

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成（一部2018に準拠）

喘息・COPD治療配合剤
サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル
吸入粉末剤・エアゾール

アドエア 250ディスクス28・60吸入用
125エアゾール120吸入用

喘息治療配合剤
サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル
吸入粉末剤・エアゾール

アドエア 100・500ディスクス28・60吸入用
50・250エアゾール120吸入用

Adoair Diskus/Aerosol

剤形	吸入粉末剤（ディスクス）、加圧定量噴霧式エアゾール剤（エアゾール）
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	アドエアディスクス：1ブリスター中 サルメテロールキシナホ酸塩72.5μg（サルメテロールとして50μg）、及びフルチカゾンプロピオン酸エステル100μg（100ディスクス）又はフルチカゾンプロピオン酸エステル250μg（250ディスクス）又はフルチカゾンプロピオン酸エステル500μg（500ディスクス） アドエアエアゾール：1回噴霧中 サルメテロールキシナホ酸塩36.3μg（サルメテロールとして25μg）、及びフルチカゾンプロピオン酸エステル50μg（50エアゾール）又はフルチカゾンプロピオン酸エステル125μg（125エアゾール）又はフルチカゾンプロピオン酸エステル250μg（250エアゾール）
一般名	和名：サルメテロールキシナホ酸塩（JAN）/フルチカゾンプロピオン酸エステル（JAN） 洋名：Salmeterol Xinafoate（JAN）/Fluticasone Propionate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	ディスクス/ 製造販売承認年月日：2009年4月24日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2009年9月25日（販売名変更による） 発売年月日：2007年6月8日（28吸入用）、 2008年7月4日（60吸入用） エアゾール/ 製造販売承認年月日：2009年6月30日（50エアゾール）、 2010年1月5日（125、250エアゾール） 薬価基準収載年月日：2009年9月25日（50エアゾール）、 2010年4月23日（125、250エアゾール） 発売年月日：2009年4月6日（50エアゾール）、 2010年4月23日（125、250エアゾール）
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社 メディカル・インフォメーション TEL：0120-561-007（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://gskpro.com

本IFは2020年11月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

【IFの作成】

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IFの発行】

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材でありインターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	11. 製剤中の有効成分の定量法	12
1. 開発の経緯	1	12. 力価	12
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	13. 混入する可能性のある夾雑物	12
II. 名称に関する項目	3	14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器 に関する情報	12
1. 販売名	3	15. 刺激性	12
(1) 和名	3	16. その他	12
(2) 洋名	3	V. 治療に関する項目	13
(3) 名称の由来	3	1. 効能又は効果	13
2. 一般名	3	2. 用法及び用量	14
(1) 和名 (命名法)	3	3. 臨床成績	16
(2) 洋名 (命名法)	3	(1) 臨床データパッケージ	16
(3) ステム	3	(2) 臨床効果	17
3. 構造式又は示性式	4	(3) 臨床薬理試験	21
4. 分子式及び分子量	4	(4) 探索的試験	21
5. 化学名 (命名法)	4	(5) 検証的試験	21
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	(6) 治療的使用	26
7. CAS登録番号	5	VI. 薬効薬理に関する項目	32
III. 有効成分に関する項目	6	1. 薬理的に関連ある化合物又は 化合物群	32
1. 物理化学的性質	6	2. 薬理作用	32
(1) 外観・性状	6	(1) 作用部位・作用機序	32
(2) 溶解性	6	(2) 薬効を裏付ける試験成績	33
(3) 吸湿性	6	(3) 作用発現時間・持続時間	39
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	7	VII. 薬物動態に関する項目	40
(5) 酸塩基解離定数	7	1. 血中濃度の推移・測定法	40
(6) 分配係数	7	(1) 治療上有効な血中濃度	40
(7) その他の主な示性値	7	(2) 最高血中濃度到達時間	40
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	40
3. 有効成分の確認試験法	8	(4) 中毒域	41
4. 有効成分の定量法	8	(5) 食事・併用薬の影響	41
IV. 製剤に関する項目	9	(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析 により判明した薬物体内動態変動 要因	41
1. 剤形	9	2. 薬物速度論的パラメータ	41
(1) 投与経路	9	(1) 解析方法	41
(2) 剤形の区別、外観及び性状	9	(2) 吸収速度定数	41
(3) 製剤の物性	10	(3) バイオアベイラビリティ	41
(4) 識別コード	10	(4) 消失速度定数	42
(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、 安定な pH 域等	10	(5) クリアランス	42
(6) 無菌の有無	10	(6) 分布容積	42
2. 製剤の組成	10	(7) 血漿蛋白結合率	42
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	10	3. 吸収	42
(2) 添加物	10	4. 分布	43
(3) 添付溶解液の組成及び容量	11	(1) 血液－脳関門通過性	43
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	11	(2) 血液－胎盤関門通過性	43
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	11	(3) 乳汁への移行性	44
5. 製剤の各種条件下における安定性	11	(4) 髄液への移行性	44
6. 溶解後の安定性	12	(5) その他の組織への移行性	44
7. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	12		
8. 溶出性	12		
9. 生物学的試験法	12		
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	12		

5. 代謝	45	X. 管理的事項に関する項目	71
(1) 代謝部位及び代謝経路	45	1. 規制区分	71
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	46	2. 有効期間又は使用期限	71
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	46	3. 貯法・保存条件	71
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	46	4. 薬剤取扱い上の注意点	71
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	47	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	72
6. 排泄	47	(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	72
(1) 排泄部位及び経路	47	(3) 調剤時の留意点について	72
(2) 排泄率	47	5. 承認条件等	72
(3) 排泄速度	47	6. 包装	72
7. トランスポーターに関する情報	47	7. 容器の材質	72
8. 透析等による除去率	47	8. 同一成分・同効薬	72
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	48	9. 国際誕生年月日	73
1. 警告内容とその理由	48	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	73
2. 禁忌内容とその理由	48	11. 薬価基準収載年月日	73
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	49	12. 効能又は効果追加、用法及び用量 変更追加等の年月日及びその内容	73
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	49	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	73
5. 重要な基本的注意とその理由	49	14. 再審査期間	73
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	53	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	74
(1) 合併症・既往歴等のある患者	53	16. 各種コード	74
(2) 腎機能障害患者	54	17. 保険給付上の注意	74
(3) 肝機能障害患者	54	X I. 文献	75
(4) 生殖能を有する者	55	1. 引用文献	75
(5) 妊婦	55	2. その他の参考文献	77
(6) 授乳婦	55	X II. 参考資料	78
(7) 小児等	56	1. 主な外国での発売状況	78
(8) 高齢者	56	2. 海外における臨床支援情報	80
7. 相互作用	56	(1) 妊婦に関する海外情報	80
(1) 併用禁忌とその理由	57	(2) 小児等に関する記載	82
(2) 併用注意とその理由	57	X III. 備考	84
8. 副作用	59	その他の関連資料	84
(1) 重大な副作用と初期症状	59		
(2) その他の副作用	60		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	62		
10. 過量投与	63		
11. 適用上の注意	64		
12. その他の注意	65		
(1) 臨床使用に基づく情報	65		
(2) 非臨床試験に基づく情報	66		
IX. 非臨床試験に関する項目	67		
1. 薬理試験	67		
(1) 薬効薬理試験	67		
(2) 副次的薬理試験	67		
(3) 安全性薬理試験	67		
(4) その他の薬理試験	69		
2. 毒性試験	69		
(1) 単回投与毒性試験	69		
(2) 反復投与毒性試験	70		
(3) 生殖発生毒性試験	70		
(4) その他の特殊毒性	70		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アドエアは英国グラクソ・スミスクライン社で開発された気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）治療薬であり、吸入ステロイド薬（ICS）であるフルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）と長時間作動型吸入 β_2 刺激薬（LABA）であるサルメテロールキシナホ酸塩（サルメテロール）の2つの有効成分を含有する配合剤（ICS/LABA）である。

ICS/LABA である本剤1剤で、気管支喘息の基本的な病態である気道の慢性炎症と狭窄に対する薬物治療が可能となる。また、サルメテロールが配合されているため、投与開始日より呼吸機能の改善が期待できる¹⁾。COPD（慢性気管支炎・肺気腫）は、喫煙などによる有毒な粒子やガスの吸入によって生じた肺の炎症反応に基づく、気流制限を呈する疾患であり、この病態に対して、1剤で抗炎症効果と気管支拡張効果をもつ本剤の有効性が期待できる。

本剤は英国で1999年2月に、米国では2000年8月に喘息治療薬として承認されたのをはじめ、世界130カ国以上で成人及び小児の気管支喘息、COPDの治療薬として承認されている。

本邦では開発計画の検討が2000年に開始された。その後、成人気管支喘息の治療薬としてディスカス製剤の臨床試験が実施され、2007年4月にアドエア100、250、500の3つのディスカス製剤がキット製品として承認された。2009年1月には、アドエア50エアゾールの製造販売承認とともに、アドエア100ディスカスに小児への用法・用量が認められた。同時にアドエア250ディスカスには、COPD（慢性気管支炎・肺気腫）に対する効能・効果が認められた。2010年1月には、アドエア125エアゾール（成人喘息・COPD）及び250エアゾール（成人喘息）各120吸入用が承認追加された。

なお、医療事故防止対策に基づき、2009年6月に販売名をアドエア50エアー120吸入用からアドエア50エアゾール120吸入用に、2009年9月にアドエア100・250・500ディスカスをアドエア100・250・500ディスカス28・60吸入用にそれぞれ変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、1剤で気管支喘息及びCOPDにおける気道狭窄（気流制限）と気道炎症に効果を示す。
(「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用」の項参照)
- (2) (海外データ) サルメテロールは、FP存在下におけるグルココルチコイド受容体複合体の核内移行を増強する。
(「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用」の項参照)
- (3) 喘息では、本剤投与1日目から呼吸機能の改善が認められた。また、良好な喘息コントロールを達成した患者の割合がFP単剤と比較して有意に高いことが示された。
(「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」の項参照)
- (4) COPDでは、本剤投与後に呼吸機能と症状の改善が認められた。また、中等度又は重度増悪の発現頻度が低下した。
(「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」の項参照)
- (5) ディスカス製剤とエアゾール製剤があるため、患者に合わせた治療の選択が可能である。
(「IV. 製剤に関する項目 1. 剤形」の項参照)

※成人気管支喘息患者に対しては、100、250、500ディスカス及び50、125、250エアゾール、小児気管支喘息患者に対しては、100ディスカス及び50エアゾールが適応となる。

※慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）患者に対しては、250ディスカス及び125エアゾールが適応となる。

(6) 副作用

〈気管支喘息〉

成人：

国内臨床試験において、調査症例 432 例中、75 例（17.4%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嘔声 30 例（6.9%）、口腔カンジダ症 16 例（3.7%）であった（承認時）。

海外臨床試験において、調査症例 1,111 例中、153 例（13.8%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嘔声 25 例（2.3%）、頭痛 24 例（2.2%）、口腔咽頭カンジダ症 19 例（1.7%）、咽喉刺激感 18 例（1.6%）であった（承認時）。

小児：

国内臨床試験において、調査症例 91 例中、2 例（2.2%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その内訳は、振戦、肝機能検査異常各 1 例（1.1%）であった（承認時）。

海外臨床試験において、調査症例 428 例中、10 例（2.3%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、鼻炎 2 例（0.5%）であった（承認時）。

〈慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）〉（アドエア 500 ディスカス[※]を使用した試験を含む）

国内臨床試験において、調査症例 352 例中、116 例（33.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嘔声 51 例（14.5%）、口腔カンジダ症 32 例（9.1%）、口腔及び咽喉刺激感 18 例（5.1%）であった（承認時）。

海外臨床試験において、調査症例 4,344 例中、653 例（15.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、口腔咽頭カンジダ症 195 例（4.5%）、口腔及び咽喉刺激感 112 例（2.6%）、嘔声 101 例（2.3%）であった（承認時）。

※慢性閉塞性肺疾患に対して国内で承認されている製剤は、ディスカス製剤ではアドエア 250 ディスカスのみ、エアゾール製剤ではアドエア 125 エアゾールのみである。

重大な副作用としては、ショック、アナフィラキシー、重篤な血清カリウム値低下、肺炎が報告されている。

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用」の項参照）

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アドエア 100 ディスカス 28 吸入用
アドエア 100 ディスカス 60 吸入用
アドエア 250 ディスカス 28 吸入用
アドエア 250 ディスカス 60 吸入用
アドエア 500 ディスカス 28 吸入用
アドエア 500 ディスカス 60 吸入用
アドエア 50 エアゾール 120 吸入用
アドエア 125 エアゾール 120 吸入用
アドエア 250 エアゾール 120 吸入用

(2) 洋名

Adoair 100 Diskus 28 doses
Adoair 100 Diskus 60 doses
Adoair 250 Diskus 28 doses
Adoair 250 Diskus 60 doses
Adoair 500 Diskus 28 doses
Adoair 500 Diskus 60 doses
Adoair 50 Aerosol 120 puffs
Adoair 125 Aerosol 120 puffs
Adoair 250 Aerosol 120 puffs

(3) 名称の由来

すべての喘息患者さんが喘息から解放され、自由になるという意味を込め、「呼吸の改善」を連想させる以下の2つの言葉から、アドエアと命名された。

ADvance（促進する・進める）+AIR（空気）=ADOAIR（アドエア）

ADd（加える）+AIR（空気）=ADOAIR（アドエア）

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

サルメテロールキシナホ酸塩（JAN）
フルチカゾンプロピオン酸エステル（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Salmeterol Xinafoate（JAN）、Salmeterol（INN）
Fluticasone Propionate（JAN）、Fluticasone（INN）

(3) ステム

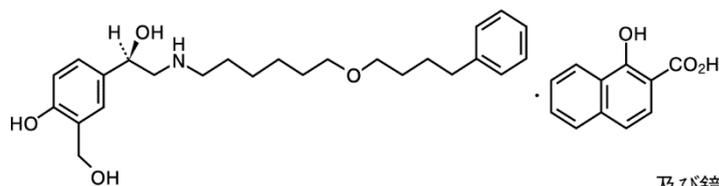
サルメテロールキシナホ酸塩：気管支拡張剤、フェネチルアミン誘導体：-terol

フルチカゾンプロピオン酸エステル：該当しない（プレドニゾン及びプレドニゾロン誘導体：pred）

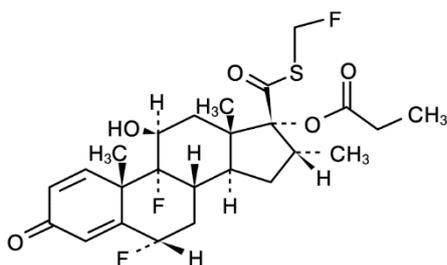
II. 名称に関する項目

3. 構造式又は示性式

サルメテロールキシナホ酸塩



フルチカゾンプロピオン酸エステル



4. 分子式及び分子量

	分子式	分子量
サルメテロールキシナホ酸塩	$C_{25}H_{37}NO_4 \cdot C_{11}H_8O_3$	603.75
フルチカゾンプロピオン酸エステル	$C_{25}H_{31}F_3O_5S$	500.57

5. 化学名（命名法）

サルメテロールキシナホ酸塩

和名：(RS)-1-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチルフェニル)-2-[6-(4-フェニルブトキシ)ヘキシルアミノ]エタノール 1-ヒドロキシ-2-ナフトエート

洋名：(RS)-1-(4-Hydroxy-3-hydroxymethylphenyl)-2-[6-(4-phenylbutoxy)hexylamino]ethanol 1-hydroxy-2-naphthoate (IUPAC)

フルチカゾンプロピオン酸エステル

和名：S-フルオロメチル 6 α ,9 α -ジフルオロ-11 β -ヒドロキシ-16 α -メチル-3-オキソ-17 α -プロピオニルオキシアンドロスト-1,4-ジエン-17 β -カルボチオエート

洋名：S-Fluoromethyl 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrost-1,4-diene-17 β -carbothioate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：GW815SF（日本）（治験記号）

7. CAS 登録番号

94749-08-3 (Salmeterol Xinafoate)

89365-50-4 (Salmeterol)

80474-14-2 (Fluticasone Propionate)

90566-53-3 (Fluticasone)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

サルメテロールキシナホ酸塩：白色の微細な粉末

フルチカゾンプロピオン酸エステル：白色の微細な粉末

(2) 溶解性

サルメテロールキシナホ酸塩：

溶媒	1g を溶かすのに必要な溶媒量 (mL) *	溶解性
ジメチルスルホキシド	1.0	溶けやすい
メタノール	17~26	やや溶けやすい
エタノール (99.5)	84~98	やや溶けにくい
アセトニトリル	3000~3290	極めて溶けにくい
水	>10000	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	>10000	ほとんど溶けない

測定温度：23℃

*5 ロットで実施

フルチカゾンプロピオン酸エステル：

溶媒	溶解度 (w/v%)	日本薬局方の溶解度表記
ジメチルホルムアミド	33.4	溶けやすい
ジメチルスルホキシド	31.8	溶けやすい
アセトン	4.3	やや溶けやすい
ジクロロメタン	2.9	やや溶けにくい
クロロホルム	1.7	やや溶けにくい
アセトニトリル	1.6	やや溶けにくい
酢酸エチル	1.1	やや溶けにくい
メタノール	0.44	溶けにくい
エタノール (99.5)	0.33	溶けにくい
2-プロパノール	0.096	極めて溶けにくい
ジエチルエーテル	0.069	極めて溶けにくい
ヘキサン	0.00001	ほとんど溶けない
水	<0.00001	ほとんど溶けない

測定温度：21℃

(3) 吸湿性

サルメテロールキシナホ酸塩：吸湿性は認められない。

フルチカゾンプロピオン酸エステル：25℃、51~93%RH で吸湿性は認められなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

サルメテロールキシナホ酸塩：融点 123℃

フルチカゾンプロピオン酸エステル：分解点 約 273℃

本剤は「日局 12」融点測定法 第 1 法により融点を測定した結果、昇温により融解せずに徐々に着色後、収縮発泡を伴い分解した。

(5) 酸塩基解離定数

サルメテロールキシナホ酸塩：pKa=9.3

フルチカゾンプロピオン酸エステル：該当資料なし（本剤は水にほとんど溶けない）

(6) 分配係数（log P）

サルメテロールキシナホ酸塩：

pH	log P（1-オクタノール/水系）
9.2	3.2
7.4	2.0
4.0	0.6

フルチカゾンプロピオン酸エステル：4.6（pH 7.0、1-オクタノール/水系）

(7) その他の主な示性値

1) 比旋光度

サルメテロールキシナホ酸塩：本剤のジメチルスルホキシド溶液（1→50）は旋光性を示さない。

フルチカゾンプロピオン酸エステル： $[\alpha]_D^{20}$ ： +50～56°（アセトン及び水分を換算したもの
0.25g、アセトニトリル 50mL、測定管 100mm）

2) pH

サルメテロールキシナホ酸塩：本剤の飽和水溶液の pH は約 8 である。

フルチカゾンプロピオン酸エステル：該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

サルメテロールキシナホ酸塩

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期 保存試験	25°C/75%RH (暗所)	褐色ガラスビン (密栓)	36 ヶ月	変化なし	
苛酷 試験	光	25°C、蛍光灯下 (1000lux)	シャーレ	1 ヶ月	性状 (着色) の変化、含量 の低下及び類縁物質の増 加が認められた。
	温度	65°C (暗所)	褐色ガラスビン (密栓)	3 ヶ月	変化なし
	温度 湿度	40°C/75%RH (暗所)	褐色ガラスビン (開栓)	6 ヶ月	変化なし
褐色ガラスビン (密栓)			6 ヶ月	変化なし	

フルチカゾンプロピオン酸エステル

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期 保存試験	25°C/75%RH (暗所)	褐色ガラスビン (密栓)	36 ヶ月	変化なし	
苛酷 試験	光	25°C、蛍光灯下 (1000lux)	無色ガラスビン (開栓)	1 ヶ月	変化なし
	温度	65°C (暗所)	褐色ガラスビン (密栓)	3 ヶ月	変化なし
	温度 湿度	40°C/75%RH (暗所)	褐色ガラスビン (開栓)	6 ヶ月	変化なし
			褐色ガラスビン (密栓)	6 ヶ月	変化なし

3. 有効成分の確認試験法

サルメテロールキシナホ酸塩： 赤外吸収スペクトル測定法
フルチカゾンプロピオン酸エステル： 呈色反応
沈殿反応
赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

サルメテロールキシナホ酸塩： 液体クロマトグラフィー
フルチカゾンプロピオン酸エステル： 液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

吸入

(2) 剤形の区別、外観及び性状

・アドエアディスカス

販売名	アドエア 100 ディスカス	28 吸入用、60 吸入用
	アドエア 250 ディスカス	28 吸入用、60 吸入用
	アドエア 500 ディスカス	28 吸入用、60 吸入用
剤形の区別	吸入粉末剤	
規格・含量 (1 ブリスター中)	100	250
	250	500
サルメテロールキシナホ酸塩	72.5µg (サルメテロールとして50µg)	
フルチカゾンプロピオン酸エステル	100µg	250µg
	500µg	
性状	白色の吸入粉末剤	
外観		

・アドエアエアゾール

販売名	アドエア 50 エアゾール 120 吸入用	アドエア 125 エアゾール 120 吸入用	アドエア 250 エアゾール 120 吸入用
剤形の区別	定量噴霧式エアゾール剤		
1 缶中の質量	12.0g		
規格・含量	50	125	250
サルメテロールキシナホ酸塩	1 缶中	5.8mg (サルメテロールとして4.0mg)	
	1 回噴霧中	36.3µg (サルメテロールとして25µg)	
フルチカゾンプロピオン酸エステル	1 缶中	8.0mg	20.0mg
	1 回噴霧中	50µg	125µg
性状	用時作動により一定量の薬液が噴霧される吸入エアゾール剤		
外観			

IV. 製剤に関する項目

(3) 製剤の物性

アドエアディスクス：ブリスターの内容物は白色の粉末である。
アドエアエアゾール：密封容器の中に懸濁液が充填されており、噴霧時に微細な霧状となる。

(4) 識別コード

本剤は、1ブリスター（1噴霧）中のフルチカゾンプロピオン酸エステル含量により以下が異なる。
・アドエアディスクス：中心ラベル上半分の色
（100ディスクス：ピンク色 250ディスクス：紫色 500ディスクス：水色）
・アドエアエアゾール：ボンベのラベル
（50エアゾール：黄色地に黒字で「50」 125エアゾール：緑色地に白字で「125」
250エアゾール：茶色地に白字で「250」）

(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

該当しない

(6) 無菌の有無

本剤は無菌製剤ではない。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

アドエアディスクス：

販売名	アドエア 100 ディスクス 28 吸入用、60 吸入用	アドエア 250 ディスクス 28 吸入用、60 吸入用	アドエア 500 ディスクス 28 吸入用、60 吸入用
1ブリスター中の サルメテロールキシナホ酸塩/ フルチカゾンプロピオン酸エ ステル含量	72.5µg (サルメテロール として 50µg) /100µg	72.5µg (サルメテロール として 50µg) /250µg	72.5µg (サルメテロール として 50µg) /500µg

アドエアエアゾール：

販売名	アドエア 50 エアゾール 120 吸入用	アドエア 125 エアゾール 120 吸入用	アドエア 250 エアゾール 120 吸入用	
1 缶中の質量	12.0g			
サルメテロールキシナホ酸塩含量	1 缶中	5.8mg (サルメテロールとして 4.0mg)		
	1 回噴霧中	36.3µg (サルメテロールとして 25µg)		
フルチカゾンプロピオン酸エ ステル含量	1 缶中	8.0mg	20.0mg	40.0mg
	1 回噴霧中	50µg	125µg	250µg

(2) 添加物

アドエアディスクス：乳糖水和物（夾雑物として乳蛋白を含む）

アドエアエアゾール：1,1,1,2-テトラフルオロエタン

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

ディスクス：

アドエア 100 ディスクス、アドエア 250 ディスクス、アドエア 500 ディスクス

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25°C/ 60%RH	アルミニウム袋（オーバーラップ包装）	24 ヶ月	変化なし	
加速試験	40°C/ 75%RH	アルミニウム袋（オーバーラップ包装）	6 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	温度 湿度	40°C/ 75%RH	吸入器 （オーバーラップ包装なし）	6 ヶ月	6 ヶ月時点で類縁物質の増加（100 製剤及び 500 製剤）及びサルメテロール含量の低下（500 製剤）が認められた。その他の試験項目では変化は認められなかった。
	温度	50°C/ 湿度調整 せず	吸入器 （オーバーラップ包装なし）	3 ヶ月	3 ヶ月時点でサルメテロール含量の低下（500 製剤）が認められた。その他の試験項目では変化は認められなかった。
	温度 湿度	30°C/ 65%RH(暗所)	アルミニウムブリスター入りの吸入器 （オーバーラップ包装なし）	24 ヶ月	変化なし

測定項目：含量、性状、類縁物質、製剤均一性、微粒子量、微生物限度（長期保存試験で実施）

室温、アルミニウム袋（最終包装形態）に入れて保存する限り、24 ヶ月まで安定であることが確認された。

エアゾール：

アドエア 50 エアゾール、アドエア 125 エアゾール、アドエア 250 エアゾール

試験区分	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/ 60%RH	24 ヶ月	変化なし
加速試験	40°C/ 75%RH	6 ヶ月	変化なし

測定項目：含量、性状、類縁物質、製剤均一性、微粒子量、微生物限度（長期保存試験で実施）

室温で保存する限り、24 ヶ月まで安定であることが確認された。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

8. 溶出性

該当しない

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

ディスクス：紫外可視吸光度測定法

エアゾール：赤外吸収スペクトル測定法

11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

12. 力価

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

サルメテロールキシナホ酸塩及びフルチカゾンプロピオン酸エステルそれぞれの製造工程における中間体、副生成物又は分解物の混在が予想される。

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

「XⅢ. 備考 その他の関連資料」の項参照

15. 刺激性

該当資料なし

16. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 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）

（参考）

ディスカス	100	250	500
エアゾール	50	125	250
気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）	○	○	○
慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）	-	○	-

○：効能あり、-：効能なし

5. 効能又は効果に関連する注意

〈気管支喘息〉

5.1 患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に対し、次の注意を与えること。

本剤は発現した発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性の発作に対しては使用しないこと。

[8.1、8.3、8.10 参照]

5.2 本剤の投与開始前には、患者の喘息症状を比較的安定な状態にしておくこと。特に、喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態のときには原則として本剤は投与しないこと。

〈慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解〉

5.3 本剤は増悪時の急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。[8.1、8.3 参照]

