

アニュイティ 100 μ g エリプタ 30 吸入用
アニュイティ 200 μ g エリプタ 30 吸入用
に係る
再審査申請資料概要

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はグラクソ・スミスクライン株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

グラクソ・スミスクライン株式会社

1. 資料概要	1
1.1. 再審査申請品目の概要.....	1
1.2. 承認時の状況	2
1.2.1. 作用機序及び薬効薬理	2
1.2.2. 薬物動態.....	2
1.2.3. 臨床試験成績の概要.....	8
1.2.4. 承認条件.....	20
1.3. 承認から再審査申請に至るまでの経緯	21
1.3.1. 承認事項の一部変更、剤形追加の経緯	21
1.3.2. 使用上の注意の改訂の経緯.....	21
1.3.3. 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯	21
1.3.4. 国内における使用状況	22
1.3.5. 外国における承認、販売状況	23
1.4. 安全性に関する検討	24
1.4.1. 副作用・感染症発現状況	24
1.4.2. 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果.....	25
1.4.3. 安全性に関する措置.....	25
1.4.4. 安全性に関する研究報告	26
1.4.5. 特定の背景を有する患者への投与に関する情報.....	26
1.4.6. 追加のリスク最小化計画の実施結果	27
1.4.7. その他の安全性に関する事項	27
1.4.8. 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察	27
1.5. 有効性に関する検討	30
1.5.1. 有効性に関する調査・試験の実施結果	30
1.5.2. 有効性に関する措置.....	30
1.5.3. 有効性に関する研究報告	30
1.5.4. その他の有効性に関する事項	30
1.5.5. 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察.....	31
1.6. 総合評価.....	32
1.6.1. 用法及び用量、効能又は効果の変更の要否	32
1.6.2. 承認条件の見直しの要否	32
1.6.3. 添付文書等記載事項の改訂の要否.....	32

1.6.4.	医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否	32
1.7.	引用文献の一覧.....	33

1. 資料概要

1.1. 再審査申請品目の概要

別紙様式 1 参照。

1.2. 承認時の状況

1.2.1. 作用機序及び薬効薬理

1.2.1.1. 作用部位・作用機序

作用部位：肺・気道局所

作用機序：一般に、ステロイドは細胞質内のグルココルチコイド受容体に結合し、複合体を形成し活性化する。受容体複合体は核内へ移行し、DNA 上のグルココルチコイド応答性エレメントに結合し、標的となる遺伝子転写を促進又は抑制する。その結果、炎症に関与するケミカルメディエーターやサイトカイン等の産生を遺伝子レベルで調節し、抗炎症作用を発揮する^{1)、2)}。

1.2.1.2. 薬効薬理

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

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

その結果、FF はヒト GR に対して高い結合親和性を示し、その親和性は FP の約 1.7 倍、デキサメタゾンの約 30 倍であった³⁾。

1.2.1.2.2. 好酸球浸潤の抑制作用 (in vivo)

ラットにおける卵白アルブミン誘発肺好酸球増加症モデルにおいて、FF は気管内投与により気管内への抗原誘発好酸球浸潤を抑制した。⁴⁾

1.2.1.2.3. 作用発現時間・持続時間 (in vitro)

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

1.2.2. 薬物動態

1.2.2.1. 血中濃度

1.2.2.1.1. 日本人健康成人

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

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

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

幾何平均値 (95%CI) 、12 例

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

表 1-2 日本人健康成人男性に FF200~800 µg を 1 日 1 回 7 日間反復吸入投与したときの血漿中 FF の薬物動態パラメータ (第 11 日目 : 反復投与 7 日目)

投与量	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h) 注1)	$AUC_{0-\tau}$ (pg · h/mL) 注2)
200µg	62.31 (54.28, 71.52)	2.00 (0.08-3.00)	743.8 (659.5, 838.9)
400µg	122.0 (105.9, 140.5)	2.00 (1.00-2.00)	1646.1 (1471.2, 1841.8)
800µg	222.3 (190.7, 259.1)	1.50 (0.50-3.00)	2887.6 (2493.2, 3344.3)

幾何平均値 (95%CI) 、12 例

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

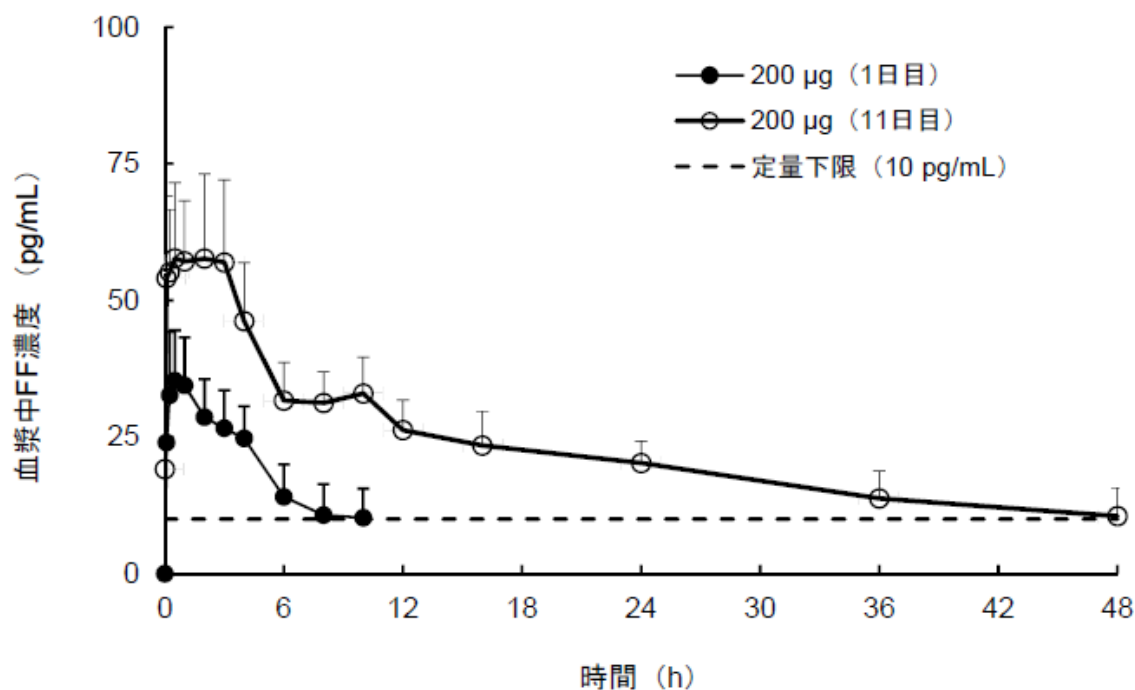


図 1-1 日本人健康成人男性に FF 200 µg を単回及び 1 日 1 回 7 日間吸入投与したときの投与第 1 及び第 11 日目 (反復投与 7 日目) の血漿中 FF 濃度推移 (平均値 + 標準偏差、n=12)

1.2.2.1.2. 腎機能低下者

<外国人のデータ>

FF 単剤での検討は行っていない。

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

1.2.2.1.3. 肝機能低下者

<外国人のデータ>

FF 単剤での検討は行っていない。

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

1.2.2.1.4. 高齢者

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

1.2.2.1.5. 併用薬の影響

1.2.2.1.5.1. CYP3A4 阻害作用を有する薬剤

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

したがって、本剤とリトナビルなどの CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用は、治療上の有益性が、全身性のステロイド作用が発現する危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること。また、リトナビルなどの CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と本剤を併用する際には、全身性のステロイド作用の発現に注意しながら、患者の状態を十分に観察すること。

1.2.2.1.5.2. ケトコナゾールとの併用

<外国人のデータ>⁵⁾

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

1.2.2.1.6. 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

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

表 1-3 日本人及び白人の気管支喘息患者に FF を反復吸入投与したときの血漿中 FF の曝露量 (母集団薬物動態解析による推定値)

投与量 (µg)	集団	例数	C _{max} (pg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (pg · h/mL)
100	日本人	30	45.8 (27.5, 84.3)	359.4 (195.2, 620.1)
	白人 ^{注1)}	590	30.6 (18.2, 56.7)	223.0 (111.1, 498.9)
200	白人 ^{注1)}	568	59.6 (36.6, 102.0)	413.3 (198.0, 904.6)

幾何平均値 (95%信頼区間)

注 1) VI/FF 投与群を含む

1.2.2.2. 薬物速度論的パラメータ

1.2.2.2.1. 解析方法

健康成人及び気管支喘息患者 (日本人を含む) 対象の VI/FF 及び FF 単剤の臨床試験データを用いた母集団薬物動態解析の結果、FF 薬物動態は CL/F 及び V/F に対して 1 次吸収及び 1 次消失を有する 2-コンパートメントモデルでもっとも良く記述されたと考えられた。

1.2.2.2.2. 吸収速度定数

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

1.2.2.2.3. バイオアベイラビリティ

<外国人のデータ>

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

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

1.2.2.2.4. クリアランス

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

1.2.2.2.5. 分布容積

<外国人のデータ>

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

1.2.2.2.6. 血漿蛋白結合率

FFのヒト血漿蛋白結合率は99%超であった（*in vitro*試験）。

1.2.2.3. 分布

1.2.2.3.1. 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

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

1.2.2.3.2. その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

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

血球移行

*In vitro*でのフルチカゾンフランカルボン酸エステル（0.2～5 ng/mL）のヒト血液/血漿比は、0.55～0.67であった。

1.2.2.4. 代謝

1.2.2.4.1. 代謝部位及び代謝経路

主代謝経路はS-フルオロメチルカルボチオエート基が加水分解した GW694301X の生成である²⁾。

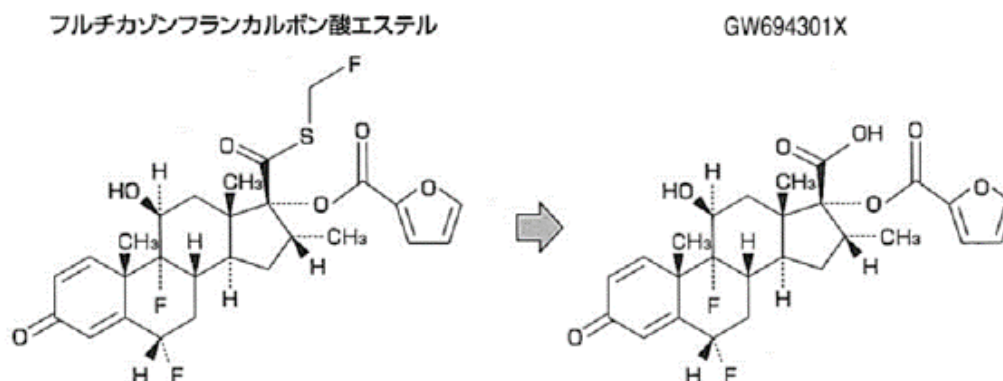


図 1-2 フルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF) の主代謝経路

1.2.2.4.2. 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

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

1.2.2.4.3. 初回通過効果の有無及びその割合

FF は経口投与により広範に初回通過効果を受ける。

1.2.2.4.4. 代謝物の活性の有無及び比率

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

1.2.2.5. 排泄

1.2.2.5.1. 排泄部位及び経路

<日本人のデータ>

日本人健康成人男性 12 例に FF 800 μg を単回吸入投与したときの消失半減期は約 32 時間であった。

<外国人のデータ>

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

1.2.2.5.2. 排泄率

「1.2.2.5.1. 排泄部位及び経路」の項参照

1.2.2.5.3. 排泄速度

「1.2.2.5.1. 排泄部位及び経路」の項参照

1.2.2.6. トランスポーターに関する情報

FFはP-糖蛋白質 (Pgp) の基質であったが、BCRP¹、OATP²1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかった。また、FFはPgpを阻害しなかったが、OATP1B1を阻害した [IC₅₀ : 0.2 μM (108 ng/mL)] (*in vitro* 試験)。

