

レルベア 100 エリプタ 14 吸入用／30 吸入用
レルベア 200 エリプタ 14 吸入用／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並びに記載内容及びマス킹箇所の責任はグラクソ・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	4
1.2.3. 臨床試験成績の概要.....	15
1.2.4. 承認条件	36
1.3. 承認から再審査申請に至るまでの経緯	38
1.3.1. 承認事項の一部変更、剤形追加の経緯	38
1.3.2. 使用上の注意の改訂の経緯.....	38
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	38
1.3.4. 国内における使用状況	40
1.3.5. 外国における承認、販売状況	41
1.4. 安全性に関する検討	43
1.4.1. 副作用・感染症発現状況	43
1.4.2. 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果.....	44
1.4.3. 安全性に関する措置.....	45
1.4.4. 安全性に関する研究報告	46
1.4.5. 特定の背景を有する患者への投与に関する情報.....	46
1.4.6. 追加のリスク最小化計画の実施結果	48
1.4.7. その他の安全性に関する事項	48
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	48
1.5. 有効性に関する検討	55
1.5.1. 有効性に関する調査・試験の実施結果	55
1.5.2. 有効性に関する措置.....	56
1.5.3. 有効性に関する研究報告	56
1.5.4. その他の有効性に関する事項	56
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.....	56
1.6. 総合評価.....	57
1.6.1. 用法及び用量、効能又は効果の変更の要否	57
1.6.2. 承認条件の見直しの要否	57

1.6.3.	添付文書等記載事項の改訂の要否	57
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	57
1.7.	引用文献の一覧.....	59

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：ビランテロール/フルチカゾンフランカルボン酸エステルは、長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）であるビランテロールトリフェニル酢酸塩と吸入ステロイド薬（ICS）であるフルチカゾンフランカルボン酸エステルとの配合吸入用散剤である。一般に、 β_2 刺激薬は β_2 受容体に結合し、アデニル酸シクラーゼを活性化して細胞内サイクリック AMP

（cAMP）を増加させる。その結果、プロテインキナーゼ A（PKA）が活性化し、気管平滑筋の弛緩作用等の薬理作用を示すと考えられている。また、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. ビランテロール/フルチカゾンフランカルボン酸エステル（in vitro）

末梢血単核細胞をビランテロールとともに 37℃で 30 分間、さらに、フルチカゾンフランカルボン酸エステルを加え 16 時間プレインキュベートしたのち、TNF α 存在下で 16 時間インキュベートした。反応終了後、細胞が放出した IL-8 を ELISA で測定した。その結果、ビランテロール（ 10^{-8} M）は、TNF α 誘発 IL-8 放出に対するフルチカゾンフランカルボン酸エステル（ 10^{-10} ~ 10^{-6} M）の抑制作用を増強した。

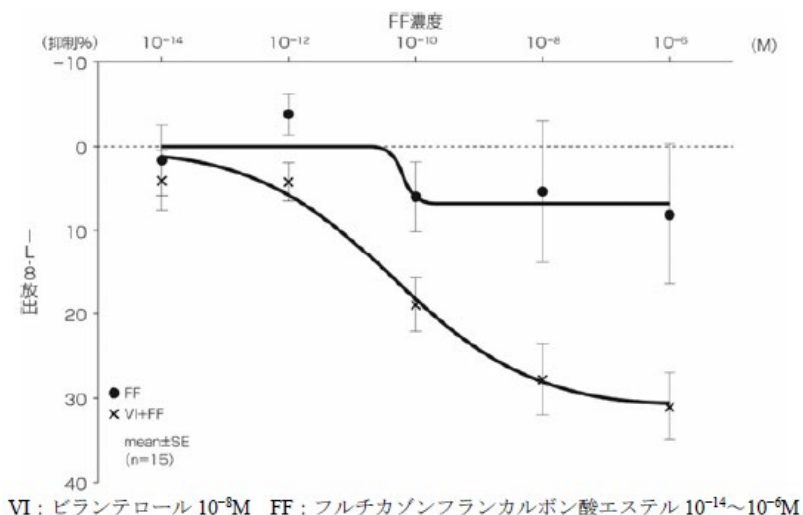


図 1-1 ヒト末梢血単核細胞の TNF α 誘発 IL-8 放出に対するフルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールの併用効果

1.2.1.2.2. ビランテロールトリフェニル酢酸塩

1.2.1.2.2.1. ヒト β_2 受容体選択性 (in vitro)

ビランテロールトリフェニル酢酸塩、サルメテロール、インダカテロール及びホルモテロールの β_2 受容体選択性を、ヒト β_1 、 β_2 又は β_3 受容体を安定発現させた CHO 細胞株における cAMP 産生作用を指標に比較検討した。ビランテロールトリフェニル酢酸塩の β_2 受容体刺激による cAMP 産生作用の pEC_{50} は 10.4 であり、インダカテロール (9.5) 及びサルメテロール (9.8) より有意に高かった ($P < 0.0001$)。ヒト β_1 及び β_3 受容体と比較したときのビランテロールトリフェニル酢酸塩のヒト β_2 受容体に対する選択性はそれぞれ 2425 及び 1027 であり、インダカテロール (16、20) 及びホルモテロール (149、59) より有意に高かった ($p < 0.0001$)。

1.2.1.2.2.2. 気管支拡張作用 (in vitro)

ヒト剖検肺より作製した気管支灌流標本の PGF2 α 誘発の収縮反応に対して、ビランテロールは強力な弛緩作用を示し、その pEC_{50} は 7.74 (EC_{50} : 18 nM) であった (イソプレナリンの約 5 倍、ホルモテロールの約 1/4 の効力)。

モルモットの摘出気管灌流標本の電気刺激誘発収縮反応に対して弛緩作用を示し、その pEC_{50} は 7.87 (EC_{50} : 13 nM) であった (イソプレナリン、サルメテロール及びサルブタモールと同程度、ホルモテロールの約 1/30 の効力)。

1.2.1.2.2.3. 気管支弛緩作用 (in vivo)

モルモットにビランテロール酢酸塩を噴霧投与し、投与 30 分後にヒスタミンを噴霧して気管支収縮を誘発し肺機能を測定したときに、ビランテロールはヒスタミン誘発気管支収縮を用量依存的に抑制し、その EC_{60} は噴霧投与の薬液濃度として 9×10^{-6} M であり、サルメテロールと同程度であった。

1.2.1.2.3. フルチカゾンフランカルボン酸エステル

1.2.1.2.3.1. 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⁾。

1.2.1.2.3.2. 抗原誘発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、フルチカゾンフランカルボン酸エステル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⁾

1.2.1.3. 作用発現時間・持続時間

1.2.1.3.1. ビランテロールトリフェニル酢酸塩

1.2.1.3.1.1. 作用発現時間 (in vitro)

ヒト剖検肺より作製した気管支灌流標本の PGF2 α 誘発の収縮反応に対してビランテロールの抑制作用の発現は OT₅₀*が 8 分と早く、イソプレナリン及びホルモテロールと明らかな差はみられなかった。

*OT₅₀: EC₅₀ の濃度で添加したときの最大反応の 50%に達するまでの時間

1.2.1.3.1.2. 作用持続時間 (in vitro)

ヒト肺切片をビランテロール又はサルメテロール (1 nM) で 1 時間インキュベートしたのち洗浄し、薬剤非存在下でさらにインキュベートを継続して、洗浄の 2、4、22 及び 28 時間後にカルバコールで収縮させたときに、ビランテロールの収縮抑制作用はサルメテロールより持続し、22 時間後においても約 30%の有意な収縮抑制作用を示した⁵⁾。

1.2.2. 薬物動態

1.2.2.1. 血中濃度

1.2.2.1.1. ビランテロールトリフェニル酢酸塩

日本人健康成人男性 12 例にビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）25 μ g を単回及び 1 日 1 回 7 日間反復吸入投与（第 1 日目及び第 7 日目は空腹時投与）したときのビランテロールの最高血漿中濃度 (C_{max}) はそれぞれ 253.7 pg/mL 及び 310.4 pg/mL（幾何平均値）であった。血漿中ビランテロール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、血漿中ビランテロール濃度は投与後 6 時間には、全被験者で定量下限 (30 pg/mL) 未満となった。

表 1-1 日本人健康成人男性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）25 μ g を単回及び 1 日 1 回 7 日間反復吸入投与したときの血漿中ビランテロールの薬物動態パラメータ

投与日	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h) 注 1)	AUC ₀₋₁ (pg・h/mL) 注 2)
投与初日 (1 日目)	253.7 (218.6, 294.5)	0.08 (0.08-0.17)	104.3 (86.1, 126.3) 注 3)
最終投与日 (7 日目)	310.4 (276.2, 348.9)	0.13 (0.08-0.17)	123.5 (108.7, 140.2)

幾何平均値 (95%信頼区間)、12 例

注 1) 中央値 (範囲)、注 2) AUC₀₋₁: 投与 0 時間から 1 時間までの AUC、注 3) 6 例

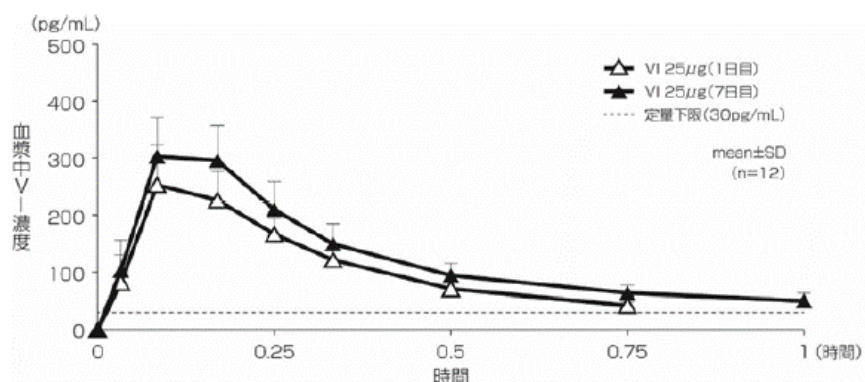


図 1-2 日本人健康成人男性にビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）25 µg を単回及び1日1回7日間反復吸入投与したときの血漿中ビランテロール濃度推移（平均値±標準偏差、12例）

1.2.2.1.2. フルチカゾンフランカルボン酸エステル

日本人健康成人男性 12 例にフルチカゾンフランカルボン酸エステル 200、400 及び 800 µg 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フルチカゾンフランカルボン酸エステルの濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。血漿中フルチカゾンフランカルボン酸エステルの t_{max} は 1.5～2 時間（中央値）であった。血漿中フルチカゾンフランカルボン酸エステルの曝露量（AUC 及び C_{max} ）は 200～800 µg 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、血漿中フルチカゾンフランカルボン酸エステル濃度は反復投与 5 日目（試験日で第 9 日目）までに定常状態に達した。

表 1-2 日本人健康成人男性にフルチカゾンフランカルボン酸エステル 200～800 µg を単回吸入投与したときの血漿中フルチカゾンフランカルボン酸エステル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)	$AUC_{0-\tau}$ (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%信頼区間）、12 例

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

表 1-3 日本人健康成人男性にフルチカゾンフランカルボン酸エステル 200～800 µg を1日1回7日間反復吸入投与したときの血漿中フルチカゾンフランカルボン酸エステル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%信頼区間）、12 例

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

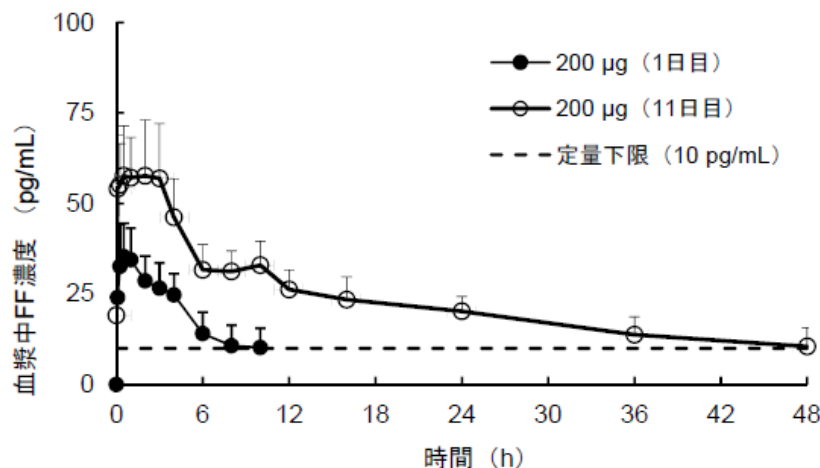


図 1-3 日本人健康成人男性にフルチカゾンフランカルボン酸エステル単剤の 200 µg を単回及び 1 日 1 回 7 日間吸入投与したときの投与第 1 及び第 11 日目（反復投与 7 日目）の血漿中フルチカゾンフランカルボン酸エステル濃度推移（平均値＋標準偏差、n=12）

1.2.2.1.3. 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

日本人健康成人男性 16 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 50/800 µg を単回吸入投与したときの血漿中ビランテロール及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルの薬物動態パラメータは以下のとおりである。血漿中ビランテロール及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル濃度は、それぞれ投与後 5 分及び 2 時間（中央値）までに C_{max} に達した。

表 1-4 日本人健康成人男性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 50/800 µg を単回吸入投与したときの血漿中ビランテロール及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルの薬物動態パラメータ

測定薬物	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h) 注 1)	AUC_{0-t} (pg · h/mL)
ビランテロール	424 (351, 512)	0.08 (0.08–0.08)	223 (177, 280)
フルチカゾンフランカルボン酸エステル	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）

1.2.2.1.4. 腎機能低下者

<外国人のデータ>

外国人の重度の腎機能低下者（ CL_{Cr} ：30 mL/分未満）9 例にビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル 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ビランテロールの C_{\max} 及び AUC_{0-24} はそれぞれ 8 及び 56%増加し、フルチカゾンフランカルボン酸エステル C_{\max} 及び AUC_{0-24} はそれぞれ 4 及び 9%低下したが、健康被験者と比較して非劣性（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。

1.2.2.1.5. 肝機能低下者

＜外国人のデータ＞

外国人の軽度及び中等度の肝機能低下者（Child-Pugh スコア：A 又は B）各 9 例に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 25/200、重度の肝機能低下者（Child-Pugh スコア：C）8 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 12.5/100 μg を 1 日 1 回 7 日間吸入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 AUC_{0-24} は健康被験者に比べて最大約 3 倍に増加した。投与量で補正したフルチカゾンフランカルボン酸エステル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 25/200 μg 、重度の肝機能低下者（Child-Pugh スコア：C）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 12.5/100 μg を 7 日間投与したときのビランテロールの C_{\max} 及び AUC は健康被験者と同様であった。

1.2.2.1.6. 高齢者

＜外国人のデータ＞

気管支喘息患者でのビランテロール及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルの薬物動態に年齢（12～84 歳）は影響を及ぼさなかった。

COPD 患者では、フルチカゾンフランカルボン酸エステルの薬物動態に年齢は影響を及ぼさなかった。年齢はビランテロールの CL/F の有意な共変量であり、CL/F は年齢が 41 歳から 84 歳に上昇すると 27%低下すると予測された。年齢はビランテロールの V1/F に対する有意な共変量であったものの、影響の程度はわずかであり、臨床的意義は低いと考えられた。

1.2.2.1.7. 併用薬の影響

ビランテロールトリフェニル酢酸塩とフルチカゾンフランカルボン酸エステルを臨床最大用量で吸入投与した際に臨床的な薬物相互作用は確認されていない。

その他の併用薬の影響については「1.2.2.1.7.1. CYP3A4 阻害作用を有する薬剤」

「1.2.2.1.7.2. ケトコナゾールとの併用」「1.2.2.1.7.3. β 遮断薬」「1.2.2.1.7.4. QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤」の項参照

1.2.2.1.7.1. CYP3A4 阻害作用を有する薬剤

リトナビルなどの CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用時において、VI 及び FF の血中濃度が上昇する可能性が考えられたため、CYP3A4 を強力に阻害するケトコナゾールの経口投与と VI/FF 配合剤の吸入投与を併用する臨床薬理（薬物相互作用）試験が行われた。その結果、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、これにより血清中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。

1.2.2.1.7.2. ケトコナゾールとの併用

<外国人のデータ⁶⁾>

外国人の健康被験者 18 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 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ビランテロールの $\text{AUC}_{0-\tau}$ 及び C_{max} （平均値）は VI/FF 25/200 μg + プラセボの投与と比較して、それぞれ 65%（90%CI : 38, 97%）及び 22%（90%CI : 8, 38%）増加した。また、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 AUC_{0-24} 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、最大心拍数及び最低血中カリウムに増加はみられなかったものの、ステロイドによる全身作用が確認され、血清中コルチゾールの加重平均値（0～24 時間）が 27%低下した。

1.2.2.1.7.3. β 遮断薬

β_2 刺激剤に共通の記載である。 β 遮断剤は β 受容体に結合することにより作用を発揮する。そのため、本剤と併用した場合、 β 受容体において本剤の配合成分であるビランテロールトリフェニル酢酸塩と競合し、本剤の作用を減弱する可能性がある。

したがって、本剤と β 遮断剤を併用する際には、患者の状態を十分に観察すること。

1.2.2.1.7.4. QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤

本剤の過量投与において、QT 延長が認められている。その機序としては、過量投与でビランテロールトリフェニル酢酸塩が β_1 受容体を刺激する可能性が考えられている。

そのため、抗不整脈剤、三環系抗うつ剤等の QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤と本剤を併用すると、QT 間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大する可能性がある。

なお、本剤と QT 延長を起こすことが知られている薬剤との併用により、QT 間隔延長が認められた報告例はない。

1.2.2.1.8. 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

1.2.2.1.8.1. 気管支喘息患者

気管支喘息患者に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又はフルチカゾンフランカルボン酸エステル単剤を反復吸入投与したときの曝露量を母集団薬物動態解析で推定した結果は以下のとおりである。

表 1-5 日本人及び白人の気管支喘息患者の血漿中のビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）（VI）及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）の曝露量（母集団薬物動態解析による推定値）

VI/FF 投与量 (μg)	ビランテロール			フルチカゾンフランカルボン酸エステル		
	例数	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-24} ($\text{pg} \cdot \text{h/mL}$)	例数	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-24} ($\text{pg} \cdot \text{h/mL}$)
日本人						
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)
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						
25/100	660	42.2 (39.7, 44.9)	165.7 (160.2, 171.4)	492	15.2 (14.9, 15.6) 注1)	232.2 (226.0, 238.5) 注1)
25/200				471	30.0 (29.1, 30.8) 注1)	471.6 (459.0, 484.2) 注1)

幾何平均値（95%信頼区間）

注 1) 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又はフルチカゾンフランカルボン酸エステル単剤投与群から算出した。

1.2.2.1.8.2. 慢性閉塞性肺疾患患者

慢性閉塞性肺疾患（以下、COPD）患者に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を吸入投与したときの曝露量を母集団薬物動態解析で推定した結果は以下のとおりである。

表 1-6 日本人及び白人の COPD 患者の血漿中のビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）（VI）及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）の曝露量（母集団薬物動態解析による推定値）

VI/FF 投与量 (μg)	ビランテロール			フルチカゾンフランカルボン酸エステル		
	例数	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-24} ($\text{pg} \cdot \text{h/mL}$)	例数	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-24} ($\text{pg} \cdot \text{h/mL}$)
日本人						
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						
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）

1.2.2.2. 薬物速度論的パラメータ

1.2.2.2.1. 解析方法

1.2.2.2.1.1. ビランテロールトリフェニル酢酸塩

健康被験者及び気管支喘息患者（日本人を含む）を対象とした母集団薬物動態解析の結果、ビランテロールの薬物動態をもっとも良く記述するモデルは 0 次吸収及び 1 次消失を有する 3-コンパートメントモデルと考えられた。

健康被験者及び COPD 患者（日本人を含む）を対象とした母集団薬物動態解析の結果、ビランテロールの薬物動態をもっとも良く記述するモデルは 0 次吸収及び 1 次消失を有する 3-コンパートメントモデルと考えられた。

1.2.2.2.1.2. フルチカゾンフランカルボン酸エステル

健康被験者及び気管支喘息患者（日本人を含む）を対象とした母集団薬物動態解析の結果、フルチカゾンフランカルボン酸エステルの薬物動態は CL/F 及び V/F に対して 1 次吸収及び 1 次消失を有する 2-コンパートメントモデルと考えられた。

健康被験者及び COPD 患者（日本人を含む）を対象とした母集団薬物動態解析の結果、フルチカゾンフランカルボン酸エステルの薬物動態は 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と考えられた。

1.2.2.2.2. 吸収速度定数

1.2.2.2.2.1. フルチカゾンフランカルボン酸エステル

健康被験者及び気管支喘息患者（日本人を含む）を対象とした母集団薬物動態解析の結果、血漿中フルチカゾンフランカルボン酸エステルの吸収速度定数は、0.0518/h であった。

健康被験者及び COPD 患者（日本人を含む）を対象とした母集団薬物動態解析の結果、血漿中フルチカゾンフランカルボン酸エステルの吸収速度定数は、0.0523/h であった。

1.2.2.2.3. バイオアベイラビリティ

<外国人のデータ>

外国人の健康被験者 16 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 100/800 µg を吸入投与したときのビランテロール及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルの絶対的バイオアベイラビリティは、それぞれ 27.3%及び 15.2%であった。なお、ビランテロール及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルの経口バイオアベイラビリティは、それぞれ約 2%未満及び 1.26%であった。

1.2.2.2.4. クリアランス

1.2.2.2.4.1. ビランテロールトリフェニル酢酸塩

健康被験者及び気管支喘息患者（日本人を含む）でのビランテロールの吸入クリアランスを母集団薬物動態で解析した結果、134 L/h と予測された。

健康被験者及び COPD 患者（日本人を含む）でのビランテロールの吸入クリアランスを母集団薬物動態で解析した結果、94.6 L/h と予測された。

1.2.2.2.4.2. フルチカゾンフランカルボン酸エステル

健康被験者及び気管支喘息患者（日本人を含む）でのフルチカゾンフランカルボン酸エステルの吸入クリアランスを母集団薬物動態で解析した結果、183 L/h と予測された。

健康被験者及び COPD 患者（日本人を含む）でのフルチカゾンフランカルボン酸エステルの吸入クリアランスを母集団薬物動態で解析した結果、230 L/h と予測された。

1.2.2.2.5. 分布容積

1.2.2.2.5.1. ビランテロールトリフェニル酢酸塩

＜外国人のデータ＞

外国人の健康被験者 16 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）55 µg を静脈内投与したときの定常状態でのビランテロールの分布容積は 165 L（幾何平均値）であった。

1.2.2.2.5.2. フルチカゾンフランカルボン酸エステル

＜外国人のデータ＞

外国人の健康被験者 16 例にフルチカゾンフランカルボン酸エステル 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

ビランテロール及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルのヒト血漿蛋白結合率はそれぞれ 93.9%（平均）及び 99.0%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

1.2.2.3.1.1. ビランテロールトリフェニル酢酸塩

有色ラットに ^{14}C -ビランテロール α -フェニルケイ皮酸塩 350 $\mu\text{g/kg}$ を単回静脈内投与したときの投与 15 分及び 6 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。（参考）

1.2.2.3.1.2. フルチカゾンフランカルボン酸エステル

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

1.2.2.3.2. その他の組織への移行性

1.2.2.3.2.1. ビランテロールトリフェニル酢酸塩

有色ラットに ^{14}C -ビランテロール α -フェニルケイ皮酸塩 350 $\mu\text{g/kg}$ を単回静脈内投与したとき、放射能はほとんどの組織で投与 15 分後に最大となり、腎臓、副腎、脈絡叢、甲状腺、尿道球腺、ブドウ膜／網膜、脾臓及び肝臓で高く、ほとんどの組織内放射能は血液中よりも高かったが、中枢（脳、脊髄）では血液中よりも低かった。投与 6 時間後ではブドウ膜／網膜、下垂体及び脾臓で高く、ハーダー腺、白色及び褐色脂肪、包皮腺、精囊及び睪臓では投与 15 分後よりも高かった。その後、組織内放射能は消失し、投与 3 日後には放射能は大部分の組織で定量限界未満となった。投与 35 日後ではブドウ膜／網膜及び精巣でのみ放射能が定量されたことから、ビランテロール関連物質はメラニンと結合すると考えられた。（参考）

1.2.2.3.2.2. フルチカゾンフランカルボン酸エステル

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 $\mu\text{g/kg}$ を単回経口投与したとき、投与 1～24 時間後の肝臓、腎臓、脾臓、肺及び消化管での放射能は血液よりも高かった。放射能は投与 168 時間後には肝臓、腎皮質及び小腸で検出され、ブドウ膜にはみられなかった。 ^3H -フルチカゾンフランカルボン酸エステル 133 $\mu\text{g/kg}$ を単回静脈内投与したとき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。（参考）

1.2.2.3.2.3. 血球移行

ビランテロール（50～500 ng/mL）及び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、それぞれ 0.73～0.81 及び 0.55～0.67 であった（in vitro 試験）。（参考）

1.2.2.4. 代謝

1.2.2.4.1. 代謝部位及び代謝経路

配合剤投与による該当資料なし

1.2.2.4.1.1. ビランテロールトリフェニル酢酸塩

主代謝経路は O-脱アルキル化による GW630200 及び GSK932009 の生成である。

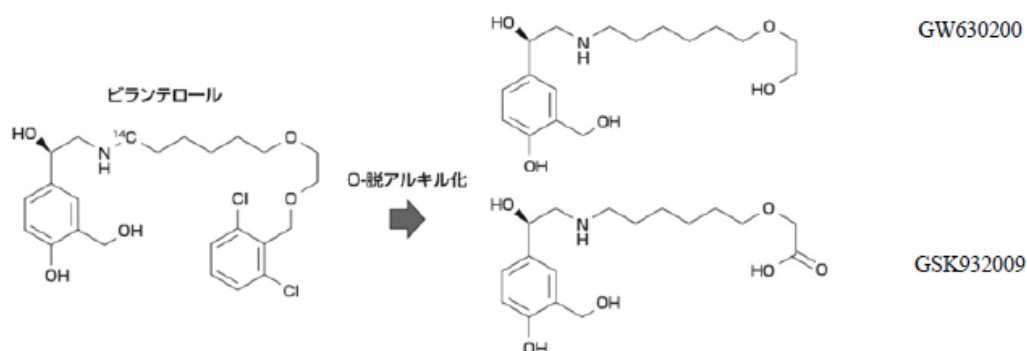


図 1-4 ビランテロールの主代謝経路

1.2.2.4.1.2. フルチカゾンフランカルボン酸エステル

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⁾。

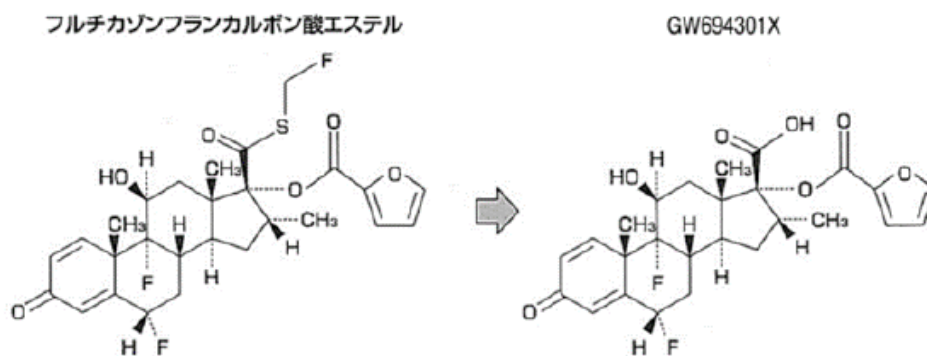


図 1-5 フルチカゾンフランカルボン酸エステルの主代謝経路

1.2.2.4.2. 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

ビランテロールトリフェニル酢酸塩及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルはいずれも主に CYP3A4 により代謝される。

