レルベア100エリプタ14吸入用
レルベア100エリプタ30吸入用
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

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1. はじめに

吸入ステロイド薬（ICS）であるフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）と長時間作動型 β_2 刺激剤（LABA）であるビランテロールトリフェニル酢酸塩（以降の記載では全てビランテロールとして記載し、VI と称する）の配合剤は、ドライパウダー吸入器のエリプタ®を用いて経口吸入する吸入粉末剤である（以降の記載においては、FF/VI と称する）。GlaxoSmithKline 社は、喘息及び慢性閉塞性肺疾患（COPD）の治療薬として FF/VI の開発を行っており、本邦では喘息治療薬（販売名：レルベア®エリプタ）として FF/VI 100/25 μg 及び FF/VI 200/25 μg の 2 含量が 2013 年 9 月に承認されている。また、海外では、2015 年 11 月現在、COPD 及び喘息の治療薬として、米国、カナダ及び欧州を含む 40 ヵ国以上で承認されている（海外における販売名：BREO™、RELVAR™又は REVINTY™）。なお、COPD の承認は FF/VI 100/25 μg についてのみ取得している。

FF/VI の配合成分の一つである FF については、単剤として喘息治療のための開発プログラムが進行中であり、本邦においても[redacted]を[redacted]し、現在[redacted]である。また FF は、アレルギー性鼻炎治療の点鼻薬として現在 100 ヵ国以上で上市されており、本邦においても 2009 年 4 月に承認されている（販売名：アラミスト®点鼻液）。なお、もう一つの配合成分である VI は、これまでにいずれの国においても単剤としての承認は取得していない（1.5.4.）。

1.5.2. 本申請に至った経緯

FF/VI については、2012 年 9 月に喘息と共に COPD の適応に関しても製造販売承認申請を行った。しかしながら、[redacted]のうち、[redacted]（[redacted]）において、[redacted]における[redacted]が[redacted]ため、[redacted]年[redacted]月に COPD の適応に係る申請を取り下げている。

その後、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）より[redacted]について助言を受け（1.5.3.）、[redacted]した。その結果、[redacted]ことから、機構の助言に基づき[redacted]し、改めて COPD の適応に係る新効能医薬品及び新用量医薬品として FF/VI 100/25 μg の製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。申請内容を表 1.5.2-1 に示す。

表 1.5.2-1　申請内容

申請品目	レルベア 100 エリプタ 14 吸入用、レルベア 100 エリプタ 30 吸入用
効能・効果（案）	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）
用法・用量（案）	慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解： 通常、成人にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25μg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100μg）を 1 日 1 回吸入投与する。

1.5.3.　開発計画

FF/VI の成人気管支喘息及び COPD の適応に係る開発計画については、これまでに機構と複数回の対面助言を実施しており、その概略を以下に記載する。なお、喘息の効能を取得する目的で実施した対面助言において COPD の開発にも適用すべき助言を得ている場合には、その内容も併せて記載した。

気管支喘息

医薬品[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日、P1064）

本対面助言では、[redacted]、[redacted]、及び[redacted]の[redacted]及び[redacted]の[redacted]について議論し、以下の助言を得た。

[redacted]

- [redacted]について実施した[redacted]に基づく[redacted]を用いて[redacted]を[redacted]する[redacted]を実施し、[redacted]の[redacted]は、[redacted]場合には受け入れ可能。
- [redacted]を示すための[redacted]、[redacted]必要がある。

[redacted]の[redacted]及び[redacted]の[redacted]

- [redacted]において[redacted]の[redacted]が規制上必須ではないが、[redacted]として、[redacted]の[redacted]、[redacted]、[redacted]等の様々な面を考慮すると、[redacted]が[redacted]ことが望ましい。なお、[redacted]の[redacted]には[redacted]の[redacted]も必要である。

医薬品[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日、P1704）

本対面助言では、P1064 対面助言後の[redacted]に関連して、[redacted]及び[redacted]、[redacted]における[redacted]について議論し、以下の助言を得た。

[redacted]及び[redacted]

- [redacted]とすることについて、[redacted]であることから、[redacted]が説明でき、かつ[redacted]場合には受け入れ可能。

- [redacted]とすることについて、[redacted]及び[redacted]において[redacted]、[redacted]こと、[redacted]から[redacted]、[redacted]と考えられることから、[redacted]と判断する。
- [redacted]及び[redacted]、及び[redacted]それぞれの[redacted]につき、[redacted]必要がある。

[redacted]における[redacted]の必要性

- [redacted]において[redacted]、[redacted]が示されていること、[redacted]する予定であること等を踏まえると、[redacted]必要はない。

COPD

医薬品[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日、P1559）

本対面助言では、[redacted]、[redacted]することについて議論し、以下の助言を得た。

[redacted]

- [redacted]すること、[redacted]を実施すること、及び[redacted]ことについて受け入れ可能である。[redacted]で、[redacted]に特段の問題はない。
- [redacted]としており、[redacted]することは認められない。ただし、[redacted]された場合、[redacted]することは許容できる。

[redacted]

- [redacted]に同意する。また、[redacted]したこと、及び[redacted]ことから、[redacted]とすることは受け入れ可能である。

[redacted]、[redacted]

- [redacted]、[redacted]ことになるが、[redacted]必要はない。ただし、[redacted]すること。

医薬品[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日、P3005）

[redacted]実施した本対面助言では、[redacted]、[redacted]（[redacted]）の[redacted]及び[redacted]における[redacted]について議論し、以下の助言を得た。

[redacted]

- [redacted]においては、[redacted]が、[redacted]であり、[redacted]と考えており、[redacted]ことを踏まえると、[redacted]と考える。なお、[redacted]について、[redacted]、[redacted]、[redacted]における[redacted]において、[redacted]ことはできない。[redacted]。

[redacted]

- [redacted]ことを踏まえ、[redacted]設定する。[redacted]と設定する。
- [redacted]、[redacted]ことにより[redacted]と考えることから、[redacted]が、[redacted]設定する。

[redacted]

- [redacted]と定義する。ただし、[redacted]。また、[redacted]。

上述した対面助言における機構の助言を踏まえ、本邦における FF/VI の COPD 開発を行った。各試験計画及びその結果の概要については、第 2 部での当該内容の記載場所を表 1.5.3-1 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 1.5.3-1 に示す。

表 1.5.3-1　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	
喘息及び COPD の病態及び治療	2.5.1.2	COPD の病態及び治療
本申請における臨床データパッケージ	2.5.1.4	臨床開発計画
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
非臨床試験成績（薬物動態）	2.4	非臨床試験の概括評価



図 1.5.3-1 開発の経緯図

1.5.4. 海外及び本邦における申請製剤、申請効能以外での開発状況

以下に、FF 又は VI を含有する単剤又は配合剤の国内外での開発状況を示す。なお、いずれも[redacted]を用いた[redacted]として開発されている。

1.5.4.1. FF 単剤の成人喘息に係る開発

欧州を除く海外及び本邦において、FF 単剤の成人喘息に係る開発プログラムが進行中であり、2014 年 8 月に米国で、2015 年 9 月にカナダ及びオーストラリアで、成人及び青少年に対し 100 µg 及び 200 µg の 2 含量が 1 日 1 回投与の吸入粉末剤として承認を取得している（販売名：ARNUITY™）。本邦においてはこれまでに 4 度機構との対面助言を実施しており（P1704 医薬品[redacted]相談、P2354 医薬品[redacted]相談、P2889 医薬品[redacted]相談及び P3048 医薬品[redacted]相談）、その助言を踏まえ[redacted]を実施し、現在[redacted]である。

さらに FF は、アレルギー性鼻炎治療の点鼻薬として現在 100 ヵ国以上で上市されており、本邦においても 2009 年 4 月に承認されている（販売名：アラミスト®点鼻液）。

1.5.4.2. [redacted]の[redacted]に係る開発

現在、[redacted]及び[redacted]において[redacted]の[redacted]は[redacted]。

1.5.4.3. [redacted]及び[redacted]の[redacted]に係る開発

海外では、[redacted]及び[redacted]について[redacted]を対象とした[redacted]が終了しており、今後[redacted]と[redacted]相談を実施のうえ[redacted]を実施予定である。本邦からは[redacted]に[redacted]しており、[redacted]についてはこれまでに 2 度機構との対面助言を実施している（P2517 医薬品[redacted]相談及び P3763 医薬品[redacted]相談）。

1.5.4.4. VI を含有する LABA/長時間作動型ムスカリン拮抗薬（LAMA）配合剤の COPD に係る開発

国内外において、VI と LAMA であるウメクリジニウム臭化物（UMEC）の配合剤（UMEC/VI）について COPD 治療薬としての開発が進められており、2013 年 12 月に米国で、また 2014 年 5 月に欧州で 1 日 1 回投与の吸入粉末剤として承認を取得している（販売名：ANORO™）。本邦では、各配合成分について第 I 相試験を実施した後、複数の国際共同第 III 相試験に参加、また並行して国内長期投与試験を実施の後に承認申請を行い、2014 年 7 月に承認されている（販売名：アノーロ®エリプタ）。

1.5.4.5. [redacted]を含有する[redacted]の[redacted]に係る開発

[redacted]では、[redacted]と[redacted]の[redacted]（[redacted]）について[redacted]としての開発が計画されており、[redacted]における[redacted]の[redacted]を[redacted]するための[redacted]が終了している。

なお、現在当該薬剤の本邦における開発の必要性を検討中である。

1.5.4.6. [redacted]及び[redacted]を含有する[redacted]の[redacted]に係る開発

海外では、[redacted]、[redacted]及び[redacted]の[redacted]（[redacted]）について[redacted]における開発が進められている。

本邦における開発計画については、[redacted]年[redacted]月に機構との対面助言を実施し（P3055 医薬品[redacted]相談）、その助言を踏まえ現在[redacted]を[redacted]である。

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

吸入ステロイド薬（ICS）であるフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）と長時間作動型 β_2 刺激剤（LABA）であるビランテロールトリフェニル酢酸塩（以降の記載では全てビランテロールとして記載し、VI と称する）の配合剤は、ドライパウダー吸入器のエリプタ®を用いて経口吸入する吸入粉末剤である（以降の記載においては、FF/VI と称する）。

FF/VI は、米国において 2013 年 5 月に慢性閉塞性肺疾患（COPD）の治療薬として世界で初めての承認を取得し、その後 2015 年 4 月に喘息の承認を取得している。また、欧州においては、2013 年 11 月に喘息及び COPD の治療薬として承認を取得している。2015 年 11 月現在、海外において FF/VI は COPD 及び喘息の治療薬として、世界 40 ヵ国以上で承認されている（海外における販売名：BREO™、RELVAR™又は REVINTY™）。

なお、COPD の承認は FF/VI 100/25 μg についてのみ取得している。

2015 年 11 月現在の米国及び欧州における承認状況を、表 1.6-1 及び表 1.6-2 に示すとともに、米国及び英国の添付文書の原文及び和訳を 1.6.1.及び 1.6.2.に添付する。また、企業中核データシート（GLOBAL DATASHEET）の原文を 1.6.3.に添付する。

表 1.6-1 米国における承認状況（2015 年 11 月現在）

販売名（英名）	含量（FF/VI）	承認年月	効能・効果	用法・用量
BREO ELLIPTA	100/25 μg	2013 年 5 月	COPD の維持療法 ブレオエリプタ 100/25 は ICS/LABA 配合剤であり、慢性気管支炎及び肺気腫を含む COPD を有する患者における気流閉塞の 1 日 1 回投与長期維持療法に適応がある。 ブレオエリプタ 100/25 は、増悪の既往歴のある COPD 患者における増悪の低減にも適応がある。 COPD の治療に適応がある含量は、ブレオエリプタ 100/25 の 1 日 1 回投与のみである。	ブレオエリプタ 100/25 を 1 日 1 回 1 吸入する。 最大推奨用量はブレオエリプタ 100/25 を 1 日 1 回 1 吸入であり、COPD の治療に適応があるのはこの含量のみである。
	100/25 μg 200/25 μg	2015 年 4 月	喘息の治療 本剤は ICS/LABA 配合剤であり、18 歳以上の患者における喘息の 1 日 1 回投与療法に適応がある。	推奨開始用量は、ブレオエリプタ 100/25 又はブレオエリプタ 200/25 の 1 日 1 回 1 吸入である。 最大推奨用量はブレオエリプタ 200/25 を 1 日 1 回 1 吸入である。

表 1.6-2　英国における承認状況（2015 年 11 月現在）

販売名（英名）	含量（FF/VI）	承認年月	効能・効果	用法・用量[1]
RELVAR ELLIPTA	100/25 µg	2013 年 11 月	COPD レルベアエリプタは、FEV_1 予測値（気管支拡張薬投与後）が 70%未満であり、定期的な気管支拡張薬療法にもかかわらず増悪の既往がある成人 COPD 患者の対症療法に適応がある。	18 歳以上の成人 レルベアエリプタ 92/22 µg を 1 日 1 回 1 吸入する。
	100/25 µg 200/25 µg	2013 年 11 月	喘息 レルベアエリプタは、LABA と ICS の併用投与が適切である以下の成人患者及び 12 歳以上の若年患者での、喘息の日常的な治療に適応がある。 ・ICS では十分にコントロールされず、「頓用」の短時間作動型 β_2 刺激剤を吸入する患者	成人及び 12 歳以上の若年者 レルベアエリプタ 92/22 µg を 1 日 1 回 1 吸入する。 高用量の ICS と LABA の併用投与を必要とする成人及び 12 歳以上の若年者では、レルベアエリプタ 184/22 µg を検討すること。

1. 1 回投与量は、1 回の送達量（マウスピースから放出される量）として、FF 92µg 及び VI 22µg である。これは、あらかじめ充てんされている 1 回の吸入量として、FF 100µg 及び VI 25µg に相当する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use BREO® ELLIPTA® safely and effectively. See full prescribing information for BREO ELLIPTA.

BREO ELLIPTA 100/25 (fluticasone furoate 100 mcg and vilanterol 25 mcg inhalation powder), for oral inhalation
BREO ELLIPTA 200/25 (fluticasone furoate 200 mcg and vilanterol 25 mcg inhalation powder), for oral inhalation
Initial U.S. Approval: 2013

WARNING: ASTHMA-RELATED DEATH
See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Long-acting beta$_2$-adrenergic agonists (LABA), such as vilanterol, increase the risk of asthma-related death. A placebo-controlled trial with another LABA (salmeterol) showed an increase in asthma-related deaths. This finding with salmeterol is considered a class effect of all LABA. Currently available data are inadequate to determine whether concurrent use of inhaled corticosteroids (ICS) or other long-term asthma control drugs mitigates the increased risk of asthma-related death from LABA. Available data from controlled clinical trials suggest that LABA increase the risk of asthma-related hospitalization in pediatric and adolescent patients. (5.1)**
- **When treating patients with asthma, only prescribe BREO ELLIPTA for patients not adequately controlled on a long-term asthma control medication, such as an ICS, or whose disease severity clearly warrants initiation of treatment with both an ICS and a LABA. Once asthma control is achieved and maintained, assess the patient at regular intervals and step down therapy (e.g., discontinue BREO ELLIPTA) if possible without loss of asthma control and maintain the patient on a long-term asthma control medication, such as an ICS. Do not use BREO ELLIPTA for patients whose asthma is adequately controlled on low- or medium-dose ICS. (1.2, 5.1)**

---------- INDICATIONS AND USAGE----------
BREO ELLIPTA is a combination of fluticasone furoate, an inhaled corticosteroid (ICS), and vilanterol, a long-acting beta$_2$-adrenergic agonist (LABA), indicated for:

- Long-term, once-daily, maintenance treatment of airflow obstruction and reducing exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). (1.1)
- Once-daily treatment of asthma in patients aged 18 years and older. (1.2)

Important limitation: Not indicated for relief of acute bronchospasm. (1.1, 1.2, 5.2)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- For oral inhalation only. (2)
- Maintenance treatment of COPD: 1 inhalation of BREO ELLIPTA 100/25 once daily. (2.1)
- Asthma: 1 inhalation of BREO ELLIPTA 100/25 or BREO ELLIPTA 200/25 once daily. (2.2)

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
Inhalation Powder. Inhaler containing 2 foil blister strips of powder formulation for oral inhalation. One strip contains fluticasone furoate 100 or 200 mcg per blister and the other contains vilanterol 25 mcg per blister. (3)

---------- CONTRAINDICATIONS ----------

- Primary treatment of status asthmaticus or acute episodes of COPD or asthma requiring intensive measures. (4)
- Severe hypersensitivity to milk proteins or any ingredients. (4)

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- LABA increase the risk of asthma-related death and asthma-related hospitalizations. Prescribe only for recommended patient populations. (5.1)
- Do not initiate in acutely deteriorating COPD or asthma. Do not use to treat acute symptoms. (5.2)
- Do not use in combination with an additional medicine containing a LABA because of risk of overdose. (5.3)
- *Candida albicans* infection of the mouth and pharynx may occur. Monitor patients periodically. Advise the patient to rinse his/her mouth with water without swallowing after inhalation to help reduce the risk. (5.4)
- Increased risk of pneumonia in patients with COPD. Monitor patients for signs and symptoms of pneumonia. (5.5)
- Potential worsening of infections (e.g., existing tuberculosis; fungal, bacterial, viral, or parasitic infections; ocular herpes simplex). Use with caution in patients with these infections. More serious or even fatal course of chickenpox or measles can occur in susceptible patients. (5.6)
- Risk of impaired adrenal function when transferring from systemic corticosteroids. Taper patients slowly from systemic corticosteroids if transferring to BREO ELLIPTA. (5.7)
- Hypercorticism and adrenal suppression may occur with very high dosages or at the regular dosage in susceptible individuals. If such changes occur, discontinue BREO ELLIPTA slowly. (5.8)
- If paradoxical bronchospasm occurs, discontinue BREO ELLIPTA and institute alternative therapy. (5.10)
- Use with caution in patients with cardiovascular disorders because of beta-adrenergic stimulation. (5.12)
- Assess for decrease in bone mineral density initially and periodically thereafter. (5.13)
- Close monitoring for glaucoma and cataracts is warranted. (5.14)
- Use with caution in patients with convulsive disorders, thyrotoxicosis, diabetes mellitus, and ketoacidosis. (5.15)
- Be alert to hypokalemia and hyperglycemia. (5.16)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------

- COPD: Most common adverse reactions (incidence greater than or equal to 3%) are nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, headache, and oral candidiasis. (6.1)
- Asthma: Most common adverse reactions (incidence greater than or equal to 2%) are nasopharyngitis, oral candidiasis, headache, influenza, upper respiratory tract infection, bronchitis, sinusitis, oropharyngeal pain, dysphonia, and cough. (6.2)

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 systemic corticosteroid and cardiovascular effects. (7.1)
- Monoamine oxidase inhibitors and tricyclic antidepressants: Use with extreme caution. May potentiate effect of vilanterol on vascular 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)

---------- USE IN SPECIFIC POPULATIONS ----------
Hepatic impairment: Fluticasone furoate exposure may increase in patients with moderate or severe impairment. Monitor for systemic corticosteroid effects. (8.6, 12.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 7/2016

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: ASTHMA-RELATED DEATH
1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Maintenance Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease
1.2 Treatment of Asthma
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Chronic Obstructive Pulmonary Disease
2.2 Asthma

Oct 11 2016 06:38:13

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 BREO ELLIPTA and Use with Other Long-acting $Beta_2$-agonists
5.4 Local Effects of Inhaled Corticosteroids
5.5 Pneumonia
5.6 Immunosuppression
5.7 Transferring Patients from Systemic Corticosteroid Therapy
5.8 Hypercorticism and Adrenal Suppression
5.9 Drug Interactions with Strong Cytochrome P450 3A4 Inhibitors
5.10 Paradoxical Bronchospasm
5.11 Hypersensitivity Reactions, Including Anaphylaxis
5.12 Cardiovascular Effects
5.13 Reduction in Bone Mineral Density
5.14 Glaucoma and Cataracts
5.15 Coexisting Conditions
5.16 Hypokalemia and Hyperglycemia
5.17 Effect on Growth
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience in Chronic Obstructive Pulmonary Disease
6.2 Clinical Trials Experience in Asthma
6.3 Postmarketing 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
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 Fluticasone Furoate
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 Chronic Obstructive Pulmonary Disease
14.2 Asthma
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 $beta_2$-adrenergic agonists (LABA), such as vilanterol, one of the active ingredients in BREO ELLIPTA, 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 LABA. Currently available data are inadequate to determine whether concurrent use of inhaled corticosteroids (ICS) or other long-term asthma control drugs mitigates the increased risk of asthma-related death from LABA. Available data from controlled clinical trials suggest that LABA increase the risk of asthma-related hospitalization in pediatric and adolescent patients.

Therefore, when treating patients with asthma, physicians should only prescribe BREO ELLIPTA for patients not adequately controlled on a long-term asthma control medication, such as an inhaled corticosteroid, or whose disease severity clearly warrants initiation of treatment with both an inhaled corticosteroid and a LABA. Once asthma control is achieved and maintained, assess the patient at regular intervals and step down therapy (e.g., discontinue BREO ELLIPTA) if possible without loss of asthma control and maintain the patient on a long-term asthma control medication, such as an inhaled corticosteroid. Do not use BREO ELLIPTA for patients whose asthma is adequately controlled on low- or medium-dose inhaled corticosteroids *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Maintenance Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

BREO® ELLIPTA® 100/25 is a combination inhaled corticosteroid/long-acting beta$_2$-adrenergic agonist (ICS/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. BREO ELLIPTA 100/25 is also indicated to reduce exacerbations of COPD in patients with a history of exacerbations. BREO ELLIPTA 100/25 once daily is the only strength indicated for the treatment of COPD.

Important Limitation of Use

BREO ELLIPTA is NOT indicated for the relief of acute bronchospasm

1.2 Treatment of Asthma

BREO ELLIPTA is a combination ICS/LABA indicated for the once-daily treatment of asthma in patients aged 18 years and older.

LABA, such as vilanterol, one of the active ingredients in BREO ELLIPTA, increase the risk of asthma-related death. Available data from controlled clinical trials suggest that LABA increase the risk of asthma-related hospitalization in pediatric and adolescent patients *[see Warnings and Precautions (5.1), Adverse Reactions (6.2), Use in Specific Populations (8.4)]*. Therefore, when treating patients with asthma, physicians should only prescribe BREO ELLIPTA for patients not adequately controlled on a long-term asthma control medication, such as an inhaled corticosteroid, or whose disease severity clearly warrants initiation of treatment with both an inhaled corticosteroid and a LABA. Once asthma control is achieved and maintained, assess the patient at regular intervals and step down therapy (e.g., discontinue BREO ELLIPTA) if possible without loss of asthma control and maintain the patient on a long-term asthma control medication, such as an inhaled corticosteroid. Do not use BREO ELLIPTA for patients whose asthma is adequately controlled on low- or medium-dose inhaled corticosteroids.

Important Limitation of Use

BREO ELLIPTA is NOT indicated for the relief of acute bronchospasm.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

BREO ELLIPTA should be administered once daily every day by the orally inhaled route only.

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

After inhalation, the patient should rinse his/her mouth with water without swallowing to help reduce the risk of oropharyngeal candidiasis.

Oct 11 2016 06:38:13

More frequent administration or a greater number of inhalations (more than 1 inhalation daily) of the prescribed strength of BREO ELLIPTA is not recommended as some patients are more likely to experience adverse effects with higher doses. Patients using BREO ELLIPTA should not use additional LABA for any reason. *[See Warnings and Precautions (5.3, 5.5, 5.8, 5.12).]*

2.1 Chronic Obstructive Pulmonary Disease

BREO ELLIPTA 100/25 should be administered as 1 inhalation once daily. The maximum recommended dosage is 1 inhalation of BREO ELLIPTA 100/25 once daily, the only strength indicated for the treatment of COPD.

If shortness of breath occurs in the period between doses, an inhaled, short-acting $beta_2$-agonist (rescue medicine, e.g., albuterol) should be taken for immediate relief.

2.2 Asthma

If asthma symptoms arise in the period between doses, an inhaled, short-acting $beta_2$-agonist (rescue medicine, e.g., albuterol) should be taken for immediate relief.

The recommended starting dosage is BREO ELLIPTA 100/25 or BREO ELLIPTA 200/25 administered as 1 inhalation once daily. The maximum recommended dosage is 1 inhalation of BREO ELLIPTA 200/25 once daily.

The starting dosage is based on patients' asthma severity. For patients previously treated with low- to mid-dose corticosteroid–containing treatment, BREO ELLIPTA 100/25 should be considered. For patients previously treated with mid- to high-dose corticosteroid-containing treatment, BREO ELLIPTA 200/25 should be considered.

The median time to onset, defined as a 100-mL increase from baseline in mean forced expiratory volume in 1 second (FEV_1), was approximately 15 minutes after beginning treatment. Individual patients will experience a variable time to onset and degree of symptom relief.

For patients who do not respond adequately to BREO ELLIPTA 100/25, increasing the dose to BREO ELLIPTA 200/25 may provide additional improvement in asthma control.

If a previously effective dosage regimen of BREO ELLIPTA fails to provide adequate improvement in asthma control, the therapeutic regimen should be reevaluated and additional therapeutic options (e.g., replacing the current strength of BREO ELLIPTA with a higher strength, adding additional inhaled corticosteroid, initiating oral corticosteroids) should be considered.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Inhalation powder: Disposable light grey and pale blue plastic inhaler containing 2 foil blister strips of powder intended for oral inhalation only. One strip contains fluticasone furoate (100 or 200 mcg per blister), and the other strip contains vilanterol (25 mcg per blister).

Oct 11 2016 06:38:13

4 CONTRAINDICATIONS

The use of BREO ELLIPTA is contraindicated in the following conditions:

- Primary treatment of status asthmaticus or other acute episodes of COPD or asthma where intensive measures are required *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
- Severe hypersensitivity to milk proteins or demonstrated hypersensitivity to fluticasone furoate, vilanterol, or any of the excipients *[see Warnings and Precautions (5.11), Description (11)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Asthma-Related Death

LABA, such as vilanterol, one of the active ingredients in BREO ELLIPTA, increase the risk of asthma-related death. Currently available data are inadequate to determine whether concurrent use of inhaled corticosteroids or other long-term asthma control drugs mitigates the increased risk of asthma-related death from LABA. Available data from controlled clinical trials suggest that LABA increase the risk of asthma-related hospitalization in pediatric and adolescent patients. Therefore, when treating patients with asthma, physicians should only prescribe BREO ELLIPTA for patients not adequately controlled on a long-term asthma control medication, such as an inhaled corticosteroid, or whose disease severity clearly warrants initiation of treatment with both an inhaled corticosteroid and a LABA. Once asthma control is achieved and maintained, assess the patient at regular intervals and step down therapy (e.g., discontinue BREO ELLIPTA) if possible without loss of asthma control and maintain the patient on a long-term asthma control medication, such as an inhaled corticosteroid. Do not use BREO ELLIPTA for patients whose asthma is adequately controlled on low- or medium-dose inhaled corticosteroids.

A 28-week, placebo-controlled, US trial that compared 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 BREO ELLIPTA. No trial adequate to determine whether the rate of asthma-related death is increased in subjects treated with BREO ELLIPTA has been conducted.

Data are not available to determine whether the rate of death in patients with COPD is increased by LABA.

5.2 Deterioration of Disease and Acute Episodes

BREO ELLIPTA should not be initiated in patients during rapidly deteriorating or potentially life-threatening episodes of COPD or asthma. BREO ELLIPTA has not been studied in subjects

Oct 11 2016 06:38:13

with acutely deteriorating COPD or asthma. The initiation of BREO ELLIPTA in this setting is not appropriate.

COPD may deteriorate acutely over a period of hours or chronically over several days or longer. If BREO ELLIPTA 100/25 no longer controls symptoms of bronchoconstriction; the patient's inhaled, short-acting, beta$_2$-agonist becomes less effective; or the patient needs more short-acting beta$_2$-agonist than usual, these may be markers of deterioration of disease. In this setting a reevaluation of the patient and the COPD treatment regimen should be undertaken at once. For COPD, increasing the daily dose of BREO ELLIPTA 100/25 is not appropriate in this situation.

Increasing use of inhaled, short-acting beta$_2$-agonists is a marker of deteriorating asthma. In this situation, the patient requires immediate reevaluation with reassessment of the treatment regimen, giving special consideration to the possible need for replacing the current strength of BREO ELLIPTA with a higher strength, adding additional inhaled corticosteroid, or initiating systemic corticosteroids. Patients should not use more than 1 inhalation once daily of BREO ELLIPTA.

BREO ELLIPTA should not be used for the relief of acute symptoms, i.e., as rescue therapy for the treatment of acute episodes of bronchospasm. BREO 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 beta$_2$-agonist.

When beginning treatment with BREO ELLIPTA, patients who have been taking oral or inhaled, short-acting beta$_2$-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 BREO ELLIPTA, the healthcare provider should also prescribe an inhaled, short-acting beta$_2$-agonist and instruct the patient on how it should be used.

5.3 Excessive Use of BREO ELLIPTA and Use with Other Long-acting Beta$_2$-agonists

BREO 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 BREO ELLIPTA should not use another medicine containing a LABA (e.g., salmeterol, formoterol fumarate, arformoterol tartrate, indacaterol) for any reason.

5.4 Local Effects of Inhaled Corticosteroids

In clinical trials, the development of localized infections of the mouth and pharynx with *Candida albicans* has occurred in subjects treated with BREO ELLIPTA. When such an infection develops, it should be treated with appropriate local or systemic (i.e., oral) antifungal therapy while treatment with BREO ELLIPTA continues, but at times therapy with BREO ELLIPTA may need to be interrupted. Advise the patient to rinse his/her mouth with water without swallowing following inhalation to help reduce the risk of oropharyngeal candidiasis.

Oct 11 2016 06:38:13

5.5 Pneumonia

An increase in the incidence of pneumonia has been observed in subjects with COPD receiving BREO ELLIPTA 100/25 in clinical trials. There was also an increased incidence of pneumonias resulting in hospitalization. In some incidences these pneumonia events were fatal. Physicians should remain vigilant for the possible development of pneumonia in patients with COPD as the clinical features of such infections overlap with the symptoms of COPD exacerbations.

In replicate 12-month trials in 3,255 subjects with COPD who had experienced a COPD exacerbation in the previous year, there was a higher incidence of pneumonia reported in subjects receiving fluticasone furoate/vilanterol 50 mcg/25 mcg: 6% (48 of 820 subjects); BREO ELLIPTA 100/25: 6% (51 of 806 subjects); or BREO ELLIPTA 200/25: 7% (55 of 811 subjects) than in subjects receiving vilanterol 25 mcg: 3% (27 of 818 subjects). There was no fatal pneumonia in subjects receiving vilanterol or fluticasone furoate/vilanterol 50 mcg/25 mcg. There was fatal pneumonia in 1 subject receiving BREO ELLIPTA 100/25 and in 7 subjects receiving BREO ELLIPTA 200/25 (less than 1% for each treatment group).

5.6 Immunosuppression

Persons who are using drugs that suppress the immune system are more susceptible to infections than healthy individuals. Chickenpox and measles, for example, can have a more serious or even fatal course in susceptible children or adults using corticosteroids. In such children or adults who have not had these diseases or been properly immunized, particular care should be taken to avoid exposure. How the dose, route, and duration of corticosteroid administration affect the risk of developing a disseminated infection is not known. The contribution of the underlying disease and/or prior corticosteroid treatment to the risk is also not known. If a patient is exposed to chickenpox, prophylaxis with varicella zoster immune globulin (VZIG) may be indicated. If a patient is exposed to measles, prophylaxis with pooled intramuscular immunoglobulin (IG) may be indicated. (See the respective package inserts for complete VZIG and IG prescribing information.) If chickenpox develops, treatment with antiviral agents may be considered.

Inhaled corticosteroids should be used with caution, if at all, in patients with active or quiescent tuberculosis infections of the respiratory tract; systemic fungal, bacterial, viral, or parasitic infections; or ocular herpes simplex.

5.7 Transferring Patients from Systemic Corticosteroid Therapy

Particular care is needed for patients who have been transferred from systemically active corticosteroids to inhaled corticosteroids because deaths due to adrenal insufficiency have occurred in patients with asthma during and after transfer from systemic corticosteroids to less systemically available inhaled corticosteroids. After withdrawal from systemic corticosteroids, a number of months are required for recovery of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) function.

Patients who have been previously maintained on 20 mg or more of prednisone (or its equivalent) may be most susceptible, particularly when their systemic corticosteroids have been

Oct 11 2016 06:38:13

almost completely withdrawn. During this period of HPA suppression, patients may exhibit signs and symptoms of adrenal insufficiency when exposed to trauma, surgery, or infection (particularly gastroenteritis) or other conditions associated with severe electrolyte loss. Although BREO ELLIPTA may control COPD or asthma symptoms during these episodes, in recommended doses it supplies less than normal physiological amounts of glucocorticoid systemically and does NOT provide the mineralocorticoid activity that is necessary for coping with these emergencies.

During periods of stress, a severe COPD exacerbation, or a severe asthma attack, patients who have been withdrawn from systemic corticosteroids should be instructed to resume oral corticosteroids (in large doses) immediately and to contact their physicians for further instruction. These patients should also be instructed to carry a warning card indicating that they may need supplementary systemic corticosteroids during periods of stress, a severe COPD exacerbation, or a severe asthma attack.

Patients requiring oral corticosteroids should be weaned slowly from systemic corticosteroid use after transferring to BREO ELLIPTA. Prednisone reduction can be accomplished by reducing the daily prednisone dose by 2.5 mg on a weekly basis during therapy with BREO ELLIPTA. Lung function (FEV_1 or peak expiratory flow), beta-agonist use, and COPD or asthma symptoms should be carefully monitored during withdrawal of oral corticosteroids. In addition, patients should be observed for signs and symptoms of adrenal insufficiency, such as fatigue, lassitude, weakness, nausea and vomiting, and hypotension.

Transfer of patients from systemic corticosteroid therapy to BREO ELLIPTA may unmask allergic conditions previously suppressed by the systemic corticosteroid therapy (e.g., rhinitis, conjunctivitis, eczema, arthritis, eosinophilic conditions).

During withdrawal from oral corticosteroids, some patients may experience symptoms of systemically active corticosteroid withdrawal (e.g., joint and/or muscular pain, lassitude, depression) despite maintenance or even improvement of respiratory function.

5.8 Hypercorticism and Adrenal Suppression

Inhaled fluticasone furoate is absorbed into the circulation and can be systemically active. Effects of fluticasone furoate on the HPA axis are not observed with the therapeutic doses of BREO ELLIPTA. However, exceeding the recommended dosage or coadministration with a strong cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) inhibitor may result in HPA dysfunction *[see Warnings and Precautions (5.9), Drug Interactions (7.1)]*.

Because of the possibility of significant systemic absorption of inhaled corticosteroids in sensitive patients, patients treated with BREO ELLIPTA should be observed carefully for any evidence of systemic corticosteroid effects. Particular care should be taken in observing patients postoperatively or during periods of stress for evidence of inadequate adrenal response.

Oct 11 2016 06:38:13

It is possible that systemic corticosteroid effects such as hypercorticism and adrenal suppression (including adrenal crisis) may appear in a small number of patients who are sensitive to these effects. If such effects occur, BREO ELLIPTA should be reduced slowly, consistent with accepted procedures for reducing systemic corticosteroids, and other treatments for management of COPD or asthma symptoms should be considered.

5.9 Drug Interactions with Strong Cytochrome P450 3A4 Inhibitors

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

5.10 Paradoxical Bronchospasm

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

5.11 Hypersensitivity Reactions, Including Anaphylaxis

Hypersensitivity reactions such as anaphylaxis, angioedema, rash, and urticaria may occur after administration of BREO ELLIPTA. Discontinue BREO ELLIPTA if such reactions occur. There have been reports of anaphylactic reactions in patients with severe milk protein allergy after inhalation of other powder medications containing lactose; therefore, patients with severe milk protein allergy should not use BREO ELLIPTA *[see Contraindications (4)]*.

5.12 Cardiovascular Effects

Vilanterol, like other beta$_2$-agonists, can produce a clinically significant cardiovascular effect in some patients as measured by increases in pulse rate, systolic or diastolic blood pressure, and also cardiac arrhythmias, such as supraventricular tachycardia and extrasystoles. If such effects occur, BREO 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. Fatalities have been reported in association with excessive use of inhaled sympathomimetic drugs.

In healthy subjects, large doses of inhaled fluticasone furoate/vilanterol (4 times the recommended dose of vilanterol, representing a 12- or 10-fold higher systemic exposure than seen in subjects with COPD or asthma, respectively) have been associated with clinically significant prolongation of the QTc interval, which has the potential for producing ventricular arrhythmias. Therefore, BREO ELLIPTA, like other sympathomimetic amines, should be used

Oct 11 2016 06:38:13

with caution in patients with cardiovascular disorders, especially coronary insufficiency, cardiac arrhythmias, and hypertension.

5.13 Reduction in Bone Mineral Density

Decreases in bone mineral density (BMD) have been observed with long-term administration of products containing inhaled corticosteroids. The clinical significance of small changes in BMD with regard to long-term consequences such as fracture is unknown. Patients with major risk factors for decreased bone mineral content, such as prolonged immobilization, family history of osteoporosis, postmenopausal status, tobacco use, advanced age, poor nutrition, or chronic use of drugs that can reduce bone mass (e.g., anticonvulsants, oral corticosteroids) should be monitored and treated with established standards of care. Since patients with COPD often have multiple risk factors for reduced BMD, assessment of BMD is recommended prior to initiating BREO ELLIPTA and periodically thereafter. If significant reductions in BMD are seen and BREO ELLIPTA is still considered medically important for that patient's COPD therapy, use of medicine to treat or prevent osteoporosis should be strongly considered.

5.14 Glaucoma and Cataracts

Glaucoma, increased intraocular pressure, and cataracts have been reported in patients with COPD or asthma following the long-term administration of inhaled corticosteroids. Therefore, close monitoring is warranted in patients with a change in vision or with a history of increased intraocular pressure, glaucoma, and/or cataracts.

5.15 Coexisting Conditions

BREO 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 $beta_2$-adrenoceptor agonist albuterol, when administered intravenously, have been reported to aggravate preexisting diabetes mellitus and ketoacidosis.

5.16 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 medications may produce transient hyperglycemia in some patients. In clinical trials evaluating BREO ELLIPTA in subjects with COPD or asthma, there was no evidence of a treatment effect on serum glucose or potassium.

5.17 Effect on Growth

Orally inhaled corticosteroids may cause a reduction in growth velocity when administered to children and adolescents. *[See Use in Specific Populations (8.4).]*

Oct 11 2016 06:38:13

6 ADVERSE REACTIONS

LABA, such as vilanterol, one of the active ingredients in BREO ELLIPTA, increase the risk of asthma-related death. Currently available data are inadequate to determine whether concurrent use of inhaled corticosteroids or other long-term asthma control drugs mitigates the increased risk of asthma-related death from LABA. Available data from controlled clinical trials suggest that LABA increase the risk of asthma-related hospitalization in pediatric and adolescent patients. Data from a large placebo-controlled US trial that compared the safety of another LABA (salmeterol) or placebo added to usual asthma therapy showed an increase in asthma-related deaths in subjects receiving salmeterol. *[See Warnings and Precautions (5.1).]*

Systemic and local corticosteroid use may result in the following:

- *Candida albicans* infection *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Increased risk of pneumonia in COPD *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Immunosuppression *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Hypercorticism and adrenal suppression *[see Warnings and Precautions (5.8)]*
- Reduction in bone mineral density *[see Warnings and Precautions (5.13)]*

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.

6.1 Clinical Trials Experience in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

The clinical program for BREO ELLIPTA included 7,700 subjects with COPD in two 6-month lung function trials, two 12-month exacerbation trials, and 6 other trials of shorter duration. A total of 2,034 subjects with COPD received at least 1 dose of BREO ELLIPTA 100/25, and 1,087 subjects received a higher strength of fluticasone furoate/vilanterol. The safety data described below are based on the confirmatory 6- and 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 BREO ELLIPTA 100/25 in Table 1 is based on 2 placebo-controlled, 6-month clinical trials (Trials 1 and 2; n = 1,224 and n = 1,030, respectively). Of the 2,254 subjects, 70% were male and 84% were white. They had a mean age of 62 years and an average smoking history of 44 pack years, with 54% identified as current smokers. At screening, the mean postbronchodilator percent predicted FEV_1 was 48% (range: 14% to 87%), the mean postbronchodilator FEV_1/forced vital capacity (FVC) ratio was 47% (range: 17% to 88%), and the mean percent reversibility was 14% (range: -41% to 152%).

Oct 11 2016 06:38:13

Subjects received 1 inhalation once daily of the following: BREO ELLIPTA 100/25, BREO ELLIPTA 200/25, fluticasone furoate/vilanterol 50 mcg/25 mcg, fluticasone furoate 100 mcg, fluticasone furoate 200 mcg, vilanterol 25 mcg, or placebo.

Table 1. Adverse Reactions with BREO ELLIPTA 100/25 with ≥3% Incidence and More Common than Placebo in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Adverse Reaction	BREO ELLIPTA 100/25 (n = 410) %	Vilanterol 25 mcg (n = 408) %	Fluticasone Furoate 100 mcg (n = 410) %	Placebo (n = 412) %
Infections and infestations				
Nasopharyngitis	9	10	8	8
Upper respiratory tract infection	7	5	4	3
Oropharyngeal candidiasis[a]	5	2	3	2
Nervous system disorders				
Headache	7	9	7	5

[a] Includes oral candidiasis, oropharyngeal candidiasis, candidiasis, and fungal oropharyngitis.

12-Month Trials

Long-term safety data is based on two 12-month trials (Trials 3 and 4; n = 1,633 and n = 1,622, respectively). Trials 3 and 4 included 3,255 subjects, of which 57% were male and 85% were white. They had a mean age of 64 years and an average smoking history of 46 pack years, with 44% identified as current smokers. At screening, the mean postbronchodilator percent predicted FEV_1 was 45% (range: 12% to 91%), and the mean postbronchodilator FEV_1/FVC ratio was 46% (range: 17% to 81%), indicating that the subject population had moderate to very severely impaired airflow obstruction. Subjects received 1 inhalation once daily of the following: BREO ELLIPTA 100/25, BREO ELLIPTA 200/25, fluticasone furoate/vilanterol 50 mcg/25 mcg, or vilanterol 25 mcg. In addition to the reactions shown in Table 1, adverse reactions occurring in greater than or equal to 3% of the subjects treated with BREO ELLIPTA 100/25 (n = 806) for 12 months included back pain, pneumonia *[see Warnings and Precautions (5.5)]*, bronchitis, sinusitis, cough, oropharyngeal pain, arthralgia, influenza, pharyngitis, and pyrexia.

6.2 Clinical Trials Experience in Asthma

BREO ELLIPTA for the treatment of asthma was studied in 18 double-blind, parallel-group, controlled trials (11 with placebo) of 4 to 76 weeks' duration, which enrolled 9,969 subjects with asthma. BREO ELLIPTA 100/25 was studied in 2,369 subjects and BREO ELLIPTA 200/25 was studied in 956 subjects. While subjects aged 12 to 17 years were included in these trials, BREO ELLIPTA is not approved for use in this age group *[see Use in Specific Populations*

Oct 11 2016 06:38:13

(8.4)]. The safety data described below are based on two 12-week efficacy trials, one 24-week efficacy trial, and two long-term trials.

12-Week Trials

Trial 1 was a 12-week trial that evaluated the efficacy of BREO ELLIPTA 100/25 in adolescent and adult subjects with asthma compared with fluticasone furoate 100 mcg and placebo. Of the 609 subjects, 58% were female and 84% were white; the mean age was 40 years. The incidence of adverse reactions associated with BREO ELLIPTA 100/25 is shown in Table 2.

Table 2. Adverse Reactions with BREO ELLIPTA 100/25 with ≥2% Incidence and More Common than Placebo in Subjects with Asthma (Trial 1)

Adverse Reaction	BREO ELLIPTA 100/25 (n = 201) %	Fluticasone Furoate 100 mcg (n = 205) %	Placebo (n = 203) %
Infections and infestations			
Nasopharyngitis	10	7	7
Oral candidiasis[a]	2	2	0
Nervous system disorders			
Headache	5	4	4
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders			
Oropharyngeal pain	2	2	1
Dysphonia	2	1	0

[a] Includes oral candidiasis and oropharyngeal candidiasis.

Trial 2 was a 12-week trial that evaluated the efficacy of BREO ELLIPTA 100/25, BREO ELLIPTA 200/25, and fluticasone furoate 100 mcg in adolescent and adult subjects with asthma. This trial did not have a placebo arm. Of the 1,039 subjects, 60% were female and 88% were white; the mean age was 46 years. The incidence of adverse reactions associated with BREO ELLIPTA 100/25 and BREO ELLIPTA 200/25 is shown in Table 3.

Oct 11 2016 06:38:13

Table 3. Adverse Reactions with BREO ELLIPTA 100/25 and BREO ELLIPTA 200/25 with ≥2% Incidence in Subjects with Asthma (Trial 2)

Adverse Reaction	BREO ELLIPTA 200/25 (n = 346) %	BREO ELLIPTA 100/25 (n = 346) %	Fluticasone Furoate 100 mcg (n = 347) %
Nervous system disorders			
Headache	8	8	9
Infections and infestations			
Nasopharyngitis	7	6	7
Influenza	3	3	1
Upper respiratory tract infection	2	2	3
Sinusitis	2	1	<1
Bronchitis	2	<1	2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Oropharyngeal pain	2	2	1
Cough	1	2	1

24-Week Trial

Trial 3 was a 24-week trial that evaluated the efficacy of BREO ELLIPTA 200/25 once daily, fluticasone furoate 200 mcg once daily, and fluticasone propionate 500 mcg twice daily in adolescent and adult subjects with asthma. Of the 586 subjects, 59% were female and 84% were white; the mean age was 46 years. This trial did not have a placebo arm. In addition to the reactions shown in Tables 2 and 3, adverse reactions occurring in greater than or equal to 2% of subjects treated with BREO ELLIPTA 200/25 included viral respiratory tract infection, pharyngitis, pyrexia, and arthralgia.

12-Month Trial

Long-term safety data is based on a 12-month trial that evaluated the safety of BREO ELLIPTA 100/25 once daily (n = 201), BREO ELLIPTA 200/25 once daily (n = 202), and fluticasone propionate 500 mcg twice daily (n = 100) in adolescent and adult subjects with asthma (Trial 4). Overall, 63% were female and 67% were white. The mean age was 39 years; adolescents (aged 12 to 17 years) made up 16% of the population. In addition to the reactions shown in Tables 2 and 3, adverse reactions occurring in greater than or equal to 2% of the subjects treated with BREO ELLIPTA 100/25 or BREO ELLIPTA 200/25 for 12 months included pyrexia, back pain, extrasystoles, upper abdominal pain, respiratory tract infection, allergic rhinitis, pharyngitis, rhinitis, arthralgia, supraventricular extrasystoles, ventricular extrasystoles, acute sinusitis, and pneumonia.

Oct 11 2016 06:38:13

Exacerbation Trial

In a 24- to 76-week trial, subjects received BREO ELLIPTA 100/25 (n = 1,009) or fluticasone furoate 100 mcg (n = 1,010) (Trial 5). Subjects participating in this trial had a history of one or more asthma exacerbations that required treatment with oral/systemic corticosteroids or emergency department visit or in-patient hospitalization for the treatment of asthma in the year prior to trial entry. Overall, 67% were female and 73% were white; the mean age was 42 years (adolescents aged 12 to 17 years made up 14% of the population). While subjects aged 12 to 17 years were included in this trial, BREO ELLIPTA is not approved for use in this age group *[see Use in Specific Populations (8.4)]*. Asthma-related hospitalizations occurred in 10 subjects (1%) treated with BREO ELLIPTA 100/25 compared with 7 subjects (0.7%) treated with fluticasone furoate 100 mcg. Among subjects aged 12 to 17 years, asthma-related hospitalizations occurred in 4 subjects (2.6%) treated with BREO ELLIPTA 100/25 (n = 151) compared with 0 subjects treated with fluticasone furoate 100 mcg (n = 130). There were no asthma-related deaths or asthma-related intubations observed in this trial.

6.3 Postmarketing Experience

In addition to adverse reactions reported from clinical trials, the following adverse reactions have been identified during postapproval use of BREO ELLIPTA. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure. These events have been chosen for inclusion due to either their seriousness, frequency of reporting, or causal connection to BREO ELLIPTA or a combination of these factors.

Cardiac Disorders

Palpitations, tachycardia.

Immune System Disorders

Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, angioedema, rash, and urticaria.

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders

Muscle spasms.

Nervous System Disorders

Tremor.

Psychiatric Disorders

Nervousness.

Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders

Paradoxical bronchospasm.

Oct 11 2016 06:38:13

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Inhibitors of Cytochrome P450 3A4

Fluticasone furoate and vilanterol, the individual components of BREO ELLIPTA, are both substrates of CYP3A4. Concomitant administration of the strong CYP3A4 inhibitor ketoconazole increases the systemic exposure to fluticasone furoate and vilanterol. Caution should be exercised when considering the coadministration of BREO ELLIPTA with long-term 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 (5.9), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.2 Monoamine Oxidase Inhibitors and Tricyclic Antidepressants

Vilanterol, like other beta$_2$-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 BREO ELLIPTA, but may also produce severe bronchospasm in patients with COPD or asthma. Therefore, patients with COPD or asthma 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, 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 beta-agonists with non–potassium-sparing diuretics.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Teratogenic Effects

Pregnancy Category C. There are no adequate and well-controlled trials with BREO ELLIPTA in pregnant women. Corticosteroids and beta$_2$-agonists have been shown to be teratogenic in laboratory animals when administered systemically at relatively low dosage levels. Because

Oct 11 2016 06:38:13

animal reproduction studies are not always predictive of human response, BREO 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 BREO ELLIPTA.

Fluticasone Furoate and Vilanterol: There was no evidence of teratogenic interactions between fluticasone furoate and vilanterol in rats at approximately 5 and 40 times, respectively, the maximum recommended human daily inhalation dose (MRHDID) in adults (on a mcg/m^2 basis at maternal inhaled doses of fluticasone furoate and vilanterol, alone or in combination, up to approximately 95 mcg/kg/day).

Fluticasone Furoate: There were no teratogenic effects in rats and rabbits at approximately 4 and 1 times, respectively, the MRHDID in adults (on a mcg/m^2 basis at maternal inhaled doses up to 91 and 8 mcg/kg/day in rats and rabbits, respectively). There were no effects on perinatal and postnatal development in rats at approximately 1 time the MRHDID in adults (on a mcg/m^2 basis at maternal doses up to 27 mcg/kg/day).

Vilanterol: There were no teratogenic effects in rats and rabbits at approximately 13,000 and 160 times, respectively, the MRHDID in adults (on a mcg/m^2 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 1,000 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. There were no effects on perinatal and postnatal development in rats at approximately 3,900 times the MRHDID in adults (on a mcg/m^2 basis at maternal oral doses up to 10,000 mcg/kg/day).

Nonteratogenic Effects

Hypoadrenalism may occur in infants born of mothers receiving corticosteroids during pregnancy. Such infants should be carefully monitored.

8.2 Labor and Delivery

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

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

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether fluticasone furoate or vilanterol are excreted in human breast milk. However, other corticosteroids and $beta_2$-agonists have been detected in human milk. Since there are no data from controlled trials on the use of BREO ELLIPTA by nursing mothers, caution should be exercised when it is administered to a nursing woman.

Oct 11 2016 06:38:13

8.4 Pediatric Use

BREO ELLIPTA is not indicated for use in children and adolescents. The safety and efficacy in pediatric patients (aged 17 years and younger) have not been established.

In a 24- to 76-week exacerbation trial, subjects received BREO ELLIPTA 100/25 (n = 1,009) or fluticasone furoate 100 mcg (n = 1,010). Subjects had a mean age of 42 years and a history of one or more asthma exacerbations that required treatment with oral/systemic corticosteroids or emergency department visit or in-patient hospitalization for the treatment of asthma in the year prior to study entry. *[See Clinical Studies (14.2).]* Adolescents aged 12 to 17 years made up 14% of the study population (n = 281), with a mean exposure of 352 days for subjects in this age group treated with BREO ELLIPTA 100/25 (n = 151) and 355 days for subjects in this age group treated with fluticasone furoate 100 mcg (n = 130). In this age group, 10% of subjects treated with BREO ELLIPTA 100/25 reported an asthma exacerbation compared with 7% for subjects treated with fluticasone furoate 100 mcg. Among the adolescents, asthma-related hospitalizations occurred in 4 subjects (2.6%) treated with BREO ELLIPTA 100/25 compared with 0 subjects treated with fluticasone furoate 100 mcg. There were no asthma-related deaths or asthma-related intubations observed in the adolescent age group.

Effects on Growth

Orally inhaled corticosteroids may cause a reduction in growth velocity when administered to children and adolescents. A reduction of growth velocity in children and adolescents may occur as a result of poorly controlled asthma or from use of corticosteroids, including inhaled corticosteroids. The effects of long-term treatment of children and adolescents with inhaled corticosteroids, including fluticasone furoate, on final adult height are not known.

Controlled clinical trials have shown that inhaled corticosteroids may cause a reduction in growth in children. In these trials, the mean reduction in growth velocity was approximately 1 cm/year (range: 0.3 to 1.8 cm/year) and appears to be related to dose and duration of exposure. This effect has been observed in the absence of laboratory evidence of HPA axis suppression, suggesting that growth velocity is a more sensitive indicator of systemic corticosteroid exposure in children than some commonly used tests of HPA axis function. The long-term effects of this reduction in growth velocity associated with orally inhaled corticosteroids, including the impact on final adult height, are unknown. The potential for “catch-up” growth following discontinuation of treatment with orally inhaled corticosteroids has not been adequately studied. The growth of children and adolescents receiving orally inhaled corticosteroids, including BREO ELLIPTA, should be monitored routinely (e.g., via stadiometry). The potential growth effects of prolonged treatment should be weighed against the clinical benefits obtained and the risks associated with alternative therapies. To minimize the systemic effects of orally inhaled corticosteroids, including BREO ELLIPTA, each patient should be titrated to the lowest dose that effectively controls his/her symptoms.

Oct 11 2016 06:38:13

A randomized, double-blind, parallel-group, multicenter, 1-year, placebo-controlled trial evaluated the effect of once-daily treatment with 110 mcg of fluticasone furoate in the nasal spray formulation on growth velocity assessed by stadiometry. The subjects were 474 prepubescent children (girls aged 5 to 7.5 years and boys aged 5 to 8.5 years). Mean growth velocity over the 52-week treatment period was lower in the subjects receiving fluticasone furoate nasal spray (5.19 cm/year) compared with placebo (5.46 cm/year). The mean reduction in growth velocity was 0.27 cm/year (95% CI: 0.06 to 0.48) *[see Warnings and Precautions (5.17)]*.

8.5 Geriatric Use

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

Clinical trials of BREO ELLIPTA for COPD included 2,508 subjects aged 65 and older and 564 subjects aged 75 and older. Clinical trials of BREO ELLIPTA for asthma included 854 subjects aged 65 years 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

Fluticasone furoate systemic exposure increased by up to 3-fold in subjects with hepatic impairment compared with healthy subjects. Hepatic impairment had no effect on vilanterol systemic exposure. Use BREO ELLIPTA with caution in patients with moderate or severe hepatic impairment. Monitor patients for corticosteroid-related side effects *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.7 Renal Impairment

There were no significant increases in either fluticasone furoate or vilanterol exposure in subjects with severe renal impairment (CrCl less than 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 human overdosage data has been reported for BREO ELLIPTA.

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

Oct 11 2016 06:38:13

10.1 Fluticasone Furoate

Because of low systemic bioavailability (15.2%) and an absence of acute drug-related systemic findings in clinical trials, overdosage of fluticasone furoate is unlikely to require any treatment other than observation. If used at excessive doses for prolonged periods, systemic effects such as hypercorticism may occur *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

Single- and repeat-dose trials of fluticasone furoate at doses of 50 to 4,000 mcg have been studied in human subjects. Decreases in mean serum cortisol were observed at dosages of 500 mcg or higher given once daily for 14 days.

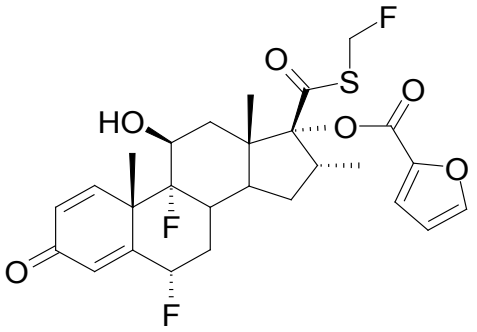
10.2 Vilanterol

The expected signs and symptoms with overdosage 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., seizures, angina, hypertension or hypotension, tachycardia with rates up to 200 beats/min, arrhythmias, nervousness, headache, tremor, 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

BREO ELLIPTA 100/25 and BREO ELLIPTA 200/25 are inhalation powders for oral inhalation that contain a combination of fluticasone furoate (an ICS) and vilanterol (a LABA).

One active component of BREO ELLIPTA is fluticasone furoate, a synthetic trifluorinated corticosteroid having the chemical name (6α,11β,16α,17α)-6,9-difluoro-17-{[(fluoro-methyl)thio]carbonyl}-11-hydroxy-16-methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17-yl 2-furancarboxylate and the following chemical structure:

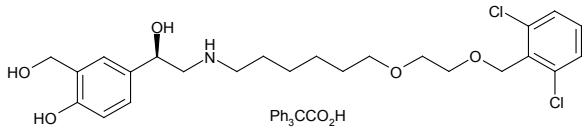


Fluticasone furoate is a white powder with a molecular weight of 538.6, and the empirical formula is $C_{27}H_{29}F_3O_6S$. It is practically insoluble in water.

The other active component of BREO ELLIPTA is vilanterol trifenatate, a LABA with the chemical name triphenylacetic acid-4-{(1*R*)-2-[(6-{2-[2,6-dicholorobenzyl)oxy]ethoxy}

Oct 11 2016 06:38:13

hexyl)amino]-1-hydroxyethyl}-2-(hydroxymethyl)phenol (1:1) and the following chemical structure:



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

BREO ELLIPTA is a light grey and pale blue plastic inhaler containing 2 foil blister strips. Each blister on one strip contains a white powder mix of micronized fluticasone furoate (100 or 200 mcg) and lactose monohydrate (12.4 mg), and each blister on the other strip contains a white powder mix of micronized vilanterol trifenatate (40 mcg equivalent to 25 mcg of vilanterol), magnesium stearate (125 mcg), and lactose monohydrate (12.34 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, BREO ELLIPTA delivers 92 and 184 mcg of fluticasone furoate and 22 mcg of vilanterol per blister 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 FEV_1/FVC less than 70% and FEV_1 less than 30% predicted or FEV_1 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).

In adult subjects with severe asthma, mean peak inspiratory flow through the ELLIPTA inhaler was 96.6 L/min (range: 72.4 to 124.6 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

BREO ELLIPTA

Since BREO ELLIPTA contains both fluticasone furoate and vilanterol, the mechanisms of action described below for the individual components apply to BREO ELLIPTA. These drugs represent 2 different classes of medications (a synthetic corticosteroid and a LABA) that have different effects on clinical and physiological indices.

Oct 11 2016 06:38:13

Fluticasone Furoate

Fluticasone furoate is a synthetic trifluorinated corticosteroid with anti-inflammatory activity. Fluticasone furoate has been shown in vitro to exhibit a binding affinity for the human glucocorticoid receptor that is approximately 29.9 times that of dexamethasone and 1.7 times that of fluticasone propionate. The clinical relevance of these findings is unknown.

The precise mechanism through which fluticasone furoate affects COPD and asthma symptoms is not known. Inflammation is an important component in the pathogenesis of COPD and asthma. Corticosteroids have been shown to have a wide range of actions on multiple cell types (e.g., mast cells, eosinophils, neutrophils, macrophages, lymphocytes) and mediators (e.g., histamine, eicosanoids, leukotrienes, cytokines) involved in inflammation. Specific effects of fluticasone furoate demonstrated in in vitro and in vivo models included activation of the glucocorticoid response element, inhibition of pro-inflammatory transcription factors such as NFkB, and inhibition of antigen-induced lung eosinophilia in sensitized rats. These anti-inflammatory actions of corticosteroids may contribute to their efficacy.

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 $beta_2$-receptors are the predominant adrenergic receptors in bronchial smooth muscle and $beta_1$-receptors are the predominant receptors in the heart, there are also $beta_2$-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 $beta_2$-agonists may have cardiac effects.

The pharmacologic effects of $beta_2$-adrenoceptor agonist drugs, including vilanterol, are at least in part attributable to stimulation of intracellular adenyl 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 study in 85 healthy volunteers. The maximum mean (95% upper confidence bound) difference in QTcF from placebo after baseline-correction was 4.9 (7.5) milliseconds and 9.6 (12.2) milliseconds seen 30 minutes after dosing for fluticasone furoate/vilanterol 200 mcg/25 mcg and fluticasone furoate/vilanterol 800 mcg/100 mcg, respectively.

Oct 11 2016 06:38:13

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 7.8 (9.4) beats/min and 17.1 (18.7) beats/min seen 10 minutes after dosing for fluticasone furoate/vilanterol 200 mcg/25 mcg and fluticasone furoate/vilanterol 800 mcg/100 mcg, respectively.

HPA Axis Effects

Healthy Subjects: Inhaled fluticasone furoate at repeat doses up to 400 mcg was not associated with statistically significant decreases in serum or urinary cortisol in healthy subjects. Decreases in serum and urine cortisol levels were observed at fluticasone furoate exposures several-fold higher than exposures observed at the therapeutic dose.

Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: In a trial with subjects with COPD, treatment with fluticasone furoate (50, 100, or 200 mcg)/vilanterol 25 mcg, vilanterol 25 mcg, and fluticasone furoate (100 or 200 mcg) for 6 months did not affect 24-hour urinary cortisol excretion. A separate trial with subjects with COPD demonstrated no effects on serum cortisol after 28 days of treatment with fluticasone furoate (50, 100, or 200 mcg)/vilanterol 25 mcg.

Subjects with Asthma: A randomized, double-blind, parallel-group trial in 185 subjects with asthma showed no difference between once-daily treatment with fluticasone furoate/vilanterol 100 mcg/25 mcg or fluticasone furoate/vilanterol 200 mcg/25 mcg compared with placebo on serum cortisol weighted mean (0 to 24 hours), serum cortisol $AUC_{(0-24)}$, and 24-hour urinary cortisol after 6 weeks of treatment, whereas prednisolone 10 mg given once daily for 7 days resulted in significant cortisol suppression.

12.3 Pharmacokinetics

Linear pharmacokinetics was observed for fluticasone furoate (200 to 800 mcg) and vilanterol (25 to 100 mcg). On repeated once-daily inhalation administration, steady state of fluticasone furoate and vilanterol plasma concentrations was achieved after 6 days, and the accumulation was up to 2.6-fold for fluticasone furoate and 2.4-fold for vilanterol as compared with single dose.

Absorption

Fluticasone Furoate: Fluticasone furoate plasma levels may not predict therapeutic effect. Peak plasma concentrations are reached within 0.5 to 1 hour. Absolute bioavailability of fluticasone furoate when administrated by inhalation was 15.2%, primarily due to absorption of the inhaled portion of the dose delivered to the lung. Oral bioavailability from the swallowed portion of the dose is low (approximately 1.3%) due to extensive first-pass metabolism. Systemic exposure (AUC) in subjects with COPD or asthma was 46% or 7% lower, respectively, than observed in healthy subjects.

Vilanterol: Vilanterol plasma levels may not predict therapeutic effect. Peak plasma concentrations are reached within 10 minutes following inhalation. Absolute bioavailability of

Oct 11 2016 06:38:13

vilanterol when administrated by inhalation was 27.3%, primarily due to absorption of the inhaled portion of the dose delivered to the lung. Oral bioavailability from the swallowed portion of the dose of vilanterol is low (less than 2%) due to extensive first-pass metabolism. Systemic exposure (AUC) in subjects with COPD was 24% higher than observed in healthy subjects. Systemic exposure (AUC) in subjects with asthma was 21% lower than observed in healthy subjects.

Distribution

Fluticasone Furoate: Following intravenous administration to healthy subjects, the mean volume of distribution at steady state was 661 L. Binding of fluticasone furoate to human plasma proteins was high (99.6%).

Vilanterol: Following intravenous administration to healthy subjects, the mean volume of distribution at steady state was 165 L. Binding of vilanterol to human plasma proteins was 93.9%.

Metabolism

Fluticasone Furoate: Fluticasone furoate is cleared from systemic circulation principally by hepatic metabolism via CYP3A4 to metabolites with significantly reduced corticosteroid activity. There was no in vivo evidence for cleavage of the furoate moiety resulting in the formation of fluticasone.

Vilanterol: Vilanterol is mainly metabolized, principally via CYP3A4, to a range of metabolites with significantly reduced β_1- and β_2-agonist activity.

Elimination

Fluticasone Furoate: Fluticasone furoate and its metabolites are eliminated primarily in the feces, accounting for approximately 101% and 90% of the orally and intravenously administered doses, respectively. Urinary excretion accounted for approximately 1% and 2% of the orally and intravenously administered doses, respectively. Following repeat-dose inhaled administration, the plasma elimination phase half-life averaged 24 hours.

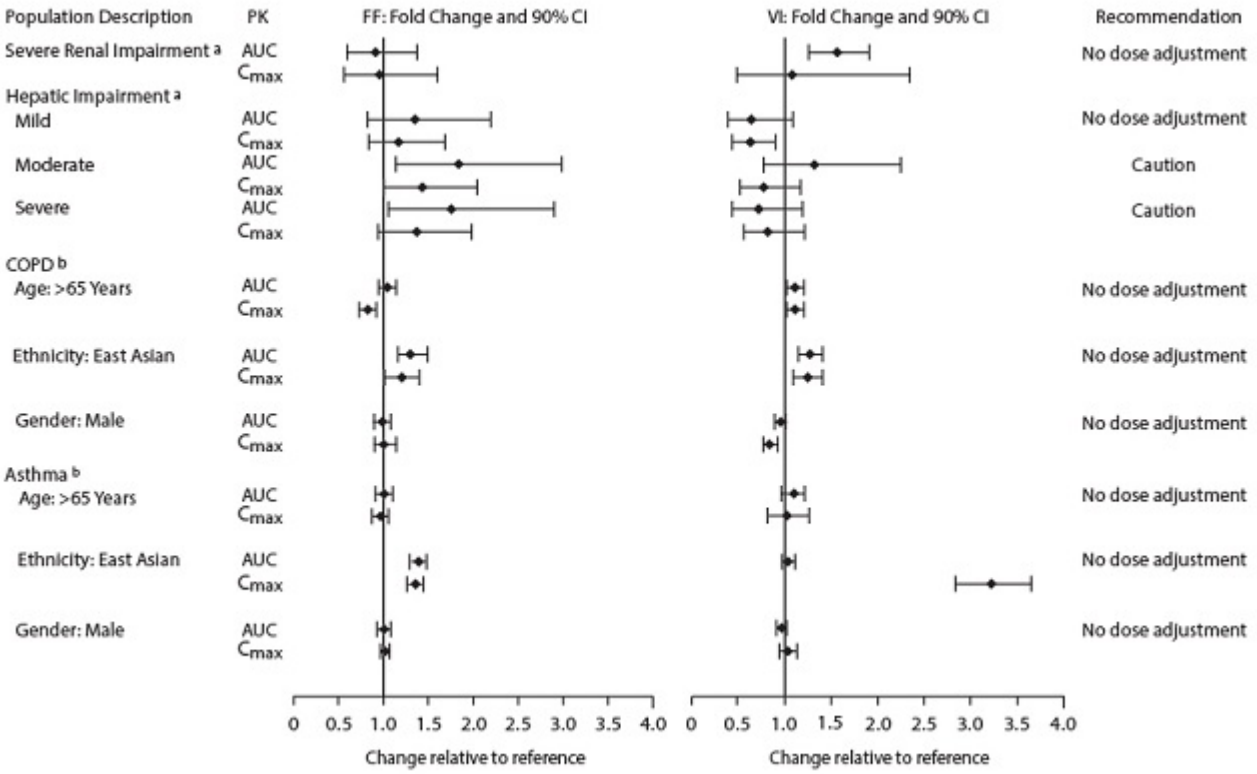
Vilanterol: Following oral administration, vilanterol was eliminated mainly by metabolism followed by excretion of metabolites in urine and feces (approximately 70% and 30% of the recovered radioactive dose, respectively). The plasma elimination half-life of vilanterol, as determined from inhalation administration of multiple doses of vilanterol 25 mcg, is 21.3 hours in subjects with COPD and 16.0 hours in subjects with asthma.