1.2.3. 臨床試験成績の概要

1.2.3.1. 承認申請時 (2016年5月30日) の臨床試験

承認申請時までに実施した有効性及び安全性に関する試験は、表 1-4 のとおりであり、有効性の主要評価項目は、表 1-5 のとおりである。

¹ BCRP : ヒト breast cancer resistance protein

² OATP : ヒト organic anion transporting polypeptide

表 1-4 国内臨床試験一覧表

試験区分	試験の種類	対象	症例数	用法・用量	投与期間	治験期間
第 III 相試験 (201135)	多施設共同 ピリオド 1 : 非対照 オープンラベル ピリオド 2 : 無作為化、 二重盲検 実薬対照 並行群間	FEV ₁ が予測値の ≥80% の喘息患者	ピリオド 1 : FF/VI 100/25: 430 ピリオド 2 : FF 100: 123 FP 100: 124 FP 250: 124	ピリオド 1 : FF/VI 100/25 OD, IH ピリオド 2 : FF 100 OD, IH FP 100 BD, IH FP 250 BD, IH	ピリオド 1 : 56 日 ピリオド 2 : 84 日	2014 年 3 月 27 日～ 2015 年 8 月 28 日
第 III 相試験 (HZA113989)	多施設共同 非対照 並行 非盲検	FEV ₁ が予測値の ≥50% の喘息患者	FF/VI 100/25: 60 FF/VI 200/25: 93 FF 100: 90	FF/VI 100/25 OD, IH FF/VI 200/25 OD, IH FF 100 OD, IH	364 日	2010 年 7 月 20 日～ 2012 年 1 月 21 日
第 III 相試験 (HZA106827)	多施設共同 層別化 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 (救済薬 あり) 並行群間	FEV ₁ が予測値の 40～ 90%の喘息患者	FF/VI 100/25: 201 FF 100: 205 プラセボ: 203	FF/VI 100/25 OD, IH FF 100 OD, IH プラセボ, IH	84 日	2010 年 8 月 20 日～ 2011 年 10 月 19 日
第 III 相試験 (HZA106837)	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較	FEV ₁ が予測値の 50～ 90%の喘息患者	FF/VI 100/25: 1009 FF 100: 1010	FF/VI 100/25 OD, IH FF 100 OD, IH	最長 532 日	2010 年 2 月 22 日～ 2011 年 9 月 15 日
第 III 相試験 (HZA106829)	多施設共同 層別化 無作為化 二重盲検 ダブルダミー 並行群間比較 実薬対照	FEV ₁ が予測値の 40～ 90%の喘息患者	FF/VI 100/25: 197 FF 200: 194 FP 500: 195	FF/VI 200/25 OD, IH FF 200 OD, IH FP 500 BD, IH	168 日	2010 年 6 月 10 日～ 2011 年 10 月 18 日

表 1-5 有効性の主要評価項目

対象試験	主要評価項目
201135	ピリオド2の投与期間中に、「コントロール不良（ステップアップが必要）」による中止に至るまでの時間 ピリオド2の投与期間終了時に、「喘息コントロール良好」の条件を満たす被験者の割合
HZA106827	84日間の治療期間終了時の来院時におけるFEV ₁ トラフ値（気管支拡張剤および治験薬の投与前の値）のベースラインからの平均変化量 84日間の治療期間終了時に連続FEV ₁ 測定を実施した一部の被験者集団より算出された、治験薬投与後0～24時間の連続FEV ₁ 加重平均値（24時間連続FEV ₁ 測定は、治験薬投与前5分以内、治験薬投与後5、15および30分ならびに1、2、3、4、5、12、16、20、23、24時間に実施した）
HZA106837	最初の重度の喘息増悪までの期間
HZA106829	168日間（24週間）の治療期間終了時のすべての被験者における来院時FEV ₁ トラフ値（気管支拡張剤および治験薬の投与前の値）のベースラインからの平均変化量 治療期間終了時に連続FEV ₁ 測定を実施した一部の被験者集団より算出された治験薬投与後0～24時間の連続FEV ₁ 加重平均値（FEV ₁ の24時間連続測定は、治験薬投与前5分以内、治験薬投与後5、15および30分ならびに1、2、3、4、5、12、16、20、23、24時間に実施した）

1.2.3.1.1. 安全性

1.2.3.1.1.1. 201135 試験（多施設共同、ピリオド1：非対照、オープンラベル／ピリオド2：無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間）

有害事象は、本剤 100 µg 群 36% (44/123 例)、FP 100 µg BD 群 48% (59/124 例)、FP 250 µg BD 群 49% (61/124 例) に認められ、主な事象は表 1-6 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 100 µg 群 1 例（完全流産）、FP 250 µg BD 群 1 例（鎖骨骨折）に認められたが、いずれも因果関係は否定され、転帰は回復であった。中止に至った有害事象は、本剤 100 µg 群 2 例（鼻咽頭炎、完全流産各 1 例）、FP 100 µg BD 群 4 例（鼻咽頭炎 3 例、喘息 1 例）、FP 250 µg BD 群 1 例（喘息）に認められた。

副作用は、本剤 100 µg 群 4% (5/123 例)、FP 100 µg BD 群 4% (5/124 例)、FP 250 µg BD 群 2% (3/124 例) に認められた。

表 1-6 いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象（ITT 集団）

	本剤 100 µg 群 (123 例)	FP 100 µg BD 群 (124 例)	FP 250 µg BD 群 (124 例)
鼻咽頭炎	22 (18)	22 (18)	28 (23)
口腔カンジダ症	5 (4)	1 (<1)	2 (2)
インフルエンザ	3 (2)	5 (4)	4 (3)
気管支炎	3 (2)	3 (2)	4 (3)
季節性アレルギー	1 (<1)	4 (3)	1 (<1)
咽頭炎	1 (<1)	3 (2)	4 (3)

例数 (%)

1.2.3.1.1.2. HZA113989 試験（多施設共同、非対照、並行、非盲検試験）

有害事象は、本剤 100 µg 投与例 84% (76/90 例)、FF/VI 100/25 µg 投与例 93% (56/60 例)、FF/VI 200/25 µg 投与例 92% (86/93 例) に認められ、主な事象は表 1-7 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本剤 100 µg 投与例 1 例（アトピー性皮膚炎）、FF/VI 100/25 µg 投与例 4 例（虚血性大腸炎、睡眠時無呼吸症候群、扁桃炎/睡眠時無呼吸症候群/鼻中隔彎曲/慢性副鼻腔炎/肥厚性鼻炎、肺炎各 1 例）、FF/VI 200/25 µg 投与例 7 例（肺炎、憩室炎、鼻茸、結腸ポリープ、腰部脊柱管狭窄症、乳癌、小脳梗塞各 1 例）に認められたが、FF/VI 100/25 µg 投与例の肺炎 1 例を除き治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、本剤 100 µg 投与例 2 例（口腔カンジダ症、頭痛各 1 例）、FF/VI 100/25 µg 投与例 2 例（口腔咽頭不快感、不整脈各 1 例）、FF/VI 200/25 µg 投与例 11 例（口腔カンジダ症 3 例、口腔カンジダ症/食道カンジダ症、口腔カンジダ症/発声障害、発声障害、口腔咽頭痛/発声障害、味覚異常/炎症、肺炎、乳癌、小脳梗塞各 1 例）、に認められた。

副作用は、本剤 100 µg 投与例 18% (16/90 例)、FF/VI 100/25 µg 投与例 23% (14/60 例)、FF/VI 200/25 µg 投与例 28% (26/93 例) に認められた。

表 1-7 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象 (ITT 集団)

	本剤 100 µg 投与例 (90 例)	FF/VI 100/25 µg 投与例 (60 例)	FF/VI 200/25 µg 投与例 (93 例)
鼻咽頭炎	49 (54)	37 (62)	57 (61)
気管支炎	12 (13)	8 (13)	18 (19)
咽頭炎	12 (13)	7 (12)	12 (13)
胃腸炎	7 (8)	7 (12)	0
インフルエンザ	7 (8)	2 (3)	9 (10)
喘息	7 (8)	0	6 (6)
発声障害	6 (7)	5 (8)	6 (6)
頭痛	5 (6)	5 (8)	4 (4)
上気道感染	5 (6)	0	1 (1)
腹部不快感	4 (4)	3 (5)	0
創傷	4 (4)	1 (2)	0
湿疹	3 (3)	4 (7)	3 (3)
筋骨格硬直	3 (3)	4 (7)	0
口腔カンジダ症	3 (3)	3 (5)	13 (14)
口内炎	3 (3)	2 (3)	3 (3)
高血圧	3 (3)	1 (2)	3 (3)
月経困難症	3 (3)	1 (2)	2 (2)
季節性アレルギー	3 (3)	1 (2)	1 (1)
アレルギー性鼻炎	2 (2)	3 (5)	2 (2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2)	3 (5)	2 (2)
胃炎	2 (2)	1 (2)	4 (4)
胃食道逆流性疾患	2 (2)	1 (2)	4 (4)
背部痛	1 (1)	3 (5)	6 (6)
肺炎	1 (1)	3 (5)	4 (4)
アレルギー性結膜炎	1 (1)	3 (5)	2 (2)
口腔咽頭不快感	1 (1)	3 (5)	0
浮動性めまい	1 (1)	2 (3)	3 (3)
慢性副鼻腔炎	1 (1)	2 (3)	2 (2)
挫傷	1 (1)	2 (3)	1 (1)
蕁麻疹	1 (1)	0	4 (4)
上腹部痛	0	3 (5)	0
ウイルス性胃腸炎	0	2 (3)	2 (2)
中耳炎	0	2 (3)	2 (2)
鼻炎	0	2 (3)	1 (1)
外陰部腔カンジダ症	0	2 (3)	0
睡眠時無呼吸症候群	0	2 (3)	0
肝機能異常	0	2 (3)	0
尿中遊離コルチゾール減少	0	1 (2)	3 (3)
咳嗽	0	0	4 (4)
靭帯捻挫	0	0	3 (3)

例数 (%)

1.2.3.1.1.3. HZA106827 試験 (多施設共同、層別化、無作為化、二重盲検、プラセボ対照 (救済薬あり)、並行群間)

有害事象は、本剤 100 µg 群 25% (52/205 例)、FF/VI 100/25 µg 群 29% (59/201 例)、プラセボ群 21% (43/203 例) に認められ、主な事象は鼻咽頭炎 (本剤 100 µg 群 7% [14/205 例]、FF/VI 100/25 µg 群 10% [20/201 例]、プラセボ群 7% [15/203 例])、頭痛 (本剤 100 µg 群 4% [9/205 例]、FF/VI 100/25 µg 群 5% [10/201 例]、プラセボ群 4% [8/203 例]) であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本剤 100 µg 群 1 例 (肺炎) に認められたが、中止には至らず、治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、FF/VI 100/25 µg 群 2 例 (発疹、鼻咽頭炎各 1 例)、プラセボ群 1 例 (浮動性めまい/呼吸困難/頭痛/非心臓性胸痛) に認められた。

副作用は、本剤 100 µg 群 5% (10/205 例)、FF/VI 100/25 µg 群 7% (14/201 例)、プラセボ群 1% (3/203 例) に認められた。

1.2.3.1.1.4. HZA106837 試験（多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較）

治療期間中にいずれかの群で 3%以上の被験者に発現した有害事象表 1-8 に示す。もっとも高頻度にみられた治療期間中の有害事象は器官別大分類が感染症および寄生虫症の事象であり、発現頻度は両投与群で同程度であった（FF 100 µg 群：44%、FF/VI 100/25 µg 群：46%）。器官別大分類が神経系障害（FF 100 µg 群：20%、FF/VI 100/25 µg 群：21%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（FF 100 µg 群および FF/VI 100/25 µg 群：いずれも 19%）、胃腸障害（FF 100 µg 群：12%、FF/VI 100/25 µg 群：13%）、筋骨格系および結合組織障害（FF 100 µg 群および FF/VI 100/25 µg 群：いずれも 12%）の有害事象の発現頻度は投与群間で同程度であった。