1.2.2.4.3. 初回通過効果の有無及びその割合

1.2.2.4.3.1. ビランテロールトリフェニル酢酸塩

ビランテロールトリフェニル酢酸塩は経口投与により初回通過効果を受ける。吸入投与では経口投与よりも初回通過効果の割合は小さいと考えられる。

1.2.2.4.3.2. フルチカゾンフランカルボン酸エステル

フルチカゾンフランカルボン酸エステルは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

1.2.2.4.4.1. ビランテロールトリフェニル酢酸塩

ビランテロールトリフェニル酢酸塩の主代謝物に活性はない。

1.2.2.4.4.2. フルチカゾンフランカルボン酸エステル

フルチカゾンフランカルボン酸エステルの主代謝物（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

1.2.2.5.1.1. ビランテロールトリフェニル酢酸塩

＜外国人のデータ＞

外国人の健康被験者 16 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 100/800 µg を単回吸入投与したときの血漿中ビランテロールのみかけの消失半減期は約 2.5 時間であった。外国人の健康被験者 6 例に¹⁴C-ビランテロールトリフェニル酢酸塩 200 µg を単回経口投与した際に放射能は主に代謝物として尿糞中に排泄され、放射能の尿糞中排泄率はそれぞれ投与放射能の 50.4 及び 21.2% であった。尿中放射能の大部分（投与放射能の 48.4%）は投与後 24 時間までに排泄され、糞中放射能の大部分（投与放射能の 20.6%）は投与後 96 時間までに排泄された。

1.2.2.5.1.2. フルチカゾンフランカルボン酸エステル

＜日本人のデータ＞

日本人の健康被験者 16 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 50/800 µg を単回吸入投与したときの血漿中フルチカゾンフランカルボン酸エステルのみかけの消失半減期は約 27 時間であった。

＜外国人のデータ＞

外国人の健康被験者 16 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 100/800 µg を単回吸入投与したときの血漿中フルチカゾンフランカルボン酸エステルのみかけの消失半減期は約 24 時間であった。

外国人の健康成人男性 5 例に ^{14}C -フルチカゾンフランカルボン酸エステル 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ると考えられた。また、経口及び静脈内投与後の放射能の尿中排泄率は経口投与の約 1%及び静脈内投与の 2%であった。

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

ビランテロールトリフェニル酢酸塩及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルは P-糖蛋白質 (Pgp) の基質であったが、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかった。ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (100 μM (48.6 $\mu\text{g/mL}$)) は Pgp を弱く阻害した。フルチカゾンフランカルボン酸エステルは Pgp を阻害しなかったが、OATP1B1 を阻害した (IC_{50} : 0.2 μM (108 ng/mL))。

1.2.3. 臨床試験成績の概要

1.2.3.1. 承認申請時 (2012 年 9 月 25 日／2016 年 2 月 26 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 1-7 のとおりであり、有効性の主要評価項目は、表 1-8 のとおりである。

表 1-7 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 (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） 並行群間比較	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 : 203 609 例	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 (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 : 195 586 例	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
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 2019 例	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 (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 : 90 243 例	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 (HZA112206)	多施設共同 無作為化（1:1:1:1:1） 層別化（喫煙状況） プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	・ COPD 患者（≥40 歳） ・ 気管支拡張剤吸入後の FEV ₁ が予測 値の ≤70%、FEV ₁ /FVC 比 ≤0.70 ・ スクリーニング時点で呼吸困難 （mMRC スコア ≥2）	FF/VI 50/25 : 206 FF/VI 100/25 : 206 FF 100 : 206 VI 25 : 205 プラセボ : 207 1030 例	FF/VI 50/25 OD,IH FF/VI 100/25 OD,IH FF 100 OD,IH VI 25 OD,IH プラセボ IH	6 カ月	2009 年 10 月 19 日～ 2011 年 2 月 16 日
第 III 相試験 (HZA112207)	多施設共同 無作為化（1:1:1:1:1:1） 層別化（喫煙状況）、 プラセボ対照	・ COPD 患者（≥40 歳） ・ 気管支拡張剤吸入後の FEV ₁ が予測 値の ≤70%、FEV ₁ /FVC 比 ≤0.70 ・ スクリーニング時点で呼吸困難	FF/VI 100/25 : 204 FF/VI 200/25 : 205 FF 100 : 204 FF 200 : 203	FF/VI 100/25 OD,IH FF/VI 200/25 OD,IH FF 100 OD,IH FF 200 OD,IH VI 25 OD,IH	6 カ月	2009 年 10 月 19 日～ 2011 年 3 月 16 日

	二重盲検 並行群間比較	(mMRC スコア ≥ 2)	VI 25 : 203 プラセボ : 205 1224 例	プラセボ IH		
第 III 相試験 (200820)	多施設共同 無作為化 (1 : 1) 層別化 (可逆性の有無) 二重盲検 並行群間比較	<ul style="list-style-type: none"> ・ COPD 患者 (≥ 40 歳) ・ 気管支拡張薬投与後の FEV₁ が予測値の$\geq 30\%$、$\leq 70\%$及び FEV₁/FVC 比≤ 0.70 ・ COPD の増悪歴 (過去 12 ヶ月間の増悪≥ 1) ・ Visit2 (無作為化時) 前の 7 日間のうち 5 日以上で患者日記の症状スコアの合計が 4 点以上 	FF/VI 100/25 : 806 VI 25 : 814 1620 例	FF/VI 100/25 OD,IH VI 25 OD,IH	3 ヶ月	2014 年 4 月 7 日～ 2015 年 7 月 8 日
第 III 相試験 (HZC113782)	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	<ul style="list-style-type: none"> ・ COPD 患者 (≥ 40 歳、≤ 80 歳) ・ 気管支拡張薬投与後の FEV₁ が予測値の$\geq 50\%$、$\leq 70\%$及び FEV₁/FVC 比≤ 0.70 ・ 心血管系疾患の既往症もしくは合併症 	FF/VI 100/25 : 4140 FF 100 : 4157 VI 25 : 4140 プラセボ : 4131 16568 例	FF/VI 100/25 OD,IH FF 100 OD,IH VI 25 OD,IH プラセボ OD,IH	本試験は 必要な数の イベントに達し 次第終了する。	2011 年 1 月 25 日～ 2015 年 7 月 15 日
第 III 相試験 (HZC114156)	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較	<ul style="list-style-type: none"> ・ COPD 患者 (≥ 40 歳) ・ 気管支拡張剤吸入後の FEV₁ が予測値の$\leq 80\%$、FEV₁/FVC 比≤ 0.70 	FF/VI 100/25 : 60 FF/VI 200/25 : 127 187 例	FF/VI 100/25 OD,IH FF/VI 200/25 OD,IH	12 ヶ月	2010 年 8 月 4 日～ 2012 年 1 月 4 日

表 1-8 有効性の主要評価項目

対象試験	主要評価項目
HZA106827	投与 12 週後における FEV ₁ トラフ値のベースラインからの変化量及び投与 12 週目の投与後 0～24 時間連続 FEV ₁ 加重平均値
HZA106829	投与 24 週後における FEV ₁ トラフ値のベースラインからの変化量及び投与 24 週目の投与後 0～24 時間連続 FEV ₁ 加重平均値
HZA106837	重度の喘息増悪の最初の発現までの時間
HZC112206	投与 168 日目(Visit11)の来院時に測定した投与後 0～4 時間の FEV ₁ 加重平均値 投与 169 日目(Visit12)の来院時に測定した FEV ₁ トラフ値のベースラインからの変化量
HZC112207	投与 168 日目(Visit11)の来院時に測定した投与後 0～4 時間の FEV ₁ 加重平均値 投与 169 日目(Visit12)の来院時に測定した FEV ₁ トラフ値のベースラインからの変化量
200820	投与 84 日目(Visit7)の来院時のトラフ FEV ₁ のベースラインからの変化量

1.2.3.1.1. 安全性

1.2.3.1.1.1. 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）、並行群間比較）

有害事象は、本剤 100/25 µg 群 29% (59/201 例)、FF 100 µg 群 25% (52/205 例)、プラセボ群 21% (43/203 例) に認められ、いずれかの群で 3%以上認められた有害事象は鼻咽頭炎（本剤 100/25 µg 群 10% <20/201 例>、FF 100 µg 群 7% <14/205 例>、プラセボ群 7% <15/203 例>）、頭痛（本剤 100/25 µg 群 5% <10/201 例>、FF 100 µg 群 4% <9/205 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 FF 100 µg 群 1 例（肺炎）に認められたが、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 100/25 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 100/25 µg 群 7% (14/201 例)、FF 100 µg 群 5% (10/205 例)、プラセボ群 1% (3/203 例) に認められ、最も多く認められた事象は口腔カンジダ症（本剤 100/25 µg 群 2% <4/201 例>、FF 100 µg 群 1%未満 <2/205 例>）であった。

日本人部分集団における有害事象は、本剤 100/25 µg 群 67% (10/15 例)、FF 100 µg 群 44% (7/16 例)、プラセボ群 47% (9/19 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象は鼻咽頭炎（本剤 100/25 µg 群 33% <5/15 例>、FF 100 µg 群 44% <7/16 例>、プラセボ群 32% <6/19 例>）、口腔内咽頭痛（本剤 100/25 µg 群 13% <2/15 例>）であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は、本剤 100/25 µg 群 1 例（発疹 1 例）に認められ、治験薬との因果関係があると判断された。副作用は、本剤 100/25 µg 群 7% (1/15 例 <発疹>) に認められた。

1.2.3.1.1.2. 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 200/25 µg 群 47% (92/197 例)、FF 200 µg 群 46% (90/194 例)、FP 500 µg 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 200/25 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）、FF 200 µg 群 1 例（喘息）、FP 500 µg 群 2 例（下肢骨折、咯血各 1 例）に認められ、このうち本剤 200/25 µg 群の 1 例（心房細動）、FP 500 µg 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。中止に至った有害事象は、本剤 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）、FF 200 µg 群 3 例（ウイルス性気道感染、心室性期外収縮、喘息）、FP 500 µg 群 2 例（筋肉痛/そう痒性皮疹、咯血各 1 例）に認められ、このうち 5 例（本剤 200/25 µg 群 3 例 <心房細動、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 群 2 例 <筋肉痛/そう痒性皮疹、咯血各 1 例>）は治験薬との因果関係があると判断された。

副作用は、本剤 200/25 µg 群 9% (17/197 例)、FF 200 µg 群 4% (8/194 例)、FP 500 µg 群 8% (16/195 例) に認められ、主な事象は発声障害（本剤 200/25 µg 群 3% <5/197 例>、FF

200 µg 群 1%未満<1/194 例>、FP 500 µg 群 2%<3/195 例>)、口腔カンジダ症(本剤 200/25 µg 群 2%<4/197 例>、FF 200 µg 群 1%未満<1/194 例>、FP 500 µg 群 2%<3/195 例>)、中咽頭カンジダ症(本剤 200/25 µg 群 2%<4/197 例>、FF 200 µg 群 1%未満<1/194 例>、FP 500 µg 群 1%<2/195 例>)等であった。

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

例数(%)

日本人部分集団における有害事象は、本剤 200/25 µg 群 64% (9/14 例)、FF 200 µg 群 91% (10/11 例)、FP 500 µg 群 82% (9/11 例)に認められ、いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象は鼻咽頭炎(本剤 200/25 µg 群 50%<7/14 例>、FF 200 µg 群 36%<4/11 例>、FP 500 µg 群 55%<6/11 例>)、頭痛(FF 200 µg 群 18%<2/11 例>、FP 500 µg 群 18%<2/11 例>)であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は、本剤 200/25 µg 群 1 例(関節リウマチ)、FF 200 µg 群 1 例(心室性期外収縮)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。副作用は、本剤 200/25 µg 群 21% (3/14 例<口腔カンジダ症、中咽頭カンジダ症/血中コルチゾール減少、発声障害>)、FF 200 µg 群 9% (1/11 例<口腔カンジダ症>)、FP 500 µg 群 27% (3/11 例<口腔カンジダ症、中咽頭カンジダ症、炎症>)に認められた。

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

有害事象は、本剤 100/25 µg 群 63% (636/1009 例)、FF 100 µg 群 65% (652/1010 例)に認められ、主な事象は表 1-10 のとおりであった。

治療期間中に 2 例が死亡し(本剤 100/25 µg 群 1 例<自動車事故>、FF 100 µg 群 1 例<肺炎>)、後観察期間中に FF 100 µg 群で 1 例が肝転移を伴う気管支癌第 4 期に続発した急性呼吸不全のため死亡したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、治療期間中には本剤 100/25 µg 群 4% (41/1009 例)、FF 100 µg 群 3% (29/1010 例)、後観察期間中には本剤 100/25 µg 群 1%未満 (4/1009 例)、FF 100 µg 群 1%未満 (5/1010 例)に認められ、このうち本剤 100/25 µg 群の 1 例(頻脈性不整脈)、FF 100 µg 群の 3 例(胸膜炎、喘息、非心臓性胸痛各 1 例)は治験薬との因果関係があると判断

された。中止に至った有害事象は、35 例（本剤 100/25 µg 群 16 例、FF 100 µg 群 19 例）に認められ、そのうち 18 例（本剤 100/25 µg 群 8 例、FF 100 µg 群 10 例）が治験薬との因果関係があると判断された。

副作用は、本剤 100/25 µg 群 7.0%（69/1009 例）、FF 100 µg 群 7.0%（67/1010 例）に認められ、主な事象は頭痛（本剤 100/25 µg 群 1%未満<9/1009 例>、FF 100 µg 群 1%<14/1010 例>）、発声障害（本剤 100/25 µg 群 1%<12/1009 例>、FF 100 µg 群 1%未満<8/1010 例>）等であった。

表 1-10 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	本剤 100/25 µg 群 (1009 例)	FF 100 µg 群 (1010 例)
頭痛	188 (19)	179 (18)
鼻咽頭炎	155 (15)	131 (13)
上気道感染	73 (7)	93 (9)
気管支炎	59 (6)	74 (7)
咳嗽	55 (5)	64 (6)
口腔咽頭痛	41 (4)	55 (5)
インフルエンザ	50 (5)	38 (4)
背部痛	41 (4)	40 (4)
副鼻腔炎	42 (4)	38 (4)
咽頭炎	30 (3)	41 (4)
アレルギー性鼻炎	39 (4)	26 (3)
鼻閉	33 (3)	26 (3)
上腹部痛	36 (4)	23 (2)
鼻炎	29 (3)	25 (2)
関節痛	24 (2)	29 (3)
気道感染	26 (3)	21 (2)

例数(%)

日本人部分集団における有害事象は、本剤 100/25 µg 群 84%（27/32 例）、FF 100 µg 群 80%（24/30 例）に認められ、発現した事象は表 1-11 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、治療期間中に本剤 100/25 µg 群 1 例（くも膜下出血）、FF 100 µg 群 1 例（くも膜下出血）に認められたが、いずれも治験薬と因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、本剤 100/25 µg 群 2 例（くも膜下出血、皮膚炎各 1 例）、FF 100 µg 群 2 例（くも膜下出血、鼻茸各 1 例）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、本剤 100/25 µg 群 9.0%（3/32 例<発声障害 2 例、口腔カンジダ症 1 例>）に認められた。

表 1-11 日本人部分集団において 2 例以上認められた有害事象（日本人部分集団）

	本剤 100/25 µg 群 (32 例)	FF 100 µg 群 (30 例)
鼻咽頭炎	18 (56)	8 (27)
気管支炎	3 (9)	3 (10)
上気道感染	2 (6)	3 (10)
頭痛	2 (6)	3 (10)
浮動性めまい	3 (9)	1 (3)
皮膚炎	3 (9)	1 (3)
膀胱炎	2 (6)	1 (3)
上腹部痛	1 (3)	2 (7)
悪心	2 (6)	0
歯痛	2 (6)	0
筋痙攣	2 (6)	0
発声障害	2 (6)	0
上気道の炎症	0	2 (7)

例数 (%)

1.2.3.1.1.4. 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 100/25 µg 投与例 93% (56/60 例)、本剤 200/25 µg 投与例 92% (86/93 例)、FF 100 µg 投与例 84% (76/90 例) に認められ、主な事象は表 1-12 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 100/25 µg 投与例 7% (4/60 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>)、本剤 200/25 µg 投与例 8% (7/93 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>)、FF 100 µg 投与例 1% (1/90 例<アトピー性皮膚炎>) に認められたが、本剤 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 100/25 µg 投与例 3% (2/60 例<口腔咽頭不快感、不整脈各 1 例>)、本剤 200/25 µg 投与例 12% (11/93 例<口腔カンジダ 3 例、口腔カンジダ/食道カンジダ、口腔カンジダ/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>)、FF 100 µg 投与例 2% (2/90 例<口腔カンジダ、頭痛各 1 例>) に認められた。

副作用は、本剤 100/25 µg 投与例 23% (14/60 例)、本剤 200/25 µg 投与例 28% (26/93 例)、FF 100 µg 投与例 18% (16/90 例) に認められ、主な事象は口腔カンジダ症（本剤 100/25 µg 投与例 5%<3/60 例>、本剤 200/25 µg 投与例 14% (13/93 例)、FF 100 µg 投与例 3%<3/90 例>）、発声障害（本剤 100/25 µg 投与例 8%<5/60 例>、本剤 200/25 µg 投与例 5%<5/93 例>、FF 100 µg 投与例 7%<6/90 例>）等であった。

表 1-12 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象 (ITT 集団)

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

例数(%)

1.2.3.1.1.5. HZC112206 試験（多施設共同、無作為化（1:1:1:1:1）、層別化（喫煙状況）、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較）

有害事象は、FF/VI 50/25 µg 群 55%（114/206 例）、FF/VI 100/25 µg 群 54%（54/206 例）、FF 100 µg 群 60%（123/206 例）、VI 25 µg 群 54%（111/205 例）、プラセボ群 48%（100/207 例）に認められ、主な事象は表 1-13 のとおりであった。

表 1-13 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）

	FF/VI 50/25 µg 群 (206 例)	FF/VI 100/25 µg 群 (206 例)	FF 100 µg 群 (206 例)	VI 25 µg 群 (205 例)	プラセボ群 (207 例)
上気道感染	16 (8)	21 (10)	13 (6)	11 (5)	8 (4)
鼻咽頭炎	14 (7)	22 (11)	18 (9)	22 (11)	14 (7)
頭痛	12 (6)	18 (9)	17 (8)	16 (8)	5 (2)
中咽頭カンジダ症	10 (5)	6 (3)	4 (2)	2 (<1)	2 (<1)
口腔カンジダ症	8 (4)	4 (2)	2 (<1)	3 (1)	1 (<1)
背部痛	7 (3)	6 (3)	5 (2)	7 (3)	4 (2)
咳嗽	3 (1)	6 (3)	5 (2)	1 (<1)	6 (3)
下気道感染	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	4 (2)	7 (3)
口腔咽頭痛	2 (<1)	2 (<1)	6 (3)	0	3 (1)
副鼻腔炎	1 (<1)	4 (2)	7 (3)	3 (1)	2 (<1)
関節痛	1 (<1)	2 (<1)	7 (3)	2 (<1)	2 (<1)
慢性閉塞性肺疾患	0	4 (2)	2 (<1)	6 (3)	3 (1)

例数 (%)

死亡は FF/VI 50/25 µg 群 2 例（アルコール中毒/脳出血、胃腸出血各 1 例）、VI 25 µg 群 1 例（心突然死）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、FF/VI 50/25 µg 群 3%（6/206 例）、FF/VI 100/25 µg 群 5%（11/206 例）、FF 100 µg 群 8%（16/206 例）、VI 25 µg 群 7%（15/205 例）、プラセボ群 5%（11/207 例）に認められ、主な事象は COPD（FF/VI 100/25 µg 群 4 例、FF 100 µg 群 2 例、VI 25 µg 群 6 例、プラセボ群 3 例）、肺炎（FF/VI 50/25 µg 群 1 例、FF/VI 100/25 µg 群 1 例、FF 100 µg 群 2 例、VI 25 µg 群 3 例、プラセボ群 1 例）であった。

中止に至った有害事象は、FF/VI 50/25 µg 群 9%（19/206 例）、FF/VI 100/25 µg 群 9%（18/206 例）、FF 100 µg 群 12%（25/206 例）、VI 25 µg 群 13%（27/205 例）、プラセボ群 9%（19/207 例）に認められた。

副作用は FF/VI 50/25 µg 群 12%（25/206 例）、FF/VI 100/25 µg 群 9%（19/206 例）、FF 100 µg 群 10%（21/206 例）、VI 25 µg 群 9%（18/205 例）、プラセボ群 6%（13/207 例）に認められた。

1.2.3.1.1.6. HZC112207 試験（多施設共同、無作為化（1:1:1:1:1）、層別化（喫煙状況）、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較）

有害事象は、FF/VI 100/25 µg 群 45%（92/204 例）、FF/VI 200/25 µg 群 45%（93/205 例）、FF 100 µg 群 38%（78/204 例）、FF 200 µg 群 47%（96/203 例）、VI 25 µg 群 42%（85/203 例）、プラセボ群 47%（96/205 例）に認められ、主な事象は表 1-14 のとおりであった。

表 1-14 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）

	FF/VI 100/25 µg 群 (204 例)	FF/VI 200/25 µg 群 (205 例)	FF 100 µg 群 (204 例)	FF 200 µg 群 (203 例)	VI 25 µg 群 (203 例)	プラセボ群 (205 例)
鼻咽頭炎	13 (6)	13 (6)	14 (7)	20 (10)	19 (9)	17 (8)
頭痛	11 (5)	15 (7)	13 (6)	11 (5)	20 (10)	15 (7)
上気道炎	8 (4)	7 (3)	3 (1)	5 (2)	9 (4)	5 (2)
口腔カンジダ症	8 (4)	4 (2)	5 (2)	5 (2)	2 (<1)	2 (<1)
背部痛	4 (2)	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (1)	6 (3)
中咽頭カンジダ症	3 (1)	4 (2)	0	7 (3)	1 (<1)	3 (1)
高血圧	3 (1)	1 (<1)	3 (1)	7 (3)	0	3 (1)

例数 (%)

死亡は FF/VI 100/25 µg 群 1 例（血栓性脳卒中）、FF/VI 200/25 µg 群 1 例（心筋梗塞）、VI 25 µg 群 2 例（アナフィラキシー反応、偶発的中毒各 1 例）、プラセボ群 1 例（心筋虚血）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、FF/VI 100/25 µg 群 6%（12/204 例）、FF/VI 200/25 µg 群 7%（15/205 例）、FF 100 µg 群 3%（6/204 例）、FF 200 µg 群 5%（10/203 例）、VI 25 µg 群 8%（16/203 例）、プラセボ群 5%（10/205 例）に認められ、主な事象は COPD（FF/VI 100/25 µg 群 5 例、FF/VI 200/25 µg 群 5 例、FF 200 µg 群 2 例、VI 25 µg 群 5 例、プラセボ群 5 例）、肺炎（FF/VI 200/25 µg 群 3 例、FF 200 µg 群 2 例、VI 25 µg 群 2 例）であった。

中止に至った有害事象は、FF/VI 100/25 µg 群 10%（20/204 例）、FF/VI 200/25 µg 群 11%（23/205 例）、FF 100 µg 群 7%（14/204 例）、FF 200 µg 群 7%（15/203 例）、VI 25 µg 群 7%（14/203 例）、プラセボ群 11%（23/205 例）に認められた。

副作用は、FF/VI 100/25 µg 群 10%（21/204 例）、FF/VI 200/25 µg 群 9%（18/205 例）、FF 100 µg 群 6%（13/204 例）、FF 200 µg 群 13%（27/203 例）、VI 25 µg 群 6%（13/203 例）、プラセボ群 10%（20/205 例）に認められた。

1.2.3.1.1.7. 200820 試験（多施設共同、無作為化（1:1）、層別化（可逆性の有無）、二重盲検、並行群間比較）

有害事象は、FF/VI 100/25 µg 群 32%（260/806 例）、VI 25 µg 群 30%（244/814 例）に認められ、主な事象は表 1-15 のとおりであった。

表 1-15 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）

	FF/VI 100/25 µg 群 (806 例)	VI 25 µg 群 (814 例)
鼻咽頭炎	49 (6)	48 (6)
頭痛	29 (4)	19 (2)
慢性閉塞性肺疾患	19 (2)	33 (4)

例数 (%)

死亡は FF/VI 100/25 µg 群 1 例（COPD/慢性呼吸不全/肺塞栓症）、VI 25 µg 群 3 例（心筋梗塞、うっ血性心不全、大動脈解離各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、FF/VI 100/25 µg 群 3%（27/806 例）、VI 25 µg 群 4%（35/814 例）に認められ、主な事象は COPD（FF/VI 100/25 µg 群 10 例、VI 25 µg 群 17 例）であった。

中止に至った有害事象は、FF/VI 100/25 µg 群 2%（16/806 例）、VI 25 µg 群 2%（20/814 例）に認められた。

副作用は、FF/VI 100/25 µg 群 2%（20/806 例）、VI 25 µg 群 2%（16/814 例）に認められた。

1.2.3.1.1.8. HZC113782 試験（多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較）

本試験において、治療期間中にいずれかの投与群で3%以上に発現した有害事象を表 1-16 に示す。いずれの投与群においても最も発現頻度が高かった有害事象は COPD であった（FF/VI 100/25 µg 群で 22%～プラセボ群で 27%）。その他の有害事象の発現頻度も、投与群を通して同程度であった。

表 1-16 **いずれかの投与群で 3%以上に発現した治療期間中の有害事象（安全性解析対象集団）**

基本語	Placebo N=4131	FF 100 N=4157	VI 25 N=4140	FF/VI 100/25 N=4140
慢性閉塞性肺疾患	1131 (27)	1081 (26)	1081 (26)	900 (22)
鼻咽頭炎	310 (8)	366 (9)	352 (9)	367 (9)
頭痛	310 (8)	332 (8)	327 (8)	293 (7)
上気道感染	197 (5)	240 (6)	213 (5)	262 (6)
咳嗽	254 (6)	224 (5)	215 (5)	206 (5)
肺炎	189 (5)	191 (5)	135 (3)	206 (5)
気管支炎	174 (4)	191 (5)	172 (4)	169 (4)
背部痛	143 (3)	169 (4)	162 (4)	176 (4)
呼吸困難	176 (4)	193 (5)	134 (3)	127 (3)
高血圧	136 (3)	144 (3)	132 (3)	160 (4)
インフルエンザ	119 (3)	117 (3)	122 (3)	141 (3)

Source: HZC113782 CSR Table 3.014

n (%)

MedDRA Ver. 18.0/MedDRA J Ver. 18.0

Note: Most frequent adverse events are adverse events occurring in 3% of subjects before rounding.

