

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

喘息・COPD治療配合剤 ビランテロールトリフェニル酢酸塩・フルチカゾンフランカルボン酸エステルドライパウダーインヘラー	喘息治療配合剤 小児用レルベア50エリプタ14吸入用 小児用レルベア50エリプタ30吸入用
レルベア100エリプタ14吸入用 レルベア100エリプタ30吸入用 RELVAR ELLIPTA	レルベア200エリプタ14吸入用 レルベア200エリプタ30吸入用 RELVAR ELLIPTA RELVAR ELLIPTA for Pediatric

剤形	吸入粉末剤
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	小児用レルベア50エリプタ：それぞれ1ブリスター中、ビランテロールトリフェニル酢酸塩40μg（ビランテロールとして25μg）及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル50μgを含有する レルベア100エリプタ：それぞれ1ブリスター中、ビランテロールトリフェニル酢酸塩40μg（ビランテロールとして25μg）及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル100μgを含有する レルベア200エリプタ：それぞれ1ブリスター中、ビランテロールトリフェニル酢酸塩40μg（ビランテロールとして25μg）及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル200μgを含有する
一般名	和名：ビランテロールトリフェニル酢酸塩（JAN）／フルチカゾンフランカルボン酸エステル（JAN） 洋名：Vilanterol Trifenatate（JAN）／Fluticasone Furoate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	小児用レルベア50エリプタ14吸入用、小児用レルベア50エリプタ30吸入用 製造販売承認年月日：2024年 6月24日 薬価基準収載年月日：2024年 8月15日 販売開始年月日：2024年 8月23日 レルベア100エリプタ14吸入用、レルベア200エリプタ14吸入用 製造販売承認年月日：2013年 9月20日 薬価基準収載年月日：2013年11月19日 販売開始年月日：2013年12月 9日 レルベア100エリプタ30吸入用、レルベア200エリプタ30吸入用 製造販売承認年月日：2013年 9月20日 薬価基準収載年月日：2014年11月28日 販売開始年月日：2014年12月 1日
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 カスタマー・ケア・センター TEL：0120-561-007（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://gskpro.com

本IFは2024年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020 年 4 月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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 の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索の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 IF を作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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 PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	14
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	14
2. 製品の治療学的特性	2	10. 容器・包装	15
3. 製品の製剤学的特性	3	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が 特殊な容器・包装に関する情報	15
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	(2) 包装	15
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	4	(3) 予備容量	15
(1) 承認条件	4	(4) 容器の材質	15
(2) 流通・使用上の制限事項	4	11. 別途提供される資材類	15
6. RMPの概要	4	12. その他	16
II. 名称に関する項目	5	V. 治療に関する項目	17
1. 販売名	5	1. 効能又は効果	17
(1) 和名	5	2. 効能又は効果に関連する注意	17
(2) 洋名	5	3. 用法及び用量	18
(3) 名称の由来	5	(1) 用法及び用量の解説	18
2. 一般名	5	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	18
(1) 和名（命名法）	5	4. 用法及び用量に関連する注意	19
(2) 洋名（命名法）	5	5. 臨床成績	20
(3) ステム（stem）	5	(1) 臨床データパッケージ	20
3. 構造式又は示性式	6	(2) 臨床薬理試験	23
4. 分子式及び分子量	6	(3) 用量反応探索試験	26
5. 化学名（命名法）又は本質	7	(4) 検証的試験	28
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	7	(5) 患者・病態別試験	65
III. 有効成分に関する項目	8	(6) 治療的使用	66
1. 物理化学的性質	8	(7) その他	68
(1) 外観・性状	8	VI. 薬効薬理に関する項目	69
(2) 溶解性	8	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	69
(3) 吸湿性	8	2. 薬理作用	69
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	8	(1) 作用部位・作用機序	69
(5) 酸塩基解離定数	9	(2) 薬効を裏付ける試験成績	69
(6) 分配係数	9	(3) 作用発現時間・持続時間	71
(7) その他の主な示性値	9	VII. 薬物動態に関する項目	73
2. 有効成分の各種条件下における安定性	9	1. 血中濃度の推移	73
3. 有効成分の確認試験法、定量法	10	(1) 治療上有効な血中濃度	73
IV. 製剤に関する項目	11	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	73
1. 剤形	11	(3) 中毒域	76
(1) 剤形の区別	11	(4) 食事・併用薬の影響	76
(2) 製剤の外観及び性状	11	2. 薬物速度論的パラメータ	77
(3) 識別コード	11	(1) 解析方法	77
(4) 製剤の物性	11	(2) 吸収速度定数	77
(5) その他	11	(3) 消失速度定数	77
2. 製剤の組成	12	(4) クリアランス	77
(1) 有効成分（活性成分）の含量 及び添加剤	12	(5) 分布容積	77
(2) 電解質等の濃度	12	(6) その他	77
(3) 熱量	12	3. 母集団（ポピュレーション）解析	78
3. 添付溶解液の組成及び容量	12	(1) 解析方法	78
4. 力価	12	(2) パラメータ変動要因	78
5. 混入する可能性のある夾雑物	12	4. 吸収	79
6. 製剤の各種条件下における安定性	13	5. 分布	79
7. 調製法及び溶解後の安定性	14		

(1) 血液－脳関門通過性	79	2. 毒性試験	110
(2) 血液－胎盤関門通過性	80	(1) 単回投与毒性試験	110
(3) 乳汁への移行性	80	(2) 反復投与毒性試験	111
(4) 髄液への移行性	80	(3) 遺伝毒性試験	112
(5) その他の組織への移行性	80	(4) がん原性試験	113
(6) 血漿蛋白結合率	80	(5) 生殖発生毒性試験	113
6. 代謝	81	(6) 局所刺激性試験	115
(1) 代謝部位及び代謝経路	81	(7) その他の特殊毒性	116
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	81	X. 管理的事項に関する項目	117
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	82	1. 規制区分	117
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	82	2. 有効期間	117
7. 排泄	82	3. 包装状態での貯法	117
8. トランスポーターに関する情報	83	4. 取扱い上の注意	117
9. 透析等による除去率	83	5. 患者向け資材	117
10. 特定の背景を有する患者	83	6. 同一成分・同効薬	117
11. その他	84	7. 国際誕生年月日	117
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	85	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	118
1. 警告内容とその理由	85	9. 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	118
2. 禁忌内容とその理由	85	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	118
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	86	11. 再審査期間	118
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	86	12. 投薬期間制限に関する情報	119
5. 重要な基本的注意とその理由	87	13. 各種コード	119
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	91	14. 保険給付上の注意	119
(1) 合併症・既往歴等のある患者	91	X I. 文献	120
(2) 腎機能障害患者	91	1. 引用文献	120
(3) 肝機能障害患者	92	2. その他の参考文献	121
(4) 生殖能を有する者	92	X II. 参考資料	122
(5) 妊婦	92	1. 主な外国での発売状況	122
(6) 授乳婦	93	2. 海外における臨床支援情報	124
(7) 小児等	93	(1) 妊婦に関する海外情報	124
(8) 高齢者	93	(2) 小児等に関する記載	126
7. 相互作用	94	X III. 備考	127
(1) 併用禁忌とその理由	94	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	127
(2) 併用注意とその理由	94	(1) 粉碎	127
8. 副作用	95	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	127
(1) 重大な副作用と初期症状	95	2. その他の関連資料	127
(2) その他の副作用	96		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	106		
10. 過量投与	106		
11. 適用上の注意	107		
12. その他の注意	107		
(1) 臨床使用に基づく情報	107		
(2) 非臨床試験に基づく情報	107		
IX. 非臨床試験に関する項目	108		
1. 薬理試験	108		
(1) 薬効薬理試験	108		
(2) 安全性薬理試験	108		
(3) その他の薬理試験	109		

略語一覧

略語（略称）	定義・省略されていない名称
ACT	喘息コントロールテスト
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire
AUC	血漿（血清）中濃度-時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	投与後0時間から24時間までの血漿（血清）中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}	投与後0時間から最終測定時点までの血漿（血清）中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-τ}	投与後0時間から投与間隔までの血漿（血清）中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	投与後0時間から無限時間までの血漿（血清）中濃度-時間曲線下面積
BD	1日2回
CAT	COPD Assessment Test（COPDアセスメントテスト）
CI	信頼区間
CL _{cr}	クレアチニンクリアランス
CL/F	みかけのクリアランス、吸入投与後のクリアランス
C _{max}	最高血漿（血清）中濃度
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease：慢性閉塞性肺疾患
CRQ-SAS	Chronic Respiratory Questionnaire Self-Administered Standardized
ECG	心電図
FEV ₁	1秒量
FF	Fluticasone Furoate：フルチカゾンフランカルボン酸エステル
FP	Fluticasone Propionate：フルチカゾンプロピオン酸エステル
FVC	努力性肺活量
GINA	Global Initiative for Asthma：喘息管理国際指針
GLI	Global Lung Function Initiative
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease：COPD管理国際指針
HPA-axis	Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis：視床下部-下垂体-副腎皮質系
ICS	Inhaled Corticosteroids：吸入ステロイド薬
JGL	喘息予防・管理ガイドライン
JRS COPD	COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン
ITT	Intent-to-Treat
LABA	Long-Acting β ₂ Agonist：長時間作用性β ₂ 刺激薬
LOCF	Last Observation Carried Forward
NHANES	米国健康栄養試験調査
OD	1日1回
PEF	Peak Expiratory flow：最大呼気流量
QTc（B）	Bazett式で補正したQT間隔
QTc（F）	Fridericia式で補正したQT間隔
SABA	Short-Acting β ₂ Agonist：短時間作用性β ₂ 刺激薬
SALM	Salmeterol Xinafoate：サルメテロールキシナホ酸塩
VI	Vilanterol Trifenatate：ビランテロールトリフェニル酢酸塩
V/F	みかけの分布容積

有効成分の併用を示す場合の表記について

「・」及び「／」は、有効成分が単一の吸入器を介して投与されたことを示す。

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

レルベアは、長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）であるビランテロールトリフェニル酢酸塩と吸入ステロイド薬（ICS）であるフルチカゾンフランカルボン酸エステル²の2つの有効成分を含む吸入粉末剤である。

レルベアは、ドライパウダー吸入器エリプタを採用している。この吸入器には、2つの両面アルミニウム製のストリップ（帯状のアルミシート）が装填されており、一方のストリップのブリスターには微粉化したフルチカゾンフランカルボン酸エステル及び乳糖水和物の混合粉末が含まれ、他方のストリップのブリスターには微粉化したビランテロールトリフェニル酢酸塩、ステアリン酸マグネシウム及び乳糖水和物の混合粉末が充填されている。1回の吸入により、2つのストリップからそれぞれブリスター1個分の内容物が同時に放出される構造になっている。

喘息治療の目標は、健康人と変わらない日常生活が送れるようにすることである。本邦の喘息予防・管理ガイドライン（JGL）³において、ICSは、あらゆる重症度の喘息患者に対して、基本治療薬であることが記されている。また、低用量又は中用量のICSの単独投与で喘息をコントロールできなかったときには、LABAの追加療法が推奨されている。ICSを単独投与するよりもICS/LABA配合剤として投与することにより、より低用量のICSで、かつ、より短期間に高いコントロールが得られる（Global Initiative for Asthma（GINA）⁴、JGL³）ことから、レルベア100、200エリプタは、「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）」の効能又は効果で国内製造販売承認申請を行い、2013年9月に承認を取得した。

また、慢性閉塞性肺疾患（COPD）に対する薬物治療の目標は、症状を軽減し、増悪の頻度と重症度を低下させ、健康状態と運動耐容能を改善することである（Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease（GOLD）⁵）。GOLD⁵、COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン（JRS COPD）⁶において、COPDを安定的に管理する場合、ICSとLABAの併用は、配合成分の単剤治療に比べ、増悪の減少と呼吸機能及び健康状態の改善に対して有効性が高いことが記載されている。そのため、レルベア100エリプタは「慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）」の効能又は効果で国内製造販売承認申請を行い、2016年12月に承認を取得した。

さらに、2024年6月には、5歳以上12歳未満の小児を対象に「気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）」を効能又は効果として、小児用レルベア50エリプタの製造販売承認を取得した。また、レルベア100エリプタは、12歳以上の小児気管支喘息に対し用法及び用量を追加する製造販売承認事項一部変更が追加承認された。

なお、レルベアエリプタは、米国において2013年5月にCOPD、2015年4月に喘息、2023年5月に5歳以上の小児に対する喘息を適応として承認され、欧州において2013年11月に喘息及びCOPDを適応として承認されている。

*) 開発当時は、JGL2012、GINA2011、GOLD2015、JRS COPD2013を参照した。

2. 製品の治療学的特性

レルベアエリプタは、喘息患者*及び COPD 患者*において、1 日 1 吸入で、呼吸機能改善効果を 24 時間維持する長時間作用性 β_2 刺激薬/吸入ステロイド薬配合剤である。

*) レルベアの効能又は効果

小児用レルベア 50 エリプタ

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

レルベア 100 エリプタ

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

レルベア 200 エリプタ

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

1. 喘息患者（成人及び 12 歳以上の小児を含む）において、レルベア 100 はトラフ FEV₁ 値の変化量及び投与後 0～24 時間の FEV₁ 加重平均値の変化量をプラセボ群と比べて有意に改善したが、FF 100 μ g 群との有意差は認められなかった。またレルベア 200 は、FP 500 μ g 及び FF 200 μ g に比べ、トラフ FEV₁ 値の変化量及び投与後 0～24 時間の FEV₁ 加重平均値の変化量を有意に改善した。

（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験」の項
HZA106827 試験、HZA106829 試験参照）

2. 小児気管支喘息患者（5 歳以上 18 歳未満）において、レルベア 100 または小児用レルベア 50 は、投与後 0～4 時間の FEV₁ 加重平均値を FF 100 μ g または FF 50 μ g と比べて有意に改善した。

（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験」の項
HZA107116 試験参照）

3. COPD 患者において、レルベア 100 は VI 25 μ g に比べ、中等度または重度の COPD の年間増悪発現率を有意に低下させた。

（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験」の項
HZC102970 試験参照）

4. 副作用

気管支喘息（成人）

第Ⅲ相国際共同試験 3 試験において、本剤が投与された総症例 1407 例（日本人 61 例を含む）中 100 例（7.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発声障害 19 例（1.4%）、口腔カンジダ症 12 例（0.9%）であった。日本人 61 例中、臨床検査値異常を含む副作用が報告された症例は 7 例（11.5%）であった。その主なものは、発声障害 3 例（4.9%）、口腔カンジダ症 2 例（3.3%）であった。（承認時）

国内長期投与試験において、本剤が投与された総症例 153 例中 40 例（26.1%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、口腔カンジダ症 16 例（10.5%）、発声障害 10 例（6.5%）であった。（承認時）

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100 μ gを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200 μ gを1日1回吸入投与である。小児に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステルを、12歳以上の小児には25/100 μ g、5歳以上12歳未満の小児には25/50 μ gを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与、ならびにフルチカゾンフランカルボン酸エステル単剤の吸入製剤の小児気管支喘息患者への投与は承認されていない。

気管支喘息（小児）

第Ⅲ相国際共同試験において、本剤が投与された総症例 451 例（日本人 15 例を含む）中 6 例（1%）に副作用が報告された。その内訳は、心電図 QT 延長、血中ブドウ糖増加、発声障害、口腔カンジダ症、腹痛、高血糖、頭痛が各 1 例であった。

慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）

第Ⅲ相国際共同試験 3 試験及び第Ⅲ相海外臨床試験 2 試験において、本剤が投与された総症例 2022 例中 196 例（9.7%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、口腔カンジダ症 77 例（3.8%）、中咽頭カンジダ症 22 例（1.1%）、肺炎 8 例（0.4%）、発声障害 8 例（0.4%）であった。（承認時）

国内長期投与試験において、本剤が投与された総症例 60 例中 12 例（20.0%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発声障害 6 例（10.0%）、尿中遊離コルチゾール減少 2 例（3.3%）であった。（承認時）

重大な副作用として、アナフィラキシー反応（咽頭浮腫、気管支痙攣等）、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）

3. 製品の製剤学的特性

エリプタは 1 アクションで操作が可能である。

（「XⅢ. 備考 2. その他の関連資料」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	「I. 6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

本剤は、平成 24 年 4 月 11 日付薬食安発 0411 第 1 号・薬食審査発 0411 第 2 号に基づく医薬品リスク管理計画書の策定対象医薬品である。

本剤の「医薬品リスク管理計画」は下記 URL にて公表される。

医薬品医療機器情報提供ホームページ

「医薬品リスク管理計画（RMP：Risk Management Plan）について」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

なお、2016 年 12 月の承認事項一部変更承認時（効能又は効果の追加：慢性閉塞性肺疾患）、以下の承認条件が付されたが、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断され、2022 年 12 月 21 日付で医薬品リスク管理計画書（RMP）の策定・実施に係る承認条件が満たされたとの再審査結果通知を受領し承認条件が解除となった。

承認条件：「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

（提出年月：令和 6 年 6 月）

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・肺炎 ・アナフィラキシー反応	・重篤な心血管系事象 ・副腎皮質ステロイド剤の全身作用（副腎皮質機能抑制、骨障害、眼障害等）	・該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		
↓上記に基づく安全性監視のための活動		
医薬品安全性監視計画の概要		
通常の医薬品安全性監視活動 ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）		
追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査（小児） ・製造販売後データベース調査（小児）		
有効性に関する調査・試験の計画の概要		
該当なし		
↓上記に基づくリスク最小化のための活動		
リスク最小化計画の概要		
通常のリスク最小化活動 ・電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査における情報提供（小児）		

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

小児用レルベア 50 エリプタ 14 吸入用
小児用レルベア 50 エリプタ 30 吸入用
レルベア 100 エリプタ 14 吸入用
レルベア 100 エリプタ 30 吸入用
レルベア 200 エリプタ 14 吸入用
レルベア 200 エリプタ 30 吸入用

(2) 洋名

RELVAR ELLIPTA for Pediatric
RELVAR ELLIPTA

(3) 名称の由来

レルベア：該当資料なし
エリプタ：楕円形 (ellipse)

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (JAN)
フルチカゾンフランカルボン酸エステル (JAN)

(2) 洋名（命名法）

Vilanterol Trifenatate (JAN)
Fluticasone Furoate (JAN)

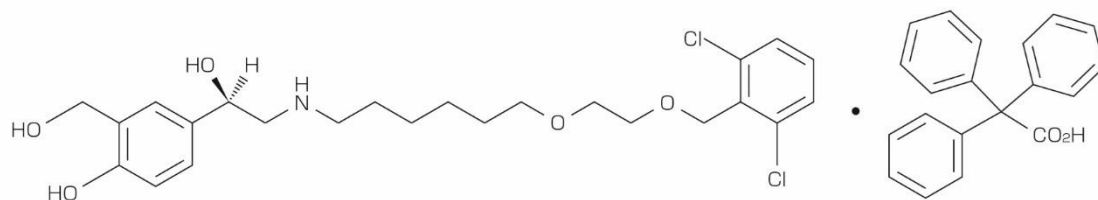
(3) ステム (stem)

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：気管支拡張剤、フェネチルアミン誘導体：-terol
フルチカゾンフランカルボン酸エステル：該当しない（プレドニゾン・プレドニゾロン誘導体：pred)

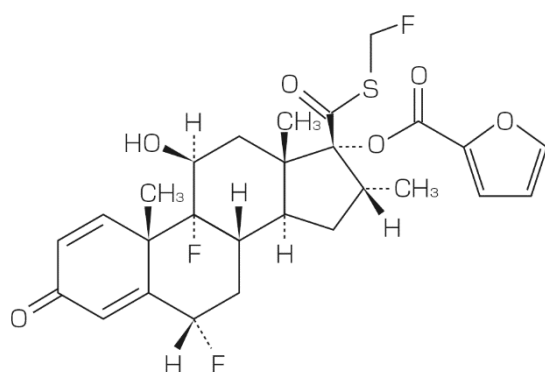
Ⅱ. 名称に関する項目

3. 構造式又は示性式

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：



4. 分子式及び分子量

ビランテロールトリフェニル酢酸塩

分子式： $C_{24}H_{33}Cl_2NO_5 \cdot C_{20}H_{16}O_2$

分子量：774.77

フルチカゾンフランカルボン酸エステル

分子式： $C_{27}H_{29}F_3O_6S$

分子量：538.58

5. 化学名（命名法）又は本質

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

和名：4-{(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-ジクロロベンジル)オキシ]エトキシ}ヘキシル)アミノ]-1-ヒドロキシエチル}-2-(ヒドロキシメチル)フェノール mono(2,2,2-トリフェニル酢酸塩)

洋名：4-{(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-Dichlorobenzyl)oxy]ethoxy}hexyl)amino]-1-hydroxyethyl}-2-(hydroxymethyl)phenol mono(2,2,2-triphenylacetate)

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

和名：フラン-2-カルボン酸 6 α ,9-ジフルオロ-17 β -[(フルオロメチルスルファニル)カルボニル]-11 β -ヒドロキシ-16 α -メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17 α -イルエステル

洋名：6 α ,9-Difluoro-17 β -[(fluoromethylsulfanyl)carbonyl]-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 α -yl furan-2-carboxylate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：GW642444M（日本）

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：GW685698X（日本）

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：白色の粉末

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：白色の粉末

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度

ビランテロールトリフェニル酢酸塩

溶媒 (20℃)	溶解度 (mg/mL)	日本薬局方の溶解度表記
ジメチルスルホキシド	>343	溶けやすい
ジクロロメタン	>215	溶けやすい
メタノール	56.7	やや溶けやすい
エタノール	7.6	溶けにくい
2-プロパノール	1.5	溶けにくい
アセトニトリル	1.3	溶けにくい
トルエン	0.1	ほとんど溶けない
水	0.050	ほとんど溶けない
ヘプタン	<0.1	ほとんど溶けない

フルチカゾンフランカルボン酸エステル

溶媒	溶解度 (mg/mL)	日本薬局方の溶解度表記
水 (20℃)	<0.001	ほとんど溶けない
アセトン (20℃)	4.2	溶けにくい
ジメチルスルホキシド (20℃)	>5	溶けにくい
エタノール (99.5) (室温)	4.2	溶けにくい

2) 各種 pH 溶媒に対する溶解度

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：該当資料なし

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：水にほとんど溶けないことから各種 pH による溶解度は測定できなかった。

3) 塩基（ビランテロール）の溶解度

該当資料なし

(3) 吸湿性

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：0～90%RH での水分量の可逆的変動は約 0.3%であった。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：25℃、0～90%RH での吸・放湿量は 1.0%未満であり、吸湿性は認められない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：融点 約 133℃

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：融点 約 300℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：pKa9.8（第二級アミン、実測値）、10.0（フェノール、計算値）
フルチカゾンフランカルボン酸エステル：該当資料なし

(6) 分配係数

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：logD 0.09（pH=5）、1.4（pH=7）、及び 1.4（pH=9）（オクタノール/水系（20℃））
フルチカゾンフランカルボン酸エステル：logP 3.47（推定値）