（解説）

5.1 本剤は、吸入ステロイド剤であるフルチカゾンプロピオン酸エステルと長時間作動型吸入 β_2 刺激剤であるサルメテロールの配合剤である。短時間作動型吸入 β_2 刺激剤などの気管支拡張薬や経口・静注のステロイド剤と異なり、急性発作時に投与しても即効性の効果は期待できない。

急性の発作に対しては、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤（吸入用サルブタモール硫酸塩）などの他の適切な薬剤を使用するよう、患者もしくは保護者又はそれに代わり得る者に指導すること。

また、本剤は吸入ステロイド剤と長時間作動型吸入 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。

なお、本邦の「喘息予防・管理ガイドライン 2018」²⁾では、成人気管支喘息の長期管理における薬物療法として、配合剤が治療ステップ 2～治療ステップ 4 の長期管理薬として位置づけられている。

「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2017」³⁾では、小児気管支喘息の長期管理に関する薬物療法プラン（6～15 歳）として、配合剤はステップ 3 及びステップ 4 の基本治療に位置付けられている。

〈参考〉喘息治療薬の分類

「喘息予防・管理ガイドライン 2018」²⁾において、喘息治療薬（または抗喘息薬）は、①長期管理のために継続的に使用する薬剤「長期管理薬（コントローラー）」と、②喘息の発作治療のために使用する「発作治療薬」の 2 つに分類される。

「長期管理薬」は、抗炎症薬（吸入ステロイド剤など）と長時間作用性気管支拡張薬（長時間作動型吸入 β_2 刺激剤など）に分けられるが、本剤は抗炎症薬と長時間作用性気管支拡張薬を共に含む長期管理薬となる。一方、「発作治療薬」には短時間作用性 β_2 刺激剤（吸入用サルブタモール硫酸塩など）などがある。

5.2 本剤は既に発現している発作を速やかに軽減させる薬剤ではないため、喘息発作重積状態*、喘息の急激な悪化状態においては本剤の投与は行わないこと。このような状態の患者に対しては以下の治療を行うことが必要である。

喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態にある患者への対応：

短時間作動型吸入 β_2 刺激薬あるいは全身性ステロイド剤の投与、酸素吸入、エピネフリン皮下注射等、速効性が期待される処置を行い、悪化状態を改善することが必要である。

*** 喘息発作重積状態：**

重篤な急性喘息発作、喘息発作のため苦しくて臥位になれない状態、気管支拡張薬の初期治療に反応しない高度の気流制限の認められる状態と定義される。患者は疲労し、起坐呼吸、発汗、副呼吸筋の使用を認め、会話がとぎれとぎれである。頻呼吸（30/分以上）や頻脈（120/分以上）、奇脈を伴うことが多い。（中略）ステロイド薬の全身投与が必要であるが、ただちには改善しないので、場合により挿管による人工呼吸管理が必要である。

5.3 本剤は慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解を目的として継続的に使用されるべき薬剤であるため、毎日規則正しく使用すること。

増悪時に投与しても即効性の効果は期待できない。増悪時の急性期治療を目的とする場合には、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤などの気管支拡張薬や経口・静注のステロイド剤などにより適切な処置を行うこと。

「COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン第5版」⁴⁾では、FEV₁の低下だけではなく、症状の程度や増悪の頻度を加味した重症度を総合的に判断したうえで治療法を選択すること、ACO（asthma and COPD overlap）では喘息病態に対し吸入ステロイド剤と長時間作用性吸入 β_2 刺激剤を含む長時間作用性気管支拡張薬を併用することが推奨されている。

2. 用法及び用量

〈気管支喘息〉

成人

通常、成人には1回サルメテロールとして50 μ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして100 μ gを1日2回吸入投与する。

- ・アドエア 100 ディスカス 1回1吸入
- ・アドエア 50 エアゾール 1回2吸入

なお、症状に応じて以下のいずれかの用法・用量に従い投与する。

1回サルメテロールとして50 μ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして250 μ gを1日2回吸入投与

- ・アドエア 250 ディスカス 1回1吸入
- ・アドエア 125 エアゾール 1回2吸入

1回サルメテロールとして50 μ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして500 μ gを1日2回吸入投与

- ・アドエア 500 ディスカス 1回1吸入
- ・アドエア 250 エアゾール 1回2吸入

(参考)

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

小児

小児には、症状に応じて以下のいずれかの用法・用量に従い投与する。

1回サルメテロールとして25 μ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして50 μ gを1日2回吸入投与

・アドエア 50 エアゾール 1回1吸入

1回サルメテロールとして50 μ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして100 μ gを1日2回吸入投与

・アドエア 100 ディスカス 1回1吸入

・アドエア 50 エアゾール 1回2吸入

(参考)

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

〈慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解〉

成人には、1回サルメテロールとして50 μ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして250 μ gを1日2回吸入投与する。

・アドエア 250 ディスカス 1回1吸入

・アドエア 125 エアゾール 1回2吸入

(参考)

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈気管支喘息〉

症状の緩解がみられた場合は、治療上必要最小限の用量で本剤を投与し、必要に応じ吸入ステロイド剤への切り替えも考慮すること。

V. 治療に関する項目

(解説)

本剤の継続投与により、患者の喘息症状の緩解がみられた場合は、治療上必要最小限の用量への減量、つまり本剤をより低用量製剤へ変更（アドエア 500 ディスカス→アドエア 250 ディスカス→アドエア 100 ディスカス）し、必要に応じて吸入ステロイド単剤への切り替えも考慮すること。なお、本剤をより低用量製剤へ変更あるいは吸入ステロイド単剤へ変更した際には、病態の悪化による喘息症状の悪化に注意すること。

「喘息予防・管理ガイドライン 2018」²⁾ の喘息の長期管理における重症度に対応した段階的薬物療法に、ステップダウンについて以下の記載がある。

ステップダウン：

喘息のコントロール良好状態が3～6か月間持続されたら、治療のステップダウンを試みる。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

<ディスカス及び 50 エアゾール>

該当しない

<125 エアゾール及び 250 エアゾール>

試験番号	内容	試験デザイン	健康被験者 又は 患者の診断名	試験期間 (投与期間)	施設数 場所
SFCB3022 ⁵⁾	エアゾールとディスカスとの同等性及び FP に対する優越性試験	多施設共同 無作為化 二重盲検 ダブルダミー 並行群間比較	成人可逆性 気道閉塞患者 (外国人)	16 週間 (12 週間)	69 施設 欧州 他 (10 カ国)
SFCB3023 ⁶⁾	エアゾールとディスカスとの同等性及び FP に対する優越性試験	多施設共同 無作為化 二重盲検 ダブルダミー 並行群間比較	成人可逆性 気道閉塞患者 (外国人)	16 週間 (12 週間)	61 施設 欧州 他 (13 カ国)
SFCB30005 ⁷⁾	長期投与試験	多施設共同 層別化 非盲検 長期投与	成人可逆性 気道閉塞患者 (外国人)	53～54 週間 (52 週間)	22 施設 カナダ

(すべて海外臨床試験)

(2) 臨床効果

1) 気管支喘息

a) 国内臨床試験成績（成人）

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

朝のピークフロー値の投与前値からの変化量 (L/min)

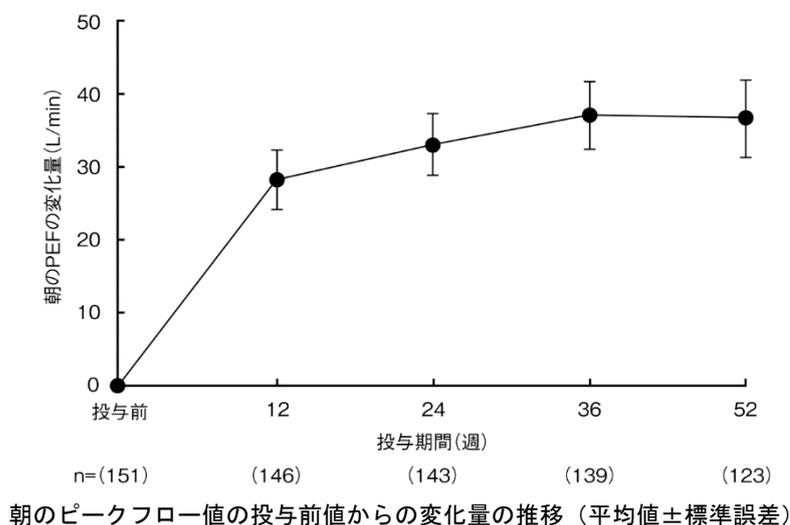
	変化量*	群間差 [95%信頼区間]
アドエア 250 ディスカス（サルメテロール 50 μ g/ フルチカゾンプロピオン酸エステル 250 μ g）（n=194）	29.8 \pm 2.80	13.4 [6.00, 20.86]
フルチカゾンプロピオン酸エステル 250 μ g と テオフィリン徐放製剤 200mg の併用（n=188）	16.3 \pm 2.83	

* : 調整済み平均値 \pm 標準誤差

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

8) 足立満ほか：アレルギー・免疫．2005；12（6）：922-36.

ii) 成人気管支喘息患者 151 例を対象にした長期投与試験⁹⁾において、アドエア 250 ディスカス（サルメテロール 50 μ g/フルチカゾンプロピオン酸エステル 250 μ g で開始し、症状に応じて適宜増減可）を 52 週間投与した時の結果は下図のとおりであった。



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

9) 大田健ほか：アレルギー・免疫．2007；14（5）：635-47.

V. 治療に関する項目

iii) 喘息治療薬を定期使用している成人気管支喘息患者 57 例に対して、既存の喘息治療薬をアドエア 100 ディスカス (サルメテロール 50 μ g/フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μ g) 1 日 2 回に切り替えて 8 週間投与した結果、5~8 週後の起床時 PEF が平均 16L/min 改善した。1 週間に症状が全くなかった患者の割合は、投与 8 週後に投与前の約 1.6 倍に増加した¹⁰⁾。

10) 石原享介ほか：アレルギー・免疫. 2007 ; 14 (5) : 648-57.

b) 国内臨床試験成績 (小児)

i) フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μ g/日服用中の小児気管支喘息患者 48 例に対する交叉比較試験¹¹⁾において、アドエア 50 エアゾール (サルメテロール 25 μ g/フルチカゾンプロピオン酸エステル 50 μ g) 1 吸入、又はサルメテロール 25 μ g とフルチカゾンプロピオン酸エステル 50 μ g の併用をそれぞれ 1 日 2 回、4 週間投与した時の結果は下表のとおりであった。さらに、交叉比較試験終了後、アドエア 50 エアゾール (サルメテロール 25 μ g/フルチカゾンプロピオン酸エステル 50 μ g) を 1 吸入、1 日 2 回、20 週間延長投与した結果、交叉比較試験終了時にみられた朝のピークフロー値の改善は投与期間を通して維持された¹²⁾。

朝のピークフロー値の投与前値からの変化量 (L/min)

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

* 調整済み平均値 \pm 標準誤差

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

11) 西間三馨ほか：日本小児アレルギー学会誌. 2008 ; 22 (2) : 293-6.

12) 西間三馨ほか：日本小児アレルギー学会誌. 2009 ; 23 (1) : 147-60.

ii) 小児気管支喘息患者 40 例に対する長期投与試験において、アドエア 50 エアゾール (サルメテロール 25 μ g/フルチカゾンプロピオン酸エステル 50 μ g) 2 吸入、1 日 2 回、24 週間投与した時の血漿コルチゾール値、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数に変動はみられなかった。また、朝のピークフロー値の投与前値からの変化量は 32.9L/min であった¹³⁾。

副作用は、振戦 2.5% (1/40 例) がみられた。

13) 西牟田敏之ほか：日本小児アレルギー学会誌. 2008 ; 22 (3) : 379-90.

c) 海外臨床試験成績（成人）

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

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

1) Kavuru M, et al. : J Allergy Clin Immunol. 2000 ; 105 (6Pt1) : 1108-16.

- ii) 成人気管支喘息患者に対する 12 週間の二重盲検比較試験¹⁴⁾において、アドエア 250 ディスカス（サルメテロール 50 μ g/フルチカゾンプロピオン酸エステル 250 μ g）はサルメテロール 50 μ g の単独投与あるいはフルチカゾンプロピオン酸エステル 250 μ g の単独投与（それぞれ 1 日 2 回）に比し、有意差が認められた（本剤による投与前値からの変化量：朝のピークフロー値 53.5L/min 増加）。

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

14) Shapiro G, et al. : Am J Respir Crit Care Med. 2000 ; 161 (2Pt1) : 527-34.

- iii) 成人気管支喘息患者に対する 28 週間の二重盲検比較試験¹⁵⁾において、アドエア 500 ディスカス（サルメテロール 50 μ g/フルチカゾンプロピオン酸エステル 500 μ g）はフルチカゾンプロピオン酸エステル 500 μ g の単独投与（それぞれ 1 日 2 回）に比し、有意差が認められた（本剤による投与前値からの変化量：朝のピークフロー値 35L/min 増加）。

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

15) Aubier M, et al. : Respir Med. 1999 ; 93 (12) : 876-84.

- iv) 吸入ステロイド剤未使用患者からベクロメタゾンプロピオン酸エステル 1000 μ g 等量/日までを使用している多様な重症度の成人気管支喘息患者 3,416 例を対象にアドエアディスクを 52 週間漸増投与した結果、「喘息コントロール」の 7 項目^{注)}（喘息症状、発作治療薬の使用、肺機能、夜間覚醒、喘息の増悪、救急受診及び副作用）のうち 6 項目以上達成した患者（ウェルコントロール）は 71%、7 項目全て達成した患者（トータルコントロール）は 41%であった¹⁶⁾。

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

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

16) Bateman ED, et al. : Am J Respir Crit Care Med. 2004 ; 170 (8) : 836-44.

2) 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解

a) 国内臨床試験成績

慢性閉塞性肺疾患患者 227 例に対する二重盲検比較試験¹⁷⁾において、サルメテロール 50 μ g を 1 日 2 回、4~12 週間投与した後にアドエア 250 ディスカス（サルメテロール 50 μ g/フルチカゾンプロピオン酸エステル 250 μ g）を 1 日 2 回、4~12 週間投与した結果、サルメテロール投与時をベースラインとした本剤投与 4 週時における朝の FEV₁ の改善量（平均値±標準偏差 [95%信頼区間]）は 0.022±0.1133L [0.0068, 0.0364] であり、有意な改善が認められた。

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

17) 一ノ瀬正和ほか：呼吸. 2008 ; 27 (11) : 1091-100.

b) 海外臨床試験成績

i) 慢性閉塞性肺疾患患者 723 例に対する 24 週間の二重盲検比較試験¹⁸⁾において、アドエア 250 ディスカス (サルメテロール 50 μ g/フルチカゾンプロピオン酸エステル 250 μ g) はプラセボ、サルメテロールあるいはフルチカゾンプロピオン酸エステルに比し肺機能を有意に改善した (本剤によるベースラインからの改善: 朝の FEV₁ 0.165L 増加)。

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

18) Hanania NA, et al. : Chest. 2003 ; 124 (3) : 834-43.

ii) 慢性閉塞性肺疾患患者 1,050 例に対する 24 週間の二重盲検比較試験において、アドエア 250 ディスカス (サルメテロール 50 μ g/フルチカゾンプロピオン酸エステル 250 μ g) はサルメテロールに比し肺機能を有意に改善した (本剤によるベースラインからの改善: 朝の FEV₁ 0.060L 増加)。また、アドエアディスクス及びサルメテロールにおいて呼吸困難 (Baseline dyspnea index と Transition dyspnea index を用いて評価) の改善がみられたが、投与群間に有意差はなかった。

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

iii) 慢性閉塞性肺疾患患者に対する 52 週間の二重盲検比較試験 2 試験において、アドエア 250 ディスカス (サルメテロール 50 μ g/フルチカゾンプロピオン酸エステル 250 μ g) はサルメテロールに比し中等度又は重度の慢性閉塞性肺疾患の増悪の回数を有意に減少させた (本剤のサルメテロールに対する中等度又は重度の増悪回数の減少率: 30.4%、30.5%)。

慢性閉塞性肺疾患の増悪^{注1)}に対する効果

海外臨床試験	薬剤	症例数	慢性閉塞性肺疾患の増悪	
			発現頻度 (回/年)	リスク比 ^{注2)} [95%信頼区間] (p 値)
試験 1	アドエア 250 ディスカス	385	1.10	0.696 [0.583, 0.831] (p<0.001)
	サルメテロール	393	1.59	
試験 2 ¹⁹⁾	アドエア 250 ディスカス	391	1.06	0.695 [0.582, 0.830] (p<0.001)
	サルメテロール	385	1.53	

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

注 2) アドエア/サルメテロール比

試験 1 の副作用発現頻度は、アドエアディスクス投与群で 12% (49/394 例) であった。主な副作用は、咽頭痛 3% (13/394 例) であった。

試験 2 の副作用発現頻度は、アドエアディスクス投与群で 15% (60/394 例) であった。主な副作用は、咽頭痛 6% (25/394 例) 及び発声障害 3% (10/394 例) であった。

19) Ferguson GT, et al. : Respir Med. 2008 ; 102 (8) : 1099-108.

(3) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験

日本人健康成人 16 例に、アドエア 250 ディスカスを 4 吸入（サルメテロール 200 μ g/フルチカゾンプロピオン酸エステル 1000 μ g）を単回投与したところ、血清中コルチゾール濃度及び尿中コルチゾール排泄量は、フルチカゾンプロピオン酸エステル 1000 μ g 投与時と本剤投与時との間に有意差は認められなかった。脈拍数、血漿中カリウム濃度、収縮期血圧、拡張期血圧、QTc はサルメテロール 200 μ g 投与時との間に有意差は認められなかった。アドエア 250 ディスカスを単回投与した時に、有害事象の発現はなく、臨床検査値も臨床的に問題となる異常は認められなかった。

注) 各成分の血中濃度を測定するため、臨床推奨用量よりも高用量を投与した（「2. 用法及び用量」参照）。

2) 反復投与試験

日本人及び欧米人成人気管支喘息患者各 12 例に対して、アドエア 250 ディスカスを 1 日 2 回 14 日間反復投与したところ、脈拍数、QTc、FEV₁ 及び血清中カリウム濃度に顕著な違いは認められなかった。血清中コルチゾール AUC₀₋₂₄、脈拍数、QTc 及び血清中カリウム濃度は日本人と欧米人の間で違いは認められず、FEV₁ 増加量は類似していた²⁰⁾。

20) 笹木直人ほか：アレルギー，2005；54（8. 9）：1032.

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

a) 気管支喘息

i) 配合単剤又は併用療法との比較（海外臨床試験）

- ①気管支喘息患者 335 例に対する二重盲検比較試験において、プラセボ、アドエア 100 ディスカス、サルメテロール 50 μ g、フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μ g を 1 日 2 回 12 週間投与した。アドエア 100 ディスカスは、1 日目から呼吸機能改善効果を示し、試験継続率、来院時の FEV₁、投与 1 週目における FEV₁AUC₀₋₁₂、朝及び夜の PEF、AQLQ（Asthma Quality Life of Questionnaire）において、プラセボ、サルメテロール 50 μ g 及びフルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μ g に対して有意に優れた有効性を示した¹⁾。
- ②気管支喘息患者 337 例に対する比較試験において、プラセボ、アドエア 250 ディスカス、サルメテロール 50 μ g、フルチカゾンプロピオン酸エステル 250 μ g を 1 日 2 回 12 週間投与した。アドエア 250 ディスカスは試験継続率、来院時の FEV₁、投与 1 週目における FEV₁AUC₀₋₁₂、朝及び夜の PEF、AQLQ（Asthma Quality Life of Questionnaire）において、プラセボ、サルメテロール 50 μ g 及びフルチカゾンプロピオン酸エステル 250 μ g に対して有意に優れた有効性を示した¹⁴⁾。
- ③気管支喘息患者 503 例に対する二重盲検比較試験において、アドエア 500 ディスカス、サルメテロール 50 μ g＋フルチカゾンプロピオン酸エステル 500 μ g、フルチカゾンプロピオン酸エステル 500 μ g を 1 日 2 回 12 週間投与した。アドエア 500 ディスカスは、朝の PEF においてフルチカゾンプロピオン酸エステル 500 μ g に対して有意に優れた有効性を示し、サルメテロールとフルチカゾンプロピオン酸エステルの併用群と比較しても同様の改善を示した。また、夜の PEF、朝及び夜の PEF 予測値に対する割合、来院時の FEV₁ 及びその予測値に対する割合、喘息症状、発作治療薬使用回数においても同様の改善を示した¹⁵⁾。

④日本人喘息患者 18 例及び欧米人喘息患者 17 例に対して、アドエア 250 ディスカスを 1 日 2 回 14 日間反復投与して、同量のサルメテロール/フルチカゾンプロピオン酸エステル配合単剤の併用療法との同等性を検討したところ、FEV₁ 改善量に日本人と欧米人の間で違いは認められなかった²¹⁾。

1) Kavuru M, et al. : J Allergy Clin Immunol. 2000 ; 105 (6Pt1) : 1108-16.

14) Shapiro G, et al. : Am J Respir Crit Care Med. 2000 ; 161 (2Pt1) : 527-34.

15) Aubier M, et al. : Respir Med. 1999 ; 93 (12) : 876-84.

21) Kawai M, et al. : Respir Med. 2007 ; 101 (12) : 2488-94.

ii) ディスカス製剤とエアゾール製剤（海外臨床試験）

①気管支喘息患者 497 例に対する二重盲検比較試験において、アドエア 50 エアゾール 1 回 2 吸入又はアドエア 100 ディスカス 1 回 1 吸入又はフルチカゾンプロピオン酸エステル 50 μ g 1 回 2 吸入 (100 μ g) を 1 日 2 回 12 週間投与した。投与 1~12 週の朝の PEF、無症状期間、発作治療薬未使用日数の割合はアドエア 50 エアゾール 2 吸入とアドエア 100 ディスカス 1 吸入の両群で投与前と比較して改善し、両群で同等であり、両群ともフルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μ g に対して有意に優れた有効性を示した⁵⁾。

②気管支喘息患者 510 例に対する二重盲検比較試験において、アドエア 250 エアゾール 1 回 2 吸入又はアドエア 500 ディスカス 1 回 1 吸入又はフルチカゾンプロピオン酸エステル 250 μ g 1 回 2 吸入 (500 μ g) を 1 日 2 回 12 週間投与した。投与 1~12 週の朝の PEF、無症状期間、発作治療薬未使用日数の割合はアドエア 250 エアゾール 2 吸入とアドエア 500 ディスカス 1 吸入の両群で投与前と比較して改善し、両群で同等であり、両群ともフルチカゾンプロピオン酸エステル 500 μ g に対して有意に優れた有効性を示した⁶⁾。

③小児気管支喘息患者 (4~11 歳) 428 例に対する二重盲検比較試験において、アドエア 50 エアゾール 1 回 2 吸入又はアドエア 100 ディスカス 1 回 1 吸入を 1 日 2 回 12 週間投与した。投与 1~12 週の朝の PEF はアドエア 50 エアゾール 2 吸入とアドエア 100 ディスカス 1 吸入の両群で投与前と比較して改善し、両群で同等であった²²⁾。

5) Bateman ED, et al. : Respir Med. 2001 ; 95 (2) : 136-46.

6) Van Noord JA, et al. : Clin Drug Invest. 2001 ; 21 (4) : 243-55.

22) Bracamonte T, et al. : Clin Drug Invest. 2005 ; 25 (1) : 1-11.

iii) 対照薬との比較（海外臨床試験）

気管支喘息患者 447 例に対する二重盲検比較試験において、アドエア 100 ディスカス (1 日 2 回) + モンテルカストナトリウムのプラセボ (1 日 1 回) もしくはフルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μ g (1 日 2 回) + モンテルカスト 10mg (1 日 1 回) を 12 週間投与した。アドエア 100 ディスカス + モンテルカストナトリウムのプラセボはフルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μ g + モンテルカストナトリウム 10mg に比較して、朝及び夜の PEF、来院時の FEV₁、発作治療薬未使用日数の割合及び発作治療薬使用回数において有意な改善を示した²³⁾。

23) Nelson HS, et al. : J Allergy Clin Immunol. 2000 ; 106 (6) : 1088-95.

iv) 対照薬との比較（国内臨床試験）

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

朝のピークフロー値の投与前値からの変化量 (L/min)

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

* 調整済み平均値 \pm 標準誤差

8) 足立満ほか：アレルギー・免疫。2005；12（6）：922-36.

v) 喘息コントロール達成率（海外臨床試験）

吸入ステロイド剤未使用患者からベクロメタゾンプロピオン酸エステル 1000 μ g 等量/日までを使用している多様な成人気管支喘息患者 3,416 例に対する二重盲検比較試験において、アドエア 100 ディスカス又はアドエア 250 ディスカス、もしくはフルチカゾンプロピオン酸エステル 100 又は 250 μ g（いずれも 1 日 2 回）の投与を開始し、コントロールが得られるまで 12 週間隔で投与量を漸増し、52 週間投与した（漸増期間+維持期間）。最高用量はアドエア 500 ディスカス、もしくはフルチカゾンプロピオン酸エステル 500 μ g（いずれも 1 日 2 回）とした。「喘息コントロール」の 7 項目（喘息症状、発作治療薬の使用、肺機能、夜間覚醒、喘息の増悪、救急受診及び副作用）を事前に評価項目として定義し、7 項目のうち 6 項目以上達成を「ウェルコントロール」、7 項目全て達成を「トータルコントロール」とした。漸増期間中の本剤による「ウェルコントロール」達成率は 63%、「トータルコントロール」達成率は 31%で本剤はフルチカゾンプロピオン酸エステルと比較して有意に優れた喘息コントロールの達成を示し、維持期間における各達成率はそれぞれ 71%、41%であった。また、本剤による喘息コントロールはフルチカゾンプロピオン酸エステルと比較して有意に早く、低い用量で達成可能であった。本剤投与により、患者の QOL は改善し 61%の患者において喘息の QOL への影響が消失又はほとんど消失した¹⁶⁾。

16) Bateman ED, et al. : Am J Respir Crit Care Med. 2004；170（8）：836-44.

b) 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）

i) 配合単剤との比較（海外臨床試験）

①中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患患者 723 例に対する二重盲検比較試験において、プラセボ、アドエア 250 ディスカス、サルメテロール 50 μ g、フルチカゾンプロピオン酸エステル 250 μ g を 1 日 2 回 24 週間投与した。アドエア 250 ディスカスは朝の投薬前の FEV₁ を 165mL 改善し、プラセボ（1mL）、サルメテロール（91mL）と比較して有意に優れていた。また各薬剤投与 2 時間後の FEV₁ を 281mL 改善し、プラセボ（58mL）、フルチカゾンプロピオン酸エステル 250 μ g（147mL）と比較して有意に優れていた¹⁸⁾。

②試験前 1 年間に慢性閉塞性肺疾患の増悪を 1 回以上経験した重症の慢性閉塞性肺疾患患者 782 例に対する二重盲検比較試験において、アドエア 250 ディスカスもしくはサルメテロール 50 μ g を 12 ヶ月間投与した。アドエア 250 ディスカスはサルメテロール 50 μ g と比較して中等度又は重度の慢性閉塞性肺疾患の増悪（1 年あたりの発現頻度）を 30.5%低下させた（アドエア 250 ディスカス 1.06 回/年/患者、サルメテロール 50 μ g 1.53 回/年/患者）¹⁹⁾。

③中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患患者 176 例に対する二重盲検比較試験において、プラセボ、アドエア 250 ディスカス、サルメテロール 50 μ g を 1 日 2 回 8 週間投与した。アドエア 250 ディスカスはプラセボに比べて 8 週間後の投薬前の呼吸機能 (FEV₁、IC)、投薬後の機能的残気量及び運動耐容時間改善効果が、サルメテロール 50 μ g に比べて投薬前の呼吸機能 (FEV₁、IC) に対する改善効果が有意に優れていた²⁴⁾。

18) Hanania NA, et al. : Chest. 2003 ; 124 (3) : 834-43.

