

フルティフォーム 50 エアゾール 56 吸入用  
フルティフォーム 50 エアゾール 120 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、杏林製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

杏林製薬株式会社

フルティフォーム 50 エアゾール 56 吸入用  
フルティフォーム 50 エアゾール 120 吸入用

(フルチカゾンプロピオン酸エステル/ホルモテロールフマル酸塩水和物)

## 第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

### 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

## 目次

略語及び専門用語一覧表.....	3
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	4
1.5.1.1 小児気管支喘息治療の現状と課題.....	4
1.5.2 開発の経緯.....	5
1.5.2.1 非臨床試験の概要.....	6
1.5.2.2 臨床開発の概要.....	6
1.5.3 特徴及び有用性.....	8
1.5.4 効能・効果(案)及び用法・用量(案).....	10
1.5.5 参考文献.....	10

## 表一覧

表 1.5-1 小児気管支喘息の長期管理に関する薬物療法プラン(6～15歳).....	5
表 1.5-2 臨床試験一覧.....	7

## 図一覧

図 1.5-1 開発の経緯図.....	6
---------------------	---

略語及び専門用語一覧表

略語及び専門用語	用語の説明
DPI	Dry powder inhaler : ドライパウダー定量吸入剤(器)
ICS	Inhaled corticosteroid : 吸入ステロイド薬
JPGL2017	Japanese pediatric guideline for the treatment and management of asthma 2017 : 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2017
LABA	Long acting $\beta_2$ -agonist : 長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬
LTRA	Leukotriene receptor antagonist : ロイコトリエン受容体拮抗薬
pMDI	Pressurised metered dose inhaler : 加圧噴霧式定量吸入剤(器)
QOL	Quality of life : 生活の質
SFC (Seretide)	フルチカゾンプロピオン酸エステル/サルメテロールキシナホ酸塩の配合剤
サルメテロール	サルメテロールキシナホ酸塩
フルチカゾン	フルチカゾンプロピオン酸エステル
ベクロメタゾン	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル
ホルモテロール	ホルモテロールフマル酸塩水和物

### 1.5.1 起原又は発見の経緯

フルティフォームは SkyePharma 社(現 Vectura 社)によって創製された、ICS であるフルチカゾンと LABA であるホルモテロールの 2 つの有効成分を配合した、加圧噴霧式定量吸入器(pMDI)を用いた吸入剤である。フルティフォームは、フルチカゾンによる抗炎症作用及び良好な喘息管理効果、ホルモテロールによる迅速かつ長時間持続性の気管支拡張作用を合わせ持つ配合剤であり、喘息の長期管理薬としての効果が確認されている。本邦では成人を対象に「気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入  $\beta_2$  刺激剤の併用が必要な場合)」を効能・効果として、2013 年 9 月に 100/10  $\mu\text{g}$ /回(以下、用量はフルチカゾン/ホルモテロールの順で記載する)、250/10  $\mu\text{g}$ /回から 500/20  $\mu\text{g}$ /回の 1 日 2 回の用法・用量で承認された。海外では気管支喘息を適応として、欧州を含む 54 の国や地域で承認されている(2018 年 11 月時点)。また、小児に対してもイギリス、ドイツ、フランス等を含む欧州 14 箇国で承認されている(2019 年 5 月時点)。今回、フルティフォームの小児を対象とした臨床試験を国内で実施し、先行して実施された海外臨床試験結果と合わせて有効性及び安全性を評価することにより、以下の品目に対する小児(5~15 歳)の用法・用量(100/10  $\mu\text{g}$ /回、1 日 2 回)を承認申請するものである。

申請品目：

フルティフォーム 50 エアゾール 56 吸入用

フルティフォーム 50 エアゾール 120 吸入用

#### 1.5.1.1 小児気管支喘息治療の現状と課題

小児気管支喘息は発作性に起こる気道狭窄によって、喘鳴や咳嗽、呼吸延長、呼吸困難を繰り返す疾患である。これらの臨床症状は自然ないし治療により軽快、消失するが、ごく稀に致死的となる。その基本病態は慢性の気道炎症と気道過敏性の亢進であり、小児でも成人と同様に気道の線維化、平滑筋肥厚等の不可逆な構造変化(リモデリング)が関与することもある。小児気管支喘息の発症には特定の遺伝因子と環境因子の両者が相互に作用し合って関与すると考えられる。乳児及び幼児では自覚症状を表現することができないため、喘息症状のコントロールが不十分な状態となり、夜間睡眠や日常生活が妨げられ、QOL が著しく低下する。また、成人喘息への移行の可能性や慢性閉塞性肺疾患(COPD)の危険因子となる等将来への影響も懸念される。さらに、保護者を含む家族の日常活動が制限され、学校生活では患児に係わる教職員が疾患についての理解を深める等、本人以外への影響も考慮する必要がある<sup>1)</sup>。

小児気管支喘息では臨床症状から重症度を判定し、重症度に応じた治療ステップによる長期管理を開始する(表 1.5-1)。長期管理薬は基本的に気道炎症に対する抗炎症治療が中心となり、ICS は治療ステップ 2 以上から基本治療としての使用が推奨されている。治療ステップ 2 では、ICS 単剤の基本治療でコントロール状態が改善しない場合は追加治療として LTRA の併用が推奨されており、追加治療でもコントロール状態が良好にならない場合は治療のステップアップを考慮する。治療ステップ 3 及び 4 は、両薬剤の相乗効果が認められている ICS と LABA の配合剤であるフルチカゾン/サルメテロール配合剤(SFC)が基本治療として位置付けられている。2011 年に実施された喘息患者実態電話調査(Asthma Insights and Reality in Japan 2011、以下 AIRJ 2011)によると、治療ステップ 3 及び 4 の治療が必要な患者(調査時の重症度分類で「中等症持続型」又は「重症持続型」)は小児気管支喘息患者の約 19%であった<sup>2)</sup>。

表 1.5-1 小児気管支喘息の長期管理に関する薬物療法プラン(6~15 歳)

	治療ステップ 1	治療ステップ 2	治療ステップ 3 <sup>c</sup>	治療ステップ 4
基本治療	発作の強度に応じた薬物療法	下記のいずれかを使用 ・ 低用量 ICS ・ LTRA <sup>a</sup>	下記のいずれかを使用 ・ 中用量 ICS ・ 低用量 SFC	下記のいずれかを使用 ・ 高用量 ICS ・ 中用量 SFC <sup>b</sup>  以下の併用も可 ・ LTRA ・ テオフィリン徐放製剤
追加治療	・ LTRA <sup>a</sup>	・ 上記治療薬を併用	上記に以下のいずれかを併用 ・ LTRA ・ テオフィリン徐放製剤	以下を考慮 ・ ICS のさらなる増量あるいは高用量 SFC への変更 ・ 抗 IgE 抗体 ・ 全身性ステロイド薬

a : クロモグリク酸ナトリウム吸入や小児喘息に適応のあるその他の経口抗アレルギー薬(Th2 サイトカイン阻害薬など)を含む

b : SFC は 5 歳以上から保険適用がある。SFC の使用に際しては原則として他の  $\beta_2$  刺激薬は中止する。

c : 治療ステップ 3 以降の治療でコントロール困難な場合は小児喘息治療に精通した医師の管理下での治療が望ましい

#### 吸入ステロイド薬の用量の目安( $\mu\text{g}/\text{日}$ )

	低用量	中用量	高用量
フルチカゾン、ベクロメタゾン、シクレソニド	~100	~200	~400
ブデソニド	~200	~400	~800
ブデソニド吸入懸濁液	~250	~500	~1000

#### SFC の用量の目安( $\mu\text{g}/\text{日}$ )

	低用量	中用量	高用量
フルチカゾン/サルメテロール	100/50	200/100	400~500/100

(JPGL2017 を引用、一部改変)

JPGL2017 によると ICS は小児気管支喘息患者に対する基本治療であるが、AIRJ 2011 での小児 ICS 使用率(ICS/LABA 配合剤を含む)は 20%と成人の 34%と比較して明らかに低く、特に ICS/LABA 配合剤の使用率が成人の 19%に対して小児では 8%に留まっていた。また同調査では、ICS 又は ICS/LABA 配合剤を 1 度でも使用した後に半月以上中断したことがある患者は、成人が 304 名中 88 名(28.9%)、小児が 240 名中 103 名(42.9%)であったことが報告されており、小児での ICS 使用継続率が成人より劣ることが示唆された。一方で、小児の 60%が最近 1 箇月間に喘息症状を経験していること、11 歳以下の小児では 17%、12 歳以上の小児では 26%がコントロール不良であったことも報告されている<sup>2)</sup>。良好な服薬アドヒアランスが維持できないとコントロール不良により患者の QOL を低下させるだけでなく、喘息の寛解の機会を失うことで患者の将来に影響を及ぼす可能性もあるため、今後はより良い喘息コントロールを目指して ICS の更なる普及と服薬アドヒアランスの向上が求められる。

また、JPGL2017 の薬物療法プランでは治療ステップ 4 の基本治療として高用量 ICS 又は中用量 SFC が推奨されているが、ICS への LABA 追加は ICS 増量と比較して呼吸機能を有意に改善させることや成長抑制への影響が少ないことが報告されており、ICS と ICS/LABA 配合剤の適切な使い分けが必要となる。

### 1.5.2 開発の経緯

現在小児気管支喘息患者に対して本邦で承認されている ICS/LABA 配合剤は SFC のみであり、新たな ICS/LABA 配合剤を開発することは小児気管支喘息治療の選択肢を増やすことにつながる。フルティフォームはフルチカゾンとホルモテロールの配合剤で、1 回の吸入で ICS と LABA を同時に吸入することができる。加えてホルモテロールは、SFC に含有されるサルメテロールよりも

気管支拡張効果の発現が早いことが知られている<sup>3)</sup>。したがって、服薬時の負担を軽減できると共に、患者がホルモテロールの気管支拡張作用を早期に実感できることから、フルティフォームは服薬アドヒアランスの改善に寄与することが期待される。吸入器に関しては、フルティフォームはpMDI製剤であるため、吸気流量が十分でなく、かつDPI製剤の吸入操作が自身では困難な小児気管支喘息患者でも使用可能である。また、吸入器に残量確認のカウンターが付いているため、保証噴霧回数を超えた使用や十分な残量がある状況での新しい薬剤の使用を防ぐことができる。以上より、1剤で抗炎症作用と迅速かつ持続的な気管支拡張作用を有するフルティフォームの特性を小児気管支喘息患者の治療に生かすことにより、気管支喘息のコントロールに重要な服薬アドヒアランスの改善や吸入剤の適切な使用に寄与できると考えた。

本邦でのフルティフォームの臨床開発は、先行する海外の小児気管支喘息患者での臨床試験結果及び成人気管支喘息患者での国内試験結果と海外試験結果との比較により、フルティフォーム100/10 µgの1日2回投与を用法・用量として計画した。フルティフォームの小児開発の経緯を図1.5-1に示す。

図 1.5-1 開発の経緯図

資料区分	分野	試験項目	資料番号	分担企業	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
臨床試験	臨床薬力学	第III相	5342-1	Mundi													
			5351-1	杏林													
	有効性・安全性	第III相検証	5351-2	Mundi													
			5351-3	Mundi													
		長期投与	5352-1	杏林													
			5352-2	Mundi													

注) 杏林: 杏林製薬株式会社、Mundi: Mundipharma Research Ltd

### 1.5.2.1 非臨床試験の概要

フルティフォームの薬理、薬物動態及び毒性試験成績は、初回製造販売承認申請資料で既に評価されている。また、既に実施されている成熟動物を用いた反復投与試験及び生殖発生毒性試験、並びに成人及び小児の臨床試験のデータより、フルティフォームの小児へ安全性の担保は可能と考えられた。これらのことから、本承認申請に際して新たな非臨床試験は実施しなかった。

### 1.5.2.2 臨床開発の概要

#### 1.5.2.2.1 海外での臨床試験の概略

海外では小児気管支喘息患者でフルティフォーム 100/10 µg(1回投与量、以下同様の)の1日2回投与の開発が進められた。海外試験でのフルティフォームの用法・用量は、海外にて小児気管支喘息患者に対して既に承認されているフルチカゾン又はホルモテロールを配合する薬剤の用法・用量を基に選択した。第III相検証試験としてFLT3506試験及びFLT3502試験が実施され、フルティフォーム 100/10 µgの1日2回投与の有効性及び安全性が評価された。また、フルティフォーム 100/10 µgの1日2回投与の長期投与時の安全性及び有効性を評価することを目的として、FLT3502 Extension phase試験(FLT3502試験の延長試験)が実施された。

#### 1.5.2.2.2 国内での臨床試験の概略

本邦でのフルティフォームの臨床開発は、先行する海外の小児気管支喘息患者での臨床試験結果及び成人気管支喘息患者での国内試験結果と海外試験結果との比較により、フルティフォーム100/10 µgの1日2回投与を用法・用量として計画した。開発計画の立案にあたっては、独立行政



### 1.5.2.2.5 有効性及び安全性の検討

#### 1.5.2.2.5.1 国内第 III 相比較試験(KRP108P-A301 試験)

日本人小児気管支喘息患者でのフルティフォーム 100/10 µg、1 日 2 回投与の SFC 100/50 µg、1 日 2 回投与に対する非劣性を検討するため、多施設共同無作為化非盲検実薬対照 2 群 2 期クロスオーバー試験を実施した。その結果、フルティフォーム 100/10 µg の 1 日 2 回投与は、呼吸機能で SFC 100/50 µg に対する非劣性を示し、喘息症状及び発作治療薬使用回数で SFC 100/50 µg と同程度の改善を示した。また、フルティフォームの安全性は SFC と同程度であった。

#### 1.5.2.2.5.2 海外第 III 相比較試験(FLT3506 試験)

外国人小児気管支喘息患者でのフルティフォーム 100/10 µg、1 日 2 回投与のフルチカゾン 100 µg、1 日 2 回投与に対する優越性及び SFC 100/50 µg、1 日 2 回投与に対する非劣性を検討するため、多施設共同無作為化二重盲検実薬対照並行群間試験を実施した。その結果、フルティフォーム 100/10 µg の 1 日 2 回投与は、呼吸機能でフルチカゾン 100 µg に対する優越性及び SFC 100/50 µg に対する非劣性を示し、喘息症状、発作治療薬使用回数及び QOL で SFC 100/50 µg と同程度の改善を示した。また、フルティフォームの安全性はフルチカゾン及び SFC と同程度であった。

#### 1.5.2.2.5.3 海外第 III 相比較試験(FLT3502 試験)

外国人小児気管支喘息患者でのフルティフォーム 100/10 µg、1 日 2 回投与の SFC 100/50 µg、1 日 2 回投与に対する非劣性を検討するため、多施設共同無作為化非盲検実薬対照並行群間試験を実施した。その結果、フルティフォーム 100/10 µg の 1 日 2 回投与は、呼吸機能で SFC 100/50 µg に対する非劣性を示し、喘息症状で SFC 100/50 µg と同程度の改善を示した。また、フルティフォームの安全性は SFC と同程度であった。

#### 1.5.2.2.5.4 国内長期投与試験(KRP108P-A302 試験)

日本人小児気管支喘息患者でのフルティフォーム 100/10 µg の長期投与時の安全性及び有効性を確認するため、多施設共同非盲検非対照試験を実施した。その結果、フルティフォーム 100/10 µg の 1 日 2 回投与は、呼吸機能、喘息症状、発作治療薬使用回数及び QOL を改善させ、その改善は 24 週の投与期間を通して維持された。また、フルティフォーム長期投与時の安全性に問題は認められなかった。

#### 1.5.2.2.5.5 海外長期投与試験(FLT3502 Extension phase 試験)

外国人小児気管支喘息患者でのフルティフォーム 100/10 µg の長期投与時の安全性及び有効性を確認するため、FLT3502 試験を完了した患者にフルティフォーム 100/10 µg を 24 週間延長投与する多施設共同非盲検非対照試験を実施した。その結果、FLT3502 試験で認められた呼吸機能の改善が、24 週の投与期間を通して維持された。また、フルティフォーム長期投与時の安全性に問題は認められなかった。

### 1.5.3 特徴及び有用性

#### (1) 確実な呼吸機能改善効果と吸入器の性能による服薬アドヒアランスの改善

フルティフォーム 100/10 µg の 1 日 2 回投与は、フルチカゾン 100 µg の 1 日 2 回投与と比較して有意な呼吸機能の改善を示した。長期試験では、フルティフォーム 100/10 µg の 1 日 2 回投与により、24 週の投与期間を通して呼吸機能の改善が維持された。

フルティフォームは単一の吸入器によりフルチカゾンとホルモテロールを一度で同時に

吸入できるため、吸入操作回数が減ることで患者本人及び保護者の負担を軽減することができる。さらに服薬指導が簡便化されることで医療従事者の負担の軽減も期待できる。また、カウンターが付いた吸入器であるため、カウンターによる確実な残量確認により、保証噴霧回数を超えた使用や十分な残量がある状況での新しい薬剤の使用を防ぐことができる。加えてカウンターの背景色が残量に応じて変化するため、患者本人及び保護者は視覚的にも容易に残量を把握することができる。

以上より、フルティフォームは患者が確かな呼吸機能改善効果を実感でき、患者及び保護者の服薬時や残量確認の負担が軽減することから、服薬アドヒアランスの改善に寄与することが期待される。

## (2) 迅速かつ良好な呼吸機能改善効果と喘息症状のコントロールによる QOL の改善

フルティフォーム 100/10  $\mu\text{g}$  の 1 日 2 回投与は、SFC 100/50  $\mu\text{g}$  の 1 日 2 回投与と同程度の呼吸機能改善効果を示し、フルティフォーム 100/10  $\mu\text{g}$ 、1 日 2 回投与の SFC 100/50  $\mu\text{g}$ 、1 日 2 回投与に対する非劣性が確認された。また、フルティフォーム 100/10  $\mu\text{g}$  の 1 日 2 回投与は、SFC 100/50  $\mu\text{g}$  の 1 日 2 回投与と同程度の喘息症状、発作治療薬使用回数及び QOL の改善を示した。

また、フルティフォームの配合成分であるホルモテロールは、SFC の配合成分であるサルメテロールよりも短時間で気管支拡張効果が発現することが報告されている<sup>3)</sup>。フルティフォームは早期の呼吸機能及び喘息症状の改善に寄与し、患者も早期に効果を実感することができると考えられ、さらに患者の QOL 改善により、保護者や社会に対する負担の軽減につながることを期待される。

## (3) 吸入が簡便で優れた末梢気道への効果と副作用の抑制が期待できる pMDI 製剤

フルティフォームは pMDI 製剤であり、吸気流速の影響が少なく操作も簡便である。小児気管支喘息患者では吸気努力の不足により DPI 製剤の吸入が困難な場合が多く、フルティフォームはそのような患者にも適している。

日本人小児気管支喘息患者を対象とした長期試験では、フルティフォーム 100/10  $\mu\text{g}$  の 1 日 2 回投与は、スプレー使用の有無に関わらず呼吸機能の改善を示した。また、スプレー使用の有無により、フルティフォームの安全性に特に問題とすべき違いは認められなかった。したがって、フルティフォームは吸入手技に問題のない小児喘息患者ではスプレーが不要であり、携帯性や簡便性といった pMDI 製剤の利点を損なわないと考えられる。

pMDI 製剤でのエアロゾルの噴射圧は吸入効率に影響を与えていると考えられているが、フルティフォームは SFC pMDI と比較して薬剤の噴射速度が緩やかであり、薬剤が持続して噴射されることが報告されている<sup>4,5)</sup>。したがって、フルティフォームは SFC pMDI よりも吸気と同調しやすく、吸入効率のよい pMDI 製剤であると考えられる。また、SFC pMDI よりも薬剤の噴射力が軽減され、噴射される薬剤が冷却されないため<sup>4)</sup>、コールドフレオン現象を抑制することが期待できる。さらに、各薬剤のエアロゾル粒度分布の比較より、SFC pMDI よりも粒子径の小さいエアロゾルが多く分布することが報告されていることから<sup>5)</sup>、SFC pMDI よりも優れた末梢気道病変の改善効果を示すと考えられる。末梢気道の閉塞は小児気管支喘息の罹病期間の長期化や将来的な悪化と関連することが報告されており<sup>6)</sup>、フルティフォームの優れた末梢気道病変改善効果により、小児気管支喘息の予後の改善が期待できる。また、粒子径が小さいことから口腔咽頭への薬剤の付着が減少すると考えられ、嗄声や口腔カンジダ等の局所的な副作用の低減も期待される。

#### 1.5.4 効能・効果(案)及び用法・用量(案)

フルティフォームの小児に対する効能・効果及び用法・用量は以下のとおり設定した(下線部を追加)。

##### 【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  $\beta_2$  刺激剤の併用が必要な場合)

##### 【用法・用量】

###### 成人

通常、成人には、フルティフォーム 50 エアゾール(フルチカゾンプロピオン酸エステルとして 50  $\mu\text{g}$  及びホルモテロールフマル酸塩水和物として 5  $\mu\text{g}$ )を 1 回 2 吸入、1 日 2 回投与する。  
なお、症状に応じてフルティフォーム 125 エアゾール(フルチカゾンプロピオン酸エステルとして 125  $\mu\text{g}$  及びホルモテロールフマル酸塩水和物として 5  $\mu\text{g}$ )を 1 回 2~4 吸入、1 日 2 回投与する。

###### 小児

通常、小児には、フルティフォーム 50 エアゾール(フルチカゾンプロピオン酸エステルとして 50  $\mu\text{g}$  及びホルモテロールフマル酸塩水和物として 5  $\mu\text{g}$ )を 1 回 2 吸入、1 日 2 回投与する。

#### 1.5.5 参考文献

- 1) 日本小児アレルギー学会作成. 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2017. 東京：株式会社協和企画；2017.
- 2) 足立満、大田健、東田有智、森川昭廣、西間三馨、向井功. 日本における喘息患者実態電話調査 2011—Asthma Insights and Reality in Japan : AIRJ2011—. アレルギー・免疫. 2012；19：1562-70.
- 3) Palmqvist M, Persson G, Lazer L, Rosenborg J, Larsson P, Lötvall J. Inhaled dry-powder formoterol and salmeterol in asthmatic patients: onset of action, duration of effect and potency. Eur Respir J. 1997; 10: 2484-9.
- 4) Johal B, Murphy S, Tuohy J, Marshall J. Plume Characteristics of Two HFA-Driven Inhaled Corticosteroid/Long-Acting Beta2-Agonist Combination Pressurized Metered-Dose Inhalers. Adv Ther. 2015; 32: 567-79.
- 5) 田村弦. 物理的性質から見たフルティフォームの有用性. 吸入療法. 2014；6：34-40.
- 6) Siroux V, Boudier A, Dolgopoff M, Chanoine S, Bousquet J, Gormand F, et al. Forced midexpiratory flow between 25% and 75% of forced vital capacity is associated with long-term persistence of asthma and poor asthma outcomes. J Allergy Clin Immunol. 2016; 137: 1709-16.

フルティフォーム 50 エアゾール 56 吸入用  
フルティフォーム 50 エアゾール 120 吸入用

(フルチカゾンプロピオン酸エステル/ホルモテロールフマル酸塩水和物)

## 第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

### 1.6 外国における使用状況等に関する資料

## 目次

1.6	外国における使用状況等に関する資料.....	3
1.6.1	外国における使用状況等に関する資料.....	3
1.6.2	外国の添付文書.....	4

## 表一覧

表 1.6-1	小児気管支喘息を対象とした承認取得状況(2019年5月時点).....	3
---------	-------------------------------------	---

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

## 1.6.1 外国における使用状況等に関する資料

フルティフォームは、欧州、アジア、中東、アフリカ等を含む世界 64 の国や地域で、成人を対象とした気管支喘息の効能・効果で承認されている(2020 年 4 月時点)。また、小児を対象とした気管支喘息に対してもイギリス、ドイツ、フランス等を含む 34 箇国で承認されている(2020 年 4 月時点、表 1.6-1)。

表 1.6-1 小児気管支喘息を対象とした主な国の承認取得状況(2020 年 4 月時点)

国名	販売名	承認年月日
フランス	flutiform 50	2018 年 11 月 26 日
ドイツ	microgram/5	2018 年 11 月 28 日
スウェーデン	microgram per	2018 年 12 月 6 日
フィンランド	actuation	2018 年 12 月 13 日
ベルギー	pressurised	2018 年 12 月 19 日
ルクセンブルク	inhalation,	2018 年 12 月 19 日
スロバキア	suspension	2018 年 12 月 21 日
イギリス		2019 年 1 月 2 日
ノルウェー		2019 年 1 月 8 日
アイスランド		2019 年 1 月 15 日
デンマーク		2019 年 1 月 17 日
アイルランド		2019 年 1 月 22 日
チェコ		2019 年 1 月 31 日
オランダ		2019 年 2 月 14 日

## 1.6.2 外国の添付文書

外国の添付文書として、EU 共通の添付文書(2018 年 10 月)の和訳の概要を 1.6.2.1 に、原文を 1.6.2.2 に示す。

### 1.6.2.1 EU 添付文書の概要(和訳)

#### 1. 医薬品の名称

*Flutiform* 50 µg/5 µg、125 µg/5 µg 及び 250 µg/10 µg を含有する加圧噴霧式吸入剤

#### 2. 成分及び分量

1 回の定量噴霧(バルブからの噴霧量)に以下の物質を含む。

- フルチカゾンプロピオン酸エステル 50 µg 及びホルモテロールフマル酸塩水和物 5 µg。1 回あたりの送達量としては、フルチカゾンプロピオン酸エステル 46 µg 及びホルモテロールフマル酸塩水和物 4.5 µg に相当する。
- フルチカゾンプロピオン酸エステル 125 µg 及びホルモテロールフマル酸塩水和物 5 µg。1 回あたりの送達量としては、フルチカゾンプロピオン酸エステル 115 µg 及びホルモテロールフマル酸塩水和物 4.5 µg に相当する。
- フルチカゾンプロピオン酸エステル 250 µg 及びホルモテロールフマル酸塩水和物 10 µg。1 回あたりの送達量としては、フルチカゾンプロピオン酸エステル 230 µg 及びホルモテロールフマル酸塩水和物 9.0 µg に相当する。

添加剤のリストについては、セクション 6.1 を参照。

#### 3. 剤型

加圧噴霧式吸入剤

キャニスターには、白色から灰白色の懸濁液が入っている。キャニスターは、灰色のドーズインジケーターが組み込まれ、薄い灰色のマウスピースカバーが付いた白色のアクチュエーター内に入っている。

#### 4. 臨床上的特性

##### 4.1 適応症

フルチカゾンプロピオン酸エステル及びホルモテロールフマル酸塩水和物の配合剤(*Flutiform* 吸入剤)は、配合剤(吸入コルチコステロイド及び長時間作動型 β<sub>2</sub> 刺激薬)の使用が適切な、下記の患者における喘息の治療に使用する。

- 吸入コルチコステロイド及び短時間作動型 β<sub>2</sub> 刺激薬の要時吸入で適切にコントロールされていない患者  
又は
- 吸入コルチコステロイド及び長時間作動型 β<sub>2</sub> 刺激薬の併用で適切にコントロールされている患者

*Flutiform* 50 µg/5 µg 吸入剤：成人、青年及び 5 歳以上の小児

*Flutiform* 125 µg/5 µg 吸入剤：成人及び 12 歳以上の青年

*Flutiform* 250 µg/10 µg 吸入剤：成人のみ

## 4.2 用法・用量

### 【用量】

患者は吸入剤の使用法について訓練を受けること。また、使用している *Flutiform* 吸入剤の用量を最適に保ち、医師の指示によってのみ用量が変更されるよう、医師は患者を定期的に再評価すること。用量は、症状の効果的なコントロールが持続できるよう最小用量に調整すること。*Flutiform* 吸入剤の最小用量による 1 日 2 回の投与で喘息のコントロールができる場合、吸入コルチコステロイドのみにステップダウンすべきかどうか検討すること。一般的な原則として、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に調整すること。治療をステップダウンする場合、患者を定期的に再評価することが極めて重要である。

COPD の患者に *Flutiform* 吸入剤を使用したときのデータは得られていない。*Flutiform* 吸入剤は、COPD の患者に使用しないこと。

患者には、喘息の重症度に適した用量のフルチカゾンプロピオン酸エステルを含む *Flutiform* 吸入剤を投与すべきである。注記：*Flutiform* 50 µg/5 µg 吸入剤は、成人及び青年の重症喘息には適していない。処方する者は、喘息患者においてフルチカゾンプロピオン酸エステルは 1 日合計用量(µg 単位)の約半量で一部の他の吸入ステロイドと同様の有効性を示すことを知っておくべきである。個々の患者において推奨用量範囲を超えた用量が必要とされる場合には、別々の吸入器に入った適切な用量の β<sub>2</sub> 刺激薬及び吸入コルチコステロイドの併用、又は適切な用量の吸入コルチコステロイドのみを処方すること。

*Flutiform* 吸入剤は、残量計が組み込まれた加圧定量噴霧器(pMDI)により投与する。各噴霧器では少なくとも 120 噴霧(60 回分の投与)を行うことができる。

### [*Flutiform* 50 µg/5 µg 吸入剤のみ]

- ・成人、青年及び年齢 5 歳以上の小児に対する推奨用量：

*Flutiform* 50 µg/5 µg 吸入剤—通常朝晩 1 日 2 回、1 回 2 吸入(噴霧)

- ・成人及び青年

喘息コントロールが不良の場合、本配合剤の中用量、すなわち *Flutiform* 125 µg/5 µg 吸入剤を 1 日 2 回、1 回 2 吸入(噴霧)を投与し、吸入コルチコステロイドの 1 日合計用量を上げることができる。本用量は、12 歳未満の小児には使用しないこと。

- ・成人患者のみ：

それでも喘息コントロールが不良の場合、本配合剤の最高用量、すなわち *Flutiform* 250 µg/10 µg 吸入剤を 1 日 2 回、1 回 2 吸入(噴霧)を投与し、吸入コルチコステロイドの 1 日合計用量を更に増やすことができる。この最高用量は、成人にのみ使用できる用量であり、青年及び小児には使用しないこと。

- ・年齢 5 歳未満の小児：

年齢 5 歳未満の小児における使用経験は限られている(セクション 4.4、4.8、5.1、5.3 を参照)。*Flutiform* 吸入剤は、用量にかかわらず、5 歳未満の小児に使用することは推奨されない。*Flutiform* 吸入剤は、この若年齢群には使用しないこと。

[Flutiform 125 µg/5 µg 吸入剤のみ]

- ・成人及び年齢 12 歳以上の青年に対する推奨用量：

Flutiform 125 µg/5 µg 吸入剤—通常朝晩の 1 日 2 回、1 回 2 吸入(噴霧)

喘息が十分にコントロールされている患者では、本配合剤の用量を最低用量、すなわち Flutiform 50 µg/5 µg 吸入剤に移行することができる。各患者における用量は、症状の効果的なコントロールが維持できる最小用量に調節すること。

- ・成人のみ：

それでも喘息コントロールがまだ不良の場合、本配合剤の最高用量、すなわち Flutiform 250 µg/10 µg 吸入剤を 1 日 2 回、1 回 2 吸入(噴霧)を投与して 1 日合計用量を更に増やすことができる。この最高用量は、成人にのみ使用でき、12 歳以上の青年には使用しないこと。

- ・年齢 12 歳未満の小児：

本用量の Flutiform 吸入剤の小児の使用に関するデータは得られていない。12 歳未満の小児における最低用量(50 µg/5 µg)の使用経験は限られている(セクション 4.4、4.8、5.1、5.3 を参照)。Flutiform 吸入剤は、本用量(125 µg/5 µg)で、年齢 12 歳未満の小児に使用することは推奨されない。Flutiform 125 µg/5 µg 吸入剤は、この若年齢群には使用しないこと。

[Flutiform 吸入剤 250 µg/10 µg のみ]

- ・成人に対する推奨用量：

Flutiform 吸入剤 250 µg/10 µg—通常は朝晩の 1 日 2 回、1 回 2 吸入(噴霧)

喘息が十分にコントロールされている患者では、用量を本配合剤の低用量の製剤、すなわち Flutiform 吸入剤 125 µg/5 µg 又は最終的には Flutiform 吸入剤 50 µg/5 µg に移行することができる。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に調整すること。

- ・年齢 18 歳未満の青年及び小児：

この含量の Flutiform 吸入剤の小児又は青年における使用に関するデータは得られていない。小児における最低用量(50 µg/5 µg)の使用経験は限られている(セクション 4.4、4.8、5.1、5.3 を参照)。Flutiform 吸入剤は、本用量(125 µg/10 µg)で、青年又は小児に使用することは推奨されない。Flutiform 250 µg/10 µg 吸入剤は、この若年齢群に使用しないこと。

Flutiform 250 µg/10 µg 吸入剤は、青年又は小児に使用しないこと。しかし、Flutiform には、小児又は青年に使用できる低用量製剤、すなわち 50 µg/5 µg 又は青年に使用できる 125 µg/5 µg がある。

[Flutiform 吸入剤—全製剤]

- ・特殊患者集団：

高齢患者で用量を調整する必要はない。

肝又は腎機能障害患者における Flutiform 吸入剤の使用に関するデータは得られていない(セクション 5.2 を参照)。これらの患者では、症状の効果的なコントロールが維持できる最小用量への調節が確実に行われるよう、医師は定期的に診察すること。全身循環系に到達したフルチカゾン及びホルモテロールの一部は主として肝代謝により排泄されるため、重度の肝機能障害の患者では曝露量が増加することが予想される。

#### ・ 一般的情報

吸入コルチコステロイド単剤療法は大部分の患者にとっての第一選択になる。*Flutiform* 吸入剤は、軽度喘息患者の初期治療を目的としたものではない。重度喘息患者では、固定用量の配合剤を処方する前に吸入コルチコステロイドの適切な用量を確立しておくこと。

*Flutiform* 吸入剤の最適な効果を得るには、例え症状がなくても毎日使用しなければならないことを患者に認識させること。

*Flutiform* 吸入剤を使用している患者は、どのような理由であれ追加の長時間作用型  $\beta_2$  刺激薬を使用しないこと。投与間に喘息症状が発生した場合は、症状を速やかに緩和するために吸入短時間作用型  $\beta_2$  刺激薬を使用すること。

疾患の重症度を考慮すると、現在、中用量から高用量の吸入コルチコステロイドによる維持療法が必要な患者に対する推奨開始用量は、*Flutiform* 吸入剤 125  $\mu\text{g}$ /5  $\mu\text{g}$  の 1 日 2 回、1 回 2 吸入である。

エアロゾルの噴霧と吸気を同期させることが困難な患者には、*Flutiform* 吸入剤と共にスパーサーを使用することを推奨する。AeroChamber Plus / Flow-Vu が、推奨するスパーサーである。

吸入器及びスパーサーの適切な使用及び手入れ法を患者に指導すること。また、吸入した薬物が肺に最適な形で到達するよう患者の使用法を点検すること。

スパーサーを導入する場合は、必ず最小有効用量への再調整を行うこと。

#### 【投与方法】

吸入使用に関して

薬物が正しく投与されるように、医師又は他の医療従事者は患者に正しい吸入剤の使用法を教えること。治療を成功させるには、加圧定量噴霧器(pMDI)を正しく使用することが必須である。患者には、患者情報リーフレットを注意深く読み、リーフレットの使用方法及び絵文字に従うよう指示すること。

アクチュエーターには、残り作動(噴霧)回数を表示するカウンターが組み込まれている。このカウンターは色分けされている。使用開始時は緑色、残り回数が 50 回未満になると黄色に、30 回未満になると赤色に変化する。カウンターは残り回数が 120 回~60 回まで 10 回毎、60 回~0 回まで 5 回毎にカウントダウンする。残り回数がゼロに近づいたら処方者に連絡し、代替りの吸入器を入手するよう指示すること。ドーズインジケーターの表示が 0 になった吸入器は、使用してはならない。

#### [吸入器のプライミング]

吸入器を初めて使用するとき、吸入器を 3 日以上使用していない場合、又は吸入器を冷凍もしくは冷蔵した後は(セクション 6.4 を参照)、使用前に吸入器のプライミングを必ずすること。

- マウスピースカバーを外し、吸入器をよく振る。
- 吸入器を顔に向けずに作動(噴霧)させる。この操作を 4 回行う。
- 吸入器は、使用直前に必ず振ること。

患者は、できる限り立つか、まっすぐに座って吸入器から吸入すること。

#### [吸入器使用時に従うべき手順]

1. マウスピースカバーを外し、マウスピースが清潔で、ほこりや汚れがないことを確認する。
2. 吸入器の内容物を均一に混合するため、吸入器は、作動(噴霧)させる直前に振ること。