また、いずれかの投与群で3%以上に発現した治療期間中の有害事象を曝露量で調整した発現例数を表 1-17 に示す。鼻咽頭炎、上気道感染、背部痛、及びインフルエンザの発現例数が、プラセボ群に比べ FF/VI 100/25 µg 群で数値的にわずかに高かった。一方、曝露量で調整した頭痛、咳嗽、及び呼吸困難の発現例数は、プラセボ群に比べ FF/VI 100/25 µg 群で数値的にわずかに低く、これらの発現例数の違いが臨床的に意義のあるものかは不明である。

表 1-17 曝露量で調整した治療期間中にいずれかの投与群で 3%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

基本語	Placebo N=4131 Rate (Events)	FF 100 N=4157 Rate (Events)	VI 25 N=4140 Rate (Events)	FF/VI 100/25 N=4140 Rate (Events)
Exposure (years)	6614	6889	6955	7038
慢性閉塞性肺疾患	31.6 (2087)	26.0 (1791)	29.0 (2015)	20.2 (1424)
鼻咽頭炎	6.3 (414)	7.8 (536)	6.9 (478)	8.1 (567)
頭痛	8.9 (587)	10.0 (686)	8.8 (614)	7.6 (538)
上気道感染	4.1 (274)	4.9 (341)	4.2 (290)	5.1 (362)
咳嗽	5.1 (338)	3.8 (259)	4.1 (286)	3.8 (264)
肺炎	3.3 (219)	3.5 (243)	2.3 (159)	3.4 (239)
気管支炎	3.7 (243)	3.5 (238)	3.4 (233)	3.3 (229)
背部痛	2.6 (173)	3.6 (250)	3.0 (209)	3.4 (239)
呼吸困難	3.9 (260)	3.5 (242)	2.8 (197)	2.3 (163)
高血圧	3.0 (201)	2.9 (198)	2.9 (202)	3.2 (226)
インフルエンザ	2.3 (149)	2.3 (161)	2.3 (162)	2.8 (196)

Source: HZC113782 CSR Table 3.015

n (%)

MedDRA Ver. 18.0/MedDRA J Ver. 18.0

Note: Most frequent adverse events are adverse events occurring in 3% of subjects before rounding.

Note: Rate represents the number of events per 100 subject-years of exposure, calculated as: (Total number of adverse events * 100)/Total Duration of Exposure in years.

死亡に至った有害事象の発現頻度は、FF 100 µg 群及び FF/VI 100/25 µg 群で各 4%、プラセボ群及び VI 25 µg 群で各 5%であった。死亡に至った有害事象のうち発現頻度がいずれかの投与群で 1%以上の器官別大分類（SOC）は、「心臓障害」（1～2%）及び「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%未満～1%）のみであった。個々の死亡に至った有害事象（基本語）の発現頻度は各投与群で 1%未満であった。

曝露量で調整した治療期間中にいずれかの投与群で 1%以上に発現した重篤な有害事象（死亡を含む）を表 1-18 に示す。治療期間中に、いずれかの投与群で 1%以上に認められた重篤な有害事象（死亡を含む）は、COPD 及び肺炎であった。COPD の曝露量で調整した発現例数は、プラセボ群（5.4 例/100 人・年）に比べ FF/VI 100/25 µg 群（3.4 例/100 人・年）で低かった。肺炎の曝露量で調整した発現例数は、FF/VI 100/25 µg 群とプラセボ群で同程度であった（2.0 例/100 人・年及び 1.9 例/100 人・年）が、VI 25 µg 群では低かった（1.4 例/100 人・年）。

表 1-18 曝露量で調整した治療期間中にいずれかの投与群で 1%以上に発現した重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

基本語	Placebo N=4131 Rate (Events)	FF 100 N=4157 Rate (Events)	VI 25 N=4140 Rate (Events)	FF/VI 100/25 N=4140 Rate (Events)
Exposure (years)	6614	6889	6955	7038
慢性閉塞性肺疾患	5.4 (356)	4.0 (274)	4.7 (326)	3.4 (237)
肺炎	1.9 (128)	2.1 (145)	1.4 (99)	2.0 (140)

Source: HZC113782 CSR Table 3.038

MedDRA Ver. 18.0/MedDRA J Ver. 18.0

Note: Most frequent serious adverse events are adverse events occurring in 1% of subjects before rounding.

Note: Rate represents the number of events per 100 subject-years of exposure, calculated as: (Total number of adverse events * 100)/ Total Duration of Exposure in years.

1.2.3.1.1.9. HZC114156 試験（多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較）

有害事象は、FF/VI 100/25 µg 群 90%（54/60 例）、FF/VI 200/25 µg 群 91%（115/127 例）に認められ、主な事象は表 1-19 のとおりであった。

表 1-19 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）

	FF/VI 100/25 µg 群 (60 例)	FF/VI 200/25 µg 群 (127 例)
鼻咽頭炎	18 (30)	54 (43)
上気道の炎症	8 (13)	12 (9)
発声障害	6 (10)	8 (6)
気管支炎	5 (8)	9 (7)
肺炎	4 (7)	15 (12)
背部痛	4 (7)	13 (10)
咽頭炎	4 (7)	7 (6)
湿疹	4 (7)	6 (5)
便秘	3 (5)	4 (3)
高血圧	2 (3)	6 (5)
喀痰増加	2 (3)	5 (4)
鼻出血	2 (3)	4 (3)
尿中遊離コルチゾール減少	2 (3)	4 (3)
慢性閉塞性肺疾患	2 (3)	3 (2)
回転性めまい	2 (3)	3 (2)
白内障	2 (3)	3 (2)
胃炎	2 (3)	2 (2)
インフルエンザ	2 (3)	1 (<1)
消化不良	2 (3)	1 (<1)
変形性脊椎症	2 (3)	1 (<1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (3)	1 (<1)
糖尿病	2 (3)	1 (<1)
皮脂欠乏性湿疹	2 (3)	0
血圧上昇	2 (3)	0
節足動物咬傷	2 (3)	0
末梢性ニューロパシー	2 (3)	0
動悸	2 (3)	0
胃食道逆流性疾患	1 (2)	6 (5)
上気道感染	1 (2)	5 (4)
発熱	1 (2)	4 (3)
口腔カンジダ症	0	10 (8)
口腔咽頭不快感	0	4 (3)
上腹部痛	0	4 (3)

例数 (%)

死亡は FF/VI 200/25 µg 群 1 例（多臓器不全）に認められたが、治験薬投与中止後に発現した事象であり、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、FF/VI 100/25 µg 群 17%（10/60 例）、FF/VI 200/25 µg 群 18%（23/127 例）に認められ、主な事象は肺炎（FF/VI 100/25 µg 群 3 例、FF/VI 200/25 µg 群 8 例）、COPD（FF/VI 100/25 µg 群 2 例、FF/VI 200/25 µg 群 3 例）等であった。

中止に至った有害事象は FF/VI 100/25 µg 群 13%（8/60 例）、FF/VI 200/25 µg 群 10%（13/127 例）に認められた。

副作用は FF/VI 100/25 µg 群 20%（12/60 例）、FF/VI 200/25 µg 群 24%（30/127 例）に認められた。

1.2.3.1.2. 有効性

1.2.3.1.2.1. 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）、並行群間比較）

有効性の主要評価項目は、投与 12 週後における FEV₁ トラフ値¹のベースラインからの変化量及び投与 12 週目の投与後 0～24 時間連続 FEV₁²加重平均値とされ、投与 12 週後における FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量は表 1-20、投与 12 週目の投与後 0～24 時間連続 FEV₁ 加重平均値は表 1-21 のとおりであった。本剤 100/25 µg 群と FF100 µg 群との対比較において、統計学的に有意な差は示されず、FF100 µg に対する VI 25 µg の上乗せ効果は検証されなかった。

表 1-20 投与 12 週後の FEV₁ トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、LOCF)

	本剤 100/25 µg 群	FF 100 µg 群	プラセボ群
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] ^{a)} 、p 値 ^{a),b)}	0.172 [0.087, 0.258] p<0.001	0.136 [0.051, 0.222] p=0.002	
FF 100 µg 群との差 [95%信頼区間] ^{a)} 、p 値 ^{a),b)}	0.036 [-0.048, 0.120] p=0.405		

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

b) 2 つの主要評価項目における、本剤 100/25 µg 群とプラセボ群、FF 100 µg 群とプラセボ群及び本剤 100/25 µg 群と FF100 µg 群の計 6 つの対比較のすべてにおいて、統計学的に有意である場合、本剤の有効性が示されたと判断することが事前に計画された

¹ 各来院時の FEV₁ 測定は、治験薬及び気管支拡張剤投与前に、ベースライン来院時に FEV₁ 測定を行った時刻±1 時間、かつ前日の治験薬投与からおおむね 24 時間後に実施することとされた。

² 24 時間連続 FEV₁ 測定は、全集団の約 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、12 週間の治験期間終了時に、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 時間を実施された。なお、日本人部分集団においては FEV₁ 連続測定は実施されていない。

表 1-21 投与 12 週目の投与後 0～24 時間連続 FEV₁ 加重平均値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、LOCF)

	本剤 100/25 µg 群	FF 100 µg 群	プラセボ群
ベースライン	2.356 ± 0.644 (108)	2.283 ± 0.626 (106)	2.353 ± 0.677 (95)
投与 12 週後	2.861 ± 0.822 (108)	2.658 ± 0.780 (106)	2.599 ± 0.865 (95)
変化量	0.505 ± 0.515 (108)	0.375 ± 0.497 (106)	0.246 ± 0.484 (95)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} 、p 値 ^{a),b)}	0.302 [0.178, 0.426] p<0.001	0.186 [0.062, 0.310] p=0.003	
FF 100 µg 群との差 [95%信頼区間] ^{a)} 、p 値 ^{a),b)}	0.116 [-0.005, 0.236] 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

b) 2 つの主要評価項目における、本剤 100/25 µg 群とプラセボ群、FF 100 µg 群とプラセボ群及び本剤 100/25 µg 群と FF 100 µg 群の計 6 つの対比較のすべてにおいて、統計学的に有意である場合、本剤の有効性が示されたと判断することが事前に計画された

日本人部分集団における投与 12 週後における FEV₁ トラフ値は表 1-22 のとおりであった。

表 1-22 投与 12 週後の FEV₁ トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (日本人部分集団、LOCF)

	本剤 100/25 µg 群	FF 100 µg 群	プラセボ群
ベースライン	1.968 ± 0.558 (15)	2.010 ± 0.678 (16)	1.933 ± 0.416 (19)
投与 12 週後	2.207 ± 0.582 (15)	2.294 ± 0.881 (16)	2.000 ± 0.637 (18)
変化量	0.239 ± 0.249 (15)	0.284 ± 0.397 (16)	0.047 ± 0.424 (18)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	0.242 [-0.009, 0.493]	0.190 [-0.057, 0.437]	
FF 100 µg 群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	0.052 [-0.205, 0.309]		

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、ベースライン FEV₁ 値、性別及び年齢を説明変数とした共分散分析モデル

1.2.3.1.2.2. 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は、投与 24 週後における FEV₁ トラフ値³のベースラインからの変化量及び投与 24 週目の投与後 0～24 時間連続 FEV₁ 加重平均値⁴とされ、投与 24 週後における FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量は表 1-23、投与 24 週目の投与後 0～24 時間連続 FEV₁ 加重平均値は表 1-24 のとおりであり、いずれの主要評価項目においても本剤

³ 各来院時の FEV₁ 測定は、治験薬及び気管支拡張剤投与前に、ベースライン来院時に FEV₁ 測定を行った時刻±1 時間、かつ前日の治験薬投与からおおむね 24 時間後に実施することとされた。

⁴ 24 時間連続 FEV₁ 測定は、全集団の約 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、24 週間の治験期間終了時に、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 時間を実施された。なお、日本人部分集団においては FEV₁ 連続測定は実施されなかった。

200/25 µg 群の FF 200 µg 群及び FP 500 µg 群との対比較において、統計学的に有意な差が示された。すべての対比較において統計学的に有意な差が示され、FF 200 µg に対する VI 25 µg の上乗せ効果が検証された。

表 1-23 投与 24 週後の FEV₁ トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、LOCF)

	本剤 200/25 µg OD 群	FF 200 µg OD 群	FP 500 µg BD 群
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 500 µg BD 群との差 [95%信頼区間] ^{a)} 、p 値 ^{a),b)}	0.210 [0.127, 0.294] p<0.001	0.018 [-0.066, 0.102]	
FF 200 µg OD 群との差 [95%信頼区間] ^{a)} 、p 値 ^{a),b)}	0.193 [0.108, 0.277] p<0.001		

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

b) 2 つの主要評価項目における、本剤 200/25 µg 群と FF 200 µg 群、及び本剤 200/25 µg 群と FP 500 µg 群の計 4 つの対比較のすべてにおいて、統計学的に有意である場合、本剤の有効性が示されたと判断することが事前に計画された

表 1-24 投与 24 週目の投与後 0～24 時間連続 FEV₁ 加重平均値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、LOCF)

	本剤 200/25 µg OD 群	FF 200 µg OD 群	FP 500 µg BD 群
ベースライン	2.210 ± 0.688 (89)	2.313 ± 0.680 (83)	2.093 ± 0.626 (86)
投与 24 週後	2.716 ± 0.947 (94)	2.663 ± 0.851 (83)	2.322 ± 0.792 (86)
変化量	0.472 ± 0.576 (89)	0.349 ± 0.470 (83)	0.229 ± 0.464 (86)
FP 500 µg BD 群との差 [95%信頼区間] ^{a)} 、p 値 ^{a),b)}	0.206 [0.073, 0.339] p=0.003		
FF 200 µg OD 群との差 [95%信頼区間] ^{a)} 、p 値 ^{a),b)}	0.136 [0.001, 0.270] p=0.048		

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、ベースライン FEV₁ 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

b) 2 つの主要評価項目における、本剤 200/25 µg 群と FF 200 µg 群、及び本剤 200/25 µg 群と FP 500 µg 群の計 4 つの対比較のすべてにおいて、統計学的に有意である場合、本剤の有効性が示されたと判断することが事前に計画された

日本人部分集団における投与 24 週後における FEV₁ トラフ値は表 1-25 のとおりであった。

表 1-25 投与 24 週後の FEV₁ トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (日本人部分集団、LOCF)

	本剤 200/25 µg OD 群	FF 200 µg OD 群	FP 500 µg BD 群
ベースライン	1.935 ± 0.542 (13)	1.778 ± 0.452 (11)	2.440 ± 0.541 (11)
投与 24 週後	2.316 ± 0.725 (14)	1.988 ± 0.457 (11)	2.545 ± 0.615 (10)
変化量	0.361 ± 0.267 (13)	0.210 ± 0.252 (11)	0.174 ± 0.223 (10)
FP 500 µg BD 群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	0.264 [0.031, 0.497]	0.146 [-0.126, 0.418]	
FF 200 µg OD 群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	0.118 [-0.113, 0.350]		

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、ベースライン FEV₁ 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

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

有効性の主要評価項目である最初の重度の喘息増悪⁵までの時間は、表 1-26 及び図 1-6 左のとおりであり、本剤 100/25 µg 群と FF 100 µg 群の対比較⁶において、統計学的に有意な差が認められ、本剤 100/25 µg の FF 100 µg に対する優越性が検証された。日本人部分集団における最初の重度の喘息増悪までの時間は、表 1-27 及び図 1-6 右のとおりであった。

表 1-26 最初の重度の喘息増悪までの時間（ITT 集団）

	本剤 100/25 µg 群	FF 100 µg 群
増悪割合（例数）	15% (154/1009)	18% (186/1010)
ハザード比 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a)}	0.795 [0.642, 0.985] p=0.036	

a) 投与群、ベースラインの FEV₁ 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

表 1-27 日本人集団における最初の重度の喘息増悪までの時間（ITT 集団）

	本剤 100/25 µg 群	FF 100 µg 群
増悪割合（例数）	34% (11/32)	33% (10/30)
ハザード比 [95%信頼区間] ^{a)}	0.837 [0.355, 1.976]	

a) 投与群、ベースラインの FEV₁ 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

⁵ 重度の喘息増悪は、全身性ステロイド薬による 3 日間以上の治療を必要とする喘息症状の悪化、又は全身性ステロイド薬の投与を要する入院あるいは救急診療が必要な喘息症状の悪化と定義した。1 週間以上間隔のあいたステロイド療法は、個別の重度の喘息増悪として扱った。重篤な有害事象については、喘息関連に分類されるかどうかを判定委員会が判定し、すべての重度の喘息増悪を評価に含められた。

⁶ 中間解析が 1 回、計画・実施された。中間解析においては、 α は、0.00001（両側）使用され（Haybittle-Peto approach）、最終解析では、discrete stagewise ordering により、調整済み p 値及びハザード比の不偏推定値の中央値と関連する信頼区間が算出された。⁷⁾

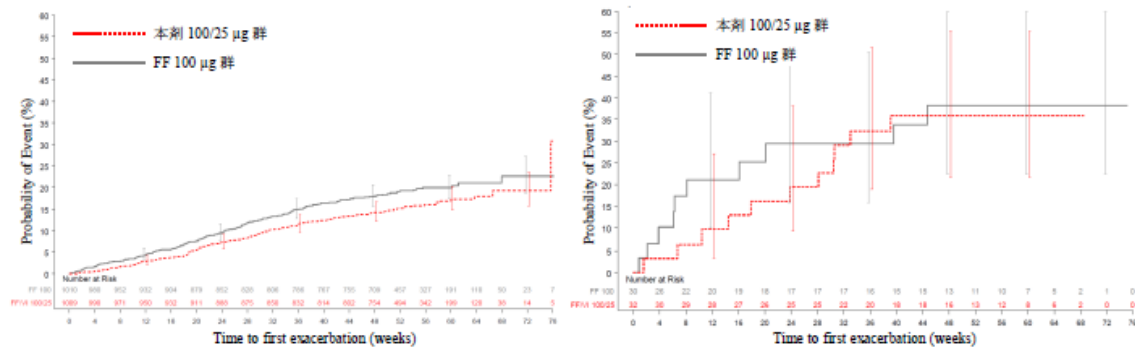


図 1-6 最初の重度の喘息増悪までの期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団＜左図＞及び日本人部分集団＜右図＞）

垂直線は 95%信頼区間を示す

1.2.3.1.2.4. 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 値の変化量及び喘息症状（症状スコアの変化量、24 時間無症状日数の割合）は、表 1-28 のとおりであった。

表 1-28 mPEF、ePEF 及び喘息症状スコアの推移（ITT 集団）

	FF/VI 100/25 投与例	FF/VI 200/25 投与例	FF 100 投与例
mPEF			
ベースライン	389.9 ± 99.8 (60)	381.2 ± 108.6 (93)	369.8 ± 98.8 (90)
投与 12 週後	407.4 ± 102.1 (58)	404.4 ± 113.4 (91)	379.2 ± 99.6 (89)
投与 24 週後	412.8 ± 100.9 (58)	406.7 ± 109.6 (85)	382.9 ± 101.5 (87)
投与 52 週後	420.4 ± 106.2 (42)	411.0 ± 117.1 (55)	392.1 ± 106.5 (62)
ePEF			
ベースライン	391.9 ± 99.6 (60)	382.7 ± 107.4 (93)	373.4 ± 101.2 (90)
投与 12 週後	410.4 ± 103.6 (58)	407.7 ± 113.6 (91)	385.99 ± 99.9 (89)
投与 24 週後	416.8 ± 102.9 (58)	411.4 ± 110.1 (85)	389.71 ± 103.0 (87)
投与 52 週後	428.1 ± 106.5 (40)	418.1 ± 118.7 (49)	397.4 ± 106.6 (57)
喘息症状スコア			
ベースライン	0.22 ± 0.68 (60)	0.42 ± 0.91 (93)	0.48 ± 1.03 (90)
投与 12 週後	0.10 ± 0.35 (58)	0.23 ± 0.69 (91)	0.33 ± 0.90 (89)
投与 24 週後	0.09 ± 0.28 (58)	0.31 ± 0.85 (85)	0.30 ± 0.92 (87)
投与 52 週後	0.13 ± 0.49 (40)	0.23 ± 0.76 (50)	0.39 ± 1.22 (57)

平均値 ± 標準偏差（例数）

救済薬の使用においては、各評価期間（投与 0～12 週、13～24 週、25～36 週、37～52 週）における 24 時間救済薬未使用日数の割合の平均値はすべての投与群で 90%以上であった。

1.2.3.1.2.5. HZC112206 試験（多施設共同、無作為化（1:1:1:1:1）、層別化（喫煙状況）、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較）

有効性の主要評価項目である投与 169 日後の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量及び投与 168 日後の投与後 0～4 時間連続 FEV₁⁷加重平均値のベースラインからの変化量は、表 1-29 及び表 1-30 のとおりであった。投与 169 日後の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量について、VI 25 µg 群と FF/VI 100/25 µg 群との対比較において統計学的に有意な差は認められず、VI 25 µg に対する FF/VI 100/25 µg の優越性は検証されなかった。

表 1-29 投与 169 日後の FEV₁ トラフ値（L）のベースラインからの変化量（ITT 集団）

	FF/VI 50/25 µg 群	FF/VI 100/25 µg 群	FF 100 µg 群	VI 25 µg 群	プラセボ群
ベースライン	1.195 ± 0.4626 (205)	1.227 ± 0.4895 (206)	1.140 ± 0.4263 (206)	1.268 ± 0.4896 (205)	1.232 ± 0.4541 (207)
投与 169 日後	1.376 ± 0.4932 (145)	1.432 ± 0.5523 (146)	1.265 ± 0.5161 (143)	1.381 ± 0.5342 (143)	1.302 ± 0.4565 (136)
ベースラインからの変化量	0.180 ± 0.2561 (144)	0.157 ± 0.2615 (146)	0.089 ± 0.2843 (143)	0.111 ± 0.2564 (143)	0.038 ± 0.1895 (136)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a)b)}	0.129 [0.074, 0.184] —	0.115 [0.060, 0.169] p<0.001	0.033 [-0.022, 0.088] —	0.067 [0.012, 0.121] p=0.017	
VI 25 µg 群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a)b)}	0.062 [0.008, 0.117] —	0.048 [-0.006, 0.102] p=0.082			
FF 100 µg 群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a)b)}		0.082 [0.028, 0.136] —			

平均値±標準偏差（例数）

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

b) 投与 169 日後の FEV₁ トラフ値（L）のベースラインからの変化量における、FF/VI 100/25 µg 群とプラセボ群、VI 25 µg 群とプラセボ群及び FF/VI 100/25 µg 群と VI 25 µg 群、並びに投与 168 日後の投与後 0～4 時間連続 FEV₁ 加重平均値（L）のベースラインからの変化量における、FF/VI 100/25 µg 群とプラセボ群、VI 25 µg 群とプラセボ群及び FF/VI 100/25 µg 群と FF 100 µg 群の計 6 つの対比較のすべてにおいて統計学的に有意である場合のみ、FF/VI 100/25 µg の有効性が示されたと判断し、さらに FF/VI 50/25 µg の有効性が検討され、投与 169 日後の FEV₁ トラフ値（L）のベースラインからの変化量における、FF/VI 50/25 µg 群とプラセボ群及び FF/VI 50/25 µg 群と VI 25 µg 群、投与 168 日後の投与後 0～4 時間連続 FEV₁ 加重平均値（L）のベースラインからの変化量における、FF/VI 50/25 µg 群とプラセボ群の計 3 つの対比較のすべてにおいて統計学的に有意である場合のみ FF/VI 50/25 µg の有効性が示されたと判断する計画により、多重性が調整された。

表 1-30 投与 168 日後の投与後 0～4 時間連続 FEV₁ 加重平均値（L）のベースラインからの変化量（ITT 集団）

	FF/VI 50/25 µg 群	FF/VI 100/25 µg 群	FF 100 µg 群	VI 25 µg 群	プラセボ群
ベースライン	1.195 ± 0.4626 (205)	1.227 ± 0.4895 (206)	1.140 ± 0.4263 (206)	1.268 ± 0.4896 (205)	1.232 ± 0.4541 (207)
投与 168 日後	1.439 ± 0.5096 (147)	1.479 ± 0.5465 (151)	1.274 ± 0.5371 (145)	1.409 ± 0.5268 (144)	1.297 ± 0.4436 (139)
ベースラインからの変化量	0.239 ± 0.2630 (146)	0.205 ± 0.2246 (151)	0.098 ± 0.2875 (145)	0.139 ± 0.2203 (144)	0.029 ± 0.1881 (139)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a)b)}	0.192 [0.141, 0.243] —	0.173 [0.123, 0.224] p<0.001	0.053 [0.003, 0.104] —	0.103 [0.052, 0.153] p<0.001	
VI 25 µg 群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a)b)}	0.090 [0.039, 0.140] —	0.071 [0.021, 0.121] —			
FF 100 µg 群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a)b)}		0.120 [0.070, 0.170] p<0.001			

⁷ 治験薬投与前、投与 5 分、15 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間後に測定された。

平均値±標準偏差（例数）

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

b) 表 1-29 注釈 b)

1.2.3.1.2.6. HZC112207 試験（多施設共同、無作為化（1:1:1:1:1）、層別化（喫煙状況）、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較）

有効性の主要評価項目である投与 169 日後の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量及び投与 168 日後の投与後 0～4 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 1-31 及び表 1-32 のとおりであった。投与 169 日後の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量について、VI 25 µg 群と FF/VI 200/25 µg 群との対比較において統計学的に有意な差は認められず、VI 25 µg に対する FF/VI 200/25 µg の優越性は検証されなかった。

表 1-31 投与 169 日後の FEV₁ トラフ値（L）のベースラインからの変化量（ITT 集団）

	FF/VI 100/25 µg 群	FF/VI 200/25 µg 群	FF 100 µg 群	FF 200 µg 群	VI 25 µg 群	プラセボ群
ベースライン	1.349 ± 0.5663 (203)	1.311 ± 0.5229 (205)	1.387 ± 0.4914 (203)	1.317 ± 0.4870 (203)	1.360 ± 0.4851 (202)	1.332 ± 0.4776 (205)
投与 169 日後	1.532 ± 0.5238 (138)	1.436 ± 0.5237 (153)	1.454 ± 0.5015 (149)	1.380 ± 0.5238 (155)	1.473 ± 0.4778 (151)	1.360 ± 0.4853 (142)
ベースラインからの 変化量	0.164 ± 0.2243 (137)	0.145 ± 0.2549 (153)	0.034 ± 0.2405 (148)	0.012 ± 0.2593 (155)	0.109 ± 0.2536 (150)	0.006 ± 0.2659 (142)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a)b)}	0.144 [0.091, 0.197] —	0.131 [0.080, 0.183] p<0.001	0.044 [−0.008, 0.097] —	0.008 [−0.044, 0.060] —	0.100 [0.048, 0.151] p<0.001	
VI 25 µg 群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a)b)}	0.045 [−0.008, 0.097] —	0.032 [−0.019, 0.083] p=0.224				
FF 100 µg 群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a)b)}	0.100 [0.047, 0.152] —					
FF 200 µg 群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a)b)}		0.123 [0.072, 0.174] —				

平均値±標準偏差（例数）

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

b) 投与 169 日後の FEV₁ トラフ値（L）のベースラインからの変化量における、FF/VI 200/25 µg 群とプラセボ群、VI 25 µg 群とプラセボ群及び FF/VI 200/25 µg 群と VI 25 µg 群、並びに投与 168 日後の投与後 0～4 時間連続 FEV₁ 加重平均値（L）のベースラインからの変化量における、FF/VI 200/25 µg 群とプラセボ群、VI 25 µg 群とプラセボ群及び FF/VI 200/25 µg 群と FF 200 µg 群の計 6 つの対比較のすべてにおいて統計学的に有意である場合にのみ、FF/VI 200/25 µg の有効性が示されたと判断し、さらに FF/VI 100/25 µg の有効性が検討され、投与 169 日後の FEV₁ トラフ値（L）のベースラインからの変化量における、FF/VI 100/25 µg 群とプラセボ群及び FF/VI 100/25 µg 群と VI 25 µg 群、投与 168 日後の投与後 0～4 時間連続 FEV₁ 加重平均値（L）のベースラインからの変化量における、FF/VI 100/25 µg 群とプラセボ群及び FF/VI 100/25 µg 群と FF 100 µg 群の計 4 つの対比較のすべてにおいて統計学的に有意である場合にのみ FF/VI 100/25 µg の有効性が示されたと判断する計画により、多重性が調整された。

表 1-32 投与 168 日後の投与後 0～4 時間連続 FEV₁ 加重平均値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団)