Special Populations

The effect of renal and hepatic impairment and other intrinsic factors on the pharmacokinetics of fluticasone furoate and vilanterol is shown in Figure 1.

Oct 11 2016 06:38:13

Figure 1. Impact of Intrinsic Factors on the Pharmacokinetics (PK) of Fluticasone Furoate (FF) and Vilanterol (VI) Following Administration as Fluticasone Furoate/Vilanterol Combination



[a] Severe renal impairment (CrCl less than 30 mL/min) compared with healthy subjects; mild (Child-Pugh A), moderate (Child-Pugh B), and severe (Child-Pugh C) hepatic impairment compared with healthy subjects.

[b] For COPD and asthma, the following comparisons were made: age compared with less than or equal to 65 years, gender compared with female, and ethnicity compared with white.

Race: Systemic exposure [$AUC_{(0-24)}$] to inhaled fluticasone furoate 200 mcg was 27% to 49% higher in healthy subjects of Japanese, Korean, and Chinese heritage compared with white subjects. Similar differences were observed for subjects with COPD or asthma (Figure 1). However, there is no evidence that this higher exposure to fluticasone furoate results in clinically relevant effects on urinary cortisol excretion or on efficacy in these racial groups.

There was no effect of race on the pharmacokinetics of vilanterol in subjects with COPD. In subjects with asthma, vilanterol C_{max} is estimated to be higher (3-fold) and $AUC_{(0-24)}$ comparable for those subjects from an Asian heritage compared with subjects from a non-Asian heritage. However, the higher C_{max} values are similar to those seen in healthy subjects.

Hepatic Impairment: Fluticasone Furoate: Following repeat dosing of fluticasone furoate/vilanterol 200 mcg/25 mcg (100 mcg/12.5 mcg in the severe impairment group) for

Oct 11 2016 06:38:13

7 days, there was an increase of 34%, 83%, and 75% in fluticasone furoate systemic exposure (AUC) in subjects with mild, moderate, and severe hepatic impairment, respectively, compared with healthy subjects (Figure 1).

In subjects with moderate hepatic impairment receiving fluticasone furoate/vilanterol 200 mcg/25 mcg, mean serum cortisol (0 to 24 hours) was reduced by 34% (90% CI: 11%, 51%) compared with healthy subjects. In subjects with severe hepatic impairment receiving fluticasone furoate/vilanterol 100 mcg/12.5 mcg, mean serum cortisol (0 to 24 hours) was increased by 14% (90% CI: -16%, 55%) compared with healthy subjects. Patients with moderate to severe hepatic disease should be closely monitored.

Vilanterol: Hepatic impairment had no effect on vilanterol systemic exposure [C_{max} and $AUC_{(0-24)}$ on Day 7] following repeat-dose administration of fluticasone furoate/vilanterol 200 mcg/25 mcg (100 mcg/12.5 mcg in the severe impairment group) for 7 days (Figure 1).

There were no additional clinically relevant effects of the fluticasone furoate/vilanterol combinations on heart rate or serum potassium in subjects with mild or moderate hepatic impairment (vilanterol 25 mcg combination) or with severe hepatic impairment (vilanterol 12.5 mcg combination) compared with healthy subjects.

Renal Impairment: Fluticasone furoate 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 (Figure 1). There was no evidence of greater corticosteroid or beta-agonist class-related systemic effects (assessed by serum cortisol, heart rate, and serum potassium) in subjects with severe renal impairment compared with healthy subjects.

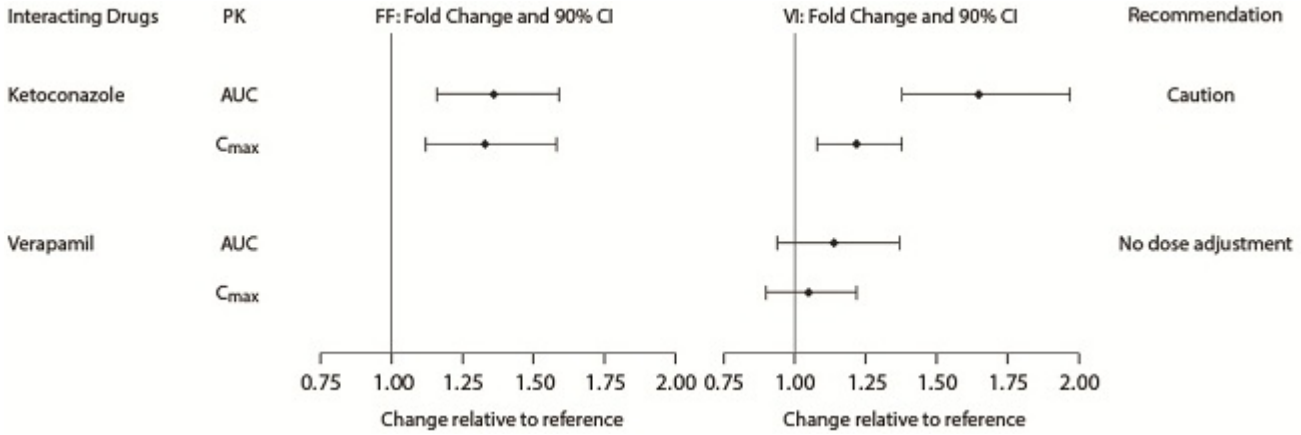
Drug Interactions

There were no clinically relevant differences in the pharmacokinetics or pharmacodynamics of either fluticasone furoate or vilanterol when administered in combination compared with administration alone. The potential for fluticasone furoate and vilanterol to inhibit or induce metabolic enzymes and transporter systems is negligible at low inhalation doses.

Inhibitors of Cytochrome P450 3A4: The exposure (AUC) of fluticasone furoate and vilanterol were 36% and 65% higher, respectively, when coadministered with ketoconazole 400 mg compared with placebo (Figure 2). The increase in fluticasone furoate exposure was associated with a 27% reduction in weighted mean serum cortisol (0 to 24 hours). The increase in vilanterol exposure was not associated with an increase in beta-agonist–related systemic effects on heart rate or blood potassium.

Oct 11 2016 06:38:13

Figure 2. Impact of Coadministered Drugs[a] on the Pharmacokinetics (PK) of Fluticasone Furoate (FF) and Vilanterol (VI) Following Administration as Fluticasone Furoate/Vilanterol Combination or Vilanterol Coadministered with a Long-acting Muscarinic Antagonist



[a] Compared with placebo group.

Inhibitors of P-glycoprotein: Fluticasone furoate and vilanterol are both substrates of P-glycoprotein (P-gp). Coadministration of repeat-dose (240 mg once daily) verapamil (a potent P-gp inhibitor and moderate CYP3A4 inhibitor) did not affect the vilanterol C_{max} or AUC in healthy subjects (Figure 2). Drug interaction trials with a specific P-gp inhibitor and fluticasone furoate have not been conducted.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

BREO ELLIPTA

No studies of carcinogenicity, mutagenicity, or impairment of fertility were conducted with BREO ELLIPTA; however, studies are available for the individual components, fluticasone furoate and vilanterol, as described below.

Fluticasone Furoate

Fluticasone furoate produced no treatment-related increases in the incidence of tumors in 2-year inhalation studies in rats and mice at inhaled doses up to 9 and 19 mcg/kg/day, respectively (approximately 0.5 times the MRHDID in adults on a mcg/m^2 basis).

Fluticasone furoate did not induce gene mutation in bacteria or chromosomal damage in a mammalian cell mutation test in mouse lymphoma L5178Y cells in vitro. There was also no evidence of genotoxicity in the in vivo micronucleus test in rats.

Oct 11 2016 06:38:13

No evidence of impairment of fertility was observed in male and female rats at inhaled fluticasone furoate doses up to 29 and 91 mcg/kg/day, respectively (approximately 1 and 4 times, respectively, the MRHDID in adults on a mcg/m^2 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 8,750 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 530 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 45 times the MRHDID in adults on an AUC basis). No tumors were seen at an inhalation dose of 10.5 mcg/kg/day (approximately 2 times 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 14,000 times, respectively, the MRHDID in adults on a mcg/m^2 basis).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Chronic Obstructive Pulmonary Disease

The safety and efficacy of BREO ELLIPTA were evaluated in 7,700 subjects with COPD. The development program included 4 confirmatory trials of 6 and 12 months' duration, three 12-week active comparator trials with fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg, and dose-ranging trials of shorter duration. The efficacy of BREO ELLIPTA is based primarily on the dose-ranging trials and the 4 confirmatory trials described below.

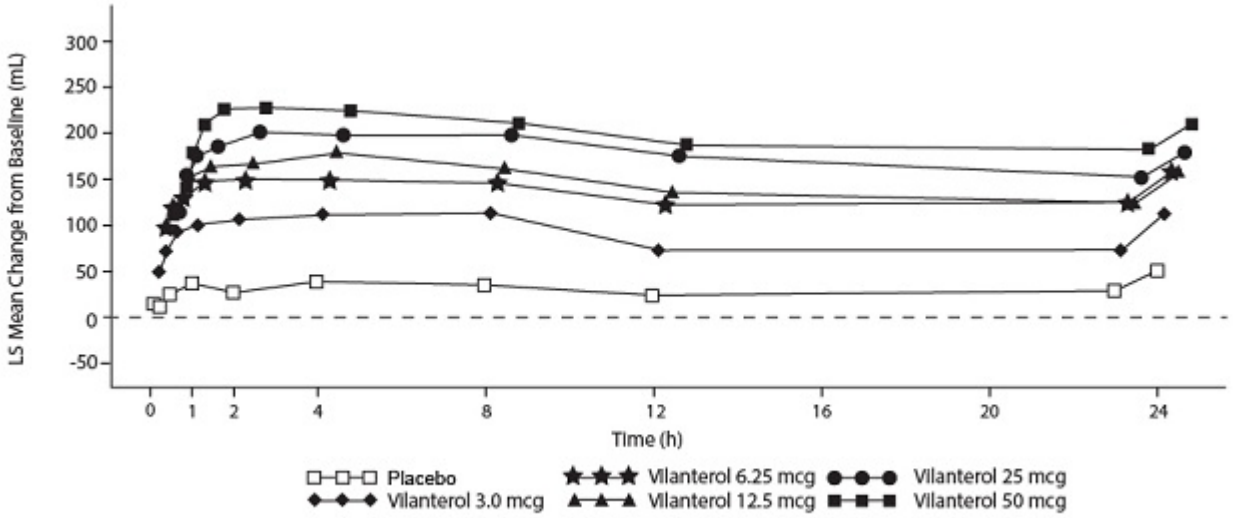
Dose Selection for Vilanterol

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 from baseline in FEV_1 at Day 1 and Day 28 (Figure 3).

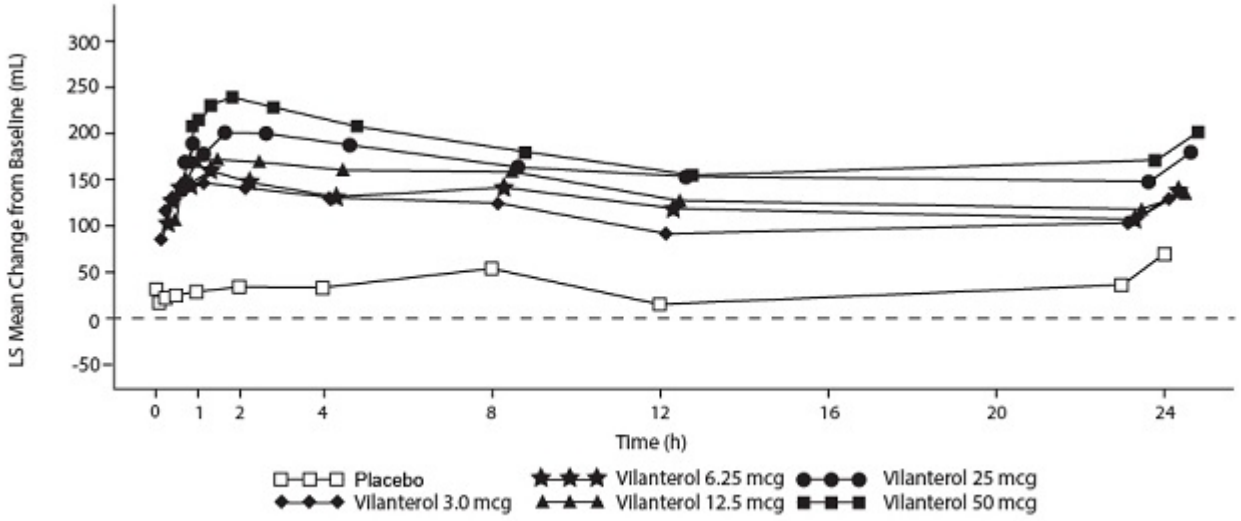
Oct 11 2016 06:38:13

Figure 3. Least Squares (LS) Mean Change from Baseline in Postdose Serial FEV_1 (0-24 h) (mL) on Days 1 and 28

Day 1



Day 28



The differences in trough FEV_1 on Day 28 from placebo for the 3-, 6.25-, 12.5-, 25-, and 50-mcg doses were 92 mL (95% CI: 39, 144), 98 mL (95% CI: 46, 150), 110 mL (95% CI: 57, 162), 137 mL (95% CI: 85, 190), and 165 mL (95% CI: 112, 217), respectively. These results supported the evaluation of vilanterol 25 mcg once daily in the confirmatory trials for COPD.

Oct 11 2016 06:38:13

Dose Selection for Fluticasone Furoate

Dose selection of fluticasone furoate for Phase III trials in subjects with COPD was based on dose-ranging trials conducted in subjects with asthma; these trials are described in detail below *[see Clinical Studies (14.2)]*.

Confirmatory Trials

The 4 confirmatory trials evaluated the efficacy of BREO ELLIPTA on lung function (Trials 1 and 2) and exacerbations (Trials 3 and 4).

Lung Function: Trials 1 and 2 were 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trials designed to evaluate the efficacy of BREO ELLIPTA on lung function in subjects with COPD. In Trial 1, subjects were randomized to BREO ELLIPTA 100/25, BREO ELLIPTA 200/25, fluticasone furoate 100 mcg, fluticasone furoate 200 mcg, vilanterol 25 mcg, and placebo. In Trial 2, subjects were randomized to BREO ELLIPTA 100/25, fluticasone furoate/vilanterol 50 mcg/25 mcg, fluticasone furoate 100 mcg, vilanterol 25 mcg, and placebo. All treatments were administered as 1 inhalation once daily.

Of the 2,254 patients, 70% were male and 84% were white. They had a mean age of 62 years and an average smoking history of 44 pack years, with 54% identified as current smokers. At screening, the mean postbronchodilator percent predicted FEV_1 was 48% (range: 14% to 87%), mean postbronchodilator FEV_1/FVC ratio was 47% (range: 17% to 88%), and the mean percent reversibility was 14% (range: -41% to 152%).

The co-primary efficacy variables in both trials were weighted mean FEV_1 (0 to 4 hours) postdose on Day 168 and change from baseline in trough FEV_1 on Day 169 (the mean of the FEV_1 values obtained 23 and 24 hours after the final dose on Day 168). The weighted mean comparison of the fluticasone furoate/vilanterol combination with fluticasone furoate was assessed to evaluate the contribution of vilanterol to BREO ELLIPTA. The trough FEV_1 comparison of the fluticasone furoate/vilanterol combination with vilanterol was assessed to evaluate the contribution of fluticasone furoate to BREO ELLIPTA.

BREO ELLIPTA 100/25 demonstrated a larger increase in the weighted mean FEV_1 (0 to 4 hours) relative to placebo and fluticasone furoate 100 mcg at Day 168 (Table 4).

Oct 11 2016 06:38:13

Table 4. Least Squares Mean Change from Baseline in Weighted Mean FEV_1 (0-4 h) and Trough FEV_1 at 6 Months

Treatment	n	Weighted Mean FEV_1 (0-4 h)[a] (mL)			Trough FEV_1[b] (mL)	
		Difference from			Difference from	
		Placebo (95% CI)	Fluticasone Furoate 100 mcg (95% CI)	Fluticasone Furoate 200 mcg (95% CI)	Placebo (95% CI)	Vilanterol 25 mcg (95% CI)
Trial 1						
BREO ELLIPTA 100/25	204	214 (161, 266)	168 (116, 220)	—	144 (91, 197)	45 (-8, 97)
BREO ELLIPTA 200/25	205	209 (157, 261)	—	168 (117, 219)	131 (80, 183)	32 (-19, 83)
Trial 2						
BREO ELLIPTA 100/25	206	173 (123, 224)	120 (70, 170)	—	115 (60, 169)	48 (-6, 102)

[a] At Day 168.

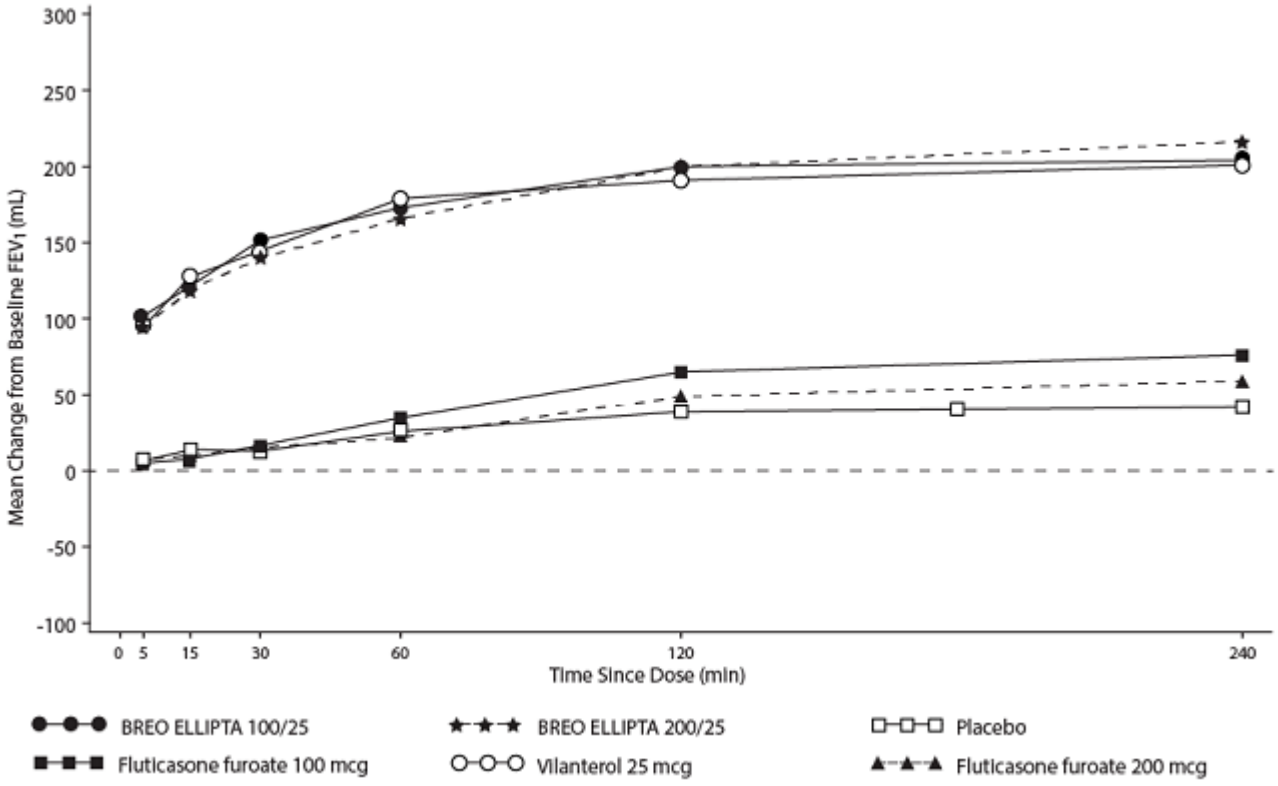
[b] At Day 169.

Serial spirometric evaluations were performed predose and up to 4 hours after dosing. Results from Trial 1 at Day 1 and Day 168 are shown in Figure 4. Similar results were seen in Trial 2 (not shown).

Oct 11 2016 06:38:13

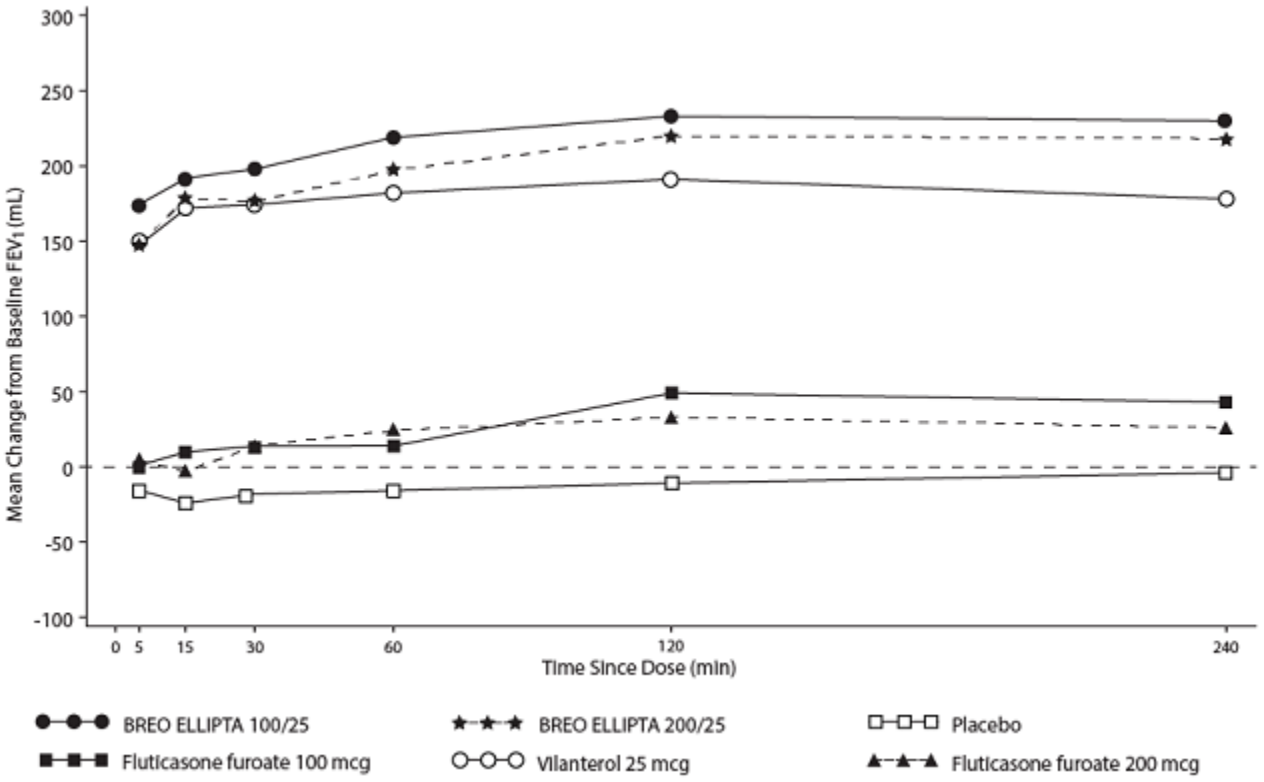
Figure 4. Raw Mean Change from Baseline in Postdose Serial FEV_1 (0-4 h) (mL) on Days 1 and 168

Day 1



Oct 11 2016 06:38:13

Day 168



The second co-primary variable was change from baseline in trough FEV_1 following the final treatment day. At Day 169, both Trials 1 and 2 demonstrated significant increases in trough FEV_1 for all strengths of the fluticasone furoate/vilanterol combination compared with placebo (Table 4). The comparison of BREO ELLIPTA 100/25 with vilanterol did not achieve statistical significance (Table 4).

Trials 1 and 2 evaluated FEV_1 as a secondary endpoint. Peak FEV_1 was defined as the maximum postdose FEV_1 recorded within 4 hours after the first dose of trial medicine on Day 1 (measurements recorded at 5, 15, and 30 minutes and 1, 2, and 4 hours). In both trials, differences in mean change from baseline in peak FEV_1 were observed for the groups receiving BREO ELLIPTA 100/25 compared with placebo (152 and 139 mL, respectively). The median time to onset, defined as a 100-mL increase from baseline in FEV_1, was 16 minutes in subjects receiving BREO ELLIPTA 100/25.

Exacerbations: Trials 3 and 4 were randomized, double-blind, 52-week trials designed to evaluate the effect of BREO ELLIPTA on the rate of moderate and severe COPD exacerbations. All subjects were treated with fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg twice daily during a 4-week run-in period prior to being randomly assigned to 1 of the following treatment groups: BREO ELLIPTA 100/25, BREO ELLIPTA 200/25, fluticasone furoate/vilanterol 50 mcg/25 mcg, or vilanterol 25 mcg.

Oct 11 2016 06:38:13

The primary efficacy variable in both trials was the annual rate of moderate/severe exacerbations. The comparison of the fluticasone furoate/vilanterol combination with vilanterol was assessed to evaluate the contribution of fluticasone furoate to BREO ELLIPTA. In these 2 trials, exacerbations were defined as worsening of 2 or more major symptoms (dyspnea, sputum volume, and sputum purulence) or worsening of any 1 major symptom together with any 1 of the following minor symptoms: sore throat, colds (nasal discharge and/or nasal congestion), fever without other cause, and increased cough or wheeze for at least 2 consecutive days. COPD exacerbations were considered to be of moderate severity if treatment with systemic corticosteroids and/or antibiotics was required and were considered to be severe if hospitalization was required.

Trials 3 and 4 included 3,255 subjects, of which 57% were male and 85% were white. They had a mean age of 64 years and an average smoking history of 46 pack years, with 44% identified as current smokers. At screening, the mean postbronchodilator percent predicted FEV_1 was 45% (range: 12% to 91%), and mean postbronchodilator FEV_1/FVC ratio was 46% (range: 17% to 81%), indicating that the subject population had moderate to very severely impaired airflow obstruction. The mean percent reversibility was 15% (range: -65% to 313%).

Subjects treated with BREO ELLIPTA 100/25 had a lower annual rate of moderate/severe COPD exacerbations compared with vilanterol in both trials (Table 5).

Table 5. Moderate and Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations

Treatment	n	Mean Annual Rate (exacerbations/year)	Ratio vs. Vilanterol	95% CI
Trial 3				
BREO ELLIPTA 100/25	403	0.90	0.79	0.64, 0.97
BREO ELLIPTA 200/25	409	0.79	0.69	0.56, 0.85
Fluticasone furoate/vilanterol 50 mcg/25 mcg	412	0.92	0.81	0.66, 0.99
Vilanterol 25 mcg	409	1.14	—	—
Trial 4				
BREO ELLIPTA 100/25	403	0.70	0.66	0.54, 0.81
BREO ELLIPTA 200/25	402	0.90	0.85	0.70, 1.04
Fluticasone furoate/vilanterol 50 mcg/25 mcg	408	0.92	0.87	0.72, 1.06
Vilanterol 25 mcg	409	1.05	—	—

Comparator Trials

Three 12-week, randomized, double-blind, double-dummy trials were conducted with BREO ELLIPTA 100/25 once daily versus fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg twice daily to evaluate the efficacy of serial lung function of BREO ELLIPTA in subjects with COPD.

Oct 11 2016 06:38:13

The primary endpoint of each study was change from baseline in weighted mean FEV_1 (0 to 24 hours) on Day 84. Of the 519 patients in Trial 5, 64% were male and 97% were white; mean age was 61 years; average smoking history was 40 pack years, with 55% identified as current smokers. At screening in the treatment group using BREO ELLIPTA 100/25, the mean postbronchodilator percent predicted FEV_1 was 48% (range: 19% to 70%), the mean (SD) FEV_1/FVC ratio was 0.51 (0.11), and the mean percent reversibility was 11% (range: -12% to 83%). At screening in the treatment group using fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg, the mean postbronchodilator percent predicted FEV_1 was 47% (range: 14% to 71%), the mean (SD) FEV_1/FVC ratio was 0.49 (0.10), and the mean percent reversibility was 11% (range: -13% to 50%).

Of the 511 patients in Trial 6, 68% were male and 94% were white; mean age was 62 years; average smoking history was 35 pack years, with 52% identified as current smokers. At screening in the treatment group using BREO ELLIPTA 100/25, the mean postbronchodilator percent predicted FEV_1 was 48% (range: 18% to 70%), the mean (SD) FEV_1/FVC ratio was 0.51 (0.10), and the mean percent reversibility was 12% (range: -56% to 77%). At screening in the treatment group using fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg, the mean postbronchodilator percent predicted FEV_1 was 49% (range: 15% to 70%), the mean (SD) FEV_1/FVC ratio was 0.50 (0.10), and the mean percent reversibility was 12% (range: -66% to 72%).

Of the 828 patients in Trial 7, 72% were male and 98% were white; mean age was 61 years; average smoking history was 38 pack years, with 60% identified as current smokers. At screening in the treatment group using BREO ELLIPTA 100/25, the mean postbronchodilator percent predicted FEV_1 was 48% (range: 18% to 70%), the mean (SD) FEV_1/FVC ratio was 0.52 (0.10), and the mean percent reversibility was 12% (range: -26% to 84%). At screening in the treatment group using fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg, the mean postbronchodilator percent predicted FEV_1 was 48% (range: 16% to 70%), the mean (SD) FEV_1/FVC ratio was 0.51 (0.10), and the mean percent reversibility was 12% (range: -15% to 67%).

In Trial 5, the mean (SE) change from baseline in weighted mean FEV_1 (0 to 24 hours) with BREO ELLIPTA 100/25 was 174 (15) mL compared with 94 (16) mL with fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg (treatment difference 80 mL; 95% CI: 37, 124; $P<0.001$). In Trials 6 and 7, the mean (SE) change from baseline in weighted mean FEV_1 (0 to 24 hours) with BREO ELLIPTA 100/25 was 142 (18) mL and 168 (12) mL, respectively, compared with 114 (18) mL and 142 (12) mL, respectively, for fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg (Trial 6 treatment difference 29 mL; 95% CI: -22, 80; $P = 0.267$; Trial 7 treatment difference 25 mL; 95% CI: -8, 59; $P = 0.137$).

Oct 11 2016 06:38:13

14.2 Asthma

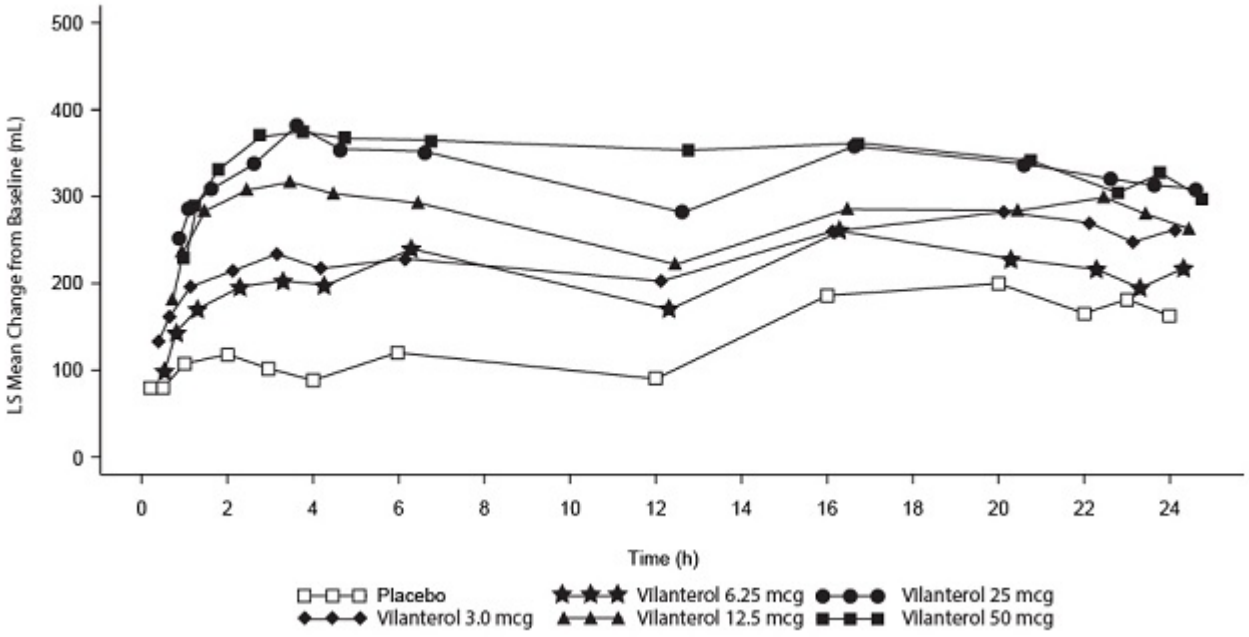
The safety and efficacy of BREO ELLIPTA were evaluated in 9,969 subjects with asthma. The development program included 4 confirmatory trials (2 of 12 weeks' duration, 1 of 24 weeks' duration, 1 exacerbation trial of 24 to 76 weeks' duration), one 24-week active comparator trial with fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg, and dose-ranging trials of shorter duration. The efficacy of BREO ELLIPTA is based primarily on the dose-ranging trials and the 4 confirmatory trials described below.

Dose Selection for Vilanterol

Dose selection for vilanterol in asthma 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 evening in 607 subjects with asthma. Results demonstrated dose-related increases from baseline in FEV_1 at Day 1 and Day 28 (Figure 5).

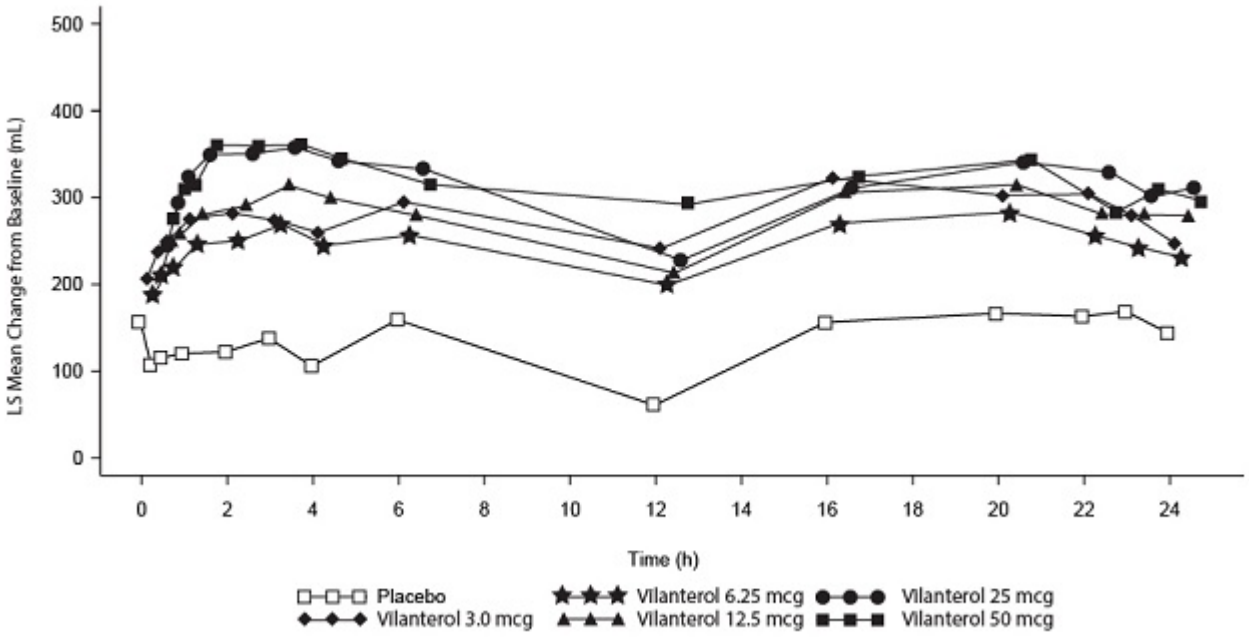
Figure 5. Least Squares (LS) Mean Change from Baseline in Postdose Serial FEV_1 (0-24 h) (mL) on Days 1 and 28

Day 1



Oct 11 2016 06:38:13

Day 28



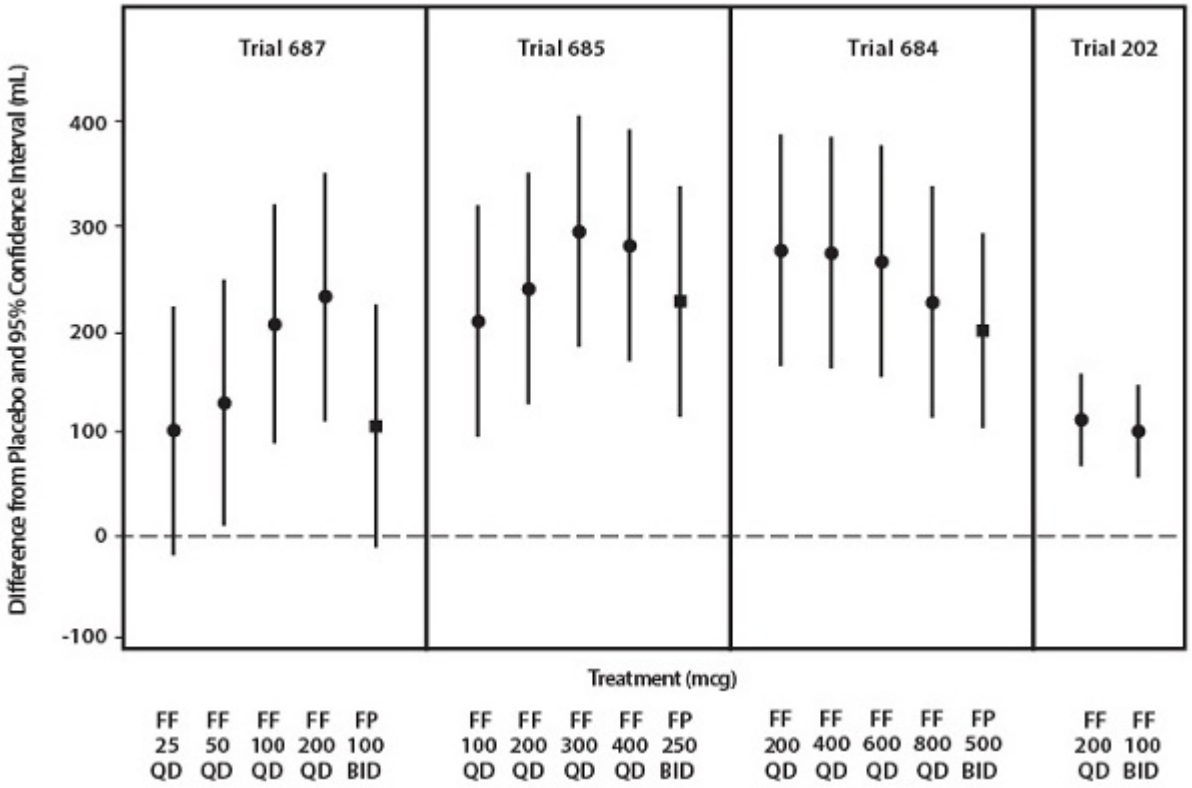
The differences in trough FEV_1 on Day 28 from placebo for the 3-, 6.25-, 12.5-, 25-, and 50-mcg doses were 64 mL (95% CI: -36, 164), 69 mL (95% CI: -29, 168), 130 mL (95% CI: 30, 230), 121 mL (95% CI: 23, 220), and 162 mL (95% CI: 62, 261), respectively. These results and results of the secondary endpoints supported the evaluation of vilanterol 25 mcg once daily in the confirmatory trials for asthma.

Dose Selection for Fluticasone Furoate

Eight doses of fluticasone furoate ranging from 25 to 800 mcg once daily were evaluated in 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week trials in subjects with asthma. A dose-related increase in trough FEV_1 at Week 8 was seen for doses from 25 to 200 mcg with no consistent additional benefit for doses above 200 mcg. To evaluate dosing frequency, a separate trial compared fluticasone furoate 200 mcg once daily and fluticasone furoate 100 mcg twice daily. The results supported the selection of the once-daily dosing frequency (Figure 6).

Oct 11 2016 06:38:13

Figure 6. Fluticasone Furoate Dose-Ranging and Dose-Frequency Trials



FF = fluticasone furoate, FP = fluticasone propionate, QD = once daily, BID = twice daily.

Confirmatory Trials

The efficacy of BREO ELLIPTA was evaluated in 4 randomized, double-blind, parallel-group clinical trials in adolescent and adult subjects with asthma. Three trials were designed to evaluate the safety and efficacy of BREO ELLIPTA given once daily in subjects who were not controlled on their current treatments of inhaled corticosteroid or combination therapy consisting of an inhaled corticosteroid plus a LABA (Trials 1, 2, and 3). A 24- to 76-week exacerbation trial was designed to demonstrate that treatment with BREO ELLIPTA 100/25 significantly decreased the risk of asthma exacerbations as measured by time to first asthma exacerbation when compared with fluticasone furoate 100 mcg (Trial 5). This trial enrolled subjects who had one or more asthma exacerbations in the year prior to trial entry. The demographics of these 4 trials and the comparator trial (Trial 6) are provided in Table 6. While subjects aged 12 to 17 years were included in these trials, BREO ELLIPTA is not approved for use in this age group *[see Indications (1.2), Adverse Reactions (6.2), Use in Specific Populations (8.4)]*.

Oct 11 2016 06:38:13

Table 6. Demography of Asthma Trials 1, 2, 3, 5, and 6

Parameter	Trial 1 n = 609	Trial 2 n = 1,039	Trial 3 n = 586	Trial 5 n = 2,019	Trial 6 n = 806
Mean age (years) (range)	40 (12, 84)	46 (12, 82)	46 (12, 76)	42 (12, 82)	43 (12, 80)
Female (%)	58	60	59	67	61
White (%)	84	88	84	73	59
Duration of asthma (years)	12	18	16	16	21
Never smoked[a] (%)	N/A	84	N/A	86	81
Predose FEV_1 (L) at baseline	2.32	1.97	2.15	2.20	2.03
Mean percent predicted FEV_1 at baseline (%)	70	62	67	72	68
% Reversibility	29	30	29	24	28
Absolute reversibility (mL)	614	563	571	500	512

N/A = Data not collected.

[a] Trials did not include current smokers; past smokers had less than 10 packs per year history.

Trials 1, 2, and 3 were 12- or 24-week trials that evaluated the efficacy of BREO ELLIPTA on lung function in subjects with asthma. In Trial 1, subjects were randomized to BREO ELLIPTA 100/25, fluticasone furoate 100 mcg, or placebo. In Trial 2, subjects were randomized to BREO ELLIPTA 100/25, BREO ELLIPTA 200/25, or fluticasone furoate 100 mcg. In Trial 3, subjects were randomized to BREO ELLIPTA 200/25, fluticasone furoate 200 mcg, or fluticasone propionate 500 mcg. All inhalations were administered once daily, with the exception of fluticasone propionate, which was administered twice daily. Subjects receiving an inhaled corticosteroid or an inhaled corticosteroid plus a LABA (doses of inhaled corticosteroid varied by trial and asthma severity) entered a 4-week run-in period during which LABA treatment was stopped. Subjects reporting symptoms and/or rescue $beta_2$-agonist medication use during the run-in period were continued in the trial.

In Trials 1 and 3, change from baseline in weighted mean FEV_1 (0 to 24 hours) and change from baseline in trough FEV_1 at approximately 24 hours after the last dose at study endpoint (12 and 24 weeks, respectively) were co-primary efficacy endpoints. In Trial 2, change from baseline in weighted mean FEV_1 (0 to 24 hours) at Week 12 was the primary efficacy endpoint; change from baseline in trough FEV_1 at approximately 24 hours after the last dose at Week 12 was a secondary endpoint. (See Table 7.) Weighted mean FEV_1 (0 to 24 hours) was derived from serial measurements taken within 30 minutes prior to dosing and postdose assessments at 5, 15, and

Oct 11 2016 06:38:13

30 minutes and 1, 2, 3, 4, 5, 12, 16, 20, 23, and 24 hours after the final dose. Other secondary endpoints included change from baseline in percentage of rescue-free 24-hour periods and percentage of symptom-free 24-hour periods over the treatment period.

Oct 11 2016 06:38:13

Table 7. Change from Baseline in Weighted Mean FEV_1 (0-24 h) (mL) and Trough FEV_1 (mL) at Study Endpoint (Trials 1, 2, and 3)

Study (Duration) Background Treatment / Treatment	n	Weighted Mean FEV_1 (0-24 h) (mL) Difference from Placebo (95% CI)	Weighted Mean FEV_1 (0-24 h) (mL) Difference from Fluticasone Furoate 100 mcg (95% CI)	Weighted Mean FEV_1 (0-24 h) (mL) Difference from Fluticasone Furoate 200 mcg (95% CI)
Trial 1 (12 Weeks) Low- to mid-dose ICS or low-dose ICS + LABA				
BREO ELLIPTA 100/25	108	302 (178, 426)	116 (-5, 236)	—
Trial 2 (12 Weeks) Mid- to high-dose ICS or mid-dose ICS + LABA				
BREO ELLIPTA 100/25	312	—	108 (45, 171)	—
Trial 3 (24 Weeks) High-dose ICS or mid-dose ICS + LABA				
BREO ELLIPTA 200/25	89	—	—	136 (1, 270)
Study (Duration) Background Treatment / Treatment	**n**	**Trough FEV_1 (mL) Difference from Placebo (95% CI)**	**Trough FEV_1 (mL) Difference from Fluticasone Furoate 100 mcg (95% CI)**	**Trough FEV_1 (mL) Difference from Fluticasone Furoate 200 mcg (95% CI)**
Trial 1 (12 Weeks) Low- to mid-dose ICS or low-dose ICS + LABA				
BREO ELLIPTA 100/25	200	172 (87, 258)	36 (-48, 120)	—
Trial 2 (12 Weeks) Mid- to high-dose ICS or mid-dose ICS + LABA				
BREO ELLIPTA 100/25	334	—	77 (16, 138)	—
Trial 3 (24 Weeks) High-dose ICS or mid-dose ICS + LABA				
BREO ELLIPTA 200/25	187	—	—	193 (108, 277)

ICS = inhaled corticosteroid, LABA = long-acting $beta_2$-adrenergic agonist.

Oct 11 2016 06:38:13

In Trial 1, weighted mean FEV_1 (0 to 24 hours) was assessed in a subset of subjects (n = 309). At Week 12, change from baseline in weighted mean FEV_1 (0 to 24 hours) was significantly greater for BREO ELLIPTA 100/25 compared with placebo (302 mL; 95% CI: 178, 426; $P<0.001$) (Table 7); change from baseline in weighted mean FEV_1 (0 to 24 hours) for BREO ELLIPTA 100/25 was numerically greater than fluticasone furoate 100 mcg, but not statistically significant (116 mL; 95% CI: -5, 236). At Week 12, change from baseline in trough FEV_1 was significantly greater for BREO ELLIPTA 100/25 compared with placebo (172 mL; 95% CI: 87, 258; $P<0.001$) (Table 7); change from baseline in trough FEV_1 for BREO ELLIPTA 100/25 was numerically greater than fluticasone furoate 100 mcg, but not statistically significant (36 mL; 95% CI: -48, 120).

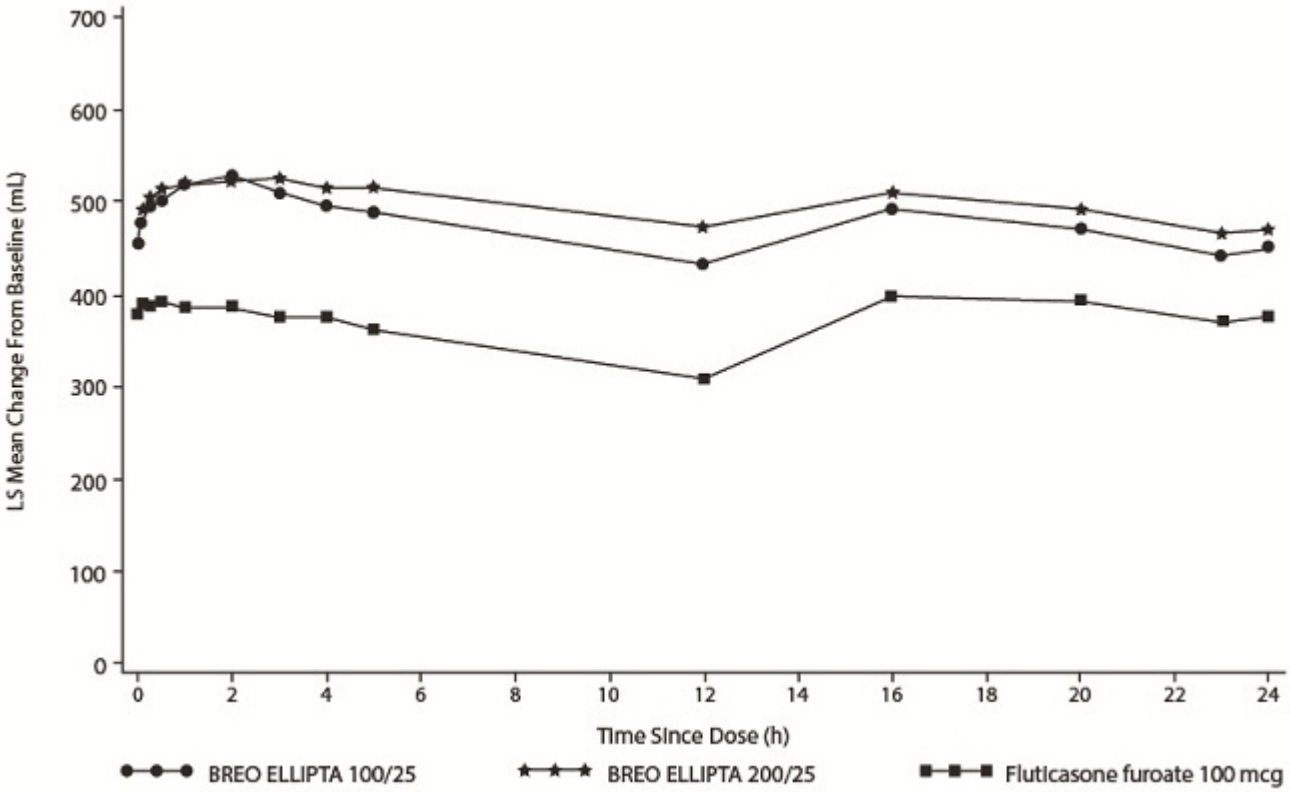
In Trial 2, the change from baseline in weighted mean FEV_1 (0 to 24 hours) was significantly greater for BREO ELLIPTA 100/25 compared with fluticasone furoate 100 mcg (108 mL; 95% CI: 45, 171; $P<0.001$) at Week 12 (Table 7). In a descriptive analysis, the change from baseline in weighted mean FEV_1 (0 to 24 hours) for BREO ELLIPTA 200/25 was numerically greater than BREO ELLIPTA 100/25 (24 mL; 95% CI: -37, 86) at Week 12. The change from baseline in trough FEV_1 was significantly greater for BREO ELLIPTA 100/25 compared with fluticasone furoate 100 mcg (77 mL, 95% CI: 16, 138; $P = 0.014$) at Week 12 (Table 7). In a descriptive analysis, the change from baseline in trough FEV_1 for BREO ELLIPTA 200/25 was numerically greater than BREO ELLIPTA 100/25 (16 mL; 95% CI: -46, 77) at Week 12.

In Trial 3, the change from baseline in weighted mean FEV_1 (0 to 24 hours) was significantly greater for BREO ELLIPTA 200/25 compared with fluticasone furoate 200 mcg (136 mL; 95% CI: 1, 270; $P = 0.048$) at Week 24 (Table 7). The change from baseline in trough FEV_1 was significantly greater for BREO ELLIPTA 200/25 compared with fluticasone furoate 200 mcg (193 mL, 95% CI: 108, 277; $P<0.001$) at Week 24.

Lung function improvements were demonstrated through weighted mean FEV_1 (0 to 24 hours) over the 24-hour period following the final dose of BREO ELLIPTA in Trials 2 and 3. Serial FEV_1 measurements were taken within 30 minutes prior to dosing and postdose assessments at 5, 15, and 30 minutes and 1, 2, 3, 4, 5, 12, 16, 20, 23, and 24 hours in Trials 1, 2, and 3. A representative figure is shown from Trial 2 in Figure 7.

Oct 11 2016 06:38:13

Figure 7. Least Squares (LS) Mean Change from Baseline in Individual Serial FEV_1 (mL) Assessments over 24 Hours after 12 Weeks of Treatment (Trial 2)



Subjects receiving BREO ELLIPTA 100/25 (Trial 2) or BREO ELLIPTA 200/25 (Trial 3) had significantly greater improvements from baseline in percentage of 24-hour periods without need of $beta_2$-agonist rescue medication use and percentage of 24-hour periods without asthma symptoms compared with subjects receiving fluticasone furoate 100 mcg or fluticasone furoate 200 mcg, respectively. In a descriptive analysis (Trial 2), subjects receiving BREO ELLIPTA 200/25 had numerical improvements from baseline in percentage of 24-hour periods without need of $beta_2$-agonist rescue medication use and percentage of 24-hour periods without asthma symptoms compared with subjects receiving BREO ELLIPTA 100/25.

Trial 5 was a 24- to 76-week event-driven exacerbation trial that evaluated whether BREO ELLIPTA 100/25 significantly decreased the risk of asthma exacerbations as measured by time to first asthma exacerbation when compared with fluticasone furoate 100 mcg in subjects with asthma. Subjects receiving low- to high-dose inhaled corticosteroid (fluticasone propionate 100 mcg to 500 mcg twice daily or equivalent) or low- to mid-dose inhaled corticosteroid plus a LABA (fluticasone propionate/salmeterol 100 mcg/50 mcg to 250 mcg/50 mcg twice daily or equivalent) and a history of 1 or more asthma exacerbations that required treatment with oral/systemic corticosteroid or emergency department visit or in-patient hospitalization for the treatment of asthma in the year prior to trial entry, entered a 2-week run-in period during which

Oct 11 2016 06:38:13

LABA treatment was stopped. Subjects reporting symptoms and/or rescue beta$_2$-agonist medication use during the run-in period were continued in the trial.

The primary endpoint was time to first asthma exacerbation. Asthma exacerbation was defined as deterioration of asthma requiring the use of systemic corticosteroid for at least 3 days or an in-patient hospitalization or emergency department visit due to asthma that required systemic corticosteroid. Rate of asthma exacerbation was a secondary endpoint. The hazard ratio from the Cox Model for the analysis of time to first asthma exacerbation for BREO ELLIPTA 100/25 compared with fluticasone furoate 100 mcg was 0.795 (95% CI: 0.642, 0.985). This represents a 20% reduction in the risk of experiencing an asthma exacerbation for subjects treated with BREO ELLIPTA 100/25 compared with fluticasone furoate 100 mcg (P = 0.036). Mean yearly rates of asthma exacerbations of 0.14 and 0.19 in subjects treated with BREO ELLIPTA 100/25 compared with fluticasone furoate 100 mcg, respectively, were observed (25% reduction in rate; 95% CI: 5%, 40%).

Comparator Trial

Trial 6 was a 24-week trial that compared the efficacy of BREO ELLIPTA 100/25 once daily with fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg twice daily (N = 806). Subjects receiving mid-dose inhaled corticosteroid (fluticasone propionate 250 mcg twice daily or equivalent) entered a 4-week run-in period during which all subjects received fluticasone propionate 250 mcg twice daily. The primary endpoint was change from baseline in weighted mean FEV_1 (0 to 24 hours) at Week 24.

The mean change (SE) from baseline in weighted mean FEV_1 (0 to 24 hours) for BREO ELLIPTA 100/25 was 341 (18.4) mL compared with 377 (18.5) mL for fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg (treatment difference -37 mL; 95% CI: -88, 15; P = 0.162).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

BREO ELLIPTA is supplied as a disposable light grey and pale blue plastic inhaler containing 2 foil strips, each with 30 blisters (or 14 blisters for the institutional pack). One strip contains fluticasone furoate (100 or 200 mcg per blister), and the other strip contains vilanterol (25 mcg per blister). A blister from each strip is used to create 1 dose. The inhaler is packaged within a moisture-protective foil tray with a desiccant and a peelable lid in the following packs:

NDC 0173-0859-10	BREO ELLIPTA 100/25	30 inhalations (60 blisters)
NDC 0173-0859-14	BREO ELLIPTA 100/25	14 inhalations (28 blisters), institutional pack
NDC 0173-0882-10	BREO ELLIPTA 200/25	30 inhalations (60 blisters)
NDC 0173-0882-14	BREO ELLIPTA 200/25	14 inhalations (28 blisters), institutional pack

Oct 11 2016 06:38:13

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.

BREO ELLIPTA should be stored inside the unopened moisture-protective foil tray and only removed from the tray immediately before initial use. Discard BREO 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 with asthma that LABA, such as vilanterol, one of the active ingredients in BREO ELLIPTA, increase the risk of asthma-related death and may increase the risk of asthma-related hospitalization in pediatric and adolescent patients. **Also inform them that currently available data are inadequate to determine whether concurrent use of inhaled corticosteroids or other long-term asthma control drugs mitigates the increased risk of asthma-related death from LABA.**

Not for Acute Symptoms

Inform patients that BREO ELLIPTA is not meant to relieve acute symptoms of COPD or asthma and extra doses should not be used for that purpose. Advise patients to treat acute symptoms with an inhaled, short-acting beta$_2$-agonist such as albuterol. Provide patients with such medication and instruct them in how it should be used.

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

- Decreasing effectiveness of inhaled, short-acting beta$_2$-agonists
- Need for more inhalations than usual of inhaled, short-acting beta$_2$-agonists
- Significant decrease in lung function as outlined by the physician

Tell patients they should not stop therapy with BREO ELLIPTA without physician/provider guidance since symptoms may recur after discontinuation.

Do Not Use Additional Long-acting Beta$_2$-agonists

Instruct patients not to use other LABA for COPD and asthma.

Local Effects

Inform patients that localized infections with *Candida albicans* occurred in the mouth and pharynx in some patients. If oropharyngeal candidiasis develops, it should be treated with appropriate local or systemic (i.e., oral) antifungal therapy while still continuing therapy with

Oct 11 2016 06:38:13

BREO ELLIPTA, but at times therapy with BREO ELLIPTA may need to be temporarily interrupted under close medical supervision. Advise patients to rinse the mouth with water without swallowing after inhalation to help reduce the risk of thrush.

Pneumonia

Patients with COPD have a higher risk of pneumonia; instruct them to contact their healthcare providers if they develop symptoms of pneumonia.

Immunosuppression

Warn patients who are on immunosuppressant doses of corticosteroids to avoid exposure to chickenpox or measles and, if exposed, to consult their physicians without delay. Inform patients of potential worsening of existing tuberculosis; fungal, bacterial, viral, or parasitic infections; or ocular herpes simplex.

Hypercorticism and Adrenal Suppression

Advise patients that BREO ELLIPTA may cause systemic corticosteroid effects of hypercorticism and adrenal suppression. Additionally, inform patients that deaths due to adrenal insufficiency have occurred during and after transfer from systemic corticosteroids. Patients should taper slowly from systemic corticosteroids if transferring to BREO ELLIPTA.

Reduction in Bone Mineral Density

Advise patients who are at an increased risk for decreased BMD that the use of corticosteroids may pose an additional risk.

Ocular Effects

Inform patients that long-term use of inhaled corticosteroids may increase the risk of some eye problems (cataracts or glaucoma); consider regular eye examinations.

Risks Associated with Beta-agonist Therapy

Inform patients of adverse effects associated with $beta_2$-agonists, such as palpitations, chest pain, rapid heart rate, tremor, or nervousness.

Hypersensitivity Reactions, Including Anaphylaxis

Advise patients that hypersensitivity reactions (e.g., anaphylaxis, angioedema, rash, urticaria) may occur after administration of BREO ELLIPTA. Instruct patients to discontinue BREO ELLIPTA if such reactions occur. There have been reports of anaphylactic reactions in patients with severe milk protein allergy after inhalation of other powder medications containing lactose; therefore, patients with severe milk protein allergy should not use BREO ELLIPTA.

BREO and ELLIPTA are registered trademarks of the GSK group of companies.

BREO ELLIPTA was developed in collaboration with Theravance.

Oct 11 2016 06:38:13



GlaxoSmithKline
Research Triangle Park, NC 27709

©2016 the GSK group of companies. All rights reserved.

BRE:7PI

MEDICATION GUIDE

BREO® ELLIPTA® (*BREE-oh ee-LIP-ta)* 100/25
(fluticasone furoate 100 mcg and vilanterol 25 mcg inhalation powder)

BREO® ELLIPTA® 200/25
(fluticasone furoate 200 mcg and vilanterol 25 mcg inhalation powder)

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

BREO ELLIPTA can cause serious side effects, including:

- **People with asthma who take long-acting beta$_2$-adrenergic agonist (LABA) medicines, such as vilanterol (one of the medicines in BREO ELLIPTA), have an increased risk of death from asthma problems.** It is not known whether fluticasone furoate, the other medicine in BREO ELLIPTA, reduces the risk of death from asthma problems seen with LABA medicines.
- **It is not known if LABA medicines, such as vilanterol, increase the risk of death in people with COPD.**
- **Call your healthcare provider if breathing problems worsen over time while using BREO 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.
- For people with asthma, BREO ELLIPTA should be used only if your healthcare provider decides that your asthma is not well controlled with a long-term asthma control medicine, such as an inhaled corticosteroid. When your asthma is well controlled, your healthcare provider may tell you to stop taking BREO ELLIPTA. Your healthcare provider will decide if you can stop BREO ELLIPTA without loss of asthma control. Your healthcare provider may prescribe a different asthma control medicine for you, such as an inhaled corticosteroid.

- Children and adolescents who take LABA medicines may have an increased risk of being hospitalized for asthma problems.

What is BREO ELLIPTA?

- BREO ELLIPTA combines an inhaled corticosteroid (ICS) medicine, fluticasone furoate, and a LABA medicine, vilanterol.
- ICS medicines such as fluticasone furoate help to decrease inflammation in the lungs. Inflammation in the lungs can lead to breathing problems.
- LABA medicines such as vilanterol 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.
- BREO ELLIPTA should not be used in children and adolescents. It is not known if BREO ELLIPTA is safe and effective in children and adolescents younger than 18 years of age.
- BREO ELLIPTA is used for COPD and asthma as follows:

  COPD:

  BREO ELLIPTA 100/25 is a prescription medicine used to treat COPD. COPD is a chronic lung disease that includes chronic bronchitis, emphysema, or both. BREO ELLIPTA 100/25 is used long term as 1 inhalation 1 time each day to improve symptoms of COPD for better breathing and to reduce the number of flare-ups (the worsening of your COPD symptoms for several days).

  BREO ELLIPTA is not used to relieve sudden breathing problems and will not replace a rescue inhaler.

  Asthma:

  BREO ELLIPTA is a prescription medicine used as 1 inhalation 1 time each day to prevent and control symptoms of asthma for better breathing and to prevent symptoms such as wheezing.

  BREO ELLIPTA contains vilanterol. LABA medicines such as vilanterol increase the risk of death from asthma problems.

  BREO ELLIPTA is not for people with asthma who are well controlled with an asthma control medicine, such as a low to medium dose of an inhaled corticosteroid medicine.

  BREO ELLIPTA is not used to relieve sudden breathing problems and will not replace a rescue inhaler.

Who should not use BREO ELLIPTA?

Do not use BREO ELLIPTA if you:

- have a severe allergy to milk proteins. Ask your healthcare provider if you are not sure.

- are allergic to fluticasone furoate, vilanterol, or any of the ingredients in BREO ELLIPTA. See “What are the ingredients in BREO ELLIPTA?” below for a complete list of ingredients.

What should I tell my healthcare provider before using BREO 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 weak bones (osteoporosis).
- have an immune system problem.
- have eye problems such as glaucoma or cataracts.
- are allergic to any of the ingredients in BREO ELLIPTA, any other medicines, or food products. See “What are the ingredients in BREO ELLIPTA?” below for a complete list of ingredients.
- have any type of viral, bacterial, or fungal infection.
- are exposed to chickenpox or measles.
- have any other medical conditions.
- are pregnant or planning to become pregnant. It is not known if BREO ELLIPTA may harm your unborn baby.
- are breastfeeding. It is not known if the medicines in BREO 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. BREO ELLIPTA and certain other medicines may interact with each other. This may cause serious side effects. Especially tell your healthcare provider if you take antifungal or anti-HIV medicines.

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 BREO ELLIPTA?

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

Oct 11 2016 06:38:13

- **Do not** use BREO ELLIPTA unless your healthcare provider has taught you how to use the inhaler and you understand how to use it correctly.
- BREO ELLIPTA comes in 2 different strengths. Your healthcare provider prescribed the strength that is best for you.
- Use BREO ELLIPTA exactly as your healthcare provider tells you to use it. **Do not** use BREO ELLIPTA more often than prescribed.
- Use 1 inhalation of BREO ELLIPTA 1 time each day. Use BREO ELLIPTA at the same time each day.
- If you miss a dose of BREO ELLIPTA, take it as soon as you remember. Do not take more than 1 inhalation per day. Take your next dose at your usual time. Do not take 2 doses at 1 time.
- If you take too much BREO 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 for any reason.** Ask your healthcare provider or pharmacist if any of your other medicines are LABA medicines.
- Do not stop using BREO 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.
- **BREO ELLIPTA does not relieve sudden breathing problems.** 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.
  - you need to use 4 or more inhalations of your rescue inhaler in 24 hours for 2 or more days in a row.
  - you use 1 whole canister of your rescue inhaler in 8 weeks.
  - your peak flow meter results decrease. Your healthcare provider will tell you the numbers that are right for you.
  - you have asthma and your symptoms do not improve after using BREO ELLIPTA regularly for 1 week.

What are the possible side effects with BREO ELLIPTA?

BREO ELLIPTA can cause serious side effects, including:

- **See "What is the most important information I should know about BREO ELLIPTA?"**
- **fungal infection in your mouth or throat (thrush).** Rinse your mouth with water without swallowing after using BREO ELLIPTA to help reduce your chance of getting thrush.

Oct 11 2016 06:38:13

- **pneumonia.** People with COPD have a higher chance of getting pneumonia. BREO ELLIPTA may increase the chance of getting pneumonia. Call your healthcare provider if you notice any of the following symptoms:
  - increase in mucus (sputum) production
  - change in mucus color
  - fever
  - chills
  - increased cough
  - increased breathing problems
- **weakened immune system and increased chance of getting infections (immunosuppression)**
- **reduced adrenal function (adrenal insufficiency).** Adrenal insufficiency is a condition where the adrenal glands do not make enough steroid hormones. This can happen when you stop taking oral corticosteroid medicines (such as prednisone) and start taking a medicine containing an inhaled corticosteroid (such as BREO ELLIPTA). During this transition period, when your body is under stress from fever, trauma (such as a car accident), infection, surgery, or worse COPD symptoms, adrenal insufficiency can get worse and may cause death.

  Symptoms of adrenal insufficiency include:
  - feeling tired
  - lack of energy
  - weakness
  - nausea and vomiting
  - low blood pressure
- **sudden breathing problems immediately after inhaling your medicine.** If you have sudden breathing problems immediately after inhaling your medicine, stop taking BREO ELLIPTA and call your healthcare provider right away.
- **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 your face, mouth, and tongue
  - breathing problems
- **effects on heart**
  - increased blood pressure
  - a fast or irregular heartbeat, awareness of heartbeat
  - chest pain
- **effects on nervous system**
  - tremor

Oct 11 2016 06:38:13

- nervousness

- **bone thinning or weakness (osteoporosis)**
- **eye problems including glaucoma and cataracts.** You should have regular eye exams while using BREO ELLIPTA.
- **changes in laboratory blood values (sugar, potassium)**
- **slowed growth in children**

Common side effects of BREO ELLIPTA include:

COPD:
- runny nose and sore throat
- upper respiratory tract infection
- headache
- thrush in your mouth or throat. Rinse your mouth with water without swallowing after use to help prevent this.

Asthma:
- runny nose and sore throat
- thrush in your mouth or throat. Rinse your mouth with water without swallowing after use to help prevent this.
- headache
- flu
- respiratory tract infection
- bronchitis
- inflammation of the sinuses
- mouth and throat pain
- hoarseness and voice changes
- cough

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 BREO 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 BREO ELLIPTA?

- Store BREO 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 BREO ELLIPTA in the unopened foil tray and only open when ready for use.

Oct 11 2016 06:38:13

- Safely throw away BREO 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 BREO ELLIPTA and all medicines out of the reach of children.**

General information about the safe and effective use of BREO ELLIPTA.

Medicines are sometimes prescribed for purposes not mentioned in a Medication Guide. Do not use BREO ELLIPTA for a condition for which it was not prescribed. Do not give your BREO 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 BREO 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 BREO ELLIPTA that was written for healthcare professionals.

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

What are the ingredients in BREO ELLIPTA?