表 1-8 いずれかの群で 3%以上で発現した有害事象（治療期間）（ITT）

器官別大分類 基本語	FF 100 群 (N=1010)	FF/VI 100/25 群 (N=1009)
有害事象発現例数 (%)	652 (65)	636 (63)
感染症および寄生虫症	440 (44)	461 (46)
鼻咽頭炎	131 (13)	155 (15)
上気道感染	93 (9)	73 (7)
気管支炎	74 (7)	59 (6)
インフルエンザ	38 (4)	50 (5)
副鼻腔炎	38 (4)	42 (4)
咽頭炎	41 (4)	30 (3)
鼻炎	25 (2)	29 (3)
気道感染	21 (2)	26 (3)
神経系障害	206 (20)	208 (21)
頭痛	179 (18)	188 (19)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	192 (19)	189 (19)
咳嗽	64 (6)	55 (5)
口腔咽頭痛	55 (5)	41 (4)
アレルギー性鼻炎	26 (3)	39 (4)
鼻閉	26 (3)	33 (3)
胃腸障害	124 (12)	134 (13)
上腹部痛	23 (2)	36 (4)
筋骨格系および結合組織障害	121 (12)	122 (12)
背部痛	40 (4)	41 (4)
関節痛	29 (3)	24 (2)

MedDRA/J Ver.14.1

Source: HZA106837 CSR Table 7.2

1.2.3.1.1.5. HZA106829 試験（多施設共同、層別化、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較、実薬対照）

有害事象は、本剤 200 µg 群 46% (90/194 例)、FF/VI 200/25 µg 群 47% (92/197 例)、FP 500 µg BD 群 50% (97/195 例) に認められ、主な事象は表 1-9 のとおりであった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 200 µg 群 1 例（喘息）、FF/VI 200/25 µg 群 6

例（四肢外傷性切断、心房細動、鼠径ヘルニア、肺炎、甲状腺癌、血尿各1例）、FP 500 µg BD 群2例（下肢骨折、咯血各1例）に認められ、このうちFF/VI 200/25 µg 群の1例（心房細動）及びFP 500 µg BD 群の1例（咯血）は治験薬との因果関係があると判断されたが、いずれも転帰は回復であった。中止に至った有害事象は、本剤 200 µg 群3例（ウイルス性気道感染、心室性期外収縮、喘息各1例）、FF/VI 200/25 µg 群7例（蕁麻疹、甲状腺癌、リンパ節症、心房細動、関節リウマチ、不正子宮出血/口腔カンジダ症、頭痛/筋骨格系胸痛/動悸各1例）、FP 500 µg BD 群2例（筋肉痛/そう痒性皮膚疹、咯血各1例）に認められた。

副作用は、本剤 200 µg 群4%（8/194例）、FF/VI 200/25 µg 群9%（17/197例）、FP 500 µg BD 群8%（16/195例）に認められた。

表 1-9 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象（ITT 集団）

	本剤 200 µg 群 (194 例)	FF/VI 200/25 µg 群 (197 例)	FP 500 µg BD 群 (195 例)
鼻咽頭炎	27 (14)	25 (13)	39 (20)
頭痛	13 (7)	11 (6)	15 (8)
インフルエンザ	8 (4)	5 (3)	7 (4)
口腔咽頭痛	8 (4)	4 (2)	7 (4)
ウイルス性気道感染	7 (4)	7 (4)	7 (4)
副鼻腔炎	7 (4)	3 (2)	4 (2)
気管支炎	6 (3)	7 (4)	6 (3)
咳嗽	6 (3)	3 (2)	13 (7)
発声障害	2 (1)	6 (3)	4 (2)
咽頭炎	2 (1)	4 (2)	6 (3)
鼻炎	2 (1)	1 (<1)	7 (4)
中咽頭カンジダ症	1 (<1)	5 (3)	2 (1)

例数 (%)

1.2.3.1.2. 有効性

1.2.3.1.2.1. 201135 試験（多施設共同、ピリオド1：非対照、オープンラベル/ピリオド2：無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間）

有効性の主要評価項目である「コントロール不良（ステップアップが必要）」³による中止に至るまでの時間及びその累積発生率曲線は表 1-10 及び図 1-3 のとおりであった。また、もう1つの主要評価項目である「喘息コントロール良好」の条件を満たす患者の割合は表 1-11 のとおりであった。

³ ①日中の喘息症状スコア1以上の日が1週間に2日以上、②サルブタモールを1週間に2日以上使用、③朝のPEF値が自己最高値の80%未満の日が1週間に1日以上、④来院時の気管支拡張剤投与前の最高FEV₁値が予測値の80%未満、⑤毎日の夜間の喘息症状スコアが1以上、のうち3項目以上に該当する、又は喘息症状の悪化・増悪を認める場合。

表 1-10 コントロール不良（ステップアップが必要）による中止に至るまでの時間
(ITT 集団、OC^{a)})

	本剤 100 µg 群 (123 例)	FP 100 µg BD 群 (124 例)	FP 250 µg BD 群 (124 例)
コントロール不良（ステップアップが必要）により中止した被験者数 (%) [95%信頼区間] ^{b)}	6 (4.9) [1.81, 10.32]	9 (7.3) [3.37, 13.33]	10 (8.1) [3.94, 14.33]
コントロール不良（ステップアップが必要）による調整済中止率 (%) ^{c)}	5.5	9.3	9.7
FP100 µg BD 又は 250 µg BD 群に対するハザード比 [95%信頼区間] ^{c)}		0.88 [0.31, 2.49]	0.79 [0.28, 2.19]

a) コントロール不良（ステップアップが必要）以外の理由による中止例については、打ち切りとして扱った

b) 二項分布に基づく正確な信頼区間

c) 投与群、ベースラインの FEV₁ 値、性別及び年齢を説明変数とした Cox 回帰モデル

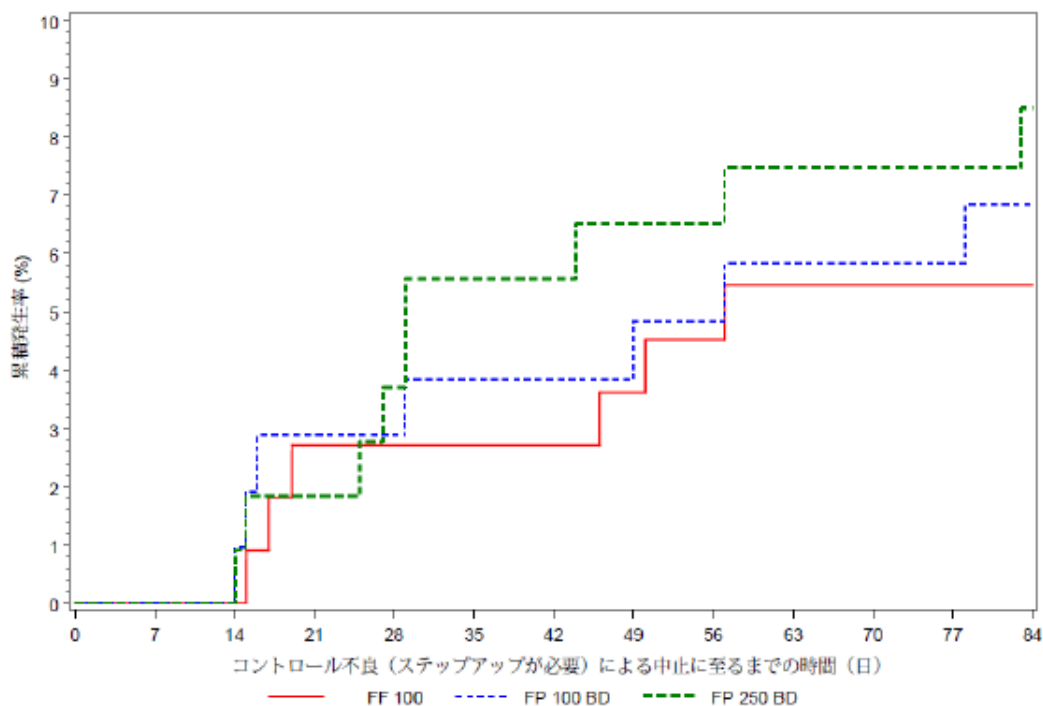


図 1-3 コントロール不良（ステップアップが必要）による中止の累積発生率曲線（投与群、ベースラインの FEV₁ 値、性別及び年齢を説明変数とした Cox 回帰モデルに基づく推定）

表 1-11 投与 12 週後の喘息コントロール良好の条件を満たす患者の割合 (ITT 集団、OC^{a)})

	本剤 100 µg 群 (114 例)	FP 100 µg BD 群 (119 例)	FP 250 µg BD 群 (118 例)
喘息コントロール良好の被験者数 [95%信頼区間] ^{b)}	102 (89.5) [82.33, 94.44]	93 (78.2) [69.65, 85.20]	98 (83.1) [75.04, 89.33]
喘息コントロール良好の条件を満たさなかった被験者数	12 (10.5)	26 (21.8)	20 (16.9)
FP100 µg BD 又は 250 µg BD 群に対するオッズ比 [95%信頼区間] ^{c)}		1.93 [0.90, 4.12]	1.45 [0.66, 3.20]

例数 (%)

- a) 主要評価項目において定義された「コントロール不良（ステップアップが必要）」の確認事項の一つである喘息症状の悪化・増悪以外の理由で中止した被験者は除外した
- b) 二項分布に基づく正確な信頼区間
- c) 投与群、ベースラインの FEV₁ 値、性別及び年齢を説明変数としたロジスティック回帰モデル

1.2.3.1.2.2. HZA113989 試験（多施設共同、非対照、並行、非盲検試験）

有効性評価項目には、朝と夜の PEF 値の変化量、喘息症状（症状スコアの変化量、24 時間無症状日数の割合）及び救済薬の使用（噴霧回数、24 時間使用しなかった日数の割合）の 3 項目が設定された。

朝及び夜の PEF 値及び喘息症状スコアの推移は、表 1-12 のとおりであった。

表 1-12 朝及び夜の PEF (L/min) 並びに喘息症状スコアの推移 (ITT 集団)

	本剤 100 µg 投与例	FF/VI 100/25 µg 投与例	FF/VI 200/25 µg 投与例
朝の PEF			
ベースライン	369.8 ± 98.8 (90)	389.9 ± 99.8 (60)	381.2 ± 108.6 (93)
投与 12 週後	379.2 ± 99.6 (89)	407.4 ± 102.1 (58)	404.4 ± 113.4 (91)
投与 24 週後	382.9 ± 101.5 (87)	412.8 ± 100.9 (58)	406.7 ± 109.6 (85)
投与 52 週後	392.1 ± 106.5 (62)	420.4 ± 106.2 (42)	411.0 ± 117.1 (55)
夜の PEF			
ベースライン	373.4 ± 101.2 (90)	391.9 ± 99.6 (60)	382.7 ± 107.4 (93)
投与 12 週後	385.9 ± 99.9 (89)	410.4 ± 103.6 (58)	407.7 ± 113.6 (91)
投与 24 週後	389.7 ± 103.0 (87)	416.8 ± 102.9 (58)	411.4 ± 110.1 (85)
投与 52 週後	397.4 ± 106.6 (57)	428.1 ± 106.5 (40)	418.1 ± 118.7 (49)
喘息症状スコア			
ベースライン	0.48 ± 1.03 (90)	0.22 ± 0.68 (60)	0.42 ± 0.91 (93)
投与 12 週後	0.33 ± 0.90 (89)	0.10 ± 0.35 (58)	0.23 ± 0.69 (91)
投与 24 週後	0.30 ± 0.92 (87)	0.09 ± 0.28 (58)	0.31 ± 0.85 (85)
投与 52 週後	0.39 ± 1.22 (57)	0.13 ± 0.49 (40)	0.23 ± 0.76 (50)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

1.2.3.1.2.3. HZA106827 試験（多施設共同、層別化、無作為化、二重盲検、プラセボ対照（救済薬あり）、並行群間）

有効性の主要評価項目である投与 12 週後の FEV₁ トラフ値⁴のベースラインからの変化量及び投与 12 週後の投与後 0~24 時間連続 FEV₁⁵加重平均値のベースラインからの変化量は表 1-13 及び表 1-14 のとおりであった。いずれの評価項目についても、プラセボ群と本剤 100 µg 群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、本剤 100 µg のプラセボに対する優越性が検証された。

⁴ FEV₁ トラフ値の測定は、治験薬及び気管支拡張剤吸入前に、ベースライン値の測定時刻 ± 1 時間かつ前日の治験薬投与から約 24 時間後に実施することとされた。