(7) その他の主な示性値

旋光度

ビランテロールトリフェニル酢酸塩： $[\alpha]_{589}^{20}$ -14.3～-14.5°（メタノール）

フルチカゾンフランカルボン酸エステル： $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -20～-24°（ジメチルスルホキシド）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃/60%RH	ポリエチレン袋 ＋アルミニウム袋	60 ヶ月	規格内
加速試験		40℃/75%RH	ポリエチレン袋 ＋アルミニウム袋	6 ヶ月	規格内
苛酷試験	温度	-20℃7日間/30℃7日間を繰り返す	ポリエチレン袋 ＋アルミニウム袋	1 ヶ月	規格内
		50℃（湿度調節せず）	ポリエチレン袋	3 ヶ月	規格内
	湿度	40℃/75%RH	ポリエチレン袋	3 ヶ月	規格内
	光	ライトキャビネット※1	ポリエチレン袋	7 日間	規格内

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		30℃/65%RH	ポリエチレン袋 ＋アルミニウム袋	60 ヶ月	規格内
加速試験		40℃/75%RH	ポリエチレン袋 ＋アルミニウム袋	6 ヶ月	規格内
苛酷試験	湿度	25℃/80%RH	ポリエチレン袋	3 ヶ月	規格内
	温湿度	40℃/75%RH	ポリエチレン袋	3 ヶ月	規格内
	温度	50℃（湿度調節せず）	ポリエチレン袋	3 ヶ月	3 ロット中 1 ロットで類縁物質の増加が認められ、規格外となった
	光	ライトキャビネット※1	ポリエチレン袋	7 日間	2%の含量低下が認められ、規格外となった

試験項目：含量、性状、純度試験

※1. 約 25℃/白色蛍光ランプで総照度として 120 万 lux・hr 以上及び近紫外蛍光ランプで総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m²以上の光を照射

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：赤外吸収スペクトル測定法

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：赤外吸収スペクトル測定法

定量法

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：液体クロマトグラフィー

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

吸入粉末剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	小児用 レルベア 50 エリプタ 14 吸入用	小児用 レルベア 50 エリプタ 30 吸入用	レルベア 100 エリプタ 14 吸入用	レルベア 100 エリプタ 30 吸入用	レルベア 200 エリプタ 14 吸入用	レルベア 200 エリプタ 30 吸入用
規格・含量 (1 ブリスター中)	ビランテロールトリフェニル酢酸塩 40 μ g (ビランテロールとして 25 μ g) フルチカゾンフランカルボン酸エステル 50 μ g					
性状	本品は定量式吸入粉末剤で、ブリスターの内容物は白色の粉末である					
外観 (30 吸入用)	カバー：水色 ラベル：ピンク色に黒字 		カバー：水色 ラベル：水色に黒字 		カバー：水色 ラベル：濃い青色に白字 	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

ブリスターの内容物は白色の粉末である。

(5) その他

該当しない

IV. 製剤に関する項目

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	小児用 レルベア 50 エリプタ 14 吸入用	小児用 レルベア 50 エリプタ 30 吸入用	レルベア 100 エリプタ 14 吸入用	レルベア 100 エリプタ 30 吸入用	レルベア 200 エリプタ 14 吸入用	レルベア 200 エリプタ 30 吸入用
有効成分	1 ブリスター中 ビランテロールトリフェニル 酢酸塩 40μg（ビランテロール として 25μg） フルチカゾンフランカルボン 酸エステル 50μg		1 ブリスター中 ビランテロールトリフェニル 酢酸塩 40μg（ビランテロール として 25μg） フルチカゾンフランカルボン 酸エステル 100μg		1 ブリスター中 ビランテロールトリフェニル 酢酸塩 40μg（ビランテロール として 25μg） フルチカゾンフランカルボン 酸エステル 200μg	
添加剤	乳糖水和物 ^{注)} 、ステアリン酸マグネシウム					

注) 夾雑物として乳蛋白を含む

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

ビランテロールトリフェニル酢酸塩及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルのそれぞれの製造工程における中間体、副生成物又は分解生成物の混在が予想される。

6. 製剤の各種条件下における安定性

<小児用レルベア 50 エリプタ>

試験			保存条件	保存形態	保存期間	結果
14 吸入用	30 吸入用製剤との比較試験		40℃/75%RH	蓋付きアルミニウム製トレイ＋乾燥剤	6 ヶ月	30 吸入用製剤との差は認められなかった。
30 吸入用	長期保存試験		25℃/60%RH	蓋付きアルミニウム製トレイ＋乾燥剤	36 ヶ月	規格内
	加速試験		40℃/75%RH		6 ヶ月	規格内
	苛酷試験	温度	温度サイクル ^{注1)}		1 ヶ月	規格内
			50℃ (湿度調節せず)		3 ヶ月	保存後3 ヶ月時点でビランテロール含量の減少が認められ、規格外となった
	苛酷試験		25℃/75%RH	吸入器 ^{注2)}	1.5 ヶ月	規格内

試験項目：含量、性状、類縁物質、送達量の均一性、微粒子量、微生物限度（長期保存試験で実施）

注 1) -5℃及び 40℃で各 6 時間のサイクル

注 2) 蓋付きアルミニウム製トレイから取り出した状態

<レルベア 100 エリプタ>

試験			保存条件	保存形態	保存期間	結果
14 吸入用	長期保存試験		25℃/60%RH	蓋付きアルミニウム製トレイ＋乾燥剤	9 ヶ月	規格内
	加速試験		40℃/75%RH		6 ヶ月	規格内
	苛酷試験	温度	温度サイクル ^{注1)}		1 ヶ月	規格内
			50℃ (湿度調節せず)		3 ヶ月	保存後 1 ヶ月時点で分解生成物の増加、ビランテロール含量の減少が認められ、規格外となった
30 吸入用	長期保存試験		25℃/60%RH	蓋付きアルミニウム製トレイ＋乾燥剤	18 ヶ月	規格内
	加速試験		40℃/75%RH		6 ヶ月	規格内
	苛酷試験	温度	温度サイクル ^{注1)}		1 ヶ月	規格内
			50℃ (湿度調節せず)		3 ヶ月	規格内
	苛酷試験		25℃/75%RH	吸入器 ^{注2)}	1.5 ヶ月	規格内

試験項目：含量、性状、類縁物質、送達量の均一性、微粒子量、微生物限度（長期保存試験で実施）

注 1) -5℃及び 40℃で各 6 時間のサイクル

注 2) 蓋付きアルミニウム製トレイから取り出した状態

IV. 製剤に関する項目

＜レルベア 200 エリプタ＞

試験			保存条件	保存形態	保存期間	結果
14 吸入用	長期保存試験		25℃/60%RH	蓋付きアルミニウム製トレイ＋乾燥剤	9 ヶ月	規格内
	加速試験		40℃/75%RH		6 ヶ月	規格内
	苛酷試験	温度	温度サイクル ^{注1)}		1 ヶ月	規格内
			50℃ (湿度調節せず)		3 ヶ月	規格内
30 吸入用	長期保存試験		25℃/60%RH	蓋付きアルミニウム製トレイ＋乾燥剤	18 ヶ月	規格内
	加速試験		40℃/75%RH		6 ヶ月	規格内
	苛酷試験	温度	温度サイクル ^{注1)}		1 ヶ月	規格内
			50℃ (湿度調節せず)		3 ヶ月	規格内
	苛酷試験		25℃/75%RH	吸入器 ^{注2)}	1.5 ヶ月	規格内

試験項目：含量、性状、類縁物質、送達量の均一性、微粒子量、微生物限度（長期保存試験で実施）

注1) -5℃及び40℃で各6時間のサイクル

注2) 蓋付きアルミニウム製トレイから取り出した状態

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

「XⅢ. 備考 2. その他の関連資料」の項参照

(2) 包装

〈小児用レルベア 50 エリプタ 14 吸入用〉

14 吸入用〔トレイ、乾燥剤入り〕×1

〈小児用レルベア 50 エリプタ 30 吸入用〉

30 吸入用〔トレイ、乾燥剤入り〕×1

〈レルベア 100 エリプタ 14 吸入用〉

14 吸入用〔トレイ、乾燥剤入り〕×1

〈レルベア 100 エリプタ 30 吸入用〉

30 吸入用〔トレイ、乾燥剤入り〕×1

〈レルベア 200 エリプタ 14 吸入用〉

14 吸入用〔トレイ、乾燥剤入り〕×1

〈レルベア 200 エリプタ 30 吸入用〉

30 吸入用〔トレイ、乾燥剤入り〕×1

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

〈ブリスターストリップ〉

アルミニウム

〈エリプタ〉

ABS 樹脂、ポリプロピレン、高密度ポリエチレン

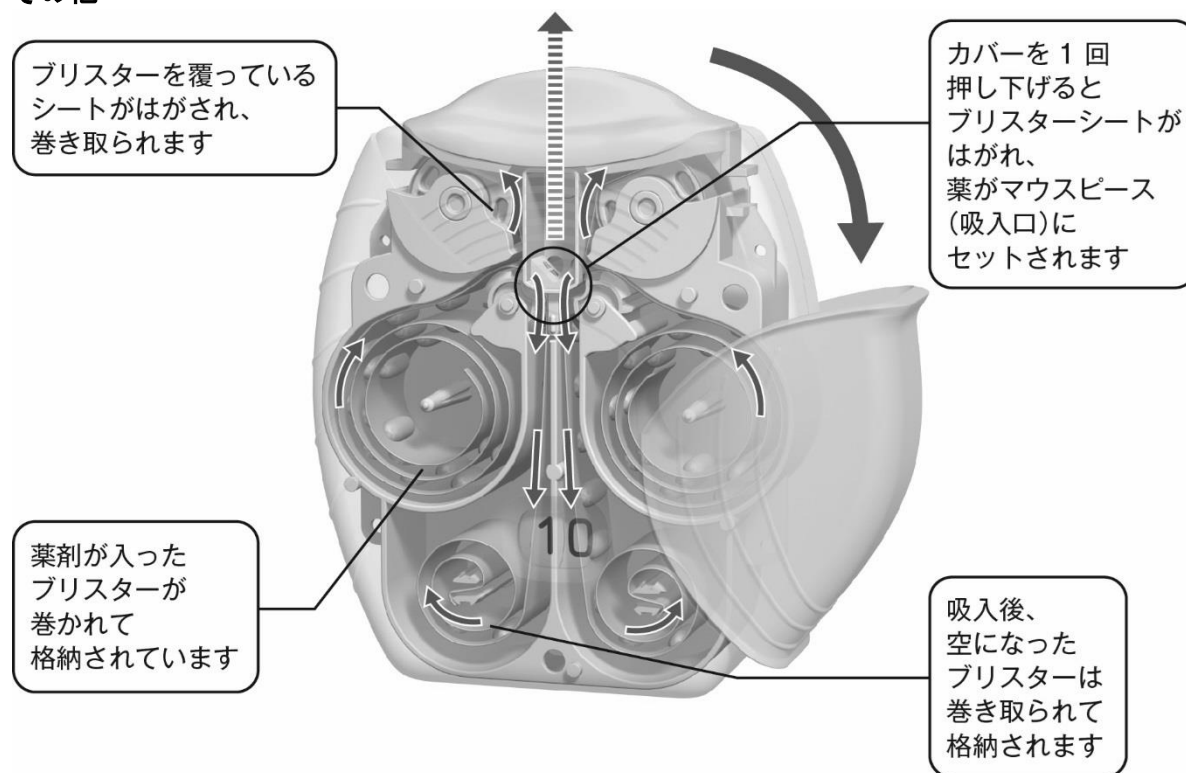
〈トレイ及び蓋〉

アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他



エリプタの内部構造とその機能

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

小児用レルベア 50 エリプタ

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

レルベア 100 エリプタ

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

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

レルベア 200 エリプタ

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

2. 効能又は効果に関連する注意

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、8.2、8.11 参照]

〈慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解〉

5.2 本剤は増悪時の急性期治療を目的として使用する薬剤ではない。[8.1、8.2 参照]

（解説）

5.1 本剤は、吸入ステロイド剤であるフルチカゾンフランカルボン酸エステルと長時間作動型吸入 β_2 刺激剤であるビランテロールトリフェニル酢酸塩の配合剤である。短時間作用性吸入 β_2 刺激薬などの気管支拡張薬や全身性のステロイド薬と異なり、急性発作時に投与しても即効性の効果は期待出来ない。

したがって、急性の発作に対しては、短時間作用性吸入 β_2 刺激薬（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。

5.2 本剤は慢性閉塞性肺疾患の急性増悪時の治療のために使用する薬剤ではない。したがって、急性増悪時においては、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に指導すること。

本剤は吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な患者に使用する製剤である。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈気管支喘息〉

成人

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

なお、症状に応じてレルベア 200 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 μ g 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 200 μ g）を 1 日 1 回吸入投与する。

小児

通常、12 歳以上の小児にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 μ g 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 μ g）を 1 日 1 回吸入投与する。

通常、5 歳以上 12 歳未満の小児には小児用レルベア 50 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 μ g 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 50 μ g）を 1 日 1 回吸入投与する。

〈慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解〉

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈気管支喘息〉

成人

第Ⅲ相試験におけるフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）の用法及び用量は、投与回数を検討した海外 FFA112202 試験¹⁾ 及び海外後期第Ⅱ相用量設定試験（FFA109687 試験²⁾、FFA109685 試験³⁾、FFA109684 試験⁴⁾）等の結果から、FF 100 μ g 及び 200 μ g の 1 日 1 回投与を選択した。また、第Ⅲ相試験におけるビランテロール（VI）の用法及び用量は、投与回数を検討した海外 HZA113310 試験⁵⁾ 及び海外用量設定試験（B2C109575 試験⁶⁾）の結果から、25 μ g の 1 日 1 回投与を選択した。

第Ⅲ相国際共同試験（HZA106827 試験⁷⁾ 及び HZA106837 試験⁸⁾）のうち、トラフ FEV₁ 値及び投与後 FEV₁ 加重平均値を複合主要評価項目とした HZA106827 試験において、FF 100 μ g に対して VI/FF 25/100 μ g で統計学的有意な差が見られなかったものの、HZA106837 試験においては、副次評価項目ではあるが、十分な検出力を有する症例数が設定され、検定の多重性も考慮された解析計画の下、トラフ FEV₁ 値について FF 100 μ g に対する VI/FF 25/100 μ g の統計学的有意な差が示された。加えて、HZA106827 試験において、副次評価項目若しくはその他の有効性評価項目である朝及び夜の PEF、24 時間救済薬未使用期間、24 時間無症状期間についていずれも VI/FF 25/100 μ g が FF 100 μ g を上回ったこと、さらに HZA106837 試験において、主要評価項目である最初の重度の喘息増悪までの期間について、VI/FF 25/100 μ g の FF 100 μ g に対する統計学的に有意な差が認められたこと等から、HZA106827 試験及び HZA106837 試験の総合的な評価として、VI/FF 25/100 μ g の FF 100 μ g に対する上乗せ効果は期待できると評価された。また、重症度の高い喘息患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（HZA106829 試験⁹⁾）では、複合主要評価項目であるトラフ FEV₁ 値及び投与後 FEV₁ 加重平均値について、VI/FF 25/200 μ g において FF 200 μ g との比較において統計学的に有意な差が示され、FF 200 μ g に対する VI 25 μ g の上乗せ効果が検証された。上記の 3 試験において全体集団と日本人集団の成績は類似しており、また、FF 200 μ g 1 日 1 回投与まで及び VI 25 μ g 1 日 1 回投与までの安全性について、それぞれ類薬を上回る大きな問題は示唆されていないと考えられた。

小児

第Ⅲ相試験（HZA107116 試験¹⁰⁾）で評価する VI/FF の用量は、以下の FF 及び VI の用量の検討結果を基に、12～17 歳に対して 25/100 μ g を、また 5～11 歳に対して 25/50 μ g を選択した。

FF：12 歳以上の喘息患者が組み入れられた FFA112059¹¹⁾ 試験及び HZA106827 試験⁷⁾、5～11 歳の小児喘息患者を対象に、3 用量（25、50 及び 100 μ g）の FF を評価した HZA106855 試験¹²⁾。

VI：12 歳以上の喘息患者が組み入れられた VI の用量設定試験（B2C109575 試験⁶⁾）及び第Ⅲ相試験（HZA106827、HZA106829 及び HZA106837 試験）、5～11 歳の小児喘息患者を対象に、3 用量（6.25、12.5 及び 25 μ g）の VI を評価した HZA106853 試験¹³⁾。

5～17 歳の小児気管支喘息患者を対象とした第Ⅲ相試験（HZA107116 試験）において有効性・安全性の検討を行った結果、主要評価項目である 12 週時の FEV₁ の加重平均値（0～4 時間）について、VI/FF 群と FF 群の対比較で統計学的に有意な差が認められ、FF に対する VI/FF の優越性が検証された。また、VI/FF 群と FF 群における有害事象の発現割合に明らかな違いは認められず、VI/FF 25/50 μ g が投与された 5～11 歳の集団と、VI/FF 25/100 μ g が投与された 12～17 歳の集団における有害事象の発現割合にも大きな差異はみられなかった。

さらに、FF の視床下部-下垂体-副腎皮質系や成長への影響をそれぞれ評価した HZA107118 試験¹⁴⁾ 及び HZA107112 試験¹⁵⁾において新たな安全性上の懸念は確認されず、また、日本人被験者数は限られていたが、日本から参加した臨床試験（HZA107116 試験、HZA106855 試験及び HZA106853 試験）において、日本人集団と全体集団の間に、薬物動態、有効性及び安全性において臨床的に意義のある差は認められなかった。

したがって、用法及び用量は本邦における小児の年齢区分を考慮し、12 歳以上の小児に対しては VI/FF 25/100 μ g 1 日 1 回投与、また 5 歳以上 12 歳未満の小児に対しては VI/FF 25/50 μ g 1 日 1 回投与と設定した。

〈慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解〉

COPD 患者を対象とした FF 単剤の用量設定試験は行わず、喘息患者を対象とした用量設定試験の結果を参考として、さらに低用量の FF 投与群として FF 50 μ g を追加し、COPD 患者を対象とした第Ⅲ相試験で検討する FF の用法及び用量として 50 μ g、100 μ g 及び 200 μ g の 1 日 1 回投与を選択した。また、COPD 患者を対象に VI 単剤（3～50 μ g 1 日 1 回投与）の用量反応性を検討した海外第Ⅱ相試験（B2C111045 試験¹⁶⁾）、及び、喘息患者を対象として VI の投与回数を検討した海外 HZA113310 試験⁵⁾の結果に基づき、COPD 患者を対象とする第Ⅲ相試験で検討する VI の用法及び用量として 25 μ g の 1 日 1 回投与を選択した。

以上の検討より、海外第Ⅲ相試験（HZC102871 試験¹⁷⁾ 及び HZC102970 試験¹⁸⁾）における用法及び用量として VI/FF 25/50 μ g、25/100 μ g、25/200 μ g 及び VI 25 μ g を 1 日 1 回吸入投与することと設定し、試験を実施した結果、VI/FF 25/100 μ g は VI 25 μ g と比較し中等度及び重度の COPD 増悪の年間発現率を低下させる傾向を示した。また、COPD 増悪の抑制に関し、VI/FF 25/200 μ g では VI/FF 25/100 μ g を上回る効果は認められず、加えて、VI/FF 25/50 μ g は VI/FF 25/100 μ g より効果が小さかった。これらの成績を踏まえ、第Ⅲ相国際共同試験（200820 試験¹⁹⁾）では用法及び用量として、VI/FF 25/100 μ g 及び VI 25 μ g の 1 日 1 回吸入投与を設定した。その結果、主要評価項目であるトラフ FEV₁ 値について、VI/FF 25/100 μ g は VI 25 μ g と比較して統計学的に有意な差が認められ、VI 25 μ g に対する FF 100 μ g の上乘せ効果が示された。全体集団と日本人集団の成績は類似しており、また、ICS に関連する有害事象（肺炎、副腎皮質機能への影響、眼障害、骨障害）等の発現に注意は必要であるものの、VI/FF 25/100 μ g 1 日 1 回投与時の安全性プロファイルに関して、臨床的に大きな問題は示唆されていないと考えられた。

（「5. 臨床成績 （3）用量反応探索試験」、「5. 臨床成績 （4）検証的試験」の項参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1) 気管支喘息（成人）

評価資料

Phase	試験番号	対象	治験デザイン
国内 第Ⅰ相試験	DB1112017	日本人健康成人男性 32 例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、 用量漸増、並行群間比較、反復投与試験
国内 第Ⅰ相試験	HZA112018	日本人健康成人男性 48 例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、 用量漸増、並行群間比較、反復投与試験
海外 第Ⅰ相試験	HZA102936	健康成人 73 例	無作為化、プラセボ対照、クロスオーバー、 反復投与試験
海外 第Ⅱ相試験	HZA114624	気管支喘息患者 26 例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、 クロスオーバー、反復投与試験
海外 第Ⅱ相試験	FFA20001	気管支喘息患者 575 例	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、 プラセボ対照、並行群間比較試験
海外 第Ⅱ相試験	FFA106783	気管支喘息患者 646 例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、 並行群間比較試験
海外 第Ⅱ相試験	FFA112202	気管支喘息患者 190 例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、 クロスオーバー試験
海外 第Ⅱ相試験	HZA113310	気管支喘息患者 75 例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、 クロスオーバー試験
海外 第Ⅱ相試験	FFA109684	気管支喘息患者 622 例	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、 プラセボ対照、並行群間比較、用量設定試験
海外 第Ⅱ相試験	FFA109685	気管支喘息患者 615 例	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、 プラセボ対照、並行群間比較、用量設定試験
海外 第Ⅱ相試験	FFA109687	気管支喘息患者 598 例	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、 プラセボ対照、並行群間比較、用量設定試験
海外 第Ⅱ相試験	B2C109575	気管支喘息患者 607 例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、 並行群間比較、用量設定試験
海外 第Ⅲ相試験	FFA112059	気管支喘息患者 343 例	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、 プラセボ対照、並行群間比較試験
海外 第Ⅲ相試験	B2C112060	気管支喘息患者 347 例	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、 プラセボ対照、並行群間比較試験
海外・国内 第Ⅲ相試験	HZA106827	気管支喘息患者 609 例 （日本人 50 例を含む）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、 並行群間比較試験
海外・国内 第Ⅲ相試験	HZA106829	気管支喘息患者 586 例 （日本人 36 例を含む）	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、 並行群間比較試験
海外・国内 第Ⅲ相試験	HZA106837	気管支喘息患者 2019 例 （日本人 62 例を含む）	無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
海外 第Ⅲ相試験	HZA113091	気管支喘息患者 806 例	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、 並行群間比較試験
海外 第Ⅲ相試験	HZA106851	気管支喘息患者 185 例	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、 プラセボ対照、実薬対照、並行群間比較試験
海外 第Ⅲ相試験	HZA106839	気管支喘息患者 503 例	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、 実薬対照、並行群間比較試験
国内 第Ⅲ相試験	HZA113989	日本人気管支喘息患者 243 例	非対照、並行、非盲検試験

注) 気管支喘息の申請データパッケージには、一部国内の承認用量と異なる用量で実施された試験の成績が含まれる。

また、対照薬〔フルチカゾンプロピオン酸エステル〕の用法及び用量には、一部国内未承認事項を含む。

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100μgを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200μgを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