	FF/VI 100/25 µg 群	FF/VI 200/25 µg 群	FF 100 µg 群	FF 200 µg 群	VI 25 µg 群	プラセボ群
ベースライン	1.349 ± 0.5663 (203)	1.311 ± 0.5229 (205)	1.387 ± 0.4914 (203)	1.317 ± 0.4870 (203)	1.360 ± 0.4851 (202)	1.332 ± 0.4776 (205)
投与 168 日後	1.588 ± 0.5155 (147)	1.499 ± 0.5398 (158)	1.443 ± 0.5046 (155)	1.399 ± 0.5152 (162)	1.534 ± 0.5038 (161)	1.342 ± 0.4993 (147)
ベースラインからの 変化量	0.221 ± 0.2433 (146)	0.205 ± 0.2397 (158)	0.033 ± 0.2106 (154)	0.026 ± 0.2436 (162)	0.181 ± 0.2767 (160)	-0.012 ± 0.2723 (147)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a)}	0.214 [0.161, 0.266] —	0.209 [0.157, 0.261] p<0.001	0.046 [-0.006, 0.098] —	0.041 [-0.011, 0.093] —	0.185 [0.133, 0.237] p<0.001	
VI 25 µg 群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a)}	0.029 [-0.023, 0.081] —	0.024 [-0.027, 0.075] —				
FF 100 µg 群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a)}	0.168 [0.116, 0.220] —					
FF 200 µg 群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a)}		0.168 [0.117, 0.219] p<0.001				

平均値±標準偏差 (例数)

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

b) 表 1-31 注釈 b)

1.2.3.1.2.7. 200820 試験 (多施設共同、無作為化 (1:1)、層別化 (可逆性の有無)、二重盲検、並行群間比較)

有効性の主要評価項目である投与 84 日後の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量は表 1-33 のとおりであり、VI 25 µg 群と FF/VI 100/25 µg 群の対比較において、統計学的に有意な差が認められ、FF/VI 100/25 µg の VI 25 µg に対する優越性が検証された。

表 1-33 投与 84 日後の FEV₁ トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団)

	FF/VI 100/25 µg 群	VI 25 µg 群
全体集団		
ベースライン	1.281 ± 0.4377 (804)	1.293 ± 0.4585 (813)
投与 84 日後	1.410 ± 0.4648 (760)	1.391 ± 0.4756 (750)
ベースラインからの変化量	0.117 ± 0.2147 (759)	0.082 ± 0.2124 (749)
VI 25 µg 群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a)}	0.034 [0.014, 0.055] p=0.001	
日本人部分集団		
ベースライン	1.108 ± 0.3657 (185)	1.105 ± 0.3508 (184)
投与 84 日後	1.231 ± 0.4025 (171)	1.212 ± 0.3840 (161)
ベースラインからの変化量	0.105 ± 0.1650 (171)	0.086 ± 0.1638 (160)
VI 25 µg 群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	0.024 [-0.019, 0.068]	

平均値±標準偏差 (例数)

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

b) 投与群、可逆性の有無、ベースライン値、地域 (日本・日本以外)、投与日、投与日とベースライン値の交互作用、投与日と投与群の交互作用、投与群と地域の交互作用及び投与群と地域と投与日の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル

1.2.3.1.2.8. HZC113782 試験（多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較）

本試験では主要評価項目である全死因による死亡までの期間において統計学的に有意な改善を示すことはできなかった。FF/VI 100/25 µg 群とプラセボ群の比較において、試験期間中の死亡リスクの低下は 12.2% (95% CI: -4.2, 26.1) であった [ハザード比: 0.878; 95% CI: 0.739, 1.042; p=0.137]。主要評価項目において FF/VI 100/25 µg 群はプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められなかったため、副次評価項目及びその他の評価項目の統計解析は記述的なものとして解釈され、p 値はデータをより明確にする目的で名目上の値として記述した。

1.2.3.1.2.9. HZC114156 試験（多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較）

有効性の評価は実施しなかった。

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

1.2.4.2.1. 気管支喘息

提出された資料から、本剤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、本剤の臨床的位置付けについて今後さらに明確にする必要があり、安全性については、β₂ 刺激薬による発現リスクが指摘されている重篤な心血管系有害事象、喘息関連死に係る有害事象等の発現状況、吸入ステロイド薬に関連する有害事象として、肺炎、視床下部一下垂体－副腎皮質機能への影響等をはじめとする全身性有害事象等の発現状況について、高用量及び長期投与時、高齢患者への投与時の情報を中心に製造販売後調査でさら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、特定使用成績調査を実施した。

①使用成績調査（気管支喘息）

目的：本調査は、レルベア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：900 例（安全性解析対象症例として 750 例）

②特定使用成績調査（気管支喘息）

目的：本調査は、レルベアエリプタの長期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：1,200 例（安全性解析対象症例として 750 例）

1.2.4.2.2. COPD

提出された資料から、本品目の COPD（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）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。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、上記の承認条件を付した上で、承認して差し支えないと判断した。なお、吸入ステロイド剤及び長時間作動型 β_2 刺激薬に関連すると考えられる有害事象、肺炎等の発現状況については、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、以下の特定使用成績調査を実施した。

特定使用成績調査（COPD、長期）

目的：本調査は、COPD（慢性気管支炎・肺気腫）患者を対象としたレルベア 100 エリプタの使用実態下における長期の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：1,000 例（登録）（安全性解析対象症例として 1 年間投与症例 332 例を含む）

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

1.3.1.1.1. 「COPD（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）」の適応追加

2016 年 12 月 2 日付でレルベア 100 エリプタの「COPD（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）」の効能・効果及び用法・用量について承認事項一部変更承認を取得。再審査期間は既に付与されている再審査期間の残余期間（2016 年 12 月 2 日～2021 年 9 月 19 日）である。

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
2013 年 9 月	-	-	初版作成
2015 年 7 月	追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化計画	市販直後調査	市販直後調査が終了したため、市販直後調査を削除
	追加の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査	使用成績調査	使用成績調査が終了したため、使用成績調査を削除
	医薬品安全性監視計画の一覧及びリスク最小化計画の一覧	市販直後調査	市販直後調査が終了したため、市販直後調査の実施状況及び報告書作成予定日を更新
	医薬品安全性監視計画の一覧及び有効性に関する調査・試験の計画の一覧	使用成績調査 特定使用成績調査（長期）	使用成績調査が終了し、特定使用成績調査（長期）及び臨床試験を開始したため、使用成績調査、特定使用成績調査（長期）及び臨床試験の実施状況及び報告書作成予定日を更新
	-	-	備考における連絡先の追記修正及び全体的な記載整備
2016 年 12 月	安全性検討事項	重要な特定されたリスク	COPD の適応に対する承認申請に伴い、肺炎を追加
	-	-	COPD の適応に対する承認申請に伴い、用法及び用量、並びに効能又は効果を追加
	追加の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査	COPD に対する特定使用成績調査（長期）	COPD に対する特定使用成績調査（長期）を追加
	医薬品安全性監視計画の一覧及び有効性に関する調査・試験の計画の一覧	COPD に対する特定使用成績調査（長期）	COPD に対する特定使用成績調査（長期）を追加

変更年月	活動項目	活動内容	変更の概要
	-	-	備考における COPD の効能・効果に係る承認の経緯の追記
	-	-	備考における既承認の効能・効果に係る承認の経緯の追記、連絡先の追記修正及び全体的な記載整備
2018 年 3 月	-	-	事業所移転に伴い、住所及び連絡先を変更
	-	-	代表取締役社長交代のため、代表取締役社長名を変更
2019 年 10 月	医薬品リスク管理計画の概要、医薬品安全性監視計画の概要及び有効性に関する調査・試験の計画の概要	喘息に対する特定使用成績調査（長期）	喘息に対する特定使用成績調査（長期）が終了したため、喘息に対する特定使用成績調査（長期）に関する記載を削除
	医薬品安全性監視計画の一覧及び有効性に関する調査・試験の計画の一覧	喘息に対する特定使用成績調査（長期）	喘息に対する特定使用成績調査（長期）が終了したため、喘息に対する特定使用成績調査（長期）の実施状況及び報告書作成予定日を更新
2020 年 2 月	安全性検討事項	重要な潜在的リスク	添付文書の新記載要領に準じて、添付文書の記載項目名を変更
2020 年 7 月	医薬品安全性監視活動の一覧及び有効性に関する調査・試験の計画の一覧	COPD に対する特定使用成績調査（長期）	追加の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査・試験を開始し実施中であるため、追加の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査・試験の実施状況の変更

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

追加のリスク最小化計画の概要を別紙様式 8 に示す。

1.3.4. 国内における使用状況

1.3.4.1. 出荷数量の推移

再審査期間中のお荷数量を表 1-34 に示す。

表 1-34 出荷数量の推移

調査期間	出荷数量（プリスター）	
	レルベア 100 エリプタ	レルベア 200 エリプタ
2013.9.20~2013.11.9		
2013.11.10~2014.5.9		
2014.5.10~2014.11.9		
2014.11.10~2015.5.9		
2015.5.10~2016.5.9		
2016.5.10~2017.5.9		
2017.5.10~2017.11.9		
2017.11.10~2018.5.9		
2018.5.10~2018.11.9		
2018.11.10~2019.5.9		
2019.5.10~2020.5.9		
2020.5.10~2021.5.9		
2021.5.10~2021.9.19		
【合計】 2013.9.20~2021.9.19		

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 2013 年 9 月～2021 年 7 月の使用患者数は 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ビランテロール/フルチカゾンフランカルボン酸エステル承認、市販状況については表 1-35 に示すとおりであり、2021 年 5 月時点で、60 カ国以上で承認されている。

なお、ビランテロール/フルチカゾンフランカルボン酸エステルの国際誕生日は 2013 年 5 月 10 日（米国）である。

表 1-35 主要諸外国における承認、販売状況

2019 年 1 月改訂

国名	米国*
販売名	BREO ELLIPTA
承認年月日	2013 年 5 月 10 日
含量及び剤形	剤形：吸入剤 規格：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 25/100 µg、及び 25/200 µg
効能又は効果	喘息治療： 吸入ステロイドのような長期管理薬で良好なコントロールが得られない、又は吸入ステロイドと長時間作用性 β ₂ 刺激薬の併用が必要な 18 歳以上の喘息患者 COPD の維持治療： COPD 患者における気流閉塞の維持治療（慢性気管支炎、肺気腫を含む）、増悪歴のある患者における COPD 増悪の減少 BREO 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。吸入後は口腔咽頭カンジダ症のリスクを軽減するために、嚥下せず、水でうがいを実施する。 18 歳以上の喘息患者： 推奨される開始用量は BREO ELLIPTA 25/100 又は BREO ELLIPTA 25/200 を 1 日 1 回吸入投与である。 BREO ELLIPTA の開始投与量を選択する際には、吸入ステロイド投与量を含む喘息治療歴、現在の喘息コントロール及び将来の悪化のリスクに基づき、患者の疾患重症度を考慮すること。 最大用量は BREO ELLIPTA 25/200 1 日 1 回吸入投与である。 COPD 患者： BREO ELLIPTA 25/100 を 1 日 1 回吸入投与する。 最大用量は BREO ELLIPTA 25/100 を 1 日 1 回吸入投与である。

*国際誕生日を有する国

2018 年 12 月改訂

国名	英国
販売名	RELVAR ELLIPTA
承認年月日	2013 年 11 月 13 日
含量及び剤形	剤形：吸入剤 規格：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 22/92 µg*、及び 22/184 µg*
効能又は効果	喘息（12 歳以上の青年及び成人）： 吸入ステロイドと短時間作用性 β ₂ 刺激薬の頓用で良好なコントロールが得られない患者、すでに吸入ステロイドと長時間作用性 β ₂ 刺激薬で良好なコントロールが得られている患者

	<p>COPD（成人）：</p> <p>定期的な気管支拡張薬療法にもかかわらず増悪歴を有する、気管支拡張薬投与後のFEV₁が予測正常値の70%未満のCOPD患者に対する対症療法</p>
用法及び用量	<p>12歳以上の青年及び成人の喘息患者：</p> <p>RELVAR ELLIPTA 22/92 µg*又は22/184 µg*を1日1回吸入投与する。</p> <p>低～中用量の吸入ステロイドと長時間作用性β₂刺激薬が必要な患者では、RELVAR ELLIPTA 22/92 µg*を開始用量として考慮すること。RELVAR ELLIPTA 22/92 µg*で良好なコントロールが得られない場合、RELVAR ELLIPTA 22/184 µg* 1日1回吸入投与への増量を考慮する。</p> <p>18歳以上の成人のCOPD患者：</p> <p>RELVAR ELLIPTA 22/92 µg*を1日1回吸入投与する。</p> <p>本剤は毎日同じ時間に吸入すること。吸入を忘れた場合は、次の日の通常吸入している時間に吸入すること。</p>

*：delivered dose（放出量）、充填量としては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 25/100 µg、及び 25/200 µg

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され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 4683 例 7577 件、うち使用成績調査からの報告が 162 例 199 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、初回処方日以降来院なしのため、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

再審査期間中に報告された安全性検討事項に関連する副作用は、以下のとおりである。なお、各事象の詳細については「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」に記載する。

1.4.1.1.1. 重要な特定されたリスク

1.4.1.1.1.1. 肺炎

再審査期間中の当該リスクに関連する副作用報告は 72 例 77 件であり、全て重篤事象であった。

1.4.1.1.1.2. アナフィラキシー反応

再審査期間中の当該リスクに関連する副作用報告は 198 例 238 件であり、このうち重篤事象は 18 例 19 件であった。

1.4.1.1.2. 重要な潜在的リスク

1.4.1.1.2.1. 喘息に関連した死亡、入院及び挿管

再審査期間中の当該リスクに関連する重篤な副作用報告は 15 例 15 件であった。

1.4.1.1.2.2. 重篤な心血管系事象

再審査期間中の当該リスクに関連する重篤な副作用報告は 51 例 61 件であった。

1.4.1.1.2.3. 副腎皮質ステロイド剤の全身作用（副腎皮質機能抑制、骨障害、眼障害等）

1.4.1.1.2.3.1. 副腎皮質機能抑制

再審査期間中の当該リスクに関連する副作用報告は 17 例 20 件であり、このうち重篤事象は 10 例 12 件であった。

1.4.1.1.2.3.2. 骨障害

再審査期間中の当該リスクに関連する副作用報告は 14 例 15 件であり、このうち重篤事象は 8 例 8 件であった。

1.4.1.1.2.3.3. 眼障害

再審査期間中の当該リスクに関連する副作用報告は 47 例 59 件であり、このうち重篤事象は 20 例 27 件であった。

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

再審査期間中に報告された「使用上の注意」から予測できない副作用は 2564 例 3866 件、うち重篤事象は 237 例 289 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

再審査期間中に報告された重篤な副作用は 378 例 471 件であった。内訳を別紙様式 10 に示す。

1.4.1.4. 死亡例

再審査期間中に報告された死亡症例は 13 例 16 件であった。

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（気管支喘息）

安全性解析対象症例 835 例における副作用発現割合は、5.0%（42/835 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」16 例、「口腔カンジダ症」8 例、「口内炎」及び「動悸」各 3 例等であった。

また、安全性について患者背景別に副作用発現状況において未調整オッズ比が 2 を超える又は 0.5 未満であり、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、一定基準を満たす因子（「投与前重症度」及び「うがい」）が認められたものの、この要因について、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。

本調査で設定した安全性検討事項及び重点調査事項についても特記すべき事項はなかった。

小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者の安全性においても、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。なお、妊産婦への使用例は収集されなかった。

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みられなかった。

1.4.2.2. 特定使用成績調査（気管支喘息、長期）

安全性解析対象症例 1,171 例における副作用発現割合は、6.5%（76/1,171 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」30 例、「口腔カンジダ症」7 例及び「口腔咽頭不快感」6 例等であった。

また、安全性について患者背景別に副作用発現状況において未調整オッズ比が 2 を超える又は 0.5 未満であり、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、一定基準を満たす因子は認められなかった。

本調査で設定した安全性検討事項及び重点調査事項についても特記すべき事項はなかった。

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安全性においても、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。なお、小児への使用例は収集されなかった。

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みられなかった。

1.4.2.3. 特定使用成績調査（COPD、長期）

安全性解析対象症例 968 例における副作用発現割合は、4.4%（43/968 例）であった。

副作用の種類別では、報告例数の多い順に「肺炎」及び「発声障害」各 9 例、「COPD」8 例等であった。

また、安全性について患者背景別に副作用発現状況において未調整オッズ比が 2 を超える又は 0.5 未満であり、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、一定基準を満たす因子（「年齢」、「既往歴（陳旧性結核）」、「合併症（腎機能障害）」及び「併用薬剤」）が認められたものの、これらの要因について、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。

本調査で設定した安全性検討事項及び重点調査事項についても特記すべき事項はなかった。

高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者の安全性においても、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。なお、小児及び妊産婦への使用例は収集されなかった。

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みられなかった。

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 2 報であった。その内訳を別紙様式 13 に示す。

2 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：G-17000534）。他の1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. 気管支喘息 使用成績調査

1.4.5.1.1. 小児（15歳未満）

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歳、13歳）収集されたが、副作用は認められなかった。

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280例（65～92歳）収集され、副作用発現割合は6.8%（19/280例）であった。報告された事象は表1-36に示すとおりであった。副作用の種類別では報告例数の多い順に「発声障害」8例、「肺炎」及び「咳嗽」各2例等であり、重篤な副作用は2例報告され、報告された事象はいずれも「肺炎」であった。転帰は、「発声障害」1例が「不明」であった以外は、いずれも「回復」もしくは「軽快」であった。

1.4.5.1.3. 妊産婦

該当なし。

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3例収集されたが、副作用は認められなかった。

1.4.5.1.5. 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 4 例収集されたが、副作用は認められなかった。

1.4.5.2. 気管支喘息 特定使用成績調査

1.4.5.2.1. 小児（15 歳未満）

該当なし。

1.4.5.2.2. 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 522 例（65～94 歳）収集され、年齢別の副作用発現割合は「65 歳～＜75 歳」6.9%（20/290 例）及び「75 歳～」6.9%（16/232 例）であり、65 歳未満における副作用発現割合 6.2%（40/649 例）に比べ高かったが、高齢者の年齢別での差は見られなかった。また 1 日投与量別においても、特記すべき傾向は認められなかった。

高齢者において報告された事象は表 1-37 に示すとおりであり、副作用の種類別では報告例数の多い順に「発声障害」17 例、「咳嗽」及び「口腔咽頭不快感」各 3 例等であった。重篤な副作用は 3 例報告され、「細菌性肺炎」、「心房細動」及び「喘息」各 1 例であり、転帰は「軽快」又は「回復」であった。

1.4.5.2.3. 妊産婦

妊産婦への使用例は、安全性解析対象症例のうち 4 例収集されたが、副作用は認められなかった。

追跡可能であった 1 例においては、母子ともに副作用は認められず、子の出生状況は正常出生であった。

1.4.5.2.4. 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 21 例収集され、副作用発現割合は 4.8%（1/21 例）であった。腎機能障害の有無別に報告された事象は表 1-38 に示すとおりであった。

1.4.5.2.5. 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 16 例収集され、副作用発現割合は 6.3%（1/16 例）であった。肝機能障害の有無別に報告された事象は表 1-39 に示すとおりであった。

1.4.5.3. COPD 特定使用成績調査

1.4.5.3.1. 小児（15 歳未満）

該当なし。

1.4.5.3.2. 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 775 例（65～93 歳）収集され、副作用発現割合は 5.3%（41/775 例）であった。報告された事象は表 1-40 に示すとおりであった。

1.4.5.3.3. 妊産婦

該当なし。

1.4.5.3.4. 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 33 例収集され、副作用発現割合は 12.1%（4/33 例）であった。腎機能障害の有無別に報告された事象は表 1-41 に示すとおりであった。

1.4.5.3.5. 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 18 例収集され、副作用発現割合は 11.1%（2/18 例）であった。肝機能障害の有無別に報告された事象は表 1-42 に示すとおりであった。

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. 肺炎

再審査期間中に報告された当該リスクに関連する副作用は 72 例 77 件であり、主な事象は「肺炎」61 例 64 件、「細菌性肺炎」2 例 3 件、「COVID-19 肺炎」及び「マイコプラズマ性肺炎」各 2 例 2 件であった。

「肺炎」については、61 例 64 件中 44 例 48 件において本剤中止、減量または治療薬投与による処置が行われ、41 例 45 件において、転帰は回復、軽快していた。

その他の症例については死亡例 1 例を除き、調査不可または患者および患者家族からの問い合わせのみのため処置や転帰に関する情報が不明の症例であった。なお、転帰死亡の 1 例については「1.4.8.4.死亡例」に記載した。「細菌性肺炎」については、いずれも本剤投与継続のまま回復していた。「COVID-19 肺炎」については、いずれも抗ウイルス剤の投与により回復した。「マイコプラズマ性肺炎」については、いずれも患者からの報告であり、本剤投与期間、マイコプラズマ性肺炎の発現時期や転帰等も含め詳細な情報は得られていない。

本剤の「使用上の注意」の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載し注意喚起を行っており、新たに追加のリスク最小化活動や更なる注意喚起が必要と考えられるものはなかった。今後も当該リスクに関連する事象の発現状況を注意深く監視していく。

1.4.8.1.1.2. アナフィラキシー反応

再審査期間中に報告された当該リスクに関連する副作用は 198 例 238 件であり、重篤な事象は「アナフィラキシー反応」4 例 4 件、「アナフィラキシー様反応」、「蕁麻疹」、「発疹」各 2 例 2 件、「アナフィラキシーショック」、「ショック」、「湿疹」、「薬疹」、「スティーヴンス・ジョンソン症候群」、「多形紅斑」、「血管浮腫」、「喉頭浮腫」、「過敏性肺臓炎」が各 1 例 1 件であった。また、主な非重篤事象は「発疹」51 例 53 件、「蕁麻疹」30 例 30 件、「湿疹」24 例 24 件であった。

「アナフィラキシー反応」の症例 4 例中 2 例は両側性の喘鳴や頻呼吸を発現した症例、全身性蕁麻疹、皮疹、発疹を伴う全身性掻痒感、血圧低下を発現した症例であり、本剤中止、治療薬投与により回復した症例であった。残りの 1 例は顔面腫脹、口唇腫脹を発現し本剤中止のみで回復した症例、1 例は患者からの報告であり、抗生物質によるアナフィラキシーであり本剤継続で軽快した症例であった。

「アナフィラキシー様反応」の 2 例中 1 例は他の併用薬投与直後に発現しており、他剤の影響が考えられる症例、1 例は患者からの報告で詳細不明の症例であった。

「アナフィラキシーショック」の症例は胸内苦悶あり本剤を吸入したところ顔面腫脹、呼吸苦、めまい出現し救急受診によりアナフィラキシーと診断された症例であり、その後 2 回目のアナフィラキシーショックを発現したとの報告であったが、患者の来院なく転帰不明の症例であった。「ショック」の症例は本剤へ変更後に軽度のショック（具合が悪くなる）を発現したため、前投与薬に切り替えた症例であった。

またその他の重篤事象についても 11 例中 9 例で本剤を中止または減量し、うち 6 例が回復・軽快していた。残りの 1 例は本剤継続で軽快、1 例は他剤へ切り替え後に発現した症例であった。「多形紅斑」は合併症であるアトピー性皮膚炎、「スティーヴンス・ジョンソン症候群」及び「過敏性肺臓炎」は他の薬剤の影響が示唆された症例であった。

非重篤事象についても「発疹」、「蕁麻疹」、「湿疹」について、いずれの事象も本剤投与中止等の適切な措置がとられ、回復している症例が多かった。またアトピーの既往や、他の併用薬の影響が考えられる症例も含まれていた。

重篤な事象を含め、致命的転帰を辿った症例は報告されておらず、また本剤の「使用上の注意」の「禁忌」及び「重大な副作用」の項に記載し注意喚起を行っており、新たに追加のリスク最小化活動や更なる注意喚起が必要と考えられるものはなかった。今後も当該リスク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. 喘息に関連した死亡、入院及び挿管

再審査期間中に報告された当該リスクに関連する重篤な副作用は 15 例 15 件であり、主な事象は「喘息」11 例 11 件であった。「喘息」については、患者からの問い合わせの 2 例及び調査拒否の 1 例を除く 8 例で転帰は回復・軽快しており、うち 4 例については本剤を継続していた。また本剤以外の要因として、発作時のみに本剤を使用していた症例、他の喘息治療薬の吸入操作が不十分であった症例、ロキソプロフェンによる影響が考えられる症例が含まれていた他、原疾患である喘息の影響も考えられた。

本剤の「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項に「喘息に関連した事象」及び「喘息の悪化」について記載し注意喚起を行っており、新たに追加のリスク最小化活動や更なる注意喚起が必要と考えられるものはなかった。今後も当該リスク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. 重篤な心血管系事象

再審査期間中に報告された当該リスクに関連する重篤な副作用は 51 例 61 件であり、主な事象は「不整脈」23 例 23 件、「心房細動」11 例 11 件、「狭心症」及び「心電図 Q T 延長」各 3 例 3 件であった。

「不整脈」については 23 例中 17 例が患者からの問い合わせであり、また持病として 23 例中 6 例に不整脈、1 例に心拡大があり、合併症による影響が考えられる症例も含まれていた。

「心房細動」は 11 例中調査不可の 3 例を除き、本剤中止や減量、受診または入院、治療薬投与、アブレーションなど適切な処置が行われている症例であった。また 1 例は本剤投与開始 14 日後に発作性上室性頻脈と診断され本剤中止、その後のホルター心電図にて発作性心房細動を認めた COPD に喘息を合併した症例で、合併症として高血圧及び腎機能低下を有しており、アルコール性心筋症の可能性も示唆された症例であった。

その他 2 例は合併症として不整脈、1 例は既往歴として心房細動を有しており、患者背景因子の影響が考えられる症例も含まれていた。

「狭心症」は 3 例中 2 例が患者からの問い合わせのみで詳細不明であったが、残りの 1 例は胸痛で狭心症として入院し冠動脈カテーテル検査を施行したところ、有意狭窄病変はなく、退院となった症例で、医師の判断で本剤投与中止された。「心電図 Q T 延長」の 3 例中 1 例は他の併用被疑薬の可能性が示唆されており、本剤は継続し、併用薬減量により回復した症

例であった。またその他 1 例は本剤中止により回復、1 例は調査不可のため詳細不明の症例であった。

心血管系事象については、本剤の「使用上の注意」の「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「相互作用」及び「過量投与」の項に記載し注意喚起を行っており、新たに追加のリスク最小化活動や更なる注意喚起が必要と考えられるものはなかった。今後も当該リスクに関連する事象の発現状況を注意深く監視していく。

1.4.8.1.2.3. 副腎皮質ステロイド剤の全身作用（副腎皮質機能抑制、骨障害、眼障害等）

1.4.8.1.2.3.1. 副腎皮質機能抑制

再審査期間中に報告された当該リスクに関連する副作用は 17 例 20 件であり、主な事象は「副腎機能不全」6 例 6 件、「クッシング様症状」及び「コルチゾール減少」各 4 例 4 件であった。「副腎機能不全」については、1 例は長期間のステロイド剤内服の影響が示唆された症例、1 例は既往歴にクッシング症候群をもち、副腎摘除によりステロイド療法を一時中断し、その後本剤投与後に副腎機能不全が疑われ、精査のため入院、本剤を休薬した症例であった。その他の 4 例は問い合わせのみであり、詳細情報が得られず本剤との因果関係を明確に判断することは困難であった。

