が重度に低下した成人被験者（ FEV_1/FVC が 70%未満かつ FEV_1 が予測値の 30%未満の COPD 又は FEV_1 が予測値の 50%未満かつ慢性呼吸不全）では、本インヘラーを介した平均ピーク吸気流量は 66.5 L/分（範囲：43.5～81.0 L/分）であった。

肺に到達する実際の薬物量は、吸気流量プロファイル等の患者の要因によって異なる。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

アノーロ エリプタ：本剤は、ウメクリジニウム及びビランテロールの両方を含有する。以下に示す個々の成分の作用機序は本剤にも当てはまる。以下の薬物は、臨床的及び生

理学的指標に対して異なる効果を持つ2種類の薬効群（抗コリン剤及びLABA）に属する。

ウメクリジニウム：ウメクリジニウムは、長時間作動型の抗ムスカリン剤であり、通常抗コリン剤と呼ばれる。ムスカリン受容体のM1からM5のサブタイプに類似した親和性を有する。気道内において、平滑筋のM3受容体阻害によって薬理作用を発現し、気管支拡張を起こす。ヒト及び動物由来の受容体並びに摘出臓器標本にて、競合的かつ可逆的な拮抗作用を示すことが認められた。非臨床*in vitro*試験と*in vivo*試験において、メサコリン及びアセチルコリンにより誘発した気管支収縮に対する予防効果は、用量依存的であり、24時間を超えて持続した。これらの所見の臨床的重要性は不明である。ウメクリジニウム吸入後の気管支拡張は、主に、部位特異的な作用である。

ビランテロール：ビランテロールはLABAである。*in vitro*試験において、ビランテロールの機能的選択性はサルメテロールと同程度であることが示されている。この*in vitro*での所見の臨床的重要性は不明である。

気管支平滑筋のアドレナリン受容体は β_2 受容体が主体であり、心臓のアドレナリン受容体は β_1 受容体が主体であるが、 β_2 受容体はヒト心臓にも存在し、 β アドレナリン受容体全体の10～50%を占めている。これらの受容体の正確な機能は不明であるが、これらの受容体により、高選択性の β_2 刺激薬にも心臓への作用がある可能性が提起されている。

ビランテロールを含む β_2 アドレナリン刺激薬の薬理作用は、アデノシン三リン酸（ATP）のサイクリック-3',5'-アデノシン一リン酸（サイクリックAMP）への変換を触媒する酵素である細胞内アデニルシクラーゼの刺激に、少なくとも部分的に起因する。サイクリックAMP濃度の上昇は、気管支平滑筋の弛緩のほか、細胞（特にマスト細胞）からの即時型過敏症メディエーターの放出抑制を引き起こす。

12.2 薬力学

心血管作用：健康被験者：健康被験者86例を対象とした二重盲検反復投与プラセボ・実対照クロスオーバー試験において、QTc間隔延長について検討した。QTcFのベースライン補正後における平均値のプラセボとの差の最大値（95%信頼区間の上限）は、ウメクリジニウム125 μ g/ビランテロール25 μ gで4.6（7.1）ms、ウメクリジニウム500 μ g/ビランテロール100 μ g（推奨用量のそれぞれ8倍、4倍）で8.2（10.7）msであった。

用量依存的な心拍数増加も認められた。心拍数のベースライン補正後における平均値のプラセボとの差の最大値（95%信頼区間の上限）は、各投与10分後において、ウメクリジニウム125 μ g/ビランテロール25 μ gで8.8（10.5）回/分、ウメクリジニウム500 μ g/ビランテロール100 μ gで20.5（22.3）回/分であった。

慢性閉塞性肺疾患：COPDと診断された被験者における本剤の心調律への影響を、24時間ホルター心電図を用いて、6ヵ月間及び12ヵ月間試験において調べた。53例が本剤、281例がウメクリジニウム125 μ g/ビランテロール25 μ g、182例がプラセボの投与を受けた。心調律への臨床的に意味のある影響は認められなかった。

12.3 薬物動態

ウメクリジニウム (62.5～500 µg) 及びビランテロール (25～100 µg) については、線形性の薬物動態が認められた。

吸収：

ウメクリジニウム：ウメクリジニウムの血漿中濃度からは治療効果を予測できないと考えられる。健康被験者へのウメクリジニウム吸入投与後、5～15分でC_{max}に達した。ウメクリジニウムは、吸入投与後、大部分が肺から吸収され、口腔内からの吸収量はごくわずかである。本剤の反復吸入投与後、定常状態には14日以内に到達し、最大1.8倍の蓄積が認められた。

ビランテロール：ビランテロールの血漿中濃度からは治療効果を予測できないと考えられる。健康被験者へのビランテロール吸入投与後、5～15分でC_{max}に達した。ビランテロールは、吸入投与後、大部分が肺から吸収され、経口吸収はごくわずかである。本剤の反復吸入投与後、定常状態には14日以内に到達し、最大1.7倍の蓄積が認められた。

分布：

ウメクリジニウム：健康被験者に静脈内投与したときの分布容積の平均値は86 Lであった。In vitroでのヒト血漿蛋白結合率は89%であった。

ビランテロール：健康被験者に静脈内投与したときの分布容積の平均値は165 Lであった。In vitroでのヒト血漿蛋白結合率は94%であった。

代謝：

ウメクリジニウム：In vitroデータより、ウメクリジニウムは主にチトクロムP450 2D6 (CYP2D6) 酵素により代謝されること、またウメクリジニウムはP-糖蛋白質 (P-gp) トランスポーターの基質であることが示された。ウメクリジニウムの主要代謝経路は、酸化代謝 (水酸化、O-脱アルキル化) とそれに続く抱合 (例：グルクロン酸抱合) である。様々な代謝物が生成されるが、これらの代謝物は、薬理活性が未変化体より低い又は薬理活性が不明である。代謝物の全身曝露量は低い。

ビランテロール：In vitroデータより、ビランテロールは主にCYP3A4により代謝されること、またウメクリジニウムはP-gp トランスポーターの基質であることが示された。ビランテロールは様々な代謝物に代謝される。これらの代謝物は、β₁ 及び β₂ 刺激作用が未変化体より著しく低い。

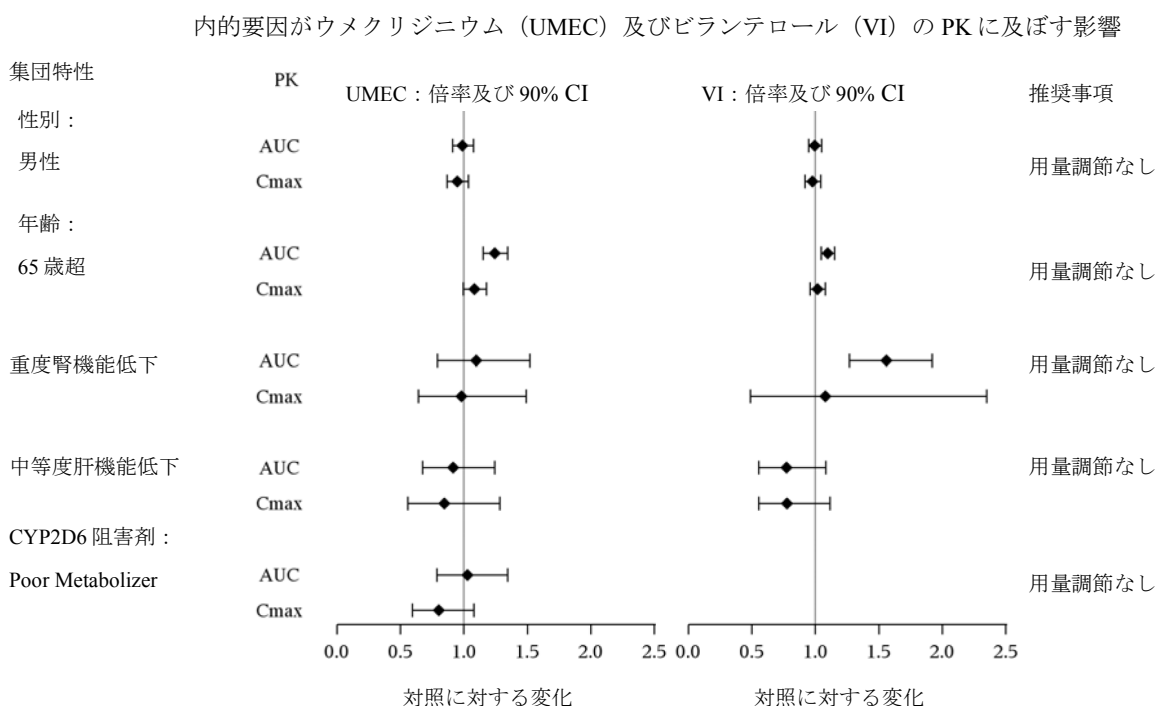
排泄：

ウメクリジニウム：放射能標識したウメクリジニウムの静脈内投与によるマスバランス試験の結果、放射能標識薬物の58%が糞中、22%が尿中に排泄されることが示された。この静脈内投与後における薬物関連物質の糞中排泄率は、胆汁中への排泄を示していた。健康男性被験者への経口投与後、放射能標識薬物の総投与量に対する糞中回収率は92%、尿中回収率は1%未満であったことから、経口吸収はごくわずかであることが示唆された。1日1回投与後の実効半減期は11時間である。

ビランテロール：放射能標識したビランテロールの経口投与によるマスバランス試験の結果、放射能標識薬物の70%が尿中、30%が糞中に排泄されることが示された。ビランテロールの実効半減期は、反復吸入投与により求めたところ、11時間である。

特別な集団：腎・肝機能低下及びその他の内的要因がウメクリジニウム及びビランテロールの薬物動態に及ぼす影響を図1に示す。母集団薬物動態解析の結果、年齢（40～93歳）（図1参照）、性別（69%が男性）（図1参照）、吸入ステロイド剤の使用（48%）又は体重（34～161 kg）が、ウメクリジニウム又はビランテロールのいずれかの全身曝露量に、臨床的に問題となる影響を及ぼす証拠は認められなかった。また、人種が臨床的に問題となる影響を及ぼす証拠も認められなかった。

図 1. 内的要因がウメクリジニウム及びビランテロールの薬物動態（PK）に及ぼす影響



肝機能低下：中等度の肝機能低下者（Child-Pughスコア7～9）を対象として、肝機能低下が本剤の薬物動態に及ぼす影響について検討した。その結果、ウメクリジニウム又はビランテロールのいずれかの全身曝露量（ C_{max} 及びAUC）が増加する証拠は認められなかった（図1参照）。中等度の肝機能低下者において、蛋白結合が健康被験者に比べて変化する証拠は認められなかった。重度の肝機能低下者での検討は実施していない。

腎機能低下：重度の腎機能低下者（クレアチニン・クリアランスが30 mL/min未満）を対象として、本剤の薬物動態について検討した。ウメクリジニウムの全身曝露量は増加せず、ビランテロールの全身曝露量（ $AUC_{(0-24)}$ ）は重度の腎機能低下者のほうが健康被験者に比べて56%高かった（図1参照）。重度の腎機能低下者において、蛋白結合が健康被験者に比べて変化する証拠は認められなかった。

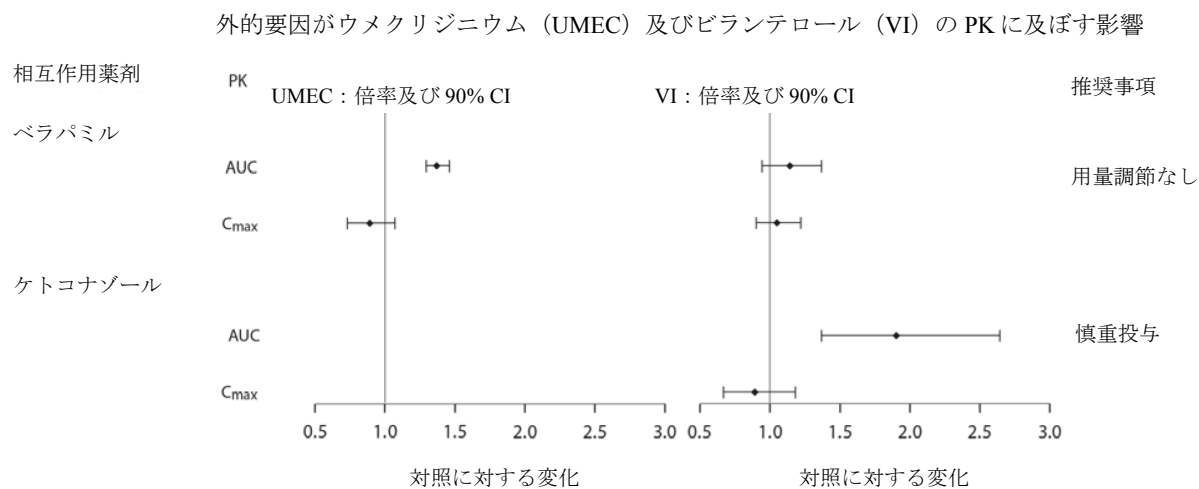
薬物相互作用：ウメクリジニウムとビランテロールを併用吸入投与したところ、各成分の薬物動態パラメータ値は、それぞれの有効成分を個別に投与したときの薬物動態パラメータ値と同様であった。

チトクロムP450 3A4阻害剤：ビランテロールはCYP3A4の基質である。健康被験者を対象として、ケトコナゾール400 mgと併用したときのビランテロール25 µg吸入用散剤の薬物動態学的及び薬力学的作用について検討するための二重盲検、反復投与、2期クロスオーバー、薬物間相互作用試験を実施した。ケトコナゾール併用時の単回及び反復投与後のビランテロールの血漿中濃度は、プラセボ併用時よりも高かった（図2参照）。このビランテロール曝露量の増加は、β刺激薬に関連する心拍数又は血中カリウムへの全身作用の増加を伴ってはいなかった。

P-糖蛋白質トランスポーター阻害作用を有する薬剤：ウメクリジニウム及びビランテロールはいずれもP-gpの基質である。中等度のP-gpトランスポーター阻害作用を有するベラパミル（240 mgを1日1回）がウメクリジニウム及びビランテロールの定常状態の薬物動態に及ぼす影響について、健康被験者を対象として検討した。その結果、ウメクリジニウムのAUCには約1.4倍の増加が認められたが、ビランテロールのAUCには影響は認められず、ウメクリジニウム、ビランテロールのいずれのC_{max}にも影響は認められなかった（図2参照）。

チトクロムP450 2D6阻害剤：ウメクリジニウムの*in vitro*代謝は主にCYP2D6を介する。しかし、反復連日吸入投与後において、ウメクリジニウム（500 µg）（承認用量の8倍）の全身曝露量には、CYP2D6の活性を有する被験者（Ultrarapid Metabolizer、Extensive Metabolizer及びIntermediate Metabolizer）とPoor Metabolizerとの間で、臨床的に意味のある差は認められなかった（図1参照）。

図 2. 外的要因がウメクリジニウム及びビランテロールの薬物動態（PK）に及ぼす影響



13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

アノーロ エリプタ：本剤を用いたがん原性、変異原性又は受胎能障害に関する試験は実施されていないが、以下に記載するとおり、個々の成分であるウメクリジニウム及びビランテロールについては試験が実施されている。

ウメクリジニウム：ウメクリジニウムは、ラット及びマウスを用いた2年間吸入試験において、それぞれ最大137 µg/kg/日、295/200 µg/kg/日（雄/雌）の吸入投与量（AUC換算で成人に対するMRHDIDのそれぞれ約20倍、25/20倍）で、投与に関連する腫瘍発現率の上昇を引き起こさなかった。

ウメクリジニウムは、遺伝毒性試験（*in vitro* エームス試験、*in vitro* マウスリンパ腫試験及び*in vivo* ラット骨髄小核試験）において、陰性と判定された。

雄・雌ラットにおいて、それぞれ最大180 µg/kg/日の皮下投与量及び最大294 µg/kg/日の吸入投与量（AUC換算で成人に対するMRHDIDのそれぞれ約100倍、50倍）で受胎能障害の所見は認められなかった。

ビランテロール：マウスを用いた2年間がん原性試験において、ビランテロールは、29,500 µg/kg/日の吸入投与量（AUC換算で成人に対するMRHDIDの約7,800倍）で、雌マウスにおける卵巣管間質腺腫の統計的に有意な増加を引き起こした。615 µg/kg/日の吸入投与量（AUC換算で成人に対するMRHDIDの約210倍）では腫瘍の増加は認められなかった。

ラットを用いた2年間がん原性試験において、ビランテロールは、84.4 µg/kg/日以上（AUC換算で成人に対するMRHDIDの約20倍以上）の吸入投与量で、統計的に有意な、雌マウスにおける卵巣間膜平滑筋腫の増加及び下垂体腫瘍の潜伏期間の短縮を引き起こした。10.5 µg/kg/日の吸入投与量（AUC換算で成人に対するMRHDIDの約1倍）では腫瘍は認められなかった。

げっ歯類でのこれらの腫瘍所見は、これまでに他のβアドレナリン刺激薬について報告されているものと同様である。これらの所見とヒトへの使用との関連性は不明である。ビランテロールは、遺伝毒性試験 [*in vitro* エームス試験、*in vivo* ラット骨髄小核試験、*in vivo* ラット不定期DNA合成（UDS）試験及び*in vitro* シリアンハムスター胚（SHE）細胞試験] において、陰性と判定された。ビランテロールは*in vitro* マウスリンパ腫試験において多義的と判定された。

雄・雌ラットを用いた実施した生殖試験において、それぞれ最大31,500 µg/kg/日、37,100 µg/kg/日のビランテロール吸入投与量（µg/m²換算で成人に対するMRHDIDのそれぞれ約12,000倍、14,500倍）で、受胎能障害の所見は認められなかった。

14 臨床試験

本剤の安全性及び有効性は、6本の用量設定試験、4本の6ヵ月間の肺機能試験（2本のプラセボ対照試験及び2本の実薬対照試験）、2本の12週間クロスオーバー試験及び1本の12ヵ月間の長期安全性試験を含めた臨床開発プログラムにおいて評価した。本剤の有効性は、主に、COPD又は喘息患者1,908例による用量設定試験及びCOPD患

者 5,388 例による 2 本のプラセボ対照検証試験、並びにこれらを補足する、2 本の実薬対照試験及び 2 本のクロスオーバー試験に基づいている。

14.1 用量設定試験

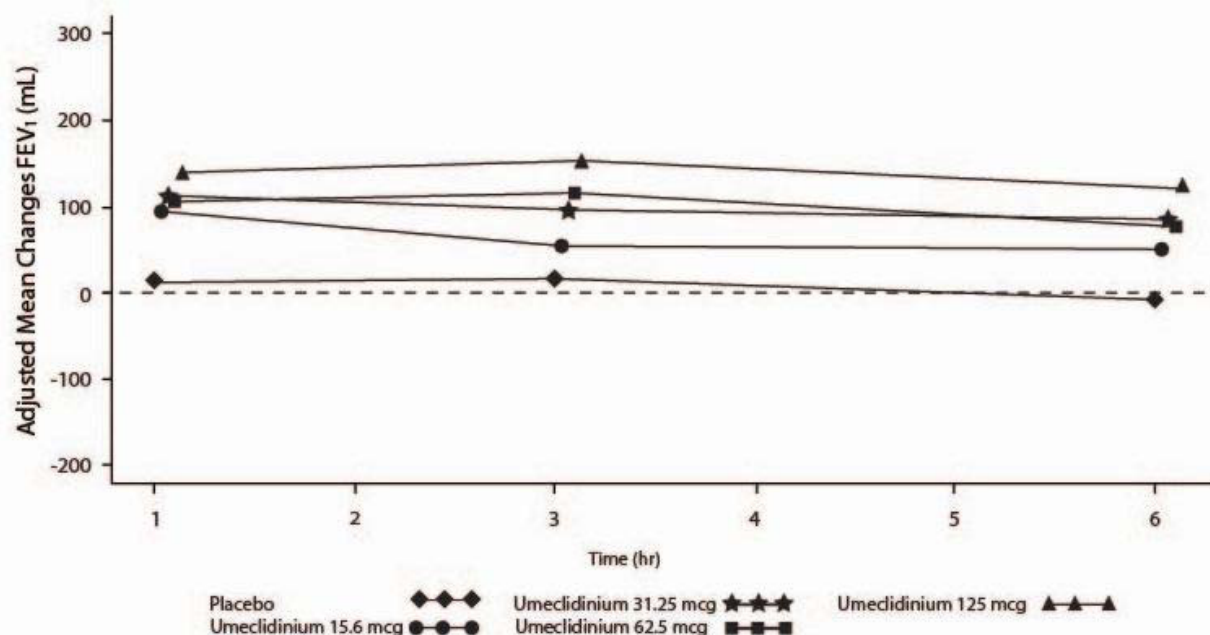
本剤のCOPDに対する用量の選択は、個々の配合成分であるビランテロール及びウメクリジニウムの用量設定試験に基づいている。これらの試験の結果に基づき、COPD患者を対象とした検証試験において、ウメクリジニウム／ビランテロール 62.5 / 25 µg及び 125 / 25 µgの1日1回投与について検討した。本剤は喘息を適応としない。

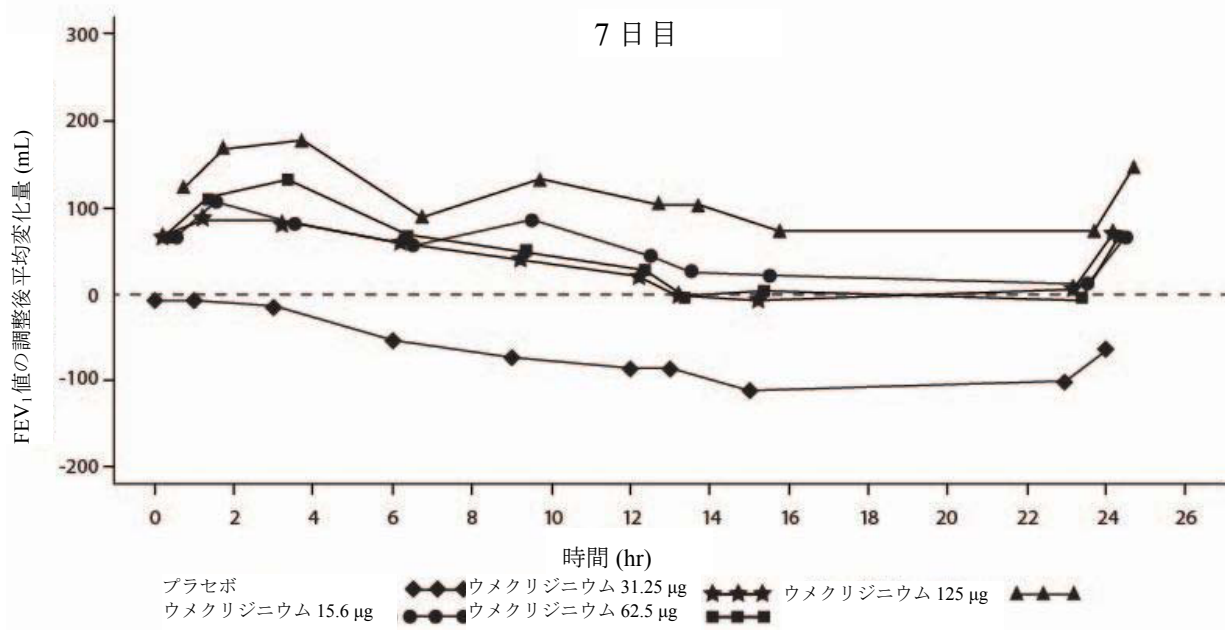
ウメクリジニウム：ウメクリジニウムのCOPDに対する用量の選択は、COPD患者163例による、4用量のウメクリジニウム (15.6~125 µg) 又はプラセボの1日1回朝投与を検討した7日間の無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験により裏付けられた。用量相関が認められ、62.5 µg及び125 µgでは、低用量である15.6 µg及び31.25 µgに比べて、FEV₁が24時間にわたって大きく改善した (図3)。

投与7日目のFEV₁トラフ値のベースラインからの変化量はプラセボ、15.6 µg、31.25 µg、62.5 µg及び125 µgで、それぞれ-74 mL (95% CI : -118、-31) 、38 mL (95% CI : -6、83) 、27 mL (95% CI : -18、72) 、49 mL (95% CI : 6、93) 、109 mL (95% CI : 65、152) であった。COPD患者を対象とした他の2本の用量設定試験では、125 µgを上回る用量でごくわずかな追加効果が認められた。これらの用量設定試験の結果から、用量反応についてさらに評価するため、COPD患者を対象とした検証試験において2用量のウメクリジニウム (62.5 µg及び125 µg) を検討することが支持された。

1日1回投与と1日2回投与を比較した投与間隔の評価結果から、COPD患者を対象とした検証試験において1日1回の投与間隔について検討することが支持された。

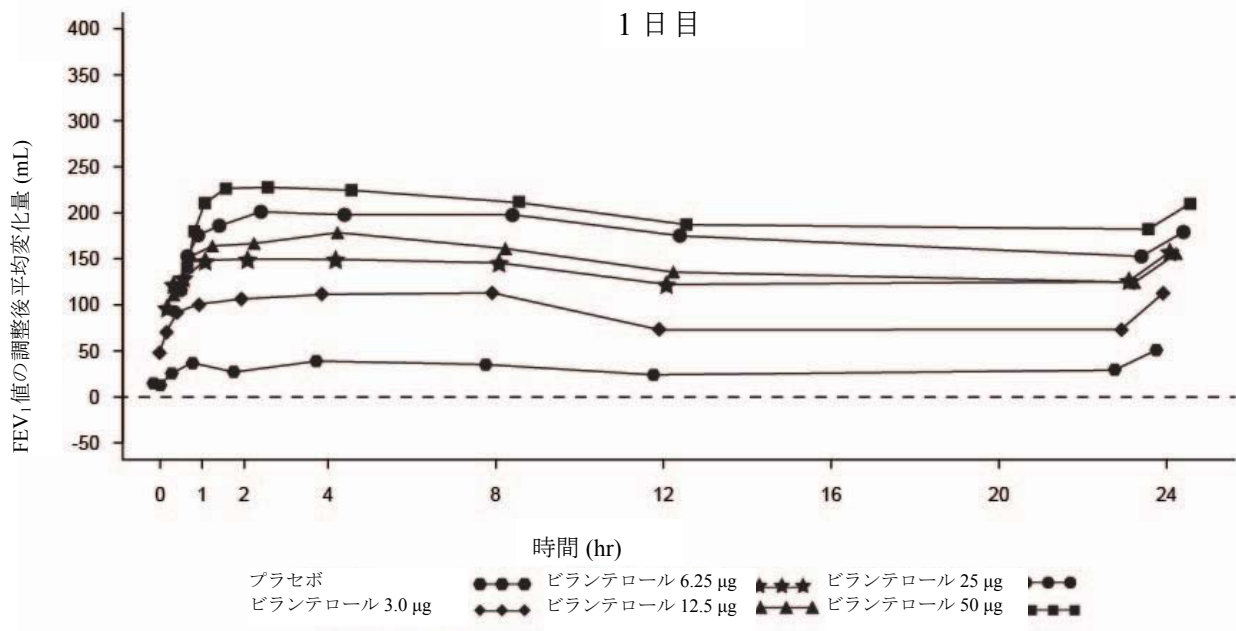
図3. 投与1日目及び投与7日目の投与後の連続 FEV₁ 値 (mL) のベースラインからの変化量の調整済平均値

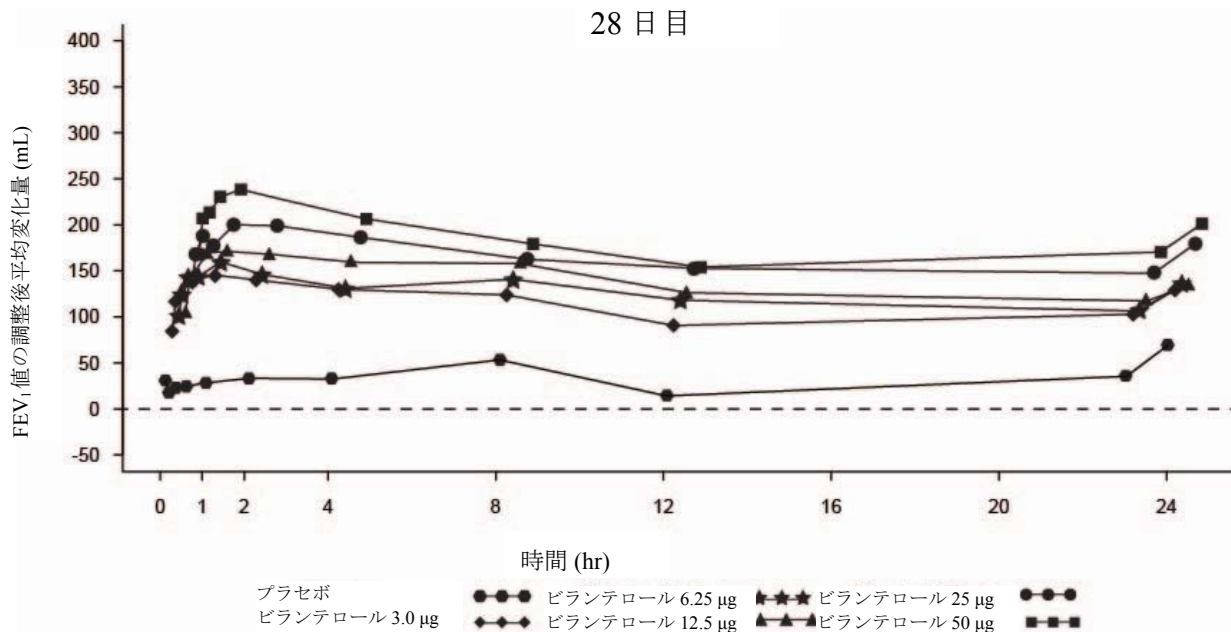




ビランテロール：ビランテロールのCOPDに対する用量の選択は、COPD患者 602 例による 5 用量のビランテロール (3~50 µg) 又はプラセボの朝投与について検討した 28 日間の無作為化二重盲検プラセボ対照並行群試験により裏付けられた。その結果、投与 1 日目及び投与 28 日目にFEV₁がプラセボに対して投与量に相関した増加が示された (図 4)。

図 4. 投与 1 日目及び投与 28 日目の投与後の連続 FEV₁ 値 (0~24 時間、mL) のベースラインからの変化量の調整済平均値





投与 28 日目の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量は、プラセボ、3 µg、6.25 µg、12.5 µg、25 µg 及び 50 µg で、それぞれ 29 mL (95% CI : -8、66) 、120 mL (95% CI : 83、158) 、127 mL (95% CI : 90、164) 、138 mL (95% CI : 101、176) 、166 mL (95% CI : 129、203) 及び 194 mL (95% CI : 156、231) であった。これらの結果から、ビランテロール 25 µg を COPD 患者を対象とした検証試験において検討することが支持された。

喘息患者を対象とした用量設定試験において、3~50 µg の用量の検討、並びに、12.5 µg 1 日 1 回と 6.25 µg 1 日 2 回の投与間隔の比較検討を行った。この結果から、ビランテロール 25 µg の 1 日 1 回投与を COPD 患者を対象とした検証試験において検討することが支持された。

14.2 検証試験

本剤の臨床開発プログラムには、COPD 患者を対象に本剤の肺機能を検討するためにデザインされた、2 本の 6 ヶ月間の無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間試験、2 本の 6 ヶ月間の実薬対照試験及び 2 本の 12 週間のクロスオーバー試験があった。

6 ヶ月間の試験において COPD と診断された、40 歳以上、喫煙歴が 10 pack-years 以上、アルブテロール投与後の FEV₁ が予測値の 70% 以下、FEV₁/FVC 比が 0.7 未満、かつ英国医学研究協議会 (mMRC) スコアが 2 以上の被験者 4,733 例が含まれた。有効性解析対象に含まれた 4,713 例のうち、68% が男性で、84% が白人であった。平均年齢は 63 歳、平均喫煙歴は 45 pack-years で、約半数が現喫煙者であった。スクリーニング時の気管支拡張剤投与後の FEV₁ の予測値に対する割合の平均値は 48% (範囲 : 13~76%) 、気管支拡張剤投与後の平均 FEV₁/FVC 比は 0.47 (範囲 : 0.13~0.78) 、可逆性の割合の平均は 14% (範囲 : -36%~109%) であった。