19) Ferguson GT, et al. : Respir Med. 2008 ; 102 (8) : 1099-108.

24) O'Donnell DE, et al. : Chest. 2006 ; 130 (3) : 647-56.

ii) 他剤との比較 (海外臨床試験)

慢性閉塞性肺疾患患者 365 例に対する二重盲検比較試験において、アドエア 250 ディスカス 1 日 2 回、もしくは短時間作用型の抗コリン薬と短時間作用型吸入 β_2 刺激薬の配合剤 (イプラトロピウム 36 μ g/サルブタモール 206 μ g) 1 日 4 回 8 週間投与した。アドエア 250 ディスカスはイプラトロピウム・サルブタモール配合剤に比べ朝の投薬前の FEV₁、朝の PEF、息切れスコアを有意に改善した²⁵⁾。

25) Donohue JF, et al. : Treat Respir Med. 2004 ; 3 (3) : 173-81.

3) 安全性試験

a) 気管支喘息

i) 国内臨床試験 (成人)

成人気管支喘息患者 151 例にアドエア 250 ディスカス (症状に応じて適宜増減可) を 1 日 2 回 52 週間投与し、有効性と安全性を検討した⁹⁾。その結果、副作用は 38 例 (25.2%) に認められたが、重度な副作用はなく、副作用による投与中止は 2 例のみであった。試験薬投与開始後 12 週間以内の発現率が 15.9% と最も高く、その後発現率の増加は認められなかった。主な副作用は口腔カンジダ症 (9.9%)、嘔声 (8.6%) であった。また、血漿コルチゾール値の幾何平均値は投与開始前が 11.9 μ g/dL (95%信頼限界 11.09-12.81 μ g/dL, n=143)、投与開始 52 週後/中止時が 11.9 μ g/dL (95%信頼限界 10.84-13.04 μ g/dL, n=137) で大きな変動は認められなかった。朝のピークフロー値の平均変化量は 52 週目では 37L/min であった。

9) 大田健ほか : アレルギー・免疫. 2007 ; 14 (5) : 635-47.

ii) 国内臨床試験 (小児)

小児気管支喘息患者 51 例 (安全性解析症例) にアドエア 50 エアゾール 1 回 1 吸入 1 日 2 回を 4 週間と延長投与期間 20 週間投与し、延長投与期間中に肝機能検査異常が 1 例報告された。投与前後の血圧・脈拍数、12 誘導心電図検査に変動は見られなかった¹²⁾。

小児気管支喘息患者 40 例にアドエア 50 エアゾール 1 回 2 吸入 1 日 2 回を 24 週間投与し、振戦 1 例が報告された。24 週間投与前後の血圧・脈拍数、12 誘導心電図検査、朝の血漿コルチゾール値に変動は見られなかった¹³⁾。

12) 西間三馨ほか : 日本小児アレルギー学会誌. 2009 ; 23 (1) : 147-60.

13) 西牟田敏之ほか : 日本小児アレルギー学会誌. 2008 ; 22 (3) : 379-90.

iii) 海外臨床試験 (成人)

気管支喘息患者 503 例にアドエア 500 ディスカス、フルチカゾンプロピオン酸エステル 500 μ g とサルメテロール 50 μ g、もしくはフルチカゾンプロピオン酸エステル 500 μ g 1 日 2 回を長期 (28 週間) 投与し、血清中及び 24 時間尿中コルチゾールを測定した結果、いずれの群でも血清中及び尿中のコルチゾールの変動を認めず、3 群間に差は認められなかった¹⁵⁾。

15) Aubier M, et al. : Respir Med. 1999 ; 93 (12) : 876-84.

iv) 海外臨床試験（成人）

気管支喘息患者 325 例にアドエア 50 エアゾール、アドエア 125 エアゾール、アドエア 250 エアゾール 1 回 2 吸入 1 日 2 回を長期（52 週間）投与し、24 時間尿中コルチゾールを測定した結果、いずれの群でも尿中コルチゾールの変動は認めず、3 群間に差は認められなかった⁷⁾。

7) Cowie RL, et al. : Clin Ther. 2007 ; 29 (7) : 1390-402.

v) 海外臨床試験（小児）

小児気管支喘息患者（4～11 歳）428 例にアドエア 50 エアゾール 1 回 2 吸入又はアドエア 100 ディスカス 1 回 1 吸入を 1 日 2 回 12 週間投与し、10 例（2.3%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された²²⁾。

22) Bracamonte T, et al. : Clin Drug Invest. 2005 ; 25 (1) : 1-11.

b) 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）

i) 国内臨床試験

中等症から重症の慢性閉塞性肺疾患患者 230 例にアドエア 250 ディスカスを 1 日 2 回 4～12 週間投与し、20.4%（47/230 例）に副作用が認められた。主な副作用は発声障害 10%（23/230 例）、口腔カンジダ症 4.3%（10/230 例）であった。これらのうち中等度のカンジダ症 1 件を除いて全て軽度の副作用であり、重篤な副作用は認められなかった¹⁷⁾。

17) 一ノ瀬正和ほか：呼吸. 2008 ; 27 (11) : 1091-100.

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

アドエアの再審査期間中（平成 19 年 4 月 18 日～平成 29 年 4 月 17 日）に実施された使用成績調査、特定使用成績調査（特別調査）及び製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）の結果は次のとおりであった。

a) 使用成績調査及び特定使用成績調査（特別調査）

使用成績調査（本剤の使用実態下での調査）																					
調査方法	中央登録方式																				
収集症例数	2,008例																				
観察期間	本剤投与開始後 6 ヶ月																				
結果	<p>安全性 安全性解析対象1,940 例のうち、副作用発現割合は3.8%（74/1,940 例）であり、承認時までの気管支喘息患者を対象とした国内臨床試験における副作用発現割合17.4%（75/432例）に比べて高くなかった。</p> <p>有効性 有効性解析対象症例1,775 例のうち、「改善」と判定された症例は1,566 例、「不変」又は「悪化」と判定された症例は209 例であり、有効率（「改善」と判定された症例の割合）は88.2%（1,566/1,775 例）であった。（担当医師が本剤投与開始時から観察期間終了時〔投与を中止した場合は投与中止時〕までの自他覚症状の経過、喘息コントロールテスト〔ACT〕のスコアの推移、肺機能の推移等を総合的に評価し、「改善」、「不変」、「悪化」の3段階、「判定不能」を含む4区分で判定した）</p> <p>有効性解析対象のうち、肺機能検査値の前後比較が可能であった症例における本剤投与前後の肺機能検査値の平均値は以下の表のとおりであった。</p>																				
	<p style="text-align: center;">本剤投与前後における肺機能検査値</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">解析対象症例数</th> <th colspan="2">肺機能検査値</th> </tr> <tr> <th>投与前</th> <th>投与後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FVC</td> <td>275</td> <td>2.63 L</td> <td>2.81 L</td> </tr> <tr> <td>FEV₁</td> <td>274</td> <td>1.84 L</td> <td>2.05 L</td> </tr> <tr> <td>PEF</td> <td>210</td> <td>276.93 L/min</td> <td>318.00 L/min</td> </tr> </tbody> </table>					解析対象症例数	肺機能検査値		投与前	投与後	FVC	275	2.63 L	2.81 L	FEV ₁	274	1.84 L	2.05 L	PEF	210	276.93 L/min
	解析対象症例数	肺機能検査値																			
		投与前	投与後																		
FVC	275	2.63 L	2.81 L																		
FEV ₁	274	1.84 L	2.05 L																		
PEF	210	276.93 L/min	318.00 L/min																		
特定使用成績調査 I																					
長期使用（気管支喘息）に関する調査	調査方法	中央登録方式																			
	収集症例数	981例																			
	観察期間	本剤投与開始後1 年																			
	結果	<p>安全性 安全性解析対象928 例のうち、副作用発現割合は10.0%（93/928 例）であり、承認時までの国内長期臨床試験における副作用発現割合25.2%（38/151 例）に比べて高くなかった。</p> <p>重点調査事項 安全性解析対象 928 例のうち、「副腎皮質機能への影響」に関連した有害事象として、1 例に副腎機能不全及び血中コルチゾール減少が、「骨代謝への影響」に関連した有害事象として、骨粗鬆症 1 件が認められ、いずれも副作用であった。本調査における発現割合はいずれも 0.1%（1/928 例）と低かった。白内障及び緑内障に関連した有害事象は認められなかった。</p> <p>有効性 有効性解析対象症例858 例のうち、「改善」と判定された症例は621 例、「不変」又は「悪化」と判定された症例は237例であり、有効率（「改善」と判定された症例の割合）は72.4%（621/858 例）であった。有効性の評価は、調査担当医師が本剤投与開始</p>																			

	結果 (続き)	<p>時から観察期間終了時（投与を中止した場合は投与中止時）までの自他覚症状の経過、ACT のスコアの推移、肺機能の推移等を総合的に評価し、「改善」、「不変」、「悪化」の3 段階、「判定不能」を含む4 区分で判定した。</p> <p>有効性解析対象のうち、各肺機能検査値の前後比較が可能であった症例における本剤投与前後の肺機能検査値の平均値は以下の表のとおりであった。</p> <table border="1" data-bbox="507 412 1382 640"> <thead> <tr> <th colspan="4">本剤投与前後における肺機能検査値</th> </tr> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">解析対象症例数</th> <th colspan="2">肺機能検査値</th> </tr> <tr> <th>投与前</th> <th>投与後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FVC</td> <td>248</td> <td>2.81 L</td> <td>2.87 L</td> </tr> <tr> <td>FEV₁</td> <td>248</td> <td>1.91 L</td> <td>2.02 L</td> </tr> <tr> <td>PEF</td> <td>70</td> <td>318.35 L/min</td> <td>343.05 L/min</td> </tr> </tbody> </table>	本剤投与前後における肺機能検査値					解析対象症例数	肺機能検査値		投与前	投与後	FVC	248	2.81 L	2.87 L	FEV ₁	248	1.91 L	2.02 L	PEF	70	318.35 L/min	343.05 L/min
本剤投与前後における肺機能検査値																								
	解析対象症例数	肺機能検査値																						
		投与前	投与後																					
FVC	248	2.81 L	2.87 L																					
FEV ₁	248	1.91 L	2.02 L																					
PEF	70	318.35 L/min	343.05 L/min																					
特定使用成績調査 II																								
小児に対する調査	調査方法	中央登録方式																						
	収集症例数	283例																						
	観察期間	本剤投与開始後1 年																						
	結果	<p>安全性 安全性解析対象 270 例のうち、副作用発現割合は 1.1% (3/270 例) であり、承認時までの小児気管支喘息患者を対象とした国内臨床試験における副作用発現割合 2.2% (2/91 例) に比べて高くなかった。</p> <p>重点調査事項 安全性解析対象 270 例のうち、「副腎皮質機能への影響」に関連した有害事象、白内障及び緑内障に関連した有害事象の発現は認められなかった。「骨代謝への影響」に関連した有害事象として、橈骨骨折 1 件を収集したが、本剤との関連性は否定された。「神経系、筋骨格系及び循環器系の事象」に関連した有害事象として味覚異常及び動悸を各 1 例 1 件収集したが、発現割合はそれぞれ 0.4% (1/270 例) と低かった。</p> <p>有効性 有効性解析対象症例242 例のうち、「改善」と判定された症例は 231 例、「不変」又は「悪化」と判定された症例は 11例であり、有効率（「改善」と判定された症例の割合）は 95.5% (231/242 例) であった。有効性の評価は、調査担当医師が本剤投与開始時から観察期間終了時（投与を中止した場合は投与中止時）までの自他覚症状の経過、ACT のスコアの推移、肺機能の推移等を総合的に評価し、「改善」、「不変」、「悪化」の 3 段階、「判定不能」を含む 4 区分で判定した。</p> <p>有効性解析対象のうち、各肺機能検査値の前後比較が可能であった症例における本剤投与前後の肺機能検査値の平均値は以下の表のとおりであった。</p> <table border="1" data-bbox="507 1576 1382 1783"> <thead> <tr> <th colspan="4">本剤投与前後における肺機能検査値</th> </tr> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">解析対象症例数</th> <th colspan="2">肺機能検査値</th> </tr> <tr> <th>投与前</th> <th>投与後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FVC</td> <td>17</td> <td>2.11 L</td> <td>2.29 L</td> </tr> <tr> <td>FEV₁</td> <td>16</td> <td>1.77 L</td> <td>1.93 L</td> </tr> <tr> <td>PEF</td> <td>10</td> <td>209.08 L/min</td> <td>237.38 L/min</td> </tr> </tbody> </table>	本剤投与前後における肺機能検査値					解析対象症例数	肺機能検査値		投与前	投与後	FVC	17	2.11 L	2.29 L	FEV ₁	16	1.77 L	1.93 L	PEF	10	209.08 L/min	237.38 L/min
本剤投与前後における肺機能検査値																								
	解析対象症例数	肺機能検査値																						
		投与前	投与後																					
FVC	17	2.11 L	2.29 L																					
FEV ₁	16	1.77 L	1.93 L																					
PEF	10	209.08 L/min	237.38 L/min																					

V. 治療に関する項目

特定使用成績調査 III																																																																																										
長期使用（COPD）に関する調査	調査方法	中央登録方式																																																																																								
	収集症例数	1,882 例																																																																																								
	観察期間	本剤投与開始後 1 年																																																																																								
	安全性	<p>安全性解析対象 1,784 例のうち、副作用発現割合は 14.2%（253/1,784 例）であり、承認時までの COPD 患者を対象とした国内臨床試験における副作用発現割合 33.0%（116/352 例）に比べて高くなかった。</p> <p>重点調査事項 安全性解析対象 1,784 例のうち、画像診断で確認され、本剤との関連性が否定されなかった肺炎の発現割合は 4.1%（74/1,784 例）であった。承認時までの COPD 患者を対象とした国内臨床試験（投与期間 52 週間の臨床試験）において報告された肺炎の有害事象（15.6% [19/122 例]）、副作用（3.3% [4/122 例]）と比べ特段高いものではないと考えられた。</p> <p>有効性 有効性解析対象症例 1,620 例のうち、「改善」と判定された症例は 1,178 例、「不変」又は「悪化」と判定された症例は 442 例であり、有効率（「改善」と判定された症例の割合）は 72.7%（1,178/1,620 例）であった。有効性の評価は、調査担当医師が本剤投与開始時から観察期間終了時（投与を中止した場合は投与中止時）までの自他覚症状の経過、慢性閉塞性肺疾患に関する臨床的質問票（Clinical COPD Questionnaire、以下、「CCQ」）のスコアの推移、肺機能の推移等を総合的に評価し、「改善」、「不変」、「悪化」の 3 段階、「判定不能」を含む 4 区分で判定した。 また、有効性解析対象のうち、各肺機能検査値の前後比較が可能であった症例における本剤投与開始時及び観察期間終了時の肺機能検査値の平均値は以下の表のとおりであった。</p> <p style="text-align: center;">本剤投与前後における肺機能検査値</p>																																																																																								
	結果	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">解析対象症例数</th> <th colspan="2">肺機能検査</th> </tr> <tr> <th>本剤投与開始時</th> <th>観察期間終了時</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="6">FVC</td> <td>全体</td> <td>558</td> <td>2.87 L</td> <td>2.94 L</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">投与前重症度</td> <td>軽症（I期）</td> <td>91</td> <td>3.76 L</td> <td>3.64 L</td> </tr> <tr> <td>中等症（II期）</td> <td>238</td> <td>2.98 L</td> <td>3.05 L</td> </tr> <tr> <td>重症（III期）</td> <td>165</td> <td>2.49L</td> <td>2.65 L</td> </tr> <tr> <td>最重症（IV期）</td> <td>61</td> <td>2.08 L</td> <td>2.24 L</td> </tr> <tr> <td>不明</td> <td>3</td> <td>3.56 L</td> <td>3.28 L</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">FEV₁</td> <td>全体</td> <td>555</td> <td>1.48 L</td> <td>1.60 L</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">投与前重症度</td> <td>軽症（I期）</td> <td>90</td> <td>2.48 L</td> <td>2.53 L</td> </tr> <tr> <td>中等症（II期）</td> <td>237</td> <td>1.62 L</td> <td>1.74 L</td> </tr> <tr> <td>重症（III期）</td> <td>164</td> <td>1.01 L</td> <td>1.16 L</td> </tr> <tr> <td>最重症（IV期）</td> <td>61</td> <td>0.69 L</td> <td>0.85 L</td> </tr> <tr> <td>不明</td> <td>3</td> <td>2.77 L</td> <td>2.56 L</td> </tr> <tr> <td rowspan="6">1秒率</td> <td>全体</td> <td>554</td> <td>51.63%</td> <td>54.31%</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">投与前重症度</td> <td>軽症（I期）</td> <td>90</td> <td>66.56%</td> <td>69.69%</td> </tr> <tr> <td>中等症（II期）</td> <td>237</td> <td>56.18%</td> <td>58.22%</td> </tr> <tr> <td>重症（III期）</td> <td>163</td> <td>42.36%</td> <td>45.15%</td> </tr> <tr> <td>最重症（IV期）</td> <td>61</td> <td>35.46%</td> <td>39.75%</td> </tr> <tr> <td>不明</td> <td>3</td> <td>77.39%</td> <td>77.69%</td> </tr> </tbody> </table>						解析対象症例数	肺機能検査		本剤投与開始時	観察期間終了時	FVC	全体	558	2.87 L	2.94 L	投与前重症度	軽症（I期）	91	3.76 L	3.64 L	中等症（II期）	238	2.98 L	3.05 L	重症（III期）	165	2.49L	2.65 L	最重症（IV期）	61	2.08 L	2.24 L	不明	3	3.56 L	3.28 L	FEV ₁	全体	555	1.48 L	1.60 L	投与前重症度	軽症（I期）	90	2.48 L	2.53 L	中等症（II期）	237	1.62 L	1.74 L	重症（III期）	164	1.01 L	1.16 L	最重症（IV期）	61	0.69 L	0.85 L	不明	3	2.77 L	2.56 L	1秒率	全体	554	51.63%	54.31%	投与前重症度	軽症（I期）	90	66.56%	69.69%	中等症（II期）	237	56.18%	58.22%	重症（III期）	163	42.36%	45.15%	最重症（IV期）	61	35.46%	39.75%	不明	3	77.39%	77.69%
			解析対象症例数	肺機能検査																																																																																						
				本剤投与開始時	観察期間終了時																																																																																					
	FVC	全体	558	2.87 L	2.94 L																																																																																					
		投与前重症度	軽症（I期）	91	3.76 L	3.64 L																																																																																				
			中等症（II期）	238	2.98 L	3.05 L																																																																																				
重症（III期）			165	2.49L	2.65 L																																																																																					
最重症（IV期）			61	2.08 L	2.24 L																																																																																					
不明			3	3.56 L	3.28 L																																																																																					
FEV ₁	全体	555	1.48 L	1.60 L																																																																																						
	投与前重症度	軽症（I期）	90	2.48 L	2.53 L																																																																																					
		中等症（II期）	237	1.62 L	1.74 L																																																																																					
		重症（III期）	164	1.01 L	1.16 L																																																																																					
		最重症（IV期）	61	0.69 L	0.85 L																																																																																					
		不明	3	2.77 L	2.56 L																																																																																					
1秒率	全体	554	51.63%	54.31%																																																																																						
	投与前重症度	軽症（I期）	90	66.56%	69.69%																																																																																					
		中等症（II期）	237	56.18%	58.22%																																																																																					
		重症（III期）	163	42.36%	45.15%																																																																																					
		最重症（IV期）	61	35.46%	39.75%																																																																																					
		不明	3	77.39%	77.69%																																																																																					

b) 製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

i) COPDにおける抗炎症効果をプラセボと比較

試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2群、並行群間比較試験																
対象	日本人COPD患者																
用法・用量	本剤(サルメテロール[SLM]として50 µg 及びフルチカゾンプロピオン酸エステル[FP]として250 µg)をディスカス製剤にて1回1吸入、1日2回投与																
投与期間	12週間																
結果	有効性 本剤群及びプラセボ群における喀痰中の好中球数とそのベースライン（試験薬投与開始時）からの変化量は以下の表のとおりであり、Wilcoxonの順位和検定に対するVan Elteren拡張法により群間比較を行ったが、有意差はみられなかった(p=0.5146)。																
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo</th> <th>Adoair250</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Number of subjects</td> <td>21</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>Baseline median</td> <td>23.50</td> <td>41.50</td> </tr> <tr> <td>Raw Median</td> <td>20.50</td> <td>19.00</td> </tr> <tr> <td>Raw Median Change from Baseline</td> <td>1.35</td> <td>-6.00</td> </tr> </tbody> </table>		Placebo	Adoair250	Number of subjects	21	24	Baseline median	23.50	41.50	Raw Median	20.50	19.00	Raw Median Change from Baseline	1.35	-6.00
		Placebo	Adoair250														
	Number of subjects	21	24														
	Baseline median	23.50	41.50														
Raw Median	20.50	19.00															
Raw Median Change from Baseline	1.35	-6.00															
	安全性 安全性解析対象56例のうち、本剤群では50.0% (14/28例)、プラセボ群では42.9% (12/28例)の症例に有害事象が発現した。本剤群で認められた有害事象のうち、試験薬と関連があると判断されたのは、発声障害5件、口腔カンジダ症2件、口腔咽頭不快感、咽頭炎及び口内炎各1件であった。																

ii) COPDにおける本剤およびチオトロピウム臭化物の併用療法と単独療法の有効性を評価

試験デザイン	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、3群3期クロスオーバー試験																											
対象	日本人COPD患者																											
用法・用量	併用療法 ・本剤 (SLM 50 µg/FP 250 µg) 1日2回とチオトロピウム臭化物 18 µg 1日1回の併用療法 単独療法 ・本剤 (SLM 50 µg/FP 250 µg) (1日2回)の単独療法 ・チオトロピウム臭化物 18 µg (1日1回)の単独療法																											
投与期間	各期4週間(全3期、ウォッシュアウト期間は各2週間)																											
結果	有効性 試験薬投与開始時 (Day 1) 及び投与開始から28日目 (Day 28) における、本剤とチオトロピウムの併用投与群、チオトロピウム投与群及び本剤投与群でのGaw AUC(0-4hr)とその変化量は以下の表のとおりであり、本剤とチオトロピウムの併用投与群では、本剤投与群又はチオトロピウム投与群と比べて気道抵抗性の改善効果が高いことが示された。																											
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ADOAIR+Tio</th> <th>Tio</th> <th>ADOAIR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Number of subjects</td> <td>50</td> <td>50</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>Baseline raw geometric Mean (SD log) at Day1</td> <td>0.511 (0.4773)</td> <td>0.476 (0.5474)</td> <td>0.501 (0.5680)</td> </tr> <tr> <td>Endpoint raw geometric Mean (SD log) at Day28</td> <td>0.850 (0.4054)</td> <td>0.742 (0.4513)</td> <td>0.662 (0.4581)</td> </tr> <tr> <td>Endpoint adjusted geometric Mean (SE log) at Day28</td> <td>0.854 (0.0183)</td> <td>0.737 (0.0183)</td> <td>0.663 (0.0182)</td> </tr> <tr> <td>Ratio of ADOAIR+Tio to individual treatment (SE log)</td> <td></td> <td>1.158 (0.0260)</td> <td>1.288 (0.0258)</td> </tr> </tbody> </table>		ADOAIR+Tio	Tio	ADOAIR	Number of subjects	50	50	50	Baseline raw geometric Mean (SD log) at Day1	0.511 (0.4773)	0.476 (0.5474)	0.501 (0.5680)	Endpoint raw geometric Mean (SD log) at Day28	0.850 (0.4054)	0.742 (0.4513)	0.662 (0.4581)	Endpoint adjusted geometric Mean (SE log) at Day28	0.854 (0.0183)	0.737 (0.0183)	0.663 (0.0182)	Ratio of ADOAIR+Tio to individual treatment (SE log)		1.158 (0.0260)	1.288 (0.0258)		
		ADOAIR+Tio	Tio	ADOAIR																								
	Number of subjects	50	50	50																								
	Baseline raw geometric Mean (SD log) at Day1	0.511 (0.4773)	0.476 (0.5474)	0.501 (0.5680)																								
	Endpoint raw geometric Mean (SD log) at Day28	0.850 (0.4054)	0.742 (0.4513)	0.662 (0.4581)																								
	Endpoint adjusted geometric Mean (SE log) at Day28	0.854 (0.0183)	0.737 (0.0183)	0.663 (0.0182)																								
Ratio of ADOAIR+Tio to individual treatment (SE log)		1.158 (0.0260)	1.288 (0.0258)																									
	ADOAIR+Tio: 本剤とチオトロピウムの併用投与群、Tio: チオトロピウム投与群、ADOAIR: 本剤投与群、Ratio: Tio又はADOAIRに対するADOAIR+Tio比の推定値																											