2) 気管支喘息（小児）

評価資料

Phase	試験番号	対象	治験デザイン
海外・国内 第Ⅱ相試験	HZA106855	5～11歳の小児喘息患者 593 例 (日本人 28 例を含む)	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、 プラセボ対照、並行群間比較試験
海外・国内 第Ⅱ相試験	HZA106853	5～11歳の小児喘息患者 456 例 (日本人 20 例を含む)	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、 並行群間比較試験
海外・国内 第Ⅲ相試験	HZA107116	5～17歳の喘息患者 894 例 (日本人 31 例を含む) (解析対象被験者数、mITT 集団)	無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
海外 第Ⅲ相試験	HZA107118	5～11歳の小児喘息患者 111 例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、 並行群間比較試験
海外 第Ⅲ相試験	HZA107112	5～11歳の小児喘息患者 60 例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、 クロスオーバー試験

参考資料

Phase	試験番号	対象	治験デザイン
海外 第Ⅱ相試験	HZA102942	5～11歳の小児喘息患者 27 例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、 クロスオーバー試験
海外 第Ⅱ相試験	HZA112776	5～11歳の小児喘息患者 28 例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、 クロスオーバー試験
海外 第Ⅱ相試験	HZA112777	5～11歳の小児喘息患者 26 例	無作為化、二重盲検、クロスオーバー試験
海外・国内 第Ⅲ相試験	HZA107116	5～17歳の喘息患者 902 例 (日本人 39 例を含む) (解析対象被験者数、ITT 集団)	無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
海外 第Ⅳ相試験	HZA114971	思春期前の小児喘息患者 477 例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、 並行群間比較試験

注) HZA107116 試験では、データの信頼性が保証できない施設における全被験者のデータを除外した集団〔Modified ITT (mITT) 集団〕の試験成績を評価資料、ITT 集団の試験成績を参考資料とした。

小児に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステルを、12歳以上の小児には25/100μg、5歳以上12歳未満の小児には25/50μgを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与、ならびにフルチカゾンフランカルボン酸エステル単剤の吸入製剤の小児気管支喘息患者への投与は承認されていない。

V. 治療に関する項目

3) 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）

評価資料

Phase	試験番号	対象	治験デザイン
海外 第Ⅱ相試験	HZC111348	慢性閉塞性肺疾患の患者 60 例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
海外 第Ⅱ相試験	B2C111045	慢性閉塞性肺疾患の患者 602 例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量設定試験
海外・国内 第Ⅲ相試験	HZC112206	慢性閉塞性肺疾患患者 1030 例（日本人 42 例を含む）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、層別化、並行群間比較試験
海外・国内 第Ⅲ相試験	HZC112207	慢性閉塞性肺疾患患者 1224 例（日本人 47 例を含む）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、層別化、並行群間比較試験
海外 第Ⅲ相試験	HZC102871	慢性閉塞性肺疾患患者 1622 例	無作為化、二重盲検、層別化、並行群間比較試験
海外 第Ⅲ相試験	HZC102970	慢性閉塞性肺疾患患者 1633 例	無作為化、二重盲検、層別化、並行群間比較試験
海外・国内 第Ⅲ相試験	200820	慢性閉塞性肺疾患患者 1620 例（日本人 370 例を含む）	無作為化、二重盲検、層別化、並行群間比較試験
海外・国内 第Ⅲ相試験	HZC113782 (SUMMIT)	心血管系疾患の並存、既往もしくはリスクを有する中等度の慢性閉塞性肺疾患患者 16485 例（日本人 141 例を含む）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
海外 第Ⅲ相試験	HZC110946	慢性閉塞性肺疾患の患者 54 例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、3 期不完全ブロッククロスオーバー試験
海外 第Ⅲ相試験	HZC113107	慢性閉塞性肺疾患の患者 528 例	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、層別化、並行群間比較試験
海外 第Ⅲ相試験	HZC113109	慢性閉塞性肺疾患の患者 519 例	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、層別化、並行群間比較試験
海外 第Ⅲ相試験	HZC112352	慢性閉塞性肺疾患の患者 511 例	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、層別化、並行群間比較試験
国内 第Ⅲ相試験	HZC114156	日本人慢性閉塞性肺疾患患者 187 例	無作為化、二重盲検、並行群間比較試験

注）慢性閉塞性肺疾患の申請データパッケージには、喘息患者を対象とした臨床試験を一部含む。また、一部国内の承認用量と異なる用量で実施された試験の成績が含まれる。対照薬〔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〕の用法及び用量には、一部国内未承認事項を含む。

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100μgを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200μgを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

(2) 臨床薬理試験

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

国内第 I 相試験 (DB1112017 試験)²⁰⁾

目的：日本人健康成人男性を対象として、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）（VI）を 1 日 1 回、7 日間反復吸入投与したときの安全性、忍容性を検討する。

試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、並行群間比較、反復投与試験
対象	日本人健康成人男性 32 例
主な登録基準	・ 20 歳以上 64 歳以下 ・ BMI が 18.5 以上 25.0kg/m² 未満
主な除外基準	なし
試験方法	VI 12.5 又は 25µg、又はプラセボを 1 日 1 回、7 日間反復吸入投与
主要評価項目	安全性
副次評価項目	・ VI の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ ・ β 受容体刺激による薬力学作用
結果	安全性： 重篤な有害事象の報告はなく、25µg 投与群に鼻咽頭炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加の 2 例 2 件の有害事象が発現したが、いずれも治験薬との関連は否定された。その他に有害事象の発現はなかった。 血圧・脈拍数及び 12 誘導心電図、臨床検査値、体重、体温、眼科検査及びホルター心電図に臨床問題となる異常は認められなかった。 薬物動態： いずれの用量でも投与後 5～10 分に C_{max} に到達した。その後急速に消失し、投与後 6 時間にはすべての被験者で定量下限値 (30pg/mL) 未満となった。VI の C_{max} 及び AUC_{0-t} は 12.5 及び 25µg の用量間でほぼ比例した増加が認められた。 薬力学： 薬力学作用として、血圧・脈拍数、QTc (B)、QTc (F)、血清中カリウム及び血漿中グルコースの投与後 0～4 時間の加重平均値及び最小値／最大値を検討したが、VI 又はプラセボを投与したときの検査値推移及び薬力学パラメータに大きな違いは認められず、臨床的に意味のある変化はなかった。

20) 承認時評価資料：国内第 I 相試験 (DB1112017 試験)

参考文献：Nakahara N, et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2013 ; 51 (8) : 660-671.

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100µgを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200µgを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

V. 治療に関する項目

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

国内第 I 相試験（HZA112018 試験）²¹⁾

目的：日本人健康成人男性を対象として、フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）200μg、400μg、800μg を 1 日 1 回、7 日間反復吸入投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、並行群間比較、反復投与試験
対象	日本人健康成人男性 48 例
主な登録基準	・ 20 歳以上 64 歳以下 ・ BMI が 18.5 以上 25.0kg/m² 未満
主な除外基準	なし
試験方法	FF200μg、400μg 及び 800μg 又はプラセボを第 1 日の朝に初回投与、第 5 日から朝に 1 日 1 回、7 日間反復吸入投与
主要評価項目	安全性
副次評価項目	・ FF の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ ・ 薬力学作用（血清中コルチゾール濃度）
結果	安全性： FF を 1 日 1 回、7 日間反復吸入投与したときに重篤な有害事象の報告はなく、48 例中 11 例に 15 件の有害事象が報告された。もっとも多く報告された有害事象は白血球数増加で、48 例中 4 例（FF 400μg 群：1 例、800μg 群：3 例）から報告された。また、6 例 7 件の治験薬との関連ありと判断された有害事象（白血球数増加 4 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 2 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 件）が報告された。その他、血圧、脈拍数、体温、体重、12 誘導心電図、副腎皮質機能検査及び咽頭真菌検査では、臨床問題となる異常値は認められなかった。 薬物動態： FF の 200μg、400μg 及び 800μg を単回吸入投与及び 7 日間反復吸入投与したとき、投与後 2 時間までに C_{max} に到達した。t_{1/2} は 24～35 時間であった。単回吸入投与時及び反復吸入投与時ともに、FF の C_{max} 及び AUC_{0-t} は、ほぼ用量に比例して増加した。FF の 200μg、400μg 及び 800μg を 7 日間反復吸入投与したとき、定常状態には反復吸入投与後 5 日目までに到達すると考えられた。 FF の 400μg 及び 800μg を 7 日間反復吸入投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-t} は、ともに単回吸入投与時の約 2～3 倍であったが、累積係数 Rs [(AUC_{0-τ} (Day 11) / AUC_{0-inf} (Day 1))] はいずれも約 1.0 であり、反復吸入投与により薬物動態に変化を示さなかった。 血清中コルチゾール： FF の単回吸入投与では、800μg 投与群で血清中コルチゾール濃度の低下が認められた。200μg 及び 400μg 投与では視覚的評価による血清中コルチゾール濃度の低下は認められなかったが、FF の 7 日間反復吸入投与では、400μg の投与から血清中コルチゾール濃度の低下が認められた。800μg を投与したときには、反復吸入投与 2 日目より、血清中コルチゾール濃度の明らかな低下がみられ、最終投与終了後、血清中コルチゾール濃度に回復傾向はみられたが、投与後 96 時間でも投与前値まで回復していなかった。 FF を単回吸入投与したときの血清中コルチゾール AUC₀₋₂₄ は、200μg、400μg 及び 800μg 投与群で、プラセボ投与群に対してそれぞれ約 22%、約 4% 及び約 42% 低値を示した。反復吸入投与したときには、200μg、400μg 及び 800μg 投与群で、プラセボ投与群と比較してそれぞれ 32%、38% 及び 97% 低値を示した。 FF の AUC₀₋₂₄ と血清中コルチゾールについて、投与後 0～24 時間の加重平均値の追加解析を行ったところ、全身曝露量と血清中コルチゾールの低下には相関がみられることが示唆された。

21) 承認時評価資料：国内第 I 相試験（HZA112018 試験）

参考文献：Nakahara N, et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2013 ; 51 (8) : 660-671.

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100μgを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200μgを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

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：

海外第 I 相試験 (HZA102936 試験)²²⁾

健康成人 73 例を対象とした無作為化、プラセボ対照、4 期クロスオーバー、反復投与試験で、ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) /フルチカゾンフランカルボン酸エステル (VI/FF) 25/200 μ g 又は 100/800 μ g を 7 日間吸入投与したときの心電図パラメータに及ぼす影響及び薬物動態を評価した。

VI/FF の 25/200 μ g を 7 日間投与したとき、プラセボとの比較で QTcF に対する影響はみられなかった。推奨臨床最大用量の 4 倍量である 100/800 μ g を 7 日間投与したとき、QTcF は投与後 1 時間までプラセボと比べて増加し、プラセボとの差の最大平均値は投与後 30 分の 9.6msec (90%CI : 7.2, 12.0) であった。90%CI の上限値が 10msec 超の時点はこの時点のみであり、その後の QTcF のプラセボとの差は速やかに減少した。いずれの投与でも、心拍数の増加がみられ、最大の効果が投与後 10 分にみられた。これは、VI/FF の 100/800 μ g で顕著であった。25/200 μ g での平均心拍数の最大値 (0~4 時間) はプラセボに比べて 4bpm 増加し、心拍数の加重平均値は 3bpm 増加した。最大 QTcF と最大心拍数のいずれも VI の C_{max} との線形性が認められた。VI/FF 25/200 μ g 投与では 1%、100/800 μ g 投与では 15%に動悸がみられたが、重篤な有害事象及び有害事象により治験を中止した症例の報告はなかった。

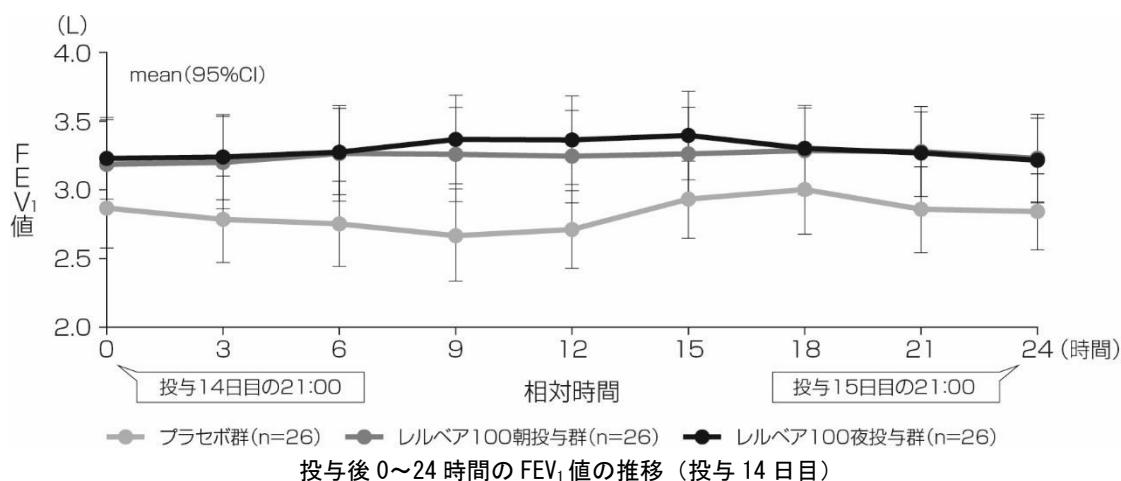
22) 承認時評価資料：海外第 I 相試験 (HZA102936 試験)

参考文献：Kempsford R, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2014 ; 77 (3) : 466-479.

海外第 II 相試験 (HZA114624 試験)²³⁾

成人気管支喘息患者 26 例を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、3 期クロスオーバー、反復投与試験で、ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) /フルチカゾンフランカルボン酸エステル (VI/FF) 25/100 μ g を朝又は夜に吸入投与したときの有効性、安全性を検討した。

プラセボと比べて、VI/FF を朝又は夜投与したときに臨床的に有意な FEV₁ の加重平均値 (0~24 時間) の増加が確認された (朝投与時のプラセボとの平均値の差 : 377mL、90%CI : 293, 462、夜投与時のプラセボとの平均値の差 : 422mL、90%CI : 337, 507)。夜投与と朝投与の FEV₁ の加重平均値 (0~24 時間) の間に明らかな差は認められなかった (平均値の差 : -44mL、90%CI : -125, 36)。VI/FF 夜投与群の 1 例において、1 回投与後に頭痛及び鼻出血が発現し治験を中止した。事象はいずれも軽度であり、治験薬と関連ありと判断された。治療期間中に重篤な有害事象の報告はなかった。



23) 承認時評価資料：海外第 II 相試験 (HZA114624 試験)

参考文献：Kempsford RD, et al. : Respir Med. 2013 ; 107 (12) : 1873-1880.

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) /フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100 μ gを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) /フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200 μ gを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

(3) 用量反応探索試験

1) 気管支喘息（成人）

海外第Ⅱ相試験（FFA20001 試験）²⁴⁾

気管支喘息患者 575 例を対象とした 28 日間の多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較試験で、フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）100 μ g 1 日 1 回朝又は夜吸入投与（FF 100 朝群又は FF 100 夜群）、FF 250 μ g 1 日 1 回夜吸入投与（FF 250 夜群）及びプラセボ 1 日 2 回朝夜吸入投与（プラセボ群）の 4 群で有効性及び安全性を検討した。すべての FF 群で毎日の PEF トラフ値（28 日間の投与期間中に測定された PEF 値の平均）にベースラインからの増加が認められた（25～38L/min）。最大の増加は FF 100 朝群で認められ、FF 100 夜群との投与群間差は 13.4L/min（95%CI：2.3, 24.4）であった。FF 100 朝群及び FF 100 夜群で同様に、PEF トラフ値がプラセボ群に比べ改善した [それぞれ 19.2L/min（95%CI：8.2, 30.2, $p < 0.001$ ）及び 15.9L/min（95%CI：4.9, 26.9, $p = 0.005$ ）]。FF 100 夜群と比較した場合、FF 250 夜群は PEF トラフ値のベースラインからの変化量で 8.8L/min（95%CI：-2.2, 19.7）の増加を示した（共分散分析（ANCOVA））。

治療期間中に治験薬と関連があると判断された有害事象は、プラセボ群で 7%、FF 群で 6～9%であった。治療期間中に治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象の報告はなかった。

24) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（FFA20001 試験）

参考文献：Medley H, et al. : Clin Ther. 2012 ; 34（8）：1683-1695.

海外第Ⅱ相試験（FFA106783 試験）²⁵⁾

気管支喘息患者 646 例を対象とした 8 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験で、ディスカスを使用したフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）400 μ g の 1 日 1 回朝吸入投与（FF 400 朝群）又は夜吸入投与（FF 400 夜群）、FF 200 μ g の 1 日 1 回朝吸入投与（FF 200 朝群）又は夜吸入投与（FF 200 夜群）、及び FF 200 μ g の 1 日 2 回吸入投与（FF 200 BD 群）の、1 日 1 回と 1 日 2 回投与、及び朝と夜吸入投与の有効性及び安全性を検討した。8 週目のトラフ FEV₁ 値のベースラインからの平均変化量について、各 FF 群とプラセボ群の間に有意差が認められた（124～315mL、 $p \leq 0.033$ ）。FF 400 朝群、FF 400 夜群及び FF 200 BD 群で、投与 8 週間後のトラフ FEV₁ 値に臨床的及び統計学的に有意な改善（ ≥ 200 mL、 $P < 0.001$ ）が認められた（共分散分析（ANCOVA））。トラフ FEV₁ 値の改善は、FF 400 夜群（240mL；95%CI：129, 351）と FF 200 BD 群（235mL；95%CI：123, 346）で同等であったが、FF 400 朝群（202mL；95%CI：96, 307）より FF 200 BD 群（315mL；95%CI：208, 421）の方が大きかった。FF 200 朝群では 174mL（95%CI：67, 282）、FF 200 夜群では 124mL（95%CI：10, 238）改善した。

治療期間中に治験薬と関連があると判断された有害事象は、プラセボ群で 5%、FF 群で 4～12%であった。治療期間中に治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象は、FF 200 夜群で発現した血管浮腫のみであった。

25) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（FFA106783 試験）

参考文献：Woodcock A, et al. : Respir Res. 2011 ; 12 : 132.

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100 μ gを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200 μ gを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

2) 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）

海外第Ⅱ相試験（B2C111045 試験）¹⁶⁾

慢性閉塞性肺疾患患者 602 例を対象とした 28 日間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量設定試験で、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）（VI）3、6.25、12.5、25 及び 50 μ g、1 日 1 回朝吸入投与の用量反応性、有効性及び安全性をプラセボと比較検討した。

28 日間の治療期間終了時（投与 29 日目）のトラフ FEV₁ 値におけるベースラインからの変化量の調整済平均値は、プラセボ群と比べ、すべての VI 群で統計学的に有意（ $p < 0.001$ 、LOCF による共分散分析（ANCOVA））かつ用量依存的な差がみられた。

治療期間終了時におけるトラフ FEV₁ 値（L）のベースラインからの変化量の解析結果

投与 29 日目	VI（ μ g、1 日 1 回）				
	3	6.25	12.5	25	50
n	99	100	99	99	99
プラセボ群との比較					
最小二乗平均値の差	0.092	0.098	0.110	0.137	0.165
95%CI	0.039, 0.144	0.046, 0.150	0.057, 0.162	0.085, 0.190	0.112, 0.217
p 値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

VI：ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）

投与 1 日目及び 28 日目の FEV₁ 加重平均値（0～24 時間）におけるベースラインからの変化量の調整済平均値では、すべての VI 群でプラセボ群に比べ有意差が認められ（ $p \leq 0.003$ 、混合モデル反復測定（MMRM）解析）、かつ用量依存的な差が認められた。プラセボ群との調整済平均値の差が両日とも 130mL 以上であったのは、VI 25 μ g 群及び VI 50 μ g 群であった。VI 25 μ g 群及び VI 50 μ g 群における投与 1 日目（投与後 0～4 時間）のベースラインからの FEV₁ 増加率が 12%以上に達するまでの時間の中央値（それぞれ 18 及び 16 分）、及びベースライン FEV₁ からの増加量が 100mL 以上に達するまでの時間の中央値（ともに 6 分）は、いずれも低用量群より短いことが示された。

治療期間中に治験薬と関連があると判断された有害事象は、プラセボ群で 10%、VI 群で 5～7%であった。発現頻度が高かった治験薬と関連がある有害事象は血中カリウム増加及び血中ブドウ糖増加であった。治験薬と関連がある LABA の class effect と考えられる有害事象の報告は、血中ブドウ糖増加がプラセボ群 3 例（3%）、VI 6.25 μ g 群、VI 12.5 μ g 群及び VI 25 μ g 群に各 1 例（<1%）、心室性期外収縮が VI 6.25 μ g 群 1 例（<1%）、VI 50 μ g 群 1 例（1%）、動悸がプラセボ群及び VI 25 μ g 群に各 1 例（<1%）報告された。重篤な有害事象のうち後観察期間に発現した 2 件〔VI 3 μ g 群慢性閉塞性肺疾患（増悪）、VI 50 μ g 群高カリウム血症〕は治験責任医師により治験薬と関連があると判断された。

16) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（B2C111045 試験）

参考文献：Hanania NA, et al. : Chest. 2012 ; 142 (1) : 119-127.

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100 μ gを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200 μ gを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

海外第Ⅱ相試験（HZC111348 試験）²⁶⁾

慢性閉塞性肺疾患の患者 60 例を対象とした 28 日間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験で、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル（VI/FF）25/400 μ g 1 日 1 回朝吸入投与（VI/FF 群）の安全性及び忍容性を検討した。

28 日間の治療期間終了時における、心拍数の加重平均値（投与後 0～4 時間）のベースラインからの変化量についての VI/FF 群とプラセボ群の群間差は 0.6bpm（95%CI：-3.9, 5.1）であり、95%CI の上限が事前に設定した非劣性限界値である+10bpm を下回っていたことから、VI/FF 群はプラセボ群に対して非劣性であると判断された。

治験薬と関連がある有害事象の発現例数（頻度）はプラセボ群 2 例（10%）、VI/FF 群 9 例（23%）であった。発現頻度の高かった治験薬と関連がある有害事象は口腔カンジダ症で VI/FF 群でのみ 3 例（8%）報告された。治験薬と関連がある重篤な有害事象はみられなかった。

投与 2 日目、15 日目及び 29 日目のトラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値において、プラセボ群との群間差（95%CI）は、それぞれ 0.154L（0.075, 0.234）、0.172L（0.079, 0.265）及び 0.183L（0.087, 0.279）であった。

投与 1 日目及び 28 日目の投与後 0～4 時間の FEV₁ 加重平均値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値についての VI/FF 群とプラセボ群との変化量の群間差（95%CI）は、投与 1 日目で 0.201 L（0.137, 0.264）、投与 28 日目で 0.236 L（0.154, 0.319）であった。

26) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（HZC111348 試験）
参考文献：Lötvall J, et al. : BMJ Open. 2012 ; 2 (1) : e000370.