1 本目の試験（6 ヶ月間の無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間試験）では、本剤（ウメクリジニウム／ビランテロール 62.5 / 25 µg）、ウメクリジニウム 62.5 µg、ビランテロール 25 µg 及びプラセボを評価した。主要評価項目は投与 169 日目の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量（168 日目の投与後 23 時間及び 24 時間に測定した FEV₁ 値の平均値と定義）とし、本剤をプラセボ、ウメクリジニウム 62.5 µg 及びビランテロール 25 µg と比較した。本剤とウメクリジニウム 62.5 µg 及びビランテロール 25 µg を比較し、配合成分の本剤に対する寄与を評価した。本剤では、FEV₁ トラフ値のベースラインからの平均変化量が、プラセボ、ウメクリジニウム 62.5 µg 及びビランテロール 25 µg に比べて大きく増加した（表 2）。

表 2. Intent-to-Treat 解析対象集団における投与 169 日目の FEV₁ トラフ値 (mL) のベースラインからの変化量の最小二乗平均値 (1 本目の試験)

治療内容	n	169 日目の FEV ₁ トラフ値 (mL)		
		アノーロ エリプタとの差		
		プラセボ (95% CI) n = 280	ウメクリジニウム 62.5 µg ^a (95% CI) n = 418	ビランテロール 25 µg ^a (95% CI) n = 421
アノーロ エリプタ	413	167 (128, 207)	52 (17, 87)	95 (60, 130)

n = Intent-to-Treat 解析対象集団中の症例数

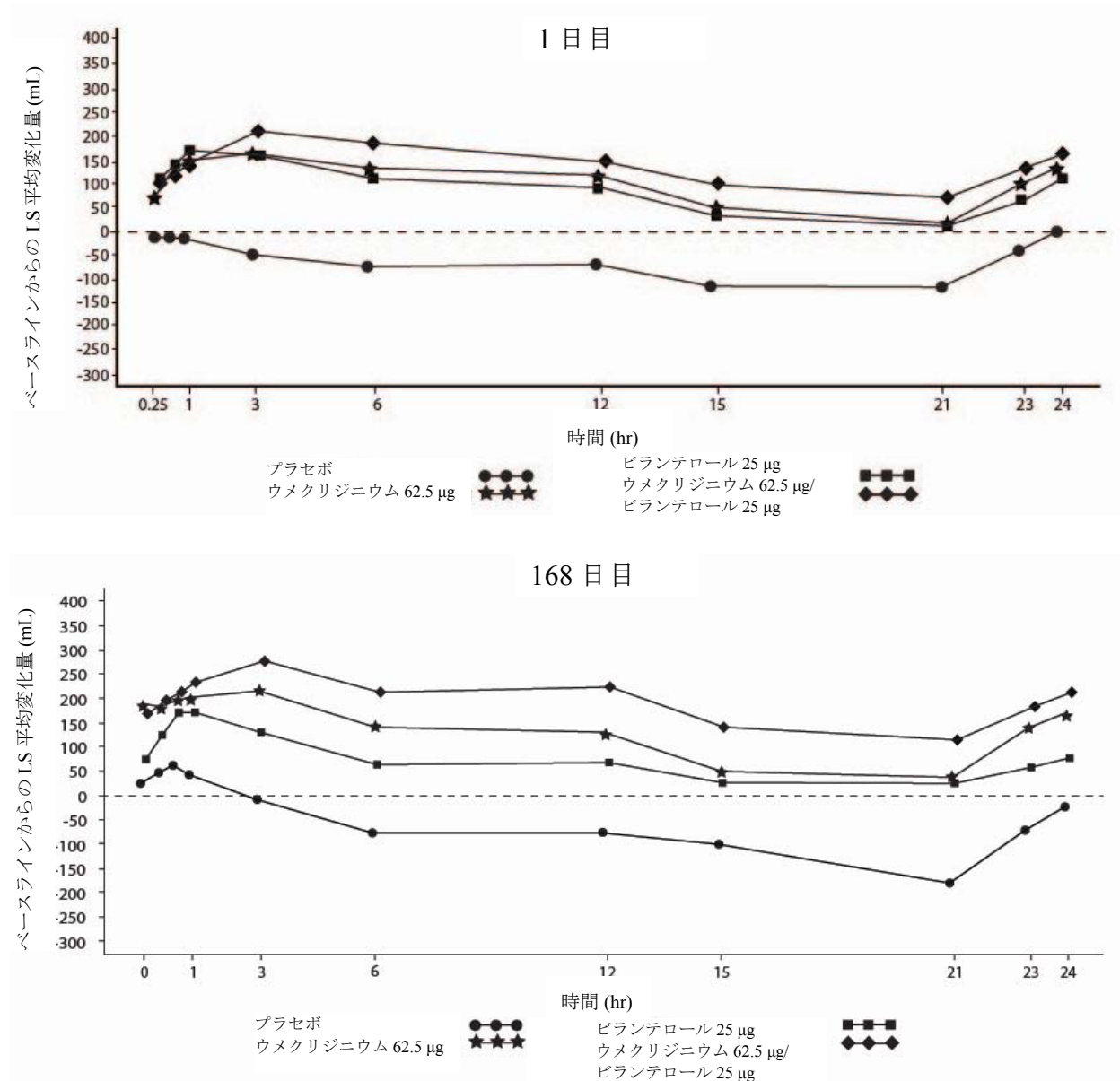
^a 対照薬であるウメクリジニウム及びビランテロールには本剤と同じインヘラー及び添加物を使用した。

2 本目の試験（6 ヶ月間の無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間試験）では、1 本目の試験と同じ試験デザインであったが、ウメクリジニウム／ビランテロール 125 / 25 µg、ウメクリジニウム 125 µg、ビランテロール 25 µg 及びプラセボを評価した。2 本目の試験におけるウメクリジニウム／ビランテロール 125 / 25 µg の結果は、1 本目の試験で認められた本剤の結果と同様であった。

2 本の実薬対照試験及び 2 本の 12 週間試験から、FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量において、個々の配合成分及びプラセボと比較した、本剤の有効性をさらに裏付ける結果が得られた。

1 本目の試験の投与 1 日目、84 日目及び投与 168 日目に、一部の被験者（n = 197 例）を対象として、24 時間にわたる連続スパイロメトリーの評価を実施し、投与 1 日目及び投与 168 日目の結果を図 5 に示す。

図5. 投与1日目及び投与168日目の連続(0~24時間)FEV₁トラフ値(mL)のベースラインからの変化量の最小二乗平均値(1本目の試験の部分集団)



投与1日目、28日目、84日目及び投与168日目の投与後6時間以内に記録されたFEV₁の最大値をFEV₁ピーク値と定義した(測定値は投与後15分、30分、1時間、3時間及び6時間の時点で記録)。プラセボ群と比較した本剤の投与1日目及び投与168日目のFEV₁ピーク値のベースラインからの変化量は、それぞれ167 mL、224 mLであった。投与1日目の作用発現(FEV₁値がベースラインから100 mLの増加と定義)までの時間の中央値は、本剤群で27分であった。

16 包装／保存及び取扱い

本剤は、薄灰色と赤色の単回使用プラスチックインヘラーとして提供される。インヘラーは、二重ホイルブリスターストリップを2枚内包している。各ストリップにはブリスターが30個入っている。インヘラーは、乾燥剤入りの、ピーラブル蓋が付いた防湿ホイルトレイに包装されている（NDC 0173-0869-10）。

本剤は院内用パックも提供されている。院内用パックの薄灰色と赤色の単回使用プラスチックインヘラーは、二重ホイルブリスターストリップを2枚内包している。各ストリップにはブリスターが7個入っている。インヘラーは、乾燥剤入りの、ピーラブル蓋が付いた防湿ホイルトレイに包装されている（NDC 0173-0869-06）。

68～77°F（20～25°C）の室温で保管すること。許容範囲は59～86°F（15～30°C）である〔USP 管理室温参照〕。熱や日光が直接当たらない乾燥した場所に保管すること。

小児の手の届かない所に保管すること。

本剤は防湿ホイルトレイ未開封の状態に保管し、使用開始直前に防湿ホイルトレイを開封すること。防湿ホイルトレイを開封してから6週間が経過した、あるいはカウンターの表示が「0」になった（すべてのブリスターを使用した）のいずれか早いほうの時点で、本剤を廃棄すること。本インヘラーは再使用できない。本インヘラーを分解しないこと。

17 患者に伝えるべき情報

FDA 既承認の患者向け添付文書（「医薬品ガイド」及び「使用説明書」）を読むよう患者を指導すること。

喘息関連死：本剤中の有効成分の1つであるビランテロール等のLABAは喘息関連死のリスクを増大させることを患者に説明すること。本剤は喘息の治療を適応としない。

急性症状に対する薬剤ではない：本剤はCOPDの急性症状を緩和するためのものではなく、こうした目的のために余計に使用しないよう患者を指導すること。急性症状はアルブテロール等の救済吸入剤で治療するよう指導すること。そのような薬剤を処方し、使用方法を説明すること。

以下のいずれかに該当する場合は、直ちに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。

- 症状が悪化した。
- 救済吸入剤の使用回数が普段よりも増えた。

患者は、医師／医療従事者に相談することなく本剤の使用を中止してはならない。中止後に症状が再発するおそれがある。

長時間作動型 β_2 刺激薬を追加使用しないこと：LABAを含有する他の薬剤を使用しないよう患者を指導すること。患者は、推奨用量である1日1回よりも多く本剤を使用してはならない。

短時間作動型吸入 β_2 刺激薬を定期的に使用していた患者には、こうした薬剤は、定期的に使用することを中止し、急性症状の緩和のためにのみ使用するよう指示すること。

奇異性気管支痙攣：他の吸入剤と同様に、本剤は、奇異性気管支痙攣を引き起こすおそれがある。奇異性気管支痙攣が発現した場合は本剤の使用を中止するよう患者を指導すること。

β刺激薬の投与に伴うリスク：患者に、β₂刺激薬に伴う副作用（動悸、胸痛、頻脈、振戦、神経過敏等）について説明すること。これらのいずれかの徴候又は症状が現れたら直ちに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。

閉塞隅角緑内障の悪化：急性閉塞隅角緑内障の徴候・症状（例：眼痛・眼部不快感、霧視、視覚暈輪、結膜うっ血及び角膜浮腫による眼の赤みに伴う色視症）に注意するよう患者を指導すること。これらのいずれかの徴候又は症状が現れたら直ちに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。

尿閉の悪化：尿閉の徴候・症状（例：排尿困難、排尿痛）に注意するよう患者を指導すること。これらのいずれかの徴候又は症状が現れたら直ちに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。

アノーロ及びエリプタは GlaxoSmithKline グループの登録商標である。

本剤は  **Theravance** との共同開発品である。



GlaxoSmithKline
Research Triangle Park, NC 27709

©2013、GlaxoSmithKline グループ、禁無断転載
ANR: 1PI

医薬品ガイド

アノーロ™ [a-nor'oh] エリプタ™

(ウメクリジニウム・ビランテロール吸入用散剤)

この薬を使用し始める前に、また再処方を受けたらその都度、この薬に同封されている「医薬品ガイド」を読んでください。新しい情報が記載されている場合があります。この「医薬品ガイド」は、あなたがご自身の医学的状態や治療について担当の医師から説明を受けることの代わりにはなりません。

この薬について知っておく必要がある重要な情報はありますか？

この薬は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）への使用のみが許可されています。喘息への使用は許可されていません。

この薬は、以下に挙げる、重大な副作用を引き起こす可能性があります。

- ビランテロール（この薬に含まれている成分の1つ）等の長時間作動型 β_2 アドレナリン刺激薬（LABA）を使用している喘息の人では、喘息症状による死亡のリスクが高まります。
- ビランテロール（この薬に含まれている成分の1つ）等の LABA が COPD の人の死亡リスクを高めるかどうかは不明です。
- この薬を使用しているうちに徐々に呼吸症状が悪化した場合は、担当の医師に電話してください。別の治療法が必要である場合があります。
- 次の場合は救急診療を受けてください。
 - 呼吸症状が急激に悪化した。
 - 発作止め吸入薬を使用しても呼吸症状が緩和されない。

この薬はどんな薬ですか？

この薬は、ウメクリジニウムという抗コリン剤と、ビランテロールという LABA の配合剤です。

抗コリン剤と LABA は、肺の中の気道周辺の筋肉を弛緩させ、喘鳴、咳、胸部圧迫感、息切れ等の症状を抑えます。これらの症状は、気道周辺の筋肉が硬直すると現れることがあります。気道周辺の筋肉が硬直すると呼吸がしづらくなります。

この薬は、COPD の治療に用いられる医療用医薬品です。COPD は慢性の肺疾患で、慢性気管支炎、肺気腫またはその両方が含まれます。この薬は、COPD の症状を改善し、呼吸をしやすくするために、1日1回1吸入するという用法で長期間使用します。

- この薬は、COPD の突発的な症状を治療する薬ではありません。
突発的な症状の治療用に、常に発作止めインヘラー（短時間作動型吸入気管支拡張

剤)を携帯してください。発作止めインヘラーをお持ちでない場合は、担当の医師に連絡し、処方してもらってください。

- この薬は、喘息を治療する薬ではありません。この薬が喘息の人にとって安全かつ有効であるかは不明です。
- この薬は小児には使用できません。この薬が小児にとって安全かつ有効であるかは不明です。

どんな人がこの薬を使用するのですか？

次の方はこの薬を使用しないでください。

- 乳蛋白に対する重度のアレルギーがある。わからない場合は担当の医師にお尋ねください。
- ウメクリジニウム、ビランテロールまたはこの薬に含まれている添加物に対するアレルギーがある。全成分・添加物のリストについては、後述の「この薬に含まれているのは？」を参照してください。

この薬を使用する前に担当の医師に何を伝えればよいのですか？

次の事柄をはじめ、ご自分の健康状態に関するあらゆることを担当の医師に伝えてください。

- 心臓障害がある。
- 高血圧である。
- 痙攣発作がある。
- 甲状腺障害がある。
- 糖尿病である。
- 肝臓障害がある。
- 緑内障等の眼の障害がある。この薬は緑内障を悪化させるおそれがあります。
- 前立腺もしくは膀胱の障害または排尿障害がある。この薬はこれらの障害を悪化させるおそれがあります。
- この薬に含まれている成分・添加物、他の薬または食品に対するアレルギーがある。全成分・添加物のリストについては、後述の「この薬に含まれているのは？」を参照してください。
- 上記以外の医学的問題がある。
- 妊娠中である、あるいは妊娠する計画がある。この薬が胎児に害を及ぼすおそれがあるかは不明です。
- 授乳中である。この薬に含まれている成分が母乳に移行するか、またそれらの成分がお子様へ害を及ぼすおそれがあるかは不明です。

使用されている薬をすべて担当の医師に伝えてください。処方薬、OTC薬、ビタミン剤およびハーブ系サプリメントも含まれます。この薬と他の特定の薬が相互作用するおそれがあります。それにより、重篤な副作用が現れるおそれがあります。

特に、次の薬を使用されている場合は、担当の医師に伝えてください。

- 抗コリン剤（チオトロピウム、イプラトロピウム、アクリジニウム等）
- アトロピン

使用されている薬を把握してください。それらのリストを手元に置いておき、新しい薬を処方される際に担当の医師および薬剤師に見せられるようにしておいてください。

どのように使用しますか？

この「医薬品ガイド」の末尾に記載されている使用法を読んでください。

- 担当の医師からインヘラーの使用法について説明を受け、正しい使用法を理解するまで、この薬を使用しないでください。
- 担当の医師から説明されたとおりに使用してください。指示された回数よりも多く使用しないでください。
- 1日1回1吸入してください。毎日同じ時刻に使用してください。
- 吸入し忘れた場合は、思い出した時点ですぐに吸入してください。1日1吸入よりも多く吸入しないでください。次回はいつもの時刻に使用してください。一度に2回吸入しないでください。
- 多く使用し過ぎた場合は、息切れの悪化、胸痛、心拍数増加、震え等、いつもと違う症状が現れていれば、直ちに担当の医師に電話するか、最寄りの病院の救急科を受診してください。
- いかなる理由でも、**LABA** または抗コリン剤を含有する他の薬は使用しないでください。使用されている他の薬が LABA または抗コリン剤であるかどうか、担当の医師または薬剤師にお尋ねください。
- 症状が悪化するおそれがありますので、担当の医師から指示されない限り、この薬の使用を中止しないでください。担当の医師が必要に応じて薬を変更します。
- この薬は突発的な症状を緩和するものではありません。突発的な症状の治療用に、常に発作止めインヘラーを携帯してください。発作止めインヘラーをお持ちでない場合は、担当の医師に電話し、処方してもらってください。
- 次の場合は、直ちに担当の医師に電話するか、医師の診察を受けてください。
 - 呼吸障害が悪化した。
 - 発作止め吸入剤の使用回数が普段よりも増えた。
 - 使用している発作止めインヘラーで症状が緩和しない。

どのような副作用が起こり得ますか？

この薬は次のような重篤な副作用を引き起こす可能性があります。

- 「この薬について知っておく必要がある重要な情報はありますか？」を参照してください。

- **吸入直後の突発的な呼吸障害**

- **重篤なアレルギー反応。**以下に挙げる重篤なアレルギー反応の症状のうち、いずれかが現れた場合は、担当の医師に電話するか、救急診療を受けてください。

- 発疹
- 蕁麻疹
- 顔や口、舌の腫れ
- 呼吸障害

- **心臓への作用**

- 血圧上昇
- 心拍が速くなったり、不規則になったりする
- 胸痛

- **神経系への作用**

- 振戦
- 神経過敏

- **急性閉塞隅角緑内障等、眼の障害の新たな出現や悪化**

急性閉塞隅角緑内障は、治療しないと、永久的な失明を引き起こす可能性があります。

急性閉塞隅角緑内障の症状としては以下のものが挙げられます。

- 眼痛や不快感
- 悪心や嘔吐
- 霧視
- 光の周りに輪や明るい色が見える。
- 眼の赤み

これらの症状が現れた場合は、次回分を使用する前に、直ちに担当の医師に電話してください。

- **尿閉。**この薬を使用している人において、尿閉が新たに出現したり悪化したりするおそれがあります。尿閉の症状としては以下のものが挙げられます。

- 排尿困難
- 排尿痛
- 頻尿
- 尿の勢いが弱い、あるいは尿がぽたぽたとしか出ない。

これらの尿閉の症状が現れた場合は、この薬の使用を中止し、次回分を使用する前に、直ちに担当の医師に電話してください。

- 血糖値が高い（高血糖）、カリウム値が低い（低カリウム血症）等の**血液検査値の変化**

多く見られる副作用としては以下のものが挙げられます。

- 咽喉痛
- 副鼻腔感染
- 下気道感染
- 感冒症状
- 便秘
- 下痢
- 腕や脚の痛み
- 筋痙縮
- 頸部痛
- 胸痛

困った副作用がある場合または副作用が消えない場合は、担当の医師に相談してください。

この薬の副作用はこれだけではありません。詳細については担当の医師または薬剤師にお尋ねください。

副作用について医学的なアドバイスが必要な場合には、担当の医師に電話してください。FDA（電話番号：1-800-FDA-1088）に連絡して副作用を報告することもできます。

どのように保管しますか？

- 68～77°F（20～25°C）の室温で保管してください。熱や日光を避け、乾燥した場所で保管してください。
- ホイルトレイ未開封の状態に保管し、使用開始直前にホイルトレイを開封してください。
- ホイルトレイを開封してから6週間が経過した、あるいはカウンターが表示が「0」になったときのいずれか早いほうの時点で、安全な方法で廃棄してください。インヘラーに貼付されているラベルに、ホイルトレイを開封した日を記入しておいてください。
- この薬もその他の薬も、小児の手の届かない所に保管してください。

この薬に関する全般的な情報

薬は、「医薬品ガイド」に記載されていない目的のために処方されることがあります。処方された目的以外にこの薬を使用しないでください。あなたと同じ症状であっても、他人にこの薬を渡さないでください。その人に害が及ぶおそれがあります。

この「医薬品ガイド」には、この薬に関する最も重要な情報が要約されています。もっと詳しい情報が知りたい場合は、担当の医師または薬剤師にお尋ねください。担当の医師または薬剤師から、医療関係者向けに記載されている情報を提供してもらうことができます。

この薬に関するその他の情報については、電話（1-888-825-5249）でお問い合わせいただくか、当社のウェブサイト（www.myANORO.com）をご覧ください。

この薬に含まれているのは？

有効成分：ウメクリジニウム、ビランテロール

添加物：乳糖水和物（乳蛋白を含む）、ステアリン酸マグネシウム

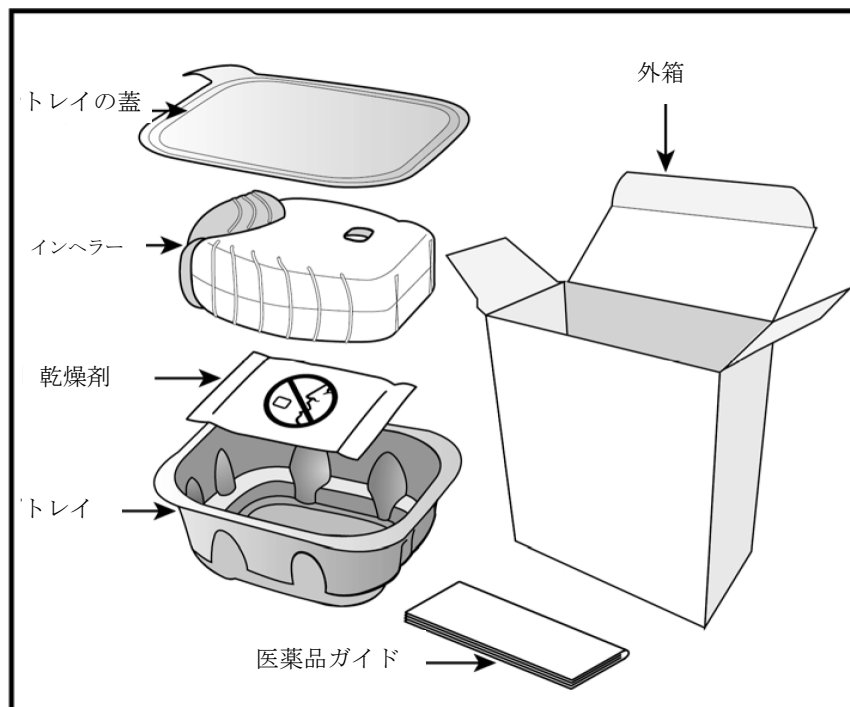
使用説明書

口腔内吸入用

使用開始前にこの使用説明書を読んでください。

- カバーを開け、薬を吸入せずにカバーを閉じると、その1回分の薬は使用できなくなります。
- 使用できなくなった薬は安全な状態でインヘラーの中に入っていますが、吸入することはできません。
- 誤って2回分吸入したり、1回の吸入で複数回分を吸入したりすることはありません。

アノーロエリプタの構成



インヘラーの使用方法

- アノーロ エリプタはホイルトレイの中に入っています。
- 蓋を剥がし、トレイを開封します。図 A 参照。
- トレイには湿気を減らすための乾燥剤が入っています。この乾燥剤を食べたり吸入したりしないでください。この乾燥剤は、小児やペットが触れられない場所にある家庭用ごみ箱に捨ててください。図 B 参照。

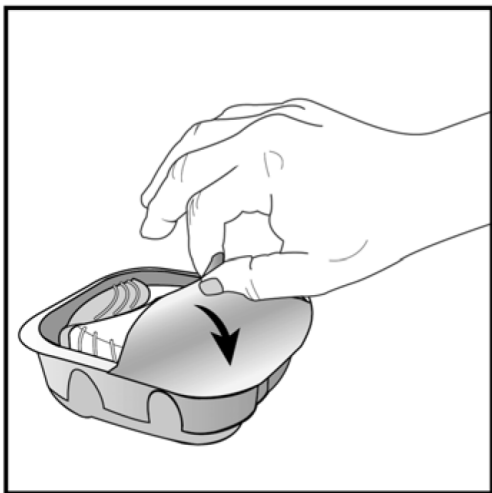


図 A

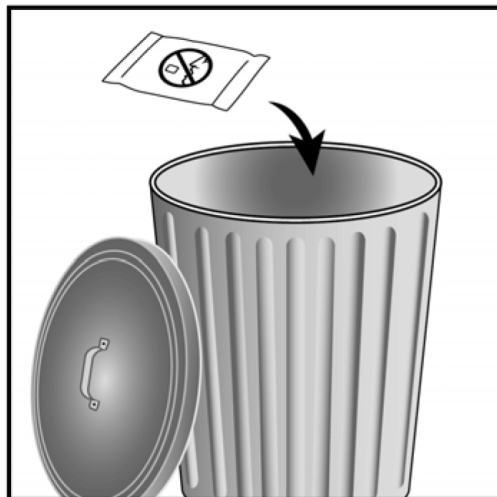


図 B

重要な注意事項：

- インヘラーには 30 回分（試供品または院内用パックの場合は 7 回分）の薬が入っています。
- インヘラーのカバーを完全に開ける（カチリと音がします）ごとに、1 回分の薬が吸入できる状態にセットされます。これは、カウンターが数字が 1 つ減っていることで確認することができます。
- カバーを開け、薬を吸入せずにカバーを閉じると、その 1 回分の薬は使用できなくなります。使用できなくなった薬はインヘラーの中に入っていますが、吸入することはできません。誤って 2 回分吸入したり、1 回の吸入で複数回分を吸入したりすることはありません。
- 使用直前までインヘラーのカバーを開けないでください。インヘラーがセットされた後に薬を無駄にしてしまうのを避けるため、薬を吸入するまでカバーを閉じないでください。
- インヘラーのラベルに「トレイ開封日」および「廃棄予定日」を記入してください。「廃棄予定日」は、トレイ開封日から 6 週間後です。

カウンターを確認してください。図 C 参照。

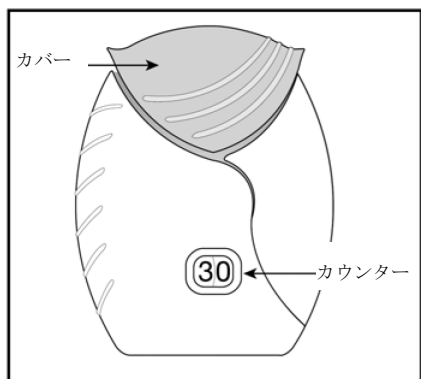


図 C

- インヘラーを初めて使用する前は、カウンターは「30」（試供品または院内用パックの場合は「7」）と表示されています。これがインヘラーに入っている薬を吸入できる回数です。
- カバーを開けるごとに、1回分の薬がセットされます。
- カバーを開けるごとに、カウンターの数字が1つずつ減っていきます。

吸入の準備：

吸入の準備が整うまではカバーを開けないでください。

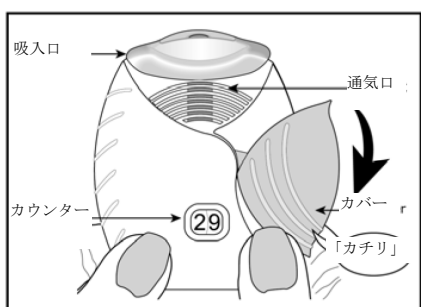


図 D

ステップ 1. インヘラーのカバーを開けます。図 D 参照。

- マウスピース（吸入口）が見えるようになるまでカバーを下方にスライドさせます。「カチリ」と音がします。カウンターの数字が1つ減ります。このインヘラーは振らなくてもよいタイプです。これでインヘラーのセット完了です。
- 「カチリ」と音がしたのにカウンターの数字が減らない場合は、インヘラーから薬が出ません。この場合は担当の医師または薬剤師に電話してください。

ステップ 2. 息を吐き出します。図 E 参照。

- インヘラーを口から離れたままで、息を完全に吐き出します。マウスピース（吸入口）の中に息を吐き出さないでください。

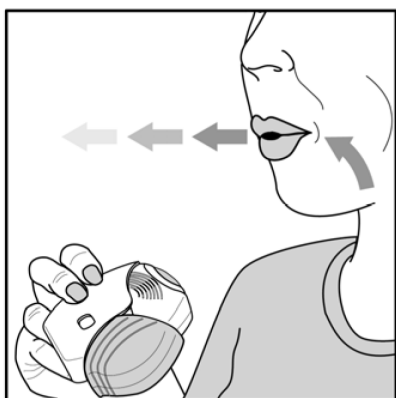


図 E

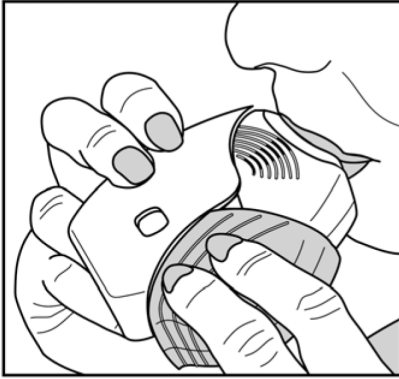


図 F

通気口を指で塞がないようにしてください。

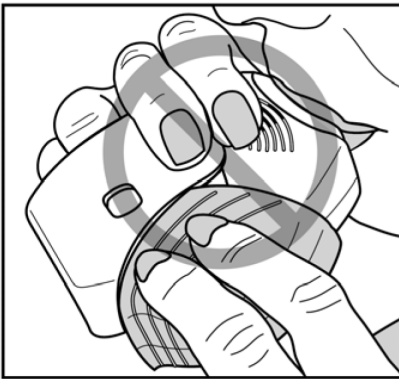


図 G

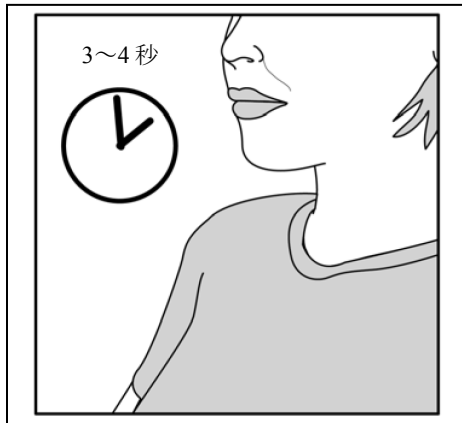


図 H

ステップ3. 薬を吸います。図 F 参照。

- マウスピース（吸入口）を上唇と下唇の間にくわえ、そのまま上下の唇をしっかりと閉じます。唇が曲線状のマウスピース（吸入口）にフィットするようになっています。
- 口から、ゆっくりと、一定の速度で、深く息を吸い込んでください。息を鼻から吸い込まないようにしてください。

- 通気口を指で塞がないようにしてください。図 G 参照。

- インヘラーを口から離し、約3~4秒（あるいは無理をしない程度の時間）息を止めてください。図 H 参照。

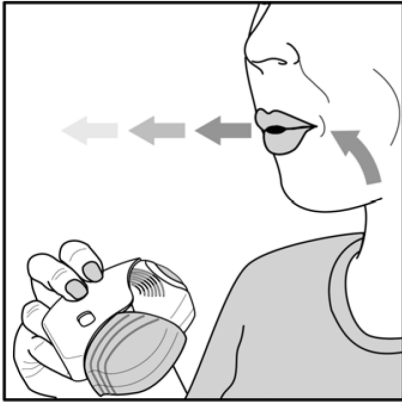


図 I

ステップ4. ゆっくりとやさしく息を吐き出します。図 I 参照。

- インヘラーを正しく使用していても、薬の味や感覚はないかもしれません。
- 薬の味や感覚がなくても、もう 1 回インヘラーから薬を吸入することはしないでください。

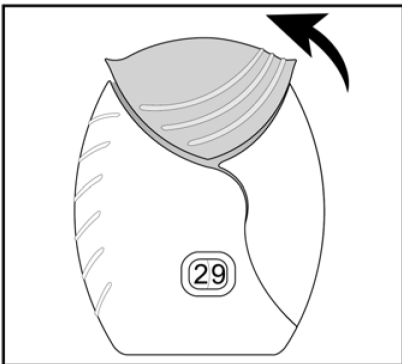


図 J

ステップ5. インヘラーを閉じます。図 J 参照。

- カバーを閉じる前に、必要に応じて、乾いたティッシュでマウスピース（吸入口）を拭き取っても構いません。定期的な清掃は不要です。
- これ以上行かないというところまでカバーを上方にスライドさせ、マウスピース（吸入口）を覆います。