V. 治療に関する項目

結果 (続き)	安全性 試験薬が投与された53例のうち、本剤+チオトロピウム投与群では 32.7% (17/52例)、本剤投与群では 21.6% (11/51例)、チオトロピウム投与群では 15.7% (8/51例) の症例に有害事象が発現した。このうち、試験薬と関連があると判断された有害事象は、本剤+チオトロピウム投与群では発声障害 (4 例、発現割合 7.7%)、本剤投与群では発声障害 (3例、5.9%) 及び口内乾燥 (1例、2.0%)、チオトロピウム投与群では発声障害 (1例、2.0%) であった。
------------	---

iii) COPDにおける本剤およびチオトロピウム臭化物の単独療法又は併用療法の症状コントロールを評価

試験デザイン	多施設共同、無作為化、ダブルダミー試験
対象	日本人COPD 患者
用法・用量	単独療法 ・ 本剤 (SLM 50 µg/FP 250 µg) 1 日 2 回の単独療法 ・ チオトロピウム臭化物 18 µg 1 日 1 回の単独療法 ・ 試験薬投与期間中に COPD の症状をコントロールできない場合や被験者が治療に満足していない場合は、本剤とチオトロピウムの併用治療 (TRIPLE 治療) に切り替えた。
投与期間	24 週間
結果	有効性 試験期間を通して割付け時の治療を維持した被験者の割合は、本剤群で 66.7% (136/204 例)、チオトロピウム群で 62.7% (126/201 例) であり、2 群間の TRIPLE 治療への切替え率に差は認められなかった。 安全性 試験薬が投与された 405 例のうち、本剤群では 64.7% (88/136 例)、本剤-TRIPLE 群 (本剤単独治療から TRIPLE 治療へ移行した症例) では 66.2% (45/68 例)、チオトロピウム群では 51.6% (65/126例)、チオトロピウム-TRIPLE 群 (チオトロピウム単独治療から TRIPLE 治療へ移行した症例) では 70.7% (53/75 例) の症例に有害事象が発現した。このうち、試験薬と関連があると判断された有害事象は、本剤群では発声障害 (18 例、発現割合 13.2%) 及び口腔カンジダ症 (3 例、2.2%)、本剤-TRIPLE 群では発声障害 (5 例、7.4%) 及び口腔カンジダ症 (3 例、4.4%)、チオトロピウム投与群では発声障害 (5 例、4.0%)、チオトロピウム-TRIPLE 群では発声障害 (5 例、6.7%) 及び肺炎 (2 例、2.7%) であった。

iv) 生後 6ヵ月から4歳以下の小児気管支喘息患者における本剤エアゾール剤の有効性及び安全性を評価

試験デザイン	多施設共同、層別、無作為化、実薬対照、二重盲検、並行群間比較試験 並びにそれに引き続く非盲検、非対照、延長投与試験
対象	生後 6 ヶ月から 4 歳以下の日本人小児気管支喘息患者
用法・用量	前観察期間：FP 50 µgを1回1噴霧 又は 2噴霧 1日2回、2歳未満の被験者は 1回1噴霧 第 1 治療期：FP 50 µg 又は FP/SLM 50/25 µg を 1回1噴霧 又は 2噴霧 1日2回 第 2 治療期：FP/SLM 50/25 µg を 1回1噴霧 又は 2 噴霧 1日2回、症状の程度に応じて、FP/SLM の用量の増減を可能とした (1日当たり 2噴霧又は 4噴霧)。
投与期間	前観察期間：2 週間 第 1 治療期 (二重盲検期)：8 週間 第 2 治療期 (非盲検期)：16 週間
結果	有効性 第 1 治療期 (二重盲検期) 終了時における夜間及び日中の喘息症状スコア (7 日間の合計スコア) のベースラインからの平均変化量は、本剤群で-3.97 点 (148 例)、FP 群で-3.01 点 (142 例) であり、明確な群間差は示されなかった。 安全性 第1治療期 (二重盲検期) では、本剤群の 74.0% (111/150 例)、FP 群の 73.3% (110/150 例) に有害事象が認められた。試験薬と関連があると判断された有害事象は、FP 群で 1 例 (口内炎) に認められたが、本剤群ではみられなかった。 第2治療期 (非盲検期) において本剤を投与された 288 例のうち、91.0% (262/288 例) の症例に有害事象が認められた。試験薬と関連があると判断された有害事象は 2 例で認められ、いずれも血漿コルチゾール減少であった。

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要
該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

サルメテロールキシナホ酸塩

ビランテロールトリフェニル酢酸塩、イソプレナリン塩酸塩、サルブタモール硫酸塩、プロカテロール塩酸塩水和物、ホルモテロールフマル酸塩水和物、インダカテロールマレイン酸塩 等

フルチカゾンプロピオン酸エステル

フルチカゾンフランカルボン酸エステル、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、ベタメタゾン吉草酸エステル、ブデソニド、シクレソニド、モメタゾンフランカルボン酸エステル 等

2. 薬理作用

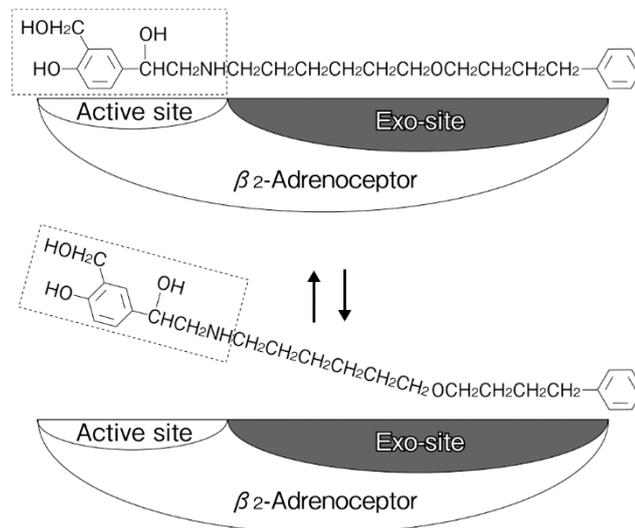
(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位

肺・気道局所

2) サルメテロールの作用機序

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cyclicAMP (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。サルメテロールはサルブタモールの基本骨格 (saligenin ethanolamine) のN原子に大きな疎水性の置換基を付加させることにより、その置換基が β_2 受容体の非活性部位 (Exo-site) に結合した状態で、残りのsaligenin ethanolamine部分が β_2 受容体活性部位と結合及び解離を繰り返し、作用が長時間持続する²⁶⁾。



3) フルチカゾンプロピオン酸エステルの作用機序

一般にステロイドは細胞質内のグルココルチコイド受容体に結合し、複合体を形成し活性化する。受容体複合体は核内へ移行し、DNA 上のグルココルチコイド応答性エレメントに結合し、標的となる遺伝子転写を促進又は抑制する。その結果、炎症に関与するケミカルメディエータ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²⁷⁾。

4) 相乗効果

以下の相互作用により、本剤の有効成分の効果が相乗的に発現すると考えられる。

- ステロイドは β_2 受容体数を増加させることから、 β_2 刺激薬の気管支平滑筋弛緩作用を増強することが動物実験で確かめられている^{28) 29)}。
- サルメテロールはグルココルチコイド受容体複合体の核内への移行を促進することが喘息患者の誘発喀痰中細胞を用いた実験で確かめられており、フルチカゾンプロピオン酸エステルの作用を増強すると考えられている³⁰⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗喘息作用

モルモットに卵白アルブミンを1日10分間、連続8日間吸入させ、感作を行った。最終感作の1週間後に卵白アルブミンを吸入させ、気道抵抗 (sRaw) 増加反応を惹起させた。即時型喘息反応 (IAR) は1分後の気道抵抗 (sRaw) 増加率を、遅発型喘息反応 (LAR) は4~8時間後の気道抵抗の増加率曲線下面積 (AUC_{4-8hr}) を指標とした。サルメテロール及びフルチカゾンプロピオン酸エステルの併用吸入投与は、モルモットにおける卵白アルブミン誘発 IAR 及び LAR を抑制し (図1、2)、気管支肺胞洗浄液中の好酸球増加に対して抑制作用を示した (図3)。

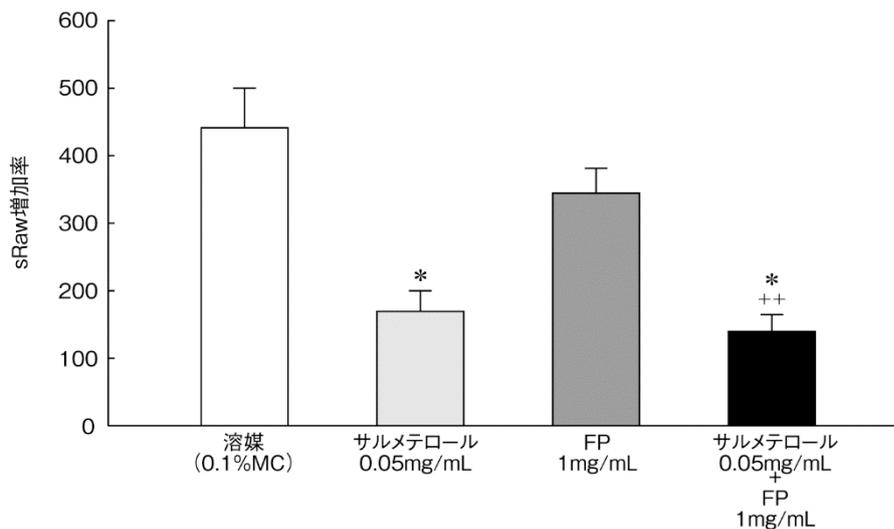


図1 卵白アルブミン抗原誘発即時型喘息反応に対する抑制作用

平均値±標準誤差 (n=8), FP: フルチカゾンプロピオン酸エステル, MC: メチルセルロース

*: $p < 0.05$ vs 溶媒群 (Steel-Dwass test), ++: $p < 0.01$ vs FP群 (Steel-Dwass test)

sRaw増加率: 卵白アルブミン吸入誘発前のsRawに対する増加率

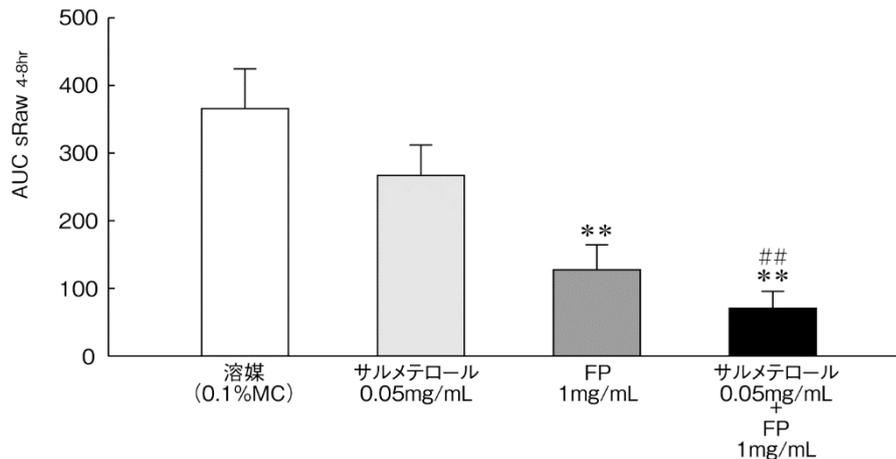


図2 卵白アルブミン抗原誘発遅発型喘息反応に対する抑制作用

平均値±標準誤差 (n=8), FP: フルチカゾンプロピオン酸エステル, MC: メチルセルロース
 **: p<0.01 vs 溶媒群 (Steel-Dwass test), ##: p<0.01 vs SLM群 (Steel-Dwass test)

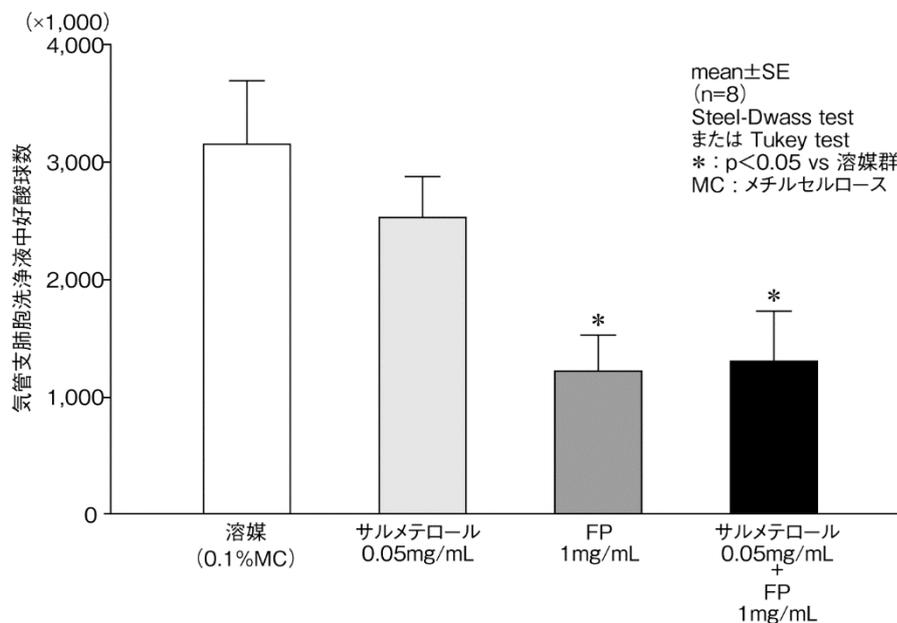


図3 卵白アルブミン抗原吸入による気道への好酸球浸潤に対する抑制作用

2) 抗炎症作用 (フルチカゾンプロピオン酸エステル)

a) ヒト血管収縮作用³¹⁾

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

b) 急性炎症モデルに対する作用³²⁾

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

薬剤名	投与量 ($\mu\text{g/paw}^*$)	3時間後の抑制率 (%)					5時間後の抑制率 (%)						
		0	10	20	30	40	50	0	10	20	30	40	50
フルチカゾン プロピオン酸 エステル	0.01					35.4							25.0
	0.1					40.2							42.9
	1					53.7							53.6
ベタメタゾン 吉草酸エステル	0.1					34.1							14.3
	1					43.9							28.6
	10					52.4							29.8
ベクロメタゾン プロピオン酸 エステル	0.1					35.4							22.6
	1					41.5							26.2
	10					50.0							25.0

* $\mu\text{g/paw}$: 一足に対する用量 n=10

ラットカラゲニン足蹠浮腫に対する抑制作用

c) 亜急性・慢性炎症モデルに対する作用³²⁾

ラットを用いた cotton pellet 法による肉芽腫増殖抑制作用はフルチカゾンプロピオン酸エステル>ベタメタゾン吉草酸エステル>ベクロメタゾンプロピオン酸エステルの順であり、croton oil 法による局所投与ではフルチカゾンプロピオン酸エステル>ベタメタゾン吉草酸エステル=ベクロメタゾンプロピオン酸エステルの順であった。

薬剤名	投与量 (μg /綿球or 窒素ガス嚢)	cotton pellet法 抑制率 (%)					croton oil法 抑制率 (%)						
		0	10	20	30	40	50	0	10	20	30	40	50
フルチカゾン プロピオン酸 エステル	1					15.9							12.2
	10					22.9							32.1
	100					52.4							41.0
ベタメタゾン 吉草酸エステル	10					25.9							4.7
	100					15.9							30.7
	1000					38.6							40.2
ベクロメタゾン プロピオン酸 エステル	10					23.6							4.6
	100					19.7							25.0
	1000					4.9							39.9

n=7~10

ラットにおける肉芽腫増殖に対する抑制作用

3) 気管支拡張作用 (サルメテロール)

a) サルメテロールはモルモット摘出気管平滑筋をイソプレナリン、サルブタモールとほぼ同等に弛緩させた。摘出気管平滑筋のヒスタミン誘発収縮に対する抑制作用は、イソプレナリンの約 2 倍、サルブタモールの約 4 倍であった。また、イソプレナリン、サルブタモール及びプロカテロールに比べて作用の発現は遅いが、作用持続時間はこれら 3 剤より明らかに長く、60 分以上であった³³⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

モルモット摘出気管のヒスタミンに対する弛緩作用

化合物	N	EC ₅₀ (nM)	EC ₅₀ 比
サルメテロール	6	0.776±0.092	0.488
イソプレナリン	6	1.59±0.13	1.0
サルブタモール	5	2.96±0.58	1.858
プロカテロール	5	0.113±0.016	0.071

EC₅₀ : 最大反応の 50%を示すために必要な濃度

Mean±S.E.

EC₅₀ 比 : (各薬剤の EC₅₀ との比) ÷ (イソプレナリンの EC₅₀)

モルモット摘出気管のヒスタミン灌流標本における弛緩作用の開始と持続

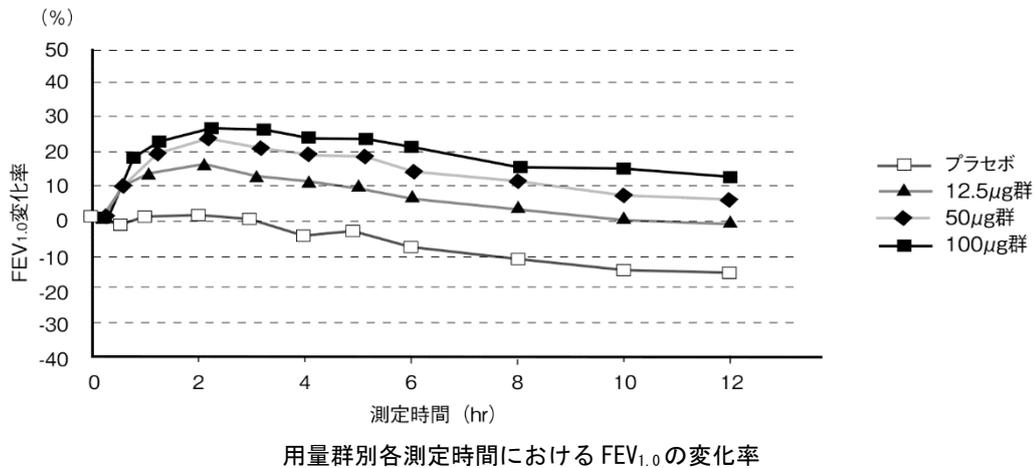
化合物	濃度 (M)	N	OT ₅₀ (min)	RT ₅₀ (min)
サルメテロール	10 ⁻⁹	5	29.2±4.42	>60
イソプレナリン	5×10 ⁻⁹	6	2.4±0.12	2.9±0.17
サルブタモール	10 ⁻⁸	6	3.2±0.33	4.1±0.50
プロカテロール	3×10 ⁻¹⁰	6	5.2±0.35	4.9±0.50

OT₅₀ : 50%弛緩までの時間

Mean±S.E.

RT₅₀ : Wash out 後 50%収縮力が回復するまでの時間

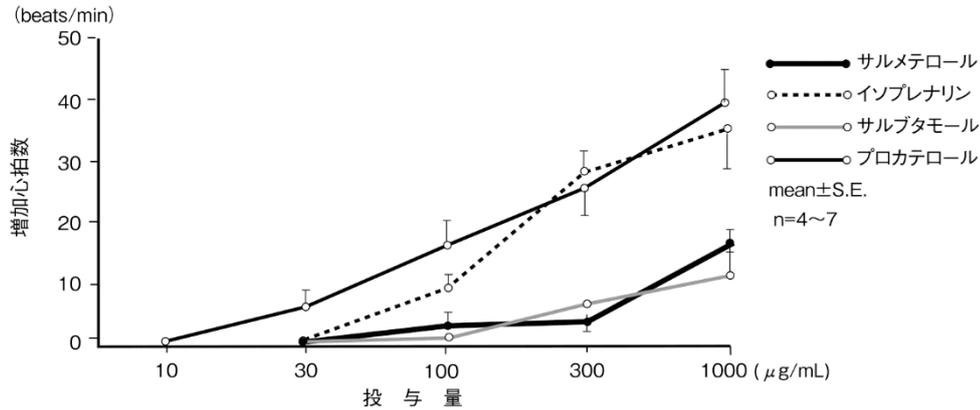
- b) 気管支喘息患者にサルメテロール 50μg を単回吸入投与した場合、投与後 30 分に肺機能検査値が有意に改善し、作用は 12 時間持続した^{34) -36)}。



4) β₂ 受容体選択性-心脈管系に対する作用-

(サルメテロール及びサルメテロール+フルチカゾンプロピオン酸エステル)

モルモットの摘出心房の自発拍動数に対する作用は、イソプレナリン、サルブタモール及びプロカテロールより弱かった。また、*in vivo* での吸入投与による心拍数増加はイソプレナリン、プロカテロールより弱く、サルブタモールとほぼ同等であり、β₂ 受容体に対する選択性が高かった³³⁾。



覚醒下モルモットの心拍数増加作用 (吸入投与)

モルモットに、フルチカゾンプロピオン酸エステル (10mg/kg) もしくは溶媒をサルメテロールの投与の24及び3時間前に皮下投与したのち、サルメテロール 0.01~100µg/kg を累積的に静脈内投与し、血圧及び心拍数を麻酔・人工呼吸下で測定した。サルメテロールの単独投与により収縮期及び拡張期血圧は用量依存的に低下し、フルチカゾンプロピオン酸エステルを併用投与しても更なる影響は認められなかった。

麻酔下モルモットの心血管系に対する作用

サルメテロール (µg/kg, iv)	収縮期血圧変化 (mmHg)		拡張期血圧変化 (mmHg)		心拍数変化 (回/分)	
	溶媒前処置	FP 前処置	溶媒前処置	FP 前処置	溶媒前処置	FP 前処置
0.01	-3±0.3	-4±1	-3±0.5	-3±1	0.2±1	4±1*
0.1	-7±1	-5±2	-6±1	-6±2	2±1	6±1*
1	-11±2	-11±3	-9±2	-11±3	6±2	13±5
10	-13±3	-15±4	-11±3	-15±4	30±4	28±9
100	-14±3	-15±4	-12±3	-16±4	57±8	52±9

溶媒：0.5%Tween80 含有生理食塩液

* : p<0.05vs 溶媒前処置群 (Student's t-test)、n=6

平均値±標準誤差 (サルメテロール投与前の値に対する変化量)

なお、サルメテロール投与前の収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数は溶媒前処置群でそれぞれ 36±4mmHg、23±3mmHg 及び 194±2 回/分、FP 前処置群でそれぞれ 43±5mmHg、29±4mmHg 及び 218±7 回/分であった。

5) 気道クリアランスに対する作用³⁷⁾

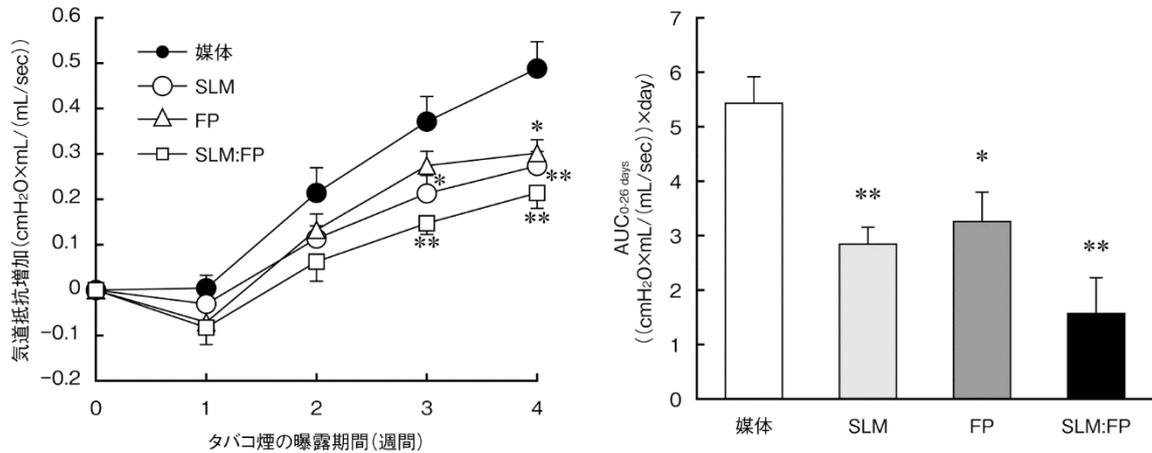
- サルメテロール 0.2mg/kg の筋肉内投与は、麻酔ウズラの気管粘液繊毛輸送能を促進させた。この作用はイソプレナリンと同程度の強さであるが、より持続的に繊毛運動を促進させた。
- サルメテロールは、イソプレナリン及びテルブタリンと同程度にラット肺胞 II 型上皮初代培養細胞からの肺表面活性物質の分泌を促進させた。

6) 慢性閉塞性肺疾患における抗炎症作用³⁸⁾

- モルモットにタバコ煙を 1 日 60 分、週 5 日間、4 週間曝露した。サルメテロールキシナホ酸塩及びフルチカゾンプロピオン酸エステルの併用反復吸入投与により、モルモットにおけるタバコ煙誘発気道抵抗増加を 3 週以降抑制し、気管支肺胞洗浄液中の好中球及びマクロファージ増加に対して抑制作用を示した。

VI. 薬効薬理に関する項目

タバコ煙誘発慢性閉塞性肺疾患モデルにおける気道抵抗増加抑制作用



平均値±標準誤差、n=10 (SLM : FP 群は n=11)

媒体 : 乳糖、* : p < 0.05、** : p < 0.01 vs 媒体群 (Tukey test)

タバコ煙誘発慢性閉塞性肺疾患モデルにおける炎症細胞浸潤抑制作用

被験物質	投与量 ^{#1} (μg)	例数	気管支肺胞洗浄液中細胞数 (×500、平均値±標準誤差)				
			マクロファージ	好中球	好酸球	リンパ球	総細胞
媒体	0	10	4906 ± 552	940 ± 340	368 ± 192	58 ± 11	6273 ± 570
SLM	100	10	4397 ± 725	757 ± 301	480 ± 103	60 ± 11	5693 ± 933
FP	50	10	2796 ± 473*	150 ± 29**	483 ± 257	29 ± 6	3458 ± 573*
SLM : FP	100 : 50	11	2592 ± 216*	153 ± 61*	405 ± 158	39 ± 5	3189 ± 304**

媒体 : 乳糖、* : p < 0.05、** : p < 0.01 vs 媒体群 (Tukey test or Steel-Dwass test)

#1 : 曝露チャンバー内への添加量

b) マウスにタバコ煙を1日16~48分間、11日間曝露し、気道への炎症細胞浸潤に対する抑制作用を検討した。サルメテロールキシナホ酸塩及びフルチカゾンプロピオン酸エステル併用反復鼻腔内投与により、マウスにおけるタバコ煙によって誘発される気管支肺胞洗浄液中の好中球、マクロファージ、好酸球、リンパ球及び上皮細胞増加に対して抑制作用を示した。