3. 無理のない範囲でできるだけゆっくりと深く息を吐き出す。
4. キャニスターを、その本体が上側になるように垂直に持ち、唇でマウスピースをくわえる。吸入器を垂直に持ち、親指を吸入器の底部に、人差し指を吸入器の上部にあてる。マウスピースを噛まないこと。
5. 口から息をゆっくりと、深く吸う。息を吸い始めてから、吸入器の上部を押し下げて1回の作動(噴霧)を行い、しっかりと深く息を吸い続ける(できれば小児で約2~3秒間、成人で約4~5秒間)。
6. 息を止めている間、口から吸入器を外す。患者は、無理のない範囲で息を止める。吸入器内に息を吐かないこと。
7. 2回目の作動(噴霧)のため、吸入器を垂直に保ち、上記の2から6までの手順を繰り返す。
8. 使用後は、マウスピースカバーを元に戻す。

重要：2から6までの手順は、あまり速く行わないように注意すること。

患者に、鏡の前で吸入器の使用法を練習するよう助言してもよい。吸入後に吸入器又は口の脇側からミストが生じる場合は、上記の2から手順を繰り返すべきである。

手の力が弱い患者には、吸入器を両手で持つ方が楽かもしれない。その場合、両手の人差し指を吸入器キャニスターの上部に、親指を底部にあてること。

口腔カンジダ症又は発声困難のリスクを最小限に抑えるために、患者は吸入後に水で口をすすぐか、うがいをしたり、又は歯を磨き、口の中に残った液体を吐き出すこと。

#### [洗淨]

洗淨方法について患者情報リーフレットを注意深く読むよう患者に指示すること。

吸入器は、週1回の頻度で洗淨すること。

- マウスピースカバーを外す。
- プラスチックのケースからキャニスターを外さないこと。
- マウスピース及びプラスチックケースの内側及び外側を乾いた布又はティッシュペーパーで拭く。
- マウスピースカバーを正しい向きで装着しなおす。
- 金属製キャニスターは水に浸さないこと。

患者がスパーサー器具(AeroChamber Plus / Flow-Vu)を必要とする場合、正しく使用、洗淨、並びに手入れができるようにメーカーの説明書を読むよう指示すること。

#### 4.3 禁忌

どちらかの有効成分、又はセクション 6.1 に示すいずれかの添加剤に対する過敏症。

#### 4.4 特別な警告及び使用上の注意

通常、喘息の管理は段階的プログラムに従い、患者の反応を臨床的に、また肺機能検査により診ること。

*Flutiform* 吸入剤は、即効性の短時間作動型気管支拡張剤を必要とする急性喘息症状の治療には使用しないこと。患者には、急性喘息発作を軽減させる治療薬をいつでも使用できるようにしておくよう指示すること。

運動誘発性喘息における *Flutiform* 吸入剤の予防的使用については、試験を行っていない。そのような用途には、別の即効性気管支拡張剤を考慮すること。

患者には、喘息症状がなくても *Flutiform* 吸入剤の維持用量を処方通りに使用するよう注意すること。

喘息の増悪中、又は喘息が著しく悪化又は急性の悪化を呈している場合、*Flutiform* 吸入剤の使用を開始しないこと。

*Flutiform* 吸入剤による治療中に重篤な喘息関連の有害事象及び増悪が生じる可能性がある。患者は、*Flutiform* 吸入剤の開始後も喘息症状がコントロールされないか、悪化する場合は、*Flutiform* 吸入剤による治療を続けながら医師の診察を受けること。

*Flutiform* 吸入剤は、喘息に対する最初の治療として使用しないこと。

喘息の緩和のための短時間作動型気管支拡張剤の使用量の増加が必要な場合、短時間作動型気管支拡張剤の有効性が低下するか無効になった場合、又は喘息症状が持続する場合は、喘息のコントロールが悪化している可能性があり、治療法の変更が必要な可能性があるため、患者はできるだけ早く医師の診察を受けること。

喘息コントロールにおける突然の進行性の悪化は生命を脅かす可能性があり、患者は直ちに医学的評価を受けること。コルチコステロイドの増量を考慮すること。また、*Flutiform* 吸入剤の現在の用量では十分な喘息コントロールが得られない場合も患者は診察を受けること。追加のコルチコステロイド療法を考慮すること。

喘息症状がコントロールされたら、*Flutiform* 吸入剤の用量を徐々に引き下げることを考慮すること。用量をステップダウンしながら患者を定期的に診察することが重要である。*Flutiform* 吸入剤は、最小有効量で使用すること(セクション 4.2 を参照)。

喘息の増悪が生じる危険性があるため、喘息患者における *Flutiform* 吸入剤による治療は突然中止しないこと。減量は、処方者の指示の下で行うべきである。

細菌性急性気管支感染症により喘息の臨床症状の増悪が生じる可能性があり、適切な抗生物質、吸入コルチコステロイドの増量、短期経口コルチコステロイド療法が必要になる場合がある。即効性吸入気管支拡張剤を救済薬として使用すること。コルチコステロイドを含むあらゆる吸入剤と同様に、*Flutiform* 吸入剤は、肺結核もしくは潜在性結核の患者、又は真菌、ウイルスなどによる気道感染症の患者には慎重に投与すること。*Flutiform* 吸入剤の使用中は、常にそのような感染症を適切に治療すること。

*Flutiform* 吸入剤は、甲状腺中毒症、褐色細胞腫、糖尿病、未治療の低カリウム血症の患者、又は血清カリウム低下、閉塞性肥大型心筋症、特発性大動脈弁下狭窄症、重症高血圧、動脈瘤、虚血性心疾患、心不整脈、重症心不全等その他の重症心血管障害の素因のある患者では慎重に使用すること。

高用量の  $\beta_2$  刺激薬により潜在的に重篤な低カリウム血症が生じる可能性がある。 $\beta_2$  刺激薬とキサンチン誘導体、ステロイド、利尿薬等の低カリウム血症を誘発するか、カリウム低下作用を増強しうる薬物を併用すると、 $\beta_2$  刺激薬のカリウム低下作用を強める可能性がある。レスキュー気管支拡張剤を様々な形で使用している不安定喘息、低酸素症により関連するリスクが増強する可能性がある重度の急性喘息、並びにカリウム低下性有害事象が生じる可能性が高い他の病態では、特に注意することを推奨する。そのような状況では、血清カリウム濃度を調べることを推奨する。

QTc 間隔延長のある患者を治療する場合は注意が必要である。ホルモテロール自体が QTc 間隔延長を誘発する可能性がある。

他の  $\beta_2$  刺激薬と同様、糖尿病患者では追加の血糖管理を考慮すること。

患者を *Flutiform* 吸入剤での治療に移行させる場合は慎重に行うこと。特に、以前の全身性ステ

ロイド療法により副腎機能が損なわれていると思われる理由がある場合は注意が必要である。

他の吸入療法と同様に、投与直後に喘鳴増加及び息切れに伴う奇異性気管支痙攣が生じる可能性がある。奇異性気管支痙攣は、即効性吸入気管支拡張剤に反応するので、すぐに治療すること。

*Flutiform* 吸入剤はすぐに中止し、患者を診察して必要に応じ代替療法を開始すること。

全身性及び局所のコルチコステロイド使用により、視覚障害が報告される可能性がある。患者がかすみ目又は他の視覚障害のような症状を呈する場合、全身性及び局所のコルチコステロイド使用後に報告された白内障、緑内障又は中心性漿液性脈絡網膜症(CSCR)のようなまれな疾患の可能性の評価のために、患者は眼科医への紹介を考慮されなければならない。

全身性の作用は、特に高用量を長期間にわたり処方した場合に、どの吸入コルチコステロイドでも発生する可能性があるが、経口コルチコステロイドと比較するとはるかに発生しにくい。起こりうる全身性作用にはクッシング症候群、クッシング様症状、副腎抑制、小児及び若年者の成長遅延、骨ミネラル密度の低下、白内障、緑内障、並びに頻度は低い精神運動亢進、睡眠障害、不安、抑うつ、(特に小児の)攻撃性等の様々な心理的及び行動的作用がある。従って、患者を定期的に診察し、吸入コルチコステロイドを効果的な喘息のコントロールが維持できる最小用量に引き下げることが重要である。

高用量の吸入コルチコステロイドで患者を長期間治療すると副腎抑制及び急性副腎クリーゼが生じる可能性がある。フルチカゾンプロピオン酸エステルを高用量(通常 1000 µg/日以上)で使用している小児及び 16 歳未満の青年では、特にリスクが高くなる場合がある。極めてまれではあるが、500~1000 µg のフルチカゾンプロピオン酸エステルで副腎抑制及び急性副腎クリーゼが報告されている。急性副腎クリーゼの発症の契機となりうる状況には、外傷、手術、感染症、又は急激な投与量の減量等がある。観察される症状は、多くの場合、不明瞭であり、食欲不振、腹痛、体重減少、疲労、頭痛、悪心、嘔吐、低血圧、意識レベルの低下、低血糖症、発作等として生じる可能性がある。ストレス下や待機手術時には、追加の全身コルチコステロイド療法を考慮すること。

吸入フルチカゾンプロピオン酸エステル療法の効果により経口ステロイドの必要性は最小限になるはずであるが、経口ステロイドから移行している患者は、かなりの期間にわたり副腎皮質予備機能障害のリスクが残る可能性がある。過去に高用量緊急コルチコステロイド療法を必要としたことがある患者もそのリスクにさらされている可能性がある。この残留性障害の可能性は、ストレスを生む可能性がある緊急及び待機状況において常に留意し、適切なコルチコステロイド治療を考慮すること。副腎障害の程度によっては待機処置の前に専門医の助言が必要になる場合がある。副腎皮質機能が低下している可能性がある状況では、視床下部・下垂体・副腎皮質系(HPA)軸機能を定期的に調べること。

フルチカゾンプロピオン酸エステルを強力な CYP3A4 阻害剤と併用すると全身性副作用のリスクが増大する(セクション 4.5 を参照)。

この固定用量の配合吸入剤が予防的治療であり、最適な効果を得るには例え症状がなくても定期的に使用しなければならないことを患者に理解させること。

スプレーの使用により肺への蓄積が増加し、全身吸収及び全身性有害事象が増加する可能性がある。

フルチカゾン及びホルモテロールの全身循環に到達する部分は主に肝臓代謝により排泄されるため、重度の肝障害の患者では曝露量が増加することが予想される。

*Flutiform* 吸入剤には非常に少量のエタノール(1 噴霧あたり約 1.00 mg)が含まれていることを患者に伝えること。しかし、この量のエタノールは無視することができ、患者に危険を及ぼすことはない。

**【小児集団】**

吸入コルチコステロイドの長期投与を受けている小児の身長は定期的に測定することを推奨する。成長が遅れている場合は、可能であれば吸入コルチコステロイドの用量を効果的な喘息コントロールを維持できる最小用量にまで引き下げるよう治療を再評価すること。また、患者を小児呼吸器科専門医にまわすよう考慮すること。

小児及び青年において、*Flutiform* 吸入剤の個々の成分で報告される可能性のある全身性作用は、クッシング症候群、クッシング様症状、副腎抑制及び成長遅延がある。小児は、不安、睡眠障害、機能亢進と過敏症を含む行動の変化を生じる可能性がある(セクション 4.8 を参照)

5歳未満の小児における *Flutiform* 吸入剤の使用に関するデータは限られている。*Flutiform* 吸入剤は、5歳未満の小児に使用することを推奨しない。

**4.5 薬剤との相互作用及びその他の相互作用**

*Flutiform* 吸入剤については、公式な薬物相互作用試験は行われていない。

*Flutiform* 吸入剤には、薬理作用が生じない濃度のクロモグリク酸ナトリウムが含まれている。患者は、クロモグリク酸を含む薬物を中止しないこと。

*Flutiform* 吸入剤の成分であるフルチカゾンプロピオン酸エステルは、CYP3A4 の基質である。CYP3A4 阻害剤(リトナビル、アタザナビル、クラリスロマイシン、インジナビル、イトラコナゾール、ネルフィナビル、サキナビル、ケトコナゾール、テリスロマイシン、コビシスタット等)との併用は、全身性副作用のリスクが増すと考えられる。治療上の有益性が全身性コルチコステロイドの副作用のリスク増加を上回らない限り、併用は避けるべきであり、その場合は、全身性コルチコステロイドの副作用に関して患者のモニターすること。

特にβ刺激薬が推奨用量を超えて投与されている場合には、非カリウム保持性利尿薬(ループ利尿薬やチアジド系利尿薬等)の投与により生じる可能性がある ECG の変化及び/又は低カリウム血症が、β刺激薬により急激に悪化することがある。これらの作用の臨床的意義は不明であるが、β刺激薬と非カリウム保持性利尿薬の併用には注意が必要である。キサンチン誘導体及びグルココルチコイドは、β刺激薬で生じうるカリウム低下作用を増強させる可能性がある。

また、L-Dopa、L-チロキシン、オキシトシン、並びにアルコールは、β<sub>2</sub> 交感神経様作用薬に対する心臓耐性を損なうことがありうる。

モノアミンオキシダーゼ阻害剤(フラゾリドンやプロカルバジン等の同様の特性を持つ薬剤を含む)との併用により高血圧反応が誘発される可能性がある。

ハロゲン化炭化水素と併用して麻酔薬を投与された患者では、不整脈のリスクが増大する。

他のβアドレナリン作動薬の併用により潜在的相加作用が生じることがありうる。

ジギタリス配糖体を投与されている患者では、低カリウム血症により不整脈のリスクが上昇する可能性がある。

ホルモテロールフマル酸塩水和物は、他のβ<sub>2</sub> 刺激薬と同様に、三環系抗鬱剤又はモノアミン酸化酵素阻害剤を投与されている患者において、またそれらの中止直後の2週間中に、又は抗精神病薬(フェノチアジン等)、キニジン、ジソピラミド、プロカインアミド、並びに抗ヒスタミン剤等のQT<sub>c</sub>間隔を延長させることが知られている他の薬剤を投与されている患者において慎重に投与すること。QT<sub>c</sub>間隔を延長させることが知られている薬物は、心室性不整脈のリスクを高める可能性がある(セクション 4.4 を参照)。

投与経路を問わず追加のアドレナリン作動薬を投与する場合は、薬理的に予測できるホルモテロールの交感神経作用が増強する可能性があるため、注意して使用すること。

βアドレナリン作動性受容体拮抗薬(β遮断薬)及びホルモテロールフマル酸塩水和物は、同時に

投与すると相互の作用を阻害する可能性がある。β 遮断薬は、喘息患者において重度の気管支痙攣を引き起こす可能性もある。従って、通常は喘息患者に β 遮断薬を投与しないこと。これには緑内障治療用の点眼薬として使用する β 遮断薬も含まれる。しかし、心筋梗塞後の予防等のある種の状況では、喘息患者における β 遮断薬の使用に代わり得る治療法はないかもしれない。そのような場合は、心選択性 β 遮断薬を考慮することができるが、慎重に投与すること。

#### 4.6 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

##### 【妊娠】

妊娠した女性にフルチカゾンプロピオン酸エステル及びホルモテロールフマル酸塩水和物を、それぞれ単剤で、又は別々の吸入器から同時に投与したとき、又は本固定用量配合剤、すなわち *Flutiform* 吸入剤として使用したときのデータは少ない。動物実験から生殖毒性が明らかになっている(セクション 5.3 を参照)。

妊娠中の *Flutiform* 吸入剤の投与は推奨しておらず、母親に予想される利益が胎児に生じうるリスクを上回る場合のみ考慮すること。投与する場合は、適切な喘息のコントロールの維持に必要な最小有効量を使用すること。

β 刺激薬が子宮収縮性を妨げる可能性があるため、陣痛中の喘息管理を目的とした *Flutiform* 吸入剤の使用は、利益がリスクを上回る患者に限定すること。

##### 【授乳】

フルチカゾンプロピオン酸エステル又はホルモテロールフマル酸塩水和物がヒトの乳汁に分泌されるかは不明である。乳児に対するリスクは除外することができない。従って、授乳を中止すべきか、それとも *Flutiform* 吸入剤療法を中止/中断すべきかの判断は、乳児に対する授乳の利益と母親に対する治療の利益を考慮して下すことが必要である。

##### 【生殖能】

*Flutiform* 吸入剤の投与による生殖能への影響についてはデータが得られていない。動物試験では、個々の有効成分を臨床的に意味のある用量で投与したときに生殖能に対する作用は認められていない(セクション 5.3 を参照)。

#### 4.7 運転及び機械操作等への影響

*Flutiform* 吸入剤は、自動車の運転能力及び機械の操作能力に対してほとんど影響しない。

#### 4.8 副作用

臨床開発中に認められた、*Flutiform* 吸入剤に関連する副作用を以下の表に器官別大分類別に表示す。副作用の分類の基礎となる頻度カテゴリーは、極めて多い(1/10 以上)、多い(1/100 以上 1/10 未満)、少ない(1/1000 以上 1/100 未満)、まれ(1/10000 以上 1/1000 未満)、極めてまれ(1/10000 未満)、不明(現在のデータから推定不能)である。各頻度群内で重篤性の高い順に副作用を提示する。

器官別大分類	有害事象	頻度
感染症および寄生虫症	口腔カンジダ症 口腔真菌感染 副鼻腔炎	まれ
代謝および栄養障害	高血糖	まれ
精神障害	不眠症を含む睡眠障害	少ない
	異常な夢 激越	まれ
	精神運動亢進、不安、うつ病、 攻撃性、行動の変化(主に小児)	不明
神経系障害	頭痛 振戦 浮動性めまい	少ない
	味覚異常	まれ
眼障害	霧視	不明
耳および迷路障害	回転性めまい	まれ
心臓障害	動悸 心室性期外収縮	少ない
	狭心症 頻脈	まれ
血管障害	高血圧	まれ
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息増悪 発声障害 咽喉刺激感	少ない
	呼吸困難 咳嗽	まれ
胃腸障害	口内乾燥	少ない
	下痢 消化不良	まれ
皮膚および皮下組織障害	発疹	少ない
	そう痒症	まれ
筋骨格系および結合組織障害	筋痙縮	まれ
一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫 無力症	まれ

他の吸入療法と同様に、投与直後の喘鳴増強及び息切れに伴って奇異性気管支痙攣が生じる可能性がある。奇異性気管支痙攣は、即効性吸入気管支拡張剤に反応するので、すぐに治療すること。*Flutiform* 吸入剤はすぐに中止して、患者を評価し、必要に応じて代替療法を開始すること。

*Flutiform* 吸入剤にはフルチカゾンプロピオン酸エステル及びホルモテロールフマル酸塩水和物の両方が含まれているため、これらの物質に報告されているものと同じパターンの副作用が生じる可能性がある。フルチカゾンプロピオン酸エステル及びホルモテロールフマル酸塩水和物には、以下に挙げる副作用が関連しているが、*Flutiform* 吸入剤の臨床開発中には認められていない。

フルチカゾンプロピオン酸エステル：蕁麻疹、掻痒症、血管浮腫(主に顔面及び口腔咽頭)、アナフィラキシー反応を含む過敏症反応。吸入コルチコステロイドを特に高用量で長期間処方した場合に、その全身性作用が発生する可能性がある。そのような全身性作用にはクッシング症候群、クッシング様症状、副腎抑制、小児及び青年の成長遅延、骨ミネラル密度の低下、白内障、緑内

障、挫傷、皮膚萎縮、易感染性等がある。ストレスに適応する能力が損なわれる可能性がある。しかし、上述の吸入コルチコステロイドの全身性作用は、経口コルチコステロイドよりはるかに生じにくい。高用量の吸入コルチコステロイドの長期投与により臨床的に重大な副腎抑制及び急性副腎クリーゼが生じる可能性がある。ストレス(外傷、手術、感染症)がかかる際は追加の全身性コルチコステロイドカバーが必要になる可能性がある。

ホルモテロールフマル酸塩水和物：過敏症反応(低血圧、蕁麻疹、血管神経性浮腫、掻痒症、発疹を含む)、QTc 間隔延長、低カリウム血症、悪心、筋肉痛、血中乳酸脱水素酵素上昇。ホルモテロール等の  $\beta_2$  刺激薬の投与によりインスリン、遊離脂肪酸、グリセロール及びケトン体の血中濃度が上昇する可能性がある。

有効成分として吸入クロモグリク酸ナトリウムを使用している患者に過敏症反応が報告されている。*Flutiform* 吸入剤には添加剤として低濃度のクロモグリク酸ナトリウムが含まれているが、過敏症反応が用量依存的であるかは不明である。

万一 *Flutiform* 吸入剤に対する過敏症反応が生じた場合は、他の過敏症反応に対する標準的な治療法に従って抗ヒスタミン剤及び必要に応じて他の治療を含めた治療を開始すること。*Flutiform* をすぐに中止しなければならない場合もあり、必要に応じて別の喘息治療法を開始してもよい。

発声障害及びカンジダ症は、本製剤使用後に水でうがいをするか、口をすすぐか、又は歯磨きをすることにより軽減する場合がある。症候性のカンジダ症は、*Flutiform* 吸入剤で治療を継続しながら局所抗真菌剤で治療することができる。

#### [小児集団]

小児及び青年において、*Flutiform* 吸入剤の個々の成分で報告される可能性のある全身性作用は、クッシング症候群、クッシング様症状、副腎抑制及び成長遅延がある。小児は、不安、睡眠障害、機能亢進と過敏症を含む行動の変化を生じる可能性がある。*Flutiform* 吸入剤を用いた研究では、5~12歳の小児でのフルチカゾン単剤療法、及び4~12歳の小児でのフルチカゾン/サルメテロールと同程度の安全性と忍容性プロファイルを示した。208名の小児に対する*Flutiform* 吸入剤の24週間の維持療法では、成長遅延又は副腎抑制の傾向は認められなかった。5~12歳の小児に対して行った薬力学試験で、*Flutiform* 吸入剤を2週間投与した時、フルチカゾン単剤療法と比較して同程度の下肢成長率を示した。

#### [副作用の疑いに関する報告]

医薬品の承認後の副作用の疑いに関する報告は重要である。それは、医薬品のベネフィット/リスクのバランスの継続的なモニタリングを可能にする。医療従事者は、どんな副作用の疑いでも **Yellow Card Scheme** ([www.mhra.gov.uk/yellowcard](http://www.mhra.gov.uk/yellowcard))を介して報告するよう依頼される。

#### 4.9 過量投与

臨床試験からは、*Flutiform* 吸入剤の過量投与に関するデータは得られていないが、両方の単剤の過量投与に関するデータを以下に示す。

##### 【ホルモテロールフマル酸塩水和物】

ホルモテロールの過量投与により、 $\beta_2$  刺激薬に特有の作用が強く表れる可能性がある。そのような場合に生じる可能性がある有害事象には、狭心症、高血圧又は低血圧、動悸、頻脈、不整脈、QTc 間隔延長、頭痛、振戦、神経過敏、筋痙攣、口内乾燥、不眠症、疲労、倦怠感、発作、代謝

性アシドーシス、低カリウム血症、高血糖、悪心、嘔吐等がある。

ホルモテロールの過量投与に対する処置は、ホルモテロールの投与を中止すると共に適切な対症療法及び/又は支持療法を開始することである。気管支痙攣誘発の可能性に留意した上で心選択性 $\beta$ 受容体遮断薬の慎重な使用を考慮することができる。ホルモテロール過量投与の場合に透析が有益であるか十分な証拠は存在しない。心臓のモニタリングを推奨する。

*Flutiform* 吸入剤療法を、その $\beta$ 刺激薬成分の過量投与のために中止しなければならない場合、適切な代替ステロイド療法の提供を考慮すること。低カリウム血症が起こりうるため、血清カリウム濃度をモニターすること。また、カリウム補給を考慮すること。

#### 【フルチカゾンプロピオン酸エステル】

フルチカゾンプロピオン酸エステルの急性過量投与は、通常は臨床的問題にならない。この薬物を短期間に多量に吸入した後に生じる唯一の有害事象は、視床下部・下垂体・副腎皮質系(HPA)軸機能の抑制である。HPA軸機能は、通常は数日で回復し、血漿コルチゾール値の測定で確認できる。喘息をコントロールするには、吸入コルチコステロイドによる治療を推奨用量で続けること。

まれに急性副腎クリーゼの症例が報告されている。高用量のフルチカゾンプロピオン酸エステル(通常は1000 $\mu$ g/日以上)を使用している小児及び16歳未満の若年者は、特にリスクが高くなる可能性がある。観察される症状は不明瞭である(食欲不振、腹痛、体重減少、疲労、頭痛、悪心、嘔吐、低血圧)。副腎クリーゼの典型的な症状は、意識レベルの低下、低血糖や発作である。

極めて高い用量で長期間使用した後、ある程度の副腎皮質萎縮及びHPA軸抑制が生じる可能性がある。副腎皮質予備機能のモニターが必要な場合がある。起こりうる全身性の作用は、クッシング症候群、クッシング様症状、副腎抑制、小児及び若年者の成長遅延、骨ミネラル密度の低下、白内障、緑内障等がある(セクション4.4を参照)。

慢性過量投与の治療では、ストレス状況下において経口又は全身性コルチコステロイドが必要な場合がある。慢性的に過量投与の状態にあると考えられる患者は、必ず、ステロイド依存性として適切な維持用量の全身性コルチコステロイドで治療すること。安定化したら、症状のコントロールを目的として推奨用量の吸入コルチコステロイドによる治療を継続すること。

## 5. 薬理学的特性

### 5.1 薬力学的特性

薬物療法群：閉塞性気道疾患に対するアドレナリン作動薬とコルチコステロイド又は抗コリン薬を除く他の薬物との併用

ATCコード：R03AK11

#### 【作用機序及び薬力学的作用】

*Flutiform* 吸入剤には、フルチカゾンプロピオン酸エステル及びホルモテロールフマル酸塩水和物の両方が含まれている。個々の成分の作用機序を以下に述べる。これらの薬物は、2つのクラスの薬物(合成コルチコステロイド及び選択的長時間作動型 $\beta_2$ アドレナリン受容体刺激薬)であり、他の吸入コルチコステロイド及び長時間作動型 $\beta_2$ アドレナリン受容体刺激薬の配合剤と同様に、喘息増悪の軽減に関して相加作用が認められる。

#### [フルチカゾンプロピオン酸エステル]

フルチカゾンプロピオン酸エステルは、吸入投与すると肺で強力な抗炎症活性を示す合成三フ

ッ化グルココルチコイドである。フルチカゾンプロピオン酸エステルは、コルチコステロイドを全身投与したときより少ない有害事象で、喘息の症状及び増悪を軽減する。

#### [ホルモテロールフマル酸塩水和物]

ホルモテロールフマル酸塩水和物は、長時間作動型選択的  $\beta_2$  アドレナリン受容体刺激薬である。吸入されたホルモテロールフマル酸塩水和物は、気管支拡張剤として肺局所で作用する。気管支拡張作用は 1~3 分以内に速やかに発現し、1 回の投与後の作用持続時間は少なくとも 12 時間である。

#### [Flutiform 吸入剤]

成人及び若年者を対象とした 12 週間の臨床試験では、フルチカゾンプロピオン酸エステルにホルモテロールを追加することによって喘息症状及び肺機能が改善し、喘息増悪を抑制した。Flutiform 吸入剤の治療効果は、フルチカゾンプロピオン酸エステル単剤より大きかった。Flutiform 吸入剤とフルチカゾンプロピオン酸エステルを比較した長期投与のデータはない。

8 週間の臨床試験では、Flutiform 吸入剤の肺機能に対する作用は、フルチカゾンプロピオン酸エステル及びホルモテロールフマル酸塩水和物をそれぞれ別の吸入器で投与したときの作用と少なくとも同等であった。Flutiform 吸入剤をフルチカゾンプロピオン酸エステル及びホルモテロールフマル酸塩水和物と比較した長期投与のデータは存在しない。成人及び青年患者を対象として 12 箇月継続投与した試験では、Flutiform 吸入剤の治療効果の減衰の徴候はなかった。

Flutiform 吸入剤の用量反応の傾向は、症状に基づいた評価項目で明らかであり、喘息の重症度が高い患者ほど、Flutiform 吸入剤の低用量と比較して高用量で利益が増加する可能性が高かった。

#### 【小児集団】

12 週間の二重盲検試験では、年齢 5~11 歳の小児 512 名に Flutiform 吸入剤(50/5  $\mu\text{g}$  1 回 2 吸入を 1 日 2 回)、フルチカゾン/サルメテロール又はフルチカゾン単剤が無作為化割り付けされた。治療期 12 週間の投与後 FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量及び治療期 12 週時の FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0.4</sub> に関して、Flutiform 吸入剤(50/5  $\mu\text{g}$  1 回 2 吸入を 1 日 2 回)は、フルチカゾン単剤療法と比較して有意な改善、及びフルチカゾン/サルメテロールに対する非劣性が確認された。治療期 12 週間の投与前 FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量に関して、Flutiform 吸入剤(50/5  $\mu\text{g}$  1 回 2 吸入を 1 日 2 回)は、フルチカゾン単剤療法と比較して有意差は認められなかったが、フルチカゾン/サルメテロールに対する非劣性が確認された。

6 箇月間の延長期間を設定した 12 週間の小児対象の試験では、年齢 4~12 歳の小児 210 名に Flutiform 吸入剤の維持用量(50/5  $\mu\text{g}$  1 回 2 吸入を 1 日 2 回)又はフルチカゾン/サルメテロールを投与した。Flutiform 吸入剤(50/5  $\mu\text{g}$  1 回 2 吸入を 1 日 2 回)は、フルチカゾン/サルメテロールに対して非劣性であった。Flutiform 吸入剤(50/5  $\mu\text{g}$  1 回 2 吸入を 1 日 2 回)を投与した患者 205 名が 6 箇月間の延長期間を完了した。Flutiform 吸入剤は安全で良好な忍容性を示した。

## 5.2 薬物動態学的特性

### 【フルチカゾンプロピオン酸エステル】

#### [吸収]

フルチカゾンプロピオン酸エステル吸入後の全身吸収は主に肺を通じて起こり、500~2000  $\mu\text{g}$  の用量範囲で用量と直線の関係がある。吸収は、投与後初期は急速に進み、その後は持続する。

標識及び非標識薬物の経口投与を用いた既報の研究によると、フルチカゾンプロピオン酸エス

テルの経口絶対バイオアベイラビリティは、消化管からの不完全な吸収と広範囲の初回通過代謝が組み合わさることにより、無視できるほど低い(1%未満)。

#### [分布]

フルチカゾンプロピオン酸エステルは、静脈内投与後に体内で広範囲に分布する。初期分布相は急速で、その高い脂溶性及び組織結合率と合致している。平均分布容積は 4.2 L/kg である。平均ヒト血漿タンパク結合率は 91% である。赤血球への結合は可逆的で弱く、ヒトトランスコルチンへの結合は顕著ではない。

#### [代謝]

フルチカゾンプロピオン酸エステルの全身クリアランスは高く(平均 1093 mL/min)、腎クリアランスは全身クリアランスの 0.02% 未満しか占めていない。この極めて高いクリアランス速度は、高い肝クリアランスを示している。ヒトで検出される唯一の血中代謝物は、チトクロム P450 3A4 アイソフォームサブファミリー(CYP3A4)経路により形成される、フルチカゾンプロピオン酸エステルの 17β-カルボン酸誘導体である。この代謝物は、*in vitro* でヒト肺サイトゾルのグルココルチコイド受容体に対する親和性が親薬物より低い(約 1/2000)。*In vitro* で培養ヒト肝臓癌細胞を用いて検出された他の代謝物は、ヒトでは検出されていない。

#### [排泄]

フルチカゾンプロピオン酸エステルは、経口投与後に 87%~100% が糞便中に排泄され、最大で 75% が未変化体として排泄される。また、活性を持たない主要代謝物が存在する。

フルチカゾンプロピオン酸エステルは、静脈内投与後に多次指数関数(polyexponential)に従った挙動を示し、消失相の半減期は約 7.8 時間である。投与された放射標識体の 5% 未満が代謝物として尿中に排泄され、残りは未変化体及び代謝物として糞便中に排泄される。

#### 【ホルモテロールフマル酸塩水和物】

ホルモテロールの血漿薬物動態データは、推奨範囲を超える用量を吸入した健康志願者及び治療用量を吸入した COPD 患者から得た。

#### [吸収]

健康志願者にホルモテロールフマル酸塩水和物を 120 µg の用量で単回吸入投与したとき、ホルモテロールは速やかに血漿中に吸収され、吸入から 5 分以内に 91.6 pg/mL の最大濃度に達した。COPD 患者にホルモテロールフマル酸塩水和物 12 又は 24 µg を 1 日 2 回 12 週間投与したとき、吸入後 10 分、2 時間、6 時間時点のホルモテロールの血漿中濃度はそれぞれの用量で 4.0~8.9 pg/mL、8.0~17.3 pg/mL の範囲にあった。

乾燥粉末製剤(12~96 µg)又はエアゾール製剤(12~96 µg)の吸入後におけるホルモテロール及び/又はその(RR)及び(SS)エナンチオマーの累積尿中排泄を検討した研究では、用量の増加に従って吸収が直線的に増加した。

ホルモテロール粉末を 12 又は 24 µg の用量で 1 日 2 回 12 週間投与した後、ホルモテロール未変化体の尿中排泄量は、成人喘息患者では 63%~73% 増加し、成人 COPD 患者では 19%~38% 増加し、小児では 18%~84% 増加したことから、反復投与後にホルモテロールは血漿中でわずかな自己限定的蓄積を示すことが示唆された。

## [分布]

ホルモテロールの血漿タンパク結合率は、61%~64%である(34%は主にアルブミンと結合)。

治療用量で到達する濃度範囲では、結合部位の飽和は認められない。血漿タンパク結合率の評価に使用したホルモテロールの濃度は、120 µg の単回吸入投与後に血漿中で到達した濃度より高かった。

## [代謝]

ホルモテロールは主に代謝により排出され、主要な生体内変化経路として直接グルクロン酸抱合、並びにO脱メチル化とその後の更なるグルクロン酸抱合がある。副次的な経路としてホルモテロールの硫酸抱合、並びに脱ホルミル化とその後の硫酸抱合がある。複数のアイソザイムがホルモテロールのグルクロン酸抱合(UGT1A1、1A3、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B7、2B15)及びO脱メチル化(CYP2D6、2C19、2C9、2A6)を触媒することから、代謝性薬物間相互作用が生じる可能性は低い。ホルモテロールは、治療上の意味がある濃度ではチトクロム P450 アイソザイムを抑制しなかった。ホルモテロールの動態は単回及び反復投与後で同じであり、代謝酵素誘導又は阻害は認められなかった。

## [排泄]

COPD 患者にホルモテロールフマル酸塩水和物を 12 又は 24 µg の用量で 1 日 2 回 12 週間投与したとき、投与量のそれぞれ約 10%及び7%が未変化のホルモテロールとして尿中に回収された。喘息の小児では、12 及び 24 µg の反復投与後に、投与量の約 6%がホルモテロール未変化体として尿中で回収された。健康志願者に単回投与(12~120 µg)及び喘息患者に単回並びに反復投与した後、(R,R)及び(S,S)エナンチオマーは、ホルモテロール未変化体の尿中回収量のそれぞれ 40%及び 60%を占めた。<sup>3</sup>H-ホルモテロールの単回経口投与後、投与量の 59%~62%は尿中で、32%~34%は糞便中で回収された。ホルモテロールの腎クリアランスは、150 mL/分である。

健康志願者が吸入した後の血漿中ホルモテロールの動態及び尿中排泄率に関するデータは二相性の排泄を示しており、(R,R)及び(S,S)エナンチオマーの消失相半減期はそれぞれ 13.9 時間及び 12.3 時間であった。最大排泄は速やかに生じ、1.5 時間以内であった。投与量の約 6.4%~8%はホルモテロール未変化体として尿中で回収され、(R,R)及び(S,S)エナンチオマーが、それぞれ 40%及び 60%を占めた。

【*Flutiform* 吸入剤(フルチカゾンプロピオン酸エステル/ホルモテロールフマル酸塩水和物配合剤)】

多くの試験で、*Flutiform* 吸入剤からのフルチカゾンプロピオン酸エステル及びホルモテロールフマル酸塩水和物の薬物動態の特性について、それぞれの成分を単独又は併用投与した時と比較して検討している。

薬物動態試験内及び試験間で大きなばらつきがあるが、一般にフルチカゾン及びホルモテロールの全身曝露量は、フルチカゾンプロピオン酸エステル及びホルモテロールフマル酸塩水和物の固定配合剤の方が、それらの個々の成分の同時投与より低い傾向がある。

*Flutiform* 吸入剤とそれを構成する単一製剤間の薬物動態における同等性は実証されていない。*Flutiform* 吸入剤をフルチカゾンプロピオン酸エステル及びホルモテロールフマル酸塩水和物と比較した長期データは存在しない(セクション 5.1 を参照)。

## [吸収]

- ・ *Flutiform* 吸入剤－フルチカゾンプロピオン酸エステル

健康志願者に *Flutiform* 吸入剤 125 µg/5 µg の 2 回の吸入でフルチカゾンプロピオン酸エステル 250 µg を単回吸入投与後、フルチカゾンプロピオン酸エステルは速やかに血漿中に吸収され、フルチカゾンは吸入から 45 分以内に 32.8 pg/mL の平均最大血漿中濃度に達した。喘息患者に *Flutiform* 吸入剤を用いてフルチカゾンプロピオン酸エステルを単回投与したとき、100 µg/10 µg (*Flutiform* 吸入剤 50 µg/5 µg の 2 回の吸入) の用量では 20 分以内に 15.4 pg/mL の平均最大血漿中濃度に達し、250 µg/10 µg (*Flutiform* 吸入剤 125 µg/5 µg の 2 回の噴霧) の用量では 30 分以内に 27.4 pg/mL の平均最大血漿中濃度に達した。