Active ingredients: fluticasone furoate, vilanterol
Inactive ingredients: lactose monohydrate (contains milk proteins), magnesium stearate

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Instructions for Use

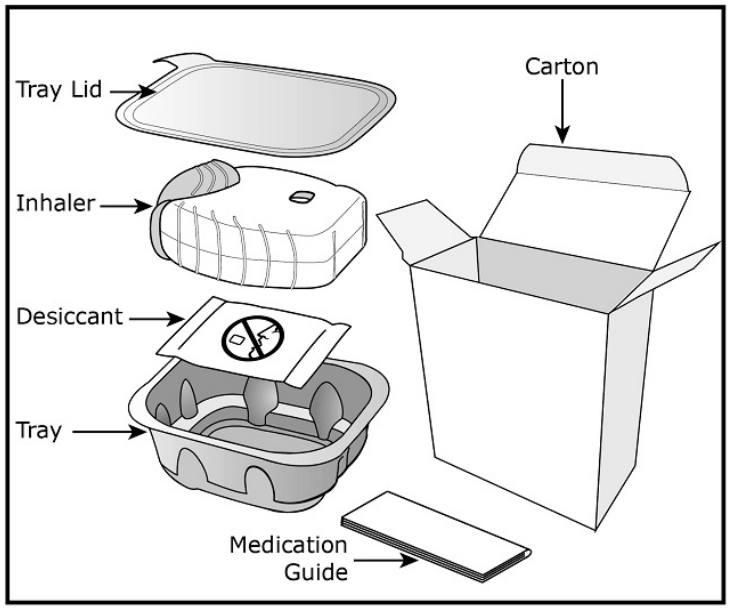
For Oral Inhalation Only.

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 1 inhalation.**

Oct 11 2016 06:38:13

Your BREO ELLIPTA inhaler



How to use your inhaler

- BREO 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.

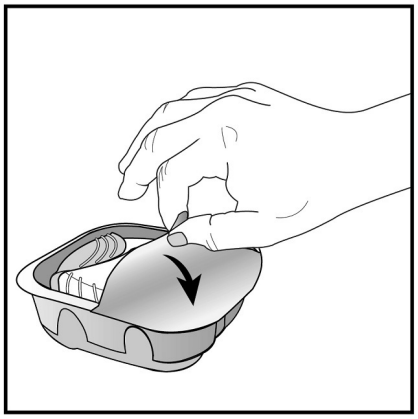


Figure A

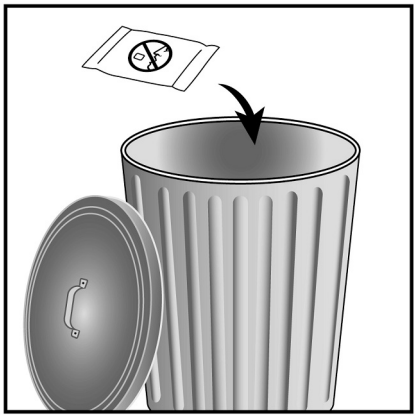


Figure B

Important Notes:

- Your inhaler contains 30 doses (14 doses if you have a sample or institutional pack).
- Each time you fully open the cover of the inhaler (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 1 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.

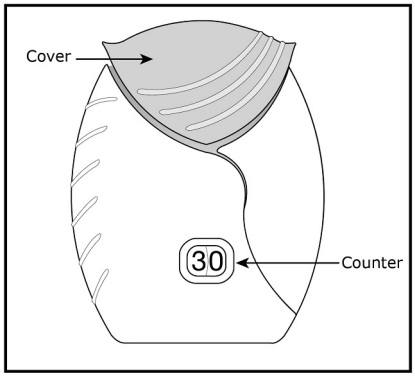


Figure C

- Before the inhaler is used for the first time, the counter should show the number 30 (14 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.

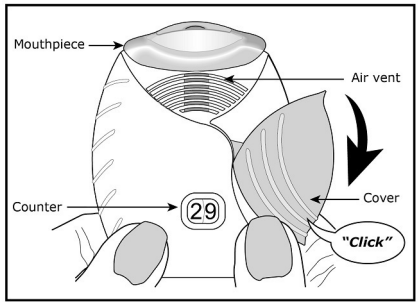


Figure D

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.

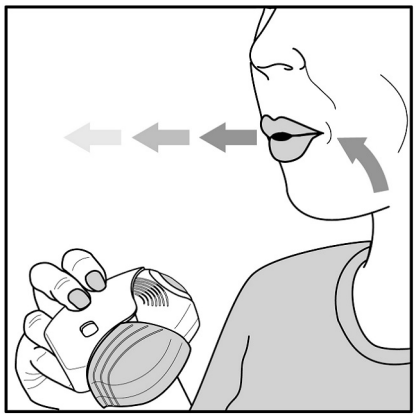


Figure E

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.

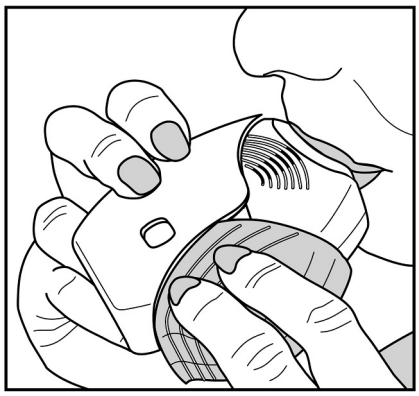


Figure F

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.

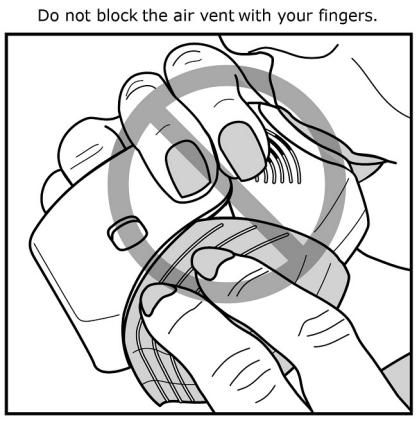


Figure G

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

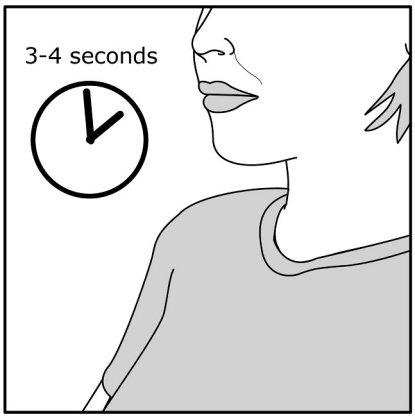


Figure H

- **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.**

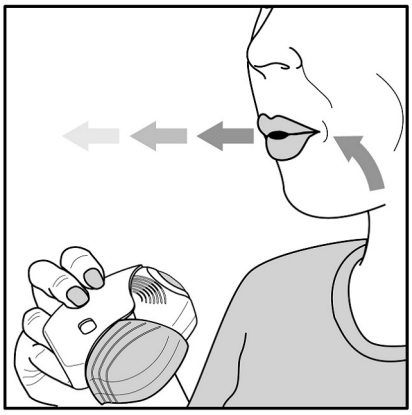


Figure I

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.

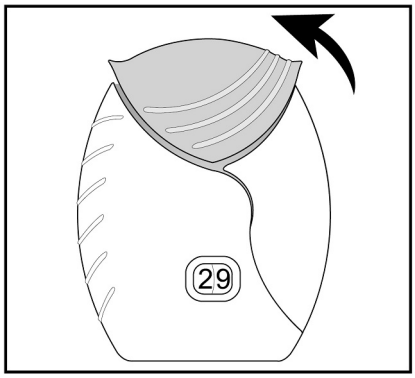


Figure J

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.

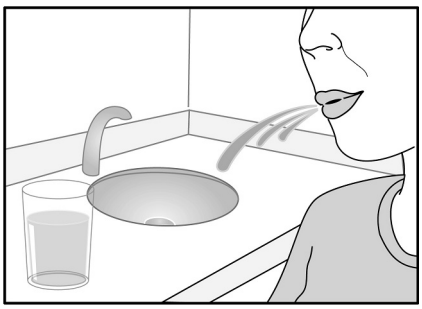


Figure K

Step 6. Rinse your mouth. See Figure K.

- Rinse your mouth with water after you have used the inhaler and spit the water out. **Do not** swallow the water.

Important Note: When should you get a refill?

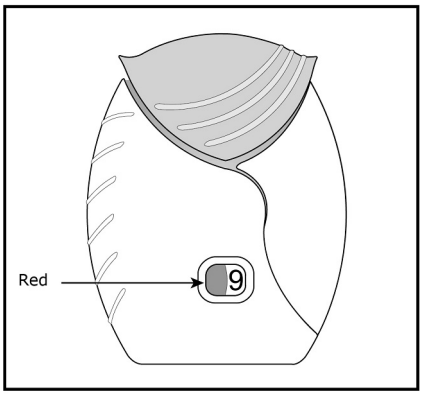


Figure L

- **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 L.**
- 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 BREO ELLIPTA or how to use your inhaler, call GlaxoSmithKline (GSK) at 1-888-825-5249 or visit www.myBREO.com.

This Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

BREO and ELLIPTA are registered trademarks of the GSK group of companies.

BREO ELLIPTA was developed in collaboration with Theravance.

GlaxoSmithKline
Research Triangle Park, NC 27709

©2015, the GSK group of companies. All rights reserved.

April 2015
BRE:3MG

Oct 11 2016 06:38:13

添付文書のハイライト
この重要点（ハイライト）にはブレオ®エリプタ®の安全かつ有効な使用に必要な全ての情報は盛り込まれていない。ブレオエリプタに関する添付文書（全文）を参考すること。

ブレオエリプタ 100/25（フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100μg 及びビランテロール 25μg 吸入粉末剤）、経口吸入使用専用
ブレオエリプタ 200/25（フルチカゾンフランカルボン酸エステル 200μg 及びビランテロール 25μg 吸入粉末剤）、経口吸入使用専用
初回米国承認日：2013 年

警告：喘息関連死
警告欄に関する全ての情報については添付文書（全文）を参照のこと。

- **ビランテロールなどの長時間作用性 β_2アドレナリン受容体刺激薬（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、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、全ての LABA で認められる薬効群共通の作用であると考えられる。現在入手可能なデータが不十分であるため、吸入ステロイド薬（ICS）又は他の長期喘息管理薬の併用で LABA による喘息関連死のリスクが軽減されるか判断することはできない。比較対照臨床試験で得られたデータから、LABA は小児及び若年患者において喘息関連入院のリスクを増大させることが示唆されている（5.1 項を参照）。**
- **喘息患者の治療の際には、ICS などの長期喘息管理薬で十分にコントロールできない患者又は患者の重症度から ICS と LABA の両方による治療開始が明確に必要と判断される患者にのみ本剤を処方すること。喘息コントロールを達成しその維持が可能になれば、患者を定期的に観察して、可能な限り喘息コントロールを失うことなく治療を減らし（本剤の投与を中止するなど）、ICS などの長期喘息管理薬で患者を管理すること。低用量又は中用量の ICS で喘息が十分にコントロールできている患者では、本剤を使用しないこと（1.2 項、5.1 項を参照）。**

---------- 適応症及び用法 ----------
本剤は吸入ステロイド薬（ICS）フルチカゾンフランカルボン酸エステルと長時間作用性 β_2アドレナリン受容体刺激薬（LABA）ビランテロールの配合剤であり、以下に適応がある。

- COPD を有する患者における気流閉塞の 1 日 1 回投与長期維持療法及び悪化の低減（1.1 項）
- 18 歳以上の患者における喘息の 1 日 1 回投与療法（1.2 項）

重要な制限事項：急性気管支痙攣の軽減に適応がない（1.1 項、1.2 項、5.2 項）。

---------- 用法・用量----------

- 経口吸入使用専用（2 項）。
- COPD の維持療法：ブレオエリプタ 100/25 を 1 日 1 回 1 吸入する（2.1 項）。
- 喘息：ブレオエリプタ 100/25 又はブレオエリプタ 200/25 を 1 日 1 回 1 吸入する（2.2 項）。

----------剤型及び含量----------
吸入粉末剤。吸入器には、口腔内吸入粉末剤を含有するホイルブリスターストリップが 2 本装てんされている。一方のストリップは、ブリスター1 個あたりフルチカゾンフランカルボン酸エステルを 100μg 又は 200 μg 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 μg 含有する（3 項）。

----------禁忌----------

- 喘息発作重責状態又は COPD あるいは喘息の急性症状の集中治療を必要とする主な治療には使用しないこと（4 項）。
- 乳蛋白又は本剤の成分に対する重度な過敏症（4 項）。

----------警告及び使用上の注意----------

- LABA は、喘息関連死及び喘息関連入院のリスクを増大させる。推奨される患者集団に対してのみ処方すること（5.1 項）。
- 急激に COPD 又は喘息が悪化している患者又は急性症状の治療に本剤を使用しないこと（5.2 項）。
- 過量投与のおそれがあるため、LABA を含有する別の薬剤と併用しないこと（5.3 項）。
- 口腔内及び咽頭の *Candida albicans* 感染のおそれがある。定期的に患者を観察すること。感染のリスクを軽減するため、吸入後は水で口をすすぎ、水は飲み込まないよう患者に指示する（5.4 項）。
- COPD 患者では肺炎のリスクが高い。肺炎の徴候の有無について定期的に観察すること（5.5 項）。
- 感染（結核、真菌感染・細菌感染・ウイルス感染・寄生虫感染症、眼部単純疱疹など）が悪化する可能性がある。これらの感染が認められる患者では、特に慎重に使用すべきである。感染しやすい状態にある患者では、水痘や麻疹で重篤な経過をたどり、死に至る場合もある（5.6 項）。
- 全身性ステロイド療法から移行する場合、副腎機能障害のおそれがある。患者の全身性ステロイド療法から本剤への移行は徐々に行うこと（5.7 項）。
- 感染しやすい状態にある患者では、きわめて高い投与量又は通常投与量における副腎皮質機能亢進症及び副腎抑制の発症の可能性がある。これらの異変がある場合は、本剤の投与を徐々に中止すること（5.8 項）。
- 奇異性気管支攣縮が生じた場合には、本剤の投与を中止し、代替療法を開始すべきである（5.10 項）。
- β アドレナリン受容体刺激のため、心血管系障害のある患者では慎重に使用すべきである（5.12 項）。
- 本剤投与開始前及びその後定期的に骨密度を評価し、骨密度の減少が認められないか確認する（5.13 項）。
- 緑内障及び白内障の有無について、綿密なモニタリングを実施する必要がある（5.14 項）。
- 痙攣性疾患、甲状腺亢進症、糖尿病及びケトアシドーシス患者では慎重に使用すべきである（5.15 項）。
- 低カリウム血症及び高血糖に関して注意を払うべきである（5.16 項）。

---------- 副作用----------

- COPD：最も発現頻度の高い副作用（発現率 3%以上）は、鼻咽頭炎、上気道感染、頭痛、及び口腔カンジダ症である（6.1 項）。
- 喘息：最も発現頻度の高い副作用（発現率 2%以上）は、鼻咽頭炎、口腔カンジダ症、頭痛、インフルエンザ、上気道感染、気管支炎、副鼻腔炎、口腔・咽頭痛、発声障害、及び咳嗽である（6.2 項）。

副作用の疑いがある場合には、GlaxoSmithKline（1-888-825-5249）又は FDA（1-800-FDA-1088）もしくは www.fda.gov/medwatch まで連絡されたい。

----------薬物相互作用----------

- 強力なチトクローム P450 3A4 阻害薬（ケトコナゾールなど）：投与には注意を要する。全身性ステロイド作用及び心血管作用を引き起こすことがある（7.1 項）。
- モノアミンオキシダーゼ阻害薬及び三環系抗うつ薬：厳重な注意のもとに使用すること。ビランテロールの血管系に対する作用を増強することがある（7.2 項）。
- β 遮断薬：投与には注意を要する。β 刺激薬による気管支拡張作用を遮断し重症気管支攣縮を引き起こす場合がある（7.3 項）。
- 利尿薬：投与には注意を要する。非カリウム保持性利尿薬の投与に起因する心電図の変化及び低カリウム血症は β 刺激薬との併用投与により悪化することがある（7.4 項）。

---------- 特別な患者集団への投与----------
肝機能障害患者：中等度又は重度の肝機能障害患者において、フルチカゾンフランカルボン酸エステルの曝露量が増加する可能性がある。全身性ステロイド作用について観察すること（8.6 項、12.3 項）。

患者に伝えるべき情報については、17 項及び患者向け説明文書を参照のこと。

改訂：2016 年 7 月

添付文書（全文）：目次*

警告：喘息関連死
1 適応症及び用法
1.1 慢性閉塞性肺疾患の維持療法
1.2 喘息の治療
2 用法・用量
2.1 慢性閉塞性肺疾患
2.2 喘息
3 剤型及び含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 喘息関連死
5.2 疾患の増悪及び急性症状
5.3 本剤の過度の使用及び他の長時間作用性 β_2刺激薬との併用
5.4 吸入ステロイドの局所作用
5.5 肺炎
5.6 免疫抑制
5.7 全身性ステロイド療法から切り替える患者
5.8 副腎皮質機能亢進及び副腎抑制
5.9 強力なチトクローム P450 3A4 阻害薬との薬物相互作用
5.10 奇異性気管支攣縮
5.11 アナフィラキシーを含む過敏反応
5.12 心血管系作用
5.13 骨密度の低下
5.14 緑内障及び白内障
5.15 併存疾患
5.16 低カリウム血症及び高血糖
5.17 成長に対する影響
6 副作用
6.1 慢性閉塞性肺疾患に関する臨床試験の結果
6.2 喘息に関する臨床試験の結果
6.3 市販後の使用経験
7 薬物相互作用
7.1 チトクローム P450 3A4 阻害薬
7.2 モノアミンオシキダーゼ阻害薬及び三環系抗うつ薬
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薬
8 特別な患者集団への投与
8.1 妊婦への投与
8.2 分娩・出産時における投与
8.3 授乳婦への投与
8.4 小児への投与
8.5 高齢者への投与
8.6 肝機能障害患者への投与
8.7 腎機能障害患者への投与
10 過量投与
10.1 フルチカゾンフランカルボン酸エステル
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 非臨床毒性試験
13.1 癌原性、変異原性、生殖能障害
14 臨床試験
14.1 慢性閉塞性肺疾患
14.2 喘息
16 剤形・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）で省略された項目又は亜項目は記載されていない。

薬剤処方情報（全文）

警告：喘息関連死

本剤の有効成分の 1 つであるビランテロールなどの長時間作用性 β_2アドレナリン受容体刺激薬（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、全ての LABA で認められる薬効群共通の作用であると考えられる。現在入手可能なデータが不十分であるため、吸入ステロイド薬（ICS）又は他の長期喘息管理薬の併用で LABA による喘息関連死のリスクが軽減されるか判断することはできない。比較対照臨床試験で得られたデータから、LABA は小児及び若年患者において喘息関連入院のリスクを増大させることが示唆されている。

したがって喘息患者の治療の際には、ICS などの長期喘息管理薬で十分にコントロールできない患者又は患者の重症度から ICS と LABA の両方による治療開始が明確に必要と判断される患者にのみ本剤を処方すること。喘息コントロールを達成しその維持が可能になれば、患者を定期的に観察して、可能な限り喘息コントロールを失うことなく治療を減らし（本剤の投与を中止するなど）、ICS などの長期喘息管理薬で患者を管理すること。低用量又は中用量の ICS で喘息が十分にコントロールできている患者では、本剤を使用しないこと *［警告及び使用上の注意（5.1 項）を参照］*。

Oct 11 2016 06:38:13

1　適応症及び用法

1.1　慢性閉塞性肺疾患の維持療法

ブレオ®エリプタ®100/25 は ICS/LABA 配合剤であり、慢性気管支炎及び肺気腫を含む慢性閉塞性肺疾患（COPD）を有する患者における気流閉塞の 1 日 1 回投与長期維持療法に適応がある。ブレオエリプタ 100/25 は、増悪の既往歴のある COPD 患者における増悪の低減にも適応がある。COPD の治療に適応がある含量は、ブレオエリプタ 100/25 の 1 日 1 回投与のみである。

重要な使用上の制限事項

本剤は、急性気管支痙攣の軽減に適応がない。

1.2　喘息の治療

本剤は ICS/LABA 配合剤であり、18 歳以上の患者における喘息の 1 日 1 回投与療法に適応がある。

本剤の有効成分の1つであるビランテロールなどのLABAは、喘息関連死のリスクを増大させる。比較対照臨床試験で得られたデータから、LABAは小児及び若年患者において喘息関連入院のリスクを増大させることが示唆されている。*［警告及び使用上の注意（5.1項）、副作用（6.2項）、特別な患者集団への投与（8.4項）を参照］*。したがって喘息患者の治療の際には、ICSなどの長期喘息管理薬で十分にコントロールできない患者又は患者の重症度からICSとLABAの両方による治療開始が明確に必要と判断される患者にのみ本剤を処方すること。喘息コントロールを達成しその維持が可能になれば、患者を定期的に観察して、可能な限り喘息コントロールを失うことなく治療を減らし（本剤の投与を中止するなど）、ICSなどの長期喘息管理薬で患者を管理すること。低用量又は中用量のICSで喘息が十分にコントロールできている患者では、本剤を使用しないこと。

重要な使用上の制限事項

本剤は、急性気管支痙攣の軽減に適応がない。

2　用法・用量

本剤は、経口吸入のみで 1 日 1 回（毎日）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。

口腔・咽頭カンジダ症のリスクを軽減するため、吸入後は水で口をすすぎ、水は飲み込まないよう患者に指示する。

一部の患者では高用量で有害事象をより多く経験する可能性が高いことから、処方された含量の本剤の投与回数を増やしたり、吸入回数を増やしたり（1 日 2 回以上）することは推奨されない。本剤の投与を受けている患者は、どのような理由があっても LABA を追加で使用してはならない*［警告及び使用上の注意（5.3 項、5.5 項、5.8 項、5.12 項）参照］*。

2.1　慢性閉塞性肺疾患

ブレオエリプタ 100/25 を 1 日 1 回 1 吸入する。最大推奨用量はブレオエリプタ 100/25 を 1 日 1 回 1 吸入であり、COPD の治療に適応があるのはこの含量のみである。

投与と投与の間に息切れが発現した場合は、速やかな緩解のために短時間作用性吸入 β_2 受容体刺激薬（アルブテロールなどの救済薬）を投与すること。

Oct 11 2016 06:38:13

2.2 喘息

投与期間中に喘息症状が現れた場合には、速やかな緩解のために短時間作用性吸入 β_2 受容体刺激薬（アルブテロールなどの救済薬）を投与すること。

推奨開始用量は、ブレオエリプタ 100/25 又はブレオエリプタ 200/25 の 1 日 1 回 1 吸入である。最大推奨用量はブレオエリプタ 200/25 を 1 日 1 回 1 吸入である。

開始用量は患者の喘息の重症度に基づいて決定する。過去に低用量から中用量のステロイド薬を含む治療を受けたことがある患者では、ブレオエリプタ 100/25 の使用を検討すること。過去に中用量から高用量のステロイド薬を含む治療を受けたことがある患者では、ブレオエリプタ 200/25 の使用を検討すること。

作用発現［平均 1 秒間努力呼気量（FEV_1）のベースラインからの 100 mL の改善と定義］までの時間の中央値は、投与を開始してから約 15 分であった。作用発現までの時間と症状緩和の程度は、患者によって異なる。

ブレオエリプタ 100/25 で十分に反応しない患者では、用量をブレオエリプタ 200/25 に増量することにより、喘息コントロールが改善される場合がある。

これまで有効であった本剤の投与方法で喘息コントロールが十分に改善しない場合には、治療法を再評価し、本剤の現行の含量をより高含量のものに変更する、ICS を追加する、又は経口ステロイド薬を開始するなど、追加治療の選択肢を考慮すべきである。

3 剤型及び含量

吸入粉末剤：薄灰色と薄青色の経口吸入使い捨てプラスチック吸入器には、口腔内吸入粉末剤を含有するホイルブリスターストリップが 2 本装てんされている。一方のストリップはフルチカゾンフランカルボン酸エステル（ブリスター1 個あたり 100 又は 200 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。

4 禁忌

本剤の使用は、以下の条件において禁忌となる。

- 喘息発作重積状態、又は COPD あるいは喘息における集中治療を必要とするその他の急性増悪の主要な治療*［警告及び使用上の注意（5.2 項）を参照］*。
- 乳蛋白に対する重度の過敏症、又はフルチカゾンフランカルボン酸エステル、ビランテロールあるいは本剤の添加物に対する過敏症の既往歴*［警告及び使用上の注意（5.11 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

本剤の有効成分の 1 つであるビランテロールなどの LABA は、喘息関連死のリスクを増大させる。現在入手可能なデータが不十分であるため、ICS 又は他の長期喘息管理薬の併用で LABA による喘息関連死のリスクが軽減されるか判断することはできない。比較対照臨床試験で得られたデータから、LABA は小児及び若年患者において喘息関連入院のリスクを増大させることが示唆されている。したがって喘息患者の治療の際には、ICS などの長期喘息管理薬で十分にコントロールできない患者又は患者の重症度から ICS と LABA の両方による治療開始が明確に必要と判断される患者にのみ本剤を処方すること。喘息コントロールを達成しその維持が可能

Oct 11 2016 06:38:13

になれば、患者を定期的に観察して、可能な限り喘息コントロールを失うことなく治療を減らし（本剤の投与を中止するなど）、ICS などの長期喘息管理薬で患者を管理すること。低用量又は中用量の ICS で喘息が十分にコントロールできている患者では、本剤を使用しないこと。

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。

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。

5.2　疾患の増悪及び急性症状

COPD 又は喘息が急激に悪化している患者、又は生命を脅かす可能性がある COPD あるいは喘息発作がある患者に本剤を開始すべきではない。急激に悪化する COPD 患者や喘息患者を対象とした本剤に関する試験は実施されていない。このような状況で本剤を開始することは適切ではない。

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。ブレオエリプタ 100/25 で気管支収縮の症状をコントロールできなくなったり、使用中の短時間作用性吸入 β_2 受容体刺激薬の効果が低下したり、短時間作用性 β_2 受容体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。ブレオエリプタ 100/25 の 1 日投与量を増量することは、このような状況では適切でない。

短時間作用性吸入 β_2 刺激薬の使用増加は喘息悪化の指標である。こうした状況では、直ちに治療法を再評価し、本剤を現在使用しているものよりも高用量の製剤に変えるか、又は ICS を追加するか、あるいは全身性ステロイド薬を開始するかについて検討する必要がある。本剤は 1 日 1 回 1 吸入を超えて使用すべきではない。

本剤は急性症状の緩和のため、すなわち気管支痙攣発現時の救済薬として使用しないこと。急性症状の緩和において本剤に関する試験は実施されておらず、その目的で追加に投与を行うべきではない。急性症状の治療は、短時間作用性吸入 β_2 刺激薬によって行うべきである。

本剤の投与を開始する際、経口又は吸入で短時間作用性 β_2 刺激薬を定期的に（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、短時間作用性吸入 β_2 刺激薬も処方し、患者にその使用法を説明すること。

5.3　本剤の過度の使用及び他の長時間作用性 β_2 刺激薬との併用

過量投与となるおそれがあるため、推奨投与回数又は推奨用量を超えて本剤を使用すべきではなく、また、LABA を含有する他の薬剤を本剤と共に使用してはならない。吸入交感神経刺激薬の過度な使用による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）を使用してはならない。

Oct 11 2016 06:38:13

5.4　吸入ステロイドの局所作用

臨床試験では、本剤を投与した患者の口腔及び咽頭に *Candida albicans* による局所感染が生じた。このような感染が発現した場合には、本剤の投与を継続しながら、局所又は全身（経口など）抗真菌療法を行うが、時には本剤による治療の中断が必要な場合もある。口腔・咽頭カンジダ症のリスクを軽減するため、吸入後は水で口をすすぎ、水は飲み込まないよう患者に指示する。

5.5　肺炎

臨床試験でブレオエリプタ 100/25 を投与した COPD 患者において、肺炎の発現率の上昇が認められている。また、入院に至った肺炎の発現率も上昇し、一部ではこれらの肺炎が致死的であった。医師は、COPD 患者では、肺炎と COPD の増悪が共通の臨床症状を呈することがあるので、肺炎が発現する可能性があることに注意すること。

前年に COPD の増悪を呈した 3,255 例の COPD 患者を対象とした反復試験（12 ヵ月）において、ビランテロール 25 μg 投与群（3%、818 例中 27 例）に比べてフルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 50 μg/25 μg 投与群（6%、820 例中 48 例）、ブレオエリプタ 100/25 投与群（6%、806 例中 51 例）、又はブレオエリプタ 200/25 投与群（7%、811 例中 55 例）で、高頻度に肺炎がみられた。ビランテロール又はフルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 50 μg/25 μg を投与した患者で致死的な肺炎は認められなかった。ブレオエリプタ 100/25 投与群の 1 例及びブレオエリプタ 200/25 投与群の 7 例（各投与群 1%未満）で致死的な肺炎が報告された。

5.6　免疫抑制

免疫抑制作用を有する薬剤を使用している人は健康被験者よりも感染しやすい。ステロイドを使用している感染しやすい状態にある小児や成人では、水痘や麻疹などでは重篤な経過をたどり死に至る場合もある。このような疾患に罹患したことがない、あるいは免疫力の不十分な小児や成人には特別な注意を払い、曝露を避けるようにすべきである。ステロイドの投与量、投与経路、及び投与期間がどのように汎発性感染症発現のリスクに影響を及ぼすかについては不明である。また、基礎疾患及び過去のステロイド療法が感染症発現のリスクへ及ぼす影響についても不明である。水痘に曝露した場合には、帯状疱疹免疫グロブリン（VZIG）を予防投与してもよい。麻疹に曝露した場合は、プール免疫グロブリン（IG）を筋肉内に予防投与してもよい（VZIG 及び IG の処方については各添付文書を参照）。水痘が発現した場合は、抗ウイルス薬の投与を検討してもよい。

気道の活動性又は陳旧性の結核に感染している患者、全身性の真菌感染・細菌感染・ウイルス感染・寄生虫感染症の患者、眼部単純疱疹の患者では、特に慎重に ICS を使用すべきである。

5.7　全身性ステロイド療法から切り替える患者

喘息患者では、全身性ステロイド薬から全身作用性がより少ない ICS に移行中又は移行後、副腎不全により死亡する例があったため、全身性ステロイド薬から ICS に移行した患者に対しては、特別な注意が必要である。視床下部－脳下垂体－副腎皮質（HPA）機能の回復には、全身性ステロイド薬の投薬中止後、数ヵ月を要する。

過去に 20 mg 以上のプレドニゾン（又は等価物）を継続投与していた患者で、特に、全身性ステロイド薬がほぼ完全に中止された時期が最も影響を受けやすい。この HPA 抑制期間中に、患者が外傷、手術、感染（特に胃腸炎）、又は重度の電解質損失に関連するその他の状況に置かれると、副腎不全の徴候及び症状を呈する場合がある。これらの症状が発現している状況下で本剤が COPD 又は喘息の症状をコントロールすることもあるが、推奨用量では、全身に供給され

Oct 11 2016 06:38:13

る糖質コルチコイド量が生理的標準量よりも少なく、またこうした緊急事態の対処に必要な鉱質コルチコイド活性が得られない。

全身性ステロイド薬を中止した患者で、ストレスがかかっている期間中、又は重度の COPD 増悪あるいは重症喘息発作が発現している間は、直ちに経口ステロイド薬（高用量で）の服用を再開し、主治医に連絡をとり指示を仰ぐよう指示すべきである。こうした患者には、ストレス、重度の COPD 増悪又は重症喘息発作が生じた場合に全身性ステロイド薬の補充が必要であることを示した警告カードを所持するよう、指示すること。

経口ステロイド薬を必要とする患者は、本剤に切り替えた後に全身性ステロイド薬の用量を徐々に減らして経口ステロイド薬に移行すべきである。プレドニゾンの減量は、本剤投与を継続しながら 1 週間毎にプレドニゾンの 1 日量を 2.5 mg ずつ減量することにより実施することができる。経口ステロイド薬の投与を中止する際には肺機能（FEV_1 又は最大呼気流量）、β 刺激薬の使用、及び COPD 又は喘息の症状を慎重に観察すべきである。また、疲労、けん怠感、脱力、悪心・嘔吐、低血圧など副腎機能不全の徴候・症状の有無についても観察する必要がある。

全身性ステロイド療法から本剤への移行により、全身性ステロイド療法により抑えられていたアレルギー症状（鼻炎、結膜炎、湿疹、関節炎、好酸球数増加など）が再び発現する場合がある。

経口ステロイド薬の投与を中止する際に、呼吸器機能の維持あるいは改善が認められるにもかかわらず、全身性ステロイド離脱症状（関節痛又は筋肉痛、けん怠感、うつ病など）を呈する患者もいる。

5.8　副腎皮質機能亢進及び副腎抑制

吸入後、フルチカゾンフランカルボン酸エステルは血液循環に吸収され全身に作用する。本剤の治療用量では、HPA 系に対するフルチカゾンフランカルボン酸エステルの作用は認められない。しかし、推奨用量を超えたり、強力なチトクローム P450 3A4（CYP3A4）阻害薬と併用すると、HPA 系機能障害に至る可能性がある*［警告及び使用上の注意（5.9 項）、薬物相互作用（7.1 項）を参照］*。

感受性の高い患者では ICS が全身に著しく吸収される可能性があるので、本剤を投与した患者は、いかなる全身性ステロイド作用の徴候に対しても注意深く観察すべきである。特に術後、又はストレスを受けている期間中は副腎反応が不十分な徴候について注意して患者を観察すべきである。

少数ではあるが感受性の高い患者において、副腎皮質機能亢進及び副腎抑制など（急性副腎不全を含む）の全身性ステロイド作用が発現する可能性がある。このような変化が生じた場合には、全身性ステロイド薬の減量に関して一般に認められた方法で本剤の用量を徐々に減らし、COPD 又は喘息症状を管理するための他の治療薬を検討すべきである。

5.9　強力なチトクローム P450 3A4 阻害薬との薬物相互作用

本剤と、長期的なケトコナゾール及び強力な 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、ボリコナゾール）との併用投与を検討する際は、全身性ステロイド作用及び心血管副作用が増加すること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］*。

Oct 11 2016 06:38:13

5.10　奇異性気管支攣縮

本剤は、他の吸入喘息治療薬と同様、奇異性気管支攣縮を生じる可能性があり、それが生命を脅かす場合もある。本剤投与後に奇異性気管支攣縮が生じた場合には、直ちに短時間作用性吸入気管支拡張薬を投与するとともに本剤の投与を早急に中止し代替療法を開始すべきである。

5.11　アナフィラキシーを含む過敏反応

本剤投与後に、アナフィラキシー、血管浮腫、発疹、蕁麻疹などの過敏反応が生じることがある。このような反応が現れたら本剤の投与を中止すること。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がされているため、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］*。

5.12　心血管系作用

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、収縮期又は拡張期血圧の上昇、及び上室性頻脈や期外収縮などの不整脈の増加として認められている。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 部分下降など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。吸入交感神経刺激薬の過度な使用による死亡が報告されている。

健康被験者では、高用量のフルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロールの吸入（ビランテロールの推奨用量の 4 倍、全身曝露量として COPD 患者で 12 倍、喘息患者で 10 倍に相当）により、臨床的に問題となる QTc 延長を起こし、心室性不整脈が生じる可能性がある。このため、他の交感神経作用アミンと同様、本剤は心血管障害、特に冠不全、不整脈、高血圧を有する患者には、慎重に使用すべきである。

5.13　骨密度の低下

ICS を含む製品の長期投与に伴い骨密度（BMD）の減少が観察されている。骨折などの長期的投与による結果について、BMD の小さな変化に関する臨床的重要性は不明である。長期の身体固定、骨粗鬆症の家族歴、閉経後状態、喫煙、高齢、不十分な栄養摂取、骨質量を減らす可能性のある薬物（抗痙攣薬、経口ステロイド薬など）の長期使用といった骨量を減少させる重大なリスク因子がある患者では、観察を行い、適切に治療を施すこと。COPD 患者は BMD を減少させる複数のリスク因子を有していることが多いため、本剤投与開始前及びその後定期的に、BMD を評価することが望ましい。顕著な BMD の減少が認められ、また本剤が当該患者の COPD の治療にとって医学的に重要と考えられる場合には、骨粗鬆症を治療又は予防するための薬剤の使用を強く考慮すべきである。

5.14　緑内障及び白内障

COPD 又は喘息を有する患者に ICS の長期投与後、緑内障、眼圧の上昇及び白内障が報告されている。このため、視力に変化の見られた患者や眼圧上昇、緑内障、又は白内障の病歴のある患者では、綿密なモニタリングを実施する必要がある。

5.15　併存疾患

痙攣性疾患又は甲状腺亢進症の患者、交感神経作用アミンに対して異常反応を示す患者には、交感神経作用アミンを含有する全ての薬剤同様、本剤を慎重に投与すべきである。β_2 アドレナリ

Oct 11 2016 06:38:13

ン受容体刺激薬アルブテロールの静脈内投与後に、既存の糖尿病及びケトアシドーシスが悪化することが報告されている。

5.16 低カリウム血症及び高血糖

βアドレナリン刺激薬は、おそらく細胞内シャ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誘発する可能性があり、循環器系の副作用を起こすリスクがある。血清カリウムの低下は通常一過性であり、補給を必要としない。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 又は喘息を有する被験者を対象として本剤を検討した臨床試験では、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。

5.17 成長に対する影響

経口 ICS は小児及び若年患者に投与した場合、成長速度が低下するおそれがある*［特別な患者集団への投与（8.4 項）を参照］*。

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などの LABA は、喘息関連死のリスクを増大させる。現在入手可能なデータが不十分であるため、ICS 又は他の長期喘息管理薬の併用で LABA による喘息関連死のリスクが軽減されるか判断することはできない。比較対照臨床試験で得られたデータから、LABA は小児及び若年患者において喘息関連入院のリスクを増大させることが示唆されている。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*［警告及び使用上の注意（5.1 項）を参照］*。

全身及び局所的なステロイドの使用により以下の副作用が発現するおそれがある。

- *Candida albicans* 感染*［警告及び使用上の注意（5.4 項）を参照］*
- COPD 患者における肺炎リスクの増大*［警告及び使用上の注意（5.5 項）を参照］*
- 免疫抑制*［警告及び使用上の注意（5.6 項）を参照］*
- 副腎皮質機能亢進及び副腎抑制*［警告及び使用上の注意（5.8 項）を参照］*
- 骨密度の低下*［警告及び使用上の注意（5.13 項）を参照］*

臨床試験が実施される際の条件には大きな幅があり異なるため、ある薬剤の臨床試験において観察された副作用の発現頻度は別の薬剤の臨床試験における発現頻度と直接比較することはできず、診療時に観察される発現頻度を反映していない可能性がある。

6.1 慢性閉塞性肺疾患に関する臨床試験の結果

本剤の臨床開発プログラムでは、COPD を有する被験者 7,700 例が、2 本の 6 ヵ月間肺機能試験、2 本の 12 ヵ月間増悪試験及びその他 6 本の短期試験に組み入れられた。計 2,034 例がブレオエリプタ 100/25 の投与を 1 回以上受け、1,087 例がこれよりも高い用量でフルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロールの投与を受けた。以下の安全性データは、6 ヵ月間及び 12 ヵ月間の検証的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。

Oct 11 2016 06:38:13

6 ヵ月間試験

表 1 中のブレオエリプタ 100/25 に伴う副作用の発現率は、2 本のプラセボ対照 6 ヵ月間試験（試験 1 が n = 1,224 例、試験 2 が n = 1,030,例）に基づくものである。2,254 例のうち、70%が男性で、84%が白人であった。平均年齢は 62 歳、平均喫煙歴は 44 pack-years で、54%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薬投与後の平均予測 FEV_1 は 48%（範囲：14%～87%）、気管支拡張薬投与後の平均 FEV_1／努力性肺活量（FVC）比は 47%（範囲：17%～88%）、平均可逆率は 14%（範囲：−41%～152%）であった。

被験者は、ブレオエリプタ 100/25、ブレオエリプタ 200/25、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 50 µg/25 µg、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 200 µg、ビランテロール 25 µg 又はプラセボの 1 日 1 回 1 吸入を受けた。

表 1. 慢性閉塞性肺疾患を有する被験者のブレオエリプタ 100/25 群において発現率が 3%以上かつプラセボ群よりも高かった副作用

副作用	ブレオエリプタ 100/25 （n = 410） %	ビランテロール 25 µg （n = 408） %	フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg （n = 410） %	プラセボ （n = 412） %
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	9	10	8	8
上気道感染	7	5	4	3
口腔・咽頭カンジダ症 [a]	5	2	3	2
神経系障害				
頭痛	7	9	7	5

[a] 口腔カンジダ症、口腔・咽頭カンジダ症、カンジダ症及び真菌性口腔咽頭炎を含む。

12 ヵ月間試験

長期安全性データは、2 本の 12 ヵ月間試験（試験 3 が n = 1,633 例、試験 4 が n = 1,622 例）に基づくものである。試験 3 及び試験 4 に組み入れられた 3,255 例のうち、57%が男性で、85%が白人であった。平均年齢は 64 歳、平均喫煙歴は 46 pack-years で、44%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薬投与後の平均予測 FEV_1 は 45%（範囲：12%～91%）、気管支拡張薬投与後の平均 FEV_1/FVC 比は 46%（範囲：17%～81%）であり、被験者集団が中等度から極めて重度の気流閉塞障害を有することが示された。被験者は、ブレオエリプタ 100/25、ブレオエリプタ 200/25、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 50 µg/25 µg 又はビランテロール 25 µg の 1 日 1 回 1 吸入を受けた。表 1 に示した副作用に加えて、ブレオエリプタ 100/25 の投与を 12 ヵ月間受けた被験者（n = 806）の 3%以上に発現した副作用は、背部痛、肺炎*［警告及び使用上の注意（5.5 項）を参照］*、気管支炎、副鼻腔炎、咳嗽、口腔咽頭痛、関節痛、インフルエンザ、咽頭炎及び発熱であった。

6.2 喘息に関する臨床試験の結果

喘息の治療に関して、18 本の 4～76 週間の二重盲検並行群間比較対照試験（11 本はプラセボ使用）で本剤を検討した。9,969 例の喘息を有する患者がこれらの試験に組み入れられた。ブレオエリプタ 100/25 は 2,369 例、ブレオエリプタ 200/25 は 956 例で検討された。これらの試験には

Oct 11 2016 06:38:13

12～17 歳の被験者が組み入れられたが、本剤はこの年齢群の患者での使用に承認されていない*［特別な患者集団への投与（8.4 項）を参照］*。以下の安全性データは、2 本の 12 週間有効性試験、1 本の 24 週間有効性試験及び 2 本の長期試験に基づくものである。

12 週間試験

試験 1 は、喘息を有する若年及び成人被験者を対象として、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg とプラセボとの比較によりブレオエリプタ 100/25 の有効性を評価する 12 週間試験であった。609 例のうち、58%が女性で、84%が白人であった。平均年齢は 40 歳であった。ブレオエリプタ 100/25 で認められた副作用の発現率を表 2 に示す。

表 2.　喘息を有する被験者のブレオエリプタ 100/25 群において発現率が 2%以上かつプラセボ群よりも高かった副作用（試験 1）

副作用	ブレオエリプタ 100/25 （n = 201） %	フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg （n = 205） %	プラセボ （n = 203） %
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	10	7	7
口腔カンジダ症 [a]	2	2	0
神経系障害			
頭痛	5	4	4
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
口腔咽頭痛	2	2	1
発声障害	2	1	0

[a]　口腔カンジダ症及び口腔・咽頭カンジダ症を含む。

試験 2 は、喘息を有する若年及び成人被験者を対象として、ブレオエリプタ 100/25、ブレオエリプタ 200/25 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg の有効性を評価する 12 週間試験であった。本試験はプラセボ群を設けなかった。1,039 例のうち、60%が女性で、88%が白人であった。平均年齢は 46 歳であった。ブレオエリプタ 100/25 及びブレオエリプタ 200/25 で認められた副作用の発現率を表 3 に示す。

Oct 11 2016 06:38:13

表 3. 喘息を有する被験者のブレオエリプタ 100/25 群及びブレオエリプタ 200/25 群において発現率が 2%以上であった副作用（試験 2）

副作用	ブレオエリプタ 200/25 （n = 346） %	ブレオエリプタ 100/25 （n = 346） %	フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg （n = 347） %
神経系障害			
頭痛	8	8	9
感染症および寄生虫症			
鼻咽頭炎	7	6	7
インフルエンザ	3	3	1
上気道感染	2	2	3
副鼻腔炎	2	1	<1
気管支炎	2	<1	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
口腔咽頭痛	2	2	1
咳嗽	1	2	1

24 週間試験

試験 3 は、喘息を有する若年及び成人被験者を対象として、ブレオエリプタ 200/25 の 1 日 1 回投与、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 200 µg の 1 日 1 回投与及びフルチカゾンプロピオン酸エステル 500 µg の 1 日 2 回投与の有効性を評価する 24 週間試験であった。586 例のうち、59%が女性で、84%が白人であった。平均年齢は 46 歳であった。本試験はプラセボ群を設けなかった。表 2 及び表 3 に示した副作用に加えて、ブレオエリプタ 200/25 群の被験者の 2%以上に発現した副作用は、ウイルス性気道感染、咽頭炎、発熱及び関節痛であった。

12 ヵ月試験

長期安全性データは、喘息を有する若年及び成人被験者を対象として、ブレオエリプタ100/25の1日1回投与（n = 201例）、ブレオエリプタ200/25の1日1回投与（n = 202例）及びフルチカゾンプロピオン酸エステル500 µgの1日2回投与（n = 100例）の安全性を評価した12ヵ月間試験（試験4）に基づくものである。全体で、63%が女性で、67%が白人であった。平均年齢は39歳であり、若年被験者（12～17歳）が試験集団の16%を占めた。表2及び表3に示した副作用に加えて、ブレオエリプタ100/25又はブレオエリプタ200/25の投与を12ヵ月間受けた被験者の2%以上に発現した副作用は、発熱、背部痛、期外収縮、上腹部痛、気道感染、アレルギー性鼻炎、咽頭炎、鼻炎、関節痛、上室性期外収縮、心室性期外収縮、急性副鼻腔炎及び肺炎であった。

増悪試験

24～76 週間試験において、被験者はブレオエリプタ 100/25（n = 1,009 例）又はフルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg（n = 1,010 例）の投与を受けた（試験 5）。本試験に参加した被験者は、試験参加の前年に、経口／全身性ステロイド薬による治療、救急外来の受診又は入院を必要とした喘息増悪を 1 回以上経験していた。全体で、67%が女性で、73%が白人であった。平均年齢は 42 歳であった（12～17 歳の若年被験者が試験集団の 14%を占めた）。本試験には 12～17 歳の被験者が組み入れられたが、本剤はこの年齢群の患者での使用に承認されていない *［特別な患者集団への投与（8.4 項）を参照］*。喘息関連入院は、ブレオエリプタ 100/25 群の 10 例（1%）、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg 群の 7 例（0.7%）に起こった。12～

Oct 11 2016 06:38:13

17 歳の被験者では、ブレオエリプタ 100/25 群（n = 151 例）の 4 例（2.6%）、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 μg 群（n = 130 例）の 0 例に喘息関連入院が起こった。本試験で喘息関連死又は喘息関連挿管は認められなかった。

6.3 市販後の使用経験

臨床試験で報告された有害事象に加え、承認後の本剤の使用中に次の事象が確認されている。これらの事象は、患者数が不明の患者群から自発的に報告されたものであるため、その頻度を確実に算出すること、薬剤曝露との因果関係を確立することは常に可能とは限らない。これらの事象は、重篤度、報告の頻度、本剤との因果関係、又はそれらの因子の複合の可能性を総合的に判断して選択された。

心臓障害

動悸、頻脈

免疫系障害

アナフィラキシー、血管浮腫、発疹及び蕁麻疹を含む過敏反応

筋骨格系および骨障害

筋痙縮

神経系障害

振戦

精神障害

神経過敏

呼吸器・胸郭および縦隔障害

奇異性気管支痙攣

7 薬物相互作用

7.1 チトクローム P450 3A4 阻害薬

本剤の個々の成分であるフルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールは、いずれも 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、フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールの全身曝露量を増加させる。本剤と、長期的な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（5.9 項）、臨床薬理（12.3 項）を参照］*。

7.2 モノアミンオシキダーゼ阻害薬及び三環系抗うつ薬

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薬、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。

Oct 11 2016 06:38:13

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などのβ刺激薬の肺への作用を遮断するのみならず、COPD又は喘息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又は喘息患者には通常、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薬

非カリウム保持性利尿薬（ループ系利尿薬やサイアザイド系利尿薬）の投与に起因すると考えられる心電図の変化及び低カリウム血症は、β刺激薬、特にβ刺激薬の推奨用量を超えて使用した場合に急激に悪化することがある。こうした作用の臨床的意義については不明だが、非カリウム保持性利尿薬とβ刺激薬を併用投与する際には、注意すること。

8 特別な患者集団への投与

8.1 妊婦への投与

<u>催奇形作用</u>

妊娠カテゴリーC。妊婦を対象とした、本剤の適切かつ十分な比較対照試験は行われていない。ステロイド薬及びβ_2刺激薬は、比較的低い用量で全身投与したとき、実験動物での催奇形作用が認められている。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。

*フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロール：*ラットでは、成人に対するヒトでの最大推奨1日吸入投与量（MRHDID）のそれぞれ約5倍及び約40倍［フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロール（単独又は併用）の母動物に対する最大約95 μg/kg/日の吸入投与量での$\mu g/m^2$換算値］で、フルチカゾンフランカルボン酸エステルとビランテロールによる催奇形相互作用の証拠は認められなかった。

*フルチカゾンフランカルボン酸エステル：*ラット及びウサギでは、成人に対するMRHDIDのそれぞれ約4倍及び約1倍（それぞれ母動物に対する最大91 μg/kg/日及び8 μg/kg/日の吸入投与量での$\mu g/m^2$換算値）で、催奇形作用は認められなかった。ラットでは、成人に対するMRHDIDの約1倍（母動物に対する最大27 μg/kg/日の投与量での$\mu g/m^2$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：*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倍及び約160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$\mu g/m^2$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1,000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、頚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。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$\mu g/m^2$換算値）で、周産期・生後発育への影響はなかった。

Oct 11 2016 06:38:13

非催奇形作用

妊娠中にステロイド薬の投与を受けた母親から生まれた乳児に副腎機能低下症がおこる可能性がある。このような乳児は慎重に観察すること。

8.2 分娩・出産時における投与

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 授乳婦への投与

フルチカゾンフランカルボン酸エステル又はビランテロールのヒト母乳への移行の有無についてはわかっていないが、他のステロイド薬及びβ_2刺激薬はヒト母乳から検出されている。授乳婦への本剤投与に関する比較対照試験ではデータが得られていないため、本剤を授乳婦に投与する際には注意を要する。

8.4 小児への投与

本剤は小児及び若年者への投与を適応としない。小児患者（17歳以下）における安全性と有効性は確立されていない。

24～76週間増悪試験において、被験者はブレオエリプタ100/25（n = 1,009例）又はフルチカゾンフランカルボン酸エステル100 µg（n = 1,010例）の投与を受けた。被験者は平均年齢が42歳で、試験参加の前年に、経口／全身性ステロイド薬による治療、救急外来の受診又は入院を必要とした喘息増悪を1回以上経験していた*［臨床試験（14.2項）を参照］*。12～17歳の若年被験者が試験集団の14%を占め（n = 281例）、この年齢群の被験者における平均曝露期間はブレオエリプタ100/25群（n = 151例）で352日、フルチカゾンフランカルボン酸エステル100 µg群（n = 130例）で355日であった。この年齢群では、ブレオエリプタ100/25群の被験者の10%、フルチカゾンフランカルボン酸エステル100 µg群の被験者の7%で喘息増悪が報告された。若年被験者では、ブレオエリプタ100/25群の4例（2.6%）、フルチカゾンフランカルボン酸エステル100 µg群の0例に喘息関連入院が起こった。若年年齢群において、喘息関連死又は喘息関連挿管は認められなかった。

成長に対する影響

経口ICSは小児及び若年患者に投与した場合、成長速度が低下するおそれがある。小児及び若年患者における成長速度の低下は、不十分な喘息管理又はICSを含むステロイド薬の使用により生じる可能性がある。フルチカゾンフランカルボン酸エステルを含むICSによる小児及び若年患者の長期治療が最終的な成人身長に及ぼす影響は不明である。

比較対照臨床試験において、ICSが小児の成長を低下させる可能性のあることが確認されている。これらの試験において、成長速度の平均低下量は約1 cm/年（範囲：0.3～1.8 cm/年）であり、用量と曝露期間との相関が認められた。この影響はHPA系抑制の臨床検査所見がない中で認められたため、成長速度は一般的に使用されている一部のHPA系機能の検査よりも、小児における全身ステロイド曝露の指標として感度が高いことが示唆された。経口ICSに伴う成長速度の低下による長期的な影響は、最終的な成人身長に対する影響を含め、不明である。経口ICSの投与中止後の「catch-up growth」の可能性については十分に検討されていない。本剤を含む経口ICSを使用している小児及び若年者の成長状態を（stadiometryなどによる）定期的に観察すべき

Oct 11 2016 06:38:13

である。臨床的有益性及び代替治療によるリスクと、投与が長期化する場合の成長への影響の可能性とを比較考慮しなければならない。本剤を含む経口 ICS の全身作用を最小限にするために、喘息を効果的に管理できる最低用量を患者ごとに定める必要がある。

1 年間の無作為化二重盲検並行群間比較多施設共同プラセボ対照試験において、フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻薬 110 µg の 1 日 1 回投与が成長速度に及ぼす影響を stadiometry により評価した。被験者は思春期前の小児 474 例（女児 5～7.5 歳、男児 5～8.5 歳）であった。52 週間の投与期間における平均成長速度は、フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻薬群の被験者（5.19 cm/年）の方がプラセボ群（5.46 cm/年）よりも低かった。成長速度の平均低下量は 0.27 cm/年（95% CI：0.06, 0.48）であった*［警告及び使用上の注意（5.17 項）を参照］*。

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 2,508 例、75 歳以上の被験者が 564 例が組み入れられた。喘息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 854 例が組み入れられた。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 肝機能障害患者への投与

肝機能障害を有する被験者では、フルチカゾンフランカルボン酸エステルの全身曝露量が健康被験者に比べて最大 3 倍の増加を示した。ビランテロールの全身曝露量に対して肝機能障害による影響はなかった。中等度又は重度の肝機能障害患者では本剤を慎重に使用すること。ステロイド関連の副作用の発現がないか患者を観察すること*［臨床薬理（12.3 項）を参照］*。

8.7 腎機能障害患者への投与

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、フルチカゾンフランカルボン酸エステル又は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

本剤のヒトでの過量投与データは報告されていない。

本剤はフルチカゾンフランカルボン酸エステル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 フルチカゾンフランカルボン酸エステル

全身バイオアベイラビリティが低く（15.2%）、臨床試験において急性の薬剤関連の全身所見が認められていないことから、フルチカゾンフランカルボン酸エステルの過量投与で経過観察以外の処置が必要となる可能性は低い。長期にわたって過度の使用を続けた場合、副腎皮質機能亢進症などの全身作用が発現することがある*［警告及び使用上の注意（5.8 項）を参照］*。

Oct 11 2016 06:38:13

ヒト被験者を対象として、50～4,000 μg の用量でフルチカゾンフランカルボン酸エステルの単回及び反復投与試験が実施されている。500 μg 以上の用量にて、1 日 1 回 14 日間の投与により平均血清コルチゾールの減少が認められた。

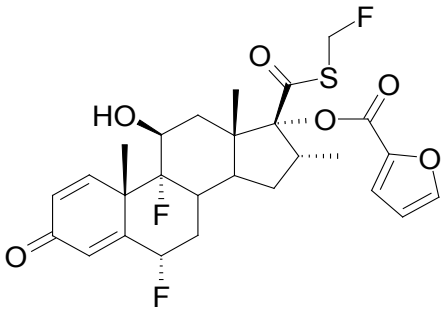
10.2　ビランテロール

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：痙攣発作、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、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。全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、更には死亡を伴うおそれがある。

11　性状

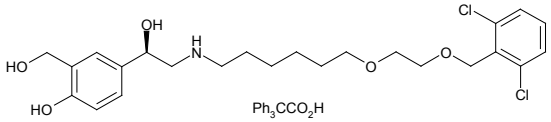
ブレオエリプタ 100/25 及びブレオエリプタ 200/25 は、フルチカゾンフランカルボン酸エステル（ICS）とビランテロール（LABA）を含有する口腔内吸入専用の吸入粉末剤である。

本剤の有効成分の 1 つは、合成三フッ化コルチコステロイドのフルチカゾンフランカルボン酸エステルで、その化学名は(6α,11β,16α,17α)-6,9-difluoro-17-{[(fluoro-methyl)thio]carbonyl}-11-hydroxy-16-methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17-yl 2-furancarboxylate であり、化学構造は以下のとおりである。



フルチカゾンフランカルボン酸エステルは分子量 538.6 の白色の粉末であり、その実験式は $C_{27}H_{29}F_3O_6S$ である。水にほとんど溶けない。

本剤のもう1つの有効成分は、LABAのビランテロールトリフェニル酢酸塩で、その化学名は triphenylacetic acid-4-{(1*R*)-2-[(6-{2-[2,6-dicholorobenzyl)oxy]ethoxy} hexyl)amino]-1-hydroxyethyl}-2-(hydroxymethyl)phenol（1:1）であり、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 の白色の粉末であり、その実験式は $C_{24}H_{33}Cl_2NO_5 \bullet C_{20}H_{16}O_2$ である。水にほとんど溶けない。

本剤は、薄灰色と薄青色のプラスチック吸入器であり、ホイルブリスターストリップが 2 本装てんされている。一方のストリップ上の各ブリスターは、微粉化フルチカゾンフランカルボン酸エステル（100 又は 200 μg）及び乳糖一水和物（12.4 mg）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

Oct 11 2016 06:38:13

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（12.34 mg）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。本吸入器が作動すると、両ブリスター内の粉末剤が露出し、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、ブリスター1 個あたり 92 及び 184 μg のフルチカゾンフランカルボン酸エステル並びに 22 μg のビランテロールが本吸入器から出る。

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、本吸入器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。

重度の喘息を有する成人被験者では、本吸入器を介した平均ピーク吸気流量は 96.6 L/分（範囲：72.4～124.6 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などの患者の要因に依存すると思われる。

12　臨床薬理

12.1　作用機序

ブレオエリプタ

本剤はフルチカゾンフランカルボン酸エステルとビランテロールの両方を含有するため、個々の成分に関して以下に記述する作用機序が本剤に当てはまる。これらの薬物は、臨床的及び生理学的指標に対し異なった効果をもつ 2 種の薬物クラス（合成コルチコステロイドと LABA）を代表している。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル

フルチカゾンフランカルボン酸エステルは抗炎症活性を有する合成三フッ化コルチコステロイドである。フルチカゾンフランカルボン酸エステルは *in vitro* にて、ヒトのグルココルチコイド受容体に対してデキサメタゾンの約 29.9 倍、フルチカゾンプロピオン酸エステルの約 1.7 倍の結合親和性を示すことが確認されている。これらの所見の臨床的重要性は不明である。

COPD 及び喘息症状に対するフルチカゾンフランカルボン酸エステルの正確な作用機序は不明である。炎症は COPD と喘息の病因における重要な要素である。ステロイドは、炎症に関与する多くの細胞種（肥満細胞、好酸球、好中球、マクロファージ、リンパ球など）及びメディエーター（ヒスタミン、エイコサノイド、ロイコトリエン、サイトカインなど）に対して広範な作用を持つことが確認されている。*in vitro* 及び *in vivo* モデルで認められているフルチカゾンフランカルボン酸エステルの特異的な作用として、グルココルチコイド応答配列の活性化、NFkB などの炎症性転写因子の阻害及び感作ラットにおける抗原誘発性の肺好酸球増加症の抑制がある。これらの抗炎症作用により、ステロイドは有効性を発揮している可能性がある。

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%～

Oct 11 2016 06:38:13

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 85 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、各投与 30 分後において、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 200 μg/25 μg で 4.9（7.5）ms、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 800 μg/100 μg で 9.6（12.2）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、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 200 μg/25 μg で 7.8（9.4）回/分、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 800 μg/100 μg で 17.1（18.7）回/分であった。

HPA 系作用

*健康被験者：*吸入フルチカゾンフランカルボン酸エステルを最高 400 μg で反復投与したとき、健常被験者の血清又は尿中コルチゾールに統計学的に有意な減少は認められなかった。治療用量よりも数倍高いフルチカゾンフランカルボン酸エステルの曝露量にて、血清及び尿中コルチゾールの減少が認められた。

*慢性閉塞性肺疾患を有する被験者：*COPD を有する被験者を対象とした試験において、フルチカゾンフランカルボン酸エステル（50、100 又は 200 μg）／ビランテロール 25 μg、ビランテロール 25 μg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル（100 又は 200 μg）による 6 ヵ月間の治療により、コルチゾールの 24 時間尿中排泄量に対する影響は認められなかった。COPD を有する被験者を対象とした別の試験では、フルチカゾンフランカルボン酸エステル（50、100 又は 200 μg）／ビランテロール 25 μg による 28 日間の治療後に血清コルチゾールに対する影響は認められなかった。

*喘息を有する被験者：*185 例の喘息を有する被験者を対象とした無作為化二重盲検並行群間比較試験において、6 週間の治療後、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 100 μg/25 μg 又はフルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 200 μg/25 μg の 1 日 1 回投与とプラセボとの間で血清コルチゾールの加重平均値（0～24 時間）、血清コルチゾールの $AUC_{(0\text{-}24)}$及び 24 時間尿中コルチゾールに差は認められなかったが、プレドニゾロン 10 mg の 7 日間の 1 日 1 回投与により有意なコルチゾール抑制が認められた。

12.3　薬物動態

フルチカゾンフランカルボン酸エステル（200～800 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。1 日 1 回の反復吸入投与では、6 日後にフルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールの血漿中濃度が定常状態に達し、単回投与に

Oct 11 2016 06:38:13

比べてフルチカゾンフランカルボン酸エステルで最大 2.6 倍、ビランテロールで 2.4 倍の蓄積が認められた。

吸収

*フルチカゾンフランカルボン酸エステル：*フルチカゾンフランカルボン酸エステ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。フルチカゾンフランカルボン酸エステルは 0.5～1 時間以内に最高血漿中濃度に達する。フルチカゾンフランカルボン酸エステルの吸入投与時の絶対バイオアベイラビリティは 15.2%であり、これは主に、肺に送達された吸入薬剤の吸収によるものであった。吸入した薬剤は広範な初回通過代謝を受けるため、経口バイオアベイラビリティが低い（約 1.3%）。全身曝露量（AUC）は、健康被験者に比べて、COPD を有する被験者で 46%、喘息を有する被験者で 7%低かった。

*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。ビランテロールは吸入後 10 分以内に最高血漿中濃度に達する。ビランテロールの吸入投与時の絶対バイオアベイラビリティは 27.3%であり、これは主に、肺に送達された吸入薬剤の吸収によるものであった。吸入した薬剤は広範な初回通過代謝を受けるため、経口バイオアベイラビリティが低い（2%未満）。COPD を有する被験者の全身曝露量（AUC）は、健康被験者に比べて 24%高く、喘息を有する被験者の全身曝露量（AUC）は、健康被験者に比べて 21%低かった。

分布

*フルチカゾンフランカルボン酸エステル：*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 661 L であった。ヒト血漿蛋白結合率は高かった（99.6%）。

*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。ヒト血漿蛋白結合率は 93.9%であった。

代謝

*フルチカゾンフランカルボン酸エステル：*フルチカゾンフランカルボン酸エステルは、主に CYP3A4 を介した肝代謝により体循環から除去され、ステロイド活性が著しく低い代謝物に代謝される。フランカルボン酸エステル部分の切断がフルチカゾンの生成に至る *in vivo* の証拠はなかった。

*ビランテロール：*ビランテロールは主に CYP3A4 を介して、β_1 及び β_2 刺激活性が未変化体より著しく低い様々な代謝物に代謝される。

排泄

*フルチカゾンフランカルボン酸エステル：*フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びその代謝物は主に糞中に排泄され、経口投与量の約 101%、静脈内投与量の約 90%が糞中に排泄された。尿中には経口投与量の約 1%、静脈内投与量の約 2%が排泄された。反復吸入投与後の血漿消失半減期は平均で 24 時間であった。

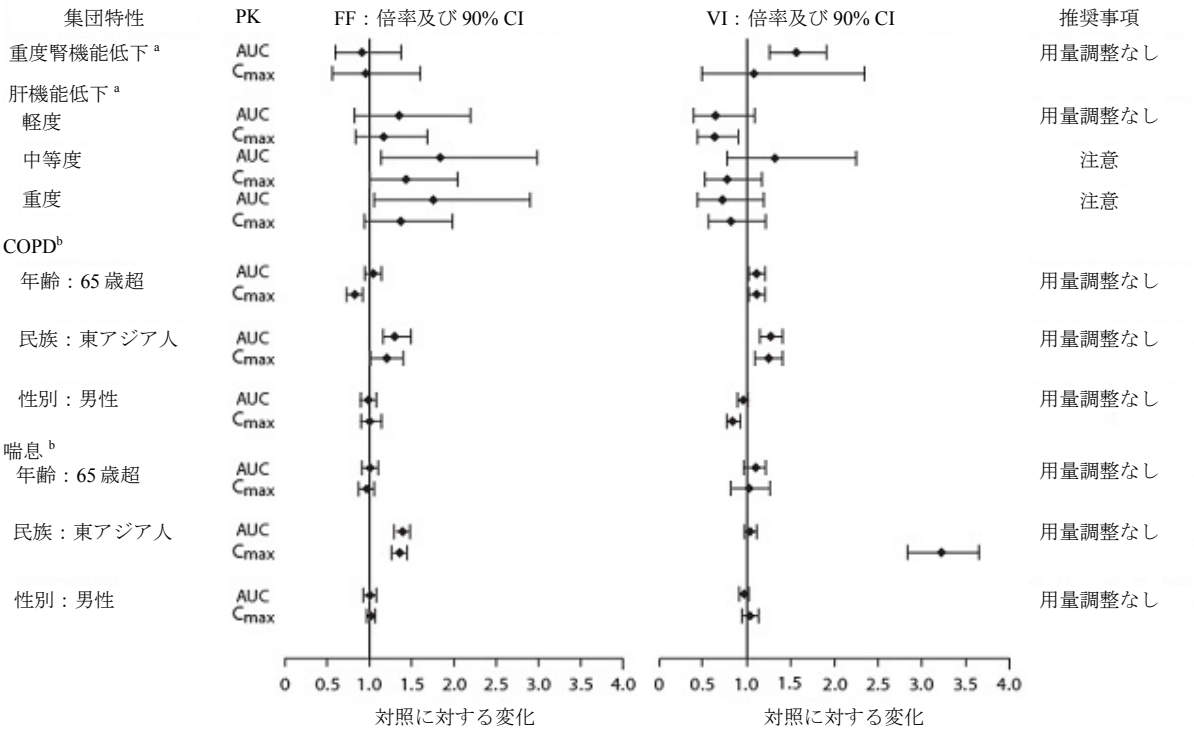
*ビランテロール：*経口投与後、ビランテロールは主に代謝によって排泄され、代謝物は尿中及び糞中に排泄された（回収された放射能標識薬物の約 70%が尿中、約 30%が糞中）。ビランテロールの血漿消失半減期は、ビランテロール 25 μg の反復吸入投与から求めたところ、COPD を有する被験者で 21.3 時間、喘息を有する被験者で 16 時間であった。

Oct 11 2016 06:38:13

特別な集団

腎・肝機能低下及びその他の内的要因がフルチカゾンフランカルボン酸エステル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。

図 1. フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール配合剤の投与後、内的要因がフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）及びビランテロール（VI）の薬物動態（PK）に及ぼす影響



[a] 重度の腎機能低下（CrCl が 30 mL/min 未満）と健康被験者の比較。軽度（Child-Pugh A）、中等度（Child-Pugh B）及び重度（Child-Pugh C）の肝機能低下と健康被験者の比較。

[b] COPD 及び喘息について、年齢は 65 歳以下との比較、性別は女性との比較、民族は白人との比較を実施した。

*人種：*吸入フルチカゾンフランカルボン酸エステル 200 µg の全身曝露量［$AUC_{(0\text{-}24)}$］は、日本人、韓国人及び中国人の健康被験者で白人被験者よりも 27%～49%高かった。COPD 又は喘息を有する被験者で同様の差が認められた（図 1）が、上記の人種群において、フルチカゾンフランカルボン酸エステルの高曝露量がコルチゾールの尿中排泄又は有効性に臨床的に重要な影響を及ぼす証拠はない。