タバコ煙誘発肺炎症抑制作用

被験物質	投与量 (μg/kg/日)	気管支肺胞洗浄液中細胞数 (×500、平均値±標準誤差)					
		マクロ ファージ	好中球	好酸球	リンパ球	上皮細胞	総細胞
空気曝露	—	0.60 ± 0.16	0.01 ± 0.00	0.02 ± 0.02	0.01 ± 0.00	0.46 ± 0.09	1.10 ± 0.20
媒体	0	2.30 ± 0.61	0.60 ± 0.18	0.10 ± 0.06	0.16 ± 0.07	1.52 ± 0.38	4.69 ± 1.13
SLM	3	2.62 ± 0.64	0.42 ± 0.15*	0.08 ± 0.04	0.15 ± 0.07	1.47 ± 0.38	4.73 ± 0.92
FP	100	2.49 ± 0.70	0.55 ± 0.19	0.06 ± 0.03	0.10 ± 0.04*	1.53 ± 0.26	4.73 ± 1.08
SLM : FP	3 : 100	1.46 ± 0.50**	0.09 ± 0.05**	0.02 ± 0.01**	0.03 ± 0.01**	1.08 ± 0.41*	2.70 ± 0.89**

媒体 : 0.2% Tween80 含有生理食塩液

* : p < 0.05、** : p < 0.01 vs 媒体群 (Bonferroni 補正法による多重比較)

(3) 作用発現時間・持続時間^{1) 14) 39)}
 (外国人のデータ)

	作用発現時間	最大作用発現時間	作用持続時間
喘息	30 分以内	2～4 時間	12 時間
COPD	1 時間以内	5 時間	12 時間

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

成人の気管支喘息患者 12 例にアドエア 250 ディスカス（サルメテロール 50 μ g/フルチカゾンプロピオン酸エステル 250 μ g）を 1 回 1 吸入 1 日 2 回、2 週間吸入投与した時、サルメテロールは投与後 5 分、フルチカゾンプロピオン酸エステルは投与後約 30 分にそれぞれ最高血漿中濃度に到達した。

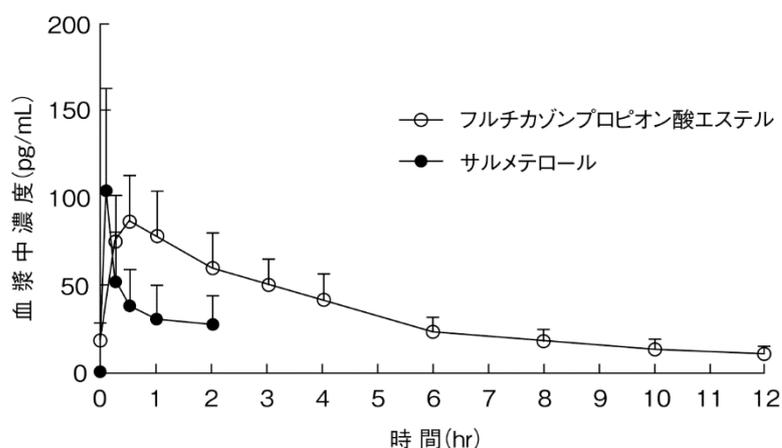
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

該当資料なし

2) 反復投与

成人気管支喘息患者 12 例に、アドエア 250 ディスカス（サルメテロール 50 μ g/フルチカゾンプロピオン酸エステル 250 μ g）を 1 日 2 回、2 週間吸入投与した時のサルメテロール、フルチカゾンプロピオン酸エステルの血中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである（定量下限濃度：フルチカゾンプロピオン酸エステル 5pg/mL、サルメテロール 25pg/mL）。



サルメテロール及びフルチカゾンプロピオン酸エステルの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

	成分名	Cmax (pg/mL)	tmax (hr)	AUC _{0-t} (hr·pg/mL)	t _{1/2} (hr)
アドエア 250 ディスカス	サルメテロール	103.7±58.6	0.08±0.01	134.6±155.2	—
	フルチカゾンプロピオン酸エステル	87.0±26.9	0.50±0.18	401.8±133.4	5.71±1.68

小児気管支喘息患者に、アドエア 100 ディスカス（サルメテロール 50 μ g/フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μ g）を 1 回 1 吸入した時にサルメテロール及びフルチカゾンプロピオン酸エステルの血中濃度は低く、検体の 41%及び 12%で検出限界未満であった。

検出限界：サルメテロール 25pg/mL、フルチカゾンプロピオン酸エステル 5pg/mL

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

慢性閉塞性肺疾患患者における薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

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

*）慢性閉塞性肺疾患に対して国内で承認されている製剤は、ディスカス製剤ではアドエア 250 ディスカスのみ、エアゾール製剤ではアドエア 125 エアゾールのみである。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

薬物動態は、モデルによらない方法にて求めた。

(2) 吸収速度定数

配合剤投与による該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

配合剤投与による該当資料なし

フルチカゾンプロピオン酸エステル：

（経口投与）（外国人のデータ）1%以下⁴⁰⁾

経口バイオアベイラビリティ（健康成人、4日間）

投与量 (mg/日)	例数	経口バイオアベイラビリティ (%)
0.2	4	検出限界以下
2	7	検出限界以下
20	10	0.91

（検出限界 25pg/mL）

（吸入投与）（外国人のデータ）^{41) -43)}

健康成人 12 例にフルチカゾンプロピオン酸エステル 1000 μ g を単回吸入した時のバイオアベイラビリティはディスカス製剤で 16.6%、ロタディスク製剤で 11.9%、エアゾール製剤で 28.6%であった。

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 消失速度定数

配合剤投与による該当資料なし

(5) クリアランス

配合剤投与による該当資料なし

フルチカゾンプロピオン酸エステル：

(外国人のデータ)

健康成人6例に2mg 単回静脈内投与時の全身血漿クリアランス及び腎クリアランスを求めたところ、各々平均 874mL/mL、0.11mL/mL であった。

(6) 分布容積

配合剤投与による該当資料なし

フルチカゾンプロピオン酸エステル：

(外国人のデータ)

健康成人6例に2mg 単回静脈内投与時の分布容積を求めたところ、平均 258L であった。

(7) 血漿蛋白結合率

併用による該当資料なし

(外国人のデータ)

サルメテロールキシナホ酸塩：

in vitro におけるヒト血漿蛋白に対する結合率は添加濃度 (20~1000ng/mL) に関係なく、98%以上と高い値を示した。

フルチカゾンプロピオン酸エステル：

ヒトの血漿に ³H-フルチカゾンプロピオン酸エステルを 0.1~50ng/mL 濃度範囲で添加した時の *in vitro* における血漿蛋白結合率は 81~95% であった⁴⁴⁾。

3. 吸収

配合剤投与による該当資料なし

サルメテロールキシナホ酸塩：

吸収部位：気道粘膜及び消化管

一般的に吸入剤では吸入後に口腔内、咽頭部位及び肺内に付着し、咽頭部位及び口腔内に付着した薬剤は嚥下され消化管より吸収されることが考えられる。

吸収率：

〈参考〉

ラットに ¹⁴C-サルメテロール 1mg/kg を静脈内投与した際の血漿中放射能濃度の AUC_{0-∞} から算出した吸収率は経口投与では 25~37%、気管内投与では 27~69% であった。

ラットに ¹⁴C-サルメテロール 1mg/kg を静脈内投与した際に採取した胆汁を別の胆管ろう形成ラットの十二指腸内に注入した際、注入した胆汁の 9~11% が再吸収された。このことからラットにおいてわずかに腸肝循環が起きていることが推察される。

フルチカゾンプロピオン酸エステル：

吸収部位：気道粘膜

一般的に吸入剤では吸入後に口腔内、咽頭部位及び肺内に付着し、咽頭部位及び口腔内に付着した薬剤は嚥下され消化管より吸収されることが考えられる。しかし、本剤の経口バイオアベイラビリティは 1% 以下と低く (外国人のデータ)⁴⁰⁾、消化管から吸収されるフルチカゾンプロピオン酸エステル未変化体量はほとんど無視できる。また、咽頭粘膜からの吸収の可能性についての検討では、鼻腔内投与用フル

チカゾンプロピオン酸エステルエアゾール剤と点鼻液を400 μ g単回投与した際の血漿中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度が検出限界(0.05ng/mL)以下であった^{45) 46)}。

吸収率:

(参考)

ラットに³H-フルチカゾンプロピオン酸エステルを10 μ g/kg皮下投与後の尿及び糞への排泄率から吸収率は94%以上であった。経口投与後の放射能の吸収率は静脈内投与後のAUC_{0-∞}との比較より29~38%であった。気管内投与された³H-フルチカゾンプロピオン酸エステルの大部分は嚥下され、吸収率は算出できなかった^{44) 47) 48)}。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

配合剤投与による該当資料なし

サルメテロールキシナホ酸塩:

(参考)

ラットに¹⁴C-サルメテロールを1mg/kgで静脈内投与した際の血中及び脳内放射線濃度は以下のとおりである⁴⁹⁾。

組織	濃度 (ng eq./g or mL)					n=3
	5分	2時間	6時間	24時間	168時間	
血液	224.5±41.2	95.7± 4.7	64.5± 0.8	24.7± 1.6	2.7± 0.5	
大脳	36.6±17.3	29.8±16.3	15.7± 5.1	9.8± 2.2	3.5± 0.2	
小脳	35.2± 6.2	38.5±17.4	46.9±31.4	13.2± 3.0	3.7± 0.5	

(平均値±標準偏差)

フルチカゾンプロピオン酸エステル:

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

配合剤投与による該当資料なし

サルメテロールキシナホ酸塩:

(参考)

妊娠12日目及び18日目のラットに¹⁴C-サルメテロール1mg/kgを静脈内投与し、胎児への移行を放射線濃度として測定した。妊娠12日目ラットに投与したとき、投与後2時間に最高濃度となり、胎児全身は母体血漿の63%を示し、胎盤・胎児への移行が認められた。以降母体血漿とほぼ同様に消失し、投与後48時間後には最高濃度の13%に減少した。

また、妊娠18日目ラットに投与したときも、投与後2時間に最高濃度となり、母体血漿の26%を示した。投与後48時間には最高濃度の59%以下を示し、放射能の胎児1匹あたりの分布率はいずれの時点でも投与量の0.02%以下と低い値であった⁴⁹⁾。

フルチカゾンプロピオン酸エステル:

(参考)

妊娠12日目ラットに³H-フルチカゾンプロピオン酸エステルを100 μ g/kg皮下投与した際の全身オートラジオグラムにおいて、投与後1時間では胎盤、子宮及び乳腺に母体血液より低い放射能が認められ、胎児及び羊水の放射能は痕跡程度であった。投与後24時間では胎盤、子宮及び乳腺の放射能は痕跡程度であり、胎児には放射能は認められなかった。

VII. 薬物動態に関する項目

妊娠 18 日目ラットに ^3H -フルチカゾンプロピオン酸エステル $10\mu\text{g}/\text{kg}$ を皮下投与した際の母体の各組織内放射能濃度は投与後 1 時間では卵巣及び胎盤は母体血漿の 5.1 倍及び 2.3 倍で、子宮はほぼ同程度、胎児（全身）及び羊水は $1/2$ 及び $1/20$ であった。胎児の各組織内濃度は肝臓が母体血漿の 1.4 倍、その他は同程度又は母体血漿より低かった。投与後 48 時間では羊水が最高濃度の 25%、胎児の血液が 19%、その他の組織はすべて 8%以下に速やかに減少した⁴⁸⁾。

(3) 乳汁への移行性

配合剤投与による該当資料なし

サルメテロールキシナホ酸塩：

〈参考〉

分娩後 11 日目の哺育中ラットに ^{14}C -サルメテロールを $1\text{mg}/\text{kg}$ 静脈内投与した際、乳汁中放射能濃度は投与後 8 時間に最高濃度を示したのち、72 時間まで半減期 18 時間で減少した。放射能の乳汁中移行は認められたものの、乳汁中放射能は血漿とほぼ同様の速度で消失した⁴⁹⁾。

フルチカゾンプロピオン酸エステル：

〈参考〉

哺育中ラットに ^3H -フルチカゾンプロピオン酸エステル $10\mu\text{g}/\text{kg}$ を皮下投与した際、乳汁中放射能濃度は投与後 2 時間に最高濃度 $4.1\text{ng}/\text{mL}$ を示し、投与後 1~8 時間まで血漿中放射能濃度の 3.3~7.6 倍で推移し、乳汁移行が認められたが、その後速やかに消失し、24 時間以降血漿中濃度の 38~52%に低下した⁴⁸⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

配合剤投与による該当資料なし

サルメテロールキシナホ酸塩：

〈参考〉

ラットに ^{14}C -サルメテロール $1\text{mg}/\text{kg}$ を経口投与した際、投与 15 分後に消化管及び肝臓に高い放射能濃度が認められたが、投与 168 時間後ではほとんどの組織の濃度は検出限界付近もしくはそれ以下に減少した⁴⁹⁾。

フルチカゾンプロピオン酸エステル：

〈参考〉

ラットに ^3H -フルチカゾンプロピオン酸エステル $10\mu\text{g}/\text{kg}$ を気管内投与した結果、食道、胃、咽頭、喉頭及び気管支では投与後 30 分に、気管及び肺では 24 時間後に、その他の組織については 6 時間後に最高濃度を示した。投与後 168 時間までにほとんどの組織において消失した⁴⁷⁾。

組 織	濃度 (ng eq./g or mL) n=4				
	30 分	6 時間	24 時間	96 時間	168 時間
血 液	0.03±0.01	0.04±0.01	0.02±0.02	0.01±0.01	N.D.
咽 頭	1.02±1.16	0.50±0.33	0.02±0.02	0.01±0.00	N.D.
喉 頭	9.76±6.69	1.06±0.70	0.20±0.35	N.D.	N.D.
気 管	4.79±9.22	0.52±0.49	7.29±14.25	N.D.	N.D.
気管支	0.23±N.A.	0.22±0.17	N.D.	N.D.	N.D.
肺*	0.79	1.51	15.38	0.08	N.D.
食 道	238.86±186.66	21.05±10.97	0.13±0.09	N.D.	N.D.
胃	117.59±45.38	57.35±25.79	1.01±0.76	0.12±0.06	0.05±0.01
脾 臓	0.04±0.02	0.16±0.08	0.03±0.04	0.01±0.00	0.01±0.00
腎 臓	0.12±0.06	0.37±0.09	0.13±0.04	0.05±0.01	0.02±0.00

(肺*: 社内集計) 平均値±標準偏差

N.D.: 未検出

N.A.: 標準偏差算出せず

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

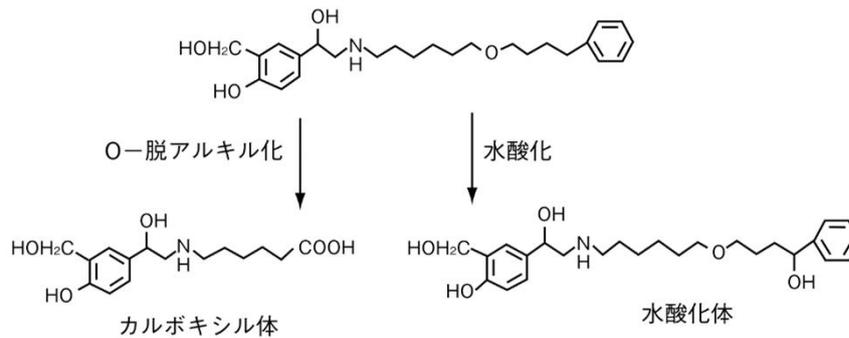
配合剤投与による該当資料なし

サルメテロールキシナホ酸塩:

代謝部位: 主に肝臓⁵⁰⁾

(外国人のデータ)

健康成人 2 例に ¹⁴C-サルメテロール 1mg を単回経口投与した際の尿及び糞中の代謝物について、HPLC 分析、GC/MS 分析等により検討した⁵¹⁾。尿中の主要代謝物としてカルボキシル体、糞中の主要代謝物として水酸化体 (α-ヒドロキシサルメテロール) が認められた。



VII. 薬物動態に関する項目

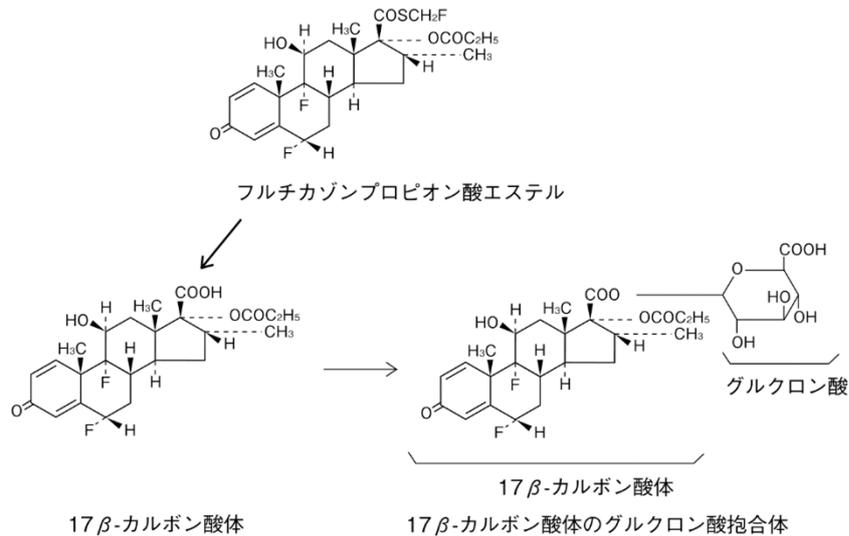
フルチカゾンプロピオン酸エステル：

代謝部位：肝臓

(外国人のデータ)

健康成人にフルチカゾンプロピオン酸エステルを静脈内及び経口投与後の血漿中には主要代謝物として17 β -カルボン酸体が、尿中には17 β -カルボン酸体及びそのグルクロン酸抱合体が認められた。

また、経口投与後の糞中には未吸収による未変化体及び17 β -カルボン酸体が認められ、ヒトにおける主要代謝物は17 β -カルボン酸体であった。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

サルメテロールキシナホ酸塩：

CYP3A4 によって代謝を受ける⁵²⁾。

フルチカゾンプロピオン酸エステル：

CYP3A4 によって代謝を受ける⁵³⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

配合剤投与による該当資料なし

サルメテロールキシナホ酸塩：

該当資料なし

フルチカゾンプロピオン酸エステル：

(外国人のデータ) 健康成人に経口投与したところ、広汎な初回通過効果を受けることが示唆された。

初回通過効果の割合：該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

サルメテロールキシナホ酸塩：

該当資料なし

フルチカゾンプロピオン酸エステル：

(参考)

ラットを用いた検討で、主要代謝物である17 β -カルボン酸体は、不活性であった。

主要代謝物（17β-カルボン酸体）の効力（ラット、皮下投与）

試験項目	投与量 (mg/kg)	結果
カラゲニン足蹠浮腫抑制作用	0.01、0.1、1	作用なし
croton oil 耳浮腫抑制作用	0.01、0.1、1	作用なし
胸腺退縮作用	0.1、0.3、1	作用なし

n=8

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

サルメテロールキシナホ酸塩：

該当資料なし

フルチカゾンプロピオン酸エステル：

該当しない。代謝物は不活性物質である。

6. 排泄**(1) 排泄部位及び経路**

配合剤投与による該当資料なし

サルメテロールキシナホ酸塩：

(外国人のデータ)

健康成人 2 例に ¹⁴C-サルメテロール 1mg を単回経口投与した際の放射能の回収率は尿で約 23%、糞で約 57%であった。糞中への排泄は尿中への排泄に比べて高く、放射能は主に胆汁を介して糞中へ排泄されることが推察された。糞中に排泄された薬剤のほとんどは投与 24~72 時間の間に採取されたサンプル中に回収された⁵¹⁾。

フルチカゾンプロピオン酸エステル：

(外国人のデータ)

健康成人 2 例に ³H-フルチカゾンプロピオン酸エステル 1mg を空腹時単回経口投与時の放射能の尿中への排泄は投与量の 5%以下であり、糞中への排泄は 97%及び 87% (0~168 時間) を占め、その大半は投与後 48 時間までに排泄された。

(2) 排泄率

「(1) 排泄部位及び経路」の項参照

(3) 排泄速度

「(1) 排泄部位及び経路」の項参照

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者 [ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある]

2.2 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

（解説）

2.1 感染症患者に対する投与

ステロイド剤の強力な免疫抑制作用、抗炎症作用は生体の感染防御機能を低下させ、日和見感染の誘発につながるとされている。また、ステロイド剤の抗炎症作用による解熱等見かけ上の症状改善のため、感染症の増悪が見逃されるおそれがある。本剤の使用上の注意では、感染症の種類により「2.禁忌」・「9.特定の背景を有する患者に関する注意」に区別し、本剤投与に関する注意を記載した。感染症の種類別の設定根拠等に関しては、下表「感染症と本剤の投与」を参照すること。

感染症と本剤の投与

項目	感染症の種類	注意事項	設定根拠
2.禁忌	有効な抗菌剤の存在しない感染症*1 深在性真菌症*2	投与しないこと。	症状が増悪し致命的な転帰をたどる可能性がある。
9.特定の背景を有する患者に関する注意	結核性疾患	特に必要とする場合には、抗結核剤を投与するなど適切な処置を行い、患者の状態を十分に注意すること。	局所のステロイドの作用により症状が増悪する可能性がある。
	感染症（有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症を除く）	感染症状の発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと。	本剤は全身への影響が少ないことが予測されるが、ステロイドの作用により症状が増悪する可能性がある。

*1 有効な抗菌剤の存在しない感染症

バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）感染症や多剤耐性緑膿菌（MDRP）感染症などの多種の抗菌剤に耐性を示す感染症など。

*2 深在性真菌症

最も重篤な真菌症であり、一部の比較的良性的な病型を除けば、いったん発症すると致命的な転帰をたどることが少なくない。クリプトコッカス髄膜炎、肺アスペルギルス症、カンジダ血症などがある。

2.2 医薬品全般に対する一般的な注意事項である。

まれであるが、本剤の成分*に対して過敏症の既往歴のある患者では本剤の投与により、更に重篤な過敏症状が発現するおそれがある。本剤の投与に際しては問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、投与を行わないこと。

* 本剤の成分：サルメテロールキシナホ酸塩、フルチカゾンプロピオン酸エステル、乳糖水和物（夾雑物として乳蛋白を含む）（ディスカスのみ）、1,1,1,2-テトラフルオロエタン（エアゾールのみ）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 本剤は既に起きている気管支喘息の発作又は慢性閉塞性肺疾患の増悪を速やかに軽減する薬剤ではないので、毎日規則正しく使用すること。[5.1、5.3 参照]
- 8.2 過度に使用を続けた場合、サルメテロールの β_1 作用により不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるので、使用が過度にならないよう注意すること。患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に対し、本剤の過度の使用による危険性を理解させ、1日2回を超えて投与しないよう注意を与えること（サルメテロールキシナホ酸塩の気管支拡張作用は通常12時間持続するので、その間は次の投与を行わないこと）。[13.1、13.2 参照]
- 8.3 本剤の投与期間中に発現する気管支喘息の急性の発作又は慢性閉塞性肺疾患の急性増悪に対しては、短時間作動型吸入 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、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。
また、その薬剤の使用量が増加したり、あるいは効果が十分でなくなってきた場合には、疾患の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し医師の治療を求めよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。[5.1、5.3、8.10 参照]
- 8.4 感染を伴う喘息及び慢性閉塞性肺疾患の症状の増悪がみられた場合には、ステロイド療法の強化と感染症の治療を考慮すること。
- 8.5 本剤の投与を突然中止すると喘息の急激な悪化を起こすことがあるので、投与を中止する場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量していくこと。
なお、慢性閉塞性肺疾患患者においても、投与中止により症状が悪化するおそれがあるので、観察を十分に行うこと。
- 8.6 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いですが、吸入ステロイド剤の投与により全身性の作用（クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障、中心性漿液性網脈絡膜症を含む）が発現する可能性がある。特に長期間、大量投与の場合には定期的に検査を行い、全身性の作用が認められた場合には患者の症状を観察しながら適切な処置を行うこと。
[8.13 参照]
- 8.7 全身性ステロイド剤の減量は本剤の投与開始後症状の安定をみて徐々に行うこと。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずる。

- 8.8 全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って、鼻炎、湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、倦怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 8.9 慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした国内臨床試験及び海外臨床試験において肺炎が報告された。一般に肺炎の発現リスクが高いと考えられる患者へ本剤を投与する場合には注意すること。[8.14、11.1.3、15.1 参照]
- 〈気管支喘息〉
- 8.10 本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対して、短時間作動型吸入 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、8.3 参照]
- 8.11 本剤を含む吸入ステロイド剤投与後に、潜在していた基礎疾患である好酸球性多発血管炎性肉芽腫症にみられる好酸球増多症がまれにあらわれることがある。この症状は通常、全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って発現しており、本剤との直接的な因果関係は確立されていない。本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症症状（しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等の血管炎症状等）に注意すること。
- 8.12 本剤は患者の喘息症状に応じて最適な用量を選択する必要があるため、本剤の投与期間中は患者を定期的に診察すること。
- 8.13 吸入ステロイド剤の投与により全身性の作用が発現する可能性があるため、吸入ステロイド剤の投与量は患者毎に喘息をコントロールできる最少用量に調節すること。[8.6 参照]
- 〈慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解〉
- 8.14 肺炎と慢性閉塞性肺疾患の増悪は共通の臨床症状を呈することがあるので、慢性閉塞性肺疾患の増悪が疑われる場合には肺炎の可能性についても十分に考慮し、適切な処置を行うこと。[8.9、11.1.3、15.1 参照]

（解説）

〈効能共通〉

- 8.1 本剤は既に発現している気管支喘息の発作又は慢性閉塞性肺疾患の増悪を速やかに軽減させる薬剤ではないため、喘息発作重積状態*、喘息の急激な悪化状態又は慢性閉塞性肺疾患の増悪時においては本剤の投与は行わないこと。このような状態の患者に対しては以下の治療を行うことが必要である。

喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態にある患者への対応：

短時間作動型吸入 β_2 刺激薬あるいは全身性ステロイド剤の投与、酸素吸入、エピネフリン皮下注射等、速効性が期待される処置を行い、悪化状態を改善することが必要である。

*** 喘息発作重積状態：**

重篤な急性喘息発作、喘息発作のため苦しくて臥位になれない状態、気管支拡張薬の初期治療に反応しない高度の気流制限の認められる状態と定義される。患者は疲労し、起坐呼吸、発汗、副呼吸筋の使用を認め、会話がとぎれとぎれである。頻呼吸（30/分以上）や頻脈（120/分以上）、奇脈を伴うことが多い。（中略）ステロイド薬の全身投与が必要であるが、ただちには改善しないので、場合により挿管による人工呼吸管理が必要である。