「クッシング様症状」の 4 例はいずれも患者からの問い合わせであり、3 例はムーンフェイスの懸念についての問い合わせであった。

「コルチゾール減少」の 4 例中 1 例は「副腎機能不全」と同一症例であり精査のために入院、休薬した症例であり、1 例は処置として本剤を減量していた。その他の 2 例は医療関係者からの問い合わせのみであり、その後の追跡調査が不可の症例であった。

本剤との因果関係が否定できない症例も含まれるが、本剤との関連性を明確に判断することは困難であった。

本剤の「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項に全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いとあるが、吸入ステロイド剤の投与により全身性の作用として「クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制」の注意喚起を行っており、新たに追加のリスク最小化活動や更なる注意喚起が必要と考えられるものはなかった。今後も当該リスクに関連する事象の発現状況を注意深く監視していく。

1.4.8.1.2.3.2. 骨障害

再審査期間中に報告された当該リスクに関連する副作用は 14 例 15 件であり、主な事象は「骨折」3 例 3 件、「脊椎骨折」、「肋骨骨折」、「骨密度減少」が各 2 例 2 件であった。

「骨折」及び「脊椎骨折」については、患者および患者家族からの報告であるが、いずれも休薬、整形外科受診、入院加療など適切に治療が行われている症例であった。「肋骨骨折」については、1 例は患者からの報告で転倒により肋骨を骨折し完治した症例、1 例は医師からの報告で自宅療養中の症例だが調査不可のため詳細不明であった。また骨折について年齢が判明している症例は 60 歳以上であった。

「骨密度低下」については、1 例は患者からの問い合わせであり、検査後も原因不明の症例、1 例は本剤より他の吸入ステロイド剤に切り替え後に発現し、切り替え後の薬剤を減量した症例であった。

本剤の「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項に「骨密度の低下」、「その他の副作用」に「骨折」を記載し注意喚起を行っており、新たに追加のリスク最小化活動や更なる注意喚起が必要と考えられるものはなかった。今後も当該リスクに関連する事象の発現状況を注意深く監視していく。

1.4.8.1.2.3.3. 眼障害

再審査期間中に報告された当該リスクに関連する副作用は 47 例 59 件であり、主な事象は「白内障」12 例 12 件、「緑内障」11 例 11 件、「霧視」9 例 9 件、「眼圧上昇」8 例 9 件であった。

「白内障」の 12 例中 7 例については本剤の中止、休薬や治療薬投与、手術など適切な処置が行われていた。その他の 5 例のうち 3 例は患者からの問い合わせのみで詳細不明、残りの 2 例は追跡不可であった。

「緑内障」の 11 例中 2 例は合併症である「緑内障の悪化」であり、うち 1 例は本剤中止により軽快、1 例は調査の協力が得られず転帰不明の症例であった。その他の症例は 3 例が医療関係者、6 例が患者からの問い合わせのみであり転帰の追跡が不可であった。

「白内障」及び「緑内障」について、内服ステロイドや複数のステロイド剤併用の影響が考えられる症例も含まれていた。

「霧視」は 9 例中 2 例が目のかすみを自覚し、その後緑内障及び白内障の診断により手術を行った症例であり、1 例は本剤継続で回復していた。その他の症例は問い合わせのみであり、多くが詳細不明であった。

「眼圧上昇」の 8 例 9 件のうち 5 例 5 件は合併症に緑内障、うち 2 例は糖尿病を併発、また 1 例 2 件は網膜剥離を合併していた。患者および患者家族からの問い合わせにより処置が不明の 4 例 4 件を除き、本剤を中止または点眼剤により治療が行われていた。なお本剤を中止した 3 例についてはいずれも転帰は軽快、回復していた。

眼圧上昇については事象発現のリスク因子として合併症や既往歴による影響も考えられた。いずれも本剤との因果関係が否定できない症例も含まれるが、本剤との関連性を明確に判断することは困難であった。

「白内障」及び「緑内障」については本剤の「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項にて全身性ステロイド剤と比較し可能性は低い、吸入ステロイド剤の投与による全身性の作用として既に注意喚起を行っており、眼障害について新たに追加のリスク最小化活動や更なる注意喚起が必要と考えられるものはなかった。今後も当該リスクに関連する事象の発現状況を注意深く監視していく。

1.4.8.1.3. 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

再審査期間中に報告された「使用上の注意」から予測できない副作用は 2564 例 3866 件、うち重篤事象は 237 例 289 件であった。内訳を別紙様式 9 に示す。

主な事象は「呼吸困難」202 例 202 件、「味覚不全」126 例 127 件、「口内炎」120 例 120 件であった。「呼吸困難」については、吸入後の息苦しさや、原疾患である喘息や COPD による息苦しさが報告されており、本剤以外の要因も考えられた。「味覚不全」については、食事に対する味覚変化の報告が多かったが、症状は甘味、苦味、酸味、刺激感等様々であった。「口内炎」については、口腔カンジダを併発した症例もあり、また本剤使用後にうがいをすることで症状が回復した症例もあった。いずれも患者からの報告が多く、入手できた情報からは発現時期や発現状況に一定の傾向はみられず、本剤との因果関係を明確にすることは困難であった。

また、主な重篤事象は「不整脈」23 例 23 件、「入院」15 例 15 件、「喘息」及び「心房細動」各 11 例 11 件であった。

「不整脈」及び「心房細動」については 1.4.8.1.2.2.「重篤な心血管系事象」、「喘息」については 1.4.8.1.2.1.「喘息に関連した死亡、入院及び挿管」で詳細を述べたとおりである。

「入院」については、いずれの症例も本剤に関する問い合わせのみで詳細情報が不足していた。問い合わせの内容は持参薬に本剤が含まれており、使用期限や使用方法についての医療機関からの問い合わせ、及び入院中または退院後の本剤の使用についての患者からの問い合わせが多くを占めていた。本剤の副作用による入院との情報はなく、本剤との因果関係に関して合理的な可能性は低いと考えられた。

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いないことから、現時点で「使用上の注意」改訂等の措置を講ずる必要はないものとする。今後の類似症例の発現状況をみて対処する所存である。

1.4.8.3. 重篤な副作用

再審査期間中に報告された重篤な副作用は 378 例 471 件であり、主な事象は「肺炎」61 例 64 件、「食道カンジダ症」33 例 33 件、「不整脈」23 例 23 件であった。内訳を別紙様式 10 に示す。

「肺炎」については 1.4.8.1.1.1.、「不整脈」については 1.4.8.1.2.2.で述べたとおりである。

「食道カンジダ症」については、本剤以外の要因としてうがいที่ไม่十分であることが指摘された症例が複数例あった。また合併症である骨髓異形成症候群が関与する可能性が示唆された症例、他のステロイド剤の使用歴がある症例も含まれていた。33 例中 27 例で本剤中止や減量、治療薬投与等の処置が行われていた。その他の症例は患者からの報告 3 例及び調査不可の 3 例であり、詳細が不明の症例であった。

「食道カンジダ症」については、本剤の「使用上の注意」の「その他の副作用」の項に記載し注意喚起を行っており、現時点では新たに追加のリスク最小化活動や更なる注意喚起が必要と考えられるものはなかった。

1.4.8.4. 死亡例

再審査期間中に報告された死亡事象は 13 例 16 件であった。

13 例 16 件中死因が判明している 6 例 9 件については、3 例が「呼吸不全」の報告であった。1 例は合併症である肺癌の影響、1 例は死因として「肺炎」と共に報告されており、喫煙歴や合併症である在宅酸素療法を要する慢性呼吸不全の影響も考えられた。その他の 1 例は調査不可（他施設での発現症例）のため詳細不明であった。

また「誤嚥性肺炎及び発熱」による死亡や「溺死」による死亡例は本剤以外の要因も示唆された症例であった。「不整脈(心室細動の疑い)」による死亡例は、心停止から数時間が経過していたため、心電図がなく詳細不明であり、本剤との因果関係を明確にすることは困難であった。

その他の 7 例 7 件は、患者家族や警察からの問い合わせのみであり、死因についての情報が得られなかった。問い合わせ内容は本剤の廃棄方法等であり、本剤と死亡を関連付ける情報は得られなかった。

いずれの症例についても、本剤との明らかな因果関係は示されておらず、現時点では更なるリスク最小化活動等は不要と判断した。

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（気管支喘息）

有効性解析対象症例 740 例における有効割合は、94.6%（700/740 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おいて未調整オッズ比が 2 を超える又は 0.5 未満であり、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、一定基準を満たす因子（「年齢」、「投与前重症度」、「病型」、「前治療薬剤」、「合併症：肝機能障害」及び「合併症：COPD」）が認められたものの、これらの要因について、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。

小児、高齢者、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も、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。なお、妊産婦への使用例は収集されなかった。

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。

1.5.1.2. 特定使用成績調査（気管支喘息、長期）

有効性解析対象症例 1,050 例における有効割合は、95.4%（1,002/1,050 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おいて未調整オッズ比が 2 を超える又は 0.5 未満であり、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、一定基準を満たす因子（1 日投与量）が認められたものの、この要因について、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。

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も、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。なお、小児への使用例は収集されなかった。

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みられなかった。

1.5.1.3. 特定使用成績調査（COPD、長期）

有効性解析対象症例 889 例における有効割合は、89.3%（794/889 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おいて未調整オッズ比が 2 を超える又は 0.5 未満であり、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、一定基準を満たす因子（「BMI」、「罹病期間」、「合併症」、「併用薬剤」及び「併用療法」）が認められたものの、これらの要因について、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。

高齢者、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も、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。なお、小児及び妊産婦への使用例は収集されなかった。

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」以外に有効性に関する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。詳細については、1.6.4.にて述べる。

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

重要な潜在的リスクに「喘息に関連した死亡、入院及び挿管」を記載しているが、これを次の理由から削除することを独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）と相談中である。

複数の臨床試験「吸入ステロイド薬（以下、ICS）のフルチカゾンプロピオン酸エステル（以下、FP）と長時間作用型 β_2 刺激薬（以下、LABA）のサルメテロールの合剤（以下、FSC）および FP 単剤療法における小児の安全性を比較した VESTRI 試験、33 か国で 11,751 人の成人患者を無作為化し FSC と FP 単剤の安全性を比較した AUSTRI 試験、他社により実施された 2 つの臨床試験」とそれら 4 試験のメタアナリシスにより、ICS/LABA 配合剤の投与は ICS 単剤投与と比較した結果、重篤な喘息関連事象が有意に増加するリスクは示されなかった。このことを踏まえ、安全性検討事項である重要な潜在的リスクの「喘息に関連した死亡、入院及び挿管」を削除すべきであると考え、医薬品リスク管理計画の変更について、PMDA に相談中である。また、COPD に対する特定使用成績調査（長期）が終了したため、該当する記載の更新についても同時に相談を行っている。変更の詳細は表 1-43 に示す。

上記の変更および「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、本剤のリスク管理計画としては、通常の有効性及び安全性監視活動、通常のリスク最小化活動にて実施することが適切と考えた。このため、本剤の医薬品リスク管理計画は終了とする。

表 1-43 医薬品リスク管理計画の変更箇所

変更箇所	変更内容	変更理由
医薬品リスク管理計画の概要、医薬品安全性監視計画の概要及び有効性に関する調査・試験の計画の概要	医薬品リスク管理計画の概要、医薬品安全性監視計画の概要及び有効性に関する調査・試験の計画の概要から、COPD に対する特定使用成績調査（長期）に関する記載を削除	COPD に対する特定使用成績調査（長期）が終了したため。
医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画の一覧	医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画の一覧における COPD に対する特定使用成績調査（長期）の実施状況を更新	COPD に対する特定使用成績調査（長期）が終了したため。
医薬品リスク管理計画の概要の重要な潜在的リスク	医薬品リスク管理計画の概要の重要な潜在的リスクより「喘息に関連した死亡、入院及び挿管」を削除	複数の臨床試験及びそれらのメタアナリシスにより、ICS/LABA 配合剤の投与は ICS 単剤投与と比較して、重篤な喘息関連事象が有意に増加するリスクは示されなかったため。
-	添付文書を電子添文に記載変更	「医薬品等の注意事項等情報の提供について」（令和 3 年 2 月 19 日付け薬生安発 0219 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知）及び「「医薬品等の注意事項等情報の提供について」に関する質疑応答集（Q&A）について」（令和 3 年 2 月 19 日付け事務連絡）に基づく記載変更のため。

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 : 1905-1915.
- 5) Slack RJ, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2013 ; 344 (1) : 218-230.
- 6) Kempsford R, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2013 ; 75 (6) : 1478-1487.
- 7) Tsiatis AA, et al. : Biometrics. 1984 ; 40 : 797-803.

別紙様式 1

再審査申請品目の概要

承認番号：

- ① 22500AMX01811000
- ② 22500AMX01812000
- ③ 22500AMX01813000
- ④ 22500AMX01814000

承認年月日：

気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）：

2013 年 9 月 20 日

慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）：2016 年 12 月 2 日

薬効分類：87229

再審査期間：

気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）：

8 年（2013 年 9 月 20 日～2021 年 9 月 19 日）

慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）：

既に付与されている再審査期間の残余期間（2016 年 12 月 2 日～2021 年 9 月 19 日）

販売名：

- ① レルベア 100 エリプタ 14 吸入用
- ② レルベア 100 エリプタ 30 吸入用
- ③ レルベア 200 エリプタ 14 吸入用
- ④ レルベア 200 エリプタ 30 吸入用

有効成分名：

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

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：

レルベア 100 エリプタ：それぞれ 1 ブリスター中、ビランテロールトリフェニル酢酸塩 40 μ g（ビランテロールとして 25 μ g）及び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。

レルベア 200 エリプタ：それぞれ 1 ブリスター中、ビランテロールトリフェニル酢酸塩 40 μ g（ビランテロールとして 25 μ g）及び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：

気管支喘息：

通常、成人にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 μ 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 μ 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（ビランテロールとして 25 μ 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 μ 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（ビランテロールとして 25 μ 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 μ g）を 1 日 1 回吸入投与する。

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_2 刺激剤の併用が必要な場合）

慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）

薬価収載年月日：

レルベア 100 エリプタ 14 吸入用、レルベア 200 エリプタ 14 吸入用：2013 年 11 月 19 日

レルベア 100 エリプタ 30 吸入用、レルベア 200 エリプタ 30 吸入用：2014 年 11 月 28 日

発売年月日：

レルベア 100 エリプタ 14 吸入用、レルベア 200 エリプタ 14 吸入用：2013 年 12 月 9 日

レルベア 100 エリプタ 30 吸入用、レルベア 200 エリプタ 30 吸入用：2014 年 12 月 1 日

承認事項の一部変更承認年月日及びその事項：

2016 年 12 月 2 日付一部変更承認にて、上記慢性閉塞性肺疾患の適応が追加された。

備考：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：■■■■■■■■■■

承認時までの副作用・感染症の発現状況

調査・試験名： 国内第Ⅲ相臨床試験(HZA106827、HZA106829、HZA106837)、国内長期臨床試験(HZA113989)

	承認時までの状況	
安全性解析対象症例数	1560	
副作用等の発現症例数	140	
副作用等の発現割合	9.0%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)	
心臓障害	10	(0.6%)
不整脈	1	(0.1%)
心房細動	1	(0.1%)
右脚ブロック	1	(0.1%)
動悸	5	(0.3%)
上室性期外収縮	1	(0.1%)
頻脈	1	(0.1%)
心室性期外収縮	1	(0.1%)
頻脈性不整脈	1	(0.1%)
耳および迷路障害	2	(0.1%)
回転性めまい	2	(0.1%)
眼障害	1	(0.1%)
眼乾燥	1	(0.1%)
胃腸障害	10	(0.6%)
腹痛	1	(0.1%)
口内乾燥	3	(0.2%)
悪心	3	(0.2%)
口腔内不快感	1	(0.1%)
口腔内痛	1	(0.1%)
口内炎	2	(0.1%)
咽頭食道憩室	1	(0.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(0.2%)
胸痛	1	(0.1%)
口渇	1	(0.1%)
炎症	1	(0.1%)
感染症および寄生虫症	51	(3.3%)
急性副鼻腔炎	1	(0.1%)
気管支炎	2	(0.1%)
カンジダ症	3	(0.2%)
眼感染	1	(0.1%)
インフルエンザ	2	(0.1%)
喉頭炎	1	(0.1%)
鼻咽頭炎	3	(0.2%)
食道カンジダ症	2	(0.1%)
口腔カンジダ症	28	(1.8%)
爪囲炎	1	(0.1%)
肺炎	1	(0.1%)
副鼻腔炎	1	(0.1%)
上気道感染	5	(0.3%)
中咽頭カンジダ症	6	(0.4%)
ウイルス性副鼻腔炎	1	(0.1%)
外陰腔真菌感染	1	(0.1%)
口腔ヘルペス	1	(0.1%)
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.1%)
脳振盪後症候群	1	(0.1%)
臨床検査	9	(0.6%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4	(0.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.1%)
血中コルチゾール減少	1	(0.1%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.1%)
尿中遊離コルチゾール減少	3	(0.2%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.1%)
代謝および栄養障害	2	(0.1%)
糖尿病	1	(0.1%)
高血糖	1	(0.1%)
筋骨格系および結合組織障害	9	(0.6%)
関節痛	2	(0.1%)
背部痛	2	(0.1%)
筋痙攣	6	(0.4%)
四肢痛	1	(0.1%)
筋骨格系胸痛	1	(0.1%)

	承認時までの状況	
安全性解析対象症例数	1560	
副作用等の発現症例数	140	
副作用等の発現割合	9.0%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)	
神経系障害	15	(1.0%)
異常感覚	1	(0.1%)
味覚異常	1	(0.1%)
頭痛	11	(0.7%)
片頭痛	1	(0.1%)
振戦	1	(0.1%)
精神障害	5	(0.3%)
不安	1	(0.1%)
うつ病	1	(0.1%)
不眠症	2	(0.1%)
睡眠障害	1	(0.1%)
生殖系および乳房障害	1	(0.1%)
不正子宮出血	1	(0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	46	(2.9%)
咳嗽	3	(0.2%)
発声障害	29	(1.9%)
鼻出血	3	(0.2%)
アレルギー性鼻炎	1	(0.1%)
咽喉刺激感	2	(0.1%)
鼻痛	1	(0.1%)
口腔咽頭不快感	4	(0.3%)
口腔咽頭痛	7	(0.4%)
皮膚および皮下組織障害	6	(0.4%)
アトピー性皮膚炎	1	(0.1%)
湿疹	1	(0.1%)
発疹	1	(0.1%)
全身性皮疹	1	(0.1%)
皮膚症	1	(0.1%)
全身性そう痒症	1	(0.1%)

MedDRA/J Version (14.1)

承認時までの副作用・感染症の発現状況

調査・試験名： 国際共同第Ⅲ相臨床試験(200820、H2C112206、H2C112207)、
海外第Ⅲ相臨床試験(H2C102871、H2C102970)、
国内長期臨床試験(H2C114156)

	承認時までの状況	
安全性解析対象症例数	2082	
副作用等の発現症例数	208	
副作用等の発現割合	10.0%	
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	128	(6.1%)
急性副鼻腔炎	1	(0.0%)
気管支炎	1	(0.0%)
気管支肺炎	1	(0.0%)
耳感染	1	(0.0%)
带状疱疹	1	(0.0%)
インフルエンザ	1	(0.0%)
腎感染	1	(0.0%)
喉頭炎	1	(0.0%)
大葉性肺炎	1	(0.0%)
下気道感染	1	(0.0%)
鼻咽頭炎	4	(0.2%)
食道カンジダ症	1	(0.0%)
口腔カンジダ症	77	(3.7%)
咽頭炎	3	(0.1%)
肺炎	8	(0.4%)
肺結核	1	(0.0%)
呼吸器モニリア症	1	(0.0%)
副鼻腔炎	1	(0.0%)
上気道感染	3	(0.1%)
尿路感染	1	(0.0%)
菌感染	1	(0.0%)
中咽頭カンジダ症	22	(1.1%)
細菌性咽頭炎	1	(0.0%)
細菌性肺炎	1	(0.0%)
口腔真菌感染	1	(0.0%)
口腔ヘルペス	2	(0.1%)
処置後感染	1	(0.0%)
カンジダ感染	2	(0.1%)
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	(0.0%)
皮膚乳頭腫	1	(0.0%)
代謝および栄養障害	3	(0.1%)
高血糖	3	(0.1%)
精神障害	4	(0.2%)
不安	3	(0.1%)
不眠症	1	(0.0%)
神経系障害	9	(0.4%)
浮動性めまい	2	(0.1%)
味覚異常	1	(0.0%)
頭痛	1	(0.0%)
錯感覚	1	(0.0%)
振戦	4	(0.2%)
心臓障害	18	(0.9%)
心房細動	4	(0.2%)
心房粗動	1	(0.0%)
第一度房室ブロック	1	(0.0%)
動悸	5	(0.2%)
頻脈	2	(0.1%)
心室性期外収縮	5	(0.2%)
心室性頻脈	2	(0.1%)
血管障害	4	(0.2%)
高血圧	3	(0.1%)
ほてり	1	(0.0%)

	承認時までの状況	
安全性解析対象症例数	2082	
副作用等の発現症例数	208	
副作用等の発現割合	10.0%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	38	(1.8%)
慢性閉塞性肺疾患	6	(0.3%)
咳嗽	2	(0.1%)
咽喉乾燥	1	(0.0%)
発声障害	14	(0.7%)
呼吸困難	4	(0.2%)
咯血	1	(0.0%)
鼻漏	1	(0.0%)
副鼻腔うっ血	1	(0.0%)
咽喉刺激感	2	(0.1%)
喉頭紅斑	1	(0.0%)
咽頭紅斑	1	(0.0%)
口腔咽頭痛	6	(0.3%)
胃腸障害	11	(0.5%)
上腹部痛	1	(0.0%)
口内乾燥	5	(0.2%)
歯肉痛	1	(0.0%)
舌痛	1	(0.0%)
悪心	2	(0.1%)
嘔吐	1	(0.0%)
口唇のひび割れ	1	(0.0%)
皮膚および皮下組織障害	5	(0.2%)
皮膚乾燥	1	(0.0%)
紅斑	1	(0.0%)
そう痒症	1	(0.0%)
皮膚病変	1	(0.0%)
顔面腫脹	1	(0.0%)
爪破損	1	(0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	5	(0.2%)
関節炎	1	(0.0%)
背部痛	1	(0.0%)
筋痙攣	1	(0.0%)
腱炎	1	(0.0%)
筋骨格系胸痛	1	(0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	5	(0.2%)
胸痛	1	(0.0%)
疲労	2	(0.1%)
倦怠感	1	(0.0%)
非心臓性胸痛	1	(0.0%)
臨床検査	7	(0.3%)
血圧上昇	1	(0.0%)
尿中遊離コルチゾール減少	2	(0.1%)
好酸球数増加	1	(0.0%)
血小板数減少	1	(0.0%)
総蛋白増加	1	(0.0%)
白血球数増加	1	(0.0%)
血中リン減少	1	(0.0%)
尿中クレアチニン減少	1	(0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	5	(0.2%)
節足動物刺傷	1	(0.0%)
靱帯捻挫	1	(0.0%)
脊椎圧迫骨折	1	(0.0%)
挫傷	1	(0.0%)
創傷	1	(0.0%)

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、取り消し線：削除箇所）	改訂理由									
2013 年 12 月	<p>本剤の過量投与において、QT 間隔の延長が認められたため、用法・用量に関連する使用上の注意、慎重投与、重要な基本的注意、相互作用、過量投与の項を一部改訂及び追記</p> <p>【用法・用量に関連する使用上の注意】 患者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、本剤を 1 日 1 回なるべく同じ時間帯に吸入するよう（1 日 1 回を超えて投与しないよう）注意を与えること。〔〔過量投与〕の項参照〕</p> <p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (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。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意 (9) 過度に本剤の使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるので、用法・用量を超えて投与しないよう注意すること。〔〔過量投与〕の項参照〕</p> <p>3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">〔省略〕</td></tr> <tr> <td>QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 抗不整脈剤 三環系抗うつ剤等</td><td>QT 間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。</td><td>いずれも QT 間隔を延長させる可能性がある。（〔薬物動態〕の項参照）</td></tr> </tbody> </table> <p>7. 過量投与 徴候・症状：本剤の過量投与により β 刺激剤の薬理学的作用による症状（頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等）の増悪や副腎皮質機能抑制等の全身性の作用が発現するおそれがある。また、外国人健康成人に VI/FF100/800 μg を 1 日 1 回 7 日間吸入投与したとき QT 間隔延長が認められた。（〔薬物動態〕の項参照）</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	〔省略〕			QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 抗不整脈剤 三環系抗うつ剤等	QT 間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。	いずれも QT 間隔を延長させる可能性がある。（〔薬物動態〕の項参照）	自主改訂
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子									
〔省略〕											
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 抗不整脈剤 三環系抗うつ剤等	QT 間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。	いずれも QT 間隔を延長させる可能性がある。（〔薬物動態〕の項参照）									
2015 年 11 月	<p>重大な副作用の項にアナフィラキシー反応の具体的な症状として咽頭浮腫、気管支痙攣等を追記、その他の副作用の項に発疹、蕁麻疹、振戦、動悸、頻脈、筋痙攣を追記</p> <p>【使用上の注意】</p> <p>4. 副作用 (1) 重大な副作用 アナフィラキシー反応：アナフィラキシー反応（咽頭浮腫、気管支痙攣等）があらわれることがある（頻度不明^{※1}）ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用</p>	自主改訂									

改訂年月	改訂内容（下線：追記・改訂箇所、取り消し線：削除箇所）				改訂理由
		1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注)}	
	<u>過敏症</u>		<u>発疹</u>	<u>蕁麻疹</u>	
	感染症	口腔咽頭カンジダ症	上気道感染、肺炎	気管支炎、インフルエンザ	
	精神神経系			頭痛、 <u>振戦</u>	
	循環器		期外収縮、 <u>動悸</u>	<u>頻脈</u>	
	呼吸器	発声障害	口腔咽頭痛	鼻咽頭炎、咽頭炎、副鼻腔炎、鼻炎、咳嗽	
	消化器			腹痛	
	筋骨格系			関節痛、背部痛、 <u>筋痙攣</u>	
	その他			発熱	
	注) <u>自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。</u>				
2016年12月	<p>「慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解」の効能・効果の承認内容に合わせて、効能・効果に関連する使用上の注意、重要な基本的注意、副作用発現状況の概要、重大な副作用、その他の副作用の項を一部改訂及び追記</p> <p>【効能・効果に関連する使用上の注意】</p> <p>1. <u>気管支喘息</u></p> <p>(1) 本剤は、吸入ステロイド剤と他の薬剤との併用による治療が必要であり、併用薬として長時間作動型吸入β_2刺激剤の投与が適切と判断された患者に対して使用すること。</p> <p>(2) 患者に対し、次の注意を与えること。 本剤は発現した発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性の発作に対しては使用しないこと。急性の発作に対しては、短時間作動型吸入β_2刺激剤（例えば吸入用サルブタモール硫酸塩）等の他の適切な薬剤を使用すること。</p> <p>2. <u>慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解</u> <u>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。</u></p> <p>【使用上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤は既に起きている気管支喘息の発作又は慢性閉塞性肺疾患の<u>増悪</u>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。</p> <p>(2) 本剤の投与期間中に発現する<u>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</u>に対しては、短時間作動型吸入β_2刺激剤等の他の適切な薬剤を使用するよう患者に注意を与えること。 また、その薬剤の使用量が増加したり、あるいは効果が十分でなくなってきた場合には、<u>疾患</u>の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し医師の治療を求めるよう患者に注意を与えること。 そのような状態では患者の生命が脅かされる可能性があるので、<u>喘息患者では患者の症状に応じてステロイド療法の強化（本剤のより高用量製剤への変更等）を考慮すること。</u></p> <p>(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。<u>また、投与を中止する場合には観察を十分に行うこと。</u></p>				「慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解」の効能・効果の承認に伴い、効能・効果に関連する使用上の注意、重要な基本的注意、副作用発現状況の概要、重大な副作用、その他の副作用の項を一部改訂及び追記した。