ビランテロールの薬物動態に対する人種の影響は、COPD を有する被験者で認められなかった。喘息を有する被験者では、非アジア系被験者に比べて、アジア系被験者でビランテロールの C_{max} がより高く（3 倍）、$AUC_{(0\text{-}24)}$が同程度であると推定されたが、この C_{max} 高値は健康被験者で認められた値と同程度であった。

*肝機能低下：フルチカゾンフランカルボン酸エステル：*フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 200 µg/25 µg（重度肝機能低下群では 100 µg/12.5 µg）を 7 日間反復投与したところ、フルチカゾンフランカルボン酸エステルの全身曝露量（AUC）が健康被験者に比べて軽度肝機能低下群で 34%、中等度肝機能低下群で 83%、重度肝機能低下群で 75%増加した（図 1）。

Oct 11 2016 06:38:13

フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 200 µg/25 µg の投与を受けた中等度肝機能低下群では、平均血清コルチゾール（0～24 時間）が健康被験者に比べて 34%（90% CI：11%、51%）減少した。フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 100 µg/12.5 µg の投与を受けた重度肝機能低下群では、平均血清コルチゾール（0～24 時間）が健康被験者に比べて 14%（90% CI：-16%、55%）増加した。中等度から重度の肝疾患のある患者は十分に観察すること。

*ビランテロール：*フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 200 µg/25 µg（重度肝機能低下群では 100 µg/12.5 µg）を 7 日間反復投与したとき、肝機能低下はビランテロールの全身曝露［投与 7 日目の C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$］に対して影響がなかった（図 1）。

軽度～中等度肝機能低下群（ビランテロール 25 µg 配合剤）又は重度肝機能低下群（ビランテロール 12.5 µg 配合剤）では、上記以外に、健康被験者に比べて心拍数又は血清カリウムに対してフルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール配合剤による臨床的に重要な影響はなかった。

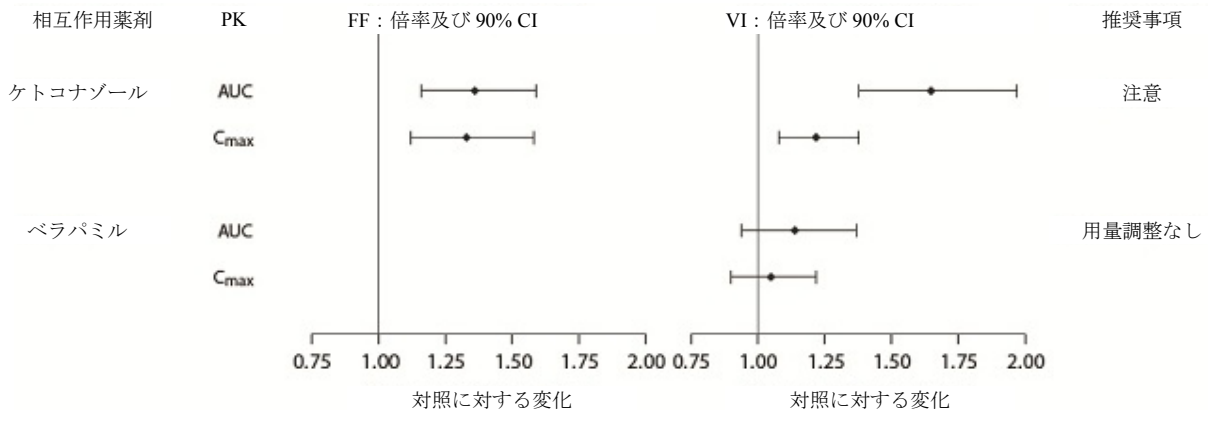
*腎機能低下：*フルチカゾンフランカルボン酸エステルの全身曝露量は増加せず、ビランテロールの全身曝露量［$AUC_{(0-24)}$］は健康被験者に比べて重度腎機能低下群で 56%高かった（図 1）。ステロイド薬又はβ刺激薬の薬効群関連の全身作用（血清コルチゾール、心拍数及び血清カリウムにより評価）が健康被験者に比べて重度腎機能低下群で高くなる証拠はなかった。

薬物相互作用

フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールの併用投与と単独投与を比較した場合、いずれかの薬剤の薬物動態又は薬力学に臨床的に重要な差はなかった。フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールが代謝酵素及び輸送系を阻害又は誘発する可能性は、低用量の吸入ではほとんどない。

*チトクローム P450 3A4 阻害薬：*ケトコナゾール 400 mg と併用投与したとき、フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールの曝露量（AUC）は、プラセボに比べてそれぞれ 36%及び 65%高かった（図 2）。フルチカゾンフランカルボン酸エステルの曝露量の増加に伴い、血清コルチゾール（0～24 時間）の加重平均値が 27%減少した。ビランテロールの曝露量の増加では、心拍数又は血清カリウムに対するβ刺激薬関連の全身作用の増加は認められなかった。

図 2.　フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール配合剤の投与後又はビランテロールと長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬の併用投与後、併用薬剤[a]がフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）及びビランテロール（VI）の薬物動態（PK）に及ぼす影響



Oct 11 2016 06:38:13

[a] プラセボ群との比較。

*P-糖蛋白質阻害薬：*フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールはいずれも P-糖蛋白（P-gp）の基質である。ベラパミル（強力な P-gp 阻害作用及び中等度の CYP3A4 阻害作用を有する）を反復（240 mg を 1 日 1 回）併用投与したとき、健康被験者のビランテロールの C_{max} 又は AUC に影響はなかった（図 2）。特定の P-gp 阻害薬とフルチカゾンフランカルボン酸エステルによる薬物相互作用試験は実施されていない。

13 非臨床毒性試験

13.1 癌原性、変異原性、生殖能障害

ブレオエリプタ

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、個々の成分であるフルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールについては試験が実施されている。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル

フルチカゾンフランカルボン酸エステルは、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 9 µg/kg/日、19 µg/kg/日の吸入投与量（µg/m^2 換算で成人に対する MRHDID の約 0.5 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。

フルチカゾンフランカルボン酸エステルは、*in vitro* のマウスリンパ腫細胞 L5178Y の哺乳類細胞突然変異試験において、細菌の遺伝子突然変異又は染色体損傷を誘発しなかった。*in vivo* ラット小核試験でも遺伝毒性の証拠はなかった。

雄・雌ラットにおいて、それぞれ最大 29 µg/kg/日及び 91 µg/kg/日のフルチカゾンフランカルボン酸エステルの吸入投与量（µg/m^2 換算で成人に対する MRHDID のそれぞれ約 1 倍、4 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 8,750 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 530 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/日以上の吸入投与量（AUC 換算で成人に対する MRHDID の約 45 倍以上）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 2 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。

Oct 11 2016 06:38:13

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/m^2 換算で成人に対する MRHDID のそれぞれ約 12,000 倍、14,000 倍）で、受胎能障害の所見は認められなかった。

14　臨床試験

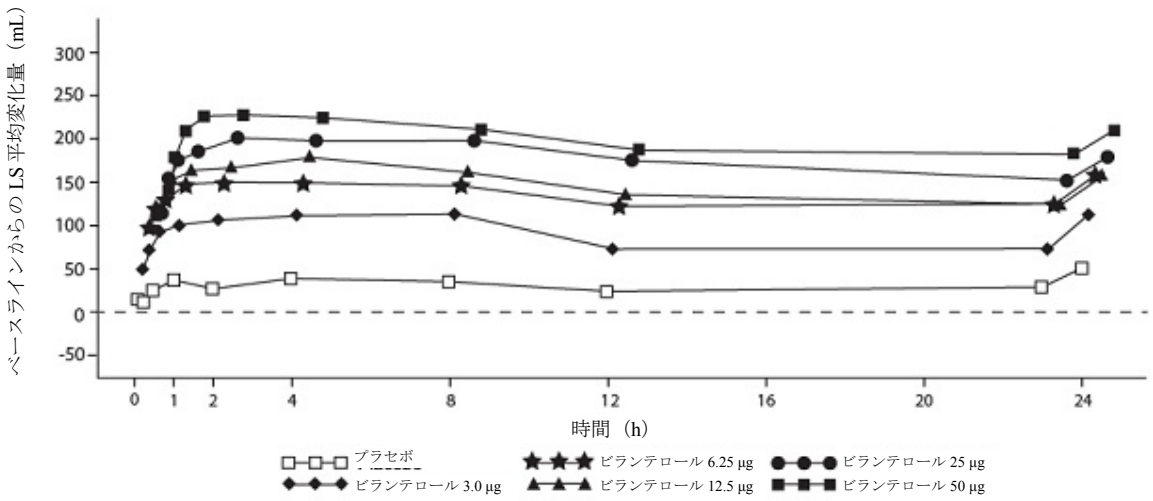
14.1　慢性閉塞性肺疾患

COPD を有する 7,700 例の被験者で本剤の安全性及び有効性を評価した。開発プログラムには、4 本の 6 ヵ月間及び 12 ヵ月間の検証試験、フルチカゾンプロピオン酸エステル／サルメテロール 250 µg/50 µg を用いた 3 本の 12 週間の実薬対照試験及び短期の用量設定試験が含まれた。本剤の有効性は、主に、下記に示す用量設定試験と 4 本の検証試験に基づいている。

ビランテロールの用量選択

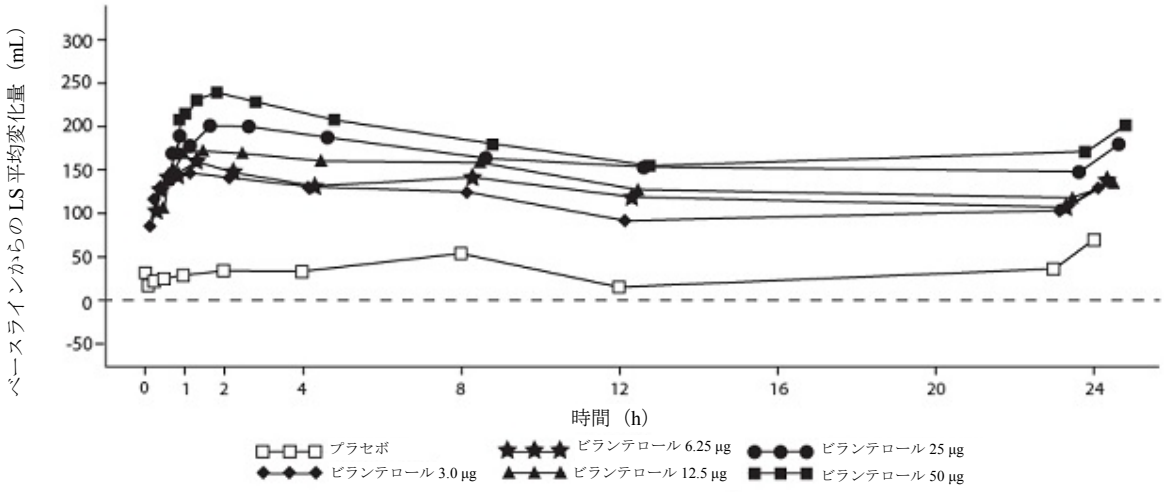
ビランテロールの COPD に対する用量の選択は、COPD 患者 602 例による 5 用量のビランテロール（3～50 µg）又はプラセボの朝投与について検討した 28 日間の無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験により裏付けられた。その結果、投与 1 日目及び投与 28 日目に FEV_1 が投与量に相関したベースラインからの増加を示した（図 3）。

図 3.　投与 1 日目及び投与 28 日目の投与後の連続 FEV_1 値（0～24 時間、mL）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値



Oct 11 2016 06:38:13

28 日目



投与 28 日目の FEV_1 トラフ値のプラセボからの変化量は、3 µg、6.25 µg、12.5 µg、25 µg 及び 50 µg で、それぞれ 92 mL（95% CI：39, 144）、98 mL（95% CI：46, 150）、110 mL（95% CI：57, 162）、137 mL（95% CI：85, 190）及び 165 mL（95% CI：112, 217）であった。これらの結果から、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。

フルチカゾンフランカルボン酸エステルの用量選択

COPD 患者を対象とした第 III 相試験におけるフルチカゾンフランカルボン酸エステルの用量の選択は、喘息患者において実施した用量設定試験に基づいている。これらの試験の詳細を以下に述べる*［臨床試験（14.2 項）を参照］*。

検証試験

4 本の検証試験において、肺機能（試験 1 及び試験 2）及び増悪（試験 3 及び試験 4）に対する本剤の有効性を評価した。

*肺機能：*試験 1 及び試験 2 は、COPD 患者を対象に肺機能に対する本剤の有効性を評価するためにデザインされた、24 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照試験であった。試験 1 では、被験者をブレオエリプタ 100/25、ブレオエリプタ 200/25、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 200 µg、ビランテロール 25 µg 及びプラセボに無作為割付けした。試験 2 では、被験者をブレオエリプタ 100/25、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 50 µg/25 µg、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg、ビランテロール 25 µg 及びプラセボに無作為割付けした。治療薬は全て 1 日 1 回 1 吸入した。

2,254 例のうち、70%が男性で、84%が白人であった。平均年齢は 62 歳、平均喫煙歴は 44 pack-years で、54%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薬投与後の FEV_1 の予測値に対する割合の平均値は 48%（範囲：14%～87%）、気管支拡張薬投与後の平均 FEV_1/FVC 比は 47%（範囲：17%～88%）、可逆性の割合の平均は 14%（範囲：−41%～152%）であった。

両試験の複合主要有効性評価項目は、投与 168 日目の投与後 FEV_1（0～4 時間）の加重平均値及び投与 169 日目の FEV_1 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 FEV_1 値の平均値）とした。フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテ

Oct 11 2016 06:38:13

ロール配合剤とフルチカゾンフランカルボン酸エステルの加重平均値を比較し、ビランテロールの本剤に対する寄与を評価した。フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール配合剤とビランテロールの FEV_1 トラフ値を比較し、フルチカゾンフランカルボン酸エステルの本剤に対する寄与を評価した。

ブレオエリプタ 100/25 では、168 日目の FEV_1（0～4 時間）の加重平均値が、プラセボとフルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg に比べて大きく増加した（表 4）。

表 4. 投与 6 ヵ月目の FEV_1（0～4 時間）加重平均値及び FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値

治療内容	n	FEV_1（0～4 時間）加重平均値[a]（mL） ブレオエリプタとの差			FEV_1 トラフ値[b]（mL） ブレオエリプタとの差	
		プラセボ (95% CI)	フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg (95% CI)	フルチカゾンフランカルボン酸エステル 200 µg (95% CI)	プラセボ (95% CI)	ビランテロール 25 µg (95% CI)
試験 1						
ブレオエリプタ 100/25	204	214 (161, 266)	168 (116, 220)	—	144 (91, 197)	45 (-8, 97)
ブレオエリプタ 200/25	205	209 (157, 261)	—	168 (117, 219)	131 (80, 183)	32 (-19, 83)
試験 2						
ブレオエリプタ 100/25	206	173 (123, 224)	120 (70, 170)	—	115 (60, 169)	48 (-6, 102)

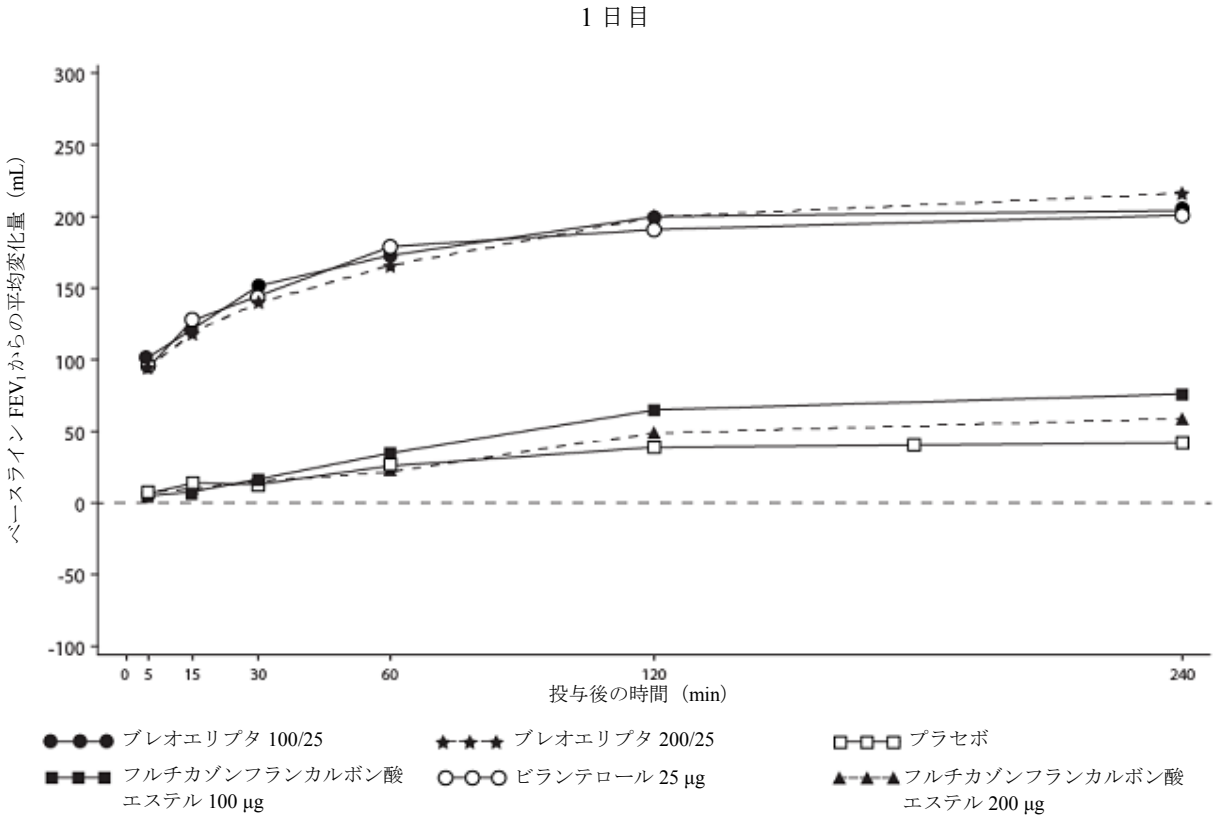
[a] 投与 168 日目

[b] 投与 169 日目

Oct 11 2016 06:38:13

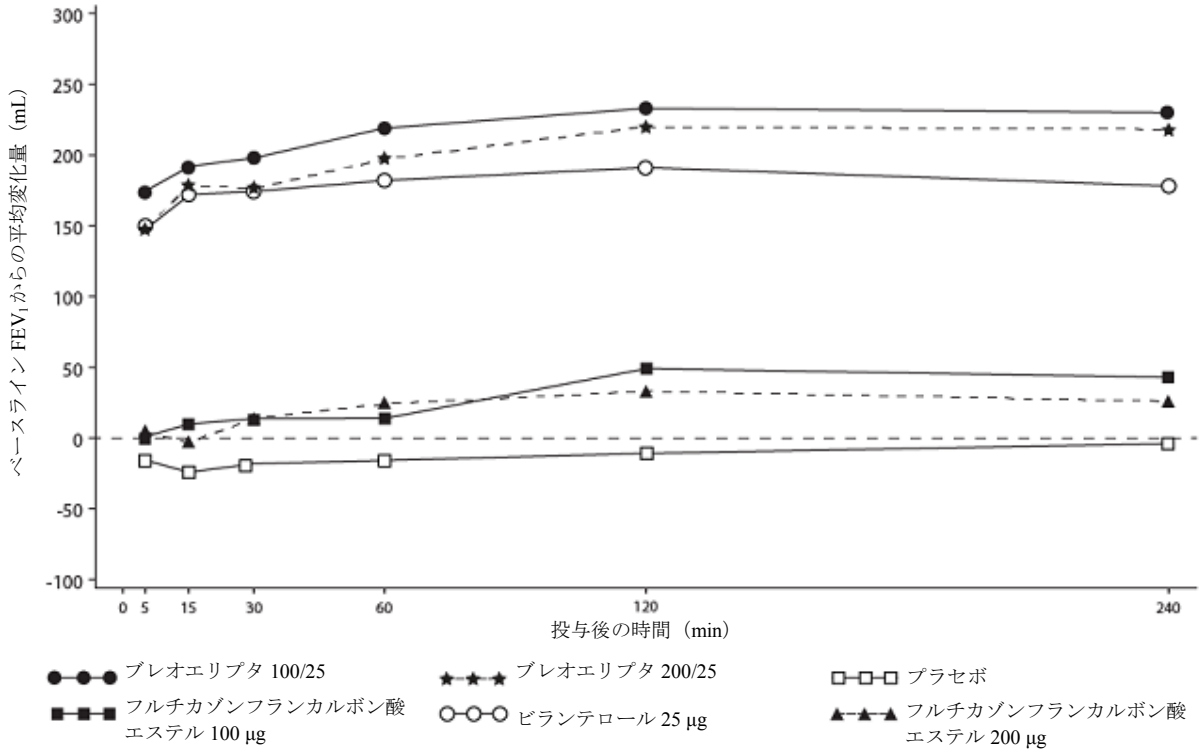
投与前と投与 4 時間後まで連続スパイロメトリーの評価を実施した。投与 1 日目及び投与 168 日目の試験 1 の結果を図 4 に示す。試験 2 では同様の結果が認められた（データ提示なし）。

図 4.　投与 1 日目及び投与 168 日目の投与後連続 FEV_1（0～4 時間、mL）のベースラインからの変化量の粗平均値



Oct 11 2016 06:38:13

168 日目



複合副次有効性評価項目は、最終投与日後の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量とした。投与 169 日目に、試験 1 及び試験 2 の両試験において、全ての含量のフルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール配合剤でプラセボに比べて FEV_1 トラフ値の有意な増加が認められた（表 4）。ブレオエリプタ 100/25 とビランテロールの比較で統計学的な有意性は得られなかった（表 4）。

試験 1 及び試験 2 では、副次評価項目として FEV_1 を評価した。投与 1 日目の初回投与後 4 時間以内に記録された FEV_1 の投与後の最大値を FEV_1 ピーク値と定義した（測定値は投与後 5 分、15 分、30 分、1 時間、2 時間及び 4 時間の時点で記録）。両試験のブレオエリプタ 100/25 群において、FEV_1 ピーク値のベースラインからの平均変化量にプラセボと比較して差が認められた（それぞれ 152 mL 及び 139 mL）。作用発現（FEV_1 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、ブレオエリプタ 100/25 群で 16 分であった。

*増悪：*試験 3 及び試験 4 は、中等度及び重度 COPD 増悪の発現率に対する本剤の作用を評価するためにデザインされた、52 週間の無作為化二重盲検試験であった。全被験者に対し 4 週間の試験導入期にフルチカゾンプロピオン酸エステル／サルメテロール 250 µg/50 µg を 1 日 2 回投与したのち、ブレオエリプタ 100/25、ブレオエリプタ 200/25、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 50 µg/25 µg 又はビランテロール 25 µg のいずれかに被験者を無作為に割り付けた。

両試験の主要有効性評価項目は、中等度／重度増悪の年間発現率とした。フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール配合剤とビランテロールを比較し、フルチカゾンフランカルボン酸エステルの本剤に対する寄与を評価した。これらの臨床試験では、主要症状（呼吸困難、喀痰の量、膿性喀痰）のうち 2 症状以上が悪化した場合、あるいは主要症状のうち 1 症状の悪化に加えて軽微な症状、すなわち連続 2 日以上にわたる咽喉痛、かぜ（鼻漏や鼻閉）、他の

Oct 11 2016 06:38:13

原因がない発熱、咳嗽の増加又は喘鳴のうちの 1 症状の悪化があった場合を増悪と定義した。更に、全身性ステロイド薬や抗生物質による治療を必要とした場合は中等度の COPD 増悪、入院が必要となった場合は重度の COPD 増悪とみなした。

試験 3 及び試験 4 に組み入れられた 3,255 例のうち、57%が男性で、85%が白人であった。平均年齢は 64 歳、平均喫煙歴は 46 pack-years で、44%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薬投与後の FEV_1 の予測値に対する割合の平均値は 45%（範囲：12%～91%）、気管支拡張薬投与後の平均 FEV_1/FVC 比は 46%（範囲：17%～81%）であり、被験者集団が中等度から極めて重度の気流閉塞障害を有することが示された。可逆性の割合の平均は 15%（範囲：−65%～313%）であった。

両試験において、ブレオエリプタ 100/25 を投与した被験者ではビランテロールを投与した被験者に比べて中等度／重度 COPD 増悪の年間発現率が低かった（表 5）。

表 5.　中等度及び重度の慢性閉塞性肺疾患増悪

治療内容	n	平均年間発現率（増悪回数/年）	対ビランテロール比	95% CI
試験 3				
ブレオエリプタ 100/25	403	0.90	0.79	0.64, 0.97
ブレオエリプタ 200/25	409	0.79	0.69	0.56, 0.85
フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 50 µg/25 µg	412	0.92	0.81	0.66, 0.99
ビランテロール 25 µg	409	1.14	—	—
試験 4				
ブレオエリプタ 100/25	403	0.70	0.66	0.54, 0.81
ブレオエリプタ 200/25	402	0.90	0.85	0.70, 1.04
フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 50 µg/25 µg	408	0.92	0.87	0.72, 1.06
ビランテロール 25 µg	409	1.05	—	—

実薬対照試験

ブレオエリプタ 100/25 の 1 日 1 回投与とフルチカゾンプロピオン酸エステル／サルメテロール 250 µg/50 µg の 1 日 2 回投与を比較する 3 本の 12 週間の無作為化二重盲検ダブルダミー試験を実施して、COPD 患者を対象に連続肺機能に対する本剤の有効性を評価した。各試験の主要評価項目は、投与 84 日目の FEV_1（0～24 時間）の加重平均値のベースラインからの変化量とした。試験 5 の 519 例のうち、64%が男性で、97%が白人であった。平均年齢は 61 歳、平均喫煙歴は 40 pack-years で、55%が現喫煙者と特定された。ブレオエリプタ 100/25 群では、スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の FEV_1 の予測値に対する割合の平均値は 48%（範囲：19%～70%）、平均（SD）FEV_1/FVC 比は 0.51（0.11）、可逆性の割合の平均は 11%（範囲：−12%～83%）であった。フルチカゾンプロピオン酸エステル／サルメテロール 250 µg/50 µg 群では、スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の FEV_1 の予測値に対する割合の平均値は 47%（範囲：14%～71%）、平均（SD）FEV_1/FVC 比は 0.49（0.10）、可逆性の割合の平均は 11%（範囲：−13%～50%）であった。

試験 6 の 511 例のうち、68%が男性で、94%が白人であった。平均年齢は 62 歳、平均喫煙歴は 35 pack-years で、52%が現喫煙者と特定された。ブレオエリプタ 100/25 群では、スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の FEV_1 の予測値に対する割合の平均値は 48%（範囲：18%～70%）、

Oct 11 2016 06:38:13

平均（SD）FEV_1/FVC 比は 0.51（0.10）、可逆性の割合の平均は 12%（範囲：−56%～77%）であった。フルチカゾンプロピオン酸エステル／サルメテロール 250 µg/50 µg 群では、スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の FEV_1 の予測値に対する割合の平均値は 49%（範囲：15%～70%）、平均（SD）FEV_1/FVC 比は 0.50（0.10）、可逆性の割合の平均は 12%（範囲：−66%～72%）であった。

試験 7 の 828 例のうち、72%が男性で、98%が白人であった。平均年齢は 61 歳、平均喫煙歴は 38 pack-years で、60%が現喫煙者と特定された。ブレオエリプタ 100/25 群では、スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の FEV_1 の予測値に対する割合の平均値は 48%（範囲：18%～70%）、平均（SD）FEV_1/FVC 比は 0.52（0.10）、可逆性の割合の平均は 12%（範囲：−26%～84%）であった。フルチカゾンプロピオン酸エステル／サルメテロール 250 µg/50 µg 群では、スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の FEV_1 の予測値に対する割合の平均値は 48%（範囲：16%～70%）、平均（SD）FEV_1/FVC 比は 0.51（0.10）、可逆性の割合の平均は 12%（範囲：−15%～67%）であった。

試験 5 では、FEV_1（0～24 時間）加重平均量のベースラインからの平均（SE）変化量は、ブレオエリプタ 100/25 群で 174 mL（15 mL）、フルチカゾンプロピオン酸エステル／サルメテロール 250 µg/50 µg 群で 94 mL（16 mL）であった（群間差：80 mL、95% CI：37, 124：P<0.001）。試験 6 及び試験 7 では、FEV_1（0～24 時間）加重平均量のベースラインからの平均（SE）変化量は、ブレオエリプタ 100/25 群でそれぞれ 142 mL（18 mL）及び 168 mL（12 mL）、フルチカゾンプロピオン酸エステル／サルメテロール 250 µg/50 µg 群でそれぞれ 114 mL（18 mL）及び 142 mL（12 mL）であった（試験 6 の群間差：29 mL、95% CI：-22, 80：P = 0.267。試験 7 の群間差：25 mL、95% CI：-8, 59：P = 0.137）。

14.2　喘息

喘息を有する 9,969 例の被験者で本剤の安全性及び有効性を評価した。開発プログラムには、4 本の検証試験（2 本が 12 週間、1 本が 24 週間、1 本の増悪試験が 24～76 週間）、フルチカゾンプロピオン酸エステル／サルメテロール 250 µg/50 µg を用いた 1 本の 24 週間の実薬対照試験及び短期の用量設定試験が含まれた。本剤の有効性は、主に、下記に示す用量設定試験と 4 本の検証試験に基づいている。

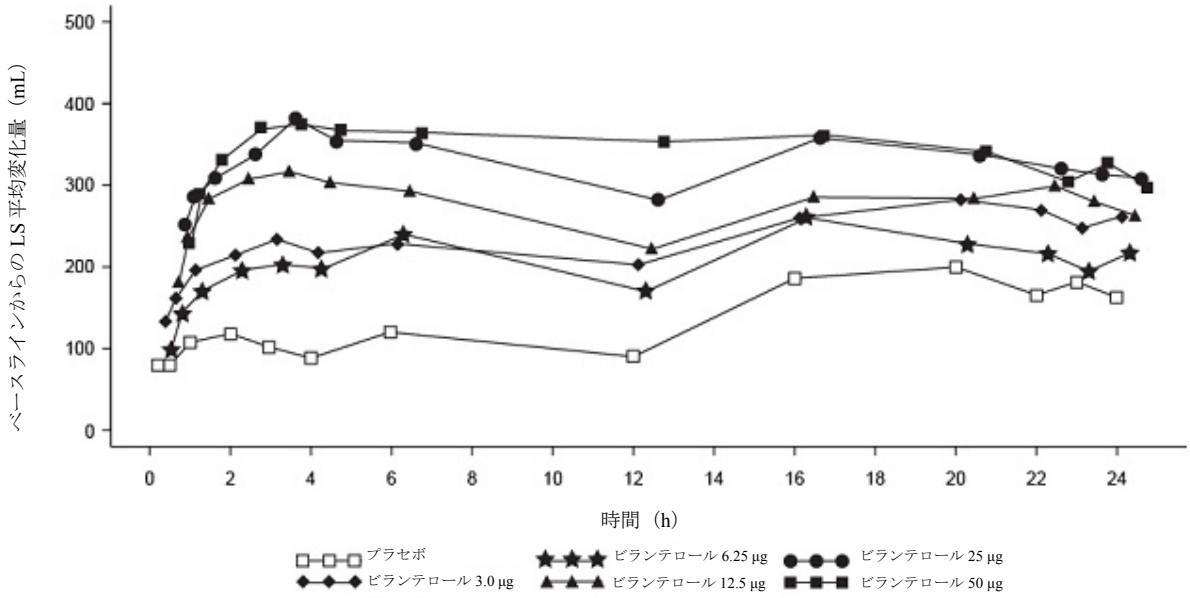
<u>ビランテロールの用量選択</u>

ビランテロールの COPD に対する用量の選択は、喘息患者 607 例による 5 用量のビランテロール（3～50 µg）又はプラセボの夜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 FEV_1 が投与量に相関したベースラインからの増加を示した（図 5）。

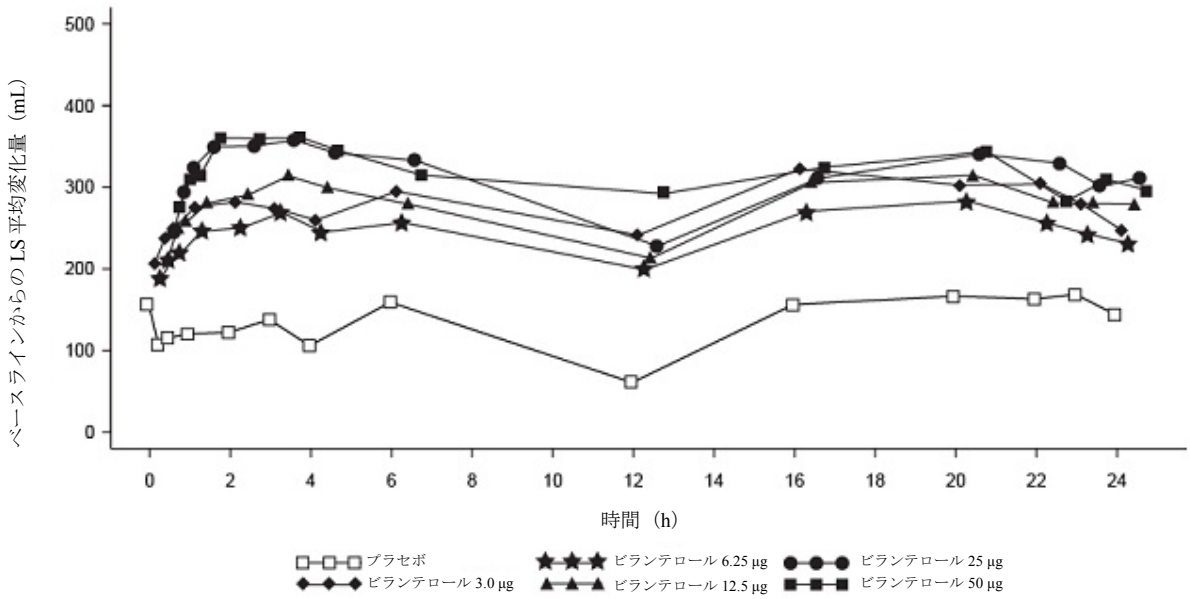
Oct 11 2016 06:38:13

図 5.　投与 1 日目及び投与 28 日目の投与後の連続 FEV_1 値（0～24 時間、mL）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値

1 日目



28 日目



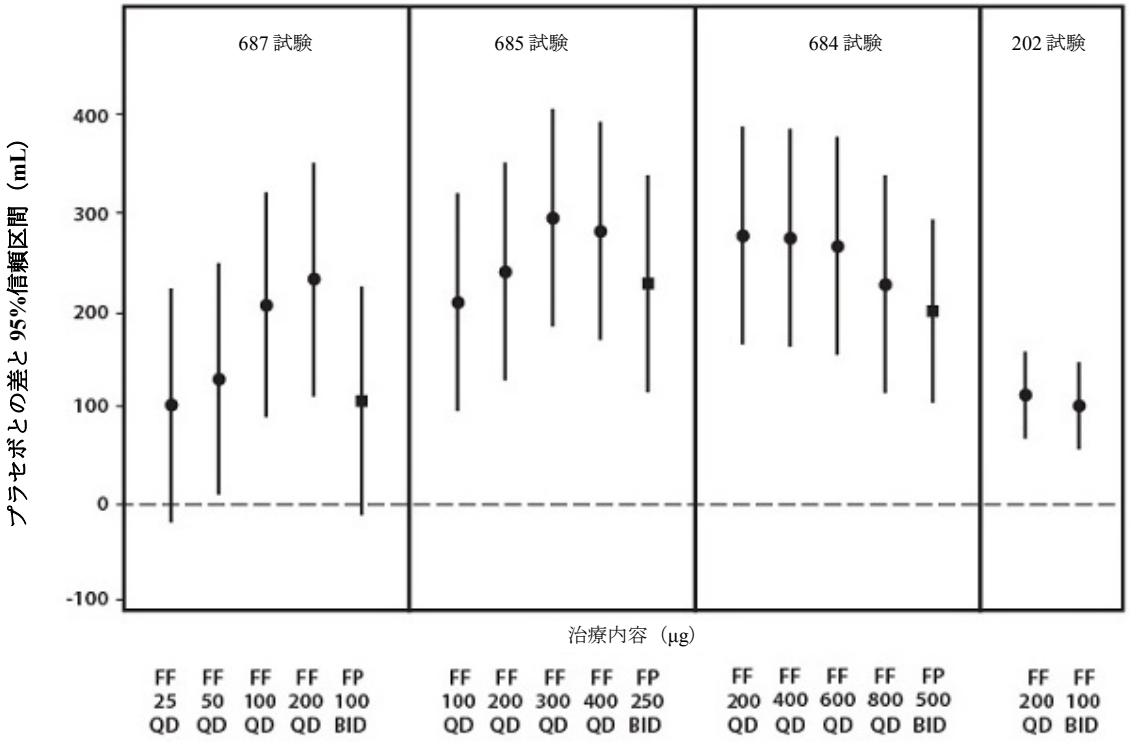
投与 28 日目の FEV_1 トラフ値のプラセボからの変化量は、3 µg、6.25 µg、12.5 µg、25 µg 及び 50 µg で、それぞれ 64 mL（95% CI：-36, 164）、69 mL（95% CI：-29, 168）、130 mL（95% CI：30, 230）、121 mL（95% CI：23, 220）及び 162 mL（95% CI：62, 261）であった。これらの結果及び副次評価項目の結果から、ビランテロール 25 µg の 1 日 1 回投与を喘息患者を対象とした検証試験において検討することが支持された。

Oct 11 2016 06:38:13

フルチカゾンフランカルボン酸エステルの用量選択

喘息患者を対象とした 3 本の 8 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照試験において、8 用量（25～800 µg を 1 日 1 回）のフルチカゾンフランカルボン酸エステルを評価した。25～200 µg の用量にて、投与 8 週目に FEV_1 トラフ値が投与量に相関した増加を示し、200 µg を超える用量では一貫した追加ベネフィットは認められなかった。投与間隔を評価するため、別の試験でフルチカゾンフランカルボン酸エステル 200 µg の 1 日 1 回投与とフルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg の 1 日 2 回投与を比較した。その結果、1 日 1 回投与の投与間隔を選択することが支持された（図 6）。

図 6.　フルチカゾンフランカルボン酸エステルの用量設定及び投与間隔試験



FF = フルチカゾンフランカルボン酸エステル、FP = フルチカゾンプロピオン酸エステル、
QD = 1日1回、BID = 1日2回

検証試験

若年及び成人の喘息患者を対象とした 4 本の無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤の有効性を評価した。3 本の試験は、ICS 又は ICS と LABA の併用療法による現行の治療でコントロール不良の患者に対し、本剤を 1 日 1 回投与したときの安全性及び有効性を評価するためにデザインされた（試験 1、試験 2 及び試験 3）。24～76 週間の増悪試験は、ブレオエリプタ 100/25 がフルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg と比較して、喘息増悪のリスクを有意に低下させる（初回増悪までの時間により判定）ことを検証するためにデザインされた（試験 5）。この試験には、試験参加の前年に 1 回以上の喘息増悪を経験した被験者を組み入れた。これらの 4 本の試験と 1 本の実薬対照試験（試験 6）の人口統計学的特性を表 6 に示す。これらの試験には 12～17 歳の被験者が組み入れられたが、本剤はこの年齢群での使用に承認されていない*［適応症（1.2 項）、副作用（6.2 項）、特別な患者集団への投与（8.4 項）を参照］*。

Oct 11 2016 06:38:13

表 6. 喘息試験 1、2、3，5 及び 6 の人口統計学的特性

パラメータ	試験 1 n = 609	試験 2 n = 1,039	試験 3 n = 586	試験 5 n = 2,019	試験 6 n = 806
平均年齢（歳）（範囲）	40（12, 84）	46（12, 82）	46（12, 76）	42（12, 82）	43（12, 80）
女性（%）	58	60	59	67	61
白人（%）	84	88	84	73	59
喘息の罹病期間（年）	12	18	16	16	21
喫煙歴なし[a]（%）	N/A	84	N/A	86	81
ベースライン時の投与前 FEV_1（L）	2.32	1.97	2.15	2.20	2.03
ベースライン時の FEV_1 の予測値に対する割合の平均値（%）	70	62	67	72	68
可逆性の割合（%）	29	30	29	24	28
可逆性の絶対値（mL）	614	563	571	500	512

N/A = データの収集なし。

[a]上記試験には現喫煙者が含まれなかった。前喫煙者の喫煙歴は、1 年あたり 10 packs 未満であった。

試験1、試験2及び試験3は、喘息患者を対象に肺機能に対する本剤の有効性を評価する12週間又は24週間の試験であった。試験1では、被験者をブレオエリプタ100/25、フルチカゾンフランカルボン酸エステル100 μg又はプラセボに無作為割付けした。試験2では、被験者をブレオエリプタ100/25、ブレオエリプタ200/25又はフルチカゾンフランカルボン酸エステル100 μgに無作為割付けした。試験3では、被験者をブレオエリプタ200/25、フルチカゾンフランカルボン酸エステル200 μg又はフルチカゾンプロピオン酸エステル500 μgに無作為割付けした。1日2回投与したフルチカゾンプロピオン酸エステルを除き、吸入薬は全て1日1回投与した。ICSの投与又はICSとLABAの併用投与（ICSの投与量は試験及び喘息の重症度により異なる）を受けている被験者が4週間の試験導入期に組み入れられた。この試験導入期中はLABAの投与が中止され、この期間中に症状及び／又はβ_2刺激薬の救済薬投与を報告した患者が試験を継続した。

試験 1 及び試験 3 では、FEV_1（0～24 時間）の加重平均値のベースラインからの変化量及び試験エンドポイント（それぞれ 12 週及び 24 週）の最終投与から約 24 時間後の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量を複合主要有効性評価項目とした。試験 2 では、投与 12 週目の FEV_1（0～24 時間）の加重平均値のベースラインからの変化量を主要有効性評価項目とし、投与 12 週目の最終投与から約 24 時間後の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量を副次評価項目とした（表 7 を参照）。FEV_1（0～24 時間）の加重平均値は、投与前 30 分以内の時点と、最終投与後 5 分、15 分、30 分、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、5 時間、12 時間、16 時間、20 時間、23 時間及び 24 時間の投与後評価時点で記録した連続測定値から求めた。また、その他の副次評価項目として、投与期間中の 24 時間救済薬未使用の割合と 24 時間無症状の割合のベースラインからの変化量を評価した。

Oct 11 2016 06:38:13

表 7. 試験エンドポイントにおける FEV_1（0～24 時間、mL）加重平均値及び FEV_1 トラフ値（mL）のベースラインからの変化量（試験 1、試験 2 及び試験 3）

試験（期間） 基礎治療 治療内容	n	FEV_1（0～24 時間、mL）の加重平均値 ブレオエリプタとの差 プラセボ （95% CI）	フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg （95% CI）	フルチカゾンフランカルボン酸エステル 200 µg （95% CI）
試験 1（12 週間） 低用量～中用量 ICS 又は低用量 ICS + LABA				
ブレオエリプタ 100/25	108	302 （178, 426）	116 （-5, 236）	—
試験 2（12 週間） 中用量～高用量 ICS 又は中用量 ICS + LABA				
ブレオエリプタ 100/25	312	—	108 （45, 171）	—
試験 3（24 週間） 高用量 ICS 又は中用量 ICS + LABA				
ブレオエリプタ 200/25	89	—	—	136 （1, 270）
試験（期間） 基礎治療 治療内容	**n**	**FEV_1 トラフ値（mL） ブレオエリプタとの差 プラセボ （95% CI）**	**フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg （95% CI）**	**フルチカゾンフランカルボン酸エステル 200 µg （95% CI）**
試験 1（12 週間） 低用量～中用量 ICS 又は低用量 ICS + LABA				
ブレオエリプタ 100/25	200	172 （87, 258）	36 （-48, 120）	—
試験 2（12 週間） 中用量～高用量 ICS 又は中用量 ICS + LABA				
ブレオエリプタ 100/25	334	—	77 （16, 138）	—
試験 3（24 週間） 高用量 ICS 又は中用量 ICS + LABA				
ブレオエリプタ 200/25	187	—	—	193 （108, 277）

ICS = 吸入ステロイド薬、LABA =長時間作用性 β_2 アドレナリン受容体刺激薬

試験 1 では、被験者（n = 309 例）の部分集団を対象として FEV_1（0～24 時間）の加重平均値を評価した。投与 12 週目における FEV_1（0～24 時間）の加重平均値のベースラインからの変化量は、プラセボ群に比べてブレオエリプタ 100/25 群で有意に高かった（302 mL、95% CI：178, 426、*P*<0.001）（表 7）。ブレオエリプタ 100/25 群の FEV_1（0～24 時間）加重平均値のベースラインからの変化量は、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg 群よりも数値的に高かったが、統計学的に有意ではなかった（116 mL、95% CI：-5, 236）。投与 12 週目における FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量は、プラセボ群に比べてブレオエリプタ 100/25 群で有意に高かった（172 mL、95% CI：87, 258、*P*<0.001）（表 7）。ブレオエリプタ 100/25 群の FEV_1 トラフ

Oct 11 2016 06:38:13

値のベースラインからの変化量は、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg 群よりも数値的に高かったが、統計学的に有意ではなかった（36 mL、95% CI：-48, 120）。

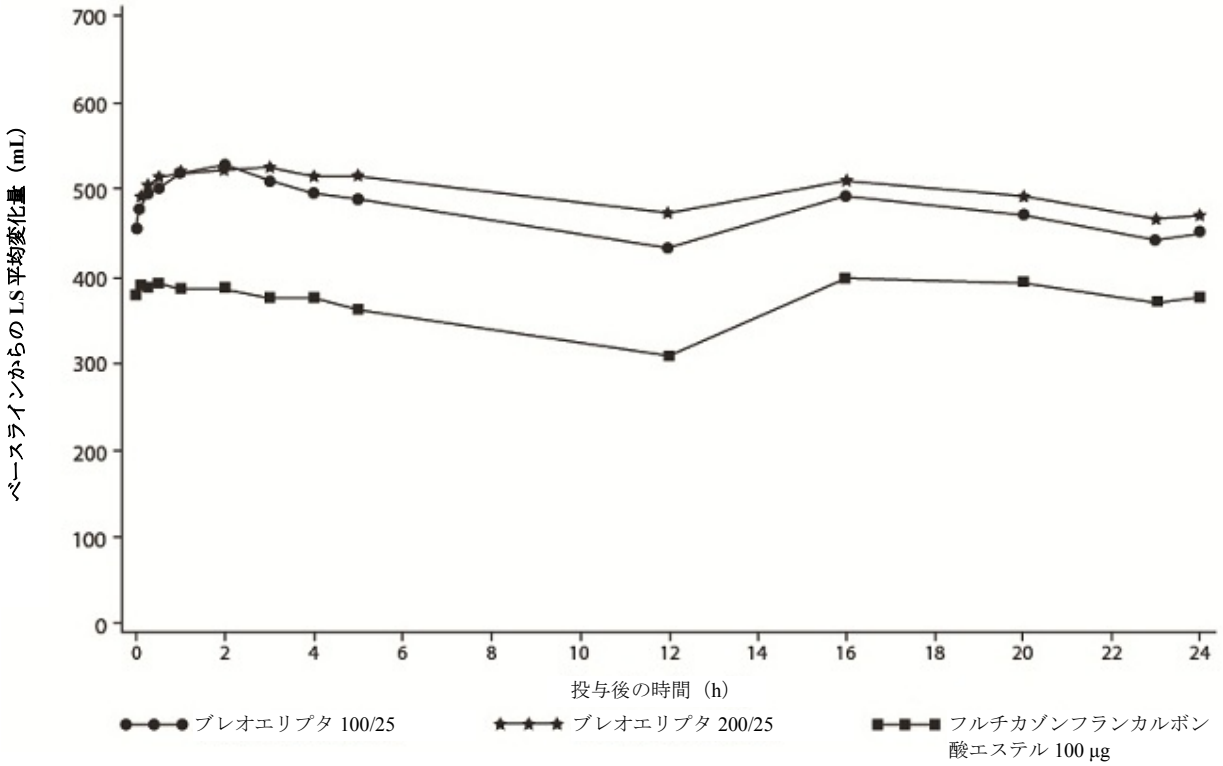
試験 2 では、投与 12 週目における FEV_1（0～24 時間）の加重平均値のベースラインからの変化量は、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg 群に比べてブレオエリプタ 100/25 群で有意に高かった（108 mL、95% CI：45, 171、*P*<0.001）（表 7）。記述的分析では、投与 12 週目におけるブレオエリプタ 200/25 群の FEV_1（0～24 時間）加重平均値のベースラインからの変化量は、ブレオエリプタ 100/25 群よりも数値的に高かった（24 mL、95% CI：-37, 86）。投与 12 週目における FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量は、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg 群に比べてブレオエリプタ 100/25 群で有意に高かった（77 mL、95% CI：16, 138、*P* = 0.014）（表 7）。記述的分析では、投与 12 週目におけるブレオエリプタ 200/25 群の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量は、ブレオエリプタ 100/25 群よりも数値的に高かった（16 mL、95% CI：-46, 77）。

試験 3 では、投与 24 週目における FEV_1（0～24 時間）の加重平均値のベースラインからの変化量は、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 200 µg 群に比べてブレオエリプタ 200/25 群で有意に高かった（136 mL、95% CI：1, 270、*P* = 0.048）（表 7）。投与 24 週目における FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量は、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 200 µg 群に比べてブレオエリプタ 200/25 群で有意に高かった（193 mL、95% CI：108, 277、*P*<0.001）。

試験 2 及び試験 3 において、本剤の最終投与後 24 時間の期間における FEV_1（0～24 時間）の加重平均値により肺機能の改善が確認された。試験 1、試験 2 及び試験 3 において、FEV_1 の連続測定値は、投与前 30 分以内の時点と、投与後 5 分、15 分、30 分、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、5 時間、12 時間、16 時間、20 時間、23 時間及び 24 時間の時点で記録した。試験 2 で得られた代表的な図を図 7 に示す。

Oct 11 2016 06:38:13

図 7.　12 週間の投与後の 24 時間における FEV_1（mL）連続測定値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（試験 2）



ブレオエリプタ 100/25 群（試験 2）又はブレオエリプタ 200/25 群（試験 3）の被験者では、24 時間 β_2 刺激薬の救済薬投与を必要としなかった割合と 24 時間喘息症状がなかった割合において、それぞれフルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg 群又はフルチカゾンフランカルボン酸エステル 200 µg 群の被験者に比べて有意に高いベースラインからの改善が認められた。記述的分析では（試験 2）、ブレオエリプタ 200/25 群の被験者で、24 時間 β_2 刺激薬の救済薬投与を必要としなかった割合と 24 時間喘息症状がなかった割合において、ブレオエリプタ 100/25 群の被験者に比べて数値的なベースラインからの改善が認められた。

試験 5 は、ブレオエリプタ 100/25 がフルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg と比較して、喘息患者における喘息増悪のリスクを有意に低下させるか（初回増悪までの時間により判定）を評価する 24～76 週間の event-driven 増悪試験であった。低用量～高用量 ICS（フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 µg～500 µg を 1 日 2 回又は等価量）又は低用量～中用量 ICS + LABA（フルチカゾンプロピオン酸エステル／サルメテロール 100 µg/50 µg～250 µg/50 µg を 1 日 2 回又は等価量）の投与を受け、試験参加の前年に、経口／全身性ステロイド薬による治療、救急外来の受診又は入院を必要とした喘息増悪を 1 回以上経験した被験者が、2 週間の試験導入期に組み入れられた。この試験導入期中は LABA の投与が中止され、この期間中に症状及び／又は β_2 刺激薬の救済薬投与を報告した患者が試験を継続した。

主要評価項目は初回の喘息増悪までの時間とした。喘息増悪とは、増悪により 3 日以上の全身性ステロイド薬の使用を必要とした場合、又は全身性ステロイド薬を必要とする喘息により入院又は救急外来の受診を必要とした場合と定義した。また、喘息増悪の発現率を副次評価項目とした。初回の喘息増悪までの時間をブレオエリプタ 100/25 とフルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg で比較したときの Cox モデルによるハザード比は、0.795（95% CI：0.642, 0.985）

Oct 11 2016 06:38:13

であった。これは、ブレオエリプタ 100/25 群の被験者において、喘息増悪の発現リスクがフルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg 群の被験者に比べて 20%低下したことを意味する（*P* = 0.036）。喘息増悪の平均年間発現率は、ブレオエリプタ 100/25 群の被験者で 0.14、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg 群の被験者で 0.19 であった（25%の発現率の低下、95% CI：5%, 40%）。

実薬対照試験

試験 6 は、ブレオエリプタ 100/25 の 1 日 1 回投与とフルチカゾンプロピオン酸エステル／サルメテロール 250 µg/50 µg の 1 日 2 回投与の有効性を比較する 24 週間の試験であった（N = 806 例）。中用量 ICS（フルチカゾンプロピオン酸エステル 250 µg を 1 日 2 回又は等価量）の投与を受けている被験者が 4 週間の試験導入期に組み入れられた。この試験導入期中に、全例がフルチカゾンプロピオン酸エステル 250 µg の 1 日 2 回投与を受けた。主要評価項目は、投与 24 週目における FEV_1（0～24 時間）の加重平均値のベースラインからの変化量とした。

FEV_1（0～24 時間）の加重平均値のベースラインからの平均変化量（SE）は、ブレオエリプタ 100/25 群で 341 mL（18.4 mL）、フルチカゾンプロピオン酸エステル／サルメテロール 250 µg/50 µg 群で 377 mL（18.5 mL）であった（群間差：-37 mL、95% CI：-88, 15、*P* = 0.162）。

16　剤形・包装／保存及び取扱い

本剤は、薄灰色と薄青色の使い捨てプラスチック吸入器として提供される。吸入器には、ホイルストリップが 2 本装てんされている。各ストリップにはブリスターが 30 個（院内用パックの場合は 14 個）入っている。一方のストリップはフルチカゾンフランカルボン酸エステル（ブリスター1 個あたり 100 又は 200 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。各ストリップからブリスター1 個が放出され、1 回の吸入量が得られる。吸入器は、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詰められ、以下の包装で提供される。

NDC 0173-0859-10	ブレオエリプタ 100/25	30 吸入分（60 ブリスター）
NDC 0173-0859-14	ブレオエリプタ 100/25	14 吸入分（28 ブリスター）、院内用パック
NDC 0173-0882-10	ブレオエリプタ 200/25	30 吸入分（60 ブリスター）
NDC 0173-0882-14	ブレオエリプタ 200/25	14 吸入分（28 ブリスター）、院内用パック

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で保管し、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、あるいはドーズカウンターの表示が「0」になった（全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。本吸入器は再使用できない。本吸入器を分解しないこと。

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

Oct 11 2016 06:38:13

喘息患者に対して、本剤中の有効成分の 1 つであるビランテロールなどの LABA は喘息関連死のリスクを増大させ、小児及び若年患者において喘息関連入院のリスクを増大させる可能性があることを説明すること。また、現在入手可能なデータが不十分であるため、ICS 又は他の長期喘息管理薬の併用で LABA による喘息関連死のリスクが軽減されるか判断することはできないことも説明すること。

急性症状に対する薬剤ではない

本剤は COPD 又は喘息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などの短時間作用性吸入 β_2 刺激薬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。

- 短時間作用性吸入 β_2 刺激薬の効果が減少している
- 短時間作用性吸入 β_2 刺激薬を通常以上に吸入する必要がある
- 医師の判定に基づく著しい肺機能の低下がある

投与中止後に症状が再発する可能性があるため、医師／医療従事者の指導なしに本剤の投与を中止しないよう患者を指導すること。

長時間作用性 β_2 刺激薬を追加投与しないこと

COPD 又は喘息患者に対して他の LABA を使用しないよう指導すること。

局所作用

一部の患者で口腔及び咽頭の *Candida albicans* による局所感染が生じたことを患者に説明すること。口腔・咽頭カンジダ症が発現したならば、本剤の投与を継続しつつ適切な局所性又は全身性（すなわち経口）抗真菌療法により治療するべきであるが、時として慎重な医学的監視下で本剤の投与を一時的に中断する必要が生じることもある。カンジダ症のリスクを軽減するため、吸入後は水で口をすすぎ、水は飲み込まないよう患者を指導すること。

肺炎

COPD 患者は肺炎を生じる危険性が高いので、肺炎症状が発現した場合には受診するよう患者を指導すること。

免疫抑制

免疫抑制をもたらす用量のステロイドを使用している患者に対し、水痘又は麻疹への曝露を避け、曝露した場合は直ちに医師に相談するよう警告すること。すでに結核、真菌、細菌、ウイルス又は寄生虫に感染している場合、あるいは眼部帯状疱疹に罹患している場合、それらが悪化する可能性があることを患者に説明すること。

副腎皮質機能亢進及び副腎抑制

本剤は副腎皮質機能亢進及び副腎抑制などの全身性ステロイド作用をもたらす可能性があることを患者に説明すること。更に、全身性ステロイド療法移行中及び移行後に副腎不全による死亡が発生していることも説明すること。本剤に切り替える際には、全身性ステロイド薬の用量を徐々に減らすべきである。

Oct 11 2016 06:38:13

骨密度低下

骨密度低下の危険性が高い患者に対し、ステロイドの使用により更にその危険性が高まる可能性があることを説明すること。

眼への作用

ICS の長期使用により、眼の問題（白内障又は緑内障）のリスクが増加する可能性があるので、定期的な眼の検査を検討するよう患者に説明すること。

β 刺激薬療法に伴うリスク

β_2 刺激薬により動悸、胸痛、頻脈、振戦又は神経過敏などの有害事象が生じる可能性があることを患者に説明すること。

アナフィラキシーを含む過敏反応

本剤投与後に過敏反応（アナフィラキシー、血管浮腫、発疹、蕁麻疹など）が生じる可能性があることを患者に説明すること。このような反応が現れたら本剤の投与を中止するよう患者を指導すること。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粉末剤の吸入後にアナフィラキシー反応が報告がされているため、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。

ブレオ及びエリプタは GSK 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。

Oct 11 2016 06:38:13

[redacted]

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Relvar® Ellipta® 92 micrograms/22 micrograms inhalation powder, pre-dispensed

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each single inhalation provides a delivered dose (the dose leaving the mouthpiece) of 92 micrograms of fluticasone furoate and 22 micrograms of vilanterol (as trifenatate).This corresponds to a pre-dispensed dose of 100 micrograms of fluticasone furoate and 25 micrograms vilanterol (as trifenatate).

Excipients with known effect:

Each delivered dose contains approximately 25 mg of lactose (as monohydrate).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Inhalation powder, pre-dispensed
(Inhalation powder).

White powder in a light grey inhaler with a yellow mouthpiece cover and a dose counter.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Asthma
Relvar Ellipta is indicated for the regular treatment of asthma in adults and adolescents aged 12 years and older where use of a combination medicinal product (long-acting $beta_2$-agonist and inhaled corticosteroid) is appropriate:

- patients not adequately controlled with inhaled corticosteroids and 'as needed' inhaled short acting $beta_2$-agonists.

COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)

Relvar Ellipta is indicated for the symptomatic treatment of adults with COPD with a FEV_1<70% predicted normal (post-bronchodilator) with an exacerbation history despite regular bronchodilator therapy.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Oct 11 2016 06:48:09

Asthma

Adults and adolescents aged 12 years and over

One inhalation of Relvar Ellipta 92/22 micrograms once daily.

Patients usually experience an improvement in lung function within 15 minutes of inhaling Relvar Ellipta. However, the patient should be informed that regular daily usage is necessary to maintain control of asthma symptoms and that use should be continued even when asymptomatic.

If symptoms arise in the period between doses, an inhaled, short-acting $beta_2$-agonist should be taken for immediate relief.

A starting dose of Relvar Ellipta 92/22 micrograms should be considered for adults and adolescents 12 years and over who require a low to mid dose of inhaled corticosteroid in combination with a long-acting $beta_2$-agonist. If patients are inadequately controlled on Relvar Ellipta 92/22 micrograms, the dose can be increased to 184/22 micrograms, which may provide additional improvement in asthma control.

Patients should be regularly reassessed by a healthcare professional so that the strength of fluticasone furoate/vilanterol they are receiving remains optimal and is only changed on medical advice. The dose should be titrated to the lowest dose at which effective control of symptoms is maintained.

Relvar Ellipta 184/22 micrograms should be considered for adults and adolescents 12 years and over who require a higher dose of inhaled corticosteroid in combination with a long-acting $beta_2$-agonist.

Patients with asthma should be given the strength of Relvar Ellipta containing the appropriate fluticasone furoate (FF) dosage for the severity of their disease. Prescribers should be aware that in patients with asthma, fluticasone furoate (FF) 100 micrograms once daily is approximately equivalent to fluticasone propionate (FP) 250 micrograms twice daily, while FF 200 micrograms once daily is approximately equivalent to FP 500 micrograms twice daily.

Children aged under 12 years

The safety and efficacy of Relvar Ellipta in children under 12 years of age has not yet been established in the indication for asthma.
No data are available.

COPD

Adults aged 18 years and over

One inhalation of Relvar Ellipta 92/22 micrograms once daily.

Relvar Ellipta 184/22 micrograms is not indicated for patients with COPD. There is no additional benefit of the 184/22 micrograms dose compared to the 92/22 micrograms dose and there is a potential increased risk of pneumonia and systemic corticosteroid-related adverse reactions (see sections 4.4 and 4.8).

Patients usually experience an improvement in lung function within 16-17 minutes of inhaling Relvar Ellipta.

Paediatric population

There is no relevant use of Relvar Ellipta in the paediatric population for the indication of COPD.

Oct 11 2016 06:48:09

Special populations

Elderly patients (>65 years)

No dose adjustment is required in this population (see section 5.2).

Renal impairment

No dose adjustment is required in this population (see section 5.2).

Hepatic impairment

Studies in subjects with mild, moderate and severe hepatic impairment showed an increase in systemic exposure to fluticasone furoate (both C_{max} and AUC) (see section 5.2).
Caution should be exercised when dosing patients with hepatic impairment who may be more at risk of systemic adverse reactions associated with corticosteroids.
For patients with moderate or severe hepatic impairment the maximum dose is 92/22 micrograms (see section 4.4).

Method of administration

Relvar Ellipta is for inhalation use only.

It should be administered at the same time of the day, each day.
The final decision on evening or morning dosing should be left to the discretion of the physician.

If a dose is missed the next dose should be taken at the usual time the next day.

If stored in a refrigerator, the inhaler should be allowed to return to room temperature for at least an hour before use.

After inhalation, patients should rinse their mouth with water without swallowing.

When the inhaler is used for the first time, there is no need to check that it is working properly, and to prepare it for use in any special way. The step-by-step instructions should be followed.

The Ellipta inhaler is packaged in a tray containing a desiccant sachet, to reduce moisture. Once opened the desiccant sachet should be discarded.

The patient should be advised to not open the tray until they are ready to inhale a dose.

When the inhaler is taken out of its tray, it will be in the 'closed' position. The "Discard by" date should be written on the inhaler label in the space provided. The "Discard by" date is 6 weeks from the date of opening the tray. After this date the inhaler should no longer be used. The tray can be discarded after first opening.

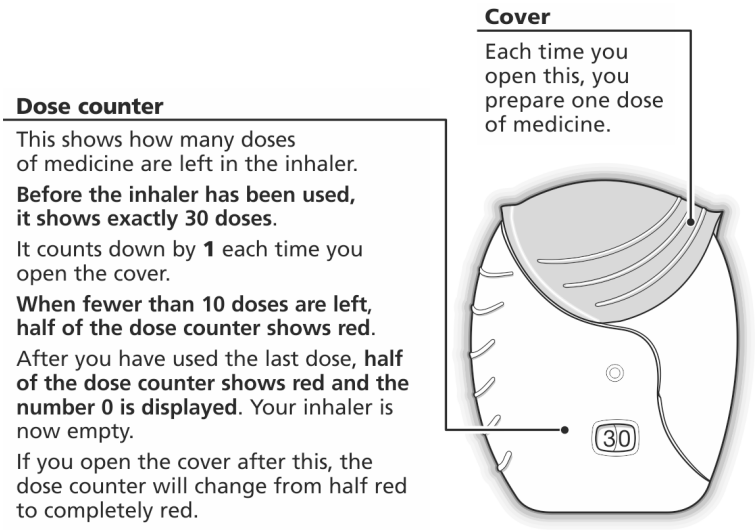
The step-by-step instructions shown below for the 30-dose Ellipta inhaler also apply to the 14-dose Ellipta inhaler.

Instructions for use

1. Read this before you start

If the inhaler cover is opened and closed without inhaling the medicine, the dose will be lost. 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 extra medicine or a double dose in one inhalation.

Oct 11 2016 06:48:09



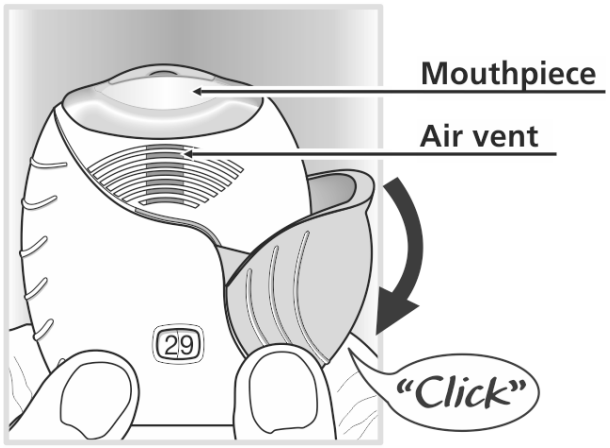
2. How to prepare a dose

Open the cover when ready to take a dose. **Do not shake the inhaler.**

Slide the cover down until you hear a '**click**'.

The medicine is now ready to be inhaled. The dose counter counts down by 1 to confirm.

If the dose counter does not count down as you hear the '**click**', the inhaler will not deliver medicine. Take it back to a pharmacist for advice.



3. How to inhale the medicine

Hold the inhaler away from your mouth and breathe out as far as is comfortable.

Do not breathe out into the inhaler.

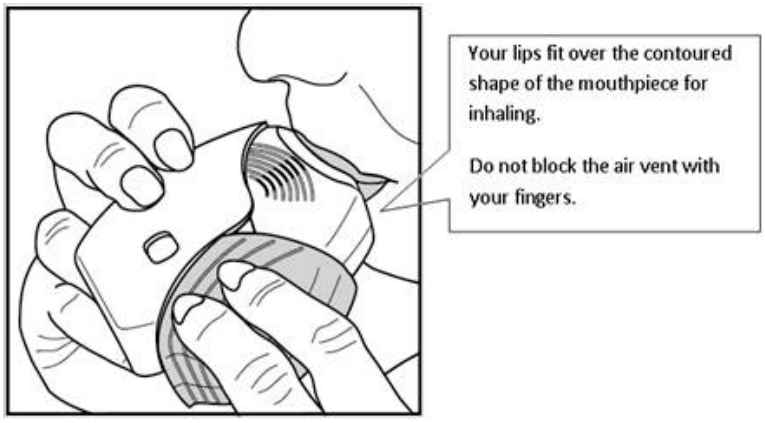
Put the mouthpiece between your lips and close your lips firmly around it.

Do not block the air-vents with your fingers.

Take one long, steady, deep breath in. Hold this breath for as long as possible (at least 3-4 seconds).

Oct 11 2016 06:48:09

- Remove the inhaler from your mouth.
- Breathe out slowly and gently.



.

It may not be possible to taste or feel the medicine, even when using the inhaler correctly.

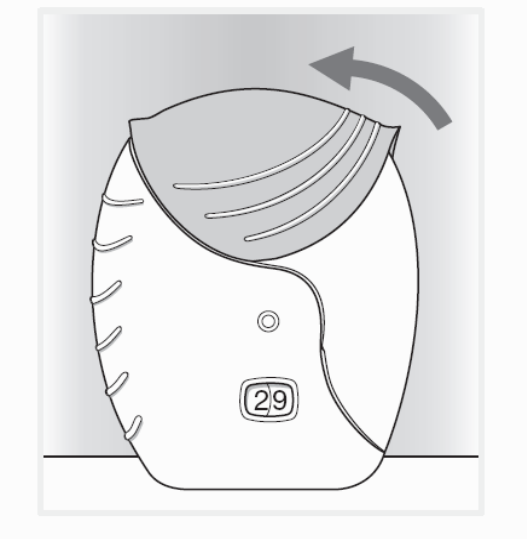
4. Close the inhaler and rinse your mouth

If you want to clean the mouthpiece, use a **dry tissue**, **before** closing the cover.