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

a) 気管支喘息（成人）

海外第Ⅱ相試験（FFA112202 試験）¹⁾

気管支喘息患者 190 例を対象とした 28 日間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験で、フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）200 μ g 1 日 1 回夜吸入投与（FF 200 群）の FF 100 μ g 1 日 2 回朝夜吸入投与（FF 100 BD 群）に対する非劣性をトラフ FEV₁ 値により検討した。フルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）100 μ g 1 日 2 回投与（FP 100 BD 群）又は FP 200 μ g 1 日 1 回投与（FP 200 群）を設置し、プラセボ（プラセボ群）に対する実薬対照とした。投与 28 日後のトラフ FEV₁ 値のベースラインからの最小二乗平均変化量（標準誤差）は FF 200 群 221mL（20.9）、FF 100 BD 群 210mL（20.7）であった。平均の差（95%CI）は 11mL（-35, 56）であり、95%CI の下限値が、事前に設定した非劣性限界値である-110mL を上回っていたことから、FF 200 群の FF 100 BD 群に対する非劣性が示された。トラフ FEV₁ 値におけるプラセボ群との群間差は FP 200 群 87mL（95%CI：14, 161；p=0.020）及び FP 100 BD 群 132mL（95%CI：59, 205；p<0.001）であり、1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与の差を検出する検出感度が示された。また、FF 群及び FP 群の両投与群で、プラセボ群と比較し 28 日目のトラフ FEV₁ 値に統計学的に有意な改善が認められた（FF 200 群、FF 100 BD 群、FP 100 BD 群：p<0.001、FP 200 群：p=0.02）（共分散分析（ANCOVA））。

治療期間中に治験薬と関連があると判断された有害事象は、FF 100 BD 群の頭痛及び咽喉乾燥の各 1 件及び FP 200 群の心拍数増加 1 件の合計 3 件であった。本治験では重篤な有害事象は報告されなかった。

1) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（FFA112202 試験）
参考文献：Woodcock A, et al. : Respir Res. 2011 ; 12 : 160.

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100 μ gを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200 μ gを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

海外第Ⅱ相試験（HZA113310 試験）⁵⁾

気管支喘息患者 75 例を対象とした 7 日間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験で、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）（VI）6.25、12.5 及び 25 μ g、1 日 1 回夜吸入投与及び 6.25 μ g、1 日 2 回吸入投与のトラフ FEV₁ 値に対する相対効果をプラセボと比較検討した。

投与 7 日目のトラフ FEV₁ 値において、いずれの用法、用量でもプラセボ群に比べ有意な気管支拡張作用の増加が認められた（ $p < 0.001$ 、共分散分析（ANCOVA））。トラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値において、プラセボ群との群間差は、VI 6.25 μ g 1 日 1 回投与群の 94mL（95% CI：49, 140）から VI 6.25 μ g 1 日 2 回投与群の 140mL（95% CI：95, 185）までの範囲にわたった。

投与 7 日目の FEV₁ 加重平均値（0～24 時間）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値では、実薬群でプラセボ群に比べ有意な増加を認め（ $p < 0.001$ 、共分散分析（ANCOVA））、その群間差は VI 6.25 μ g 1 日 1 回投与群の 153mL（95% CI：115, 192）から VI 25 μ g 1 日 1 回投与群の 185mL（95% CI：146, 223）の範囲にわたった。また、VI 12.5 μ g 1 日 1 回投与群と VI 6.25 μ g 1 日 2 回投与群ではそれぞれ 168mL（95% CI：130, 206）、166mL（95% CI：128, 204）であり、1 日用量が同じ場合では 1 日 2 回投与に 1 日 1 回投与を上回る利点は認められなかった。

本試験中に治験薬と関連がある有害事象はみられなかった。

5) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（HZA113310 試験）

参考文献：Sterling R, et al. : Respir Med. 2012 ; 106 (8) : 1110-1115.

海外第Ⅱ相試験（FFA109687 試験²⁾、FFA109685 試験³⁾、FFA109684 試験⁴⁾）

気管支喘息患者を対象とした 8 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、用量設定試験で、用量は各試験に組入れた患者集団の重症度によって確定され、重症度はベースラインの喘息治療に基づき定義された。

ベースラインの喘息治療薬及び投与群（FFA109687、FFA109685 及び FFA109684 試験）

試験	ベースラインの喘息治療	FF (μ g)、1 日 1 回	FP (μ g)、1 日 2 回	被験者数
FFA109687	ICS 以外の喘息長期管理薬 又は SABA の単独使用	25、50、100、200	100	598
FFA109685	低用量の ICS	100、200、300、400	250	615
FFA109684	中用量の ICS	200、400、600、800	500	622

FF：フルチカゾンフランカルボン酸エステル FP：フルチカゾンプロピオン酸エステル

ICS：吸入ステロイド薬 SABA：短時間作用性 β_2 刺激薬

フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）の各投与量の 1 日 1 回、夜吸入投与における用量反応性、有効性及び安全性をプラセボ、フルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）と比較検討した。トラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量をプラセボと比較した結果を以下に示す。

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル 25/100 μ g を 1 日 1 回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル 25/200 μ g を 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

トラフ FEV₁ 値 (L) のベースラインからの変化量 (投与 8 週目) プラセボとの比較

試験		FF、1 日 1 回				FP、 1 日 2 回
FFA109687	μg (n)	25 (94)	50 (97)	100 (109)	200 (94)	100 (101)
	最小二乗平均値の差	0.101	0.129	0.204	0.230	0.106
	95%CI	-0.018, 0.221	0.011, 0.247	0.089, 0.319	0.111, 0.349	-0.010, 0.223
	p 値*	0.095	0.033	<0.001	<0.001	0.074
FFA109685	μg (n)	100 (102)	200 (101)	300 (102)	400 (97)	250 (99)
	最小二乗平均値の差	0.207	0.238	0.293	0.279	0.225
	95%CI	0.096, 0.318	0.127, 0.349	0.182, 0.404	0.167, 0.392	0.114, 0.337
	p 値*	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
FFA109684	μg (n)	200 (98)	400 (101)	600 (107)	800 (101)	500 (107)
	最小二乗平均値の差	0.275	0.272	0.264	0.225	0.198
	95%CI	0.180, 0.370	0.178, 0.367	0.171, 0.357	0.131, 0.320	0.105, 0.291
	p 値*	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

FF：フルチカゾンフランカルボン酸エステル FP：フルチカゾンプロピオン酸エステル

* 共分散分析 (ANCOVA)

各試験における治療期間中に治験薬と関連があると判断された有害事象は、FFA109687 試験で、プラセボ群で 2%、FF 群で 0～6%、FP 群で 6%、FFA109685 試験ではプラセボ群で 1%未満、FF 群で 6～11%、FP 群で 11%、また、FFA109684 試験ではプラセボ群で 2%、FF 群で 3～17%、FP 群で 9%であった。109687 試験では、いずれかの FF 群で複数例に発現した治験薬と関連がある有害事象は、中咽頭カンジダ症とカンジダ症 (FF 群全体で 0～2%) 及び発声障害 (0～2%) であった。109685 試験では、いずれかの FF 群で複数例に発現した治験薬と関連がある有害事象は、口腔カンジダ症又は中咽頭カンジダ症 (FF 群全体で 1%未満～3%)、発声障害 (0～2%)、頭痛 (0～2%) 及び咳嗽 (0～2%) であった。口腔カンジダ症及び発声障害の発現頻度は、FF 100μg 群及び FF 200μg 群と比較し FF 300μg 群及び FF 400μg 群で高かった。発声障害を除き、おもな治験薬と関連がある有害事象の発現頻度が FF の用量に比例して上昇する傾向は認められなかった。また、109684 試験では、いずれかの FF 群で複数例に発現した治験薬と関連がある有害事象は、中咽頭カンジダ症 (FF 群全体で 1%未満～4%)、口腔カンジダ症 (1%未満～7%)、発声障害 (0～3%) 及び咳嗽 (0～1%) であった。FF の 4 投与群において、高い頻度で報告された治験薬と関連がある有害事象の発現頻度に、FF の用量に相関した増加はみられなかった。口腔及び中咽頭カンジダ症を除き、治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は、すべての FF 投与群と FP 500μg 1 日 2 回投与群で同程度であった。いずれの試験においても、治験薬と関連がある重篤な有害事象はみられなかった。

2) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験 (FFA109687 試験)

参考文献：Bateman ED, et al. : Respir Med. 2012 ; 106 (5) : 642-650.

3) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験 (FFA109685 試験)

参考文献：Bleecker ER, et al. : Ann Allergy Asthma Immunol. 2012 ; 109 (5) : 353-358.

4) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験 (FFA109684 試験)

参考文献：Busse WW, et al. : Thorax. 2012 ; 67 (1) : 35-41.

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) /フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100μgを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) /フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200μgを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

海外第Ⅱ相試験（B2C109575 試験）⁶⁾

気管支喘息患者 607 例を対象とした 28 日間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量設定試験で、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）（VI）3、6.25、12.5、25 及び 50 μ g、1 日 1 回夜吸入投与の用量反応性及び有効性をプラセボと比較検討した。

トラフ FEV₁ 値における用量反応の線形性の検定では有意であった（ $p=0.003$ ）。28 日間の治療期間終了時（投与 29 日目）におけるトラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量の解析において、VI の高用量 3 群（12.5、25 及び 50 μ g）のプラセボ群に対する統計学的な優越性が認められたが、低用量の 3 及び 6.25 μ g 群とプラセボ群との間に有意な差は認められなかった。

治療期間終了時におけるトラフ FEV₁ 値（L）のベースラインからの変化量の解析結果

投与 29 日目	VI（ μ g）、1 日 1 回				
	3	6.25	12.5	25	50
n	98	99	97	99	100
プラセボ群との比較					
最小二乗平均値の差	0.064	0.069	0.130	0.121	0.162
95%CI	-0.036, 0.164	-0.029, 0.168	0.030, 0.230	0.023, 0.220	0.062, 0.261
p 値	0.208	0.169	0.011	0.016	0.001

VI：ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）

投与 28 日目の FEV₁ 加重平均値（0～24 時間）のベースラインからの変化量では、すべての VI 用量群でプラセボ群に比べ有意差が認められ（ $p \leq 0.023$ 、共分散分析（ANCOVA））、その群間差は VI 6.25 μ g 群の 103mL（95%CI：14，192）から VI 50 μ g 群の 172mL（95%CI：84，260）の範囲にわたった。VI のすべての用量で、朝と夜の PEF（朝： $p \leq 0.001$ 、夜： $p \leq 0.014$ 、共分散分析（ANCOVA））及び 24 時間救済薬未使用期間（ $p \leq 0.023$ 、共分散分析（ANCOVA））でプラセボに対する有意な改善が認められ、VI 6.25 μ g 以上の用量では 24 時間無症状期間（ $p \leq 0.04$ 、共分散分析（ANCOVA））の有意な改善が認められた。VI 25 μ g 群でみられた 24 時間救済薬未使用期間及び 24 時間無症状期間の改善は、VI 12.5 μ g 群の約 2 倍であった。投与 1 日目及び 28 日目におけるベースラインからの FEV₁（投与後 0～4 時間）の増加が ≥ 200 mL かつ $\geq 12\%$ であった被験者の割合は、VI の用量と共に増加した。

治療期間中に治験薬と関連があると判断された有害事象は、プラセボ群で 7%、VI 群で 4～8% であった。治験薬と関連がある長時間作用性 β_2 刺激薬の class effect と考えられる有害事象の報告は、振戦が VI 6.25 μ g 群 1 例、動悸がプラセボ群、VI 3 μ g 群及び VI 6.25 μ g 群で 1%未満～2%報告された。これらの患者では血漿中 VI 濃度はいずれも定量限界未満（30pg/mL）であった。治療期間中に治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象はみられなかった。

6) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験（B2C109575 試験）

参考文献：Lötvall J, et al. : Eur Respir J. 2012 ; 40 (3) : 570-579.

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100 μ gを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200 μ gを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

海外第Ⅲ相試験（FFA112059 試験）¹¹⁾

ベースライン時にフルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）100～500μg/日または同等量の吸入ステロイドで治療されており、症状のある持続型喘息患者 343 例を対象とした、24 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較試験で、フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）100μg 1 日 1 回（OD）夜投与及び FP 250μg 1 日 2 回（BD）投与の有効性及び安全性をプラセボと比較検討した。

投与 24 週目の夜のトラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値において、FF 100μg OD 群とプラセボ群との投与群間差は 146mL（95%CI：36, 257；p=0.009）、FP 250μg BD 群とプラセボ群との投与群間差は 145mL（95%CI：33, 257；p=0.011）であり、いずれも統計学的に有意な差が認められた（ANCOVA）。

治験薬と関連があると判断された治療期間中及び後観察期間中の有害事象は、プラセボ群で 7 例（6%）、FF 100μg OD 群で 11 例（10%）、FP 250μg BD 群で 7 例（6%）であった。治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象は認められなかった。

11) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（FFA112059 試験）

参考文献：Lötvall J, et al. : Respir Med. 2014；108（1）：41-49.

海外第Ⅲ相試験（B2C112060 試験）²⁷⁾

ベースライン時にフルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）200～1000μg/日または同等量の吸入ステロイドで治療されており、症状のある気管支喘息患者 347 例を対象とした、12 週間の多施設共同、無作為化、層別化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較試験で、ビランテロール（VI）25μg 1 日 1 回（OD）夜投与及びサルメテロール（SALM）50μg 1 日 2 回（BD）投与の有効性及び安全性をプラセボと比較検討した。

投与 12 週目の投与後 0～24 時間の連続 FEV₁ 加重平均値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、VI 25μg OD 群では 359mL、SALM 50μg BD 群では 283mL、プラセボ群では 289mL であった。いずれの投与群においてもプラセボ群との比較は統計学的に有意ではなかった（VI 25μg OD 群対プラセボ群：p=0.244、SALM 50μg BD 群対プラセボ群：p=0.926）（ANCOVA）。

治験薬と関連があると判断された治療期間及び後観察期間中の有害事象は、プラセボ群で 5 例（4%）、VI 25μg OD 群で 2 例（2%）、SALM 50μg BD 群で 4 例（3%）であった。治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象は認められなかった。

27) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（B2C112060 試験）

参考文献：Lötvall J, et al. : J Negat Results Biomed. 2014；13（1）：9.

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100μgを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200μgを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

第Ⅲ相国際共同試験（HZA106827 試験）⁷⁾

目的：成人気管支喘息患者を対象としてビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル（VI/FF）25/100 μ g 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）100 μ g をそれぞれ1日1回夜、12週間吸入投与したときの有効性及び安全性を比較する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照（救済薬あり）、並行群間比較試験
対象	気管支喘息患者 609 例（日本人 50 例を含む）
主な登録基準	<前観察期間の組入れ基準> ・12 歳以上の患者 ・FEV₁ が予測値の 40～90%である患者 ・前観察期間の最後の連続した 7 日間に喘息症状スコアが 1 以上又はサルブタモールを使用した日が 4 日以上 ・吸入ステロイド薬（ICS）又は ICS/長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）を前観察期間の 12 週間以上前から使用している患者で、かつ前観察期間の 4 週間以上前から低～中用量の ICS（フルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）100～250μg1 日 2 回投与又は同等）を一定の用量で継続投与している患者、あるいは低用量の ICS/LABA（サルメテロール/FP 50/100μg1 日 2 回投与、又は同等の用量の他の ICS/LABA もしくは単剤の ICS 及び LABA を吸入併用）を一定の用量で継続投与している患者 <無作為割付け時の選択基準> ・観察期間の最終日の夜の治験薬投与前の FEV₁ が予測値の 40～90%である患者 ・前観察期間の最後の連続した 7 日間に喘息症状スコアが 1 以上及び/又はサルブタモールを使用した日が 4 日以上
主な除外基準	<前観察期間の除外基準> ・過去 10 年以内に生命を脅かす喘息の既往がある患者 ・前観察期間の前 4 週間以内の回復していない呼吸器感染により、喘息治療の管理を変更した患者 ・前観察期間の前 12 週間以内に経口ステロイド薬を要する又は 6 ヶ月以内に入院を要する喘息増悪がみられた患者 ・呼吸器疾患を併発している患者、又は臨床的に重要でコントロールされていない疾患を併発している患者 ・前観察期間開始時にカンジダ症が視認された患者 <無作為割付け時の除外基準> ・前観察期間開始時にみられた臨床的に重要な臨床検査値異常が再検査においてもみられ、現疾患によるものではないと考えられた患者 ・喘息治療薬を変更した患者 ・前観察期間中の呼吸器感染もしくはその疑いにより、喘息治療の管理を変更した患者、又は治験責任医師により喘息の状態又は治験参加に影響があると判断された患者 ・前観察期間中に 12 誘導心電図（ECG）に臨床的に問題のある異常がみられた患者 ・3 日間以上の全身性ステロイド薬（経口又は注射剤）の使用を必要とした喘息の増悪、あるいは入院又は救急治療室搬送を必要とし、全身性ステロイド薬の使用を伴った重度の喘息増悪が認められた患者 ・前観察期間の終了時に口腔カンジダ症が視認された患者 ・吸入用散剤を正しく使用できない患者
試験方法	前観察期間の最終日に前観察期間開始時の治療薬〔吸入ステロイド薬（ICS）又は ICS と長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）の併用〕により層別化し、VI/FF 25/100 μ g（VI/FF 群）、FF 100 μ g（FF 群）、プラセボ（プラセボ群）のいずれかに無作為に割り付けた。治験薬の吸入は 1 日 1 回夜に 84 日間（12 週間）にわたって実施した。
主要評価項目	・12 週間の治療期間終了時におけるトラフ FEV₁ 値のベースラインからの平均変化量 ・12 週間の治療期間終了時における 0～24 時間の FEV₁ 加重平均値

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンプランカルボン酸エステル25/100 μ gを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンプランカルボン酸エステル25/200 μ gを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

副次評価項目	・12 週間のうち救済薬を 24 時間使用しなかった日数の割合のベースラインからの平均変化量 ・12 週間のうち 24 時間無症状であった日数の割合のベースラインからの平均変化量 ・12 週間の治療期間終了時における Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) スコア合計のベースラインからの変化量 ・12 週間の治療期間中に効果不十分により治験を中止した被験者数																										
結果	有効性： ・投与 12 週目のトラフ FEV₁ 値 投与 12 週目のトラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値におけるプラセボ群との差 (95%CI) は、VI/FF 群 172mL (87, 258)、FF 群 136mL (51, 222) であった。これらの差は、いずれも統計学的に有意であった (それぞれ、$p<0.001$、$p=0.002$、共分散分析 (ANCOVA))。一方、VI/FF 群と FF 群の差は有意でなかった。 <table><tr><th colspan="2"></th><th>VI/FF 群</th><th>FF 群</th><th>プラセボ群</th></tr><tr><td rowspan="5">トラフ FEV₁ (L)</td><td>ベースライン</td><td>2.344±0.642 (201)</td><td>2.290±0.617 (205)</td><td>2.334±0.626 (203)</td></tr><tr><td>投与 12 週後</td><td>2.698±0.804 (200)</td><td>2.611±0.762 (203)</td><td>2.576±0.844 (193)</td></tr><tr><td>変化量</td><td>0.354±0.484 (200)</td><td>0.321±0.452 (203)</td><td>0.222±0.468 (193)</td></tr><tr><td>プラセボ群との差 [95%CI]^{注)} p 値^{注)}</td><td>0.172 [0.087, 0.258] $p<0.001$</td><td>0.136 [0.051, 0.222] $p=0.002$</td><td></td></tr><tr><td>FF 群との差 [95%CI]^{注)} p 値^{注)}</td><td>0.036 [-0.048, 0.120] $p=0.405$</td><td></td><td></td></tr></table> 平均値±標準偏差 (例数) 注) 投与群、ベースライン値、地域、性別及び年齢を説明変数とした共分散分析モデル ・投与 12 週目の投与後 0～24 時間連続 FEV₁ 加重平均値 投与 12 週目の投与後 0～24 時間連続 FEV₁ 加重平均値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値におけるプラセボ群との差 (95%CI) は、VI/FF 群 302mL (178, 426)、FF 群 186mL (62, 310) であった。これらの差はいずれも統計学的に有意であった (それぞれ、$p<0.001$、$p=0.003$、共分散分析 (ANCOVA))。一方、VI/FF 群と FF 群の投与群間差は 116mL (95%CI : -5, 236 ; $p=0.060$) であった。 ・24 時間救済薬未使用期間の割合 24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均値 (標準誤差) は、VI/FF 群 37.1% (2.26)、FF 群 26.5% (2.25)、プラセボ群 17.8% (2.26) であった。 ・24 時間無症状期間の割合 24 時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均値 (標準誤差) は、VI/FF 群 32.5% (2.14)、FF 群 20.4% (2.13)、プラセボ群 14.6% (2.15) であった。 ・AQLQ+12 総スコアのベースラインからの変化量 AQLQ+12 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値 (標準誤差) は、VI/FF 群 0.91 (0.055)、FF 群 0.76 (0.055)、プラセボ群 0.61 (0.061) であった。 ・治療期間中の効果不十分による中止 効果不十分による中止率は、プラセボ群 (16%) に比べて、VI/FF 群及び FF 群で低かった (いずれも 3%)。			VI/FF 群	FF 群	プラセボ群	トラフ FEV ₁ (L)	ベースライン	2.344±0.642 (201)	2.290±0.617 (205)	2.334±0.626 (203)	投与 12 週後	2.698±0.804 (200)	2.611±0.762 (203)	2.576±0.844 (193)	変化量	0.354±0.484 (200)	0.321±0.452 (203)	0.222±0.468 (193)	プラセボ群との差 [95%CI] ^{注)} p 値 ^{注)}	0.172 [0.087, 0.258] $p<0.001$	0.136 [0.051, 0.222] $p=0.002$		FF 群との差 [95%CI] ^{注)} p 値 ^{注)}	0.036 [-0.048, 0.120] $p=0.405$		
		VI/FF 群	FF 群	プラセボ群																							
トラフ FEV ₁ (L)	ベースライン	2.344±0.642 (201)	2.290±0.617 (205)	2.334±0.626 (203)																							
	投与 12 週後	2.698±0.804 (200)	2.611±0.762 (203)	2.576±0.844 (193)																							
	変化量	0.354±0.484 (200)	0.321±0.452 (203)	0.222±0.468 (193)																							
	プラセボ群との差 [95%CI] ^{注)} p 値 ^{注)}	0.172 [0.087, 0.258] $p<0.001$	0.136 [0.051, 0.222] $p=0.002$																								
	FF 群との差 [95%CI] ^{注)} p 値 ^{注)}	0.036 [-0.048, 0.120] $p=0.405$																									

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) /フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100μgを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) /フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200μgを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

結果 (つづき)	安全性： 治験薬と関連がある有害事象の発現例数 (頻度) は、プラセボ群で 3 例 (1%)、VI/FF 群で 14 例 (7%)、FF 群で 10 例 (5%) であった。治験薬と関連がある重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象の報告はなかった。2 例以上に発現した治験薬と関連がある有害事象は、VI/FF 群で口腔カンジダ症 (4 例、2%)、発声障害 (2 例、<1%)、鼻出血 (2 例、<1%)、FF 群で口腔カンジダ症 (2 例、<1%)、中咽頭カンジダ症 (2 例、<1%) であった。
----------	--

7) 承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験 (HZA106827 試験)

参考文献：Bleecker ER, et al. : J Allergy Clin Immunol Pract. 2014 ; 2 (5) : 553-561.