健康志願者を対象とした反復投与試験では、*Flutiform* 吸入剤を 100 µg/10 µg、250 µg/10 µg、並びに 500 µg/20 µg の用量で投与したとき、フルチカゾンの平均最大血漿中濃度は、それぞれ 21.4、25.9～34.2、178 pg/mL となった。100 µg/10 µg 及び 250 µg/10 µg の用量のデータは、スプレーサーのない器具を使用して得られ、500 µg/20 µg のデータは、スプレーサー付きの器具を使用して得られたものである。健康な志願者では、AeroChamber Plus スプレーサーを使用すると、pMDI のみを介して *Flutiform* 吸入剤を使用したときと比較してフルチカゾンの平均全身(肺吸収に等しい)バイオアベイラビリティが 35%増加する。

- ・ *Flutiform* 吸入剤－ホルモテロールフマル酸塩水和物

健康志願者に *Flutiform* 吸入剤を単回投与したとき、*Flutiform* 250 µg/10 µg 吸入剤の 2 回の噴霧でホルモテロールフマル酸塩水和物 20 µg の投与により、吸入から 6 分以内にホルモテロールの平均最大血漿中濃度が 9.92 pg/mL となった。*Flutiform* 250 µg/10 µg 吸入剤の 2 回の噴霧でホルモテロールフマル酸塩水和物 20 µg を反復投与したとき、ホルモテロールの平均最大血漿中濃度が 34.4 pg/mL となった。

健康志願者が AeroChamber Plus スプレーサーを使用すると、pMDI のみを介して *Flutiform* 吸入剤を使用した場合と比較してホルモテロールの平均全身バイオアベイラビリティが 25%減少する。これは、恐らくスプレーサー使用時には消化管からの吸収が減少し、予想される肺吸収の増加を相殺するためと考えられる。

#### [分布]

現在、*Flutiform* 吸入剤から得られるフルチカゾンプロピオン酸エステル又はホルモテロールフマル酸塩水和物の血漿タンパク結合率に関する情報は存在しない。

#### [代謝]

現在、*Flutiform* 吸入剤の吸入から得られるフルチカゾンプロピオン酸エステル又はホルモテロールフマル酸塩水和物の代謝に関するデータは存在しない。

#### [排泄]

- ・ フルチカゾンプロピオン酸エステル

*Flutiform* 250 µg/10 µg 吸入剤の 2 回の噴霧でフルチカゾンプロピオン酸エステルを吸入投与後、フルチカゾンプロピオン酸エステルの消失相半減期は約 14.2 時間である。

- ・ ホルモテロールフマル酸塩水和物

*Flutiform* 250 µg/10 µg 吸入剤の 2 回の噴霧でホルモテロールフマル酸塩水和物を吸入投与後、ホルモテロールフマル酸塩水和物の消失相半減期は約 6.5 時間である。*Flutiform* 吸入剤から生じ

るホルモテロールフマル酸塩水和物の単回投与量の2%未満が尿中に排泄される。

### 5.3 非臨床安全性データ

ホルモテロールフマル酸塩水和物及びフルチカゾンプロピオン酸エステルを併用投与又は別々に投与した動物試験で観察された毒性は、主に過度の薬理活性に伴うものであった。ホルモテロールの投与と関連する心血管系に対する作用は、充血、頻脈、不整脈、心筋障害等であった。配合剤の投与による毒性の増強や予期せぬ所見の発現は認められなかった。

ラット及びウサギを用いた *Flutiform* 吸入剤の生殖試験から、2種類の個々の成分で知られている胚-胎仔に対する作用である胎仔成長遅延、不完全な骨化、胎仔死亡、口蓋裂、浮腫、骨格変異等が確認された。これらの作用は、臨床最大推奨用量の使用時に予想される曝露量よりも低い曝露量で認められた。ホルモテロールの極めて高い全身曝露で、雄ラットの生殖能力がやや低下した。

ホルモテロールフマル酸塩水和物及びフルチカゾンプロピオン酸エステルは共に、標準的な *in vitro* 及び *in vivo* 試験で個別に試験したとき、遺伝毒性は認められなかった。配合剤の発癌性試験は実施していない。フルチカゾンプロピオン酸エステルには発癌性は確認されていない。ホルモテロールの投与後、雌マウス及びラットの生殖管に良性腫瘍発生率のわずかな上昇が認められた。この作用は、高用量の  $\beta_2$  刺激薬に長期間曝露した齧歯類に認められるクラスエフェクトとみなされ、ヒトにおける発癌性の潜在的リスクを示唆するものではない。

HFA 227 の非臨床試験では、反復投与毒性、遺伝毒性、発癌性、生殖毒性の各試験から、ヒトに対する特別な危険は認められていない。

## 6. 製剤学的特性

### 6.1 添加剤のリスト

クロモグリク酸ナトリウム

無水エタノール

HFA 227

### 6.2 配合禁忌

該当しない。

### 6.3 使用期限

2年間

使用時の保存可能期間：ホイル袋の開封から3箇月間

### 6.4 取り扱い上の注意

25°C を超える温度で保管しないこと。冷蔵又は冷凍しないこと。吸入剤を凍結させてしまった場合、30分間室温で放置して温めた後、プライミングを再度行うよう患者に指示することが必要である(セクション4.2を参照)。

キャニスターには加圧した液体が含まれている。50°C を超える温度に曝露させないこと。明らかに空であっても孔を開けたり、断裂させたり、燃やしたりしないこと。

### 6.5 容器の性質及び内容物

吸入剤あたり 120 噴霧分

アクチュエーターは白色で、灰色のドーズインジケーターが組み込まれており、薄い灰色のマウスピースカバーが付いている。定量バルブを圧着したアルミニウム製キャニスターに懸濁液が加圧充填されている。このキャニスターは、残りの作動(噴霧)回数を示すドーズインジケーターが組み込まれた、マウスピースカバー付きのアクチュエーターに挿入されている(いずれもポリプロピレン製)。各容器は120噴霧することができる。組み立てたMDI吸入器は、アルミニウムラミネートの袋に入れられた上でボール箱に入っている。

包装サイズ：

1吸入剤(120噴霧)

3×1吸入剤(120噴霧)の複数包装

すべての包装サイズが販売されているわけではない。

#### 6.6 廃棄やその他特別な取り扱い上の注意

廃棄処分に関する特別な要件はない。

本医薬品の詳細な使用法については、セクション4.2を参照。

#### 7. 医薬品製造販売業者

Napp Pharmaceuticals Limited

Cambridge Science Park

Milton Road

Cambridge

United Kingdom

CB4 0AG

#### 8. 医薬品製造販売承認番号

PL 16950/0167-0169

#### 9. 初回承認日/承認更新日

2012年8月22日

#### 10. 本文改訂日

2018年10月26日

### 1.6.2.2 EU 添付文書(原文)

#### 1. Name of the medicinal product

*Flutiform*® 50 microgram/5 microgram, 125 microgram/5 microgram and 250 microgram/10 microgram per actuation pressurised inhalation, suspension.

#### 2. Qualitative and quantitative composition

Each metered dose (ex-valve) contains:

- 50 micrograms of fluticasone propionate and 5 micrograms of formoterol fumarate dihydrate. This is equivalent to a delivered dose (ex-actuator) of approximately 46 micrograms of fluticasone propionate and 4.5 micrograms of formoterol fumarate dihydrate.
- 125 micrograms of fluticasone propionate and 5 micrograms of formoterol fumarate dihydrate. This is equivalent to a delivered dose (ex-actuator) of approximately 115 micrograms of fluticasone propionate and 4.5 micrograms of formoterol fumarate dihydrate.
- 250 micrograms of fluticasone propionate and 10 micrograms of formoterol fumarate dihydrate. This is equivalent to a delivered dose (ex-actuator) of approximately 230 micrograms of fluticasone propionate and 9.0 micrograms of formoterol fumarate dihydrate.

For the full list of excipients, see section 6.1.

#### 3. Pharmaceutical form

Pressurised inhalation, suspension

The canister contains white to off white liquid suspension. The canister is in a white actuator with a grey integrated dose indicator and a light grey mouthpiece cover.

#### 4. Clinical particulars

##### 4.1 Therapeutic indications

This fixed-dose combination of fluticasone propionate and formoterol fumarate (*Flutiform* inhaler) is indicated in the regular treatment of asthma where the use of a combination product (an inhaled corticosteroid and a long-acting  $\beta_2$  agonist) is appropriate:

- For patients not adequately controlled with inhaled corticosteroids and 'as required' inhaled short-acting  $\beta_2$  agonist.

Or

- For patients already adequately controlled on both an inhaled corticosteroid and a long-acting  $\beta_2$  agonist.
- Flutiform* 50 microgram /5 microgram inhaler is indicated in adults, adolescents and children aged 5 years and above.

*Flutiform* 125 microgram /5 microgram inhaler is indicated in adults and adolescents aged 12 years and above.

*Flutiform* 250 microgram /10 microgram inhaler is indicated in adults only.

##### 4.2 Posology and method of administration

###### Posology

Patients will need to be trained on the use of the inhaler and their asthma should be regularly reassessed by a doctor, so that the strength of *Flutiform* inhaler 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. Once control of asthma is achieved with the lowest strength of *Flutiform* inhaler administered twice daily treatment should be reviewed and consideration given as to whether patients should be stepped down to an inhaled corticosteroid alone. As a general principle the dose should be titrated to the lowest dose at which effective control of symptoms is maintained. Regular review of patients as treatment is stepped down is extremely important.

There are no data available for use of *Flutiform* inhaler in patients with COPD. *Flutiform* inhaler should not be used in patients with COPD.

Patients should be given the strength of *Flutiform* inhaler containing the appropriate fluticasone propionate dosage for the severity of their disease. Note: *Flutiform* 50 microgram/5 microgram per actuation, strength is not appropriate in adults and adolescents with severe asthma. Prescribers should be aware that, in patients with asthma, fluticasone propionate is as effective as some other inhaled steroids when administered at approximately half the total daily dose (in micrograms). If an individual patient should require doses outside the recommended dose regimens, appropriate doses of the  $\beta_2$  agonist and the inhaled corticosteroid in separate inhalers, or appropriate doses of the inhaled corticosteroid alone, should be prescribed.

*Flutiform* inhaler is delivered by a press-and-breathe pressurised metered dose inhaler (pMDI) which also contains an integrated dose indicator. Each inhaler will provide at least 120 actuations (60 doses).

#### *Flutiform* 50 microgram/5 microgram inhaler-only

Recommended dose for adults, adolescents and children aged 5 years and above:

*Flutiform* 50 microgram/5 microgram inhaler - two inhalations (puffs) twice daily normally taken in the morning and in the evening.

For adults and adolescents

If the patient's asthma remains poorly controlled the total daily dose of the inhaled corticosteroid can be increased by administering a higher strength of this combination product – i.e. *Flutiform* 125 microgram/5 microgram inhaler - two inhalations (puffs) twice daily. This strength should not be used in children under the age of 12 years.

For adults only:

The total daily dose can be further increased if asthma still remains poorly controlled by administering the highest strength of this combination product – i.e. *Flutiform* 250 microgram/10 microgram inhaler - two inhalations (puffs) twice daily. This highest strength is for use in adults only; it should not be used in adolescents and children.

Children under 5 years:

Experience in children under the age of 5 years is limited (see sections 4.4, 4.8, 5.1 & 5.3). *Flutiform* inhaler in any strength is not recommended for use in children less than 5 years of age; ***Flutiform* inhaler should not be used in this young age group.**

#### *Flutiform* 125 microgram/5 microgram inhaler-only

Recommended dose for adults and adolescents aged 12 years and above:

*Flutiform* 125 microgram/5 microgram inhaler - two inhalations (puffs) twice daily normally taken in the morning and in the evening.

Patients may be transferred to the lowest strength of this combination product i.e. *Flutiform* 50 microgram/5 microgram inhaler if their asthma is adequately controlled. A patient's dose should be titrated

to the lowest dose at which effective control of symptoms is maintained

For adults only:

The total daily dose can be further increased if asthma still remains poorly controlled by administering the highest strength of this combination product – i.e. **Flutiform** 250 microgram/10 microgram inhaler - two inhalations (puffs) twice daily. This highest strength is for use in adults only; it should not be used in adolescents aged 12 years and above.

Children under 12 years:

No data are available for this strength of **Flutiform** inhaler in children. Experience in children under the age of 12 years is limited to the lowest strength (50 microgram/5 microgram) (see sections 4.4, 4.8, 5.1 & 5.3). **Flutiform** inhaler in this strength (125 microgram/5 microgram) is not recommended for use in children less than 12 years of age; **Flutiform inhaler 125 microgram/5 microgram per actuation should not be used in this young age group.**

**Flutiform** 250 microgram/10 microgram inhaler-only

Recommended dose for adults:

**Flutiform** 250 microgram/10 microgram inhaler - two inhalations (puffs) twice daily normally taken in the morning and in the evening.

Patients may be transferred to a lower strength of this combination product i.e. **Flutiform** 125 microgram/5 microgram inhaler or ultimately **Flutiform** 50 microgram/5 microgram inhaler if their asthma is adequately controlled. A patient's dose should be titrated to the lowest dose at which effective control of symptoms is maintained.

Adolescents under 18 years and children:

No data are available for this strength of **Flutiform** inhaler in children or adolescents. Experience in children is limited to the lowest strength (50 microgram/5 microgram) (see sections 4.4, 4.8, 5.1 & 5.3).

**Flutiform inhaler in this strength (250 microgram/10 microgram) is not recommended for use in adolescents or children; Flutiform inhaler 250 microgram /10 microgram per actuation should not be used in this young age group.**

**Flutiform inhaler 250 microgram/10 microgram per actuation should not be used in adolescents or children.** However there are lower strengths available i.e. 50 microgram/5 microgram per actuation which may be used in children or adolescents or 125 microgram/5 microgram per actuation which may be used in adolescents.

**Flutiform** inhaler – all strengths

Special patient groups:

There is no need to adjust the dose in elderly patients.

There are no data available for use of **Flutiform** inhaler in patients with hepatic or renal impairment (see section 5.2). These patients should be regularly monitored by a physician to ensure titration to the lowest dose at which effective control of symptoms is maintained. As the fractions of fluticasone and formoterol which reach systemic circulation are primarily eliminated via hepatic metabolism, an increased exposure can be expected in patients with severe hepatic impairment.

General information:

Inhaled corticosteroids alone are the first line of treatment for most patients. **Flutiform** inhaler is not intended for the initial treatment of mild asthma. For patients with severe asthma the inhaled corticosteroid

therapy should be established before prescribing a fixed-dose combination product.

Patients should be made aware that **Flutiform** inhaler must be used daily for optimum benefit, even when asymptomatic.

Patients using **Flutiform** inhaler should not use additional long-acting  $\beta_2$  agonists for any reason. If asthma symptoms arise in the period between doses, an inhaled, short-acting  $\beta_2$  agonist should be taken for immediate relief.

For patients who are currently receiving medium to high doses of inhaled corticosteroid therapy, and whose disease severity clearly warrants treatment with two maintenance therapies, the recommended starting dose is two inhalations twice daily of **Flutiform** 125 microgram /5 microgram inhaler.

Use of a spacer device with **Flutiform** inhaler is recommended in patients who find it difficult to synchronise aerosol actuation with inspiration of breath. The **AeroChamber Plus® Flow-Vu®** is the recommended spacer device.

Patients should be instructed in the proper use and care of their inhaler and spacer and their technique checked to ensure optimum delivery of the inhaled drug to the lungs.

Re-titration to the lowest effective dose should always follow the introduction of a spacer device.

#### Method of administration

For inhalation use.

To ensure proper administration of the drug, the patient should be shown how to use the inhaler correctly by a physician or other health professionals. The correct use of the pressurised metered dose inhaler (pMDI) is essential for successful treatment. The patient should be advised to read the Patient Information Leaflet carefully and follow the instructions for use and pictograms in the leaflet.

The actuator has an integrated counter which counts down the number of actuations (puffs) remaining. This counter is also colour coded. It starts off green then, when there are less than 50 puffs (actuations) left it changes to yellow and when there are less than 30 puffs (actuations) left it changes to red. The counter counts down from 120 to 60 in intervals of 10, and from 60 to 0 in intervals of 5. When this is getting near to zero the patient should be advised to contact their prescriber for a replacement inhaler. The inhaler must not be used after the dose indicator reads “0”.

#### Priming the inhaler

Before using the inhaler for the first time, or if the inhaler has not been used for 3 days or more, or after exposure to freezing or refrigerated conditions (see section 6.4) the inhaler must be primed before use:

- Remove the mouthpiece cover and shake the inhaler well.
- Actuate (puff) the inhaler whilst pointing it away from the face. This step must be performed 4 times.
- The inhaler should always be shaken immediately before use.

Whenever possible patients should stand or sit in an upright position when inhaling from the inhaler.

#### Steps to follow when using the inhaler:

1. Remove the mouthpiece cover and check that the mouthpiece is clean, and free from dust and dirt.
2. The inhaler should be shaken immediately before releasing each actuation (puff) to ensure that the contents of the inhaler are evenly mixed.
3. Breathe out as far as is comfortable and as slowly and deeply as possible.
4. Hold the canister vertically with its body upwards and put the lips around the mouthpiece. Hold the inhaler upright with a thumb(s) on the base of the mouthpiece and a forefinger/index finger(s) on the top of the inhaler. Do not bite the mouthpiece.
5. Breathe in slowly and deeply through the mouth. After starting to breathe in press down on the top of the

inhaler to release one actuation (puff) and continue to breathe in steadily and deeply (optimally for about 2-3 seconds for children and 4-5 seconds in adults)

6. While holding breath, remove the inhaler from mouth. Patients should continue to hold their breath for as long as is comfortable. Do not breathe out into the inhaler.

7. For the second actuation (puff), keep the inhaler in a vertical position then repeat steps 2 to 6.

8. After use, replace the mouthpiece cover.

IMPORTANT: Do not perform steps 2 to 6 too quickly.

Patients may be advised to practise their technique in front of a mirror. If a mist appears following inhalation, either from the inhaler or from the sides of the mouth, the procedure should be repeated from step 2.

For patients with weak hands, it may be easier to hold the inhaler with both hands. Therefore the index fingers should be placed on the top of the inhaler canister and both thumbs on the base of the inhaler.

Patients should rinse their mouth, gargle with water or brush the teeth after inhaling and spit out the residue to minimise the risk of oral candidiasis or dysphonia.

#### Cleaning:

Patients should be advised to read the Patient Information Leaflet carefully for cleaning instructions: The inhaler should be cleaned once a week.

- Remove the mouthpiece cover.
- Do not remove the canister from the plastic casing.
- Wipe the inside and outside of the mouthpiece and the plastic casing with a dry cloth or tissue.
- Replace the mouthpiece cover in the correct orientation.
- Do not put the metal canister into water.

If a patient requires an **AeroChamber Plus**/® **Flow-Vu**® spacer device then they must be advised to read the instructions provided by the manufacturer to ensure they use it and clean and maintain it properly.

### **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**

The management of asthma should normally follow a stepwise programme and patients' responses should be monitored clinically and by lung function tests.

**Flutiform** inhaler should not be used to treat acute asthma symptoms for which a fast and short-acting bronchodilator is required. Patients should be advised to have their medicine to be used for relief in an acute asthma attack available at all times.

The prophylactic use of **Flutiform** inhaler in exercise-induced asthma has not been studied. For such use, a separate rapid-acting bronchodilator should be considered.

Patients should be reminded to take their **Flutiform** inhaler maintenance dose as prescribed, even when asymptomatic.

Patients should not be initiated on **Flutiform** inhaler during an exacerbation, or if they have significantly worsening or acutely deteriorating asthma.

Serious asthma-related adverse events and exacerbations may occur during treatment with **Flutiform** inhaler. Patients should be asked to continue treatment but to seek medical advice if asthma symptoms remain uncontrolled or worsen after initiation on **Flutiform** inhaler.

**Flutiform** inhaler should not be used as the first treatment for asthma.

If increasing use of short-acting bronchodilators to relieve asthma is required, if short-acting bronchodilators become less effective, or ineffective or if asthma symptoms persist, the patient should be reviewed by their doctor as soon as possible as any of these may indicate a deterioration in asthma control and their treatment may need to be changed.

Sudden and progressive deterioration in control of asthma is potentially life-threatening and the patient should undergo urgent medical assessment. Consideration should be given to increasing corticosteroid therapy. The patient should also be medically reviewed when the current dosage of **Flutiform** inhaler has failed to give adequate control of asthma.

Consideration should be given to additional corticosteroid therapies.

Once asthma symptoms are controlled, consideration may be given to gradually reducing the dose of **Flutiform** inhaler. Regular review of patients as treatment is stepped down is important. The lowest effective dose of **Flutiform** inhaler should be used (see section 4.2).

Treatment with **Flutiform** inhaler should not be stopped abruptly in patients with asthma due to risk of exacerbation. Therapy should be down-titrated under the supervision of a prescriber.

An exacerbation of the clinical symptoms of asthma may be due to an acute respiratory tract bacterial infection and treatment may require appropriate antibiotics, increased inhaled corticosteroids and a short course of oral corticosteroids. A rapid-acting inhaled bronchodilator should be used as rescue medication. As with all inhaled medication containing corticosteroids, **Flutiform** inhaler should be administered with caution in patients with pulmonary tuberculosis, quiescent tuberculosis or patients with fungal, viral or other infections of the airway. Any such infections must always be adequately treated if **Flutiform** inhaler is being used.

**Flutiform** inhaler should be used with caution in patients with thyrotoxicosis, phaeochromocytoma, diabetes mellitus, uncorrected hypokalaemia or patients predisposed to low levels of serum potassium, hypertrophic obstructive cardiomyopathy, idiopathic subvalvular aortic stenosis, severe hypertension, aneurysm or other severe cardiovascular disorders, such as ischaemic heart disease, cardiac arrhythmias or severe heart failure.

Potentially serious hypokalaemia may result from high doses of  $\beta_2$  agonists. Concomitant treatment of  $\beta_2$  agonists with drugs which can induce hypokalaemia or potentiate a hypokalaemic effect, e.g. xanthine derivatives, steroids and diuretics, may add to a possible hypokalaemic effect of the  $\beta_2$  agonist. Particular caution is recommended in unstable asthma with variable use of rescue bronchodilators, in acute severe asthma as the associated risk may be augmented by hypoxia and in other conditions when the likelihood for hypokalaemia adverse effects is increased. It is recommended that serum potassium levels are monitored during these circumstances.

Caution must be observed when treating patients with existing prolongation of the QTc interval.

Formoterol itself may induce prolongation of the QTc interval.

As for all  $\beta_2$  agonists, additional blood sugar controls should be considered in diabetic patients.

Care should be taken when transferring patients to **Flutiform** inhaler therapy, particularly if there is any reason to suppose that adrenal function is impaired from previous systemic steroid therapy.

As with other inhalation therapy paradoxical bronchospasm may occur with an immediate increase in wheezing and shortness of breath after dosing. Paradoxical bronchospasm responds to a rapid-acting inhaled bronchodilator and should be treated straight away. **Flutiform** inhaler should be discontinued immediately, the patient assessed and alternative therapy instituted if necessary.

Visual disturbance may be reported with systemic and topical corticosteroid use. If a patient presents with symptoms such as blurred vision or other visual disturbances, the patient should be considered for referral to an ophthalmologist for evaluation of possible causes which may include cataract, glaucoma or rare diseases such as central serous chorioretinopathy (CSCR) which have been reported after use of systemic and topical corticosteroids.

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, growth retardation in children and adolescents, decrease in bone mineral density, cataract glaucoma and more rarely, a range of psychological or behavioural effects including psychomotor hyperactivity, sleep disorders, anxiety, depression or aggression (particularly in children). It is important, therefore, that the patient is reviewed regularly and the dose of inhaled corticosteroid is reduced to the lowest dose at which effective control of asthma is maintained.

Prolonged treatment of patients with high doses of inhaled corticosteroids may result in adrenal suppression and acute adrenal crisis. Children and adolescents <16 years taking high doses of fluticasone propionate (typically  $\geq 1000$  micrograms/day) may be at particular risk. Very rare cases of adrenal suppression and acute adrenal crisis have also been described with doses of fluticasone propionate between 500 and less than 1000 micrograms. Situations, which could potentially trigger acute adrenal crisis include trauma, surgery, infection or any rapid reduction in dosage.

Presenting symptoms are typically vague and may include anorexia, abdominal pain, weight loss, tiredness, headache, nausea, vomiting, hypotension, decreased level of consciousness, hypoglycaemia, and seizures. Additional systemic corticosteroid treatment should be considered during periods of stress or elective surgery.

The benefits of inhaled fluticasone propionate therapy should minimise the need for oral steroids, but patients transferring from oral steroids may remain at risk of impaired adrenal reserve for a considerable time. Patients who have required high dose emergency corticosteroid therapy in the past may also be at risk. This possibility of residual impairment should always be borne in mind in emergency and elective situations likely to produce stress, and appropriate corticosteroid treatment must be considered. The extent of the adrenal impairment may require specialist advice before elective procedures. In situations of possible impaired adrenal function hypothalamic pituitary adrenocortical (HPA) axis function should be monitored regularly.

There is an increased risk of systemic side effects when combining fluticasone propionate with potent CYP3A4 inhibitors (see section 4.5).

The patient should be made aware that this fixed-dose combination inhaler is a prophylactic therapy and as such has to be used regularly even when asymptomatic for optimum benefit.

Use of a spacer device may lead to a possible increase in pulmonary deposition and a potential increase in systemic absorption and systemic adverse events.

As the fractions of fluticasone and formoterol which reach systemic circulation are primarily eliminated via hepatic metabolism, an increased exposure can be expected in patients with severe hepatic impairment. Patients should be advised that *Flutiform* inhaler contains a very small amount of ethanol (approximately 1.00 mg per actuation); however this amount of ethanol is negligible and does not pose a risk to patients.

#### Paediatric population

It is recommended that the height of children receiving prolonged treatment with inhaled corticosteroids is

regularly monitored. If growth is slowed, therapy should be reviewed with the aim of reducing the dose of inhaled corticosteroid, if possible, to the lowest dose at which effective control of asthma is maintained. In addition, consideration should be given to referring the patient to a paediatric respiratory specialist. Possible systemic effects as reported for the individual components of *Flutiform* inhaler include Cushing's syndrome, Cushingoid features, adrenal suppression and growth retardation in children and adolescents. Children may also experience anxiety, sleep disorders and behavioural changes, including hyperactivity and irritability (see section 4.8)

**Limited data are available on the use of *Flutiform* inhaler in children under 5 years of age. *Flutiform* inhaler is NOT recommended for use in children under 5 years of age.**

#### 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No formal drug interaction studies have been performed with *Flutiform* inhaler.

*Flutiform* inhaler contains sodium cromoglicate at non-pharmacological levels. Patients should not discontinue any cromoglicate containing medication.

Fluticasone propionate, an individual component of *Flutiform* inhaler, is a substrate of CYP 3A4.

Co-treatment with CYP3A inhibitors (e.g. ritonavir, atazanavir, clarithromycin, indinavir, itraconazole, nelfinavir, saquinavir, ketoconazole, telithromycin, cobicistat) is expected to increase the risk of systemic side-effects. The combination should be avoided unless the benefit outweighs the increased risk of systemic corticosteroid side-effects, in which case patients should be monitored for systemic corticosteroid side-effects.

The ECG changes and/or hypokalaemia 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 co-administration of a  $\beta$  agonist with non-potassium sparing diuretics. Xanthine derivatives and glucocorticosteroids may add to a possible hypokalaemic effect of the  $\beta$  agonists. In addition L-Dopa, L-thyroxine, oxytocin and alcohol can impair cardiac tolerance towards  $\beta_2$  sympathomimetics.

Concomitant treatment with monoamine oxidase inhibitors, including agents with similar properties such as furazolidone and procarbazine, may precipitate hypertensive reactions.

There is an elevated risk of arrhythmias in patients receiving concomitant anaesthesia with halogenated hydrocarbons. Concomitant use of other  $\beta$  adrenergic drugs can have a potentially additive effect.

Hypokalaemia may increase the risk of arrhythmias in patients who are treated with digitalis glycosides.

Formoterol fumarate, as with other  $\beta_2$  agonists, should be administered with caution to patients being treated with tricyclic antidepressants or monoamine oxidase inhibitors, and during the immediate two week period following their discontinuation, or other drugs known to prolong the QTc interval such as antipsychotics (including phenothiazines), quinidine, disopyramide, procainamide, and antihistamines. Drugs that are known to prolong the QTc interval can increase the risk of ventricular arrhythmias (see section 4.4).

If additional adrenergic drugs are to be administered by any route, they should be used with caution, because the pharmacologically predictable sympathetic effects of formoterol may be potentiated.

Beta adrenergic receptor antagonists ( $\beta$  blockers) and formoterol fumarate may inhibit the effect of each other when administered concurrently. Beta blockers may also produce severe bronchospasm in asthmatic patients. Therefore, patients with asthma should not normally be treated with  $\beta$  blockers and this includes  $\beta$

blockers used as eye drops for treatment of glaucoma. However, under certain circumstances, e.g. as prophylaxis after myocardial infarction, there may be no acceptable alternatives to the use of  $\beta$  blockers in patients with asthma. In this setting, cardioselective  $\beta$  blockers could be considered, although they should be administered with caution.

#### 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

##### Pregnancy

There are limited data on the use of fluticasone propionate and formoterol fumarate, either administered alone or together but administered from separate inhalers, or on the use of this fixed-dose combination, *Flutiform* inhaler in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

Administration of *Flutiform* inhaler is not recommended during pregnancy, and should only be considered if expected benefit to the mother is greater than any possible risk to the fetus. If this is the case, then the lowest effective dose needed to maintain adequate asthma control should be used.

Because of the potential for  $\beta$  agonist interference with uterine contractility, use of *Flutiform* inhaler for management of asthma during labour should be restricted to those patients in whom the benefit outweighs the risks.

##### Breastfeeding

It is not known whether fluticasone propionate or formoterol fumarate are excreted in human breast milk. A risk to the suckling child cannot be excluded. Therefore, a decision must be made whether to discontinue breastfeeding or to discontinue/abstain from *Flutiform* inhaler therapy taking into account the benefit of breastfeeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

##### Fertility

There are no data available on effects on fertility following administration of *Flutiform* inhaler. In animal studies, no effects on fertility have been seen following administration of the individual active substances at clinically relevant doses (see section 5.3).

#### 4.7 Effects on ability to drive and use machines

*Flutiform* inhaler has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

#### 4.8 Undesirable effects

Undesirable effects which have been associated with *Flutiform* inhaler during clinical development are given in the table below, listed by system organ class. The following frequency categories form the basis for classification of the undesirable effects as: very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  and  $< 1/10$ ), uncommon ( $\geq 1/1,000$  and  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  and  $< 1/1,000$ ), very rare ( $< 1/10,000$ ) and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

System Organ Class	Adverse Event	Frequency
Infections and Infestations	Oral candidiasis	Rare
	Oral fungal infections	
	Sinusitis	
Metabolism and Nutrition Disorders	Hyperglycaemia	Rare
Psychiatric Disorders	Sleep disorders including insomnia	Uncommon
	Abnormal dreams	Rare
	Agitation	
	Psychomotor hyperactivity, anxiety, depression, aggression, behavioural changes (predominantly in children)	Not known
Nervous System Disorders	Headache	Uncommon
	Tremor	
	Dizziness	
	Dysgeusia	Rare
Eye disorders	Vision blurred	Not known
Ear and labyrinth disorders	Vertigo	Rare
Cardiac Disorders	Palpitations	Uncommon
	Ventricular extrasystoles	
	Angina pectoris	Rare
	Tachycardia	
Vascular disorders	Hypertension	Rare
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	Exacerbation of asthma	Uncommon
	Dysphonia	
	Throat irritation	
	Dyspnoea	Rare
	Cough	
Gastrointestinal disorders	Dry mouth	Uncommon
	Diarrhoea	Rare
	Dyspepsia	
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	Uncommon
	Pruritus	Rare
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	Muscle spasms	Rare
General disorders and administration site conditions	Peripheral oedema	Rare
	Asthenia	

As with other inhalation therapy, paradoxical bronchospasm may occur with an immediate increase in wheezing and shortness of breath after dosing. Paradoxical bronchospasm responds to a rapid-acting inhaled bronchodilator and should be treated straight away. *Flutiform* inhaler should be discontinued immediately, the patient assessed and alternative therapy instituted if necessary.

Since *Flutiform* inhaler contains both fluticasone propionate and formoterol fumarate, the same pattern of

undesirable effects as reported for these substances may occur. The following undesirable effects are associated with fluticasone propionate and formoterol fumarate, but have not been seen during the clinical development of **Flutiform** inhaler:

Fluticasone propionate:

Hypersensitivity reactions including, urticaria, pruritus, angioedema (mainly facial and oropharyngeal), anaphylactic reactions. Systemic effects of inhaled corticosteroids may occur, particularly at high doses prescribed for prolonged periods. These may include Cushing's Syndrome, Cushingoid features, adrenal suppression, growth retardation in children and adolescents, decrease in bone mineral density, cataract and glaucoma, contusion, skin atrophy and susceptibility to infections. The ability to adapt to stress may be impaired. The systemic effects described, however, are much less likely to occur with inhaled corticosteroids than with oral corticosteroids. Prolonged treatment with high doses of inhaled corticosteroids may result in clinically significant adrenal suppression and acute adrenal crisis. Additional systemic corticosteroid cover may be required during periods of stress (trauma, surgery, infection).

Formoterol fumarate:

Hypersensitivity reactions (including hypotension, urticaria, angioneurotic oedema, pruritus, exanthema), QTc interval prolongation, hypokalaemia, nausea, myalgia, increased blood lactate levels. Treatment with  $\beta_2$  agonists such as formoterol may result in an increase in blood levels of insulin, free fatty acids, glycerol and ketone bodies.

Hypersensitivity reactions have been reported in patients using inhaled sodium cromoglicate as an active ingredient. Whilst **Flutiform** inhaler contains only a low concentration of sodium cromoglicate as an excipient, it is unknown if hypersensitivity reactions are dose dependent.

In the unlikely event of a hypersensitivity reaction to **Flutiform** inhaler, treatment should be initiated in accordance with standard treatment for any other hypersensitivity reaction, which may include the use of antihistamines and other treatment as required. **Flutiform** inhaler may need to be discontinued immediately and an alternative asthma therapy may need to be initiated if necessary.

Dysphonia and candidiasis may be relieved by gargling or rinsing the mouth with water or brushing the teeth after using the product. Symptomatic candidiasis can be treated with topical anti-fungal therapy whilst continuing the treatment with **Flutiform** inhaler.

#### Paediatric population

Possible systemic effects as reported for the individual components of **Flutiform** inhaler include Cushing's syndrome, Cushingoid features, adrenal suppression and growth retardation in children and adolescents. Children may also experience anxiety, sleep disorders and behavioural changes, including hyperactivity and irritability. Studies conducted with **Flutiform** inhaler demonstrated similar safety and tolerability profile as compared to fluticasone monotherapy in children aged 5-12 years and fluticasone/salmeterol in children aged 4-12. Long term treatment with **Flutiform** inhaler for 24 weeks in 208 children did not show any indication of growth retardation or adrenal suppression. Another pharmacodynamic study conducted in children aged 5-12 years showed similar lower leg growth rate as measured by knemometry after treatment with **Flutiform** inhaler as compared to fluticasone monotherapy for 2 weeks.

#### 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 the Yellow Card Scheme at:

[www.mhra.gov.uk/yellowcard](http://www.mhra.gov.uk/yellowcard).

## 4.9 Overdose

There are no data available from clinical trials on overdose with *Flutiform* inhaler, however, data on overdose with both single drugs are given below:

### Formoterol fumarate:

An overdose of formoterol would likely lead to an exaggeration of effects that are typical for  $\beta_2$  agonists; in which case the following adverse experiences may occur: angina, hypertension or hypotension, palpitations, tachycardia, arrhythmia, prolonged QTc interval, headache, tremor, nervousness, muscle cramps, dry mouth, insomnia, fatigue, malaise, seizures, metabolic acidosis, hypokalaemia, hyperglycaemia, nausea and vomiting.

Treatment of formoterol overdose consists of discontinuation of the medication together with institution of appropriate symptomatic and/or supportive therapy. The judicious use of cardio selective  $\beta$  receptor blockers may be considered, bearing in mind that such medication can induce bronchospasm. There is insufficient evidence to determine if dialysis is beneficial in cases of formoterol overdose. Cardiac monitoring is recommended.

If *Flutiform* inhaler therapy has to be withdrawn due to overdose of the  $\beta$  agonist component of the drug, provision of appropriate replacement steroid therapy should be considered. Serum potassium levels should be monitored as hypokalaemia can occur. Potassium replacement should be considered.