Slide the cover upwards as far as it will go to cover the mouthpiece.

Rinse your mouth with water after you have used the inhaler.

This will make it less likely to develop a sore mouth or throat as side effects.



4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Deterioration of disease

Fluticasone furoate/vilanterol should not be used to treat acute asthma symptoms or an acute exacerbation in COPD, for which a short-acting bronchodilator is required. Increasing use of short-acting bronchodilators to relieve symptoms indicates deterioration of control and patients should be reviewed by a physician.

Patients should not stop therapy with fluticasone furoate/vilanterol in asthma or COPD, without physician supervision since symptoms may recur after discontinuation.

Asthma-related adverse events and exacerbations may occur during treatment with fluticasone furoate/vilanterol. Patients should be asked to continue treatment but to seek medical advice if asthma symptoms remain uncontrolled or worsen after initiation of treatment with Relvar Ellipta.

Paradoxical bronchospasm

Paradoxical bronchospasm may occur with an immediate increase in wheezing after dosing. This should be treated immediately with a short-acting inhaled bronchodilator. Relvar Ellipta should be discontinued immediately, the patient assessed and alternative therapy instituted if necessary.

Cardiovascular effects

Cardiovascular effects, such as cardiac arrhythmias e.g. supraventricular tachycardia and extrasystoles may be seen with sympathomimetic medicinal products including Relvar Ellipta. Therefore fluticasone furoate/vilanterol should be used with caution in patients with severe cardiovascular disease or heart rhythm abnormalities, thyrotoxicosis, uncorrected hypokalaemia or patients predisposed to low levels of serum potassium.

Patients with hepatic impairment

For patients with moderate to severe hepatic impairment, the 92/22 micrograms dose should be used and patients should be monitored for systemic corticosteroid-related adverse reactions (see section 5.2).

Systemic corticosteroid effects

Systemic effects may occur with any inhaled corticosteroid, particularly at high doses prescribed for long periods. These effects are much less likely to occur than with oral corticosteroids. Possible systemic effects include Cushing's syndrome, Cushingoid features, adrenal suppression, decrease in bone mineral density, growth retardation in children and adolescents, cataract and glaucoma and more rarely, a range of psychological or behavioural effects including psychomotor hyperactivity, sleep disorders, anxiety, depression or aggression (particularly in children).

Fluticasone furoate/vilanterol should be administered with caution in patients with pulmonary tuberculosis or in patients with chronic or untreated infections.

Hyperglycaemia

There have been reports of increases in blood glucose levels in diabetic patients and this should be considered when prescribing to patients with a history of diabetes mellitus.

Pneumonia in patients with COPD

An increase in the incidence of pneumonia, including pneumonia requiring hospitalisation, has been observed in patients with COPD receiving inhaled corticosteroids. There is some evidence of an increased risk of pneumonia with increasing steroid dose but this has not been demonstrated conclusively across all studies.

Oct 11 2016 06:48:09

There is no conclusive clinical evidence for intra-class differences in the magnitude of the pneumonia risk among inhaled corticosteroid products.

Physicians should remain vigilant for the possible development of pneumonia in patients with COPD as the clinical features of such infections overlap with the symptoms of COPD exacerbations.

Risk factors for pneumonia in patients with COPD include current smoking, older age, low body mass index (BMI) and severe COPD.

Relvar Ellipta 184/22 micrograms is not indicated for patients with COPD. There is no additional benefit of the 184/22 micrograms dose compared to the 92/22 micrograms dose and there is a potential increased risk of systemic corticosteroid-related adverse reactions (see section 4.8).

Pneumonia in patients with asthma

The incidence of pneumonia in patients with asthma was common at the higher dose. The incidence of pneumonia in patients with asthma taking fluticasone furoate/vilanterol 184/22 micrograms was numerically higher compared with those receiving fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms or placebo (see section 4.8). No risk factors were identified.

Excipients

Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Clinically significant drug interactions mediated by fluticasone furoate/vilanterol at clinical doses are considered unlikely due to the low plasma concentrations achieved after inhaled dosing.

Interaction with beta-blockers

Beta$_2$-adrenergic blockers may weaken or antagonise the effect of beta$_2$-adrenergic agonists. Concurrent use of both non-selective and selective beta$_2$-adrenergic blockers should be avoided unless there are compelling reasons for their use.

Interaction with CYP3A4 inhibitors

Fluticasone furoate and vilanterol are both rapidly cleared by extensive first pass metabolism mediated by the liver enzyme CYP3A4.

Caution is advised when co-administering with strong CYP 3A4 inhibitors (e.g. ketoconazole, ritonavir) as there is potential for increased systemic exposure to both fluticasone furoate and vilanterol, and concomitant use should be avoided. A repeat dose CYP3A4 drug interaction study was performed in healthy subjects with the fluticasone furoate/vilanterol combination (184/22 micrograms) and the strong CYP3A4 inhibitor ketoconazole (400mg). Co-administration increased mean fluticasone furoate $AUC_{(0-24)}$ and C_{max} by 36% and 33%, respectively. The increase in fluticasone furoate exposure was associated with a 27% reduction in 0-24 hours weighted mean serum cortisol. Co-administration increased mean vilanterol $AUC_{(0-t)}$ and C_{max} 65% and 22%, respectively. The increase in vilanterol exposure was not associated with an increase in beta$_2$-agonist related systemic effects on heart rate, blood potassium or QTcF interval.

Interaction with P-glycoprotein inhibitors

Fluticasone furoate and vilanterol are both substrates of P-glycoprotein (P-gp). A clinical pharmacology study in healthy subjects with co-administered vilanterol and the potent P-gp and moderate CYP3A4

Oct 11 2016 06:48:09

inhibitor verapamil did not show any significant effect on the pharmacokinetics of vilanterol. Clinical pharmacology studies with a specific P-gp inhibitor and fluticasone furoate have not been conducted.

Sympathomimetic medicinal products

Concomitant administration of other sympathomimetic medicinal products (alone or as part of combination therapy) may potentiate the adverse reactions of fluticasone furoate/vilanterol. Relvar Ellipta should not be used in conjunction with other long-acting $beta_2$-adrenergic agonists or medicinal products containing long-acting $beta_2$-adrenergic agonists.

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Studies in animals have shown reproductive toxicity at exposures which are not clinically relevant (see section 5.3). There are no or limited data from the use of fluticasone furoate and vilanterol trifenatate in pregnant women.

Administration of fluticasone furoate/vilanterol to pregnant women should only be considered if the expected benefit to the mother is greater than any possible risk to the foetus.

Breast-feeding

There is insufficient information on the excretion of fluticasone furoate or vilanterol trifenatate and/or metabolites in human milk. However, other corticosteroids and $beta_2$-agonists are detected in human milk (see section 5.3). A risk to breastfed newborns/infants cannot be excluded.

A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue fluticasone furoate/vilanterol therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

There are no fertility data in humans. Animal studies showed no effect of fluticasone furoate/vilanterol trifenatate on fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Fluticasone furoate or vilanterol has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Data from large asthma and COPD clinical trials were used to determine the frequency of adverse reactions associated with fluticasone furoate/vilanterol. In the asthma clinical development program a total of 7,034 patients were included in an integrated assessment of adverse reactions. In the COPD clinical development programme a total of 6,237 subjects were included in an integrated assessment of adverse reactions.

The most commonly reported adverse reactions with fluticasone furoate and vilanterol were headache and nasopharyngitis. With the exception of pneumonia and fractures, the safety profile was similar in patients

Oct 11 2016 06:48:09

with asthma and COPD. During clinical studies, pneumonia and fractures were more frequently commonly observed in patients with COPD.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions are listed by system organ class and frequency. The following convention has been used for the classification of frequencies: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); very rare (<1/10,000).
Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

System organ class	**Adverse reaction(s)**	**Frequency**
Infections and infestations	Pneumonia*	Common
	Upper respiratory tract infection	
	Bronchitis	
	Influenza	
	Candidiasis of mouth and throat	
Immune system disorders	Hypersensitivity reactions including anaphylaxis, angioedema, rash, and urticaria.	Rare
Nervous system disorders	Headache	Very common
	Tremor	Rare
Psychiatric disorders	Anxiety	Rare
Cardiac disorders	Extrasystoles	Uncommon
	Palpitations	Rare
	Tachycardia	Rare
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Nasopharyngitis	Very common
	Oropharyngeal pain	Common
	Sinusitis	
	Pharyngitis	
	Rhinitis	
	Cough	
	Dysphonia	
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain	Common
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	Common
	Back pain	
	Fractures**	
	Muscle spasms	
General disorders and administration site conditions	Pyrexia	Common

*, ** See below 'Description of selected adverse reactions'

Description of selected adverse reactions
Pneumonia

Oct 11 2016 06:48:09

In an integrated analysis of the two replicate one year studies in COPD with an exacerbation in the preceding year (n = 3255), the number of pneumonia events per 1000 patient years was 97.9 with FF/VI 184/22, 85.7 in the FF/VI 92/22 and 42.3 in the VI 22 group. For severe pneumonia the corresponding number of events per 1000 patient years were 33.6, 35.5, and 7.6 respectively, while for serious pneumonia the corresponding events per 1000 patient years were 35.1 for FF/VI 184/22, 42.9 with FF/VI 92/22, 12.1 with VI 22. Finally, the exposure-adjusted cases of fatal pneumonia were 8.8 for FF/VI 184/22 versus 1.5 for FF/VI 92/22 and 0 for VI 22.

In an integrated analysis of 11 studies in asthma (7,034 patients), the incidence of pneumonia per 1000 patient years was 18.4 for FF/VI 184/22 versus 9.6 for FF/VI 92/22 and 8.0 in the placebo group.

Fractures

In two replicate 12 month studies in a total of 3,255 patients with COPD the incidence of bone fractures overall was low in all treatment groups, with a higher incidence in all Relvar Ellipta groups (2%) compared with the vilanterol 22 micrograms group (<1%). Although there were more fractures in the Relvar Ellipta groups compared with the vilanterol 22 micrograms group, fractures typically associated with corticosteroid use (e.g., spinal compression/thoracolumbar vertebral fractures, hip and acetabular fractures) occurred in <1% of the Relvar Ellipta and vilanterol treatment arms.

In an integrated analysis of 11 studies in asthma (7,034 patients), the incidence of fractures was <1%, and usually associated with trauma.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via:

Ireland
HPRA Pharmacovigilance, Earlsfort Terrace, IRL - Dublin 2; Tel: +353 1 6764971; Fax: +353 1 6762517.
Website: www.hpra.ie; e-mail: medsafety@hpra.ie

United Kingdom
The Yellow Card Scheme at: www.mhra.gov.uk/yellowcard.

4.9 Overdose

Symptoms and signs

An overdose of fluticasone furoate/vilanterol may produce signs and symptoms due to the individual component's actions, including those seen with overdose of other beta$_2$-agonists and consistent with the known inhaled corticosteroid class effects (see section 4.4).

Treatment

There is no specific treatment for an overdose with fluticasone furoate/vilanterol. If overdose occurs, the patient should be treated supportively with appropriate monitoring as necessary.

Cardioselective beta-blockade should only be considered for profound vilanterol overdose effects that are clinically concerning and unresponsive to supportive measures. Cardioselective beta-blocking medicinal products should be used with caution in patients with a history of bronchospasm.

Further management should be as clinically indicated or as recommended by the national poisons centre, where available.

Oct 11 2016 06:48:09

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs for obstructive airways diseases, Adrenergics and other drugs for obstructive airway diseases, ATC code: R03AK10.

Mechanism of action

Fluticasone furoate and vilanterol represent two classes of medications (a synthetic corticosteroid and a selective, long-acting beta$_2$-receptor agonist).

Pharmacodynamic effects

Fluticasone furoate

Fluticasone furoate is a synthetic trifluorinated corticosteroid with potent anti-inflammatory activity. The precise mechanism through which fluticasone furoate affects asthma and COPD symptoms is not known. Corticosteroids have been shown to have a wide range of actions on multiple cell types (e.g. eosinophils, macrophages, lymphocytes) and mediators (e.g. cytokines and chemokines involved in inflammation).

Vilanterol trifenatate

Vilanterol trifenatate is a selective long-acting, beta$_2$-adrenergic agonist (LABA).
The pharmacologic effects of beta$_2$-adrenoceptor agonist drugs, including vilanterol trifenatate, are at least in part attributable to stimulation of intracellular adenylate 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.

Molecular interactions occur between corticosteroids and LABAs, whereby steroids activate the beta$_2$-receptor gene, increasing receptor number and sensitivity and LABAs prime the glucocorticoid receptor for steroid-dependent activation and enhance cell nuclear translocation. These synergistic interactions are reflected in enhanced anti-inflammatory activity, which has been demonstrated *in vitro* and *in vivo* in a range of inflammatory cells relevant to the pathophysiology of both asthma and COPD. Airway biopsy studies with fluticasone furoate and vilanterol have also shown the synergy between corticosteroids and LABAs to occur at clinical doses of the drugs in patients with COPD.

Clinical efficacy and safety

Asthma

Three phase III randomised, double-blind studies (HZA106827, HZA106829 and HZA106837) of different durations evaluated the safety and efficacy of fluticasone furoate/vilanterol in adult and adolescent patients with persistent asthma. All subjects were using an ICS (Inhaled corticosteroid) with or without LABA for at least 12 weeks prior to visit 1. In HZA106837 all patients had at least one exacerbation that required treatment with oral corticosteroids in the year prior to visit 1. HZA106827 was 12 weeks in duration and evaluated the efficacy of fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms [n=201] and FF 92 micrograms [n=205]) compared with placebo [n=203], all administered once daily. HZA106829 was 24 weeks in duration and evaluated the efficacy of fluticasone furoate/vilanterol 184/22 micrograms [n=197] and FF 184 micrograms [n=194]) both administered once daily compared with FP 500 micrograms twice daily [n=195].

Oct 11 2016 06:48:09

In HZA106827/HZA106829 the co-primary efficacy endpoints were change from baseline in clinic visit trough (pre-bronchodilator and pre-dose) FEV_1 at the end of the treatment period in all subjects and weighted mean serial FEV_1 over 0-24 hours post-dose calculated in a subset of subjects at the end of the treatment period. Change from baseline in the percentage of rescue-free 24 hour periods during treatment was a powered secondary endpoint. Results for the primary and key secondary endpoints in these studies are described in Table 1.

Table 1 - Results of primary and key secondary endpoints in HZA106827 and HZA106829

Study No.	**HZA106829**		**HZA106827**	
Treatment Dose of FF/VI*(micrograms)	FF/VI 184/22 Once Daily vs FF 184 Once Daily	FF/VI 184/22 Once Daily vs FP 500 Twice Daily	FF/VI 92/22 Once Daily vs FF 92 Once Daily	FF/VI 92/22 Once Daily vs placebo Once Daily
Change from Baseline in Trough FEV_1 Last Observation Carried Forward (LOCF)				
Treatment difference	193mL	210mL	36mL	172mL
P value	p<0.001	p<0.001	p=0.405	p<0.001
(95% CI)	(108, 277)	(127, 294)	(-48, 120)	(87, 258)
Weighted Mean Serial FEV_1 over 0-24 hours post-dose				
Treatment difference	136mL	206mL	116mL	302mL
P value	p=0.048	p=0.003	p=0.06	p<0.001
(95% CI)	(1, 270)	(73, 339)	(-5, 236)	(178, 426)
Change from Baseline in Percentage of Rescue-Free 24-hour Periods				
Treatment difference	11.7%	6.3%	10.6%	19.3%
P value	p<0.001	p=0.067	p<0.001	p<0.001
(95% CI)	(4.9, 18.4)	(-0.4, 13.1)	(4.3, 16.8)	(13.0, 25.6)
Change from Baseline in Percentage of Symptom-Free 24-hour Periods				
Treatment difference	8.4%	4.9%	12.1%	18.0%
P value	p=0.010	p=0.137	p<0.001	p<0.001
(95% CI)	(2.0, 14.8)	(-1.6, 11.3)	(6.2, 18.1)	(12.0, 23.9)
Change from Baseline in AM Peak Expiratory Flow				
Treatment difference	33.5L/min	32.9L/min	14.6L/min	33.3L/min
P value	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
(95% CI)	(22.3, 41.7)	(24.8, 41.1)	(7.9, 21.3)	(26.5, 40.0)
Change from Baseline in PM Peak Expiratory Flow				
Treatment difference	30.7L/min	26.2L/min	12.3L/min	28.2L/min
P value	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
(95% CI)	(22.5, 38.9)	(18.0, 34.3)	(5.8, 18.8)	(21.7, 34.8)

**FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol*

HZA106837 was of variable treatment duration (from a minimum of 24 weeks to a maximum of 76 weeks with the majority of patients treated for at least 52 weeks). In HZA106837 patients were randomised to receive either fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms [n=1009] or FF 92 micrograms [n=1010] both administered once daily. In HZA106837 the primary endpoint was the time to first severe asthma exacerbation. A severe asthma exacerbation was defined as deterioration of asthma requiring the use of systemic corticosteroids for at least 3 days or an inpatient hospitalization or emergency department visit due to asthma that required systemic corticosteroids. Adjusted mean change from baseline in trough FEV_1 was also evaluated as a secondary endpoint.

In HZA106837 the risk of experiencing a severe asthma exacerbation in patients receiving fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms was reduced by 20% compared with FF 92 micrograms alone (hazard ratio 0.795, p=0.036 95% CI 0.642, 0.985). The rate of severe asthma exacerbations per patient per year was 0.19 in the FF 92 micrograms group (approximately 1 in every 5 years) and 0.14 in the fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms group (approximately 1 in every 7 years). The ratio of the exacerbation rate for fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms versus FF 92 micrograms was 0.755 (95% CI 0.603, 0.945). This represents a 25% reduction in the rate of severe asthma exacerbations for subjects treated with

Oct 11 2016 06:48:09

fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms compared with FF 92 micrograms(p=0.014). The 24-hour bronchodilator effect of fluticasone furoate/vilanterol was maintained throughout a one-year treatment period with no evidence of loss in efficacy (no tachyphylaxis). Fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms consistently demonstrated 83 mL to 95 mL improvements in trough FEV_1 at weeks 12, 36 and 52 and Endpoint compared with FF 92 micrograms (p<0.001 95% CI 52, 126 mL at Endpoint). Forty four percent of patients in the fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms group were well controlled (ACQ7 ≤0.75) at end of treatment compared to 36% of subjects in the FF 92 micrograms group (p<0.001 95% CI 1.23, 1.82).

Studies versus salmeterol/fluticasone propionate combinations

In a 24 week study (HZA113091) in adult and adolescent patients with persistent asthma both fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms given once daily in the evening and salmeterol/FP 50/250 micrograms given twice daily demonstrated improvements from baseline in lung function. Adjusted mean treatment increases from baseline in weighted mean 0-24 hours FEV_1 of 341 mL (fluticasone furoate/vilanterol) and 377 mL (salmeterol/FP) demonstrated an overall improvement in lung function over 24 hours for both treatments. The adjusted mean treatment difference of 37 mL between the groups was not statistically significant (p=0.162). For trough FEV_1 subjects in the fluticasone furoate/vilanterol group achieved a LS mean change from baseline of 281 mL and subjects in the salmeterol/FP group a change of 300 mL; (the difference in adjusted mean of 19 mL (95%CI:-0.073, 0.034) was not statistically significant (p=0.485).

No comparative studies versus salmeterol/FP or versus other ICS/LABA combinations have been conducted to appropriately compare the effects on asthma exacerbations.

Fluticasone furoate monotherapy

A 24 week randomised, double-blind placebo controlled study (FFA112059) evaluated the safety and efficacy of FF 92 micrograms once daily [n= 114] and FP 250 micrograms twice daily [n=114] versus placebo [n=115] in adult and adolescent patients with persistent asthma. All subjects had to have been on a stable dose of an ICS for at least 4 weeks prior to visit 1 (screening visit) and the use of LABAs was not permitted within 4 weeks of visit 1. The primary efficacy endpoint was change from baseline in clinic visit trough (pre-bronchodilator and pre-dose) FEV_1 at the end of the treatment period. Change from baseline in the percentage of rescue-free 24 hour periods during the 24-week treatment period was a powered secondary. At the 24-week time point FF and FP increased trough FEV_1 by 146 mL (95% CI 36, 257 mL, p=0.009) and 145 mL (95% CI 33, 257 mL, p=0.011) respectively compared to placebo. FF and FP both increased the percentage of 24 hour rescue free periods by 14.8% (95% CI 6.9, 22.7, p<0.001) and 17.9% (95% CI 10.0, 25.7, p<0.001) respectively versus placebo.

Allergen challenge study

The bronchoprotective effect of fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms on the early and late asthmatic response to inhaled allergen was evaluated in a repeat dose, placebo-controlled four-way crossover study (HZA113126) in patients with mild asthma. Patients were randomized to receive fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms, FF 92 micrograms, vilanterol 22 micrograms or placebo once daily for 21 days followed by challenge with allergen 1 hour after the final dose. The allergen was house dust mite, cat dander, or birch pollen; the selection was based on individual screening tests. Serial FEV_1 measurements were compared with pre-allergen challenge values taken after saline inhalation (baseline). Overall, the greatest effects on the early asthmatic response were seen with fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms compared with FF 92 micrograms or vilanterol 22 micrograms alone. Both fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms and FF 92 micrograms virtually abolished the late asthmatic response compared with vilanterol alone. Fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms provided significantly greater protection against allergen-induced bronchial hyper-reactivity compared with monotherapies FF and vilanterol as assessed on Day 22 by methacholine challenge.

Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Oct 11 2016 06:48:09

The COPD clinical development programme included a 12-week (HZC113107), two 6-month (HZC112206, HZC112207) and two one-year (HZC102970, HZC102871) randomised controlled studies in patients with a clinical diagnosis of COPD. These studies included measures of lung function, dyspnoea and moderate and severe exacerbations.

Six month studies

HZC112206 and HZC112207 were 24 week randomised, double-blind, placebo controlled, parallel group studies comparing the effect of the combination to vilanterol and FF alone and placebo. HZC112206 evaluated the efficacy of fluticasone furoate/vilanterol 46 /22 micrograms [n=206] and fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms [n=206] compared with FF 92 micrograms [n=206], vilanterol 22 micrograms [n=205] and placebo [n = 207], all administered once daily. HZC112207 evaluated the efficacy of fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms [n=204] and fluticasone furoate/vilanterol 184/22 micrograms [n=205] compared with FF 92 micrograms [n=204], FF 184 micrograms [n=203] and vilanterol 22 micrograms [n=203] and placebo [n = 205], all administered once daily.

All patients were required to have a smoking history of at least 10 pack years; a post-salbutamol FEV_1/FVC ratio less than or equal to 0.70; post-salbutamol FEV_1 less than or equal to 70% predicted and have a Modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea score ≥2 (scale 0-4) at screening. At screening, the mean pre-bronchodilator FEV_1 was 42.6% and 43.6% predicted, and the mean reversibility was 15.9% and 12.0% in HZC112206 and HZC112207, respectively. The co-primary endpoints in both studies were weighted mean FEV_1 from zero to 4 hours post-dose at Day 168 and change from baseline in pre-dose trough FEV_1 at Day 169.

In an integrated analysis of both studies, fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms showed clinically meaningful improvements in lung function. At Day 169 fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms and vilanterol increased adjusted mean trough FEV_1 by 129 mL (95% CI: 91, 167 mL, $p<0.001$) and 83 mL (95% CI: 46, 121mL, $p<0.001$) respectively compared to placebo. Fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms increased trough FEV_1 by 46 mL compared to vilanterol (95% CI: 8, 83mL, $p= 0.017$). At Day 168 fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms and vilanterol increased adjusted mean weighted mean FEV_1 over 0-4 hours by 193mL (95% CI: 156, 230 mL, $p<0.001$) and 145 mL (95% CI: 108, 181 mL, $p<0.001$) respectively compared to placebo. Fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms increased adjusted mean weighted mean FEV_1 over 0-4 hours by 148 ml compared to FF alone (95% CI: 112, 184 mL, $p< 0.001$).

12 month studies

Studies HZC102970 and HZC102871 were 52 week randomised, double-blind, parallel-group, studies comparing the effect of fluticasone furoate/vilanterol 184/22 micrograms, fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms, fluticasone furoate/vilanterol 46/22 micrograms with vilanterol 22 micrograms, all administered once daily, on the annual rate of moderate/severe exacerbations in subjects with COPD with a smoking history of at least 10 pack years and a post-salbutamol FEV_1/FVC ratio less than or equal to 0.70 and post-salbutamol FEV_1 less than or equal to 70% predicted and documented history of ≥ 1 COPD exacerbation that required antibiotics and/or oral corticosteroids or hospitalisation in the 12 months prior to visit 1. The primary endpoint was the annual rate of moderate and severe exacerbations. Moderate/ severe exacerbations were defined as worsening symptoms that required treatment with oral corticosteroids and/or antibiotics or in-patient hospitalisation. Both studies had a 4 week run-in period during which all subjects received open-label salmeterol/FP 50/250 twice daily to standardise COPD pharmacotherapy and stabilise disease prior to randomisation to blinded study medication for 52 weeks. Prior to run-in, subjects discontinued use of previous COPD medications except short-acting bronchodilators. The use of concurrent inhaled long-acting bronchodilators ($beta_2$-agonist and anticholinergic), ipratropium/salbutamol combination products, oral $beta_2$-agonists, and theophylline preparations were not allowed during the treatment period. Oral corticosteroids and antibiotics were allowed for the acute treatment of COPD exacerbations with specific guidelines for use. Subjects used salbutamol on an as-needed basis throughout the studies.

Oct 11 2016 06:48:09

The results of both studies showed that treatment with fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms once daily resulted in a lower annual rate of moderate/severe COPD exacerbations compared with vilanterol (Table 2).

Table 2: Analysis of Exacerbation Rates following 12 months of treatment

	HZC102970		**HZC102871**		**HZC102970 and HZC102871 integrated**	
Endpoint	Vilanterol (n=409)	fluticasone furoate/ vilanterol 92/22 (n=403)	Vilanterol (n=409)	fluticasone furoate/ vilanterol 92/22 (n=403)	Vilanterol (n=818)	fluticasone furoate/ vilanterol 92/22 (n=806)
Moderate and severe exacerbations						
Adjusted mean annual rate	1.14	0.90	1.05	0.70	1.11	0.81
Ratio vs VI 95% CI p-value % reduction (95% CI)		0.79 (0.64,0.97) 0.024 21 (3, 36)		0.66 (0.54, 0.81) <0.001 34 (19, 46)		0.73 (0.63, 0.84) <0.001 27 (16, 37)
Absolute difference in number per year vs VI (95% CI)		0.24 (0.03, 0.41)		0.36 (0.20, 0.48)		0.30 (0.18, 0.41)
Time to first exacerbation: Hazard ratio (95% CI) % risk reduction p-value		0.80 (0.66, 0.99) 20 0.036		0.72 (0.59, 0.89) 28 0.002		0.76 (0.66, 0.88) 24 p<0.001

In an integrated analysis of HZC102970 and HZC102871 at week 52, an improvement was seen when comparing the fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms versus vilanterol 22 micrograms in adjusted mean trough FEV_1 (42 mL 95% CI: 19, 64mL, p<0.001). The 24-hour bronchodilator effect of fluticasone furoate/vilanterol was maintained from the first dose throughout a one-year treatment period with no evidence of loss in efficacy (no tachyphylaxis).

Overall, across the two studies combined 2009 (62%) patients had cardiovascular history/risk factors at screening. The incidence of cardiovascular history/risk factors was similar across the treatment groups with patients most commonly suffering from hypertension (46%), followed by hypercholesterolemia (29%) and diabetes mellitus (12%). Similar effects in reduction of moderate and severe exacerbations were observed in this subgroup as compared with the overall population. In patients with a cardiovascular history/risk factors, fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms resulted in a significantly lower annual rate of moderate/severe COPD exacerbations compared with vilanterol (adjusted mean annual rates of 0.83 and 1.18 respectively, 30% reduction (95% CI 16, 42%, p<0.001)). Improvements were also seen in this subgroup at week 52 when comparing the fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms vs. vilanterol 22 micrograms in adjusted mean trough FEV_1 (44 mL 95% CI: 15, 73mL, (p=0.003)).

Studies versus salmeterol/fluticasone propionate combinations

Oct 11 2016 06:48:09

In a 12 week study (HZC113107) in COPD patients both fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms given once daily in the morning and salmeterol/FP 50/500 micrograms given twice daily, demonstrated improvements from baseline in lung function. Adjusted mean treatment increases from baseline in weighted mean 0-24 hours FEV_1 of 130 mL (fluticasone furoate/vilanterol) and 108 mL (salmeterol/FP) demonstrated an overall improvement in lung function over 24 hours for both treatments. The adjusted mean treatment difference of 22 mL (95% CI: -18, 63mL) between the groups was not statistically significant (p=0.282). The adjusted mean change from baseline in trough FEV_1 on Day 85 was 111 mL in the fluticasone furoate/vilanterol group and 88 mL in the salmeterol/FP group; the 23 mL (95% CI: -20, 66) difference between the treatment groups was not clinically meaningful or statistically significant (p=0.294).
No comparative studies versus salmeterol/FP or versus other established bronchodilators have been conducted to appropriately compare the effects on COPD exacerbations.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Relvar Ellipta in all subsets of the paediatric population in COPD (see section 4.2 for information on paediatric use).

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Relvar Ellipta in one or more subsets of the paediatric population in asthma (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

The absolute bioavailability for fluticasone furoate and vilanterol when administered by inhalation as fluticasone furoate/vilanterol was on average 15.2% and 27.3%, respectively. The oral bioavailability of both fluticasone furoate and vilanterol was low, on average 1.26% and <2%, respectively. Given this low oral bioavailability, systemic exposure for fluticasone furoate and vilanterol following inhaled administration is primarily due to absorption of the inhaled portion of the dose delivered to the lung.

Distribution

Following intravenous dosing, both fluticasone furoate and vilanterol are extensively distributed with average volumes of distribution at steady state of 661 L and 165 L, respectively.
Both fluticasone furoate and vilanterol have a low association with red blood cells. In vitro plasma protein binding in human plasma of fluticasone furoate and vilanterol was high, on average >99.6% and 93.9%, respectively. There was no decrease in the extent of in vitro plasma protein binding in subjects with renal or hepatic impairment.
Fluticasone furoate and vilanterol are substrates for P-glycoprotein (P-gp), however, concomitant administration of fluticasone furoate/vilanterol with P-gp inhibitors is considered unlikely to alter fluticasone furoate or vilanterol systemic exposure since they are both well absorbed molecules.

Biotransformation

Based on *in vitro* data, the major routes of metabolism of both fluticasone furoate and vilanterol in human are mediated primarily by CYP3A4.
Fluticasone furoate is primarily metabolised through hydrolysis of the S-fluoromethyl carbothioate group to metabolites with significantly reduced corticosteroid activity. Vilanterol is primarily metabolised by O-dealkylation to a range of metabolites with significantly reduced β_1- and β_2-agonist activity.

Elimination

Following oral administration, fluticasone furoate was eliminated in humans mainly by metabolism with metabolites being excreted almost exclusively in faeces, with <1% of the recovered radioactive dose eliminated in the urine.

Oct 11 2016 06:48:09

Following oral administration, vilanterol was eliminated mainly by metabolism followed by excretion of metabolites in urine and faeces approximately 70% and 30% of the radioactive dose respectively in a human radiolabel study conducted by the oral route. The apparent plasma elimination half-life of vilanterol following single inhaled administration of fluticasone furoate/vilanterol was, on average, 2.5 hours. The effective half-life for accumulation of vilanterol, as determined from inhalation administration of repeat doses of vilanterol 25 micrograms, is 16.0 hours in subjects with asthma and 21.3 hours in subjects with COPD.

Paediatric population

In adolescents (12 years or older), there are no recommended dose modifications.
The pharmacokinetics of fluticasone furoate/vilanterol in patients less than 12 years of age has not been studied. The safety and efficacy of fluticasone furoate/vilanterol in children under the age of 12 years has not yet been established.

Special populations

Elderly patients (> 65 years old)

The effects of age on the pharmacokinetics of fluticasone furoate and vilanterol were determined in phase III studies in COPD and asthma. There was no evidence for age (12-84) to affect the pharmacokinetics of fluticasone furoate and vilanterol in subjects with asthma.

There was no evidence for age to affect the pharmacokinetics of fluticasone furoate in subjects with COPD while there was an increase (37%) in $AUC_{(0-24)}$ of vilanterol over the observed age range of 41 to 84 years. For an elderly subject (aged 84 years) with low bodyweight (35 kg) vilanterol $AUC_{(0-24)}$ is predicted to be 35% higher than the population estimate (subject with COPD aged 60 years and bodyweight of 70 kg), whilst C_{max} was unchanged. These differences are unlikely to be of clinical relevance.
In subjects with asthma and subjects with COPD there are no recommended dose modifications.

Renal impairment

A clinical pharmacology study of fluticasone furoate/vilanterol showed that severe renal impairment (creatinine clearance <30mL/min) did not result in significantly greater exposure to fluticasone furoate or vilanterol or more marked corticosteroid or $beta_2$-agonist systemic effects compared with healthy subjects.

No dose adjustment is required for patients with renal impairment.

The effects of haemodialysis have not been studied.

Hepatic impairment

Following repeat dosing of fluticasone furoate/vilanterol for 7 days, there was an increase in fluticasone furoate systemic exposure (up to three-fold as measured by $AUC_{(0–24)}$) in subjects with hepatic impairment (Child-Pugh A, B or C) compared with healthy subjects. The increase in fluticasone furoate systemic exposure in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B; fluticasone furoate/vilanterol 184/22 micrograms) was associated with an average 34% reduction in serum cortisol compared with healthy subjects. Dose-normalised fluticasone furoate systemic exposure was similar in subjects with moderate and severe hepatic impairment (Child-Pugh B or C).

Following repeat dosing of fluticasone furoate/vilanterol for 7 days, there was no significant increase in systemic exposure to vilanterol (C_{max} and AUC) in subjects with mild, moderate, or severe hepatic impairment (Child-Pugh A, B or C).

Oct 11 2016 06:48:09

There were no clinically relevant effects of the fluticasone furoate/vilanterol combination on beta-adrenergic systemic effects (heart rate or serum potassium) in subjects with mild or moderate hepatic impairment (vilanterol, 22 micrograms) or with severe hepatic impairment (vilanterol, 12.5 micrograms) compared with healthy subjects.

Other special populations

In subjects with asthma, estimates of fluticasone furoate $AUC_{(0-24)}$ for East Asian, Japanese and South East Asian subjects (12-13% of subjects) were on average 33% to 53% higher compared with other racial groups. However, there was no evidence for the higher systemic exposure in this population to be associated with greater effect on 24 hour urinary cortisol excretion. On average, vilanterol C_{max} is predicted to be 220 to 287% higher and $AUC_{(0-24)}$ comparable for those subjects from an Asian heritage compared with subjects from other racial groups. However, there was no evidence that this higher vilanterol C_{max} resulted in clinically significant effects on heart rate.
In subjects with COPD estimates of fluticasone furoate $AUC_{(0-24)}$ for East Asian, Japanese and South East Asian subjects (13-14% subjects) were on average 23% to 30% higher compared with Caucasian subjects. However, there was no evidence for the higher systemic exposure in this population to be associated with greater effect on 24 hour urinary cortisol excretion. There was no effect of race on pharmacokinetic parameter estimates of vilanterol in subjects with COPD.

Gender, weight and BMI

There was no evidence for gender, weight or BMI (body mass index) to influence the pharmacokinetics of fluticasone furoate based on a population pharmacokinetic analysis of phase III data in 1213 subjects with asthma (712 females) and 1225 subjects with COPD (392 females).

There was no evidence for gender, weight or BMI to influence the pharmacokinetics of vilanterol based on a population pharmacokinetic analysis in 856 subjects with asthma (500 females) and 1091 subjects with COPD (340 females).

No dosage adjustment is necessary based on gender, weight or BMI.

5.3 Preclinical safety data

Pharmacological and toxicological effects seen with fluticasone furoate or vilanterol in nonclinical studies were those typically associated with either glucocorticoids or $beta_2$-agonists. Administration of fluticasone furoate combined with vilanterol did not result in any significant new toxicity.

Genotoxicity and carcinogenicity

Fluticasone furoate

Fluticasone furoate was not genotoxic in a standard battery of studies and was not carcinogenic in lifetime inhalation studies in rats or mice at exposures similar to those at the maximum recommended human dose, based on AUC.

Vilanterol trifenatate

In genetic toxicity studies, vilanterol (as alpha-phenylcinnamate) and triphenylacetic acid were not genotoxic indicating that vilanterol (as trifenatate) does not represent a genotoxic hazard to humans.

Consistent with findings for other $beta_2$ agonists, in lifetime inhalation studies vilanterol trifenatate caused proliferative effects in the female rat and mouse reproductive tract and rat pituitary gland. There was no increase in tumour incidence in rats or mice at exposures 2- or 30-fold, respectively, those at the maximum recommended human dose, based on AUC.

Oct 11 2016 06:48:09

Reproductive toxicity

Fluticasone furoate

Effects seen following inhalation administration of fluticasone furoate in combination with vilanterol in rats were similar to those seen with fluticasone furoate alone.
Fluticasone furoate was not teratogenic in rats or rabbits, but delayed development in rats and caused abortion in rabbits at maternally toxic doses. There were no effects on development in rats at exposures approximately 3-times greater than those at the maximum recommended human dose, based on AUC.

Vilanterol trifenatate

Vilanterol trifenatate was not teratogenic in rats. In inhalation studies in rabbits, vilanterol trifenatate caused effects similar to those seen with other $beta_2$ agonists (cleft palate, open eyelids, sternebral fusion and limb flexure/malrotation). When given subcutaneously there were no effects at exposures 84-times greater than those at the maximum recommended human dose, based on AUC.
Neither fluticasone furoate nor vilanterol trifenatate had any adverse effects on fertility or pre- and post-natal development in rats.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Lactose monohydrate
Magnesium stearate

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years
In-use shelf-life after opening the tray: 6 weeks.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25°C. If stored in a refrigerator allow the inhaler to return to room temperature for at least an hour before use.

Store in the original package in order to protect from moisture.

To be used within 6 weeks of first opening of the tray.

Write the date the inhaler should be discarded on the label in the space provided. The date should be added as soon as the inhaler has been removed from the tray.

6.5 Nature and contents of container

The inhaler consists of a light grey body, a yellow mouthpiece cover and a dose counter, packed into a foil laminate tray containing a desiccant packet. The tray is sealed with a peelable foil lid.

The inhaler contains two aluminium foil laminate strips of 14 or 30 doses.

Oct 11 2016 06:48:09

The inhaler is a multi-component device composed of polypropylene, high density polyethylene, polyoxymethylene, polybutylene terephthalate, acrylonitrile butadiene styrene, polycarbonate and stainless steel.

Pack sizes of 14 or 30 dose Inhalers. Multipack of 3 x 30 dose Inhalers.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

For instructions for use, see section 4.2.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Glaxo Group Limited
980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, United Kingdom.

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/13/886/001
EU/1/13/886/002
EU/1/13/886/003

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 13 November 2013

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

24 June 2016

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

Oct 11 2016 06:48:09

[redacted]

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Relvar Ellipta 184 micrograms/22 micrograms inhalation powder, pre-dispensed

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each single inhalation provides a delivered dose (the dose leaving the mouthpiece) of 184 micrograms of fluticasone furoate and 22 micrograms of vilanterol (as trifenatate). This corresponds to a pre-dispensed dose of 200 micrograms of fluticasone furoate and 25 micrograms vilanterol (as trifenatate).

Excipients with known effect:

Each delivered dose contains approximately 25 mg of lactose (as monohydrate).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Inhalation powder, pre-dispensed
(Inhalation powder).

White powder in a light grey inhaler with a yellow mouthpiece cover and a dose counter.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Asthma
Relvar Ellipta is indicated for the regular treatment of asthma in adults and adolescents aged 12 years and older where use of a combination medicinal product (long-acting beta$_2$-agonist and inhaled corticosteroid) is appropriate:

- patients not adequately controlled with inhaled corticosteroids and 'as needed' inhaled short acting beta$_2$-agonists.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Asthma

Adults and adolescents aged 12 years and over

One inhalation of Relvar Ellipta 184/22 micrograms once daily.

Oct 11 2016 06:48:09

Patients usually experience an improvement in lung function within 15 minutes of inhaling Relvar Ellipta. However, the patient should be informed that regular daily usage is necessary to maintain control of asthma symptoms and that use should be continued even when asymptomatic.

If symptoms arise in the period between doses, an inhaled, short-acting $beta_2$-agonist should be taken for immediate relief.

A starting dose of Relvar Ellipta 92/22 micrograms should be considered for adults and adolescents 12 years and over who require a low to mid dose of inhaled corticosteroid in combination with a long-acting $beta_2$-agonist. If patients are inadequately controlled on Relvar Ellipta 92/22 micrograms, the dose can be increased to 184/22 micrograms, which may provide additional improvement in asthma control.

Patients should be regularly reassessed by a healthcare professional so that the strength of fluticasone furoate/vilanterol they are receiving remains optimal and is only changed on medical advice. The dose should be titrated to the lowest dose at which effective control of symptoms is maintained.

Relvar Ellipta 184/22 micrograms should be considered for adults and adolescents 12 years and over who require a higher dose of inhaled corticosteroid in combination with a long-acting $beta_2$-agonist.

The maximum recommended dose is Relvar Ellipta 184/22 micrograms once daily.

Patients with asthma should be given the strength of Relvar Ellipta containing the appropriate fluticasone furoate (FF) dosage for the severity of their disease. Prescribers should be aware that in patients with asthma, fluticasone furoate (FF) 100 micrograms once daily is approximately equivalent to fluticasone propionate (FP) 250 micrograms twice daily, while FF 200 micrograms once daily is approximately equivalent to FP 500 micrograms twice daily.

Children aged under 12 years

The safety and efficacy of Relvar Ellipta in children under 12 years of age has not yet been established in the indication for asthma.
No data are available.

Special populations

Elderly patients (>65 years)

No dose adjustment is required in this population (see section 5.2).

Renal impairment

No dose adjustment is required in this population (see section 5.2).

Hepatic impairment

Studies in subjects with mild, moderate and severe hepatic impairment showed an increase in systemic exposure to fluticasone furoate (both C_{max} and AUC) (see section 5.2).
Caution should be exercised when dosing patients with hepatic impairment who may be more at risk of systemic adverse reactions associated with corticosteroids.
For patients with moderate or severe hepatic impairment the maximum dose is 92/22 micrograms (see section 4.4).

Method of administration

Relvar Ellipta is for inhalation use only.

Oct 11 2016 06:48:09

It should be administered at the same time of the day, each day.
The final decision on evening or morning dosing should be left to the discretion of the physician.

If a dose is missed the next dose should be taken at the usual time the next day.

If stored in a refrigerator, the inhaler should be allowed to return to room temperature for at least an hour before use.

After inhalation, patients should rinse their mouth with water without swallowing.

When the inhaler is used for the first time, there is no need to check that it is working properly, and to prepare it for use in any special way. The step-by-step instructions should be followed.

The Ellipta inhaler is packaged in a tray containing a desiccant sachet, to reduce moisture. Once opened the desiccant sachet should be discarded.

The patient should be advised to not open the tray until they are ready to inhale a dose.

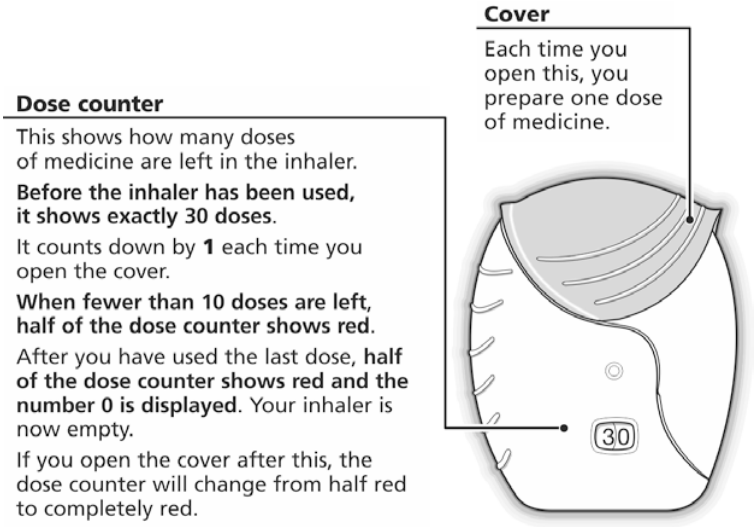
When the inhaler is taken out of its tray, it will be in the 'closed' position. The "Discard by" date should be written on the inhaler label in the space provided. The "Discard by" date is 6 weeks from the date of opening the tray. After this date the inhaler should no longer be used. The tray can be discarded after first opening.

The step-by-step instructions shown below for the 30-dose Ellipta inhaler also apply to the 14-dose Ellipta inhaler.

Instructions for use

1. Read this before you start

If the inhaler cover is opened and closed without inhaling the medicine, the dose will be lost. 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 extra medicine or a double dose in one inhalation.



2. How to prepare a dose

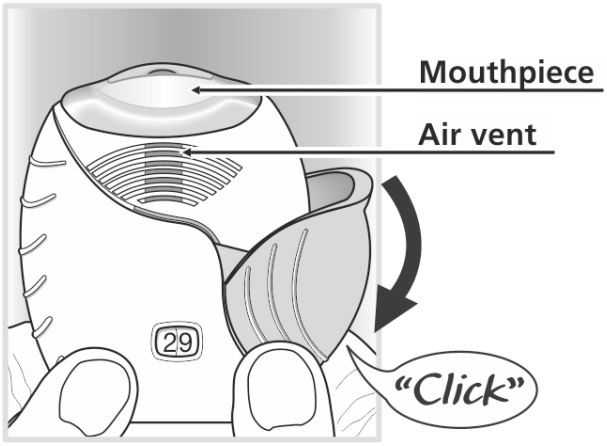
Oct 11 2016 06:48:09

Open the cover when ready to take a dose. **Do not shake the inhaler.**

Slide the cover down until you hear a '**click**'.

The medicine is now ready to be inhaled. The dose counter counts down by 1 to confirm.

If the dose counter does not count down as you hear the '**click**', the inhaler will not deliver medicine. Take it back to a pharmacist for advice.



3. How to inhale the medicine

Hold the inhaler away from your mouth and breathe out as far as is comfortable.

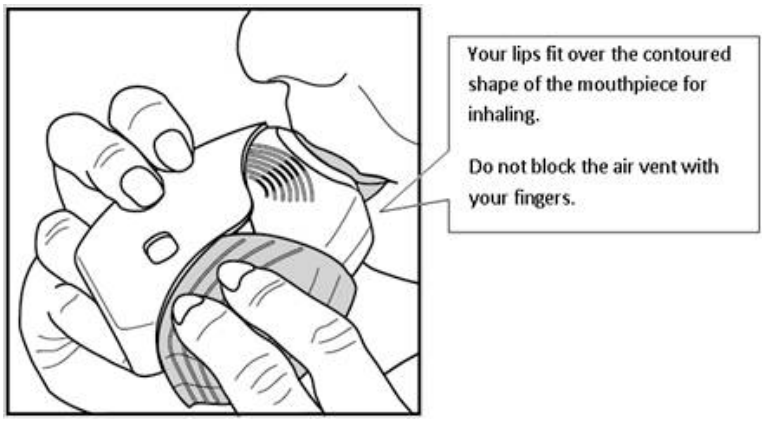
Do not breathe out into the inhaler.

Put the mouthpiece between your lips and close your lips firmly around it.

Do not block the air-vents with your fingers.

Take one long, steady, deep breath in. Hold this breath for as long as possible (at least 3-4 seconds).

- Remove the inhaler from your mouth.
- Breathe out slowly and gently.



.

It may not be possible to taste or feel the medicine, even when using the inhaler correctly.

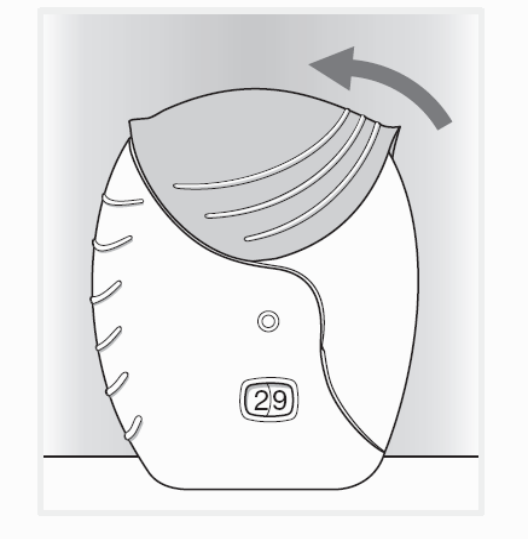
4. Close the inhaler and rinse your mouth

If you want to clean the mouthpiece, use a **dry tissue**, **before** closing the cover.

Slide the cover upwards as far as it will go to cover the mouthpiece.

Rinse your mouth with water after you have used the inhaler.

This will make it less likely to develop a sore mouth or throat as side effects.



4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Deterioration of disease

Fluticasone furoate/vilanterol should not be used to treat acute asthma symptoms, for which a short-acting bronchodilator is required. Increasing use of short-acting bronchodilators to relieve symptoms indicates deterioration of control and patients should be reviewed by a physician.

Patients should not stop therapy with fluticasone furoate/vilanterol in asthma, without physician supervision since symptoms may recur after discontinuation.

Asthma-related adverse events and exacerbations may occur during treatment with fluticasone furoate/vilanterol. Patients should be asked to continue treatment but to seek medical advice if asthma symptoms remain uncontrolled or worsen after initiation of treatment with Relvar Ellipta.

Paradoxical bronchospasm

Paradoxical bronchospasm may occur with an immediate increase in wheezing after dosing. This should be treated immediately with a short-acting inhaled bronchodilator. Relvar Ellipta should be discontinued immediately, the patient assessed and alternative therapy instituted if necessary.

Cardiovascular effects

Cardiovascular effects, such as cardiac arrhythmias e.g. supraventricular tachycardia and extrasystoles may be seen with sympathomimetic medicinal products including Relvar Ellipta. Therefore fluticasone

Oct 11 2016 06:48:09

furoate/vilanterol should be used with caution in patients with severe cardiovascular disease or heart rhythm abnormalities, thyrotoxicosis, uncorrected hypokalaemia or patients predisposed to low levels of serum potassium.

Patients with hepatic impairment

For patients with moderate to severe hepatic impairment, the 92/22 micrograms dose should be used and patients should be monitored for systemic corticosteroid-related adverse reactions (see section 5.2).

Systemic corticosteroid effects

Systemic effects may occur with any inhaled corticosteroid, particularly at high doses prescribed for long periods. These effects are much less likely to occur than with oral corticosteroids. Possible systemic effects include Cushing's syndrome, Cushingoid features, adrenal suppression, decrease in bone mineral density, growth retardation in children and adolescents, cataract and glaucoma and more rarely, a range of psychological or behavioural effects including psychomotor hyperactivity, sleep disorders, anxiety, depression or aggression (particularly in children).

Fluticasone furoate/vilanterol should be administered with caution in patients with pulmonary tuberculosis or in patients with chronic or untreated infections.

Hyperglycaemia

There have been reports of increases in blood glucose levels in diabetic patients and this should be considered when prescribing to patients with a history of diabetes mellitus.

Pneumonia in patients with COPD

An increase in pneumonia has been observed in patients with COPD receiving fluticasone furoate/vilanterol. There was also an increased incidence of pneumonias resulting in hospitalisation. In some incidences these pneumonia events were fatal (see section 4.8). Physicians should remain vigilant for the possible development of pneumonia in patients with COPD as the clinical features of such infections overlap with the symptoms of COPD exacerbations. Risk factors for pneumonia in patients with COPD receiving fluticasone furoate/vilanterol include current smokers, patients with a history of prior pneumonia, patients with a body mass index <25 kg/m^2 and patients with a (forced expiratory volume) FEV_1<50% predicted. These factors should be considered when fluticasone furoate/vilanterol is prescribed and treatment should be re-evaluated if pneumonia occurs.
Relvar Ellipta 184/22 micrograms is not indicated for patients with COPD. There is no additional benefit of the 184/22 micrograms dose compared to the 92/22 micrograms dose and there is a potential increased risk of systemic corticosteroid-related adverse reactions (see section 4.8).

The incidence of pneumonia in patients with asthma was common at the higher dose. The incidence of pneumonia in patients with asthma taking fluticasone furoate/vilanterol 184/22 micrograms was numerically higher compared with those receiving fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms or placebo (see section 4.8). No risk factors were identified.

Excipients

Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Clinically significant drug interactions mediated by fluticasone furoate/vilanterol at clinical doses are considered unlikely due to the low plasma concentrations achieved after inhaled dosing.

Oct 11 2016 06:48:09

Interaction with beta-blockers

Beta$_2$-adrenergic blockers may weaken or antagonise the effect of beta$_2$-adrenergic agonists. Concurrent use of both non-selective and selective beta$_2$-adrenergic blockers should be avoided unless there are compelling reasons for their use.

Interaction with CYP3A4 inhibitors

Fluticasone furoate and vilanterol are both rapidly cleared by extensive first pass metabolism mediated by the liver enzyme CYP3A4.

Caution is advised when co-administering with strong CYP 3A4 inhibitors (e.g. ketoconazole, ritonavir) as there is potential for increased systemic exposure to both fluticasone furoate and vilanterol, and concomitant use should be avoided. A repeat dose CYP3A4 drug interaction study was performed in healthy subjects with the fluticasone furoate/vilanterol combination (184/22 micrograms) and the strong CYP3A4 inhibitor ketoconazole (400mg). Co-administration increased mean fluticasone furoate $AUC_{(0-24)}$ and C_{max} by 36% and 33%, respectively. The increase in fluticasone furoate exposure was associated with a 27% reduction in 0-24 hours weighted mean serum cortisol. Co-administration increased mean vilanterol $AUC_{(0-t)}$ and C_{max} 65% and 22%, respectively. The increase in vilanterol exposure was not associated with an increase in beta$_2$-agonist related systemic effects on heart rate, blood potassium or QTcF interval.

Interaction with P-glycoprotein inhibitors

Fluticasone furoate and vilanterol are both substrates of P-glycoprotein (P-gp). A clinical pharmacology study in healthy subjects with co-administered vilanterol and the potent P-gp and moderate CYP3A4 inhibitor verapamil did not show any significant effect on the pharmacokinetics of vilanterol. Clinical pharmacology studies with a specific P-gp inhibitor and fluticasone furoate have not been conducted.

Sympathomimetic medicinal products

Concomitant administration of other sympathomimetic medicinal products (alone or as part of combination therapy) may potentiate the adverse reactions of fluticasone furoate/vilanterol. Relvar Ellipta should not be used in conjunction with other long-acting beta$_2$-adrenergic agonists or medicinal products containing long-acting beta$_2$-adrenergic agonists.

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Studies in animals have shown reproductive toxicity at exposures which are not clinically relevant (see section 5.3). There are no or limited data from the use of fluticasone furoate and vilanterol trifenatate in pregnant women.

Administration of fluticasone furoate/vilanterol to pregnant women should only be considered if the expected benefit to the mother is greater than any possible risk to the foetus.

Breast-feeding

There is insufficient information on the excretion of fluticasone furoate or vilanterol trifenatate and/or metabolites in human milk. However, other corticosteroids and beta$_2$-agonists are detected in human milk (see section 5.3). A risk to breastfed newborns/infants cannot be excluded.

Oct 11 2016 06:48:09

A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue fluticasone furoate/vilanterol therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

There are no fertility data in humans. Animal studies showed no effect of fluticasone furoate/vilanterol trifenatate on fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Fluticasone furoate or vilanterol has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Data from large asthma and COPD clinical trials were used to determine the frequency of adverse reactions associated with fluticasone furoate/vilanterol. In the asthma clinical development program a total of 7,034 patients were included in an integrated assessment of adverse reactions. In the COPD clinical development programme a total of 6,237 subjects were included in an integrated assessment of adverse reactions.

The most commonly reported adverse reactions with fluticasone furoate and vilanterol were headache and nasopharyngitis. With the exception of pneumonia and fractures, the safety profile was similar in patients with asthma and COPD. During clinical studies, pneumonia and fractures were more frequently commonly observed in patients with COPD.

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions are listed by system organ class and frequency. The following convention has been used for the classification of frequencies: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); very rare (<1/10,000).Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Oct 11 2016 06:48:09

System organ class	Adverse reaction(s)	Frequency
Infections and infestations	Pneumonia* Upper respiratory tract infection Bronchitis Influenza Candidiasis of mouth and throat	Common
Immune system disorders	Hypersensitivity reactions including anaphylaxis, angioedema, rash, and urticaria.	Rare
Nervous system disorders	Headache Tremor	Very common Rare
Psychiatric disorders	Anxiety	Rare
Cardiac disorders	Extrasystoles Palpitations Tachycardia	Uncommon Rare Rare
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Nasopharyngitis Oropharyngeal pain Sinusitis Pharyngitis Rhinitis Cough Dysphonia	Very common Common
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain	Common
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia Back pain Fractures** Muscle spasms	Common
General disorders and administration site conditions	Pyrexia	Common

*, ** See below 'Description of selected adverse reactions'

Description of selected adverse reactions
Pneumonia

In an integrated analysis of the two replicate one year studies in COPD with an exacerbation in the preceding year (n = 3255), the number of pneumonia events per 1000 patient years was 97.9 with FF/VI 184/22, 85.7 in the FF/VI 92/22 and 42.3 in the VI 22 group. For severe pneumonia the corresponding number of events per 1000 patient years were 33.6, 35.5, and 7.6 respectively, while for serious pneumonia the corresponding events per 1000 patient years were 35.1 for FF/VI 184/22, 42.9 with FF/VI 92/22, 12.1 with VI 22. Finally, the exposure-adjusted cases of fatal pneumonia were 8.8 for FF/VI 184/22 versus 1.5 for FF/VI 92/22 and 0 for VI 22.

Oct 11 2016 06:48:09

In an integrated analysis of 11 studies in asthma (7,034 patients), the incidence of pneumonia per 1000 patient years was 18.4 for FF/VI 184/22 versus 9.6 for FF/VI 92/22 and 8.0 in the placebo group.

Fractures

In two replicate 12 month studies in a total of 3,255 patients with COPD the incidence of bone fractures overall was low in all treatment groups, with a higher incidence in all Relvar Ellipta groups (2%) compared with the vilanterol 22 micrograms group (<1%). Although there were more fractures in the Relvar Ellipta groups compared with the vilanterol 22 micrograms group, fractures typically associated with corticosteroid use (e.g., spinal compression/thoracolumbar vertebral fractures, hip and acetabular fractures) occurred in <1% of the Relvar Ellipta and vilanterol treatment arms.

In an integrated analysis of 11 studies in asthma (7,034 patients), the incidence of fractures was <1%, and usually associated with trauma.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via:

Ireland
HPRA Pharmacovigilance, Earlsfort Terrace, IRL - Dublin 2; Tel: +353 1 6764971; Fax: +353 1 6762517.
Website: www.hpra.ie; e-mail: medsafety@hpra.ie

United Kingdom
The Yellow Card Scheme at: www.mhra.gov.uk/yellowcard.

4.9 Overdose

Symptoms and signs

An overdose of fluticasone furoate/vilanterol may produce signs and symptoms due to the individual component's actions, including those seen with overdose of other beta$_2$-agonists and consistent with the known inhaled corticosteroid class effects (see section 4.4).

Treatment

There is no specific treatment for an overdose with fluticasone furoate/vilanterol. If overdose occurs, the patient should be treated supportively with appropriate monitoring as necessary.

Cardioselective beta-blockade should only be considered for profound vilanterol overdose effects that are clinically concerning and unresponsive to supportive measures. Cardioselective beta-blocking medicinal products should be used with caution in patients with a history of bronchospasm.

Further management should be as clinically indicated or as recommended by the national poisons centre, where available.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs for obstructive airways diseases, Adrenergics and other drugs for obstructive airway diseases, ATC code: R03AK10.

Oct 11 2016 06:48:09

Mechanism of action

Fluticasone furoate and vilanterol represent two classes of medications (a synthetic corticosteroid and a selective, long-acting beta$_2$-receptor agonist).

Pharmacodynamic effects

Fluticasone furoate

Fluticasone furoate is a synthetic trifluorinated corticosteroid with potent anti-inflammatory activity. The precise mechanism through which fluticasone furoate affects asthma and COPD symptoms is not known. Corticosteroids have been shown to have a wide range of actions on multiple cell types (e.g. eosinophils, macrophages, lymphocytes) and mediators (e.g. cytokines and chemokines involved in inflammation).

Vilanterol trifenatate

Vilanterol trifenatate is a selective long-acting, beta$_2$-adrenergic agonist (LABA).
The pharmacologic effects of beta$_2$-adrenoceptor agonist drugs, including vilanterol trifenatate, are at least in part attributable to stimulation of intracellular adenylate 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.

Molecular interactions occur between corticosteroids and LABAs, whereby steroids activate the beta$_2$-receptor gene, increasing receptor number and sensitivity and LABAs prime the glucocorticoid receptor for steroid-dependent activation and enhance cell nuclear translocation. These synergistic interactions are reflected in enhanced anti-inflammatory activity, which has been demonstrated *in vitro* and *in vivo* in a range of inflammatory cells relevant to the pathophysiology of both asthma and COPD. Airway biopsy studies with fluticasone furoate and vilanterol have also shown the synergy between corticosteroids and LABAs to occur at clinical doses of the drugs in patients with COPD.

Clinical efficacy and safety

Asthma

Three phase III randomised, double-blind studies (HZA106827, HZA106829 and HZA106837) of different durations evaluated the safety and efficacy of fluticasone furoate/vilanterol in adult and adolescent patients with persistent asthma. All subjects were using an ICS (Inhaled corticosteroid) with or without LABA for at least 12 weeks prior to visit 1. In HZA106837 all patients had at least one exacerbation that required treatment with oral corticosteroids in the year prior to visit 1. HZA106827 was 12 weeks in duration and evaluated the efficacy of fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms [n=201] and FF 92 micrograms [n=205]) compared with placebo [n=203], all administered once daily. HZA106829 was 24 weeks in duration and evaluated the efficacy of fluticasone furoate/vilanterol 184/22 micrograms [n=197] and FF 184 micrograms [n=194]) both administered once daily compared with FP 500 micrograms twice daily [n=195].

In HZA106827/HZA106829 the co-primary efficacy endpoints were change from baseline in clinic visit trough (pre-bronchodilator and pre-dose) FEV_1 at the end of the treatment period in all subjects and weighted mean serial FEV_1 over 0-24 hours post-dose calculated in a subset of subjects at the end of the treatment period. Change from baseline in the percentage of rescue-free 24 hour periods during treatment was a powered secondary endpoint. Results for the primary and key secondary endpoints in these studies are described in Table 1.

Table 1 - Results of primary and key secondary endpoints in HZA106827 and HZA106829

Study No.	**HZA106829**		**HZA106827**	
Treatment Dose of	FF/VI 184/22	FF/VI 184/22	FF/VI 92/22	FF/VI 92/22

Oct 11 2016 06:48:09

Study No.	**HZA106829**		**HZA106827**	
FF/VI*(micrograms)	Once Daily vs FF 184 Once Daily	Once Daily vs FP 500 Twice Daily	Once Daily vs FF 92 Once Daily	Once Daily vs placebo Once Daily
Change from Baseline in Trough FEV_1 Last Observation Carried Forward (LOCF)				
Treatment difference	193mL	210mL	36mL	172mL
P value	p<0.001	p<0.001	p=0.405	p<0.001
(95% CI)	(108, 277)	(127, 294)	(-48, 120)	(87, 258)
Weighted Mean Serial FEV_1 over 0-24 hours post-dose				
Treatment difference	136mL	206mL	116mL	302mL
P value	p=0.048	p=0.003	p=0.06	p<0.001
(95% CI)	(1, 270)	(73, 339)	(-5, 236)	(178, 426)
Change from Baseline in Percentage of Rescue-Free 24-hour Periods				
Treatment difference	11.7%	6.3%	10.6%	19.3%
P value	p<0.001	p=0.067	p<0.001	p<0.001
(95% CI)	(4.9, 18.4)	(-0.4, 13.1)	(4.3, 16.8)	(13.0, 25.6)
Change from Baseline in Percentage of Symptom-Free 24-hour Periods				
Treatment difference	8.4%	4.9%	12.1%	18.0%
P value	p=0.010	p=0.137	p<0.001	p<0.001
(95% CI)	(2.0, 14.8)	(-1.6, 11.3)	(6.2, 18.1)	(12.0, 23.9)
Change from Baseline in AM Peak Expiratory Flow				
Treatment difference	33.5L/min	32.9L/min	14.6L/min	33.3L/min
P value	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
(95% CI)	(22.3, 41.7)	(24.8, 41.1)	(7.9, 21.3)	(26.5, 40.0)
Change from Baseline in PM Peak Expiratory Flow				
Treatment difference	30.7L/min	26.2L/min	12.3L/min	28.2L/min
P value	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
(95% CI)	(22.5, 38.9)	(18.0, 34.3)	(5.8, 18.8)	(21.7, 34.8)

**FF/VI = fluticasone furoate/vilanterol*

HZA106837 was of variable treatment duration (from a minimum of 24 weeks to a maximum of 76 weeks with the majority of patients treated for at least 52 weeks). In HZA106837 patients were randomised to receive either fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms [n=1009] or FF 92 micrograms [n=1010] both administered once daily. In HZA106837 the primary endpoint was the time to first severe asthma exacerbation. A severe asthma exacerbation was defined as deterioration of asthma requiring the use of systemic corticosteroids for at least 3 days or an inpatient hospitalization or emergency department visit due to asthma that required systemic corticosteroids. Adjusted mean change from baseline in trough FEV_1 was also evaluated as a secondary endpoint.

In HZA106837 the risk of experiencing a severe asthma exacerbation in patients receiving fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms was reduced by 20% compared with FF 92 micrograms alone (hazard ratio 0.795, p=0.036 95% CI 0.642, 0.985). The rate of severe asthma exacerbations per patient per year was 0.19 in the FF 92 group (approximately 1 in every 5 years) and 0.14 in the fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms group (approximately 1 in every 7 years). The ratio of the exacerbation rate for fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms versus FF 92 was 0.755 (95% CI 0.603, 0.945). This represents a 25% reduction in the rate of severe asthma exacerbations for subjects treated with fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms compared with FF 92 (p=0.014). The 24-hour bronchodilator effect of fluticasone furoate/vilanterol was maintained throughout a one-year treatment period with no evidence of loss in efficacy (no tachyphylaxis). Fluticasone furoate/vilanterol 92 /22 micrograms consistently demonstrated 83 mL to 95 mL improvements in trough FEV_1 at weeks 12, 36 and 52 and Endpoint compared with FF 92 micrograms (p<0.001 95% CI 52, 126 mL at Endpoint). Forty four percent of patients in the fluticasone furoate/vilanterol 92/22 group were well controlled (ACQ7 $\leq$0.75) at end of treatment compared to 36% of subjects in the FF 92 micrograms group (p<0.001 95% CI 1.23, 1.82).

Studies versus salmeterol/fluticasone propionate combinations

Oct 11 2016 06:48:09

In a 24 week study (HZA113091) in adult and adolescent patients with persistent asthma both fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms given once daily in the evening and salmeterol/FP 50/250 micrograms given twice daily demonstrated improvements from baseline in lung function. Adjusted mean treatment increases from baseline in weighted mean 0-24 hours FEV_1 of 341 mL (fluticasone furoate/vilanterol) and 377 mL (salmeterol/FP) demonstrated an overall improvement in lung function over 24 hours for both treatments. The adjusted mean treatment difference of 37 mL between the groups was not statistically significant (p=0.162). For trough FEV_1 subjects in the fluticasone furoate/vilanterol group achieved a LS mean change from baseline of 281 mL and subjects in salmeterol/FP group a change of 300 mL; (the difference in adjusted mean of 19 mL (95%CI:-0.073, 0.034) was not statistically significant (p=0.485).

No comparative studies versus salmeterol/FP or versus other ICS/LABA combinations have been conducted to appropriately compare the effects of asthma exacerbations.

Fluticasone furoate monotherapy

A 24 week randomised, double-blind placebo controlled study (FFA112059) evaluated the safety and efficacy of FF 92 micrograms once daily [n= 114] and FP 250 micrograms twice daily [n=114] versus placebo [n=115] in adult and adolescent patients with persistent asthma. All subjects had to have been on a stable dose of an ICS for at least 4 weeks prior to visit 1 (screening visit) and the use of LABAs was not permitted within 4 weeks of visit 1. The primary efficacy endpoint was change from baseline in clinic visit trough (pre-bronchodilator and pre-dose) FEV_1 at the end of the treatment period. Change from baseline in the percentage of rescue-free 24 hour periods during the 24-week treatment period was a powered secondary. At the 24-week time point FF and FP increased trough FEV_1 by 146 mL (95% CI 36, 257 mL, p=0.009) and 145 mL (95% CI 33, 257 mL, p=0.011) respectively compared to placebo. FF and FP both increased the percentage of 24 hour rescue free periods by 14.8% (95% CI 6.9, 22.7, p<0.001) and 17.9% (95% CI 10.0, 25.7, p<0.001) respectively versus placebo.