⁵ 治験薬投与後 5、15 及び 30 分並びに 1、2、3、4、5、12、16、20、23 及び 24 時間に測定された。全体集団の約 60%の症例について測定されるように測定施設が選択され、日本人患者においては実施されていない。

表 1-13 投与 12 週後の FEV₁ トラフ値 (mL) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、LOCF)

	本剤 100 µg 群	FF/VI 100/25 µg 群	プラセボ群	
全体集団	ベースライン	2290 ± 617 (205)	2344 ± 642 (201)	2334 ± 626 (203)
	投与 12 週後	2611 ± 762 (203)	2698 ± 804 (200)	2576 ± 844 (193)
	ベースラインからの変化量	321 ± 452 (203)	354 ± 484 (200)	222 ± 468 (193)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	136 [51, 222]	172 [87, 258]	
	p 値 ^{a)}	p=0.002	p<0.001	
	本剤 100 µg 群との差 [95%信頼区間] ^{a)}		36 [-48, 120]	
p 値 ^{a)}		p=0.405		
日本人部分集団	ベースライン	2010 ± 678 (16)	1968 ± 558 (15)	1933 ± 416 (19)
	投与 12 週後	2294 ± 881 (16)	2207 ± 582 (15)	2000 ± 637 (18)
	ベースラインからの変化量	284 ± 397 (16)	239 ± 249 (15)	47 ± 423 (18)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	190 [-57, 437]	242 [-9, 493]	
	本剤 100 µg 群との差 [95%信頼区間] ^{a)}		52 [-205, 309]	
	p 値 ^{a)}			

平均値±標準偏差 (例数)

a) 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

表 1-14 投与 12 週後の投与後 0~24 時間連続 FEV₁ 加重平均値 (mL) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、OC)

	本剤 100 µg 群	FF/VI 100/25 µg 群	プラセボ群
ベースライン	2283 ± 626 (106)	2356 ± 644 (108)	2353 ± 677 (95)
投与 12 週後	2658 ± 780 (106)	2861 ± 822 (108)	2599 ± 865 (95)
ベースラインからの変化量	375 ± 497 (106)	505 ± 515 (108)	246 ± 484 (95)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	186 [62, 310]	302 [178, 426]	
p 値 ^{a)}	p=0.003	p<0.001	
本剤 100 µg 群との差 [95%信頼区間] ^{a)}		116 [-5, 236]	
p 値 ^{a)}		p=0.060	

平均値±標準偏差 (例数)

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

1.2.3.1.2.4. HZA106837 試験 (多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較)

最初の重度の喘息増悪までの期間の Cox 比例ハザード解析を表 1-15 に示す。FF/VI 100/25µg 群対 FF 100µg 群の Cox モデルによるハザード比 (中間解析について調整) は 0.795 (95%CI : 0.642, 0.985) であった。これは、FF 100µg 群と比較して FF/VI 100/25µg 群の被験者では重度の喘息増悪の発現リスクが 20%軽減することに相当する (p=0.036)。

表 1-15 最初の重度の喘息増悪までの期間の Cox 比例ハザード解析 (ITT)

	FF 100 群 (N=1010)	FF/VI 100/25 群 (N=1009)
52 週目までに重度の喘息増悪が 1 回以上 発現する調整確率 (%) ¹	15.9	12.8
95% CI	(13.5, 18.2)	(10.7, 14.9)
FF/VI 100/25 群 対 FF 100 群		
ハザード比 (中間解析について調整)	—	0.795
95% CI	—	(0.642, 0.985)
p 値	—	0.036

1. ベースライン時の FEV₁ と年齢の平均値、および性別と地域の比例係数で算出した Cox 比例ハザードモデル推定値
Source: HZA106837 CSR Table 6.1

1.2.3.1.2.5. HZA106829 試験 (多施設共同、層別化、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較、実薬対照)

有効性の主要評価項目である投与 24 週後の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量及び投与 24 週後の投与後 0~24 時間連続 FEV₁ 加重平均値のベースラインからの変化量は表 1-16 及び表 1-17 のとおりであった。投与 24 週後の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量について、本剤 200 µg 群と FP 500 µg BD 群の群間差は 18 mL (95%信頼区間: -66, 102) であり、群間差の 95%信頼区間の下限が事前に定義された非劣性マージンの -125 mL を上回ったことから、本剤 200 µg の FP 500 µg BD に対する非劣性が示された。また、投与 24 週後の投与後 0~24 時間連続 FEV₁ 加重平均値のベースラインからの変化量について、FF 200 µg 群は FP 500 µg BD 群と同様の値であった。

表 1-16 投与 24 週後の FEV₁ トラフ値 (mL) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、LOCF)

	本剤 200 µg 群	FF/VI 200/25 µg 群	FP 500 µg BD 群	
全体集団	ベースライン	2190 ± 676 (193)	2129 ± 654 (191)	2138 ± 673 (194)
	投与 24 週後	2426 ± 855 (187)	2538 ± 856 (193)	2310 ± 769 (191)
	ベースラインからの変化量	218 ± 495 (186)	388 ± 474 (187)	173 ± 390 (190)
	FP 500 µg BD 群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	18 [-66, 102]	210 [127, 294]	
	本剤 200 µg 群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a)}		193 [108, 277] p<0.001	
日本人部分集団	ベースライン	1778 ± 452 (11)	1935 ± 542 (13)	2440 ± 541 (11)
	投与 24 週後	1988 ± 457 (11)	2316 ± 725 (14)	2545 ± 615 (10)
	ベースラインからの変化量	210 ± 252 (11)	361 ± 267 (13)	174 ± 223 (10)
	FP 500 µg BD 群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	146 [-126, 418]	264 [31, 497]	
	本剤 200 µg 群との差 [95%信頼区間] ^{a)}		118 [-113, 350]	

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) 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

表 1-17 投与 24 週後の投与後 0~24 時間連続 FEV₁ 加重平均値 (mL) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、OC)

	本剤 200 µg 群	FF/VI 200/25 µg 群	FP 500 µg BD 群
ベースライン	2313 ± 680 (83)	2210 ± 688 (89)	2093 ± 626 (86)
投与 24 週後	2663 ± 851 (83)	2716 ± 947 (94)	2322 ± 792 (86)
ベースラインからの変化量	349 ± 470 (83)	472 ± 576 (89)	229 ± 464 (86)
FP 500 µg BD 群との差 [95%信頼区間] ^{a)}		206 [73, 339]	
本剤 200 µg 群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a)}		136 [1, 270] p=0.048	

平均値 ± 標準偏差 (例数)

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

1.2.4. 承認条件

1.2.4.1. 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。

1.2.4.2. 指示事項

本品目の気管支喘息に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

なお、吸入ステロイド薬に関連する有害事象（肺炎等）の発現状況、高齢者における安全性等については、製造販売後調査において更に検討する必要があると考える。

上記指示事項に基づき、以下の使用成績調査を実施した。

使用成績調査

目的：本調査は、アニュイティエリプタの使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集、評価することを目的とし実施する。

目標症例数：300 例（安全性解析対象症例として 247 例）

1.3. 承認から再審査申請に至るまでの経緯

1.3.1. 承認事項の一部変更、剤形追加の経緯

1.3.1.1. 承認事項の一部変更及び剤形追加

承認事項の一部変更承認及び剤形追加はなかった。

1.3.1.2. 再審査期間の延長

再審査期間の延長は行っていない。

1.3.2. 使用上の注意の改訂の経緯

使用上の注意の改訂の経緯を別紙様式 3 に示す。

1.3.3. 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯

医薬品リスク管理計画の実施状況を別紙様式 4 に示す。また、再審査期間中の医薬品リスク管理計画の変更の経緯は以下のとおりである。

変更年月	活動項目	活動内容	変更の概要
2017年4月	-	-	初版作成
2018年3月	-	-	事業所移転に伴い、住所及び連絡先を変更

1.3.3.1. 追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要

別紙様式 5 参照

別紙様式 6,7 は該当なし

1.3.3.2. 追加のリスク最小化計画の概要

該当なし

1.3.4. 国内における使用状況

1.3.4.1. 出荷数量の推移

再審査期間中の出荷数量を表 1-18 に示す。

表 1-18 出荷数量の推移

調査期間	出荷数量 (ブリスター)	
	200 µg	100 µg
2017.3.30~2017.8.19	■	■
2017.8.20~2018.2.19	■	■
2018.2.20~2018.8.19	■	■
2018.8.20~2019.2.19	■	■
2019.2.20~2019.8.19	■	■
2019.8.20~2020.8.19	■	■
2020.8.20~2021.8.19	■	■
2021.8.20~2021.9.19	■	■
【合計】 2017.3.30~2021.9.19	■	■

1.3.4.2. 推定使用患者数

■ ■ の保険者データから算出した推計値より、本剤の販売開始 2017 年 6 月から 2021 年 5 月までの使用患者数は ■ 人と推定した。

1.3.5. 外国における承認、販売状況

主要諸外国におけるフルチカゾンフランカルボン酸エステル承認、市販状況については表 1-19 に示すとおりであり、2021 年 8 月時点で、11 カ国で承認されている。

なお、フルチカゾンフランカルボン酸エステルの国際誕生日は 2014 年 8 月 20 日（米国）である。

表 1-19 主要諸外国における承認、販売状況

2019 年 6 月改訂

国名	米国
販売名	ARNUITY ELLIPTA
承認年月日	2014 年 8 月 20 日
含量及び剤形	剤形：吸入剤 規格：フルチカゾンフランカルボン酸エステル 50 µg、100 µg、及び 200 µg
効能又は効果	喘息 ARNUITY ELLIPTA は急性気管支痙攣軽減の適応はない。
用法及び用量	本剤は毎日同じ時間に 1 日 1 回吸入すること。本剤は 24 時間毎に 1 回を超えて使用してはならない。 毎吸入後に水による含嗽を推奨すること。 <u>成人及び 12 歳以上の青年：</u> 開始用量は、喘息の重症度に基づく。通常、吸入ステロイド剤を使用していない成人及び 12 歳以上の青年に対して推奨される開始用量は、100 µg である。その他の成人及び 12 歳以上の青年に対しては、過去の薬物治療や疾患の重症度に応じ、開始用量を設定すること。ARNUITY ELLIPTA 100 µg を 2 週間投与しても効果がみられない成人及び 12 歳以上の青年では、ARNUITY ELLIPTA 200 µg に切り替えることで、喘息コントロールの改善が得られる可能性がある。 成人及び 12 歳以上の青年に対して推奨される最大用量は 200 µg である。 <u>5～11 歳の小児：</u> 5～11 歳の小児に対して推奨される用量は 50 µg を 1 日 1 回である。

1.4. 安全性に関する検討

1.4.1. 副作用・感染症発現状況

再審査期間中、製造販売後調査等から収集した本剤との因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）は184例295件、うち使用成績調査からの報告が11例12件であった。なお、使用成績調査からの報告のうち1例1件は、調査票回収後に実施要綱に規定する登録期限に違反して登録されたことが判明したため、使用成績調査において安全性解析除外症例となっている。

また、再審査期間中、全ての副作用・感染症症例報告を電子的に行っているため、別紙様式11の記載はない。

1.4.1.1. 医薬品リスク管理計画で設定した安全性検討事項の概要

1.4.1.1.1. 重要な特定されたリスク

1.4.1.1.1.1. アナフィラキシー反応

再審査期間中に収集したアナフィラキシー反応に関連する副作用報告は7例8件であり、重篤事象はなかった。

1.4.1.1.2. 重要な潜在的リスク

1.4.1.1.2.1. 肺炎

再審査期間中に収集した肺炎に関連する副作用報告は2例2件であり、いずれも重篤事象であった。

1.4.1.1.2.2. 副腎皮質ステロイド剤の全身作用（副腎抑制、眼障害等）

1.4.1.1.2.2.1. 副腎皮質機能抑制

再審査期間中に該当する症例の報告はなかった。

1.4.1.1.2.2.2. 眼障害

再審査期間中に該当する症例の報告はなかった。

1.4.1.1.3. 重要な不足情報

本剤の医薬品リスク管理計画では、重要な不足情報は設定していない。

1.4.1.2. 「使用上の注意」から予測できない副作用

再審査期間中に収集した「使用上の注意」から予測できない副作用は157例231件、うち重篤事象は11例14件であった。内訳を別紙様式9に示す。

1.4.1.3. 重篤な副作用

再審査期間中に収集した重篤な副作用は11例14件であった。内訳を別紙様式10に示す。

1.4.1.4. 死亡例

再審査期間中に該当する症例の報告はなかった。

1.4.2. 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果

1.4.2.1. 使用成績調査

安全性解析対象症例305例における副作用発現割合は、3.0% (9/305例) であった。

副作用の種類別では、報告例数の多い順に「発声障害」及び「喘息」0.7%、「咽喉刺激感」「口腔カンジダ症」「耳鳴」「動悸」「消化不良」及び「悪心」が0.3%であった。