改訂年月	改訂内容（下線：追記・改訂箇所、取り消し線：削除箇所）	改訂理由																																				
	<p>(7) 慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした国際共同臨床試験及び海外臨床試験において、肺炎の発現が本剤の用量依存的に増加することが報告されている。一般に肺炎の発現リスクが高いと考えられる患者へ本剤を投与する場合には注意すること。（「重大な副作用」の項参照）</p> <p>4.副作用 <u>気管支喘息</u></p> <p><u>慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）</u> 第Ⅲ相国際共同試験 3 試験及び第Ⅲ相海外臨床試験 2 試験において、本剤が投与された総症例 2022 例中 196 例（9.7%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、<u>口腔カンジダ症 77 例（3.8%）、中咽頭カンジダ症 22 例（1.1%）、肺炎 8 例（0.4%）、発声障害 8 例（0.4%）であった。（承認時）</u> 国内長期投与試験において、本剤が投与された総症例 60 例中 12 例（20.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、<u>発声障害 6 例（10.0%）、尿中遊離コルチゾール減少 2 例（3.3%）であった。（承認時）</u></p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) <u>アナフィラキシー反応：アナフィラキシー反応（咽頭浮腫、気管支痙攣等）があらわれることがある（頻度不明^注）</u>ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) <u>肺炎（0.5%）：肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</u></p> <p>(2) その他の副作用</p> <table><tr><th></th><th>1%以上</th><th>1%未満</th><th>頻度不明^注</th></tr><tr><td>過敏症</td><td></td><td>発疹、<u>血管浮腫</u></td><td>蕁麻疹</td></tr><tr><td>感染症</td><td>口腔咽頭カンジダ症</td><td><u>インフルエンザ、気管支炎、上気道感染</u></td><td></td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td><u>頭痛、振戦、不安</u></td><td></td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>期外収縮、動悸、<u>頻脈</u></td><td></td></tr><tr><td>呼吸器</td><td>発声障害</td><td><u>口腔咽頭痛、鼻咽頭炎、咽頭炎、副鼻腔炎、咳嗽</u></td><td><u>鼻炎、気管支痙攣</u></td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td><u>腹痛</u></td><td></td></tr><tr><td>筋骨格系</td><td></td><td><u>関節痛、背部痛、筋痙攣、骨折</u></td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td></td><td>発熱</td></tr></table> <p><u>発現頻度は、承認時の主要な臨床試験の結果に基づき算出した。</u> 注) <u>頻度算出の対象試験以外で認められた副作用は頻度不明とした。</u></p> <p>7.過量投与 徴候・症状：本剤の過量投与により β 刺激剤の薬理学的作用による症</p>		1%以上	1%未満	頻度不明 ^注	過敏症		発疹、 <u>血管浮腫</u>	蕁麻疹	感染症	口腔咽頭カンジダ症	<u>インフルエンザ、気管支炎、上気道感染</u>		精神神経系		<u>頭痛、振戦、不安</u>		循環器		期外収縮、動悸、 <u>頻脈</u>		呼吸器	発声障害	<u>口腔咽頭痛、鼻咽頭炎、咽頭炎、副鼻腔炎、咳嗽</u>	<u>鼻炎、気管支痙攣</u>	消化器		<u>腹痛</u>		筋骨格系		<u>関節痛、背部痛、筋痙攣、骨折</u>		その他			発熱	
	1%以上	1%未満	頻度不明 ^注																																			
過敏症		発疹、 <u>血管浮腫</u>	蕁麻疹																																			
感染症	口腔咽頭カンジダ症	<u>インフルエンザ、気管支炎、上気道感染</u>																																				
精神神経系		<u>頭痛、振戦、不安</u>																																				
循環器		期外収縮、動悸、 <u>頻脈</u>																																				
呼吸器	発声障害	<u>口腔咽頭痛、鼻咽頭炎、咽頭炎、副鼻腔炎、咳嗽</u>	<u>鼻炎、気管支痙攣</u>																																			
消化器		<u>腹痛</u>																																				
筋骨格系		<u>関節痛、背部痛、筋痙攣、骨折</u>																																				
その他			発熱																																			

改訂年月	改訂内容（下線：追記・改訂箇所、取り消し線：削除箇所）	改訂理由												
	<p>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<u>ビランテロール/フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100/800 μg</u> を1日1回7日間吸入投与したとき QT 間隔延長が認められた。（「薬物動態」の項参照）</p> <p>処置：本剤の過量投与時の特異的な解毒剤はない。対症療法を行うとともに、必要に応じて患者をモニターすること。</p>													
2019 年 3 月	<p>慎重投与の項に糖尿病の患者への投与について注意喚起を追記、重要な基本的注意の項に中心性漿液性網脈絡膜症について注意喚起を追記、その他の副作用の項に高血糖、食道カンジダ症を追記</p> <p>【使用上の注意】</p> <p>1.慎重投与</p> <p>（4）<u>糖尿病の患者「血糖が上昇するおそれがある。」</u></p> <p>2.重要な基本的注意</p> <p>（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、<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適切な処置を行うこと。</p> <p>4.副作用</p> <p>（2）その他の副作用</p> <table><tr><td></td><td>1%以上</td><td>1%未満</td><td>頻度不明^{注)}</td></tr><tr><td>感染症</td><td>口腔咽頭カンジダ症</td><td>インフルエンザ、気管支炎、上気道感染</td><td><u>食道カンジダ症</u></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>高血糖</td><td>発熱</td></tr></table> <p>発現頻度は、承認時の主要な臨床試験の結果に基づき算出した。</p> <p>注) 頻度算出の対象試験以外で認められた副作用は頻度不明とした。</p>		1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注)}	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	<u>食道カンジダ症</u>	その他		高血糖	発熱	自主改訂
	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注)}											
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	<u>食道カンジダ症</u>											
その他		高血糖	発熱											
2019 年 12 月	<p>これまでの添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意及び重要な基本的注意中に記載していた記述を、8. 重要な基本的注意の〈効能共通〉及び〈気管支喘息〉の項への移動及び記載整備</p> <p>5.効能又は効果に関連する注意 〈気管支喘息〉</p> <p>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]</p> <p>8.重要な基本的注意 〈効能共通〉</p> <p>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肺疾患の急性増悪に対しては、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤（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。</p>	自主改訂及び新記載要領様式への変更												

改訂年月	改訂内容（下線：追記・改訂箇所、取り消し線：削除箇所）	改訂理由
	<p>また、その薬剤の使用量が増加したり、あるいは効果が十分でなくなってきた場合には、疾患の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し医師の治療を求めるよう患者に注意を与えること。〔5.1、5.2、8.11 参照〕</p> <p>8.5 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。〔8.10 参照〕</p> <p>〈気管支喘息〉</p> <p>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〕</p> <p>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β_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〕</p>	

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"> ・肺炎 ・アナフィラキシー反応 	<ul style="list-style-type: none"> ・喘息に関連した死亡、入院及び挿管 ・重篤な心血管系事象 ・副腎皮質ステロイド剤の全身作用（副腎皮質機能抑制、骨障害、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"> ・長期投与における有効性 		

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"> ・喘息に対する市販直後調査 ・喘息に対する使用成績調査 ・喘息に対する特定使用成績調査（長期） ・COPD に対する特定使用成績調査（長期） 	<ul style="list-style-type: none"> ・喘息に対する使用成績調査 ・喘息に対する特定使用成績調査（長期） ・COPD に対する特定使用成績調査（長期） 	<ul style="list-style-type: none"> ・喘息に対する市販直後調査

別紙様式 5

使用成績調査の概要

調査の名称：レルベアエリプタ使用成績調査	
目的	本調査は、レルベアエリプタ（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"> ・過敏症 ・重篤な心血管系事象（心不整脈（QT 延長及び突然死を含む）、心虚血、心不全） ・副腎皮質ステロイド剤の全身作用（副腎皮質機能抑制、骨障害、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	2013 年 12 月～2014 年 11 月
目標症例数	900 例（安全性解析対象症例として 750 例）
観察期間	1 症例当たりの観察期間（本剤投与期間）は、本剤投与開始後 12 週間とする。
実施施設数	34 施設
収集症例数	908 例
安全性解析対象症例数	835 例
有効性解析対象症例数	740 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： 2013 年 9 月：新規作成 2013 年 9 月：安全性検討事項及び重点調査事項の変更、業務受託者の追記等

別紙様式 5

使用成績調査の概要

調査の名称：レルベアエリプタ特定使用成績調査（長期）	
目的	本調査は、レルベアエリプタ（以下、本剤）の長期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"> ・過敏症 ・重篤な心血管系事象（心不整脈（QT 延長及び突然死を含む）、心虚血、心不全） ・副腎皮質ステロイド剤の全身作用（副腎皮質機能抑制、骨障害、眼障害等） ・喘息に関連した死亡、入院及び挿管 ・1年以上の長期使用における安全性
有効性に関する検討事項	長期投与における有効性
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で、長期使用が想定される患者を対象とする。
実施期間	2014 年 8 月～2017 年 4 月
目標症例数	1,200 例（安全性解析対象症例として 750 例）
観察期間	1 症例当たりの観察期間（本剤投与期間）は、本剤投与開始後 1 年間とする。
実施施設数	114 施設
収集症例数	1,224 例
安全性解析対象症例数	1,171 例
有効性解析対象症例数	1,050 例
備考	<p>調査の詳細な報告書：添付資料 2.5.</p> <p>実施計画書の変更：</p> <p>2013 年 9 月：新規作成</p> <p>2013 年 9 月：安全性検討事項及び重点調査事項の変更、症例数設定根拠及び業務受託者の追記等</p>

別紙様式 5

使用成績調査の概要

調査の名称：レルベア 100 エリプタ特定使用成績調査（COPD、長期）	
目的	本調査は、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）患者を対象としたレルベア 100 エリプタ（以下、本剤）の使用実態下における長期の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 ・重篤な心血管系事象 ・副腎皮質ステロイド剤の全身作用（副腎皮質機能抑制、骨障害、眼障害等）
有効性に関する検討事項	長期投与における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	<p>本剤の効能・効果である慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）と診断され、本剤が初めて処方された患者を対象とする*。</p> <p>*喘息合併患者で、喘息治療のために本剤を使用した経験のある患者は本調査の対象外とする。</p>
実施期間	2017 年 8 月～2020 年 7 月
目標症例数	1,000 例（登録）（安全性解析対象症例として 1 年間投与症例 332 例を含む）
観察期間	1 症例当たりの観察期間（本剤投与期間）は、本剤投与開始後 1 年間とする。
実施施設数	133 施設
収集症例数	1,019 例
安全性解析対象症例数	968 例
有効性解析対象症例数	889 例
備考	<p>調査の詳細な報告書：添付資料 2.5.</p> <p>実施計画書の変更：</p> <p>2016 年 12 月：新規作成</p> <p>2017 年 3 月：調査を行う事項の記載整備（軽微変更）</p> <p>2017 年 12 月：業務委託先の追加</p>

別紙様式 6
該当なし

別紙様式 7
該当なし

追加のリスク最小化活動の概要

活動の名称：喘息に対する市販直後調査	
目的	副作用の発現状況に関する情報並びに使用上の注意に関する情報を医療従事者に対し適切に提供することにより、適正使用の理解を促すため。
安全性検討事項	—
具体的な方法	本剤納入前に医療機関に対して本剤の説明を行う。 販売開始から2ヵ月間は概ね2週間に1回医薬情報担当者が納入先医療機関に対して本剤の説明及び因果関係が否定できない重篤な副作用が発現した場合は速やかに企業へ報告頂けるよう協力依頼を行った。 以降、概ね1ヵ月に1回程度、同様の活動を行った。
実施期間	本剤の販売開始（2013年12月9日）から6ヵ月
備考	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1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数 ^{注2)}	件数	症例数 ^{注2)}	件数	症例数 ^{注2)}	件数
合計	2564	3866	237	289	2428	3577
一般・全身障害および投与部位の状態	493	555	19	19	474	536
インフルエンザ様疾患	1	1	0	0	1	1
不快感	15	15	0	0	15	15
不明確な障害	11	11	1	1	10	10
体調不良	37	37	1	1	36	36
倦怠感	53	53	2	2	51	51
全身健康状態悪化	1	1	0	0	1	1
全身性浮腫	2	2	1	1	1	1
冷感	3	3	0	0	3	3
副作用	2	2	0	0	2	2
口渇	60	60	1	1	59	59
圧痛	1	1	0	0	1	1
嵌頓ヘルニア	1	1	1	1	0	0
悪寒	8	8	0	0	8	8
有害事象	1	1	0	0	1	1
末梢性浮腫	12	12	0	0	12	12
末梢腫脹	2	2	0	0	2	2
歩行障害	12	12	0	0	12	12
死亡	7	7	7	7	0	0
治癒不良	1	1	0	0	1	1
注射部位紅斑	1	1	0	0	1	1
浮腫	3	3	0	0	3	3
溺死	1	1	1	1	0	0
炎症	1	1	0	0	1	1
無力症	4	4	0	0	4	4
熱感	15	15	0	0	15	15
状態悪化	49	49	1	1	48	48
異常感	47	49	0	0	47	49
異物感	28	28	0	0	28	28
疲労	21	21	0	0	21	21
疼痛	10	10	0	0	10	10
疾患	7	7	1	1	6	6
疾患進行	5	5	0	0	5	5
発熱	1	1	1	1	0	0
粘膜のあれ	1	1	0	0	1	1
粘膜の炎症	1	1	0	0	1	1
粘膜出血	1	4	0	0	1	4

副作用等の種類	総数 ^{注1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数 ^{注2)}	件数	症例数 ^{注2)}	件数	症例数 ^{注2)}	件数
粘膜変色	1	1	0	0	1	1
絶叫	2	2	0	0	2	2
胸痛	39	39	0	0	39	39
胸部不快感	72	75	1	1	71	74
腫瘍	1	1	0	0	1	1
腫脹	1	1	0	0	1	1
苦悶感	3	3	0	0	3	3
運動耐性低下	1	1	0	0	1	1
限局性浮腫	1	1	0	0	1	1
代謝および栄養障害	49	50	4	4	45	46
コントロール不良の糖尿病	1	1	1	1	0	0
テタニー	1	1	0	0	1	1
ラクトース不耐性	1	1	0	0	1	1
低カリウム血症	1	1	1	1	0	0
低クロール血症	1	1	0	0	1	1
低ナトリウム血症	1	1	0	0	1	1
低血糖	2	2	0	0	2	2
多飲症	1	1	0	0	1	1
栄養補給障害	5	5	0	0	5	5
異常体重減少	1	1	0	0	1	1
痛風	1	1	0	0	1	1
糖尿病	2	2	2	2	0	0
肥満	1	1	0	0	1	1
脱水	1	1	0	0	1	1
過小食	2	2	0	0	2	2
過食	1	1	0	0	1	1
食欲亢進	1	1	0	0	1	1
食欲減退	23	23	0	0	23	23
高インスリン血症	1	1	0	0	1	1
高脂血症	2	2	0	0	2	2
傷害、中毒および処置合併症	68	70	9	9	59	61
シャント機能不全	1	1	1	1	0	0
シャント閉塞	1	1	1	1	0	0
処置による疼痛	1	1	0	0	1	1
処置後出血	2	2	2	2	0	0
口唇損傷	2	2	0	0	2	2
口腔内損傷	2	2	0	0	2	2
口腔内異物	10	10	0	0	10	10
咽頭異物	21	21	3	3	18	18
圧迫骨折	1	1	0	0	1	1
挫傷	1	1	0	0	1	1
歯牙破折	1	1	0	0	1	1

副作用等の種類	総数 ^{注1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数 ^{注2)}	件数	症例数 ^{注2)}	件数	症例数 ^{注2)}	件数
気道内異物	3	3	0	0	3	3
熱傷	1	1	0	0	1	1
熱疲労	1	1	0	0	1	1
異物誤飲	1	1	0	0	1	1
癍痕	1	1	0	0	1	1
皮膚裂傷	1	1	0	0	1	1
肋骨骨折	2	2	0	0	2	2
腱損傷	1	1	0	0	1	1
舌損傷	4	4	0	0	4	4
製品包装に関連した外傷	2	2	0	0	2	2
転倒	7	7	2	2	5	5
関節脱臼	1	1	0	0	1	1
靱帯捻挫	2	2	0	0	2	2
免疫系障害	12	12	2	2	10	10
アナフィラキシー様反応	2	2	2	2	0	0
免疫応答低下	9	9	0	0	9	9
食物アレルギー	1	1	0	0	1	1
内分泌障害	3	3	1	1	2	2
下垂体機能低下症	1	1	0	0	1	1
甲状腺機能亢進症	1	1	1	1	0	0
甲状腺腫	1	1	0	0	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	717	814	47	54	680	760
あくび	1	1	0	0	1	1
いびき	1	1	0	0	1	1
くしゃみ	4	4	0	0	4	4
びまん性汎細気管支炎	1	1	1	1	0	0
低換気	1	1	1	1	0	0
低酸素症	1	1	1	1	0	0
副鼻腔分泌低下	1	1	0	0	1	1
労作性呼吸困難	17	17	0	0	17	17
口腔咽頭プラーク	1	1	0	0	1	1
呼吸不全	3	3	3	3	0	0
呼吸器症状	2	2	0	0	2	2
呼吸困難	202	202	3	3	199	199
呼吸異常	5	5	0	0	5	5
呼吸筋力低下	5	5	0	0	5	5
呼吸障害	5	5	0	0	5	5
咳喘息	1	1	0	0	1	1
咳払い	1	1	0	0	1	1
咽喉乾燥	13	13	0	0	13	13
咽喉刺激感	74	74	0	0	74	74
咽喉病変	3	3	0	0	3	3

副作用等の種類	総数 ^{注1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数 ^{注2)}	件数	症例数 ^{注2)}	件数	症例数 ^{注2)}	件数
咽喉絞扼感	5	5	0	0	5	5
咽頭の炎症	3	3	0	0	3	3
咽頭びらん	1	1	0	0	1	1
咽頭出血	5	5	5	5	0	0
咽頭狭窄	1	1	1	1	0	0
咽頭異常感覚	3	3	0	0	3	3
咽頭白斑症	3	3	0	0	3	3
咽頭粘膜疹	2	2	0	0	2	2
咽頭紅斑	18	18	0	0	18	18
咽頭腫脹	11	11	0	0	11	11
咽頭障害	6	6	0	0	6	6
咯血	10	10	0	0	10	10
喉頭の炎症	5	5	0	0	5	5
喉頭ポリープ	1	1	0	0	1	1
喉頭不快感	51	51	0	0	51	51
喉頭出血	1	1	1	1	0	0
喉頭刺激感	5	5	0	0	5	5
喉頭痛	1	1	0	0	1	1
喉頭白斑症	4	4	0	0	4	4
喉頭蓋潰瘍	1	1	0	0	1	1
喘息	92	92	11	11	81	81
喘息発作重積	1	1	1	1	0	0
喘息／慢性閉塞性肺疾患オーバーラップ症候群	1	1	1	1	0	0
声帯の炎症	4	4	0	0	4	4
声帯ポリープ	1	1	0	0	1	1
声帯溝症	1	1	0	0	1	1
声帯白斑症	1	1	0	0	1	1
声帯肥厚	2	2	0	0	2	2
声帯萎縮	3	3	0	0	3	3
声帯障害	9	9	0	0	9	9
変色痰	17	17	0	0	17	17
夜間呼吸困難	5	5	0	0	5	5
失声症	7	7	0	0	7	7
安静時呼吸困難	1	1	1	1	0	0
息詰まり	1	1	1	1	0	0
息詰まり感	6	6	0	0	6	6
※慢性閉塞性肺疾患	14	16	9	10	6	6
扁桃肥大	3	3	0	0	3	3
横隔膜痛	1	1	0	0	1	1
気管支分泌増加	1	1	0	0	1	1
気管支刺激	1	1	0	0	1	1

副作用等の種類	総数 ^{注1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数 ^{注2)}	件数	症例数 ^{注2)}	件数	症例数 ^{注2)}	件数
気管支拡張症	1	1	1	1	0	0
気管支肺異形成症	1	1	1	1	0	0
気管狭窄	1	1	1	1	0	0
気管障害	1	1	0	0	1	1
気道刺激症状	1	1	0	0	1	1
減呼吸	1	1	0	0	1	1
痰貯留	64	64	0	0	64	64
睡眠時無呼吸症候群	1	1	0	0	1	1
窒息感	5	5	0	0	5	5
肺気腫	6	6	0	0	6	6
肺水腫	2	2	2	2	0	0
肺痛	4	4	0	0	4	4
肺胞疾患	1	1	1	1	0	0
肺臓炎	3	3	0	0	3	3
肺過膨脹	1	1	0	0	1	1
肺障害	2	2	0	0	2	2
胸水	2	2	0	0	2	2
誤嚥	2	2	2	2	0	0
誤嚥性肺炎	1	1	1	1	0	0
逆流性喉頭炎	1	1	0	0	1	1
過換気	4	4	0	0	4	4
過敏性肺臓炎	1	1	1	1	0	0
閉塞性気道障害	1	1	0	0	1	1
間質性肺疾患	3	3	3	3	0	0
頻呼吸	1	1	0	0	1	1
高粘稠性上気道分泌物	1	1	0	0	1	1
高粘稠性気管支分泌物	4	4	0	0	4	4
鼻乾燥	1	1	0	0	1	1
鼻出血	10	10	0	0	10	10
鼻汁変色	3	3	0	0	3	3
鼻漏	22	22	0	0	22	22
鼻痛	1	1	0	0	1	1
鼻茸	1	1	0	0	1	1
鼻部不快感	7	7	0	0	7	7
外科および内科処置	28	28	21	21	7	7
デンタルケア	2	2	1	1	1	1
リハビリテーション療法	1	1	1	1	0	0
入院	15	15	15	15	0	0
外科手術	1	1	1	1	0	0
抜歯	5	5	0	0	5	5
気管支切開	1	1	1	1	0	0
眼部手術	1	1	0	0	1	1

副作用等の種類	総数 ^{注1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数 ^{注2)}	件数	症例数 ^{注2)}	件数	症例数 ^{注2)}	件数
股関節手術	1	1	1	1	0	0
膝関節形成	1	1	1	1	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	4	4	2	2	2	2
妊娠週に比して大きい児	1	1	0	0	1	1
生産	1	1	0	0	1	1
異所性妊娠	1	1	1	1	0	0
羊水過多	1	1	1	1	0	0
心臓障害	53	66	38	47	18	19
ストレス心筋症	1	1	0	0	1	1
プリンツメタル狭心症	1	1	1	1	0	0
上室性頻脈	2	2	1	1	1	1
不整脈	30	30	23	23	7	7
後天性心房中隔欠損症	1	1	0	0	1	1
徐脈	1	1	1	1	0	0
心不全	1	1	1	1	0	0
心不快感	2	2	0	0	2	2
心停止	1	1	1	1	0	0
心室細動	1	1	1	1	0	0
心房粗動	1	1	1	1	0	0
心房細動	11	11	11	11	0	0
心炎	1	1	1	1	0	0
心筋梗塞	1	1	1	1	0	0
心臓弁膜疾患	2	2	0	0	2	2
心障害	3	3	0	0	3	3
急性心筋梗塞	1	1	1	1	0	0
狭心症	3	3	3	3	0	0
発作性頻脈	2	2	0	0	2	2
感染症および寄生虫症	106	113	25	27	83	86
アスペルギルス感染	1	1	1	1	0	0
ウイルス性腸炎	1	1	0	0	1	1
カンジダ感染	25	25	0	0	25	25
コロナウイルス感染	2	2	1	1	1	1
ヘルペスウイルス感染	8	8	1	1	7	7
乳頭腫ウイルス感染	1	1	0	0	1	1
化膿	3	3	0	0	3	3
単純ヘルペス	1	1	0	0	1	1
口腔ヘルペス	5	6	0	0	5	6
口腔感染	1	1	0	0	1	1
口腔真菌感染	18	18	0	0	18	18
呼吸器モニリア症	1	1	1	1	0	0
外陰部腔カンジダ症	1	1	0	0	1	1
尿路感染	1	1	1	1	0	0

副作用等の種類	総数 ^{注1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数 ^{注2)}	件数	症例数 ^{注2)}	件数	症例数 ^{注2)}	件数
帯状疱疹	1	1	0	0	1	1
感染	6	6	0	0	6	6
扁桃周囲膿瘍	1	1	1	1	0	0
手足口病	1	1	0	0	1	1
日和見感染	1	1	1	1	0	0
歯肉炎	2	2	0	0	2	2
気管支肺アスペルギルス症	1	1	1	1	0	0
気道感染	1	1	1	1	0	0
消化器カンジダ症	3	3	3	3	0	0
真菌性消化管感染	1	1	1	1	0	0
真菌性舌感染	1	1	0	0	1	1
真菌性肺炎	1	1	1	1	0	0
真菌性食道炎	1	1	1	1	0	0
真菌感染	6	6	0	0	6	6
肺炎	1	1	1	1	0	0
肺結核	1	1	1	1	0	0
肺膿瘍	1	1	1	1	0	0
胃腸炎	2	2	0	0	2	2
膀胱炎	1	1	0	0	1	1
膿性痰	4	4	4	4	0	0
足部白癬	1	1	0	0	1	1
非定型マイコプラズマ感染	1	1	1	1	0	0
C型肝炎	1	1	1	1	0	0
COVID-19肺炎	2	2	2	2	0	0
HIV感染	1	1	1	1	0	0
生殖系および乳房障害	14	15	1	1	13	14
乳房分泌	1	1	0	0	1	1
乳頭痛	1	1	0	0	1	1
勃起不全	1	1	0	0	1	1
女性生殖器障害	1	1	1	1	0	0
子宮痛	1	1	0	0	1	1
月経中間期出血	1	1	0	0	1	1
月経困難症	1	1	0	0	1	1
月経遅延	2	2	0	0	2	2
月経障害	1	2	0	0	1	2
良性前立腺肥大症	2	2	0	0	2	2
閉経期症状	1	1	0	0	1	1
骨盤痛	1	1	0	0	1	1
皮膚および皮下組織障害	145	180	5	5	141	175
ざ瘡	2	2	0	0	2	2
そう痒症	56	56	1	1	55	55
アレルギー性皮膚炎	1	1	0	0	1	1

副作用等の種類	総数 ^{注1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数 ^{注2)}	件数	症例数 ^{注2)}	件数	症例数 ^{注2)}	件数
ステイブンス・ジョンソン症候群	1	1	1	1	0	0
乾皮症	1	1	0	0	1	1
冷汗	4	4	0	0	4	4
多形紅斑	1	1	1	1	0	0
多汗症	4	4	0	0	4	4
寝汗	3	3	0	0	3	3
小水疱性湿疹	1	1	0	0	1	1
手掌紅斑	1	1	0	0	1	1
毛髪障害	1	1	0	0	1	1
水疱	6	6	0	0	6	6
湿疹	25	25	1	1	24	24
点状出血	1	1	0	0	1	1
爪の障害	1	1	0	0	1	1
爪破損	1	1	0	0	1	1
痂皮	1	1	0	0	1	1
白斑	1	1	0	0	1	1
皮膚のつっぱり感	1	1	0	0	1	1
皮膚のべとつき感	1	1	0	0	1	1
皮膚乾燥	3	3	0	0	3	3
皮膚刺激	1	1	0	0	1	1
皮膚剥脱	5	5	0	0	5	5
皮膚変色	5	5	0	0	5	5
皮膚炎	1	1	0	0	1	1
皮膚疼痛	1	1	0	0	1	1
皮膚臭異常	1	1	0	0	1	1
睫毛眉毛脱落症	2	2	0	0	2	2
紅斑	32	33	1	1	31	32
脂漏性皮膚炎	1	1	0	0	1	1
脱毛症	9	9	0	0	9	9
色素沈着障害	2	2	0	0	2	2
血性水疱	1	1	0	0	1	1
貧毛症	1	1	0	0	1	1
眼障害	40	48	6	6	34	42
グレア	1	1	0	0	1	1
光視症	4	4	0	0	4	4
散瞳	1	1	0	0	1	1
流涙増加	1	1	0	0	1	1
片側失明	1	1	1	1	0	0
眼そう痒症	3	3	0	0	3	3
眼の炎症	1	1	1	1	0	0
眼の異常感	4	4	0	0	4	4
眼の障害	1	1	0	0	1	1