重要な注意事項：再処方を受けるべき時期は？

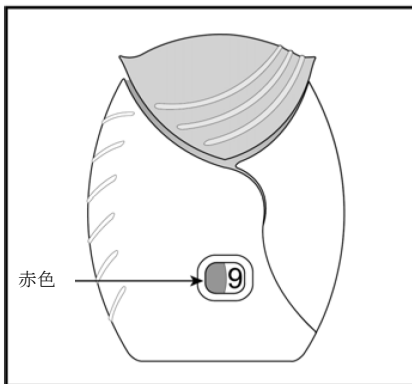



図 K

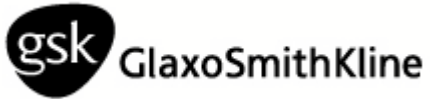
- インヘラーの吸入できる残り回数が 10 回を下回ると、再処方を受ける時期であることを知らせるためにカウンターの左半分が赤色で表示されます。図 K 参照。
- 最終回分を吸入後、カウンターの表示が「0」となり、空になります。
- 空になったインヘラーは、小児やペットが触れない場所にある家庭用ごみ箱に捨ててください。

アノーロ エリプタやインヘラーの使用法について質問があれば、GlaxoSmithKline (GSK) に電話するか (1-888-825-5249)、www.myANORO.com にアクセスしてください。

この「医薬品ガイド」および「使用説明書」は、米国食品医薬品局の承認を受けています。

アノーロおよびエリプタは GlaxoSmithKline グループの登録商標である。

本剤は  **Theravance** との共同開発品である。



GlaxoSmithKline
Research Triangle Park, NC 27709

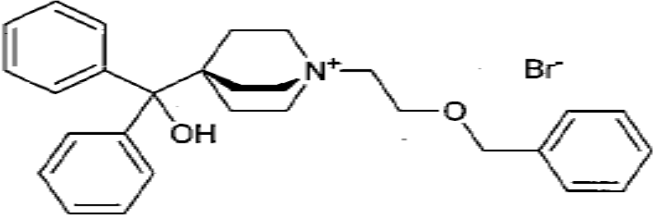
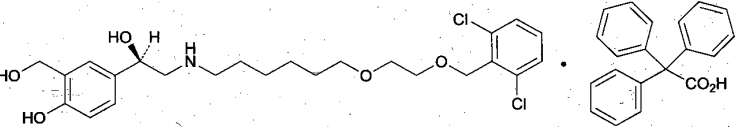
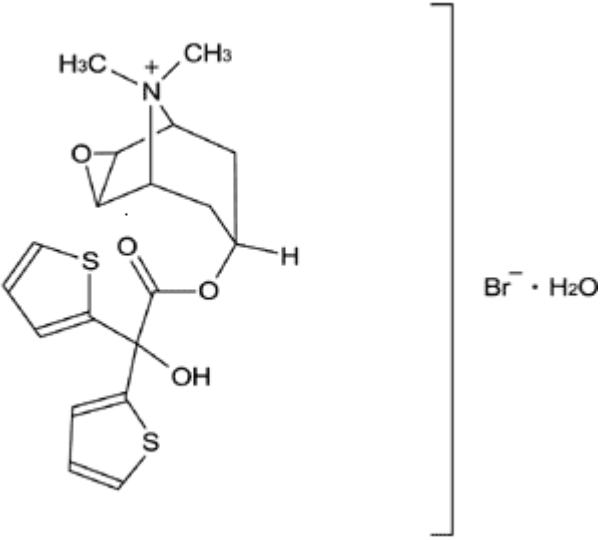
©2013、GlaxoSmithKline グループ、禁無断転載

2013年12月
ANR: 1MG

1.7. 同種同効品一覧表

同種同効品として、慢性閉塞性肺疾患（COPD）の適応をもつ吸入剤であるスピリーバ[®]、シーブリ[®]、オンブレス[®]、アドエア[®]およびシムビコート[®]の効能・効果、用法・用量、使用上の注意等を本剤と対比して表 1.7-1、表 1.7-2 および表 1.7-3 に示す。

表 1.7-1 同種同効品との用法・用量、効能・効果、使用上の注意の比較表

一般名	ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩	チオトロピウム臭化物水和物
販売名 (会社名)	アノーロ [®] エリプタ [®] 7吸入用 アノーロ [®] エリプタ [®] 30吸入用 (グラクソ・スミスクライン株式会社)	スピリーバ [®] 吸入用カプセル 18 μ g (日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社)
承認年月日	—	2004年10月22日
再審査年月日	—	—
再評価年月日	—	—
規制区分	—	処方せん医薬品
化学構造式	<p>ウメクリジニウム臭化物：</p>  <p>ビランテロールトリフェニル酢酸塩：</p> 	 <p>Br⁻ · H₂O</p>

一般名	ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩	チオトロピウム臭化物水和物
剤型及び含量	<p>定量式吸入用散剤</p> <p>1ブリスターあたり以下の成分・分量をそれぞれ含有するブリスターを7個（7吸入用）または30個（30吸入用）有するブリスターストリップが1本ずつ装てんされる。</p> <p>・ウメクリジニウム臭化物 74.2μg（ウメクリジニウムとして 62.5μg）</p> <p>・ビランテロールトリフェニル酢酸塩 40μg（ビランテロールとして 25μg）</p>	<p>吸入用カプセル</p> <p>1カプセル中チオトロピウム 18μg（チオトロピウム臭化物水和物として 22.5μg）</p>
効能・効果	<p>慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解（長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）</p> <p>効能・効果に関連する使用上の注意</p> <p>(1) 本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。</p> <p>(2) 本剤は慢性閉塞性肺疾患の増悪時の急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。</p>	<p>慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解</p> <p><効能・効果に関連する使用上の注意></p> <p>本剤は急性増悪の治療を目的として使用する薬剤ではない。</p>

一般名	ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩	チオトロピウム臭化物水和物
用法・用量	<p>通常、成人にはアノーロエリプタ 1 吸入（ウメクリジニウムとして 62.5μg 及びビランテロールとして 25μg）を 1 日 1 回吸入投与する。</p> <p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>患者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、本剤を 1 日 1 回なるべく同じ時間帯に吸入するよう（1 日 1 回を超えて投与しないよう）注意を与えること。（「重要な基本的注意」、「過量投与」の項参照）</p>	<p>通常、成人には 1 回 1 カプセル（チオトロピウムとして 18μg）を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具（ハンディヘラー[®]）を用いて吸入する。</p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤は吸入用カプセルであり、必ず専用の吸入用器具（ハンディヘラー[®]）を用いて吸入し、内服しないこと。[「適用上の注意」の項参照] 2. 本剤は吸入製剤であり、消化管からの吸収率は低いため、内服しても期待する効果は得られない。したがって、内服しないよう患者に十分注意を与えること。
使用上の注意	<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 閉塞隅角緑内障の患者[抗コリン作用により、眼圧が上昇し症状を悪化させるおそれがある。] (2) 前立腺肥大等による排尿障害がある患者[抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。] (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 甲状腺機能亢進症の患者[甲状腺機能亢進症の症状を悪化させるおそれがある。] (2) 心疾患を有する患者[抗コリン作用により心不全、心房細動、期外収縮が発現又は悪化するおそれがある。β_2 刺激作用により上室性頻脈、期外収縮等の不整脈が発現又は悪化するおそれがある。また、QT 延長が発現するおそれがある。] 	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 緑内障の患者 [眼内圧を高め、症状を悪化させるおそれがある。] (2) 前立腺肥大等による排尿障害のある患者 [更に尿を出にくくすることがある。] (3) アトロピン及びその類縁物質あるいは本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 心不全、心房細動、期外収縮の患者、又はそれらの既往歴のある患者 [心不全、心房細動、期外収縮が発現することがある。「重大な副作用」の項参照] (2) 腎機能が高度あるいは中等度低下している患者（クレアチニンクリアランス値が 50mL/min 以下の患者） [本剤は腎排泄型であり、腎機能低下患者では血中濃度の上昇がみられる。「薬物動態」の項参照]

一般名	ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩	チオトロピウム臭化物水和物
使用上の注意	<p>(3) 高血圧の患者[血圧を上昇させるおそれがある。]</p> <p>(4) 糖尿病の患者[高用量の β_2 刺激剤を投与すると、血糖値が上昇するおそれがある。血糖値をモニタリングするなど慎重に投与すること。]</p> <p>(5) 前立腺肥大のある患者[排尿障害が発現するおそれがある。]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤は気管支喘息治療を目的とした薬剤ではないため、気管支喘息治療の目的には使用しないこと。なお、気管支喘息を合併した慢性閉塞性肺疾患患者に本剤を適用する場合には、気管支喘息の管理が十分行われるよう注意すること。</p> <p>(2) 本剤は急性増悪の治療を目的としておらず、慢性閉塞性肺疾患に基づく症状を安定させるためには、本剤を継続して投与する必要がある。ただし、用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当でないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。</p> <p>(3) 本剤の吸入後に奇異性気管支痙攣があらわれることがある。そのような状態では、患者の生命が脅かされる可能性があるため、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、適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) 過度に本剤の使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるため、用法・用量を超えて投与しないよう注意すること。（「過量投与」の項参照）</p>	<p>(3) 前立腺肥大のある患者 [排尿障害が発現するおそれがある。]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤は急性増悪の治療を目的としておらず、慢性閉塞性肺疾患に基づく症状を安定させるためには、本剤を継続して投与する必要がある。ただし、用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当ではないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。</p> <p>(2) 本剤の吸入後、即時型過敏症（血管浮腫を含む）が発現することがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) 吸入薬の場合、薬剤の吸入により気管支痙攣が誘発される可能性があるため、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) 本剤の投与時に、本剤が目に入らないように患者に注意を与えること。また、結膜の充血及び角膜浮腫に伴う赤色眼とともに眼痛、眼の不快感、霧視、視覚暈輪あるいは虹輪が発現した場合、急性閉塞性隅角緑内障の徴候の可能性があるので、これらの症状が発現した場合には、可及的速やかに医療機関を受診するように患者に注意を与えること。</p>

一般名	ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩	チオトロピウム臭化物水和物												
使用上の注意	<p data-bbox="380 431 554 459">3. 相互作用</p> <p data-bbox="443 480 1129 574">ビランテロールトリフェニル酢酸塩は、主として CYP3A4 で代謝される。また、ウメクリジニウム臭化物は、主として CYP2D6 で代謝される。</p> <p data-bbox="443 581 827 609">併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="443 615 1123 1101"> <thead> <tr> <th data-bbox="443 615 653 643">薬剤名等</th> <th data-bbox="653 615 919 643">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="919 615 1123 643">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="443 643 653 873"> 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 </td> <td data-bbox="653 643 919 873"> 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、血中のビランテロールの曝露量の増加が認められたとの報告がある。 </td> <td data-bbox="919 643 1123 873"> CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、ビランテロールの血中濃度が上昇する可能性がある。（「薬物動態」の項参照） </td> </tr> <tr> <td data-bbox="443 873 653 959"> β 遮断薬 </td> <td data-bbox="653 873 919 959"> ビランテロールの作用が減弱するおそれがある。 </td> <td data-bbox="919 873 1123 959"> β 受容体においてビランテロールと競合する。 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="443 959 653 1101"> QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 抗不整脈剤、三環系抗うつ剤等 </td> <td data-bbox="653 959 919 1101"> QT 間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。 </td> <td data-bbox="919 959 1123 1101"> いずれも QT 間隔を延長させる可能性がある。（「薬物動態」の項参照） </td> </tr> </tbody> </table>	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	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、血中のビランテロール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、ビランテロールの血中濃度が上昇する可能性がある。（「薬物動態」の項参照）	β 遮断薬	ビランテロールの作用が減弱するおそれがある。	β 受容体においてビランテロールと競合する。	QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 抗不整脈剤、三環系抗うつ剤等	QT 間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。	いずれも QT 間隔を延長させる可能性がある。（「薬物動態」の項参照）	<p data-bbox="1169 285 1934 418">(5) 腎機能が低下している高齢者に対して本剤を投与する場合には、治療上の有益性と危険性を勘案して慎重に投与し、有害事象の発現に注意すること。[「慎重投与」、「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照]</p>
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	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、血中のビランテロール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、ビランテロールの血中濃度が上昇する可能性がある。（「薬物動態」の項参照）												
β 遮断薬	ビランテロールの作用が減弱するおそれがある。	β 受容体においてビランテロールと競合する。												
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 抗不整脈剤、三環系抗うつ剤等	QT 間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。	いずれも QT 間隔を延長させる可能性がある。（「薬物動態」の項参照）												

一般名	ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩	チオトロピウム臭化物水和物
使用上の注意	<p>4. 副作用</p> <p>第Ⅲ相国際共同臨床試験 2 試験において、本剤又はウメクリジニウム (UMEC) /ビランテロール (VI) 125/25μg*が投与された 816 例 (日本人 39 例を含む) 中 61 例 (7.5%) 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、頭痛 7 例 (0.9%)、口内乾燥 7 例 (0.9%)、咳嗽 6 例 (0.7%)、味覚異常 5 例 (0.6%) であった。</p> <p>国内長期投与試験において、UMEC/VI 125/25μg*が投与された 130 例中 8 例 (6.0%) 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、高血圧 2 例 (1.5%) であった。(承認時)</p> <p>*) 本剤の承認された用量は、UMEC/VI 62.5/25μg 1 日 1 回である。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>心房細動 (頻度不明) : 心房細動が発現することがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「慎重投与」の項参照)</p>	<p>3. 副作用</p> <p>国内において、362 例の慢性閉塞性肺疾患患者を対象に第Ⅲ相臨床試験が実施され、このうち、177 例に本剤 18μg が投与された。177 例中、副作用が報告された症例は 35 例 (19.77%) であった。主な副作用は、口渇 18 例 (10.17%) であった。</p> <p>承認時までにプラセボあるいは実薬を対照として国内及び海外で実施された比較試験において 3,696 例の慢性閉塞性肺疾患患者に本剤 18μg が投与された。主な副作用は、口渇であった。試験の投与期間は異なるが、全体の集計では、口渇の頻度は 6.17% (228 例) であった。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 心不全、心房細動、期外収縮 : 心不全 (1%未満^{注)})、心房細動 (1.13%^{注)})、期外収縮 (1%未満^{注)}) が発現することがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[「慎重投与」の項参照]</p> <p>注) 国内の臨床試験の頻度に基づく。なお、海外で実施された比較試験では、心不全及び期外収縮の発現率はプラセボ群と同様であった。</p> <p>2) イレウス : イレウス (頻度不明) が発現することがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 閉塞隅角緑内障 (頻度不明) : 閉塞隅角緑内障を誘発することがあるので、視力低下、眼痛、頭痛、眼の充血等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>

一般名	ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩	チオトロピウム臭化物水和物																																																					
使用上の注意	<p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.5%以上</th> <th>頻度不明^{注)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染症</td> <td></td> <td>咽頭炎</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td>頻脈</td> <td></td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td>咳嗽</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>口内乾燥</td> <td>便秘</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。</p>		0.5%以上	頻度不明 ^{注)}	感染症		咽頭炎	循環器	頻脈		呼吸器	咳嗽		消化器	口内乾燥	便秘	<p>4) アナフィラキシー（頻度不明）：アナフィラキシー（蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難等）が発現することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用</p> <p>以下のような副作用が現れた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">副作用の頻度</th> </tr> <tr> <th>1%以上</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>眼</td> <td></td> <td>霧視^{注)}、眼圧上昇^{注)}</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>発疹(2.26%)</td> <td>脱毛、痒痒、蕁麻疹^{注)}</td> </tr> <tr> <td>中枢神経系</td> <td>浮動性めまい(1.95%)^{注)}</td> <td>嘔声、不眠</td> </tr> <tr> <td>感覚器</td> <td></td> <td>味覚倒錯、嗅覚錯誤</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>口渇(10.17%)、便秘(1.13%)、消化不良(1.13%)</td> <td>口内炎、舌炎</td> </tr> <tr> <td>代謝</td> <td>高尿酸血症(1.13%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>頻脈^{注)}、上室性頻脈^{注)}、動悸^{注)}</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>好酸球増多、白血球減少</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td>咽喉刺激感(4.27%)^{注)}、咳嗽(3.57%)^{注)}</td> <td>呼吸困難、喘鳴、鼻出血^{注)}、咽頭炎</td> </tr> <tr> <td>泌尿器</td> <td></td> <td>血尿、排尿障害、夜間頻尿、クレアチニン上昇、腎機能異常、尿閉^{注)}</td> </tr> <tr> <td>一般的全身障害</td> <td></td> <td>過敏症(血管浮腫を含む)^{注)}</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 海外臨床試験成績の頻度に基づき記載。（国内では自発報告のため頻度不明）</p>		副作用の頻度		1%以上	1%未満	眼		霧視 ^{注)} 、眼圧上昇 ^{注)}	皮膚	発疹(2.26%)	脱毛、痒痒、蕁麻疹 ^{注)}	中枢神経系	浮動性めまい(1.95%) ^{注)}	嘔声、不眠	感覚器		味覚倒錯、嗅覚錯誤	消化器	口渇(10.17%)、便秘(1.13%)、消化不良(1.13%)	口内炎、舌炎	代謝	高尿酸血症(1.13%)		循環器		頻脈 ^{注)} 、上室性頻脈 ^{注)} 、動悸 ^{注)}	血液		好酸球増多、白血球減少	呼吸器	咽喉刺激感(4.27%) ^{注)} 、咳嗽(3.57%) ^{注)}	呼吸困難、喘鳴、鼻出血 ^{注)} 、咽頭炎	泌尿器		血尿、排尿障害、夜間頻尿、クレアチニン上昇、腎機能異常、尿閉 ^{注)}	一般的全身障害		過敏症(血管浮腫を含む) ^{注)}
	0.5%以上	頻度不明 ^{注)}																																																					
感染症		咽頭炎																																																					
循環器	頻脈																																																						
呼吸器	咳嗽																																																						
消化器	口内乾燥	便秘																																																					
	副作用の頻度																																																						
	1%以上	1%未満																																																					
眼		霧視 ^{注)} 、眼圧上昇 ^{注)}																																																					
皮膚	発疹(2.26%)	脱毛、痒痒、蕁麻疹 ^{注)}																																																					
中枢神経系	浮動性めまい(1.95%) ^{注)}	嘔声、不眠																																																					
感覚器		味覚倒錯、嗅覚錯誤																																																					
消化器	口渇(10.17%)、便秘(1.13%)、消化不良(1.13%)	口内炎、舌炎																																																					
代謝	高尿酸血症(1.13%)																																																						
循環器		頻脈 ^{注)} 、上室性頻脈 ^{注)} 、動悸 ^{注)}																																																					
血液		好酸球増多、白血球減少																																																					
呼吸器	咽喉刺激感(4.27%) ^{注)} 、咳嗽(3.57%) ^{注)}	呼吸困難、喘鳴、鼻出血 ^{注)} 、咽頭炎																																																					
泌尿器		血尿、排尿障害、夜間頻尿、クレアチニン上昇、腎機能異常、尿閉 ^{注)}																																																					
一般的全身障害		過敏症(血管浮腫を含む) ^{注)}																																																					

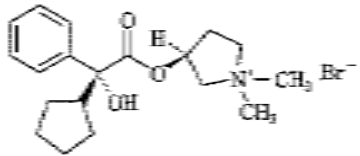
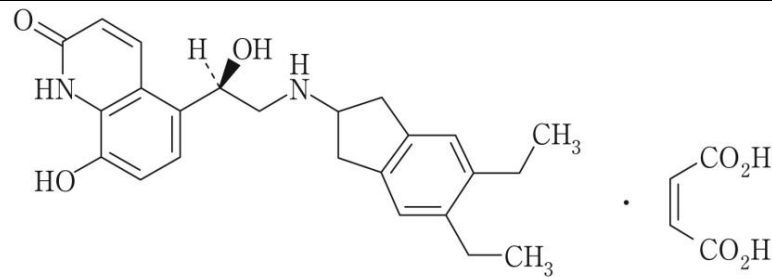
一般名	ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩	チオトロピウム臭化物水和物
使用上の注意	<p>5. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[ビランテロールの高用量の吸入又は皮下投与により、ウサギの胎児に眼瞼開存、口蓋裂などの所見及び発育抑制が報告されている。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人に対しては、患者に対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。[ラットの授乳期にビランテロールを経口投与又はウメクリジニウムを皮下投与したとき、生後 10 日の出生児血漿中にビランテロール又はウメクリジニウムが検出された（それぞれ 1/54 及び 2/54 例）]</p> <p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p>	<p>4. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では腎クリアランス等の生理機能が低下しており、血中濃度が上昇するおそれがあるため、副作用の発現に注意すること。また、臨床試験で口渇は高齢者でより高い発現率が認められている。[「重要な基本的注意」、 「薬物動態」の項参照]</p> <p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）で胎児に移行することが認められている。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。[動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが認められている。]</p> <p>6. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない]</p>

一般名	ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩	チオトロピウム臭化物水和物
使用上の注意	<p>8. 過量投与</p> <p>徴候・症状：本剤の過量投与により、抗コリン剤の薬理学的作用による症状（口内乾燥、視調節障害及び頻脈等）の発現やβ₂刺激剤の薬理学的作用による症状（頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等）が発現するおそれがある。また、外国人健康成人に UMEC/VI 500/100μg を 1 日 1 回 10 日間吸入投与したとき QT 間隔延長が認められた。（「薬物動態」の項参照）</p> <p>処置：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。</p>	<p>7. 過量投与</p> <p>本剤を高用量投与した場合、抗コリン作動性の徴候及び症状が発現する可能性がある。しかし、健康成人（海外）に本剤 282μg を単回吸入投与したとき、全身性の抗コリン作用による副作用は認められなかった。健康成人（海外）に本剤 1 日 1 回 141μg を反復吸入投与したとき、口渇とともに両眼の結膜炎が発現し、投与期間中に消失した。慢性閉塞性肺疾患患者（海外）に 1 日最大量 36μg を 4 週間吸入投与した反復投与試験において、本剤による副作用として用量依存的に観察されたのは口渇のみであった。また、海外の市販後において、過量投与例が報告されている。女性患者が 2.5 日間に 30 カプセル（540μg）を吸入したもので、精神状態の変化、振戦、腹痛及び重度の便秘が発現した。この患者は入院し、本剤の投与は中止された。便秘には浣腸処置が施された。患者は回復し、その日のうちに退院した。</p> <p>本剤の経口投与後の生物学的利用率は低いので、経口摂取による急性中毒の発現の可能性は低いと考えられる。</p>

一般名	ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩	チオトロピウム臭化物水和物
使用上の注意	<p>9. 適用上の注意</p> <p>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）。医療従事者は、患者に正しい使用方法を十分に説明すること。</p>	<p>8. 適用上の注意</p> <p>投与方法：本剤は必ず専用の吸入用器具（ハンディヘラー[®]）を用いて吸入させること。内服しても効果はみられない。本剤を処方する医師は以下の内容について正しく理解した上で、本剤を患者に交付する際には、正しい使用方法を必ず交付前に説明すること。</p> <p>*解説図の添付省略</p> <p>9. その他の注意</p> <p>本剤と短時間作用型抗コリン性気管支拡張剤（イプラトロピウム臭化物水和物、オキシトロピウム臭化物等）との併用に関しては、臨床試験成績はなく、併用による有効性及び安全性は確立していないことから、併用は推奨できない。</p>
参照した添付文書	—	2013年4月改訂（第9版）
備考	—	臨床試験における対照薬

*：スピリーバ[®]吸入用カプセル 18 μ g の添付文書の「8. 適用上の注意」に掲載されている使用方法に関する解説図は、本項において添付を省略する。

表 1.7-2 同種同効品との用法・用量、効能・効果、使用上の注意の比較表

一般名	グリコピロニウム臭化物	インダカテロールマレイン酸塩
販売名 (会社名)	シーブリ®吸入用カプセル 50µg (ノバルティス ファーマ株式会社)	オンブレス®吸入用カプセル 150µg (ノバルティス ファーマ株式会社)
承認年月日	2012年9月28日	2011年7月1日
再審査年月日 再評価年月日	— —	— —
規制区分	処方せん医薬品	処方せん医薬品
化学構造式	 <p>及び鏡像異性体</p>	
剤型及び含量	吸入用カプセル 1カプセル中グリコピロニウム臭化物 63µg (グリコピロニウムとして 50µg)	吸入用カプセル 1カプセル中インダカテロールマレイン酸塩 194µg (インダカテロールとして 150µg)
効能・効果	慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解 <効能又は効果に関連する使用上の注意> 本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。本剤は慢性閉塞性肺疾患の増悪時における急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。	慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解 <効能又は効果に関連する使用上の注意> 本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。本剤は慢性閉塞性肺疾患の増悪時における急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。

一般名	グリコピロニウム臭化物	インダカテロールマレイン酸塩
用法・用量	<p>通常、成人には1回1カプセル（グリコピロニウムとして50μg）を1日1回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。</p> <p><用法及び用量に関連する使用上の注意></p> <p>(1) 本剤は吸入用カプセルであり、必ず本剤専用の吸入用器具（ブリーズヘラー[®]）を用いて吸入し、内服しないこと。（「8. 適用上の注意」の項参照）</p> <p>(2) 本剤は1日1回、一定の時間帯に吸入すること。吸入できなかった場合は、可能な限り速やかに1回分を吸入すること。ただし1日1回を超えて吸入しないこと。</p>	<p>通常、成人には1回1カプセル（インダカテロールとして150μg）を1日1回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。</p> <p><用法及び用量に関連する使用上の注意></p> <p>(1) 本剤は吸入用カプセルであり、必ず専用の吸入用器具（ブリーズヘラー[®]）を用いて吸入し、内服しないこと。（「9. 適用上の注意」の項参照）</p> <p>(2) 本剤は1日1回、一定の時間帯に吸入すること。吸入できなかった場合は、翌日、通常吸入している時間帯に1回分を吸入すること。</p> <p>(3) 患者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、1日1回を超えて投与しないよう注意を与えること（本剤の気管支拡張作用は通常24時間持続するので、その間は次の投与を行わないこと）。</p>
使用上の注意	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 閉塞隅角緑内障の患者[抗コリン作用により、眼圧が上昇し症状を悪化させるおそれがある。] 2. 前立腺肥大等による排尿障害がある患者[抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。] 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 	<p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</p> <p>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>

一般名	グリコピロニウム臭化物	インダカテロールマレイン酸塩
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 心不全、心房細動、期外収縮の患者又はこれらの既往歴のある患者[心不全、心房細動、期外収縮が発現又は悪化するおそれがある。]</p> <p>(2) 重度の腎機能障害のある患者（推算糸球体濾過量（eGFR）が 30mL/min/1.73m²未満の患者）又は透析を必要とする末期腎不全の患者[本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがある。]（【薬物動態】の項参照）</p> <p>(3) 前立腺肥大のある患者[排尿障害が発現するおそれがある。]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 吸入薬の場合、薬剤の吸入により気管支痙攣が誘発され生命を脅かすおそれがある。気管支痙攣が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 本剤の投与時に、本剤が目に入らないように患者に注意を与えること。また、結膜の充血及び角膜浮腫に伴う赤色眼とともに眼痛、眼の不快感、霧視、視覚暈輪あるいは虹輪が発現した場合、急性閉塞隅角緑内障の徴候の可能性がある。これらの症状が発現した場合には、可及的速やかに医療機関を受診するように患者に注意を与えること。</p> <p>(3) 重度の腎機能障害のある患者または透析を必要とする末期腎不全の患者に対して本剤を投与する場合には、治療上の有益性と危険性を勘案して慎重に投与し、副作用の発現に注意すること。（「1. 慎重投与」、【薬物動態】の項参照）</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 甲状腺機能亢進症の患者[甲状腺機能亢進症の症状を悪化させるおそれがある。]</p> <p>(2) 心血管障害（冠動脈疾患、急性心筋梗塞、不整脈、高血圧等）のある患者[交感神経刺激作用により症状を悪化させるおそれがある。]</p> <p>(3) 糖尿病の患者[高用量のβ₂刺激剤を投与すると、血糖値が上昇するおそれがある。血糖値をモニタリングするなど慎重に投与すること。]</p> <p>(4) てんかん等の痙攣性疾患のある患者[痙攣の症状を悪化させるおそれがある。]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤は気管支喘息治療を目的とした薬剤ではないため、気管支喘息治療の目的には使用しないこと。なお、気管支喘息を合併した慢性閉塞性肺疾患患者に本剤を適用する場合には、気管支喘息の管理が十分行われるよう注意すること。</p> <p>(2) 吸入薬の場合、薬剤の吸入により気管支痙攣が誘発され生命を脅かすおそれがある。気管支痙攣が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) 本剤を他の長時間作用性β₂刺激剤又は長時間作用性β₂刺激剤を含む配合剤と同時に使用しないこと。</p> <p>(4) 本剤の交感神経刺激作用により脈拍増加、血圧上昇等の心血管系症状があらわれるおそれがあるため、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>

一般名	グリコピロニウム臭化物	インダカテロールマレイン酸塩									
使用上の注意	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(4) 本剤は急性増悪の治療を目的としておらず、慢性閉塞性肺疾患に基づく症状を安定させるためには、本剤を継続して投与する必要がある。ただし、用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当ではないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(5) 本剤は急性増悪の治療を目的としておらず、慢性閉塞性肺疾患に基づく症状を安定させるためには、本剤を継続して投与する必要がある。ただし、用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当ではないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。</p> <p>(6) 過度に使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるので、使用が過度にならないよう注意すること。</p> <p>3. 相互作用</p> <p>本剤は主に代謝酵素チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) で代謝され、また P 糖蛋白 (Pgp) の基質であることから、本剤の薬物動態は CYP3A4 又は Pgp を阻害する薬剤により影響を受けると考えられる。</p> <p>併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP3A4 を阻害する薬剤 エリスロマイシン等</td> <td>本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。エリスロマイシンとの併用投与により本剤の Cmax 及び AUC がそれぞれ 1.2 倍及び 1.4~1.6 倍に上昇したとの報告がある。</td> <td>CYP3A4 の活性を阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられる。</td> </tr> <tr> <td>P 糖蛋白を阻害する薬剤 ベラバミル等</td> <td>本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。ベラバミルとの併用投与により本剤の Cmax 及び AUC がそれぞれ 1.5 倍及び 1.4~2.0 倍に上昇したとの報告がある。</td> <td>P 糖蛋白の活性を阻害することにより、本剤の排泄が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられる。</td> </tr> </tbody> </table> <p>(続く)</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A4 を阻害する薬剤 エリスロマイシン等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。エリスロマイシンとの併用投与により本剤の Cmax 及び AUC がそれぞれ 1.2 倍及び 1.4~1.6 倍に上昇したとの報告がある。	CYP3A4 の活性を阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられる。	P 糖蛋白を阻害する薬剤 ベラバミル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。ベラバミルとの併用投与により本剤の Cmax 及び AUC がそれぞれ 1.5 倍及び 1.4~2.0 倍に上昇したとの報告がある。	P 糖蛋白の活性を阻害することにより、本剤の排泄が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられる。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子									
CYP3A4 を阻害する薬剤 エリスロマイシン等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。エリスロマイシンとの併用投与により本剤の Cmax 及び AUC がそれぞれ 1.2 倍及び 1.4~1.6 倍に上昇したとの報告がある。	CYP3A4 の活性を阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられる。									
P 糖蛋白を阻害する薬剤 ベラバミル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。ベラバミルとの併用投与により本剤の Cmax 及び AUC がそれぞれ 1.5 倍及び 1.4~2.0 倍に上昇したとの報告がある。	P 糖蛋白の活性を阻害することにより、本剤の排泄が阻害され、血中濃度が上昇すると考えられる。									