第Ⅲ相国際共同試験 (HZA106829 試験)⁹⁾

目的：成人気管支喘息患者を対象としてビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) /フルチカゾンフランカルボン酸エステル (VI/FF) 25/200 μ g 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF) 200 μ g をそれぞれ 1 日 1 回夜、フルチカゾンプロピオン酸エステル (FP) 500 μ g を 1 日 2 回、24 週間吸入投与したときの有効性及び安全性を比較する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間比較試験
対象	気管支喘息患者 586 例 (日本人 36 例を含む)
主な登録基準	<前観察期間の組入れ基準> ・ 12 歳以上の患者 ・ FEV₁ が予測値の 40~90% である患者 ・ サルブタモール吸入後の FEV₁ が 12% 以上かつ 200mL 以上の可逆性が認められている患者 ・ 吸入ステロイド薬 (ICS) 又は ICS/長時間作用性 β_2 刺激薬 (LABA) を前観察期間の 12 週間前から使用している患者で、かつ前観察期間の 4 週間前から ICS (FP 500μg を 1 日 2 回投与又は同等の用量) を一定の用量で継続投与されている患者、あるいは中用量の ICS/LABA (SALM/FP 50/250μg 1 日 2 回投与又は同等の用量の他の ICS/LABA もしくは単剤の ICS 及び LABA を吸入併用) を一定の用量で投与継続している患者 ・ 治験期間中の救済薬として、使用中の短時間作用性 β_2 刺激薬 (SABA) をサルブタモール吸入エアゾール剤に前観察期間時に切り替えることが可能な患者。また、各来院前に 6 時間以上サルブタモール吸入エアゾール剤を中止することが可能な患者 <無作為割付け時の選択基準> ・ 前観察期間の終了時の夜の治験薬投与前の FEV₁ が予測値の 40~90% である患者 ・ 前観察期間の最後の連続した 7 日間に喘息症状スコアが 3 以上及び/又はサルブタモールを使用した日が 4 日以上 ・ 前観察期間の最後の連続した 7 日間のうち 4 日間以上で、前観察期間用の喘息管理薬を使用した患者
主な除外基準	<前観察期間の除外基準> ・ 過去 10 年以内に生命を脅かす喘息の既往がある患者 ・ 前観察期間の前 4 週間以内の回復していない呼吸器感染により、喘息治療の管理を変更した患者 ・ 前観察期間の前 12 週間以内に経口ステロイド薬を要する又は 6 ヶ月以内に入院を要する喘息増悪がみられた患者 ・ 呼吸器疾患を併発している患者、又は臨床的に重要でコントロールされていない疾患を併発している患者 ・ 前観察期間開始時にカンジダ症が視認された患者

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) /フルチカゾンフランカルボン酸エステル 25/100 μ g を 1 日 1 回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) /フルチカゾンフランカルボン酸エステル 25/200 μ g を 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

主な除外基準 (つづき)	<無作為割付け時の除外基準> ・前観察期間開始時にみられた臨床的に重要な臨床検査値異常が再検査においてもみられ、現疾患によるものではないと考えられた患者 ・喘息治療薬を変更した患者 ・前観察期間中の呼吸器感染もしくはその疑いにより、喘息治療の管理を変更した患者、又は治験責任医師により喘息の状態又は治験参加に影響があると判断された患者 ・前観察期間中に 12 誘導心電図 (ECG) に臨床的に問題のある異常がみられた患者 ・3 日間以上の全身性ステロイド薬 (経口又は注射剤) の使用を必要とした喘息の増悪、あるいは入院又は救急治療室搬送を必要とし、全身性ステロイド薬の使用を伴った重度の喘息増悪が認められた患者 ・前観察期間の終了時に口腔カンジダ症が視認された患者
試験方法	前観察期間の終了時に、前観察期間開始時の治療薬 [吸入ステロイド薬 (ICS) 又は ICS と長時間作用性 β_2 刺激薬 (LABA) の併用] により層別化し、以下の 3 つの投与群のいずれかに 1 : 1 : 1 の割合で無作為に割り付けた。 ・ VI/FF 25/200μg の 1 日 1 回夜投与及びプラセボ 1 日 2 回 (朝及び夜) 投与 (VI/FF 群) ・ FF 200μg の 1 日 1 回夜投与及びプラセボ 1 日 2 回 (朝及び夜) 投与 (FF 群) ・ FP 500μg の 1 日 2 回投与及びプラセボ 1 日 1 回夜投与 (FP 群)
主要評価項目	・ 24 週間の治療期間終了時におけるトラフ FEV₁ 値のベースラインからの平均変化量 ・ 24 週間の治療期間終了時における 0～24 時間の FEV₁ 加重平均値
副次評価項目	・ 24 週間のうち救済薬を 24 時間使用しなかった日数の割合のベースラインからの平均変化量 ・ 24 週間のうち 24 時間無症状であった日数の割合のベースラインからの平均変化量 ・ 12 週間及び 24 週間の治療期間終了時における Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) スコア合計のベースラインからの変化量
結果	有効性： ・ 投与 24 週目のトラフ FEV₁ 値 VI/FF 群の投与 24 週目におけるトラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の FF 群との差は 193mL (95%CI: 108, 277)、FP 群との差は 210mL (95%CI: 127, 294) であった。これらの差は、いずれも統計学的に有意であった (いずれも $p < 0.001$、共分散分析 (ANCOVA))。 FP 群に対する FF 群の非劣性検討において、トラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の差の 95%CI 下限値が事前に設定した非劣性マージン (-125 mL) を上回ったため、非劣性が示された (投与群間差: 18mL (95%CI: -66, 102))。

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) /フルチカゾンフランカルボン酸エステル 25/100 μ g を 1 日 1 回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) /フルチカゾンフランカルボン酸エステル 25/200 μ g を 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

結果 (つづき)		VI/FF 群	FF 群	FP 群
トラフ FEV ₁ (L)	ベースライン	2.129±0.654 (191)	2.190±0.676 (193)	2.138±0.673 (194)
	投与 24 週後	2.538±0.856 (193)	2.426±0.855 (187)	2.310±0.769 (191)
	変化量	0.388±0.474 (187)	0.218±0.495 (186)	0.173±0.390 (190)
	FP 群との差 [95%CI] 注) p 値 注)	0.210 [0.127, 0.294] p<0.001	0.018 [-0.066, 0.102]	
	FF 群との差 [95%CI] 注) p 値 注)	0.193 [0.108, 0.277] p<0.001		

平均値±標準偏差 (例数)

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

- ・投与 24 週目の投与後 0～24 時間の連続 FEV₁ 加重平均値
VI/FF 群の投与 24 週目の投与後 0～24 時間の連続 FEV₁ 加重平均値の最小二乗平均値の FF 群との差は 136mL (95%CI : 1, 270)、FP 群との差は 206mL (95%CI : 73, 339) であった。いずれの比較も統計学的に有意であった (それぞれ、p=0.048、p=0.003、共分散分析 (ANCOVA))。
- ・24 時間救済薬未使用期間の割合
VI/FF 群の 24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの最小二乗平均値の FF 群との差は 11.7% (95%CI : 4.9, 18.4)、FP 群との差は 6.3% (95%CI : -0.4, 13.1) であった (それぞれ、p<0.001、p=0.067、共分散分析 (ANCOVA))。これらは FF 群及び FP 群との比較においてそれぞれ週 0.8 日及び週 0.4 日の差に相当した。
- ・24 時間無症状期間の割合
24 週間の治療期間中における VI/FF 群の 24 時間無症状期間の割合のベースラインからの最小二乗平均値の FF 群との差は 8.4% (95%CI : 2.0, 14.8)、FP 群との差は 4.9% (95%CI : -1.6, 11.3) であった (それぞれ、p=0.010、p=0.137、共分散分析 (ANCOVA))。これらは、FF 群及び FP 群との比較においてそれぞれ週 0.6 日及び週 0.3 日の差に相当した。
- ・AQLQ+12 総スコア
AQLQ+12 総スコアのベースラインからの平均変化量の最小二乗平均値における VI/FF 群と、FF 群及び FP 群との群間差 (95%CI、p 値) は、投与 12 週目においてはそれぞれ 0.08 (-0.08, 0.25, 0.316)、0.01 (-0.15, 0.17, 0.923)、投与 24 週目においてはそれぞれ 0.05 (-0.14, 0.24, 0.587)、0.03 (-0.16, 0.21, 0.786) であった。
- ・朝の PEF
投与 1～24 週目におけるベースラインからの変化量の最小二乗平均値 (標準誤差) は VI/FF 群 51.8L/min (2.94)、FF 群 18.2L/min (2.97)、FP 群 18.8L/min (2.95) であった。
- ・夜の PEF
投与 1～24 週目におけるベースラインからの平均変化量の最小二乗平均値 (標準誤差) は VI/FF 群 39.8L/min (2.93)、FF 群 9.1L/min (2.98)、FP 群 13.6L/min (2.96) であった。

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) /フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100μgを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) /フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200μgを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

結果 (つづき)	安全性： 治験薬と関連がある有害事象の発現例数（頻度）は、VI/FF 群で 17 例（9%）、FF 群で 8 例（4%）、FP 群で 16 例（8%）であった。2 例以上に発現した治験薬と関連がある有害事象は、VI/FF 群で口腔カンジダ症（4 例、2%）、中咽頭カンジダ症（4 例、2%）、発声障害（5 例、3%）、口内乾燥（2 例、1%）、FP 群で口腔カンジダ症（3 例、2%）、中咽頭カンジダ症（2 例、1%）、発声障害（3 例、2%）であった。治験薬と関連がある重篤な有害事象は 2 例、VI/FF 群で心房細動、FP 群で咯血が報告された。VI/FF 群で心房細動がみられた症例は、50 歳代女性で、投与開始 96 日後、グレード 3 又は重度の心房細動を発現し入院した。トリメタジジン塩酸塩、メトプロロールコハク酸エステル及びアスピリンの治療を受け、同日に治験薬の投与を中止し治験から脱落した。発現 4 日後に症状は回復した。
----------	--

9) 承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験（HZA106829 試験）

参考文献：O'Byrne PM, et al. : Eur Respir J. 2014 ; 43 (3) : 773-782.

第Ⅲ相国際共同試験（HZA106837 試験）⁸⁾

目的：成人気管支喘息患者を対象としてビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル（VI/FF）25/100 μ g 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）100 μ g をそれぞれ 1 日 1 回夜吸入投与したときの重度の喘息増悪リスクの低減について比較する。

試験デザイン	多施設共同、長期、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
対象	気管支喘息患者 2019 例（日本人 62 例を含む）
主な登録基準	<前観察期間の組入れ基準> ・12 歳以上の患者（日本では 18 歳以上の患者） ・FEV₁ が予測値の 50～90%である患者 ・前観察期間の少なくとも 12 週間前からフルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）200～1000μg/日又は同等の薬剤、あるいはサルメテロール/FP 100/200～100/500μg/日又は同等の薬剤を使用しており、かつ喘息治療を目的とする経口/全身性ステロイド薬の投与又は救急診療、あるいは入院を必要とした喘息増悪歴が前観察期間の前 12 ヶ月以内に 1 回以上ある患者 ・サルブタモール吸入後の FEV₁ が 12%以上かつ 200mL 以上の可逆性が認められている患者 ・前観察期間開始時で使用中の短時間作用性 β_2 刺激薬から、本試験中に必要に応じて使用するサルブタモール吸入エアゾール剤に切り替えることが可能な患者
主な除外基準	<除外基準> ・過去 5 年以内の生命を脅かす喘息の既往、呼吸器疾患の合併、又はその他の臨床的に重大な医学的症状を有する患者 ・前観察期間開始時の口腔咽頭検査が陽性の患者 ・前観察期間の前 3 ヶ月以内にタバコ製品を使用した患者、又は 10 pack-years 以上の喫煙歴を有する患者 ・重度の乳蛋白アレルギー又は特定の薬物アレルギーを有する患者 ・規定する期間に併用禁止薬を使用した患者
試験方法	・無作為化来院時に VI/FF 25/100μg 投与（VI/FF 群）又は FF 100μg 投与（FF 群）のいずれかに無作為化割り付けし、24 週間以上、最長 76 週間にわたり治験薬を投与した。治療期間は特定せず、事象数（1 回以上の重度の喘息増悪がみられた被験者数）として 330 事象が発生するまで試験を継続した。
主要評価項目	・最初の重度の喘息増悪までの期間 ・重度の喘息増悪：全身性ステロイド薬（経口あるいは注射剤）による 3 日間以上の治療を必要とする喘息症状の悪化、又は全身性ステロイド薬の投与を要する入院あるいは救急診療が必要な喘息症状の悪化と定義した。 ・1 週間以上間隔のあいたステロイド療法は、個別の重度の喘息増悪として扱った。 ・重篤な有害事象については、喘息関連に分類されるかどうかを判定委員会が判定し、すべての重度の喘息増悪を評価に含めるようにした。

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100 μ gを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200 μ gを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

副次評価項目	・被験者 1 例あたりの 1 年間の重度の喘息増悪の発現率 ・トラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量															
結果	有効性： ・最初の重度の喘息増悪までの期間 52 週目までに重度の喘息増悪が 1 回以上発現する調整確率*（95%CI）は VI/FF 群 12.8%（10.7, 14.9）、FF 群 15.9%（13.5, 18.2）であった。（*：ベースライン時の FEV₁ と年齢の平均値及び性別と地域の比例係数で算出した Cox 比例ハザードモデル推定値）。VI/FF 群対 FF 群のハザード比（中間解析について調整）は 0.795（95% CI：0.642, 0.985）であった。これは、FF 群と比較して VI/FF 群の被験者では重度の喘息増悪の発現リスクが 20%軽減することに相当する（p=0.036）。 ・被験者 1 例あたりの 1 年間の重度の喘息増悪の発現率 被験者 1 例あたりの 1 年間の重度の喘息増悪発現率は VI/FF 群で 0.14（約 7 年に 1 回）、FF 群で 0.19（約 5 年に 1 回）であった。VI/FF 群対 FF 群の増悪発現率の比は 0.755（95%CI：0.603, 0.945）であった（負の二項回帰モデル解析）。これは、VI/FF 群の被験者の重度の喘息増悪の発現率が、FF 群と比べて 25%低下することに相当する（p=0.014）。治療期間中に重度の喘息増悪を 1 回以上発現した被験者の割合は、VI/FF 群で 15%（154 例）、FF 群で 18%（186 例）であった。 ・トラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量 トラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量は、すべての評価時点（12、36、52 週目）及び治療期間中の最終来院時において FF 群よりも VI/FF 群で統計学的に有意な改善が認められた（p<0.001、共分散分析（ANCOVA））。 投与 36 週後におけるトラフ FEV₁ 値(L) <table><tr><th></th><th>VI/FF 群</th><th>FF 群</th></tr><tr><td>ベースライン</td><td>2.216±0.643（1009）</td><td>2.193±0.640（1010）</td></tr><tr><td>投与 36 週後</td><td>2.566±0.826（926）</td><td>2.452±0.852（902）</td></tr><tr><td>変化量</td><td>0.352±0.488（926）</td><td>0.261±0.499（902）</td></tr><tr><td>FF 群との差 [95%CI]^{注)} p 値^{注)}</td><td>0.083 [0.044, 0.123] p<0.001</td><td></td></tr></table> 平均値±標準偏差（例数） 注）投与群、ベースライン値、地域、性別及び年齢を説明変数とした共分散分析モデル 安全性： 治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は両群とも 7%（VI/FF 群 69 例、FF 群 67 例）であった。3 例以上に発現した治験薬と関連がある有害事象は、VI/FF 群で発声障害（12 例、1%）、頭痛（9 例、<1%）、口腔咽頭痛（6 例、<1%）、上気道感染（5 例、<1%）、筋痙縮（5 例、<1%）、口腔カンジダ症（4 例、<1%）、咳嗽（3 例、<1%）、カンジダ症（3 例、<1%）、FF 群で頭痛（14 例、1%）、発声障害（8 例、<1%）、口腔咽頭痛（7 例、<1%）、口腔カンジダ症（4 例、<1%）、上気道感染（3 例、<1%）、インフルエンザ（3 例、<1%）、咳嗽（3 例、<1%）であった。 治験薬と関連がある重篤な有害事象は、VI/FF 群 1 例（頻脈性不整脈）、FF 群 3 例（胸膜炎、喘息、非心臓性胸痛）が報告された。 VI/FF 群で頻脈性不整脈がみられた症例は、50 歳代の男性で、投与開始 104 日後にグレード 3 又は重度の頻脈性不整脈を発現し、治験薬の投与を中止した。症状は翌日に回復し、治験薬の投与は再開された。患者の既往歴には狭心症があり、事象発現時の合併症には頻脈があり、併用薬としてベラパミルが投与されていた。		VI/FF 群	FF 群	ベースライン	2.216±0.643（1009）	2.193±0.640（1010）	投与 36 週後	2.566±0.826（926）	2.452±0.852（902）	変化量	0.352±0.488（926）	0.261±0.499（902）	FF 群との差 [95%CI] ^{注)} p 値 ^{注)}	0.083 [0.044, 0.123] p<0.001	
	VI/FF 群	FF 群														
ベースライン	2.216±0.643（1009）	2.193±0.640（1010）														
投与 36 週後	2.566±0.826（926）	2.452±0.852（902）														
変化量	0.352±0.488（926）	0.261±0.499（902）														
FF 群との差 [95%CI] ^{注)} p 値 ^{注)}	0.083 [0.044, 0.123] p<0.001															

8) 承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験 (HZA106837 試験)

参考文献：Bateman ED, et al. : Thorax. 2014 ; 69 (4) : 312-319.

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) /フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100μgを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) /フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200μgを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

海外第Ⅲ相試験（HZA113091 試験）²⁸⁾

成人気管支喘息患者 806 例を対象とした 24 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較試験で、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル 25/100 μ g 1 日 1 回吸入投与（VI/FF 群）及び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 50/250 μ g 1 日 2 回吸入投与（SALM/FP 群）の有効性及び安全性を検討した。

24 週間の二重盲検期間終了時の FEV₁ 加重平均値 (0~24 時間) のベースラインからの変化量において、VI/FF 群と SALM/FP 群の群間差に有意な差はみられなかった (調整済投与群間差 -37mL、95%CI: -88, 15 ; p=0.162、共分散分析 (ANCOVA))。副次評価項目であるトラフ FEV₁ 値の VI/FF 群と SALM/FP 群の群間差は -19mL (95%CI : -73, 34 ; p=0.485^{注)})、その他の評価項目である Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) スコア、喘息コントロールテスト (ACT) スコアの VI/FF 群と SALM/FP 群の群間差は、それぞれ 0.09 (95%CI : -0.03, 0.21 ; p=0.130^{注)})、0.2 (95%CI : -0.2, 0.7 ; p=0.310^{注)}) であった (共分散分析 (ANCOVA))。

治験薬と関連がある有害事象の発現例数 (頻度) は、VI/FF 群 19 例 (5%) 及び SALM/FP 群 15 例 (4%) であった。比較的よくみられた治験薬と関連がある有害事象は、咳嗽及び発声障害で、投与群全体でそれぞれ 5 例ずつ認められ、その内訳はいずれの事象も VI/FF 群で 3 例、SALM/FP 群で 2 例であった。治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象及び死亡例の報告はなかった。

注) 名目上の p 値

28) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（HZA113091 試験）
参考文献：Woodcock A, et al. : Chest. 2013 ; 144 (4) : 1222-1229.

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100 μ gを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200 μ gを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

b) 気管支喘息（小児）

第Ⅱ相国際共同試験（HZA106855 試験）¹²⁾

コントロール不良の持続型喘息を有する 5～11 歳の小児患者 593 例（平均 8.0 歳、男児 370 例、女児 223 例；日本人 28 例を含む）を対象とした 12 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較試験で、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 25 μ g 1 日 1 回夜（FF 25 OD 群）、50 μ g 1 日 1 回夜（FF 50 OD 群）、100 μ g 1 日 1 回夜（FF 100 OD 群）、フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 μ g 1 日 2 回朝と夜（FP 100 BD 群）又はプラセボ（プラセボ群）を吸入投与したときの FF の用量反応性、有効性及び安全性を評価した。

主要評価項目である 12 週間の治療期間を通して電子患者日記に毎日記録された朝の投与前 PEF 平均値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）は、FF 25 OD 群 21.9（2.66）L/min、FF 50 OD 群 22.8（2.65）L/min、FF 100 OD 群 15.8（2.64）L/min、FP 100 BD 群 17.3（2.64）L/min であり、プラセボ群の 3.3（2.63）L/min との間にいずれも有意差が認められた（いずれも $p < 0.001$ 、共分散分析（ANCOVA））。

治験薬と関連があると判断された有害事象は、プラセボ群 2 例（2%）（咽頭炎及び咳嗽が各 1 例）、FF 25 OD 群 1 例（1%未満）（咳嗽）、FF 100 OD 群 1 例（1%未満）（口内炎）であった。そのうち 2 件の事象（プラセボ群の 1 例：咳嗽、FF 100 OD 群の 1 例：口内炎）が治験中止に至った。治験薬と関連がある重篤な有害事象の報告はなかった。

12) 承認時評価資料：第Ⅱ相国際共同試験（HZA106855 試験）

参考文献：Oliver AJ, et al. : J Pediatr. 2016 ; 178 : 246-253. e2.

第Ⅱ相国際共同試験（HZA106853 試験）¹³⁾

コントロール不良の持続型喘息を有する 5～11 歳の小児患者 456 例（平均 7.9 歳、男児 276 例、女児 180 例；日本人 20 例を含む）を対象とした 4 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験で、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）6.25 μ g（VI 6.25 群）、12.5 μ g（VI 12.5 群）、25 μ g（VI 25 群）又はプラセボ（プラセボ群）を 1 日 1 回夜吸入投与したときの VI の用量反応性、有効性及び安全性を評価した。

主要評価項目である 4 週間の治療期間を通して電子患者日記に毎日記録された夜の投与前（トラフ）PEF 平均値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）は、プラセボ群 4.5（2.53）L/min、VI 6.25 群 10.0（2.53）L/min、VI 12.5 群 11.0（2.54）L/min、VI 25 群 8.9（2.56）L/min で、VI のいずれの用量群もプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善は認められなかった（共分散分析（ANCOVA））。治験薬と関連があると判断された有害事象は、VI 6.25 群 3 例（3%）（口腔カンジダ症 2 例、頭痛 1 例）、VI 12.5 群 2 例（2%）（1 例に腹痛、関節痛及び口唇浮腫、もう 1 例に鼻出血）であった。治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象はなかった。

13) 承認時評価資料：第Ⅱ相国際共同試験（HZA106853 試験）

参考文献：Oliver AJ, et al. : Respir Res. 2016 ; 17 : 37.