副作用等の種類	総数 ^{注1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数 ^{注2)}	件数	症例数 ^{注2)}	件数	症例数 ^{注2)}	件数
眼充血	1	1	0	0	1	1
眼症状	1	1	0	0	1	1
眼痛	2	2	0	0	2	2
眼瞼そう痒症	2	2	0	0	2	2
眼瞼刺激	1	1	0	0	1	1
眼精疲労	1	1	0	0	1	1
眼脂	1	1	0	0	1	1
眼部不快感	1	1	0	0	1	1
網膜症	1	1	1	1	0	0
視力低下	5	5	1	1	4	4
視力障害	5	5	0	0	5	5
視神経乳頭陥凹	1	1	1	1	0	0
霧視	9	9	1	1	8	8
神経系障害	395	434	15	16	382	418
てんかん	1	1	1	1	0	0
ジスキネジア	1	1	0	0	1	1
パーキンソニズム	1	1	0	0	1	1
会話障害	1	1	0	0	1	1
体位性めまい	2	2	0	0	2	2
健忘	3	3	0	0	3	3
傾眠	19	19	0	0	19	19
刺激反応遅滞	1	1	0	0	1	1
味覚不全	126	127	0	0	126	127
味覚消失	21	21	1	1	20	20
味覚減退	19	19	0	0	19	19
味覚過敏	3	3	0	0	3	3
味覚障害	71	71	2	2	69	69
嗅覚減退	4	4	0	0	4	4
嗅覚錯誤	14	14	0	0	14	14
坐骨神経痛	1	1	0	0	1	1
※失神	1	2	1	1	1	1
平衡障害	5	5	0	0	5	5
思考散乱	1	1	0	0	1	1
意識消失	1	1	1	1	0	0
感覚鈍麻	34	34	0	0	34	34
感覚障害	1	1	0	0	1	1
振動覚亢進	1	1	0	0	1	1
昏睡	1	1	1	1	0	0
注意力障害	2	2	0	0	2	2
浮動性めまい	57	59	1	1	56	58
灼熱感	1	1	0	0	1	1
無嗅覚	5	5	0	0	5	5

副作用等の種類	総数 ^{注1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数 ^{注2)}	件数	症例数 ^{注2)}	件数	症例数 ^{注2)}	件数
片頭痛	2	2	0	0	2	2
睡眠不足	2	2	0	0	2	2
知覚過敏	5	5	0	0	5	5
神経痛	1	1	0	0	1	1
肋間神経痛	1	1	0	0	1	1
脳梗塞	2	2	2	2	0	0
脳血管発作	1	1	1	1	0	0
自律神経失調	1	1	0	0	1	1
記憶障害	2	2	0	0	2	2
認知症	3	3	3	3	0	0
認知障害	1	1	0	0	1	1
起立不耐性	1	1	0	0	1	1
起立障害	3	3	0	0	3	3
運動機能障害	1	1	0	0	1	1
錯感覚	4	4	0	0	4	4
顔面麻痺	1	1	1	1	0	0
麻痺	1	1	1	1	0	0
筋骨格系および結合組織障害	58	63	5	6	54	57
リウマチ性障害	1	1	0	0	1	1
側腹部痛	1	1	0	0	1	1
四肢不快感	1	1	0	0	1	1
四肢痛	5	5	0	0	5	5
椎間板突出	1	1	0	0	1	1
横紋筋融解症	1	1	1	1	0	0
筋力低下	7	7	0	0	7	7
筋固縮	1	1	0	0	1	1
筋攣縮	3	3	0	0	3	3
筋肉痛	8	8	1	1	7	7
筋障害	1	1	0	0	1	1
筋骨格不快感	3	3	0	0	3	3
筋骨格硬直	11	11	0	0	11	11
筋骨格系胸痛	2	2	0	0	2	2
脊柱変形	1	1	0	0	1	1
脊椎靱帯骨化症	1	1	1	1	0	0
腱痛	1	1	0	0	1	1
膠原病	2	2	2	2	0	0
運動性低下	1	1	0	0	1	1
開口障害	1	1	0	0	1	1
関節炎	1	1	0	0	1	1
関節硬直	1	1	0	0	1	1
関節障害	2	2	0	0	2	2
顎痛	3	3	0	0	3	3

副作用等の種類	総数 ^{注1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数 ^{注2)}	件数	症例数 ^{注2)}	件数	症例数 ^{注2)}	件数
顎骨壊死	1	1	1	1	0	0
骨炎	1	1	0	0	1	1
骨痛	1	1	0	0	1	1
精神障害	74	89	8	8	69	81
ストレス	1	1	0	0	1	1
パニック発作	1	1	0	0	1	1
不快気分	4	4	0	0	4	4
不眠症	35	35	0	0	35	35
中期不眠症	6	6	0	0	6	6
初期不眠症	3	3	0	0	3	3
多幸気分	1	2	0	0	1	2
幻聴	1	1	1	1	0	0
悪夢	2	3	0	0	2	3
感情的苦悩	1	1	0	0	1	1
抑うつ気分	2	2	1	1	1	1
摂食障害	2	2	0	0	2	2
気力低下	3	3	0	0	3	3
激越	1	1	0	0	1	1
異常な夢	1	2	0	0	1	2
※異常行動	1	2	1	1	1	1
睡眠の質低下	1	1	0	0	1	1
睡眠時驚愕	1	1	0	0	1	1
睡眠障害	1	1	0	0	1	1
精神症状	1	1	0	0	1	1
精神障害	3	3	1	1	2	2
統合失調症	2	2	2	2	0	0
自殺企図	1	1	1	1	0	0
落ち着きのなさ	1	1	0	0	1	1
被害妄想	1	1	0	0	1	1
躁病	1	1	0	0	1	1
身体疾患による睡眠障害	2	2	0	0	2	2
身体疾患による睡眠障害、不眠症型	2	2	0	0	2	2
身体症状症	1	1	0	0	1	1
過剰警戒	1	1	0	0	1	1
錯乱状態	1	1	1	1	0	0
耳および迷路障害	24	30	2	2	23	28
乗物酔い	1	1	0	0	1	1
回転性めまい	5	5	0	0	5	5
耳そう痒症	1	1	0	0	1	1
耳不快感	8	8	0	0	8	8
耳痛	3	3	0	0	3	3
耳管開放	1	1	0	0	1	1

副作用等の種類	総数 ^{注1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数 ^{注2)}	件数	症例数 ^{注2)}	件数	症例数 ^{注2)}	件数
耳鳴	6	6	0	0	6	6
聴力低下	2	2	0	0	2	2
難聴	2	2	2	2	0	0
頭位性回転性めまい	1	1	0	0	1	1
肝胆道系障害	7	7	4	4	3	3
肝損傷	1	1	1	1	0	0
肝機能異常	3	3	1	1	2	2
肝炎	1	1	1	1	0	0
肝硬変	1	1	1	1	0	0
胆石症	1	1	0	0	1	1
胃腸障害	752	999	13	16	745	983
おくび	6	6	0	0	6	6
ひだ舌	1	1	0	0	1	1
イレウス	1	1	1	1	0	0
レッチング	1	1	0	0	1	1
下痢	23	23	0	0	23	23
便秘	11	11	0	0	11	11
口の感覚鈍麻	43	45	0	0	43	45
口の錯感覚	67	70	0	0	67	70
口内乾燥	23	23	0	0	23	23
口内炎	120	120	1	1	119	119
口唇のひび割れ	6	6	0	0	6	6
口唇びらん	2	2	0	0	2	2
口唇上皮剥脱	4	4	0	0	4	4
口唇乾燥	3	3	0	0	3	3
口唇変色	1	1	0	0	1	1
口唇炎	7	7	0	0	7	7
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	97	97	0	0	97	97
口腔内出血	3	3	0	0	3	3
口腔内斑	1	1	0	0	1	1
口腔内潰瘍形成	1	1	0	0	1	1
口腔内痛	30	30	0	0	30	30
口腔内被膜	21	21	1	1	20	20
口腔白斑症	5	5	5	5	0	0
口腔粘膜のあれ	42	42	0	0	42	42
口腔粘膜びらん	15	15	0	0	15	15
口腔粘膜剥脱	12	12	0	0	12	12
口腔粘膜変色	13	13	0	0	13	13
口腔粘膜水疱形成	4	4	0	0	4	4
口腔粘膜疹	4	4	0	0	4	4

副作用等の種類	総数 ^{注1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数 ^{注2)}	件数	症例数 ^{注2)}	件数	症例数 ^{注2)}	件数
口腔粘膜紅斑	12	12	0	0	12	12
口腔粘膜萎縮	1	1	0	0	1	1
口腔粘膜血腫	2	2	0	0	2	2
口腔腫脹	8	8	0	0	8	8
口腔障害	4	4	0	0	4	4
口蓋垂腫大	1	1	0	0	1	1
口蓋腫脹	1	1	0	0	1	1
口蓋障害	1	1	0	0	1	1
口角口唇炎	3	3	0	0	3	3
吐血	1	1	1	1	0	0
呼気臭	5	5	0	0	5	5
唾液変性	4	4	0	0	4	4
唾液変色	2	2	0	0	2	2
唾液欠乏	5	5	0	0	5	5
唾液腺腫瘤	1	1	0	0	1	1
嘔吐	11	11	1	1	10	10
嚥下痛	3	3	0	0	3	3
嚥下障害	17	17	1	1	16	16
変色便	4	4	0	0	4	4
変色歯	1	1	0	0	1	1
大腸炎	1	1	1	1	0	0
心窩部不快感	4	4	0	0	4	4
悪心	57	58	0	0	57	58
排便回数増加	1	1	0	0	1	1
排便困難	1	1	0	0	1	1
歯の沈着物	4	4	0	0	4	4
歯の障害	2	2	0	0	2	2
歯周病	1	1	0	0	1	1
歯垢	1	1	0	0	1	1
歯痛	4	4	0	0	4	4
歯肉痛	8	8	0	0	8	8
毛舌症	1	1	0	0	1	1
流涎過多	5	5	0	0	5	5
消化不良	12	12	0	0	12	12
消化管粘膜変色	1	1	0	0	1	1
消化管運動障害	1	1	0	0	1	1
潰瘍性大腸炎	1	1	1	1	0	0
生歯	1	1	0	0	1	1
異常便	1	1	0	0	1	1
痔核	1	1	0	0	1	1
白色便	1	1	0	0	1	1
胃炎	2	2	0	0	2	2

副作用等の種類	総数 ^{注1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数 ^{注2)}	件数	症例数 ^{注2)}	件数	症例数 ^{注2)}	件数
胃腸障害	1	1	1	1	0	0
胃腸音異常	2	2	0	0	2	2
胃食道逆流性疾患	14	14	0	0	14	14
腸ヘルニア	1	1	0	0	1	1
腹部不快感	16	16	0	0	16	16
腹部膨満	9	9	0	0	9	9
膵炎	1	1	1	1	0	0
舌あれ	18	18	0	0	18	18
舌そう痒症	1	1	0	0	1	1
舌不快感	18	18	0	0	18	18
舌乾燥	1	1	0	0	1	1
舌出血	1	1	0	0	1	1
舌変色	38	38	0	0	38	38
舌根沈下	1	1	0	0	1	1
舌炎	20	20	0	0	20	20
舌痛	36	36	0	0	36	36
舌発疹	3	3	0	0	3	3
舌紅斑	13	13	0	0	13	13
舌色素沈着	2	2	0	0	2	2
舌苔	7	7	0	0	7	7
舌障害	1	1	0	0	1	1
血便排泄	1	1	1	1	0	0
裂孔ヘルニア	1	1	0	0	1	1
軟便	10	10	0	0	10	10
逆流性胃炎	1	1	0	0	1	1
閉鎖孔ヘルニア	1	1	0	0	1	1
食道不快感	3	3	0	0	3	3
食道痛	1	1	0	0	1	1
食道障害	1	1	0	0	1	1
鼓腸	2	2	0	0	2	2
齲歯	1	1	0	0	1	1
腎および尿路障害	35	37	8	8	29	29
夜間頻尿	6	6	0	0	6	6
失禁	1	1	0	0	1	1
尿失禁	1	1	0	0	1	1
尿異常	1	1	0	0	1	1
尿閉	6	6	6	6	0	0
急性腎障害	1	1	1	1	0	0
排尿困難	13	13	0	0	13	13
排尿異常	1	1	0	0	1	1
腎不全	1	1	1	1	0	0
血尿	1	1	0	0	1	1

副作用等の種類	総数 ^{注1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数 ^{注2)}	件数	症例数 ^{注2)}	件数	症例数 ^{注2)}	件数
頻尿	5	5	0	0	5	5
臨床検査	156	173	9	10	150	163
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1	0	0	1	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	2	0	0	2	2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	2	0	0	2	2
グリコヘモグロビン増加	6	6	0	0	6	6
コロナウイルス検査陽性	1	1	1	1	0	0
ブドウ糖負荷試験異常	1	1	0	0	1	1
ヘモフィルス検査陽性	1	1	0	0	1	1
レンサ球菌検査陽性	1	1	0	0	1	1
上部消化管内視鏡検査異常	1	1	0	0	1	1
体温低下	2	2	0	0	2	2
体重増加	6	6	0	0	6	6
体重減少	13	13	0	0	13	13
前立腺特異性抗原増加	2	2	0	0	2	2
呼吸音	1	1	0	0	1	1
呼吸音異常	1	1	0	0	1	1
呼気中アルコール検査陽性	1	1	0	0	1	1
呼気中一酸化窒素濃度増加	1	1	0	0	1	1
呼気中一酸化窒素濃度異常	1	1	0	0	1	1
喀痰異常	1	1	0	0	1	1
国際標準比減少	1	1	0	0	1	1
好酸球数増加	4	5	1	1	3	4
尿中蛋白陽性	1	1	0	0	1	1
尿中血陽性	1	1	0	0	1	1
尿量減少	1	1	0	0	1	1
心電図異常	2	2	0	0	2	2
心電図QT延長	3	3	3	3	0	0
握力低下	1	1	0	0	1	1
最大呼気流量減少	1	1	0	0	1	1
検査	1	1	0	0	1	1
残留製品存在	7	7	0	0	7	7
白血球数増加	6	6	1	1	5	5
眼圧上昇	8	9	0	0	8	9
肝機能検査値上昇	4	4	0	0	4	4
肝機能検査異常	2	2	0	0	2	2
肺機能検査値低下	2	2	0	0	2	2
肺機能検査異常	2	2	0	0	2	2
肺活量減少	1	1	0	0	1	1
胃腸管X線異常	1	1	0	0	1	1
胸部コンピュータ断層撮影異常	2	2	0	0	2	2

副作用等の種類	総数 ^{注1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数 ^{注2)}	件数	症例数 ^{注2)}	件数	症例数 ^{注2)}	件数
胸部X線異常	1	1	0	0	1	1
脈拍異常	3	3	0	0	3	3
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	1	1	0	0	1	1
血中カリウム減少	5	5	0	0	5	5
血中クレアチニン増加	1	1	0	0	1	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1	0	0	1	1
血中コルチコトロピン減少	2	2	1	1	1	1
血中ナトリウム減少	1	1	0	0	1	1
血中乳酸増加	1	1	0	0	1	1
血中免疫グロブリンE増加	1	1	0	0	1	1
血中免疫グロブリンG減少	1	1	0	0	1	1
血中尿素増加	1	1	0	0	1	1
血中尿酸増加	1	1	0	0	1	1
血圧上昇	36	36	1	1	35	35
血圧低下	6	6	0	0	6	6
血液検査異常	1	1	0	0	1	1
酸素飽和度低下	7	7	1	1	6	6
酸素飽和度異常	2	2	0	0	2	2
C－反応性蛋白増加	3	3	1	1	2	2
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）	13	16	9	11	4	5
中枢神経系転移	1	1	1	1	0	0
乳癌	1	1	1	1	0	0
前立腺癌	1	1	1	1	0	0
口唇新生物	1	1	0	0	1	1
口腔乳頭腫	2	2	0	0	2	2
大腸腺腫	1	1	0	0	1	1
悪性新生物	2	2	2	2	0	0
皮膚乳頭腫	1	1	0	0	1	1
肺の悪性新生物	5	5	5	5	0	0
肺転移	1	1	1	1	0	0
血液およびリンパ系障害	8	8	1	1	7	7
リンパ節症	4	4	0	0	4	4
好酸球増加症候群	1	1	1	1	0	0
貧血	3	3	0	0	3	3
血管障害	48	49	9	9	39	40
ほてり	14	14	0	0	14	14
ショック	1	1	1	1	0	0
低血圧	4	4	0	0	4	4
内出血	1	1	1	1	0	0
出血	1	1	1	1	0	0

副作用等の種類	総数 ^{注1)}		重篤 ^{注1)}		非重篤 ^{注1)}	
	症例数 ^{注2)}	件数	症例数 ^{注2)}	件数	症例数 ^{注2)}	件数
巨細胞性動脈炎	1	1	0	0	1	1
末梢冷感	5	5	0	0	5	5
潮紅	9	9	2	2	7	7
蒼白	2	2	0	0	2	2
血栓症	2	2	2	2	0	0
血管拡張	1	1	0	0	1	1
静脈血栓症	1	1	1	1	0	0
高安動脈炎	1	1	1	1	0	0
高血圧	6	6	0	0	6	6
製品の問題	3	3	0	0	3	3
医療機器色調の問題	1	1	0	0	1	1
製品の異味	2	2	0	0	2	2

MedDRA/J version (24.0)

注1) 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。

注2) 「総数」の「症例数」が「重篤」と「非重篤」の和とならない副作用・感染症に「※」を付した。

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数													
	2013/05/10 ～ 2013/11/09	2013/11/10 ～ 2014/05/09	2014/05/10 ～ 2014/11/09	2014/11/10 ～ 2015/05/09	2015/05/10 ～ 2016/05/09	2016/05/10 ～ 2017/05/09	2017/05/10 ～ 2017/11/09	2017/11/10 ～ 2018/05/09	2018/05/10 ～ 2018/11/09	2018/11/10 ～ 2019/05/09	2019/05/10 ～ 2020/05/09	2020/05/10 ～ 2021/05/09	2021/05/10 ～ 2021/09/19	再審査期間中 の合計
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1	0	0	1	3	1	0	0	0	4	8	2	20
不明確な障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
体調不良	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
倦怠感	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	2
全身性浮腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
口渇	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
嵌頓ヘルニア	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
死亡	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	2	2	7
溺死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
状態悪化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
発熱	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	3
胸部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	1	0	4
コントロール不良の糖尿病	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
低カリウム血症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
糖尿病	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	2
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	1	1	0	2	3	3	2	3	15
シャント機能不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
シャント閉塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
処置後出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	2
咽頭異物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3
胸椎骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
脊椎骨折	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	2
転倒	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	2
骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	2
免疫系障害	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2	1	2	0	7
アナフィラキシーショック	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	1	0	4
アナフィラキシー様反応	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2
内分泌障害	0	0	0	0	0	0	2	1	1	1	1	5	0	11
クッシング症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
副腎抑制	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	2
副腎機能不全	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	2	0	6
甲状腺機能亢進症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
純発性副腎皮質機能不全	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1	2	5	3	4	2	8	11	7	8	51
びまん性汎細気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
低換気	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
低酸素症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
呼吸不全	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	3
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	3
咳嗽	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
咽頭出血	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2	0	1	0	5
咽頭狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
喉頭出血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
喉頭浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
喘息	0	0	0	0	1	0	2	1	1	0	3	2	1	11
喘息／慢性閉塞性肺疾患オーバーラップ症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
喘息発作重積	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数													
	2013/05/10 ～ 2013/11/09	2013/11/10 ～ 2014/05/09	2014/05/10 ～ 2014/11/09	2014/11/10 ～ 2015/05/09	2015/05/10 ～ 2016/05/09	2016/05/10 ～ 2017/05/09	2017/05/10 ～ 2017/11/09	2017/11/10 ～ 2018/05/09	2018/05/10 ～ 2018/11/09	2018/11/10 ～ 2019/05/09	2019/05/10 ～ 2020/05/09	2020/05/10 ～ 2021/05/09	2021/05/10 ～ 2021/09/19	再審査期間中 の合計
安静時呼吸困難	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
息詰まり	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	0	1	0	0	0	4	2	2	0	9
気管支拡張症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
気管支肺異形成症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
気管狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
発声障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
肺水腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	2
肺胞疾患	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
誤嚥	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	2
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	3
過敏性肺臓炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
間質性肺疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	3
外科および内科処置	0	0	0	0	0	0	1	1	1	4	2	7	5	21
デンタルケア	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
リハビリテーション療法	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
入院	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2	6	4	15
外科手術	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
気管支切開	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
股関節手術	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
膝関節形成	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	2
異所性妊娠	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
羊水過多	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
心臓障害	0	0	1	1	4	3	5	1	2	3	9	7	4	40
プリントメタル狭心症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
上室性頻脈	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
不整脈	0	0	0	0	0	1	4	1	1	3	7	3	3	23
徐脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
心不全	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
心停止	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
心室細動	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
心房粗動	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
心房細動	0	0	1	0	2	3	1	0	0	0	2	1	1	11
心炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
心筋梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
洞性頻脈	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
狭心症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	3
頻脈	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
感染症および寄生虫症	0	4	5	6	12	16	6	8	10	15	27	15	7	131
COVID-19肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
C型肝炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
HIV感染	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
アスベルギルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
コロナウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
ヘルペスウイルス感染	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
マイコプラズマ性肺炎	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2
モラクセラ性気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数													
	2013/05/10 ～ 2013/11/09	2013/11/10 ～ 2014/05/09	2014/05/10 ～ 2014/11/09	2014/11/10 ～ 2015/05/09	2015/05/10 ～ 2016/05/09	2016/05/10 ～ 2017/05/09	2017/05/10 ～ 2017/11/09	2017/11/10 ～ 2018/05/09	2018/05/10 ～ 2018/11/09	2018/11/10 ～ 2019/05/09	2019/05/10 ～ 2020/05/09	2020/05/10 ～ 2021/05/09	2021/05/10 ～ 2021/09/19	再審査期間中 の合計
口腔カンジダ症	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	3
呼吸器モニリア症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
扁桃周囲膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
日和見感染	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
気管支肺炎アスペルギルス症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
気道感染	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
消化器カンジダ症	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	3
真菌性咽頭炎	0	0	0	0	2	2	0	2	0	0	1	0	0	7
真菌性喉頭炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
真菌性消化管感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
真菌性肺炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
真菌性食道炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
細菌性肺炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	2
肺炎	0	3	4	1	4	7	2	2	2	11	16	6	3	61
肺炎球菌性気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
肺炎球菌性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
肺結核	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
肺膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
膿性痰	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	4
非定型マイコプラズマ感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
食道カンジダ症	0	1	1	2	4	2	1	1	4	3	5	8	1	33
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
女性生殖器障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
皮膚および皮下組織障害	0	1	1	0	1	0	1	0	2	1	3	0	0	10
スティーヴンス・ジョンソン症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
多形紅斑	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
湿疹	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
発疹	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	2
紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
蕁麻疹	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2
薬疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
血管浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
眼障害	0	0	0	1	0	0	1	0	1	3	7	7	3	23
嚢下白内障	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
片側失明	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
白内障	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3	5	0	10
眼の炎症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
網脈絡膜症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
網膜症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
緑内障	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	5	2	11
視力低下	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
視神経乳頭陥凹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
閉塞隅角緑内障	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
霧視	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
神経系障害	0	0	2	1	2	2	0	1	2	0	4	1	1	16
てんかん	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
味覚消失	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
味覚障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	2

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数													
	2013/05/10 ～ 2013/11/09	2013/11/10 ～ 2014/05/09	2014/05/10 ～ 2014/11/09	2014/11/10 ～ 2015/05/09	2015/05/10 ～ 2016/05/09	2016/05/10 ～ 2017/05/09	2017/05/10 ～ 2017/11/09	2017/11/10 ～ 2018/05/09	2018/05/10 ～ 2018/11/09	2018/11/10 ～ 2019/05/09	2019/05/10 ～ 2020/05/09	2020/05/10 ～ 2021/05/09	2021/05/10 ～ 2021/09/19	再審査期間中 の合計
失神	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
意識消失	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
昏睡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
浮動性めまい	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
脳梗塞	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2
脳血管発作	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
認知症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	3
頭痛	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
顔面麻痺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
麻痺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1	2	1	0	1	0	1	0	0	6
横紋筋融解症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
筋痙攣	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
筋肉痛	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
脊椎靱帯骨化症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
膠原病	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	2
顎骨壊死	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
精神障害	0	0	0	0	2	1	0	0	0	3	2	0	0	8
幻聴	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
抑うつ気分	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
異常行動	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
精神障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
統合失調症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2
自殺企図	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
錯乱状態	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
耳および迷路障害	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
難聴	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	1	0	4
肝損傷	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
肝炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
肝硬変	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
胃腸障害	0	0	0	0	0	1	2	0	1	1	3	3	3	14
イレウス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
口内炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
口腔内被膜	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
口腔白斑症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	3	5
吐血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
嚥下障害	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
大腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
潰瘍性大腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
脾炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
血便排泄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
腎および尿路障害	0	1	1	0	0	1	1	0	2	0	0	2	0	8
尿閉	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	0	2	0	6
急性腎障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
腎不全	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数													
	2013/05/10 ～ 2013/11/09	2013/11/10 ～ 2014/05/09	2014/05/10 ～ 2014/11/09	2014/11/10 ～ 2015/05/09	2015/05/10 ～ 2016/05/09	2016/05/10 ～ 2017/05/09	2017/05/10 ～ 2017/11/09	2017/11/10 ～ 2018/05/09	2018/05/10 ～ 2018/11/09	2018/11/10 ～ 2019/05/09	2019/05/10 ～ 2020/05/09	2020/05/10 ～ 2021/05/09	2021/05/10 ～ 2021/09/19	再審査期間中 の合計
臨床検査	0	0	0	1	3	0	0	0	0	1	1	3	0	9
C－反応性蛋白増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
コルチゾール減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
コロナウイルス検査陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
好酸球数増加	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
心電図QT延長	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	3
白血球数増加	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
血中コルチコトリビン減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
血圧上昇	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
酸素飽和度低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	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)	0	0	0	0	0	2	1	0	1	2	2	1	0	9
中枢神経系転移	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
乳癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
前立腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
悪性新生物	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	2
肺の悪性新生物	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	2	0	0	5
肺転移	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
好酸球増加症候群	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
血管障害	0	0	2	1	2	0	0	1	1	0	2	0	0	9
ショック	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
内出血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
潮紅	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
血栓症	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2
静脈血栓症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
高安静脈炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
出荷数量														
100エリプタ(プリスター)														
200エリプタ(プリスター)														
原末換算(g)														

MedDRA/J Version (24.0)

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： レルベア100エリブタ特定使用成績調査（205653）