### Fluticasone propionate:

Acute overdose with fluticasone propionate usually does not constitute a clinical problem. The only harmful effect after inhalation of a large amount of the drug over a short period is suppression of hypothalamic pituitary adrenocortical (HPA) axis function. HPA axis function usually recovers in a few days, as verified by plasma cortisol measurements. Treatment with the inhaled corticosteroid should be continued at the recommended dose to control asthma.

There are reports of rare cases of acute adrenal crisis. Children and adolescents <16 years taking high doses of fluticasone propionate: (typically  $\geq 1000$  microgram/day) may be at particular risk. Presenting symptoms can be vague (anorexia, abdominal pain, weight loss, tiredness, headache, nausea, vomiting and hypotension). Typical symptoms of an adrenal crisis are decreased level of consciousness, hypoglycaemia and/or seizures.

Following chronic use of very high doses a degree of atrophy of the adrenal cortex and HPA axis suppression may occur. Monitoring of adrenal reserve may be necessary. Possible systemic effects include Cushing's syndrome, Cushingoid features, adrenal suppression, growth retardation in children and adolescents, decrease in bone mineral density, cataract and glaucoma (see section 4.4).

In the management of chronic overdose oral or systemic corticosteroids may be required in situations of stress. All patients deemed to be chronically overdosed should be treated as if steroid dependent with a suitable maintenance dose of a systemic corticosteroid. When stabilised, treatment should be continued with an inhaled corticosteroid at the recommended dose for symptom control.

## 5. Pharmacological properties

### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic Group: Drugs for obstructive airways adrenergics in combination with corticosteroids or other drugs excl. anticholinergics

ATC code: R03AK11

### Mechanism of Action and Pharmacodynamic Effects

**Flutiform** inhaler contains both fluticasone propionate and formoterol fumarate. The mechanisms of action are described below for the individual components. These drugs represent two classes of medications (a synthetic corticosteroid and a selective, long-acting  $\beta_2$  adrenergic receptor agonist) and as with other inhaled corticosteroid and long-acting  $\beta_2$  adrenergic agonist combinations additive effects are seen in terms of a reduction in asthma exacerbations.

#### Fluticasone propionate

Fluticasone propionate is a synthetic, trifluorinated glucocorticoid with potent anti-inflammatory activity in the lungs when given by inhalation. Fluticasone propionate reduces symptoms and exacerbations of asthma with less adverse effects than when corticosteroids are administered systemically.

#### Formoterol fumarate

Formoterol fumarate is a long-acting selective  $\beta_2$  adrenergic receptor agonist. Inhaled formoterol fumarate acts locally in the lung as a bronchodilator. The onset of bronchodilating effect is rapid, within 1 - 3 minutes, and the duration of effect is at least 12 hours after a single dose.

#### Flutiform inhaler

In 12-week clinical trials in adults and adolescents, the addition of formoterol to fluticasone propionate improved asthma symptoms and lung function and reduced exacerbations. Therapeutic effect of **Flutiform** inhaler exceeded that of fluticasone propionate alone. There are no long-term data comparing **Flutiform** inhaler with fluticasone propionate.

In an 8-week clinical trial the effect on lung function with **Flutiform** inhaler was at least equal to that of the combination of fluticasone propionate and formoterol fumarate when administered as separate inhalers. Long-term comparative data of **Flutiform** inhaler versus fluticasone propionate and formoterol fumarate are not available. There were no signs of attenuation of therapeutic effects of **Flutiform** inhaler in trials lasting up to 12 months including adult and adolescent patients.

Dose-response trends for **Flutiform** inhaler were evident for symptom-based endpoints, with incremental benefits from high versus low dose **Flutiform** inhaler being most likely in patients with more severe asthma.

#### Paediatric population

In a 12-week double-blind study 512 children aged 5 – 11 years were randomised to **Flutiform** inhaler (2 inhalations of 50/5 micrograms twice daily), fluticasone/salmeterol or fluticasone monotherapy. **Flutiform** inhaler (2 inhalations of 50/5 micrograms twice daily) was superior to fluticasone monotherapy and non-inferior to fluticasone/salmeterol with regards to change from baseline in pre-dose FEV1 to post dose FEV1 over 12 weeks and 4-hour FEV1 AUC at Week 12.

**Flutiform** inhaler (2 inhalations of 50/5 micrograms twice daily) was not superior to fluticasone monotherapy in change in pre-dose FEV1 over the 12-week treatment but was non-inferior to fluticasone/salmeterol on this endpoint.

In a second 12-week paediatric study including a 6-month extension phase 210 children aged 4 - 12 years were treated with a maintenance dose of **Flutiform** inhaler (2 inhalations of 50/5 micrograms twice daily) or with fluticasone/salmeterol. **Flutiform** inhaler (2 inhalations of 50/5 micrograms twice daily) was non-inferior to fluticasone/salmeterol. Two hundred and five patients subsequently completed the 6-month extension phase during which they received **Flutiform** inhaler (2 inhalations of 50/5 micrograms twice daily). **Flutiform** inhaler was safe and well tolerated.

## 5.2 Pharmacokinetic properties

### Fluticasone propionate:

#### Absorption

Following inhalation, systemic absorption of fluticasone propionate occurs mainly through the lungs and has been shown to be linearly related to dose over the dose range 500 to 2000 micrograms. Absorption is initially rapid then prolonged.

Published studies using oral dosing of labelled and unlabelled drug have demonstrated that the absolute oral systemic bioavailability of fluticasone propionate is negligible (<1%) due to a combination of incomplete absorption from the GI tract and extensive first-pass metabolism.

#### Distribution

Following intravenous administration, fluticasone propionate is extensively distributed in the body. The initial disposition phase for fluticasone propionate is rapid and consistent with its high lipid solubility and tissue binding. The volume of distribution averages 4.2 L/kg. The percentage of fluticasone propionate bound to human plasma proteins averages 91%. Fluticasone propionate is weakly and reversibly bound to erythrocytes and is not significantly bound to human transcortin.

#### Biotransformation

The total clearance of fluticasone propionate is high (average, 1,093 mL/min), with renal clearance accounting for less than 0.02% of the total. The very high clearance rate indicates extensive hepatic clearance. The only circulating metabolite detected in man is the 17 $\beta$ -carboxylic acid derivative of fluticasone propionate, which is formed through the cytochrome P450 3A4 isoform subfamily (CYP 3A4) pathway. This metabolite has less affinity (approximately 1/2000) than the parent drug for the glucocorticoid receptor of human lung cytosol in vitro. Other metabolites detected in vitro using cultured human hepatoma cells have not been detected in man.

#### Elimination

87 - 100% of an oral dose is excreted in the faeces, up to 75% as parent compound. There is also a non-active major metabolite.

Following intravenous dosing, fluticasone propionate shows polyexponential kinetics and has a terminal elimination half-life of approximately 7.8 hours. Less than 5% of a radiolabelled dose is excreted in the urine as metabolites, and the remainder is excreted in the faeces as parent drug and metabolites.

### Formoterol fumarate:

Data on the plasma pharmacokinetics of formoterol were collected in healthy volunteers after inhalation of doses higher than the recommended range and in COPD patients after inhalation of therapeutic doses.

#### Absorption

Following inhalation of a single 120 microgram dose of formoterol fumarate by healthy volunteers, formoterol was rapidly absorbed into plasma, reaching a maximum concentration of 91.6 pg/mL within 5 minutes of inhalation. In COPD patients treated for 12 weeks with formoterol fumarate 12 or 24 micrograms b.i.d. the plasma concentrations of formoterol ranged between 4.0 and 8.9 pg/mL and 8.0 and 17.3 pg/mL respectively at 10 minutes, 2 hours and 6 hours post inhalation.

Studies investigating the cumulative urinary excretion of formoterol and/or its (RR) and (SS)-enantiomers, after inhalation of dry powder (12 - 96 micrograms) or aerosol formulations (12-96 micrograms), showed that absorption increased linearly with the dose.

After 12 weeks administration of 12 micrograms or 24 micrograms formoterol powder b.i.d., the urinary excretion of unchanged formoterol increased by 63 - 73% in adult patients with asthma, by 19 - 38% in

adult patients with COPD and by 18 - 84% in children, suggesting a modest and self-limiting accumulation of formoterol in plasma after repeated dosing.

#### Distribution

The plasma protein binding of formoterol is 61 - 64% (34% primarily to albumin).

There is no saturation of binding sites in the concentration range reached with therapeutic doses. The concentrations of formoterol used to assess the plasma protein binding were higher than those achieved in plasma following inhalation of a single 120 microgram dose.

#### Biotransformation

Formoterol is eliminated primarily by metabolism, direct glucuronidation being the major pathway of biotransformation, with O-demethylation followed by further glucuronidation being another pathway. Minor pathways involve sulphate conjugation of formoterol and deformylation followed by sulphate conjugation. Multiple isozymes catalyze the glucuronidation (UGT1A1, 1A3, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B7 and 2B15) and O-demethylation (CYP 2D6, 2C19, 2C9 and 2A6) of formoterol, and so consequently the potential for metabolic drug-drug interaction is low. Formoterol did not inhibit cytochrome P450 isozymes at therapeutically relevant concentrations. The kinetics of formoterol is similar after single and repeated administration, indicating no auto-induction or inhibition of metabolism.

#### Elimination

In asthmatic and COPD patients treated for 12 weeks with 12 or 24 micrograms formoterol fumarate b.i.d., approximately 10% and 7% of the dose, respectively, were recovered in the urine as unchanged formoterol. In asthmatic children, approximately 6% of the dose was recovered in the urine as unchanged formoterol after multiple dosing of 12 and 24 micrograms. The (R,R) and (S,S)-enantiomers accounted for 40% and 60% respectively of urinary recovery of unchanged formoterol, after single doses (12 to 120 micrograms) in healthy volunteers and after single and repeated doses in asthma patients.

After a single oral dose of 3H-formoterol, 59 - 62% of the dose was recovered in the urine and 32 - 34% in the faeces. Renal clearance of formoterol is 150 mL/min.

After inhalation, plasma formoterol kinetics and urinary excretion rate data in healthy volunteers indicate a biphasic elimination, with the terminal elimination half-lives of the (R, R) - and (S, S)-enantiomers being 13.9 and 12.3 hours, respectively. Peak excretion occurs rapidly, within 1.5 hours. Approximately 6.4 - 8% of the dose was recovered in the urine as unchanged formoterol, with the (R, R) - and (S, S)-enantiomers contributing 40% and 60%, respectively.

#### **Flutiform** inhaler - (fluticasone propionate/formoterol fumarate combination):

A number of studies have examined the pharmacokinetic characteristics of fluticasone propionate and formoterol fumarate from **Flutiform** inhaler compared with the individual components, given both together and separately.

There is a high variability both within and between the pharmacokinetic studies however, in general there is a trend for the systemic exposure of fluticasone and formoterol to be less from this fixed combination of fluticasone propionate and formoterol fumarate than from the individual components given together.

Pharmacokinetic equivalence between **Flutiform** inhaler and the constituent monoproducts has not been demonstrated. Long-term comparative data of **Flutiform** inhaler versus fluticasone propionate and formoterol fumarate are not available (see section 5.1).

#### Absorption

##### **Flutiform** inhaler – fluticasone propionate

Following inhalation of a single 250 microgram dose of fluticasone propionate from 2 actuations of

**Flutiform** 125 microgram/5 micrograms inhaler by healthy volunteers, fluticasone propionate was rapidly absorbed into the plasma, reaching a mean maximum plasma fluticasone concentration of 32.8 pg/mL within 45 minutes of inhalation. In asthma patients who received single doses of fluticasone propionate from **Flutiform** inhaler, mean maximum plasma concentrations of 15.4 pg/mL and 27.4 pg/mL were achieved within 20 minutes and 30 minutes for 100 microgram/10 microgram (2 actuations of **Flutiform** 50 microgram/5 microgram inhaler) and 250 microgram/10 microgram (2 actuations of **Flutiform** 125 microgram/5 microgram inhaler) doses respectively.

In multiple dose studies in healthy volunteers, **Flutiform** inhaler doses of 100 microgram/10 micrograms, 250 microgram/10 microgram and 500 microgram/20 microgram resulted in mean maximum plasma fluticasone concentrations of 21.4, 25.9 to 34.2 and 178 pg/mL respectively. The data for the 100 microgram/10 microgram and 250 microgram/10 microgram doses were generated by use of a device without a spacer and the data for the 500 microgram/20 microgram dose were generated by use of a device with a spacer. Use of an **AeroChamber Plus** spacer increases mean systemic (which equates to pulmonary absorption) bioavailability of fluticasone by 35% in healthy volunteers compared to administration of **Flutiform** inhaler via a pMDI alone.

#### Flutiform inhaler – formoterol fumarate

Following a single dose of **Flutiform** inhaler in healthy volunteers, a dose of 20 micrograms of formoterol fumarate from 2 actuations of **Flutiform** 250 microgram/10 microgram inhaler resulted in a mean maximum plasma formoterol concentration of 9.92 pg/mL within 6 minutes of inhalation. Following multiple doses, 20 micrograms of formoterol fumarate from 2 actuations of **Flutiform** 250 microgram/10 microgram inhaler resulted in a mean maximum plasma formoterol concentration of 34.4 pg/mL.

Use of an **AeroChamber Plus** spacer decreases mean systemic bioavailability of formoterol by 25% in healthy volunteers compared to administration of **Flutiform** inhaler via a pMDI alone. This is likely to be due to a reduction in absorption from the gastrointestinal tract when the spacer is used, offsetting the expected corresponding increase in pulmonary absorption.

#### Distribution

There is currently no plasma protein binding information specific to fluticasone propionate or formoterol fumarate from **Flutiform** inhaler.

#### Biotransformation

There are currently no data relating to the metabolism of fluticasone propionate or formoterol fumarate specifically from the inhalation of **Flutiform** inhaler.

#### Elimination

##### Fluticasone propionate

Following inhalation of fluticasone propionate from 2 actuations of **Flutiform** 250 microgram/10 microgram inhaler, fluticasone propionate has a terminal elimination half-life of approximately 14.2 h.

##### Formoterol fumarate

Following inhalation of formoterol fumarate from 2 actuations of **Flutiform** 250 microgram/10 microgram inhaler, formoterol fumarate has a terminal elimination half-life of approximately 6.5 h. Less than 2% of a single dose of formoterol fumarate from **Flutiform** inhaler is excreted in the urine.

### 5.3 Preclinical safety data

The toxicity observed in animal studies with formoterol fumarate and fluticasone propionate, given in combination or separately consisted mainly of effects associated with exaggerated pharmacological activity.

Effects on the cardiovascular system are related to formoterol administration and included hyperaemia, tachycardia, arrhythmias and myocardial lesions. Neither increase in toxicity nor occurrence of unexpected findings was observed upon administration of the combination.

Reproduction studies in rats and rabbits with *Flutiform* inhaler confirmed the known embryo-fetal effects of the two individual components including fetal growth retardation, incomplete ossification, embryo lethality, cleft palate, oedema and skeletal variations. These effects were seen at lower exposures than those expected by using the clinical maximum recommended dose. A somewhat reduced fertility in male rats was observed at very high systemic exposure to formoterol.

Neither formoterol fumarate nor fluticasone propionate were found to be genotoxic in standard in vitro and in vivo tests, when tested individually. No carcinogenicity studies have been performed with the combination. No carcinogenic potential has been identified for fluticasone propionate. A slight increase in the incidence of benign tumours was observed in the reproductive tract of female mice and rats following administration of formoterol. This effect is looked upon as a class effect in rodents after long exposure to high doses of  $\beta_2$  agonists and does not suggest any potential risk of carcinogenicity in man.

Pre-clinical studies with HFA 227 reveal no special hazard for man based on studies of repeated-dose toxicity, genotoxicity, carcinogenicity and toxicity to reproduction.

## **6. Pharmaceutical particulars**

### **6.1 List of excipients**

Sodium Cromoglicate

Ethanol Anhydrous

Apaflurane HFA 227

### **6.2 Incompatibilities**

Not applicable

### **6.3 Shelf life**

2 Years

In use shelf – life: 3 months after opening the foil pouch.

### **6.4 Special precautions for storage**

Do not store above 25°C. Do not refrigerate or freeze. If the inhaler is exposed to freezing conditions then the patient must be advised to allow the inhaler to warm at room temperature for 30 minutes then re-prime the inhaler (see section 4.2).

The canister contains a pressurised liquid. Do not expose to temperatures higher than 50°C. Do not puncture, break or burn, even when apparently empty.

### **6.5 Nature and contents of container**

120 actuations per inhaler

The actuator is white with a grey integrated dose indicator and a light grey mouthpiece cover. The suspension is contained in an aluminium pressurised canister crimped with a standard metering valve. This canister is inserted into a press-and-breathe actuator fitted with a mouthpiece cover (both made of polypropylene) and an integrated dose indicator which indicates the number of actuations (puffs)

remaining. Each container delivers 120 actuations. The assembled MDI inhaler is pouched in an aluminium foil laminate and is packed in a cardboard carton.

Pack sizes:

1 inhaler (120 actuations)

multipack of 3 x 1 inhaler (120 actuations)

Not all pack sizes may be marketed.

#### **6.6 Special precautions for disposal and other handling**

No special requirements for disposal.

For detailed instructions on the use of the medicinal product see section 4.2

#### **7. Marketing authorisation holder**

Napp Pharmaceuticals Limited

Cambridge Science Park

Milton Road

Cambridge

United Kingdom

CB4 0GW

#### **8. Marketing authorisation number(s)**

PL 16950/0167 -0169

#### **9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation**

22/08/12

#### **10. Date of revision of the text**

26.10.2018

#### **Company Contact Details**

Napp Pharmaceuticals Limited

##### **Address**

Cambridge Science Park, Milton Road,

Cambridge,

Cambridgeshire, CB4 0GW

##### **Telephone**

+44 (0)1223 424 444

##### **WWW**

<http://www.napp.co.uk>

##### **Medical Information e-mail**

[medicalinformationuk@napp.co.uk](mailto:medicalinformationuk@napp.co.uk)

フルティフォーム 50 エアゾール 56 吸入用  
フルティフォーム 50 エアゾール 120 吸入用

(フルチカゾンプロピオン酸エステル/ホルモテロールフマル酸塩水和物)

## 第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

### 1.7 同種同効品一覧表

目次

1.7 同種同効品一覧表 ..... 3

### 1.7 同種同効品一覧表

気管支喘息の適応を有する医療用配合剤の同種同効品として、「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 吸入用及びアドエア 250 エアゾール 120 吸入用(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ドライパウダーインヘラー・エアゾール)」、「シムビコートタービュヘイラー30 吸入及びシムビコートタービュヘイラー60 吸入(ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤)」並びに「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 吸入用及びレルベア 200 エリプタ 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ドライパウダーインヘラー)」を下記表にまとめた。

販売名	フルティフォーム 50 エアゾール 56 吸入用 フルティフォーム 125 エアゾール 56 吸入用 フルティフォーム 50 エアゾール 120 吸入用 フルティフォーム 125 エアゾール 120 吸入用	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	シムビコートタービューヘイラー30 吸入 シムビコートタービューヘイラー60 吸入	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																
一般的名称	フルチカゾンプロピオン酸エステル/ ホルモテロールフマル酸塩水和物	フルチカゾンプロピオン酸エステル/ サルメテロールキシナホ酸塩	ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩 水和物	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																
会社名	杏林製薬株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社	アストラゼネカ株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社																
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 $\beta_2$ 刺激剤の併用が必要な場合)	気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長 時間作動型吸入 $\beta_2$ 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 $\beta_2$ 刺激剤の併用 が必要な場合) (参考) <table border="1" data-bbox="792 783 1207 1321"> <thead> <tr> <th>ディスカス</th> <th>100</th> <th>250</th> <th>500</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エアゾール</td> <td>50</td> <td>125</td> <td>250</td> </tr> <tr> <td>気管支喘息(吸 入ステロイド 剤及び長時間 作動型吸入 <math>\beta_2</math> 刺激剤の併用 が必要な場合)</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>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 <math>\beta_2</math> 刺激剤の 併用が必要な 場合)</td> <td>—</td> <td>○</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table>	ディスカス	100	250	500	エアゾール	50	125	250	気管支喘息(吸 入ステロイド 剤及び長時間 作動型吸入 $\beta_2$ 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 $\beta_2$ 刺激剤の 併用が必要な 場合)	—	○	—	気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長 時間作動型吸入 $\beta_2$ 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 $\beta_2$ 刺激剤の併用 が必要な場合)	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 $\beta_2$ 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 $\beta_2$ 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 $\beta_2$ 刺激剤の併用が必要 な場合)
ディスカス	100	250	500																	
エアゾール	50	125	250																	
気管支喘息(吸 入ステロイド 剤及び長時間 作動型吸入 $\beta_2$ 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 $\beta_2$ 刺激剤の 併用が必要な 場合)	—	○	—																	
添付文書改訂日		2019年12月改訂(第1版)	2020年1月改訂(第1版)	2019年12月改訂(第1版)																

○：効能あり、—：効能なし

貯法：室温保存  
有効期間：2年

喘息・COPD治療配合剤  
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ドライパウダーインヘラー・エアゾール



**アドエア250**ディスクス28吸入用  
**アドエア250**ディスクス60吸入用  
**アドエア125**エアゾール120吸入用  
Adoair Diskus / Aerosol

**アドエア100**ディスクス28吸入用  
**アドエア100**ディスクス60吸入用  
**アドエア500**ディスクス28吸入用  
**アドエア500**ディスクス60吸入用  
**アドエア50**エアゾール120吸入用  
**アドエア250**エアゾール120吸入用  
Adoair Diskus / Aerosol

規制区分：

処方箋医薬品<sup>特</sup>  
注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

	ディスクス						エアゾール		
	100		250		500		50	125	250
	28吸入用	60吸入用	28吸入用	60吸入用	28吸入用	60吸入用			
承認番号	22100AMX00671	22100AMX00672	22100AMX00669	22100AMX00670	22100AMX00673	22100AMX00674	22100AMX01520	22200AMX00006	22200AMX00007
販売開始	2007年6月(28吸入用)、2008年7月(60吸入用)						2009年4月	2010年4月	

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者[ステロイド的作用により症状を増悪するおそれがある]
- 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

〈ディスクス〉

販売名	アドエア100 ディスクス 28吸入用	アドエア100 ディスクス 60吸入用	アドエア250 ディスクス 28吸入用	アドエア250 ディスクス 60吸入用	アドエア500 ディスクス 28吸入用	アドエア500 ディスクス 60吸入用
有効成分	1ブリスター中 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) フルチカゾンプロピオン酸エステル100μg		1ブリスター中 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) フルチカゾンプロピオン酸エステル250μg		1ブリスター中 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) フルチカゾンプロピオン酸エステル500μg	
添加剤	乳糖水和物 <sup>特</sup>					

注) 夾雑物として乳蛋白を含む。

〈エアゾール〉

販売名	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
1缶中の質量	12.0g	12.0g	12.0g
有効成分	1回噴霧中 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) フルチカゾンプロピオン酸エステル50μg		
添加剤	1,1,1,2-テトラフルオロエタン		

3.2 製剤の性状

〈ディスクス〉

販売名	アドエア100 ディスクス 28吸入用	アドエア100 ディスクス 60吸入用	アドエア250 ディスクス 28吸入用	アドエア250 ディスクス 60吸入用	アドエア500 ディスクス 28吸入用	アドエア500 ディスクス 60吸入用
剤形・性状	白色の吸入粉末剤					

〈エアゾール〉

販売名	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
剤形・性状	用時作動により一定量の薬液が噴霧される吸入エアゾール剤		

4. 効能又は効果

- 気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作用型吸入β<sub>2</sub>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用型吸入β<sub>2</sub>刺激剤の併用が必要な場合)

(参考)

ディスクス	100	250	500
エアゾール	50	125	250
気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作用型吸入β <sub>2</sub> 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用型吸入β <sub>2</sub> 刺激剤の併用が必要な場合)	-	○	-

○：効能あり、-：効能なし

5. 効能又は効果に関連する注意

〈気管支喘息〉

5.1 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。[8.1、8.3、8.10参照]

5.2 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。

〈慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解〉

5.3 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。[8.1、8.3参照]

6. 用法及び用量

〈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ディスクス 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ディスクス 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ディスクス 1回1吸入

・アドエア250エアゾール 1回2吸入

(参考)

1回サルメテロールとして50 $\mu$ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして100 $\mu$ gを1日2回	アドエア100ディスカス アドエア50エアゾール	1回1吸入1日2回 1回2吸入1日2回
1回サルメテロールとして50 $\mu$ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして250 $\mu$ gを1日2回	アドエア250ディスカス アドエア125エアゾール	1回1吸入1日2回 1回2吸入1日2回
1回サルメテロールとして50 $\mu$ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして500 $\mu$ gを1日2回	アドエア500ディスカス アドエア250エアゾール	1回1吸入1日2回 1回2吸入1日2回

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25 $\mu$ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして50 $\mu$ g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50 $\mu$ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして100 $\mu$ g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

(参考)

1回サルメテロールとして25 $\mu$ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして50 $\mu$ gを1日2回	アドエア50エアゾール	1回1吸入1日2回
1回サルメテロールとして50 $\mu$ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして100 $\mu$ gを1日2回	アドエア100ディスカス アドエア50エアゾール	1回1吸入1日2回 1回2吸入1日2回

〈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50 $\mu$ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして250 $\mu$ g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

(参考)

1回サルメテロールとして50 $\mu$ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして250 $\mu$ gを1日2回	アドエア250ディスカス アドエア125エアゾール	1回1吸入1日2回 1回2吸入1日2回
---	------------------------------	------------------------

7. 用法及び用量に関連する注意

〈気管支喘息〉

症状の緩解がみられた場合は、治療上必要最小限の用量で本剤を投与し、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。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 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。[5.1、5.3参照]

8.2 過度に使用を続けた場合、サルメテロールの $\beta_1$ 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。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る危険性を理解させ、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)。[13.1、13.2参照]

\*8.3 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 $\beta_2$ 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、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。[5.1、5.3、8.10参照]

8.4 感染を伴う喘息及び慢性閉塞性肺疾患の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。

8.5 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。

\*8.6 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いですが、吸入ステロイド剤の投与により全身性の作用(クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障、中心性漿液性網脈絡膜症を含む)が発現する可

能性がある。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症状を観察しながら適切な処置を行うこと。[8.13参照]

8.7 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。

8.8 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。

8.9 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。[8.14、11.1.3、15.1参照]

〈気管支喘息〉

8.10 本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対して、短時間作動型吸入 $\beta_2$ 刺激剤(例えば吸入用サルブタモール硫酸塩)等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た場合には、患者の生命が脅かされる可能性があるため、患者の症状に応じてステロイド療法の強化(本剤のより高用量製剤への変更等)を考慮すること。[5.1、8.3参照]

8.11 本剤を含む吸入ステロイド剤投与後に、潜在していた基礎疾患である好酸球性多発血管炎性肉芽腫症にみられる好酸球増多症がまれにあらわれることがある。この症状は通常、全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って発現しており、本剤との直接的な因果関係は確立されていない。本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症症状(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。

8.12 本剤は患者の喘息症状に応じて最適な用量を選択する必要があるため、本剤の投与期間中は患者を定期的に診察すること。

8.13 吸入ステロイド剤の投与により全身性の作用が発現する可能性があるため、吸入ステロイド剤の投与量は患者毎に喘息をコントロールできる最少用量に調節すること。[8.6参照]

〈慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解〉

8.14 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。[8.9、11.1.3、15.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.1.2 感染症(有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症を除く)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。

9.1.3 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。

9.1.4 高血圧の患者

$\alpha$ 及び $\beta_1$ 作用により血圧上昇を起こすおそれがある。

9.1.5 心疾患を有する患者

$\beta_1$ 作用により症状を増悪するおそれがある。

9.1.6 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。

9.1.7 気管支粘液の分泌が著しい患者

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。

9.1.8 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者

全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また、必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。これらの患者では副腎皮質機能不全となっていることが考えられる。

9.1.9 低酸素血症の患者

血清カリウム値をモニターすることが望ましい。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。[11.1.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 $\beta_2$ 刺

刺激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。

## 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

## 9.7 小児等

9.7.1 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。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。

9.7.2 5歳未満の幼児等を対象とする有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

## 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に、生理機能が低下している。

## 10. 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CYP3A4で代謝される。[16.4参照]

### 10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 リトナビル等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。特に、リトナビルとフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤の併用により、クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等が報告されているので、リトナビルとの併用は治療上の有益性がこれらの症状発現の危険性を上回ると判断される場合に限ること。	CYP3A4による代謝が阻害されることにより、フルチカゾンプロピオン酸エステルの血中濃度が上昇する可能性がある。 リトナビルは強いCYP3A4阻害作用を有し、リトナビルとフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤を併用した臨床薬理試験において、血中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度の大幅な上昇、また血中コルチゾール値の著しい低下が認められている。
サルメテロールの全身曝露量が増加し、QT延長を起こす可能性がある。 ケトコナゾール(経口剤：国内未発売)、リトナビル等の強いCYP3A4阻害作用を有する薬剤と併用する場合には、注意すること。	経口剤のケトコナゾールとサルメテロールを併用した臨床薬理試験において、サルメテロールのC <sub>max</sub> が1.4倍、AUCが15倍に上昇したとの報告がある。	
カテコールアミン アドレナリン イソプレナリン塩酸塩等 [13.1、13.2参照]	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。	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 ステロイド剤 利尿剤 [11.1.2参照]	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。	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を増強することが考えられる。

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

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。

#### 11.1.2 重篤な血清カリウム値低下(頻度不明)

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。  
[9.1.9、10.2参照]

### 11.1.3 肺炎(3.3%)<sup>注)</sup>

[8.9、8.14、15.1参照]

注)慢性閉塞性肺疾患患者にアドエア500ディスクスを使用した52週間の国内臨床試験における頻度

## 11.2 その他の副作用

	1%～10%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		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、嘔声、口腔及び咽喉刺激感(異和感、疼痛、不快感等)、感染症	味覚異常	むせ、咳、口内乾燥、気管支攣縮 <sup>注)</sup>
循環器		心悸亢進、血圧上昇、不整脈(心房細動、上室性頻脈、期外収縮を含む)	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)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。

## 13. 過量投与

### 13.1 症状

サルメテロールの過量投与(用法及び用量を超える量)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。[8.2、10.2参照]

フルチカゾンプロピオン酸エステルの過量投与(通常の用法及び用量を超える量等)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。

### 13.2 処置

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。

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。[8.2、10.2参照]

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

#### <ディスクス>

#### 14.1.1 吸入前

- (1)患者には使用説明書を渡し、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。

#### 14.1.2 吸入時

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)。

#### 14.1.3 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嘔声の予防のため)。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。

#### <エアゾール>

#### 14.1.4 吸入前

- (1)患者には使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。
- (2)エアゾール剤の噴霧と吸入の同調が難しいと考えられる患者にはスパーサー(吸入用補助器)を使用させることが望ましい。

#### 14.1.5 吸入時

- (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) 用時振盪

### 14.1.6 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嘔声の予防のため)。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。

### 14.1.7 保管時

- (1) 内側のポンペをアダプターから外さないこと。
- (2) 噴霧口のつまりを避けるため、少なくとも週1回以上アダプターの吸入口の外側と内側を乾いた布やティッシュペーパーでよく拭き、清潔に保管すること。
- (3) ポンペは絶対に濡らさないこと(噴射口が詰まる原因となる)。

## 15. その他の注意

### \* 15.1 臨床使用に基づく情報

#### 慢性閉塞性肺疾患(慢性気管炎・肺気腫)の諸症状の緩解

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<sup>注)</sup>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<sup>1)</sup>では、プラセボ投与群(7%)及びサルメテロール50 $\mu$ g投与群(9%)に比べてアドエア500ディスカス<sup>注)</sup>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。[8.9、8.14、11.1.3参照]注)慢性閉塞性肺疾患に対して国内で承認されている製剤は、ディス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。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 気管支喘息患者

成人の気管支喘息患者12例に、アドエアディスカス(サルメテロール・フルチカゾンプロピオン酸エステル50・250 $\mu$ g)を1日2回、2週間吸入投与した時のサルメテロール、フルチカゾンプロピオン酸エステルの血中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。

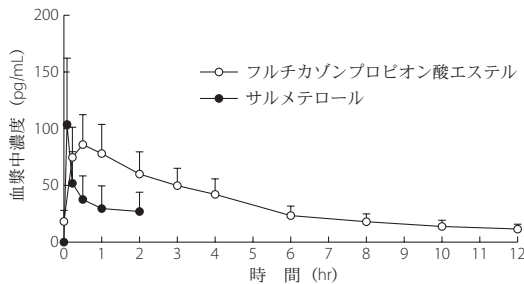


図-1 気管支喘息患者における血漿中薬物濃度の推移(平均値±標準偏差)

表-1 気管支喘息患者における薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)

	成分名	Cmax (pg/mL)	tmax (hr)	AUC <sub>0-12</sub> (hr·pg/mL)
アドエア250 ディスカス	サルメテロール	103.7±58.6	0.08±0.01	134.6±155.2
	フルチカゾンプロピオン酸エステル	87.0±26.9	0.50±0.18	401.8±133.4

#### 16.1.2 慢性閉塞性肺疾患(慢性気管炎・肺気腫)患者

成人の慢性閉塞性肺疾患患者12例に、アドエアディスカス(サルメテロール・フルチカゾンプロピオン酸エステル50・500 $\mu$ g<sup>注)</sup>)を1日2回、4週間吸入投与した時のサルメテロール、フルチカゾンプロピオン酸エステルの薬物動態パラメータは以下のとおりである。

表-2 慢性閉塞性肺疾患患者における薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)

	成分名	Cmax (pg/mL)	tmax (hr)	AUC <sub>0-12</sub> (hr·pg/mL)
アドエア500 ディスカス <sup>注)</sup>	サルメテロール	66.0±25.0	0.49±0.59	158.2±82.0
	フルチカゾンプロピオン酸エステル	124.6±38.6	1.29±1.28	903.5±303.7

注)慢性閉塞性肺疾患に対して国内で承認されている製剤は、ディス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。

### 16.3 分布

血漿蛋白結合率はサルメテロール98%以上、フルチカゾンプロピオン酸エステル81~95%であった<sup>2)</sup>(外国人データ)。

## 16.4 代謝

健康成人に<sup>14</sup>C-サルメテロールを経口投与した時の主要代謝物は糞中では水酸化体、尿中ではカルボキシル体である(外国人データ)。

健康成人におけるフルチカゾンプロピオン酸エステル経口投与時の血中主要代謝物は、17 $\beta$ -カルボン酸体であり、尿中では17 $\beta$ -カルボン酸体及びそのグルクロン酸抱合体、糞中では未吸収による未変化体及び17 $\beta$ -カルボン酸体である(外国人データ)。サルメテロール及びフルチカゾンプロピオン酸エステルは共にCYP3A4によって代謝を受ける<sup>3),4)</sup>。[10.参照]

## 16.5 排泄

健康成人に<sup>14</sup>C-サルメテロール1mgを経口投与した場合、投与後72時間までに投与量の57%が糞中に、23%が尿中に排泄された(外国人データ)。

健康成人に<sup>3</sup>H-フルチカゾンプロピオン酸エステル1mgを経口投与した場合、ほとんど吸収されず、糞中への排泄は総回収率の87~97%を占め、尿中排泄率は5%以下であり、その大部分は投与後48時間までに排泄された(外国人データ)。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### (気管支喘息)

##### 17.1.1 国内第Ⅲ相試験(成人)

テオフィリン徐放製剤服用中の成人気管支喘息患者382例(うち368例(96.3%)が吸入ステロイド剤を併用)に対する二重盲検比較試験<sup>5)</sup>において、アドエアディスカス(サルメテロール・フルチカゾンプロピオン酸エステル50・250 $\mu$ g)、又はフルチカゾンプロピオン酸エステル250 $\mu$ gとテオフィリン徐放製剤200mgの併用をそれぞれ1日2回、8週間投与した時の結果は下表のとおりであった。

表-1 朝のピークフロー値の投与前値からの変化量(L/min)

	変化量 <sup>注)</sup>	群間差 [95%信頼区間]
アドエアディスカス(サルメテロール・フルチカゾンプロピオン酸エステル50・250 $\mu$ g) (n=194)	29.8±2.80	13.4 [6.00, 20.86]
フルチカゾンプロピオン酸エステル250 $\mu$ gとテオフィリン徐放製剤200mgの併用(n=188)	16.3±2.83	

注)調整済み平均値±標準誤差

副作用発現頻度は、アドエアディスカス投与群で16.0%(31/194例)であった。主な副作用は、嘔声6.7%(13/194例)であった。

##### 17.1.2 国内第Ⅲ相試験(成人)

成人気管支喘息患者151例を対象にした長期投与試験<sup>6)</sup>において、アドエアディスカス(サルメテロール・フルチカゾンプロピオン酸エステル50・250 $\mu$ g)で開始し、症状に応じて適宜増減可)を52週間投与した時の結果は下図のとおりであった。