Allergen challenge study

The bronchoprotective effect of fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms on the early and late asthmatic response to inhaled allergen was evaluated in a repeat dose, placebo-controlled four-way crossover study (HZA113126) in patients with mild asthma. Patients were randomized to receive fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms, FF 92 micrograms, vilanterol 22 micrograms or placebo once daily for 21 days followed by challenge with allergen 1 hour after the final dose. The allergen was house dust mite, cat dander, or birch pollen; the selection was based on individual screening tests. Serial FEV_1 measurements were compared with pre-allergen challenge values taken after saline inhalation (baseline). Overall, the greatest effects on the early asthmatic response were seen with fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms compared with FF 92 micrograms or vilanterol 22 micrograms alone. Both fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms and FF 92 micrograms virtually abolished the late asthmatic response compared with vilanterol alone. Fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms provided significantly greater protection against allergen-induced bronchial hyper-reactivity compared with monotherapies FF and vilanterol as assessed on Day 22 by methacholine challenge.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Relvar Ellipta in one or more subsets of the paediatric population in asthma (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

The absolute bioavailability for fluticasone furoate and vilanterol when administered by inhalation as fluticasone furoate/vilanterol was on average 15.2% and 27.3%, respectively. The oral bioavailability of both

Oct 11 2016 06:48:09

fluticasone furoate and vilanterol was low, on average 1.26% and <2%, respectively. Given this low oral bioavailability, systemic exposure for fluticasone furoate and vilanterol following inhaled administration is primarily due to absorption of the inhaled portion of the dose delivered to the lung.

Distribution

Following intravenous dosing, both fluticasone furoate and vilanterol are extensively distributed with average volumes of distribution at steady state of 661 L and 165 L, respectively.
Both fluticasone furoate and vilanterol have a low association with red blood cells. In vitro plasma protein binding in human plasma of fluticasone furoate and vilanterol was high, on average >99.6% and 93.9%, respectively. There was no decrease in the extent of in vitro plasma protein binding in subjects with renal or hepatic impairment.
Fluticasone furoate and vilanterol are substrates for P-glycoprotein (P-gp), however, concomitant administration of fluticasone furoate/vilanterol with P-gp inhibitors is considered unlikely to alter fluticasone furoate or vilanterol systemic exposure since they are both well absorbed molecules.

Biotransformation

Based on *in vitro* data, the major routes of metabolism of both fluticasone furoate and vilanterol in human are mediated primarily by CYP3A4.
Fluticasone furoate is primarily metabolised through hydrolysis of the S-fluoromethyl carbothioate group to metabolites with significantly reduced corticosteroid activity. Vilanterol is primarily metabolised by O-dealkylation to a range of metabolites with significantly reduced β_1- and β_2-agonist activity.

Elimination

Following oral administration, fluticasone furoate was eliminated in humans mainly by metabolism with metabolites being excreted almost exclusively in faeces, with <1% of the recovered radioactive dose eliminated in the urine.

Following oral administration, vilanterol was eliminated mainly by metabolism followed by excretion of metabolites in urine and faeces approximately 70% and 30% of the radioactive dose respectively in a human radiolabel study conducted by the oral route. The apparent plasma elimination half-life of vilanterol following single inhaled administration of fluticasone furoate/vilanterol was, on average, 2.5 hours. The effective half-life for accumulation of vilanterol, as determined from inhalation administration of repeat doses of vilanterol 25 micrograms, is 16.0 hours in subjects with asthma and 21.3 hours in subjects with COPD.

Paediatric population

In adolescents (12 years or older), there are no recommended dose modifications.
The pharmacokinetics of fluticasone furoate/vilanterol in patients less than 12 years of age has not been studied. The safety and efficacy of fluticasone furoate/vilanterol in children under the age of 12 years has not yet been established.

Special populations

Elderly patients (> 65 years old)

The effects of age on the pharmacokinetics of fluticasone furoate and vilanterol were determined in phase III studies in COPD and asthma. There was no evidence for age (12-84) to affect the pharmacokinetics of fluticasone furoate and vilanterol in subjects with asthma.

In subjects with asthma and subjects with COPD there are no recommended dose modifications.

Oct 11 2016 06:48:09

Renal impairment

A clinical pharmacology study of fluticasone furoate/vilanterol showed that severe renal impairment (creatinine clearance <30mL/min) did not result in significantly greater exposure to fluticasone furoate or vilanterol or more marked corticosteroid or $beta_2$-agonist systemic effects compared with healthy subjects.

No dose adjustment is required for patients with renal impairment.

The effects of haemodialysis have not been studied.

Hepatic impairment

Following repeat dosing of fluticasone furoate/vilanterol for 7 days, there was an increase in fluticasone furoate systemic exposure (up to three-fold as measured by $AUC_{(0–24)}$) in subjects with hepatic impairment (Child-Pugh A, B or C) compared with healthy subjects. The increase in fluticasone furoate systemic exposure in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B; fluticasone furoate/vilanterol 184/22 micrograms) was associated with an average 34% reduction in serum cortisol compared with healthy subjects. Dose-normalised fluticasone furoate systemic exposure was similar in subjects with moderate and severe hepatic impairment (Child-Pugh B or C).

Following repeat dosing of fluticasone furoate/vilanterol for 7 days, there was no significant increase in systemic exposure to vilanterol (C_{max} and AUC) in subjects with mild, moderate, or severe hepatic impairment (Child-Pugh A, B or C).

There were no clinically relevant effects of the fluticasone furoate/vilanterol combination on beta-adrenergic systemic effects (heart rate or serum potassium) in subjects with mild or moderate hepatic impairment (vilanterol, 22 micrograms) or with severe hepatic impairment (vilanterol, 12.5 micrograms) compared with healthy subjects.

Other special populations

In subjects with asthma, estimates of fluticasone furoate $AUC_{(0-24)}$ for East Asian, Japanese and South East Asian subjects (12-13% of subjects) were on average 33% to 53% higher compared with other racial groups. However, there was no evidence for the higher systemic exposure in this population to be associated with greater effect on 24 hour urinary cortisol excretion. On average, vilanterol C_{max} is predicted to be 220 to 287% higher and $AUC_{(0-24)}$ comparable for those subjects from an Asian heritage compared with subjects from other racial groups. However, there was no evidence that this higher vilanterol C_{max} resulted in clinically significant effects on heart rate.

Gender, weight and BMI

There was no evidence for gender, weight or BMI (body mass index) to influence the pharmacokinetics of fluticasone furoate based on a population pharmacokinetic analysis of phase III data in 1213 subjects with asthma (712 females).

There was no evidence for gender, weight or BMI to influence the pharmacokinetics of vilanterol based on a population pharmacokinetic analysis in 856 subjects with asthma (500 females).

No dosage adjustment is necessary based on gender, weight or BMI.

5.3 Preclinical safety data

Pharmacological and toxicological effects seen with fluticasone furoate or vilanterol in nonclinical studies were those typically associated with either glucocorticoids or $beta_2$-agonists. Administration of fluticasone furoate combined with vilanterol did not result in any significant new toxicity.

Oct 11 2016 06:48:09

Genotoxicity and carcinogenicity

Fluticasone furoate

Fluticasone furoate was not genotoxic in a standard battery of studies and was not carcinogenic in lifetime inhalation studies in rats or mice at exposures similar to those at the maximum recommended human dose, based on AUC.

Vilanterol trifenatate

In genetic toxicity studies, vilanterol (as alpha-phenylcinnamate) and triphenylacetic acid were not genotoxic indicating that vilanterol (as trifenatate) does not represent a genotoxic hazard to humans.

Consistent with findings for other beta$_2$ agonists, in lifetime inhalation studies vilanterol trifenatate caused proliferative effects in the female rat and mouse reproductive tract and rat pituitary gland. There was no increase in tumour incidence in rats or mice at exposures 2- or 30-fold, respectively, those at the maximum recommended human dose, based on AUC.

Reproductive toxicity

Fluticasone furoate

Effects seen following inhalation administration of fluticasone furoate in combination with vilanterol in rats were similar to those seen with fluticasone furoate alone.
Fluticasone furoate was not teratogenic in rats or rabbits, but delayed development in rats and caused abortion in rabbits at maternally toxic doses. There were no effects on development in rats at exposures approximately 3-times greater than those at the maximum recommended human dose, based on AUC.

Vilanterol trifenatate

Vilanterol trifenatate was not teratogenic in rats. In inhalation studies in rabbits, vilanterol trifenatate caused effects similar to those seen with other beta$_2$ agonists (cleft palate, open eyelids, sternebral fusion and limb flexure/malrotation). When given subcutaneously there were no effects at exposures 84-times greater than those at the maximum recommended human dose, based on AUC.
Neither fluticasone furoate nor vilanterol trifenatate had any adverse effects on fertility or pre- and post-natal development in rats.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Lactose monohydrate
Magnesium stearate

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years
In-use shelf-life after opening the tray: 6 weeks.

6.4 Special precautions for storage

Oct 11 2016 06:48:09

Do not store above 25°C. If stored in a refrigerator allow the inhaler to return to room temperature for at least an hour before use.

Store in the original package in order to protect from moisture.

To be used within 6 weeks of first opening of the tray

Write the date the inhaler should be discarded on the label in the space provided. The date should be added as soon as the inhaler has been removed from the tray.

6.5 Nature and contents of container

The inhaler consists of a light grey body, a yellow mouthpiece cover and a dose counter, packed into a foil laminate tray containing a desiccant packet. The tray is sealed with a peelable foil lid.

The inhaler contains two aluminium foil laminate strips of 14 or 30 doses.

The inhaler is a multi-component device composed of polypropylene, high density polyethylene, polyoxymethylene, polybutylene terephthalate, acrylonitrile butadiene styrene, polycarbonate and stainless steel.

Pack sizes of 14 or 30 dose Inhalers. Multipack of 3 x 30 dose Inhalers.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

For instructions for use, see section 4.2.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Glaxo Group Limited
980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, United Kingdom.

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/13/886/004
EU/1/13/886/005
EU/1/13/886/006

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 13 November 2013

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

17 December 2015

Oct 11 2016 06:48:09

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

Oct 11 2016 06:48:09

[redacted]

▼本剤は追加モニタリングの対象となっている。これにより、新たな安全性情報を迅速に把握することができる。医療従事者は、副作用が疑われる事象を全て報告することが求められる。副作用の報告方法については 4.8 を参照のこと。

1. 医療用製品の商標名

レルベアエリプタ 92 µg/22 µg のあらかじめ 1 吸入分ずつ分けられている吸入粉末剤

2. 定性的及び定量的組成

1 回投与量は、1 回の送達量（マウスピースから放出される量）として、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 92 µg 及びビランテロール 22 µg（トリフェニル酢酸塩として）である。これは、あらかじめ分けられている 1 回の吸入量として、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg 及びビランテロール 25 µg（トリフェニル酢酸塩として）に相当する。

既知の作用を有する添加物：

1 回の送達量中に乳糖約 25 mg（一水和物として）を含有する。

賦形剤全成分については 6.1 を参照のこと。

3. 剤形

あらかじめ 1 吸入分ずつ分けられている、吸入粉末剤
（吸入粉末剤）

白色の粉末で、黄色のマウスピースカバーとドーズカウンターの付いた薄灰色の吸入器に充填されている。

4. 臨床の詳細

4.1 適応症

喘息
レルベアエリプタは、長時間作用性 β_2 刺激薬と吸入ステロイド薬（ICS）の併用投与が適切である以下の成人患者及び 12 歳以上の若年患者での、喘息の日常的な治療に適応がある。

- ICS では十分にコントロールされず、「頓用」の短時間作用性 β_2 刺激薬を吸入する患者

Oct 11 2016 06:48:09

慢性閉塞性肺疾患（COPD）

レルベアエリプタは、FEV_1予測値（気管支拡張薬投与後）が70%未満であり、定期的な気管支拡張薬療法にもかかわらず増悪の既往がある成人COPD患者の対症療法に適応がある。

4.2　薬用量学及び投与法

薬用量学

喘息

成人及び12歳以上の若年者

レルベアエリプタ92/22 µgを1日1回1吸入する。

通常、本剤吸入後15分以内に肺機能の改善が認められる。
しかし、患者に対しては、喘息症状のコントロールを維持するには定期的な毎日の使用が必要であり、症状がないときも使用を継続する必要があることを説明すること。

投与期間中に症状が発現した場合は、速やかな緩解のために短時間作用性吸入β_2刺激薬を投与すること。

低用量～中用量のICSと長時間作用性β_2刺激薬の併用投与を必要とする成人及び12歳以上の若年者では、開始用量としてレルベアエリプタ92/22 µgを投与することを検討すること。レルベアエリプタ92/22 µgでコントロール不十分な患者では、用量を184/22 µgに増量してもよい。これにより、喘息コントロールがさらに改善する可能性がある。

患者が吸入している本剤の用量を最適に保ち、医師のアドバイスによってのみ用量の変更がなされるように、医療従事者は患者を定期的に再評価しなければならない。用量は、症状の効果的なコントロールが維持できる最小用量まで漸減しなければならない。

高用量のICSと長時間作用性β_2刺激薬の併用投与を必要とする成人及び12歳以上の若年者では、レルベアエリプタ184/22 µgを検討すること。

喘息患者には、喘息の重症度に適したフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）用量を含有するレルベアエリプタを投与しなければならない。喘息患者において、フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）100 µgの1日1回投与はフルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）250 µgの1日2回投与とほぼ等しく、FF 200 µgの1日1回投与はFP 500 µgの1日2回投与とほぼ等しいことに留意すること。

12歳未満の小児

喘息の適応症において、12歳未満の小児での本剤の安全性及び有効性は確立されていない。
データは得られていない。

Oct 11 2016 06:48:09

COPD

18 歳以上の成人

レルベアエリプタ 92/22 μg を 1 日 1 回 1 吸入する。

レルベアエリプタ 184/22 μg は COPD 患者を適応としない。184/22 μg の用量は、92/22 μg の用量と比較して追加のベネフィットがなく、肺炎及び全身性のステロイド関連副作用のリスクが増大する可能性がある（4.4 及び 4.8 を参照）。

通常、本剤吸入後 16～17 分以内に肺機能の改善が認められる。

小児集団

COPD の適応症について、小児における本剤の使用経験はない。

特殊集団

高齢患者（65 歳超）

この集団における用量調節は不要である（5.2 を参照）。

腎機能障害

この集団における用量調節は不要である（5.2 を参照）。

肝機能障害

軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者を対象とした試験において、フルチカゾンフランカルボン酸エステルの全身曝露量（C_{max} 及び AUC の両方）の増加が認められた（5.2 を参照）。
肝機能障害患者ではステロイド薬に関連した全身性副作用のリスクがさらに増す可能性があるので、投与には注意を要すること。
中等度及び重度の肝機能障害患者に対する最高用量は 92/22 μg である（4.4 を参照）。

投与法

本剤は吸入専用である。

本剤は毎日同じ時間帯に使用すること。
朝投与か夜投与かの最終判断は医師の裁量に委ねること。

投与し忘れた場合は、翌日の通常の時間帯に次の投与を行うこと。

本剤を冷蔵庫で保管する場合は、少なくとも使用する 1 時間前に吸入器を室温に戻すこと。

吸入後、患者は水で口をすすぎ、水は飲み込まないこと。

Oct 11 2016 06:48:09

吸入器を初めて使用する際、正しく動作するか確認したり、特別な方法で使用に備えたりする必要はない。ステップごとの服用指示に従うこと。

湿気を避けるため、エリプタ吸入器は乾燥剤入りのトレイに包装されている。開封後は乾燥剤を廃棄すること。

吸入の準備が整うまでトレイを開封しないよう患者に指導すること。

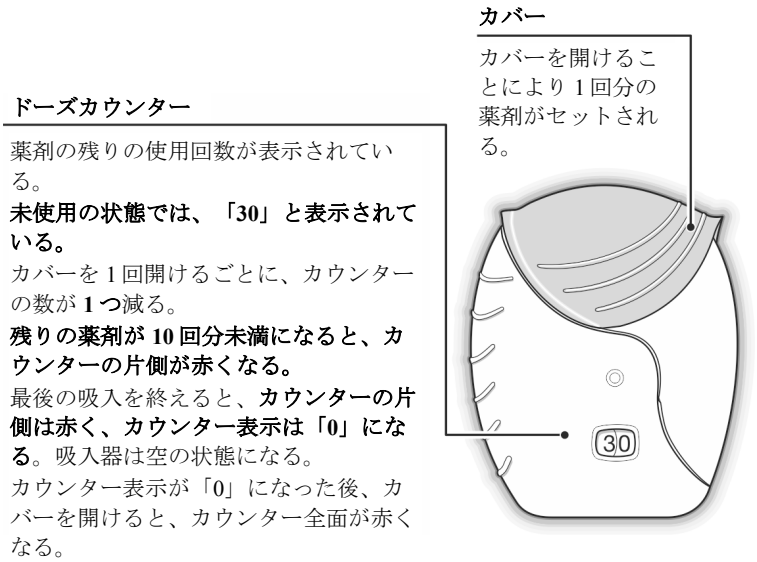
吸入器をトレイから取り出すと、「閉じた」状態になっている。吸入器のラベルの所定の場所に「使用期限」の日付を記入する。「使用期限」の日付は、トレイの開封日から 6 週間後とする。この日付を過ぎた吸入器は使用しないこと。開封後のトレイは廃棄してもよい。

以下に示す 30 吸入用エリプタ吸入器のステップごとの服用指示は、14 吸入用エリプタ吸入器にも適用される。

使用方法

1.　使用前に本書を読むこと

吸入器のカバーを開け、薬を吸入せずにカバーを閉じた場合、1 回分の薬剤が失われる。吸入されなかった薬剤は吸入器の内部に格納されるが、再度使用することはできない。
1 回の吸入により、誤って余分な薬剤や 2 回分の薬剤が放出されることはない。



2.　吸入前の準備

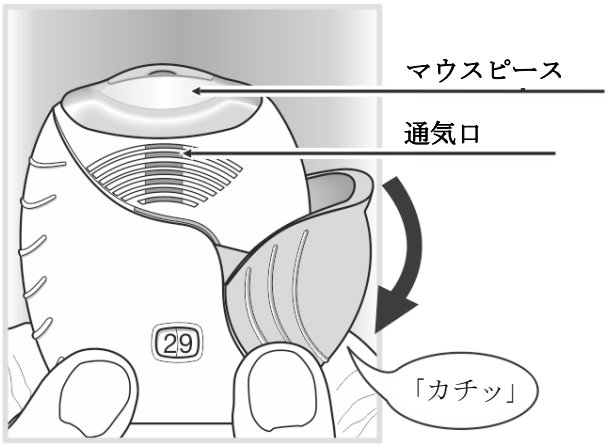
吸入する準備が整ったらカバーを開ける。**吸入器を振らないこと。**

カバーを「**カチッ**」と音がするまで開ける。

カバーを開けると薬剤がセットされる。カウンターの数が 1 つ減ったことを確認する。

Oct 11 2016 06:48:09

「**カチッ**」と音がしたのにカウンターの数が減らない場合は、吸入器から薬剤は放出されない。薬剤師に返却して指示を仰ぐこと。



3. 吸入方法

吸入器を口元から遠ざけ、苦しくならない程度に息を吐き出す。

吸入器の内部に息を吐き出さないこと。

マウスピースをくわえ、唇をマウスピースの周りに密着させる。

指で通気口をふさがないこと。

長く、しっかり、深く、「スーッ」と息を吸い込む。そのまま可能な限り長く（3～4 秒以上）息を止める。

- 吸入器から口を離す。
- ゆっくりと静かに息を吐く。



吸入器を正しく使用しても、薬剤の味や吸入した感覚がない場合がある。

Oct 11 2016 06:48:09

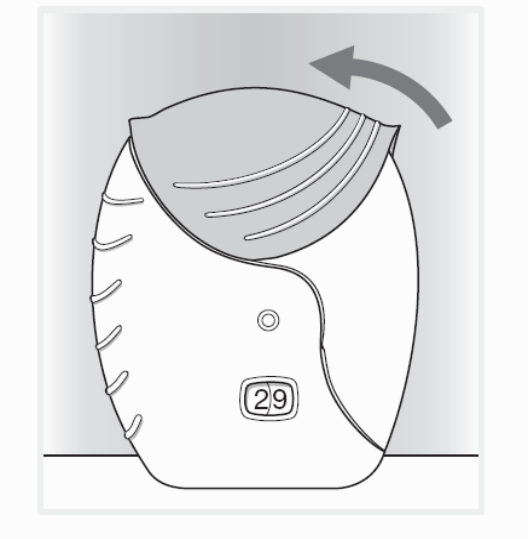
4.　　吸入器を閉じてうがいをする

マウスピースを拭く際は、**乾いたティッシュペーパー**を用い、カバーを閉じる**前**に行う。

カバーはマウスピースが隠れるまでしっかりと閉じる。

吸入器の使用後は、水でうがいをする。

これにより口内炎や咽頭痛の副作用が発現する可能性が低くなる。



4.3　禁忌

本剤の有効成分又は 6.1 に示した添加物に対する過敏症。

4.4　特別な警告及び使用上の注意

疾患の増悪

本剤は、短時間作用性気管支拡張薬を必要とするような急性の喘息症状又は COPD の急性増悪の治療には使用すべきではない。症状軽減のために短時間作用性気管支拡張薬の使用が増加することは、喘息コントロールの悪化を示唆しており、医師は患者を診察しなければならない。

投与中止後に症状が再発する可能性があるため、喘息又は COPD において、患者は医師の指示なしに本剤による治療を中止しないこと。

本剤投与中に喘息関連事象及び増悪が起こるかもしれない。投与を継続するが、もし本剤の投与開始後も喘息症状がコントロールされないままであるか悪化するようであれば、医師の診察を受けること。

Oct 11 2016 06:48:09

奇異性気管支攣縮

投与直後、喘鳴増加を伴う奇異性気管支攣縮が起こることがある。その場合、短時間作用性吸入気管支拡張薬で直ちに治療を行う。また、本剤を直ちに中止し、患者を評価し、必要であれば代替療法を開始する。

心血管作用

本剤を含む交感神経刺激薬により、不整脈（例：上室性頻脈、期外収縮）などの心血管作用が認められる場合がある。したがって重度の心血管系障害、心調律異常、甲状腺中毒症、未改善の低カリウム血症又は血清カリウム値の低下傾向にある患者では、本剤を慎重に投与しなければならない。

肝機能障害患者

中等度から重度の肝機能障害患者では 92/22 μg の用量を使用し、全身性のステロイド関連副作用が発現しないか患者を観察すること（5.2 を参照）。

全身性ステロイド作用

いかなる ICS でも、特に高用量で長期間投与した場合に全身性作用が起こることがある。これらの作用が起こる可能性は、経口ステロイド薬よりもずっと低い。起こり得る全身性作用は、クッシング症候群、クッシング様症状、副腎抑制、骨密度の減少、小児及び若年者における成長遅延、白内障及び緑内障などである。また、よりまれな全身性作用として、精神運動亢進、睡眠障害、不安、うつ病又は攻撃などの様々な心理的及び行動的作用が起こる可能性がある（特に小児）。

肺結核患者、慢性又は未治療の感染症患者には、本剤を慎重に投与すべきである。

高血糖

糖尿病患者において血中ブドウ糖値増加が報告されており、糖尿病の患者に処方する場合にはこれを考慮すべきである。

COPD 患者における肺炎

吸入ステロイド薬を投与された COPD 患者において入院に至った肺炎を含む肺炎の発現率の上昇が認められている。ステロイドの投与量増加に伴う肺炎のリスク上昇を示唆するいくつかのエビデンスがあるが、それらはすべての試験を通して結論づけられるものではない。

吸入ステロイド薬の製剤間における肺炎のリスクの大きさの違いに関して、決定的な臨床的エビデンスはない。

COPD 患者では肺炎と COPD の増悪が共通の臨床症状を呈することがあるので、医師は肺炎が発現する可能性があることに注意すること。

COPD 患者における肺炎の危険因子として、現喫煙者、高齢者、体格指数（BMI）が低い者及び重症の COPD 患者があげられる。

Oct 11 2016 06:48:09

レルベアエリプタ 184/22 μg は COPD 患者を適応としない。184/22 μg の用量は、92/22 μg の用量と比較して追加のベネフィットがなく、全身性のステロイド関連副作用のリスクが増大する可能性がある（4.8 を参照）。

喘息患者における肺炎

喘息患者では、高用量で肺炎の発現率が高かった。フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 184/22 μg を投与した喘息患者における肺炎の発現率は、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 92/22 μg 又はプラセボを投与した患者に比べて数値的に高かった（4.8 を参照）。危険因子は確認されなかった。

添加物

ガラクトース不耐症、Lapp ラクターゼ欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症のまれな遺伝的問題を有する患者に対しては、本剤を投与してはならない。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用の形態

本剤吸入後の血漿中濃度は低いため、臨床用量で本剤により臨床的に重大な薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられる。

β 遮断薬との相互作用

β_2 アドレナリン受容体遮断薬は、β_2 アドレナリン受容体刺激薬の作用を低下させるか拮抗する可能性がある。やむをえない理由がある場合を除き、非選択的及び選択的 β_2 アドレナリン受容体遮断薬の使用は避けるべきである。

CYP3A4 阻害薬との相互作用

フルチカゾンフランカルボン酸エステルとビランテロールは、いずれも肝酵素 CYP3A4 を介した広範な初回通過代謝により速やかに排泄される。

強力な CYP3A4 阻害薬（ケトコナゾール、リトナビルなど）と併用する際は、フルチカゾンフランカルボン酸エステルとビランテロールの全身曝露量が増加する可能性があるため注意し、併用投与を避けること。健康被験者を対象として、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール配合剤（184/22 μg）と強力な CYP3A4 阻害薬ケトコナゾール（400 mg）による反復投与 CYP3A4 薬物相互作用試験が実施された。併用投与により、フルチカゾンフランカルボン酸エステルの平均 $AUC_{(0-24)}$が 36%、平均 C_{max} が 33%増加した。フルチカゾンフランカルボン酸エステルの曝露量の増加に伴い、0～24 時間の血清コルチゾールの加重平均値が 27%減少した。また、併用投与により、ビランテロールの平均 $AUC_{(0-t)}$が 65%、平均 C_{max} が 22%増加した。ビランテロールの曝露量の増加に伴い、心拍数、血中カリウム又は QTcF 間隔に対する β_2 刺激薬の全身作用が増大することはなかった。

P-糖蛋白阻害薬との相互作用

Oct 11 2016 06:48:09

フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールはいずれもP-糖蛋白（P-gp）の基質である。強力なP-gp阻害作用及び中等度のCYP3A4阻害作用を有するベラパミルとビランテロールを健康被験者に併用投与した臨床薬理試験では、ビランテロールの薬物動態に対して有意な影響は認められなかった。特定のP-gp阻害薬とフルチカゾンフランカルボン酸エステルの併用による臨床薬理試験は実施されていない。

交感神経刺激薬

他の交感神経刺激薬（単独又は併用療法の一部として）との併用投与により、本剤の副作用が増強する可能性がある。本剤は、他の長時間作用性β_2アドレナリン受容体刺激薬又は長時間作用性β_2アドレナリン受容体刺激薬を含有する薬剤と併用するべきではない。

小児集団

相互作用試験は成人でのみ実施されている。

4.6　受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

動物試験において、臨床的に問題ではない曝露量で生殖毒性が認められている（5.3を参照）。フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールトリフェニル酢酸塩の妊婦における使用について、データは全くない又はほとんどない。

妊婦への本剤の投与は、母親への予測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。

授乳

フルチカゾンフランカルボン酸エステル又はビランテロールトリフェニル酢酸塩及び／又は代謝物のヒト母乳中への移行については、十分な情報がない。しかし、他のステロイド及びβ_2刺激薬はヒト母乳中から検出されている（5.3を参照）。授乳した新生児／乳児に対するリスクは否定できない。

授乳又は本剤投与を中止すべきかどうか判断する際は、子供に対する授乳のベネフィットと母親に対する治療のベネフィットを考慮すること。

受胎能

ヒトにおける受胎能のデータはない。動物試験では、受胎能に対するフルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロールトリフェニル酢酸塩の影響は認められなかった（5.3を参照）。

4.7　運転及び機械操作能力に及ぼす影響

フルチカゾンフランカルボン酸エステル又はビランテロールは、運転及び機械操作能力に全く又はほとんど影響を及ぼさない。

Oct 11 2016 06:48:09

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

喘息及びCOPDの大規模臨床試験のデータを用いて、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロールによる副作用の頻度を求めた。喘息の臨床開発プログラムでは、合計7,034例の患者が副作用の併合解析に含まれた。COPDの臨床開発プログラムでは、合計6,237例の被験者が副作用の併合評価に含まれた。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールで最も多く報告された副作用は、頭痛及び鼻咽頭炎であった。肺炎と骨折を除き、安全性プロファイルは喘息患者とCOPD患者で類似していた。臨床試験の実施中に、肺炎及び骨折がCOPD患者でより多く認められた。

副作用の一覧表

副作用を器官分類と頻度別に示す。以下の用語を用いて頻度を分類した：「しばしば：1/10以上」、「ときに：1/100以上、1/10未満」、「低頻度に：1/1000以上、1/100未満」、「まれに：1/10000以上、1/1000未満」「極めてまれに：1/10000未満」。
各頻度グループ内で重篤度の高い順に副作用を示す。

器官分類	副作用	頻度
感染症および寄生虫症	肺炎* 上気道感染 気管支炎 インフルエンザ 口腔・咽頭カンジダ症	ときに
免疫系障害	アナフィラキシー、血管浮腫、発疹、蕁麻疹を含む過敏症反応	まれに
神経系障害	頭痛 振戦	しばしば まれに
精神障害	不安	まれに
心臓障害	期外収縮 動悸 頻脈	低頻度に まれに まれに
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻咽頭炎 口腔咽頭痛 副鼻腔炎 咽頭炎 鼻炎 咳嗽 発声障害	しばしば ときに
胃腸障害	腹痛	ときに
筋骨格系および結合組織障害	関節痛 背部痛 骨折** 筋痙縮	ときに
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	ときに

*, ** 下記の「副作用の説明」を参照のこと。

Oct 11 2016 06:48:09

副作用の説明
肺炎

前年に増悪を認めたCOPD患者（n = 3,255例）を対象とした2本の1年間投与試験の併合解析において、1,000患者-年あたりの肺炎の発現件数はFF/VI 184/22群で97.9件、FF/VI 92/22群で85.7件、VI 22群で42.3件であった。重度の肺炎の場合、1,000患者-年あたりの発現件数はそれぞれの群で33.6件、35.5件、7.6件であり、重篤な肺炎の場合、1,000患者-年あたりの発現件数はそれぞれの群で35.1件、42.9件、12.1件であった。最後に、曝露量で補正した致死的な肺炎の発現件数は、それぞれの群で8.8件、1.5件、0件であった。

喘息患者（7,034例）を対象とした11本の試験の併合解析において、1,000患者-年あたりの肺炎の発現件数はFF/VI 184/22群で18.4件、FF/VI 92/22群で9.6件、プラセボ群で8.0件であった。

骨折

COPD患者3,255例を対象とした2本の12ヵ月間投与試験において、骨折の発現率は全体的に全ての投与群で低く、ビランテロール22 µg群（1%未満）に比べて全てのレルベアエリプタ群（2%）で発現率が高かった。骨折件数はビランテロール22 µg群よりもレルベアエリプタ群の方が多かったが、ステロイドの使用に伴い通常認められる骨折（脊椎圧迫／胸腰椎骨折、股関節及び寛骨臼骨折など）の発現率は、レルベアエリプタ群とビランテロール群で1%未満であった。

喘息患者（7,034例）を対象とした11本の試験の併合解析において、骨折の発現率は1%未満であり、多くは外傷に伴うものであった。

副作用が疑われる事象の報告
医薬品承認後の副作用が疑われる事象の報告は重要である。この報告により、医薬品のベネフィット／リスク比を継続的に監視することができる。医療従事者は、以下の機関を通じて副作用が疑われる事象を報告することが求められている。

アイルランド
HPRA Pharmacovigilance, Earlsfort Terrace, IRL - Dublin 2
電話：+353 1 6764971、Fax：+353 1 6762517、ウェブサイト：www.hpra.ie、Eメール：medsafety@hpra.ie

英国
Yellow Card Scheme：www.mhra.gov.uk/yellowcard

4.9　過量投与

症状及び徴候

本剤の過量投与により、個々の成分の作用による徴候及び症状が生じる可能性がある。これには、他のβ_2刺激薬の過量投与で認められるものや、ICSの薬効群に共通する既知の作用と一致するものが含まれる（4.4を参照）。

Oct 11 2016 06:48:09

治療

本剤の過量投与に対する特定の治療はない。過量投与が起こった場合は、必要に応じて患者を適切にモニタリングし、支持療法を行う。

心選択性β遮断薬は、ビランテロールの過量投与により臨床的に問題がある顕著な作用が認められ、支持的処置が奏効しない場合にのみ検討するべきである。気管支痙攣の既往歴がある患者では、心選択性β遮断薬を慎重に投与すること。

さらなる管理は、適宜、臨床上の必要性又は各国の中毒管理センターの助言に従って行うこと。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物療法分類：閉塞性気道疾患の治療薬。閉塞性気道疾患のアドレナリン作用性神経薬及びその他の治療薬。ATC コード：R03AK10。

作用機序

フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールは、2種の薬物クラス（合成コルチコステロイド及び選択性長時間作用性β_2受容体刺激薬）を代表している。

薬力学的影響

フルチカゾンフランカルボン酸エステル

フルチカゾンフランカルボン酸エステルは、強力な抗炎症活性を有する合成三フッ化コルチコステロイドである。喘息と COPD に対するフルチカゾンフランカルボン酸エステルの正確な作用機序は不明である。コルチコステロイドは、多くの細胞種（好酸球、マクロファージ、リンパ球など）及びメディエーター（炎症に関与しているサイトカイン、ケモカインなど）に対して広範な作用を持つことが確認されている。

ビランテロールトリフェニル酢酸塩

ビランテロールトリフェニル酢酸塩は選択的長時間作用性β_2アドレナリン受容体刺激薬（LABA）である。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。

コルチコステロイドと LABA で生じる分子間相互作用によって、ステロイドはβ_2受容体遺伝子を活性化して受容体の数及び感受性を増加させ、LABA はグルココルチコイド受容体がステロイド依存性の活性化を受けやすい状態にして細胞核転座を促進する。これらの相乗的な相互作用による抗炎症活性

Oct 11 2016 06:48:09

の増強は、喘息とCOPDの両方の病態生理に関与している広範な炎症細胞において*in vitro*及び*in vivo*で確認されている。フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールを用いた気道生検試験でも、臨床用量にてCOPD患者においてコルチコステロイドとLABAの相乗作用が起こることが確認されている。

臨床的有効性及び安全性

喘息

投与期間が異なる3本の第III相無作為化二重盲検試験（HZA106827試験、HZA106829試験及びHZA106837試験）において、持続性の喘息を有する成人及び若年患者を対象として本剤の安全性及び有効性を評価した。全被験者は初回来院前にLABAとの併用又は非併用によりICSを12週間以上使用していた。HZA106837試験では、全例が初回来院前1年以内に経口ステロイド薬による治療を必要とする増悪を1回以上経験していた。HZA106827試験は投与期間を12週間として、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール92/22 μg（n = 201例）及びFF 92 μg（n=205）の有効性をプラセボ（n = 203例）との比較により評価し、薬剤は全て1日1回投与とした。HZA106829試験は投与期間を24週間として、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール184/22 μgの1日1回投与（n = 197例）及びFF 184 μgの1日1回投与（n = 194例）の有効性をFP 500 μgの1日2回投与（n = 195例）との比較により評価した。

HZA106827試験／HZA106829試験において、複合主要有効性評価項目は、全被験者における投与期間終了時の（気管支拡張薬投与前及び投与後の）FEV_1トラフ値のベースラインからの変化量及び部分集団における投与期間終了時の投与後0～24時間の連続FEV_1の加重平均値とした。投与期間中の24時間救済薬未使用の割合のベースラインからの変化量を副次評価項目とした。これらの試験における主要評価項目及び主な副次評価項目の結果を表1に示す。

表 1：HZA106827 試験及び HZA106829 試験における主要評価項目及び主な副次評価項目の結果

試験番号	**HZA106829 試験**		**HZA106827 試験**	
FF/VI*の投与量（μg）	FF/VI 184/22 1 日 1 回 vs FF 184 1 日 1 回	FF/VI 184/22 1 日 1 回 vs FP 500 1 日 2 回	FF/VI 92/22 1 日 1 回 vs FF 92 1 日 1 回	FF/VI 92/22 1 日 1 回 vs プラセボ 1 日 1 回
FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の Last Observation Carried Forward（LOCF）				
群間差 P 値 （95% CI）	193 mL p<0.001 （108, 277）	210 mL p<0.001 （127, 294）	36 mL p=0.405 （-48, 120）	172 mL p<0.001 （87, 258）
投与後 0～24 時間の連続 FEV_1 の加重平均値				
群間差 P 値 （95% CI）	136 mL p=0.048 （1, 270）	206 mL p=0.003 （73, 339）	116 mL p=0.06 （-5, 236）	302 mL p<0.001 （178, 426）
24 時間救済薬未使用の割合のベースラインからの変化量				
群間差 P 値 （95% CI）	11.7% p<0.001 （4.9, 18.4）	6.3% p=0.067 （-0.4, 13.1）	10.6% p<0.001 （4.3, 16.8）	19.3% p<0.001 （13.0, 25.6）
24 時間無症状の割合のベースラインからの変化量				
群間差 P 値 （95% CI）	8.4% p=0.010 （2.0, 14.8）	4.9% p=0.137 （-1.6, 11.3）	12.1% p<0.001 （6.2, 18.1）	18.0% p<0.001 （12.0, 23.9）
午前の最大呼気流量のベースラインからの変化量				
群間差	33.5 L/min	32.9 L/min	14.6 L/min	33.3 L/min

Oct 11 2016 06:48:09

試験番号	HZA106829 試験		HZA106827 試験	
P 値 （95% CI）	p<0.001 （22.3, 41.7）	p<0.001 （24.8, 41.1）	p<0.001 （7.9, 21.3）	p<0.001 （26.5, 40.0）
午後の最大呼気流量のベースラインからの変化量				
群間差 P 値 （95% CI）	30.7 L/min p<0.001 （22.5, 38.9）	26.2 L/min p<0.001 （18.0, 34.3）	12.3 L/min p<0.001 （5.8, 18.8）	28.2 L/min p<0.001 （21.7, 34.8）

**FF/VI = フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール*

HZA106837試験は、投与期間が様々であった（最短24週間から最長76週間で、大部分の患者で52週間以上）。HZA106837試験では、患者をフルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール92/22 µgの1日1回投与群（n = 1,009例）又はFF 92 µgの1日1回投与群（n = 1,010例）のいずれかに無作為に割付けた。HZA106837試験の主要評価項目は初回の重度喘息増悪までの時間とした。重度喘息増悪とは、増悪により3日以上の全身性ステロイド薬の使用を必要とした場合、又は全身性ステロイド薬を必要とする喘息による入院又は救急外来の受診を必要とした場合と定義した。FEV_1トラフ値のベースラインからの調整済み平均変化量も副次評価項目として評価した。

HZA106837 試験において、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 92/22 µg 群の重度喘息増悪の発現リスクは、FF 92 µg 単独群に比べて 20%低下した（ハザード比：0.795、p = 0.036、95% CI：0.642, 0.985）。1 患者-年あたりの重度喘息増悪の発現率は、FF 92 µg 群で 0.19 件（5 年ごとに約 1 件）、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 92/22 µg 群で 0.14 件（7 年ごとに約 1 件）であった。フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 92/22 µg 群の FF 92 µg 群に対する増悪発現率の比率は 0.755（95% CI：0.603, 0.945）であった。これは、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 92/22 µg 群で FF 92 µg 群に比べて重度喘息増悪の発現率が 25%低下したことを意味する（p = 0.014）。本剤の 24 時間気管支拡張作用は 1 年間の投与期間を通して維持され、効果が失われた証拠はなかった（タキフィラキシーなし）。投与 12 週目、投与 36 週目、投与 52 週目及びエンドポイントの時点で、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 92/22 µg は一貫して FF 92 µg に比べて 83 mL～95 mL の FEV_1 トラフ値の改善を示した（p<0.001、エンドポイントでの 95% CI：52, 126 mL）。投与終了時に、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 92/22 µg 群の患者の 44%、FF 92 µg 群の被験者の 36%で良好なコントロール（ACQ7≤0.75）が認められた（p<0.001、95% CI：1.23, 1.82）。

サルメテロール／フルチカゾンプロピオン酸エステル配合剤との比較試験

持続型の喘息を有する成人及び若年患者を対象とした24週間の試験（HZA113091試験）において、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール92/22 µgの1日1回夜投与とサルメテロール／FP 50/250 µgの1日2回投与は、いずれも肺機能をベースラインから改善させた。0～24時間FEV_1の加重平均値のベースラインからの調整済み平均変化量は、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール群で341 mL、サルメテロール／FP群で377 mLであり、両投与群で24時間の肺機能について全般的な改善があったことが示された。調整済み平均値の群間差は37 mLであり、統計学的に有意ではなかった（p = 0.162）。FEV_1トラフ値のベースラインからの変化量のLS平均値は、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール群で281 mL、サルメテロール／FP群で300 mLであった。調整済み平均値の差は19 mL（95%CI：-0.073, 0.034）であり、統計学的に有意ではなかった（p = 0.485)。

喘息増悪に対する作用をサルメテロール／FP又は他のICS/LABA配合剤と適切に比較した試験は実施されていない。

Oct 11 2016 06:48:09

フルチカゾンフランカルボン酸エステル単独療法

24週間の無作為化二重盲検プラセボ対照試験（FFA112059試験）において、持続型の喘息を有する成人及び若年患者を対象として、FF 92 μgの1日1回投与（n = 114例）及びFP 250 μgの1日2回投与（n = 114例）の安全性及び有効性をプラセボ（n = 115例）との比較により評価した。全被験者は初回来院（スクリーニング来院）前に一定用量のICS投与を4週間以上受けていなければならず、初回来院前4週間以内のLABAの使用は禁止された。主要有効性評価項目は、投与期間終了時の（気管支拡張薬投与前及び本剤投与前の）FEV_1トラフ値のベースラインからの変化量とした。また、24週間の投与期間中の24時間救済薬未使用の割合のベースラインからの変化量を副次評価項目とした。投与24週目の時点で、FF及びFPによりFEV_1トラフ値がプラセボに比べてそれぞれ146 mL（95% CI：36, 257 mL、p = 0.009）及び145 mL（95% CI：33, 257 mL、p = 0.011）増加した。FF及びFPの両剤により、24時間救済薬未使用の割合がプラセボに比べてそれぞれ14.8%（95% CI：6.9, 22.7、p<0.001）及び17.9%（95% CI：10.0, 25.7、p<0.001）上昇した。

アレルゲン負荷試験

軽度喘息患者を対象とした反復投与プラセボ対照4期クロスオーバー試験（HZA113126試験）において、即時型及び遅延型の吸入アレルゲン喘息反応に対するフルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール92/22 μgの気管支保護作用を評価した。患者をフルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール92/22 μg、FF 92 μg、ビランテロール22 μg又はプラセボに無作為に割付けた。各剤を1日1回、21日間投与した後、最終投与から1時間後にアレルギー負荷を行った。アレルゲンはイエダニ、ネコ皮屑又はカバノキ花粉で、各被験者のスクリーニング検査に基づいて選択した。FEV_1の連続測定値を生理食塩水の吸入後（ベースライン）に記録したアレルゲン負荷前測定値と比較した。全体で、即時型喘息反応に対し、FF 92 μg単剤又はビランテロール22 μg単剤と比較し、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール92/22 μgにおいて最大の効果が認められた。ビランテロール単剤と比較し、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール92/22 μgとFF 92 μg単剤は実質的に遅延型喘息反応を消失させた。投与22日目のメタコリン吸入評価において、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール92/22 μgはアレルゲン誘発性の気管支過敏症に対して、FF単剤及びビランテロール単剤よりも有意に高い保護作用を示した。

慢性閉塞性肺疾患

COPDの臨床開発プログラムには、COPDの臨床診断を受けた患者を対象とした、1本の12週間（HZC113107試験）、2本の6ヵ月間（HZC112206試験、HZC112207試験）及び2本の1年間（HZC102970試験、HZC102871試験）の無作為化比較対照試験が含まれた。これらの試験では、肺機能、呼吸困難並びに中等度及び重度増悪の測定が行われた。

6ヵ月投与試験

HZC112206試験及びHZC112207試験は、本配合剤の作用をビランテロール単剤及びFF単剤並びにプラセボと比較する24週間の無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験であった。HZC112206試験では、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール46/22 μg（n = 206例）及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール92/22 μg（n = 206例）の有効性をFF 92 μg（n = 206例）、ビランテロール22 μg（n = 205例）及びプラセボ（n = 207）との比較により評価し、治験薬は全て1日1回投与とした。HZC112207試験では、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール92/22

Oct 11 2016 06:48:09

μg（n = 204例）及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール184/22 μg（n = 205例）の有効性をFF 92 μg（n = 204例）、FF 184 μg（n = 203例）、ビランテロール22 μg（n = 203例）及びプラセボ（n = 205例）との比較により評価し、治験薬は全て1日1回投与とした。

全被験者はスクリーニング時に10 pack-years以上の喫煙歴があり、サルブタモール投与後のFEV_1/FVC比が0.70以下、サルブタモール投与後のFEV_1が予測値の70%以下、Modified Medical Research Council（mMRC）の呼吸困難スコアが2以上（0～4の尺度）でなければならなかった。スクリーニング時、HZC112206試験及びHZC112207試験における気管支拡張薬投与前の平均FEV_1は、それぞれ予測値の42.6%及び43.6%であり、可逆性の平均値はそれぞれ15.9%及び12.0%であった。両試験の複合主要評価項目は、投与168日目における投与後0～4時間のFEV_1の加重平均値及び投与169日目における投与前FEV_1トラフ値のベースラインからの変化量とした。

両試験の併合解析において、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール92/22 μgは臨床的に意味のある肺機能の改善を示した。投与169日目の時点で、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール92/22 μg及びビランテロールにより、FEV_1トラフ値の調整済み平均値がプラセボに比べてそれぞれ129 mL（95% CI：91, 167 mL、p<0.001）及び83 mL（95% CI：46, 121 mL、p<0.001）増加した。フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール92/22 μgは、ビランテロールに比べてFEV_1トラフ値を46 mL増加させた（95% CI：8, 83 mL、p = 0.017）。投与168日目の時点では、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール92/22 μg及びビランテロールにより、0～4時間のFEV_1加重平均の調整済み平均値がプラセボに比べてそれぞれ193 mL（95% CI：156, 230 mL、p<0.001）及び145 mL（95% CI：108, 181 mL、p<0.001）増加した。フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール92/22 μgは、FF単剤に比べて0～4時間のFEV_1加重平均の調整済み平均値を148 mL増加させた（95% CI：112, 184 mL、p<0.001）。

12ヵ月投与試験

HZC102970試験及びHZC102871試験は、COPD患者を対象として、中等度／重度増悪の年間発現率に対するフルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール184/22 μg、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール92/22 μg、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール46/22 μgの作用をビランテロール 22 μgと比較する52週間の無作為化二重盲検並行群間比較試験であった。治験薬は全て1日1回投与とし、被験者は10 pack-years以上の喫煙歴があり、サルブタモール投与後のFEV_1/FVC比が0.70以下、サルブタモール投与後のFEV_1が予測値の70%以下で、初回来院前の12ヵ月間に抗生剤及び／又は経口ステロイド薬の投与又は入院を必要とするCOPD増悪が1回以上確認されていることとした。主要評価項目は、中等度及び重度増悪の年間発現率とした。中等度／重度増悪は、経口ステロイド薬及び／又は抗生剤の投与又は入院を必要とする症状悪化と定義した。両試験で4週間の試験導入期が設けられ、この期間中は、COPDの薬物療法を標準化し、52週間の盲検投与への無作為化に備えてCOPDを安定させるため、全例が非盲検のサルメテロール／FP 50/250の1日2回投与を受けた。試験導入期前に、被験者は、短時間作用性気管支拡張薬を除きそれまで使用していたCOPD治療薬を中止した。投与期間中は、長時間作用性吸入気管支拡張薬（β_2刺激薬及び抗コリン作用薬）、イプラトロピウム／サルブタモール配合剤、経口β_2刺激薬及びテオフィリン製剤の併用は禁止された。経口ステロイド薬及び抗生剤は、特定の使用ガイドラインのもと、COPD増悪の急性期治療で許可された。被験者は試験期間を通してサルブタモールを頓用した。

Oct 11 2016 06:48:09

両試験の結果から、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 92/22 μg の 1 日 1 回投与により、中等度／重度の COPD 増悪の年間発現率がビランテロールに比べて低下することが確認された（表 2）。

表 2：12 ヵ月投与後の増悪発現率の解析

評価項目	HZC102970 試験		HZC102871 試験		HZC102970 試験と HZC102871 試験の併合	
	ビランテロール（n=409）	フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 92/22（n=403）	ビランテロール（n=409）	フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 92/22（n=403）	ビランテロール（n=818）	フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 92/22（n=806）
中等度及び重度増悪						
調整済み平均年間発現率	1.14	0.90	1.05	0.70	1.11	0.81
対 VI 比 95% CI p 値 低下率% （95% CI）		0.79 （0.64,0.97） 0.024 21 （3, 36）		0.66 （0.54, 0.81） <0.001 34 （19, 46）		0.73 （0.63, 0.84） <0.001 27 （16, 37）
VI との年間発現数の絶対値の差（95% CI）		0.24 （0.03, 0.41）		0.36 （0.20, 0.48）		0.30 （0.18, 0.41）
初回増悪までの時間： ハザード比 （95% CI） リスク低下率% p 値		0.80 （0.66, 0.99） 20 0.036		0.72 （0.59, 0.89） 28 0.002		0.76 （0.66, 0.88） 24 p<0.001

投与 52 週目の HZC102970 試験と HZC102871 試験の併合解析において、ビランテロール 22 μg に比べてフルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 92/22 μg により FEV_1 トラフ値の調整済み平均値に改善が認められた（42 mL、95% CI：19, 64 mL、p<0.001）。本剤の 24 時間気管支拡張作用は初回投与から 1 年間の投与期間を通して維持され、効果が失われた証拠はなかった（タキフィラキシーなし）。

全体として、併合した 2 試験において、スクリーニング時に 2,009 例（62%）の患者に心血管系の既往歴／危険因子があった。心血管系の既往歴／危険因子の保有率は投与群間で同程度であり、高血圧を有する患者が最も多く（46%）、続いて高コレステロール血症（29%）、糖尿病（12%）を有する患者が多かった。試験全体集団と比較して、この部分集団についても中等度及び重度増悪の発現率の減少に対する同様の効果がみられた。心血管系の既往歴／危険因子がある患者において、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 92/22 μg はビランテロールに比べて中等度／重度の COPD 増悪の年間発現率を有意に低下させた［年間発現率の調整済み平均値：それぞれ 0.83、1.18 で、30%の低下（95% CI：16, 42%、p<0.001）］。この部分集団では、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 92/22 μg とビランテロール 22 μg を比較して、投与後 52 週目における FEV_1 トラフ値の調整済み平均値にも改善が認められた（44 mL、95% CI：15, 73 mL、p = 0.003）。

Oct 11 2016 06:48:09

サルメテロール／フルチカゾンプロピオン酸エステル配合剤との比較試験

COPD患者を対象とした12週投与試験（HZC113107試験）において、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール92/22 µgの1日1回朝投与とサルメテロール／FP 50/500 µgの1日2回投与は、いずれも肺機能をベースラインから改善させた。0～24時間FEV_1の加重平均値のベースラインからの調整済み平均変化量は、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール群で130 mL、サルメテロール／FP群で108 mLであり、両投与群で24時間の期間に肺機能の全般的な改善があったことが示された。調整済み平均値の群間差は22 mL（95% CI：-18, 63 mL）であり、統計学的に有意ではなかった（p = 0.282）。投与85日目におけるFEV_1トラフ値のベースラインからの調整済み平均変化量は、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール群で111 mL、サルメテロール／FP群で88 mLであった。群間差は23 mL（95% CI：-20, 66）であり、臨床的に意味はなく、統計学的に有意ではなかった（p = 0.294）。
COPD増悪に対する作用をサルメテロール／FP又は他の確立された気管支拡張薬と適切に比較した試験は実施されていない。

小児集団

欧州医薬品庁は、COPD の小児患者の全部分集団を対象とした、本剤の試験結果の提出義務を免除している（小児への投与に関する情報は 4.2 を参照）。

欧州医薬品庁は、喘息の小児患者の 1 つ以上の部分集団を対象とした、本剤の試験結果の提出義務を延期している（小児への投与に関する情報は 4.2 を参照）。

5.2　薬物動態学的特性

吸収

フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール吸入後のフルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールの絶対バイオアベイラビリティは、平均でそれぞれ 15.2%及び 27.3%であった。フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールの経口バイオアベイラビリティはいずれも低く、それぞれ平均で 1.26%及び 2%未満であった。経口バイオアベイラビリティが低いことを考慮すると、吸入後のフルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールの全身曝露は、肺に送達された吸入薬剤の吸収によるものと考えられる。

分布

静脈内投与後、フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールはいずれも広く分布し、定常状態での平均分布容積はそれぞれ 661 L 及び 165 L であった。
フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールはいずれも赤血球との相関が低い。フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールの *in vitro* でのヒト血漿蛋白結合率は高く、平均でそれぞれ 99.6%超及び 93.9%であった。腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者において、*in vitro* での血漿蛋白結合率の低下は認められなかった。
フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールは P-糖蛋白（P-gp）の基質であるが、フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールは吸収性の高い分子であるため、本剤と P-gp 阻害薬を併用投与しても両成分の全身曝露に影響がある可能性は低いと考えられる。

Oct 11 2016 06:48:09

生体内変化

in vitro データに基づき、フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールのヒトでの主な代謝経路は、主に CYP3A4 を介していると考えられる。
フルチカゾンフランカルボン酸エステルは、主に S-fluoromethyl carbothioate 基の加水分解を介してコルチコステロイド活性が著しく低い代謝物に代謝される。ビランテロールは、主に O-脱アルキルにより β_1 及び β_2 刺激活性が著しく低い様々な代謝物に代謝される。

排泄

経口投与後、フルチカゾンフランカルボン酸エステルはヒトにおいて主に代謝により排泄された。代謝物はほぼ全て糞中に排泄され、尿中に排泄される回収放射能標識薬物は 1%未満であった。

経口投与により実施したヒト放射能標識試験において、ビランテロールは経口投与後、主に代謝により排泄され、代謝物は放射能標識薬物として尿中に約 70%、糞中に約 30%排泄された。フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロールの単回吸入後のビランテロールのみかけの血漿消失半減期は、平均で 2.5 時間であった。ビランテロール 25 μg の反復吸入投与からビランテロール蓄積に対する実効半減期を求めたところ、喘息を有する被験者で 16.0 時間、COPD を有する被験者で 21.3 時間であった。

小児集団

若年者（12歳以上）において、用量調節は推奨されていない。
12歳未満の患者における本剤の薬物動態は検討されていない。12歳未満の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。

特殊集団

高齢患者（65 歳超）

COPD 及び喘息を対象とした第 III 相試験において、フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールの薬物動態に対する年齢の影響を検討した。喘息患者では、年齢（12～84 歳）がフルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールの薬物動態に影響を及ぼす証拠はなかった。

COPD 患者では、年齢がフルチカゾンフランカルボン酸エステルの薬物動態に影響を及ぼす証拠はなかったが、41～84 歳の年齢範囲においてビランテロールの $AUC_{(0-24)}$ が増加した（37%）。低体重（35 kg）の高齢被験者 1 例（84 歳）では、ビランテロールの $AUC_{(0-24)}$ 推定値が集団推定値（60 歳、体重 70 kg の COPD 被験者）よりも 35%高かったが、C_{max} に変化はなかった。これらの差は臨床的意義がないと考えられる。
喘息患者及び COPD 患者において、用量調節は推奨されていない。

Oct 11 2016 06:48:09

腎機能障害

本剤の臨床薬理学試験から、健康被験者と比較して、重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス：30 mL/分未満）によりフルチカゾンフランカルボン酸エステル又はビランテロールの曝露量が有意に増加したり、コルチコステロイド又はβ_2刺激薬の全身性作用がより顕著になったりすることはないことが示された。

腎機能障害患者において用量調節は不要である。

血液透析の影響は検討されていない。

肝機能障害

本剤を 7 日間反復投与したところ、フルチカゾンフランカルボン酸エステルの全身曝露量が健康被験者に比べて肝機能障害被験者（Child-Pugh A、B 又は C）で増加した（$AUC_{(0–24)}$）として最高 3 倍）。中等度肝機能障害被験者（Child-Pugh B、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 184/22 µg）におけるフルチカゾンフランカルボン酸エステルの全身曝露量の増加に伴い、血清コルチゾールが健康被験者に比べて平均 34%減少した。用量補正後のフルチカゾンフランカルボン酸エステルの全身曝露量は、中等度及び重度肝機能障害被験者（Child-Pugh B 又は C）で同程度であった。

本剤を 7 日間反復投与したところ、軽度、中等度又は重度肝機能障害被験者（Child-Pugh A、B 又は C）においてビランテロールの全身曝露量（C_{max}及び AUC）に有意な増加は認められなかった。

軽度又は中等度肝機能障害被験者（ビランテロール 22 µg）又は重度肝機能障害被験者（ビランテロール 12.5 µg）では、健康被験者に比べてβアドレナリン全身作用（心拍数又は血清カリウム）に対してフルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール配合剤による臨床的に重要な作用は認められなかった。

その他の特殊集団

喘息患者において、東アジア人、日本人及び東南アジア人被験者（全被験者の 12%～13%）のフルチカゾンフランカルボン酸エステルの$AUC_{(0-24)}$推定値は、他の人種群の被験者に比べて平均で 33%～53%高かった。しかし、この集団で全身曝露量がより高いことにより、コルチゾールの 24 時間尿中排泄量に対する作用が増強する証拠はなかった。平均で、アジア人被験者では、他の人種群の被験者に比べてビランテロールのC_{max}予測値が 220%～287%高く、$AUC_{(0-24)}$が同程度であった。しかし、ビランテロールのC_{max}が高いことにより、心拍数に対して臨床的に重要な作用が生じる証拠はなかった。COPD 患者において、東アジア人、日本人及び東南アジア人被験者（全被験者の 13%～14%）のフルチカゾンフランカルボン酸エステルの$AUC_{(0-24)}$推定値は、白人被験者に比べて平均で 23%～30%高かった。しかし、この集団で全身曝露量がより高いことにより、コルチゾールの 24 時間尿中排泄量に対する作用が増強する証拠はなかった。COPD 患者では、ビランテロールの薬物動態パラメータの推定値に対して人種の影響はなかった。

Oct 11 2016 06:48:09

性別、体重及びBMI

喘息患者 1,213 例（女性 712 例）及び COPD 患者 1,225 例（女性 392 例）を対象とする第 III 相データの母集団薬物動態解析に基づき、性別、体重又は体格指数（BMI）がフルチカゾンフランカルボン酸エステルの薬物動態に影響する証拠はなかった。

喘息患者 856 例（女性 500 例）及び COPD 患者 1,091 例（女性 340 例）を対象とする母集団薬物動態解析に基づき、性別、体重又は BMI がビランテロールの薬物動態に影響する証拠はなかった。

性別、体重又は BMI に基づく用量調節は不要である。

5.3　前臨床安全性データ

非臨床試験においてフルチカゾンフランカルボン酸エステル又はビランテロールで認められた薬理及び毒性作用は、グルココルチコイド又は β_2 刺激薬で通常認められる作用であった。フルチカゾンフランカルボン酸エステルとビランテロールの併用投与より、新たな重大な毒性は認められなかった。

<u>遺伝毒性及びがん原性</u>

フルチカゾンフランカルボン酸エステル

フルチカゾンフランカルボン酸エステルは標準的な試験群において遺伝毒性を示さず、ラット又はマウスを用いた生涯吸入試験では、ヒトでの最大推奨用量で認められるのと同程度の曝露量（AUC 換算）にてがん原性を示さなかった。

ビランテロールトリフェニル酢酸塩

遺伝毒性試験において、ビランテロール（alpha-phenylcinnamate として）及びトリフェニル酢酸は遺伝毒性を示さないことで、ビランテロール（トリフェニル酢酸塩として）がヒトに対して遺伝毒性の危険性を持たないことが示唆された。

他の β_2 刺激薬の所見と一致して、生涯吸入試験において、ビランテロールトリフェニル酢酸塩は雌のラット及びマウスの生殖器官及びラットの下垂体で増殖作用を示した。ラット又はマウスでは、ヒトでの最大推奨用量で認められる曝露量（AUC 換算）のそれぞれ 2 倍又は 30 倍の曝露量にて腫瘍発現率の上昇は認められなかった。

<u>生殖毒性</u>

フルチカゾンフランカルボン酸エステル

ラットにおいてフルチカゾンフランカルボン酸エステルとビランテロールの併用吸入後に認められた作用は、フルチカゾンフランカルボン酸エステルの単独投与で認められる作用と類似していた。
フルチカゾンフランカルボン酸エステルはラット又はウサギにおいて催奇形性を示さなかったが、母動物の毒性量にてラットで発育遅延、ウサギで流産が認められた。ヒトでの最大推奨用量で認められる曝露量（AUC 換算）よりも約 3 倍高い曝露量にて、ラットの発育に対する作用は認められなかった。

Oct 11 2016 06:48:09

ビランテロールトリフェニル酢酸塩

ビランテロールトリフェニル酢酸塩はラットにおいて催奇形性を示さなかった。ウサギを用いた吸入試験において、ビランテロールトリフェニル酢酸塩は他の β_2 刺激薬で認められるのと同様の作用（口蓋裂、眼瞼開裂、胸骨分節癒合及び四肢の屈曲／回転異常）を示した。皮下投与では、ヒトでの最大推奨用量で認められる曝露量（AUC 換算）よりも 84 倍高い曝露量で作用は認められなかった。
フルチカゾンフランカルボン酸エステル又はビランテロールトリフェニル酢酸塩により、ラットの受胎能又は出生前発達・出生後発育への有害な影響はなかった。

6. 薬剤学に関する詳細

6.1 添加物のリスト

乳糖一水和物
ステアリン酸マグネシウム

6.2 配合禁忌

なし

6.3 有効期間

2 年間
トレイ開封後の保管期間：6 週間

6.4 保存上の特別な注意

25°C 以上で保存しないこと。本剤を冷蔵庫で保管する場合は、少なくとも使用する 1 時間前に吸入器を室温に戻すこと。

湿気を避けるため、オリジナルの包装内で保管すること。

トレイを最初に開封してから 6 週間以内に使用する。

ラベルの所定の場所に吸入器を廃棄すべき日付を記入する。吸入器をトレイから取り出した後、速やかにこの日付を記入すること。

6.5 容器の性質及び含有物

吸入器は本体が薄灰色で、黄色のマウスピースカバーとドーズカウンターが付いており、乾燥剤入りのホイルラミネートトレイに包装されている。トレイは剥離可能なホイール蓋で密封されている。

吸入器には、14 吸入分又は 30 吸入分のアルミニウムホイルラミネートストリップが 2 本装着されている。

Oct 11 2016 06:48:09

インヘラーは、ポリプロピレン、高密度ポリエチレン、ポリオキシメチレン、ポリブチレン・テレフタレート、アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン、ポリカーボネート及びステンレス鋼製の複数の材質から構成されている。

1×14 吸入用エリプタ又は 30 吸入用エリプタ。マルチパック：3×30 吸入用エリプタ。

全ての包装サイズが市販されるとは限らない。

6.6 廃棄及びその他の取扱い上の注意

未使用の医薬品又は廃棄物は、各地域の要件に従って廃棄すること。

使用方法については 4.2 を参照のこと。

7. 医薬品販売承認保持者

Glaxo Group Limited
980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, United Kingdom.