本調査で設定した安全性検討事項及び重点調査事項に該当する副作用の報告はなかった。

重点調査事項とした肺炎の有害事象発現割合も0.7% (2/305例) であった。

副作用発現症例が9例と限られているため、副作用発現に影響を及ぼすと考えられる要因についての多変量解析は行っていないが、高齢者及び高投与量症例で副作用発現割合の増加や、発現した副作用の種類等に特定の傾向は認められなかった。

承認時まで実施した52週間の第Ⅲ相国内長期臨床試験⁶⁾で報告された副作用発現割合は本剤100 μ g投与群90例において17.8%であり、主な副作用は、発声障害6.7%、口腔カンジダ症3.3%、味覚異常2.2%であった。肺炎の有害事象発現割合は、本剤100 μ g投与群1.1%、本剤投与群と本剤とビランテロールトリフェニル酢酸塩の配合剤投与群を含めると3.3%であった。第Ⅲ相国内長期臨床試験成績⁶⁾と比較して、副作用発現割合や報告された副作用の種類、肺炎の有害事象発現割合に新たな懸念は認められなかった。又、小児、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者において副作用の報告はなかった。現時点において、新たな適正使用確保措置を講ずる必要はないものと考えた。

以上より、本調査において本剤の安全性に新たな問題点及び疑問点は認められなかった。

1.4.3. 安全性に関する措置

1.4.3.1. 国内における措置

再審査期間中に実施した国内における緊急安全性情報、回収、出荷停止等の措置はなかった。

1.4.3.2. 外国措置情報

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ報告した安全性に関する国外の措置報告は3報であった。その内訳を別紙様式13に示す。

3報中1報においては、Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) より、副腎皮質ステロイドの全身投与及び局所投与における、中心性漿液性脈絡網膜症のリスクに関する情報提供がされた。当該報告により、本邦においても使用上の注意を改訂し、「重要

な基本的注意」の項のステロイド全身作用に係わる注意喚起に中心性漿液性網脈絡膜症を追記した（識別番号：AG-17000534）。他の2報については、本邦への影響がない報告であり、「使用上の注意」の改訂等のリスク最小化活動は不要と考える。

1.4.4. 安全性に関する研究報告

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ報告した安全性に関する研究報告は1報であった。その内訳を別紙様式14に示す。

当該情報は、正産期（妊娠37週0日）もしくは早産（妊娠37週0日未満）で出生した児において、出生前のコルチコステロイド治療と出生児の精神障害及び行動障害との関連性を研究した報告である。本邦における弊社のステロイド含有製品/治験薬は、胎児の肺成熟を促進するための胎児用経口副腎皮質ステロイド剤としての適応は有していない、もしくは適応取得を目的とはしていない。本剤の様な局所ステロイドであっても、高用量を長期間処方された場合には全身への影響が生じる可能性は否定できないが、早産時の治療に使用されるステロイドよりもその可能性ははるかに低いと考えられる。以上より、本研究結果は本剤の安全性プロファイルに影響を与えるものではなく、「使用上の注意」の改訂等のリスク最小化活動は不要と考える。

1.4.5. 特定の背景を有する患者への投与に関する情報

1.4.5.1. 使用成績調査

1.4.5.1.1. 小児

小児（15歳未満）への使用例は、安全性解析対象症例のうち2例（12～14歳）収集され、副作用は報告されなかった（表1-20（別添））。又、18歳未満への使用例は、安全性解析対象症例のうち3例（12～15歳）収集され、同様に副作用は報告されなかった。

1.4.5.1.2. 高齢者（65歳以上）

高齢者（65歳以上）への使用例は、安全性解析対象症例のうち114例であり、患者背景は表1-21（別添）のとおりであった。高齢者において報告された副作用発現症例は3例であった。副作用発現割合は2.6%（3/114例）であり、男性2.2%、女性2.9%であった。副作用の種類は、「発声障害」「咽喉刺激感」「消化不良」及び「悪心」が各1例であり、重篤な副作用は報告されなかった（表1-22（別添））。全ての副作用が投与開始180日以内に報告されていた（表1-23（別添））。

1.4.5.1.3. 妊産婦

妊産婦への使用例は、安全性解析対象症例のうち2例収集され、副作用は報告されなかった（表1-24（別添））。

妊娠後の追跡調査が可能であった1例において、本剤投与中止後、経過観察中に「自然流産」がみられたが、調査担当医師は本剤との関連性を否定しており、副作用は報告されなかった。

1.4.5.1.4. 腎機能障害を有する患者

腎機能障害を有する患者への使用例は、安全性解析対象症例のうち 2 例収集され、副作用は報告されなかった（表 1-20（別添））。

1.4.5.2. 肝機能障害を有する患者

肝機能障害を有する患者への使用例は、安全性解析対象症例のうち 10 例収集され、副作用は報告されなかった（表 1-20（別添））。

1.4.6. 追加のリスク最小化計画の実施結果

該当なし。

1.4.7. その他の安全性に関する事項

「1.4.1. 副作用・感染症発現状況」から「1.4.6. 追加のリスク最小化計画の実施結果」にて述べた以外に特記すべき安全性に関する情報はなかった。

1.4.8. 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察

1.4.8.1. 医薬品リスク管理計画で設定した安全性検討事項

1.4.8.1.1. 重要な特定されたリスク

1.4.8.1.1.1. アナフィラキシー反応

再審査期間中に収集したアナフィラキシー反応に関連する副作用報告は 7 例 8 件であり、内訳は「発疹」4 例 4 件、「過敏症」、「アレルギー性鼻炎」、「慢性好酸球性副鼻腔炎」及び「そう痒性皮膚疹」各 1 例 1 件であった。なお、「アナフィラキシー反応」の報告はなかった。

「発疹」に関して、転帰の内訳は、「回復」1 件、「軽快」1 件、「未回復」1 件、及び「不明」1 件であった。また、「過敏症」及び「そう痒性皮膚疹」の転帰はそれぞれ「不明」及び「回復」であった。「発疹」の 4 例のうち 2 例、「過敏症」（「発疹」の 1 例と同一症例）及び「そう痒性皮膚疹」の各 1 例については、本剤の投与中止後に症状が軽快しており、時間的關係からも本剤との因果關係が示唆される。「発疹」の他の 2 例については、患者からの報告のみであり、評価に十分な情報は得られず、本剤との因果關係を明確にすることは困難であった。「アレルギー性鼻炎」については、本剤投与後に当該事象が発現し、その後、原疾患が増悪したため他剤に変更し、他の事象（嘔声）発現により本剤へ再度切り替えがなされていた。「アレルギー性鼻炎」の転帰については情報が得られておらず、評価が困難であった。「慢性好酸球性副鼻腔炎」については、「1.4.8.3. 重篤な副作用」に詳細を記載する。

以上より、本剤の「使用上の注意」の「禁忌」及び「重大な副作用」の項に記載して注意喚起を行っていることから、新たな追加のリスク最小化活動や更なる注意喚起は不要と考える。今後も同様の副作用に関連する事象の発現状況を注意深く監視していく。

1.4.8.1.2. 重要な潜在的リスク

1.4.8.1.2.1. 肺炎

再審査期間中に収集した肺炎に関連する副作用報告は2例2件であり、いずれも転帰は「不明」であった。2例中1例については、吸入喘息治療薬を投与後に「肺炎」を発現したとの報告であったが、投与されていた薬剤名の情報を得ることができず、調査を終了した症例であった。他の1例については、本剤と長時間作動型吸入 β_2 刺激薬投与後に「肺炎」を発現した症例であるが、患者からの情報のみであり、評価に十分な情報は得られておらず、本剤との因果関係を明確にすることは困難であった。

以上より、現時点で「使用上の注意」の改訂等のリスク最小化活動は不要と考える。今後も同副作用に関連する事象の発現状況を注意深く監視していく。

1.4.8.1.2.2. 副腎皮質ステロイド剤の全身作用（副腎抑制、眼障害等）

1.4.8.1.2.2.1. 副腎皮質機能抑制

再審査期間中に該当する事象の報告はなかった。

1.4.8.1.2.2.2. 眼障害

再審査期間中に該当する事象の報告はなかった。

1.4.8.1.3. 重要な不足情報

本剤の医薬品リスク管理計画では、重要な不足情報は設定していない。

1.4.8.2. 「使用上の注意」から予測できない副作用

再審査期間中に収集した「使用上の注意」から予測できない副作用は157例231件、うち重篤事象は11例14件であった。内訳を別紙様式9に示す。主な事象は「発声障害」49例49件、「呼吸困難」及び「動悸」各10例10件であった。また、重篤事象の内訳は「肺炎」及び「食道カンジダ症」各2例2件、「糖尿病」、「慢性好酸球性肺炎」、「心房細動」、「皮下出血」、「眼瞼下垂」、「顔面不全麻痺」、「顔面麻痺」、「好酸球性中耳炎」、「突発性難聴」及び「肺の悪性新生物」各1例1件であった。

「発声障害」に関して、転帰の内訳は、「回復」13件、「軽快」2件、「未回復」9件、及び「不明」25件であった。49例中46例が「嘎声」又は「声枯れ」に関する報告であり、全て非重篤であった。本剤の「使用上の注意」の「適用上の注意」の項において、「嘎声」予防のためにうがいを実施するよう指導することを記載し、注意喚起を行っているが、これらの症例は患者からの報告が多くを占めているため医療関係者による指導状況を含め評価に十分な情報は得られておらず、本剤との因果関係を明確にすることは困難であった。「呼吸困

難」に関して、転帰の内訳は、「回復」及び「不明」各5件であった。10例中9例が「息苦しさ」又は「息切れ」に関する報告であり、全て非重篤であった。年齢が判明している症例は、いずれも65歳以上の高齢者であり、原疾患や加齢の影響も考えられるが、患者からの報告が多くを占めているため評価に十分な情報が得られておらず、本剤との因果関係を明確にすることは困難であった。「動悸」に関して、転帰の内訳は、「回復」2件、「軽快」1件、「未回復」1件、及び「不明」6件であった。心疾患を合併症として有している症例、入院を要する重篤な事象発現時に「動悸」を認めた症例及び併用薬の増量後に「動悸」を認めた症例等が含まれており、全て非重篤であった。本剤以外の要因も考えられるが、患者からの報告が多くを占めているため評価に十分な情報は得られておらず、本剤との因果関係を明確にすることは困難であった。

以上、再審査申請時の「使用上の注意」から予測できない副作用について検討した結果、本剤との因果関係が明確である症例は十分に集積されておらず、現時点で「使用上の注意」の改訂等の更なるリスク最小化活動は不要と考える。今後もこれらの副作用に関連する事象の発現状況を注意深く監視していく。

1.4.8.3. 重篤な副作用

再審査期間中に収集した重篤な副作用は11例14件であり、内訳は「肺炎」及び「食道カンジダ症」各2例2件、「糖尿病」、「慢性好酸球性肺炎」、「心房細動」、「皮下出血」、「眼瞼下垂」、「顔面不全麻痺」、「顔面麻痺」、「好酸球性中耳炎」、「突発性難聴」及び「肺の悪性新生物」各1例1件であった。内訳を別紙様式10に示す。