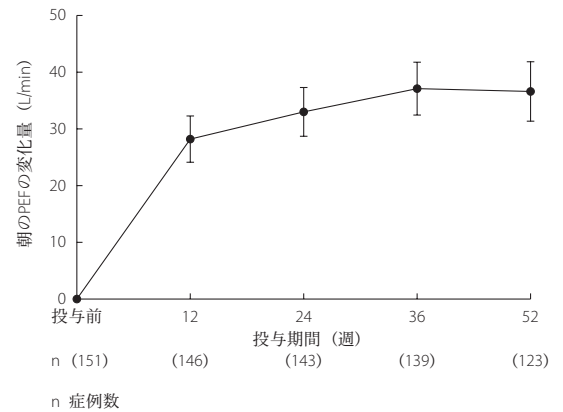


図-1 朝のピークフロー値の投与前値からの変化量の推移(平均値±標準誤差)

副作用発現頻度は、25.2%(38/151例)であった。主な副作用は、口腔カンジダ症9.9%(15/151例)及び嘔声8.6%(13/151例)であった。

##### 17.1.3 海外第Ⅲ相試験(成人)

成人気管支喘息患者に対する12週間の二重盲検比較試験<sup>7)</sup>において、アドエアディスカス(サルメテロール・フルチカゾンプロピオン酸エステル50・100 $\mu$ g)はサルメテロール50 $\mu$ gの単独投与あるいはフルチカゾンプロピオン酸エステル100 $\mu$ gの単独投与(それぞれ1日2回)に比し、有意差が認められた(本剤による投与前値からの変化量:朝のピークフロー値52.5L/min増加)。

副作用発現頻度は、アドエアディスカス投与群で14%(13/92例)であった。主な副作用は、咽喉刺激感4%(4/92例)、嘔声/発声障害3%(3/92例)及び部位不明のカンジダ症3%(3/92例)であった。

##### 17.1.4 海外第Ⅲ相試験(成人)

成人気管支喘息患者に対する12週間の二重盲検比較試験<sup>8)</sup>において、アドエアディスカス(サルメテロール・フルチカゾンプロピオン酸エステル50・250 $\mu$ g)はサルメテロール50 $\mu$ gの単独投与あるいはフルチカゾンプロピオン酸エステル250 $\mu$ gの単独投与(それぞれ1日2回)に比し、有意差が認められた(本剤による投与前値からの変化量:朝のピークフロー値53.5L/min増加)。

副作用発現頻度は、アドエアディスカス投与群で8%(7/84例)であった。主な副作用は、口腔/咽喉カンジダ症4%(3/84例)であった。

##### 17.1.5 海外第Ⅲ相試験(成人)

成人気管支喘息患者に対する28週間の二重盲検比較試験<sup>9)</sup>において、アドエアディスカス(サルメテロール・フルチカゾンプロピオン酸エステル50・500 $\mu$ g)はフルチカゾンプロピオン酸エステル500 $\mu$ gの単独投与(それぞれ1日2回)に比し、有意差が認められた(本剤による投与前値からの変化量:朝のピークフロー値35L/min増加)。

副作用発現頻度は、アドエアディスカス投与群で17%(28/167例)であった。主な副作用は、呼吸障害3%(5/167例)であった。

##### 17.1.6 海外第Ⅲ相試験(成人)

吸入ステロイド剤未使用患者からベクロメタゾンプロピオン酸エステル1000 $\mu$ g等量/日までを使用している多様な重症度の成人気管支喘息患者3416例を対象にアドエアディスカスを52週間漸増投与した結果、「喘息コントロール」の7項目<sup>注)</sup>(喘息症状、発作

治療薬の使用、肺機能、夜間覚醒、喘息の増悪、救急受診及び副作用)のうち6項目以上達成した患者(well-controlled)は71%、7項目全て達成した患者(total control)は41%であった<sup>10)</sup>。

注)Global Initiative for Asthma及びNational Institutes of Health(米国)ガイドラインを参考に事前に定義した。

副作用発現頻度は、アドエアディスク投与群で10%(174/1709例)であった。主な副作用は、嘔吐3%(54/1709例)及び口腔カンジダ症2%(31/1709例)であった。

#### 17.1.7 国内第Ⅲ相試験(小児)

フルチカゾンプロピオン酸エステル100 $\mu$ g/日服用中の小児気管支喘息患者48例に対する交叉比較試験<sup>11)</sup>において、アドエアエアゾール(サルメテロール・フルチカゾンプロピオン酸エステル25・50 $\mu$ g)1吸入、又はサルメテロール25 $\mu$ gとフルチカゾンプロピオン酸エステル50 $\mu$ gの併用をそれぞれ1日2回、4週間投与した時の結果は下表のとおりであった。さらに、交叉比較試験終了後、アドエアエアゾール(サルメテロール・フルチカゾンプロピオン酸エステル25・50 $\mu$ g)を1吸入、1日2回、20週間延長投与した結果、交叉比較試験終了時にみられた朝のピークフロー値の改善は投与期間を通して維持された。

表-2 朝のピークフロー値の投与前値からの変化量(L/min)

薬剤	変化量 <sup>注1)</sup>	群間差 [95%信頼区間]	
		アドエアエアゾール(サルメテロール・フルチカゾンプロピオン酸エステル25・50 $\mu$ g)(n=48)	サルメテロール25 $\mu$ gロタディスクとフルチカゾンプロピオン酸エステル50 $\mu$ gロタディスクの併用(n=48)
アドエアエアゾール(サルメテロール・フルチカゾンプロピオン酸エステル25・50 $\mu$ g)(n=48)	14.3 $\pm$ 4.53	2.8	[-9.10, 14.69]
サルメテロール25 $\mu$ gロタディスクとフルチカゾンプロピオン酸エステル50 $\mu$ gロタディスクの併用(n=48)	17.1 $\pm$ 4.53		

注)調整済み平均値 $\pm$ 標準誤差

交叉比較試験において、副作用はみられなかった。延長投与試験において、副作用は肝機能検査異常2.0%(1/50例)のみであった。

#### 17.1.8 国内第Ⅲ相試験(小児)

小児気管支喘息患者40例に対する長期投与試験<sup>12)</sup>において、アドエアエアゾール(サルメテロール・フルチカゾンプロピオン酸エステル25・50 $\mu$ g)2吸入、1日2回、24週間投与した時の血漿コルチゾール値、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数に変動はみられなかった。また、朝のピークフロー値の投与前値からの変化量は32.9L/minであった。副作用は、振戦2.5%(1/40例)のみであった。

#### (慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解)

##### 17.1.9 国内第Ⅲ相試験

慢性閉塞性肺疾患患者227例に対する二重盲検比較試験において、サルメテロール50 $\mu$ gを1日2回、4~12週間投与した後にアドエアディスク(サルメテロール・フルチカゾンプロピオン酸エステル50・250 $\mu$ g)を1日2回、4~12週間投与した結果、サルメテロール投与時をベースラインとした本剤投与4週時における朝のFEV<sub>1</sub>の改善量(平均値 $\pm$ 標準偏差[95%信頼区間])は0.022 $\pm$ 0.1133L[0.0068, 0.0364]であり、有意な改善が認められた。

副作用発現頻度は、アドエアディスク投与期間で20.4%(47/230例)であった。主な副作用は、発声障害10.0%(23/230例)及び口腔カンジダ症4.3%(10/230例)であった。

##### 17.1.10 海外第Ⅲ相試験

慢性閉塞性肺疾患患者723例に対する24週間の二重盲検比較試験<sup>13)</sup>において、アドエアディスク(サルメテロール・フルチカゾンプロピオン酸エステル50・250 $\mu$ g)はプラセボ、サルメテロールあるいはフルチカゾンプロピオン酸エステルに比し肺機能を有意に改善した(本剤によるベースラインからの改善:朝のFEV<sub>1</sub>0.165L増加)。

副作用発現頻度は、アドエアディスク投与群で20%(36/178例)であった。主な副作用は、口腔/咽喉カンジダ症9%(16/178例)、咽喉刺激感4%(7/178例)及び嘔吐/発声障害4%(7/178例)であった。

##### 17.1.11 海外第Ⅲ相試験

慢性閉塞性肺疾患患者1050例に対する24週間の二重盲検比較試験において、アドエアディスク(サルメテロール・フルチカゾンプロピオン酸エステル50・250 $\mu$ g)はサルメテロールに比し肺機能を有意に改善した(本剤によるベースラインからの改善:朝のFEV<sub>1</sub>0.060L増加)。

また、アドエアディスク及びサルメテロールにおいて呼吸困難(Baseline dyspnea indexとTransition dyspnea indexを用いて評価)の改善がみられたが、投与群間に有意差はなかった。

副作用発現頻度は、アドエアディスク投与群で5%(28/518例)であった。主な副作用は、口腔カンジダ症2%(8/518例)であった。

##### 17.1.12 海外第Ⅳ相試験

慢性閉塞性肺疾患患者に対する52週間の二重盲検比較試験において、アドエアディスク(サルメテロール・フルチカゾンプロピオン酸エステル50・250 $\mu$ g)はサルメテロールに比し中等度又は重度の慢性閉塞性肺疾患の増悪の回数を有意に減少させた(本剤のサルメテロールに対する中等度又は重度の増悪回数の減少率:30.4%)。(表-3)

表-3 慢性閉塞性肺疾患の増悪<sup>注1)</sup>に対する効果

薬剤	症例数	慢性閉塞性肺疾患の増悪	
		発現頻度 (回/年)	リスク比 <sup>注2)</sup> [95%信頼区間] (p値)
アドエア250ディスク	385	1.10	0.696
サルメテロール	393	1.59	[0.583, 0.831] (p<0.001)

注1)経口ステロイド剤又は抗菌剤を必要とした増悪あるいは入院を必要とした増悪を中等度又は重度の慢性閉塞性肺疾患の増悪と定義した。

注2)アドエア/サルメテロール比

副作用発現頻度は、アドエアディスク投与群で12%(49/394例)であった。主な副作用は、咽頭痛3%(13/394例)であった。

##### 17.1.13 海外第Ⅳ相試験

慢性閉塞性肺疾患患者に対する52週間の二重盲検比較試験において、アドエアディスク(サルメテロール・フルチカゾンプロピオン酸エステル50・250 $\mu$ g)はサルメテロールに比し中等度又は重度の慢性閉塞性肺疾患の増悪の回数を有意に減少させた(本剤のサルメテロールに対する中等度又は重度の増悪回数の減少率:30.5%)。(表-4)

表-4 慢性閉塞性肺疾患の増悪<sup>注1)</sup>に対する効果

薬剤	症例数	慢性閉塞性肺疾患の増悪	
		発現頻度 (回/年)	リスク比 <sup>注2)</sup> [95%信頼区間] (p値)
アドエア250ディスク	391	1.06	0.695
サルメテロール	385	1.53	[0.582, 0.830] (p<0.001)

注1)経口ステロイド剤又は抗菌剤を必要とした増悪あるいは入院を必要とした増悪を中等度又は重度の慢性閉塞性肺疾患の増悪と定義した。

注2)アドエア/サルメテロール比

副作用発現頻度は、アドエアディスク投与群で15%(60/394例)であった。主な副作用は、咽頭痛6%(25/394例)及び発声障害3%(10/394例)であった。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

サルメテロールキシナホ酸塩は長時間作用型 $\beta_2$ 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リン酸を増加させることで、気管支平滑筋を弛緩させる。フルチカゾンプロピオン酸エステルは合成副腎皮質ステロイドであり、グルココルチコイド受容体を刺激することにより抗喘息作用及び抗炎症作用を示す。

### 18.2 併用試験(サルメテロールキシナホ酸塩及びフルチカゾンプロピオン酸エステル)

#### 18.2.1 抗喘息作用

- 1)サルメテロールキシナホ酸塩及びフルチカゾンプロピオン酸エステルの併用吸入投与により、モルモットにおける卵白アルブミン抗原誘発即時型喘息反応及び遅発型喘息反応を抑制し、気管支肺胞洗浄液中の好酸球増加に対して抑制作用を示した。
- 2)サルメテロールキシナホ酸塩の吸入投与及び気管内投与におけるヒスタミン誘発気道収縮を抑制し、その作用は6~10時間後に消失した。作用の持続時間は、イソプレナリン、サルブタモール及びプロカテロールより長かった。また、30日間連続吸入投与してもヒスタミン誘発気道収縮の抑制作用に耐性は認められなかった<sup>14)</sup>。
- 3)フルチカゾンプロピオン酸エステルの吸入投与及び気管内投与により、モルモットにおける卵白アルブミン抗原誘発遅発型喘息反応を抑制し、気管支肺胞洗浄液中の好酸球増加に対して抑制作用を示した。好酸球浸潤抑制作用はベクロメタゾンプロピオン酸エステルの約7倍であった。

#### 18.2.2 慢性閉塞性肺疾患モデルにおける作用

- 1)サルメテロールキシナホ酸塩及びフルチカゾンプロピオン酸エステルの併用反復吸入投与により、モルモットにおけるタバコ煙誘発気道抵抗増加を抑制し、気管支肺胞洗浄液中の好中球及びマクロファージ増加に対して抑制作用を示した。
- 2)サルメテロールキシナホ酸塩及びフルチカゾンプロピオン酸エステルの併用反復鼻腔内投与により、マウスにおけるタバコ煙によって誘発される気管支肺胞洗浄液中の好中球、マクロファージ、好酸球、リンパ球及び上皮細胞増加に対して抑制作用を示した。

#### 18.3 サルメテロールキシナホ酸塩の試験

##### 18.3.1 気管支拡張作用

- 1)モルモット抽出気管平滑筋(*in vitro*)をイソプレナリン、サルブタモールとほぼ同等に弛緩した。抽出気管平滑筋(*in vitro*)のヒスタミン誘発収縮に対する抑制作用は、イソプレナリンの約2倍、サルブタモールの約4倍であった。また、イソプレナリン、サルブタモール及びプロカテロールに比べて作用の発現は遅いが、作用持続時間はこれら3剤より明らかに長く、60分以上であった<sup>14)</sup>。
- 2)気管支喘息患者にサルメテロールキシナホ酸塩(サルメテロールとして50 $\mu$ g)を単回吸入投与した場合、投与後30分に肺機能検査値が有意に改善し、作用は12時間持続した<sup>15)~17)</sup>。

##### 18.3.2 $\beta_2$ 受容体選択性-心脈管系に対する作用

モルモットの抽出心房(*in vitro*)に対する作用は、イソプレナリン、サルブタモール及びプロカテロールより弱かった。また、吸入投与による心拍数増加はイソプレナリン、プロカテロールより弱く、サルブタモールとほぼ同等であり、 $\beta_2$ 受容体に対する選択性が高かった<sup>14)</sup>。

##### 18.3.3 気道クリアランスに対する作用

- 1)麻酔ウズラの気管粘液纖毛輸送能は筋肉内投与により促進される<sup>18)</sup>。
- 2)ラット肺胞Ⅱ型上皮初代培養細胞(*in vitro*)からの肺表面活性物質の分泌を促進させる<sup>18)</sup>。

#### 18.4 フルチカゾンプロピオン酸エステルの試験

##### 18.4.1 抗炎症作用

###### (1)ヒト血管収縮作用

フルチカゾンプロピオン酸エステルはMcKenzieら<sup>19)</sup>の方法による健康成人皮膚における血管収縮試験(皮膚蒼白度を指標)においてベクロメタゾンプロピオン酸エステルの約1.9倍、ベタメタゾン吉草酸エステルの約2.6倍、フルオシノロンアセトニドの約9.5倍の局所抗炎症作用を示した<sup>19)</sup>。

###### (2)急性炎症モデルに対する作用

ラットにおけるカラゲニン足蹠浮腫抑制作用は、局所投与でフルチカゾンプロピオン酸エステル>ベタメタゾン吉草酸エステル>ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、皮下投与でフルチカゾンプロピオン酸エステル>ベタメタゾン吉草酸エステル>ベクロメタゾンプロピオン酸エステルの順であった<sup>20)</sup>。

###### (3)亜急性・慢性炎症モデルに対する作用

ラットを用いたcotton pellet法による肉芽腫増殖抑制作用はフルチカゾンプロピオン酸エステル>ベタメタゾン吉草酸エステル>ベクロメタゾンプロピオン酸エステルの順であり、croton oil法による局所投与ではフルチカゾンプロピオン酸エステル>ベタメタゾン吉草酸エステル>ベクロメタゾンプロピオン酸エステルの順であった<sup>20)</sup>。また、ラットのadjuvant関節炎抑制作用は皮下投与で、フルチカゾンプロピオン酸エステルはベタメタゾン吉草酸エステル、ベクロメタゾンプロピオン酸エステルより強い抑制作用を示した<sup>20)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

### (サルメテロールキシナホ酸塩)

一般的名称: サルメテロールキシナホ酸塩(Salmeterol Xinafoate)

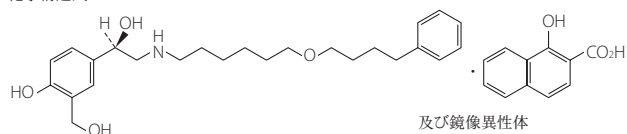
化学名: (R,S)-1-(4-Hydroxy-3-hydroxymethylphenyl)-2-[6-

(4-phenylbutoxy)hexylamino]ethanol 1-hydroxy-2-naphthoate

分子式：C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>4</sub>・C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>

分子量：603.75

化学構造式：



性状：白色の微細な粉末である。

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくく、水又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

本品のジメチルスルホキシド溶液(1→50)は旋光性を示さない。

分配係数(logP)：2.0(pH7.4、1-オクタノール/水系)

#### (フルチカゾンプロピオン酸エステル)

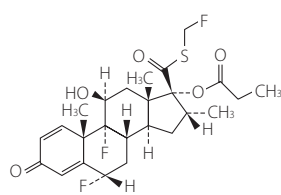
一般的名称：フルチカゾンプロピオン酸エステル(Fluticasone Propionate)

化学名：*S*-Fluoromethyl 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrost-1,4-diene-17 $\beta$ -carbothioate

分子式：C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S

分子量：500.57

化学構造式：



性状：白色の微細な粉末である。

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリル又はクロロホルムにやや溶けにくく、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

分配係数(logP)：4.6(pH7.0、1-オクタノール/水系)

## 20. 取扱い上の注意

### (エアゾール)

薬剤の保管に際して以下の事項に注意するよう患者を指導すること。

- ・30℃以上の場所に保管しないこと。
- ・ボンベは火中に投入しないこと。
- ・地方自治体により定められたボンベの廃棄処理法に従うこと。

## 22. 包装

(アドエア100、250、500ディスカス28吸入用)

28プリスター×1

(アドエア100、250、500ディスカス60吸入用)

60プリスター×1

(アドエア50、125、250エアゾール120吸入用)

12.0g×1

## \* 23. 主要文献

- 1) Calverley PMA, et al. : N Engl J Med. 2007 ; 356 : 775-789
- 2) Daniel MJ, et al. : 基礎と臨床. 1992 ; 26 : 2011-2030
- 3) Manchee GR, et al. : Drug Metab Dispos. 1996 ; 24 : 555-559
- 4) Meibohm B, et al. : Rev Contemp Pharmacother. 1998 ; 9 : 535-549
- 5) 足立 満ほか : アレルギー・免疫. 2005 ; 12 : 922-936
- 6) 大田 健ほか : アレルギー・免疫. 2007 ; 14 : 635-647
- 7) Kavuru M, et al. : J Allergy Clin Immunol. 2000 ; 105 : 1108-1116
- 8) Shapiro G, et al. : Am J Respir Crit Care Med. 2000 ; 161 : 527-534
- 9) Aubier M, et al. : Respir Med. 1999 ; 93 : 876-884
- 10) Bateman ED, et al. : Am J Respir Crit Care Med. 2004 ; 170 : 836-844
- 11) 西間三馨ほか : 日本小児アレルギー学会誌. 2008 ; 22 : 293-296
- 12) 西傘田敏之ほか : 日本小児アレルギー学会誌. 2008 ; 22 : 379-390
- 13) Hanania NA, et al. : Chest. 2003 ; 124 : 834-843
- 14) 武田憲三ほか : 基礎と臨床. 1994 ; 28 : 1361-1379
- 15) 宮本昭正ほか : 臨床医薬. 1993(2002年改訂) ; 9(Suppl. 4) : 23-48
- 16) 宮本昭正ほか : 臨床医薬. 1993(2002年改訂) ; 9(Suppl. 4) : 219-241
- 17) 川合 満ほか : 臨床医薬. 2003 ; 19 : 497-506
- 18) 甲斐広文ほか : 応用薬理. 1993 ; 45 : 119-124
- 19) Phillipps GH. : Respir Med. 1990 ; 84(Suppl. A) : 19-23
- 20) 藤原 肇ほか : 基礎と臨床. 1992 ; 26 : 1271-1295

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007(9 : 00~17 : 45/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047(24時間受付)

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

**グラクソ・スミスクライン株式会社**

東京都港区赤坂 1-8-1

<http://jp.gsk.com>

**シムビコート<sup>®</sup> タビュヘイラ<sup>®</sup> 30吸入**  
**シムビコート<sup>®</sup> タビュヘイラ<sup>®</sup> 60吸入**  
**Symbicort<sup>®</sup> Turbuhaler<sup>®</sup> 30・60 doses**

貯 法：室温保存  
有効期間：2年

処方箋医薬品<sup>※</sup>

注)注意 医師等の処方箋により使用すること

	30吸入	60吸入
承認番号	22100AMX02249	22100AMX02250
販売開始	2010年1月	

## 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 有効な抗菌剤の存在しない感染症、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。]
- 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

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	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
有効成分	1回吸入量(容器から放出される量) ブデソニド 160µg ホルモテロールフマル酸塩水和物 4.5µg	
添加剤	乳糖水和物 <sup>甲</sup>	

注)夾雑物として乳蛋白を含む。

### 3.2 製剤の性状

販売名	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
剤形	ドライパウダー式吸入剤	
性状	本体白色、回転グリップ赤色の合成樹脂製の吸入器(タービュヘイラー)に充てんされた吸入剤 内容物は白色～微黄白色の粒	

## 4. 効能又は効果

○気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β<sub>2</sub>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<sub>2</sub>刺激剤の併用が必要な場合)

## 5. 効能又は効果に関連する注意

(気管支喘息)

5.1 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。

(慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解)

5.2 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。

## 6. 用法及び用量

(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。

## (参考)

用法・用量	維持療法に加えて頓用吸入としても使用する場合 (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で可能)		
	発作発現時の頓用吸入としての用法・用量	1回の発作発現における吸入可能回数	1日最高量
通常1回1吸入1日2回、症状に応じ1回4吸入1日2回まで。	1吸入行い、数分経過しても発作が持続する場合、さらに1吸入する。必要に応じてこれを繰り返す。	6吸入まで。	通常合計8吸入まで、一時的に合計12吸入まで <sup>甲</sup> 。

注)維持療法及び頓用吸入としての使用の合計

(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。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

(気管支喘息)

7.1 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。

7.2 β<sub>2</sub>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]

7.3 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、最高用量(1回4吸入1日2回)の投与は慎重に行うこと。

[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]

7.4 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。

7.5 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。

7.6 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)。

7.7 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、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。

## 8. 重要な基本的注意

(効能共通)

8.1 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。

8.2 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。

8.3 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。

8.4 全身性ステロイド剤と比較して可能性は低いが、吸入ステロイド剤を長期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。特に本剤の高用量を長期間投与する場合には、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、患者の症状を観察しながら適切な処置を行うこと。

8.5 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。

8.6 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。

8.7 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。また、患者に対し、本剤の過度の使用による危険性について理解させ、用法・用量を超えて使用しないよう注意を与えること。  
[13.1参照]

**〈気管支喘息〉**

8.8 以下の事項に注意すること。また患者に注意を与えること。

- 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 $\beta_2$ 刺激剤等の他の適切な薬剤を使用すること。

- 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。

8.9 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、そのような状態がみられた場合には、生命を脅かす可能性があるため、本剤の維持用量の増量、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。

8.10 本剤を維持療法に加えて頓用吸入としても使用し、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。

8.11 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好酸球性多発血管炎性肉芽腫症にみられる好酸球増多症がまれにあらわれることがある。この症状は通常、全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って発現しており、本剤との直接的な因果関係は確立されていない。本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の症状(しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等の血管炎症状等)に注意すること。

**〈慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解〉**

8.12 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。

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意**

**9.1 合併症・既往歴等のある患者**

**9.1.1 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。

**9.1.2 感染症(有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症を除く)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。

**9.1.3 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。

**9.1.4 高血圧の患者**

血圧を上昇させるおそれがある。

**9.1.5 心疾患のある患者**

$\beta_1$ 作用により症状を増悪させるおそれがある。

**9.1.6 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。

**9.1.7 低カリウム血症の患者**

$\text{Na}^+/\text{K}^+$  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。

**9.1.8 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者**

全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また、必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。これらの患者では副腎皮質機能不全となっていることが考えられる。

**9.1.9 喘息悪化により気管支粘液の分泌が著しい患者**

全身性ステロイド剤等の併用を考慮すること。

**9.1.10 低酸素血症の患者**

血清カリウム値をモニターすることが望ましい。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。  
[11.1.2参照]

**9.3 肝機能障害患者**

**9.3.1 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。

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットを用いた器管形成毒性試験では、ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物として12/0.66 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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たことが報告されている。

**9.6 授乳婦**

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

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。ホルモテロールのヒト乳汁への移行は不明であるが、ラット乳汁への移行が報告されている。

**9.7 小児等**

小児等に対する臨床試験は実施していない。

**9.8 高齢者**

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

**10. 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。

**10.2 併用注意(併用に注意すること)**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害剤 イトラコナゾール等 [16.7.2参照]	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。	CYP3A4による代謝が阻害されることにより、ブデソニドの血中濃度が上昇する可能性がある。
カテコールアミン アドレナリン イソプレナリン等	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがあるため、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 [11.1.2参照]	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 [11.1.2参照]		全身性ステロイド剤及び利尿剤は尿管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強することが考えられる。
利尿剤 フロセミド等 [11.1.2参照]		
$\beta$ 遮断剤 アテノロール等	ホルモテロールの作用を減弱する可能性がある。	$\beta$ 受容体において競合的に拮抗する。
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。

**11. 副作用**

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

**11.1 重大な副作用**

**11.1.1 アナフィラキシー(頻度不明)**

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。

**11.1.2 重篤な血清カリウム値の低下(0.1~1%未満)**

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。[9.1.10、10.2参照]

## 11.2 その他の副作用

	1～5%未満	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症		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、咳嗽、感染、肺炎		味覚異常、気管支痙攣 <sup>注)</sup>
消化器			悪心	
精神神経系		頭痛、振戦、神経過敏	情緒不安、めまい、睡眠障害	激越、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、血圧上昇		狭心症
筋・骨格系		筋痙攣		
内分泌			高血糖	
その他				皮膚挫傷

注)短時間作動型吸入 $\beta_2$ 刺激剤を投与するなどの適切な処置を行うこと。

## 13. 過量投与

### 13.1 症状

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。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、 $\beta$ 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。[8.7参照]

### 13.2 処置

副腎皮質系機能の低下がみられた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。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

#### 14.1.1 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。

- (1) 患者に本剤を交付する際には、包装中に添付している患者用説明文書を渡し、使用方法を指導すること。
- (2) 初めて本剤を投与する患者には、本剤が十分に気道に到達するよう吸入方法をよく説明したうえ、吸入の訓練をさせること。

#### 14.1.2 吸入時

本剤は口腔内への吸入投与のみに使用すること。

#### 14.1.3 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。

#### 14.1.4 保管時

- (1) 使用後は必ずキャップ(カバー)を閉めて保管すること。
- (2) マウスピースの外側に週に1～2回乾燥した布で清拭すること(水洗いはしないこと)。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 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との報告がある。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

健康成人男性(14例)に本剤4吸入(ブデソニド:640 $\mu$ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物:18 $\mu$ g)を単回吸入投与したとき、ブデソニド及びホルモテロールはいずれも速やかに最高血漿中濃度( $C_{max}$ )に達した。消失半減期( $t_{1/2}$ )はブデソニドで約3時間、ホルモテロールで約6時間であった<sup>1)</sup>。

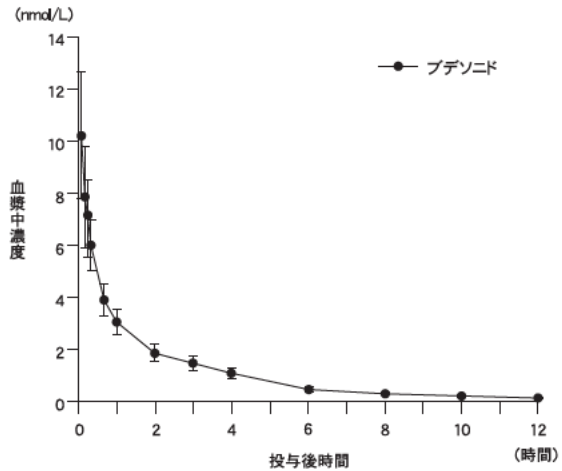


図1 単回吸入投与後の血漿中ブデソニド濃度(14例の平均値±標準偏差)

表1 単回吸入投与後のブデソニドの薬物動態パラメータ(14例の平均値±標準偏差)

ブデソニド( $\mu$ g)	$C_{max}$ (nmol/L)	$T_{max}$ (min)	$AUC_{0-\infty}$ (nmol·h/L)	$t_{1/2}$ (h)
640	10.3±2.37	5.36±1.34	14.0±1.93	3.09±0.49

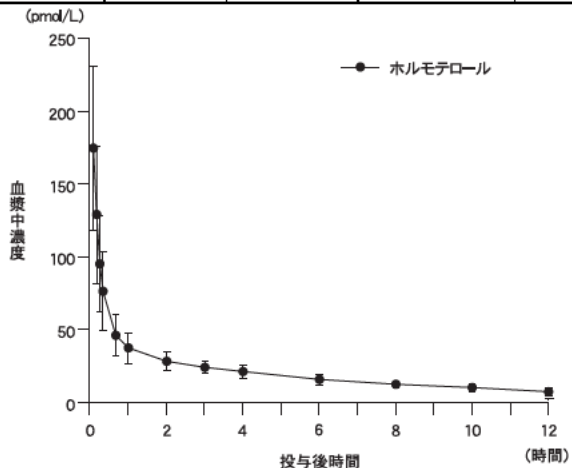


図2 単回吸入投与後の血漿中ホルモテロール濃度(14例の平均値±標準偏差)

表2 単回吸入投与後のホルモテロールの薬物動態パラメータ(14例の平均値±標準偏差)

ホルモテロールフマル酸塩水和物( $\mu$ g)	$C_{max}$ (pmol/L)	$T_{max}$ (min)	$AUC_{0-\infty}$ (pmol·h/L)	$t_{1/2}$ (h)
18	175±56.4	5.00±0.00	329±81.0	6.14±2.66

### 16.1.2 反復投与

健康成人男性(11～12例)に本剤2吸入(ブデソニド:320 $\mu$ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物:9 $\mu$ g)または4吸入(ブデソニド:640 $\mu$ g、ホルモテロールフマル酸塩水和物:18 $\mu$ g)を1日2回7日間反復投与したとき、ブデソニド及びホルモテロールはそれぞれ投与後10分以内、投与後5分に $C_{max}$ に達した。 $t_{1/2}$ はブデソニドで約3.5時間、ホルモテロールで約5～7時間であった。ブデソニド及びホルモテロールの $C_{max}$ 及び血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)は投与量にほぼ比例して増加した。ブデソニド及びホルモテロールともに反復投与による薬物動態の変化は認められなかった<sup>1)</sup>。

### 16.3 分布

ヒト血漿蛋白質との結合率はブデソニドで約90%<sup>2)</sup>、ホルモテロールで約50%<sup>3)</sup>であった(*in vitro*試験)。分布容積はブデソニドで約3L/kg<sup>4)</sup>、ホルモテロールで約5L/kg<sup>5)</sup>であった。

### 16.4 代謝

#### ブデソニド

ブデソニドの血漿及び尿中の主代謝物は、16 $\alpha$  ヒドロキシプレドニゾン及び6 $\beta$  ヒドロキシブデソニドであり、尿中に未変化体は検出されなかった<sup>6)</sup>。ブデソニドの代謝にはCYP3A4が関与する<sup>7)</sup>(*in vitro*試験)。

#### ホルモテロール

ヒト血漿及び尿中の主代謝物は、ホルモテロールのグルクロン酸抱合体であった。尿中にはO 脱メチル化体のグルクロン酸抱合体も認められた<sup>8)</sup>。ホルモテロールのO 脱メチル化反応には主としてCYP2D6及びCYP2Cが関与する<sup>9)</sup>(*in vitro*試験)。

## 16.5 排泄

健康成人に<sup>3</sup>H標識ブデソニド100μgを静脈内投与したとき、投与後96時間までに投与量の57%が尿中に、34%が糞中に排泄された<sup>9)</sup>(外国人データ)。健康成人に<sup>3</sup>H標識ホルモテロール37μgを経口投与後直ちに<sup>3</sup>H標識ホルモテロール16μgを静脈内持続注入(30分)したとき、投与後168時間までに投与放射能の62%が尿中に、24%が糞中に排泄された<sup>8)</sup>(外国人データ)。

## 16.7 薬物相互作用

16.7.1 健康成人に本剤吸入投与後のブデソニド及びホルモテロール各成分の薬物動態パラメータは、ブデソニド及びホルモテロールの各単剤を投与(タービュレーターを使用)したときと同様であった<sup>10)</sup>(外国人データ)。

16.7.2 健康成人にブデソニド3mg(カプセル剤)とケトコナゾール200mgを併用経口投与したとき、ブデソニドの平均AUCはブデソニド単剤投与時に比べて6.8倍上昇した<sup>11)</sup>。また、ブデソニド1,000μg(加圧式定量噴霧吸入器)を吸入時にイトラコナゾール200mgを経口投与したとき、ブデソニドの平均AUCはブデソニド単剤投与時に比べて4.2倍上昇した<sup>12)</sup>。[10.2参照]

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### (気管支喘息)

##### 17.1.1 国内第II相試験

テオフィリン徐放製剤と吸入ステロイド剤を併用中の成人気管支喘息患者346例を対象とした無作為化二重盲検実薬対照並行群間比較試験において、本剤(ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物)1回1吸入1日2回、又は対照薬(ブデソニドとテオフィリン徐放製剤の併用)1日2回を8週間投与した結果は、下表のとおりであった<sup>13)</sup>。

表1 朝のピークフロー値の投与前からの変化量(L/min)

投与群	症例数	投与前からの変化量 <sup>a)</sup>	群間差 <sup>b)</sup> 95%信頼区間
本剤(ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物)	176	15.2±31.2	8.76 (2.64, 14.88)
対照(ブデソニド+テオフィリン徐放製剤)	170	6.5±26.2	

a) 算術平均±標準偏差、b) 投与前値で調整した平均値の差

副作用発現頻度は、本剤群で8.0%(14/176例)であった。主な副作用は、筋痙縮2.3%(4/176例)、頭痛及び喘息 各1.1%(2/176例)であった。

##### 17.1.2 国内長期投与試験

成人気管支喘息患者138例を対象とした長期投与試験において、本剤1回1吸入、2吸入または4吸入1日2回を52週間投与したとき、肺機能に関連した評価項目の投与前からの推移は下図の通りであった(図1)<sup>14)</sup>。なお、本試験では、組み入れ時のステロイドの用量に応じて本剤1吸入または2吸入1日2回で投与開始し、投与開始2週以降は症状に応じて4吸入1日2回まで適宜増減した。

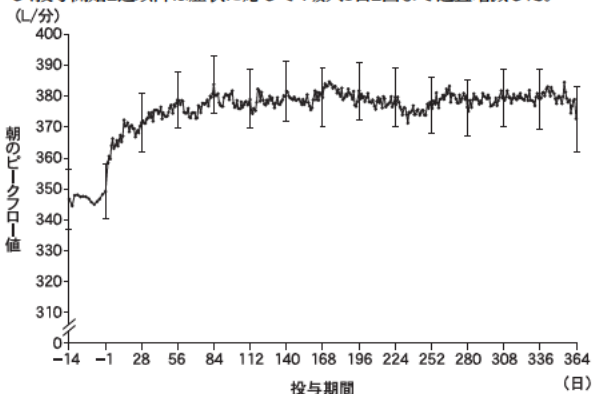


図1 朝のピークフロー値の推移(平均値±標準誤差)

副作用発現頻度は、本剤群で31.9%(44/138例)であった。主な副作用は、発声障害11.6%(16/138例)、動悸5.1%(7/138例)、筋痙縮3.6%(5/138例)、咽喉頭疼痛2.9%(4/138例)であった。