慢性閉塞性肺疾患の増悪への対応：

気管支拡張薬の吸入、全身性ステロイド剤の投与、細菌感染合併時には抗菌薬（抗生物質）など即効性が期待される処置を行い、状態を改善することが必要である。

慢性閉塞性肺疾患の増悪：

必ずしも定説はないが、国際的に汎用される定義の2つを以下に示した。

Anthonisen らによる定義⁵⁴⁾

慢性閉塞性疾患の経過中に以下の3つの主要症状のうち、

- (1) 呼吸困難の増悪、 (2) 膿性痰の増加、 (3) 痰量の増加

のいずれか、あるいはすべてが出現した場合をいう。ただし、主要症状が1つしか認められない場合は、以下の5つの症状のうち1つ以上を同時に認める場合をいう。

- (1) 5日以内の上気道感染、 (2) 他の原因のない発熱、 (3) 喘鳴の増加
(4) 咳の増加、 (5) 呼吸数あるいは心拍数の20%の増加

さらに、以下の疾患を除外する；左・右心不全、肺塞栓症、肺炎、気胸、胸水、不整脈。

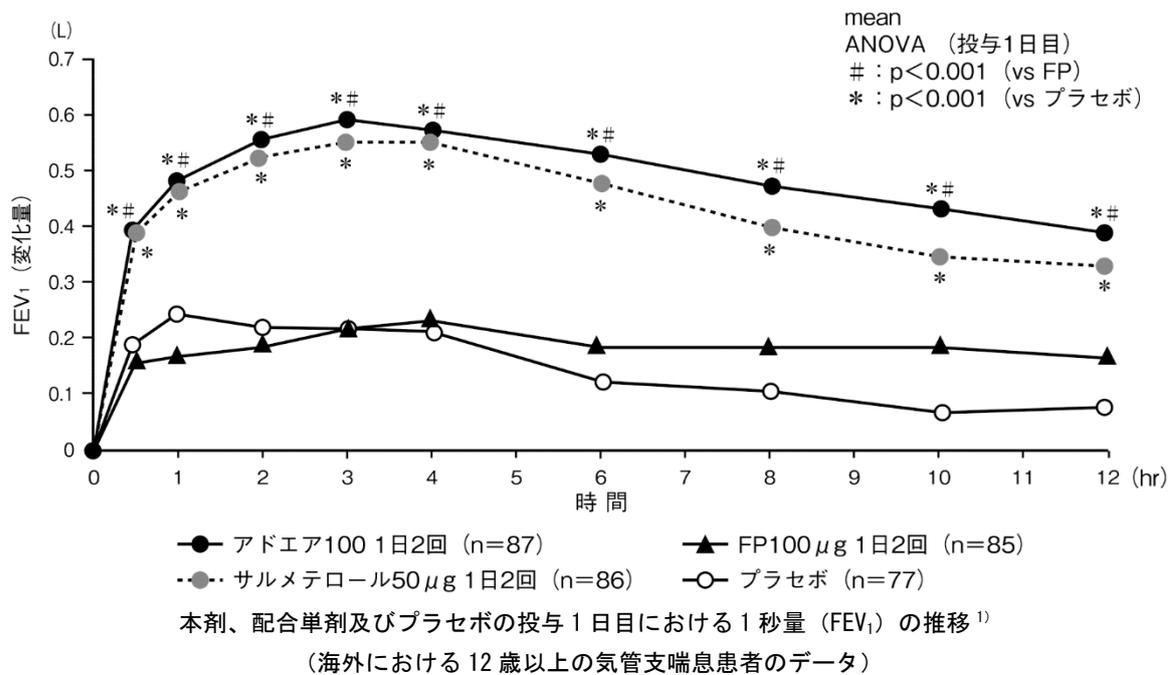
Burge 及び Wedzicha による定義⁵⁵⁾

患者の状態の持続した悪化、すなわち安定期及び通常の日内変動域を超え、急性発症し、患者の COPD に対する基礎治療に加え新たな治療を必要とするもの。

なお、本剤は継続的に使用することによって効果が認められる長期管理薬である。したがって、毎日規則正しく使用し、自己判断で本剤の使用を中断しないよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者を指導すること。

8.2 本剤の配合成分であるサルメテロールは、 β_2 受容体刺激による気管支拡張作用を有しており、本剤は気管支喘息による気道閉塞に対し、約 12 時間の気管支拡張作用を発揮する¹⁾。

サルメテロールは β_2 受容体に高い選択性^{56) 57)}があるが、 β_1 受容体にもわずかに結合するため、過度に使用した場合には β_1 刺激作用による不整脈や心停止などの重大な心疾患の発現に至る危険性がある。したがって、1 日の投与回数が 2 回を超えないよう患者に対して十分指導すること。また、投与間隔は作用が持続する約 12 時間を目安とする。



8.3 本剤は既に発現している気管支喘息の発作又は慢性閉塞性肺疾患の増悪を速やかに軽減させる薬剤ではない（「重要な基本的注意 8.1」参照）ので、本剤投与中に発現した気管支喘息の急性の発作又は慢性閉塞性肺疾患の急性増悪に対しては、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤（例えば吸入用サルブタモール硫酸塩）などの他の適切な薬剤を使用するよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること（「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果 効能又は効果に関連する注意 5.1」参照）。

また、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤などの使用量が増加したり、患者がその効果を不十分と感じるようになった場合には、疾患の管理が十分でないことによる疾患の悪化の徴候であることが考えられるので、以下のような対応を取ることが必要である。

疾患の悪化の徴候がみられた場合の対応：

可及的速やかに医療機関を受診するよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。

8.4 喘息患者及び慢性閉塞性肺疾患患者において、感染を伴う症状の増悪がみられた場合には、ステロイド療法の強化（喘息患者の場合、本剤の高用量製剤への変更等）と感染症の治療を考慮すること（「2. 禁忌内容とその理由 2.1」参照）。

8.5 本剤の配合成分であるフルチカゾンプロピオン酸エステルは喘息及び慢性閉塞性肺疾患の基本的な病態である気道の炎症を抑制することにより、慢性の症状をコントロールする。もし、本剤の投与を突然中止した場合には、気道炎症の再燃により症状が急激に悪化することがある。したがって、本剤の投与を中止する場合には、患者の喘息症状や肺機能について観察しながら、本剤の低用量製剤へ変更を行うなど徐々に減量を行うこと。また、慢性閉塞性肺疾患患者が本剤を中止する場合にも、観察を十分に行うこと。

8.6 一般に、ステロイド剤による全身性の作用として、視床下部－下垂体－副腎皮質系への影響、小児における成長への影響、骨・骨代謝への影響、白内障、緑内障、中心性漿液性網脈絡膜症の発現などが知られているが、吸入ステロイド剤は、全身性ステロイド剤に比べて投与量ははるかに少ないため、このような作用が発現する可能性は低いと考えられている。特に本剤の配合成分であるフルチカゾンプロピオン酸エステルは、バイオアベイラビリティが低いこと、また、消化管からの吸収が少なく、吸収されても速やかに初回通過効果を受け不活化される⁵³⁾ことから、本剤による全身性作用発現の可能性は低いと考えられる。しかしながら、特に、大量の吸入ステロイド剤を長期間投与した場合に、コルチゾール値の低下や骨密度の低下などが発現する可能性を示唆する報告があり、吸入ステロイド剤により全身性の作用が発現する可能性は否定できない。また、中心性漿液性網脈絡膜症は、公表文献のデータを検討した結果、局所副腎皮質ステロイド投与との因果関係が否定できないと判断した。

したがって、その危険性を最小限に留めるため、本剤の投与量は患者毎に喘息症状をコントロールできる必要最少用量になるよう調節すること。特に、大量の吸入ステロイド剤を長期間投与する場合、患者背景に応じてコルチゾール値測定などの適切な検査を定期的に行い、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徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。

8.7 本剤の投与に伴い、全身性ステロイド剤を減量・離脱する際の注意事項である。本剤の投与にあたり全身性ステロイド剤を急激に減量、中止すると、喘息症状の再燃を引き起こす場合があるため、全身性ステロイド剤は症状や肺機能を観察しながら、徐々に減量すること。一般には減量幅を小刻みにし、投与期間が長いものほど減量はゆっくり行うことが必要とされている。

8.8 本剤の投与に伴い、全身性ステロイド剤を減量・離脱する際の注意事項である。全身性ステロイド剤の減量あるいは離脱により、鼻炎、湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、倦怠感、顔のほてり、結膜炎などの症状が発現あるいは増悪することがある。

このような症状が現れた場合には、発現あるいは増悪した症状に応じて、適切な治療を行うこと。

8.9 肺炎と慢性閉塞性肺疾患の増悪は共通の臨床症状を呈することがあるので、慢性閉塞性肺疾患の増悪が疑われる場合には肺炎の可能性についても十分に考慮すること。

肺炎（市中肺炎）では、咳嗽、喀痰、呼吸困難などの局所症状、発熱、頭痛、全身倦怠感などの全身症状、呼吸数の増加、脈拍の増加、血圧の低下、SpO₂の低下、チアノーゼなどの身体診察所見がみられる。治療としては、起炎菌を特定し抗菌薬などによる処置を行い、感染対策、呼吸管理、栄養管理、輸液管理などの一般療法を実施する⁵⁸⁾。（「8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.3」及び「12. その他の注意 (1) 臨床使用に基づく情報 15.1」参照）

- 8.10 本剤投与中に発現した急性の喘息発作に対して、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）などの発作治療薬の使用量が増加したり、患者が発作治療薬の効果を不十分と感じるようになった場合には、気道炎症の治療等の喘息管理が十分でないことによる喘息悪化の徴候であることが考えられるので、以下のような対応を取ることが必要である。

喘息悪化の徴候がみられた場合の対応：

適切な処置が行われない場合には喘息が重症化し、生命を脅かす危険性が考えられる。患者の症状に応じて、本剤の高用量製剤への変更や全身性ステロイド剤の投与開始によるステロイド療法の強化を考慮すること。

- 8.11 吸入ステロイドの投与中に、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症*で認められる好酸球増多症の臨床症状が発現したという症例が報告されている。本事象は通常、吸入ステロイド剤導入に伴った経口ステロイド剤の減量や離脱後に発現しており、これら好酸球性多発血管炎性肉芽腫症と吸入ステロイド剤との因果関係は確立していない。本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症症状（しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤などの血管炎症状など）に注意すること。

***好酸球性多発血管炎性肉芽腫症**

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（Churg-Strauss 症候群、アレルギー性肉芽腫性血管炎）は、気管支喘息の既往、末梢血と組織中の好酸球の増加、壊死性血管炎に基づくと考えられる多臓器症状を特徴とする疾患。なお、Chapel Hill Consensus Conference 2012 における変更、厚生労働省医薬・生活衛生局通知等に伴い、本剤添付文書「8. 重要な基本的注意」における疾病の呼称を好酸球性多発血管炎性肉芽腫症とした。

- 8.12 本剤の投与期間中は患者を定期的に診察し、喘息症状に応じた最適な用量を選択すること。特に、本剤をより低用量製剤へ変更した時には、喘息症状の悪化に対して十分注意すること。
- 8.13 「5. 重要な基本的注意とその理由（解説）8.6」を参照。
- 8.14 「5. 重要な基本的注意とその理由（解説）8.9」を参照。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 結核性疾患の患者

ステロイド的作用により症状を増悪するおそれがある。

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

ステロイド的作用により症状を増悪するおそれがある。

9.1.3 甲状腺機能亢進症の患者

甲状腺ホルモンの分泌促進により症状を増悪するおそれがある。

9.1.4 高血圧の患者

α 及び β_1 作用により血圧上昇を起こすおそれがある。

9.1.5 心疾患を有する患者

β_1 作用により症状を増悪するおそれがある。

9.1.6 糖尿病の患者

グリコーゲン分解作用及びステロイド的作用により症状を増悪するおそれがある。

9.1.7 気管支粘液の分泌が著しい患者

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

9.1.8 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者

全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また、必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。こ

これらの患者では副腎皮質機能不全となっていることが考えられる。

9.1.9 低酸素血症の患者

血清カリウム値をモニターすることが望ましい。低酸素血症は血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。[11.1.2 参照]

（解説）

9.1.1 「2. 禁忌内容とその理由 2.1」を参照。

9.1.2 「2. 禁忌内容とその理由 2.1」を参照。

9.1.3 甲状腺は交感神経系の支配を受けており、一方、甲状腺ホルモンは β 受容体の数を増加させる。

それゆえに、甲状腺機能亢進症では β 受容体を介するシステムの感受性が高まっている状態にあり⁵⁹⁾、本剤の配合成分である β 刺激剤のサルメテロールキシナホ酸塩に過剰反応する可能性がある。その結果、甲状腺機能亢進症の症状を悪化させるおそれがある。

9.1.4、9.1.5 本剤の配合成分であるサルメテロールキシナホ酸塩は β_2 受容体に非常に強い親和性^{56) 57)}を示すが、 β_1 受容体にもわずかに結合する。また、 α 受容体刺激作用を示す可能性もある。

α 受容体が刺激されると血管収縮作用により血圧が上昇し、また β_1 受容体が刺激されることにより心拍数・心拍出量が増大し収縮期圧上昇や心室性不整脈を起こすことがある。

9.1.6 以下のグリコーゲン分解作用及びステロイド作用により糖尿病の症状を悪化させるおそれがある。

<グリコーゲン分解作用：サルメテロールキシナホ酸塩>

β_2 受容体刺激作用により肝臓におけるグリコーゲン分解が促進され、血中の糖及び乳酸が増加する可能性がある。

<ステロイド作用：フルチカゾンプロピオン酸エステル>

コルチコステロイドによる高血糖の発現機序は明らかにされていないが、脂肪組織や肝細胞におけるグルコースの取り込み阻害、肝臓や腎臓における糖新生亢進作用やインスリン抵抗性などにより高血糖になると考えられている^{60) 61)}。

9.1.7 吸入剤である本剤は肺へ到達することにより、局所の炎症抑制及び気管支の拡張による臨床効果を示す。したがって、気管支粘液の分泌の著しい患者では本剤の肺内への到達が困難となり、臨床効果が不十分となる可能性がある。

これらの患者では、気道粘液調整剤などの薬剤を使用し、分泌がある程度減少してから本剤を使用すること。

9.1.8 本剤の投与に伴い、全身性ステロイド剤を減量・離脱する際の注意事項である。長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では、副腎皮質機能が抑制されていることが予測される。このような患者において本剤投与により全身性ステロイド剤の減量・離脱を急激に行うと、必要なコルチゾール量が不足し重篤な転帰をたどる危険性がある。特に、外傷、手術、重症感染などのストレスが加わると、体内のコルチゾールの需要が急増するため、そのような状況下では特に注意が必要である。したがって、長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者において全身性ステロイド剤の減量・離脱を行う際には、減量中並びに離脱後に副腎皮質機能検査（血中コルチゾール値測定など）を行い、特に外傷、手術、重症感染などの侵襲時には注意を払う必要がある。また、急性副腎不全の傾向が認められた場合には、一時的にステロイドの増量を行うなど適切な処置を行うこと。

9.1.9 低酸素血症により低カリウム血症が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。このような患者に本剤を投与する場合には血中カリウム値をモニターすることが推奨される。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

- (4) 生殖能を有する者
設定されていない

- (5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。 β_2 刺激剤及び副腎皮質ステロイド剤は実験動物で催奇形作用が知られており、大量のサルメテロールキシナホ酸塩（経口：10mg/kg/日）及びフルチカゾンプロピオン酸エステル（皮下：100 μ g/kg/日）をラットに併用投与したときに催奇形作用（臍ヘルニア）及び胎児の発育抑制が報告されている。

（解説）

動物実験において、以下の結果が得られている。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。

＜サルメテロールキシナホ酸塩とフルチカゾンプロピオン酸エステルの併用＞

動物実験（ラット）において、サルメテロールキシナホ酸塩（経口：10mg/kg）とフルチカゾンプロピオン酸エステル（皮下：100 μ g/kg）を併用投与した結果、フルチカゾンプロピオン酸エステルの高用量投与によると考えられる催奇形性（臍ヘルニアの発現）がみられた。

＜サルメテロールキシナホ酸塩＞

動物（ウサギ）への経口投与試験で、大量（1mg/kg/日以上）の投与により催奇形作用が報告されている⁶²。ヒトにおいて、胎盤通過性や催奇形などに関する報告はない。吸入剤である本剤は血中濃度が検出限界（1ng/mL）以下であり、胎盤・胎児への移行は少ないものと考えられる。

＜フルチカゾンプロピオン酸エステル＞

動物（ラット、ウサギ）への皮下投与試験で、奇形発生、胎児の発育抑制が報告されている。特にウサギの胎児に対する無毒性量（0.08 μ g/kg）は、ラット（10 μ g/kg）と比べ低い用量となっている。これらラット⁶³とウサギ⁶⁴の無毒性量の差は他の合成糖質コルチコイドにもみられ、本剤に特異的なものではない。吸入剤である本剤は循環血液中への吸収が少なく、吸収された場合でも肝で速やかに代謝されるため、胎盤・胎児への移行は少ないものと考えられる。

本邦のフルチカゾンプロピオン酸エステル及びサルメテロールキシナホ酸塩吸入剤の市販後の調査で、妊婦での使用例がそれぞれ36例及び8例収集されている。出産状況などの追跡調査が可能であった24例及び7例において、本剤が母子に悪影響を与えたと思われる事象は報告されていない。

- (6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。サルメテロールキシナホ酸塩をラットに大量（1mg/kg）に静脈内投与、あるいはフルチカゾンプロピオン酸エステル10 μ g/kgをラットに皮下投与したときに乳汁中への移行が報告されている。

（解説）

動物実験（ラット）において、サルメテロールキシナホ酸塩を大量（1mg/kg）に静脈内投与、あるいはフルチカゾンプロピオン酸エステル10 μ g/kgを皮下投与した際に乳汁中への移行が報告されている^{48) 49)}。ヒトにおいて、乳汁中への移行や乳児への影響などに関する報告はない。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いですが、吸入ステロイド剤を特に長期間、大量に投与する場合に成長遅延をきたすおそれがある。長期間投与する場合には吸入ステロイド剤の投与量は患者毎に喘息をコントロールできる最少用量に調節することとし、身長等の経過の観察を十分行うこと。また使用にあたっては、使用法を正しく指導すること。

9.7.2

(1) 低出生体重児、新生児又は生後8ヵ月未満の乳児を対象とする有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(2) 生後8ヵ月～4歳の気管支喘息患者を対象とした二重盲検比較試験⁶⁵⁾において、主要評価項目である投与8週時の喘息症状スコアの平均変化量は、本剤群(148例)で-3.97点、フルチカゾンプロピオン酸エステル群(142例)で-3.01点であった(p=0.206)。

(解説)

9.7.1 一般に、ステロイド剤が小児の成長に影響を及ぼすことは知られているが、吸入ステロイド剤では成長速度が低下したとする報告⁶⁶⁾と成長速度に影響はみられなかったとする報告^{67) -69)}があり、一定の見解は得られていない。最終身長(成人時の身長)への影響を検討した報告⁷⁰⁾も少なく結論は得られていないが、海外の大規模な調査では影響が認められても一時的な成長速度の低下(成長遅延)であり、吸入ステロイド剤の長期投与が最終身長に影響を及ぼさないことが示唆された。

一方で、大量の吸入ステロイド剤を長期間投与した場合に成長遅延が発現する可能性を示唆した報告⁷¹⁾もあり、吸入ステロイド剤が小児の成長に影響を及ぼす可能性は否定できない。さらに、重度の喘息自体が成長に影響を及ぼすことも報告⁷²⁾されており、喘息の重症度やその他成長に影響を及ぼすと考えられる要因(喘息による運動制限、全身性ステロイド剤の併用等)が複雑に絡み合い、試験成績の評価を困難にしている。従って、その危険性を最小限に留めるため、吸入ステロイド剤を長期間投与する場合、投与量は患者毎に喘息症状をコントロールできる必要最少用量に調節するようにすること。特に、長期間かつ大量に吸入ステロイド剤を投与する場合には、患児の成長が遅延する可能性があることに留意し、身長等の検査を定期的に行うこと。

9.7.2 本剤の小児を対象とした国内臨床試験⁶⁵⁾では生後8ヵ月～4歳の患者が試験に組み入れられて有効性及び安全性が評価された。低出生体重児、新生児、又は生後8ヵ月未満の乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

(解説)

一般的に、高齢者は生理機能が低下していることが多いため、副作用の発現頻度が増加したり、副作用の症状が重症化する傾向がある。したがって、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

7. 相互作用

10. 相互作用

フルチカゾンプロピオン酸エステル及びサルメテロールは、主としてCYP3A4で代謝される。[16.4 参照]

(解説)

フルチカゾンプロピオン酸エステル(FP)及びサルメテロールは、主としてCYP3A4で代謝される^{52) 53)}。

(1) 併用禁忌とその理由
設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 リトナビル等	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。 特に、リトナビルとフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤の併用により、クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等が報告されているので、リトナビルとの併用は治療上の有益性がこれらの症状発現の危険性を上回ると判断される場合に限ること。	CYP3A4による代謝が阻害されることにより、フルチカゾンプロピオン酸エステルの血中濃度が上昇する可能性がある。 リトナビルは強いCYP3A4阻害作用を有し、リトナビルとフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤を併用した臨床薬理試験において、血中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度の大幅な上昇、また血中コルチゾール値の著しい低下が認められている。
	サルメテロールの全身曝露量が増加し、QT延長を起こす可能性がある。 ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）、リトナビル等の強いCYP3A4阻害作用を有する薬剤と併用する場合には、注意すること。	経口剤のケトコナゾールとサルメテロールを併用した臨床薬理試験において、サルメテロールのC _{max} が1.4倍、AUCが15倍に上昇したとの報告がある。
カテコールアミン アドレナリン イソプレナリン塩酸塩等 [13.1、13.2 参照]	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。 よって、発作時に頓用で用いる場合以外は過度に併用しないよう注意すること。	アドレナリン、イソプレナリン塩酸塩等のカテコールアミン併用により、アドレナリン作動性神経刺激の増大が起きる。そのため、不整脈を起こすことがある。
キサンチン誘導体 ステロイド剤 利尿剤 [11.1.2参照]	低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある。血清カリウム値のモニターを行うこと。	キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激を増大させるため、血清カリウム値の低下を増強することがある。 ステロイド剤及び利尿剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強することが考えられる。

（解説）

＜併用注意：CYP3A4 阻害作用を有する薬剤＞

フルチカゾンプロピオン酸エステル (FP) との薬物相互作用

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、FP の血中濃度が上昇する可能性が考えられたため、リトナビルを含むCYP3A4 阻害作用を有する薬剤と FP 点鼻液との臨床薬理（薬物相互作用）試験が行われた。その結果、リトナビルとの併用時において血中FP 濃度の大幅な上昇、また血中コルチゾール値の著しい低下がみられた。また、海外においてリトナビルと FP 製剤との併用時に全身性のステロイド作用が発現したとの報告がある^{54) 55) 73) 74)}。

本剤とリトナビル等の 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。また、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。

サルメテロールキシナホ酸塩との薬物相互作用

少数の健康被験者を対象にしたケトコナゾール（経口剤：国内未発売）とサルメテロールの併用投与試験で、ケトコナゾールの併用がサルメテロールの全身曝露量を増加させることが示され、 β 作動薬への高曝露に関連のある副作用（頻脈、QTc 延長）が一部の被験者において認められている。ケトコナゾールの経口製剤は国内では発売されていないが、ケトコナゾールと同様に強力な CYP3A4 阻害作用を有する薬剤（リトナビル等）では同様のリスクが考えられることから、併用する場合には注意が必要である。

<併用注意：カテコールアミン>

β_2 刺激薬に共通の記載である。

本剤とカテコールアミンとの併用時には総量として過量投与とならないよう注意が必要である。

- ◆アドレナリン、イソプレナリン塩酸塩等のカテコールアミンを併用した場合、これら薬剤も β 刺激作用をもつため、 β_1 刺激作用による不整脈、場合によっては心停止を引き起こすおそれがある（「Ⅴ. 治療に関する項目 2. 用法及び用量 用法及び用量に関連する注意」及び「6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.5」参照）。

<併用注意：キサンチン誘導体、ステロイド剤、利尿剤>

β_2 刺激薬に共通の記載である。

本剤とキサンチン誘導体、ステロイド剤あるいは利尿剤との併用により、血清カリウム値の低下が増強される可能性がある。また、重篤な低カリウム血症は不整脈等の心疾患を引き起こすおそれがあるため、これらの薬剤との併用時には、必要に応じ血清カリウム値のモニターを行うこと。

- ◆一般に β_2 刺激薬は細胞内へのカリウム取り込みを上昇させるため、血清カリウム値を低下させることがある（「8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.2」参照）。
- ◆テオフィリン等のキサンチン誘導体はホスホジエステラーゼ活性を抑制することにより、cyclic-AMP が増加して Na/K ポンプの活性化をきたし、血清カリウム値を低下させる。
- ◆ステロイド剤及びチアジド系（ヒドロクロロチアジド、トリクロルメチアジド等）、ループ系（フロセミド、メフルジド等）などの利尿剤は腎の尿細管でのカリウム排泄促進作用を有するため、血清カリウム値を低下させる。

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、気管支攣縮、全身潮紅、血管性浮腫、蕁麻疹等）があらわれることがある。

11.1.2 重篤な血清カリウム値低下（頻度不明）

キサンチン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤の併用により増強することがあるので、重症喘息患者では特に注意すること。〔9.1.9、10.2 参照〕

11.1.3 肺炎（3.3%）^注

〔8.9、8.14、15.1 参照〕

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

（解説）

11.1.1 国内において、本剤の配合単剤であるサルメテロール及びフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤によるアナフィラキシー又は同症状と類似の発現経過を示した症例の報告がある。

一般にアナフィラキシーは初期症状として口唇や手足のしびれ感、四肢冷感、心悸亢進、胸部苦悶感、喉頭部違和感、悪心、嘔吐、腹痛などを認めることがあり、理化学所見として全身の潮紅、蕁麻疹、嘎声や喘鳴、下痢などが比較的多く認められ、重篤な場合には呼吸困難、意識消失、血圧低下などのショック症状を呈する。

ショック、アナフィラキシーが疑われる場合には、投与を中止して適切な処置を行うこと。

* アナフィラキシー

アナフィラキシーとは、呼吸困難、全身潮紅、血管性浮腫（顔面浮腫、咽頭浮腫等）、蕁麻疹のうち複数の症状を合わせ発現した全身的で重篤な症状、又はアレルギー性と考えられる急性で重篤な呼吸困難のうち、血圧低下を伴わない場合のことをいう。