一般名	グリコピロニウム臭化物	インダカテロールマレイン酸塩															
使用上の注意		<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1232 318 1423 345">薬剤名等</th> <th data-bbox="1423 318 1703 345">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1703 318 1934 345">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1232 345 1423 513">QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 等</td> <td data-bbox="1423 345 1703 513">QT 間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。</td> <td data-bbox="1703 345 1934 513">いずれも QT 間隔を延長させる可能性がある。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1232 513 1423 651">交感神経刺激剤</td> <td data-bbox="1423 513 1703 651">本剤の作用が増強するおそれがある。</td> <td data-bbox="1703 513 1934 651">交感神経刺激剤との併用により、アドレナリン作動性神経刺激が増大する可能性がある。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1232 651 1423 1013">キサンチン誘導体 ステロイド剤 利尿剤 サイアザイド系利尿剤 サイアザイド系類似利尿剤 ループ利尿剤</td> <td data-bbox="1423 651 1703 1013">低カリウム血症による心血管事象（不整脈）を起こすおそれがあるため、血清カリウム値に注意すること。</td> <td data-bbox="1703 651 1934 1013">キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激を増大させるため、血清カリウム値の低下が増強する可能性がある。ステロイド剤及びこれらの利尿剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強する可能性がある。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1232 1013 1423 1154">β 遮断剤（点眼剤を含む）</td> <td data-bbox="1423 1013 1703 1154">本剤の作用が減弱するおそれがある。やむを得ず併用する場合には、心選択性 β 遮断剤が望ましいが、注意すること。</td> <td data-bbox="1703 1013 1934 1154">β 遮断剤との併用により、本剤の作用が拮抗される可能性がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 等	QT 間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。	いずれも QT 間隔を延長させる可能性がある。	交感神経刺激剤	本剤の作用が増強するおそれがある。	交感神経刺激剤との併用により、アドレナリン作動性神経刺激が増大する可能性がある。	キサンチン誘導体 ステロイド剤 利尿剤 サイアザイド系利尿剤 サイアザイド系類似利尿剤 ループ利尿剤	低カリウム血症による心血管事象（不整脈）を起こすおそれがあるため、血清カリウム値に注意すること。	キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激を増大させるため、血清カリウム値の低下が増強する可能性がある。ステロイド剤及びこれらの利尿剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強する可能性がある。	β 遮断剤（点眼剤を含む）	本剤の作用が減弱するおそれがある。やむを得ず併用する場合には、心選択性 β 遮断剤が望ましいが、注意すること。	β 遮断剤との併用により、本剤の作用が拮抗される可能性がある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 MAO 阻害剤 三環系抗うつ剤 等	QT 間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。	いずれも QT 間隔を延長させる可能性がある。															
交感神経刺激剤	本剤の作用が増強するおそれがある。	交感神経刺激剤との併用により、アドレナリン作動性神経刺激が増大する可能性がある。															
キサンチン誘導体 ステロイド剤 利尿剤 サイアザイド系利尿剤 サイアザイド系類似利尿剤 ループ利尿剤	低カリウム血症による心血管事象（不整脈）を起こすおそれがあるため、血清カリウム値に注意すること。	キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激を増大させるため、血清カリウム値の低下が増強する可能性がある。ステロイド剤及びこれらの利尿剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強する可能性がある。															
β 遮断剤（点眼剤を含む）	本剤の作用が減弱するおそれがある。やむを得ず併用する場合には、心選択性 β 遮断剤が望ましいが、注意すること。	β 遮断剤との併用により、本剤の作用が拮抗される可能性がある。															

一般名	グリコピロニウム臭化物	インダカテロールマレイン酸塩
使用上の注意	<p>3. 副作用</p> <p>慢性閉塞性肺疾患を対象として本剤 50μg を 26 週間投与した国際共同第Ⅲ相臨床試験において、550 例（日本人 64 例含む）中 34 例（6.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、口内乾燥 4 例（0.7%）等であった。日本人患者では 64 例中 4 例（6.3%）に副作用が認められた。</p> <p>慢性閉塞性肺疾患を対象として本剤 50μg を 52 週間投与した国内長期投与試験において、123 例中 14 例（11.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、口内乾燥 2 例（1.6%）、排尿困難 2 例（1.6%）等であった。（承認時までの集計）</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>心房細動（0.53%^{注1)}：心房細動が発現することがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「1. 慎重投与」の項参照）</p> <p>注1) 国際共同第Ⅲ相臨床試験及び国内長期投与試験の日本人投与例における頻度に基づく。</p>	<p>4. 副作用</p> <p>慢性閉塞性肺疾患を対象として本剤 150μg 又は 300μg^{注1)}を投与した国際共同第Ⅲ相臨床試験において、総症例 230 例（日本人 102 例含む）中 27 例（11.7%）に副作用が認められ、主な副作用は、咳嗽 10 例（4.3%）、蕁麻疹 3 例（1.3%）等であった。日本人患者では 102 例中 20 例（19.6%）に副作用が認められ、主な副作用は、咳嗽 9 例（8.8%）、蕁麻疹 2 例（2.0%）等であった。</p> <p>慢性閉塞性肺疾患を対象として本剤 300μg^{注1)}を投与した国内長期投与試験において、125 例中 27 例（21.6%）に副作用が認められ、主な副作用は、咳嗽 11 例（8.8%）、筋痙縮 3 例（2.4%）等であった。（承認時までの集計）</p> <p>注1) 本剤の承認された用法及び用量は、1 日 1 回 150μg の吸入投与である。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>重篤な血清カリウム値の低下：β_2 刺激剤により重篤な血清カリウム値の低下が報告されている。また、β_2 刺激剤による血清カリウム値の低下作用は、キサンチン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤（サイアザイド系利尿剤、サイアザイド系類似利尿剤、ループ利尿剤）の併用により増強することがあるので注意すること。更に、低酸素血症により血清カリウム値の低下の心リズムに及ぼす影響が増強されることがある。このような場合には血清カリウム値をモニターすることが望ましい。</p>

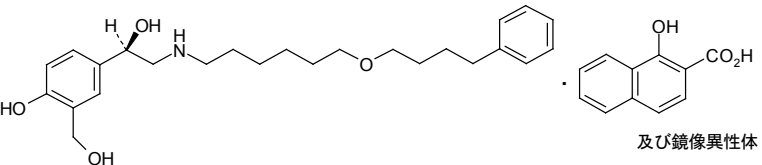
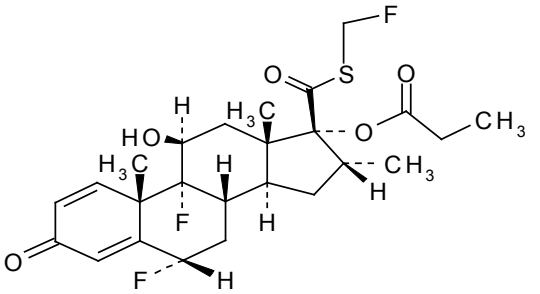
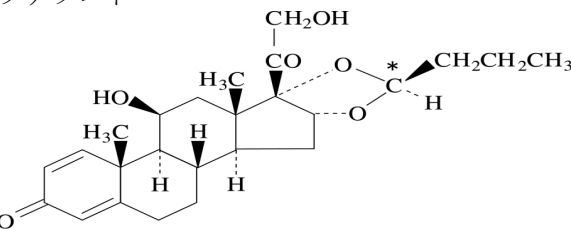
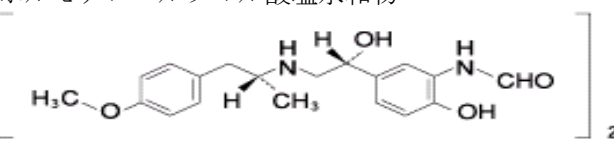
一般名	グリコピロニウム臭化物	インダカテロールマレイン酸塩																																																																																				
使用上の注意	<p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明^{注2)}</th> <th>1%以上</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染症</td> <td>鼻炎、膀胱炎、鼻咽頭炎</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>代謝及び栄養障害</td> <td>高血糖、糖尿病</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>精神障害</td> <td>不眠症</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td>感覚鈍麻</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>心臓障害</td> <td>動悸</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>呼吸器障害</td> <td>副鼻腔うっ血、湿性咳嗽、咽喉刺激感、鼻出血</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>胃腸炎、消化不良、齲歯、嘔吐</td> <td>口内乾燥</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>皮膚障害</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>発疹</td> </tr> <tr> <td>筋骨格系障害</td> <td>四肢痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、頸部痛</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>腎及び尿路障害</td> <td>尿閉</td> <td>排尿困難</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>全身障害</td> <td>疲労、無力症</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>注2) 承認時までには外国でのみ認められた副作用は頻度不明とした。</p> <p>4. 高齢者への投与</p> <p>臨床試験において75歳以上の高齢者では、尿路感染、頭痛の発現率がプラセボ群1.5%、0%に比べて本剤投与群で高く、3.0%、2.3%であった。一方、65歳以上75歳未満の高齢者では、それぞれプラセボ群2.1%、3.6%に対し、本剤投与群では2.3%、3.6%と同様であった。</p>		頻度不明 ^{注2)}	1%以上	1%未満	感染症	鼻炎、膀胱炎、鼻咽頭炎	-	-	代謝及び栄養障害	高血糖、糖尿病	-	-	精神障害	不眠症	-	-	神経系障害	感覚鈍麻	-	-	心臓障害	動悸	-	-	呼吸器障害	副鼻腔うっ血、湿性咳嗽、咽喉刺激感、鼻出血	-	-	胃腸障害	胃腸炎、消化不良、齲歯、嘔吐	口内乾燥	-	皮膚障害	-	-	発疹	筋骨格系障害	四肢痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、頸部痛	-	-	腎及び尿路障害	尿閉	排尿困難	-	全身障害	疲労、無力症	-	-	<p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明^{注2)}</th> <th>5%以上</th> <th>5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染症</td> <td>上気道感染、副鼻腔炎</td> <td>-</td> <td>鼻咽頭炎</td> </tr> <tr> <td>代謝及び栄養障害</td> <td>糖尿病・高血糖</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>神経系障害</td> <td>めまい、錯感覚</td> <td>-</td> <td>頭痛</td> </tr> <tr> <td>心血管障害</td> <td>虚血性心疾患、頻脈</td> <td>-</td> <td>心房細動、動悸</td> </tr> <tr> <td>呼吸器障害</td> <td>鼻漏、気管支痙攣</td> <td>咳嗽</td> <td>口腔咽頭痛</td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td>血管浮腫、そう痒症、発疹</td> <td>-</td> <td>蕁麻疹</td> </tr> <tr> <td>筋骨格系障害</td> <td>筋肉痛、筋骨格痛</td> <td>-</td> <td>筋痙縮</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>胸痛、胸部不快感、口渇</td> <td>-</td> <td>末梢性浮腫</td> </tr> </tbody> </table> <p>注2) 承認時までには外国でのみ認められた副作用は頻度不明とした。</p> <p>5. 高齢者への投与</p> <p>本剤は高齢者に対して用量調節の必要はないが、臨床試験において、年齢とともに最高血中濃度及び全身曝露量が増加することが示唆されているため、高齢者に対しては患者の状態を観察しながら注意して投与すること。</p>		頻度不明 ^{注2)}	5%以上	5%未満	感染症	上気道感染、副鼻腔炎	-	鼻咽頭炎	代謝及び栄養障害	糖尿病・高血糖	-	-	神経系障害	めまい、錯感覚	-	頭痛	心血管障害	虚血性心疾患、頻脈	-	心房細動、動悸	呼吸器障害	鼻漏、気管支痙攣	咳嗽	口腔咽頭痛	過敏症	血管浮腫、そう痒症、発疹	-	蕁麻疹	筋骨格系障害	筋肉痛、筋骨格痛	-	筋痙縮	その他	胸痛、胸部不快感、口渇	-	末梢性浮腫
	頻度不明 ^{注2)}	1%以上	1%未満																																																																																			
感染症	鼻炎、膀胱炎、鼻咽頭炎	-	-																																																																																			
代謝及び栄養障害	高血糖、糖尿病	-	-																																																																																			
精神障害	不眠症	-	-																																																																																			
神経系障害	感覚鈍麻	-	-																																																																																			
心臓障害	動悸	-	-																																																																																			
呼吸器障害	副鼻腔うっ血、湿性咳嗽、咽喉刺激感、鼻出血	-	-																																																																																			
胃腸障害	胃腸炎、消化不良、齲歯、嘔吐	口内乾燥	-																																																																																			
皮膚障害	-	-	発疹																																																																																			
筋骨格系障害	四肢痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、頸部痛	-	-																																																																																			
腎及び尿路障害	尿閉	排尿困難	-																																																																																			
全身障害	疲労、無力症	-	-																																																																																			
	頻度不明 ^{注2)}	5%以上	5%未満																																																																																			
感染症	上気道感染、副鼻腔炎	-	鼻咽頭炎																																																																																			
代謝及び栄養障害	糖尿病・高血糖	-	-																																																																																			
神経系障害	めまい、錯感覚	-	頭痛																																																																																			
心血管障害	虚血性心疾患、頻脈	-	心房細動、動悸																																																																																			
呼吸器障害	鼻漏、気管支痙攣	咳嗽	口腔咽頭痛																																																																																			
過敏症	血管浮腫、そう痒症、発疹	-	蕁麻疹																																																																																			
筋骨格系障害	筋肉痛、筋骨格痛	-	筋痙縮																																																																																			
その他	胸痛、胸部不快感、口渇	-	末梢性浮腫																																																																																			

一般名	グリコピロニウム臭化物	インダカテロールマレイン酸塩
使用上の注意	<p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（マウス、ウサギ、イヌ）で、胎盤通過性が報告されている。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人には、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（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。]</p> <p>6. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>7. 過量投与</p> <p>本剤を高用量投与した場合、抗コリン作用性の徴候及び症状（口内乾燥、動悸、排尿困難等）が発現する可能性がある。しかし、慢性閉塞性肺疾患患者に1日1回100μgもしくは200μgを28日間吸入投与した反復投与試験において、安全性上の問題は認められなかった。</p> <p>健康成人にグリコピロニウム臭化物150μg（グリコピロニウムとして120μg）を静脈内投与後の最高血漿中濃度及び全身曝露量は、本剤の推奨用量（50μg）を吸入投与した場合に比べそれぞれ50倍及び6倍高かったが、安全性上の問題は認められなかった。</p> <p>本剤の経口投与後のバイオアベイラビリティ（生物学的利用率）は低いため、経口摂取による急性中毒の発現の可能性は低いと考えられる。</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ウサギ）で骨格変異の発生率増加を伴う生殖毒性が報告されている。また、動物実験（ラット）で、胎盤通過性が報告されている。]</p> <p>(2) 授乳中の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（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。]</p> <p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>8. 過量投与</p> <p>徴候、症状：β_2刺激剤の薬理学的作用による症状（頻脈、振戦、動悸、頭痛、悪心、嘔吐、傾眠、心室性不整脈、代謝性アシドーシス、低カリウム血症及び高血糖等）が過度にあらわれるおそれがある。外国において、慢性閉塞性肺疾患患者に対する3,000μgの単回投与で、中等度の脈拍増加、収縮期血圧上昇及びQT間隔延長が認められた。また、本剤1日1回600μgを1年間投与した場合に認められた副作用は、推奨用量を投与した場合と全般的に類似していたが、更に振戦と貧血が認められた。</p> <p>処置：支持療法、対症療法を行うこと。また、症状が重篤な場合には入院させること。治療剤として心選択性β遮断剤があるが、気管支痙攣を誘発する可能性があるため、使用にあたっては十分に注意すること。</p>

一般名	グリコピロニウム臭化物	インダカテロールマレイン酸塩
使用上の注意	<p>8. 適用上の注意</p> <p>本剤は必ず専用の吸入用器具（ブリーズヘラー®）を用いて吸入し、内服しないこと。医療従事者は、患者に正しい使用方法を十分に説明すること。（【取扱い上の注意】の項参照）</p> <p>9. その他の注意</p> <p>本剤と他の抗コリン作動性気管支拡張剤との併用に関する臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確立していないことから、併用は推奨されない。</p>	<p>9. 適用上の注意</p> <p>本剤は必ず専用の吸入用器具（ブリーズヘラー®）を用いて吸入し、内服しないこと。医療従事者は、患者に正しい使用方法を十分に説明すること。（【取扱い上の注意】の項参照）</p> <p>10. その他の注意</p> <p>臨床試験において、本剤吸入直後の散発的な咳嗽（多くは15秒以内に発現し、持続時間は10秒程度）が平均11.3%～23.1%観察され、227例中1例（300μg^{注3}投与例）が咳嗽のため投与中止した。これらの咳嗽と気管支痙攣の発現や慢性閉塞性肺疾患の増悪、本剤の有効性低下との関連性は認められなかったと報告されている。</p> <p>注3) 本剤の承認された用法及び用量は、1日1回150μgの吸入投与である。</p>
参照した添付文書	2013年12月改訂（第3版）	2013年1月改訂（第5版）
備考	—	—

表 1.7-3 同種同効品との用法・用量、効能・効果、使用上の注意の比較表

一般名	サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル	ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物
販売名 (会社名)	アドエア [®] 100 ディスカス [®] 28 吸入用 アドエア [®] 100 ディスカス [®] 60 吸入用 アドエア [®] 250 ディスカス [®] 28 吸入用 アドエア [®] 250 ディスカス [®] 60 吸入用 アドエア [®] 500 ディスカス [®] 28 吸入用 アドエア [®] 500 ディスカス [®] 60 吸入用 アドエア [®] 50 エアゾール 120 吸入用 アドエア [®] 125 エアゾール 120 吸入用 アドエア [®] 250 エアゾール 120 吸入用 (グラクソ・スミスクライン株式会社)	シムビコート [®] タービュヘイラー [®] 30 吸入 シムビコート [®] タービュヘイラー [®] 60 吸入 (アストラゼネカ株式会社)
承認年月日	アドエア 100、250、500 ディスカス：2007年4月18日 アドエア 50 エアゾール 120 吸入用：2009年1月21日 アドエア 100 ディスカス（気管支喘息小児用量追加）：2009年1月21日 アドエア 250 ディスカス（COPD 効能追加）：2009年1月21日 アドエア 125、250 エアゾール 120 吸入用：2010年1月5日	2009年10月16日 2012年6月22日（気管支喘息頓用吸入に係る用法・用量の追加） 2012年8月10日（慢性閉塞性肺疾患に係る効能・効果および用法・用量の追加）
再審査年月日	—	—
再評価年月日	—	—
規制区分	処方せん医薬品	処方せん医薬品

一般名	サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル	ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物
化学構造式	<p>サルメテロールキシナホ酸塩：</p>  <p>及び鏡像異性体</p> <p>フルチカゾンプロピオン酸エステル：</p> 	<p>ブデソニド</p>  <p>*：本品は22位の不斉炭素原子におけるエピマーの混合物である。</p> <p>ホルモテロールフマル酸塩水和物</p>  <p>・ HO₂C - CH=CH - CO₂H ・ 2H₂O 及び鏡像異性体</p>

一般名	サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル	ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物
剤型及び含量	<p>定量式吸入用散剤および吸入用エアゾール剤</p> <p>アドエア 100 ディスカス 28 吸入用、同 60 吸入用： 1 ブリスター中にサルメテロールキシナホ酸塩 72.5μg（サルメテロールとして 50μg）およびフルチカゾンプロピオン酸エステル 100μg 含有</p> <p>アドエア 250 ディスカス 28 吸入用、同 60 吸入用： 1 ブリスター中にサルメテロールキシナホ酸塩 72.5μg（サルメテロールとして 50μg）およびフルチカゾンプロピオン酸エステル 250μg 含有</p> <p>アドエア 500 ディスカス 28 吸入用、同 60 吸入用： 1 ブリスター中にサルメテロールキシナホ酸塩 72.5μg（サルメテロールとして 50μg）およびフルチカゾンプロピオン酸エステル 500μg 含有</p> <p>アドエア 50 エアゾール 120 吸入用： 1 回噴霧中にサルメテロールキシナホ酸塩 36.3μg（サルメテロールとして 25μg）およびフルチカゾンプロピオン酸エステル 50μg 含有</p> <p>アドエア 125 エアゾール 120 吸入用： 1 回噴霧中にサルメテロールキシナホ酸塩 36.3μg（サルメテロールとして 25μg）およびフルチカゾンプロピオン酸エステル 125μg 含有</p> <p>アドエア 250 エアゾール 120 吸入用： 1 回噴霧中にサルメテロールキシナホ酸塩 36.3μg（サルメテロールとして 25μg）およびフルチカゾンプロピオン酸エステル 250μg 含有</p>	<p>ドライパウダー式吸入剤</p> <p>1 回吸入量（容器から放出される量）：ブデソニドとして 160μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 4.5μg</p>

一般名	サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル	ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物
効能・効果	<p>気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合） 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動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）</p> <p>効能・効果に関連する使用上の注意</p> <p>1. 気管支喘息</p> <p>(1) 本剤は、吸入ステロイド剤と他の薬剤との併用による治療が必要であり、併用薬として長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の投与が適切と判断された患者に対して使用すること。</p> <p>(2) 患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に対し、次の注意を与えること。 本剤は発現した発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性の発作に対しては使用しないこと。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）等の他の適切な薬剤を使用すること。</p> <p>2. 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）</p> <p>本剤は増悪時の急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。</p>	<p>気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合） 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動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）</p> <p><効能・効果に関連する使用上の注意></p> <p>1. 気管支喘息</p> <p>本剤は吸入ステロイド剤および長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用による治療が必要な場合に使用すること。</p> <p>2. 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解</p> <p>本剤は増悪時の急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。</p>

一般名	サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル	ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物
用法・用量	<p>気管支喘息：</p> <p>成人</p> <p>通常、成人には1回サルメテロールとして50μg及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして100μgを1日2回吸入投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アドエア 100 ディスカス 1回1吸入 ・アドエア 50 エアゾール 1回2吸入 <p>なお、症状に応じて以下のいずれかの用法・用量に従い投与する。</p> <p>1回サルメテロールとして50μg及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして250μgを1日2回吸入投与</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アドエア 250 ディスカス 1回1吸入 ・アドエア 125 エアゾール 1回2吸入 <p>1回サルメテロールとして50μg及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして500μgを1日2回吸入投与</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アドエア 500 ディスカス 1回1吸入 ・アドエア 250 エアゾール 1回2吸入 <p>小児</p> <p>小児には、症状に応じて以下のいずれかの用法・用量に従い投与する。</p> <p>1回サルメテロールとして25μg及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして50μgを1日2回吸入投与</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アドエア 50 エアゾール 1回1吸入 <p>1回サルメテロールとして50μg及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして100μgを1日2回吸入投与</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アドエア 100 ディスカス 1回1吸入 ・アドエア 50 エアゾール 1回2吸入 	<p>1. 気管支喘息</p> <p>通常、成人には、維持療法として1回1吸入（ブデソニドとして160μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として4.5μg）を1日2回吸入投与する。なお、症状に応じて増減するが、維持療法としての1日の最高量は1回4吸入1日2回（合計8吸入：ブデソニドとして1280μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として36μg）までとする。</p> <p>維持療法として1回1吸入あるいは2吸入を1日2回投与している患者は、発作発現時に本剤の頓用吸入を追加を行うことができる。本剤を維持療法に加えて頓用吸入する場合は、発作発現時に1吸入する。数分経過しても発作が持続する場合には、さらに追加で1吸入する。必要に応じてこれを繰り返すが、1回の発作発現につき、最大6吸入までとする。</p> <p>維持療法と頓用吸入を合計した本剤の1日の最高量は、通常8吸入までとするが、一時的に1日合計12吸入（ブデソニドとして1920μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として54μg）まで増量可能である。</p> <p>2. 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解</p> <p>通常、成人には、1回2吸入（ブデソニドとして320μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物として9μg）を1日2回吸入投与する。</p>

一般名	サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル	ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物
用法・用量	<p>慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解：</p> <p>成人には、1回サルメテロールとして 50μg 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 250μg を1日2回吸入投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アドエア 250 ディスカス 1回1吸入 ・アドエア 125 エアゾール 1回2吸入 <p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、1日2回を超えて投与しないよう注意を与えること（サルメテロールキシナホ酸塩の気管支拡張作用は通常12時間持続するので、その間は次の投与を行わないこと）。 (2) 喘息患者において、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本剤を投与し、必要に応じ吸入ステロイド剤への切り替えも考慮すること。 (3) 小児の用法・用量が承認されている製剤は、ディスクス製剤ではアドエア 100 ディスカスのみ、エアゾール製剤ではアドエア 50 エアゾールのみである。 (4) 慢性閉塞性肺疾患に対して国内で承認されている製剤は、ディスクス製剤ではアドエア 250 ディスカスのみ、エアゾール製剤ではアドエア 125 エアゾールのみである。 	<p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>1. 気管支喘息</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 症状の緩解がみられた場合は、治療上必要最小限の用量を投与し、必要に応じ吸入ステロイド剤への切り替えも考慮すること。 (2) 発作治療薬（本剤の頓用吸入を含む）の使用量が増加したり、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治療を求めるように患者に注意を与えると共に、そのような状態が見られた場合には、生命を脅かす可能性があるため、本剤の維持用量の増量、あるいは全身性ステロイド剤等の他の適切な薬剤の追加を考慮すること。併用薬剤は症状の軽減に合わせて徐々に減量すること。 (3) 患者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、用法・用量を超えて使用しないよう注意を与えること。 (4) β 刺激剤の薬理学的作用による症状（動悸、頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等）の発現等により本剤を治療上必要な用量まで増量できない場合は、他の治療法を考慮すること。 <p>[本剤を維持療法として使用する場合]</p> <p>発作に対しては、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤等の適切な薬剤を使用すること。</p> <p style="text-align: right;">(続く)</p>

一般名	サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル	ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物
用法・用量		<p>[本剤を維持療法に加えて頓用吸入としても使用する 場合]</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 本剤の頓用吸入は維持療法としての使用に追加して行うこと。本剤は頓用吸入のみに使用しないこと。 (2) 発作に対しては原則として他の発作治療薬は用いず、本剤を使用すること。 (3) 維持療法としての吸入に引き続き頓用吸入を行う場合は、維持療法と頓用吸入の合計で最大6吸入までとすること。 (4) 1日使用量が合計8吸入を超える場合には、医療機関を受診するよう患者に注意を与えること。またこのような患者では、喘息の状態を再度評価し、患者が受けている喘息維持治療の内容についても検討を行うこと。 (5) 維持療法として1回2吸入1日2回を超える用量を投与している場合は、発作発現時に本剤を頓用吸入で使用しないこと（1回2吸入1日2回を超える用量を投与している時に本剤を発作治療薬として頓用吸入した臨床経験がない）。 <p>2. 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解</p> <p>患者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、用法・用量を超えて使用しないよう注意を与えること。</p>

一般名	サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル	ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物
使用上の注意	<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者 [ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある]</p> <p>(2) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者</p> <p>【原則禁忌】（次の患者には投与しないことを原則とする が、特に必要とする場合には慎重に投与すること） 結核性疾患の患者[ステロイドの作用により症状を増悪するお それがある]</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 感染症の患者[ステロイドの作用により症状を増悪するお それがある]</p> <p>(2) 甲状腺機能亢進症の患者[甲状腺ホルモンの分泌促進によ り症状を増悪するおそれがある]</p> <p>(3) 高血圧の患者[α 及び β_1 作用により血圧上昇を起こすおそ れがある]</p> <p>(4) 心疾患の患者[β_1 作用により症状を増悪するおそれがある]</p> <p>(5) 糖尿病の患者[グリコーゲン分解作用及びステロイドの作 用により症状を増悪するおそれがある]</p>	<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <p>1. 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者 [ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがあ る。]</p> <p>2. 本剤の成分に対して過敏症（接触性皮膚炎を含む）の既 往歴のある患者</p> <p>【原則禁忌】（次の患者には投与しないことを原則とする が、特に必要とする場合には慎重に投与すること） 結核性疾患の患者[ステロイドの作用により症状を増悪するお それがある。]</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 感染症の患者[ステロイドの作用により症状を増悪するお それがある。]</p> <p>(2) 甲状腺機能亢進症の患者[甲状腺機能亢進症の症状を悪化 させるおそれがある。]</p> <p>(3) 高血圧の患者[血圧を上昇させるおそれがある。]</p> <p>(4) 心疾患のある患者[β_1 作用により症状を増悪させるおそれ がある。]</p> <p>(5) 糖尿病の患者[グリコーゲン分解作用及びステロイドの作 用により症状を増悪させるおそれがある。]</p> <p>(6) 低カリウム血症の患者[Na^+/K^+ ATPase を活性化し細胞外カ リウムを細胞内へ移動させることにより低カリウム血症 を増悪させるおそれがある。]</p> <p>(7) 重度な肝機能障害のある患者[本剤の成分であるブデソニ ド及びホルモテロールはいずれも主に肝臓で代謝される ため血中濃度が上昇する可能性がある。]</p>

一般名	サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル	ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物
使用上の注意	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤は既に起きている気管支喘息の発作又は慢性閉塞性肺疾患の増悪を速やかに軽減する薬剤ではないので、毎日規則正しく使用すること。</p> <p>(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投与しないこと。</p> <p>(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、本剤の投与開始に先立って、分泌がある程度減少するまで他剤を使用すること。</p> <p>(4) 過度に使用を続けた場合、サルメテロールのβ_1作用により不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるので、使用が過度にならないよう注意すること。</p> <p>(5) 喘息患者において、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、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。</p> <p>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、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。</p> <p>そのような状態では患者の生命が脅かされる可能性があるため、患者の症状に応じてステロイド療法の強化（本剤のより高用量製剤への変更等）を考慮すること。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 喘息患者を対象とした国内臨床試験における本剤の1日最高用量（1回4吸入1日2回（1280/36μg/日））の使用経験は少ないため、本剤を維持療法として使用する場合は最高用量（1回4吸入1日2回）の投与は慎重に行うこと。また喘息患者を対象とした国際共同臨床試験（日本人患者を含む）において、維持療法として定期吸入することに加えて頓用吸入する場合には、本剤の通常1日最高量である合計8吸入超の使用経験、及び発作発現時に1回6吸入した使用経験は少ないため、1日最高量の投与は慎重に行うこと。</p> <p>(2) 本剤の維持療法としての定期吸入は気管支喘息あるいは慢性閉塞性肺疾患の長期管理を目的としており、毎日規則正しく使用すること。</p> <p>(3) 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。</p> <p>(4) 喘息悪化により気管支粘液の分泌が著しい患者には、全身性ステロイド剤等の併用を考慮すること。</p> <p>(5) 以下の注意喚起を患者に与えること。</p> <p>1) 本剤を維持療法として定期吸入する場合は、本剤の投与期間中に発現する発作に対しては、発作治療薬として短時間作動型吸入β_2刺激剤等の他の適切な薬剤を使用すること。</p> <p>2) 本剤を維持療法に加えて頓用吸入としても使用する場合は、発作に対しては、原則として他の発作治療薬は用いず、本剤を使用すること。</p>

一般名	サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル	ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物
使用上の注意	<p>(6) 喘息患者及び慢性閉塞性肺疾患患者において、感染を伴う症状の増悪がみられた場合には、ステロイド療法の強化と感染症の治療を考慮すること。</p> <p>(7) 本剤の投与を突然中止すると喘息の急激な悪化を起すことがあるので、投与を中止する場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量していくこと。 なお、慢性閉塞性肺疾患患者においても、投与中止により症状が悪化するおそれがあるので、観察を十分に行うこと。</p> <p>(8) 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いですが、吸入ステロイド剤の投与により全身性の作用（クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障を含む）が発現する可能性があるため、吸入ステロイド剤の投与量は患者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症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(9) 全身性ステロイド剤の減量は本剤の投与開始後症状の安定をみて徐々に行うこと。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。</p> <p>(10) 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、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。</p>	<p>(6) 本剤の投与期間中に発現する慢性閉塞性肺疾患の急性増悪に対しては、医療機関を受診するよう患者に注意を与えること。</p> <p>(7) 喘息患者及び慢性閉塞性肺疾患患者において、感染を伴う症状の増悪がみられた場合には、ステロイド療法の強化と感染症の治療を考慮すること。</p> <p>(8) 本剤の投与を突然中止すると喘息の急激な悪化を起すことがあるので、投与を中止する場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量すること。なお、慢性閉塞性肺疾患患者においても、投与中止により症状が悪化するおそれがあるので、観察を十分に行うこと。</p> <p>(9) 全身性ステロイド剤と比較して可能性は低いですが、本剤の高用量を長時間投与する場合には、副腎皮質機能低下等の全身作用が発現する可能性があるため、定期的に検査を行うことが望ましい。また、異常が認められた場合には、患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(10) 全身性ステロイド剤の減量は本剤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。</p> <p>(11) 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、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。</p>