安全性解析対象症例数	968			
	重篤		非重篤	
安全性検討事項	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	－		－	
肺炎*1	10	(1. 0%)	0	(0. 0%)
アナフィラキシー反応*2	0	(0. 0%)	2	(0. 2%)
重要な潜在的リスク	－		－	
重篤な心血管系事象*3	1	(0. 1%)	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）*4	0	(0. 0%)	0	(0. 0%)
（骨障害）*5	0	(0. 0%)	0	(0. 0%)
（眼障害）*6	1	(0. 1%)	0	(0. 0%)

*1：MedDRA SMQ 感染性肺炎（狭域）に含まれるPT

*2：MedDRA SMQ 血管浮腫（狭域）、アナフィラキシー反応（狭域）、過敏症（狭域）に含まれるPT

*3：MedDRA SMQ 「不整脈（広域）**、心不全（広域）、虚血性心疾患（広域）、高血圧（広域）、中枢神経系出血および脳血管性疾患（広域）」に含まれるPTのうち、重篤症例**但し、先天性および新生児不整脈（SMQ）を除く

*4：別添に含まれるPT

*5：MedDRA SMQ 骨粗鬆症／骨減少症（広域）および別添に含まれるPT

*6：MedDRA SMQ 緑内障（広域）、水晶体障害（広域）に含まれるPT

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 (SMQ)
アナフィラキシー反応	SMQ(狭域)	20000024	血管浮腫 (SMQ)
アナフィラキシー反応	SMQ(狭域)	20000214	過敏症 (SMQ)
心血管系事象	SMQ(広域)	20000049	不整脈 (SMQ)
心血管系事象	SMQ(広域)	20000004	心不全 (SMQ)
心血管系事象	SMQ(広域)	20000043	虚血性心疾患 (SMQ)
心血管系事象	SMQ(広域)	20000147	高血圧 (SMQ)
心血管系事象	SMQ(広域)	20000061	中枢神経系出血および脳血管性疾患 (SMQ)
肺炎	SMQ(狭域)	20000231	感染性肺炎 (SMQ)
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	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	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	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	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	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	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	10059774	デキサメタゾン抑制試験
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	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	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	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	視床下部ー下垂体障害
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (副腎皮質機能抑制)	PT	10074052	視床下部ー下垂体ー副腎系抑制
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (副腎皮質機能抑制)	PT	10039807	続発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	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	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	10061790	尿中遊離コルチゾール異常
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (副腎皮質機能抑制)	PT	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	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 (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	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	10001382	副腎抑制
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (眼障害)	SMQ(広域)	20000146	緑内障 (SMQ)
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (眼障害)	SMQ(広域)	20000155	水晶体障害 (SMQ)
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (眼障害)	SMQ(広域)	20000178	骨粗鬆症/骨減少症 (SMQ)
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10002544	足関節部骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10057609	骨折修復
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10022576	骨折内固定
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10070817	骨脱灰
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10049164	尾骨骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10034122	膝蓋骨骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10005956	骨障害
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10017310	頭蓋骨陥没骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10039579	肩甲骨骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10064211	骨の分断化
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10018720	若木骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10061363	骨格損傷
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10009245	鎖骨骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10019114	手骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10061365	頭蓋骨骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10052614	粉碎骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10020462	上腕骨骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10040960	頭蓋底骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10010149	複雑骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10066386	嵌入骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10042015	胸骨骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10010214	圧迫骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10069749	脊椎内固定
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10042212	ストレス骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10053962	骨端骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10023149	顎の骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10043827	脛骨骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10016042	顔面骨骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10061599	下肢骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10066094	隆起骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10016667	腓骨骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10030527	開放骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10049514	外傷性骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10016970	足骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10050940	オステオカルシン減少
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10045375	尺骨骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10017081	骨折の遷延治療
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10031264	骨壊死
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10061394	上肢骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10053206	転位骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10064658	顎骨壊死
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10065317	楔状椎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10074807	脊椎癒合部骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10017085	骨折の変形治療
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10017088	骨折による偽関節
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10072395	非定型骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10066184	剥離骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10073162	チャンス骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10074551	四肢骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10073853	骨軟骨骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10069135	人工関節周囲骨折

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：レルベアエリプタ使用成績調査（200293）

安全性解析対象症例数	835			
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	—		—	
過敏症 ^{*1}	0	-	0	-
重要な潜在的リスク	—		—	
重篤な心血管系事象 ^{*2}	0	-	—	
副腎皮質ステロイド剤の全身作用	—	—	—	—
（副腎皮質機能抑制） ^{*3}	0	-	0	-
（骨障害） ^{*4}	0	-	0	-
（眼障害） ^{*5}	0	-	0	-
（肺炎） ^{*6}	2	(0.2%)	0	-
（グルコースへの作用） ^{*7}	0	-	0	-

MedDRA/J version(17.1)

同一症例かつ同一安全性検討事項が存在した場合は、重篤＞非重篤の優先順位で採用し、集計する。

*1：別添MedDRAコード一覧の「過敏症」に該当する事象

*2：別添MedDRAコード一覧の「重篤な心血管系事象」に該当する事象

*3：別添MedDRAコード一覧の「副腎皮質ステロイド剤の全身作用（副腎皮質機能抑制）」に該当する事象

*4：別添MedDRAコード一覧の「副腎皮質ステロイド剤の全身作用（骨障害）」に該当する事象

*5：別添MedDRAコード一覧の「副腎皮質ステロイド剤の全身作用（眼障害）」に該当する事象

*6：別添MedDRAコード一覧の「副腎皮質ステロイド剤の全身作用（肺炎）」に該当する事象

*7：別添MedDRAコード一覧の「副腎皮質ステロイド剤の全身作用（グルコースへの作用）」に該当する事象

MedDRAコード一覧

Special Interest AE Group	SMQ, HLG, HLT, SOC, PT or LLT	Code	Term (Japanese)
過敏症	SMQ (狭義)	20000021	アナフィラキシー反応 (SMQ)
過敏症	SMQ (狭義)	20000024	血管浮腫 (SMQ)
重篤な心血管系事象	SMQ (狭義)	20000049	不整脈 (SMQ)
重篤な心血管系事象	SMQ (狭義)	20000054	心不全 (SMQ)
重篤な心血管系事象	SMQ (狭義)	20000047	心筋梗塞 (SMQ)
重篤な心血管系事象	SMQ (狭義)	20000168	その他の虚血性心疾患 (SMQ)
重篤な心血管系事象	SMQ (狭義)	20000061	中枢神経系出血および脳血管性疾患 (SMQ)
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	10001132	閉経前症状
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (副腎皮質機能抑制)	PT	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	血中コルチコトリボン異常
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	血中コルチコトリボン減少
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (副腎皮質機能抑制)	PT	10005456	血中コルチゾール異常
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (副腎皮質機能抑制)	PT	10005457	血中コルチゾール減少
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (副腎皮質機能抑制)	PT	10001201	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	10020610	高コルチコイド症
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	尿床下部下垂体障害
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (副腎皮質機能抑制)	PT	10033807	経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	10042028	ステロイド腫瘍転移群
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	ステロイド依存性抑制試験陽性
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	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
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	10062545	A/C111検査試験陽性
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (副腎皮質機能抑制)	PT	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 (骨障害)	PT	10000397	寛骨臼骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10009506	閉鎖骨折後徒手修復
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10015741	骨内骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10016450	大腿骨頭部骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10016454	大腿骨骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10016997	前腕骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10017076	骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10017280	肋骨骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10017308	肋骨骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10020096	股関節形成
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10020100	股関節部骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10021343	脛骨骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10022576	骨内骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10023506	後傾骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10023509	脊柱後弯症
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10028200	多発骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10030682	骨粗鬆症の程度
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10030684	骨密度や骨粗鬆症の程度
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10031282	骨粗鬆症
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10031285	閉経後骨粗鬆症
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10031290	骨粗鬆症性骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10034156	病状骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10036215	外傷後骨粗鬆症
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10037802	癒合骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10038642	骨吸収亢進
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10039117	肋骨骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10039984	老人性骨粗鬆症
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10041541	骨折後骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10041569	骨折後骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10048049	手関節部骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10049085	骨減少症
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10049470	骨密度減少
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10049494	骨折転位予防
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10049496	癒合骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10049947	癒合骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10049948	胸椎骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10050939	オステオカルシン増加
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10051068	股関節脱臼
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10051062	手首手関節
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10053954	尿中-Nテロペプチド増加
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10056809	骨形成低下
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10056811	正常速度下回る身長
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10056812	身長減少
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10056822	身長異常
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10058907	骨質変形
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10058972	骨代謝障害
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10059657	尿中ヒドロキシリン増加
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10061161	骨密度低下
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10061959	骨折治療
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10063565	椎体形成不全
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10064269	骨癒合遅延症候群
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10065263	尿中デヒドロキシヒドロキシリン増加
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10065265	骨折後骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10066812	C-テロペプチド
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10068278	骨吸収試験
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10068789	骨密度異常
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10069948	C-テロペプチド増加
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10069945	骨吸収試験異常
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10069052	骨形成試験
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10069053	骨形成試験異常
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10070286	恥骨骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10070888	非定型大腿骨骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10074362	仙腸関節骨折
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10002500	閉塞性角膜炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10006027	境界域緑内障
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10007739	白内障
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10007748	皮質白内障
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10007759	白内障
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10007764	嚢下白内障
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10015958	眼痛
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10018304	結内障
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10018333	結膜障害性毛様体炎発症
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10022008	眼圧上昇
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10024214	水晶体混濁
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10030043	高眼圧症
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10030348	閉塞性角膜炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10034798	水晶体溶解性眼内障
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10035015	炎症性眼内障
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10044135	中毒性白内障
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10050156	結内障手術
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10053846	結内障薬物療法
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10054766	眼内レンズ脱出
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10057935	結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 (骨障害)	PT	10060951	眼圧検査異常
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10061137	眼毒性
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10061219	水晶体障害
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10063797	白内障
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10067013	正常眼圧緑内障
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	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 (骨障害)	PT	10070249	水晶体変色
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10001027	急性特発性ブラスマ症
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10001571	眼痛
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (骨障害)	PT	10005098	ブラスミアセス症
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10006469	気管支肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10009625	コクシジオイデス症
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10011400	クリプトコックス症
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10014568	肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10020141	ヒストプラズマ症
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10024738	大葉性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10025080	肺硬化
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10029444	肺アジュニア症
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10035664	肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10035665	アデノウイルス性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10035667	炭疽性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10035669	菌毒性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10035671	ブラスミアセス菌性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10035672	百日咳肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10035673	クラミジア性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10035676	サイトメガロウイルス性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10035699	大腸菌性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10035702	ヘモフィルス性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10035703	ヘルペスウイルス肺炎

MedDRAコード一覧

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 (肺炎)	PT	10035714	インフルエンザ性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10035717	クレブシエラ菌性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10035718	レジオネラ菌性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10035722	肺炎球菌性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10035723	モラクセラ菌性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10035724	マイコプラズマ性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10035727	パラインフルエンザウイルス性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10035728	肺炎球菌性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10035731	シニアドモナス菌性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10035732	R Sウイルス肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10035733	サルモネラ菌性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10035734	ブドウ球菌性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10035735	レンサ球菌性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10035736	野鳥菌性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10035737	ウイルス性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10035742	肺臓炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10037440	肺結核
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10037688	Q熱
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10044755	結核
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10053026	肺ペスト
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10053158	カンジダ性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10053582	気管支肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10054218	エンテロバクター性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10055088	肺炎球菌
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10055672	肺炎性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10057102	肺気腫
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10060946	細菌性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10061229	肺感染
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10061354	真菌性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10065246	腫瘍性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10067472	器質性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10067565	クリプトコッカス性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10067566	トモゾプラズマ性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10070902	レジオネラ検査陽性
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10070323	マイコプラズマ検査陽性
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10071075	非定型マイコプラズマ肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10071699	感染性胸水
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10073755	ニューモシスチス・イロペチイ肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT	10055554	血中ブドウ糖異常
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (グルコースへの作用)	PT	10005557	血中ブドウ糖増加
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (グルコースへの作用)	PT	10007218	炭水化物耐性低下
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (グルコースへの作用)	PT	10012601	糖尿尿
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (グルコースへの作用)	PT	10012607	コントロール不良の糖尿病
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (グルコースへの作用)	PT	10018209	妊娠糖尿病
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (グルコースへの作用)	PT	10018428	耐糖能低下
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (グルコースへの作用)	PT	10018429	耐糖能障害
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (グルコースへの作用)	PT	10018430	妊娠時の耐糖能障害
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (グルコースへの作用)	PT	10018433	ブドウ糖負荷試験異常
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (グルコースへの作用)	PT	10018473	糖尿
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (グルコースへの作用)	PT	10018475	妊娠糖尿
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (グルコースへの作用)	PT	10018484	グリコヘモグロビン増加
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (グルコースへの作用)	PT	10020635	高血糖
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (グルコースへの作用)	PT	10021664	インスリン必要量の増加
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (グルコースへの作用)	PT	10022491	インスリン抵抗性糖尿病
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (グルコースへの作用)	PT	10049803	血中ブドウ糖変動
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (グルコースへの作用)	PT	10053247	インスリン必要2型糖尿病
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (グルコースへの作用)	PT	10056997	空腹時血中ブドウ糖不良
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (グルコースへの作用)	PT	10067584	1型糖尿病
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (グルコースへの作用)	PT	10067585	2型糖尿病

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：レルベアエリプタ特定使用成績調査（長期）（200294）

安全性解析対象症例数	1171			
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	—		—	
過敏症 ^{*1}	0	-	0	-
重要な潜在的リスク	—		—	
重篤な心血管系事象 ^{*2}	1	(0.1%)	—	
副腎皮質ステロイド剤の全身作用	—		—	
（副腎皮質機能抑制） ^{*3}	0	-	0	-
（骨障害） ^{*4}	0	-	0	-
（眼障害） ^{*5}	0	-	0	-
（肺炎） ^{*6}	3	(0.3%)	0	-
（グルコースへの作用） ^{*7}	0	-	0	-
喘息に関連した死亡、入院及び挿管 ^{*8}	1	(0.1%)	—	
1年以上の長期使用	4	(0.5%) ^{*9}	13	(1.7%) ^{*9}

MedDRA/J version(20.1)

同一症例かつ同一安全性検討事項が存在した場合は、重篤＞非重篤の優先順位で採用し、集計する。

*1：別添MedDRAコード一覧の「過敏症」に該当する事象

*2：別添MedDRAコード一覧の「重篤な心血管系事象」に該当する事象

*3：別添MedDRAコード一覧の「副腎皮質ステロイド剤の全身作用（副腎皮質機能抑制）」に該当する事象

*4：別添MedDRAコード一覧の「副腎皮質ステロイド剤の全身作用（骨障害）」に該当する事象

*5：別添MedDRAコード一覧の「副腎皮質ステロイド剤の全身作用（眼障害）」に該当する事象

*6：別添MedDRAコード一覧の「副腎皮質ステロイド剤の全身作用（肺炎）」に該当する事象

*7：別添MedDRAコード一覧の「副腎皮質ステロイド剤の全身作用（グルコースへの作用）」に該当する事象

*8：調査項目の気管支喘息に関連した死亡/気管支喘息の悪化に伴う挿管/

気管支喘息の悪化により入院した経験が「有」で、かつ該当する有害事象と本剤との関連性が「有」の事象

*9：分母は1年継続症例（N=786）として副作用発現割合を集計した。

Special Interest AE Group	SMQ, HLT, HLT, SOC, PT or LLT	Code	Term (Japanese)
過敏症	SMQ (狭義)	20000021	アナフィラキシー反応 (SMQ)
過敏症	SMQ (狭義)	20000024	血圧降下 (SMQ)
重篤な心血管事象	SMQ (狭義)	20000049	不整脈 (SMQ)
重篤な心血管事象	SMQ (狭義)	20000004	心不全 (SMQ)
重篤な心血管事象	SMQ (狭義)	20000047	心筋梗塞 (SMQ)
重篤な心血管事象	SMQ (狭義)	20000168	その他の虚血性疾患 (SMQ)
重篤な心血管事象	SMQ (狭義)	20000061	脳神経経路出血および脳血管性疾患 (SMQ)
認知症	PT	10001130	アルツハイマー病
認知症	PT	10001324	認知機能不全
認知症	PT	10001367	認知機能不全
認知症	PT	10001382	認知抑制
認知症	PT	10001389	急性認知症
認知症	PT	10005446	血中コルチコステロイド異常
認知症	PT	10005447	血中コルチコステロン減少
認知症	PT	10005451	血中コルチコステロン異常
認知症	PT	10005452	血中コルチコステロン減少
認知症	PT	10005453	血中コルチコステロン異常
認知症	PT	10011201	中枢神経系コルチコステロイド減少
認知症	PT	10011652	クッシング症候群
認知症	PT	10011655	クッシング様症状
認知症	PT	10020337	尿中ヒドロキシコルチコステロイド減少
認知症	PT	10020362	認知機能亢進症
認知症	PT	10020564	認知機能亢進症
認知症	PT	10020610	高コルチコイド症
認知症	PT	10021111	尿床下部下産物産物
認知症	PT	10039807	慢性症候群
認知症	PT	10043288	スチロイド薬副作用
認知症	PT	10059756	ステロイド薬副作用
認知症	PT	10059757	ステロイド薬副作用
認知症	PT	10061466	グルココルチコイド減少
認知症	PT	10061790	尿中遊離コルチコステロイド異常
認知症	PT	10063009	尿中ヒドロキシコルチコステロイド異常
認知症	PT	10065875	尿中ヒドロキシコルチコステロイド異常
認知症	PT	10072070	グルココルチコイド欠乏症
認知症	PT	10072080	ミネラルコルチコイド欠乏症
認知症	PT	10000397	寛骨臼骨折
認知症	PT	10009586	関節骨折
認知症	PT	10015741	骨折
認知症	PT	10016450	大腿骨骨折
認知症	PT	10016454	大腿骨骨折
認知症	PT	10016997	肋骨骨折
認知症	PT	10017078	骨折
認知症	PT	10017240	肋骨骨折
認知症	PT	10017308	肋骨骨折
認知症	PT	10020096	股関節骨折
認知症	PT	10020100	股関節骨折
認知症	PT	10021343	肋骨骨折
認知症	PT	10022576	肋骨骨折
認知症	PT	10023506	肋骨骨折
認知症	PT	10023509	肋骨骨折
認知症	PT	10028200	肋骨骨折
認知症	PT	10030682	肋骨骨折
認知症	PT	10030684	肋骨骨折
認知症	PT	10031282	肋骨骨折
認知症	PT	10031285	肋骨骨折
認知症	PT	10031290	肋骨骨折
認知症	PT	10034156	肋骨骨折
認知症	PT	10036315	肋骨骨折
認知症	PT	10037802	肋骨骨折
認知症	PT	10038642	肋骨骨折
認知症	PT	10039171	肋骨骨折
認知症	PT	10039984	肋骨骨折
認知症	PT	10041541	肋骨骨折
認知症	PT	10041569	肋骨骨折
認知症	PT	10048049	肋骨骨折
認知症	PT	10049088	肋骨骨折
認知症	PT	10049470	肋骨骨折
認知症	PT	10049904	肋骨骨折
認知症	PT	10049946	肋骨骨折
認知症	PT	10049947	肋骨骨折
認知症	PT	10049948	肋骨骨折
認知症	PT	10050939	肋骨骨折
認知症	PT	10051060	肋骨骨折
認知症	PT	10051062	肋骨骨折
認知症	PT	10053954	肋骨骨折
認知症	PT	10056809	肋骨骨折
認知症	PT	10056811	肋骨骨折
認知症	PT	10056812	肋骨骨折
認知症	PT	10056822	肋骨骨折
認知症	PT	10058907	肋骨骨折
認知症	PT	10058972	肋骨骨折
認知症	PT	10059457	肋骨骨折
認知症	PT	10061161	肋骨骨折
認知症	PT	10061959	肋骨骨折
認知症	PT	10063565	肋骨骨折
認知症	PT	10064269	肋骨骨折
認知症	PT	10065263	肋骨骨折
認知症	PT	10065687	肋骨骨折
認知症	PT	10068789	肋骨骨折
認知症	PT	10069044	肋骨骨折
認知症	PT	10069045	肋骨骨折
認知症	PT	10069053	肋骨骨折
認知症	PT	10070286	肋骨骨折
認知症	PT	10070884	肋骨骨折
認知症	PT	10074362	肋骨骨折
認知症	PT	10076235	肋骨骨折
認知症	PT	10076428	肋骨骨折
認知症	PT	10078490	肋骨骨折
認知症	PT	10079584	肋骨骨折
認知症	PT	10079864	肋骨骨折
認知症	PT	10080020	肋骨骨折
認知症	PT	10080602	肋骨骨折
認知症	PT	10007739	肋骨

MedDRAコード一覧

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 (肺炎)	PT		10035717 クレブシエラ菌性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT		10035718 レジオネラ菌性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT		10035722 肺炎性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT		10035723 モラクセラ菌性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT		10035724 マイコプラズマ性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT		10035727 パラインフルエンザウイルス性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT		10035728 肺炎球菌性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT		10035731 シュードモナス菌性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT		10035732 巨細胞ウイルス肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT		10035733 サルモネラ菌性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT		10035734 ブドウ球菌性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT		10035735 レンサ球菌性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT		10035736 野兔肺性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT		10035737 ウイルス性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT		10035742 肺臓炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT		10037440 肺結核
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT		10037688 Q熱
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT		10044755 肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT		10055026 肺水腫
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT		10053198 カンジダ性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT		10053420 気管支肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT		10053582 気管支炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT		10054218 エンテロバクター性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT		10055088 急性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT		10055672 感染性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT		10057102 肺気腫
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT		10060946 細菌性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT		10061229 肺感染
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT		10061354 真菌性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT		10065246 腫瘍性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT		10067472 器質性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT		10067565 クリプトコッカス性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT		10067566 トモゾプラズマ性肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT		10070902 レジオネラ検査陽性
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT		10070323 マイコプラズマ検査陽性
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT		10071075 非定型マイコプラズマ肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT		10071699 感染性胸水
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT		10073755 ニューモシスチス・イロペチイ肺炎
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (肺炎)	PT		10085554 血中ブドウ糖異常
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (グルコースへの作用)	PT		10005557 血中ブドウ糖増加
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (グルコースへの作用)	PT		10007218 炭水化物耐性低下
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (グルコースへの作用)	PT		10012601 糖尿
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (グルコースへの作用)	PT		10012607 コントロール不良の糖尿病
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (グルコースへの作用)	PT		10018209 妊娠糖尿病
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (グルコースへの作用)	PT		10018428 耐糖能低下
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (グルコースへの作用)	PT		10018429 耐糖能障害
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (グルコースへの作用)	PT		10018430 妊娠時の耐糖能障害
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (グルコースへの作用)	PT		10018433 ブドウ糖負荷試験異常
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (グルコースへの作用)	PT		10018473 糖尿
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (グルコースへの作用)	PT		10018475 妊娠糖尿
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (グルコースへの作用)	PT		10018484 グリコヘモグロビン増加
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (グルコースへの作用)	PT		10020635 高血糖
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (グルコースへの作用)	PT		10021664 インスリン必要量の増加
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (グルコースへの作用)	PT		10022491 インスリン抵抗性糖尿病
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (グルコースへの作用)	PT		10049803 血中ブドウ糖変動
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (グルコースへの作用)	PT		10053247 インスリン必要2型糖尿病
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (グルコースへの作用)	PT		10056997 空腹時血中ブドウ糖不良
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (グルコースへの作用)	PT		10067584 1型糖尿病
副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (グルコースへの作用)	PT		10067585 2型糖尿病

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	G-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	G-17000958	安全性

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>	<p>Katri Raikkonen, et al. Associations Between Maternal Antenatal Corticosteroid Treatment and Mental and Behavioral Disorders in Children. JAMA. 2020; 323:1924-1933.</p>	AF-20000133	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： レルベア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	835	
副作用等の発現症例数	42	
副作用等の発現割合	5.0%	
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	12	(1.4%)
気管支炎	1	(0.1%)
口腔カンジダ症	8	(1.0%)
肺炎	2	(0.2%)
中咽頭カンジダ症	1	(0.1%)
神経系障害	1	(0.1%)
浮動性めまい	1	(0.1%)
心臓障害	4	(0.5%)
動悸	3	(0.4%)
洞性頻脈	1	(0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21	(2.5%)
咳嗽	2	(0.2%)
発声障害	16	(1.9%)
咽喉刺激感	1	(0.1%)
喉頭不快感	2	(0.2%)
口腔咽頭不快感	1	(0.1%)
胃腸障害	6	(0.7%)
口腔内不快感	1	(0.1%)
口内炎	3	(0.4%)
口の錯感覚	1	(0.1%)
口腔粘膜びらん	1	(0.1%)
皮膚および皮下組織障害	2	(0.2%)
湿疹	1	(0.1%)
そう痒症	1	(0.1%)
筋骨格系および結合組織障害	2	(0.2%)
筋痙縮	1	(0.1%)
筋攣縮	1	(0.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(0.2%)
疼痛	1	(0.1%)
口渴	1	(0.1%)
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.1%)
靱帯捻挫	1	(0.1%)

MedDRA/J Version (17.1)

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： レルベアエリプタ特定使用成績調査(長期)

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	1171	
副作用等の発現症例数	76	
副作用等の発現割合	6.5%	
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	19	(1.6%)
気管支炎	5	(0.4%)
上咽頭炎	3	(0.3%)
食道カンジダ症	1	(0.1%)
口腔カンジダ症	7	(0.6%)
咽頭炎	5	(0.4%)
肺炎	2	(0.2%)
上気道感染	1	(0.1%)
細菌性肺炎	1	(0.1%)
口腔ヘルペス	1	(0.1%)
神経系障害	2	(0.2%)
頭痛	1	(0.1%)
振戦	1	(0.1%)
心臓障害	5	(0.4%)
心房細動	1	(0.1%)
動悸	4	(0.3%)
血管障害	1	(0.1%)
高血圧	1	(0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	43	(3.7%)
喘息	1	(0.1%)
咳嗽	5	(0.4%)
発声障害	30	(2.6%)
呼吸困難	1	(0.1%)
湿性咳嗽	2	(0.2%)
喘鳴	2	(0.2%)
口腔咽頭不快感	6	(0.5%)
胃腸障害	6	(0.5%)
上腹部痛	1	(0.1%)
口腔内不快感	1	(0.1%)
口内炎	3	(0.3%)
口の錯感覚	1	(0.1%)
皮膚および皮下組織障害	3	(0.3%)
そう痒症	2	(0.2%)
発疹	1	(0.1%)
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.1%)
背部痛	1	(0.1%)

MedDRA/J Version (20.1)

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: レルベアエリプタ特定使用成績調査(COPD、長期)

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	968	
副作用等の発現症例数	43	
副作用等の発現割合	4.4%	
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	16	(1.7%)
気管支炎	1	(0.1%)
口腔カンジダ症	4	(0.4%)
肺炎	9	(0.9%)
中咽頭カンジダ症	1	(0.1%)
細菌性肺炎	1	(0.1%)
神経系障害	1	(0.1%)
味覚障害	1	(0.1%)
眼障害	1	(0.1%)
緑内障	1	(0.1%)
心臓障害	1	(0.1%)
狭心症	1	(0.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24	(2.5%)
喘息	1	(0.1%)
慢性閉塞性肺疾患	8	(0.8%)
咳嗽	2	(0.2%)
咽喉乾燥	1	(0.1%)
発声障害	9	(0.9%)
口腔咽頭不快感	1	(0.1%)
口腔咽頭痛	2	(0.2%)
胃腸障害	1	(0.1%)
口内炎	1	(0.1%)
皮膚および皮下組織障害	2	(0.2%)
薬疹	1	(0.1%)
発疹	1	(0.1%)
腎および尿路障害	1	(0.1%)
排尿困難	1	(0.1%)

MedDRA/J Version (23.1)