11.1.2 β_2 刺激剤共通の記載である。

◆一般に β_2 刺激剤は細胞内へのカリウム取り込みを上昇させるため、血中のカリウム値を低下させることがある^{75) 76)}。これは、 β_2 受容体刺激によりアデニル酸シクラーゼ活性が増加し、それにより生成された cyclic-AMP が Na/K ポンプを活性化するためと考えられている⁷⁷⁾。

◆カリウム値の低下はキサンチン誘導体、ステロイド剤、利尿剤の併用により増強されることがある。

11.1.3 国内長期臨床試験⁷⁸⁾で、慢性閉塞性肺疾患患者 122 例にアドエア 500 ディスカス^{*}を 1 日 2 回 52 週間投与し、本剤との関連性が否定できない肺炎が 4 例（3.3%）に報告された。本剤との関連性が否定された症例も含めると 19 例（15.6%）に肺炎が認められている。本剤投与時には観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。（「12. その他の注意 (1) 臨床使用に基づく情報 15.1」参照）

*）慢性閉塞性肺疾患に対して国内で承認されている製剤は、ディスカス製剤ではアドエア 250 ディスカスのみ、エアゾール製剤ではアドエア 125 エアゾールのみである。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1%～10%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、蕁麻疹、顔面浮腫、口腔咽頭浮腫	
口腔並びに呼吸器	口腔及び呼吸器カンジダ症、嘔声、口腔及び咽喉刺激感（異和感、疼痛、不快感等）、感染症	味覚異常	むせ、咳、口内乾燥、気管支攣縮 ^{注)}
循環器		心悸亢進、血圧上昇、不整脈（心房細動、上室性頻脈、期外収縮を含む）	脈拍増加
精神・神経系		頭痛、振戦、睡眠障害	不安、易刺激性、攻撃性
消化器		悪心、腹痛、食道カンジダ症	
その他	筋痙攣	関節痛、浮腫、高血糖	鼻炎、胸痛、皮膚挫傷（皮下出血等）

注) 短時間作動型気管支拡張剤を投与する等の適切な処置を行うこと。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時までの国内臨床試験において、本剤が投与された喘息患者（成人）432 例中、喘息患者（小児）91 例中、慢性閉塞性肺疾患 352 例中に認められた本剤との関連性が否定出来ない有害事象（以下、副作用という）を次に示す。

国内臨床試験で認められた副作用一覧（成人：喘息）

調査症例数	432
副作用発現症例数（発現率）	75（17.4%）

副作用名	発現例数 (発現率)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	32 (7.4%)
嘔声	30 (6.9%)
咽喉頭疼痛	3 (0.7%)
喘息	1 (0.2%)
感染症及び寄生虫症	18 (4.2%)
口腔カンジダ症	16 (3.7%)
食道カンジダ症	1 (0.2%)
咽喉頭炎	1 (0.2%)
胃腸障害	9 (2.1%)
悪心	2 (0.5%)
下痢	2 (0.5%)
口の感覚鈍麻	2 (0.5%)
アフタ性口内炎	1 (0.2%)
胃腸障害	1 (0.2%)
上腹部痛	1 (0.2%)
臨床検査	9 (2.1%)
血中コルチゾール減少	3 (0.7%)
血圧上昇	1 (0.2%)
血中尿素増加	2 (0.5%)
血中カリウム減少	1 (0.2%)
好酸球百分率増加	1 (0.2%)
喀痰検査	1 (0.2%)
皮膚及び皮下組織障害	5 (1.2%)
そう痒症	1 (0.2%)
そう痒性皮疹	1 (0.2%)
血管神経性浮腫	1 (0.2%)
発疹	1 (0.2%)
蕁麻疹	1 (0.2%)

副作用名	発現例数 (発現率)
筋骨格系及び結合組織障害	3 (0.7%)
筋痙攣	2 (0.5%)
関節痛	1 (0.2%)
心臓障害	3 (0.7%)
動悸	2 (0.5%)
洞性頻脈	1 (0.2%)
神経系障害	3 (0.7%)
頭痛	1 (0.2%)
感覚減退	1 (0.2%)
筋痙直	1 (0.2%)
代謝及び栄養障害	2 (0.5%)
テタニー	1 (0.2%)
高コレステロール血症	1 (0.2%)
血液及びリンパ系障害	2 (0.5%)
貧血	2 (0.5%)
全身障害及び投与局所様態	1 (0.2%)
末梢性浮腫	1 (0.2%)
肝胆道系障害	1 (0.2%)
肝機能異常	1 (0.2%)
眼障害	1 (0.2%)
アレルギー性結膜炎	1 (0.2%)
血管障害	1 (0.2%)
高血圧	1 (0.2%)

国内臨床試験で認められた副作用一覧（小児：喘息）

調査症例数	91
副作用発現症例数（発現率）	2（2.2%）

副作用名	発現例数 (発現率)
臨床検査	1 (1.1%)
肝機能検査異常	1 (1.1%)
神経系障害	1 (1.1%)
振戦	1 (1.1%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

国内臨床試験で認められた副作用一覧（慢性閉塞性肺疾患）

調査症例数	352
副作用発現症例数（発現率）	116（33.0%）

副作用名	発現例数 (発現率)	副作用名	発現例数 (発現率)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	62 (17.6%)	AST 上昇	1 (0.3%)
嗄声	51 (14.5%)	ALT 上昇	1 (0.3%)
咽頭不快感	8 (2.3%)	好酸球数増加	1 (0.3%)
咽喉頭疼痛	4 (1.1%)	尿中ブドウ糖陽性	1 (0.3%)
咽頭刺激感	1 (0.3%)	筋骨格系及び結合組織障害	8 (2.3%)
声帯萎縮	1 (0.3%)	筋痙縮	6 (1.7%)
痰貯留	1 (0.3%)	骨粗鬆症	2 (0.6%)
感染症及び寄生虫症	42 (11.9%)	代謝及び栄養障害	5 (1.4%)
口腔カンジダ症	32 (9.1%)	糖尿病	4 (1.1%)
肺炎	4 (1.1%)	高血糖	1 (0.3%)
口腔真菌感染	3 (0.9%)	神経系障害	4 (1.1%)
食道カンジダ症	3 (0.9%)	味覚異常	2 (0.6%)
咽頭炎	2 (0.6%)	頭痛	1 (0.3%)
鼻咽頭炎	1 (0.3%)	振戦	1 (0.3%)
帯状疱疹	1 (0.3%)	心臓障害	4 (1.1%)
非定型マイコバクテリア感染	1 (0.3%)	動悸	1 (0.3%)
胃腸障害	15 (4.3%)	心室性期外収縮	1 (0.3%)
口腔内不快感	5 (1.4%)	心房細動	1 (0.3%)
口内炎	4 (1.1%)	不整脈	1 (0.3%)
舌痛	3 (0.9%)	眼障害	1 (0.3%)
胃潰瘍	2 (0.6%)	白内障	1 (0.3%)
口唇炎	1 (0.3%)	全身障害及び投与局所様態	1 (0.3%)
舌炎	1 (0.3%)	口渇	1 (0.3%)
臨床検査	12 (3.4%)	皮膚及び皮下組織障害	1 (0.3%)
血中コルチゾール減少	4 (1.1%)	痒疹	1 (0.3%)
血中尿素増加	4 (1.1%)	精神障害	1 (0.3%)
血圧上昇	1 (0.3%)	不眠症	1 (0.3%)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

サルメテロールの過量投与（用法及び用量を超える量）により頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等、 β 刺激剤の薬理学的作用による症状が増悪する可能性がある。また、重篤な症状として、低カリウム血症、高血糖、心室性不整脈あるいは心停止等が発現する可能性がある。[8.2、10.2 参照]

フルチカゾンプロピオン酸エステル¹の過量投与（通常の用法及び用量を超える量等）により副腎皮質機能抑制等の全身性の作用がみられることがある。本剤を過量かつ長期間吸入した小児において、低血糖、及びそれに伴う意識低下、痙攣を主な所見とする急性副腎皮質機能不全²が発現が報告されている。副腎皮質機能が抑制されている患者においては、外傷、手術、感染、本剤の急速な減量時等に急性副腎皮質機能不全²が発現する可能性がある。

13.2 処置

本剤の解毒剤は心臓選択性 β 遮断剤であるが、このような薬剤の使用により気管支攣縮が発現する可能性があるため、使用にあたっては十分に注意すること。

過量投与後に本剤を減量する際は、患者の管理を十分に行いながら徐々に行うこと。[8.2、10.2 参照]

（解説）

13.1 用法及び用量を超えて本剤を過量に投与した場合には、 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、筋痙攣など）が増悪する可能性がある。また、低カリウム血症、高血糖、心室性不整脈あるいは心停止など、重篤な症状が発現する可能性がある。

用法及び用量を超えて本剤を過量に投与した場合、全身性ステロイド剤を投与した場合と同様に全身性の作用が発現する可能性がある。

13.2 過量投与時の対応：本剤が過量投与された場合には、患者の状態をモニターし、適切な処置を行うこと。本剤の配合成分であるサルメテロールキシナホ酸塩に対する解毒剤としては、心臓選択的 β 受容体遮断剤（選択的 β_1 遮断剤：アテノロール、メトプロロール、ベタキソロール、セリプロロールなど）が考えられるが、これらの薬剤の投与により気管支攣縮が発現する可能性があるため、使用にあたっては、患者の状態を十分に観察し、注意して投与する必要がある。

本剤が過量投与された場合には、副腎皮質機能抑制などの全身性の作用の発現に注意し、患者の状態を確認しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈ディスクス〉

14.1.1 吸入前

- (1) 患者には使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。
- (2) 本剤は防湿のためアルミ包装されているので、使用開始直前にアルミ包装を開封するよう指導すること。

14.1.2 吸入時

本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること（内服しても効果はみられない）。

14.1.3 吸入後

本剤吸入後に、うがいを実施するよう患者を指導すること（口腔内カンジダ症又は嘎声の予防のため）。ただし、うがいが困難な患者には、うがいではなく、口腔内をすすぐよう指導すること。

〈エアゾール〉

14.1.4 吸入前

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

14.1.5 吸入時

- (1) 本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること（内服しても効果はみられない）。
- (2) 用時振盪

14.1.6 吸入後

本剤吸入後に、うがいを実施するよう患者を指導すること（口腔内カンジダ症又は嘎声の予防のため）。ただし、うがいが困難な患者には、うがいではなく、口腔内をすすぐよう指導すること。

14.1.7 保管時

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

（解説）

14.1.2、14.1.5 (1) 本剤を内服した場合、フルチカゾンプロピオン酸エステル的大部分が効果を発現する前に肝臓において不活性物質である17 β -カルボン酸体に代謝される⁷⁹⁾。したがって本剤は吸入にて投与すること。

14.1.3、14.1.6 うがいを行うことにより口腔内や咽喉頭に付着した余剰なステロイドを取り除き、口腔内カンジダ症や嘎声の発現率が減少することが期待される^{80) 81)}。うがいが困難な場合は口腔内をすすぐよう指導すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解〉

慢性閉塞性肺疾患患者におけるアドエア 250 ディスカス投与時の本剤との関連性が否定された症例も含めた肺炎の発現率は 4～12 週間投与の国内臨床試験で 2.6%、8～52 週間投与の海外臨床試験で 3.2% であり、そのうち本剤との関連性が否定できない症例はそれぞれ 0%及び 0.1%未満であった。アドエア 500 ディスカス^註 投与時の本剤との関連性が否定された症例も含めた肺炎の発現率は 52 週間投与の国内臨床試験で 15.6%、13～156 週間投与の海外臨床試験で 9.4%であり、そのうち本剤との関連性が否定できない症例はそれぞれ 3.3%及び 0.1%未満であった。156 週間投与の海外臨床試験⁸²⁾ では、プラセボ投与群 (7%) 及びサルメテロール 50µg 投与群 (9%) に比べてアドエア 500 ディスカス^註 投与群 (13%) で、肺炎（本剤との関連性が否定された症例も含む）の発現率が高かった。

なお、国内外臨床試験において、慢性閉塞性肺疾患の重症度が最重症の患者、男性、高齢者、Body Mass Index の低い患者で肺炎の発現頻度が高い傾向が示されている。[8.9、8.14、11.1.3 参照]

注) 慢性閉塞性肺疾患に対して国内で承認されている製剤は、ディスカス製剤ではアドエア 250 ディスカスのみ、エアゾール製剤ではアドエア 125 エアゾールのみである。

(解説)

本項目の肺炎の発現率の算出根拠とした臨床試験の概要は以下のとおりである。

-アドエア 250 ディスカス-

国内/海外	試験名	投与期間 (週)	アドエア 投与例数	肺炎 発現例数	関連が否定できない 肺炎発現例数
国内	SCO100646 ¹⁷⁾	4～12	230	6	0
海外	SFCA3007 ¹⁸⁾	24	178	0	0
	SCO100470	24	518	3	0
	SCO40030 ²⁴⁾	8	62	0	0
	SCO100250	52	394	23	0
	SCO40043 ¹⁹⁾	52	394	24	1

-アドエア 500 ディスカス*)-

国内/海外	試験名	投与期間 (週)	アドエア 投与例数	肺炎 発現例数	関連が否定できない 肺炎発現例数
国内	SCO100648 ⁷⁸⁾	52	122	19	4
海外	SCO30005 ⁸³⁾	13	67	1	0
	SFCA3006 ⁸⁴⁾	24	169	2	0
	SFCB3024 ⁸⁵⁾ [TRISTAN 試験]	52	358	11	0
	SCO30003 ⁸²⁾ [TORCH 試験]	156	1546	207	1
	SCO40036 ⁸⁶⁾ [INSPIRE 試験]	104	658	43	0

*) 慢性閉塞性肺疾患に対して国内で承認されている製剤は、ディスカス製剤ではアドエア 250 ディスカスのみ、エアゾール製剤ではアドエア 125 エアゾールのみである。

また、慢性閉塞性肺疾患の重症度が最重症の患者、男性、高齢者、Body Mass Index の低い患者で肺炎の発現頻度が高い傾向が示された。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (2) 非臨床試験に基づく情報
設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) サルメテロールキシナホ酸塩：

一般薬理作用として一般症状及び行動、中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、平滑筋・消化器系等に対する作用を検討した。その結果の概略を下表に示した。

サルメテロールは高用量において下表のような軽微な作用を示すが、臨床使用上問題となるような重篤な作用の発現に関与する可能性は少ないと考えられた⁸⁷⁾。

サルメテロールキシナホ酸塩の一般薬理作用

試験項目		動物種 (n)	投与経路	投与量	試験成績
一般症状及び行動	マウス (5)		i.v.	0.3~3mg/kg	1mg/kg 以上で軽度な自発運動の抑制、腹臥位姿勢、呼吸促迫あるいは粗大
			p.o.	10~100mg/kg	30mg/kg 以上で軽度な腹臥位姿勢、自発運動減少、呼吸促迫あるいは粗大
	ラット (5)		i.v.	0.3~3mg/kg	1mg/kg 以上で軽度な腹臥位姿勢、呼吸促迫あるいは粗大、流涙
			p.o.	10~100mg/kg	30mg/kg 以上で軽度な腹臥位姿勢、自発運動減少、呼吸促迫あるいは粗大、流涙
中枢神経系	自発運動量 Automex	マウス (10)	i.v.	0.3~3mg/kg	3mg/kg で一過性の減少
	麻酔作用 Hexobarbital	マウス (8)	p.o.	10~100mg/kg	100mg/kg で抑制
	Pentylentetrazol 痙攣	マウス (8)	p.o.	10~100mg/kg	30mg/kg で痙攣発現の減少
	鎮痛作用 酢酸 writhing 法	マウス (8)	p.o.	10~100mg/kg	100mg/kg で減少
	体温	ラット (8)	i.v.	0.01~3mg/kg	0.1mg/kg 以上で下降
	p.o.		10~100mg/kg	100mg/kg で下降と上昇	
呼吸・循環器系	呼吸	麻酔イヌ (3-6)	i.v. 累積	0.01~30μg/kg	1μg/kg 以上で軽度な増加
	血圧	麻酔イヌ (3-6)	i.v. 単回	1, 10μg/kg	1μg/kg 以上で拡張期血圧の低下、10μg/kg で収縮期血圧の低下
			i.v. 累積	0.01~30μg/kg	0.1μg/kg 以上で拡張期血圧の低下、3μg/kg 以上で収縮期血圧の低下
			i.a. 累積	0.01~10μg/kg	3μg/kg 以上で平均血圧の軽度な低下
	心拍数	無麻酔イヌ (4)	i.v.	0.1~10μg/kg	1μg/kg 以上で増加
			p.o.	10, 100μg/kg	100μg/kg で増加
		麻酔イヌ (3-6)	i.v. 単回	1, 10μg/kg	1μg/kg 以上で増加
			i.v. 累積	0.01~30μg/kg	0.3μg/kg 以上で増加
	心電図	無麻酔イヌ (4)	i.v.	0.1~10μg/kg	1μg/kg 以上で PR 及び QT 間隔の短縮
			p.o.	10, 100μg/kg	100μg/kg で PR 及び QT 間隔のわずかな短縮
血流量	麻酔イヌ (3-6)	i.v. 単回	1, 10μg/kg	1μg/kg 以上で軽度な増加	
		i.a. 累積	0.01~10μg/kg	0.1μg/kg 以上で増加	

IX. 非臨床試験に関する項目

試験項目		動物種 (n)	投与経路	投与量	試験成績
自律神経系	血圧反応 頸動脈閉塞 Epi ACh His	麻酔イヌ (4)	i.v. 累積	0.1~10μg/kg	10μg/kg で抑制傾向
	摘出回腸 自動運動	ウサギ (5)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁹ ~10 ⁻⁵ M	3×10 ⁻⁷ M 以上で収縮高抑制及び basal tonus の低下
平滑筋・消化器系	ACh 収縮 His 収縮	モルモット (5)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁹ ~10 ⁻⁴ M	10 ⁻⁷ M 以上で収縮抑制
	摘出妊娠・非妊娠子宮 自動運動	ラット (5)	<i>in vitro</i>	10 ⁻¹² ~10 ⁻⁹ M	妊娠子宮では 3×10 ⁻¹¹ M 以上で収縮頻度減少、 3×10 ⁻¹⁰ M 以上で収縮高抑制 非妊娠子宮では 10 ⁻¹⁰ M 以上で収縮高抑制 及び収縮頻度減少
	K ⁺ 収縮		<i>in vitro</i>	10 ⁻¹² ~10 ⁻⁶ M	妊娠子宮では 10 ⁻⁸ M 以上で収縮抑制 非妊娠子宮では 10 ⁻⁹ M 以上で収縮抑制
	摘出輸精管 NE 収縮	モルモット (5)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴ M	10 ⁻⁵ M 以上で収縮抑制
	摘出大動脈 NE 収縮	ウサギ (5)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴ M	10 ⁻⁴ M 以上で収縮抑制
	K ⁺ 収縮	ウサギ (5)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴ M	3×10 ⁻⁵ M 以上で収縮抑制
	生体位妊娠子宮	麻酔ラット (5)	i.v. 累積	0.001~0.01mg/kg	妊娠子宮では 0.003mg/kg 以上で自動運動抑制
	生体位非妊娠子宮	麻酔ラット (5)	i.v. 累積	0.001~0.03mg/kg	非妊娠子宮では 0.001mg/kg 以上で自動運動抑制
	胃液分泌	ラット (8-9)	i.d.	0.03~3mg/kg	0.3mg/kg 以上で胃液量減少、1mg/kg 以上で総酸排出量減少
	その他	水及び電解質代謝	ラット (7-8)	i.v.	0.001~3mg/kg
p.o.				0.01~10mg/kg	0.03mg/kg 以上で尿量及び電解質排泄量減少
抗炎症作用 (カラゲニン浮腫)		ラット (8)	i.v.	0.01~3mg/kg	0.03mg/kg 以上で抑制
			p.o.	0.3~100mg/kg	1mg/kg 以上で抑制
糖脂質代謝		ウサギ (5)	i.v.	0.003~0.03mg/kg	0.003mg/kg 以上で血糖値増加、0.01mg/kg 以上で遊離脂肪酸減少及び乳酸の増加
			p.o.	0.03~0.3mg/kg	0.3mg/kg で血糖値増加

Epi : epinephrine、ACh : acetylcholine、His : histamine、NE : norepinephrine

2) フルチカゾンプロピオン酸エステル：

一般症状及び行動観察において、皮下投与ではマウス及びラットの体重減少ならびにラットの運動性の増加を示し、経口投与ではマウス及びラットの運動性の増加を認めた。また、高濃度で摘出非妊娠子宮 K⁺収縮の弛緩作用及び摘出気管ヒスタミン収縮の軽度な抑制を示し、胃液分泌においては高用量で酸排出量を減少させた。さらに、フルチカゾンプロピオン酸エステルは利尿作用を示した。その他の一般薬理試験項目では影響は認められなかった⁸⁸⁾。

フルチカゾンプロピオン酸エステル的一般薬理作用

試験項目	動物種 (n)	投与経路	投与量	試験成績
一般症状及び行動	マウス (5)	皮下	10, 30, 100mg/kg	体重減少
		経口	10, 30, 100mg/kg	30mg/kg 以上で運動性の増加
	ラット (5)	皮下	10, 30, 100mg/kg	体重減少, 100mg/kg で運動性の増加
		経口	10, 30, 100mg/kg	体重増加の軽度抑制, 30mg/kg 以上で運動性の軽度増加
摘出妊娠・非妊娠子宮 (K ⁺ 収縮)	ラット (5)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ g/mL	非妊娠子宮では 10 ⁻⁵ g/mL で軽度の弛緩作用 妊娠子宮では影響なし
摘出気管 (ヒスタミン収縮)	モルモット (5)	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL で収縮高の軽度抑制
胃液分泌	ラット (8)	皮下	3, 10, 30mg/kg	30mg/kg で酸排出量の減少
水及び電解質代謝	ラット (8)	皮下	0.03~30mg/kg	0.1mg/kg 以上で尿量, Na ⁺ , K ⁺ , 及び Cl ⁻ 排泄量増加
		経口	3, 10, 30, 100mg/kg	30mg/kg 以上で尿量, Na ⁺ 及び K ⁺ 排泄量増加, 100mg/kg で Cl ⁻ 排泄量増加

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種	投与経路、期間	投与量 (サルメテロール：FP)
ラット	吸入、単回	0 : 0, 3630 : 1930 (µg/kg)
イヌ	吸入、7日	0 : 0, 150 : 140, 1520 : 1460 (µg/dog)

ラットではサルメテロール及びフルチカゾンプロピオン酸エステルの投与可能最大量を併用投与した時、死亡例は認められず、両薬物の高用量を単独投与した時に発現することが知られている変化（体重及び摂餌量の減少、胸腺又は脾臓リンパ系細胞枯渇、肝臓グリコーゲン沈着/空胞、上部気道の刺激性変化、心室心筋変性など）のほか、心房心筋炎が一過性に観察されたが、サルメテロールとフルチカゾンプロピオン酸エステルの併用投与による特異な変化ではないと考えられた。テレメトリー装置を用いて検討した結果、サルメテロールによる血圧低下と心拍数増加が観察されたが、心機能にフルチカゾンプロピオン酸エステルとの併用投与による修飾作用は認められず、心房心筋炎との明らかな関連性はみられなかった。イヌではサルメテロールあるいはフルチカゾンプロピオン酸エステルの単独投与により発現する変化（体重増加量の減少、脈拍数の増加）以外に併用投与による新たな所見は認められなかった。

IX. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与経路、期間	投与量 (サルメテロール : FP)
ラット	吸入、13週間	0 : 0, 35.65 : 0, 0 : 71.26, 7.77 : 71.95, 37.48 : 70.55 (µg/kg/日)
イヌ	吸入、13週間	0 : 0, 14.6 : 0, 0 : 30.2, 3.2 : 30.9, 15.9 : 30.3 (µg/kg/日)

ラット及びイヌを用いた13週間吸入投与毒性試験では、サルメテロール又はフルチカゾンプロピオン酸エステル投与に起因した変化、すなわち β_2 受容体刺激薬又は副腎皮質ステロイド薬の過量投与による変化が認められたが、併用投与による毒性の増強及び新たな毒性所見の発現は認められなかった。また、サルメテロールのラット上部気道に対する刺激性変化は、サルメテロール単独投与とフルチカゾンプロピオン酸エステルの併用投与との間でその発生頻度及び程度に差を認めなかった。

(3) 生殖発生毒性試験

動物種	投与経路/期間	投与量 (サルメテロール : FP)
ラット	経口 (サルメテロール) : 皮下 (FP) /妊娠7~16日	0 : 0, 1000 : 0, 0 : 30, 100 : 10, 1000 : 30, 10000 : 100 (µg/kg/日)

ラットにおける胚・胎児発生に関する試験では、サルメテロールの1000µg/kg/日(経口)及びフルチカゾンプロピオン酸エステルの30µg/kg/日(皮下)を併用投与しても、各々の単独投与による結果との差は認められなかった。高用量(サルメテロール:10000µg/kg/日、フルチカゾンプロピオン酸エステル:100µg/kg/日)投与時に、フルチカゾンプロピオン酸エステルの高用量投与によると考えられる臍ヘルニア及び後頭骨などの不完全骨化の発生率の増加がみられ、その他に左臍動脈遺残の発生率の増加が認められた。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性

該当資料なし

2) 遺伝毒性

該当資料なし

3) がん原性

該当資料なし

4) 局所刺激性

反復投与毒性試験の結果から、フルチカゾンプロピオン酸エステルはサルメテロールの刺激性変化に対して影響を及ぼさないと判断できるため、併用投与による局所刺激性試験は実施しなかった。

5) 不純物の毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：サルメテロールキシナホ酸塩 劇薬

フルチカゾンプロピオン酸エステル 毒薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：2年（ディスクス、エアゾール）

ディスクス：アルミ包装開封後は包装に表示の使用期限内に使用すること。

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈ディスクス〉

14.1.1 吸入前

- (1) 患者には使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。
- (2) 本剤は防湿のためアルミ包装されているので、使用開始直前にアルミ包装を開封するよう指導すること。

14.1.2 吸入時

本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること（内服しても効果はみられない）。

14.1.3 吸入後

本剤吸入後に、うがいを実施するよう患者を指導すること（口腔内カンジダ症又は嘎声の予防のため）。ただし、うがいが困難な患者には、うがいではなく、口腔内をすすぐよう指導すること。

〈エアゾール〉

14.1.4 吸入前

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

14.1.5 吸入時

- (1) 本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること（内服しても効果はみられない）。
- (2) 用時振盪

14.1.6 吸入後

本剤吸入後に、うがいを実施するよう患者を指導すること（口腔内カンジダ症又は嘎声の予防のため）。ただし、うがいが困難な患者には、うがいではなく、口腔内をすすぐよう指導すること。