一般名	サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル	ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物
使用上の注意	<p>(11) 喘息患者において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 Churg-Strauss 症候群にみられる好酸球増多症がまれにあらわれることがある。この症状は通常、全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って発現しており、本剤との直接的な因果関係は確立されていない。本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他の Churg-Strauss 症候群症状（しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等の血管炎症状等）に注意すること。</p> <p>(12) 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、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがある（このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと）。</p> <p>(13) リトナビルとの併用により全身性のステロイド作用（クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等）が発現したとの報告があるので、併用する場合には注意すること（「相互作用」の項参照）。</p> <p>(14) 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。</p> <p>(15) 慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした国内臨床試験及び海外臨床試験において肺炎が報告された。一般に肺炎の発現リスクが高いと考えられる患者へ本剤を投与する場合には注意すること。また、肺炎と慢性閉塞性肺疾患の増悪は共通の臨床症状を呈することがあるので、慢性閉塞性肺疾患の増悪が疑われる場合には肺炎の可能性についても十分に考慮し、適切な処置を行うこと。（「重大な副作用 3」）、「その他の注意（2）」の項参照）</p>	<p>(12) 喘息患者において、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 Churg-Strauss 症候群にみられる好酸球増多症がまれにあらわれることがある。この症状は通常、全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って発現しており、本剤との直接的な因果関係は確立されていない。本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他の Churg-Strauss 症候群症状（しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等の血管炎症状等）に注意すること。</p> <p>(13) 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、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。</p> <p>(14) 過度に本剤の使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるので、用法・用量を超えて投与しないよう注意すること。</p>

一般名	サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル	ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物																											
使用上の注意	<p>3. 相互作用</p> <p>フルチカゾンプロピオン酸エステル及びサルメテロールは、主として肝チトクローム P-450 3A4 (CYP3A4) で代謝される。</p> <p>併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="457 505 1140 1336"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル等</td> <td>副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。 特に、リトナビルとフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤の併用により、クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等が報告されているので、リトナビルとの併用は治療上の有益性がこれらの症状発現の危険性を上回ると判断される場合に限ること。</td> <td>CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、フルチカゾンプロピオン酸エステルの血中濃度が上昇する可能性がある。 リトナビルは強い CYP3A4 阻害作用を有し、リトナビルとフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤を併用した臨床薬理試験において、血中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度の大幅な上昇、また血中コルチゾール値の著しい低下が認められている。</td> </tr> <tr> <td></td> <td>サルメテロールの全身曝露量が増加し、QT 延長を起こす可能性がある。 ケトコナゾール (経口剤：国内未発売)、リトナビル等の強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と併用する場合には、注意すること。</td> <td>経口剤のケトコナゾールとサルメテロールを併用した臨床薬理試験において、サルメテロールの C_{max} が 1.4 倍、AUC が 15 倍に上昇したとの報告がある。</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">(続く)</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。 特に、リトナビルとフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤の併用により、クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等が報告されているので、リトナビルとの併用は治療上の有益性がこれらの症状発現の危険性を上回ると判断される場合に限ること。	CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、フルチカゾンプロピオン酸エステルの血中濃度が上昇する可能性がある。 リトナビルは強い CYP3A4 阻害作用を有し、リトナビルとフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤を併用した臨床薬理試験において、血中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度の大幅な上昇、また血中コルチゾール値の著しい低下が認められている。		サルメテロールの全身曝露量が増加し、QT 延長を起こす可能性がある。 ケトコナゾール (経口剤：国内未発売)、リトナビル等の強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と併用する場合には、注意すること。	経口剤のケトコナゾールとサルメテロールを併用した臨床薬理試験において、サルメテロールの C _{max} が 1.4 倍、AUC が 15 倍に上昇したとの報告がある。	<p>3. 相互作用</p> <p>ブデソニドは主として肝代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。また、ホルモテロールは主としてグルクロン酸抱合を受ける。</p> <p>併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="1230 509 1927 1279"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP3A4 阻害剤 イトラコナゾール等</td> <td>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。</td> <td>CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、ブデソニドの血中濃度が上昇する可能性がある。</td> </tr> <tr> <td>カテコールアミン アドレナリン イソプレナリン等</td> <td>不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがあるので、副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</td> <td>併用により、アドレナリン作動性神経刺激の増大が起きる。そのため、不整脈を起こすことがある。</td> </tr> <tr> <td>キサンチン誘導体 テオフィリン アミノフィリン等</td> <td>低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある。血清カリウム値のモニターを行うことが望ましい。</td> <td>キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激を増大させるため、血清カリウム値の低下を増強することがある。</td> </tr> <tr> <td>全身性ステロイド剤 プレドニゾン ベタメタゾン等</td> <td></td> <td>全身性ステロイド剤及び利尿剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強することが考えられる。</td> </tr> <tr> <td>利尿剤 フロセミド等</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">(続く)</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	CYP3A4 阻害剤 イトラコナゾール等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。	CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、ブデソニドの血中濃度が上昇する可能性がある。	カテコールアミン アドレナリン イソプレナリン等	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがあるので、副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	併用により、アドレナリン作動性神経刺激の増大が起きる。そのため、不整脈を起こすことがある。	キサンチン誘導体 テオフィリン アミノフィリン等	低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある。血清カリウム値のモニターを行うことが望ましい。	キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激を増大させるため、血清カリウム値の低下を増強することがある。	全身性ステロイド剤 プレドニゾン ベタメタゾン等		全身性ステロイド剤及び利尿剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強することが考えられる。	利尿剤 フロセミド等		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																											
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。 特に、リトナビルとフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤の併用により、クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等が報告されているので、リトナビルとの併用は治療上の有益性がこれらの症状発現の危険性を上回ると判断される場合に限ること。	CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、フルチカゾンプロピオン酸エステルの血中濃度が上昇する可能性がある。 リトナビルは強い CYP3A4 阻害作用を有し、リトナビルとフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤を併用した臨床薬理試験において、血中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度の大幅な上昇、また血中コルチゾール値の著しい低下が認められている。																											
	サルメテロールの全身曝露量が増加し、QT 延長を起こす可能性がある。 ケトコナゾール (経口剤：国内未発売)、リトナビル等の強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と併用する場合には、注意すること。	経口剤のケトコナゾールとサルメテロールを併用した臨床薬理試験において、サルメテロールの C _{max} が 1.4 倍、AUC が 15 倍に上昇したとの報告がある。																											
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																											
CYP3A4 阻害剤 イトラコナゾール等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。	CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、ブデソニドの血中濃度が上昇する可能性がある。																											
カテコールアミン アドレナリン イソプレナリン等	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがあるので、副作用の発現に注意し、異常が認められた場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	併用により、アドレナリン作動性神経刺激の増大が起きる。そのため、不整脈を起こすことがある。																											
キサンチン誘導体 テオフィリン アミノフィリン等	低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある。血清カリウム値のモニターを行うことが望ましい。	キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激を増大させるため、血清カリウム値の低下を増強することがある。																											
全身性ステロイド剤 プレドニゾン ベタメタゾン等		全身性ステロイド剤及び利尿剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強することが考えられる。																											
利尿剤 フロセミド等																													

<p>一般名</p>	<p>サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル</p>	<p>ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物</p>																		
<p>使用上の注意</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="459 350 674 378">薬剤名等</th> <th data-bbox="674 350 898 378">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="898 350 1142 378">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="459 378 674 602"> <p>カテコールアミン アドレナリン イソプレナリン 等</p> </td> <td data-bbox="674 378 898 602"> <p>不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。よって、発作時に頓用で用いる場合以外は過度に併用しないよう注意すること。</p> </td> <td data-bbox="898 378 1142 602"> <p>アドレナリン、イソプレナリン塩酸塩等のカテコールアミン併用により、アドレナリン作動性神経刺激の増大が起きる。そのため、不整脈を起こすことがある。</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="459 602 674 932"> <p>キサンチン誘導体 ステロイド剤 利尿剤</p> </td> <td data-bbox="674 602 898 932"> <p>低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある。血清カリウム値のモニターを行う。</p> </td> <td data-bbox="898 602 1142 932"> <p>キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激を増大させるため、血清カリウム値の低下を増強することがある。 ステロイド剤及び利尿剤は尿管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強することが考えられる。</p> </td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<p>カテコールアミン アドレナリン イソプレナリン 等</p>	<p>不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。よって、発作時に頓用で用いる場合以外は過度に併用しないよう注意すること。</p>	<p>アドレナリン、イソプレナリン塩酸塩等のカテコールアミン併用により、アドレナリン作動性神経刺激の増大が起きる。そのため、不整脈を起こすことがある。</p>	<p>キサンチン誘導体 ステロイド剤 利尿剤</p>	<p>低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある。血清カリウム値のモニターを行う。</p>	<p>キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激を増大させるため、血清カリウム値の低下を増強することがある。 ステロイド剤及び利尿剤は尿管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強することが考えられる。</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1230 350 1461 378">薬剤名等</th> <th data-bbox="1461 350 1686 378">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1686 350 1929 378">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1230 378 1461 483"> <p>β遮断剤 アテノロール等</p> </td> <td data-bbox="1461 378 1686 483"> <p>ホルモテロールの作用を減弱する可能性がある。</p> </td> <td data-bbox="1686 378 1929 483"> <p>β受容体において競合的に拮抗する。</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1230 483 1461 621"> <p>QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 抗不整脈剤 三環系抗うつ剤等</p> </td> <td data-bbox="1461 483 1686 621"> <p>QT 間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。</p> </td> <td data-bbox="1686 483 1929 621"> <p>いずれも QT 間隔を延長させる可能性がある。</p> </td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<p>β遮断剤 アテノロール等</p>	<p>ホルモテロールの作用を減弱する可能性がある。</p>	<p>β受容体において競合的に拮抗する。</p>	<p>QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 抗不整脈剤 三環系抗うつ剤等</p>	<p>QT 間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。</p>	<p>いずれも QT 間隔を延長させる可能性がある。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																		
<p>カテコールアミン アドレナリン イソプレナリン 等</p>	<p>不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。よって、発作時に頓用で用いる場合以外は過度に併用しないよう注意すること。</p>	<p>アドレナリン、イソプレナリン塩酸塩等のカテコールアミン併用により、アドレナリン作動性神経刺激の増大が起きる。そのため、不整脈を起こすことがある。</p>																		
<p>キサンチン誘導体 ステロイド剤 利尿剤</p>	<p>低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある。血清カリウム値のモニターを行う。</p>	<p>キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激を増大させるため、血清カリウム値の低下を増強することがある。 ステロイド剤及び利尿剤は尿管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強することが考えられる。</p>																		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																		
<p>β遮断剤 アテノロール等</p>	<p>ホルモテロールの作用を減弱する可能性がある。</p>	<p>β受容体において競合的に拮抗する。</p>																		
<p>QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 抗不整脈剤 三環系抗うつ剤等</p>	<p>QT 間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。</p>	<p>いずれも QT 間隔を延長させる可能性がある。</p>																		

一般名	サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル	ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物
使用上の注意	<p>4. 副作用</p> <p>気管支喘息</p> <p>成人：国内臨床試験において、調査症例 432 例中、75 例（17.4%）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、嘔声 30 例（6.9%）、口腔カンジダ症 16 例（3.7%）であった（承認時）。</p> <p>海外臨床試験において、調査症例 1111 例中、153 例（13.8%）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、嘔声 25 例（2.3%）、頭痛 24 例（2.2%）、口腔咽頭カンジダ症 19 例（1.7%）、咽喉刺激感 18 例（1.6%）であった（承認時）。</p> <p>小児：国内臨床試験において、調査症例 91 例中、2 例（2.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その内訳は、振戦、肝機能検査異常各 1 例（1.1%）であった（承認時）。</p> <p>海外臨床試験において、調査症例 428 例中、10 例（2.3%）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、鼻炎 2 例（0.5%）であった（承認時）。</p> <p>慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）（アドエア 500 ディスカス^{*)}を使用した試験を含む）</p> <p>国内臨床試験において、調査症例 352 例中、116 例（33.0%）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、嘔声 51 例（14.5%）、口腔カンジダ症 32 例（9.1%）、口腔及び咽喉刺激感 18 例（5.1%）であった（承認時）。</p> <p>海外臨床試験において、調査症例 4344 例中、653 例（15.0%）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、口腔咽頭カンジダ症 195 例（4.5%）、</p>	<p>4. 副作用</p> <p>気管支喘息</p> <p>本剤を維持療法として定期吸入する治療法を検討した国内臨床試験において、安全性評価対象 314 例中 58 例（18.5%）に副作用が認められた。主な副作用は嘔声 17 例（5.4%）、筋痙攣 9 例（2.9%）、動悸 8 例（2.5%）、咽喉頭疼痛 4 例（1.3%）であった（承認時）。</p> <p>本剤を維持療法として定期吸入することに加え、発作発現時（咳嗽、喘鳴、胸苦しさ、息切れ等の喘息症状）に頓用吸入する治療法を検討した国際共同臨床試験において、安全性評価対象 1049 例（日本人 201 例含む）中 41 例（3.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、口腔カンジダ症 5 例（0.5%）、動悸 5 例（0.5%）であった。日本人患者では 201 例中 18 例（9.0%）に副作用が認められ、主な副作用は、動悸 3 例（1.5%）、口腔咽頭痛 2 例（1.0%）、口腔咽頭不快感 2 例（1.0%）であった（用法・用量追加承認時）。</p> <p>本剤の追加投与時の忍容性を検討した国内臨床試験において、安全性評価対象 25 例中 8 例（32.0%）に副作用が認められた。主な副作用は振戦 3 例（12.0%）、血中カリウム減少 2 例（8.0%）であった（用法・用量追加承認時）。</p> <p>慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）</p> <p>国際共同臨床試験において、安全性評価対象 636 例（日本人 147 例含む）中 27 例（4.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、嘔声 10 例（1.6%）であった。日本人患者では 147 例中 20 例（13.6%）に副作用が認められ、主な副作用は、嘔声 10 例（6.8%）であった（効能・効果追加承認時）。</p>

一般名	サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル	ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物
使用上の注意	<p>口腔及び咽喉刺激感 112 例 (2.6%)、嘔声 101 例 (2.3%) であった (承認時)。</p> <p>*) 慢性閉塞性肺疾患に対して国内で承認されている製剤は、ディスカス製剤ではアドエア 250 ディスカスのみ、エアゾール製剤ではアドエア 125 エアゾールのみである。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状 (呼吸困難、気管支攣縮、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等) があらわれることがある (頻度不明^{注1)}) 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。</p> <p>2) 血清カリウム値低下：サルメテロールを含む β_2 刺激剤により「重篤な血清カリウム値の低下」が報告されている (頻度不明^{注1)})。また、β_2 刺激剤による血清カリウム値の低下作用は、キサンチン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤の併用により増強することがあるので、重症喘息患者では特に注意すること。さらに、低酸素血症は血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。このような場合には血清カリウム値をモニターすることが望ましい。</p> <p>3) 肺炎：慢性閉塞性肺疾患患者において本剤との関連性が否定できない肺炎が報告されている (3.3%、アドエア 500 ディスカス*) を使用した 52 週間の国内臨床試験における頻度) ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。(「その他の注意 (2)」の項参照)</p> <p>*) 慢性閉塞性肺疾患に対して国内で承認されている製剤は、ディスカス製剤ではアドエア 250 ディスカスのみ、エアゾール製剤ではアドエア 125 エアゾールのみである。</p>	<p>国内臨床試験において、安全性評価対象 130 例中 33 例 (25.4%) に副作用が認められた。主な副作用は嘔声 5 例 (3.8%)、肺炎 5 例 (3.8%) であった (効能・効果追加承認時)。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) アナフィラキシー様症状 (1%未満)：アナフィラキシー様症状 (呼吸困難、気管支攣縮、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 重篤な血清カリウム値の低下 (1%未満)：β_2 刺激剤による重篤な血清カリウム値の低下が報告されている。また、β_2 刺激剤による血清カリウム値の低下作用は、キサンチン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤の併用により増強することがあるので、重症喘息患者では特に注意すること。さらに、低酸素血症は血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。このような場合には血清カリウム値をモニターすることが望ましい。</p>

一般名	サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル	ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物																																																							
使用上の注意	<p>(2) その他の副作用</p> <p>以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="464 431 1140 989"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%～10%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明^{注1)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^{注2)}</td> <td></td> <td>発疹、蕁麻疹、血管浮腫</td> <td></td> </tr> <tr> <td>口腔並びに呼吸器</td> <td>口腔及び呼吸器カンジダ症、嘔声、口腔及び咽喉刺激感（異和感、疼痛、不快感等）、感染症</td> <td>味覚異常</td> <td>むせ、咳、口内乾燥、気管支攣縮^{注3)}</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>心悸亢進、血圧上昇、不整脈^{注4)}</td> <td>脈拍増加</td> </tr> <tr> <td>精神・神経系</td> <td></td> <td>頭痛、振戦、睡眠障害</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>悪心、腹痛</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>筋痙攣</td> <td>関節痛、浮腫、高血糖</td> <td>鼻炎、胸痛、皮膚挫傷(皮下出血等)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。</p> <p>注2) このような場合には投与を中止すること。</p> <p>注3) 短時間作動型気管支拡張剤を投与する等の適切な処置を行うこと。また、過敏症が疑われる場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>注4) 心房細動、上室性頻脈及び期外収縮を含む。</p> <p>5. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p>		1%～10%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}	過敏症 ^{注2)}		発疹、蕁麻疹、血管浮腫		口腔並びに呼吸器	口腔及び呼吸器カンジダ症、嘔声、口腔及び咽喉刺激感（異和感、疼痛、不快感等）、感染症	味覚異常	むせ、咳、口内乾燥、気管支攣縮 ^{注3)}	循環器		心悸亢進、血圧上昇、不整脈 ^{注4)}	脈拍増加	精神・神経系		頭痛、振戦、睡眠障害		消化器		悪心、腹痛		その他	筋痙攣	関節痛、浮腫、高血糖	鼻炎、胸痛、皮膚挫傷(皮下出血等)	<p>(2) その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="1253 386 1932 846"> <thead> <tr> <th></th> <th>1～5%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^{注1)}</td> <td></td> <td>発疹、蕁麻疹、接触性皮膚炎、血管浮腫等の過敏症状</td> </tr> <tr> <td>口腔・呼吸器</td> <td>嘔声</td> <td>咽喉頭の刺激感、口腔カンジダ症、味覚異常、咳嗽、感染、肺炎、気管支攣縮^{注2)}</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>悪心</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>頭痛、振戦、神経過敏、激越、情緒不安、めまい、睡眠障害、抑うつ、行動障害</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>動悸、不整脈（心房細動、上室性頻脈、期外収縮等）、頻脈、狭心症、血圧上昇</td> </tr> <tr> <td>筋・骨格系</td> <td></td> <td>筋痙攣</td> </tr> <tr> <td>内分泌</td> <td></td> <td>高血糖</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>皮膚挫傷</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>注2) 短時間作動型吸入β_2刺激剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。</p> <p>*発現頻度は国内臨床試験及び国際共同臨床試験（国際共同臨床試験は日本人患者を含む：効能・効果追加承認時）より算出し、これらの試験で認められなかった副作用については1%未満に記載した。</p> <p>5. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p>		1～5%未満	1%未満	過敏症 ^{注1)}		発疹、蕁麻疹、接触性皮膚炎、血管浮腫等の過敏症状	口腔・呼吸器	嘔声	咽喉頭の刺激感、口腔カンジダ症、味覚異常、咳嗽、感染、肺炎、気管支攣縮 ^{注2)}	消化器		悪心	精神神経系		頭痛、振戦、神経過敏、激越、情緒不安、めまい、睡眠障害、抑うつ、行動障害	循環器		動悸、不整脈（心房細動、上室性頻脈、期外収縮等）、頻脈、狭心症、血圧上昇	筋・骨格系		筋痙攣	内分泌		高血糖	その他		皮膚挫傷
	1%～10%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}																																																						
過敏症 ^{注2)}		発疹、蕁麻疹、血管浮腫																																																							
口腔並びに呼吸器	口腔及び呼吸器カンジダ症、嘔声、口腔及び咽喉刺激感（異和感、疼痛、不快感等）、感染症	味覚異常	むせ、咳、口内乾燥、気管支攣縮 ^{注3)}																																																						
循環器		心悸亢進、血圧上昇、不整脈 ^{注4)}	脈拍増加																																																						
精神・神経系		頭痛、振戦、睡眠障害																																																							
消化器		悪心、腹痛																																																							
その他	筋痙攣	関節痛、浮腫、高血糖	鼻炎、胸痛、皮膚挫傷(皮下出血等)																																																						
	1～5%未満	1%未満																																																							
過敏症 ^{注1)}		発疹、蕁麻疹、接触性皮膚炎、血管浮腫等の過敏症状																																																							
口腔・呼吸器	嘔声	咽喉頭の刺激感、口腔カンジダ症、味覚異常、咳嗽、感染、肺炎、気管支攣縮 ^{注2)}																																																							
消化器		悪心																																																							
精神神経系		頭痛、振戦、神経過敏、激越、情緒不安、めまい、睡眠障害、抑うつ、行動障害																																																							
循環器		動悸、不整脈（心房細動、上室性頻脈、期外収縮等）、頻脈、狭心症、血圧上昇																																																							
筋・骨格系		筋痙攣																																																							
内分泌		高血糖																																																							
その他		皮膚挫傷																																																							

一般名	サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル	ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物
使用上の注意	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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 [β₂刺激剤及び副腎皮質ステロイド剤は実験動物で催奇形作用が知られており、大量のサルメテロールキシナホ酸塩（経口：10mg/kg/日）及びフルチカゾンプロピオン酸エステル（皮下：100μg/kg/日）をラットに併用投与したときに催奇形作用（膺ヘルニア）及び胎児の発育抑制が報告されている]。</p> <p>(2) 授乳中の婦人に対しては、本剤の使用経験が少ないので、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 [サルメテロールキシナホ酸塩をラットに大量（1mg/kg）に静脈内投与、あるいはフルチカゾンプロピオン酸エステル 10μg/kg をラットに皮下投与したときに乳汁中への移行が報告されている]。</p> <p>7. 小児等への投与</p> <p>(1) 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いですが、吸入ステロイド剤を特に長期間、大量に投与する場合に成長遅延をきたすおそれがある。長期間投与する場合には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とし、身長等の経過の観察を十分行うこと。 また使用にあたっては、使用法を正しく指導すること。なお、小児等に対しては国内での 24 週間を超える使用経験はない。</p> <p>(2) 低出生体重児、新生児、乳児又は 4 歳以下の幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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。 [ラットを用いた器官形成期毒性試験では、ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物として 12/0.66μg/kg 以上を吸入投与したときに、着床後胚損失率の増加、及び催奇形性作用が認められている。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人に対しては、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。 [ブデソニドはヒト乳汁に移行するが、乳児の血液中には検出されないことが報告されている。ホルモテロールはラット乳汁への移行が報告されている。]</p> <p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児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）。</p>

一般名	サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル	ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物
使用上の注意	<p>8. 過量投与</p> <p>(1) サルメテロールの過量投与（用法・用量を超える量）により頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等、β刺激剤の薬理学的作用による症状が増悪する可能性がある。また、重篤な症状として、低カリウム血症、高血糖、心室性不整脈あるいは心停止等が発現する可能性がある。このような場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤の解毒剤は心臓選択性β遮断剤であるが、このような薬剤の使用により気管支攣縮が発現する可能性があるため、使用にあたっては十分に注意すること。</p> <p>(2) フルチカゾンプロピオン酸エステルの過量投与（通常の使用法・用量を超える量等）により副腎皮質機能抑制等の全身性の作用がみられることがある。本剤を過量かつ長期間吸入した小児において、低血糖、及びそれに伴う意識低下、痙攣を主な所見とする急性副腎皮質機能不全の発現が報告されている。</p> <p>副腎皮質機能が抑制されている患者においては、外傷、手術、感染、本剤の急速な減量時等に急性副腎皮質機能不全が発現する可能性がある。過量投与後に本剤を減量する際は、患者の管理を十分に行いながら徐々に行うこと。</p>	<p>8. 過量投与</p> <p>(1) ブデソニドの過量投与により副腎皮質系機能が低下することがあるので、このような場合には患者の症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) ホルモテロールフマル酸塩水和物の過量投与により、動悸、頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等、β刺激剤の薬理学的作用による全身作用が発現する可能性がある。また、重篤な症状として、血圧低下、代謝性アシドーシス、低カリウム血症、高血糖、心室性不整脈あるいは心停止等が発現する可能性がある。このような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。</p>

一般名	サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル	ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物
使用上の注意	<p>9. 適用上の注意</p> <p>(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）。</p> <p>(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（口腔内カンジダ症又は嘎声の予防のため）。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。</p> <p>10. その他の注意</p> <p>(1) 本剤の有効成分の1つであるサルメテロールについて米国で実施された喘息患者を対象とした28週間のプラセボ対照多施設共同試験において、主要評価項目である呼吸器に関連する死亡と生命を脅かす事象の総数は、患者集団全体ではサルメテロール（エアゾール剤）群とプラセボ群の間に有意差は認められなかったものの、アフリカ系米国人の患者集団では、サルメテロール群に有意に多かった。また、副次評価項目の1つである喘息に関連する死亡数は、サルメテロール群に有意に多かった。なお、吸入ステロイド剤を併用していた患者集団では、主要及び副次評価項目のいずれにおいてもサルメテロール群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった。</p>	<p>9. 適用上の注意</p> <p>(1) 本剤は口腔内への吸入投与のみに使用すること。</p> <p>(2) 吸入前：本剤の投与にあたって、吸入器の操作法、吸入法等を十分に説明すること。</p> <p>(3) 吸入後：口腔カンジダ症又は嘎声の予防のため、本剤吸入後に、うがいを実施するよう患者を指導すること。ただし、うがいが困難な患者には、うがいではなく口腔内をすすぐよう指導すること。</p> <p>10. その他の注意</p> <p>(1) 他の長時間作動型吸入β_2刺激剤（サルメテロール（エアゾール剤））での米国大規模プラセボ対照試験において、以下の報告がある。 米国で実施された喘息患者を対象とした28週間のプラセボ対照多施設共同試験において、主要評価項目である呼吸器に関連する死亡と生命を脅かす事象の総数は、患者集団全体ではサルメテロール群とプラセボ群間に有意差は認められなかったものの、アフリカ系米国人の患者集団では、サルメテロール群に有意に多かった。また、副次評価項目の1つである喘息に関連する死亡数は、サルメテロール群に有意に多かった。なお、吸入ステロイド剤を併用していた患者集団では、主要及び副次評価項目のいずれにおいても両群の間に有意差は認められなかった。</p>

一般名	サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル	ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物
使用上の注意	<p>(2) 慢性閉塞性肺疾患患者におけるアドエア 250 ディスカス投与時の本剤との関連性が否定された症例も含めた肺炎の発現率は4～12週間投与の国内臨床試験で2.6%、8～52週間投与の海外臨床試験で3.2%であり、そのうち本剤との関連性が否定できない症例はそれぞれ0%及び0.1%未満であった。アドエア 500 ディスカス^注投与時の本剤との関連性が否定された症例も含めた肺炎の発現率は52週間投与の国内臨床試験で15.6%、13～156週間投与の海外臨床試験で9.4%であり、そのうち本剤との関連性が否定できない症例はそれぞれ3.3%及び0.1%未満であった。156週間投与の海外臨床試験では、プラセボ投与群(7%)及びサルメテロール50μg投与群(9%)に比べてアドエア 500 ディスカス^注投与群(13%)で、肺炎(本剤との関連性が否定された症例も含む)の発現率が高かった。</p> <p>なお、国内外臨床試験において、慢性閉塞性肺疾患の重症度が最重症の患者、男性、高齢者、Body Mass Indexの低い患者で肺炎の発現頻度が高い傾向が示されている。</p> <p>注) 慢性閉塞性肺疾患に対して国内で承認されている製剤は、ディスクス製剤ではアドエア 250 ディスカスのみ、エアゾール製剤ではアドエア 125 エアゾールのみである。</p>	<p>(2) 外国における疫学調査で、吸入ステロイド剤投与によりまれに白内障が発現することが報告されている。</p>
参照した添付文書	2011年6月改訂(第8版)	2013年9月改訂(第6版)
備考	—	—

1.8. 添付文書（案）

1.8.1. 添付文書（案）

* 添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

* 新薬承認情報提供時に記載

COPD 治療配合剤

アノーロ[®]エリプタ[®]7 吸入用Anoro[®] Ellipta[®]

ウメクリジニウム臭化物・ピランテロールトリフェニル酢酸塩ドライパウダーインヘラー

規制区分：

貯 法：室温保存

使用期限：包装に表示

注 意：「取り扱い上の注意」の項参照

承認番号	
薬価収載	年 月
販売開始	年 月
国際誕生	2013 年 12 月

【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 閉塞隅角緑内障の患者 [抗コリン作用により、眼圧が上昇し症状を悪化させるおそれがある。]
- (2) 前立腺肥大等による排尿障害がある患者 [抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。]
- (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

- (4) 糖尿病の患者 [高用量の β_2 刺激剤を投与すると、血糖値が上昇するおそれがある。血糖値をモニタリングするなど慎重に投与すること。]
- (5) 前立腺肥大のある患者 [排尿障害が発現するおそれがある。]

【組成・性状】

	アノーロエリプタ 7 吸入用	
	ウメクリジニウム臭化物	ピランテロールトリフェニル酢酸塩
1 プリスター中の量	74.2 μ g (ウメクリジニウムとして 62.5 μ g)	40 μ g (ピランテロールとして 25 μ g)
添加物	乳糖水和物 ^(注) 、ステアリン酸マグネシウム	
性状	本品は定量式吸入用散剤で、プリスターの内容物は白色の粉末である。	

注) 夾雑物として乳蛋白を含む

【効能・効果】

慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎・肺気腫) の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解 (長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合)

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- (1) 本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。
- (2) 本剤は慢性閉塞性肺疾患の増悪時の急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。

【用法・用量】

通常、成人にはアノーロエリプタ 1 吸入 (ウメクリジニウムとして 62.5 μ g 及びピランテロールとして 25 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】

患者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、本剤を 1 日 1 回なるべく同じ時間帯に吸入するよう (1 日 1 回を超えて投与しないよう) 注意を与えること。 (「重要な基本的注意」、「過量投与」の項参照)

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 甲状腺機能亢進症の患者 [甲状腺機能亢進症の症状を悪化させるおそれがある。]
 - (2) 心疾患を有する患者 [抗コリン作用により心不全、心房細動、期外収縮が発現又は悪化するおそれがある。 β_2 刺激作用により上室性頻脈、期外収縮等の不整脈が発現又は悪化するおそれがある。また、QT 延長が発現するおそれがある。]
 - (3) 高血圧の患者 [血圧を上昇させるおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は気管支喘息治療を目的とした薬剤ではないため、気管支喘息治療の目的には使用しないこと。なお、気管支喘息を合併した慢性閉塞性肺疾患患者に本剤を適用する場合には、気管支喘息の管理が十分行われるよう注意すること。
- (2) 本剤は急性増悪の治療を目的としておらず、慢性閉塞性肺疾患に基づく症状を安定させるためには、本剤を継続して投与する必要がある。ただし、用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当でないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。
- (3) 本剤の吸入後に奇異性気管支痙攣があらわれることがある。そのような状態では、患者の生命が脅かされる可能性があるため、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、適切な処置を行うこと。
- (4) 過度に本剤の使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるため、用法・用量を超えて投与しないよう注意すること。 (「過量投与」の項参照)

3. 相互作用

ピランテロールトリフェニル酢酸塩は、主として CYP3A4 で代謝される。また、ウメクリジニウム臭化物は、主として CYP2D6 で代謝される。

併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 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	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、血中のピランテロール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、ピランテロールの血中濃度が上昇する可能性がある。 (「薬物動態」の項参照)
β 遮断薬	ピランテロールの作用が減弱するおそれがある。	β 受容体においてピランテロールと競合する。
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 抗不整脈剤、三環系抗うつ剤等	QT 間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。	いずれも QT 間隔を延長させる可能性がある。 (「薬物動態」の項参照)

4. 副作用

第Ⅲ相国際共同臨床試験 2 試験において、本剤又はウメクリジニウム (UMEC) /ピランテロール (VI) 125/25 μ g* が投与された 816 例 (日本人 39 例を含む) 中 61 例 (7.5%) 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、頭痛 7 例 (0.9%)、口内乾燥 7 例 (0.9%)、咳嗽 6 例 (0.7%)、味覚異常 5 例 (0.6%) であった。

国内長期投与試験において、UMEC/VI 125/25 μ g*が投与された 130 例中 8 例 (6.0%) 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、高血圧 2 例 (1.5%) であった。(承認時)
*) 本剤の承認された用量は、UMEC/VI 62.5/25 μ g 1 日 1 回である。

(1) 重大な副作用

心房細動 (頻度不明) : 心房細動が発現することがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「慎重投与」の項参照)