##### 17.1.3 国際共同第III相試験

成人気管支喘息患者2,091例(日本人患者400例を含む)を対象とした無作為化二重盲検実薬対照並行群間比較試験において、本剤1回1吸入1日2回を維持療法として定期吸入することに加えて、発作発現時(咳嗽、喘鳴、胸苦しさ、息切れ等の喘息症状)に本剤または対照薬(テルブタリン硫酸塩の吸入剤<sup>注1)</sup>)を頓用吸入する治療法を52週間行った。本剤を維持療法として定期吸入することに加えて発作発現時に頓用吸入する治療法により、初回の重症急性増悪までの期間が有意に延長し(p=0.0007、ログランク検定)、初回の重症急性増悪のリスクは約30%低下した(図2)。また対照群と比較して重症急性増悪回数は少なく(0.214回/人・年 対 0.307回/人・年)、重症急性増悪を発現した患者の割合についても小さかった(16.2% 対 22.0%)<sup>15)</sup>

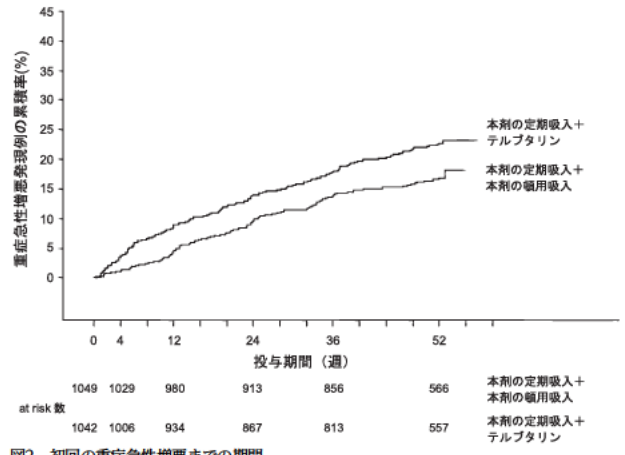


図2 初回の重症急性増悪までの期間

副作用発現頻度は、本剤を維持療法として定期吸入することに加えて発作発現時に頓用吸入する治療法で3.9%(41/1049例)であった。主な副作用は、口腔カンジダ症及び動悸 各0.5%(5/1049例)、発声障害及び細菌性上気道感染 各0.3%(3/1049例)であった。

##### 17.1.4 海外第III相試験

外国人の成人及び思春期気管支喘息患者3,394例を対象とした12ヵ月間の無作為化二重盲検実薬対照並行群間比較試験において、本剤を維持療法として定期吸入(1吸入1日2回)することに加えて発作発現時(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により、対照群(本剤1吸入1日2回の定期吸入に加えて発作発現時にホルモテロール<sup>注2)</sup>を頓用吸入)と比較して、初回の重症急性増悪までの期間が有意に延長し(p=0.0048、ログランク検定)、初回の重症急性増悪のリスクは27%低下した。また、対照群と比較して、重症急性増悪回数は少なかった(0.19回/人・年 対 0.29回/人・年)<sup>16)</sup>。

有害事象発現頻度は、本剤を維持療法として定期吸入することに加えて発作発現時に頓用吸入する治療法で50.2%(556/1107例)であった。主な有害事象は、鼻咽頭炎10.1%(112/1107例)、咽喉炎5.8%(64/1107例)及び上気道感染5.2%(58/1107例)であった。

##### 17.1.5 海外第III相試験

外国人の成人及び思春期気管支喘息患者3,335例を対象とした6ヵ月間の無作為化二重盲検実薬対照並行群間比較試験において、本剤を維持療法として定期吸入(1吸入1日2回)することに加えて発作発現時(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により、対照群(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100/500μg/日の定期吸入に加えて発作発現時にテルブタリン硫酸塩<sup>注1)</sup>を頓用吸入)と比較して、初回の重症急性増悪までの期間が有意に延長し(p=0.0034、ログランク検定)、初回の重症急性増悪のリスクは33%低下した。また、対照群と比較して、重症急性増悪回数は少なかった(0.12回/人・6ヵ月 対 0.19回/人・6ヵ月)<sup>17)</sup>。

有害事象発現頻度は、本剤を維持療法として定期吸入することに加えて発作発現時に頓用吸入する治療法で41.4%(457/1103例)であった。主な有害事象は、上気道感染5.5%(61/1103例)、咽喉炎5.2%(57/1103例)及び鼻咽頭炎4.3%(47/1103例)であった。

##### 17.1.6 海外第III相試験

外国人の成人及び思春期気管支喘息患者2,309例を対象とした26週間の無作為化二重盲検実薬対照並行群間比較試験において、本剤を維持療法として定期吸入(2吸入1日2回投与)することに加えて発作発現時(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により、対照群(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100/1,000μg/日を維持療法として定期的に吸入し、発作発現時にテルブタリン硫酸塩<sup>注1)</sup>を頓用吸入)と比較して重症急性増悪回数は少なかった(0.12回/人・6ヵ月 対 0.16回/人・6ヵ月)が、主要評価項目である初回の重症急性増悪までの期間に関する対比較において有意差は認められなかった(p=0.12、国を層としたCoxの比例ハザードモデル)<sup>18)</sup>。

有害事象発現頻度は、本剤を維持療法として定期吸入することに加えて発作発現時に頓用吸入する治療法で39.2%(451/1151例)であった。主な有害事象は、上気道感染5.6%(64/1151例)、鼻咽頭炎4.7%(54/1151例)及び頭痛3.2%(37/1151例)であった。

注1) テルブタリン硫酸塩の吸入剤は本邦未承認

注2) ホルモテロールの吸入剤は気管支喘息に対して本邦未承認

(慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫))

##### 17.1.7 国際共同第III相試験

慢性閉塞性肺疾患患者1,293例(日本人患者312例を含む)を対象とした12週間の国際共同無作為化二重盲検実薬対照並行群間比較試験<sup>19)</sup>において、本剤2吸入1日2回投与により、ホルモテロールフマル酸塩水和物に比して肺機能が有意に改善した(表2)。

表2 全投与期間中の平均投与前FEV<sub>1</sub>のベースラインに対する比

	本剤群			ホルモテロール群			本剤群のホルモテロール群に対する比 [95%信頼区間] p値 <sup>b)</sup>
	例数	幾何平均値 (CV%)	中央値 (範囲)	例数	幾何平均値 (CV%)	中央値 (範囲)	
ベースライン (L)	635	0.971 (38.254)	0.980 (0.33-2.53)	657	0.945 (37.963)	0.950 (0.31-2.61)	
全投与期間中の平均 <sup>a)</sup> (L)	619	1.021 (41.361)	1.033 (0.35-3.29)	635	0.968 (38.628)	0.967 (0.32-2.58)	
ベースラインに対する比 (%)	618	104.6 (18.7)	102.6 (37.4-311.1)	635	101.5 (16.6)	100.7 (35.1-218.5)	1.032 [1.013, 1.052] (p=0.0011)

a) 投与後4,8及び12週の投与前FEV<sub>1</sub>の幾何平均値  
 b) 国及び投与群を因子、ベースライン値を共変量とした乗法分散分析モデル(対数線形モデル)

更に本剤投与によりホルモテロールに比して増悪回数が減少し(本剤93件、ホルモテロール151件)、増悪を発生した患者の割合についても小さく(本剤11.9%<76/363例>、ホルモテロール16.9%<111/657例>)、初回増悪までの期間が延長した。

副作用発現頻度は、本剤群で4.2%(27/636例)であった。主な副作用は、発声障害1.6%(10/636例)、慢性閉塞性肺炎患者及び食道カンジダ症 各0.5%(3/636例)、肺炎0.3%(2/636例)であった。

### 17.1.8 国内長期投与試験

慢性閉塞性肺炎患者260例を対象とした長期投与試験<sup>20)</sup>において、本剤2吸入1日2回を52週間投与したとき、投与前からのFEV<sub>1</sub>の改善が維持された。

副作用発現頻度は、本剤群で25.4%(33/130例)であった。主な副作用は、肺炎及び発声障害 各3.8%(5/130例)、慢性閉塞性肺炎患者、口腔カンジダ症及び食道カンジダ症 各2.3%(3/130例)であった。

### 17.1.9 海外第III相試験

外国人の慢性閉塞性肺炎患者1,022例を対象とした12ヵ月の無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤2吸入1日2回投与はプラセボ、ブデソニド<sup>注3)</sup>あるいはホルモテロールに比して肺機能を有意に改善した(表3)<sup>21)</sup>。また本剤投与により初回の重度増悪までの期間がプラセボ、ホルモテロールあるいはブデソニド<sup>注3)</sup>に比して有意に延長した(表4)。

有害事象発現頻度は、本剤群で62%(157/254例)であった。主な有害事象は、慢性閉塞性気道疾患19%(49/254例)及び呼吸器感染14%(36/254例)であった。

表3 全投与期間中の平均投与後FEV<sub>1</sub>のベースラインに対する比

	例数	ベースライン (L) <sup>a)</sup>	全投与期間中の平均 (L) <sup>a),b)</sup>	ベースラインに対する調整済み比 (%) <sup>c)</sup>	本剤群の各群に対する比 [95%信頼区間] (%) <sup>c)</sup>	p値 <sup>c)</sup>
本剤群	234	1.11 (0.3-3.1)	1.10 (0.4-2.8)	98.96		
プラセボ群	214	1.14 (0.4-3.3)	0.98 (0.4-3.2)	86.74	114.09 [110.45, 117.84]	<0.001
ブデソニド群	223	1.13 (0.3-3.3)	1.00 (0.4-2.8)	88.88	111.34 [107.82, 114.97]	<0.001
ホルモテロール群	213	1.18 (0.4-2.7)	1.09 (0.4-3.0)	93.93	105.36 [101.99, 108.84]	0.002

a) 幾何平均値(範囲)  
 b) 投与後1, 2, 3, 6, 9及び12ヵ月の幾何平均値  
 c) 国及び投与群を因子、ベースライン値を共変量とした乗法分散分析モデル(対数線形モデル)

表4 初回の重度増悪<sup>注2)</sup>までの期間(日)

	中央値(日)	本剤群の各群に対するハザード比 <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	p値 <sup>b)</sup>
本剤群	254		
プラセボ群	96	0.715[0.562, 0.910]	0.017
ブデソニド群	178	0.773[0.611, 0.980]	0.037
ホルモテロール群	154	0.705[0.558, 0.891]	0.002

注 経口ステロイドまたは抗生物質の使用を必要とした増悪、あるいは入院を必要とした増悪と定義した

a) Cox比例ハザードモデルに基づき算出  
 b) ログランク検定

### 17.1.10 海外第III相試験

外国人の慢性閉塞性肺炎患者812例を対象とした12ヵ月の無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤2吸入1日2回投与はプラセボあるいはブデソニド<sup>注3)</sup>に比して肺機能を有意に改善した(表5)<sup>22)</sup>。また本剤投与により重度増悪回数がプラセボあるいはホルモテロールに比して有意に減少した(表6)。

有害事象発現頻度は、本剤群で65%(136/208例)であった。主な有害事象は、慢性閉塞性気道疾患17%(35/208例)及び呼吸器感染12%(24/208例)であった。

表5 全投与期間中の平均投与後FEV<sub>1</sub>のベースラインに対する比

	例数	ベースライン (L) <sup>a)</sup>	全投与期間中の平均(L) <sup>a),b)</sup>	ベースラインに対する調整済み比 (%) <sup>c)</sup>	本剤群の各群に対する比 [95%信頼区間] (%) <sup>c)</sup>	p値 <sup>c)</sup>
本剤群	201	0.96 (0.4-2.0)	1.08 (0.4-2.9)	111.52		
プラセボ群	185	0.98 (0.4-2.8)	0.95 (0.4-2.3)	97.03	114.94 [110.96, 119.06]	<0.001
ブデソニド群	182	0.98 (0.4-2.3)	1.01 (0.5-2.4)	102.14	109.18 [105.38, 113.12]	<0.001
ホルモテロール群	191	1.00 (0.4-2.7)	1.10 (0.4-3.2)	110.15	101.25 [97.76, 104.86]	0.487

a) 幾何平均値(範囲)  
 b) 投与後1, 2, 3, 6, 9及び12ヵ月の幾何平均値  
 c) 国及び投与群を因子、ベースライン値を共変量とした乗法分散分析モデル(対数線形モデル)

表6 全投与期間中の重度増悪<sup>注2)</sup>回数

	例数	平均回数 <sup>a)</sup> (/人・年)	本剤群の各群に対する比 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	p値 <sup>a),b)</sup>
本剤群	204	1.42		
プラセボ群	201	1.87	0.758[0.586, 0.981]	0.035
ブデソニド群	192	1.59	0.889[0.682, 1.159]	0.385
ホルモテロール群	199	1.84	0.771[0.599, 0.992]	0.043

注 経口ステロイドまたは抗生物質の使用を必要とした増悪、あるいは入院を必要とした増悪と定義した

a) 国及び投与群を因子とし、観察期間(対数)をオフセット変数とし、overdispersionを調整したポアソン分布(対数連結関数)を仮定した一般化線形モデル(ポアソン回帰モデル)  
 b) 有意水準: 両側5%、検定の多重性の調整あり

注3) ブデソニド吸入剤は慢性閉塞性肺炎患者に対して本邦未承認

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

#### ブデソニド

ブデソニドは、特有の動態学的特性を示す糖質コルチコイドである<sup>23)</sup>。吸入ブデソニドは、主に気道組織内で可逆的脂肪酸エステル化を受けるが、この特性はブデソニドの持続的な局所組織結合及び抗炎症作用に寄与すると考えられる<sup>24)</sup>。

#### ホルモテロール/フルメチド

ホルモテロールは長時間作用型のβ<sub>2</sub>刺激剤である<sup>25)</sup>。

#### シムビコート(ブデソニド+ホルモテロール/フルメチド)

気管支保護作用及び肺浮腫抑制作用で認められた相乗作用の機序は明らかになっていないが、長時間作用型吸入β<sub>2</sub>刺激剤のクラスエフェクトと考えられ<sup>26)</sup>、その機序の一つとしてβ<sub>2</sub>刺激剤が糖質コルチコイド受容体の核移行を促進することが提唱されている<sup>27)</sup>。

### 18.2 抗炎症作用

#### ブデソニド

ブデソニドは、*in vitro*において各種炎症性メディエータ及びサイトカインの産生及び遊離を抑制し<sup>28)</sup>、動物モデルへの局所投与によって気道内好酸球数増加<sup>29),30)</sup>、血管透過性亢進<sup>31)</sup>、炎症性肺浮腫形成<sup>32)</sup>及び気道粘液纖毛輸送能低下<sup>33)</sup>に対して抑制作用を示した。

### 18.3 気道過敏反応抑制作用

#### ブデソニド

各種動物喘息モデルにおいて、抗原投与後の即時型及び遅発型喘息反応<sup>34)</sup>、並びに、気道過敏反応<sup>29),30)</sup>を抑制した。

### 18.4 気管支拡張作用

#### ホルモテロール/フルメチド

本薬は迅速かつ持続的な気管支平滑筋弛緩作用を示した<sup>25)</sup>。また、モルモット喘息モデルにおいて、本薬は吸入投与によって経口投与よりも低い用量で抗喘息作用を示し、経口、皮下及び吸入投与のいずれにおいてもサルブタモールより強力な抗喘息作用を示した<sup>35)</sup>。

外国人の成人気管支喘息患者を対象とした試験において、ホルモテロールを単回吸入したとき、吸入投与後3分以内に肺機能(FEV<sub>1</sub>)が有意に改善し、作用は12時間持続した<sup>36)</sup>。

### 18.5 GM-CSF産生の抑制作用

#### シムビコート(ブデソニド+ホルモテロール/フルメチド)

*In vitro*のヒト気管支上皮細胞において、ブデソニドとホルモテロールの同時添加によって、TNF-α刺激GM-CSF産生を単独添加よりも強力に抑制した<sup>37)</sup>。

### 18.6 気管支保護作用及び肺浮腫抑制作用

#### シムビコート(ブデソニド+ホルモテロール/フルメチド)

ラットアレルギーモデルの気管内にブデソニドとホルモテロールを併用投与時、メタコリン誘発気道収縮及び肺浮腫を相乗的に抑制した(各抑制率(%))は、ブデソニド、ホルモテロール、併用の順に、気道収縮: 29.1, 12.9, 73.2, 肺浮腫: 25.9, 15.7, 45.3<sup>38)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

### 19.1 ブデソニド

#### 一般的名称

ブデソニド(Budesonide) (JAN)

#### 化学名

(+)-[(*RS*) 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$  butylenedioxy 11 $\beta$ ,21 dihydroxy 1,4 pregnadiene 3,20 dione]

#### 分子式

C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>

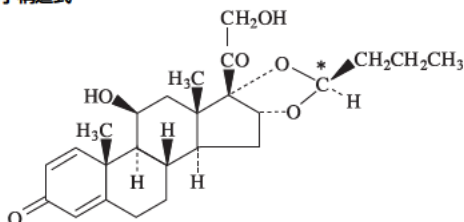
#### 分子量

430.53

#### 性状

ブデソニドは白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノールにやや溶けやすく、アセトニトリル又はエタノール(95)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

#### 化学構造式



\*：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。

#### 融点

約240℃(分解)

### 19.2ホルモテロール fumarate水和物

#### 一般的名称

ホルモテロール fumarate水和物(Formoterol Fumarate Hydrate) (JAN)  
(日局)

#### 化学名

*N* (2 Hydroxy 5 [(*1RS*) 1 hydroxy 2 [(*1RS*) 2 (4 methoxyphenyl) 1 methylethylamino]ethyl]phenyl) formamide hemifumarate monohydrate

#### 分子式

(C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)<sub>2</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>O

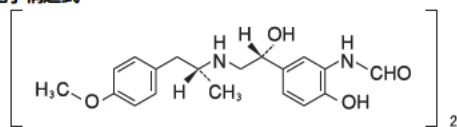
#### 分子量

840.91

#### 性状

ホルモテロール fumarate水和物は白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。酢酸(100)に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水又はエタノール(95)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。本品のメタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。

#### 化学構造式



・ HO<sub>2</sub>C - CH=CH - CO<sub>2</sub>H · 2H<sub>2</sub>O 及び鏡像異性体

#### 融点

約138℃(分解)

### 22. 包装

#### (シムビコートタービュヘイラー30吸入)

[1本,乾燥剤入り]  
[10本,乾燥剤入り]

#### (シムビコートタービュヘイラー60吸入)

[1本,乾燥剤入り]  
[10本,乾燥剤入り]

### 23. 主要文献

- 1) 深瀬広幸 他：アレルギー・免疫, 2009;16(10):1586-602
- 2) 社内資料：ブデソニドの*in vitro* 血漿蛋白結合, 1995
- 3) 社内資料：ホルモテロール fumarate水和物の*in vitro* 血漿蛋白結合 (843 RD 0354) (2009年10月16日承認, CTD2.7.2.2)
- 4) 宮本昭正 他：アレルギーの領域, 1997;4(S 1):18-25
- 5) 社内資料：ホルモテロール吸入投与時の肺内到達率 (SD 037 0602) (2009年10月16日承認, CTD2.7.2.2)
- 6) 社内資料：ブデソニドのヒトにおける代謝排泄, 1984
- 7) Jönsson G, et al. Drug Metab Dispos. 1995;23:137-42

- 8) Rosenborg J, et al. Drug Metab Dispos. 1999;27:1104-16
- 9) 社内資料：ホルモテロールのシトクロムP450阻害作用の検討 (843 RD 0395) (2009年10月16日承認, CTD2.7.2.2)
- 10) 社内資料：シムビコートと各単剤の血漿中濃度の比較 (SD 039 0259) (2009年10月16日承認, CTD2.7.1.2)
- 11) Seidegård J. Clin Pharmacol Ther. 2000;68:13-7
- 12) Raaska K, et al. Clin Pharmacol Ther. 2002;72:362-9
- 13) 大田 健 他：アレルギー・免疫, 2010;17(4):624-38
- 14) 足立 満：アレルギー・免疫, 2010;17(2):266-82
- 15) Atienza T, et al. Respirology. 2013;18(2):354-63
- 16) Rabe KF, et al. Lancet. 2006;368:744-53
- 17) Kuna P, et al. Int J Clin Pract. 2007;61:725-36
- 18) Bousquet J, et al. Respir Med. 2007;101:2437-46
- 19) 社内資料：シムビコートの慢性閉塞性肺疾患患者における国際共同第III相比較試験 (2012年8月10日承認, CTD2.7.3.3)
- 20) 社内資料：シムビコートの日本人慢性閉塞性肺疾患患者における第III相長期投与試験 (2012年8月10日承認, CTD2.7.3.3)
- 21) Calverley PM, et al. Eur Respir J. 2003;22:912-9
- 22) Szafranski W, et al. Eur Respir J. 2003;21:74-81
- 23) Brattsand R, et al. Clin Ther. 2003;25(Suppl C):C28
- 24) Edsbäcker S, et al. Annals of Allergy Asthma & Immunology. 2002;88(6):609-16
- 25) Ullman A, et al. Allergy. 1992;47:384-7
- 26) Barnes PJ. Eur Respir J. 2002;19:182-91
- 27) Roth M, et al. The Lancet. 2002;360:1293-9
- 28) Linden M, et al. Pulm Pharmacol. 1994;7:43-7
- 29) Woolley MJ, et al. J Appl Physiol. 1994;77:1303-8
- 30) 社内資料：呼吸困難症SD系ラットにおける卵白アルブミン誘発気道/肺過敏反応及び炎症細胞に対する作用, 1995
- 31) Svensjö E, et al. Prog Resp Res. 1985;19:173-80
- 32) Brattsand R, et al. Amsterdam, Excerpta Medica. Proceeding from a Symposium in Basel. 1984;145-53
- 33) O' Riordan TG, et al. J Appl Physiol. 1998;85(3):1086-91
- 34) Abraham WM, et al. Bull Eur Physiopathol Respir. 1986;22:387-92
- 35) Ida H. Arzneimittelforschung. 1976;26(7):1337-40
- 36) Selroos O, et al. Pulm Pharmacol Ther. 2002;15:175-83
- 37) Kom SH, et al. Eur Respir J. 2001;17:1070-7
- 38) 社内資料：アレルギーラットモデルの気道過敏性及び炎症に及ぼす影響 (2009年10月16日承認, CTD2.6.2.2)

### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター  
〒530 0011 大阪市北区大深町3番1号  
TEL 0120 189 115  
<https://www.astrazeneca.co.jp>

### 26. 製造販売業者等

#### 26.1 製造販売元

**アストラゼネカ株式会社**  
大阪市北区大深町3番1号

#### 【参考】

本剤のブデソニド用量は、容器(タービュヘイラー)から放出される薬剤量として表記しており、パルミコートタービュヘイラーのブデソニド用量は容器(タービュヘイラー)内で量り取られる薬剤量として表記している。

両薬剤の用量対応は、以下のとおりである。

シムビコートタービュヘイラーとパルミコートタービュヘイラーのブデソニドに関する用量対応表

	ブデソニドの用量	
	シムビコートタービュヘイラー 容器から放出される量 (delivered dose)	パルミコート200 $\mu$ g タービュヘイラー 容器内で量り取られる量 (metered dose)
1回吸入	160 $\mu$ g	200 $\mu$ g
2回吸入	320 $\mu$ g	400 $\mu$ g
4回吸入	640 $\mu$ g	800 $\mu$ g
8回吸入	1280 $\mu$ g	1600 $\mu$ g

®：アストラゼネカグループの登録商標です。  
© AstraZeneca 2009

AstraZeneca

喘息・COPD治療配合剤

ピ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



**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

ピ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

**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

規制区分:

処方箋医薬品<sup>特</sup>

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

	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
販売開始	2013年12月(14吸入用)、2014年12月(30吸入用)			

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 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。]
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	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
有効成分	1ブリスター中 ピランテロールトリフェニル酢酸塩40 $\mu$ g(ピランテロールとして25 $\mu$ g) フルチカゾンフランカルボン酸エステル100 $\mu$ g		1ブリスター中 ピランテロールトリフェニル酢酸塩40 $\mu$ g(ピランテロールとして25 $\mu$ g) フルチカゾンフランカルボン酸エステル200 $\mu$ g	
添加剤	乳糖水和物 <sup>特</sup> 、ステアリン酸マグネシウム			

注) 夾雑物として乳蛋白を含む。

3.2 製剤の性状

販売名	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
剤形・性状	白色の吸入粉末剤			

4. 効能又は効果

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 $\beta_2$ 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 $\beta_2$ 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 $\beta_2$ 刺激剤の併用が必要な場合)

5. 効能又は効果に関連する注意

(気管支喘息)

5.1 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。[8.1、8.2、8.11参照]

(慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解)

5.2 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。[8.1、8.2参照]

6. 用法及び用量

(気管支喘息)

通常、成人にはレルベア100エリプタ1吸入(ピランテロールとして25 $\mu$ g及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして100 $\mu$ g)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(ピランテロールとして25 $\mu$ g及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして200 $\mu$ g)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(ピランテロールとして25 $\mu$ g及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして100 $\mu$ g)を1日1回吸入投与する。

8. 重要な基本的注意

(効能共通)

8.1 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。[5.1、5.2、8.7参照]

8.2 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 $\beta_2$ 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よう患者に注意を与えること。[5.1、5.2、8.11参照]

8.3 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。

8.4 本剤の吸入後に喘鳴の増加を伴う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。

\*8.5 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、中心性漿液性網脈絡膜症を含む)が発現する可能性がある。特に長期間、大量投与の場合には定期的に検査を行い、全身性の作用が認められた場合には患者の症状を観察しながら適切な処置を行うこと。[8.10参照]

8.6 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。[11.1.2参照]

8.7 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、用法及び用量を超えて投与しないよう注意すること。患者に対し、本剤の過度の使用による危険性を理解させ、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。[8.1、13.1参照]

**(気管支喘息)**

8.8 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。

8.9 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。

8.10 吸入ステロイド剤の投与により全身性の作用が発現する可能性があるため、吸入ステロイド剤の投与量は患者毎に喘息をコントロールできる最少用量に調節すること。[8.5参照]

8.11 本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対して、短時間作動型吸入 $\beta_2$ 刺激剤(例えば吸入用サルブタモール硫酸塩)等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、患者の生命が脅かされる可能性があるため、患者の症状に応じてステロイド療法の強化(本剤のより高用量製剤への変更等)を考慮すること。[5.1、8.2参照]

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意**

**9.1 合併症・既往歴等のある患者**

**9.1.1 結核性疾患又は感染症(有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症を除く)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。

**9.1.2 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。

**9.1.3 糖尿病の患者**

血糖が上昇するおそれがある。

**9.3 肝機能障害患者**

**9.3.1 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。[16.6.2参照]

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ピランテロールの高用量の吸入又は皮下投与により、ウサギの胎児に眼瞼開存、口蓋裂などの所見及び発育抑制が報告されている。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、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(ラット)、及び流産(ウサギ)が報告されている。

**9.6 授乳婦**

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。他の $\beta_2$ 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。ラットの授乳期にピ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)。

**9.7 小児等**

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

**10. 相互作用**

フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びピランテロールトリフェニル酢酸塩は、主としてCYP3A4で代謝される。[16.4参照]

**10.2 併用注意(併用に注意すること)**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 リトナビル ケトコナゾール(経口剤：国内未発売) エリスロマイシン等 [16.7.1参照]	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、血中のピ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。
$\beta$ 遮断薬	本剤の作用が減弱するおそれがある。	$\beta$ 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 [17.3.1参照]	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。

**11. 副作用**

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分にに行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

**11.1 重大な副作用**

**11.1.1 アナフィラキシー反応(頻度不明)**

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。

**11.1.2 肺炎(0.5%)**

[8.6参照]

**11.2 その他の副作用**

	1%以上	1%未満	頻度不明
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	食道カンジダ症
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、気管支痙攣
消化器		腹痛	
筋骨格系		関節痛、背部痛、筋痙攣、骨折	
その他		高血糖	発熱

**13. 過量投与**

**13.1 症状**

本剤の過量投与により $\beta$ 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、外国人健康成人にピランテロール・フルチカゾンフランカルボン酸エステル100・800 $\mu$ g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。[8.7、17.3.1参照]

**14. 適用上の注意**

**14.1 薬剤交付時の注意**

**14.1.1 吸入前**

- (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。

**14.1.2 吸入時**

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)。

14.1.3 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喉声の予防のため)。ただし、うがい困難な患者には、うがいではなく、口腔内をすすぐよう指導すること。

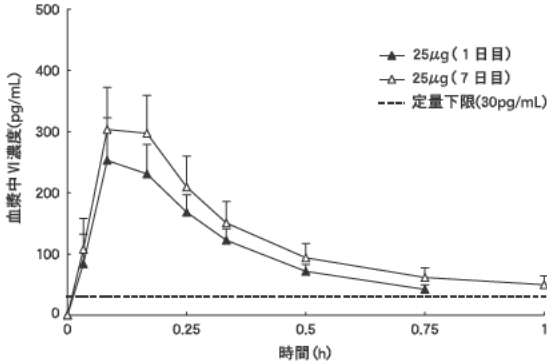
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

(1) ビランテロール単剤投与時の血中濃度

健康成人男性12例にビランテロール(以下、VI)25 $\mu$ g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)した時の血漿中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<sup>1)</sup>。



健康成人男性にVI単剤の25 $\mu$ gを1日1回7日間吸入投与した時の血漿中VI濃度推移(平均値+標準偏差、12例)

健康成人男性にVI単剤の25 $\mu$ gを1日1回7日間吸入投与した時の血漿中VIの薬物動態パラメータ

投与日	$C_{max}$ (pg/mL)	$t_{max}$ (h) <sup>注1)</sup>	$AUC_{0-1}$ (pg·h/mL) <sup>注2)</sup>
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) <sup>注3)</sup>
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

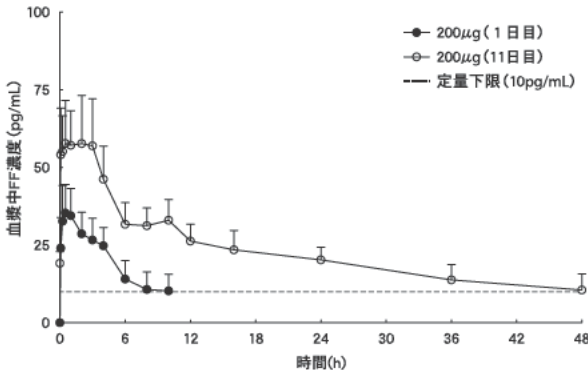
注1)中央値(範囲)

注2) $AUC_{0-1}$ :投与0時間から1時間までのAUC

注3)6例

(2) フルチカゾンフランカルボン酸エステル単剤投与時の血中濃度

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)200 $\mu$ g、400 $\mu$ g又は800 $\mu$ gを単回及び1日1回7日間反復吸入投与した時<sup>1)</sup>、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、 $t_{1/2}$ は約24~33時間(幾何平均値)であった。血漿中FFの曝露量( $AUC$ 及び $C_{max}$ )は200~800 $\mu$ gの投与量増加の割合にはほぼ比例して増加した。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。FF 200 $\mu$ g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)した時の血漿中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。



健康成人男性にFF単剤の200 $\mu$ gを単回及び1日1回7日間吸入投与した時の血漿中FF濃度推移(平均値+標準偏差)(1及び11日目、12例)

健康成人男性にFF単剤の200 $\mu$ gを単回及び1日1回7日間吸入投与した時の血漿中FFの薬物動態パラメータ

投与日	$C_{max}$ (pg/mL)	$t_{max}$ (h) <sup>注1)</sup>	$AUC$ (pg·h/mL) <sup>注2)</sup>
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( $AUC_{0-t}$ )

11日目:投与0時間から投与間隔のAUC( $AUC_{0-t}$ )

(3) VI・FF投与時の血中濃度

健康成人男性16例にVI・FF 50・800 $\mu$ g<sup>注)</sup>を単回吸入投与した時の血漿中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、血漿中FFのみかけの消失半減期は約27時間であった。

また、健康成人16例にVI・FF 100・800 $\mu$ g<sup>注)</sup>を単回吸入投与した時の血漿中VIのみかけの消失半減期は約2.5時間であった(外国人データ)。

健康成人男性にVI・FF 50・800 $\mu$ gを単回吸入投与した時の血漿中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) <sup>注1)</sup>	$AUC_{0-t}$ (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)

16.1.2 気管支喘息患者

気管支喘息患者にVI・FF又はFF単剤を反復吸入投与した時の曝露量の推定値(母集団薬物動態解析)は以下のとおりである。

気管支喘息患者にVI・FF又はFF単剤を反復吸入投与した時の血漿中の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( $\mu$ g)	VI			FF		
	例数	$C_{max}$ (pg/mL)	$AUC_{0-24}$ (pg·h/mL)	例数	$C_{max}$ (pg/mL)	$AUC_{0-24}$ (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) <sup>注1)</sup>	232.2 (226.0, 238.5) <sup>注1)</sup>
VI・FF 25・200				471	30.0 (29.1, 30.8) <sup>注1)</sup>	471.6 (459.0, 484.2) <sup>注1)</sup>

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。

16.1.3 慢性閉塞性肺疾患患者

慢性閉塞性肺疾患患者にVI・FFを反復吸入投与した時の曝露量の推定値(母集団薬物動態解析)は以下のとおりである。

慢性閉塞性肺疾患患者にVI・FFを反復吸入投与した時の血漿中の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( $\mu$ g)	VI			FF		
	例数	$C_{max}$ (pg/mL)	$AUC_{0-24}$ (pg·h/mL)	例数	$C_{max}$ (pg/mL)	$AUC_{0-24}$ (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)

16.3 分布

16.3.1 分布容積

健康成人16例にVI 55 $\mu$ g及びFF 250 $\mu$ gを静脈内投与した時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66Lであった(外国人データ)。

16.3.2 血漿蛋白結合率

*In vitro*でのVI及びFFのヒト血漿蛋白結合率は、それぞれ93.9及び99%超であった。

16.3.3 血球移行

*In vitro*でのVI(50~500ng/mL)及びFF(0.2~5ng/mL)のヒト血液/血漿比は、それぞれ0.73~0.81及び0.55~0.67であった。

16.4 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。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人5例に<sup>14</sup>C-FF 2mgを単回経口投与した時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。健康成人6例に<sup>14</sup>C-VI 200 $\mu$ gを単回経口投与した時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(外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能低下者

重度の腎機能低下者 (CLCr: 30mL/分未満) 及び健康成人各9例にVI・FF 25・200µgを1日1回7日間吸入投与した時、健康成人に比べて投与7日目の血漿中のVIのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24</sub>はそれぞれ8及び56%増加し、FFのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24</sub>はそれぞれ4及び9%低下した(外国人データ)。

16.6.2 肝機能低下者

軽度及び中等度の肝機能低下者 (Child-Pughスコア: A又はB) 及び健康成人各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<sup>(注)</sup>した時のFFのAUC<sub>0-24</sub>は健康成人に比べて最大約3倍に増加した。投与量で補正したFFの曝露量は中等度及び重度の肝機能低下者 (Child-Pughスコア: B又はC) で同程度であった。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日間投与した時のVIのC<sub>max</sub>及びAUCは健康成人と同様であった(外国人データ)。[9.3.1参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

健康成人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時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<sub>0-24</sub>及びC<sub>max</sub>はそれぞれ65及び22%増加し、FFのAUC<sub>0-24</sub>及びC<sub>max</sub>はそれぞれ36及び33%増加した(外国人データ)。[10.2参照]

<sup>(注)</sup>本剤の承認された通常用量は、VI・FF 25・100µg 1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はVI・FF 25・200µg 1日1回吸入投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(気管支喘息)

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

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において、VI・FF 25・100µgを1日1回吸入投与した時の結果は下表のとおりであった<sup>(2)</sup>。

		VI・FF 25・100µg群	FF 100µg群	プラセボ群
トラフ FEV <sub>1</sub> (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] <sup>(注)</sup>	0.172 [0.087, 0.258]	0.136 [0.051, 0.222]	
	p値 <sup>(注)</sup>	p<0.001	p=0.002	
	FF 100µg群との差 [95%信頼区間] <sup>(注)</sup>	0.036 [-0.048, 0.120]		
p値 <sup>(注)</sup>	p=0.405			

平均値±標準偏差(例数)

<sup>(注)</sup>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

副作用発現頻度は、VI・FF 25・100µg群で7%(14/201例)であった。主な副作用は、口腔カンジダ症2%(4/201例)であった。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験

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において、VI・FF 25・200µgを1日1回吸入投与した時の結果は下表のとおりであった<sup>(3)</sup>。

		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 <sub>1</sub> (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] <sup>(注)</sup>	0.210 [0.127, 0.294]	0.018 [-0.066, 0.102]	
	p値 <sup>(注)</sup>	p<0.001		
	FF 200µg群との差 [95%信頼区間] <sup>(注)</sup>	0.193 [0.108, 0.277]		
p値 <sup>(注)</sup>	p<0.001			

平均値±標準偏差(例数)

<sup>(注)</sup>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

副作用発現頻度は、VI・FF 25・200µg群で9%(17/197例)であった。主な副作用は、発声障害3%(5/197例)であった。

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験

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において、VI・FF 25・100µgを1日1回吸入投与した時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<sup>(4)</sup>。

	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] <sup>(注)</sup>	0.795 [0.642, 0.985]	
p値 <sup>(注)</sup>	p=0.036	