「肺炎」については、「1.4.8.1.2.1. 肺炎」に記載した通りである。「食道カンジダ症」に関して、転帰の内訳は、「回復」及び「不明」各1件であった。いずれも他の吸入ステロイド含有製剤からの切替例で、時間的経過から他剤の影響も考えられ、本剤との因果関係を明確にするのは困難であった。「糖尿病」、「心房細動」、「皮下出血」及び「肺の悪性新生物」については、いずれも転帰は「不明」であった。患者からの報告のみであり、評価に十分な情報は得られておらず、本剤との因果関係を明確にすることは困難であった。「慢性好酸球性肺炎」及び「好酸球性中耳炎」については、いずれも転帰は「不明」であった。慢性好酸球性副鼻腔炎及び好酸球性中耳炎を合併症として有し、複数の喘息治療薬を投与されていた症例のため、本剤以外の要因も考えられる。「眼瞼下垂」、「顔面不全麻痺」及び「顔面麻痺」については、いずれも転帰は「不明」であった。これらの事象により入院した際の持参薬として本剤が確認され、入院中も本剤の投与は継続され退院されたとの報告であり、本剤以外の要因も考えられる。「突発性難聴」については、転帰は「未回復」であった。時間的關係から本剤との因果関係は否定できないが、高齢者（92歳）での発現であり、加齢の影響も考えられる。

以上より、新たな追加のリスク最小化活動や更なる注意喚起は不要と考える。今後もこれらの副作用に関連する事象の発現状況を注意深く監視していく。

1.4.8.4. 死亡例

再審査期間中に該当する症例の報告はなかった。

1.5. 有効性に関する検討

1.5.1. 有効性に関する調査・試験の実施結果

1.5.1.1. 使用成績調査

有効性解析対象症例 265 例における有効割合は 86.0% (228/265 例) であった。

また、患者背景別の有効性に影響を与える因子に『調整済みオッズ比が 2 を超える又は 0.5 未満であり、かつ漸近的 95%信頼区間が 1 を跨がない』基準を満たす因子について検討した結果、有効性に影響を与える要因として一定基準を満たす因子は認められなかった。

小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者の有効性において、新たな問題点及び疑問点は認められなかった。

本調査では呼吸器検査等の臨床検査項目のデータ収集を行っておらず、臨床試験承認時までに実施した国内第Ⅲ相臨床試験とは比較できない。本調査において有効性に影響を与える要因は特に認められておらず、有効性の発現時期に関しては 52 週間の第Ⅲ相国内長期臨床試験⁶⁾と同様に投与 3 ヶ月時点より改善が報告された。又、12 週間の第Ⅲ相国内臨床試験⁷⁾では ICS と LABA の配合剤投与からのステップダウン切り替えにおいて 89.5%で ACT の喘息コントロール良好な状態が維持されたが、本調査の ICS や ICS と LABA の配合剤投与経験のある症例においても有効であることが確認され、実臨床において本剤が ICS 前治療歴のある患者やステップダウンに同様に有効であることが確認された。現時点において新たな適正使用確保措置を講ずる必要はないものと考えられた。

以上より、本調査において本剤の有効性に新たな問題点及び疑問点は認められなかった。

1.5.2. 有効性に関する措置

1.5.2.1. 国内における有効性に関する措置

再審査期間中に実施した国内における有効性に関する措置報告はなかった。

1.5.2.2. 海外における有効性に関する国内における措置

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ報告した有効性の評価に影響を与えると考えられる措置報告はなかった。

1.5.3. 有効性に関する研究報告

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ報告した有効性の評価に影響を与えると考えられる研究報告はなかった。

1.5.4. その他の有効性に関する事項

「1.5.1.有効性に関する調査・試験の実施結果」から「1.5.3.有効性に関する研究報告」以外に、有効性に関して特記すべき事項はなかった。

1.5.5. 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察

「1.5.1.有効性に関する調査・試験の実施結果」から「1.5.4.その他の有効性に関する事項」の結果より、有効性に関して特記すべき事項はなかった。

1.6. 総合評価

1.6.1. 用法及び用量、効能又は効果の変更の要否

「1.4.8.安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察」及び「1.5.5.有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察」を踏まえ、本剤の安全性及び有効性のプロファイルに影響を及ぼす問題点は認められなかった。以上より、本剤の「用法及び用量」、「効能及び効果」の改訂は不要と判断した。

1.6.2. 承認条件の見直しの要否

「1.4.8.安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察」及び「1.5.5.有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察」を踏まえ、承認条件については医薬品リスク管理計画書の記載を削除する。

1.6.3. 添付文書等記載事項の改訂の要否

「1.4.8.安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察」及び「1.5.5.有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察」を踏まえ、添付文書等記載事項の改訂は不要と判断した。

1.6.4. 医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否

「1.4.8.安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察」及び「1.5.5.有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察」を踏まえ、今後、本剤のリスク管理としては、通常の医薬品安全性監視活動及び通常のリスク最小化活動を実施することが適切と考える。このため、本剤の医薬品リスク管理計画は終了とする。

1.7. 引用文献の一覧

- 1) 稲垣直樹 : Progress in Medicine. 2007 ; 27 (6) : 1282-1288.
- 2) 稲垣直樹 : アレルギー・免疫. 2007 ; 14 (5) : 658-674.
- 3) Derendorf H, et al. : Allergy. 2008 ; 63 (10) : 1292-1300.
- 4) McCormack PL, et al. : Drugs. 2007 ; 67 (13) : 1905-1915.
- 5) Kempsford R, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2013 ; 75 (6) : 1478-1487.
- 6) 村木 正人ほか : アレルギー・免疫. 2013 ; 20 : 1496-1511.
- 7) Adachi M, et al. : Respir Med. 2016 ; 120 : 78-86

別紙様式 1

再審査申請品目の概要

承認番号：

- ① 22900AMX00528000
- ② 22900AMX00530000

承認年月日：2017年3月30日

薬効分類：87229

再審査期間：2017年3月30日～2021年9月19日

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

販売名：

- ① アニュイティ 100 μ g エリプタ 30 吸入用
- ② アニュイティ 200 μ g エリプタ 30 吸入用

有効成分名：フルチカゾンフランカルボン酸エステル

申請者名：グラクソ・スミスクライン株式会社

含量及び剤形：

アニュイティ 100 μ g エリプタ：1 ブリスター中にフルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 μ g を含有する。剤形はドライパウダーインヘラー。

アニュイティ 200 μ g エリプタ：1 ブリスター中にフルチカゾンフランカルボン酸エステル 200 μ g を含有する。剤形はドライパウダーインヘラー。

用法及び用量：

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

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

効能又は効果：気管支喘息

薬価収載年月日：2017年5月31日

発売年月日：2017年6月15日

承認事項の一部変更承認年月日及びその事項：

備考：

2017年3月30日付承認されたアニュイティ 100 μ g エリプタ 14 吸入用およびアニュイティ 200 μ g エリプタ 14 吸入用については令和元年7月12日に承認整理を行った。

製造販売後調査等管理責任者：メディカル・開発本部 PMS 部 ■■■ ■■■

報告担当者：メディカル・開発本部 PMS 部 ■■■ ■■■

連絡先 TEL：■■■■■■■■■■ (PMS 部直通) FAX：■■■■■■■■■■

国内第Ⅲ相試験（201135試験）、国際共同第Ⅲ相試験3試験（HZA106827試験、HZA106829試験、HZA106837試験）
 調査・試験名：験）、海外第Ⅲ相試験2試験（FFA112059試験、FFA114496試験）及び海外第Ⅱ相試験3試験（FFA109684試験、
 FFA109685試験、FFA109687試験）

	承認時までの状況	
安全性解析対象症例数	2394	
副作用等の発現症例数	145	
副作用等の発現割合	6.1%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)	
感染症および寄生虫症	61	(2.5%)
気管支炎	3	(0.1%)
インフルエンザ	3	(0.1%)
喉頭炎	4	(0.2%)
鼻咽頭炎	3	(0.1%)
口腔カンジダ症	24	(1.0%)
咽頭炎	4	(0.2%)
肺炎	1	(0.0%)
副鼻腔炎	2	(0.1%)
上気道感染	5	(0.2%)
ウイルス性上気道感染	1	(0.0%)
中咽頭カンジダ症	16	(0.7%)
気道感染	1	(0.0%)
カンジダ感染	2	(0.1%)
免疫系障害	1	(0.0%)
季節性アレルギー	1	(0.0%)
代謝および栄養障害	2	(0.1%)
高血糖	1	(0.0%)
食欲亢進	1	(0.0%)
精神障害	3	(0.1%)
不安	1	(0.0%)
うつ病	1	(0.0%)
不眠症	2	(0.1%)
落ち着きのなさ	1	(0.0%)
神経系障害	28	(1.2%)
浮動性めまい	4	(0.2%)
頭痛	17	(0.7%)
感覚鈍麻	1	(0.0%)
片頭痛	2	(0.1%)
副鼻腔炎に伴う頭痛	4	(0.2%)
振戦	2	(0.1%)
眼障害	2	(0.1%)
白内障	1	(0.0%)
眼のアレルギー	1	(0.0%)
心臓障害	3	(0.1%)
狭心症	1	(0.0%)
動悸	2	(0.1%)
血管障害	1	(0.0%)
高血圧	1	(0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	43	(1.8%)
喘息	1	(0.0%)
運動誘発喘息	1	(0.0%)
気管支痙攣	1	(0.0%)
咳嗽	5	(0.2%)
発声障害	16	(0.7%)
呼吸困難	2	(0.1%)
胸膜炎	1	(0.0%)
湿性咳嗽	1	(0.0%)
アレルギー性鼻炎	2	(0.1%)
副鼻腔うっ血	2	(0.1%)
咽喉刺激感	4	(0.2%)
鼻痛	1	(0.0%)
咽頭紅斑	1	(0.0%)
口腔咽頭痛	10	(0.4%)

	承認時までの状況	
安全性解析対象症例数	2394	
副作用等の発現症例数	145	
副作用等の発現割合	6.1%	
副作用等の種類	副作用等の種別別発現症例数 (発現割合)	
胃腸障害	16	(0.7%)
腹部不快感	1	(0.0%)
上腹部痛	2	(0.1%)
アフタ性口内炎	1	(0.0%)
便秘	2	(0.1%)
口内乾燥	1	(0.0%)
胃食道逆流性疾患	1	(0.0%)
舌炎	1	(0.0%)
悪心	3	(0.1%)
口腔内痛	1	(0.0%)
舌変色	1	(0.0%)
地図状舌	1	(0.0%)
口唇上皮剥脱	1	(0.0%)
皮膚および皮下組織障害	3	(0.1%)
薬疹	1	(0.0%)
そう痒症	2	(0.1%)
筋骨格系および結合組織障害	4	(0.2%)
関節痛	1	(0.0%)
背部痛	1	(0.0%)
筋痙縮	1	(0.0%)
筋肉痛	1	(0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(0.2%)
胸部不快感	1	(0.0%)
末梢性浮腫	2	(0.1%)
非心臓性胸痛	1	(0.0%)
臨床検査	7	(0.3%)
血中ビリルビン増加	1	(0.0%)
血中ブドウ糖増加	2	(0.1%)
血圧上昇	1	(0.0%)
尿中遊離コルチゾール増加	1	(0.0%)
体重増加	1	(0.0%)
肝酵素上昇	1	(0.0%)

MedDRA/J Version (18.0)

使用上の注意の改訂の経緯

改訂年月	改訂内容（下線：追記・改訂箇所）	改訂理由
2019年3月	2.重要な基本的注意の追記 (7) 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、 <u>中心性漿液性網脈絡膜症を含む</u> ）が発現する可能性がある ので 、吸入ステロイド剤の投与量は患者毎に喘息をコントロールできる最少用量に調節すること。特に長期間、大量投与の場合には定期的に検査を行い、全身性の作用が認められた場合には患者の喘息状態を観察しながら適切な処置を行うこと。	自主改訂

医薬品リスク管理計画の実施状況

再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ アナフィラキシー反応 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肺炎 ・ 副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (副腎抑制、眼障害等) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用実態下における有効性 		