8. 医薬品販売承認番号

EU/1/13/886/001
EU/1/13/886/002
EU/1/13/886/003

9. 初回承認／承認更新日

初回承認日：2013 年 11 月 13 日

10. 本文（部分的）改訂日

2016 年 6 月 24 日

本剤に関する詳細な情報については、欧州医薬品庁のウェブサイト（http://www.ema.europa.eu）で閲覧可能である。

Oct 11 2016 06:48:09

[redacted]

▼本剤は追加モニタリングの対象となっている。これにより、新たな安全性情報を迅速に把握することができる。医療従事者は、副作用が疑われる事象を全て報告することが求められる。副作用の報告方法については 4.8 を参照のこと。

1. 医療用製品の商標名

レルベアエリプタ 184μg/22 μg のあらかじめ 1 吸入分ずつ分けられている吸入粉末剤

2. 定性的及び定量的組成

1 回投与量は、1 回の送達量（マウスピースから放出される量）として、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 184 μg 及びビランテロール 22 μg（トリフェニル酢酸塩として）である。これは、あらかじめ分けられている 1 回の吸入量として、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 200 μg 及びビランテロール 25 μg（トリフェニル酢酸塩として）に相当する。

既知の作用を有する添加物：

1 回の送達量中に乳糖約 25 mg（一水和物として）を含有する。

賦形剤全成分については 6.1 を参照のこと。

3. 剤形

あらかじめ 1 吸入分ずつ分けられている、吸入粉末剤
（吸入粉末剤）

白色の粉末で、黄色のマウスピースカバーとドーズカウンターの付いた薄灰色の吸入器に充填されている。

4. 臨床の詳細

4.1 適応症

喘息
レルベアエリプタは、長時間作用性 β_2 刺激薬と吸入ステロイド薬（ICS）の併用投与が適切である以下の成人患者及び 12 歳以上の若年患者での、喘息の日常的な治療に適応がある。

- ICS では十分にコントロールされず、「頓用」の短時間作用性 β_2 刺激薬を吸入する患者

Oct 11 2016 06:48:09

4.2　薬用量学及び投与法

薬用量学

喘息

成人及び12歳以上の若年者

レルベアエリプタ 184/22 μg を 1 日 1 回 1 吸入する。

通常、本剤吸入後 15 分以内に肺機能の改善が認められる。
しかし、患者に対しては、喘息症状のコントロールを維持するには定期的な毎日の使用が必要であり、症状がないときも使用を継続する必要があることを説明すること。

投与期間中に症状が発現した場合は、速やかな緩解のために短時間作用性吸入 β_2 刺激薬を投与すること。

低用量～中用量の ICS と長時間作用性 β_2 刺激薬の併用投与を必要とする成人及び 12 歳以上の若年者では、開始用量としてレルベアエリプタ 92/22 μg を投与することを検討すること。レルベアエリプタ 92/22 μg でコントロール不十分な患者では、用量を 184/22 μg に増量してもよい。これにより、喘息コントロールがさらに改善する可能性がある。

患者が吸入している本剤の用量を最適に保ち、医師のアドバイスによってのみ用量の変更がなされるように、医療従事者は患者を定期的に再評価しなければならない。用量は、症状の効果的なコントロールが維持できる最小用量まで漸減しなければならない。

高用量の ICS と長時間作用性 β_2 刺激薬の併用投与を必要とする成人及び 12 歳以上の若年者では、レルベアエリプタ 184/22 μg を検討すること。

最高推奨用量はレルベアエリプタ 184/22 μg、1 日 1 回である。

喘息患者には、喘息の重症度に適したフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）用量を含有するレルベアエリプタを投与しなければならない。喘息患者において、フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）100 μg の 1 日 1 回投与はフルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）250 μg の 1 日 2 回投与とほぼ等しく、FF 200 μg の 1 日 1 回投与は FP 500 μg の 1 日 2 回投与とほぼ等しいことに留意すること。

12 歳未満の小児

喘息の適応症において、12歳未満の小児での本剤の安全性及び有効性は確立されていない。
データは得られていない。

Oct 11 2016 06:48:09

特殊集団

高齢患者（65 歳超）

この集団における用量調節は不要である（5.2 を参照）。

腎機能障害

この集団における用量調節は不要である（5.2 を参照）。

肝機能障害

軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者を対象とした試験において、フルチカゾンフランカルボン酸エステルの全身曝露量（C_{max} 及び AUC の両方）の増加が認められた（5.2 を参照）。
肝機能障害患者ではステロイド薬に関連した全身性副作用のリスクがさらに増す可能性があるので、投与には注意を要すること。
中等度及び重度の肝機能障害患者に対する最高用量は 92/22 μg である（4.4 を参照）。

投与法

本剤は吸入専用である。

本剤は毎日同じ時間帯に使用すること。
朝投与か夜投与かの最終判断は医師の裁量に委ねること。

投与し忘れた場合は、翌日の通常の時間帯に次の投与を行うこと。

本剤を冷蔵庫で保管する場合は、少なくとも使用する 1 時間前に吸入器を室温に戻すこと。

吸入後、患者は水で口をすすぎ、水は飲み込まないこと。

吸入器を初めて使用する際、正しく動作するか確認したり、特別な方法で使用に備えたりする必要はない。ステップごとの服用指示に従うこと。

湿気を避けるため、エリプタ吸入器は乾燥剤入りのトレイに包装されている。開封後は乾燥剤を廃棄すること。
吸入の準備が整うまでトレイを開封しないよう患者に指導すること。

吸入器をトレイから取り出すと、「閉じた」状態になっている。吸入器のラベルの所定の場所に「使用期限」の日付を記入する。「使用期限」の日付は、トレイの開封日から 6 週間後とする。この日付を過ぎた吸入器は使用しないこと。開封後のトレイは廃棄してもよい。

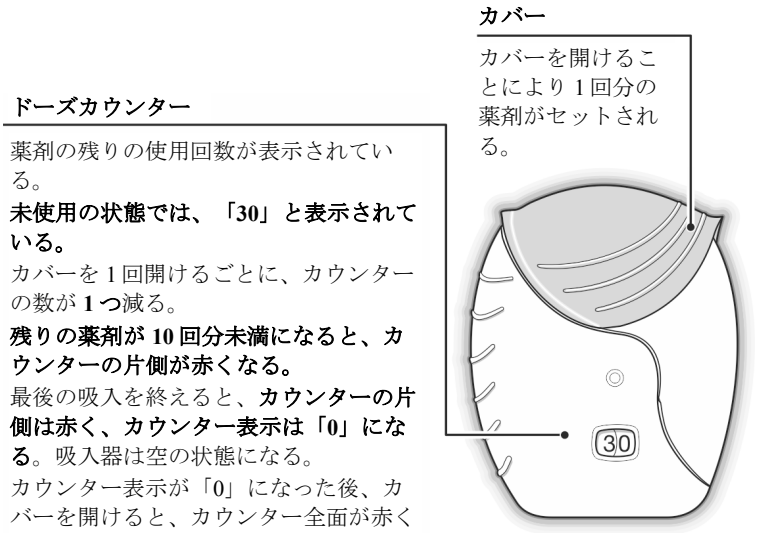
以下に示す 30 吸入用エリプタ吸入器のステップごとの服用指示は、14 吸入用エリプタ吸入器にも適用される。

使用方法

Oct 11 2016 06:48:09

1. 使用前に本書を読むこと

吸入器のカバーを開け、薬を吸入せずにカバーを閉じた場合、1 回分の薬剤が失われる。吸入されなかった薬剤は吸入器の内部に格納されるが、再度使用することはできない。
1 回の吸入により、誤って余分な薬剤や 2 回分の薬剤が放出されることはない。



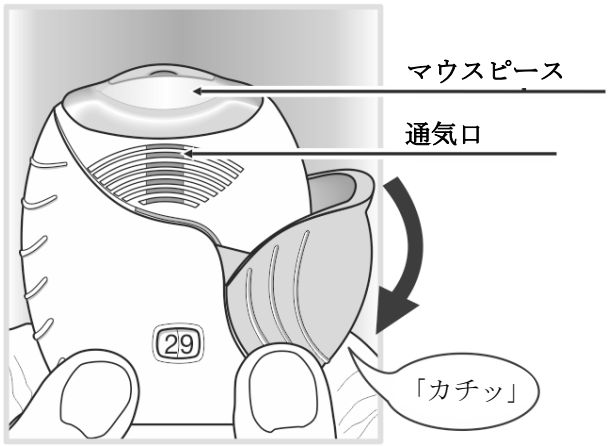
2. 吸入前の準備

吸入する準備が整ったらカバーを開ける。**吸入器を振らないこと。**

カバーを「**カチッ**」と音がするまで開ける。

カバーを開けると薬剤がセットされる。カウンターの数が 1 つ減ったことを確認する。

「**カチッ**」と音がしたのにカウンターの数が減らない場合は、吸入器から薬剤は放出されない。薬剤師に返却して指示を仰ぐこと。



Oct 11 2016 06:48:09

3.　吸入方法

吸入器を口元から遠ざけ、苦しくならない程度に息を吐き出す。

吸入器の内部に息を吐き出さないこと。

マウスピースをくわえ、唇をマウスピースの周りに密着させる。

指で通気口をふさがないこと。

長く、しっかり、深く、「スーッ」と息を吸い込む。そのまま可能な限り長く（3～4 秒以上）息を止める。

- 吸入器から口を離す。
- ゆっくりと静かに息を吐く。



吸入器を正しく使用しても、薬剤の味や吸入した感覚がない場合がある。

Oct 11 2016 06:48:09

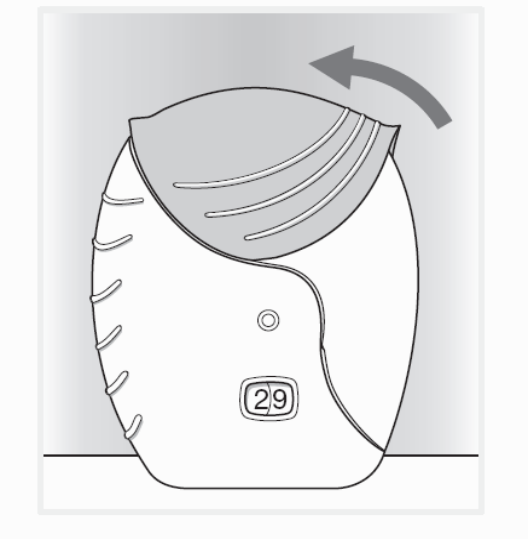
4.　　吸入器を閉じてうがいをする

マウスピースを拭く際は、**乾いたティッシュペーパー**を用い、カバーを閉じる**前**に行う。

カバーはマウスピースが隠れるまでしっかりと閉じる。

吸入器の使用後は、水でうがいをする。

これにより口内炎や咽頭痛の副作用が発現する可能性が低くなる。



4.3　禁忌

本剤の有効成分又は 6.1 に示した添加物に対する過敏症。

4.4　特別な警告及び使用上の注意

疾患の増悪

本剤は、短時間作用性気管支拡張薬を必要とするような急性の喘息症状の治療には使用すべきではない。症状軽減のために短時間作用性気管支拡張薬の使用が増加することは、喘息コントロールの悪化を示唆しており、医師は患者を診察しなければならない。

投与中止後に症状が再発する可能性があるため、喘息において、患者は医師の指示なしに本剤による治療を中止しないこと。

本剤投与中に喘息関連事象及び増悪が起こるかもしれない。投与を継続するが、もし本剤の投与開始後も喘息症状がコントロールされないままであるか悪化するようであれば、医師の診察を受けること。

Oct 11 2016 06:48:09

奇異性気管支攣縮

投与直後、喘鳴増加を伴う奇異性気管支攣縮が起こることがある。その場合、短時間作用性吸入気管支拡張薬で直ちに治療を行う。また、本剤を直ちに中止し、患者を評価し、必要であれば代替療法を開始する。

心血管作用

本剤を含む交感神経刺激薬により、不整脈（例：上室性頻脈、期外収縮）などの心血管作用が認められる場合がある。したがって重度の心血管系障害、心調律異常、甲状腺中毒症、未改善の低カリウム血症又は血清カリウム値の低下傾向にある患者では、本剤を慎重に投与しなければならない。

肝機能障害患者

中等度から重度の肝機能障害患者では 92/22 μg の用量を使用し、全身性のステロイド関連副作用が発現しないか患者を観察すること（5.2 を参照）。

全身性ステロイド作用

いかなる ICS でも、特に高用量で長期間投与した場合に全身性作用が起こることがある。これらの作用が起こる可能性は、経口ステロイド薬よりもずっと低い。起こり得る全身性作用は、クッシング症候群、クッシング様症状、副腎抑制、骨密度の減少、小児及び若年者における成長遅延、白内障及び緑内障などである。また、よりまれな全身性作用として、精神運動亢進、睡眠障害、不安、うつ病又は攻撃などの様々な心理的及び行動的作用が起こる可能性がある（特に小児）。

肺結核患者、慢性又は未治療の感染症患者には、本剤を慎重に投与すべきである。

高血糖

糖尿病患者において血中ブドウ糖値増加が報告されており、糖尿病の患者に処方する場合にはこれを考慮すべきである。

COPD 患者における肺炎

本剤を投与した COPD 患者において肺炎の増加が認められている。入院に至った肺炎の発現率も上昇し、一部ではこれらの肺炎が致死的であった（4.8 を参照）。医師は、COPD 患者では、肺炎と COPD の増悪が共通の臨床症状を呈することがあるので、肺炎が発現する可能性があることに注意すること。本剤の投与を受けている COPD 患者における肺炎の危険因子として、現喫煙者、肺炎の既往歴がある患者、体格指数が 25 kg/m^2 未満の患者及び 1 秒間努力呼気量（FEV_1）が予測値の 50%未満の患者があげられる。本剤を処方する際はこれらの因子を考慮し、肺炎が発現した場合は治療を再評価すること。レルベアエリプタ 184/22 μg は COPD 患者を適応としない。184/22 μg の用量は、92/22 μg の用量と比較して追加のベネフィットがなく、全身性のステロイド関連副作用のリスクが増大する可能性がある（4.8 を参照）。

喘息患者では、高用量で肺炎の発現率が高かった。フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 184/22 μg を投与した喘息患者における肺炎の発現率は、フルチカゾンフランカルボン酸エス

Oct 11 2016 06:48:09

テル／ビランテロール 92/22 μg 又はプラセボを投与した患者に比べて数値的に高かった（4.8 を参照）。危険因子は確認されなかった。

添加物

ガラクトース不耐症、Lapp ラクターゼ欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症のまれな遺伝的問題を有する患者に対しては、本剤を投与してはならない。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用の形態

本剤吸入後の血漿中濃度は低いため、臨床用量で本剤により臨床的に重大な薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられる。

β 遮断薬との相互作用

β_2アドレナリン受容体遮断薬は、β_2アドレナリン受容体刺激薬の作用を低下させるか拮抗する可能性がある。やむをえない理由がある場合を除き、非選択的及び選択的 β_2アドレナリン受容体遮断薬の使用は避けるべきである。

CYP3A4 阻害薬との相互作用

フルチカゾンフランカルボン酸エステルとビランテロールは、いずれも肝酵素 CYP3A4 を介した広範な初回通過代謝により速やかに排泄される。

強力な CYP3A4 阻害薬（ケトコナゾール、リトナビルなど）と併用する際は、フルチカゾンフランカルボン酸エステルとビランテロールの全身曝露量が増加する可能性があるため注意し、併用投与を避けること。健康被験者を対象として、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール配合剤（184/22 μg）と強力な CYP3A4 阻害薬ケトコナゾール（400 mg）による反復投与 CYP3A4 薬物相互作用試験が実施された。併用投与により、フルチカゾンフランカルボン酸エステルの平均 $AUC_{(0\text{-}24)}$が 36%、平均 C_{max} が 33%増加した。フルチカゾンフランカルボン酸エステルの曝露量の増加に伴い、0～24 時間の血清コルチゾールの加重平均値が 27%減少した。また、併用投与により、ビランテロールの平均 $AUC_{(0\text{-}t)}$が 65%、平均 C_{max} が 22%増加した。ビランテロールの曝露量の増加に伴い、心拍数、血中カリウム又は QTcF 間隔に対する β_2刺激薬の全身作用が増大することはなかった。

P-糖蛋白阻害薬との相互作用

フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールはいずれも P-糖蛋白（P-gp）の基質である。強力な P-gp 阻害作用及び中等度の CYP3A4 阻害作用を有するベラパミルとビランテロールを健康被験者に併用投与した臨床薬理試験では、ビランテロールの薬物動態に対して有意な影響は認められなかった。特定の P-gp 阻害薬とフルチカゾンフランカルボン酸エステルの併用による臨床薬理試験は実施されていない。

Oct 11 2016 06:48:09

交感神経刺激薬

他の交感神経刺激薬（単独又は併用療法の一部として）との併用投与により、本剤の副作用が増強する可能性がある。本剤は、他の長時間作用性β_2アドレナリン受容体刺激薬又は長時間作用性β_2アドレナリン受容体刺激薬を含有する薬剤と併用するべきではない。

小児集団

相互作用試験は成人でのみ実施されている。

4.6　受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

動物試験において、臨床的に問題ではない曝露量で生殖毒性が認められている（5.3 を参照）。フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールトリフェニル酢酸塩の妊婦における使用について、データは全くない又はほとんどない。

妊婦への本剤の投与は、母親への予測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。

授乳

フルチカゾンフランカルボン酸エステル又はビランテロールトリフェニル酢酸塩及び／又は代謝物のヒト母乳中への移行については、十分な情報がない。しかし、他のステロイド及びβ_2刺激薬はヒト母乳中から検出されている（5.3 を参照）。授乳した新生児／乳児に対するリスクは否定できない。

授乳又は本剤投与を中止すべきかどうか判断する際は、子供に対する授乳のベネフィットと母親に対する治療のベネフィットを考慮すること。

受胎能

ヒトにおける受胎能のデータはない。動物試験では、受胎能に対するフルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロールトリフェニル酢酸塩の影響は認められなかった（5.3 を参照）。

4.7　運転及び機械操作能力に及ぼす影響

フルチカゾンフランカルボン酸エステル又はビランテロールは、運転及び機械操作能力に全く又はほとんど影響を及ぼさない。

Oct 11 2016 06:48:09

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

喘息及びCOPDの大規模臨床試験のデータを用いて、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロールによる副作用の頻度を求めた。喘息の臨床開発プログラムでは、合計7,034例の患者が副作用の併合解析に含まれた。COPDの臨床開発プログラムでは、合計6,237例の被験者が副作用の併合評価に含まれた。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールで最も多く報告された副作用は、頭痛及び鼻咽頭炎であった。肺炎と骨折を除き、安全性プロファイルは喘息患者とCOPD患者で類似していた。臨床試験の実施中に、肺炎及び骨折がCOPD患者でより多く認められた。

副作用の一覧表

副作用を器官分類と頻度別に示す。以下の用語を用いて頻度を分類した：「しばしば：1/10以上」、「ときに：1/100以上、1/10未満」、「低頻度に：1/1000以上、1/100未満」、「まれに：1/10000以上、1/1000未満」「極めてまれに：1/10000未満」。
各頻度グループ内で重篤度の高い順に副作用を示す。

器官分類	副作用	頻度
感染症および寄生虫症	肺炎* 上気道感染 気管支炎 インフルエンザ 口腔・咽頭カンジダ症	ときに
免疫系障害	アナフィラキシー、血管浮腫、発疹、蕁麻疹を含む過敏症反応	まれに
神経系障害	頭痛 振戦	しばしば まれに
精神障害	不安	まれに
心臓障害	期外収縮 動悸 頻脈	低頻度に まれに まれに
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻咽頭炎 口腔咽頭痛 副鼻腔炎 咽頭炎 鼻炎 咳嗽 発声障害	しばしば ときに
胃腸障害	腹痛	ときに
筋骨格系および結合組織障害	関節痛 背部痛 骨折** 筋痙縮	ときに
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	ときに

*, ** 下記の「副作用の説明」を参照のこと。

Oct 11 2016 06:48:09

副作用の説明
肺炎

前年に増悪を認めたCOPD患者（n = 3,255例）を対象とした2本の1年間投与試験の併合解析において、1,000患者-年あたりの肺炎の発現件数はFF/VI 184/22群で97.9件、FF/VI 92/22群で85.7件、VI 22群で42.3件であった。重度の肺炎の場合、1,000患者-年あたりの発現件数はそれぞれの群で33.6件、35.5件、7.6件であり、重篤な肺炎の場合、1,000患者-年あたりの発現件数はそれぞれの群で35.1件、42.9件、12.1件であった。最後に、曝露量で補正した致死的な肺炎の発現件数は、それぞれの群で8.8件、1.5件、0件であった。

喘息患者（7,034例）を対象とした11本の試験の併合解析において、1,000患者-年あたりの肺炎の発現件数はFF/VI 184/22群で18.4件、FF/VI 92/22群で9.6件、プラセボ群で8.0件であった。

骨折

COPD患者3,255例を対象とした2本の12ヵ月間投与試験において、骨折の発現率は全体的に全ての投与群で低く、ビランテロール22 µg群（1%未満）に比べて全てのレルベアエリプタ群（2%）で発現率が高かった。骨折件数はビランテロール22 µg群よりもレルベアエリプタ群の方が多かったが、ステロイドの使用に伴い通常認められる骨折（脊椎圧迫／胸腰椎骨折、股関節及び寛骨臼骨折など）の発現率は、レルベアエリプタ群とビランテロール群で1%未満であった。

喘息患者（7,034例）を対象とした11本の試験の併合解析において、骨折の発現率は1%未満であり、多くは外傷に伴うものであった。

副作用が疑われる事象の報告
医薬品承認後の副作用が疑われる事象の報告は重要である。この報告により、医薬品のベネフィット／リスク比を継続的に監視することができる。医療従事者は、以下の機関を通じて副作用が疑われる事象を報告することが求められている。

アイルランド
HPRA Pharmacovigilance, Earlsfort Terrace, IRL - Dublin 2
電話：+353 1 6764971、Fax：+353 1 6762517、ウェブサイト：www.hpra.ie、Eメール：medsafety@hpra.ie

英国
Yellow Card Scheme：www.mhra.gov.uk/yellowcard

4.9　過量投与

症状及び徴候

本剤の過量投与により、個々の成分の作用による徴候及び症状が生じる可能性がある。これには、他のβ_2刺激薬の過量投与で認められるものや、ICSの薬効群に共通する既知の作用と一致するものが含まれる（4.4を参照）。

Oct 11 2016 06:48:09

治療

本剤の過量投与に対する特定の治療はない。過量投与が起こった場合は、必要に応じて患者を適切にモニタリングし、支持療法を行う。

心選択性β遮断薬は、ビランテロールの過量投与により臨床的に問題がある顕著な作用が認められ、支持的処置が奏効しない場合にのみ検討するべきである。気管支痙攣の既往歴がある患者では、心選択性β遮断薬を慎重に投与すること。

さらなる管理は、適宜、臨床上の必要性又は各国の中毒管理センターの助言に従って行うこと。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物療法分類：閉塞性気道疾患の治療薬。閉塞性気道疾患のアドレナリン作用性神経薬及びその他の治療薬。ATC コード：R03AK10。

作用機序

フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールは、2種の薬物クラス（合成コルチコステロイド及び選択性長時間作用性β_2受容体刺激薬）を代表している。

薬力学的影響

フルチカゾンフランカルボン酸エステル

フルチカゾンフランカルボン酸エステルは、強力な抗炎症活性を有する合成三フッ化コルチコステロイドである。喘息と COPD に対するフルチカゾンフランカルボン酸エステルの正確な作用機序は不明である。コルチコステロイドは、多くの細胞種（好酸球、マクロファージ、リンパ球など）及びメディエーター（炎症に関与しているサイトカイン、ケモカインなど）に対して広範な作用を持つことが確認されている。

ビランテロールトリフェニル酢酸塩

ビランテロールトリフェニル酢酸塩は選択的長時間作用性β_2アドレナリン受容体刺激薬（LABA）である。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。

コルチコステロイドと LABA で生じる分子間相互作用によって、ステロイドはβ_2受容体遺伝子を活性化して受容体の数及び感受性を増加させ、LABA はグルココルチコイド受容体がステロイド依存性の活性化を受けやすい状態にして細胞核転座を促進する。これらの相乗的な相互作用による抗炎症活性

Oct 11 2016 06:48:09

の増強は、喘息とCOPDの両方の病態生理に関与している広範な炎症細胞において*in vitro*及び*in vivo*で確認されている。フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールを用いた気道生検試験でも、臨床用量にてCOPD患者においてコルチコステロイドとLABAの相乗作用が起こることが確認されている。

臨床的有効性及び安全性

喘息

投与期間が異なる3本の第III相無作為化二重盲検試験（HZA106827試験、HZA106829試験及びHZA106837試験）において、持続性の喘息を有する成人及び若年患者を対象として本剤の安全性及び有効性を評価した。全被験者は初回来院前にLABAとの併用又は非併用によりICSを12週間以上使用していた。HZA106837試験では、全例が初回来院前1年以内に経口ステロイド薬による治療を必要とする増悪を1回以上経験していた。HZA106827試験は投与期間を12週間として、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール92/22 μg（n = 201例）及びFF 92 μg（n=205）の有効性をプラセボ（n = 203例）との比較により評価し、薬剤は全て1日1回投与とした。HZA106829試験は投与期間を24週間として、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール184/22 μgの1日1回投与（n = 197例）及びFF 184 μgの1日1回投与（n = 194例）の有効性をFP 500 μgの1日2回投与（n = 195例）との比較により評価した。

HZA106827試験／HZA106829試験において、複合主要有効性評価項目は、全被験者における投与期間終了時の（気管支拡張薬投与前及び投与後の）FEV_1トラフ値のベースラインからの変化量及び部分集団における投与期間終了時の投与後0～24時間の連続FEV_1の加重平均値とした。投与期間中の24時間救済薬未使用の割合のベースラインからの変化量を副次評価項目とした。これらの試験における主要評価項目及び主な副次評価項目の結果を表1に示す。

表 1：HZA106827 試験及び HZA106829 試験における主要評価項目及び主な副次評価項目の結果

試験番号	**HZA106829 試験**		**HZA106827 試験**	
FF/VI*の投与量（μg）	FF/VI 184/22 1 日 1 回 vs FF 184 1 日 1 回	FF/VI 184/22 1 日 1 回 vs FP 500 1 日 2 回	FF/VI 92/22 1 日 1 回 vs FF 92 1 日 1 回	FF/VI 92/22 1 日 1 回 vs プラセボ 1 日 1 回
FEV_1トラフ値のベースラインからの変化量の Last Observation Carried Forward（LOCF）				
群間差 P 値 （95% CI）	193 mL p<0.001 （108, 277）	210 mL p<0.001 （127, 294）	36 mL p=0.405 （-48, 120）	172 mL p<0.001 （87, 258）
投与後 0～24 時間の連続 FEV_1 の加重平均値				
群間差 P 値 （95% CI）	136 mL p=0.048 （1, 270）	206 mL p=0.003 （73, 339）	116 mL p=0.06 （-5, 236）	302 mL p<0.001 （178, 426）
24 時間救済薬未使用の割合のベースラインからの変化量				
群間差 P 値 （95% CI）	11.7% p<0.001 （4.9, 18.4）	6.3% p=0.067 （-0.4, 13.1）	10.6% p<0.001 （4.3, 16.8）	19.3% p<0.001 （13.0, 25.6）
24 時間無症状の割合のベースラインからの変化量				
群間差 P 値 （95% CI）	8.4% p=0.010 （2.0, 14.8）	4.9% p=0.137 （-1.6, 11.3）	12.1% p<0.001 （6.2, 18.1）	18.0% p<0.001 （12.0, 23.9）
午前の最大呼気流量のベースラインからの変化量				
群間差	33.5 L/min	32.9 L/min	14.6 L/min	33.3 L/min

Oct 11 2016 06:48:09

試験番号	HZA106829 試験		HZA106827 試験	
P 値 （95% CI）	p<0.001 （22.3, 41.7）	p<0.001 （24.8, 41.1）	p<0.001 （7.9, 21.3）	p<0.001 （26.5, 40.0）
午後の最大呼気流量のベースラインからの変化量				
群間差 P 値 （95% CI）	30.7 L/min p<0.001 （22.5, 38.9）	26.2 L/min p<0.001 （18.0, 34.3）	12.3 L/min p<0.001 （5.8, 18.8）	28.2 L/min p<0.001 （21.7, 34.8）

**FF/VI = フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール*

HZA106837試験は、投与期間が様々であった（最短24週間から最長76週間で、大部分の患者で52週間以上）。HZA106837試験では、患者をフルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール92/22 µgの1日1回投与群（n = 1,009例）又はFF 92 µgの1日1回投与群（n = 1,010例）のいずれかに無作為に割付けた。HZA106837試験の主要評価項目は初回の重度喘息増悪までの時間とした。重度喘息増悪とは、増悪により3日以上の全身性ステロイド薬の使用を必要とした場合、又は全身性ステロイド薬を必要とする喘息による入院又は救急外来の受診を必要とした場合と定義した。FEV_1トラフ値のベースラインからの調整済み平均変化量も副次評価項目として評価した。

HZA106837 試験において、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 92/22 µg 群の重度喘息増悪の発現リスクは、FF 92 µg 単独群に比べて 20%低下した（ハザード比：0.795、p = 0.036、95% CI：0.642, 0.985）。1 患者-年あたりの重度喘息増悪の発現率は、FF 92 µg 群で 0.19 件（5 年ごとに約 1 件）、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 92/22 µg 群で 0.14 件（7 年ごとに約 1 件）であった。フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 92/22 µg 群の FF 92 µg 群に対する増悪発現率の比率は 0.755（95% CI：0.603, 0.945）であった。これは、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 92/22 µg 群で FF 92 µg 群に比べて重度喘息増悪の発現率が 25%低下したことを意味する（p = 0.014）。本剤の 24 時間気管支拡張作用は 1 年間の投与期間を通して維持され、効果が失われた証拠はなかった（タキフィラキシーなし）。投与 12 週目、投与 36 週目、投与 52 週目及びエンドポイントの時点で、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 92/22 µg は一貫して FF 92 µg に比べて 83 mL～95 mL の FEV_1 トラフ値の改善を示した（p<0.001、エンドポイントでの 95% CI：52, 126 mL）。投与終了時に、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 92/22 µg 群の患者の 44%、FF 92 µg 群の被験者の 36%で良好なコントロール（ACQ7≤0.75）が認められた（p<0.001、95% CI：1.23, 1.82）。

サルメテロール／フルチカゾンプロピオン酸エステル配合剤との比較試験

持続型の喘息を有する成人及び若年患者を対象とした24週間の試験（HZA113091試験）において、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール92/22 µgの1日1回夜投与とサルメテロール／FP 50/250 µgの1日2回投与は、いずれも肺機能をベースラインから改善させた。0～24時間FEV_1の加重平均値のベースラインからの調整済み平均変化量は、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール群で341 mL、サルメテロール／FP群で377 mLであり、両投与群で24時間の肺機能について全般的な改善があったことが示された。調整済み平均値の群間差は37 mLであり、統計学的に有意ではなかった（p = 0.162）。FEV_1トラフ値のベースラインからの変化量のLS平均値は、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール群で281 mL、サルメテロール／FP群で300 mLであった。調整済み平均値の差は19 mL（95%CI：-0.073, 0.034）であり、統計学的に有意ではなかった（p = 0.485)。

喘息増悪に対する作用をサルメテロール／FP又は他のICS/LABA配合剤と適切に比較した試験は実施されていない。

Oct 11 2016 06:48:09

フルチカゾンフランカルボン酸エステル単独療法

24週間の無作為化二重盲検プラセボ対照試験（FFA112059試験）において、持続型の喘息を有する成人及び若年患者を対象として、FF 92 µgの1日1回投与（n = 114例）及びFP 250 µgの1日2回投与（n = 114例）の安全性及び有効性をプラセボ（n = 115例）との比較により評価した。全被験者は初回来院（スクリーニング来院）前に一定用量のICS投与を4週間以上受けていなければならず、初回来院前4週間以内のLABAの使用は禁止された。主要有効性評価項目は、投与期間終了時の（気管支拡張薬投与前及び本剤投与前の）FEV_1トラフ値のベースラインからの変化量とした。また、24週間の投与期間中の24時間救済薬未使用の割合のベースラインからの変化量を副次評価項目とした。投与24週目の時点で、FF及びFPによりFEV_1トラフ値がプラセボに比べてそれぞれ146 mL（95% CI：36, 257 mL、p = 0.009）及び145 mL（95% CI：33, 257 mL、p = 0.011）増加した。FF及びFPの両剤により、24時間救済薬未使用の割合がプラセボに比べてそれぞれ14.8%（95% CI：6.9, 22.7、p<0.001）及び17.9%（95% CI：10.0, 25.7、p<0.001）上昇した。

アレルゲン負荷試験

軽度喘息患者を対象とした反復投与プラセボ対照4期クロスオーバー試験（HZA113126試験）において、即時型及び遅延型の吸入アレルゲン喘息反応に対するフルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール92/22 µgの気管支保護作用を評価した。患者をフルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール92/22 µg、FF 92 µg、ビランテロール22 µg又はプラセボに無作為に割付けた。各剤を1日1回、21日間投与した後、最終投与から1時間後にアレルギー負荷を行った。アレルゲンはイエダニ、ネコ皮屑又はカバノキ花粉で、各被験者のスクリーニング検査に基づいて選択した。FEV_1の連続測定値を生理食塩水の吸入後（ベースライン）に記録したアレルゲン負荷前測定値と比較した。全体で、即時型喘息反応に対し、FF 92 µg単剤又はビランテロール22 µg単剤と比較し、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール92/22 µgにおいて最大の効果が認められた。ビランテロール単剤と比較し、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール92/22 µgとFF 92 µg単剤は実質的に遅延型喘息反応を消失させた。投与22日目のメタコリン吸入評価において、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール92/22 µgはアレルゲン誘発性の気管支過敏症に対して、FF単剤及びビランテロール単剤よりも有意に高い保護作用を示した。

小児集団

欧州医薬品庁は、喘息の小児患者の 1 つ以上の部分集団を対象とした、本剤の試験結果の提出義務を延期している（小児への投与に関する情報は 4.2 を参照）。

5.2　薬物動態学的特性

吸収

フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール吸入後のフルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールの絶対バイオアベイラビリティは、平均でそれぞれ 15.2%及び 27.3%であった。フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールの経口バイオアベイラビリティはいずれも低く、それぞれ平均で 1.26%及び 2%未満であった。経口バイオアベイラビリティが低いことを

Oct 11 2016 06:48:09

考慮すると、吸入後のフルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールの全身曝露は、肺に送達された吸入薬剤の吸収によるものと考えられる。

分布

静脈内投与後、フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールはいずれも広く分布し、定常状態での平均分布容積はそれぞれ 661 L 及び 165 L であった。
フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールはいずれも赤血球との相関が低い。フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールの *in vitro* でのヒト血漿蛋白結合率は高く、平均でそれぞれ 99.6%超及び 93.9%であった。腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者において、*in vitro* での血漿蛋白結合率の低下は認められなかった。
フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールは P-糖蛋白（P-gp）の基質であるが、フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールは吸収性の高い分子であるため、本剤と P-gp 阻害薬を併用投与しても両成分の全身曝露に影響がある可能性は低いと考えられる。

生体内変化

in vitro データに基づき、フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールのヒトでの主な代謝経路は、主に CYP3A4 を介していると考えられる。
フルチカゾンフランカルボン酸エステルは、主に S-fluoromethyl carbothioate 基の加水分解を介してコルチコステロイド活性が著しく低い代謝物に代謝される。ビランテロールは、主に O-脱アルキルにより β_1 及び β_2 刺激活性が著しく低い様々な代謝物に代謝される。

排泄

経口投与後、フルチカゾンフランカルボン酸エステルはヒトにおいて主に代謝により排泄された。代謝物はほぼ全て糞中に排泄され、尿中に排泄される回収放射能標識薬物は 1%未満であった。

経口投与により実施したヒト放射能標識試験において、ビランテロールは経口投与後、主に代謝により排泄され、代謝物は放射能標識薬物として尿中に約 70%、糞中に約 30%排泄された。フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロールの単回吸入後のビランテロールのみかけの血漿消失半減期は、平均で 2.5 時間であった。ビランテロール 25 μg の反復吸入投与からビランテロール蓄積に対する実効半減期を求めたところ、喘息を有する被験者で 16.0 時間、COPD を有する被験者で 21.3 時間であった。

小児集団

若年者（12歳以上）において、用量調節は推奨されていない。
12歳未満の患者における本剤の薬物動態は検討されていない。12歳未満の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。

特殊集団

高齢患者（65 歳超）

Oct 11 2016 06:48:09

COPD 及び喘息を対象とした第 III 相試験において、フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールの薬物動態に対する年齢の影響を検討した。喘息患者では、年齢（12～84 歳）がフルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールの薬物動態に影響を及ぼす証拠はなかった。

喘息患者及び COPD 患者において、用量調節は推奨されていない。

腎機能障害

本剤の臨床薬理学試験から、健康被験者と比較して、重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス：30 mL/分未満）によりフルチカゾンフランカルボン酸エステル又はビランテロールの曝露量が有意に増加したり、コルチコステロイド又は β_2 刺激薬の全身性作用がより顕著になったりすることはないことが示された。

腎機能障害患者において用量調節は不要である。

血液透析の影響は検討されていない。

肝機能障害

本剤を 7 日間反復投与したところ、フルチカゾンフランカルボン酸エステルの全身曝露量が健康被験者に比べて肝機能障害被験者（Child-Pugh A、B 又は C）で増加した（$AUC_{(0–24)}$）として最高 3 倍）。中等度肝機能障害被験者（Child-Pugh B、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 184/22 µg）におけるフルチカゾンフランカルボン酸エステルの全身曝露量の増加に伴い、血清コルチゾールが健康被験者に比べて平均 34%減少した。用量補正後のフルチカゾンフランカルボン酸エステルの全身曝露量は、中等度及び重度肝機能障害被験者（Child-Pugh B 又は C）で同程度であった。

本剤を 7 日間反復投与したところ、軽度、中等度又は重度肝機能障害被験者（Child-Pugh A、B 又は C）においてビランテロールの全身曝露量（C_{max} 及び AUC）に有意な増加は認められなかった。

軽度又は中等度肝機能障害被験者（ビランテロール 22 µg）又は重度肝機能障害被験者（ビランテロール 12.5 µg）では、健康被験者に比べて β アドレナリン全身作用（心拍数又は血清カリウム）に対してフルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール配合剤による臨床的に重要な作用は認められなかった。

その他の特殊集団

喘息患者において、東アジア人、日本人及び東南アジア人被験者（全被験者の 12%～13%）のフルチカゾンフランカルボン酸エステルの $AUC_{(0-24)}$推定値は、他の人種群の被験者に比べて平均で 33%～53%高かった。しかし、この集団で全身曝露量がより高いことにより、コルチゾールの 24 時間尿中排泄量に対する作用が増強する証拠はなかった。平均で、アジア人被験者では、他の人種群の被験者に比べてビランテロールの C_{max} 予測値が 220%～287%高く、$AUC_{(0-24)}$が同程度であった。しかし、ビランテロールの C_{max} が高いことにより、心拍数に対して臨床的に重要な作用が生じる証拠はなかった。

Oct 11 2016 06:48:09

性別、体重及びBMI

喘息患者 1,213 例（女性 712 例）を対象とする第 III 相データの母集団薬物動態解析に基づき、性別、体重又は体格指数（BMI）がフルチカゾンフランカルボン酸エステルの薬物動態に影響する証拠はなかった。

喘息患者 856 例（女性 500 例）を対象とする母集団薬物動態解析に基づき、性別、体重又は BMI がビランテロールの薬物動態に影響する証拠はなかった。

性別、体重又は BMI に基づく用量調節は不要である。

5.3　前臨床安全性データ

非臨床試験においてフルチカゾンフランカルボン酸エステル又はビランテロールで認められた薬理及び毒性作用は、グルココルチコイド又は β_2 刺激薬で通常認められる作用であった。フルチカゾンフランカルボン酸エステルとビランテロールの併用投与より、新たな重大な毒性は認められなかった。

<u>遺伝毒性及びがん原性</u>

フルチカゾンフランカルボン酸エステル

フルチカゾンフランカルボン酸エステルは標準的な試験群において遺伝毒性を示さず、ラット又はマウスを用いた生涯吸入試験では、ヒトでの最大推奨用量で認められるのと同程度の曝露量（AUC 換算）にてがん原性を示さなかった。

ビランテロールトリフェニル酢酸塩

遺伝毒性試験において、ビランテロール（alpha-phenylcinnamate として）及びトリフェニル酢酸は遺伝毒性を示さないことで、ビランテロール（トリフェニル酢酸塩として）がヒトに対して遺伝毒性の危険性を持たないことが示唆された。

他の β_2 刺激薬の所見と一致して、生涯吸入試験において、ビランテロールトリフェニル酢酸塩は雌のラット及びマウスの生殖器官及びラットの下垂体で増殖作用を示した。ラット又はマウスでは、ヒトでの最大推奨用量で認められる曝露量（AUC 換算）のそれぞれ 2 倍又は 30 倍の曝露量にて腫瘍発現率の上昇は認められなかった。

<u>生殖毒性</u>

フルチカゾンフランカルボン酸エステル

ラットにおいてフルチカゾンフランカルボン酸エステルとビランテロールの併用吸入後に認められた作用は、フルチカゾンフランカルボン酸エステルの単独投与で認められる作用と類似していた。
フルチカゾンフランカルボン酸エステルはラット又はウサギにおいて催奇形性を示さなかったが、母動物の毒性量にてラットで発育遅延、ウサギで流産が認められた。ヒトでの最大推奨用量で認められる曝露量（AUC 換算）よりも約 3 倍高い曝露量にて、ラットの発育に対する作用は認められなかった。

Oct 11 2016 06:48:09

ビランテロールトリフェニル酢酸塩

ビランテロールトリフェニル酢酸塩はラットにおいて催奇形性を示さなかった。ウサギを用いた吸入試験において、ビランテロールトリフェニル酢酸塩は他の β_2 刺激薬で認められるのと同様の作用（口蓋裂、眼瞼開裂、胸骨分節癒合及び四肢の屈曲／回転異常）を示した。皮下投与では、ヒトでの最大推奨用量で認められる曝露量（AUC 換算）よりも 84 倍高い曝露量で作用は認められなかった。
フルチカゾンフランカルボン酸エステル又はビランテロールトリフェニル酢酸塩により、ラットの受胎能又は出生前発達・出生後発育への有害な影響はなかった。

6. 薬剤学に関する詳細

6.1 添加物のリスト

乳糖一水和物
ステアリン酸マグネシウム

6.2 配合禁忌

なし

6.3 有効期間

2 年間
トレイ開封後の保管期間：6 週間

6.4 保存上の特別な注意

25°C 以上で保存しないこと。本剤を冷蔵庫で保管する場合は、少なくとも使用する 1 時間前に吸入器を室温に戻すこと。

湿気を避けるため、オリジナルの包装内で保管すること。

トレイを最初に開封してから 6 週間以内に使用する。

ラベルの所定の場所に吸入器を廃棄すべき日付を記入する。吸入器をトレイから取り出した後、速やかにこの日付を記入すること。

6.5 容器の性質及び含有物

吸入器は本体が薄灰色で、黄色のマウスピースカバーとドーズカウンターが付いており、乾燥剤入りのホイルラミネートトレイに包装されている。トレイは剥離可能なホイール蓋で密封されている。

吸入器には、14 吸入分又は 30 吸入分のアルミニウムホイルラミネートストリップが 2 本装着されている。

Oct 11 2016 06:48:09

インヘラーは、ポリプロピレン、高密度ポリエチレン、ポリオキシメチレン、ポリブチレン・テレフタレート、アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン、ポリカーボネート及びステンレス鋼製の複数の材質から構成されている。

1×14 吸入用エリプタ又は 30 吸入用エリプタ。マルチパック：3×30 吸入用エリプタ。

全ての包装サイズが市販されるとは限らない。

6.6　廃棄及びその他の取扱い上の注意

未使用の医薬品又は廃棄物は、各地域の要件に従って廃棄すること。

使用方法については 4.2 を参照のこと。

7.　医薬品販売承認保持者

Glaxo Group Limited
980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, United Kingdom.

8.　医薬品販売承認番号

EU/1/13/886/004
EU/1/13/886/005
EU/1/13/886/006

9.　初回承認／承認更新日

初回承認日：2013 年 11 月 13 日

10.　本文（部分的）改訂日

2015 年 12 月 17 日

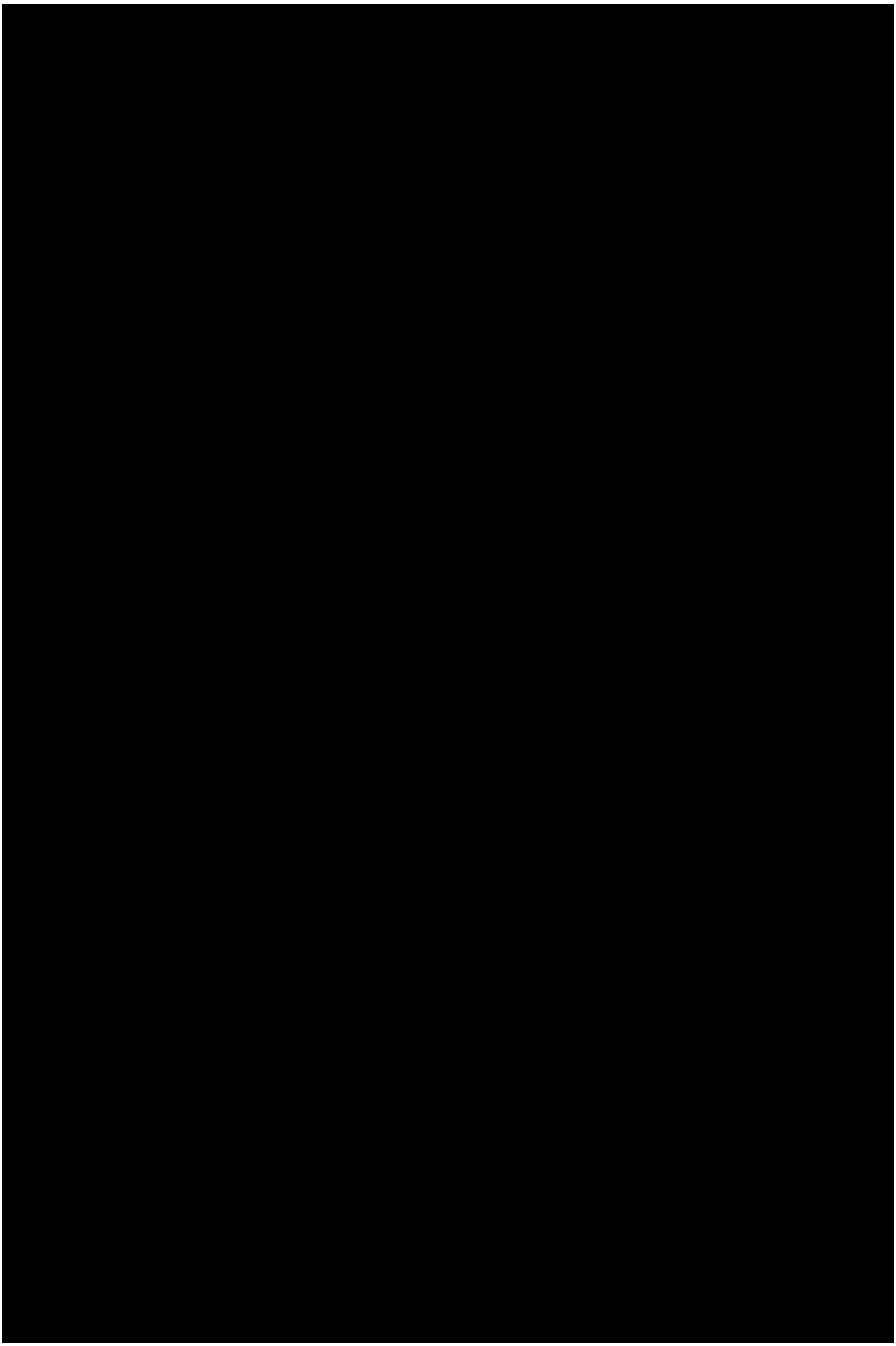
本剤に関する詳細な情報については、欧州医薬品庁のウェブサイト（http://www.ema.europa.eu）で閲覧可能である。

Oct 11 2016 06:48:09

GLOBAL DATASHEET

Fluticasone furoate/vilanterol

Oct 11 2016 06:56:19



Oct 11 2016 06:56:19

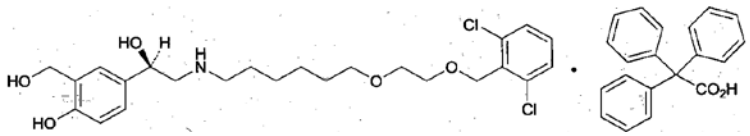
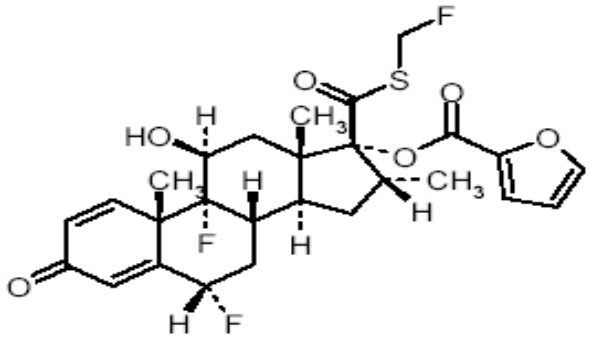
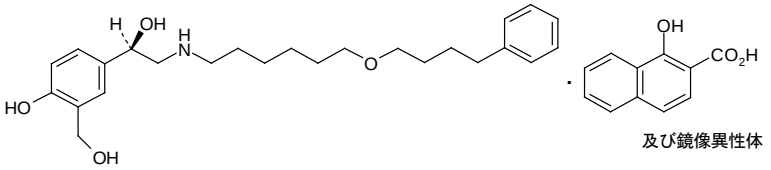
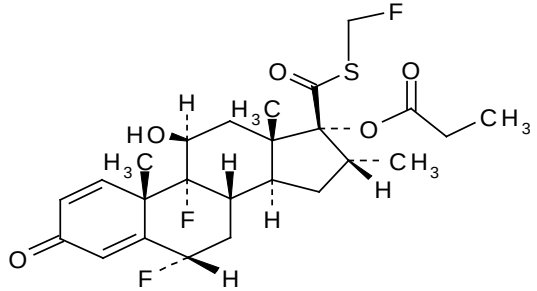
1.7.　同種同効品一覧表

同種同効品として，本剤と同じく吸入ステロイド薬（ICS）及び長時間作動型 β_2 刺激剤（LABA）の配合剤であるアドエア®及びシムビコート®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 及び表 1.7-2 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

下線部：追加及び変更箇所

一般名	フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールトリフェニル酢酸塩	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
販売名 （会社名）	レルベア®100 エリプタ®14 吸入用 レルベア®100 エリプタ®30 吸入用 レルベア®200 エリプタ®14 吸入用 レルベア®200 エリプタ®30 吸入用 （グラクソ・スミスクライン株式会社）	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）
承認年月日	2013 年 9 月 20 日	アドエア 100・250・500 ディスカス：2007 年 4 月 18 日 アドエア 50 エアー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 100・250・500 ディスカス 28・60 吸入用（販売名変更）：2009 年 4 月 24 日 アドエア 50 エアゾール 120 吸入用（販売名変更）：2009 年 6 月 30 日 アドエア 125、250 エアゾール 120 吸入用：2010 年 1 月 5 日
再審査年月日 再評価年月日	— —	— —
規制区分	処方箋医薬品	処方箋医薬品

一般名	フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールトリフェニル酢酸塩	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
化学構造式	ビランテロールトリフェニル酢酸塩：  フルチカゾンフランカルボン酸エステル： 	サルメテロールキシナホ酸塩：  及び鏡像異性体 フルチカゾンプロピオン酸エステル： 

Oct 12 2016 14:08:08

一般名	フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールトリフェニル酢酸塩	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
剤型及び含量	定量式吸入粉末剤 レルベア 100 エリプタ 14 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 14 個（14 吸入用）又は 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。 ·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） ·フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100μg レルベア 200 エリプタ 14 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 14 個（14 吸入用）又は 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。 ·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） ·フルチカゾンフランカルボン酸エステル 200μg	定量式吸入粉末剤及び吸入エアゾール剤 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）及びフルチカゾンプロピオン酸エステル 100μg 含有 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）及びフルチカゾンプロピオン酸エステル 250μg 含有 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）及びフルチカゾンプロピオン酸エステル 500μg 含有 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）及びフルチカゾンプロピオン酸エステル 50μg 含有 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）及びフルチカゾンプロピオン酸エステル 125μg 含有 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）及びフルチカゾンプロピオン酸エステル 250μg 含有

Oct 12 2016 14:08:08

一般名	フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールトリフェニル酢酸塩	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
効能・効果	**レルベア 100 エリプタ** 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） **レルベア 200 エリプタ** 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） **効能・効果に関連する使用上の注意** **1. 気管支喘息** (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。 (2) 患者に対し、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。 **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** 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。	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） **効能・効果に関連する使用上の注意** **1. 気管支喘息** (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。 (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。 **2. 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）** 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。

一般名	フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールトリフェニル酢酸塩	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
用法・用量	**気管支喘息：** 通常、成人にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 μg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 μg）を 1 日 1 回吸入投与する。 なお、症状に応じてレルベア 200 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 μg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 200 μg）を 1 日 1 回吸入投与する。 **慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解：** 通常、成人にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 μg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 μg）を 1 日 1 回吸入投与する。	**気管支喘息：** **成人** 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。 ・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 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。 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 ・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 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 ・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 **小児** 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。 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 ・アドエア 50 エアゾール　1 回 1 吸入 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 ・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

一般名	フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールトリフェニル酢酸塩	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
用法・用量	**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。（「過量投与」の項参照）	**慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解：** 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。 ・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 **用法・用量に関連する使用上の注意** (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、ディスカ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。

一般名	フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールトリフェニル酢酸塩	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
使用上の注意	**【禁忌】**（次の患者には投与しないこと） (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者[ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある。] **1. 慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること） (1) 結核性疾患又は感染症の患者[ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある。] (2) 心疾患を有する患者[上室性頻脈、期外収縮等の不整脈、QT 延長があらわれるおそれがある。] (3) 肝障害のある患者[本剤の血中濃度が増加し、全身性の作用が発現する可能性が高くなるおそれがある。]	**【禁忌】**（次の患者には投与しないこと） (1) 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者[ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある] (2) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者 **【原則禁忌】**（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること） 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] **1. 慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること） (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] (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] (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] (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] (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]

一般名	フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールトリフェニル酢酸塩	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
使用上の注意	**2. 重要な基本的注意** (1) 本剤は既に起きている気管支喘息の発作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よう患者を指導すること。 (2) 本剤の投与期間中に発現する気管支喘息の急性の発作又は慢性閉塞性肺疾患の急性増悪に対しては、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤等の他の適切な薬剤を使用するよう患者に注意を与えること。 また、その薬剤の使用量が増加したり、あるいは効果が十分でなくなってきた場合には、疾患の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し医師の治療を求めるよう患者に注意を与えること。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ので、喘息患者では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。 (3) 本剤の投与終了後に症状の悪化があらわれることがあるので、患者自身の判断で本剤の使用を中止することがないよう指導すること。また、投与を中止する場合には観察を十分に行うこと。 (4) 他の吸入薬と同様に、本剤の吸入後にも喘鳴の増加を伴う奇異性気管支痙攣があらわれることがある。気管支痙攣が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、短時間作動型気管支拡張剤による治療を行うこと。また、患者を評価し、必要に応じて他の治療法を考慮すること。	**2. 重要な基本的注意** (1) 本剤は既に起きている気管支喘息の発作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。 (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。 (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。 (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。 (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。 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。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ので、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。

一般名	フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールトリフェニル酢酸塩	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
使用上の注意	(5) 本剤の投与期間中に喘息に関連した事象及び喘息の悪化があらわれることがある。本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、患者自身の判断で本剤の吸入を中止せずに、医師に相談するよう指導すること。 (6) 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、吸入ステロイド剤の投与により全身性の作用（クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障を含む）が発現する可能性があるので、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適切な処置を行うこと。 (7) 慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした国際共同臨床試験及び海外臨床試験において、肺炎の発現が本剤の用量依存的に増加することが報告されている。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。（「重大な副作用」の項参照）	(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。 (7) 本剤の投与を突然中止すると喘息の急激な悪化を起こすことがあるので、投与を中止する場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量していくこと。 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。 (8) 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、吸入ステロイド剤の投与により全身性の作用（クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障を含む）が発現する可能性があるので、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。 (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。 (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。

一般名	フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールトリフェニル酢酸塩	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
使用上の注意	(8) 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。 (9) 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）	(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。 (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）。 (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）。 (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。 (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）

Oct 12 2016 14:08:08

一般名	フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールトリフェニル酢酸塩	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
使用上の注意	**3. 相互作用** フルチカゾンフランカルボン酸エステル及び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。 **併用注意**（併用に注意すること）	**3. 相互作用** 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。 **併用注意**（併用に注意すること）

フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールトリフェニル酢酸塩

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 リトナビル ケトコナゾール（経口剤：国内未発売） エリスロマイシン等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。なお、本剤とケトコナゾール（経口剤）を併用した臨床薬理試験において、血中のビランテロール及びフルチカゾンフランカルボン酸エステ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、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。（「薬物動態」の項参照）
β遮断薬	本剤の作用が減弱するおそれがある。	β受容体において本剤と競合する。
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）

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

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Cmaxが1.4倍、AUCが15倍に上昇したとの報告がある。

(続く)

<table>
<tr><td>一般名</td><td>フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールトリフェニル酢酸塩</td><td>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</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td></td><td>
<table>
<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>
<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。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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>キサンチン誘導体
ステロイド剤
利尿剤</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。</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。
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>
</table>
</td></tr>
</table>

Oct 12 2016 14:08:08

一般名	フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールトリフェニル酢酸塩	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
使用上の注意	**4. 副作用** **気管支喘息** 第Ⅲ相国際共同試験 3 試験において、本剤が投与された総症例 1407 例（日本人 61 例を含む）中 100 例（7.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発声障害 19 例（1.4%）、口腔カンジダ症 12 例（0.9%）であった。日本人 61 例中、臨床検査値異常を含む副作用が報告された症例は 7 例（11.5%）であった。その主なものは、発声障害 3 例（4.9%）、口腔カンジダ症 2 例（3.3%）であった。（承認時） 国内長期投与試験において、本剤が投与された総症例 153 例中 40 例（26.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、口腔カンジダ症 16 例（10.5%）、発声障害 10 例（6.5%）であった。（承認時） **慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）** 第 III 相国際共同試験 3 試験及び第 III 相海外臨床試験 2 試験において、本剤が投与された総症例 2022 例中 196 例（9.7%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、口腔カンジダ症 77 例（3.8%）、中咽頭カンジダ症 22 例（1.1%）、肺炎 8 例（0.4%）、発声障害 8 例（0.4%）であった。（承認時） 国内長期投与試験において、本剤が投与された総症例 60 例中 12 例（20.0%）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、発声障害 6 例（10.0%）、尿中遊離コルチゾール減少 2 例（3.3%）であった。（承認時）	**4. 副作用** **気管支喘息** 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、嗄声 30 例（6.9%）、口腔カンジダ症 16 例（3.7%）であった（承認時）。 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、嗄声 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）。 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）。 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）。 **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) 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、嗄声 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）。 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%）、

一般名	フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールトリフェニル酢酸塩	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
使用上の注意		口腔及び咽喉刺激感 112 例（2.6%）、嗄声 101 例（2.3%）であった（承認時）。 ＊） 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。

Oct 12 2016 14:08:08

一般名	フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールトリフェニル酢酸塩	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
使用上の注意	(1) **重大な副作用** 1) **アナフィラキシー反応**：アナフィラキシー反応（咽頭浮腫、気管支痙攣等）があらわれることがある（頻度不明[注)]）ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) **肺炎**（0.5%）：肺炎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、適切な処置を行うこと。	(1) **重大な副作用** 1) **ショック、アナフィラキシー**：ショック、アナフィラキシー（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。 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。 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） ＊）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。

一般名	フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールトリフェニル酢酸塩	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
使用上の注意	(2) **その他の副作用** **1%以上** / **1%未満** / **頻度不明**注) **過敏症**: 発疹、血管浮腫 / 蕁麻疹 **感染症**: 口腔咽頭カンジダ症 / インフルエンザ、気管支炎、上気道感染 **精神神経系**: 頭痛、振戦、不安 **循環器**: 期外収縮、動悸、頻脈 **呼吸器**: 発声障害 / 口腔咽頭痛、鼻咽頭炎、咽頭炎、副鼻腔炎、咳嗽 / 鼻炎 **消化器**: 腹痛 **筋骨格系**: 関節痛、背部痛、筋痙縮、骨折 **その他**: 発熱 発現頻度は、承認時の主要な臨床試験の結果に基づき算出した。 注）頻度算出の対象試験以外で認められた副作用は頻度不明とした。	(2) **その他の副作用** 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。 **1%～10%未満** / **1%未満** / **頻度不明**注 1) **過敏症**注 2): 発疹、蕁麻疹、顔面浮腫、口腔咽頭浮腫 **口腔並びに呼吸器**: 口腔及び呼吸器カンジダ症、嗄声、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 / 不安、易刺激性、攻撃性 **消化器**: 悪心、腹痛、食道カンジダ症 **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) 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。 注 2) このような場合には投与を中止すること。 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。 注 4) 心房細動、上室性頻脈及び期外収縮を含む。 **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ので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

一般名	フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールトリフェニル酢酸塩	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
使用上の注意	**5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[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。また、フルチカゾンフランカルボン酸エステルの高用量の吸入投与により、ラットの胎児では母動物毒性に関連した胎児の低体重、胸骨の不完全骨化の発現率増加、ウサギでは流産が報告されている。] (2) 授乳中の婦人に対しては、患者に対する本剤の重要性を考慮した上で授乳の中止あるいは本剤の投与を中止すること。[他の β_2 刺激剤及び副腎皮質ステロイド剤はヒト乳汁中に移行することが知られている。ラットの授乳期にビランテロール又はフルチカゾンフランカルボン酸エステルを単独で投与したとき、生後 10 日の出生児血漿中に薬物が検出された（それぞれ 1/54 又は 6/54 例）。] **6. 小児等への投与** 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること[β_2 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（臍ヘルニア）及び胎児の発育抑制が報告されている]。 (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]。 **7. 小児等への投与** (1) 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、吸入ステロイド剤を特に長期間、大量に投与する場合に成長遅延をきたすおそれがある。長期間投与する場合には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。

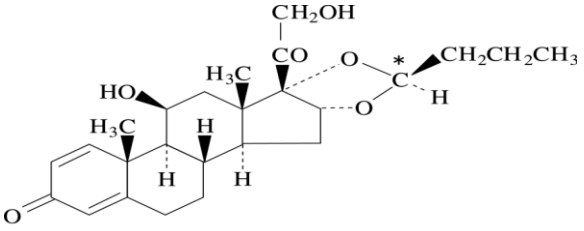
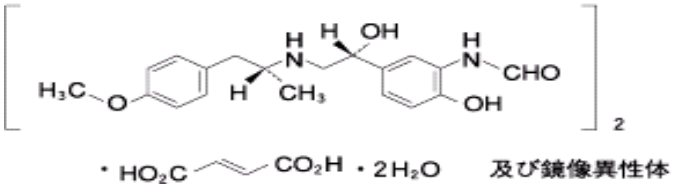
一般名	フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールトリフェニル酢酸塩	サルメテロールキシナホ酸塩/フルチカゾンプロピオン酸エステル
使用上の注意		また使用にあたっては、使用法を正しく指導すること。なお、小児等に対しては国内での24週間を超える使用経験はない。 (2) 低出生体重児、新生児、乳児又は4歳以下の幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
	7. 過量投与 **徴候・症状**：本剤の過量投与によりβ刺激剤の薬理学的作用による症状（頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等）の増悪や副腎皮質機能抑制等の全身性の作用が発現するおそれがある。また、外国人健康成人にVI/FF 100/800μgを1日1回7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**：本剤の過量投与時の特異的な解毒剤はない。対症療法を行うとともに、必要に応じて患者をモニターすること。	**8. 過量投与** (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。 (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。 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。

一般名	フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールトリフェニル酢酸塩	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
使用上の注意	**8. 適用上の注意** (1) 本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること（内服しても効果はみられない）。 (2) **吸入後**：本剤吸入後に、うがいを実施するよう患者を指導すること（口腔咽頭カンジダ症又は嗄声の予防のため）。ただし、うがいが困難な患者には、うがいではなく、口腔内をすすぐよう指導すること。	**9. 適用上の注意** (1) 本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること（内服しても効果はみられない）。 (2) 吸入後：本剤吸入後に、うがいを実施するよう患者を指導すること（口腔内カンジダ症又は嗄声の予防のため）。ただし、うがいが困難な患者には、うがいではなく、口腔内をすすぐよう指導すること。 **10. その他の注意** (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。

一般名	フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールトリフェニル酢酸塩	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
使用上の注意		(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*) 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*) 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。 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。 ＊）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。
参照した添付文書	—	2016 年 8 月改訂（第 11 版）
備考	—	—

Oct 12 2016 14:08:08

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	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）	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	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・効果及び用法・用量の追加）
再審査年月日 再評価年月日	— —
規制区分	処方箋医薬品
化学構造式	ブデソニド  ＊：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。 ホルモテロールフマル酸塩水和物 

Oct 12 2016 14:08:08

一般名	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	ドライパウダー式吸入剤 1 回吸入量（容器から放出される量）：ブデソニド 160 μg、ホルモテロールフマル酸塩水和物 4.5 μg
効能・効果	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） **＜効能・効果に関連する使用上の注意＞** **1. 気管支喘息** 本剤は吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用による治療が必要な場合に使用すること。 **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** 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。

Oct 12 2016 14:08:08

一般名	ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物
用法・用量	**1. 気管支喘息** 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。 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で行うことができる。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。 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。 **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** 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。

Oct 12 2016 14:08:08

一般名	ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物
用法・用量	**＜用法・用量に関連する使用上の注意＞** **1. 気管支喘息** (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ので、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。 **[本剤を維持療法として使用する場合]** 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。 (続く)

Oct 12 2016 14:08:08

一般名	ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物
用法・用量	**[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]** (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）。 **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** 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。

Oct 12 2016 14:08:08

一般名	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	**【禁忌】（次の患者には投与しないこと）** 1. 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者[ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある。] 2. 本剤の成分に対して過敏症（接触性皮膚炎を含む）の既往歴のある患者 **【原則禁忌】（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）** 結核性疾患の患者[ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある。] **1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (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。] (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。] (3) 高血圧の患者[血圧を上昇させるおそれがある。] (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。] (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。] (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。] (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。]

Oct 12 2016 14:08:08

一般名	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	**2. 重要な基本的注意** (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 日最高量（1 回 4 吸入 1 日 2 回（1,280/36μg/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の最高用量（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、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。 (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。 (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。 (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。 (5) 以下の注意喚起を患者に与えること。 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。 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。

Oct 12 2016 14:08:08

一般名	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	(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。 (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。 (8) 本剤の投与を突然中止すると喘息の急激な悪化を起こすことがあるので、投与を中止する場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量すること。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。 (9) 全身性ステロイド剤と比較して可能性は低いが、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ので、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。 (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。 (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。

Oct 12 2016 14:08:08

一般名	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	(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。 (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。 (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。

Oct 12 2016 14:08:08

一般名	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	**3. 相互作用** 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。 **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。（【薬物動態】の項参照）
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 プレドニゾロン 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		

（続く）

Oct 12 2016 14:08:08

<table>
<tr><td>一般名</td><td>ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
<table>
<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>
<tr><td>β遮断剤
　アテノロール等</td><td>ホルモテロールの作用を減弱する可能性がある。</td><td>β受容体において競合的に拮抗する。</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。</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Oct 12 2016 14:08:08

一般名	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	**4. 副作用** **気管支喘息** 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。主な副作用は嗄声 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）。 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 1,049 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）。 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）。 **慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）** 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、嗄声 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、嗄声 10 例（6.8%）であった（効能・効果追加承認時）。

Oct 12 2016 14:08:08

一般名	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	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。主な副作用は嗄声 5 例（3.8%）、肺炎 5 例（3.8%）であった（効能・効果追加承認時）。 **(1) 重大な副作用** **1) アナフィラキシー**（1%未満）：アナフィラキシー（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。 **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。

Oct 12 2016 14:08:08

一般名	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	**(2)　その他の副作用**

	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	嗄声	咽喉頭の刺激感、口腔カンジダ症、味覚異常、咳嗽、感染、肺炎、気管支痙攣[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

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。

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。

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。

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ので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

一般名	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	**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 [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。] (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。] **7. 小児等への投与** 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）。

Oct 12 2016 14:08:08

一般名	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	**8. 過量投与** (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。 (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。 **9. 適用上の注意** (1) 本剤は口腔内への吸入投与のみに使用すること。 (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。（「取扱い上の注意」の項参照） (3) 吸入後：口腔カンジダ症又は嗄声の予防のため、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。

Oct 12 2016 14:08:08

一般名	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	**10. その他の注意** (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。 (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。
参照した添付文書	2015 年 1 月改訂（第 8 版）
備考	—

Oct 12 2016 14:08:08

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

（下線：本申請に伴う改訂箇所）

日本標準商品分類番号
87229

規制区分：
処方箋医薬品
（注意−医師等の処方箋により使用すること）

喘息・COPD 治療配合剤

レルベア®100 エリプタ®14 吸入用
レルベア®100 エリプタ®30 吸入用

喘息治療配合剤

レルベア®200 エリプタ®14 吸入用
レルベア®200 エリプタ®30 吸入用

Relvar® Ellipta®

ビランテロールトリフェニル酢酸塩・フルチカゾンフランカルボン酸エステルドライパウダーインヘラー

	100		200	
	14 吸入用	30 吸入用	14 吸入用	30 吸入用
承認番号	22500AMX01811	22500AMX01812	22500AMX01813	22500AMX01814
薬価収載	2013 年 11 月（14 吸入用）、2014 年 11 月（30 吸入用）			
販売開始	2013 年 12 月（14 吸入用）、**2014 年 12 月（30 吸入用）**			
効能追加	20　年　月		-	
国際誕生	2013 年 5 月			

貯　　法：室温保存
使用期限：包装に表示
注　　意：「取扱い上の注意」の項参照

【禁　　忌】（次の患者には投与しないこと）
(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2) 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者
［ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある。］

【組成・性状】

	レルベア 100 エリプタ		レルベア 200 エリプタ	
	14 吸入用、30 吸入用		14 吸入用、30 吸入用	
	ビランテロールトリフェニル酢酸塩	フルチカゾンフランカルボン酸エステル	ビランテロールトリフェニル酢酸塩	フルチカゾンフランカルボン酸エステル
1 ブリスター中の量	40μg（ビランテロールとして 25μg）	100μg	40μg（ビランテロールとして 25μg）	200μg
添加物	乳糖水和物注）、ステアリン酸マグネシウム			
性状	本品は定量式吸入粉末剤で、ブ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】
レルベア 100 エリプタ
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）

レルベア 200 エリプタ
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）

効能・効果に関連する使用上の注意
1.　気管支喘息
(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。
(2) 患者に対し、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。
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
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。

【用法・用量】
気管支喘息：
通常、成人にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25μg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100μg）を 1 日 1 回吸入投与する。
なお、症状に応じてレルベア 200 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25μg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 200μg）を 1 日 1 回吸入投与する。

慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解：
通常、成人にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25μg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100μg）を 1 日 1 回吸入投与する。

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。（「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) 結核性疾患又は感染症の患者［ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある。］
(2) 心疾患を有する患者［上室性頻脈、期外収縮等の不整脈、QT 延長があらわれるおそれがある。］
(3) 肝障害のある患者［本剤の血中濃度が増加し、全身性の作用が発現する可能性が高くなるおそれがある。］

2.　重要な基本的注意
(1) 本剤は既に起きている気管支喘息の発作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よう患者を指導すること。
(2) 本剤の投与期間中に発現する気管支喘息の急性の発作又は慢性閉塞性肺疾患の急性増悪に対しては、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤等の他の適切な薬剤を使用するよう患者に注意を与えること。
また、その薬剤の使用量が増加したり、あるいは効果が十分でなくなってきた場合には、疾患の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し医師の治療を求めるよう患者に注意を与えること。
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ので、喘息患者では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。
(3) 本剤の投与終了後に症状の悪化があらわれることがあるので、患者自身の判断で本剤の使用を中止することがないよう指導すること。また、投与を中止する場合には観察を十分に行うこと。