小児に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステルを、12歳以上の小児には25/100 μ g、5歳以上12歳未満の小児には25/50 μ gを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与、ならびにフルチカゾンフランカルボン酸エステル単剤の吸入製剤の小児気管支喘息患者への投与は承認されていない。

V. 治療に関する項目

第Ⅲ相国際共同試験（HZA107116 試験）¹⁰⁾

目的：5～17 歳の喘息患者を対象にビランテロールトリフェニル酢酸塩（VI）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）又は FF を 1 日 1 回朝、24 週間吸入投与したときの有効性を比較し、VI/FF の安全性を評価する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、層別化（年齢）、並行群間比較試験
対象	5～17 歳の気管支喘息患者 902 例（日本人 39 例を含む）（ITT 集団） 試験終了後に一部の医療機関でデータの信頼性に懸念が認められたため、当該医療機関における被験者合計 8 例（VI/FF 群 3 例、FF 群 5 例）を除外した 894 例（日本人 31 例を含む）〔Modified ITT（mITT）集団〕で解析を実施した。
主な登録基準	<組入れ基準> - スクリーニング時の 6 ヶ月以上前から喘息の診断に一致する症状のある患者 - スクリーニング時の気管支拡張薬投与前の FEV₁ が予測値の 50% 超 100% 以下の患者 - 呼吸機能の可逆性が確認された患者 - 小児喘息コントロールテスト又は喘息コントロールテストのスコアが 19 以下の患者 - スクリーニング時の 4 週間以上前から安定した喘息治療〔短時間作用性 β₂ 刺激薬（SABA）又は短時間作用性ムスカリン刺激薬（SAMA）吸入剤と吸入ステロイド薬（ICS）との併用（フルチカゾンプロピオン酸エステル 250μg/日以下又はそれと同等量）〕を受けている患者 - 既存の喘息治療を受けているにもかかわらずコントロール不良の喘息を有する患者
主な除外基準	<除外基準> - 生命を脅かす喘息の既往がある患者 - スクリーニング前の 6 週間以内に経口ステロイド薬の使用を必要とした喘息増悪が認められた患者 - スクリーニング前の 3 ヶ月以内に全身性ステロイド薬又は持続性（デポ剤）のステロイド薬の投与を必要とした喘息増悪が認められた患者 - スクリーニング前の 3 ヶ月以内に救急診療部の受診を必要とした喘息増悪が認められた患者 - スクリーニング前の 6 ヶ月以内に入院が必要な喘息増悪が認められた患者 - スクリーニング前の 4 週間以内に上気道又は下気道、副鼻腔又は中耳の細菌感染又はウイルス感染が培養検査により確認され又は疑われ、回復せず喘息管理の変更が必要になった患者 - スクリーニング時において視診にて口腔咽頭カンジダ症の所見が認められた患者
試験方法	試験期間は、4 週間の前観察期間、24 週間の二重盲検治療期間及び 1 週間の後観察期間で構成された。 <u>前観察期間</u> 非盲検下で FP 100μg を 1 日 2 回吸入投与 <u>治療期間</u> 被験者を年齢（5～11 歳、12～17 歳）で層別化し、VI/FF 群又は FF 群に 1 : 1 の比率で無作為に割り付けた。 5～11 歳の被験者 VI/FF 25/50μg の 1 日 1 回朝吸入投与 FF 50μg の 1 日 1 回朝吸入投与 12～17 歳の被験者 VI/FF 25/100μg の 1 日 1 回朝吸入投与 FF 100μg の 1 日 1 回朝吸入投与

小児に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステルを、12歳以上の小児には25/100μg、5歳以上12歳未満の小児には25/50μgを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与、ならびにフルチカゾンフランカルボン酸エステル単剤の吸入製剤の小児気管支喘息患者への投与は承認されていない。

主要評価項目	本試験は 5～17 歳及び 5～11 歳の 2 つの集団で構成され、それぞれに異なる評価項目の優先度が設定された。本邦では、5～17 歳の集団を対象とした評価を実施した。 [5～17 歳の集団に対する主要評価項目] ・ 12 週時の FEV ₁ の加重平均値 (0～4 時間)												
副次評価項目	[5～17 歳の集団に対する副次評価項目] ・ 1～12 週時までの治療期間中の 24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの変化量 ・ 1～12 週時までの治療期間中の 24 時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量 ・ 測定可能な被験者での 12 週時の朝の FEV ₁ のベースラインからの変化量 ・ 1～12 週時までの治療期間中の治験薬投与前 (トラフ時点) の朝の PEF のベースラインからの変化量 ・ 24 週時の Asthma Control Questionnaire (ACQ) -5 スコアのベースラインからの変化量 ・ 24 週間の治療期間中の喘息増悪の発現割合												
結果	有効性： [5～17 歳の集団における有効性] VI/FF 25/50 群と VI/FF 25/100 群を統合して VI/FF 群、FF 50 群と FF 100 群を統合して FF 群として示す。 ・ 12 週時の FEV ₁ の加重平均値 (0～4 時間) 12 週時の治験薬投与中及び投与中止後の FEV ₁ の加重平均値 (0～4 時間) は下表のとおりであった。 投与 12 週時の治験薬投与中及び投与中止後の FEV ₁ の加重平均値 (0～4 時間) (L) (5～17 歳の mITT 集団) <table><tr><td></td><td>VI/FF 群</td><td>FF 群</td></tr><tr><td>ベースラインの FEV₁ (L)</td><td>1.661±0.606 (446)</td><td>1.643±0.580 (441)</td></tr><tr><td>投与 12 週後の FEV₁ (L) 加重平均値 (0～4 時間)</td><td>2.080±0.760 (395)</td><td>1.989±0.693 (395)</td></tr><tr><td>FF 群との差 [95%CI] ^{a)} p 値 ^{a)}</td><td>0.086 [0.040, 0.131] p<0.001</td><td></td></tr></table> 平均値±標準偏差 (例数) a) 投与群、ベースラインの FEV ₁ 、地域、性別及び年齢を共変量とした共分散分析 (ANCOVA) ・ 24 時間救済薬未使用期間 治療期間の 1～12 週時における 24 時間救済薬未使用期間の割合のベースラインからの変化量の VI/FF 群と FF 群の群間差は-0.6% (95%CI : -4.8, 3.5、p=0.768) であった (ANCOVA ^{b)})。 ・ 24 時間無症状期間 治療期間の 1～12 週時における 24 時間無症状期間の割合のベースラインからの変化量の VI/FF 群と FF 群の群間差は-0.3% (95%CI : -4.4, 3.9) であった (ANCOVA ^{b)})。 ・ 12 週時の朝の FEV ₁ 12 週時の朝の FEV ₁ のベースラインからの変化量の VI/FF 群と FF 群の群間差は 0.035L (95%CI : -0.010, 0.081) であった (MMRM 解析 ^{c)})。 ・ 朝の PEF 治療期間の 1～12 週時における朝の PEF のベースラインからの変化量 (1～12 週時の平均値) の VI/FF 群と FF 群の群間差は 6.3L/min (95%CI : 1.5, 11.0) であった (ANCOVA ^{b)})。		VI/FF 群	FF 群	ベースラインの FEV ₁ (L)	1.661±0.606 (446)	1.643±0.580 (441)	投与 12 週後の FEV ₁ (L) 加重平均値 (0～4 時間)	2.080±0.760 (395)	1.989±0.693 (395)	FF 群との差 [95%CI] ^{a)} p 値 ^{a)}	0.086 [0.040, 0.131] p<0.001	
	VI/FF 群	FF 群											
ベースラインの FEV ₁ (L)	1.661±0.606 (446)	1.643±0.580 (441)											
投与 12 週後の FEV ₁ (L) 加重平均値 (0～4 時間)	2.080±0.760 (395)	1.989±0.693 (395)											
FF 群との差 [95%CI] ^{a)} p 値 ^{a)}	0.086 [0.040, 0.131] p<0.001												

小児に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) /フルチカゾンフランカルボン酸エステルを、12歳以上の小児には25/100μg、5歳以上12歳未満の小児には25/50μgを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与、ならびにフルチカゾンフランカルボン酸エステル単剤の吸入製剤の小児気管支喘息患者への投与は承認されていない。

結果 (つづき)	24 週時の ACQ-5 24 週時の ACQ-5 スコアのベースラインからの変化量の VI/FF 群と FF 群の群間差は 0.00 (95%CI : -0.09, 0.10) であった (MMRM 解析¹⁾)。 - 喘息増悪 治験薬投与期間中及び投与中止後に 1 回以上喘息増悪が認められた被験者は、VI/FF 群が 33 例 (7%)、FF 群が 38 例 (9%) であった。 b) ベースライン値、地域、性別、年齢及び投与群を共変量とした共分散分析 (ANCOVA) c) ベースライン値、地域、性別、年齢、投与群、来院、来院とベースライン値の交互作用及び来院と投与群の交互作用で調整した反復測定解析 安全性： 治験薬と関連があると判断された有害事象の発現頻度は、5～17 歳の mITT 集団の VI/FF 群で 1% (6/451 例)、FF 群で <1% (4/443 例) で、その内訳は VI/FF 群では心電図 QT 延長、血中ブドウ糖増加、発声障害、口腔カンジダ症、腹痛、高血糖、頭痛が各 1 例 (<1%)、FF 群では発声障害が 2 例 (<1%)、心電図 QT 延長、口腔カンジダ症、胸痛が各 1 例 (<1%) であった。 死亡に至った有害事象、治験薬と関連がある重篤な有害事象は認められなかった。
----------	--

10) 承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験 (HZA107116 試験)

参考文献：Bareille P, et al. : Ann Allergy Asthma Immunol. 2024 ; (in press)

小児に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) /フルチカゾンフランカルボン酸エステルを、12歳以上の小児には25/100μg、5歳以上12歳未満の小児には25/50μgを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与、ならびにフルチカゾンフランカルボン酸エステル単剤の吸入製剤の小児気管支喘息患者への投与は承認されていない。

c) 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）

第Ⅲ相国際共同試験（HZC112206 試験）²⁹⁾

目的：慢性閉塞性肺疾患患者を対象としてビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル（VI/FF）25/50 μ g 及び 25/100 μ g、フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）100 μ g、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）（VI）25 μ g を1日1回朝、24週間吸入投与したときの有効性及び安全性を比較する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、層別化（喫煙状況）、並行群間比較試験
対象	慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者 1030 例（日本人 42 例を含む）
主な登録基準	<前観察期間の組入れ基準> ・40 歳以上の患者 ・米国胸部学会／欧州呼吸器学会の診断基準に従って COPD と診断されている患者 ・前観察期間開始時に喫煙している又は過去に 10 pack-years 以上の喫煙歴がある患者 ・サルブタモール吸入エアゾール剤投与後の FEV₁/FVC が 0.70 以下、かつサルブタモール吸入エアゾール剤投与後の FEV₁ が米国健康栄養試験調査（NHANES）Ⅲの基準方程式を用いて算出した予測正常値の 70%以下の患者 ・英国医学研究協議会の呼吸困難評価指標（mMRC）のスコアが 2 以上の患者 <無作為割付け時の選択基準> ・前観察期間中に COPD の増悪又は下気道感染がみられなかった患者 ・前観察期間開始時の 24 時間ホルター心電図（ECG）で臨床的に重要な異常を示す所見又は前観察期間開始時あるいは無作為割付け時の投与前の 12 誘導心電図で臨床的に重要な異常を示す所見がみられなかった患者
主な除外基準	<除外基準> ・喘息と診断されている患者。喘息の既往を有する患者は現在 COPD と診断されていれば組入れ対象。 ・前観察期間開始前 12 週間以内にコントロール不良な COPD のため入院した患者 ・前観察期間開始前 6 週間以内に、以下の定義のいずれかに該当するコントロール不良な COPD がみられた患者 ・患者自身がステロイド薬又は抗生物質の投与により対処した COPD の急性の悪化 ・医師からの薬剤の処方が必要となった COPD の急性の悪化
試験方法	無作為化来院時に被験者を喫煙状態に基づき層別し、VI/FF 25/50 μ g（VI/FF 50 群）、VI/FF 25/100 μ g（VI/FF 100 群）、FF 100 μ g（FF 群）、VI 25 μ g（VI 群）、プラセボ（プラセボ群）のいずれかに無作為化割り付けし、1日1回朝吸入投与を24週間行った。
主要評価項目	・投与 168 日目における投与後 0～4 時間の FEV₁ 加重平均値 ・投与 169 日目におけるトラフ FEV₁ 値（気管支拡張薬及び治験薬投与前）のベースラインからの変化量
副次評価項目	・Chronic Respiratory Questionnaire Self-Administered Standardized（CRQ-SAS）呼吸困難ドメイン ・投与 1 日目の FEV₁ ピーク値 ・投与 1 日目の効果発現（FEV₁ 値がベースラインを 100mL 上回る）までの時間

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100 μ gを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200 μ gを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

結果	有効性： - 投与 168 日目における投与後 0～4 時間の FEV₁加重平均値 投与 168 日目における投与後 0～4 時間の FEV₁加重平均値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は、VI/FF 100 群 200mL (17.9)、VI/FF 50 群 218mL (18.1)、FF 100 群 80mL (18.2)、VI 群 129mL (18.2)、プラセボ群 26mL (18.4) であった。VI/FF 100 群及び VI 群におけるプラセボ群との群間差 (95%CI) は、それぞれ、173mL (123, 224)、103mL (52, 153) であり、いずれもプラセボ群と比べて統計学的に有意な改善が認められた (いずれも $p < 0.001$、反復測定混合モデル解析)。さらに、VI/FF 100 群と FF 群との群間差 (95%CI) は 120mL (70, 170) であり、統計学的に有意な改善が認められた ($p < 0.001$、反復測定混合モデル解析)。 - 投与 169 日目におけるトラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量 投与 169 日目におけるトラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は、VI/FF 100 群 151mL (19.4)、VI/FF 50 群 166mL (19.6)、FF 100 群 70mL (19.6)、VI 群 103mL (19.6)、プラセボ群 37mL (19.9) であった。VI/FF 100 群及び VI 群におけるプラセボ群との群間差 (95%CI) は、それぞれ、115mL (60, 169)、67mL (12, 121) であり、いずれもプラセボ群と比べて統計学的に有意な改善が認められた (VI/FF 100 群 $p < 0.001$、VI 群 $p = 0.017$、反復測定混合モデル解析)。一方、VI/FF 100 群と VI 群との群間差 (95%CI) は、48mL (-6, 102) であり、統計学的に有意な差は認められなかった ($p = 0.082$、反復測定混合モデル解析)。 - CRQ-SAS 呼吸困難ドメイン 投与 168 日目における CRQ-SAS 呼吸困難ドメインのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は、VI/FF 100 群 5.16 (0.085)、VI/FF 50 群 5.05 (0.085)、FF 群 4.92 (0.086)、VI 群 5.00 (0.086)、プラセボ群 4.86 (0.088) であった。 - 投与 1 日目の投与後 0～4 時間に得られた FEV₁ ピーク値 投与 1 日目の投与後 0～4 時間に得られた FEV₁ ピーク値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は、VI/FF 100 群 245mL (9.9)、VI/FF 50 群 253mL (9.9)、FF 群 118mL (9.9)、VI 群 247mL (9.9)、プラセボ群 106mL (9.8) であった。 - 投与 1 日目における効果発現 (FEV₁ 値がベースラインを 100mL 上回る) までの時間 VI/FF 100 群、VI/FF 50 群及び VI 群における効果発現までの時間の中央値はそれぞれ、17 分、17 分、16 分であり、これらの投与群の半数の被験者は 1 回目の投与後 16 分あるいは 17 分以内に FEV₁ 値がベースラインよりも 100mL 増加することが確認された。 安全性： 治験薬と関連がある有害事象の発現例数（頻度）は、VI/FF 100 群で 19 例 (9%)、VI/FF 50 群で 25 例 (12%)、FF 群で 21 例 (10%)、VI 群で 18 例 (9%) であった。このうち発現頻度が高かった事象は、口腔カンジダ症 (VI/FF 100 群 2%、VI/FF 50 群 3%、FF 群 < 1%、VI 群 1%、プラセボ群 < 1%)、中咽頭カンジダ症 (VI/FF 100 群 2%、VI/FF 50 群 4%、FF 群 < 1%、VI 群 < 1%、プラセボ群 0%) 及びカンジダ症 (VI/FF 100 群 < 1%、VI/FF 50 群 < 1%、FF 群 1%、VI 群 < 1%、プラセボ群 0%) であった。 治験薬と関連がある重篤な有害事象は、VI 群 1 例 (慢性閉塞性肺疾患と肺炎)、プラセボ群 1 例 (慢性閉塞性肺疾患) が報告された。
----	--

29) 承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験 (HZC112206 試験)

参考文献：Kerwin EM, et al. : Respir Med. 2013 ; 107 (4) : 560-569.

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100μgを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200μgを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

第Ⅲ相国際共同試験（HZC112207 試験）³⁰⁾

目的：慢性閉塞性肺疾患患者を対象としてビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル（VI/FF）25/100 μ g 及び 25/200 μ g、フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）100 μ g 及び 200 μ g、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）（VI）25 μ g を 1 日 1 回朝、24 週間吸入投与したときの有効性及び安全性を比較する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、層別化（喫煙状況）、並行群間比較試験
対象	慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者 1224 例（日本人 47 例を含む）
主な登録基準	<前観察期間の組入れ基準> ・40 歳以上の患者 ・米国胸部学会／欧州呼吸器学会の診断基準に従って COPD と診断されている患者 ・前観察期間開始時に喫煙している又は過去に 10 pack-years 以上の喫煙歴がある患者 ・サルブタモール吸入エアゾール剤投与後の FEV₁/FVC が 0.70 以下、かつサルブタモール吸入エアゾール剤投与後の FEV₁ が米国健康栄養試験調査（NHANES）Ⅲの基準方程式を用いて算出した予測値の 70%以下の患者 ・英国医学研究協議会の呼吸困難評価指標（mMRC）のスコアが 2 以上の患者 <無作為割付け時の選択基準> ・前観察期間中に COPD の増悪又は下気道感染がみられなかった患者 ・前観察期間開始時の 24 時間ホルター心電図で臨床的に重要な異常を示す所見又は前観察期間開始時あるいは無作為割付け時の投与前の 12 誘導心電図（ECG）で臨床的に重要な異常を示す所見がみられなかった患者
主な除外基準	<前観察期間の除外基準> ・喘息と診断されている患者。喘息の既往を有する患者は現在 COPD と診断されていれば組入れ対象。 ・前観察期間開始前 12 週間以内にコントロール不良な COPD のため入院した患者 ・前観察期間開始前 6 週間以内に、以下の定義のいずれかに該当するコントロール不良な COPD がみられた患者 ・患者自身がステロイド薬又は抗生物質の投与により対処した COPD の急性の悪化 ・医師からの薬剤の処方が必要となった COPD の急性の悪化
試験方法	無作為化来院時に被験者を喫煙状態に基づき層別し、VI/FF 25/100 μ g（VI/FF 100 群）、VI/FF 25/200 μ g（VI/FF 200 群）、FF 100 μ g（FF 100 群）、FF 200 μ g（FF 200 群）、VI 25 μ g（VI 群）、プラセボ（プラセボ群）のいずれかに無作為化割り付けし、1 日 1 回朝吸入投与を 24 週間行った。
主要評価項目	・投与 168 日目における投与後 0～4 時間の FEV₁ 加重平均値 ・投与 169 日目におけるトラフ FEV₁ 値（気管支拡張薬及び治験薬投与前）のベースラインからの変化量
副次評価項目	・Chronic Respiratory Questionnaire Self-Administered Standardized（CRQ-SAS）呼吸困難ドメイン ・投与 1 日目の FEV₁ ピーク値 ・投与 1 日目の効果発現（FEV₁ 値がベースラインを 100mL 上回る）までの時間

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100 μ gを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200 μ gを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

結果	有効性： ・投与 168 日目における投与後 0～4 時間の FEV₁ 加重平均値 投与 168 日目における投与後 0～4 時間の FEV₁ 加重平均値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は、VI/FF 100 群 202mL (19)、VI/FF 200 群 197mL (18.4)、FF 100 群 34mL (18.7)、FF 200 群 29mL (18.5)、VI 群 173mL (18.4)、プラセボ群-12mL (18.9) であった。VI/FF 200 群及び VI 群におけるプラセボ群との群間差 (95%CI) は、それぞれ、209mL (157, 261)、185mL (133, 237) であり、いずれもプラセボ群と比べて統計学的に有意な改善が認められた ($p < 0.001$、反復測定混合モデル解析)。さらに VI/FF 200 群と FF 200 群との群間差 (95%CI) は 168mL (117, 219) であり、統計学的に有意な改善が認められた ($p < 0.001$、反復測定混合モデル解析)。 ・投与 169 日目におけるトラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量 投与 169 日目におけるトラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は、VI/FF 100 群 148mL (19.1)、VI/FF 200 群 135mL (18.5)、FF 100 群 48mL (18.7)、FF 200 群 12mL (18.5)、VI 群 103mL (18.5)、プラセボ群 4mL (18.9) であった。VI/FF 200 群及び VI 群におけるプラセボ群との群間差 (95%CI) は、それぞれ、131mL (80, 183)、100mL (48, 151) であり、いずれもプラセボ群と比べて統計学的に有意な改善が認められた ($p < 0.001$、反復測定混合モデル解析)。一方、VI/FF 200 群と VI 群との群間差 (95%CI) は 32mL (-19, 83) であり統計学的に有意な差は認められなかった ($p = 0.224$、反復測定混合モデル解析)。 ・CRQ-SAS 呼吸困難ドメイン 投与 168 日目における CRQ-SAS 呼吸困難ドメインのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は、VI/FF 100 群 0.45 (0.078)、VI/FF 200 群 0.31 (0.075)、FF 100 群 0.10 (0.076)、FF 200 群 0.21 (0.075)、VI 群 0.28 (0.075)、プラセボ群 0.21 (0.077) であった。 ・投与 1 日目の投与後 0～4 時間に得られた FEV₁ ピーク値 投与 1 日目の投与後 0～4 時間に得られた FEV₁ ピーク値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は、VI/FF 100 群 272mL (10.9)、VI/FF 200 群 261mL (10.8)、FF 100 群 144mL (10.9)、FF 200 群 127mL (10.9)、VI 群 267mL (10.9)、プラセボ群 120mL (10.8) であった。 ・投与 1 日目における効果発現 (FEV₁ 値がベースラインを 100mL 上回る) までの時間 VI/FF 100 群、VI/FF 200 群及び VI 群における効果発現までの時間の中央値はそれぞれ、16 分、17 分、17 分であり、これらの投与群の半数の被験者は 1 回目の投与後 0～16 あるいは 17 分以内に FEV₁ 値がベースラインよりも 100mL 増加することが確認された。 安全性： 治験薬と関連がある有害事象の発現例数（頻度）は、VI/FF 100 群で 21 例（10%）、VI/FF 200 群で 18 例（9%）、FF 100 群で 13 例（6%）、FF 200 群で 27 例（13%）、VI 群で 13 例（6%）であった。このうち発現頻度が高かった事象は、口腔カンジダ症（VI/FF 100 群 4%、VI/FF 200 群 1%、FF 100 群 2%、FF 200 群 2%、VI 群 <1%、プラセボ群 <1%）と中咽頭カンジダ症（VI/FF 100 群 <1%、VI/FF 200 群 1%、FF 100 群 0%、FF 200 群 2%、VI 群 <1%、プラセボ群 1%）であった。 治験薬と関連がある重篤な有害事象は、VI/FF 100 群 4 例（慢性閉塞性肺疾患 3 例と肺炎）、FF 200 群 2 例（肺炎、心房細動）、VI 群 1 例（慢性閉塞性肺疾患）、プラセボ群 1 例（慢性閉塞性肺疾患）が報告された。 VI/FF 100 群で肺炎がみられた症例は、50 歳代の男性で、喫煙者（生涯喫煙量 40 pack-years）であった。投与開始 83 日後にグレード 2 又は中等度の肺炎を発現し入院した。胸部 X 線検査で左肺下葉に浸潤影が認められた。治験薬の投与は中止され、セフトリアキソン及びクラリスロマイシンによる治療を受けた。発現 14 日後に回復した。
----	--

30) 承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験 (H2C112207 試験)

参考文献：Martinez FJ, et al. : Respir Med. 2013 ; 107 (4) : 550-559.