(2) その他の副作用

	0.5%以上	頻度不明 ^{注)}
感染症		咽頭炎
循環器	頻脈	
呼吸器	咳嗽	
消化器	口内乾燥	便秘

注) 海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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。
[ピランテロールの高用量の吸入又は皮下投与により、ウサギの胎児に眼瞼開存、口蓋裂などの所見及び発育抑制が報告されている。]
- 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。
[ラットの授乳期にピランテロールを経口投与又はウメクリジニウムを皮下投与したとき、生後 10 日の出生児血漿中にピランテロール又はウメクリジニウムが検出された (それぞれ 1/54 及び 2/54 例)。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は小児に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。

8. 過量投与

徴候・症状 : 本剤の過量投与により、抗コリン剤の薬理学的作用による症状 (口内乾燥、視調節障害及び頻脈等) の発現や β_2 刺激剤の薬理学的作用による症状 (頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等) が発現するおそれがある。また、外国人健康成人に UMEC/VI 500/100 μ g を 1 日 1 回 10 日間吸入投与したとき QT 間隔延長が認められた。(「薬物動態」の項参照)

処置 : 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。

9. 適用上の注意

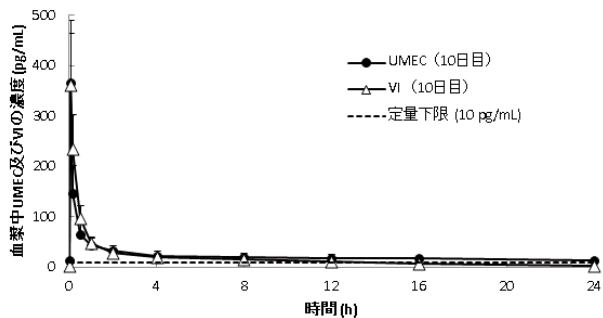
本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること (内服しても効果はみられない)。医療従事者は、患者に正しい使用方法を十分に説明すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人

外国人健康成人 75 例 (白人、アフリカ系、アジア系及び混血、データ数: n=74) に UMEC/VI 125/25 μ g を 1 日 1 回 10 日間吸入投与したとき、投与 10 日目の血漿中 UMEC 及び VI の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。



外国人健康成人に UMEC/VI 125/25 μ g を 1 日 1 回 10 日間吸入投与したときの血漿中 UMEC 及び VI の濃度推移 (平均値 + 標準偏差, n=74)

外国人健康成人に UMEC/VI 125/25 μ g を 1 日 1 回 10 日間吸入投与したときの血漿中 VI 及び UMEC の薬物動態パラメータ

測定薬物	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h) ^{注1)}	AUC _{0-τ} (pg·h/mL)
UMEC	334 [294, 379]	0.10 (0.08 - 0.15)	495 [431, 569]
VI	340 [307, 376]	0.10 (0.08 - 0.15)	429 [379, 486]

幾何平均値[95%信頼区間]、各 n=74

注1) 中央値 (範囲)

(2) 慢性閉塞性肺疾患患者

日本人及び外国人の慢性閉塞性肺疾患患者に本剤 (62.5/25 μ g) を吸入投与したときの定常状態における曝露量について、母集団薬物動態解析を用いて算出された曝露量は以下のとおりであった。

慢性閉塞性肺疾患患者での血漿中の UMEC 及び VI の定常状態における曝露量 (母集団薬物動態解析による予測値)

患者	例数	UMEC		VI	
		C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-τ} (pg·h/mL)	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-τ} (pg·h/mL)
日本人	20	79.4 [64.8, 99.7]	365.3 [299.2, 450.4]	126.8 [103.1, 160.6]	677.3 [568.7, 806.2]
外国人	390	68.0 [64.5, 71.6]	305.4 [291.3, 320.6]	127.9 [121.8, 134.6]	609.2 [584.9, 633.9]

幾何平均値[95%信頼区間]

2. 絶対的バイオアベイラビリティ

- 外国人の健康被験者 9 例に UMEC 1000 μ g を吸入したときの UMEC の絶対的バイオアベイラビリティは 12.8%であった。
- 外国人の健康被験者 16 例に VI 100 μ g をフルチカゾンフランカルボン酸エステル (以下、FF) 800 μ g と併用で吸入投与したときの VI の絶対的バイオアベイラビリティは 27.3%であった。

3. 分布

外国人の健康被験者 6 又は 16 例にそれぞれ UMEC 65 μ g 又は VI 55 μ g を静脈内投与したときの定常状態における分布容積の幾何平均値はそれぞれ 86 及び 165L であった。UMEC 及び VI の血球結合は低かった。UMEC 及び VI の *in vitro* でのヒト血漿蛋白結合率はそれぞれ 88.9 及び 93.9%であった。

4. 代謝

in vitro 試験において、UMEC 及び VI はそれぞれ主に CYP2D6 及び CYP3A4 で代謝された。UMEC の主な代謝経路は酸化 (他に、水酸化及び O-脱アルキル化) であり、さらに抱合体 (グルクロン酸抱合等) を生成し、VI からは主に O-脱アルキル化された代謝物が生成する。

5. 排泄

外国人の健康被験者 6 例に ¹⁴C-UMEC 65 μ g を単回静脈内投与した際に放射能は主に代謝物として尿糞中に排泄され、放射能の尿糞中排泄率はそれぞれ約 22 及び 58%であった。

6. 薬物相互作用

- UMEC 125 μ g と VI 25 μ g を併用吸入投与した際の薬物動態に薬物相互作用は認められていない。
- 外国人の健康被験者 18 例に VI 25 μ g (FF 200 μ g と同時に吸入投与) と CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾール 400mg (経口) を反復併用投与したときの薬物相互作用を検討した。その結果、併用投与時の VI の C_{max} 及び AUC_{0- τ} の平均値はそれぞれ 22 及び 65%増加した¹⁾。
- 外国人の健康被験者 16 例に UMEC/VI 500/25 μ g と CYP3A4 阻害作用及び P-gp 阻害作用を有するベラパミル 240mg (経口) を反復併用投与したときの血漿中薬物動態に及ぼす影響を検討した。その結果、UMEC の C_{max} 及び AUC_{0- τ} の平均値はそれぞれ 11%低下及び 37%増加し、VI の C_{max} 及び AUC₀₋₂ の平均値はそれぞれ 5 及び 14%増加した²⁾。

7. 特別な集団

- 腎機能低下者 (外国人のデータ)
重度の腎機能低下者 9 例に UMEC/VI 125/25 μ g を単回吸入投与したときの UMEC の C_{max} 及び AUC_{0- τ} の平均値は健康被験者と比べてそれぞれ 2%低下及び 10%増加し、VI の C_{max} 及び AUC_{0- τ} の平均値はそれぞれ 3 及び 21%増加した。
- 肝機能低下者 (外国人のデータ)
中等度の肝機能低下者 (Child-Pugh スコア B) 9 例に UMEC/VI 125/25 μ g を単回吸入投与したときの UMEC の C_{max} 及び AUC_{0- τ} の平均値は健康被験者と比べてそれぞれ 15 及び 6%低下し、VI の C_{max} 及び AUC_{0- τ} の平均値はそれぞれ 22 及び 26%低下した。重度の肝機能低下者に UMEC/VI を投与する試験は実施されていない。

8. 心電図に対する影響 (外国人のデータ)

健康被験者 103 例に UMEC/VI 125/25 μ g、500/100 μ g、UMEC 500 μ g を 1 日 1 回 10 日間反復吸入投与したときの QTcF 間隔の最小二乗平均値のプラセボとの差 (及び 90%信頼区間上限値) の最大値は、それぞれ UMEC/VI 125/25 μ g 投与後 10 分で 4.3 (6.4) msec、UMEC/VI 500/100 μ g 投与後 30 分で 8.2 (10.2) msec、UMEC 500 μ g 投与後 30 分で -0.8 (1.1) msec であった。
(本剤の承認された用量は、UMEC/VI 62.5/25 μ g 1 日 1 回である。)

【臨床成績】

1. 第Ⅲ相国際共同臨床試験 (日本人を含む)

- 慢性閉塞性肺疾患患者 1532 例 (日本人患者 68 例を含む) を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤を 1 日 1 回 24 週間投与した時のトラフ FEV₁ 値(L)は右表のとおりであった³⁾。

		本剤 62.5/25 μ g 群	UMEC 62.5 μ g 群	VI 25 μ g 群	プラセボ群
全体集団					
トラフ FEV ₁ (L)	ベースライン	1.282 ± 0.556 (413)	1.199 ± 0.488 (417)	1.247 ± 0.485 (421)	1.200 ± 0.469 (280)
	投与 24 週後	1.461 ± 0.557 (330)	1.357 ± 0.516 (322)	1.358 ± 0.492 (317)	1.226 ± 0.475 (201)
	変化量	0.164 ± 0.246 (330)	0.123 ± 0.225 (322)	0.083 ± 0.234 (317)	0.004 ± 0.230 (201)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)} 、 p 値 ^{a)}	0.167 [0.128, 0.207] p<0.001	0.115 [0.076, 0.155] p<0.001	0.072 [0.032, 0.112] p<0.001	
	本剤 62.5/25 μ g との差 [95%信頼区間] ^{b)} 、 p 値 ^{a)}		0.052 [0.017, 0.087] p=0.004	0.095 [0.060, 0.130] p<0.001	
日本人部分集団					
トラフ FEV ₁ (L)	ベースライン	0.890 ± 0.328 (20)	1.118 ± 0.349 (18)	1.094 ± 0.450 (18)	1.204 ± 0.508 (12)
	投与 24 週後	1.079 ± 0.342 (19)	1.329 ± 0.453 (13)	1.184 ± 0.509 (18)	1.286 ± 0.564 (8)
	変化量	0.201 ± 0.153 (19)	0.205 ± 0.144 (13)	0.091 ± 0.170 (18)	-0.006 ± 0.140 (8)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	0.201[0.013, 0.388]	0.215 [0.018, 0.412]	0.114 [-0.076, 0.303]	
	本剤 62.5/25 μ g との差 [95%信頼区間] ^{b)}		-0.014 [-0.177, 0.149]	0.087 [-0.067, 0.241]	

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) ベースライン値、投与群、喫煙状況、施設グループ、投与日、投与日とベースライン値の交互作用及び投与日と投与群の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル

b) ベースライン値、投与群、喫煙状況、地域 (日本/非日本)、投与日、投与日とベースライン値の交互作用、投与日と投与群の交互作用、地域と投与群の交互作用及び地域と投与日と投与群の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル

2. 国内臨床試験

日本人の慢性閉塞性肺疾患患者 130 例を対象に実施した 52 週間の国内長期投与試験において、UMEC/VI 125/25 μ g* を 1 日 1 回投与したところ、治療期間を通し FEV₁ の改善が維持された。

*) 本剤の承認された用量は、UMEC/VI 62.5/25 μ g 1 日 1 回である。

【薬効薬理】

UMEC は長時間作用性の選択的ムスカリン受容体拮抗薬であり、すべてのムスカリン受容体サブタイプ (M1~M5 受容体) に対して高い親和性を示す。UMEC は気管支平滑筋に存在するムスカリン受容体へのアセチルコリンの結合を競合的に阻害することにより気管支平滑筋収縮を抑制する。In vitro で UMEC の M3 受容体に対する作用は緩徐な回復性を示し、UMEC のモルモットへの単回気管内投与により、アセチルコリン誘発気管支収縮に対して長時間持続性の抑制作用を示した。

VI は長時間作用性 β_2 刺激剤であり、アデニル酸シクラーゼを活性化し細胞内の環状アデノシンリン酸を増加させることで、気管支平滑筋を弛緩させる。VI はモルモットへの単回投与によりヒスタミン誘発気管支収縮を持続的に抑制した。

【有効成分に関する理化学的知見】

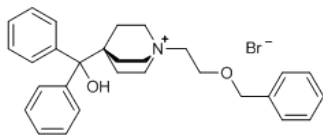
一般名：ウメクリジニウム臭化物 (Umeclidinium Bromide)

化学名：1-[2-(Benzyloxy)ethyl]-4-(hydroxydiphenylmethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

分子式： $C_{29}H_{34}BrNO_2$

分子量：508.49

構造式：



性状：白色の粉末である。

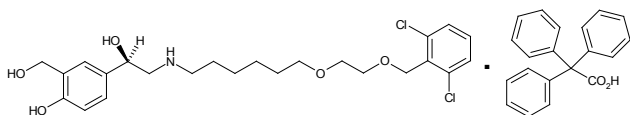
一般名：ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (Vilanterol Trifenatate)

化学名：4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-Dichlorobenzyl)oxy]ethoxy}hexyl)amino]-1-hydroxyethyl}-2-(hydroxymethyl)phenol mono(2,2,2-triphenylacetate)

分子式： $C_{24}H_{33}Cl_2NO_5 \cdot C_{20}H_{16}O_2$

分子量：774.77

構造式：



性状：白色の粉末である。

【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。

【包装】

アノーロエリプタ 7 吸入用×1

【主要文献】

- 1) Kempsford R, et al.: Br J Clin Pharmacol, 75(6): 1478-1487 (2013)
- 2) Mehta R, et al.: Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 8: 159-167 (2013)
- 3) Donohue JF, et al.: Respir Med, 107 (10): 1538-1546 (2013)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

カスタマー・ケア・センター

TEL：0120-561-007（9:00～18:00／土日祝日及び当社休業日を除く）

FAX：0120-561-047（24 時間受付）

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

®：登録商標

1.8.2. 効能・効果およびその設定根拠

1.8.2.1. 効能・効果

効能・効果

慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解（長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）

効能・効果に関連する使用上の注意

本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。

本剤は慢性閉塞性肺疾患の増悪時の急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。

1.8.2.1.1. 効能・効果の設定根拠

ウメクリジニウム臭化物（以下 UMEC）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（以下 VI）配合吸入用散剤（以下 UMEC/VI）は長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬（LAMA）である UMEC と長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）である VI の配合剤である。

安定期 COPD に対する薬物療法の目標は、症状および生活の質の改善、増悪の軽減および運動耐容能と身体活動性の向上および維持である [GOLD, 2011; JGL COPD 2013]。日本では中等度から極めて高度の気流閉塞をもつ安定期 COPD 患者に対する薬物療法の中心として長時間作用性気管支拡張薬（LAMA および LABA）の定期使用が推奨されており、患者ごとに薬剤の治療反応性を検討し、重症度に応じ、治療効果が不十分な場合には単剤を増量するよりも LAMA および LABA などの異なる機序の多剤併用が勧められている [JGL COPD 2013]。LAMA としてスピリーバ[®]（チオトロピウム臭化物水和物、以下 TIO）、シーブリ[®]（グリコピロニウム臭化物）、LABA としてセレベント[®]（サルメテロールキシナホ酸塩）、オンブレス[®]（インダカテロールマレイン酸塩）等の長時間作用性気管支拡張薬が承認されている。効能・効果はセレベントでは「下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）」、その他の 3 剤では「慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解」として設定されている。なお、本承認申請時点で LAMA と LABA の配合剤として承認されている薬剤はない。

UMEC/VI の効能・効果については、国内外のガイドライン、類薬の効能・効果、UMEC/VI の臨床開発プログラムから得られた臨床試験成績および日本人の COPD 患者が参加した第Ⅲ相試験の結果をもとに UMEC/VI の民族差を検討した Ethnic Sensitivity Assessment (ESA) に基づき設定した。

以下に、ESA の結果および効能・効果の設定根拠となった臨床試験成績について記載する。

ESAの結果

UMEC/VIの日本人COPD患者に対する有効性および安全性をUMEC/VIの臨床開発プログラム全体から得られたデータで評価することの妥当性を示すため、UMEC/VIの有効性および安全性に対する民族差について検討した。

有効性における民族差の検討に関しては、日本から参加した主要な有効性試験2試験（DB2113361試験、DB2113373試験）およびAC4115408試験を用いて検討した。また安全性における民族差の検討に関しては、有効性における民族差を検討した3試験（DB2113361試験、DB2113373試験およびAC4115408試験）に加えて、本邦から参加したCOPD患者を対象としたフルチカゾンフランカルボン酸エステル（以下FF）/VI臨床開発プログラムの2試験（HZC112206試験およびHZC112207試験；プラセボ群およびVI群を対象）も含めた検討を行った。その結果、日本人と全被験者集団の間に有効性および安全性に一貫性が示され、臨床的に意義のある民族差は認められなかった。また、DB2113361試験、DB2113373試験の併合データにおいてUMECおよびVIを投与後のPKおよびPDは日本人および全被験者集団でおおむね類似しており人種による影響はないと考えられた。このことから、UMEC/VIの臨床開発プログラム全体から得た有効性および安全性のデータは、日本人の結果として用いることができると考えられる（2.5.4.7.）。

効能・効果の設定根拠となった臨床試験成績

UMEC/VIの臨床開発プログラムにおける第Ⅲ相試験の主要な有効性試験ではLAMA/LABA配合剤に適した広範な安定期COPD患者集団を組み入れるように基準が設定された。以下におもな組入れ基準を記載する。

- 40歳以上の男性または女性患者
- COPDの病歴（米国胸部学会／欧州呼吸器学会による診断基準に基づく[Celli, 2004]）がある患者
- 現在喫煙しているまたは過去に10 pack-years以上の喫煙歴がある（COPDの重大なリスクファクター）患者
- 気流閉塞 [GOLDのCOPDガイドライン[GOLD, 2011]の気流閉塞の程度に基づき、サルブタモール吸入後に測定した1秒量（FEV₁）/努力性肺活量（FVC）比が0.70未満と定義] がある患者
- サルブタモール硫酸塩（以下サルブタモール）吸入後のFEV₁が予測値の70%以下の患者。この基準により、少なくとも中等度の気流閉塞を有する（GOLD II）患者を対象することとした。
- 英国医学研究協議会（MRC）の呼吸困難評価指標（mMRC）のスコアが2以上の患者
- 吸入ステロイド（ICS）については、スクリーニングの前30日以上に使用が開始されている場合、一定用量を治療期間中に併用することを許容した。

その結果、主要な有効性試験の対象集団は中等度～極めて高度の気流閉塞を有するCOPD患者集団となった。気流閉塞の基準に基づく分類では、GOLD Stage IIは被験者の46%、

GOLD StageIIIは43%およびGOLD StageIVは11%であり、主要な有効性試験の対象集団はUMEC/VIを承認後に処方することが想定される被験者集団であった。

これらの被験者集団に対し、各配合成分であるUMEC単剤およびVI単剤それぞれについて実施した後期第II相試験の結果より選択された、UMEC/VIの2用量（125/25 µg および 62.5/25 µg）、UMEC（125 µg および 62.5 µg）およびVI（25 µg）を1日1回24週間投与した時の有効性の結果は以下のとおりであった。

プラセボを対照とした主要な有効性試験であるDB2113361試験およびDB2113373試験において、

- 有効性の主要評価項目である投与169日目のFEV₁トラフ値に関して、2用量のUMEC/VI群（125/25 µg および 62.5/25 µg）では同用量のUMEC群（125 µg および 62.5 µg）、VI 25 µg 群およびプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（ $p \leq 0.004$ ）。
- 有効性の主要評価項目である投与169日目のFEV₁トラフ値に関して、UMEC 125 µg 群、UMEC 62.5 µg 群およびVI 25 µg 群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（ $p < 0.001$ ）。
- 副次評価項目の投与168日目のTDI focal scoreに関して、2用量のUMEC/VI群ではプラセボ群と比較して臨床的に意義のある改善（スコアの改善が1以上）が認められた。
- 副次評価項目の投与後0～6時間のFEV₁加重平均値の結果はFEV₁トラフ値の結果と一致するものであったが、先行する検定階層の治療群間の比較で統計学的な有意性が示されなかったことから、投与後0～6時間のFEV₁加重平均値およびこれ以降の階層の評価項目については厳密な推測ではなかった。
- その他の評価項目の投与168日目のSGRQ合計スコアに関して、2用量のUMEC/VI群ではプラセボ群と比較して数値的に大きな減少がみられ、その治療群間差は臨床的に意義のある差（MCID）の4に近似または4以上であった（ $p \leq 0.001$ ）。
- その他の評価項目の投与1～24週目の救済薬の使用状況に関して、2用量のUMEC/VI群ではプラセボ群と比較して数値的に大きな減少が認められた（ $p \leq 0.001$ ）。

TIOを対照とした主要な有効性試験であるDB2113360試験において、

- 主要評価項目である投与169日目のFEV₁トラフ値に関して、2用量のUMEC/VI群ではTIO群およびVI 25 µg 群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（ $p < 0.001$ ）。
- 副次評価項目の投与後0～6時間のFEV₁加重平均値の結果はFEV₁トラフ値の結果と一致するものであった。
- 投与168日目のTDI focal score およびSGRQスコアに関して、2用量のUMEC/VI群では臨床的に意義のあるベースラインからの改善が認められた。

TIOを対照とした主要な有効性試験であるDB2113374試験において、

- 主要評価項目である投与 169 日目の FEV₁ トラフ値に関して、UMEC/VI 125/25 µg 群では TIO 群と比較して統計学的に有意な改善が認められた (p=0.003)。
- 主要評価項目である投与 169 日目の FEV₁ トラフ値に関して、UMEC/VI 125/25 µg 群と UMEC 125 µg 群の比較では統計学的に有意差は認められなかったことから、これ以降の評価項目については厳密な推測ではなかった。
- 主要評価項目である投与 169 日目の FEV₁ トラフ値に関して、UMEC/VI 62.5/25 µg 群では TIO 群と比較して数値的に大きな改善が認められた (p=0.018)。
- 副次評価項目の投与後 0～6 時間の FEV₁ 加重平均値に関して、2 用量の UMEC/VI 群では TIO 群および UMEC 125 µg 群と比較して数値的に大きな改善が認められた (p≤0.003)。
- 投与 168 日目の TDI focal score および SGRQ スコアに関して、2 用量の UMEC/VI 群および UMEC 125 µg 群では臨床的に意義のあるベースラインからの改善が認められた。

以上の成績から、UMEC/VI 62.5/25 µg および UMEC/VI 125/25 µg は中等度～極めて高度の気流閉塞をもつ安定期 COPD 患者においてプラセボと比較して肺機能および症状の改善が認められ、第一選択薬として推奨される TIO と比較して肺機能の改善が認められたことより、本剤の効能・効果を「慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解（長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β₂ 刺激剤の併用が必要な場合）」と設定した。

1.8.2.2. 効能・効果に関連する使用上の注意に関する設定根拠

日本のガイドラインでは中等度から極めて高度の気流閉塞をもつ安定期 COPD 患者に対する薬物療法の中心として長時間作用性気管支拡張薬の定期使用が推奨されている [JGL COPD 2013]。UMEC/VI は長時間作用性気管支拡張薬であり、安定期 COPD 患者に対する長期管理に使用される薬剤であり、増悪時の急性期治療として使用する薬剤ではないことより、「本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。本剤は慢性閉塞性肺疾患の増悪時の急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。」を効能・効果に関連する使用上の注意として設定した。

参考文献

Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. Available from www.goldcopd.org.

日本呼吸器学会 COPD ガイドライン(JGL COPD)第 4 版作成委員会. COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン. 第 4 版 ed.東京:メディカルレビュー社; 2013.

Available on request

Celli BR, MacNee W, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J. 2004;23:932-46.

1.8.3. 用法・用量およびその設定根拠

1.8.3.1. 用法・用量

通常、成人にはアノーロエリプタ 1 吸入（ウメクリジニウムとして 62.5 µg 及びビランテロールとして 25 µg）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

患者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、本剤を 1 日 1 回なるべく同じ時間帯に吸入するよう（1 日 1 回を超えて投与しないよう）注意を与えること。（「重要な基本的注意」、「過量投与」の項参照）

1.8.3.2. 用法・用量の設定根拠

UMEC/VI の配合成分である UMEC および VI についてそれぞれ用量設定試験を実施し、その結果に基づいて第Ⅲ相で検証する UMEC/VI 配合剤の用量を選択した。第Ⅲ相試験では UMEC/VI の 2 用量（62.5/25 µg および 125/25 µg）を主要な有効性試験 [4 本の第Ⅲ相国際共同試験（DB2113361 試験、DB2113373 試験、DB2113360 試験および DB2113374 試験）] において検討した結果から、UMEC/VI 62.5/25 µg および UMEC/VI 125/25 µg の有効性および安全性が確認された（2.5.4.4.、2.5.5.1.）。

また、日本人および白人の健康被験者において UMEC および VI の PK および PD に問題となる民族差が確認されなかったことから、海外の用量設定試験の結果により選択した用量を用いた、第Ⅲ相国際共同治験 [主要な有効性試験 2 試験（DB2113361 試験、DB2113373 試験）および AC4115408 試験] に本邦からも参加し、有効性における民族差を評価した。また安全性における民族差の検討に関しては、有効性における民族差を検討した 3 試験（DB2113361 試験、DB2113373 試験および AC4115408 試験）に加えて、本邦から参加した COPD 患者を対象とした FF/VI 臨床開発プログラムの 2 試験（HZC112206 試験および HZC112207 試験；プラセボ群および VI 群を対象）も含めた検討を行った。その結果、日本人と全被験者集団の間に有効性および安全性に一貫性が示され、臨床的に意義のある民族差は認められなかった。また、DB2113361 試験および DB2113373 試験の併合データにおいて UMEC および VI 投与後の PK および PD は日本人および全被験者集団でおおむね類似しており人種による影響はないと考えられた。このことから、UMEC/VI の臨床開発プログラム全体から得た有効性および安全性のデータは、日本人の結果として用いることができると考えられる（2.5.4.7.）。

加えて日本人の安全性については、本邦にて実施した 52 週間の長期投与試験のデータより、UMEC/VI 125/25 µg の忍容性は良好であることが示唆された。

用法・用量の設定根拠となった後期第Ⅱ相および第Ⅲ相試験について、以下に記載する。

有効性

UMEC の投与間隔の選択

UMEC の投与間隔の選択は、COPD 患者を対象とした 2 本の後期第 II 相試験（AC4115321 試験および AC4113073 試験）における 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与の比較により検討された。AC4115321 試験では UMEC の 4 用量（15.6 μg 、31.25 μg 、62.5 μg および 125 μg ）の 1 日 1 回、および UMEC の 2 用量（15.6 μg および 31.25 μg ）の 1 日 2 回を 7 日間投与し検討した。また AC4113073 試験では、UMEC の 5 用量（62.5 μg 、125 μg 、250 μg 、500 μg および 1000 μg ）の 1 日 1 回、および UMEC の 3 用量（62.5 μg 、125 μg および 250 μg ）の 1 日 2 回を 14 日間投与し検討した。

両試験ともに、1 日 1 回投与時の 24 時間にわたる連続 FEV₁ 値の推移から、プラセボとの比較で 24 時間にわたる一貫した FEV₁ 値の改善が示された。また、連続 FEV₁ 値の比較において 1 日用量が同じ場合、1 日 2 回投与に 1 日 1 回投与を上回るベネフィットは認められなかった。よって UMEC の投与間隔として 1 日 1 回を選択した（2.5.4.1.1.、2.7.3.4.1.1.）。

UMEC の用量選択

UMEC の用量選択は COPD 患者を対象とした 3 本の後期第 II 相試験（AC4115321 試験、AC4113073 試験および AC4113589 試験）および第 III 相試験（AC4115408 試験）により検討された。後期第 II 相試験では、UMEC の 15.6～1000 μg の 1 日 1 回投与を検討し、その結果 UMEC 15.6 μg ～125 μg の用量において FEV₁ 値に用量反応性が認められた。UMEC 15.6 μg および UMEC 31.25 μg の 1 日 1 回投与は UMEC 62.5 μg 以上の用量と比較して効果が弱く、FEV₁ トラフ値に臨床的に意義のある改善が得られる可能性は低かった。また UMEC 62.5 μg および UMEC 125 μg の 1 日 1 回投与では UMEC 250 μg 以上の用量とほぼ同程度の FEV₁ トラフ値の改善が得られ、また忍容性は良好であった。UMEC 250 μg 以上の用量では有害事象の発現頻度が高くなったことから、UMEC 62.5 μg および UMEC 125 μg の 1 日 1 回投与が有効性および安全性の観点から至適用量として選択した。UMEC 62.5 μg および UMEC 125 μg の 1 日 1 回投与をより長期（12 週間）にわたって投与し有効性および安全性を検討した AC4115408 試験の結果はこれを支持するものであった（2.7.3.4.1.1.、2.5.4.1.1.）。

VI の投与間隔の選択

VI の投与間隔の選択は、喘息患者を対象とした HZA113310 試験より検討した。この試験では 6.25 μg 、12.5 μg 、25 μg 1 日 1 回および VI 6.25 μg 1 日 2 回を 7 日間投与し、1 日 1 回投与時と 1 日 2 回投与時の VI のプラセボに対する効果を評価した。

本試験では、投与後 0～24 時間の FEV₁ 加重平均値および FEV₁ トラフ値に関して、すべての用量でプラセボと比較して統計学的に有意な肺機能の改善が示されたが、VI 12.5 μg 1 日 1 回投与と VI 6.25 μg 1 日 2 回投与で投与後 0～24 時間の FEV₁ 加重平均値にみられた差はごくわずかであり、1 日用量が同じ場合では 1 日 2 回投与に 1 日 1 回投与を上回るベネフィットは認められなかった。よって VI の投与間隔として 1 日 1 回を選択した（2.5.4.1.2.、2.7.3.4.1.2.）。

VI の用量選択

VI の用量選択は 2 本の後期第Ⅱ相試験（COPD 患者を対象とした B2C111045 試験および喘息患者を対象とした B2C109575 試験）により検討した。

B2C111045 試験では、プラセボを対照として、VI の 5 用量（3 µg、6.25 µg、12.5 µg、25 µg および 50 µg、1 日 1 回投与）の効果を評価した。主要評価項目である FEV₁ トラフ値は、すべての用量でプラセボとの統計学的有意差が認められたが、本試験において検出力を有する治療群間差（130 mL 以上）が認められたのは VI 25 µg および VI 50 µg のみであった。さらに、FEV₁ 加重平均値（投与後 0～24 時間）、連続 FEV₁ 値および無症状期間の割合を含む副次評価項目およびその他の有効性の評価項目についても、VI 25 µg および VI 50 µg では VI 12.5 µg 以下の用量よりも明らかに大きな改善が認められた。VI のすべての用量で忍容性は良好であった。以上の有効性の結果および安全性プロファイルから、第Ⅲ相で検討する最小有効用量として 25 µg を選択した。また、B2C109575 試験の結果は、B2C111045 試験の結果を支持する結果であった（2.5.4.1.2.、2.7.3.4.1.2.）。

UMEC/VI の用法・用量の検証

UMEC/VI の第Ⅲ相試験における用量の検証

UMEC/VI の用量選択は第Ⅲ相試験における 4 本の主要な有効性試験において検討した。このうちプラセボを対照とした DB2113361 試験および DB2113373 試験において肺機能、症状、SGRQ 合計スコアおよび救済薬の使用状況の各評価項目に関して、UMEC/VI の 2 用量はプラセボ群と比較して臨床的に意義のある改善を示したが、いずれの評価項目においても 2 用量間の効果に明らかな差は認められなかった。またチオトロピウム臭化物水和物（以下 TIO）を対照とした DB2113360 試験および DB2113374 試験において UMEC/VI 62.5/25 µg、UMEC/VI 125/25 µg を TIO と同一試験内で比較した。これらの試験では UMEC/VI 62.5/25 µg および UMEC/VI 125/25 µg と TIO との間接的な比較（統計解析によらない比較）を行い、肺機能に関して、2 用量ともに TIO を上回る効果を示したが、2 用量間に明らかな差は認められなかった。以上の結果から COPD 患者における至適用量として UMEC/VI 62.5/25 µg が示唆された。

安全性

UMEC/VI は LAMA/LABA 配合剤であり、それぞれの単剤における薬理学的作用はよく認知されている。UMEC/VI の治療でこれらの薬理学的作用による影響が生じる可能性について、UMEC/VI の臨床開発プログラムにおいて評価を行った。その結果、UMEC/VI の安全性プロファイルは、LAMA および／または LABA の既知のクラスエフェクトとおおむね一致していた。それらのデータは、COPD 患者に対し UMEC/VI 62.5/25 µg および UMEC/VI 125/25 µg を安全に投与できることを示している。

また、国内長期投与試験において日本人の COPD 患者に対する UMEC/VI 125/25 µg の 52 週間投与における忍容性が確認された（2.5.5.1.）。申請用量を含む 2 用量の UMEC/VI を 24 週間投与した主要な有効性試験において 2 用量間に安全性上の相違がないことから、この結