再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 該当なし

別紙様式 5

使用成績調査の概要

調査の名称：アニュイティエリプタ使用成績調査	
目的	本調査は、アニュイティエリプタ（以下、本剤）の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集、評価することを目的とし実施する。
安全性検討事項	<ul style="list-style-type: none"> ・肺炎 ・アナフィラキシー反応 ・副腎皮質ステロイド剤の全身作用（副腎抑制、眼障害等）
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の効能・効果である気管支喘息と診断され、本剤が初めて処方された患者を対象とする。
実施期間	2017年7月～2020年7月
目標症例数	300例（安全性解析対象症例として247例）
観察期間	1症例当たりの観察期間（本剤投与期間）は、本剤投与開始日から1年間とする。
実施施設数	44施設
収集症例数	336例
安全性解析対象症例数	305例
有効性解析対象症例数	265例
備考	調査の詳細な報告書：添付資料 2.5. 実施計画書の変更： 2017年4月10日 (Ver1.0)：新規作成 2017年12月1日 (Ver2.0)：業務委託先追記 2021年4月8日 (Ver2.1)：軽微変更。調査終了時期追記

別紙様式 6
該当なし

別紙様式 7
該当なし

別紙様式 8
該当なし

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数 ^{注)}		重篤 ^{注)}		非重篤 ^{注)}	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	157	231	11	14	152	217
一般・全身障害および投与部位の状態	21	22	0	0	21	22
体調不良	1	1	0	0	1	1
倦怠感	4	4	0	0	4	4
口渇	3	3	0	0	3	3
末梢性浮腫	1	1	0	0	1	1
状態悪化	3	3	0	0	3	3
異常感	1	1	0	0	1	1
異物感	1	1	0	0	1	1
疲労	1	1	0	0	1	1
疾患	2	2	0	0	2	2
発熱	2	2	0	0	2	2
胸痛	1	1	0	0	1	1
胸部不快感	2	2	0	0	2	2
代謝および栄養障害	1	1	1	1	0	0
糖尿病	1	1	1	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1	1	0	0	1	1
咽頭異物	1	1	0	0	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	79	86	1	1	79	85
アレルギー性鼻炎	1	1	0	0	1	1
労作性呼吸困難	1	1	0	0	1	1
呼吸困難	10	10	0	0	10	10
咽喉乾燥	1	1	0	0	1	1
咽喉刺激感	6	6	0	0	6	6
喉頭不快感	1	1	0	0	1	1
喘息	8	8	0	0	8	8
声帯の炎症	1	1	0	0	1	1
変色痰	1	1	0	0	1	1
慢性好酸球性副鼻腔炎	1	1	0	0	1	1
慢性好酸球性肺炎	1	1	1	1	0	0
痰貯留	3	3	0	0	3	3
発声障害	49	49	0	0	49	49
鼻漏	1	1	0	0	1	1
鼻閉	1	1	0	0	1	1
心臓障害	12	13	1	1	11	12
動悸	10	10	0	0	10	10
心房細動	1	1	1	1	0	0
心障害	1	1	0	0	1	1

副作用等の種類	総数 ^{注)}		重篤 ^{注)}		非重篤 ^{注)}	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
頻脈	1	1	0	0	1	1
感染症および寄生虫症	8	8	4	4	4	4
カンジダ感染	1	1	0	0	1	1
ヘルペスウイルス感染	2	2	0	0	2	2
中耳炎	1	1	0	0	1	1
肺炎	2	2	2	2	0	0
食道カンジダ症	2	2	2	2	0	0
皮膚および皮下組織障害	9	14	1	1	9	13
そう痒性皮疹	1	1	0	0	1	1
そう痒症	2	2	0	0	2	2
多汗症	1	1	0	0	1	1
発疹	4	4	0	0	4	4
皮下出血	1	1	1	1	0	0
皮膚びらん	1	1	0	0	1	1
皮膚剥脱	2	2	0	0	2	2
紅斑	2	2	0	0	2	2
眼障害	5	5	1	1	4	4
眼の異物感	1	1	0	0	1	1
眼の障害	1	1	0	0	1	1
眼瞼下垂	1	1	1	1	0	0
眼精疲労	2	2	0	0	2	2
神経系障害	17	18	1	2	16	16
傾眠	1	1	0	0	1	1
味覚不全	4	4	0	0	4	4
味覚障害	4	4	0	0	4	4
嗅覚減退	1	1	0	0	1	1
感覚鈍麻	1	1	0	0	1	1
振戦	2	2	0	0	2	2
起立障害	1	1	0	0	1	1
錯感覚	2	2	0	0	2	2
顔面不全麻痺	1	1	1	1	0	0
顔面麻痺	1	1	1	1	0	0
筋骨格系および結合組織障害	6	7	0	0	6	7
椎間板突出	1	1	0	0	1	1
筋痙縮	2	2	0	0	2	2
筋肉痛	1	1	0	0	1	1
筋障害	1	1	0	0	1	1
筋骨格硬直	1	1	0	0	1	1
関節痛	1	1	0	0	1	1
精神障害	2	2	0	0	2	2
不眠症	1	1	0	0	1	1
中期不眠症	1	1	0	0	1	1

副作用等の種類	総数 ^{注)}		重篤 ^{注)}		非重篤 ^{注)}	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
耳および迷路障害	4	6	2	2	4	4
好酸球性中耳炎	1	1	1	1	0	0
突発性難聴	1	1	1	1	0	0
耳不快感	1	1	0	0	1	1
耳漏	1	1	0	0	1	1
聴力低下	1	1	0	0	1	1
耳鳴	1	1	0	0	1	1
胃腸障害	27	35	0	0	27	35
上腹部痛	4	4	0	0	4	4
口の錯感覚	2	2	0	0	2	2
口内炎	6	6	0	0	6	6
口唇痛	1	1	0	0	1	1
口腔そう痒症	1	1	0	0	1	1
口腔内不快感	2	2	0	0	2	2
口腔粘膜のあれ	2	2	0	0	2	2
口腔粘膜変色	1	1	0	0	1	1
口腔障害	3	3	0	0	3	3
嚥下障害	1	1	0	0	1	1
変色歯	1	1	0	0	1	1
悪心	3	3	0	0	3	3
歯周病	1	1	0	0	1	1
腹部不快感	1	1	0	0	1	1
舌あれ	1	1	0	0	1	1
舌変色	2	2	0	0	2	2
舌痛	1	1	0	0	1	1
舌紅斑	1	1	0	0	1	1
消化不良	1	1	0	0	1	1
臨床検査	9	10	0	0	9	10
グリコヘモグロビン増加	1	1	0	0	1	1
好酸球数増加	2	2	0	0	2	2
心拍数増加	3	3	0	0	3	3
炎症マーカー上昇	1	1	0	0	1	1
血中ブドウ糖増加	2	2	0	0	2	2
血圧上昇	1	1	0	0	1	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	1	1	1	0	0
肺の悪性新生物	1	1	1	1	0	0
血液およびリンパ系障害	1	1	0	0	1	1
好酸球増加症	1	1	0	0	1	1
血管障害	1	1	0	0	1	1
ほてり	1	1	0	0	1	1

MedDRA/J version (24.0)

注) 各副作用等の種類の「総数」「重篤」「非重篤」の「症例数」については、それぞれを計算した。
「総数」の「件数」については、「重篤」と「非重篤」の和とした。

追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況

調査・試験名：アニュイティエリプタ使用成績調査（207580）

安全性解析対象症例数	305			
安全性検討事項	重篤		非重篤	
	発現症例数	(発現割合)	発現症例数	(発現割合)
重要な特定されたリスク	—		—	
アナフィラキシー反応	0	(0.0%)	0	(0.0%)
重要な潜在的リスク	—		—	
肺炎	0	(0.0%)	0	(0.0%)
副腎皮質ステロイド剤の全身作用	—	—	—	—
（副腎皮質機能抑制）	0	(0.0%)	0	(0.0%)
（眼障害）	0	(0.0%)	0	(0.0%)

※各安全性検討事項の抽出に関しては、別添資料1 安全性検討事項のMedDRAコード一覧に示したとおりである

安全性解析対象症例

Special Interest AE Group	SMQ, HLGT, HLT, SOC, PT or LLT	Code	Term (Japanese)
アナフィラキシー反応	SMQ(狭域)	20000021	アナフィラキシー反応
アナフィラキシー反応	SMQ(狭域)	20000024	血管浮腫
アナフィラキシー反応	SMQ(狭域)	20000214	過敏症
肺炎	PT	10000628	放線菌性肺炎
肺炎	PT	10001027	急性肺ヒストプラズマ症
肺炎	PT	10003757	異型肺炎
肺炎	PT	10005098	プラストミセス症
肺炎	PT	10009825	コクシジオイデス症
肺炎	PT	10011490	クリプトコッカス症
肺炎	PT	10013453	播種性結核
肺炎	PT	10014568	蓄膿
肺炎	PT	10020141	ヒストプラズマ症
肺炎	PT	10025080	肺硬化
肺炎	PT	10028098	ムコール症
肺炎	PT	10029444	ノカルジア症
肺炎	PT	10035664	肺炎
肺炎	PT	10035665	アデノウイルス性肺炎
肺炎	PT	10035667	炭疽性肺炎
肺炎	PT	10035669	誤嚥性肺炎
肺炎	PT	10035671	プラストミセス菌性肺炎
肺炎	PT	10035672	百日咳肺炎
肺炎	PT	10035673	クラミジア性肺炎
肺炎	PT	10035676	サイトメガロウイルス性肺炎
肺炎	PT	10035699	大腸菌性肺炎
肺炎	PT	10035702	ヘモフィルス性肺炎
肺炎	PT	10035703	ヘルペスウイルス肺炎
肺炎	PT	10035714	インフルエンザ性肺炎
肺炎	PT	10035717	クレブシエラ菌性肺炎
肺炎	PT	10035718	レジオネラ菌性肺炎
肺炎	PT	10035722	麻疹性肺炎
肺炎	PT	10035723	モラクセラ菌性肺炎
肺炎	PT	10035724	マイコプラズマ性肺炎
肺炎	PT	10035727	パラインフルエンザウイルス性肺炎
肺炎	PT	10035728	肺炎球菌性肺炎
肺炎	PT	10035731	シュードモナス性肺炎
肺炎	PT	10035732	R Sウイルス肺炎
肺炎	PT	10035733	サルモネラ菌性肺炎
肺炎	PT	10035734	ブドウ球菌性肺炎
肺炎	PT	10035735	レンサ球菌性肺炎
肺炎	PT	10035736	野兔病性肺炎
肺炎	PT	10035737	ウイルス性肺炎
肺炎	PT	10035742	肺臓炎
肺炎	PT	10037374	肺エキノコッカス症
肺炎	PT	10037440	肺結核
肺炎	PT	10037688	Q熱
肺炎	PT	10041736	スボロトリコーシス
肺炎	PT	10044755	結核
肺炎	PT	10045104	結核性胸膜炎
肺炎	PT	10045146	野兔病
肺炎	PT	10053026	肺ベスト
肺炎	PT	10053158	カンジダ性肺炎
肺炎	PT	10053582	気管支肺炎
肺炎	PT	10054218	エンテロバクター性肺炎
肺炎	PT	10055088	粟粒肺炎
肺炎	PT	10055672	壊死性肺炎
肺炎	PT	10057102	膿気胸
肺炎	PT	10060946	細菌性肺炎
肺炎	PT	10061354	真菌性肺炎
肺炎	PT	10061906	バラコキシジオイデス感染
肺炎	PT	10062207	マイコバクテリア感染
肺炎	PT	10065046	単純ヘルペス性肺炎
肺炎	PT	10065246	蠕虫性肺炎
肺炎	PT	10067472	器質性肺炎
肺炎	PT	10067565	クリプトコッカス性肺炎
肺炎	PT	10067566	トキソプラズマ性肺炎
肺炎	PT	10070092	レジオネラ検査陽性
肺炎	PT	10070323	マイコバクテリア検査陽性
肺炎	PT	10071075	非定型マイコバクテリア肺炎
肺炎	PT	10071699	感染性胸水
肺炎	PT	10073755	ニューモシスチス・イロペチ肺炎
肺炎	PT	10074171	アスペルギルス感染
肺炎	PT	10074254	水痘帯状疱疹性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(副腎皮質機能抑制)	PT	10001130	アジソン病
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(副腎皮質機能抑制)	PT	10001324	副腎萎縮
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(副腎皮質機能抑制)	PT	10001367	副腎機能不全
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(副腎皮質機能抑制)	PT	10001382	副腎抑制
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(副腎皮質機能抑制)	PT	10001389	急性副腎皮質機能不全
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(副腎皮質機能抑制)	PT	10005446	血中コルチコステロン異常
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(副腎皮質機能抑制)	PT	10005447	血中コルチコステロン減少
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(副腎皮質機能抑制)	PT	10005451	血中コルチコトロピン異常
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(副腎皮質機能抑制)	PT	10005452	血中コルチコトロピン減少
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(副腎皮質機能抑制)	PT	10011196	コルチゾール異常
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(副腎皮質機能抑制)	PT	10011198	コルチゾール減少
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(副腎皮質機能抑制)	PT	10011201	尿中遊離コルチゾール減少
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(副腎皮質機能抑制)	PT	10011652	クッシング症候群
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(副腎皮質機能抑制)	PT	10011655	クッシング様症状
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(副腎皮質機能抑制)	PT	10020537	尿中ヒドロキシコルチコステロイド減少
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(副腎皮質機能抑制)	PT	10020562	副腎機能亢進症
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(副腎皮質機能抑制)	PT	10020564	副腎皮質機能亢進症
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(副腎皮質機能抑制)	PT	10021111	視床下部一下垂体障害
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(副腎皮質機能抑制)	PT	10039807	経路性副腎皮質機能不全
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(副腎皮質機能抑制)	PT	10042028	ステロイド離脱症候群
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(副腎皮質機能抑制)	PT	10059756	デキサメタゾン抑制試験陽性
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(副腎皮質機能抑制)	PT	10059757	デキサメタゾン抑制試験陰性
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(副腎皮質機能抑制)	PT	10061466	グルココルチコイド減少
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(副腎皮質機能抑制)	PT	10061790	尿中遊離コルチゾール異常