(4) 他の吸入薬と同様に、本剤の吸入後にも喘鳴の増加を伴う奇異性気管支痙攣があらわれることがある。気管支痙攣が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、短時間作動型気管支拡張剤による治療を行うこと。また、患者を評価し、必要に応じて他の治療法を考慮すること。

(5) 本剤の投与期間中に喘息に関連した事象及び喘息の悪化があらわれることがある。本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、患者自身の判断で本剤の吸入を中止せずに、医師に相談するよう指導すること。

(6) 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、吸入ステロイド剤の投与により全身性の作用（クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障を含む）が発現する可能性があるので、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適切な処置を行うこと。

(7) 慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした国際共同臨床試験及び海外臨床試験において、肺炎の発現が本剤の用量依存的に増加することが報告されている。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。（「重大な副作用」の項参照）

(8) 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。

(9) 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）

3. 相互作用

フルチカゾンフランカルボン酸エステル及び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。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序･危険因子
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 リトナビル ケトコナゾール（経口剤：国内未発売） エリスロマイシン等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。なお、本剤とケトコナゾール（経口剤）を併用した臨床薬理試験において、血中のビランテロール及びフルチカゾンフランカルボン酸エステ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、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。（「薬物動態」の項参照）
β 遮断薬	本剤の作用が減弱するおそれがある。	β 受容体において本剤と競合する。
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

気管支喘息

第Ⅲ相国際共同試験 3 試験において、本剤が投与された総症例 1407 例（日本人 61 例を含む）中 100 例（7.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発声障害 19 例（1.4%）、口腔カンジダ症 12 例（0.9%）であった。日本人 61 例中、臨床検査値異常を含む副作用が報告された症例は 7 例（11.5%）であった。その主なものは、発声障害 3 例（4.9%）、口腔カンジダ症 2 例（3.3%）であった。（承認時）

国内長期投与試験において、本剤が投与された総症例 153 例中 40 例（26.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、口腔カンジダ症 16 例（10.5%）、発声障害 10 例（6.5%）であった。（承認時）

慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）

第Ⅲ相国際共同試験3試験及び第Ⅲ相海外臨床試験2試験において、本剤が投与された総症例2022例中196例（9.7%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、口腔カンジダ症77例（3.8%）、中咽頭カンジダ症22例（1.1%）、肺炎8例（0.4%）、発声障害8例（0.4%）であった。（承認時）

国内長期投与試験において、本剤が投与された総症例 60 例中 12 例（20.0%）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、発声障害 6 例（10.0%）、尿中遊離コルチゾール減少 2 例（3.3%）であった。（承認時）

(1) **重大な副作用**

1) **アナフィラキシー反応**：アナフィラキシー反応（咽頭浮腫、気管支痙攣等）があらわれることがある（頻度不明[注]）ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) **肺炎**（0.5%）：肺炎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、適切な処置を行うこと。

(2) **その他の副作用**

	1%以上	1%未満	頻度不明[注]
過敏症		発疹、血管浮腫	蕁麻疹
感染症	口腔咽頭カンジダ症	インフルエンザ、気管支炎、上気道感染	
精神神経系		頭痛、振戦、不安	
循環器		期外収縮、動悸、頻脈	
呼吸器	発声障害	口腔咽頭痛、鼻咽頭炎、咽頭炎、副鼻腔炎、咳嗽	鼻炎
消化器		腹痛	
筋骨格系		関節痛、背部痛、筋痙縮、骨折	
その他			発熱

発現頻度は、承認時の主要な臨床試験の結果に基づき算出した。

注）頻度算出の対象試験以外で認められた副作用は頻度不明とした。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［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。また、フルチカゾンフランカルボン酸エステルの高用量の吸入投与により、ラットの胎児では母動物毒性に関連した胎児の低体重、胸骨の不完全骨化の発現率増加、ウサギでは流産が報告されている。］

(2) 授乳中の婦人に対しては、患者に対する本剤の重要性を考慮した上で授乳の中止あるいは本剤の投与を中止すること。［他の β_2 刺激剤及び副腎皮質ステロイド剤はヒト乳汁中に移行することが知られている。ラットの授乳期にビランテロール又はフルチカゾンフランカルボン酸エステルを単独で投与したとき、生後 10 日の出生児血漿中に薬物が検出された（それぞれ 1/54 又は 6/54 例）。］

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

7. 過量投与

徴候・症状：本剤の過量投与により β 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）の増悪や副腎皮質機能抑制等の全身性の作用が発現するおそれがある。また、外国人健康成人に VI/FF 100/800μg を 1 日 1 回 7 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：本剤の過量投与時の特異的な解毒剤はない。対症療法を行うとともに、必要に応じて患者をモニターすること。

8. 適用上の注意

(1) 本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること（内服しても効果はみられない）。

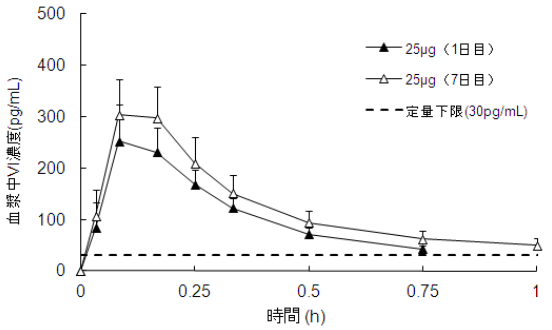
(2) **吸入後**：本剤吸入後に、うがいを実施するよう患者を指導すること（口腔咽頭カンジダ症又は嗄声の予防のため）。ただし、うがいが困難な患者には、うがいではなく、口腔内をすすぐよう指導すること。

【薬物動態】

1. VI 又は FF 単剤投与時の血中濃度

(1) 健康成人[1)]

日本人健康成人男性 12 例にビランテロールトリフェニル酢酸塩（以下、VI）25μg を 1 日 1 回 7 日間吸入投与（1 日目及び 7 日目は空腹時投与）したときの血漿中 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る。血漿中 VI の最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は 5～10 分（中央値）であった。その後、血漿中 VI 濃度は速やかに消失し、投与後 6 時間には全被験者で定量下限（30pg/mL）未満となった。



日本人健康成人男性に VI 単剤の 25μg を 1 日 1 回 7 日間吸入投与したときの血漿中 VI 濃度推移（平均値＋標準偏差、12 例）

日本人健康成人男性に VI 単剤の 25μg を 1 日 1 回 7 日間吸入投与したときの血漿中 VI の薬物動態パラメータ

投与日	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h)[注 1)]	$AUC_{0\text{-}1}$ (pg·h/mL)[注 2)]
投与初日 (1 日目)	253.7 (218.6, 294.5)	0.08 (0.08 - 0.17)	104.3 (86.1, 126.3)[注 3)]
最終投与日 (7 日目)	310.4 (276.2, 348.9)	0.13 (0.08 - 0.17)	123.5 (108.7, 140.2)

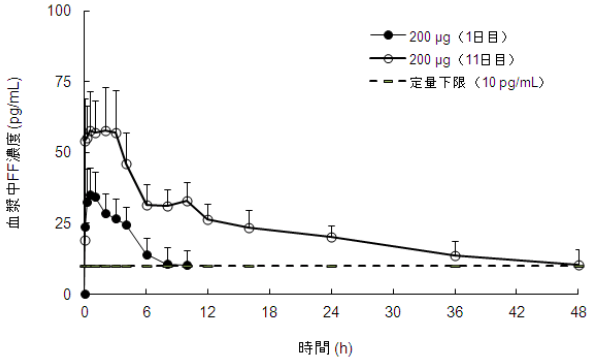
幾何平均値（95%信頼区間）、12 例

注 1) 中央値（範囲）

注 2) $AUC_{0\text{-}1}$：投与 0 時間から 1 時間までの AUC

注 3) 6 例

日本人健康成人男性 12 例にフルチカゾンフランカルボン酸エステル（以下、FF）200μg を単回及び反復吸入投与（1 日目：初回投与、5～11 日目：1 日 1 回 7 日間投与）したときの血漿中 FF 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る。血漿中 FF 濃度は投与後 2 時間（中央値）までに最高血漿中濃度（C_{max}）に達した。血漿中 FF の曝露量（AUC 及び C_{max}）は 200～800μg の投与量増加の割合にほぼ比例して増加した。$t_{1/2}$ は約 24～33 時間（幾何平均値）であった。また、血漿中 FF 濃度は反復投与 5 日目（9 日目）までに定常状態に達した。



日本人健康成人男性に FF 単剤の 200μg を単回及び 1 日 1 回 7 日間吸入投与したときの血漿中 FF 濃度推移（平均値＋標準偏差）（1 及び 11 日目、12 例）

日本人健康成人男性に FF 単剤の 200μg を単回及び 1 日 1 回 7 日間吸入投与したときの血漿中 FF の薬物動態パラメータ

投与日	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h)[注 1)]	AUC (pg·h/mL)[注 2)]
投与初日 (1 日目)	36.50 (30.72, 43.36)	0.50 (0.25 - 1.00)	224.6 (161.6, 312.3)
最終投与日 (11 日目)	62.31 (54.28, 71.52)	2.00 (0.08 - 3.00)	743.8 (659.5, 838.9)

幾何平均値（95%信頼区間）、12 例

注 1) 中央値（範囲）

注 2) 1 日目：投与 0 時間から最終測定時点の AUC（$AUC_{0\text{-}t}$）
11 日目：投与 0 時間から投与間隔の AUC（$AUC_{0\text{-}\tau}$）

(2) 気管支喘息患者

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

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

投与量 (μg)	VI			FF		
	例数	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{0\text{-}24}$ (pg·h/mL)	例数	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{0\text{-}24}$ (pg·h/mL)
日本人						
VI/FF 25/100	14	113.3 (38.7, 243.7)	139.1 (117.2, 159.0)	14	18.0 (11.8, 26.1)	348.6 (214.7, 510.8)
VI/FF 25/200	13	144.9 (63.4, 236.1)	146.1 (119.4, 168.0)	13	42.4 (28.2, 59.7)	605.1 (489.2, 871.8)
白人						
VI/FF 25/100	660	42.2 (39.7, 44.9)	165.7 (160.2, 171.4)	492	15.2 (14.9, 15.6) 注 1)	232.2 (226.0, 238.5) 注 1)
VI/FF 25/200				471	30.0 (29.1, 30.8) 注 1)	471.6 (459.0, 484.2) 注 1)

幾何平均値（95%信頼区間）

注 1) VI/FF 又は FF 単剤投与群から算出した。

(3) 慢性閉塞性肺疾患患者

日本人及び白人の慢性閉塞性肺疾患患者に VI/FF を反復吸入投与したときの曝露量の推定値（母集団薬物動態解析）は以下のとおりである。

日本人及び白人の慢性閉塞性肺疾患患者に VI/FF を反復吸入投与したときの血漿中の VI 及び FF の曝露量（母集団薬物動態解析による推定値）

投与量 (μg)	VI			FF		
	例数	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{0\text{-}24}$ (pg·h/mL)	例数	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{0\text{-}24}$ (pg·h/mL)
日本人						

VI/FF 25/100	11	60.7 (28.9, 97.0)	262.3 (174.1, 384.0)	11	17.1 (8.3, 36.6)	255.2 (151.4, 422.5)
白人						
VI/FF 25/100	280	41.7 (17.4, 85.5)	257.0 (147.8, 500.3)	298	11.6 (4.3, 30.9)	179.3 (82.3, 363.7)

幾何平均値（95%信頼区間）

2. VI/FF 投与時の血中濃度

日本人健康成人男性 16 例に VI/FF 50/800μg を単回吸入投与したときの血漿中 VI 及び FF の薬物動態パラメータは以下のとおりである。血漿中 VI 及び FF 濃度は、それぞれ投与後 5 分及び 2 時間（中央値）までに C_{max} に達した。

日本人健康成人男性に VI/FF 50/800μg を単回吸入投与したときの血漿中 VI 及び FF の薬物動態パラメータ

測定薬物	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h)[注 1)]	$AUC_{0\text{-}t}$ (pg·h/mL)
VI	424 (351, 512)	0.08 (0.08 - 0.08)	223 (177, 280)
FF	71.4 (58.0, 88.0)	2.00 (0.08 - 4.00)	1015 (627, 1643)

幾何平均値（95%信頼区間）、16 例
注 1) 中央値（範囲）

3. 分布

外国人の健康被験者 16 例に VI 55μg 及び FF 250μg 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 165 及び 661L と大きかった。VI 及び FF の血球結合は低かった。また、VI 及び FF の *in vitro* でのヒト血漿蛋白結合率は、それぞれ 93.9 及び 99%超と高かった。

4. 代謝

In vitro 試験において、ヒトで VI 及び FF は主に CYP3A4 で代謝された。VI は主に O-脱アルキル化された代謝物が生成し、FF は S-フルオロメチルカルボチオエート基が加水分解された代謝物が生成する。

5. 排泄

日本人の健康被験者 16 例に VI/FF 50/800μg を単回吸入投与したときの血漿中 FF のみかけの消失半減期は約 27 時間であった。外国人の健康被験者 16 例に VI/FF 100/800μg を単回吸入投与したときの血漿中 VI のみかけの消失半減期は約 2.5 時間であった。外国人の健康被験者 5 例に ^{14}C-FF 2mg を単回経口投与した際に放射能は主に代謝物として糞中に排泄され、放射能の尿中排泄率は 1%未満であった。外国人の健康被験者 6 例に ^{14}C-VI 200μg を単回経口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 70 及び 30%であった。

6. 薬物相互作用

VI と FF を臨床最大用量で吸入投与した際に臨床的な薬物相互作用は確認されていない。

外国人の健康被験者 18 例に VI/FF 25/200μg と CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾール 400mg 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 $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} はそれぞれ 65 及び 22%増加し、FF の $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} はそれぞれ 36 及び 33%増加した。

7. 特別な母集団

(1) 腎機能低下者（外国人）

重度の腎機能低下者（CLcr：30mL/分未満）9 例に VI/FF 25/200μg を 1 日 1 回 7 日間吸入投与したときの血漿中の VI の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ はそれぞれ 8 及び 56%増加し、FF の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ はそれぞれ 4 及び 9%低下した。

(2) 肝機能低下者（外国人）

軽度及び中等度の肝機能低下者（Child-Pugh スコア：A 又は B）各 9 例に VI/FF 25/200μg、重度の肝機能低下者（Child-Pugh スコア：C）8 例に VI/FF 12.5/100μg を 1 日 1 回 7 日間吸入投与したときの FF の $AUC_{0\text{-}24}$ は健康被験者に比べて最大約 3 倍に増加した。投与量で補正した FF の曝露量は中等度及び重度の肝機能低下者（Child-Pugh スコア：B 又は C）で同程度であった。軽度及び中等度の肝機能低下者（Child-Pugh スコア：A 又は B）に VI/FF 25/200μg、重度の肝機能低下者（Child-Pugh スコア：C）に VI/FF 12.5/100μg を 7 日間投与したときの VI の C_{max} 及び AUC は健康被験者と同様であった。

8. 心電図に対する影響（外国人）

健康成人男女 73 例に VI/FF 25/200μg 又は VI/FF 100/800μg を 1 日 1 回 7 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）は、VI/FF 25/200μg 群の投与後 30 分で 4.5（6.9）msec、VI/FF 100/800μg 群の投与後 30 分で 9.6（12.0）msec であった（本剤の承認された通常用量は、VI/FF 25/100μg 1 日 1 回であり、気管支喘息における最大投与量は VI/FF 25/200μg 1 日 1 回である。（「用法・用量」の項参照））

【臨床成績】

1. 気管支喘息

(1) **第Ⅲ相国際共同試験（日本人を含む）**

1) 低用量～中用量 ICS 又は低用量の ICS/LABA で治療中の成人気管支喘息患者 609 例（日本人患者 50 例を含む）を対象に実施した 12 週間の無作為化二重盲検並行群間比較試験（試験 1[2J]）において、レルベア 100 エリプタを 1 日 1 回吸入投与したときの結果、及び高用量 ICS 又は中用量の ICS/LABA で治療中の成人気管支喘息患者 586 例（日本人患者 36 例を含む）を対象に実施した 24 週間の無作為化二重盲検並行群間比較試験（試験 2[3J]）において、レルベア 200 エリプタを 1 日 1 回吸入投与したときの結果は下表のとおりであった。

試験 1

		VI/FF 25/100μg 群	FF 100μg 群	プラセボ群
トラフ FEV_1 (L)	ベースライン	2.344 ± 0.642 (201)	2.290 ± 0.617 (205)	2.334 ± 0.626 (203)
	投与 12 週後	2.698 ± 0.804 (200)	2.611 ± 0.762 (203)	2.576 ± 0.844 (193)
	変化量	0.354 ± 0.484 (200)	0.321 ± 0.452 (203)	0.222 ± 0.468 (193)
	プラセボ群との差［95%信頼区間］[注 1)] p 値[注 1)]	0.172 [0.087, 0.258] p<0.001	0.136 [0.051, 0.222] p=0.002	
	FF 100μg 群との差［95%信頼区間］[注 1)] p 値[注 1)]	0.036 [-0.048, 0.120] p=0.405		

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

試験 2

		VI/FF 25/200μg 群	FF 200μg 群	フルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）500μg 1 日 2 回投与群
トラフ FEV_1 (L)	ベースライン	2.129 ± 0.654 (191)	2.190 ± 0.676 (193)	2.138 ± 0.673 (194)
	投与 24 週後	2.538 ± 0.856 (193)	2.426 ± 0.855 (187)	2.310 ± 0.769 (191)
	変化量	0.388 ± 0.474 (187)	0.218 ± 0.495 (186)	0.173 ± 0.390 (190)
	FP 500μg 1 日 2 回投与群との差［95%信頼区間］[注 1)] p 値[注 1)]	0.210 [0.127, 0.294] p<0.001	0.018 [-0.066, 0.102]	
	FF 200μg 群との差［95%信頼	0.193 [0.108, 0.277] p<0.001		

	区間］注1) p 値注1)		

平均値±標準偏差（例数）

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

2) 低用量～高用量 ICS 又は低用量～中用量 ICS/LABA で治療中の成人気管支喘息患者 2019 例（日本人患者 62 例を含む）を対象に実施した最大 76 週間の無作為化二重盲検並行群間比較試験[4]において、レルベア 100 エリプタ 1 日 1 回吸入投与したときの重度の喘息増悪発現のリスクは、下表のとおりであった。

	VI/FF 25/100μg 群	FF 100μg 群
増悪割合（例数）	15% (154/1009)	18% (186/1010)
ハザード比 ［95%信頼区間］注1) p 値注1)	0.795 [0.642, 0.985] p=0.036	

注 1）投与群、ベースラインの FEV_1 トラフ値、性別、年齢及び地域を説明変数とした Cox 比例ハザードモデル

また、投与 36 週後におけるトラフ FEV_1 値の測定結果は下表のとおりであった。

	VI/FF 25/100μg 群	FF 100μg 群
ベースライン	2.216 ± 0.643 (1009)	2.193 ± 0.640 (1010)
投与 36 週後	2.566 ± 0.826 (926)	2.452 ± 0.852 (902)
変化量	0.352 ± 0.488 (926)	0.261 ± 0.499 (902)
FF 100μg 群との差 ［95%信頼区間］注1) p 値注1)	0.083 [0.044, 0.123] p<0.001	

平均値±標準偏差（例数）

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

(2) **国内臨床試験**[5]

日本人の成人気管支喘息患者 243 例を対象に実施した 52 週間の非盲検長期投与試験において、レルベア 100 エリプタ及びレルベア 200 エリプタを 1 日 1 回投与したところ、PEF は投与 12 週目に改善が認められ、治療期間を通じて維持された。

(3) **海外臨床試験**[6]

成人気管支喘息患者 806 例を対象に実施した 24 週間の二重盲検比較試験において、レルベア 100 エリプタ 1 日 1 回投与と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（以下、SALM/FP）50/250μg 1 日 2 回投与を比較した結果、肺機能及び症状に関する評価項目に投与群間の有意差はなかった［FEV_1 加重平均値（0～24 時間）の投与前からの変化量の調整済治療群間差：－0.037L（95%信頼区間 －0.088, 0.015L、p=0.162）］。

2. 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）

(1) **第Ⅲ相国際共同試験（日本人を含む）**

慢性閉塞性肺疾患患者 1620 例（日本人患者 370 例含む）を対象に実施した 12 週間の二重盲検比較試験において、レルベア 100 エリプタを 1 日 1 回 12 週間投与したときのトラフ FEV_1(L) は、下表のとおりであった。

	VI/FF 25/100μg 群	VI 25μg 群
症例数	806 例	814 例
投与 12 週後	1.410 ± 0.465 (760)	1.391 ± 0.476 (750)
変化量	0.117 ± 0.215 (759)	0.082 ± 0.212 (749)
VI 25μg 群との差 ［95%信頼区間］注1) p 値注1)	0.034 [0.014, 0.055] p=0.001	

平均値±標準偏差（例数）

注 1）投与群、可逆性（層）、ベースライン値、地域、来院日、来院日とベースライン値の交互作用、来院日と投与群の交互作用を説明変数とした反復測定モデル

(2) **国内臨床試験**[7]

日本人の慢性閉塞性肺疾患患者 187 例を対象に実施した 52 週間の二重盲検長期投与試験において、レルベア 100 エリプタ（60 例）を 1 日 1 回投与したところ、治験期間を通し FEV_1 の改善が維持された。

(3) **海外臨床試験**

1) 慢性閉塞性肺疾患患者を対象に実施した試験 1 及び試験 2（それぞれ 1622 例及び 1633 例）の 2 つの 52 週間の二重盲検比較試験[8]において、レルベア 100 エリプタ 1 日 1 回投与群での中等度又は重度の慢性閉塞性肺疾患の増悪発現のリスク（中等度又は重度の増悪年間発現率）は、下表のとおりであった。

	試験 1		試験 2	
	VI/FF 25/100μg 群	VI 25μg 群	VI/FF 25/100μg 群	VI 25μg 群
症例数	403 例	409 例	403 例	409 例
年間発現率注1)	0.70 (401)	1.05 (407)	0.90 (401)	1.14 (402)
年間発現率比 ［95%信頼区間］注2) p 値注2)	0.66 [0.54, 0.81] p<0.001		0.79 [0.64, 0.97] p=0.024	
減少率 ［95%信頼区間］注2)	34% [19, 46]		21% [3, 36]	

注 1）最小二乗平均値（例数）

注 2）投与群、スクリーニング時の喫煙状況（層）、ベースラインの疾患重症度（投与 1 日目の投与前の FEV_1 の予測値に対する割合）及び地域を説明変数とし、治療期間の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

2) 慢性閉塞性肺疾患患者（それぞれ 519 例、511 例）を対象に実施したレルベア 100 エリプタ 1 日 1 回投与と SALM/FP 50/250μg 1 日 2 回投与を比較した 2 つの二重盲検比較試験[9]の結果、FEV_1 加重平均値（0～24 時間）の変化量において 1 つの試験では投与群間に有意差が認められた［FEV_1 加重平均値（0～24 時間）の投与前からの変化量の調整済治療群間差：0.080L（95%信頼区間 0.037, 0.124、p<0.001）］が、他方の試験では投与群間に有意差は認められなかった［FEV_1 加重平均値（0～24 時間）の投与前からの変化量の調整済治療群間差：0.029L（95%信頼区間 －0.022, 0.080、p=0.267）］。

【薬効薬理】

フルチカゾンフランカルボン酸エステル（以下、FF）は合成コルチコステロイドの一種であり、炎症性サイトカイン産生の抑制、抗炎症蛋白発現の促進、上皮細胞の保護及び好酸球浸潤の抑制などの作用を介して、ラットの卵白アルブミン誘発肺好酸球増加症モデルなど複数のアレルギー疾患モデルにおける症状を抑制する[10]。ビランテロールトリフェニル酢酸塩（以下、VI）は新規の長時間作動型吸入 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一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。ヒト末梢血単核球を用いた *in vitro* 併用試験において VI は FF の TNF-α 誘発 IL-8 放出抑制作用を増強した。

【有効成分に関する理化学的知見】

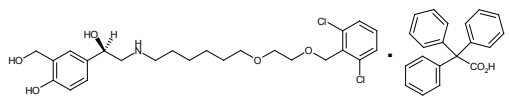
一般名：ビランテロールトリフェニル酢酸塩（Vilanterol Trifenatate）

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

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

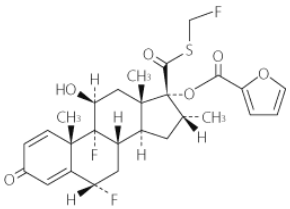
分子量：774.77

構造式：



性　状：白色の粉末である。

一般名：フルチカゾンフランカルボン酸エステル（Fluticasone Furoate）
化学名：6α,9-Difluoro-17β-[(fluoromethylsulfanyl)carbonyl]-11β-hydroxy-16α-methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17α-yl furan-2-carboxylate
分子式：$C_{27}H_{29}F_3O_6S$
分子量：538.58
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】
レルベア 100 エリプタ 14 吸入用×1
レルベア 100 エリプタ 30 吸入用×1
レルベア 200 エリプタ 14 吸入用×1
レルベア 200 エリプタ 30 吸入用×1

【主要文献】

1) Nakahara N, et al.: Int J Clin Pharmacology and Therapeutics, 51 (8), 660-671 (2013)
2) Bleecker ER, et al.: J Allergy Clin Immunol Pract, 2 (5), 553-561 (2014)
3) O'Byrne PM, et al.: Eur Respir J, 43 (3), 773-782 (2014)
4) Bateman ED, et al.: Thorax, 69 (4), 312-319 (2014)
5) 村木 正人ほか: アレルギー・免疫, 20 (10), 1496-1511 (2013)
6) Woodcock A, et al.: Chest, 144 (4), 1222-1229 (2013)
7) 南方 良章ほか: 呼吸, 32 (10), 956-967 (2013)
8) Dransfield MT, et al.: Lancet Respir Med, 1 (3), 210-223 (2013)
9) Dransfield MT, et al.: Respir Med, 108 (8), 1171-1179 (2014)
10) McCormack PL, et al.: Drugs, 67, 1905-1915 (2007)

【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）

製造販売元（輸入）
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　GSK ビル
http:// jp.gsk.com

®：登録商標

1.8.2.　効能・効果及びその設定根拠

1.8.2.1.　効能・効果

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）

1.8.2.2.　効能・効果の設定根拠

フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（FF/VI）は、エリプタ®を用いて経口吸入する吸入ステロイド薬（ICS）である FF 及び長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）である VI の配合剤である。

ICS と LABA の併用療法は、本邦及び海外において慢性閉塞性肺疾患（COPD）及び喘息に対して確立された治療法であり、ガイドラインにおいても推奨されている [GOLD, 2015; JRS COPD, 2013; GINA, 2014; JGL Asthma, 2015]。本邦においては、フルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）とサルメテロールキシナホ酸塩（SALM）の配合剤であるアドエア®（FP/SALM）及びブデソニドとホルモテロールフマル酸塩の配合剤であるシムビコート®が、「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）」を効能・効果として承認されている。

FF/VI の「COPD の諸症状の緩解」に対する効能・効果については、国内外の COPD のガイドライン、類薬の効能・効果及び以下に示す FF/VI の日本人を含む全被験者集団による臨床試験成績に基づき設定した。日本人集団への適用は、本邦から参加した第 III 相国際共同試験において FF/VI の民族差を評価することにより検討した。

以下に、日本人における FF/VI の民族差に関する評価及び効能・効果の設定の根拠となった臨床試験成績について記載する。

FF/VI の民族差に関する評価

COPD の第 III 相国際共同試験のうち、本邦からは 3 試験（HZC112206 試験、HZC112207 試験及び 200820 試験）に参加し、FF/VI の民族差について評価した。その結果、日本人被験者で評価した FF/VI 及び各配合成分に関連する結果の大部分は、全被験者集団で認められた結果とおおむね一致していた（2.5.4.4.）。

日本人被験者と全被験者集団の間に一貫性が示され、臨床的に意義のある民族差は認められなかったことから、FF/VI の効能・効果の設定においては、FF/VI の臨床開発プログラム全体の評価結果を日本人集団に適用することは妥当であると判断した。

効能・効果の設定根拠となった臨床試験成績

FF/VI の COPD に係る臨床開発プログラムでは、COPD 患者における VI、及び喘息患者における FF の後期第 II 相試験成績より、第 III 相試験にて評価する FF/VI としての用量及び用法を設定した。

COPD 患者を対象とした VI の後期第 II 相試験（B2C111045 試験）の結果、VI 25 μg 1 日 1 回投与の COPD 患者における有効性が確認された（2.5.4.1.1.）。

FF については、COPD 患者では ICS による肺機能改善はごくわずかしか示されないことから、COPD 患者における FF の第 II 相用量設定試験は実施せず、喘息患者における後期第 II 相試験の結果に基づき、FF 50 μg、100 μg、200 μg 1 日 1 回投与の 3 用量を第 III 相試験の FF の用量として選択した（2.5.4.1.2.）。

第 III 相試験は COPD 患者を対象として実施し、FF/VI の 3 用量（50/25 μg、100/25 μg、200/25 μg 1 日 1 回投与）について有効性を検討した結果、FF/VI 100/25 μg 1 日 1 回投与が COPD 患者の治療に対する妥当な用量であると考えられた。

COPD 患者の肺機能への効果を評価した 6 か月投与の HZC112206 試験及び HZC112207 試験において、FF/VI 100/25 μg 1 日 1 回投与は、FEV_1 加重平均値（0～4 時間）及び FEV_1 トラフ値を FF 100 μg 1 日 1 回投与及びプラセボと比較して有意に改善させた。

過去 1 年以内に増悪歴を有する COPD 患者を対象とした HZC102871 試験及び HZC102970 試験では、FF/VI 100/25 μg 1 日 1 回投与は、VI 25 μg 1 日 1 回投与と比較し、中等度から重度の COPD 増悪発現率を有意に減少させ、その他の臨床症状に関する評価項目（中等度又は重度の COPD 増悪が最初に発現するまでの期間、全身性／経口ステロイド薬が必要な COPD 増悪の年間発現率、救済薬使用、夜間覚醒及び症状）においても、改善効果を示すことが確認された。

またこれらの第 III 相試験（HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102871 試験及び HZC102970 試験）終了後に実施した 200820 試験では、同じく過去 1 年以内に増悪歴を有する COPD 患者を対象とし肺機能に対する FF/VI における FF の上乗せ効果を評価した。その結果、FF/VI 100/25 μg 1 日 1 回投与は、VI 25 μg 1 日 1 回投与と比較し、FEV_1 トラフ値において統計学的に有意な改善を示した。

更に、COPD 患者を対象として FF/VI 100/25 μg 1 日 1 回投与を既存の ICS/LABA 配合剤（FP/SALM 1 日 2 回投与）と比較する 3 試験（HZC113107 試験、HZC113109 試験及び HZC112352 試験）を行った。これらの試験結果は一貫したものではなかったが、FF/VI 100/25 μg 1 日 1 回投与は、肺機能改善効果において、FP/SALM 1 日 2 回投与と少なくとも同程度の効果を有することが示唆された（2.5.4.3.）。

以上の結果より、FF/VI 100/25 μg 1 日 1 回投与は、COPD 患者における肺機能、及び中等度もしくは重度の増悪を含む臨床症状を改善し、肺機能改善効果においては、類薬である FP/SALM と少なくとも同程度の効果を示すことが示唆された。

1.8.2.3.　　結論

以上の成績から、FF/VI 100/25 μg 1 日 1 回投与は ICS/LABA を必要とする COPD 患者において有効性を示し、その効果は国内で汎用されている類薬と同程度であると示唆された。このことから、「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）」を効能・効果として、更に「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。」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 Asthma (GINA). From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. Available from www.ginasthma.org.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. Global Initiative for Chronic Obstructive
Lung Disease (GOLD) 2015. Available from www.goldcopd.org.

喘息予防・管理ガイドライン(JGL Asthma)2015 作成委員会. 喘息予防・管理ガイドライン 2015. 東京:協和企画; 2015. Available on request

日本呼吸器学会（JRS）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.東京:メディカルレビュー社; 2013. Available on request

1.8.3.　用法・用量及びその設定根拠

1.8.3.1.　用法・用量

1.　気管支喘息：
通常、成人にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 μg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 μg）を 1 日 1 回吸入投与する。
なお、症状に応じてレルベア 200 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 μg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 200 μg）を 1 日 1 回吸入投与する。
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：
通常、成人にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 μg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 μg）を 1 日 1 回吸入投与する。

1.8.3.1.1.　用法・用量の設定根拠

慢性閉塞性肺疾患（COPD）を対象とした第 III 相試験で検討する各薬剤の用量は以下のように選択した。フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（FF/VI）の用量は、FF と VI との間に薬物動態（PK）及び薬力学（PD）的な薬物相互作用が認められなかったため、COPD 患者に加えて喘息患者を対象とした各配合成分における後期第 II 相試験の結果に基づいて設定した（2.5.4.1.）。VI の用量設定については、FF と VI の間に PK/PD の相互作用は認められなかったため、第 III 相試験では FF/VI における VI の用量設定は必要ないものとみなした。FF の用量設定については、COPD 患者を対象とした FF 単剤の用量設定試験は行わず、喘息患者を対象とした用量設定試験の結果を参考に、COPD 患者を対象とした第 III 相試験で検討する FF/VI としての FF の用量を選択した。

第 III 相試験では、FF/VI の用量を決定するために、3 用量（FF/VI 50/25 μg、100/25 μg 及び 200/25 μg）を検討した。主要な有効性試験として 4 つの第 III 相試験（HZC112206、HZC112207、HZC102871 及び HZC102970 試験）を実施し、これらの結果から、COPD 患者における申請用量として FF/VI 100/25 μg と設定した（2.5.4.3.）。

4 つの第 III 相試験のうち 2 つの臨床試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）に加えて、新たに実施した肺機能に対する FF/VI 100/25 μg における FF の上乗せ効果を検討した 200820 試験に本邦から参加し、有効性及び安全性における民族差を評価し、日本人における用法・用量の妥当性を検討した。その結果、日本人被験者集団の結果の大部分は、全被験者集団で認められた結果と概ね一致しており、FF/VI の PK における民族差は FF/VI の有効性又は安全性に臨床的に意義のある違いをもたらすものではないと考えられたため、日本人の被験者において全被験者集団で認められた有効性及び安全性の結果と同様の有効性及び安全性が期待できると判断した。従って、FF/VI の臨床開発プログラム全体を通して選択された用法・用量を、日本人集団に適用することは妥当であると判断した（2.5.4.4.）。

また、これらの結果に加えて国内長期投与試験（HZC114156 試験）を実施し、日本人の COPD 患者における FF/VI 100/25 μg、1 日 1 回投与における安全性及び忍容性が確認された。

用法・用量の設定根拠となった第 II 相試験及び第 III 相試験について、以下に記載する。

有効性

VI の 1 日投与回数の設定

VI の投与間隔は、喘息患者を対象に投与間隔（1 日 1 回と 1 日 2 回の比較）を検討した HZA113310 試験より選択した。

本試験では、FEV_1 加重平均値（0～24 時間）及び FEV_1 トラフ値に関して、全ての投与群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、投与間隔の検討に関する VI 12.5 μg 1 日 1 回投与と VI 6.25 μg 1 日 2 回投与で FEV_1 加重平均値（0～24 時間）にみられた改善効果は同程度であり、1 日用量が同じ患者では 1 日 2 回投与に 1 日 1 回投与を上回る利点は認められなかった（2.7.3.4.1.1.）。

VI の投与量の設定

第 III 相試験で用いた VI の用量は、COPD 患者を対象とした B2C111045 試験のデータに加えて、喘息患者を対象とした同じ範囲の VI 用量を検討した B2C109575 試験のデータにより、VI の用量反応性を示す補助的なエビデンスを得た。第 II 相試験のデータ全体を考慮して、VI 25 μg 1 日 1 回を第 III 相試験で検討する適切な用量として選択した。

B2C111045 試験では、プラセボを対照として、5 用量（3 μg、6.25 μg、12.5 μg、25 μg 及び 50 μg 1 日 1 回投与）の VI の効果を評価した。主要評価項目である FEV_1 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、試験が検出力を有する変化量の基準値（130 mL 以上）を超えていたのは VI 25 μg 及び VI 50 μg のみであった。更に、投与 1 日目及び投与 28 日目の FEV_1 加重平均値（0～24 時間）、朝及び夜の PEF、無症状期間の割合を含む副次的及びその他の有効性の評価項目でも VI 25 μg 及び 50 μg では VI 12.5 μg よりも明らかに大きな改善が認められた。また、可逆性がない集団（サルブタモール投与後の FEV_1 の変化が 12%未満かつ 200 mL 未満）で VI 25 μg で得られる効果に比べ VI 50 μg で付加される効果はほぼないことから、VI 25 μg が COPD 患者に対する適切な用量であることが示された（2.7.3.2.2.2.）。

B2C111045 試験と同じ用量段階の VI を検討した喘息患者を対象とした後期第 II 相試験 B2C109575 試験では、主要評価項目である FEV_1 トラフ値において、VI 25 μg が適切な用量であることが示された（2.7.3.2.3.2.1.）。

これらの 2 試験で認められた結果から、VI 25 μg が適切な用量であることが確認された。以上より第 III 相試験で検討する FF/VI の配合成分としての VI の用法・用量として 25 μg 1 日 1 回投与を選択した（2.7.3.4.1.2.）。

FF の 1 日投与回数の設定

COPD 患者では吸入ステロイド剤（ICS）による肺機能改善はごくわずかしか認められないことから、COPD 患者を対象とした FF 単剤の用量設定試験は行わなかった。第 III 相試験で検討する FF/VI の配合成分としての FF の投与間隔は、喘息患者を対象に、FF 200 μg 1 日 1 回投与及び FF 100 μg 1 日 2 回投与したときの有効性を比較することを目的として実施した FFA112202 試験より、FF 200 μg 1 日 1 回投与の FF 100 μg 1 日 2 回投与に対する非劣性が示され、FF 200 μg 1 日 1 回投与を支持するエビデンスが得られた（2.7.3.4.2.1）。

FF の投与量の設定

喘息患者を対象とした FF の 3 つの後期第 II 相試験（FFA109687、FFA109685 及び FFA109684 試験）を用いて、COPD 患者を対象とした第 III 相試験における FF/VI として検討するべき FF の用量設定を行った。これらの試験の結果、COPD 患者に対する第 III 相試験で FF/VI の配合剤としての FF の適切な用量として 50 μg 、100 μg 及び 200 μg を選択した（2.7.3.4.2.2）。

FF/VI の用法・用量の検証

FF/VI の朝投与と夜投与の比較

喘息患者を対象として、FF/VI 100/25 μg 1 日 1 回投与の投与時期（朝又は夜）が有効性に及ぼす影響を検討した HZA114624 試験において、FF/VI 100/25 μg の朝及び夜投与は、いずれもプラセボと比較して、全ての評価時点で FEV_1 加重平均値（0～24 時間）を臨床的有意かつ同程度に増加させた。また、FF/VI を朝又は夜投与した際の FEV_1 の日内変動は小さく、プラセボの投与では早朝（夜投与後約 6～12 時間後：午前 3 及び 9 時頃に相当）の FEV_1 の低下がみられたが FF/VI の投与ではみられなかった（2.7.3.4.6.）。

喘息と COPD で気管支拡張剤に対する日内反応が異なるという根拠はないことから、喘息患者を対象に気管支拡張効果を検討した本試験結果は COPD 患者に適用することは妥当と判断した。

FF/VI の第 III 相試験における用量の検証

HZC112206 及び HZC112207 試験は、COPD 患者を対象に FF/VI、各配合成分及びプラセボを投与し、有効性及び安全性を評価する第 III 相試験である。

HZC112206 試験は、FF/VI 50/25 μg、FF/VI 100/25 μg、FF 100 μg、VI 25 μg 又はプラセボの 5 群を 1 日 1 回 24 週間投与し、HZC112207 試験は、FF/VI 100/25 μg、FF/VI 200/25 μg、FF 100 μg、FF 200 μg、VI 25 μg 又はプラセボの 6 群を 1 日 1 回 24 週間投与し、有効性及び安全性を評価した。両試験の複合主要評価項目である FEV_1 加重平均値及び FEV_1 トラフ値について FF/VI の 3 用量（50/25 μg、100/25 μg 及び 200/25 μg 1 日 1 回投与）とプラセボを比べた結果、いずれの用量においても臨床的に意義のある改善が認められた。また、臨床症状における改善効果（救済薬使用、夜間覚醒及び症状）についても、FF/VI はプラセボと比較していずれの用量においても改善が認められた。更に、FEV_1 加重平均値における FF/VI 100/25 μg と FF 100 μg の比較により、FF/VI 100/25 μg における VI 25 μg の上乗せ効果が示された。また、FF/VI 100/25 μg では FF 100 μg と比べて臨床症状の改善（救済薬使用、夜間覚醒及び症状の減少）が認められた。

HZC102871 及び HZC102970 試験は、中等度及び重度の増悪の年間発現率を主要評価項目として、過去 1 年以内に COPD 増悪歴を有する COPD 患者を対象に、FF/VI 50/25 μg、100/25 μg、200/25 μg 及び VI 25 μg を 1 日 1 回 52 週間投与した時の有効性及び安全性を比較する、同一デザインの第 III 相試験である。

COPD 患者の ICS の効果は、肺機能に対してはわずかであるが、COPD の増悪の減少等の症状の評価項目に対する効果が ICS の効果を評価する上で臨床的に重要である。従って、1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）において、FF/VI に対するさまざまな用量の FF の上乗せ効果を評価することは、FF/VI の用法・用量設定において、最も重要であると考えた。

併合解析用データを含む、2 つの 1 年間の増悪試験（HZC102871 及び HZC102970 試験）の結果、FF/VI の 3 用量のいずれも VI 25 μg と比べて、中等度及び重度の COPD の増悪の年間発現率（主要評価項目）を低下させたことから、FF/VI の重要な臨床的ベネフィットが示された。なお、FF/VI 200/25 μg は FF/VI 100/25 μg と比べて、主要評価項目である中等度及び重度の増悪の年間発現率を更に低下させる効果は認められず、また、FF/VI 50/25 μg は FF/VI 100/25 μg より効果が小さかった。これらの結果より、COPD 患者に対する用量として FF/VI 100/25 μg を選択した。

増悪に関する副次評価項目（中等度又は重度の COPD 増悪が最初に発現するまでの期間、全身性／経口ステロイド薬が必要な COPD 増悪の年間発現率）の結果も、この主要評価項目の結果を支持するものであった（2.5.4.3.3.及び 2.7.3.4.5.）。

安全性

FF/VI は ICS/LABA であり、その薬理学的作用はよく認知されている。FF/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、臨床開発プログラムにおいて評価を行った。その結果、FF/VI の安全性プロファイルは、ICS/LABA のクラスエフェクトと概ね一致していた。これらのデータは、COPD 患者に対し FF/VI 100/25 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 FF/VI 100/25 μg、1 日 1 回での 52 週間投与時の忍容性が確認された（2.5.5.）。

1.8.3.1.2.　　用法・用量についての結論

以上のことから、COPD 患者に対する本剤の用法・用量は、国内外で同一の用法・用量とすることは妥当であると判断し、本剤の用法・用量は「通常、成人にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 μg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 μg）を 1 日 1 回吸入投与する。」とした。

1.8.4.　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
【禁忌】（次の患者には投与しないこと） (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者［ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある。］	2015 年 11 月改訂添付文書（第 4 版）から変更なし。
効能・効果に関連する使用上の注意 **1.　気管支喘息** (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。 (2) 患者に対し、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。 **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** 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。	**1.**：2015 年 11 月改訂添付文書（第 4 版）から変更なし。 **2.**：本剤は慢性閉塞性肺疾患の急性増悪時の治療のために使用する薬剤ではないことから記載した。
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。（「過量投与」の項参照）	2015 年 11 月改訂添付文書（第 4 版）から変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
【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)　結核性疾患又は感染症の患者［ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある。］ (2)　心疾患を有する患者［上室性頻脈、期外収縮等の不整脈、QT 延長があらわれるおそれがある。］ (3)　肝障害のある患者［本剤の血中濃度が増加し、全身性の作用が発現する可能性が高くなるおそれがある。］	2015 年 11 月改訂添付文書（第 4 版）から変更なし。
2.　重要な基本的注意	
(1)　本剤は既に起きている気管支喘息の発作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よう患者を指導すること。	(1)：慢性閉塞性肺疾患患者への注意喚起でもあるため記載を追加した。
(2)　本剤の投与期間中に発現する気管支喘息の急性の発作又は慢性閉塞性肺疾患の急性増悪に対しては、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤等の他の適切な薬剤を使用するよう患者に注意を与えること。 また、その薬剤の使用量が増加したり、あるいは効果が十分でなくなってきた場合には、疾患の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し医師の治療を求めるよう患者に注意を与えること。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ので、喘息患者では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。	(2)：慢性閉塞性肺疾患患者への注意喚起でもあるため記載を追加した。ただし、ステロイド療法の強化に関しては喘息患者における対応であることを明記した。
(3)　本剤の投与終了後に症状の悪化があらわれることがあるので、患者自身の判断で本剤の使用を中止することがないよう指導すること。また、投与を中止する場合には観察を十分に行うこと。	(3)医師への注意喚起を明記した。
(4)　他の吸入薬と同様に、本剤の吸入後にも喘鳴の増加を伴う奇異性気管支痙攣があらわれることがある。気管支痙攣が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、短時間作動型気管支拡張剤による治療を行うこと。また、患者を評価し、必要に応じて他の治療法を考慮すること。	(4)：2015 年 11 月改訂添付文書（第 4 版）から変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
2.　重要な基本的注意 (5)　本剤の投与期間中に喘息に関連した事象及び喘息の悪化があらわれることがある。本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、患者自身の判断で本剤の吸入を中止せずに、医師に相談するよう指導すること。 (6)　全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、吸入ステロイド剤の投与により全身性の作用（クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障を含む）が発現する可能性があるので、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適切な処置を行うこと。 (7)　慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした国際共同臨床試験及び海外臨床試験において、肺炎の発現が本剤の用量依存的に増加することが報告されている。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。（「重大な副作用」の項参照） (8)　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。 (9)　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）	(5), (6)：2015 年 11 月改訂添付文書（第 4 版）から変更なし。 (7)：慢性閉塞性肺疾患の適応を追加するに当たり、肺炎に対する注意喚起に係る情報を「重大な副作用」の項に追加したため参照先を記載した。 (8), (9)：2015 年 11 月改訂添付文書（第 4 版）から変更なし。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

3.　相互作用

フルチカゾンフランカルボン酸エステル及び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。

併用注意（併用に注意すること）

<table>
<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>
<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>副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。なお、本剤とケトコナゾール（経口剤）を併用した臨床薬理試験において、血中のビランテロール及びフルチカゾンフランカルボン酸エステ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、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。（「薬物動態」の項参照）</td></tr>
<tr><td>β遮断薬</td><td>本剤の作用が減弱するおそれがある。</td><td>β受容体において本剤と競合する。</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>
</table>

</td><td>**3.**：2015年11月改訂添付文書（第4版）から変更なし。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
4.　副作用 **気管支喘息** 第Ⅲ相国際共同試験 3 試験において、本剤が投与された総症例 1407 例（日本人 61 例を含む）中 100 例（7.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発声障害 19 例（1.4%）、口腔カンジダ症 12 例（0.9%）であった。日本人 61 例中、臨床検査値異常を含む副作用が報告された症例は 7 例（11.5%）であった。その主なものは、発声障害 3 例（4.9%）、口腔カンジダ症 2 例（3.3%）であった。（承認時） 国内長期投与試験において、本剤が投与された総症例 153 例中 40 例（26.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、口腔カンジダ症 16 例（10.5%）、発声障害 10 例（6.5%）であった。（承認時）	2015 年 11 月改訂添付文書（第 4 版）から変更なし。
慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫） 第Ⅲ相国際共同試験 3 試験及び第Ⅲ相海外臨床試験 2 試験において、本剤が投与された総症例 2022 例中 196 例（9.7%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、口腔カンジダ症 77 例（3.8%）、中咽頭カンジダ症 22 例（1.1%）、肺炎 8 例（0.4%）、発声障害 8 例（0.4%）であった。（承認時） 国内長期投与試験において、本剤が投与された総症例60例中12例（20.0%）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、発声障害6例（10.0%）、尿中遊離コルチゾール減少2例（3.3%）であった。（承認時）	慢性閉塞性肺疾患患者において本剤の安全性を検討した国内外の臨床試験成績を記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠
(1)　重大な副作用 1) **アナフィラキシー反応**：アナフィラキシー反応（咽頭浮腫、気管支痙攣等）があらわれることがある（頻度不明[注)]）ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) **肺炎（0.5%）**：肺炎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、適切な処置を行うこと。	1)：2015 年 11 月改訂添付文書（第 4 版）から変更なし。 2)：慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした本剤の臨床試験において肺炎の発現が報告されていることから、特に注意が必要な副作用として「肺炎」を「重大な副作用」の項に追加した。

使用上の注意（案）	設定根拠
4.　副作用 **(2)　その他の副作用** （下表参照） 発現頻度は、承認時の主要な臨床試験の結果に基づき算出した。 注）頻度算出の対象試験以外で認められた副作用は頻度不明とした。	発現頻度の算出：気管支喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 3 試験並びに COPD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 3 試験及び海外第Ⅲ相試験 2 試験の 5 試験をそれぞれ併合した結果を用いて副作用の発現頻度を再集計した。 事象の追記：発現頻度の再集計結果に基づき、以下の事象について追記した。 血管浮腫、不安 発現頻度の区分：発現頻度の再集計結果に基づき、以下の事象について発現頻度の区分を変更した。 インフルエンザ、気管支炎、頭痛、振戦、頻脈、鼻咽頭炎、咽頭炎、副鼻腔炎、咳嗽、腹痛、関節痛、背部痛、筋痙縮 肺炎：本申請に伴い、「重大な副作用」の項に肺炎に係る注意喚起を追加したことから、本項の「感染症」における肺炎の記載を削除した。 骨折：慢性閉塞性肺疾患に関連する副作用として、「筋骨格系」に骨折を追記した。

	1%以上	1%未満	頻度不明注)
過敏症		発疹、血管浮腫	蕁麻疹
感染症	口腔咽頭カンジダ症	インフルエンザ、気管支炎、上気道感染	
精神神経系		頭痛、振戦、不安	
循環器		期外収縮、動悸、頻脈	
呼吸器	発声障害	口腔咽頭痛、鼻咽頭炎、咽頭炎、副鼻腔炎、咳嗽	鼻炎
消化器		腹痛	
筋骨格系		関節痛、背部痛、筋痙縮、骨折	
その他			発熱

使用上の注意（案）	設定根拠
5.　妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)　妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［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。また、フルチカゾンフランカルボン酸エステルの高用量の吸入投与により、ラットの胎児では母動物毒性に関連した胎児の低体重、胸骨の不完全骨化の発現率増加、ウサギでは流産が報告されている。］ (2)　授乳中の婦人に対しては、患者に対する本剤の重要性を考慮した上で授乳の中止あるいは本剤の投与を中止すること。［他の β_2 刺激剤及び副腎皮質ステロイド剤はヒト乳汁中に移行することが知られている。ラットの授乳期にビランテロール又はフルチカゾンフランカルボン酸エステルを単独で投与したとき、生後 10 日の出生児血漿中に薬物が検出された（それぞれ 1/54 又は 6/54 例）。］ **6.　小児等への投与** 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 **7.　過量投与** **徴候・症状**：本剤の過量投与により β 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）の増悪や副腎皮質機能抑制等の全身性の作用が発現するおそれがある。また、外国人健康成人に VI/FF 100/800μg を 1 日 1 回 7 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**：本剤の過量投与時の特異的な解毒剤はない。対症療法を行うとともに、必要に応じて患者をモニターすること。 **8.　適用上の注意** (1)　本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること（内服しても効果はみられない）。 (2)　**吸入後**：本剤吸入後に、うがいを実施するよう患者を指導すること（口腔咽頭カンジダ症又は嗄声の予防のため）。ただし、うがいが困難な患者には、うがいではなく、口腔内をすすぐよう指導すること。	**5.～8.**：2015 年 11 月改訂添付文書（第 4 版）から変更なし。

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

＜現行＞

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	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）
用法・用量	通常、成人にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25μg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100μg）を 1 日 1 回吸入投与する。 なお、症状に応じてレルベア 200 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25μg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 200μg）を 1 日 1 回吸入投与する。
劇薬等の指定	劇薬：原体（ビランテロールトリフェニル酢酸塩）、処方箋医薬品：製剤
市販名及び有効成分・分量	原体： 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 製剤： レルベア 100 エリプタ 14 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 14 個（14 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。 ・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） ・フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100μg レルベア 200 エリプタ 14 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 14 個（14 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。 ・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） ・フルチカゾンフランカルボン酸エステル 200μg

（続く）

<table>
<tr><td rowspan="11">毒性</td><td colspan="5">フルチカゾンフランカルボン酸エステル（以下、FF）：</td></tr>
<tr><td>急性</td><td colspan="4">概略の致死量　　経口（mg/kg）　　吸入（μg/kg）
ラット（雄）　　＞2000　　＞4360
ラット（雌）　　2000　　＞4360
イヌ　　-　　＞88.0</td></tr>
<tr><td rowspan="9">反復投与</td><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量
（μg/kg/日）</td><td>無毒性量
（μg/kg/日）</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>2 週</td><td>鼻腔内</td><td>80, 160 μg/匹/日</td><td>＜80 μg/匹/日</td></tr>
<tr><td></td><td>1 ヵ月</td><td>吸入</td><td>6.9, 17.6, 71.7</td><td>＜6.9</td></tr>
<tr><td></td><td>1 ヵ月</td><td>吸入</td><td>6.5, 19.5, 72.0</td><td>＜6.5</td></tr>
<tr><td></td><td>3 ヵ月</td><td>吸入</td><td>4.3, 8.5, 24.3</td><td>＜4.3</td></tr>
<tr><td></td><td>6 ヵ月</td><td>吸入</td><td>3.2, 8.3, 20.3</td><td>＜3.2</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>1 ヵ月</td><td>鼻腔内</td><td>400, 1200 μg/匹/日</td><td>＜400 μg/匹/日</td></tr>
<tr><td></td><td>1 ヵ月</td><td>吸入</td><td>10.57, 30.59, 104.6</td><td>＜10.57</td></tr>
<tr><td></td><td>3 ヵ月</td><td>吸入</td><td>11.3, 33.0, 64.7</td><td>＜11.3</td></tr>
<tr><td></td><td>6 ヵ月</td><td>鼻腔内</td><td>1200, 2400 μg/匹/日</td><td>＜1200 μg/匹/日</td></tr>
<tr><td></td><td>9 ヵ月</td><td>吸入</td><td>13.3, 30.1, 59.6</td><td>＜13.3</td></tr>
<tr><td colspan="5">【主な所見】
各試験の低用量群から、体重増加抑制/体重減少（ラット）、体重増加亢進（イヌ）、赤血球系パラメータの変動、リンパ球数の低値、トリグリセリド、コレステロール、総蛋白、グルコース、ALP および ALT の変動、副腎および胸腺の萎縮、リンパ組織におけるリンパ球枯渇、骨髄での細胞密度の低下、肝重量増加およびグリコーゲン沈着による肝細胞空胞化（イヌ）、免疫抑制作用に起因した炎症性反応あるいは感染症の増悪、クッシング様症状（イヌ）。切歯の肉眼的/組織学的変化（ラットを用いた一部の試験のみ）。
（いずれもグルココルチコイドに関連した典型的な所見で、休薬によりおおむね消失。最低投与量群の変化はいずれも軽微。）</td></tr>
</table>

（続く）

<table>
<tr><td rowspan="4">毒性</td><td colspan="2">ビランテロールトリフェニル酢酸塩（以下、VI）：</td></tr>
<tr><td>急性</td><td>概略の致死量　　吸入（μg/kg）
ラット　　＞34422
イヌ　　＞2010</td></tr>
<tr><td rowspan="2">反復投与</td><td>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
【主な所見】
≥ 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）
≥ 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）
≥ 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
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
ラット　26 週　吸入　57.7, 537, 2674, 10253　10253（雄）57.7（雌）
【主な所見】
≥ 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）
≥ 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
2674：乳腺腺腫（1 例）
10253：異形性を伴った乳腺多巣性小葉過形成（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</td></tr>
</table>

（続く）

毒性	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）
		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）、ALP･カリウムの高値（雌）、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）、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）

<table>
<tr><td rowspan="8">毒性</td><td colspan="5">2 剤併用（フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールトリフェニル酢酸塩）：</td></tr>
<tr><td>急性</td><td colspan="4">概略の致死量　　吸入（μg/kg）
ラット　　> 33.0/25.5
イヌ　　> 34.9/4.18</td></tr>
<tr><td rowspan="7">反復投与</td><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量
（μg/kg/日）</td><td>無毒性量
（μg/kg/日）</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>4 週</td><td>吸入</td><td>34.9/0 , 0/6.29, 33.5/8.31, 29.4/18.7, 33.0/25.5</td><td>33.0/25.5 においても忍容性は良好</td></tr>
<tr><td colspan="5">【主な所見】
主に FF による影響が顕著に認められた。FF および VI を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。</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>13 週</td><td>吸入</td><td>56.4/0 , 0/24.9, 7.85/5.24, 19.8/11.7, 52.6/5.82, 53.8/30.7</td><td>53.8/30.7 においても忍容性は良好</td></tr>
<tr><td colspan="5">【主な所見】
主に FF による影響が顕著に認められ、その変化は FF の投与量増加に伴って増強した。53.8/30.7 μg/kg/日の併用投与により、乳腺の分泌亢進の発現頻度/程度が増加したが、その他に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。</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>4 週</td><td>吸入</td><td>33.8/0 , 0/0.953, 35.2/1.27, 33.3/3.71, 34.9/4.18</td><td>34.9/4.18 においても忍容性は良好</td></tr>
<tr><td colspan="5">【主な所見】
VI 単独投与群（0.953）および FF/VI 併用投与群（34.9/4.18）で心筋変性/線維化が同程度（ともに軽微、1/6 例のみ）にみられた。本所見を含め、FF および VI を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。</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>13 週</td><td>吸入</td><td>56.1/0 , 0/33.5, 6.92/3.81, 20.6/11.7, 61.0/1.17, 63.9/35.0</td><td>63.9/35.0 においても忍容性は良好</td></tr>
<tr><td colspan="5">【主な所見】
主に FF による影響が顕著に認められ、その変化は FF の投与量増加に伴って増強した。グリコーゲン分布の変化を伴った肝細胞淡明化の発現頻度/程度の増強が 63.9/35.0 μg/kg/日の併用投与で観察されたが、その他に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。</td></tr>
</table>

（続く）

副作用	第Ⅲ相国際共同試験（HZA106827、HZA106829、HZA106837）		
	全体（日本人含む）		
	副作用（臨床検査値異常変動含む）発現率：	100/1407 例=7%	
	副作用（臨床検査値異常変動含む）の種類：	発声障害	19 例
		口腔カンジダ症	12 例
		頭痛	11 例
		口腔咽頭痛	6 例
		筋痙縮	6 例
			など
	日本人のみ		
	副作用（臨床検査値異常変動含む）発現率：	7/61 例=11%	
	副作用（臨床検査値異常変動含む）の種類：	発声障害	3 例
		口腔カンジダ症	2 例
			など
	国内長期投与試験（HZA113989）		
	副作用（臨床検査値異常変動含む）発現率：	40/153 例=26%	
	副作用（臨床検査値異常変動含む）の種類：	口腔カンジダ症	16 例
		発声障害	10 例
		口腔咽頭不快感	3 例
		尿中遊離コルチゾール減少	3 例
			など
会社	グラクソ・スミスクライン株式会社　　製剤：輸入		

＜追加＞

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	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）
用法・用量	気管支喘息： 通常、成人にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 μg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 μg）を 1 日 1 回吸入投与する。 なお、症状に応じてレルベア 200 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 μg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 200 μg）を 1 日 1 回吸入投与する。 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解： 通常、成人にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 μg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 μg）を 1 日 1 回吸入投与する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	気管支喘息： 第 III 相国際共同試験（HZA106827、HZA106829、HZA106837） 全体（日本人含む） 副作用（臨床検査値異常変動含む）発現率：100/1407 例=7% 副作用（臨床検査値異常変動含む）の種類：発声障害 19 例、口腔カンジダ症 12 例 など 日本人のみ 副作用（臨床検査値異常変動含む）発現率：7/61 例=11% 副作用（臨床検査値異常変動含む）の種類：発声障害 3 例、口腔カンジダ症 2 例 など 国内長期投与試験（HZA113989） 副作用（臨床検査値異常変動含む）発現率：40/153 例=26% 副作用（臨床検査値異常変動含む）の種類：口腔カンジダ症 16 例、発声障害 10 例 など 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）： 第 III 相国際共同試験（HZC112206、HZC112207、200820）及び第 III 相海外臨床試験（HZC102871、HZC102970） 副作用（臨床検査値異常変動含む）発現率：196/2022 例=10% 副作用（臨床検査値異常変動含む）の種類：口腔カンジダ症 77 例、中咽頭カンジダ症 22 例、肺炎 8 例、発声障害 8 例 など

副作用	国内長期投与試験（HZC114156） 副作用（臨床検査値異常変動含む）発現率：　12/60 例=20% 副作用（臨床検査値異常変動含む）の種類：　発声障害　6 例 尿中遊離コルチゾール減少　2 例 など
会社	

下線部：追加箇所

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
4.2.2.3						
2014N214870_02	In vitro evaluation of GSK573719, GW642444 and GW685698 as substrates of BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 and/or OAT3	2014年6月 ～2014年10月 （2015年12月 改訂）	[redacted]	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
5.3.1.4						
2013N165492_00	Validation study for HZA115199: A randomised, double-blind, placebo-controlled, four-way crossover study to evaluate and compare the pharmacodynamics and pharmacokinetics of fluticasone furoate/vilanterol in different dose combination (50/25mcg, 100/25mcg and 200/25mcg) after single and repeat dose administration from a novel dry powder device in healthy Chinese subjects	2013年4月 ～2013年6月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
5.3.2.3						
2014N214870_02	In vitro evaluation of GSK573719, GW642444 and GW685698 as substrates of BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 and/or OAT3	2014年6月 ～2014年10月 （2015年12月 改訂）	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
5.3.3.1						
HZA115199	A randomized, double-blind, placebo-controlled, four-way crossover study to evaluate and compare the pharmacodynamics and pharmacokinetics of fluticasone furoate /vilanterol in different dose combinations (50/25mcg, 100/25mcg and 200/25mcg) after single and repeat dose administration from a dry powder inhaler in healthy Chinese subjects	2012 年11月 ～2013年6月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
5.3.3.2						
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 ～2011年9月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
5.3.3.5						
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
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	参考
5.3.5.1						
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

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
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
200820	A 12-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder (FF/VI) 100/25 mcg Once Daily Compared with Vilanterol Inhalation Powder (VI) 25 mcg Once Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	2014年4月7日～2015年7月8日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
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	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 Diseas	2010年1月25日～2010年7月1日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
HZC113107	A 12-Week Study to Evaluate the 24 Hour Pulmonary Function of Fluticasone Furoate (FF)/Vilanterol (VI) Inhalation Powder (FF/VI Inhalation Powder) Once Daily Compared with Salmeterol/Fluticasone Propionate (FP) Inhalation Powder Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	2011年2月9日～2011年10月19日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
HZC113109	A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate/Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared with Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	2011年3月18日～2011年12月14日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
HZC112352	A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate/Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared with Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	2011年3月18日～2012年1月26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

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
HZC113782	HZC113782: A Clinical Outcomes Study to compare the effect of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder 100/25mcg with placebo on Survival in Subjects with moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and a history of or at increased risk for cardiovascular disease	2011年1月25日～2015年7月15日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
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
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	評価
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	評価
FFA112202	A Multi-Centre, Randomized, Double Blind Cross-Over Study to Assess the Non-Inferiority of GW685698X 200mcg Once Daily in the Evening and 100mcg Twice Daily in Adult and Adolescent Patients with Asthma	2008年10月9日～2009年3月17日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
FFA109684	A Randomized Double-Blind, Double Dummy, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Dose Ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GW685698X Inhalation Powder Once Daily and Fluticasone Propionate Inhalation Powder 500mcg Twice Daily compared with Placebo for 8 Weeks in Adolescent and Adult Subjects with Persistent Asthma Symptomatic on Moderate-Dose ICS Therapy	2007年12月20日～2008年9月20日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
FFA109685	A Randomized Double-Blind, Double Dummy, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Dose Ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GW685698X Inhalation Powder Once Daily and Fluticasone Propionate Inhalation Powder 250mcg Twice Daily compared with Placebo for 8 Weeks in Adolescent and Adult Subjects with Persistent Asthma Symptomatic on Low-dose ICS Therapy	2007年12月20日～2008年11月24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
FFA109687	A Randomized Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter, Dose Ranging Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GW685698X Inhalation Powder Administered Once Daily and Fluticasone Propionate Inhalation Powder 100mcg Twice Daily compared with Placebo for 8 Weeks in Adolescent and Adult Subjects with Persistent Asthma Symptomatic on Non-Steroidal, Asthma Therapy	2007年12月19日 ～2008年10月2日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価
FFA112059	FFA112059: A randomised, double-blind, double-dummy, placebo controlled (with rescue medication), multicenter study to evaluate the efficacy and safety of fluticasone furoate inhalation powder in the treatment of persistent asthma in adults and adolescents	2010年6月30日 ～2012年1月16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
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
5.3.5.2						
HZC114156	日本人の慢性閉塞性肺疾患（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（FF）/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	2010年8月4日 ～2012年1月4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						
-	ISE-COPD	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
-	ISS-COPD	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
-	ESA-COPD	-	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
-	ESA-COPD Appendix 1and 2	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
-	ISS-COPD (Additional Analysis)	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
-	ISE-Asthma	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
5.3.5.4						
-	SDAP for Safety COPD	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
HZC113108	A 24-week study to evaluate the effect of fluticasone furoate (GW685698)/vilanterol (GW642444) Inhalation Powder delivered once-daily via a Novel Dry Powder Inhaler on arterial stiffness compared with placebo and vilanterol in subjects with Chronic Obstructive ulmonary Disease (COPD)	2011年3月4日 ～2014年11月4日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
HZC113684	A 24-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate (FF, GW685698)/Vilanterol (VI, GW642444) Inhalation Powder Delivered Once Daily via a Dry Powder Inhaler Compared with Placebo in Subjects of Asian Ancestry with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	2011年4月26日 ～2012年9月13日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
HZC115247	A 12-week study to evaluate the effect of fluticasone furoate (FF, GW685698)/vilanterol (VI, GW642444) 100/25 mcg Inhalation Powder delivered once daily via a Novel Dry Powder Inhaler (NDPI) on arterial stiffness compared with Tiotropium bromide 18 mcg delivered once daily via a HandiHaler in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	2011年6月30日 ～2012年8月6日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
RLV116974	A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate /Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily Compared with Fluticasone Propionate/Salmeterol Inhalation Powder 250/50mcg Twice Daily in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	2012年10月15日 ～2013年6月17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
HZC115805	A 12-Week Study to Evaluate the 24-Hour Pulmonary Function Profile of Fluticasone Furoate/Vilanterol (FF/VI) Inhalation Powder 100/25mcg Once-Daily via a Novel Dry Powder Inhaler Compared with Tiotropium Bromide Inhalation Powder 18mcg Delivered Once-Daily via the HandiHaler in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Who Have or Are at Risk for Co-morbid Cardiovascular Disease	2012年4月2日 ～2012年12月21日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
HZC116601	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over, Single-Centre Study to Investigate the Acute Lung Deflation Effects of Fluticasone Furoate/Vilanterol Inhalation Powder 100/25mcg Once Daily on Cardiac Biventricular Function and Arterial Stiffness in Adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	2012年11月9日 ～2014年8月8日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
200109	A study to compare the addition of umeclidinium bromide (UMEC) to fluticasone furoate (FF)/vilanterol (VI), with placebo plus FF/VI in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	2013年10月4日 ～2014年4月1日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
200110	A study to compare the addition of umeclidinium bromide (UMEC) to fluticasone furoate (FF)/vilanterol (VI), with placeboplus FF/VI in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	2013年10月16日 ～2014年4月21日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考
5.3.6						
2015N238549	Periodic Benefit Risk Evaluation Report/EU Periodic Safety Update Report	2015年7月報告	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3部 品質に関する文書

第4部のうち、以下の項目

4.2.1	薬理試験
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書
4.2.2.2	吸収
4.2.2.4	代謝
4.2.2.5	排泄
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用
4.2.2.7	その他の薬物動態試験
4.2.3	毒性試験
4.3	参考文献

第5部のうち、以下の項目

5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
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
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書