果は日本人においても UMEC/VI 62.5/25 μg が長期投与において安全性上の懸念がないことを支持すると考える (2.5.5.1.、2.7.3.4.3.3.)。

以上のことから、COPD 患者に対する本剤の用法・用量は、国内外で同一用量を選択することが妥当であると考え、本剤の用法・用量は「通常、成人にはアノーロエリプタ 1 吸入 (ウメクリジニウムとして 62.5 μg 及びビランテロールとして 25 μg) を 1 日 1 回吸入投与する。」とした。

1.8.3.3. 用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠

本剤の過度の使用に関するデータは臨床試験から得られていないが、過量投与により、ムスカリン受容体拮抗薬作用による症状 (口内乾燥、視覚調節障害及び頻脈など) や β_2 刺激剤の薬理学的作用による症状 (頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣など) が発現するおそれがある。また、外国人健康成人に UMEC/VI 500/100 μg を 1 日 1 回 10 日間吸入投与したとき QT 間隔延長が認められたので、「患者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、本剤を 1 日 1 回なるべく同じ時間帯に吸入するよう (1 日 1 回を超えて投与しないよう) 注意を与えること。」と設定した。

1.8.4. 使用上の注意（案）およびその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>【禁忌】（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1)閉塞隅角緑内障の患者〔抗コリン作用により、眼圧が上昇し症状を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>(2)前立腺肥大等による排尿障害がある患者〔抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。〕</p> <p>(3)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>(1)、(2)抗コリン剤の一般的注意事項として記載した。</p> <p>(3)医薬品の一般的注意事項として記載した。</p>
<p>効能・効果に関連する使用上の注意</p> <p>(1)本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。</p> <p>(2)本剤は慢性閉塞性肺疾患の増悪時の急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。</p>	<p>(1)、(2)</p> <p>本剤は安定期慢性閉塞性肺疾患の長期管理に使用される薬剤であり、慢性閉塞性肺疾患の増悪時の急性期治療として使用する薬剤ではないことから設定した。</p>
<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>患者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、本剤を1日1回なるべく同じ時間帯に吸入するよう（1日1回を超えて投与しないよう）注意を与えること。（「重要な基本的注意」、「過量投与」の項参照）</p>	<p>本剤を過度に使用した場合、交感神経刺激作用による重大な心疾患の発現に至る危険性があるため、本剤の作用は24時間持続することから、1日1回を超えて使用しないよう注意喚起する必要があることから設定した。</p>
<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1)甲状腺機能亢進症の患者〔甲状腺機能亢進症の症状を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>(2)心疾患を有する患者〔抗コリン作用により心不全、心房細動、期外収縮が発現又は悪化するおそれがある。β₂刺激作用により上室性頻脈、期外収縮等の不整脈が発現又は悪化するおそれがある。また、QT延長が発現するおそれがある。〕</p> <p>(3)高血圧の患者〔血圧を上昇させるおそれがある。〕</p> <p>(4)糖尿病の患者〔高用量のβ₂刺激剤を投与すると、血糖値が上昇するおそれがある。血糖値をモニタリングするなど慎重に投与すること。〕</p> <p>(5)前立腺肥大のある患者〔排尿障害が発現するおそれがある。〕</p>	<p>これらの疾患を有する患者では、本剤の薬理学的性質より〔 〕内に示す作用が考えられることから設定した。</p>
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)本剤は気管支喘息治療を目的とした薬剤ではないため、気管支喘息治療の目的には使用しないこと。なお、気管支喘息を合併した慢性閉塞性肺疾患患者に本剤を適用する場合には、気管支喘息の管理が十分行われるよう注意すること。</p>	<p>(1)本剤は気管支喘息治療の薬剤ではないことから設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠												
<p>(2)本剤は急性増悪の治療を目的としておらず、慢性閉塞性肺疾患に基づく症状を安定させるためには、本剤を継続して投与する必要がある。ただし、用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当でないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。</p> <p>(3)本剤の吸入後に奇異性気管支痙攣があらわれることがある。そのような状態では、患者の生命が脅かされる可能性があるため、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、適切な処置を行うこと。</p> <p>(4)過度に本剤の使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるので、用法・用量を超えて投与しないよう注意すること。（「過量投与」の項参照）</p>	<p>(2)本剤は急性症状を速やかに軽減させる薬剤ではないため、継続使用の必要があることから設定した。 ただし、用法・用量どおり正しく継続投与しても効果が認められない場合には漫然と投与を継続しないよう注意喚起する必要があることから設定した。</p> <p>(3)企業中核データシート（CCDS）および類薬の添付文書を参考に、本剤吸入後の気管支への刺激を考慮して設定した。</p> <p>(4)本剤を過度に使用した場合、交感神経刺激作用による重大な心疾患の発現に至る危険性があるため、本剤の作用は24時間持続することから、1日1回を超えて使用しないよう注意喚起する必要があることから設定した。</p>												
<p>3. 相互作用 ビランテロールトリフェニル酢酸塩は、主としてCYP3A4で代謝される。また、ウメクリジニウム臭化物は主としてCYP2D6で代謝される。</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="293 1209 922 1713"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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</td> <td>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、血中のビランテロールの曝露量の増加が認められたとの報告がある。</td> <td>CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、ビランテロールの血中濃度が上昇する可能性がある。（「薬物動態」の項参照）</td> </tr> <tr> <td>β遮断薬</td> <td>ビランテロールの作用が減弱するおそれがある。</td> <td>β受容体においてビランテロールと競合する。</td> </tr> <tr> <td>QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 抗不整脈剤、三環系抗うつ剤等</td> <td>QT 間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。</td> <td>いずれも QT 間隔を延長させる可能性がある。（「薬物動態」の項参照）</td> </tr> </tbody> </table>	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	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、血中のビランテロール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、ビランテロールの血中濃度が上昇する可能性がある。（「薬物動態」の項参照）	β遮断薬	ビランテロールの作用が減弱するおそれがある。	β受容体においてビランテロールと競合する。	QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 抗不整脈剤、三環系抗うつ剤等	QT 間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。	いずれも QT 間隔を延長させる可能性がある。（「薬物動態」の項参照）	<p>CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 ビランテロールトリフェニル酢酸塩は主にCYP3A4で代謝され、ケトコナゾールとの併用投与によりビランテロールの血中曝露量が増加したとの報告があることから設定した。</p> <p>β遮断薬 β受容体においてビランテロールと競合し、併用投与によりビランテロールの作用が減弱するおそれがあることから設定した。</p> <p>QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 β₂刺激剤の一般的な注意とし、いずれもQT間隔を延長させる可能性があることから設定した。</p>
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	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、血中のビランテロール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、ビランテロールの血中濃度が上昇する可能性がある。（「薬物動態」の項参照）											
β遮断薬	ビランテロールの作用が減弱するおそれがある。	β受容体においてビランテロールと競合する。											
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 抗不整脈剤、三環系抗うつ剤等	QT 間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。	いずれも QT 間隔を延長させる可能性がある。（「薬物動態」の項参照）											
<p>4. 副作用 第Ⅲ相国際共同臨床試験2試験において、本剤及びウメクリジニウム（UMEC）/ビランテロール（VI）125/25μg*が投与された816例（日本人39例を含む）中61例（7.5%）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</p>	<p>本剤の第Ⅲ相国際共同臨床試験および国内長期投与試験の結果に基づき、CCDSを参考に設定した。</p>												

使用上の注意（案）	設定根拠															
<p>のは、頭痛 7 例（0.9%）、口内乾燥 7 例（0.9%）、咳嗽 6 例（0.7%）、味覚異常 5 例（0.6%）であった。</p> <p>国内長期投与試験において、UMEC/VI 125/25μg*が投与された 130 例中 8 例（6.0%）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、高血圧 2 例（1.5%）であった。（承認時）</p> <p>*）本剤の承認された用量は、UMEC/VI 62.5/25μg 1 日 1 回である。</p> <p>(1)重大な副作用 心房細動（頻度不明）：心房細動が発現することがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「慎重投与」の項参照）</p> <p>(2)その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="293 730 781 905"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.5%以上</th> <th>頻度不明^{注)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染症</td> <td></td> <td>咽頭炎</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td>頻脈</td> <td></td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td>咳嗽</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>口内乾燥</td> <td>便秘</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。</p>		0.5%以上	頻度不明 ^{注)}	感染症		咽頭炎	循環器	頻脈		呼吸器	咳嗽		消化器	口内乾燥	便秘	<p>また、薬理学的性質より心血管系事象の発現リスクとの関連性が認められていることから、特に注意が必要な副作用として「心房細動」を「重大な副作用」の項に記載した。</p>
	0.5%以上	頻度不明 ^{注)}														
感染症		咽頭炎														
循環器	頻脈															
呼吸器	咳嗽															
消化器	口内乾燥	便秘														
<p>5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。</p>	<p>高齢者に対する一般的な注意喚起として設定した。</p>															
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(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。〔ビランテロールの高用量の吸入又は皮下投与により、ウサギの胎児に眼瞼開存、口蓋裂などの所見及び発育抑制が報告されている。〕</p> <p>(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。〔ラットの授乳期にビランテロールを経口投与又はウメクリジニウムを皮下投与したとき、生後 10 日の出生時血漿中にビランテロール又はウメクリジニウムが検出された（それぞれ 1/54 および 2/54 例）。〕</p>	<p>(1)、(2) 妊婦および授乳婦に対する臨床試験成績はなく安全性は確立していないため、非臨床試験でみられた所見に基づき設定した。</p>															
<p>7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p>	<p>小児等に対する本剤の使用経験はなく、安全性は確立していないことから設定した。</p>															
<p>8. 過量投与 徴候・症状：本剤の過量投与により、抗コリン剤の薬理学的作用による症状（口内乾燥、視調節障害及び頻脈等）の発現やβ_2刺激剤の薬理学的作用による症状（頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等）が発現するおそれがある。また、外国人健康成人に UMEC/VI 500/100μg を 1 日 1 回</p>	<p>CCDS を参考に、過量投与時の注意について記載した。</p>															

使用上の注意（案）	設定根拠
10 日間吸入投与したとき QT 間隔延長が認められた。 （「薬物動態」の項参照） 処置 ：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。	
9. 適用上の注意 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）。医療従事者は、患者に正しい使用方法を十分に説明すること。	CCDS および類薬の添付文書を参考に記載した。

1.9. 一般的名称に係る文書

本剤は医療用配合剤のため該当しない。

なお、本剤の有効成分であるウメクリジニウム臭化物およびビランテロールトリフェニル酢酸塩の一般的名称は、以下のとおりである。

1.9.1. ウメクリジニウム臭化物

1.9.1.1. JAN

平成 24 年 11 月 2 日付薬食審査発 1102 第 2 号により通知された。

JAN :

(日本名) ウメクリジニウム臭化物

(英名) Umeclidinium Bromide

化学名 :

(日本名) 1-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-4-(ヒドロキシジフェニルメチル)-1-アゾニアビスクロ[2.2.2]オクタン 臭化物

(英名) 1-[2-(Benzyloxy)ethyl]-4-(hydroxydiphenylmethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

1.9.1.2. INN

WHO Recommended International Nonproprietary Names: List 68 (WHO Drug Information, Vol.26, No.3, 2012)に umeclidinium bromide として収載されている。

1.9.2. ビランテロールトリフェニル酢酸塩

1.9.2.1. JAN

平成 24 年 5 月 17 日付薬食審査発 0517 第 1 号により通知された。

JAN :

(日本名) ビランテロールトリフェニル酢酸塩

(英名) Vilanterol Trifenatate

化学名 :

(日本名) 4-{(1R)-2-[(6-{2-[2,6-ジクロロベンジル)オキシ]エトキシ}ヘキシル)アミノ]-1-ヒドロキシエチル}-2-(ヒドロキシメチル)フェノール一(2,2,2-トリフェニル酢酸塩)

(英名) 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-Dichlorobenzyl)oxy]ethoxy}hexyl)amino]-1-hydroxyethyl}-2-(hydroxymethyl)phenol mono(2,2,2-triphenylacetate)

1.9.2.2. INN

WHO Recommended International Nonproprietary Names: List 65 (WHO Drug Information, Vol.25, No.1, 2011)に vilanterol として収載されている。

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解（長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）
用法・用量	通常、成人にはアノーロエリプタ 1 吸入（ウメクリジニウムとして 62.5 μ g 及びビランテロールとして 25 μ g）を 1 日 1 回吸入投与する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	<p>原体： ウメクリジニウム臭化物およびビランテロールトリフェニル酢酸塩</p> <p>製剤： アノーロエリプタ 7 吸入用、同 30 吸入用 1 ブリスターあたり以下の成分・分量をそれぞれ含有するブリスターを 7 個（7 吸入用）または 30 個（30 吸入用）有するブリスターストリップが 1 本ずつ装てんされる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ウメクリジニウム臭化物 74.2μg（ウメクリジニウムとして 62.5μg） ・ビランテロールトリフェニル酢酸塩 40μg（ビランテロールとして 25μg）

(続く)

毒性	ウメクリジニウム臭化物（以下、UMEC）：					
	急性	概略の致死量 吸入 (µg/kg)				
		ラット	> 3418			
		イヌ	> 3430			
	反復投与	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (µg/kg/日)	無毒性量 (µg/kg/日)
		ラット	13 週	吸入	38, 102, 288, 924	288
		<p>≥ 38：喉頭の扁平上皮化生・軟骨壊死、鼻腔/副鼻腔の杯細胞過形成・肥大(雌雄)、摂餌量の低値(雌；924 除く)</p> <p>≥ 102：鼻腔/副鼻腔の炎症・滲出物(雌雄)、体重増加量・摂餌量の低値(雄)</p> <p>≥ 288：喉頭粘膜下腺の扁平上皮化生・炎症、鼻腔/副鼻腔の呼吸上皮・嗅上皮の変性・再生、移行上皮の過形成(雌雄)</p> <p>924：体重増加量の低値、網状赤血球数の低値(雌)</p>				
	ラット	26 週	吸入	87.1, 289, 987	87.1	
	<p>≥ 87.1：体重増加量の低値、喉頭軟骨の変性・壊死、扁平上皮化生・過形成、炎症・滲出物、鼻腔/副鼻腔の杯細胞過形成・肥大(対照群を含む)、移行上皮過形成、肺のマクロファージ集簇(雌雄；対照群を含む)</p> <p>≥ 289：鼻腔/副鼻腔の移行上皮の扁平上皮化生、呼吸上皮の変性・再生、気管分岐部の扁平上皮化生(雌雄)、鼻腔/副鼻腔の滲出物・炎症、好酸性顆粒増加(雄)、鼻腔/副鼻腔の嗅上皮変性・再生、呼吸上皮の扁平上皮化生(雌)</p> <p>987：鼻咽頭の杯細胞過形成・肥大(雌雄)、好中球数・血清尿素の高値、鼻腔/副鼻腔の嗅上皮変性・再生、呼吸上皮の扁平上皮化生(雄)、肺の退色(対照群を含む)、鼻腔/副鼻腔の滲出物・炎症、好酸性顆粒増加(雌)</p>					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (µg/kg/日)	無毒性量 (µg/kg/日)	
	イヌ	13 週	吸入	40.7, 187, 1070	1070	
	<p>≥ 40.7：口渇、鼻端乾燥、流涎(対照群を含む)、頸部腫脹、涙液量減少、上気道(喉頭、肺、気管など)の刺激性変化(混合性炎症細胞浸潤、炎症など)(対照群を含む)(雌雄)</p> <p>1070：心拍数増加、呼吸性洞性不整脈の消失、cTnI 高値(雌雄)、胆汁性状の変化(黒色/粒状)(雄)</p>					
	イヌ	39 週	吸入	109, 421, 1002	109	
	<p>≥ 109：口渇、頸部腫脹(対照群を含む)、流涎(対照群を含む)、軟便・水様便・粘液便の発現頻度低値、涙液量減少、脈拍数増加(雌雄)、赤血球系パラメータ(ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数)の低値(雄)、心拍数増加(雌)</p> <p>421：冠動脈血管壁外側の壊死性動脈炎(雄)</p> <p>≥ 421：上気道(喉頭、鼻甲介)の刺激性変化(びらん、潰瘍、扁平上皮化生、炎症)(雌雄)、心拍数増加(雄)、呼吸性洞性不整脈の消失(雌)、cTnI 高値(雌)</p> <p>1002：血中尿素窒素の高値(雌雄)、胸腺重量の低値(雄)、呼吸性洞性不整脈の消失(雄)、冠動脈血管壁外側の壊死性動脈炎、肺細動脈の炎症細胞浸潤・内膜肥厚(雌)</p>					

(続)

毒性	ビランテロールトリフェニル酢酸塩（以下、VI）：				
	急性	概略の致死量 吸入 (µg/kg)			
		ラット	> 34422		
		イヌ	> 2010		
反復投与	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (µg/kg/日)	無毒性量 (µg/kg/日)
	ラット	13 週	吸入	56.2, 657.9, 10392.6, 38845.1	657.9
	<p>【主な所見】</p> <p>≥ 56.2：摂餌量の高値、血小板数の低値、グルコースの低値、カリウムの高値（雌）</p> <p>≥ 657.9：体重増加亢進（投与 1 週）、トリグリセリドの低値（雄）、ビリルビンの高値（雄）</p> <p>≥ 10392.6：好中球数（雌）・ALT（雄）・ALP・尿素の高値、トリグリセリド・総蛋白・アルブミンの低値（いずれも雌）、鼻腔/副鼻腔の急性炎症、嗅上皮の潰瘍・変性および扁平上皮化生（数例）、呼吸上皮の変性/再生、嗅神経萎縮、ボウマン腺の拡張/化生・移行上皮の変性/再生、鼻咽頭呼吸上皮の変性/再生、気管分岐部上皮の扁平上皮化生、気管呼吸上皮の変性/再生</p> <p>38845.1：死亡（雄 1：死因不明）、体重増加抑制（雄：投与 50 日以降）、好中球数の高値（雄）、ALT の高値（雌）、卵巣重量の低値、鼻腔/副鼻腔呼吸上皮の潰瘍、鼻咽頭上皮の扁平上皮化生・潰瘍、喉頭上皮の扁平上皮化生・過形成、気管支上皮の扁平上皮化生・過形成</p>				
	ラット	26 週	吸入	57.7, 537, 2674, 10253	10253（雄） 57.7（雌）
	<p>【主な所見】</p> <p>≥ 57.7：体重増加亢進（投与 5 週まで）、摂餌量の高値、好中球数の高値、グルコース・トリグリセリド・コレステロール・カリウムの変動、前立腺重量の低値、嗅上皮の好酸性小滴増加（雌）</p> <p>≥ 537：血小板数の低値（投与 26 週まで）、分泌亢進を伴った乳腺腺房の発達、限局性腺房過形成（1 例）、拡張/嚢胞卵胞の増加を伴った黄体数の減少/消失、性周期の早期ステージ（発情前期および発情期）例数増加、杯細胞の過形成/肥大</p> <p>2674：乳腺腺腫（1 例）</p> <p>10253：異形性を伴った乳腺多葉性小葉過形成（1 例）、鼻腔/副鼻腔嗅上皮の変化（変性/萎縮・呼吸上皮化生・浸出液・限局性潰瘍・ボウマン腺の拡張/化生・嗅神経萎縮）、喉頭の扁平上皮化生（雄）、鼻咽頭の杯細胞過形成/肥大</p>				

(続く)

毒性	反復投与	動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量
					($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)
		イヌ	13 週	吸入	9.31, 66.0, 120→501	9.31
		【主な所見】 ≥ 9.31 : 脈拍数の高値 (初回投与時)、血清 cTnI の高値 (主に初回投与時)、カリウムの高値 (雄)、胸腺重量の低値、肝細胞淡明化 (門脈周囲: 増加、小葉中心性: 減少) ≥ 66.0 : 摂餌量の高値 (雌)、脈拍数の高値 (投与 13 週)、クレアチニンの高値 (雄)、胸腺の小型化 (雌)、胸腺の退縮/萎縮 (雌)、左心室乳頭筋の心筋線維化 (雄 1) 501 : 歯肉の血管拡張、体重増加亢進、心拍数の変動 (投与前; 減少、投与直後; 増加)、好中球・単球・非染色性大型細胞・白血球数の高値 (雌)、クレアチニンの高値 (雌)、尿中クレアチニンの高値、胸腺の退縮/萎縮 (雄)、左心室乳頭筋の心筋線維化 (雄 2、雌 1; 回復終了時)、鼻甲介嗅上皮/呼吸上皮固有層へのリンパ球浸潤				
		イヌ	39 週	吸入	9.55, 62.5, 122→510	62.5
		【主な所見】 ≥ 9.55 : 耳介/歯肉/鼻端の血管拡張 (頻度/程度は用量相関的)、肝臓重量の高値 (雄)、肝細胞淡明化 (門脈周囲: 増加、小葉中心性: 減少) (9.55 雄を除く)、鼻甲介呼吸上皮の変性/再生、鼻甲介粘膜固有層の混合性炎症性細胞浸潤 (9.55 雌を除く) ≥ 62.5 : 体重増加亢進 (雄; 投与 10 週まで)、脈拍数の高値 (頻脈)、血清 cTnI の高値、心拍数の高値 (雌; 投与直後)、肝臓重量の高値 (雌)、鼻甲介嗅上皮粘膜固有層のリンパ球浸潤 (雌 1)、 510 : ヘモグロビンの低値 (雌)、ALP・カリウムの高値、胸腺の小型化 (雄)、前立腺重量の低値、胸腺の退縮/萎縮 (雄)、鼻甲介呼吸上皮の片側性のびらん・粘膜下腺の炎症/変性・うっ血・扁平上皮/移行上皮の変性/再生・嗅上皮の片側性変性 (雄 1)、鼻甲介嗅上皮粘膜固有層のリンパ球浸潤 (雄全例、雌 1)、左心室乳頭筋に軽微な心筋線維化 (雌 1)				

(続く)

毒性	2剤併用 (UMEC/VI) :						
	反復投与	動物種	投与期間	投与経路	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	
		ラット	4週	吸入	817/4.37, 1200/60.7, 1060/1040, 757/0, 0/869	1060/1040に おいても忍 容性は良好	
		<p>【主な所見】 併用投与による新たな毒性所見の発現は認められなかった。 UMEC投与では鼻甲介、鼻咽頭、喉頭および気管分岐部に、VI投与では喉頭に刺激性変化(上皮変性・再生・萎縮、扁平上皮化生など)がみられ、併用投与によりこれらの変化にわずかに増強が認められたが、その他に毒性の増強は認められなかった。</p>					
		イヌ	4週	吸入	996/6.46, 190/205, 997/0, 0/174	190/205にお いても忍容 性は良好	
		<p>【主な所見】 併用投与してもそれぞれの毒性の増強および新たな毒性所見の発現はみられなかった。</p>					
		イヌ	13週	吸入	1070/7.5, 23/29, 60/72, 177/183, 1048/0, 0/180	177/183にお いても忍容 性は良好	
		<p>【主な所見】 併用投与してもそれぞれの毒性の増強および新たな毒性所見の発現はみられなかった。</p>					

(続く)

副作用	<p>第Ⅲ相国際共同試験 (DB2113361、DB2113373)</p> <p>全体 (日本人含む)</p> <p>副作用発現率： 61/816 例=7.5%</p> <p>副作用の種類： 頭痛 7 例 口内乾燥 7 例 味覚異常 5 例 発声障害 3 例 便秘 3 例 動悸 3 例 筋痙縮 3 例 など</p> <p>日本人のみ</p> <p>副作用発現率： 3/39 例=7.7%</p> <p>副作用の種類： 胃腸炎 1 例 呼吸困難 1 例 咽喉刺激感 1 例</p> <p>国内長期投与試験 (DB2113362 最終データ)</p> <p>副作用発現率： 8/130 例=6.0%</p> <p>副作用の種類： 高血圧 2 例 動悸 1 例 洞性頻脈 1 例 口内乾燥 1 例 低カリウム血症 1 例 排尿困難 1 例 咳嗽 1 例</p>
会社	グラクソ・スミスクライン株式会社 製剤：輸入

1.12. 添付資料一覧

1.12.1. 添付資料一覧

添付資料はすべて社内資料を用いているため、著者欄は削除した。

第3部 (品質に関する文書)						
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 /参考
3	(Umeclidinium/Vilanterol Inhalation Powder) Quality	2005年1月 ～継続中	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