安全性解析対象症例

Special Interest AE Group	SMQ, HLG, HLT, SOC, PT or LLT	Code	Term (Japanese)
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(副腎皮質機能抑制)	PT	10062009	尿中ヒドロキシコルチコステロイド異常
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(副腎皮質機能抑制)	PT	10065675	A C T H刺激試験異常
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(副腎皮質機能抑制)	PT	10072079	グルココルチコイド欠乏症
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(副腎皮質機能抑制)	PT	10072080	ミネラルコルチコイド欠乏症
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(副腎皮質機能抑制)	PT	10074052	視床下部一下垂体-副腎系抑制
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(副腎皮質機能抑制)	PT	10075902	副腎アンドロゲン欠乏
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(眼障害)	PT	10002500	閉塞隅角緑内障
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(眼障害)	PT	10006027	境界域緑内障
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(眼障害)	PT	10007739	白内障
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(眼障害)	PT	10007748	皮質白内障
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(眼障害)	PT	10007759	核性白内障
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(眼障害)	PT	10007764	囊下白内障
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(眼障害)	PT	10012667	糖尿病性緑内障
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(眼障害)	PT	10015958	眼痛
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(眼障害)	PT	10018304	緑内障
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(眼障害)	PT	10018333	緑内障性毛様体炎発症
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(眼障害)	PT	10022806	眼圧上昇
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(眼障害)	PT	10024214	水晶体混濁
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(眼障害)	PT	10030043	高眼圧症
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(眼障害)	PT	10030348	開放隅角緑内障
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(眼障害)	PT	10034798	水晶体融解性緑内障
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(眼障害)	PT	10035015	色素性緑内障
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(眼障害)	PT	10044135	中毒性白内障
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(眼障害)	PT	10050156	緑内障手術
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(眼障害)	PT	10053846	緑内障薬物療法
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(眼障害)	PT	10057935	緑内障性視神経乳頭萎縮
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(眼障害)	PT	10060951	眼圧検査異常
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(眼障害)	PT	10061137	眼毒性
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(眼障害)	PT	10061219	水晶体障害
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(眼障害)	PT	10063118	網脈絡膜症
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(眼障害)	PT	10063797	白内障手術
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(眼障害)	PT	10067013	正常眼圧緑内障
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(眼障害)	PT	10069649	アトピー性白内障
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(眼障害)	PT	10070549	水晶体変色
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(眼障害)	PT	10071370	水晶体摘出
副腎皮質ステロイド剤の全身作用(眼障害)	PT	10074026	落屑緑内障

外国措置報告の状況

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA 識別番号	種類
<p>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) より、副腎皮質ステロイドの全身投与及び局所投与における、中心性漿液性脈絡網膜症のリスクについて情報提供がなされた。</p> <p>中心性漿液性脈絡網膜症は副腎皮質ステロイドの全身投与に関連する網膜疾患である。近年、副腎皮質ステロイドの吸入、経鼻、硬膜外麻酔、関節内、局所皮膚及び眼周囲の局所投与においても報告がされている。</p> <p>以上のことから、MHRA は医療関係者に対して、以下の情報提供を行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> 副腎皮質ステロイドによる治療中に視野がぼやける、又は他の視覚障害が現れた際には報告するよう患者に伝えること。 患者に視力障害が現れた際には、考えうる原因の評価を行うため眼科医への照会を検討すること。 疑わしい有害事象について、Yellow Card 制度を用いて報告すること。 	イギリス	https://www.gov.uk/drug-safety-update/corticosteroids-rare-risk-of-central-serous-chorioretinopathy-with-local-as-well-as-systemic-administration	AG-17000534	安全性
<p>Centre for Adverse Reactions Monitoring (CARM) に、乾癬治療のために副腎皮質ステロイドを定期的に局所に使用後、副腎機能不全を発現した症例が報告された。小児、成人共にステロイドの局所使用による副腎機能不全発現のリスクがあることから、ニュージーランド当局は以下の注意喚起を行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> 小児、成人共にステロイドの局所使用による副腎機能不全発現のリスクがある。 皮膚軟化薬中の局所用副腎皮質ステロイドの希釈によっても有害事象のリスクは減少しない。 皮膚軟化薬中の局所用副腎皮質ステロイドの希釈は過量投与につながる恐れがあり、有害事象（副腎機能不全を含む）のリスクを増加させる。 患者が副腎皮質ステロイドを使用する経路は複数あることに留意する。 抗生物質/ステロイド製剤の不適切な局所使用は、薬剤耐性菌の出現を助長させるため避けるべきである。 	ニュージーランド	http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/PrescriberUpdate_December2017.pdf	AG-17000958	安全性
<p>アメリカにおける Enforcement Report (2021年6月2日更新分) Drugs の項において、Proair HFA (アルブテロール硫酸塩) 吸入エアロゾル、レバルブテロール酒石酸塩 HFA 吸入エアロゾル、アモキシシリン錠剤、アニュイティエリプタ、テルリジーエリプタ、トリーメク錠剤、ラモトリギン徐放錠剤の保管中の温度逸脱への間欠的曝露を理由とする回収がアメリカにて進行中であるとの内容が掲載された。</p>	アメリカ	<p>https://www.accessdata.fda.gov/scripts/ires/index.cfm?Product=186663. JAPIC Daily Mail No.4869(2021.06.02). 2021</p> <p>https://www.accessdata.fda.gov/scripts/ires/index.cfm?Product=186671. JAPIC Daily Mail No.4869(2021.06.02). 2021</p>	AG-21000347	安全性

		<p>https://www.accessdata.fda.gov/scripts/ires/index.cfm?Product=186516. JAPIC Daily Mail No.4869(2021.06.02). 2021</p> <p>https://www.accessdata.fda.gov/scripts/ires/index.cfm?Product=186559. JAPIC Daily Mail No.4869(2021.06.02). 2021</p> <p>https://www.accessdata.fda.gov/scripts/ires/index.cfm?Product=186560. JAPIC Daily Mail No.4869(2021.06.02). 2021</p> <p>https://www.accessdata.fda.gov/scripts/ires/index.cfm?Product=186561. JAPIC Daily Mail No.4869(2021.06.02). 2021</p> <p>https://www.accessdata.fda.gov/scripts/ires/index.cfm?Product=186565. JAPIC Daily Mail No.4869(2021.06.02). 2021</p> <p>https://www.accessdata.fda.gov/scripts/ires/index.cfm?Product=186623. JAPIC Daily Mail No.4869(2021.06.02). 2021</p>		
--	--	---	--	--

研究報告の状況

研究報告の概要	研究報告の公表状況	PMDA 識別番号	種類
<p>【目的】 正産期（妊娠 37 週 0 日）もしくは早産（妊娠 37 週 0 日未満）で出生した児において、出生前のコルチコステロイド治療と出生児の精神障害及び行動障害との関連性を研究した。また、家族性の交絡についても検討した。</p> <p>【方法】 フィンランドにおける 1 歳まで生存しているすべての単胎出生児の全国登録を用いた母集団ベースの後ろ向きコホート研究、及び正産期出生の兄弟姉妹間の比較。2006 年 1 月 1 日から 2017 年 12 月 31 日までの出生児を対象とし、2017 年 12 月 31 日まで追跡調査を行った。</p> <p>【結果】 研究期間中にフィンランドで出生した 674,877 人の単胎児のうち、670,097 人が解析対象となった。追跡期間の中央値は 5.8 年（四分位間範囲、3.1-8.7 年）であった。曝露 14,868 人（2.22%；46.1%女性）のうち、6,730 人（45.27%）が正産期で出生し、8,138 人（54.74%）が早産であった。非曝露 655,229 人（97.78%；48.9%女性）のうち、634,757 人（96.88%）が正産期で出生し、20,472 人（3.12%）が早産であった。 児のコホート全体（12.01%対 6.45%；絶対差、5.56% [95%信頼区間（CI）、5.04%-6.19%]；調整後ハザード比 [HR]、1.33 [95%CI、1.26-1.41]）及び正産期出生の児（8.89%対 6.31%；絶対差、2.58% [95%CI、1.92%-3.29%]；HR、1.47 [95%CI、1.36-1.69]）のいずれにおいても、曝露群は非曝露と比較して精神障害及び行動障害のリスク上昇と有意に関連していた。早産児では、非曝露群と比較した場合、曝露群ではいずれかの精神障害及び行動障害の累積罹患率が有意に高かったが、HR は有意ではなかった（14.59%対 10.71%；絶対差、3.38% [95%CI、2.95%-4.87%]；HR、1.00 [95%CI、0.92-1.09]）。 また、この集団の中で、正産期で出生した同胞の兄弟姉妹ペア 241,621 組のうち、4,128 組（1.71%）は曝露について不一致であった。曝露に関して不一致の兄弟姉妹ペアと非曝露で一致の兄弟姉妹ペアにおける兄弟姉妹ペア内差を比較した場合、前者の方が精神障害及び行動障害の調整後 HR は有意に高かった（兄弟姉妹ペア内差 6.56%対 4.17%；絶対差、2.40% [95%CI、1.67%-3.21%]；HR、1.38 [95%CI、1.21-1.58]）。</p> <p>【結論】 本研究によると、出生前のコルチコステロイドへの曝露は、出生児の精神障害及び行動障害と有意に関連していた。これらの知見は、コルチコステロイド治療に関する意思決定に寄与する可能性がある。</p>	Katri Raikonen, et al. Associations Between Maternal Antenatal Corticosteroid Treatment and Mental and Behavioral Disorders in Children. JAMA. 2020; 323:1924-1933.	AF-20000022	安全性

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：アニューイティエリプタ使用成績調査

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	305	
副作用等の発現症例数	9	
副作用等の発現割合	3.0%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)	
感染症および寄生虫症	1	(0.3%)
口腔カンジダ症	1	(0.3%)
耳および迷路障害	1	(0.3%)
耳鳴	1	(0.3%)
心臓障害	1	(0.3%)
動悸	1	(0.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	(1.6%)
喘息	2	(0.7%)
発声障害	2	(0.7%)
咽喉刺激感	1	(0.3%)
胃腸障害	1	(0.3%)
消化不良	1	(0.3%)
悪心	1	(0.3%)

MedDRA/J Version (23.1)