<sup>(注)</sup>投与群、ベースラインのFEV<sub>1</sub>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<sub>1</sub>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] <sup>(注)</sup>	0.083 [0.044, 0.123]	
p値 <sup>(注)</sup>	p<0.001	

平均値±標準偏差(例数)

<sup>(注)</sup>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

副作用発現頻度は、VI・FF 25・100µg群で7%(69/1009例)であった。主な副作用は、発声障害1%(12/1009例)、頭痛1%未満(9/1009例)、口腔咽頭痛1%未満(6/1009例)、上気道感染1%未満(5/1009例)、筋痙攣1%未満(5/1009例)、口腔カンジダ症1%未満(4/1009例)、咳嗽1%未満(3/1009例)、カンジダ症1%未満(3/1009例)であった。

17.1.4 国内第Ⅲ相試験

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、VI・FF 25・100µg及びVI・FF 25・200µg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<sup>(5)</sup>。副作用発現頻度は、VI・FF 25・100µg群で23%(14/60例)、VI・FF 25・200µg群で28%(26/93例)であった。主な副作用は、VI・FF 25・100µg群で発声障害8%(5/60例)、口腔カンジダ症5%(3/60例)及び口腔咽頭不快感5%(3/60例)であった。VI・FF 25・200µg群では口腔カンジダ症14%(13/93例)、発声障害5%(5/93例)であった。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験

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、VI・FF 25・100µg 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<sub>1</sub>加重平均値(0～24時間)の投与前からの変化量の調整治療群間差: -0.037L(95%信頼区間-0.088, 0.015L, p=0.162)]<sup>(6)</sup>。副作用発現頻度は、VI・FF 25・100µg群で5%(19/403例)であった。主な副作用は、咳嗽1%未満(3/403例)、発声障害1%未満(3/403例)であった。

(慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫))

17.1.6 国際共同第Ⅲ相試験

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、VI・FF 25・100µgを1日1回12週間投与した時のトラフFEV<sub>1</sub>(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] <sup>(注)</sup>	0.034 [0.014, 0.055]	
p値 <sup>(注)</sup>	p=0.001	

平均値±標準偏差(例数)

<sup>(注)</sup>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

副作用発現頻度は、VI・FF 25・100µg群で2%(20/806例)であった。主な副作用は、口腔カンジダ症1%未満(4/806例)、上気道感染1%未満(3/806例)であった。

17.1.7 国内第Ⅲ相試験

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、VI・FF 25・100µg(60例)を1日1回投与したところ、治療期間を通しFEV<sub>1</sub>の改善が維持された<sup>(7)</sup>。副作用発現頻度は、VI・FF 25・100µg群で20%(12/60例)であった。主な副作用は、発声障害10%(6/60例)、尿中遊離コルチゾール減少3%(2/60例)であった。

17.1.8 海外第Ⅲ相試験

慢性閉塞性肺疾患患者1622例を対象に実施した52週間の二重盲検比較試験において、VI・FF 25・100µg 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<sup>8)</sup>。

	VI・FF 25・100 $\mu$ g群	VI 25 $\mu$ g群
症例数	403例	409例
年間発現率 <sup>注1)</sup>	0.70(401)	1.05(407)
年間発現率比 [95%信頼区間] <sup>注2)</sup>	0.66 [0.54, 0.81]	
p値 <sup>注2)</sup>	p<0.001	
減少率 [95%信頼区間] <sup>注2)</sup>	34% [19, 46]	

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<sub>1</sub>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

副作用発現頻度は、VI・FF 25・100 $\mu$ g群で16%(64/403例)であった。主な副作用は、口腔カンジダ症7%(29/403例)であった。

#### 17.1.9 海外第Ⅲ相試験

慢性閉塞性肺疾患患者1633例を対象に実施した52週間の二重盲検比較試験において、VI・FF 25・100 $\mu$ g 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<sup>8)</sup>。

	VI・FF 25・100 $\mu$ g群	VI 25 $\mu$ g群
症例数	403例	409例
年間発現率 <sup>注1)</sup>	0.90(401)	1.14(402)
年間発現率比 [95%信頼区間] <sup>注2)</sup>	0.79 [0.64, 0.97]	
p値 <sup>注2)</sup>	p=0.024	
減少率 [95%信頼区間] <sup>注2)</sup>	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<sub>1</sub>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

副作用発現頻度は、VI・FF 25・100 $\mu$ g群で17%(70/403例)であった。主な副作用は、口腔カンジダ症8%(32/403例)であった。

#### 17.1.10 海外第Ⅲ相試験

慢性閉塞性肺疾患患者519例を対象に実施したVI・FF 25・100 $\mu$ g 1日1回投与とSALM・FP 50・250 $\mu$ g 1日2回投与を比較した二重盲検比較試験の結果、FEV<sub>1</sub>加重平均値(0~24時間)の変化量において、投与群間に有意差が認められた[FEV<sub>1</sub>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)]<sup>9)</sup>。

副作用発現頻度は、VI・FF 25・100 $\mu$ g群で3%(7/260例)であった。すべての副作用の発現頻度は1%未満(それぞれ1/260例)であり、口腔カンジダ症、膿疱性皮疹、咽頭紅斑、肺塞栓症、咽喉絞扼感、扁桃肥大、動悸、高血糖、筋肉痛、振戦、発熱、血圧上昇であった。

#### 17.1.11 海外第Ⅲ相試験

慢性閉塞性肺疾患患者511例を対象に実施したVI・FF 25・100 $\mu$ g 1日1回投与とSALM・FP 50・250 $\mu$ g 1日2回投与を比較した二重盲検比較試験の結果、FEV<sub>1</sub>加重平均値(0~24時間)の変化量において、投与群間に有意差は認められなかった[FEV<sub>1</sub>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)]<sup>9)</sup>。

副作用発現頻度は、VI・FF 25・100 $\mu$ g群で4%(11/259例)であった。主な副作用は、中咽頭カンジダ症1%(3/259例)であった。

### 17.3 その他

#### 17.3.1 心電図に対する影響

健康成人男女73例にVI・FF 25・200 $\mu$ g又はVI・FF 100・800 $\mu$ g<sup>注)</sup>を1日1回7日間、反復吸入投与した時の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・200 $\mu$ g群の投与後30分で4.5(6.9)msec、VI・FF 100・800 $\mu$ g<sup>注)</sup>群の投与後30分で9.6(12.0)msecであった(外国人データ)。<sup>[10.2, 13.1参照]</sup>

注)本剤の承認された通常用量は、VI・FF 25・100 $\mu$ g1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はVI・FF 25・200 $\mu$ g1日1回吸入投与である。

### 18. 薬効薬理

#### 18.1 作用機序

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等の作用を介して抗炎症作用を示す<sup>10)</sup>。VIは長時間作用型吸入 $\beta$ 2刺激剤であり、アデニル酸シクラーゼを活性化し細胞内の環状アデノシン-リン酸を増加させることで、気管支平滑筋を弛緩させる。

#### 18.2 抗炎症作用

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- $\alpha$ 誘発IL-8放出抑制作用を増強した。

FFはラットの卵白アルブミン誘発肺好酸球増加症モデル等の複数のアレルギー疾患モデルにおける症状を抑制した<sup>10)</sup>。

#### 18.3 気管支収縮に対するVIの作用

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。

### 19. 有効成分に関する理化学的知見

#### (ピランテロールトリフェニル酢酸塩)

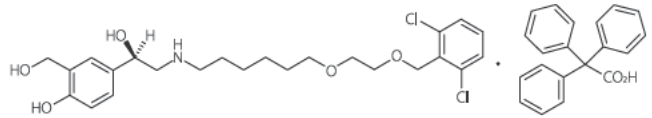
一般的名称:ピランテロールトリフェニル酢酸塩(Vilanterol Trifenatate)

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<sub>24</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>5</sub>・C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>

分子量: 774.77

化学構造式:



性状: 白色の粉末である。

#### (フルチカゾンフランカルボン酸エステル)

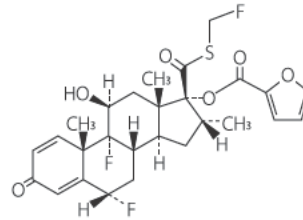
一般的名称:フルチカゾンフランカルボン酸エステル(Fluticasone Furoate)

化学名:6 $\alpha$ ,9-Difluoro-17 $\beta$ -[(fluoromethylsulfanyl)carbonyl]-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\alpha$ -yl furan-2-carboxylate

分子式: C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S

分子量: 538.58

化学構造式:



性状: 白色の粉末である。

### 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

### 22. 包装

〈レルベア100エリプタ14吸入用〉

14吸入用[トレイ、乾燥剤入り]×1

〈レルベア100エリプタ30吸入用〉

30吸入用[トレイ、乾燥剤入り]×1

〈レルベア200エリプタ14吸入用〉

14吸入用[トレイ、乾燥剤入り]×1

〈レルベア200エリプタ30吸入用〉

30吸入用[トレイ、乾燥剤入り]×1

### 23. 主要文献

- 1) Nakahara N, et al. : Int J Clin Pharmacology and Therapeutics. 2013 ; 51(8) : 660-671
- 2) Bleecker ER, et al. : J Allergy Clin Immunol Pract. 2014 ; 2(5) : 553-561
- 3) O' Byrne PM, et al. : Eur Respir J. 2014 ; 43(3) : 773-782
- 4) Bateman ED, et al. : Thorax. 2014 ; 69(4) : 312-319
- 5) 村木 正人ほか：アレルギー・免疫. 2013 ; 20(10) : 1496-1511
- 6) Woodcock A, et al. : Chest. 2013 ; 144(4) : 1222-1229
- 7) 南方 良章ほか：呼吸. 2013 ; 32(10) : 956-967
- 8) Dransfield MT, et al. : Lancet Respir Med. 2013 ; 1(3) : 210-223
- 9) Dransfield MT, et al. : Respir Med. 2014 ; 108(8) : 1171-1179
- 10) McCormack PL, et al. : Drugs. 2007 ; 67 : 1905-1915

### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007(9 : 00~17 : 45/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX : 0120-561-047(24時間受付)

### 26. 製造販売業者等

#### 26.1 製造販売元

**グラクソ・スミスクライン株式会社**

東京都港区赤坂 1-8-1

<http://jp.gsk.com>

フルティフォーム 50 エアゾール 56 吸入用  
フルティフォーム 50 エアゾール 120 吸入用

(フルチカゾンプロピオン酸エステル/ホルモテロールフマル酸塩水和物)

## 第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

### 1.8 添付文書(案)

## 目次

略語及び専門用語一覧表.....	3
1.8.1 効能・効果、用法・用量及びその設定理由 .....	4
1.8.1.1 効能・効果の案並びにその設定根拠.....	4
1.8.1.2 用法・用量の案及びその設定根拠.....	4
1.8.2 使用上の注意(案)及びその設定理由 .....	7
1.8.3 引用文献.....	8

## 略語及び専門用語一覧表

略語及び専門用語	用語の説明
ICS	Inhaled corticosteroid : 吸入ステロイド薬
LABA	Long acting $\beta_2$ -agonist : 長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬
pMDI	Pressurised metered dose inhaler : 加圧噴霧式定量吸入剤(器)
QOL	Quality of life : 生活の質

## 1.8.1 効能・効果、用法・用量及びその設定理由

### 1.8.1.1 効能・効果の案並びにその設定根拠

#### 1.8.1.1.1 効能・効果の案

気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入  $\beta_2$  刺激剤の併用が必要な場合)

#### 1.8.1.1.2 効能・効果の案の設定根拠

フルティフォームは ICS であるフルチカゾンプロピオン酸エステル(以下、フルチカゾン)と LABA であるホルモテロールフマル酸塩水和物(以下、ホルモテロール)の 2 つの有効成分を配合した、加圧噴霧式定量吸入器(pMDI)を用いた吸入剤である。本邦では既に成人に対して、「気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入  $\beta_2$  刺激剤の併用が必要な場合)」の効能・効果で承認されている。

小児気管支喘息の治療は、成人と同様に気道炎症に対する抗炎症治療を中心とした長期管理が推奨されており、ICS が基本治療となる。ICS と LABA の配合剤は、ICS でコントロール状態が良好にならない場合に使用が推奨されており、本邦ではフルチカゾン/サルメテロールキシナホ酸塩配合剤(以下、SFC)が成人に加えて小児に対しても「気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入  $\beta_2$  刺激剤の併用が必要な場合)」の効能・効果で承認されている<sup>1)</sup>。

フルティフォームの小児気管支喘息患者に対する有効性及び安全性は、国内での第 III 相比較試験(KRP108P-A301 試験)及び長期投与試験(KRP108P-A302 試験)と、海外での第 III 相比較試験(FLT3506 試験及び FLT3502 試験)、長期投与試験(FLT3502 Extension phase 試験)及び第 II 相薬力学的試験(FLT2504 試験)により評価した。その結果、フルティフォームのフルチカゾンに対する優越性、SFC に対する非劣性及びフルティフォーム長期投与時の有効性が確認された。また、フルティフォームの安全性はフルチカゾン及び SFC と比較して大きな違いを示さず、フルティフォームの長期投与時も安全性に問題は認められなかった。

以上より、小児気管支喘息の薬物療法は成人と基本的に同様であること、フルティフォームは小児気管支喘息に対して臨床的に有効かつ安全であると判断されることから、小児に対する効能・効果を成人と同一にした。

#### 1.8.1.2 用法・用量の案及びその設定根拠

##### 1.8.1.2.1 用法・用量の案

フルティフォームの小児に対する用法・用量は以下のとおり設定した(下線部を追加)。

##### 成人

通常、成人には、フルティフォーム 50 エアゾール(フルチカゾンプロピオン酸エステルとして 50  $\mu\text{g}$  及びホルモテロールフマル酸塩水和物として 5  $\mu\text{g}$ )を 1 回 2 吸入、1 日 2 回投与する。

なお、症状に応じてフルティフォーム 125 エアゾール(フルチカゾンプロピオン酸エステルとして 125  $\mu\text{g}$  及びホルモテロールフマル酸塩水和物として 5  $\mu\text{g}$ )を 1 回 2~4 吸入、1 日 2 回投与する。

##### 小児

通常、小児には、フルティフォーム 50 エアゾール(フルチカゾンプロピオン酸エステルとして 50  $\mu\text{g}$  及びホルモテロールフマル酸塩水和物として 5  $\mu\text{g}$ )を 1 回 2 吸入、1 日 2 回投与する。

##### 1.8.1.2.2 用法・用量の案及びその設定根拠

フルティフォームの日本人小児気管支喘息患者での用法・用量は、国内試験(成人)及び海外試

験(成人及び小児)の各年齢区分での有効性及び薬物動態の比較により、海外と同じ申請用法・用量である1回2吸入(100/10 µg/回)、1日2回投与を選択した(2.7.3.4)。この用法・用量でフルティフォームの小児気管支喘息患者に対する有効性及び安全性を確認した KRP108P-A301 試験、KRP108P-A302 試験、FLT3506 試験、FLT3502 試験及び FLT3502 Extension phase 試験の結果を以下に示した。

(1) 国内第 III 相比較試験(KRP108P-A301 試験)

日本人小児気管支喘息患者でのフルティフォーム 100/10 µg、1日2回投与の SFC 100/50 µg、1日2回投与に対する非劣性を検討するため、多施設共同無作為化非盲検実薬対照 2 群 2 期クロスオーバー試験を実施した。その結果、フルティフォーム 100/10 µg の 1 日 2 回投与は、呼吸機能で SFC 100/50 µg に対する非劣性を示し、喘息症状及び発作治療薬使用回数で SFC 100/50 µg と同程度の改善を示した(2.5.4.3.1)。また、フルティフォームの安全性は SFC と同程度であった(2.5.5.4.1.1)。

(2) 海外第 III 相比較試験(FLT3506 試験)

外国人小児気管支喘息患者でのフルティフォーム 100/10 µg、1日2回投与のフルチカゾン 100 µg、1日2回投与に対する優越性及び SFC 100/50 µg、1日2回投与に対する非劣性を検討するため、多施設共同無作為化二重盲検実薬対照並行群間試験を実施した。その結果、フルティフォーム 100/10 µg の 1 日 2 回投与は、呼吸機能でフルチカゾン 100 µg に対する優越性及び SFC 100/50 µg に対する非劣性を示し、喘息症状、発作治療薬使用回数及び QOL で SFC 100/50 µg と同程度の改善を示した(2.5.4.3.2)。また、フルティフォームの安全性はフルチカゾン及び SFC と同程度であった(2.5.5.4.1.2)。

(3) 海外第 III 相比較試験(FLT3502 試験)

外国人小児気管支喘息患者でのフルティフォーム 100/10 µg、1日2回投与の SFC 100/50 µg、1日2回投与に対する非劣性を検討するため、多施設共同無作為化非盲検実薬対照並行群間試験を実施した。その結果、フルティフォーム 100/10 µg の 1 日 2 回投与は、呼吸機能で SFC 100/50 µg に対する非劣性を示し、喘息症状で SFC 100/50 µg と同程度の改善を示した(2.5.4.3.3)。また、フルティフォームの安全性は SFC と同程度であった(2.5.5.4.1.3)。

(4) 国内長期投与試験(KRP108P-A302 試験)

日本人小児気管支喘息患者でのフルティフォーム 100/10 µg の長期投与時の安全性及び有効性を確認するため、多施設共同非盲検非対照試験を実施した。その結果、フルティフォーム 100/10 µg の 1 日 2 回投与は、呼吸機能、喘息症状、発作治療薬使用回数及び QOL を改善させ、その改善は 24 週の投与期間を通して維持された(2.5.4.5.1)。また、フルティフォーム長期投与時の安全性に問題は認められなかった(2.5.5.4.1.4)。

(5) 海外長期投与試験(FLT3502 Extension phase 試験)

外国人小児気管支喘息患者でのフルティフォーム 100/10 µg の長期投与時の安全性及び有効性を確認するため、FLT3502 試験を完了した患者に KRP-108 100/10 µg を 24 週間延長投与する多施設共同非盲検非対照試験を実施した。その結果、FLT3502 試験で認められた呼吸機能の改善が、24 週の投与期間を通して維持された(2.5.4.5.2)。また、フルティフォーム長期投与時の安全性に問題は認められなかった(2.5.5.4.1.5)。

以上より、フルティフォームの1回2吸入(100/10 µg/回)、1日2回投与の小児気管支喘息患者に対する有効性及び安全性が確認されたことから、小児に対する用法・用量を「通常、小児には、フルティフォーム 50 エアゾール(フルチカゾンプロピオン酸エステルとして 50 µg 及びホルモテロールフマル酸塩水和物として 5 µg)を1回2吸入、1日2回投与する。」と設定した。

## 1.8.2 使用上の注意(案)及びその設定理由

本申請は小児を対象とした「用法及び用量」の製造販売承認事項一部変更承認申請であることから、小児に特有の注意喚起以外の部分については、既承認医薬品と同じ使用上の注意とした。

また、本剤の使用上の注意(案)の作成にあたっては、平成 29 年 6 月 8 日薬生発 0608 第 1 号「医療用医薬品添付文書の記載要領について」及び平成 29 年 6 月 8 日薬生安発 0608 第 1 号「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」に準拠し、設定した。

本項では、小児適応に関連して設定する予定の使用上の注意について記載した。

使用上の注意(案)	設定根拠																																			
<p><b>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</b></p> <p><b>9.7 小児等</b></p> <p><b>9.7.1 長期間投与する場合には、身長等の経過の観察を十分行うこと。また使用にあたっては、使用法を正しく指導すること。全身ステロイド剤と比較し可能性は低い、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。なお、小児等に対しては国内での 24 週間を超える臨床試験は実施していない。</b></p> <p><b>9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児又は 5 歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。</b></p>	<p>小児等へ吸入ステロイド剤を投与する場合の一般的な注意事項として設定した。</p> <p>また、小児の国内臨床試験(A301、A302 試験)における投与期間と対象年齢(下限)を示した。</p>																																			
<p><b>11. 副作用</b></p> <p>次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p><b>11.1 重大な副作用</b></p> <p><b>11.1.1 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)</b> 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。</p> <p><b>11.1.2 重篤な血清カリウム値低下(頻度不明)</b> 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。[9.1.7、9.1.10、10.2、13.1 参照]</p> <p><b>11.1.3 肺炎(0.42%)</b></p> <p><b>11.2 その他の副作用</b></p>	<p>本剤の成人での国内第 III 相単盲検比較試験及び国内第 III 相長期投与試験における安全性の試験結果、並びに小児の国内臨床試験(A301、A302 試験)における安全性の試験結果を基に設定した。</p>																																			
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>1~5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>口腔・呼吸器</td> <td>嗄声</td> <td>口腔・呼吸器感染症、口腔・咽喉頭症状(疼痛、不快感)、喘息、口内炎</td> <td>口腔内乾燥</td> <td>咳嗽、味覚異常</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>不整脈、動悸</td> <td>心電図異常、高血圧</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td></td> <td>γ-GTP 増加、ALT 増加、血中ビリルビン増加</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td></td> <td>振戦、めまい</td> <td></td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td></td> <td></td> <td>発疹・蕁麻疹</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>CK 増加</td> <td>血中コルチゾール減少、白血球数増加、倦怠感、筋痙縮、胸部不快感</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明	口腔・呼吸器	嗄声	口腔・呼吸器感染症、口腔・咽喉頭症状(疼痛、不快感)、喘息、口内炎	口腔内乾燥	咳嗽、味覚異常	循環器		不整脈、動悸	心電図異常、高血圧		肝臓			γ-GTP 増加、ALT 増加、血中ビリルビン増加		精神神経系			振戦、めまい		過敏症			発疹・蕁麻疹		その他		CK 増加	血中コルチゾール減少、白血球数増加、倦怠感、筋痙縮、胸部不快感		
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明																																
口腔・呼吸器	嗄声	口腔・呼吸器感染症、口腔・咽喉頭症状(疼痛、不快感)、喘息、口内炎	口腔内乾燥	咳嗽、味覚異常																																
循環器		不整脈、動悸	心電図異常、高血圧																																	
肝臓			γ-GTP 増加、ALT 増加、血中ビリルビン増加																																	
精神神経系			振戦、めまい																																	
過敏症			発疹・蕁麻疹																																	
その他		CK 増加	血中コルチゾール減少、白血球数増加、倦怠感、筋痙縮、胸部不快感																																	

### 1.8.3 引用文献

- 1) 日本小児アレルギー学会作成. 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2017. 東京：株式会社協和企画； 2017.

\*\*202y年mm月改訂（第x版、用法及び用量変更）

\*2020年2月改訂

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
87229

貯法：室温保存

有効期間：24箇月

喘息治療配合剤

処方箋医薬品<sup>注</sup>

フルチカゾンプロピオン酸エステル/ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤

**フルティフォーム<sup>®</sup>** 50エアゾール56吸入用

**フルティフォーム<sup>®</sup>** 50エアゾール120吸入用

**フルティフォーム<sup>®</sup>** 125エアゾール56吸入用

**フルティフォーム<sup>®</sup>** 125エアゾール120吸入用

Flutiform Aerosol

	50エアゾール56吸入用	50エアゾール120吸入用
承認番号	22500AMX01797000	22500AMX01799000
販売開始	2013年11月	2014年12月
	125エアゾール56吸入用	125エアゾール120吸入用
承認番号	22500AMX01798000	22500AMX01800000
販売開始	2013年11月	2014年12月

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

## 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 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させるおそれがある。]
- 2.2 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- 2.3 デスマプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）を投与中の患者 [10.1参照]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	フルティフォーム	
	50エアゾール 56吸入用/120吸入用	125エアゾール 56吸入用/120吸入用
有効成分	フルチカゾンプロピオン酸エステル	
	1回噴霧量 <sup>※</sup> 中50 $\mu$ g	1回噴霧量 <sup>※</sup> 中125 $\mu$ g
	ホルモテロールフマル酸塩水和物	
	1回噴霧量 <sup>※</sup> 中5 $\mu$ g	1回噴霧量 <sup>※</sup> 中5 $\mu$ g
添加剤	クロモグリク酸ナトリウム、無水エタノール、 1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘptaフルオロプロパン	

※：容器内で量り取られる量

### 3.2 製剤の性状

販売名	フルティフォーム	
	50エアゾール 56吸入用/120吸入用	125エアゾール 56吸入用/120吸入用
剤形・性状	用時作動により一定量の薬液が噴霧される吸入エアゾール剤である。	

## 4. 効能又は効果

### 気管支喘息

（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 $\beta_2$ 刺激剤の併用が必要な場合）

### 5. 効能又は効果に関連する注意

- \*\* 5.1 患者、保護者又はそれに代わ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。
- 5.2 本剤の投与開始前には、患者の喘息症状を比較的安定な状態にしておくこと。特に、喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態のときには原則として本剤は使用しないこと。

### \*\*6. 用法及び用量

#### 成人

通常、成人には、フルティフォーム50エアゾール（フルチカゾンプロピオン酸エステルとして50 $\mu$ g）及びホルモテロールフマル酸塩水和物として5 $\mu$ g）を1回2吸入、1日2回投与する。なお、症状に応じてフルティフォーム125エアゾール（フルチカゾンプロピオン酸エステルとして125 $\mu$ g）及びホルモテロールフマル酸塩水和物として5 $\mu$ g）を1回2～4吸入、1日2回投与する。

#### 小児

通常、小児には、フルティフォーム50エアゾール（フルチカゾンプロピオン酸エステルとして50 $\mu$ g）及びホルモテロールフマル酸塩水和物として5 $\mu$ g）を1回2吸入、1日2回投与する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

症状の緩解がみられた場合は、治療上必要最小限の用量を投与し、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。

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は既に起きている気管支喘息の発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、毎日規則正しく使用すること。
- 8.2 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。また、患者に対し、過度の使用による危険性について理解させ、用法・用量を超えて使用しないよう注意を与えること。[13.1参照]
- 8.3 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 $\beta_2$ 刺激剤等の他の適切な薬剤を使用するよう患者に注意を与えること。また、その薬剤の使用量が増加したり、あるいは効果が十分でなくなってきた場合には、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し医師の治療を求めるよう患者に注意を与えること。そのような状態では患者の生命が脅かされる可能性があるため、患者の症状に応じてステロイド療法強化（本剤のより高用量製剤への変更等）を考慮すること。
- 8.4 感染を伴う喘息症状の増悪がみられた場合には、ステロイド療法強化と感染症の治療を考慮すること。
- 8.5 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。
- 8.6 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、吸入ステロイド剤の投与により全身性の作用（クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障を含む）が発現する可能性があるため、吸入ステロイド剤の投与量は患者毎に喘息をコントロールできる最少用量に調節すること。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。
- 8.7 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。
- 8.8 本剤を含む吸入ステロイド剤投与後に、潜在していた基礎疾患である好酸球性多発血管炎性肉芽腫症にみられる好酸球増多症がまれにあらわれることがある。この症状は通常、全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って発現しており、本剤との直接的な因果関係は確立されていない。本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の症状（しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等の血管炎症状等）に注意すること。

8.9 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、めまい、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。

8.10 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. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 結核性疾患の患者

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。

##### 9.1.2 感染症（有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症を除く）の患者

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。

##### 9.1.3 甲状腺機能亢進症の患者

甲状腺ホルモンの分泌を亢進させるおそれがある。

##### 9.1.4 高血圧の患者

血圧を上昇させるおそれがある。

##### 9.1.5 心疾患のある患者

$\beta_1$ 作用により症状を増悪させるおそれがある。

##### 9.1.6 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。

##### 9.1.7 低カリウム血症の患者

$\text{Na}^+/\text{K}^+$  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。  
[11.1.2参照]

##### 9.1.8 気管支粘液の分泌が著しい患者

本剤の肺内での作用を確実にするため、本剤の吸入に先立って、分泌がある程度減少するまで他剤を使用すること。

##### 9.1.9 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者

全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また、必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。これらの患者では副腎皮質機能不全となっていることが考えられる。

##### 9.1.10 低酸素血症の患者

血清カリウム値をモニターすることが望ましい。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。  
[11.1.2参照]

#### 9.3 肝機能障害患者

##### 9.3.1 重度の肝機能障害患者

本剤の成分であるフルチカゾンプロピオン酸エステル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。

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。フルチカゾンプロピオン酸エステル1.6  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上/ホルモテロールフマル酸塩水和物0.16  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上をウサギに吸入投与したときに、胎児の発育抑制及び催奇形性が認められている。

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットにおいて、フルチカゾンプロピオン酸エステル及びホルモテロールは乳汁への移行が報告されている。

#### \*\*9.7 小児等

9.7.1 長期間投与する場合には、身長等の経過の観察を十分行うこと。また使用にあたっては、使用法を正しく指導すること。全身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。なお、小児等に対しては国内での24週間を超える臨床試験は実施していない。

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

#### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

## 10. 相互作用

フルチカゾンプロピオン酸エステルは、主として肝チトクロームP-450 3A4 (CYP3A4) で代謝される。  
[16.4参照]

### 10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デスマプレシン酢酸塩水和物 ミニリンメルト (男性における夜間多尿による夜間頻尿) [2.3参照]	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	機序不明。

### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 リトナビル等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。特に、リトナビルとフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤の併用により、クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等が報告されている。	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。
カテコールアミン アドレナリン インプレナリン等	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがあるため、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 [11.1.2参照]	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。
ステロイド剤 プレドニゾン ベタメタゾン等 [11.1.2参照]		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 [11.1.2参照]		
$\beta$ 遮断剤 アテノロール等	ホルモテロールの作用を減弱する可能性がある。	$\beta$ 受容体において競合的に拮抗する。
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。

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

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。

#### 11.1.2 重篤な血清カリウム値低下（頻度不明）

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。  
[9.1.7、9.1.10、10.2、13.1参照]

#### 11.1.3 肺炎（0.42%）

## 11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
口腔・呼吸器	嘔声	口腔・呼吸器感染症、口腔・咽喉頭症状（疼痛、不快感）、喘息、口内炎	口腔内乾燥	咳嗽、味覚異常
循環器		不整脈、動悸	心電図異常、高血圧	
肝臓			$\gamma$ -GTP増加、ALT増加、血中ビリルビン増加	
精神神経系			振戦、めまい	
過敏症			発疹・蕁麻疹	
その他		CK増加	血中コルチゾール減少、白血球数増加、倦怠感、筋痙縮、胸部不快感	

## 13. 過量投与

### 13.1 症状

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、 $\beta$ 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。

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。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。[8.2、11.1.2参照]

### 13.2 処置

過量投与後に本剤を減量する際は、患者の管理を十分にしながら徐々に行うこと。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

#### 14.1.1 吸入前

- (1) 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。
- (2) エアゾール剤の噴霧と吸入の同調が難しいと考えられる患者にはスプレー（吸入用補助器）を使用させることが望ましい。

#### 14.1.2 吸入時

良く振ってから使用させること。

#### 14.1.3 吸入後

口腔カンジダ症又は嘔声の予防のため、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。

#### 14.1.4 保管時

- (1) 内側のアルミ容器をアダプターから外さないこと。
- (2) 噴霧口のつまりを避けるため、少なくとも週1回以上アダプターの吸入口の外側と内側を乾いた布やティッシュペーパーでよく拭き、清潔に保管すること。
- (3) アルミ容器は絶対に濡らさないこと（噴霧口がつまる原因となる）。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 健康成人への単回投与

健康成人男子各12例にそれぞれ、フルティフォーム50エアゾール1回2吸入（フルチカゾンプロピオン酸エステル100 $\mu$ g/ホルモテロールフマル酸塩水和物10 $\mu$ g）又はフルティフォーム125エアゾール1回4吸入（フルチカゾンプロピオン酸エステル500 $\mu$ g/ホルモテロールフマル酸塩水和物20 $\mu$ g）を1日2回、7日間反復投与したときの初回投与後のフルチカゾンプロピオン酸エステル及びホルモテロールの血漿中濃度は、いずれも速やかに最高濃度（ $C_{max}$ ）に達した<sup>1)</sup>。

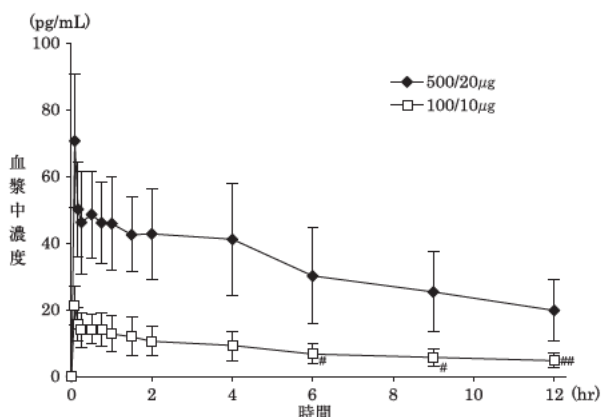


図1 フルチカゾンプロピオン酸エステル/ホルモテロールフマル酸塩水和物を単回吸入投与後の血漿中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度 (n=12 平均値±標準偏差 #:n=11 #:n=9)

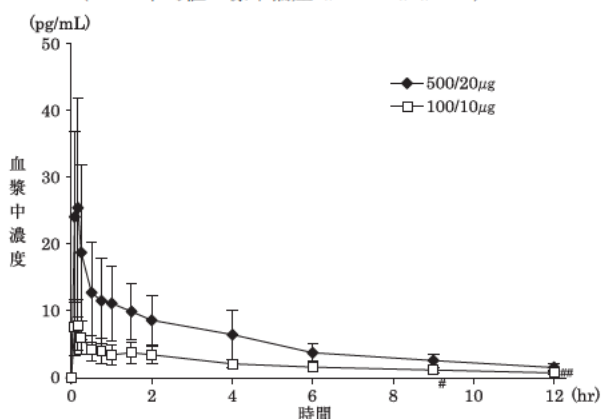


図2 フルチカゾンプロピオン酸エステル/ホルモテロールフマル酸塩水和物を単回吸入投与後の血漿中ホルモテロール濃度 (n=12 平均値±標準偏差 #:n=11 #:n=10)

表1 単回吸入投与後のフルチカゾンプロピオン酸エステル及びホルモテロールの薬物動態パラメータ

成分名 投与量 ( $\mu$ g)	$C_{max}$ (pg/mL)	$t_{max}$ (hr)	AUC <sub>0-12</sub> (pg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
フルティフォーム50エアゾール 1回2吸入				
フルチカゾン プロピオン酸 エステル100	21.3 ±5.68	0.0833 (0.0833, 0.250)	92.0 ±40.4	7.43 ±2.80
ホルモテロール フマル酸塩 水和物10	8.43 ±4.13	0.125 (0.0833, 0.167)	23.9 ±7.68	4.63 ±2.39
フルティフォーム125エアゾール 1回4吸入				
フルチカゾン プロピオン酸 エステル500	70.9 ±19.5	0.0833 (0.0833, 0.500)	395 ±155	8.29 ±1.79
ホルモテロール フマル酸塩 水和物20	26.3 ±15.9	0.0833 (0.0833, 0.167)	64.4 ±26.5	4.54 ±1.08

(n=12 平均値±標準偏差、 $t_{max}$ は中央値（最小値，最大値）)

### 16.1.2 健康成人への反復投与

健康成人男子各12例にそれぞれ、フルティフォーム50エアゾール1回2吸入（フルチカゾンプロピオン酸エステル100 $\mu$ g/ホルモテロール fumarate 水和物10 $\mu$ g）又はフルティフォーム125エアゾール1回4吸入（フルチカゾンプロピオン酸エステル500 $\mu$ g/ホルモテロール fumarate 水和物20 $\mu$ g）を1日2回、7日間反復投与したとき、フルチカゾンプロピオン酸エステル及びホルモテロールの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-12}$ は、投与7日目には定常状態に達していると考えられ、単回投与に比べ、いずれの用量も2~3倍であった。

7日間反復投与後のフルチカゾンプロピオン酸エステル及びホルモテロールの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-12}$ は、ほぼ投与量に比例して増加し、また、半減期はそれぞれ約15時間及び約10時間であった<sup>1)</sup>。

表2 1日2回7日間反復吸入投与後のフルチカゾンプロピオン酸エステル及びホルモテロールの薬物動態パラメータ

成分名 1回投与量 ( $\mu$ g)	$C_{max}$ (pg/mL)	$t_{max}$ (hr)	$AUC_{0-12}$ (pg $\cdot$ hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
フルティフォーム50エアゾール 1回2吸入				
フルチカゾン プロピオン酸 エステル100	37.9 $\pm$ 10.7	0.0833 (0.0833, 0.0833)	228 $\pm$ 91.2	14.2 $\pm$ 3.45
ホルモテロール fumarate 水和物10	13.2 $\pm$ 4.31	0.0833 (0.0833, 1.00)	44.4 $\pm$ 6.62	8.96 $\pm$ 3.03
フルティフォーム125エアゾール 1回4吸入				
フルチカゾン プロピオン酸 エステル500	162 $\pm$ 67.8	0.0833 (0.0833, 0.500)	1240 $\pm$ 681	16.7 $\pm$ 2.98
ホルモテロール fumarate 水和物20	35.1 $\pm$ 18.5	0.0833 (0.0833, 0.167)	111 $\pm$ 33.2	11.6 $\pm$ 3.46