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100μgを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200μgを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

海外第Ⅲ相試験（HZC102871 試験）¹⁷⁾

目的：慢性閉塞性肺疾患患者を対象とし、増悪の年間発現率について、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル（VI/FF）25/50μg、25/100μg、25/200μg とビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）（VI）25μg を1日1回朝、52週間吸入投与したときの有効性及び安全性を比較する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、層別化（喫煙状況）、並行群間比較試験
対象	慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者 1622 例
主な登録基準	<前観察期間の組入れ基準> ・40 歳以上の患者 ・米国胸部学会／欧州呼吸器学会の診断基準に従って COPD と診断されている患者 ・前観察期間開始時に喫煙しているか又は過去に 10 pack-years 以上の喫煙歴を有する患者 ・サルブタモール吸入エアゾール剤投与後の FEV₁/FVC が 0.70 以下、かつ、サルブタモール吸入エアゾール剤投与後の FEV₁ が米国健康栄養試験調査（NHANES）Ⅲの基準方程式を用いて算出した予測値の 70% 以下の患者 ・前観察期間開始前 12 ヶ月間に、全身性／経口ステロイド薬、抗生物質の投与及び／又は入院を必要とした COPD の増悪歴が 1 回以上記録された患者
主な除外基準	<前観察期間の除外基準> ・喘息と診断されている患者。喘息の既往を有する患者は現在 COPD と診断されていなければ組入れ対象。 ・前観察期間開始の少なくとも 14 日前までに中等度又は重度の COPD の増悪が回復していない、あるいは前観察期間開始の少なくとも 30 日前までに中等度又は重度の COPD の増悪に対する経口ステロイド薬投与が終了していない患者 ・前観察期間開始時に肺炎及び／又は中等度又は重度の COPD の増悪がみられた患者 <無作為割付け時の除外基準> ・前観察期間開始時又は前観察期間中に肺炎及び／又は中等度あるいは重度の COPD の増悪が認められた患者 ・前観察期間開始時あるいは投与前に臨床的に重要な 12 誘導心電図（ECG）の異常が認められた患者
試験方法	前観察期間（4 週間）にベースラインの症状を安定させるため、サルメテロール（SALM）/フルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）を投与した。無作為化来院時に被験者を喫煙状態に基づき層別し、VI/FF 25/50μg（VI/FF 50 群）、VI/FF 25/100μg（VI/FF 100 群）、VI/FF 25/200μg（VI/FF 200 群）、VI 25μg（VI 群）のいずれかに無作為化割り付けし、1 日 1 回朝吸入投与を 52 週間行った。
主要評価項目	中等度及び重度の増悪の年間発現率
副次評価項目	・最初中等度又は重度の増悪までの時間 ・全身性／経口ステロイド薬を必要とする増悪の年間発現率 ・投与 52 週目におけるトラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量
結果	有効性： ・中等度及び重度の増悪の年間発現率 中等度及び重度の増悪の年間発現率の最小二乗平均値は VI/FF 200 群 0.90、VI/FF 100 群 0.70、VI/FF 50 群 0.92、VI 群 1.05 であった。VI 群と比較した減少率は VI/FF 200 群で 15%（95%CI：-4, 30、p=0.109）、VI/FF 100 群で 34%（95%CI：19, 46、p<0.001^{注)}）、VI/FF 50 群で 13%（95%CI：-6, 28、p=0.181^{注)}）であった（負の二項回帰モデル）。 注) 名目上の p 値

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100μgを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200μgを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

結果 (つづき)	・ 最初中等度又は重度の増悪までの時間 最初中等度又は重度の増悪までの時間について VI 群と比較したハザード比 (95% CI) は VI/FF 200 群 0.85 (0.69, 1.04)、VI/FF 100 群 0.72 (0.59, 0.89)、VI/FF 50 群 0.92 (0.76, 1.13) であった (Cox 比例ハザードモデル)。 ・ 全身性／経口ステロイド薬を必要とする増悪の年間発現率 全身性／経口ステロイド薬を必要とする増悪の年間発現率の最小二乗平均値は、VI/FF 200 群 0.68、VI/FF 100 群 0.52、VI/FF 50 群 0.71、VI 群 0.84 であった。 ・ 投与 52 週目におけるトラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量 治療期間終了時 (投与 52 週目) におけるトラフ FEV₁ 値 (朝投与前) のベースラインからの変化量の最小二乗平均値 (標準誤差) は、VI/FF 200 群 24mL (11.4)、VI/FF 100 群 18mL (11.2)、VI/FF 50 群 0mL (11.2)、VI 群 -40mL (11.4) であった。 安全性： 治療期間中の有害事象の発現頻度は、VI/FF 群 72～75%、VI 群 69% であった。また、注目すべき有害事象としての肺炎は、VI/FF 50 群 29 例 (7%)、VI/FF 100 群 25 例 (6%)、VI/FF 200 群 31 例 (8%)、VI 群 16 例 (4%) にみられた。治験薬と関連がある有害事象の発現例数 (頻度) は、VI/FF 50 群 85 例 (21%)、VI/FF 100 群 64 例 (16%)、VI/FF 200 群 60 例 (15%)、VI 群 50 例 (12%) であった。このうち発現頻度が高かった事象は、口腔カンジダ症 (VI/FF 群 7～8%、VI 群 3%) と中咽頭カンジダ症 (VI/FF 群 1～3%、VI 群 <1%) であった。 治験責任医師により治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象を発現した被験者は VI/FF 50 群 7 例、VI/FF 100 群 2 例、VI/FF 200 群 2 例、VI 群 5 例であった。もっとも多く報告された治験薬と関連がある重篤な有害事象は肺炎 (VI/FF 50 群 4 例、VI/FF 100 群及び VI/FF 200 群で各 1 例) 及び慢性閉塞性肺疾患 (VI/FF 50 群 1 例、VI/FF 200 群 2 例、VI 群 4 例) であった。 VI/FF 100 群でみられた治験薬と関連がある重篤な有害事象は 2 例報告され、1 例は、60 歳代の女性で、投与開始から 7 日後、グレード 2 又は中等度の非心臓性胸痛及び動悸を発現し入院した。事象発現時に甲状腺機能低下症が認められ、併用薬はチロキシナトリウム及び結合型エストロゲンであった。治験薬の投与は中止され、心電図の結果は正常であった。発現 2 日後に回復した。もう 1 例は、70 歳代の男性で、投与開始から 36 日後、グレード 3 又は重度の肺炎を発現し、呼吸困難が認められた。発現 2 日後に病院を受診し入院した。グラム染色が実施され、微量の酵母菌、胸部 X 線検査にて多巣性肺炎が確認され、モキシフロキサシン塩酸塩及びメドロールによる治療が行われた。発現 5 日後に回復した。発現 44 日後に治験薬は中止された。
----------	---

17) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験 (HZC102871 試験)

参考文献：Dransfield MT, et al. : Lancet Respir Med. 2013 ; 1 (3) : 210-223.

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) /フルチカゾンフランカルボン酸エステル 25/100µg を 1 日 1 回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) /フルチカゾンフランカルボン酸エステル 25/200µg を 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

海外第Ⅲ相試験（HZC102970 試験）¹⁸⁾

目的：慢性閉塞性肺疾患患者を対象とし、増悪の年間発現率について、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル（VI/FF）25/50 μ g、25/100 μ g、25/200 μ g とビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）（VI）25 μ g を1日1回朝、52週間吸入投与したときの有効性及び安全性を比較する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、層別化（喫煙状況）、並行群間比較試験
対象	慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者 1633 例
主な登録基準	<前観察期間の組入れ基準> ・40 歳以上の患者 ・米国胸部学会／欧州呼吸器学会の診断基準に従って COPD と診断されている患者 ・前観察期間開始時に喫煙しているか又は過去に 10 pack-years 以上の喫煙歴を有する患者 ・サルブタモール吸入エアゾール剤投与後の FEV₁/FVC が 0.70 以下であり、かつ、サルブタモール吸入エアゾール剤投与後の FEV₁ が米国健康栄養試験調査（NHANES）Ⅲの基準方程式を用いて算出した予測値の 70%以下である患者。 ・前観察期間開始前 12 ヶ月間に、全身性／経口ステロイド薬、抗生物質の投与及び／又は入院を必要とした COPD の増悪歴が 1 回以上記録された患者
主な除外基準	<前観察期間の除外基準> ・喘息と診断されている患者。喘息の既往を有する患者は現在 COPD と診断されていれば組入れ対象。 ・前観察期間開始の少なくとも 14 日前までに中等度又は重度の COPD の増悪が回復していない、あるいは前観察期間開始の少なくとも 30 日前までに中等度又は重度の COPD の増悪に対する経口ステロイド薬投与が終了していない患者 ・前観察期間開始時に肺炎及び／又は中等度又は重度の COPD の増悪がみられた患者 <無作為割付け時の除外基準> ・前観察期間開始時又は前観察期間中に肺炎及び／又は、中等度又は重度の COPD の増悪が認められた患者 ・前観察期間開始時あるいは治験薬投与前に治験実施計画書に示す臨床的に重要な 12 誘導心電図（ECG）の異常が認められた患者
試験方法	前観察期間（4 週間）に、ベースラインの症状を安定させるため、サルメテロール（SALM）/フルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）50/250 μ g を投与した。無作為化来院時に被験者を喫煙状態に基づき層別し、VI/FF 25/50 μ g（VI/FF 50 群）、VI/FF 25/100 μ g（VI/FF 100 群）、VI/FF 25/200 μ g（VI/FF 200 群）、VI 25 μ g（VI 群）のいずれかに無作為化割り付けし、1 日 1 回朝吸入投与を 52 週間行った。
主要評価項目	中等度及び重度の増悪の年間発現率
副次評価項目	・最初中等度又は重度の増悪までの時間 ・全身性／経口ステロイド薬を必要とする増悪の年間発現頻度 ・投与 52 週目でのトラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量
結果	有効性： ・中等度及び重度の増悪の年間発現率 中等度及び重度の増悪の年間発現率の最小二乗平均値を VI 群と比較した減少率は VI/FF 200 群 31%（95%CI：15, 44, p<0.001）、VI/FF 100 群 21%（95%CI：3, 36, p=0.024）及び VI/FF 50 群 19%（95%CI：1, 34, p=0.040）であり、いずれも VI 群と比べて統計学的に有意であった（負の二項回帰モデル）。

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100 μ gを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200 μ gを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

結果 (つづき)	・ 最初中等度又は重度の増悪までの時間 最初中等度又は重度の増悪までの時間について VI 群と比較したハザード比は VI/FF 200 群 0.66 (95%CI : 0.54, 0.82, $p < 0.001$)、VI/FF 100 群 0.80 (95%CI : 0.66, 0.99, $p = 0.036$)、VI/FF 50 群 0.87 (95%CI : 0.71, 1.06, $p = 0.177$) であり、VI/FF 100 群及び VI/FF 200 群において統計学的に有意にリスクを減少した (Cox 比例ハザードモデル)。 ・ 全身性/経口ステロイド薬を必要とする増悪の年間発現率 全身性/経口ステロイド薬を必要とする増悪の年間発現率を VI 群と比較した減少率は、VI/FF 200 群 35% (95%CI : 16, 49, $p < 0.001$)、VI/FF 100 群 23% (95%CI : 1, 40, $p = 0.041$)、VI/FF 50 群 16% (95%CI : -7, 35, $p = 0.154^{(注)}$) であった (負の二項回帰モデル)。 ・ 投与 52 週目におけるトラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量 治療期間終了時 (投与 52 週目) におけるトラフ FEV₁ 値 (朝投与前) のベースラインからの変化量について、最小二乗平均値の VI 群との群間差は、VI/FF 200 群 26mL (95%CI : -6, 57, $p = 0.115$)、VI/FF 100 群 24mL (95%CI : -8, 56, $p = 0.143$)、VI/FF 50 群 34mL (95%CI : 3, 66, $p = 0.034^{(注)}$) であり、VI 群と比べて統計学的に有意な差はみられなかった (反復測定混合モデル解析)。 注) 名目上の p 値 安全性： 治療期間中の有害事象の発現頻度は、VI/FF 群 77~82%、VI 群 72% であった。また、注目すべき有害事象としての肺炎は、VI/FF 50 群 19 例 (5%)、VI/FF 100 群 26 例 (6%)、VI/FF 200 群 24 例 (6%)、VI 群 11 例 (3%) にみられた。治験薬と関連がある有害事象の発現例数 (頻度) は、VI/FF 50 群 84 例 (20%)、VI/FF 100 群 70 例 (17%)、VI/FF 200 群 80 例 (20%)、VI 群 63 例 (15%) であった。このうち発現頻度が高かった事象は、口腔カンジダ症 (VI/FF 群 7~8%、VI 群 6%) と中咽頭カンジダ症 (VI/FF 群 1~3%、VI 群 <1%) であった。 治験責任医師により治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象を発現した被験者は VI/FF 50 群 3 例、VI/FF 100 群 7 例、VI/FF 200 群 1 例、VI 群 2 例であった。もっとも多く報告された治験薬と関連がある重篤な有害事象は肺炎 (VI/FF 50 群 1 例、VI/FF 100 群 3 例、VI 群 2 例) 及び慢性閉塞性肺疾患 (VI/FF 100 群 3 例、VI/FF 200 群 1 例) であった。 VI/FF 100 群でみられた治験薬と関連がある重篤な有害事象のうち、肺炎 2 例、大葉性肺炎、心房細動、脊椎圧迫骨折の各 1 例の詳細は以下のとおりであった。 肺炎発現例は、1 例は 60 歳代男性で、投与開始 144 日後、呼吸困難及び発熱が発現し、グレード 3 又は重度の両側性肺炎及び COPD の増悪を認めた。発現 10 日後に治験薬の投与は中止され入院した。プレドニゾロン、シプロフロキサシン、コトリモキサゾール及びクラリスロマイシンによる治療が行われ、発現 15 日後に退院した。発現 39 日目に COPD は回復し、肺炎は後遺症を残して回復した。もう 1 例は、60 歳代男性で、治験薬開始 78 日後、左肺後上葉に浸潤影を認め入院した。エノキサパリン、レボフロキサシン、オメプラゾール、デキストロース、パラセタモール、サルブタモール/イプラトロピウム、塩酸オンダンセトロン、塩酸プロメタゾン、塩酸トラゾドン、ペルコセット、モルヒネ、ニコチン、塩化トリベンゾトリキナセンカリウム、肺炎球菌ワクチンによる治療が行われた。治験薬の投与は発現日に中断し、発現 5 日後に再開した。発現 20 日後に回復した。
----------	--

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) /フルチカゾンフランカルボン酸エステル 25/100 μ g を 1 日 1 回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) /フルチカゾンフランカルボン酸エステル 25/200 μ g を 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

結果 (つづき)	大葉性肺炎発現例は、60 歳代男性で、治験薬開始 51 日後、胸部 X 線の結果肺炎と判明し入院した。硫酸サルブタモール、セフトリアキソン ナトリウム、臭化イブuproピウム、コハク酸メチルプレドニゾロン ナトリウム、塩酸モキシフロキサシンの静注及びパラセタモールによる治療が行われた。治験薬の投与は継続され、発現 2 日後に退院し、発現 7 日後に回復した。 心房細動がみられた症例は、70 歳代女性で、治験薬開始 362 日後、心拍数の亢進を伴うグレード 3 又は重度の心房細動と重篤ではない肺炎が発現し入院した。数ヵ月前から絶対性頻脈性不整脈による心不全に起因する呼吸困難の軽度悪化がみられていた。治験薬の投与を中止し、メトプロロール及びセフトリアキソンによる治療が行われた。事象は未回復であった。 脊椎圧迫骨折発現例は、60 歳代女性で、事象発現時に罹患していた疾患は、COPD 及び骨粗鬆症であった。治験薬開始 264 日後、胸椎の急性脊椎圧迫骨折及び慢性脊椎骨折で入院した。椎骨形成術を施行し、発現 5 日後に回復した。治験薬は発現 15 日後に中断した。
----------	---

18) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験 (HZC102970 試験)

参考文献：Dransfield MT, et al. : Lancet Respir Med. 2013 ; 1 (3) : 210-223.

第Ⅲ相国際共同試験 (200820 試験) ¹⁹⁾

目的：慢性閉塞性肺疾患患者を対象としてビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル（VI/FF）25/100 μ g 及びビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）（VI）25 μ g を 1 日 1 回朝、12 週間吸入投与したときの有効性及び安全性を比較する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、層別化（可逆性の有無）、並行群間比較試験
対象	慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者 1620 例（日本人 370 例を含む）
主な登録基準	<組入れ基準> ・ 40 歳以上の患者 ・ 米国胸部学会／欧州呼吸器学会の診断基準に従って COPD と診断されている患者 ・ サルブタモール吸入エアゾール剤投与後の FEV₁/FVC が 0.70 以下、かつサルブタモール吸入エアゾール剤投与後の FEV₁が、Global Lung Function Initiative (GLI) 2012 の参照式を用いて計算される予測値の 30～70%である患者 ・ 前観察期間開始時に 10 pack-years 以上のタバコの喫煙歴を有する患者。 ・ 前観察期間開始前 12 ヶ月間に、全身性／経口ステロイド薬、抗生剤の投与及び/又は入院を必要とした COPD の増悪歴が少なくとも 1 回以上記録された患者 ・ 無作為化前の 7 日間のうち 5 日以上で患者日記の症状スコア（息切れ、咳嗽、喀痰及び救済薬の吸入が必要となる夜間覚醒）の合計が 4 点以上の患者
主な除外基準	<除外基準> ・ 喘息と診断された患者。喘息の既往歴を有する患者は現在 COPD と診断されていれば組入れ対象 ・ 前観察期間開始の少なくとも 4 週間前までに回復しなかったコントロール不良な COPD により入院した患者、又は全身性ステロイドの最終投与から少なくとも 6 週間以内に回復しなかったコントロール不良な COPD により入院した患者 ・ 前観察期間開始前 6 週間以内に、以下の定義のいずれかに該当するコントロール不良な COPD がみられた患者 患者自身がステロイド薬又は抗生物質の投与により対処した、もしくは医師からの薬剤の処方が必要となった COPD の急性の悪化 ・ 前観察期間中に、中等度/重度の COPD の増悪及び/又は下気道感染症（肺炎を含む）に罹患した患者 ・ 前観察期間開始時あるいは無作為化前に臨床的に重要な 12 誘導心電図（ECG）の異常が認められた患者

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100 μ gを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200 μ gを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

試験方法	前観察期間の終了時にサルブタモールに対する可逆性の有無に基づき層別化し、VI/FF 25/100μg 群（VI/FF 群）、VI 25μg 群（VI 群）のいずれかに無作為化割り付けし、1 日 1 回朝吸入投与を 12 週間行った。																		
主要評価項目	投与 84 日目のトラフ FEV ₁ 値のベースラインからの変化量																		
副次評価項目	・救済薬を 24 時間使用しなかった日数：治療期間全 12 週間における割合（％） ・中等度及び重度の COPD の増悪が最初に発現するまでの時間																		
結果	有効性： ・投与 84 日目におけるトラフ FEV₁ 値 投与 84 日目のトラフ FEV₁ のベースラインからの平均変化量は下表のとおりであり、VI/FF 群と VI 群との群間差は、34mL（95％CI：14, 55）であり、統計学的に有意な差が認められた（p=0.001、反復測定混合モデル解析）。 <table><tr><th colspan="3">投与 84 日目のトラフ FEV₁ 値（L）及びベースラインからの変化量</th></tr><tr><th></th><th>VI/FF 群</th><th>VI 群</th></tr><tr><td>症例数</td><td>806 例</td><td>814 例</td></tr><tr><td>投与 84 日後</td><td>1.410±0.465（760）</td><td>1.391±0.476（750）</td></tr><tr><td>ベースラインからの変化量</td><td>0.117±0.215（759）</td><td>0.082±0.212（749）</td></tr><tr><td>VI 群との差 [95％CI]^{注 1)} p 値^{注 1)}</td><td>0.034 [0.014, 0.055] p=0.001</td><td></td></tr></table> 平均値±標準偏差（例数） 注 1) 投与群、可逆性（層）、ベースライン値、地域、来院日、来院日とベースライン値の交互作用、来院日と投与群の交互作用を説明変数とした反復測定モデル ・救済薬を 24 時間使用しなかった日数：治療期間全 12 週間における割合（％） 治療期間全 12 週間における救済薬を 24 時間使用しなかった日数の割合の最小二乗平均値（標準誤差）は、VI/FF 群 47.03％（1.070）、VI 群 44.41％（1.069）であった。VI/FF 群と VI 群との群間差は 2.62％（95％CI：-0.35, 5.59）であり、統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.084、共分散分析（ANCOVA））。 ・中等度及び重度の COPD の増悪が最初に発現するまでの時間 中等度及び重度の COPD の増悪が最初に発現するまでの時間について、VI 群と比較した VI/FF 群のハザード比は 0.58（95％CI：0.43, 0.78）であった（Cox 比例ハザードモデル）。 安全性： 治験薬と関連がある有害事象の発現例数（頻度）は、VI/FF 群で 20 例（2％）、VI 群で 16 例（2％）であった。最も発現頻度が高かった治験薬と関連がある有害事象は口腔カンジダ症 [VI/FF 群：4 例（＜1％）、VI 群：5 例（＜1％）]、上気道感染 [VI/FF 群：3 例（＜1％）] 及び咽喉刺激感 [VI/FF 群：1 例（＜1％）、VI 群：2 例（＜1％）] であった。 治験薬と関連がある重篤な有害事象は、VI 群で 1 例（肺炎）、VI/FF 群で 1 例（細菌性肺炎及び慢性閉塞性肺疾患）が報告された。 VI/FF 群で細菌性肺炎及び慢性閉塞性気道疾患の悪化がみられた症例は、70 歳代の男性で、投与開始 49 日後、グレード 3 の細菌性肺炎及び慢性閉塞性気道疾患の悪化と診断され入院した。酸素、塩酸プロカテロール水和物、クロモグリク酸ナトリウム、ピペラシリン＋タゾバクタム、硫酸サルブタモール、チオトロピウム臭化物、ブデソニド及びデキサメタゾンによる治療を受けた。発現 6 日後に治験薬の投与を中止し、発現 14 日後に回復した。	投与 84 日目のトラフ FEV ₁ 値（L）及びベースラインからの変化量				VI/FF 群	VI 群	症例数	806 例	814 例	投与 84 日後	1.410±0.465（760）	1.391±0.476（750）	ベースラインからの変化量	0.117±0.215（759）	0.082±0.212（749）	VI 群との差 [95％CI] ^{注 1)} p 値 ^{注 1)}	0.034 [0.014, 0.055] p=0.001	
投与 84 日目のトラフ FEV ₁ 値（L）及びベースラインからの変化量																			
	VI/FF 群	VI 群																	
症例数	806 例	814 例																	
投与 84 日後	1.410±0.465（760）	1.391±0.476（750）																	
ベースラインからの変化量	0.117±0.215（759）	0.082±0.212（749）																	
VI 群との差 [95％CI] ^{注 1)} p 値 ^{注 1)}	0.034 [0.014, 0.055] p=0.001																		

19) 承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験 (200820 試験)
参考文献：Siler TM, et al. : Respir Med. 2017 ; 123 : 8-17.