14.1.7 保管時

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

X. 管理的事項に関する項目

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

20. 取扱い上の注意

〈エアゾール〉

薬剤の保管に際して以下の事項に注意するよう患者を指導すること。

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

(3) 調剤時の留意点について

「IV. 製剤に関する項目 1. 剤形 (2) 剤形の区別、外観及び性状」の項参照

5. 承認条件等

なし

6. 包装

〈アドエア 100、250、500 ディスカス 28 吸入用〉

28 ブリスター×1

〈アドエア 100、250、500 ディスカス 60 吸入用〉

60 ブリスター×1

〈アドエア 50、125、250 エアゾール 120 吸入用〉

12.0g×1

7. 容器の材質

ディスクス：ポリアミド（ナイロン）、アルミニウム、ポリ塩化ビニル、アクリロニトリル-ブタジエン-スチレン（ABS）、ポリプロピレン、ポリカーボネート、ポリアセタール

エアゾール：ポリプロピレン（アクチュエーター、キャップ）、アルミニウム（ボンベ）

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：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
ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物配合剤
フルチカゾンプロピオン酸エステル/ホルモテロールフマル酸塩水和物配合剤

9. 国際誕生年月日

1998年9月7日（スウェーデン）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	承認番号	承認年月日
アドエア 100 ディスカス 28 吸入用	22100AMX00671	2009年4月24日 (販売名変更による)
アドエア 100 ディスカス 60 吸入用	22100AMX00672	
アドエア 250 ディスカス 28 吸入用	22100AMX00669	
アドエア 250 ディスカス 60 吸入用	22100AMX00670	
アドエア 500 ディスカス 28 吸入用	22100AMX00673	
アドエア 500 ディスカス 60 吸入用	22100AMX00674	
アドエア 50 エアゾール 120 吸入用	22100AMX01520	2009年6月30日 (販売名変更による)
アドエア 125 エアゾール 120 吸入用	22200AMX00006	2010年1月5日
アドエア 250 エアゾール 120 吸入用	22200AMX00007	

注：旧販売名：アドエア 100・250・500 ディスカス（2010年6月30日経過措置期間終了）：2007年4月18日
アドエア 50 エア-120 吸入用（2010年6月30日経過措置期間終了）：2009年1月21日

11. 薬価基準収載年月日

アドエア 100・250・500 ディスカス 28・60 吸入用（新販売名）：2009年9月25日

アドエア 50 エアゾール 120 吸入用（新販売名）：2009年9月25日

アドエア 125・250 エアゾール 120 吸入用：2010年4月23日

〔注〕アドエア 100・250・500 ディスカス 28 ブリスター（旧販売名）：2007年6月8日：（2010年6月30日経過措置期間終了）

アドエア 100・250・500 ディスカス 60 ブリスター（旧販売名）：2008年6月20日：（2010年6月30日経過措置期間終了）

アドエア 50 エア-120 吸入用（旧販売名）：2009年3月13日：（2010年6月30日経過措置期間終了）

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2009年1月21日 気管支喘息（小児）及び慢性閉塞性肺疾患適応追加

2009年1月21日 エアゾール製剤（旧 50 エア-、現 50 エアゾール）追加

2010年1月5日 エアゾール製剤（125 及び 250 エアゾール）追加

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

2020年9月23日

14. 再審査期間

気管支喘息（成人・小児）、慢性閉塞性肺疾患：10年（2017年4月17日満了）

X. 管理的事項に関する項目

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT 番号(9桁)	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード	GS1 コード (販売包装単位)
アドエア 100 ディスカス 28 吸入用	117814201	2290800G1032	621781401	14987246745144
アドエア 100 ディスカス 60 吸入用	118295801	2290800G4031	621829501	14987246745205
アドエア 250 ディスカス 28 吸入用	117815901	2290800G2039	621781501	14987246745168
アドエア 250 ディスカス 60 吸入用	118296501	2290800G5038	621829601	14987246745229
アドエア 500 ディスカス 28 吸入用	117816601	2290800G3035	621781601	14987246745182
アドエア 500 ディスカス 60 吸入用	118297201	2290800G6034	621829701	14987246745243
アドエア 50 エアゾール 120 吸入用	118955101	2290800G7030	621895501	14987246745267
アドエア 125 エアゾール 120 吸入用	119812601	2290800G8029	621981201	14987246745274
アドエア 250 エアゾール 120 吸入用	119813301	2290800G9025	621981301	14987246745281

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Kavuru M, et al. : J Allergy Clin Immunol. 2000 ; 105 (6Pt1) : 1108-16.
- 2) 一般社団法人日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会監修, 喘息予防・管理ガイドライン2018, 協和企画, 2018
- 3) 荒川浩一ほか監修, 日本小児アレルギー学会作成, 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2017, 協和企画, 2017
- 4) 日本呼吸器学会COPDガイドライン第5版作成委員会編集, COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン第5版, メディカルレビュー社, 2018
- 5) Bateman ED, et al. : Respir Med. 2001 ; 95 (2) : 136-46.
- 6) Van Noord JA, et al. : Clin Drug Invest. 2001 ; 21 (4) : 243-55.
- 7) Cowie RL, et al. : Clin Ther. 2007 ; 29 (7) : 1390-402.
- 8) 足立満ほか : アレルギー・免疫. 2005 ; 12 (6) : 922-36.
- 9) 大田健ほか : アレルギー・免疫. 2007 ; 14 (5) : 635-47.
- 10) 石原享介ほか : アレルギー・免疫. 2007 ; 14 (5) : 648-57.
- 11) 西間三馨ほか : 日本小児アレルギー学会誌. 2008 ; 22 (2) : 293-6.
- 12) 西間三馨ほか : 日本小児アレルギー学会誌. 2009 ; 23 (1) : 147-60.
- 13) 西牟田敏之ほか : 日本小児アレルギー学会誌. 2008 ; 22 (3) : 379-90.
- 14) Shapiro G, et al. : Am J Respir Crit Care Med. 2000 ; 161 (2Pt1) : 527-34.
- 15) Aubier M, et al. : Respir Med. 1999 ; 93 (12) : 876-84.
- 16) Bateman ED, et al. : Am J Respir Crit Care Med. 2004 ; 170 (8) : 836-44.
- 17) 一ノ瀬正和ほか : 呼吸. 2008 ; 27 (11) : 1091-100.
- 18) Hanania NA, et al. : Chest. 2003 ; 124 (3) : 834-43.
- 19) Ferguson GT, et al. : Respir Med. 2008 ; 102 (8) : 1099-108.
- 20) 笛木直人ほか : アレルギー. 2005 ; 54 (8, 9) : 1032.
- 21) Kawai M, et al. : Respir Med. 2007 ; 101 (12) : 2488-94.
- 22) Bracamonte T, et al. : Clin Drug Invest. 2005 ; 25 (1) : 1-11.
- 23) Nelson HS, et al. : J Allergy Clin Immunol. 2000 ; 106 (6) : 1088-95.
- 24) O'Donnell DE, et al. : Chest. 2006 ; 130 (3) : 647-56.
- 25) Donohue JF, et al. : Treat Respir Med. 2004 ; 3 (3) : 173-81.
- 26) Johnson M. : Am J Respir Crit Care Med. 1998 ; 158 (5Pt3) : S146-53.
- 27) 稲垣直樹 : アレルギー・免疫. 2007 ; 14 (5) : 658-74.
- 28) Schramm CM. : J Pharmacol Exp Ther. 2000 ; 292 (1) : 280-7.
- 29) Kalavantavanich K and Schramm C M. : Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2000 ; 278 (5) : L1101-6.
- 30) Usmani OS, et al. : Am J Respir Crit Care Med. 2005 ; 172 (6) : 704-12.
- 31) Phillipps GH. : Respir Med. 1990 ; 84 (Suppl A) : 19-23.
- 32) 藤原肇ほか : 基礎と臨床. 1992 ; 26 (4) : 1271-95.
- 33) 武田憲三ほか : 基礎と臨床. 1994 ; 28 (5) : 1361-79.
- 34) 川合満ほか : 臨床医薬. 2003 ; 19 (5) : 497-506.
- 35) 宮本昭正ほか : 臨床医薬. 1993 (2002年改訂) ; 9 (Suppl.4) : 23-48.
- 36) 宮本昭正ほか : 臨床医薬. 1993 (2002年改訂) ; 9 (Suppl.4) : 219-41.
- 37) 甲斐広文ほか : 応用薬理. 1993 ; 45 (2) : 119-24.
- 38) 吉崎弘幸ほか : 薬理と治療. 2009 ; 37 (8) : 665-75.
- 39) Cazzola M, et al. : Respir Med. 2003 ; 97 (5) : 453-57.
- 40) Falcoz C, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1996 ; 41 : 459P-60P.
- 41) Mackie AE, et al. : Br J Clin Pharmacol. 1997 ; 43 : 540P-1P.
- 42) Mackie AE, et al. : Clin Pharmacokinet. 2000 ; 39 (Suppl1) : 23-30.

- 43) Mackie AE, et al. : Clin Pharmacokinet. 2000 ; 39 (Suppl1) : 17-22.
- 44) Daniel MJ, et al. : 基礎と臨床. 1992 ; 26 (6) : 2011-30.
- 45) 奥田稔ほか : 耳鼻と臨床. 1992 ; 38 (補2) : 299-309.
- 46) 奥田稔ほか : 耳鼻と臨床. 1992 ; 38 (補1) : 420-30.
- 47) Daniel MJ, et al. : 基礎と臨床. 1992 ; 26 (6) : 1987-2000.
- 48) 江角凱夫ほか : 基礎と臨床. 1992 ; 26 (6) : 2047-66.
- 49) 江角凱夫ほか : 基礎と臨床. 1993 ; 27 (11) : 4211-30.
- 50) Cazzola M, et al. : Clin Pharmacokinet. 2002 ; 41 (1) : 19-30.
- 51) Manchee GR, et al. : Drug Metab Dispos. 1993 ; 21 (6) : 1022-28.
- 52) Manchee GR, et al. : Drug Metab Dispos. 1996 ; 24 (5) : 555-59.
- 53) Meibohm B, et al. : Rev Contemp Pharmacother. 1998 ; 9 : 535-49.
- 54) Anthonisen NR, et al. : Ann Intern Med. 1987 ; 106 (2) : 196-204.
- 55) Burge S, et al. : Eur Respir J. 2003 ; 21 (suppl41) : 46s-53s.
- 56) Lötvall J. : Respir Med. 2001 ; 95 (Suppl B) : S7-11.
- 57) Johnson M. : Springer Medicine. 1998 ; 43-69.
- 58) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会, 成人市中肺炎診療ガイドライン, 日本呼吸器学会, 2007
- 59) 山本薪子ほか : 薬理と治療. 1983 ; 11 (9) : 3975-82.
- 60) Faul JL, et al. : Eur Respir J. 1999 ; 14 (1) : 242-3.
- 61) Buchman AL. : J Clin Gastroenterol. 2001 ; 33 (4) : 289-94.
- 62) ADAIR DISKUS 米国添付文書 (2008年4月)
- 63) 新保幸太郎ほか : 薬理と治療. 1992 ; 20 (5) : 1597-632.
- 64) 江崎洋志ほか : 薬理と治療. 1992 ; 20 (5) : 1643-56.
- 65) Yoshihara S, et al. : Pediatr Allergy Immunol. 2019 ; 30 (2) : 195-203.
- 66) Guilbert TW, et al. : N Engl J Med. 2006 ; 354 (19) : 1985-97.
- 67) Allen D, et al. : J Pediatr. 1998 ; 132 (2) : 472-77.
- 68) Bisgaard H, et al. : Pediatrics. 2004 ; 113 (2) : e87-94.
- 69) Roux C, et al. : Pediatrics. 2003 ; 111 (6) : e706-13.
- 70) Agertoft L, et al. : N Engl J Med. 2000 ; 343 (15) : 1064-69.
- 71) 井上寿茂ほか : アレルギー. 1995 ; 44 (7) : 678-84.
- 72) Hauspie R, et al. : J Allergy Clin Immunol. 1977 ; 59 (3) : 200-6.
- 73) Chen F, et al. : Sex Transm Infect. 1999 ; 75 (4) : 274.
- 74) Soldatos G, et al. : Intern Med J. 2005 ; 35 (1) : 67-8.
- 75) 菱田明ほか : 日本臨床. 1981 ; 39 (2) : 304-9.
- 76) 佐藤辰夫 : 医学のあゆみ. 1984 ; 130 (3) : 188-9.
- 77) Gennari FJ, et al. : N Engl J Med. 1998 ; 339 (7) : 451-58.
- 78) 三嶋理晃ほか : 呼吸. 2008 ; 27 (12) : 1179-91.
- 79) Harding SM. : Respir Med. 1990 ; 84 (Supple A) : 25-29.
- 80) 中川武正 : 呼吸と循環. 1996 ; 44 (1) : 65-9.
- 81) 長坂行雄 : 総合臨床. 1995 ; 44 (9) : 2226-30.
- 82) Calverley PMA, et al. : N Engl J Med. 2007 ; 356 (8) : 775-89.
- 83) Barnes NC, et al. : Am J Respir Crit Care Med. 2006 ; 173 (7) : 736-43.
- 84) Mahler DA, et al. : Am J Respir Crit Care Med. 2002 ; 166 (8) : 1084-91.
- 85) Calverley P, et al. : Lancet. 2003 ; 361 (9356) : 449-56.
- 86) Wedzicha JA, et al. : Am J Respir Crit Care Med. 2008 ; 177 (1) : 19-26.
- 87) 西村敬治ほか : 薬理と臨床. 1993 ; 3 (9) : 1501-53.
- 88) 森野久弥ほか : 基礎と臨床. 1992 ; 26 (4) : 1235-69.

2. その他の参考文献

なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、1998年にスウェーデンで承認されて以来、現在までにその他の国や地域で承認されている。米国、英国の承認状況は以下のとおりであり、本邦で承認されている内容とは異なる。

本邦において承認された効能又は効果、用法及び用量

4. 効能又は効果

- 気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_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）

6. 用法及び用量

〈気管支喘息〉

成人

通常、成人には1回サルメテロールとして50 μ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして100 μ gを1日2回吸入投与する。

- ・アドエア 100 ディスカス 1回1吸入
- ・アドエア 50 エアゾール 1回2吸入

なお、症状に応じて以下のいずれかの用法・用量に従い投与する。

1回サルメテロールとして50 μ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして250 μ gを1日2回吸入投与

- ・アドエア 250 ディスカス 1回1吸入
- ・アドエア 125 エアゾール 1回2吸入

1回サルメテロールとして50 μ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして500 μ gを1日2回吸入投与

- ・アドエア 500 ディスカス 1回1吸入
- ・アドエア 250 エアゾール 1回2吸入

小児

小児には、症状に応じて以下のいずれかの用法・用量に従い投与する。

1回サルメテロールとして25 μ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして50 μ gを1日2回吸入投与

- ・アドエア 50 エアゾール 1回1吸入

1回サルメテロールとして50 μ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして100 μ gを1日2回吸入投与

- ・アドエア 100 ディスカス 1回1吸入
- ・アドエア 50 エアゾール 1回2吸入

〈慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解〉

成人には、1回サルメテロールとして50 μ g及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして250 μ gを1日2回吸入投与する。

- ・アドエア 250 ディスカス 1回1吸入
- ・アドエア 125 エアゾール 1回2吸入

英国：Seretide Accuhaler 2023年8月改訂、Seretide Evohaler 2023年8月改訂

国	販売名	承認年月	剤形・含量	効能・効果、用法・用量
英国	Seretide Accuhaler	喘息： 1999年2月	ディスクス： SLM/FP 50µg/100µg 50µg/250µg 50µg/500µg	効能・効果 ・喘息 ・慢性閉塞性肺疾患（COPD） 用法・用量 喘息 成人及び12歳以上の患者： 1回1吸入、1日2回（ディスクス）。 1回2吸入、1日2回（エアゾール）。 4歳以上の小児： 50/100µg ディスクスを1回1吸入、1日2回。 25/50µg エアゾールを1回2吸入、1日2回。
	Seretide Evohaler	COPD： 2003年6月	エアゾール： SLM/FP 25µg/50µg 25µg/125µg 25µg/250µg	慢性閉塞性肺疾患（COPD） 成人に 50/500µg ディスクスを1回1吸入、1日2回。

米国：ADVAIR DISKUS 2023年6月改訂、ADVAIR HFA 2023年7月改訂

国	販売名	承認年月	剤形・含量	効能・効果、用法・用量
米国	ADVAIR DISKUS	喘息： 2000年8月 （成人） 2004年4月 （小児）	ディスクス： FP/SLM 100µg/50µg 250µg/50µg 500µg/50µg	効能・効果 ・喘息 ・慢性閉塞性肺疾患における気道閉塞の維持療法 用法・用量 喘息 12歳以上の患者： 1回1吸入、1日2回（ディスクス）。 1回2吸入、1日2回（エアゾール）。 4～11歳の小児： 100/50µg ディスクスを1回1吸入、1日2回。
	ADVAIR HFA	COPD： 2003年11月	エアゾール： FP/SLM 45µg/21µg* 115µg/21µg* 230µg/21µg*	慢性閉塞性肺疾患における気道閉塞の維持療法 成人： ディスクス；250/50µg を1回1吸入、1日2回。

*：delivered dose（放出量）

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、英国の SPC 及びオーストラリアの分類とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 β_2 刺激剤及び副腎皮質ステロイド剤は実験動物で催奇形作用が知られており、大量のサルメテロールキシナホ酸塩（経口：10mg/kg/日）及びフルチカゾンプロピオン酸エステル（皮下：100 μ g/kg/日）をラットに併用投与したときに催奇形作用（臍ヘルニア）及び胎児の発育抑制が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。サルメテロールキシナホ酸塩をラットに大量（1mg/kg）に静脈内投与、あるいはフルチカゾンプロピオン酸エステル 10 μ g/kg をラットに皮下投与したときに乳汁中への移行が報告されている。

出典	記載内容
米国の添付文書 (ディスカス:2023年6月) (エアゾール:2023年7月)	<p>8.1 Pregnancy Risk Summary (ADVAIR DISKUS) There are insufficient data on the use of ADVAIR DISKUS or individual monoproducts, fluticasone propionate and salmeterol xinafoate, in pregnant women. There are clinical considerations with the use of ADVAIR DISKUS in pregnant women. In animals, teratogenicity characteristic of corticosteroids, decreased fetal body weight and/or skeletal variations, in rats, mice, and rabbits were observed with subcutaneously administered maternal toxic doses of fluticasone propionate less than the maximum recommended human daily inhaled dose (MRHDID) on a mcg/m² basis. However, fluticasone propionate administered via inhalation to rats decreased fetal body weight, but did not induce teratogenicity at a maternal toxic dose less than the MRHDID on a mcg/m² basis. Experience with oral corticosteroids suggests that rodents are more prone to teratogenic effects from corticosteroids than humans. Oral administration of salmeterol to pregnant rabbits caused teratogenicity characteristic of beta-adrenoceptor stimulation at maternal doses approximately 50 times the MRHDID on an AUC basis. These adverse effects generally occurred at large multiples of the MRHDID when salmeterol was administered by the oral route to achieve high systemic exposures. No such effects occurred at an oral salmeterol dose approximately 20 times the MRHDID. The estimated risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p>

出典	記載内容
米国の添付文書（続き） （ディスクス:2023年6月） （エアゾール:2023年7月）	<p>Risk Summary (ADVAIR HFA) There are insufficient data on the use of ADVAIR HFA or individual monoproducts, fluticasone propionate and salmeterol xinafoate, in pregnant women. There are clinical considerations with the use of ADVAIR HFA in pregnant women. In animals, teratogenicity characteristic of corticosteroids, decreased fetal body weight and/or skeletal variations, in rats, mice, and rabbits, was observed with subcutaneously administered maternal toxic doses of fluticasone propionate less than the maximum recommended human daily inhaled dose (MRHDID) on a mcg/m² basis. However, fluticasone propionate administered via inhalation to rats decreased fetal body weight but did not induce teratogenicity at a maternal toxic dose less than the MRHDID on a mcg/m² basis. Experience with oral corticosteroids suggests that rodents are more prone to teratogenic effects from corticosteroids than humans. Oral administration of salmeterol to pregnant rabbits caused teratogenicity characteristic of beta-adrenoceptor stimulation at maternal doses approximately 25 times the MRHDID on an AUC basis. These adverse effects generally occurred at large multiples of the MRHDID when salmeterol was administered by the oral route to achieve high systemic exposures. No such effects occurred at an oral salmeterol dose approximately 10 times the MRHDID. The estimated risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p>8.2 Lactation Risk Summary There are no available data on the presence of fluticasone propionate or salmeterol in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Other corticosteroids have been detected in human milk. However, fluticasone propionate and salmeterol concentrations in plasma after inhaled therapeutic doses are low and therefore concentrations in human breast milk are likely to be correspondingly low. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ADVAIR DISKUS/HFA and any potential adverse effects on the breastfed child from ADVAIR DISKUS/HFA or from the underlying maternal condition.</p>
英国の SPC （2023年8月）	<p>Pregnancy A large amount of data on pregnant women (more than 1000 pregnancy outcomes) indicates no malformative or fetoneonatal toxicity related to Seretide. Animal studies have shown reproductive toxicity after administration of β_2 adrenoreceptor agonists and glucocorticosteroids. Administration of Seretide to pregnant women should only be considered if the expected benefit to the mother is greater than any possible risk to the fetus. The lowest effective dose of fluticasone propionate needed to maintain adequate asthma control should be used in the treatment of pregnant women.</p> <p>Breastfeeding It is unknown whether salmeterol and fluticasone propionate/metabolites are excreted in human milk. Studies have shown that salmeterol and fluticasone propionate, and their metabolites, are excreted into the milk of lactating rats. A risk to breastfed newborns/infants cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breastfeeding or to discontinue Seretide therapy taking into account the benefit of breastfeeding for the child and the benefit of therapy for the woman.</p>

出典	記載内容
オーストラリアの分類 : The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy	Category : B3 (2024 年 4 月※ TGA* Database)

※確認した年月

*TGA : Therapeutic Goods Administration

参考 : 分類の概要

オーストラリアの分類 (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

9.7 小児等

9.7.1 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いですが、吸入ステロイド剤を特に長期間、大量に投与する場合に成長遅延をきたすおそれがある。長期間投与する場合には吸入ステロイド剤の投与量は患者毎に喘息をコントロールできる最少用量に調節することとし、身長等の経過の観察を十分行うこと。また使用にあたっては、使用法を正しく指導すること。

9.7.2

(1) 低出生体重児、新生児又は生後 8 ヶ月未満の乳児を対象とする有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(2) 生後 8 ヶ月～4 歳の気管支喘息患者を対象とした二重盲検比較試験⁶⁵⁾において、主要評価項目である投与 8 週時の喘息症状スコアの平均変化量は、本剤群 (148 例) で-3.97 点、フルチカゾンプロピオン酸エステル群 (142 例) で-3.01 点であった (p=0.206)。

出典	記載内容
米国の添付文書 (ディスクス:2023年6月) (エアゾール:2023年7月)	<p>8.4 Pediatric Use</p> <p>Use of ADVAIR DISKUS 100/50 in patients aged 4 to 11 years is supported by extrapolation of efficacy data from older subjects and by safety and efficacy data from a trial of ADVAIR DISKUS 100/50 in children with asthma aged 4 to 11 years. The safety and effectiveness of ADVAIR DISKUS in children with asthma younger than 4 years have not been established.</p> <p>ICS, including fluticasone propionate, a component of ADVAIR DISKUS, may cause a reduction in growth velocity in children and adolescents. The growth of pediatric patients receiving orally inhaled corticosteroids, including ADVAIR DISKUS, should be monitored.</p> <p>A 52-week placebo-controlled trial to assess the potential growth effects of fluticasone propionate inhalation powder (FLOVENT ROTADISK) at 50 and 100 mcg twice daily was conducted in the U.S. in 325 prepubescent children (244 males and 81 females) aged 4 to 11 years. The mean growth velocities at 52 weeks observed in the intent-to-treat population were 6.32 cm/year in the placebo group (n = 76), 6.07 cm/year in the 50-mcg group (n = 98), and 5.66 cm/year in the 100-mcg group (n=89). An imbalance in the proportion of children entering puberty between groups and a higher dropout rate in the placebo group due to poorly controlled asthma may be confounding factors in interpreting these data. A separate subset analysis of children who remained prepubertal during the trial revealed growth rates at 52 weeks of 6.10 cm/year in the placebo group (n = 57), 5.91 cm/year in the 50-mcg group (n = 74), and 5.67 cm/year in the 100-mcg group (n = 79). In children aged 8.5 years, the mean age of children in this trial, the range for expected growth velocity is: boys – 3rd percentile = 3.8 cm/year, 50th percentile = 5.4 cm/year, and 97th percentile = 7.0 cm/year; girls – 3rd percentile = 4.2 cm/year, 50th percentile = 5.7 cm/year, and 97th percentile = 7.3 cm/year. The clinical relevance of these growth data is not certain.</p> <p>If a child or adolescent on any corticosteroid appears to have growth suppression, the possibility that he/she is particularly sensitive to this effect of corticosteroids should be considered. The potential growth effects of prolonged treatment should be weighed against the clinical benefits obtained. To minimize the systemic effects of orally inhaled corticosteroids, including ADVAIR DISKUS, each patient should be titrated to the lowest strength that effectively controls his/her asthma.</p>
英国の SPC (2023年8月)	<p>4.4 Special warnings and precautions for use</p> <p><u>Paediatric Population</u></p> <p>Children and adolescents <16 years taking high doses of fluticasone propionate (typically ≥ 1000 micrograms/day) may be at particular risk. Systemic effects may occur, particularly at high doses prescribed for long periods. Possible systemic effects include Cushing’s syndrome, Cushingoid features, adrenal suppression, acute adrenal crisis and growth retardation in children and adolescents and more rarely, a range of psychological or behavioural effects including psychomotor hyperactivity, sleep disorders, anxiety, depression or aggression. Consideration should be given to referring the child or adolescent to a paediatric respiratory specialist.</p> <p>It is recommended that the height of children receiving prolonged treatment with inhaled corticosteroid is regularly monitored. The dose of inhaled corticosteroid should be reduced to the lowest dose at which effective control of asthma is maintained.</p>

XIII. 備考

その他の関連資料

「ディスカスの吸入方法」(患者用使用説明書)

「アドエアエアゾールの吸入方法」(患者用使用説明書)

グラクソ・スミスクライン株式会社医療関係者向けホームページ参照

<https://gskpro.com>

専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987246745229

(アドエア250ディスクス60吸入用)

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂 1-8-1