(n=12 平均値 $\pm$ 標準偏差、 $t_{max}$ は中央値 (最小値, 最大値))

### 16.3 分布

ヒト血漿中におけるフルチカゾンプロピオン酸エステル及びホルモテロールの蛋白結合率は、それぞれ81~95%<sup>2)</sup>及び61~64%<sup>3)</sup>であった (*in vitro*)。

### 16.4 代謝

フルチカゾンプロピオン酸エステルの主代謝物である17 $\beta$ -カルボン酸体への代謝には、CYP3A4が関与する (*in vitro*)<sup>4)</sup>。健康被験者に<sup>3</sup>H標識フルチカゾンプロピオン酸エステルを1mg又は16mg経口投与したとき、投与後168時間までの尿中に未変化体は検出されず、17 $\beta$ -カルボン酸体及びグルクロン酸抱合体が認められた。糞中には未変化体及び主要代謝物として17 $\beta$ -カルボン酸体が認められた (外国人データ)<sup>5)</sup>。ホルモテロールのO-脱メチル化にはCYP2D6、2C19、2C9及び2A6が関与する (*in vitro*)<sup>3)</sup>。

健康被験者に<sup>3</sup>H標識ホルモテロール37 $\mu$ gを経口投与後直ちに<sup>3</sup>H標識ホルモテロール16 $\mu$ gを静脈内持続注入 (30分) したとき、投与後168時間までの血漿及び尿中の主代謝物はホルモテロールのグルクロン酸抱合体であり、尿中にはO-脱メチル化体のグルクロン酸抱合体も認められた (外国人データ)<sup>6)</sup>。[10. 参照]

### 16.5 排泄

健康被験者に<sup>3</sup>H標識フルチカゾンプロピオン酸エステルを1mg又は16mg経口投与したとき、投与後168時間までの尿中に投与放射能の1~5%が、糞中に投与放射能の約90%以上が排泄された (外国人データ)<sup>5)</sup>。

健康被験者に<sup>3</sup>H標識ホルモテロール37 $\mu$ gを経口投与後直ちに<sup>3</sup>H標識ホルモテロール16 $\mu$ gを静脈内持続注入 (30分) したとき、投与後168時間までに投与放射能の62%が尿中に、24%が糞中に排泄された (外国人データ)<sup>6)</sup>。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する成績

#### 17.1.1 国内第Ⅲ相単盲検比較試験 (成人)

成人気管支喘息患者455例を対象にした無作為化単盲検並行群間比較試験において、フルティフォーム50エアゾール1回2吸入（フルチカゾンプロピオン酸エステル100 $\mu$ g/ホルモテロール fumarate 水和物10 $\mu$ g）、又は実薬対照としてフルチカゾンプロピオン酸エステル100 $\mu$ gを1日2回、8週間投与した時の結果は下表の通りであった<sup>7)</sup>。

副作用発現頻度は本剤投与群で9.6% (22/228例)、対照薬投与群で6.2% (14/227例)であった。主な副作用は、本剤投与群で発声障害2.2% (5/228例)、CK増加1.8% (4/228例)、動悸0.9% (2/228例)であった。

表1 朝のピークフロー値のベースラインからの変化量 (L/min)

薬剤 (1回投与量)	ベース ライン	投与8週 間後まで の平均値	変化量	群間差 [両側95% 信頼区間] <sup>a)</sup> p値 <sup>a)</sup>
フルティフォーム 50エアゾール 1回2吸入 (フルチカゾン プロピオン酸エ ステル100 $\mu$ g/ ホルモテ ロール fumarate 水和物10 $\mu$ g)	349.7 $\pm$ 84.8 (228)	380.2 $\pm$ 90.3 (228)	30.5 $\pm$ 30.1 (228)	20.63 [15.47, 25.80] p<0.0001
対照 (フルチカゾン プロピオン酸エ ステル100 $\mu$ g)	344.2 $\pm$ 81.0 (227)	353.6 $\pm$ 81.1 (226)	9.9 $\pm$ 25.9 (226)	

平均値 $\pm$ 標準偏差 (例数)

a) 投与群及びベースラインの%ピークフローを説明変数とした共分散分析モデル

#### 17.1.2 国内第Ⅲ相長期投与試験 (成人)

成人気管支喘息患者244例を対象とした長期投与試験において、観察期間中に使用した吸入ステロイド剤の用量に基づき、フルティフォーム50エアゾール1回2吸入（フルチカゾンプロピオン酸エステル100 $\mu$ g/ホルモテロール fumarate 水和物10 $\mu$ g）、フルティフォーム125エアゾール1回2吸入（フルチカゾンプロピオン酸エステル250 $\mu$ g/ホルモテロール fumarate 水和物10 $\mu$ g）、又はフルティフォーム125エアゾール1回4吸入（フルチカゾンプロピオン酸エステル500 $\mu$ g/ホルモテロール fumarate 水和物20 $\mu$ g）の3用量のいずれかを1日2回で投与を開始し、症状に応じて増量減量を可能として、52週間投与した。肺機能に関する評価指標の推移は下図の通りであった<sup>8)</sup>。

本剤100/10 $\mu$ g~500/20 $\mu$ g投与における副作用発現頻度は32.4% (79/244例)であった。主な副作用は、発声障害8.2% (20/244例)、CK増加及び喘息2.5% (6/244例)、動悸、口内炎、咽頭炎及び口腔咽頭不快感1.6% (4/244例)、鼻咽頭炎、血中コルチゾール減少及び $\gamma$ -GTP増加1.2% (3/244例)であった。

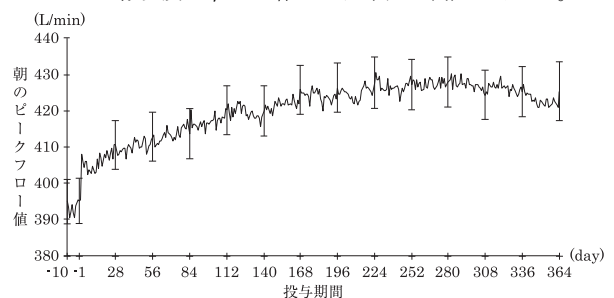


図1 朝のピークフロー値の推移 (平均値 $\pm$ 標準偏差)

### \*\*17.1.3 国内第Ⅲ相非盲験クロスオーバー比較試験（小児）

小児気管支喘息患者87例を対象として、フルティフォーム50エアゾール1回2吸入（フルチカゾンプロピオン酸エステル100 μg /ホルモテロールフマル酸塩水和物10 μg）、又は実薬対照としてフルチカゾンプロピオン酸エステル100 μg/サルメテロールキシナホ酸塩50 μgをそれぞれ1日2回、2週間投与する無作為化非盲験クロスオーバー比較試験を実施した時の結果（PPS）は下表の通りであった。投与2週間後の朝のピークフロー値のベースラインからの変化量において対照薬に対する本剤の非劣性が示された<sup>9)</sup>。

副作用発現頻度は本剤投与群で2.5%（2/81例）、対照薬投与群で0%（0/86例）であった。副作用は、本剤投与群で頭痛及び振戦1.2%（1/81例）であった。

表2 朝のピークフロー値のベースラインからの変化量（L/min）

薬剤 (1回投与量)	ベース ライン <sup>a)</sup>	投与 2週時 <sup>b)</sup>	ベースラ インから の変化量 <sup>c)</sup>	群間差 [両側95% 信頼区間] <sup>d)</sup>
フルティフォーム 50エアゾール 1回2吸入 (フルチカゾンプロ ピオン酸エステル 100 μg/ホルモテ ロールフマル酸塩 水和物10 μg)	215.4 ±71.3 (81)	233.5 ±78.1 (76)	20.1 ±3.1 (76)	0.93 [-4.57, 6.43] <sup>d)</sup>
対照 (フルチカゾンプロ ピオン酸エステル 100 μg/サルメテ ロールキシナホ酸 塩50 μg)		231.0 ±75.6 (79)	19.1 ±3.1 (79)	

平均値±標準偏差（例数）

ベースラインからの変化量：最小二乗平均値±標準誤差（例数）

a) 治験薬投与期1の開始日直前7日間の平均値

b) 過去7日間の平均値

c) 投与群、時期及び順序を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデル

d) 非劣性マージンは-15L/minと設定された

### \*\*17.1.4 国内第Ⅲ相長期投与試験（小児）

小児気管支喘息患者53例を対象として、フルティフォーム50エアゾール1回2吸入（フルチカゾンプロピオン酸エステル100 μg /ホルモテロールフマル酸塩水和物10 μg）を1日2回、24週間投与した。投与24週間後の朝のピークフロー値のベースラインからの変化量は21.4L/minであった<sup>10)</sup>。

副作用発現頻度は9.4%（5/53例）であった。副作用は、コルチゾール減少3.8%（2/53例）、口内炎、尿中蛋白陽性及び口腔咽頭不快感1.9%（1/53例）であった。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

フルチカゾンは合成副腎皮質ステロイドであり、グルココルチコイド受容体を介した抗炎症作用により、気管支喘息の症状を改善する。ホルモテロールはβ<sub>2</sub>受容体を刺激して細胞内cAMPを上昇させ、平滑筋を弛緩させて気管支を拡張し、気管支喘息の症状を改善する。

フルチカゾンとホルモテロールの相乗作用の機序として、フルチカゾンで誘導されるグルココルチコイド応答配列（GRE）依存性転写活性をホルモテロールが増強することが示されている。

#### 〈フルチカゾン〉

### 18.2 グルココルチコイド受容体親和性

フルチカゾンのグルココルチコイド受容体に対するヒト肺組織での親和性は0.5nmol/Lであった（*in vitro*）<sup>11)、12)</sup>。

### 18.3 抗炎症作用

18.3.1 フルチカゾンの吸入投与は、抗原（OVA：卵白アルブミン）を感作させ、同抗原で誘発したモルモットにおけるBALF（気管支肺胞洗浄液）中の好酸球、リンパ球及びマクロファージ増加を抑制した<sup>13)</sup>。

18.3.2 フルチカゾンの吸入投与は、抗原（OVA）を感作させ、同抗原で誘発したモルモットにおける気管上皮の好酸球浸潤を抑制し、メサコリンによる気道収縮感度の増大を抑制した<sup>14)</sup>。

#### 〈ホルモテロール〉

### 18.4 β<sub>2</sub>受容体親和性及び選択性

ホルモテロールのβ<sub>2</sub>受容体に対する親和性はヒト受容体発現細胞では8.63（-logK<sub>D</sub>）であった。また、β<sub>2</sub>受容体に対する親和性はβ<sub>1</sub>受容体及びβ<sub>3</sub>受容体（それぞれの-logK<sub>D</sub>：6.11及び5.82）の331倍及び646倍であった（*in vitro*）<sup>15)</sup>。

### 18.5 喘息様症状に対する作用

ホルモテロールの吸入投与は、モルモットにおけるヒスタミン誘発型喘息様症状を抑制し、ED<sub>50</sub>は経口投与の1/22であった<sup>16)</sup>。

### 18.6 気道収縮反応に対する作用

ホルモテロールの吸入投与は、抗原（OVA）を感作させ、同抗原で誘発したモルモットにおけるIAR（即時性の喘息様反応）及びLAR（遅発性の喘息反応）の気道のコンダクタンス（SG<sub>aw</sub>）低下を抑制し、BALF中の総細胞数、マクロファージ、好酸球、好中球及びリンパ球数の増加を抑制した<sup>17)</sup>。

#### 〈フルチカゾンとホルモテロール〉

### 18.7 相乗作用

ホルモテロールは、ヒト気管上皮細胞株（BEAS-2B）のフルチカゾンで誘導されるGRE依存性転写活性を増強した（*in vitro*）<sup>18)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

#### 〈フルチカゾンプロピオン酸エステル〉

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

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

分子式：C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S

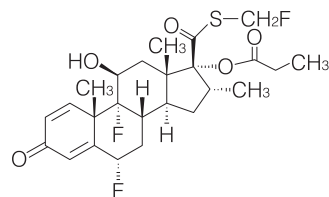
分子量：500.57

融点：272～273℃

性状：白色又はほとんど白色の粉末である。

*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトン又はジクロロメタンにやや溶けにくく、エタノール（96%）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



#### 〈ホルモテロールフマル酸塩水和物〉

一般名：ホルモテロールフマル酸塩水和物  
(Formoterol Fumarate Hydrate) [JAN]

化学名：*N*-(2-Hydroxy-5-[(1*RS*)-1-hydroxy-2-[(1*RS*)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethylamino]ethyl]phenyl)formamide hemifumarate monohydrate

分子式：(C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>)<sub>2</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>O

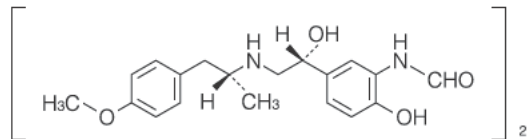
分子量：840.91

融点：約138℃（分解）

性状：白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

酢酸（100）に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水又はエタノール（95）に極めて溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

化学構造式：



・ HO<sub>2</sub>C—CH=CH—CO<sub>2</sub>H ・ 2H<sub>2</sub>O 及び鏡像異性体

## 20. 取扱い上の注意

- 20.1 30℃以上の場所に保管しないこと。
- 20.2 アルミ容器は火中に投入しないこと。
- 20.3 地方自治体により定められたアルミ容器の廃棄処理法に従うこと。

## 22. 包装

〈フルティフォーム50エアゾール56吸入用〉

吸入器：1個

〈フルティフォーム50エアゾール120吸入用〉

吸入器：1個

〈フルティフォーム125エアゾール56吸入用〉

吸入器：1個

〈フルティフォーム125エアゾール120吸入用〉

吸入器：1個

## 23. 主要文献

- 1) 社内資料：フルティフォームの第I相臨床薬理試験（2013年9月20日承認、CTD2.7.6.2.1）
- 2) Daniel, M. J. et al. :基礎と臨床. 1992 ;26(6) :2011-2030
- 3) Cheer, S. M. et al. :Am. J. Respir. Med. 2002 ;1(4) :285-300
- 4) Pearce, R. E. et al. :Drug. Metab. Dispos. 2006 ;34 :1035-1040
- 5) Harding, S. M. :Respir. Med. 1990 ;84 :25-29
- 6) Rosenborg, J. et al. :Drug. Metab. Dispos. 1999 ;27(10) :1104-1116
- 7) 大田健, 他. :アレルギー・免疫. 2013 ;20 :1671-1685
- 8) 東田有智, 他. :アレルギー・免疫. 2013 ;20 :1686-1704
- \*\*9) 社内資料：KRP-108第III相比較試験-小児気管支喘息患者を対象としたKRP-108の非盲検、実薬対照、クロスオーバー比較試験-(20XX年XX月XX日承認、CTD2.5.4.3.1)
- \*\*10) 社内資料：KRP-108第III相長期試験-小児気管支喘息患者を対象とした KRP-108の非盲検、非対照、長期投与試験-(20XX年XX月XX日承認、CTD2.5.4.5.1)
- 11) Johnson, M. et al. :J. Allergy Clin. Immunol. 1998 ;101 :S434-S439
- 12) Valotis, A. et al. :Respir. Res. 2007 ;8 :54
- 13) Johnson, M. et al. :Int. Arch. Allergy. Immunol. 1995 ;107 :439-440
- 14) Lawrence, T. E. et al. :J. Pharmacol. Exp. Ther. 1998 ;284 :222-227
- 15) Baker, J. G. :Br. J. Pharmacol. 2010 ;160 :1048-1061
- 16) Ida, H. :Arzneim. Forsch. 1976 ;26 :1337-1340
- 17) Sugiyama, H. et al. :J. Allergy Clin. Immunol. 1992 ;89 :858-866
- 18) Kaur, M. et al. :Mol. Pharmacol. 2008 ;73 :203-214

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

杏林製薬株式会社 くすり情報センター

〒101-8311 東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

電話 0120-409341

受付時間 9:00～17:30（土・日・祝日を除く）

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

杏林製薬株式会社

東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

杏林製薬株式会社

東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

フルティフォーム 50 エアゾール 56 吸入用  
フルティフォーム 50 エアゾール 120 吸入用

(フルチカゾンプロピオン酸エステル/ホルモテロールフマル酸塩水和物)

## 第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

### 1.9 一般的名称に係る文書

## 目次

1.9	一般的名称に係る文書.....	3
1.9.1	フルチカゾンプロピオン酸エステル.....	3
1.9.2	ホルモテロールフマル酸塩水和物.....	3

## 1.9 一般的名称に係る文書

### 1.9.1 フルチカゾンプロピオン酸エステル

Japanese Accepted Name for Pharmaceuticals (JAN) :

(日本名) フルチカゾンプロピオン酸エステル

(英名) Fluticasone Propionate

化学名 :

*S*-Fluoromethyl 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ -methyl-3-oxo-17 $\alpha$ -propionyloxyandrost-1,4-diene-17 $\beta$ -carbothioate (IUPAC)

International Non-Proprietary Name (INN) :

fluticasone

### 1.9.2 ホルモテロールフマル酸塩水和物

Japanese Accepted Name for Pharmaceuticals (JAN) :

(日本名) ホルモテロールフマル酸塩水和物

(英名) Formoterol Fumarate Hydrate

化学名 :

*N*-(2-Hydroxy-5-{(1*RS*)-1-hydroxy-2-[(1*RS*)-2-(4-methoxyphenyl)-1-methylethylamino]ethyl}-phenyl)formamide hemifumarate monohydrate (IUPAC)

International Non-Proprietary Name (INN) :

formoterol

フルティフォーム 50 エアゾール 56 吸入用  
フルティフォーム 50 エアゾール 120 吸入用

(フルチカゾンプロピオン酸エステル/ホルモテロールフマル酸塩水和物)

## 第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

### 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ ..... 3

## 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 $\beta_2$ 刺激剤の併用が必要な場合)					
用法・用量	<p>通常、成人には、フルティフォーム 50 エアゾール(フルチカゾンプロピオン酸エステルとして 50 <math>\mu\text{g}</math> 及びホルモテロールフマル酸塩水和物として 5 <math>\mu\text{g}</math>)を1回2吸入、1日2回投与する。</p> <p>なお、症状に応じてフルティフォーム 125 エアゾール(フルチカゾンプロピオン酸エステルとして 125 <math>\mu\text{g}</math> 及びホルモテロールフマル酸塩水和物として 5 <math>\mu\text{g}</math>)を1回2~4吸入、1日2回投与する。</p>					
劇薬等の指定	製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しない、処方箋医薬品					
市販名及び有効成分・分量	<p>原体：フルチカゾンプロピオン酸エステル ホルモテロールフマル酸塩水和物</p> <p>製剤：フルティフォーム 50 エアゾール 56 吸入用 (1噴霧中、フルチカゾンプロピオン酸エステルとして 46 <math>\mu\text{g}</math>、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 4.5 <math>\mu\text{g}</math> を含有する。1吸入器で56回吸入できる。) フルティフォーム 125 エアゾール 56 吸入用 (1噴霧中、フルチカゾンプロピオン酸エステルとして 115 <math>\mu\text{g}</math>、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 4.5 <math>\mu\text{g}</math> を含有する。1吸入器で56回吸入できる。)</p> <p>フルティフォーム 50 エアゾール 120 吸入用 (1噴霧中、フルチカゾンプロピオン酸エステルとして 46 <math>\mu\text{g}</math>、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 4.5 <math>\mu\text{g}</math> を含有する。1吸入器で120回吸入できる。)</p> <p>フルティフォーム 125 エアゾール 120 吸入用 (1噴霧中、フルチカゾンプロピオン酸エステルとして 115 <math>\mu\text{g}</math>、ホルモテロールフマル酸塩水和物として 4.5 <math>\mu\text{g}</math> を含有する。1吸入器で120回吸入できる。)</p>					
毒性	[亜急性(反復)吸入毒性]					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ) (フルチカゾンプロピオン酸エステル/ホルモテロールフマル酸塩水和物)	無毒性量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ )	主な所見
	ラット	14日間	吸入投与	114/5.9、 181/9.36、 417/21.9	体重減少傾向が認められたため設定できず	体重減少、赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリットの増加、網状赤血球数、白血球数及びリンパ球数の減少、トロンボプラスチン及びトロンボプラスチン時間の延長。血漿中のグルコース、中性脂肪、リン脂質、カリウム、総蛋白、アルブミン及びグロブリン濃度の増加、ALT 及び GLDH(グルタミン酸デヒドロゲ

						ナーゼ)活性の増加、副腎束状帯の萎縮、骨髄の萎縮、脾臓及び胸腺におけるリンパ球の欠乏及び皮膚の萎縮性変化
	ラット	13 週間	吸入 投与	10/1.0、34/3.5、 97/9.8	10/1.0	体重、体重増加量及び摂餌量の減少、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット及びヘモグロビン分布幅の増加、平均赤血球容積、赤血球分布幅、平均赤血球血色素量、低分化網赤血球数及び好中球数の軽度増加、中分化網赤血球数、白血球数、リンパ球数、好酸球数及び好塩基球数の減少、血小板数の軽度減少、トロンボプラスチン時間の軽度短縮。グルコース、クレアチニン及びクロールの軽度減少、総ビリルビン、ALT、中性脂肪、ナトリウム、カリウム、カルシウム、総蛋白、アルブミン及びグロブリン濃度の軽度増加。胃腺粘膜の糜爛、胃の境界縁上皮の変性、及び皮膚の付属器のごく軽度の萎縮、下顎リンパ節の萎縮。
	イヌ	14 日間	吸入 投与	79.1/3.90、 151.2/7.51、 305.8/15.6	151.2/7.51	リンパ球数の減少、クレアチニンの減少、ALP 活性の増加、副腎重量の減少、副腎の束状帯及び網状帯の萎縮、心拍数の増加、限局性心筋線維症
	イヌ	13 週間	吸入 投与	5.99/0.63、 13.11/1.39、 48.73/5.40	13.11/1.39	体重減少、心拍数増加、好酸球数、リンパ球数及び平均赤血球血色素濃度の減少、好中球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の増加、カリウム、コレステロール及びリン脂質濃度の増加、グルコースの減少、胸腺、副腎、前立腺及び子宮重量の減少、副腎の束状帯の萎縮及び球状帯の過形成、膀胱尿路上皮のびまん性過形成、心臓乳頭筋の軽度の石灰化
	イヌ	13 週間 <sup>a</sup>	吸入 投与	37.7/4.4、 36.5/1.5	37.7/4.4	体重減少、心拍数増加、好酸球及びリンパ球数の減少、クレアチニン及びグルコースの減少、カリウム濃度、コレステロール、中性脂肪、リン脂質の増加、副腎及びパリエル板の萎縮、腸間膜リンパ節のリンパ球欠乏、胸腺の萎縮
a : ブリッジング試験(フルティフォームの評価とともに、フルチカゾン又はホルモテロール単剤との毒性比較を主目的とした試験)						
副作用	副作用発現率 :		臨床検査異常発現率 :			
	101/472 = 21.4%		25/472 = 5.3%			
	副作用の種類 :		臨床検査異常の種類 :			
	発声障害 25 例(5.3%)		血中クレアチンホスホキナーゼ増加			

	動悸 6 例(1.3%) 喘息 6 例(1.3%) 口内炎 5 例(1.1%) 咽頭炎 5 例(1.1%) 等	10 例(2.1%) 血中コルチゾール減少 3 例(0.6%) γ-グルタミルトランスフェラーゼ増 加 3 例(0.6%) 等
会社	製造販売：杏林製薬株式会社 原体及び製剤：輸入	

[変更]

化学名・別名									
構造式									
効能・効果									
用法・用量	<p>成人 通常、成人には、フルティフォーム 50 エアゾール(フルチカゾンプロピオン酸エステルとして 50 <math>\mu\text{g}</math> 及びホルモテロールフマル酸塩水和物として 5 <math>\mu\text{g}</math>)を 1 回 2 吸入、1 日 2 回投与する。</p> <p>なお、症状に応じてフルティフォーム 125 エアゾール(フルチカゾンプロピオン酸エステルとして 125 <math>\mu\text{g}</math> 及びホルモテロールフマル酸塩水和物として 5 <math>\mu\text{g}</math>)を 1 回 2~4 吸入、1 日 2 回投与する。</p> <p>小児 通常、小児には、フルティフォーム 50 エアゾール(フルチカゾンプロピオン酸エステルとして 50 <math>\mu\text{g}</math> 及びホルモテロールフマル酸塩水和物として 5 <math>\mu\text{g}</math>)を 1 回 2 吸入、1 日 2 回投与する。</p>								
劇薬等の指定									
市販名及び有効成分・分量									
毒性									
副作用	<p>[成人を対象とした国内臨床試験]</p> <table> <tr> <td>副作用発現率： 101/472 = 21.4%</td> <td>臨床検査異常発現率： 25/472 = 5.3%</td> </tr> <tr> <td>副作用の種類： 発声障害 25 例(5.3%) 動悸 6 例(1.3%) 喘息 6 例(1.3%) 口内炎 5 例(1.1%) 咽頭炎 5 例(1.1%) 等</td> <td>臨床検査異常の種類： 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 10 例(2.1%) 血中コルチゾール減少 3 例(0.6%) <math>\gamma</math>-グルタミルトランスフェラーゼ増加 3 例(0.6%) 等</td> </tr> </table> <p>[小児を対象とした国内臨床試験]</p> <table> <tr> <td>副作用発現率： 7/134 = 5.2%</td> <td>臨床検査異常発現率： 3/134 = 2.2%</td> </tr> <tr> <td>副作用の種類： 口内炎 1 例(0.7%) 頭痛 1 例(0.7%) 振戦 1 例(0.7%) 口腔咽頭不快感 1 例(0.7%) 等</td> <td>臨床検査異常の種類： コルチゾール減少 2 例(1.5%) 尿中蛋白陽性 1 例(0.7%)</td> </tr> </table>	副作用発現率： 101/472 = 21.4%	臨床検査異常発現率： 25/472 = 5.3%	副作用の種類： 発声障害 25 例(5.3%) 動悸 6 例(1.3%) 喘息 6 例(1.3%) 口内炎 5 例(1.1%) 咽頭炎 5 例(1.1%) 等	臨床検査異常の種類： 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 10 例(2.1%) 血中コルチゾール減少 3 例(0.6%) $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 3 例(0.6%) 等	副作用発現率： 7/134 = 5.2%	臨床検査異常発現率： 3/134 = 2.2%	副作用の種類： 口内炎 1 例(0.7%) 頭痛 1 例(0.7%) 振戦 1 例(0.7%) 口腔咽頭不快感 1 例(0.7%) 等	臨床検査異常の種類： コルチゾール減少 2 例(1.5%) 尿中蛋白陽性 1 例(0.7%)
副作用発現率： 101/472 = 21.4%	臨床検査異常発現率： 25/472 = 5.3%								
副作用の種類： 発声障害 25 例(5.3%) 動悸 6 例(1.3%) 喘息 6 例(1.3%) 口内炎 5 例(1.1%) 咽頭炎 5 例(1.1%) 等	臨床検査異常の種類： 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 10 例(2.1%) 血中コルチゾール減少 3 例(0.6%) $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 3 例(0.6%) 等								
副作用発現率： 7/134 = 5.2%	臨床検査異常発現率： 3/134 = 2.2%								
副作用の種類： 口内炎 1 例(0.7%) 頭痛 1 例(0.7%) 振戦 1 例(0.7%) 口腔咽頭不快感 1 例(0.7%) 等	臨床検査異常の種類： コルチゾール減少 2 例(1.5%) 尿中蛋白陽性 1 例(0.7%)								
会社									

フルティフォーム 50 エアゾール 56 吸入用  
フルティフォーム 50 エアゾール 120 吸入用

(フルチカゾンプロピオン酸エステル/ホルモテロールフマル酸塩水和物)

## 第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

### 1.12 資料一覧

杏林製薬株式会社

## 第4部(モジュール4) 非臨床試験報告書 添付資料一覧

## 4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	表題、著者、掲載誌	引用 CTD No.
4.3-1	医薬品非臨床試験ガイドライン研究会. 2-18小児用医薬品のための幼若動物を用いた非臨床試験. 幼若動物を用いた毒性試験の必要性. 医薬品非臨床試験ガイドライン解説2013. 薬事日報;2013. 239-43.	2.4-1

## 第5部(モジュール5) 臨床試験報告書 添付資料一覧

## 5.2 全臨床試験一覧表

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	著者	実施期間	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
5.2	-	全臨床試験一覧表	-	-	-	社内資料	-

## 第5部(モジュール5) 臨床試験報告書 添付資料一覧

## 5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	試験期間	国内/ 海外	評価/ 参考	申請電子データ 提出有無
<b>5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書</b>						
<b>5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書</b>						
5.3.4.2-1	FLT2504	A single (assessor)-blind, randomised, three-period, cross-over study to compare the safety of flutiform <sup>®</sup> pMDI, fluticasone pMDI, and beclometasone Autohaler <sup>®</sup> in paediatric subjects aged 5 to less than 12 years with mild persistent asthma by means of knemometry	2014年2月～ 2014年6月	海外	参考	—
<b>5.3.5 有効性及び安全性試験報告書</b>						
<b>5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書(気管支喘息)</b>						
5.3.5.1-1	KRP108P-A301	KRP-108第III相比較試験 —小児気管支喘息患者を対象としたKRP-108の非盲検、実薬対照、クロスオーバー比較試験—	2017年7月～ 2018年7月	国内	評価	—
5.3.5.1-2	FLT3502	An open, randomised, parallel group, multicentre study to compare the efficacy and safety of FlutiForm <sup>™</sup> pMDI vs Seretide <sup>®</sup> pMDI in paediatric subjects with mild to moderate persistent, reversible asthma	2007年4月～ 2007年12月	海外	評価	—
5.3.5.1-3	FLT3506	A double-blind, double dummy, randomised, parallel group, multicentre study to compare the efficacy and safety of Flutiform pMDI with fluticasone pMDI and with Seretide pMDI in paediatric subjects aged 5 to less than 12 years with moderate to severe persistent reversible asthma	2012年3月～ 2013年9月	海外	評価	—
<b>5.3.5.2 非対照試験報告書</b>						
5.3.5.2-1	KRP108P-A302	KRP-108 第III 相長期試験 —小児気管支喘息患者を対象としたKRP-108 の非盲検、非対照、長期投与試験—	2017年7月～ 2018年5月	国内	評価	—
5.3.5.2-2	FLT3502 Extension phase	An open-label, multicentre extension study to collect safety data on FlutiForm <sup>™</sup> pMDI longterm treatment in paediatric subjects with mild to moderate persistent, reversible asthma	2011年1月～ 2011年1月	海外	評価	—
<b>5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書</b>						

## 第5部(モジュール5) 臨床試験報告書 添付資料一覧

## 5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	試験期間	国内/ 海外	評価/ 参考	申請電子データ 提出有無
5.3.5.3-1	-	KRP-108P試験CTD作成に関する統計解析計画<第1回>	-	-	-	-
5.3.5.3-2	-	KRP-108P試験CTD作成に関する統計解析計画<第2回>	-	-	-	-
5.3.5.3-3	-	KRP-108P試験CTD作成に関する統計解析計画<第3回>	-	-	-	-
<b>5.3.5.4 その他の試験報告書</b>						
5.3.5.4-1	FLT1502	An open-label, single dose study to assess the lung deposition of Flutiform® pMDI 250/10 µg (500/20 µg total dose) in healthy and asthmatic subjects.	20 年 月 ~ 20 年 月	海外	参考	-
5.3.5.4-2	FLT2503	A double-blind, randomised, incomplete block, crossover, placebo-controlled, dose-response study to assess bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation effects of FlutiForm® pMDI low and high dose in adult subjects with mild to moderate asthma	2009年10月 ~ 2010年7月	海外	参考	-
<b>5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書</b>						
5.3.6-1	-	新医療用医薬品に関する安全性定期報告書(第 回)	-	国内	参考	-
<b>5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録</b>						
<b>5.3.7.1 主要な試験の症例一覧表</b>						
5.3.7.1-1	KRP108P-A301	-	-	国内	評価	-
5.3.7.1-2	FLT3502	-	-	海外	評価	-
5.3.7.1-3	FLT3506	-	-	海外	評価	-
<b>5.3.7.2 患者ごとの副作用一覧表</b>						
5.3.7.2-1	KRP108P-A301	-	-	国内	評価	-

## 第5部(モジュール5) 臨床試験報告書 添付資料一覧

## 5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	試験期間	国内/ 海外	評価/ 参考	申請電子データ 提出有無
5.3.7.2-2	FLT3502	-	-	海外	評価	—
5.3.7.2-3	FLT3506	-	-	海外	評価	—
5.3.7.2-4	KRP108P-A302	-	-	国内	評価	—
5.3.7.2-5	FLT3502 Extension phase	-	-	海外	評価	—
<b>5.3.7.3 重篤な有害事象一覧表</b>						
5.3.7.3-1	KRP108P-A301	-	-	国内	評価	—
5.3.7.3-2	FLT3502	-	-	海外	評価	—
5.3.7.3-3	FLT3506	-	-	海外	評価	—
5.3.7.3-4	KRP108P-A302	-	-	国内	評価	—
5.3.7.3-5	FLT3502 Extension phase	-	-	海外	評価	—
<b>5.3.7.4 臨床検査値異常変動一覧表</b>						
5.3.7.4-1	KRP108P-A301	-	-	国内	評価	—
5.3.7.4-2	FLT3502	-	-	海外	評価	—
5.3.7.4-3	FLT3506	-	-	海外	評価	—
5.3.7.4-4	KRP108P-A302	-	-	国内	評価	—

## 第5部(モジュール5) 臨床試験報告書 添付資料一覧

## 5.3 臨床試験報告書

CTD No.- 資料番号	試験番号/ 報告書番号	表 題	試験期間	国内/ 海外	評価/ 参考	申請電子データ 提出有無
5.3.7.4-5	FLT3502 Extension phase	-	-	海外	評価	—

## 第5部(モジュール5) 臨床試験報告書 添付資料一覧

## 5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	表題、著者、掲載誌	引用 CTD No.
5.4-1	足立満、大田健、東田有智、森川昭廣、西間三馨、向井功. 日本における喘息患者実態電話調査2011—Asthma Insights and Reality in Japan : AIRJ2011—. アレルギー・免疫. 2012 ; 19 : 1562-70.	2.5-3
5.4-2	Palmqvist M, Persson G, Lazer L, Rosenborg J, Larsson P, Lötval J. Inhaled dry-powder formoterol and salmeterol in asthmatic patients: onset of action, duration of effect and potency. Eur Respir J. 1997; 10: 2484-9.	2.5-4
5.4-3	Kuczmariski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, et al. CDC growth charts: United States. Adv Data. 2000 ;314: 1-27.	2.5-5 2.7.4-1
5.4-4	玉置淳. 吸入療法のABC. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌. 2015 ; 25(1) : 47-52.	2.5-6
5.4-5	Johal B, Murphy S, Tuohy J, Marshall J. Plume Characteristics of Two HFA-Driven Inhaled Corticosteroid/Long-Acting Beta2-Agonist Combination Pressurized Metered-Dose Inhalers. Adv Ther. 2015; 32: 567-79.	2.5-7
5.4-6	田村弦. 物理的性質から見たフルティフォームの有用性. 吸入療法. 2014 ; 6 : 34 -40.	2.5-8
5.4-7	Siroux V, Boudier A, Dolgopolo M, Chanoine S, Bousquet J, Gormand F, et al. Forced midexpiratory flow between 25% and 75% of forced vital capacity is associated with long-term persistence of asthma and poor asthma outcomes. J Allergy Clin Immunol. 2016; 137: 1709-16.	2.5-9
5.4-8	Advair HFA. Division Of Pulmonary and Allergy Drug Products (HFD-570). NDA 21254, GlaxoSmithKline, Reference ID 2965791	2.7.2-1
5.4-9	グラクソ・スミスクライン株式会社. 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125エアゾール120吸入用、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250エアゾール120吸入用 添付文書[2019年2月改訂(第3版)]	2.7.2-2
5.4-10	Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED, GOAL Committee. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. Respir Med. 2006; 100: 616-21.	2.7.3-2
5.4-11	Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. Respir Med. 2005; 99: 553-8.	2.7.3-3

## 第5部(モジュール5) 臨床試験報告書 添付資料一覧

## 5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	表題、著者、掲載誌	引用 CTD No.
5.4-12	Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, Ferrie PJ, Griffith LE, Townsend M. Measuring quality of life in children with asthma. Qual Life Res. 1996; 5: 35-46.	2.7.3-4
5.4-13	Rittig S, Kamperis K, Siggaard C, Hagstroem S, Djurhuus JC. Age related nocturnal urine volume and maximum voided volume in healthy children: reappraisal of International Children's Continence Society definitions. J Urol 2010;183(4): 1561-7.	2.7.4-2

## 提出すべき資料がない項目リスト

第3部(モジュール3) 品質に関する文書

第4部(モジュール4) 非臨床試験報告書  
4.2 試験報告書

第5部(モジュール5) 臨床試験報告書  
5.3.1 生物薬剤学試験報告書  
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書  
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書  
5.3.4.1 健康被験者におけるPD 試験及びPK/PD 試験報告書