第4部 (非臨床試験報告書)						
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 /参考
4.2.1.1						
CH2006/00020/00	GSK573719A: In vitro Muscarinic Antagonist Activity, Binding and Calcium Mobilization at Cloned Human Receptors	2004年5月 ～2006年2月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
2012N138876_01	Pharmacological characterisation of the binding kinetics of [3H]GSK573719 and [3H]tiotropium at the muscarinic acetylcholine receptor subtypes M2 and M3	2012年2月 ～2012年4月 (2012年6月改訂)	GSK (Stevenage)	海外	社内資料	評価
CH2006/00014/01	GSK573719A: In vitro Muscarinic Antagonist Activity on Human Bronchus in a Static Organ Bath	2004年8月 ～2004年9月 (2012年10月改訂)	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
CH2006/00015/00	GSK573719A: Functional In vitro Muscarinic Antagonist Reversibility Profile in Human Bronchus and Guinea Pig Trachea Using Superfusion Organ Bath with Carbachol Challenge	2004年11月 ～2006年3月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
CH2006/00018/00	GSK573719A: In vivo Effect on Methacholine-induced Bronchoconstriction in Balb/C Mice	2004年7月 ～2006年2月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
CH2005/00954/00	Effect of Intratracheal GSK573719A on Acetylcholine-induced Bronchoconstriction in Guinea Pigs	2004年9月 ～2006年2月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 /参考
CH2005/00953/00	GSK573719A: Effect of Intra-tracheal GSK573719A on Acetylcholine-induced Bronchoconstriction and Bradycardia in Guinea Pigs	2004年8月 ～2006年2月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
CH2009/00016/00	GSK1761002A and GSK339067A: In vitro Antagonist Potency Against Cloned Human Muscarinic ACh Receptors	2003年12月 ～2009年5月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.1.2						
CH2006/00030/00	GSK573719A: In Vitro Receptor and Ion Channel Selectivity Screening	2004年9月 ～2006年4月	■■■■ (フランス)	海外	社内資料	評価
CH2005/00953/00	GSK573719A: Effect of Intra-tracheal GSK573719A on Acetylcholine-induced Bronchoconstriction and Bradycardia in Guinea Pigs	2004年8月 ～2006年2月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.1.3						
VD2005/00625/01	GSK573719A: Acute Neurobehavioural Effects Following Inhalation Administration in the Conscious CD Rat	2005年9月 ～2006年1月 (2012年8月改訂)	■■■■ (カナダ)	海外	社内資料	評価
FD2005/00109/00	GSK573719A: Effect on hERG Tail Current Recorded from Stably Transfected HEK-293 Cells	2005年4月 ～2005年8月	GSK (Welwyn)	海外	社内資料	評価
FD2005/00167/00	GSK573719A: The Effects of Single Intravenous Administration, of a Range of Doses, on Cardiovascular Function in the Conscious Beagle Dog	2005年4月 ～2005年11月	GSK (Welwynおよび Ware)	海外	社内資料	評価
CD2005/01385/02	GSK573719A: Acute Effects on Respiratory Function Following Inhalation Administration in the Conscious CD Rat	2005年9月 ～2006年1月 (2006年2月改訂)	■■■■ (カナダ)	海外	社内資料	評価
FD2008/00365/00	GW642444M and GSK573719A: The Effect of Single Intravenous Administration, on Cardiovascular Function in the Conscious Beagle Dog	2008年9月 ～2009年4月	GSK (Welwynおよび Ware)	海外	社内資料	評価
4.2.2.1						
WD2004/01614/01	Validation of a Method for the Determination of GSK573719 (range 0.10 to 100 ng/mL) in Rat Plasma using HPLC-MS/MS	2004年12月 ～2005年3月	GSK (Ware)	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 /参考
WD2005/00426/01	The Abbreviated Validation of a Method for the Determination of GSK573719 in Rat Plasma (Range 0.1 to 100 ng/mL) Using HPLC-MS/MS	2005年4月 ～2005年6月 (2011年9月改訂)	GSK (Ware)	海外	社内資料	評価
2011N114275_00	The Validation of a Method for the Determination of GSK573719 (Range 20 to 20000 pg/mL) in Rat Plasma Using HPLC-MS/MS	2011年4月 ～2011年9月	GSK (Ware)	海外	社内資料	評価
2011N128044_00	Supplemental Validation Data to "The Validation of a Method for the Determination of GSK573719 in (range 20 to 20000 pg/mL) in Rat Plasma using HPLC-MS/MS"	2011年9月 ～2012年2月	GSK (Ware)	海外	社内資料	評価
WD2005/00427/01	The Abbreviated validation of a Method for the Determination of GSK573719 (range 0.1 to 100 ng/mL) in Dog Plasma using HPLC-MS/MS	2005年4月 ～2005年7月	GSK (Ware)	海外	社内資料	評価
4.2.2.2						
WD2006/03225/00	GSK573719A: A 14-Day Inhalation Toxicity Study of a Powder Aerosol Formulation in the Rat (Magnesium Stearate Bridging Study)	2006年5月 ～2006年12月	(カナダ) ADME測定はGSK (Ware)	海外	社内資料	評価
FD2009/00467/00	GSK573719: A 26-Week Inhalation Toxicity Study of a Powder Aerosol Formulation in the Rat Followed by a 6-Week Recovery Period	2009年8月 ～2010年10月	(カナダ) ADME測定はGSK (Ware)	海外	社内資料	評価
WD2006/00073/00	A study to investigate the pharmacokinetics for GSK573719 in male CD/SD rats following intravenous infusion at target dose level of 0.5 mg/kg	2005年12月 ～2006年2月	GSK (Ware)	海外	社内資料	評価
CH2006/00012/00	GSK573719A: Pharmacokinetics of GSK573719A Following Intravenous Infusion, Portal Infusion, and Oral Administration in Male Sprague-Dawley Rats	2004年11月 ～2006年1月	(米国)	海外	社内資料	評価
WD2006/03669/00	GSK573719A: A 14-Day Study to Examine the Influence of Magnesium Stearate on the Toxicity and Toxicokinetics of GSK573719A by Inhalation Administration to Beagle Dogs	2006年10月 ～2008年6月	(米国) ADME測定はGSK (Ware)	海外	社内資料	評価
FD2009/00466/02	GSK573719A - Toxicity Study by Inhalation Administration to Beagle Dogs for 39 Weeks with a 6-Week Recovery Period	2009年6月 ～2010年9月 (2012年7月改訂)	(米国) ADME測定はGSK (Ware)	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 /参考
CH2006/00001/00	Pharmacokinetics of GSK573719A in the Male Beagle Dog	2004年11月 ～2006年2月	██████████ (米国), ██████████ (米国)	海外	社内資料	評価
FD2005/00164/00	Elimination of Drug-Related Material Following a Single Oral or a Single Intravenous Administration of [14C]GSK573719 Bromide to Male Beagle Dogs at a Target Dose Level of 1 mg free base/kg	2005年3月 ～2005年8月	██████████ (スコットランド)	海外	社内資料	評価
FD2009/00392/00	GW642444M and GSK573719A: Toxicity Study by Inhalation Administration to Rats for 4 Weeks	2008年9月 ～2009年11月	██████████ (英国) ADME測定はGSK (Ware)	海外	社内資料	評価
FD2009/00391/00	GSK573719A and GW642444M: A 4-Week Combination Inhalation Toxicity Study in Dogs	2008年9月 ～2009年7月	██████████ (米国) ADME測定はGSK (Ware)	海外	社内資料	評価
WD2010/00677/01	GSK573719A and GW642444M: A 13-Week Combination Inhalation Toxicity Study in Dogs	2009年9月 ～2010年6月 (2011年1月改訂)	██████████ (米国) ADME測定はGSK (Ware)	海外	社内資料	評価
4.2.2.3						
FD2005/00236/00	Quantitative whole-body autoradiography following a single oral or a single intravenous administration of [14C]GSK573719 bromide to male Lister Hooded pigmented rats at a target dose level of 1 mg free base/kg	2005年4月 ～2005年11月	██████████ (英国)	海外	社内資料	評価
WD2008/00503/00	In Vitro Plasma Protein Binding of GSK573719 and Blood Cell Association of [14C]GSK573719 in Mouse, Rat, Rabbit, Dog, and Human	2007年2月 ～2008年7月	GSK (Ware)	海外	社内資料	評価
2012N144582_00	Determination of the protein binding of GSK573719 in human plasma from healthy, renally impaired and hepatically impaired volunteers by equilibrium dialysis and LC-MS/MS	2012年5月 ～2012年8月	██████████ (英国)	海外	社内資料	評価
WD2006/02657/00	An In Vitro Investigation of Both the Transport via Heterologously Expressed Human P-glycoprotein and the Passive Membrane Permeability of [14C]GSK573719 in MDCKII-MDR1 Cells	2006年7月 ～2006年10月	GSK (Ware)	海外	社内資料	評価
WD2008/00001/00	A Study to Determine the Oral Absorption and Disposition of [14C]GSK573719 following a Single Administration of [14C]GSK573719 (trifluoroacetate) at a target dose level of 40 mcrg free base/kg in the FVBn and mdr1a/1b Mouse using the Short Oral Absorption Model	2007年7月 ～2008年1月	GSK (Ware)	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 /参考
WD2010/00669/00	GSK573719 An in vitro investigation of the transport of [14C]GSK573719 bromide via human OCT1, OCT2, OCT3, OCTN1 and OCTN2 expressing cell systems	2009年12月 ～2010年9月	■■■■■ (日本)	国内	社内資料	評価
WD2006/02596/00	An In Vitro Investigation of the Inhibition by GSK573719A of Xenobiotic Transport Via Human P-Glycoprotein, Heterologously Expressed in MDCKII Cells	2006年7月 ～2006年10月	GSK (Ware)	海外	社内資料	評価
2012N145447_00	GW642444 An In vitro investigation of the Transport of [14C]GW642444 via human OCT1, OCT3, OCTN1 and OCTN2 expressing cell system.	2012年2月 ～2012年8月	■■■■■ (日本)	国内	社内資料	参考
4.2.2.4						
WD2006/00172/00	Quantification and Identification of the Metabolites of GSK573719 in the Male Sprague Dawley Rat Following a Single Oral or Single Intravenous Administration of [14C] GSK573719 bromide at 1 mg free base/kg	2005年6月 ～2006年3月	GSK (Ware)	海外	社内資料	評価
WD2006/00250/00	Quantification and Identification of the Metabolites of GSK573719 in the Male Beagle Dog Following a Single Oral or Single Intravenous Administration of [14C] GSK573719 bromide at 1 mg free base/kg	2005年6月 ～2006年5月	GSK (Ware)	海外	社内資料	評価
WD2009/00039/00	Quantification and characterisation of the major metabolites of GSK573719 following intravenous administration of [14C]-GSK573719 trifluoroacetate to male bile duct-cannulated beagle dogs.	2007年10月 ～2010年9月	GSK (Ware)	海外	社内資料	評価
WD2006/03367/00	A preliminary in vitro investigation into the human oxidative enzymology of GSK573719.	2006年8月 ～2007年1月	GSK (Ware)	海外	社内資料	評価
WD2006/00147/00	An In Vitro Investigation of the Metabolism of [14C]-GSK573719 in Human, Rat and Dog	2005年4月 ～2006年4月	GSK (Ware)	海外	社内資料	評価
WD2005/01195/00	A Study to Investigate the Biotransformation of [14C]-GSK573719A in the Isolated Perfused Rat Liver Model	2005年4月 ～2006年2月	GSK (Ware)	海外	社内資料	評価
CH2005/00950/00	GSK573719A: A Preliminary Screen of the In Vitro Concentration Dependent Inhibition of Human Cytochrome P450 Enzymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4 by GSK573719A.	2004年8月 ～2006年1月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
WD2005/01627/00	The effect of GSK573719A on the mRNA Levels of Cytochrome P450 genes in Rat Livers Obtained Following Inhaled Administration at 30, 200 and 2000 mcrg/kg/day for 28-days.	2005年11月 ～2006年2月	GSK (Ware)	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 /参考
WD2009/00030/00	Preliminary characterisation of metabolites of GSK573719 in human plasma and urine.	2008年8月 ～2009年3月	GSK (Ware)	海外	社内資料	評価
2011N128400_00	Quantification and characterisation of the major metabolites of [14C]-GSK573719 in healthy adult male human subjects following a single dose of an oral solution and an intravenous infusion on two separate occasions	2011年5月 ～2012年8月	GSK (Ware)	海外	社内資料	評価
4.2.2.5						
FD2005/00208/00	Elimination of drug-related material following a single oral or a single intravenous administration of [14C]GSK573719 bromide to male Sprague Dawley rats at a target dose level of 1 mg free base/kg	2005年4月 ～2005年9月	██████████ (英国)	海外	社内資料	評価
FD2005/00164/00	Elimination of Drug-Related Material Following a Single Oral or a Single Intravenous Administration of [14C]GSK573719 Bromide to Male Beagle Dogs at a Target Dose Level of 1 mg free base/kg	2005年3月 ～2005年8月	██████████ (スコットランド)	海外	社内資料	評価
WD2007/01907/00	Elimination of Drug-Related Material Following Intravenous Administration of [14C]GSK573719 Trifluoroacetate to Male Bile Duct-Cannulated Beagle Dogs Over Various Time Intervals and at Various Target Dose Levels	2007年5月 ～2008年3月	██████████ (英国)	海外	社内資料	評価
2011N118595_00	GSK573719A: Subcutaneous Pre- and Postnatal Developmental Study in Rats	2011年6月 ～2012年4月	██████████ (米国) ADME測定はGSK (Ware)	海外	社内資料	評価
4.2.2.6						
WD2006/03367/00	A preliminary in vitro investigation into the human oxidative enzymology of GSK573719.	2006年8月 ～2007年1月	GSK (Ware)	海外	社内資料	評価
CH2005/00950/00	GSK573719A: A Preliminary Screen of the In Vitro Concentration Dependent Inhibition of Human Cytochrome P450 Enzymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4 by GSK573719A.	2004年8月 ～2006年1月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
WD2005/01627/00	The effect of GSK573719A on the mRNA Levels of Cytochrome P450 genes in Rat Livers Obtained Following Inhaled Administration at 30, 200 and 2000 mcrg/kg/day for 28-days.	2005年11月 ～2006年2月	GSK (Ware)	海外	社内資料	評価
WD2006/02657/00	An In Vitro Investigation of Both the Transport via Heterologously Expressed Human P-glycoprotein and the Passive Membrane Permeability of [14C]GSK573719 in MDCKII-MDR1 Cells	2006年7月 ～2006年10月	GSK (Ware)	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 /参考
WD2008/00001/00	A Study to Determine the Oral Absorption and Disposition of [14C]GSK573719 following a Single Administration of [14C]GSK573719 (trifluoroacetate) at a target dose level of 40 mcrg free base/kg in the FVBn and mdr1a/1b Mouse using the Short Oral Absorption Model	2007年7月 ～2008年1月	GSK (Ware)	海外	社内資料	評価
WD2010/00669/00	GSK573719 An in vitro investigation of the transport of [14C]GSK573719 bromide via human OCT1, OCT2, OCT3, OCTN1 and OCTN2 expressing cell systems	2009年12月 ～2010年9月	■■■■■ (日本)	国内	社内資料	評価
WD2006/02596/00	An In Vitro Investigation of the Inhibition by GSK573719A of Xenobiotic Transport Via Human P-Glycoprotein, Heterologously Expressed in MDCKII Cells	2006年7月 ～2006年10月	GSK (Ware)	海外	社内資料	評価
2012N145447_00	GW642444 An In vitro investigation of the Transport of [14C]GW642444 via human OCT1, OCT3, OCTN1 and OCTN2 expressing cell system.	2012年2月 ～2012年8月	■■■■■ (日本)	国内	社内資料	参考
4.2.3.1						
WD2005/01063/01	GSK573719A: A 7-Day Inhalation Dose Range-Finding Toxicity Study of a Powder Aerosol Formulation in the Rat	2005年4月～ 2006年2月 (2006年5月改訂)	■■■■■ (カナダ)	海外	社内資料	参考
WD2006/03228/00	GSK573719A: A Dose Range Finding Study by Inhalation Administration to Beagle Dogs	不明～2007年7月	■■■■■ (米国)	海外	社内資料	参考
4.2.3.2						
WD2005/01422/00	GSK573719A: A 28-Day Inhalation Toxicity Study of a Powder Aerosol Formulation in the Rat	2005年9月 ～2006年6月	■■■■■ (カナダ)	海外	社内資料	参考
WD2007/02012/00	GSK573719A: A 13-Week Inhalation Toxicity Study of a Powder Aerosol Formulation in the Rat with a 4-Week Recovery Period	2007年1月 ～2008年4月	■■■■■ (カナダ)	海外	社内資料	評価
FD2009/00467/00	GSK573719A: A 26-Week Inhalation Toxicity Study of a Powder Aerosol Formulation in the Rat Followed by a 6 Week Recovery Period	2009年8月 ～2010年10月	■■■■■ (カナダ)	海外	社内資料	評価
WD2005/01423/00	GSK573719A: A 28-Day Inhalation Toxicity Study of a Powder Aerosol Formulation in the Beagle Dog	2005年9月 ～2006年5月	■■■■■ (カナダ)	海外	社内資料	参考

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 /参考
WD2007/01512/00	GSK573719A: Toxicity Study by Inhalation Administration to Beagle Dogs for 13 Weeks Followed by a 4 Week Recovery Period	2006年12月 ～2008年6月	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価
FD2009/00466/02	GSK573719A: Toxicity Study by Inhalation Administration to Beagle Dogs for 39 Weeks with a 6-Week Recovery Period	2009年6月 ～2010年9月 (2012年7月改訂)	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価
FD2009/00392/00	GW642444M and GSK573719A: Toxicity Study by Inhalation Administration to Rats for 4 Weeks	2008年9月 ～2009年11月	██████████ (英国)	海外	社内資料	評価
FD2009/00391/00	GSK573719A and GW642444M: A 4-Week Combination Inhalation Toxicity Study in Dogs	2008年9月 ～2009年7月	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価
WD2010/00677/01	GSK573719A and GW642444M: A 13-Week Combination Inhalation Toxicity Study in Dogs	2009年9月 ～2010年6月 (2011年1月改訂)	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.1						
WD2005/00750/00	GSK573719A: Bacterial Mutation Assay (Ames Test) with Salmonella typhimurium and Escherichia coli	2005年3月 ～2005年9月	██████████ (英国)	海外	社内資料	評価
WD2005/00751/00	GSK573719A: In Vitro Mutation Assay with L5178Y Mouse Lymphoma Cells at the TK Locus	2005年2月 ～2005年11月	██████████ (英国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.3.2						
WD2005/01079/00	GSK573719A: Intravenous Bone Marrow Micronucleus Assay in Rats	2005年4月 ～2005年12月	██████████ (英国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.4.1						
WD2007/01600/01	GSK573719A: Toxicity Study by Inhalation Administration to CD-1 Mice for 13 Weeks	2006年12月 ～2008年2月 (2012年7月改訂)	██████████ (英国)	海外	社内資料	参考
2012N131664_00	GSK573719A: Carcinogenicity Study by Inhalation Administration to CD-1 Mice for 104 Weeks	2009年11月 ～2012年8月	██████████ (英国)	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 /参考
2012N131619_00	GSK573719A: Carcinogenicity Study by Inhalation Administration to Crl:CD(SD) Rats for 104 Weeks	2009年9月 ～2012年7月	██████████ (英国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.1						
RD2009/01099/00	GSK573719A: 14-Day Subcutaneous Tolerability and Toxicokinetic Study in Rats	2009年9月 ～2009年12月	GSK (RTP)	海外	社内資料	参考
CD2010/00187/01	GSK573719A: Subcutaneous Male Fertility Study in Rats	2009年12月 ～2010年5月 (2012年9月改訂)	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
WD2007/00763/00	GSK573719A: Inhaled Female Fertility and Early Embryonic Development Study in Rats	2007年1月 ～2008年5月	██████████ (英国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.2						
WD2007/00764/00	GSK573719A: Inhaled Embryo-Fetal Development Study in Rats	2007年1月 ～2008年5月	██████████ (英国)	海外	社内資料	評価
WD2006/03186/00	GSK573719A: Inhaled Dose Range and Preliminary Embryo Fetal Study in Female Rabbits	不明～2006年12月	██████████ (英国)	海外	社内資料	参考
WD2007/00762/00	GSK573719A: Inhaled Embryo-Fetal Development Study in Rabbits	2007年3月 ～2008年5月	██████████ (英国)	海外	社内資料	評価
CD2009/00970/00	GSK573719A and GW642444M: Subcutaneous Dose Range Study in Female Rabbits	2009年7月 ～2010年3月	GSK (UM)	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.3						
2011N111874_00	GSK573719A: 14 day Toxicokinetic and Tolerability Study in Female Rats	2011年2月 ～2011年7月	██████████ (米国)	海外	社内資料	参考
2011N118595_00	GSK573719A: Subcutaneous Pre- and Postnatal Developmental Study in Rats	2011年6月 ～2012年4月	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価 /参考
4.2.3.6						
2011N123961_00	GSK573719A: DETERMINATION OF EYE IRRITATION POTENTIAL USING THE SKINETHIC RECONSTRUCTED HUMAN CORNEAL EPITHELIAL MODEL	2010年7月 ～2011年7月	██████████ (英国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.7.7						
2011N123962_00	GSK573719A: LOCAL LYMPH NODE ASSAY IN THE MOUSE	2011年3月 ～2011年8月	██████████ (英国)	海外	社内資料	評価
WD2006/03225/00	GSK573719A: A 14-Day Inhalation Toxicity Study of a Powder Aerosol Formulation in the Rat (Magnesium Stearate Bridging Study)	2006年5月 ～2006年12月	██████████ (カナダ)	海外	社内資料	評価
WD2006/03669/00	GSK573719A: A 14-Day Study to Examine the Influence of Magnesium Stearate on the Toxicity and Toxicokinetics of GSK573719A by Inhalation Administration to Beagle Dogs	2006年10月 ～2008年6月	██████████ (米国)	海外	社内資料	評価

第5部 (臨床試験報告書)						
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 /参考
5.3.1.1						
AC4112014	An open-label, two period study to determine the excretion balance and pharmacokinetics of [¹⁴ C]-GSK573719, administered as a single dose of an oral solution and an intravenous infusion, to healthy male adults.	2011年4月 ～2011年6月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
AC4112008	A single-centre, open-label, sequential, cross-over study to examine the safety, tolerability and pharmacokinetics of three ascending single intravenous doses, a single 1000 µg oral dose and a single 1000 µg inhaled dose of GSK573719 in healthy male volunteers.	2010年4月 ～2010年6月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
AC4115487	Randomized, double-blind, 5 period cross-over study assessing lung function in healthy volunteers following single inhalations of umeclidinium bromide (GSK573719) Inhalation Powder from two configurations of the Novel Dry Powder Inhaler.	2011年10月 ～2011年12月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
RES113817	Characterisation of healthy volunteers, asthma and chronic obstructive pulmonary disease patients for inhalation profile, pharyngometry, spirometric indices and lung morphometry.	2010年2月 ～2010年6月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
5.3.1.4						
WD2006/00081/01	The Validation of a Method for the Determination of GSK573719 in Human Plasma (range 0.02 - 10 ng/mL) using HPLC-MS/MS	2006年1月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
WD2006/03251/00	The Validation of a Method for the Determination of GSK573719 in Human Urine (range 0.1 to 50 ng/mL) using HPLC-MS/MS	2006年10月 ～2006年12月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
WD2008/00425/01	The Abbreviated Validation of a Method for the Determination of GSK573719 in Human Urine (range 0.1 to 50 ng/mL) using HPLC-MS/MS	2008年4月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
WD2010/00910/01	The Validation of a Method for the Determination of GSK573719 (range 20 to 10000 pg/mL) in Human Plasma using HPLC-MS/MS	2010年7月 ～2010年8月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
QBR110119QB02	Validation of an LC-MS/MS method for the measurement of GSK573719 and GW642444 in human plasma	2011年2月 ～2012年7月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 /参考
QBR111682QB01	Validation of a lowered LLOQ method for the determination of GSK573719 in human urine by LC-MS/MS	2011年7月 ～2012年8月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
WD2009/00970/00	The Validation of a Method for the Determination of GSK573719 (range 20 to 20000 pg/mL) and GW642444 (range 30 to 30000 pg/mL) in Human Plasm using HPLC-MS/MS	2009年7月 ～2009年8月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
YAY/242	Validation of an Analytical Method for the Determination of GSK573719 and GW642444 in Human Plasma Using Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	2012年4月 ～2012年7月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
YAY/241	Validation of an Analytical Method for the Determination of GSK573719 in Human Urine Using Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	2012年6月 ～2012年7月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
WD2003/01624/00	The Validation of a Method for the Determination of GW642444X in Human Plasma (range 30 – 10000 pg/mL) using HPLC-MS/MS	2003年9月 ～2003年11月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
WD2004/01473/00	Method for the determination of GW642444 in Human Plasma (range 30 to 1000 pg/mL) using HPLC-MS/MS	2004年11月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
WD2006/02197/00	The Validation of a Method for the Determination of GW642444 (range 30 to 15000 pg/mL), GW630200 (range 90 to 45000 pg/mL) and GSK932009 (range 180 to 90000 pg/mL) in Human Plasma using HPLC-MS/MS	2006年7月 ～2006年8月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
2010N107977_00	The Abbreviated Validation of a Method for the Determination of GW642444 (range 10 to 1000 pg/mL) in Human Plasma using HPLC-MS/MS	2010年12月 ～2011年6月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
QBR105541/2	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of GW642444 in human plasma by LC-MS/MS	2010年5月 ～2011年11月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
WD2008/01238/00	The Validation of a Method for the Determination of GW642444 in Human Plasma (range 10 to 10000 pg/mL) using HPLC-MS/MS	2008年8月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
2011N113073_00	Supplemental Validation Data to "The Abbreviated Validation of a Method for the Determination of GW642444 in Human Plasma (range 10 to 10000 pg/mL) using HPLC-MS/MS"	2008年9月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 /参考
WD2008/00604/00	The Abbreviated Validation of a Method for the Determination of GW642444 (range 0.5 to 500 g/mL) in Human Urine using HPLC-MS/MS	2008年4月 ～2008年5月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
WD2008/00423/00	The Validation of a Method for the Determination of GSK233705 (range 10 to 10000 pg/mL) and GW642444 (range 30 to 30000 pg/mL) in Human Plasma using HPLC-MS/MS	2008年4月 ～2008年5月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
WD2004/00314/00	The Validation of a Method for the Determination of CCI2189 (range 1 to 1000 ng/mL) in Human Plasma using HPLC-MS/MS	2004年2月 ～2004年3月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
WD2006/02527/00	Validation of a Method for the Determination of GI179710 in Human Plasma (range 1 to 1000 ng/mL) using HPLC-MS/MS	2006年8月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
BRC097-038	The Validation of a Method for the Determination of GSK573719 in Human Plasma (Range 0.02 to 10 ng/mL) using LC-MS/MS	2009年8月 ～2010年2月	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内資料	評価
BRC097-039	The Validation of a Method for the Determination of GSK573719 in Human Urine (Range 0.1 to 50 ng/mL) using LC-MS/MS	2009年8月 ～2010年2月	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内資料	評価
PBC097-021	LC-MS/MS法によるヒト血漿中GW642444の濃度測定法バリデーション	2008年10月 ～2009年5月	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.3.1						
AC4113377	Phase I study of GSK573719 -A randomized, double blind, placebo controlled, dose ascending, single and repeat dose study to investigate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of inhaled dose of GSK573719 from a novel dry powder device in healthy Japanese male subjects -	2009年10月 ～2009年12月	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内資料	評価
DB2113208	A single centre, randomised, placebo-controlled, four-way cross over study to assess the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of single inhaled doses of GSK573719 and GW642444 as monotherapies and concurrently in healthy Japanese subjects.	2009年7月 ～2009年9月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
AC4105209	A randomised double-blind, placebo-controlled, crossover, dose escalation study to examine the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of single inhaled doses of GSK573719 (10-350 µg).	2006年7月 ～2006年10月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 /参考
AC4106889	A single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ascending, 3-cohort parallel-group study to evaluate the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of GSK573719 administered as single doses (750 µg and 1000 µg) and repeat doses over 14 days (250 µg-1000 µg once-daily) of GSK573719 in healthy male and female subjects.	2007年4月 ～2007年9月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
5.3.3.2						
AC4105211	A randomised, double-blind, placebo-controlled, dose ascending, 2-cohort, parallel group study to examine the safety, tolerability and pharmacokinetics of once-daily inhaled doses of GSK573719 formulated with the excipient Magnesium Stearate in COPD subjects for 7 days.	2008年10月 ～2009年8月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
AC4108123	A randomised, double blind, placebo-controlled, double dummy, 4-way cross-over, dose ascending study to assess the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of single inhaled doses of SK573719 (250, 500 and 1000 µg) and tiotropium bromide (18µg) via DPI in COPD patients.	2007年6月 ～2007年11月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
B2C110165	A randomised, single-dose, dose ascending, double-blind, placebo controlled, four-way, incomplete block crossover study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled doses of GW642444M with magnesium stearate in COPD patients.	2007年6月 ～2007年11月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
5.3.3.3						
DB2114637	An open-label, non-randomized, pharmacokinetic and safety study of single dose GSK573719 + GW642444 (VI) combination and repeat doses of GSK573719 in healthy subjects and in subjects with moderate hepatic impairment	2012年3月 ～2012年6月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
DB2114636	A single-blind, non-randomized pharmacokinetic and safety study of single dose of GSK573719 and GSK573719 + GW642444 combination in healthy subjects and in subjects with severe renal impairment.	2012年3月 ～2012年6月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
5.3.3.4						
DB2113950	A single-centre, randomised, open-label study to evaluate the effects of steady-state verapamil, a moderate P-glycoprotein and CYP3A4 inhibitor, on the pharmacokinetics of GSK573719 and GSK573719 in combination with GW642444.	2010年3月 ～2010年4月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
AC4110106	A single centre, randomized, double-blind, dose ascending, placebo-controlled study, in two parts, to evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetics of escalating single and repeat inhaled doses of GSK573719 and placebo formulated with the excipient magnesium stearate, in healthy subjects and in a healthy population of Cytochrome P450 Isoenzyme 2D6 poor metabolisers.	2008年5月 ～2008年10月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 /参考
5.3.3.5						
2012N138357_00	Posthoc Population Pharmacokinetic Estimates and PK/PD for Fluticasone Furoate/Vilanterol in Japanese Subjects with Asthma or COPD	2012年6月報告	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
DB2116975	Population pharmacokinetic analysis of pooled umeclidinium bromide/vilanterol trifenate data from two Phase III studies (DB2113361, DB2113373) in adults with Chronic Pulmonary Obstructive Disease	2012年10月報告	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
2011N122282_00	Population Pharmacokinetic and Population PK/PD Meta-Analysis for Fluticasone Furoate/Vilanterol in Subjects with COPD	2012年3月報告	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
5.3.4.1						
DB2114635	A randomised, placebo-controlled, incomplete block, four period crossover, repeat dose study to evaluate the effect of the inhaled GSK573719/vilanterol combination and GSK573719 monotherapy on electrocardiographic parameters, with moxifloxacin as a positive control, in healthy subjects.	2012年1月 ～2012年6月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
5.3.5.1						
DB2113359	A 52-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GSK573719 125 mcg once-daily alone and in combination with GW642444 25 mcg once-daily via novel Dry Powder Inhaler (NDPI) in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	2011年1月27日 ～2012年7月23日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
DB2113361	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	2011年3月22日 ～2012年4月19日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
DB2113373	A 24-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	2011年3月30日 ～2012年4月5日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
DB2114417	An Exercise Endurance Study to Evaluate the Effects of Treatment of COPD Patients with a Dual Bronchodilator: GSK573719/GW642444	2011年3月16日 ～2012年6月14日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
DB2114418	An Exercise Endurance Study to Evaluate the Effects of Treatment of COPD Patients with a Dual Bronchodilator: GSK573719/GW642444	2011年3月16日 ～2012年7月16日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 /参考
AC4115408	A 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GSK573719 Delivered Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	2011年7月16日 ～2012年2月13日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
DB2113360	A Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 with GW642444 and with Tiotropium over 24 Weeks in Subjects with COPD	2011年3月21日 ～2012年4月24日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
DB2113374	A Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of GSK573719/GW642444 with GSK573719 and with Tiotropium over 24 Weeks in Subjects with COPD	2011年3月21日 ～2012年4月10日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
AC4113589	A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of GSK573719 delivered once-daily over 28 days in subjects with COPD	2009年12月15日 ～2010年7月4日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
DB2113120	Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the combination of GSK573719 and GW642444 in subjects with COPD	2010年1月14日 ～2010年4月20日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
B2C111045	Study B2C111045, A Dose-Finding Study of GW642444 versus Placebo in Patients with COPD	2008年2月21日 ～2008年10月24日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
B2C109575	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, dose ranging study evaluating the efficacy and safety of GW642444M administered once daily compared with placebo for 28 days in adolescent and adult subjects with persistent asthma	2007年12月29日 ～2008年9月10日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
AC4113073	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, three-Way Cross-Over Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of GSK573719 administered once- and twice- daily in Subjects with COPD	2009年10月6日 ～2010年3月15日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
AC4115321	A randomized, double-blind, placebo controlled, incomplete block, crossover, dose ranging study to evaluate the dose response of GSK573719 administered once or twice daily over 7 days in patients with COPD (AC4115321)	2011年7月25日 ～2011年10月27日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
HZA113310	A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, five period cross-over study to evaluate the efficacy and safety of selected doses and dose intervals of GW642444 administered via a novel dry powder inhaler (NDPI) in subjects ≥ 18 years of age with persistent asthma	2009年9月22日 ～2010年1月5日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 /参考
5.3.5.2						
DB2115362	日本人の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象とした GSK573719/GW642444 配合吸入用散剤1日1回の52週間投与における 長期投与試験 [中間報告]	2011年8月2日 ～2012年6月13日	グラクソ・スミスク ライン株式会社	国内	社内資料	評価
DB2115362	日本人の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象とした GSK573719/GW642444 配合吸入用散剤1日1回の52週間投与における 長期投与試験	2011年8月2日 ～2012年12月26日	グラクソ・スミスク ライン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.3						
2011N124742_00	Integrated Summary of Efficacy	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
2011N1246970_00	Integrated Summary of Safety	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
2012N155790_00	Ethnic Sensitivity of Umeclidinium Bromide/Vilanterol for COPD (Japan)	effective date : 2013年1月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
DB2116844	DB2116844. Results Report for a Meta-analysis of DB2113360 and DB2113374: an Integrated Review of Transitional Dyspnoea Index data for Umeclidinium/Vilanterol, Umeclidinium, Vilanterol and Tiotropium over 24 Weeks in Subjects with COPD	effective date : 2012年10月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
AC4116689	Meta-Analysis Results Report for AC4113073 and AC4115321: an integrated review to evaluate dose response of GSK573719 administered once or twice-daily in Subjects with COPD	effective date : 2012年6月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
2012N133680_00	PRO Evidence Dossier to Support Use of the Shortness of Breath with Daily Activities Questionnaire (SOBDA) to Assess Dyspnea in Patients with COPD	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
2011N114061_00	An Integrated Review of Completed GSK573719 and GSK573719/ GW642444 Studies to Investigate the Effect of GSK573719 on the QTc Interval	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
-	Adhoc Analysis Results	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 /参考
HZC112206	A 24-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (GW685698)/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once Daily (AM) Via a Novel Dry Powder Inhaler Compared with Placebo in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	2009年10月19日 ～2011年2月16日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
HZC112207	A 24-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (FF)/GW642444 Inhalation Powder and the Individual Components Delivered Once Daily (AM) Via a Novel Dry Powder Inhaler Compared with Placebo in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	2009年10月19日 ～2011年3月16日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
HZC102871	HZC102871: A 52-Week Efficacy And Safety Study To Compare The Effect Of Three Dosage Strengths Of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder With GW642444 On The Annual Rate Of Exacerbations In Subjects With Chronic Obstructive Pulmonary Disease	2009年9月25日 ～2011年10月31日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
HZC102970	HZC102970: A 52-week efficacy and safety study to compare the effect of three dosage strengths of fluticasone furoate/GW642444 inhalation powder with GW642444 on the annual rate of exacerbations in subjects with chronic obstructive pulmonary disease	2009年9月25日 ～2011年10月17日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
HZC110946	HZC110946, a three-way incomplete block crossover study to investigate the 24-hour pulmonary function of three dosage strengths of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder vs. Placebo, in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	2010年1月25日 ～2010年7月1日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
HZC111348	Study HZC111348, a repeat-dose study of GW685698/GW642444 Inhalation Powder versus placebo in the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	2008年8月11日 ～2009年2月25日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
HZA106827	HZA106827: A randomised, double-blind, placebo-controlled (with rescue medication), parallel group multi-centre study of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder and Fluticasone Furoate Inhalation Powder alone in the treatment of persistent asthma in adults and adolescents	2010年8月20日 ～2011年10月19日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
HZA106851	HZA106851: A Study of the Effects of Inhaled Fluticasone Furoate/GW642444 versus Placebo on the HPA Axis of Adolescent and Adult Asthmatics	2010年3月25日 ～2010年9月24日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
B2C112060	B2C112060: A randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, placebo controlled (on inhaled corticosteroid medication), multicenter study to evaluate the efficacy and safety of vilanterol inhalation powder (GW642444) and salmeterol, compared with placebo in the treatment of persistent asthma in adults and adolescents uncontrolled on inhaled corticosteroids	2010年9月15日 ～2011年8月26日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 /参考
HZA106837	A Long-Term, Randomized, Double-Blind, Parallel Group Study of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder Once-Daily and Fluticasone Furoate Inhalation Powder Once-Daily in Subjects with Asthma	2010年2月22日 ～2011年9月15日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
HZA106839	A Randomized, Double-Blind, Double Dummy, Active Comparator, Parallel Group, Multicenter Study to Evaluate the Safety of Once-Daily Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder for 52 Weeks in Adolescent and Adult Subjects with Asthma	2009年10月19日 ～2011年5月12日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
HZA106829	HZA106829: A Randomised, Double-Blind, Parallel Group, Multicentre Study of Fluticasone Furoate/GW642444 Inhalation Powder, Fluticasone Furoate Inhalation Powder Alone, and Fluticasone Propionate Alone in the Treatment of Persistent Asthma in Adults and Adolescents	2010年6月10日 ～2011年10月18日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
HZA113989	日本人の喘息患者を対象としたフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）/GW642444配合吸入用散剤1日1回とFF吸入用散剤1日1回の52週間投与における長期投与試験	2010年7月20日 ～2012年1月21日	グラクソ・スミスクライン株式会社	国内	社内資料	参考
HZA113090	A randomised, double-blind, placebo-controlled, three-way crossover, repeat dose pilot study comparing the effect of inhaled fluticasone furoate/GW642444M combination and fluticasone furoate on the allergen-induced early asthmatic response in subjects with mild asthma.	2010年1月22日 ～2010年10月12日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
HZA113126	A randomised, double-blind, placebo-controlled, four-way crossover, repeat dose study comparing the effect of inhaled fluticasone furoate/GW642444M combination, GW642444M and fluticasone furoate on the allergen-induced asthmatic response in subjects with mild asthma.	2010年5月20日 ～2011年5月31日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
HZA114624	A randomised, repeat-dose, placebo-controlled, double-blind study to evaluate and compare the efficacy of fluticasone furoate/vilanterol inhalation powder, when administered either in the morning or in the evening, in male and female asthmatic subjects.	2010年10月31日 ～2011年9月24日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
B2C108562	A multi-centre, randomised, placebo-controlled, double-blind, 4-arm parallel-group, 2-week study to evaluate the safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of GW642444H (100 and 400mcg administered once-daily in the morning via DISKUS™ dry-powder inhaler) compared with salmeterol (50mcg administered twice-daily via DISKUS drypowder inhaler) and placebo in subjects with moderate COPD	2006年11月3日 ～2007年5月10日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考

1.12.2. 提出すべき資料がない項目一覧

第4部のうち、以下の項目

- 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
- 4.2.2.7 その他の薬物動態試験
- 4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験
- 4.2.3.4.3 その他の試験
- 4.2.3.5.4 新生児を用いた試験
- 4.2.3.7.1 抗原性試験
- 4.2.3.7.2 免疫毒性試験
- 4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
- 4.2.3.7.4 依存性試験
- 4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
- 4.2.3.7.6 不純物の毒性試験
- 4.3 参考文献

第5部のうち、以下の項目

- 5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
- 5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
- 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
- 5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
- 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書