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) /フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100 μ gを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) /フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200 μ gを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

第Ⅲ相国際共同試験（HZC113782 試験、SUMMIT）³¹⁾

目的：心血管系疾患の併存、既往もしくはリスクを有する中等度の慢性閉塞性肺疾患患者を対象として、治療期間にビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル（VI/FF）25/100 μ g、フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）100 μ g 及びビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）（VI）25 μ g をそれぞれ 1 日 1 回朝吸入投与したときの長期の有効性及び安全性を比較する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象	心血管系疾患の併存、既往もしくはリスクを有する中等度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者 16485 例（日本人 141 例を含む）
主な登録基準	< 組入れ基準 > ・ 40～80 歳の患者 ・ 10 pack-years 以上の喫煙者又は喫煙歴のある患者 ・ サルブタモール吸入後の FEV₁/FVC が 0.70 以下で、米国健康栄養試験調査（NHANES）Ⅲ基準方程式を用いて算出した FEV₁ が予測値の 50～70% の患者 ・ 前観察期間開始時に、英国医学研究協議会の呼吸困難評価指標（mMRC）のスコアが 2 点以上の患者 ・ 心血管系疾患を有する患者： ・ 40 歳以上の場合、以下のいずれかに該当する患者 ・ 冠動脈疾患（CAD）又は末梢動脈疾患（PAD）の確定診断（臨床症状又は画像診断による）を受けている。 ・ 脳卒中又は心筋梗塞の既往歴を有する。 ・ Target organ disease（糖尿病性合併症）を伴う糖尿病を有する。 ・ 60 歳以上の場合、高コレステロール血症、高血圧、糖尿病、PAD のいずれか 2 つ以上の疾患で治療を受けている。
主な除外基準	< 除外基準 > ・ 喘息と診断されている患者。喘息の既往歴を有する患者は現在 COPD と診断されていれば組入れ対象 ・ 前観察期間開始の少なくとも 14 日前までに回復しなかった中等度又は重度の COPD の増悪がみられた患者、あるいは経口ステロイドの最終投与から少なくとも 30 日以内に回復しなかった中等度又は重度の COPD の増悪がみられた患者 ・ 重度の心不全（New York Heart Association class IV）の患者、駆出率が 30%未満の患者、又は植込み型除細動器（ICD）を使用している患者
試験方法	4～10 日の前観察期間終了後、VI/FF 25/100 μ g（VI/FF 群）、FF 100 μ g（FF 群）、VI 25 μ g（VI 群）、プラセボ（プラセボ群）のいずれかに 1：1：1：1 の比率で無作為化割り付けし、1 日 1 回朝吸入投与を行った。死亡が約 1,000 件報告されるまで、試験を継続するよう計画された Event-driven 試験であった。
主要評価項目	全死因による死亡までの期間
副次評価項目	FEV ₁ 低下率及び心血管系の複合的イベント（治療期間中に発現した心血管系疾患による死亡、心筋梗塞、脳卒中、一過性脳虚血発作及び不安定狭心症）

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100 μ gを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200 μ gを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

結果	有効性： - ITT-E 集団における全死因による死亡までの期間 ITT-E 集団 16,485 例中 16,480 例 (99.97%) の生存状況が確認された。残りの 5 例については、生存が最後に確認された時点で打ち切りとした。死亡例数 (頻度) は、プラセボ群 275 例 (6.7%)、VI/FF 群 246 例 (6.0%) であり、VI/FF 群とプラセボ群の比較において、試験期間中の死亡リスクのハザード比は 0.878 であり、統計学的に有意ではなかった。(95%CI : 0.739, 1.042, $p=0.137$, Cox 比例ハザードモデル)。死因として最も多かったのは、心血管系疾患 (44%)、次いで悪性腫瘍 (23%) であった。 - FEV₁ 低下率 気管支拡張薬投与後の FEV₁ 低下率 (標準誤差) はプラセボ群-46mL/年 (2.5)、VI/FF 群-38mL/年 (2.4) であった。 - 心血管系の複合的イベント 治療期間中の心血管系疾患の複合的イベントの発現例数 (頻度) は、プラセボ群で 173 例 (4.2%)、VI/FF 群 174 例 (4.2%) であり、発現リスクは同様であった。 安全性： 治験薬と関連がある有害事象の発現例数 (頻度) は、VI/FF 群 319 例 (8%)、FF 群 325 例 (8%)、VI 群 234 例 (6%)、プラセボ群 313 例 (8%) であった。いずれかの投与群で 1%以上の発現頻度でみられた治験薬と関連がある有害事象は、慢性閉塞性肺疾患と口腔カンジダ症のみであり、曝露量で調整した慢性閉塞性肺疾患及び口腔カンジダ症の発現例数 (例/100 人・年) は、それぞれ、FF を含む実薬群で 0.5～0.8 及び 0.8～1.0、プラセボ群で 1.4 及び 0.3 であった。 治療期間中に、いずれかの投与群で 1%以上に認められた重篤な有害事象 (死亡を含む) は、慢性閉塞性肺疾患及び肺炎であった。慢性閉塞性肺疾患の曝露量で調整した発現例数 (例/100 人・年) は、プラセボ群 5.4 に比べ VI/FF 群 3.4 で低かった。肺炎の曝露量で調整した発現例数 (例/100 人・年) は、VI/FF 群 2.0、VI 群 1.4、プラセボ群 1.9 であった。 心血管系イベント (SMQ*で高血圧、不整脈、心不全、虚血性心疾患及び中枢神経系出血及び脳血管性疾患) の曝露量で調整した発現頻度 (例/100 人・年) は、VI/FF 群 16.3、FF 群 15.7、VI 群 15.7、プラセボ群 16.4 であり、VI を含む投与群 (VI 群及び VI/FF 群) で上昇は認められなかった。 *SMQ : 事前に設定した MedDRA 標準検索式
----	--

31) 承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験 (H2C113782 試験)

参考文献：Jørgen Vestbo, et al. : Lancet. 2016 ; 387 (10030) : 1817-1826.

海外第Ⅲ相試験 (H2C110946 試験)³²⁾

慢性閉塞性肺疾患の患者 54 例を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、3 期不完全ブロッククロスオーバー試験で、ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) /フルチカゾンフランカルボン酸エステル (VI/FF) 25/50µg (VI/FF 50 群)、25/100µg (VI/FF 100 群) 及び 25/200µg (VI/FF 200 群) 1 日 1 回 28 日間朝吸入投与時の 24 時間の FEV₁ に与える効果をプラセボと比較した。主要評価項目である各 28 日間の治験薬投与期間終了時における投与後 0～24 時間の連続 FEV₁ 加重平均値のベースラインからの変化量について、最小二乗平均値のプラセボ群との差 (95%CI) は、VI/FF 50 群 233mL (179, 287)、VI/FF 100 群 220mL (165, 275)、VI/FF 200 群 236mL (181, 291) であり、VI/FF の全用量群において、プラセボ群と比較して統計学的に有意な差がみられた (いずれも $p<0.001$ 、混合モデル解析)。

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) /フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100µgを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) /フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200µgを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

副次評価項目である投与 28～29 日目の投与後 0～25 時間の連続 FEV₁ について実施した解析では、いずれの時点においてもすべての VI/FF 投与群で、25 時間の効果の持続がみられた。また、調整済平均値ではプラセボ群と比較して 147～301mL の増加がみられ、この増加はいずれの時点においても統計学的に有意であった（いずれも $p < 0.001$ 、混合モデル解析）。投与 29 日目のトラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量について、最小二乗平均値のプラセボ群との差（95%CI）は VI/FF 50 群 211mL（132, 289）、VI/FF 100 群 177mL（97, 257）、VI/FF 200 群 189mL（110, 269）であり、プラセボ群と比較して統計学的な有意差がみられた（いずれも $p < 0.001$ 、混合モデル解析）。治験薬投与期間を通して、治験薬と関連があると判断された有害事象は報告されなかった。

32) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（HZC110946 試験）

参考文献：Boscia JA, et al. : Clin Ther. 2012 ; 34 (8) : 1655-1666. e5.

海外第Ⅲ相試験（HZC113107 試験³³⁾、HZC113109 試験³⁴⁾、HZC112352 試験³⁵⁾）

慢性閉塞性肺疾患患者にビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル（VI/FF）25/100μg、1 日 1 回朝吸入投与時（VI/FF 群）の呼吸機能に対する有効性及び安全性を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（SALM/FP）50/500μg（HZC113107 試験）あるいは 50/250μg（HZC113109 及び HZC112352 試験）、1 日 2 回吸入投与時（SALM/FP 500 群あるいは SALM/FP 250 群）と比較して評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、層別化（サルブタモールに対する可逆性）、12 週間の並行群間比較試験であった。各試験の対象、治験薬の用法及び用量、被験者数を以下に示す。

各試験の対象、治験薬の用法及び用量、被験者数（HZC113109、HZC112352 及び HZC113107 試験）

試験	対象（選択基準）	VI/FF 群	SALM/FP 群	被験者数
HZC113109	前観察期間開始時のサルブタモール投与後の FEV ₁ /FVC 比が 0.70 以下で、前観察期間開始時のサルブタモール投与後における FEV ₁ が予測値の 70% 以下と定義される COPD の現病歴を有し、10 pack-years 以上の喫煙習慣又は喫煙歴を有する 40 歳以上の男女	25/100μg 1 日 1 回	50/250μg 1 日 2 回	519
HZC112352				511
HZC113107	上記の基準に加え、前観察期間開始前の 3 年以内に COPD 治療のために入院、又は経口ステロイド薬もしくは抗生物質による治療を受けたことがある患者		50/500μg 1 日 2 回	528

VI：ビランテロールトリフェニル酢酸塩 FF：フルチカゾンフランカルボン酸エステル

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

FEV₁ 加重平均値（0～24 時間）の変化量において HZC113109 試験では投与群間に有意差が認められた [FEV₁ 加重平均値（0～24 時間）の投与前からの変化量の調整済治療群間差：0.080L（95%CI：0.037, 0.124, $p < 0.001$ ）] が、HZC112352 試験では投与群間に有意差は認められなかった [FEV₁ 加重平均値（0～24 時間）の投与前からの変化量の調整済治療群間差：0.029L（95%CI：-0.022, 0.080, $p = 0.267$ ）]。12 週間の治療期間終了時（投与 84 日目）の 24 時間連続 FEV₁ 加重平均値のベースラインのトラフ FEV₁ 値からの変化量の結果を以下に示す。

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100μgを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200μgを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

投与 84 日目における 24 時間連続 FEV₁ (mL) 加重平均値に関する解析結果

試験		VI/FF 群	SALM/FP 群
HZC113109	投与量 (μg)	25/100	50/250
	n	228	213
	変化量の最小二乗平均値 (SE)	174 (15.3)	94 (15.8)
	変化量の最小二乗平均値の差	80	
	95%信頼区間	37, 124	
	p 値*	<0.001	
HZC112352	投与量 (μg)	25/100	50/250
	n	219	217
	変化量の最小二乗平均値 (SE)	142 (18.2)	114 (18.3)
	変化量の最小二乗平均値の差	29	
	95%信頼区間	-22, 80	
	p 値*	0.267	
HZC113107	投与量 (μg)	25/100	50/500
	n	224	233
	変化量の最小二乗平均値 (SE)	130 (14.8)	108 (14.5)
	変化量の最小二乗平均値の差	22	
	95%信頼区間	-18, 63	
	p 値*	0.282	

VI/FF：ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル

SALM/FP：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

SE：標準誤差

* 共分散分析（ANCOVA）

各試験の治療期間中にみられた治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は、VI/FF 群で 2～4%、SALM/FP 群で 3～7%であり、HZC113107 試験において 2 例以上に発現した治験薬と関連がある有害事象は、VI/FF 群で口腔カンジダ症（2 例、<1%）、SALM/FP 群で口腔カンジダ症（4 例、2%）、中咽頭カンジダ症（2 例、<1%）、HZC113109 試験における治験薬と関連がある有害事象は、VI/FF 群で口腔カンジダ症、膿疱性皮疹、咽頭紅斑、肺塞栓症、咽喉絞扼感、扁桃肥大、動悸、高血糖、筋肉痛、振戦、発熱、血圧上昇（それぞれ 1 例、<1%）、SALM/FP 群で口腔カンジダ症（3 例、1%）、鼻咽喉炎、中咽頭カンジダ症（それぞれ 2 例、<1%）、咽頭紅斑、口腔咽頭痛、心房細動、高血糖、筋攣縮、頭痛、発疹（それぞれ 1 例、<1%）、HZC112352 試験において 2 例以上に発現した治験薬と関連がある有害事象は、VI/FF 群で中咽頭カンジダ症（3 例、1%）、口腔カンジダ症（2 例、<1%）、SALM/FP 群で口腔カンジダ症（6 例、2%）、中咽頭カンジダ症、発声障害、頭痛（それぞれ 3 例、1%）であった。また、治験薬と関連のある重篤な有害事象は、HZC113109 試験の SALM/FP 500 群で心房細動と、HZC112352 試験の VI/FF 群の慢性気管支炎が報告された。

VI/FF 群で慢性気管支炎がみられた症例は、60 歳代の女性で、投与開始 44 日目に慢性気管支炎増悪を発現し、発現 2 日後に医師の診察を受けた。軽度の発熱を伴う頻呼吸、顕著な気管支痙攣及び両側性捻髪音が認められ、臭化イプラトロピウム＋アルブテロール硫酸塩及びブデソニドの治療を受けた。治療後に臨床症状は改善し、プレドニゾロン及びレボフロキサシンの処方を受け帰宅したが、発現 4 日後に症状が悪化し入院した。プレドニゾロン、レボフロキサシン、レボサルブタモール＋イプラトロピウム及びブデソニドによる治療を受け、治験薬は中止した。発現 6 日後に回復した。

33) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（HZC113107 試験）

参考文献：Agusti A, et al. : Eur Respir J. 2014 ; 43 (3) : 763-72.

34) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（HZC113109 試験）

参考文献：Dransfield MT, et al. : Respir Med. 2014 ; 108 (8) : 1171-1179.

35) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（HZC112352 試験）

参考文献：Dransfield MT, et al. : Respir Med. 2014 ; 108 (8) : 1171-1179.

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100μgを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200μgを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

2) 安全性試験

a) 気管支喘息（成人）

海外第Ⅲ相試験（HZA106839 試験）³⁶⁾

気管支喘息患者 503 例を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間比較試験で、フルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）500 μ g 1 日 2 回吸入投与（FP 群）と比較して、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル（VI/FF）25/200 μ g 1 日 1 回吸入投与（VI/FF 200 群）及び VI/FF 25/100 μ g 1 日 1 回吸入投与（VI/FF 100 群）の 52 週間吸入投与の安全性及び忍容性を評価した。

有害事象の概略

	VI/FF		FP 500μg 1 日 2 回 (N=100)
	25/100μg 1 日 1 回 (N=201)	25/200μg 1 日 1 回 (N=202)	
有害事象発現例数 (%)			
治療期間	139 (69)	134 (66)	73 (73)
後観察期間	4 (2)	2 (<1)	2 (2)
治験薬と関連がある有害事象発現例数 ^{注)}	27 (13)	29 (14)	14 (14)
治験中止に至った有害事象発現例数 ^{注)}	5 (2)	3 (1)	6 (6)
重篤な有害事象発現例数 (%)			
前観察期間	0	0	0
治療期間	3 (1)	1 (<1)	7 (7)
後観察期間	1 (<1)	0	0
治験薬と関連がある有害事象発現例数 ^{注)}	0	0	1 (1)
死亡に至った有害事象発現例数	0	0	0

VI：ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして） FF：フルチカゾンフランカルボン酸エステル
FP：フルチカゾンプロピオン酸エステル

注) 治療期間及び後観察期間に認められた有害事象を含めた

いずれかの投与群で 2%以上に認められた治験薬と関連があると判断された有害事象は、口腔カンジダ症（VI/FF 100 群 4%、VI/FF 200 群 3%、FP 500 群 1%）、発声障害（VI/FF 100 群 3%、VI/FF 200 群 1%未満）、期外収縮（VI/FF 100 群 1%未満、VI/FF 200 群 2%）及び咳嗽（VI/FF 100 群 1%、FP 500 群 2%）であった。

治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象は、FP 群の肝炎の 1 例のみであった。

36) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（HZA106839 試験）

参考文献：Busse WW, et al. : Thorax. 2013 ; 68 (6) : 513-520.

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100 μ gを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200 μ gを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

V. 治療に関する項目

国内第Ⅲ相試験（HZA113989 試験）³⁷⁾

目的：日本人の成人気管支喘息患者を対象としてビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル（VI/FF）25/200μg、25/100μg 1日1回、フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）100μg 1日1回、それぞれ長期間（52週間）吸入投与したときの安全性を評価する。

試験デザイン	多施設共同、非対照、並行、非盲検試験								
対象	日本人の気管支喘息患者 243 例								
主な登録基準	<選択基準> ・18歳以上の患者 ・FEV₁が予測値の50%以上である患者 ・外来患者 ・既存の喘息治療：以下の喘息治療薬を前観察期間開始時の少なくとも4週間前から定期使用していること。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>コホート</th><th>既存治療のICS用量</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>コホート A</td><td>低用量のICS/LABA 配合剤（アドエア 100 相当）を使用している、又は ICS（FP 200μg/日相当）+LABA を併用している、又は ICS（FP 400μg/日相当）を使用している（LABA 不使用）患者</td></tr> <tr> <td>コホート B</td><td>中用量のICS/LABA 配合剤（アドエア 250 相当）を使用している、又は ICS（FP 400μg/日相当）+LABA を併用している、又は ICS（FP 800μg/日相当）を使用している（LABA 不使用）患者</td></tr> <tr> <td>コホート C</td><td>低用量のICS（FP 200μg/日相当）を使用している（LABA 不使用）、又は ICS を使用していない患者</td></tr> </tbody> </table> ICS：吸入ステロイド薬 LABA：長時間作用性 β₂ 刺激薬 FP：フルチカゾンプロピオン酸エステル	コホート	既存治療のICS用量	コホート A	低用量のICS/LABA 配合剤（アドエア 100 相当）を使用している、又は ICS（FP 200μg/日相当）+LABA を併用している、又は ICS（FP 400μg/日相当）を使用している（LABA 不使用）患者	コホート B	中用量のICS/LABA 配合剤（アドエア 250 相当）を使用している、又は ICS（FP 400μg/日相当）+LABA を併用している、又は ICS（FP 800μg/日相当）を使用している（LABA 不使用）患者	コホート C	低用量のICS（FP 200μg/日相当）を使用している（LABA 不使用）、又は ICS を使用していない患者
コホート	既存治療のICS用量								
コホート A	低用量のICS/LABA 配合剤（アドエア 100 相当）を使用している、又は ICS（FP 200μg/日相当）+LABA を併用している、又は ICS（FP 400μg/日相当）を使用している（LABA 不使用）患者								
コホート B	中用量のICS/LABA 配合剤（アドエア 250 相当）を使用している、又は ICS（FP 400μg/日相当）+LABA を併用している、又は ICS（FP 800μg/日相当）を使用している（LABA 不使用）患者								
コホート C	低用量のICS（FP 200μg/日相当）を使用している（LABA 不使用）、又は ICS を使用していない患者								
主な除外基準	<前観察期間の除外基準> ・妊娠：妊娠中又は授乳中の女性、あるいは治験期間中に妊娠を希望する女性 ・過去5年以内の気管内挿管を要する喘息エピソード及び/又は高炭酸ガス血症、呼吸停止あるいは低酸素性痙攣を伴う生命を脅かす喘息の病歴がみられる患者 ・肺炎、気胸、無気肺、肺線維症、気管支肺異形成症、慢性気管支炎、肺気腫、慢性閉塞性肺疾患、又は喘息以外の呼吸器異常を合併していた患者 ・前観察期間中の呼吸器感染もしくはその疑いにより、喘息治療の管理を変更した患者、又は治験責任医師により喘息の状態又は治験参加に影響があると判断された患者 ・前観察期間の前12週間以内に経口ステロイド薬を必要とする喘息増悪を起こした患者 ・臨床的に重要な管理されていない症状又は疾患がある患者 ・口腔カンジダ症が臨床的に視認された患者 ・前観察期間の前12週間以内に全身性、経口又は持続性のステロイドを使用した患者 ・喫煙歴：過去3ヵ月以内にタバコ製品を使用していた患者、あるいは10 pack-years 以上に相当する喫煙歴を有した患者 ・前観察期間の12誘導心電図（ECG）検査で、治験責任医師が臨床的に問題と判断する異常が認められた患者 <治療期間開始時の除外基準> ・前観察期間開始時の検査で治験責任医師が臨床的に問題と判断する臨床検査値異常が認められた患者 ・前観察期間中に細菌感染症あるいはウイルス感染が認められ、喘息治療の管理に変更が生じた患者 ・前観察期間中に入院又は救急診療部への受診を必要とする喘息増悪を起こした患者 ・口腔カンジダ症が臨床的に視認された患者								

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100μgを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200μgを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

試験方法	前観察期間終了後、治療中の薬剤に応じて以下の3つのコホートのいずれかに割り当てられ、52週間の治療期間を開始した。 コホート A : VI/FF 25/100 μ g 1 日 1 回 (VI/FF 100 群) コホート B : VI/FF 25/200 μ g 1 日 1 回 (VI/FF 200 群) コホート C : FF 100 μ g 1 日 1 回 (FF 群)
主要評価項目	治療期間 (52 週間) に発現したすべての有害事象の発現頻度
副次評価項目	安全性及び有効性
結果	・ 治療期間における有害事象の発現頻度 治療期間における有害事象の発現頻度は、VI/FF 100 群 93%、VI/FF 200 群 92%、FF 群 84%であった。また、治験薬と関連があると判断された有害事象の発現頻度は、VI/FF 100 群 23% (14 例)、VI/FF 200 群 28% (26 例)、FF 群 18%であった。治療期間に2例以上にみられた治験薬と関連があると判断された有害事象は、VI/FF 100 群で口腔カンジダ症 (3 例、5%)、発声障害 (5 例、8%)、口腔咽頭不快感 (3 例、5%)、VI/FF 200 群で口腔カンジダ症 (13 例、14%)、食道カンジダ症 (2 例、2%)、発声障害 (5 例、5%)、尿中遊離コルチゾール減少 (2 例、2%)、FF 群では口腔カンジダ症 (3 例、3%)、発声障害 (6 例、7%)、味覚異常 (2 例、2%) であった。本治験では死亡例は報告されなかった。 治療期間をとおして発現した重篤な有害事象の発現頻度は、VI/FF 100 群 7%、VI/FF 200 群 8%、FF 群 1%であった。2 例以上にみられた重篤な有害事象は、VI/FF 100 群の睡眠時無呼吸症候群のみであった (2 例、3%)。また、治療期間をとおして発現した治験薬と関連がある重篤な有害事象は、VI/FF 100 群の肺炎の1例 (2%) であった。 肺炎がみられた症例は、70 歳代の男性で、VI/FF 100 群に割付けられた。投与開始 50 日後に中等度の肺炎 (39℃の発熱及び疲労感) を発現した。胸部 X 線で右肺中葉及び右肺上下葉周辺に浸潤影が、胸部 CT では右肺上下葉に浸潤影が確認された。臨床検査で、白血球数 9400/μL (基準値 : 3500-9700) 及び C-反応性蛋白 (CRP) 9.1mg/dL (基準値 : 0.0-0.3) を示した。喀痰検査は陰性で、肺炎連鎖球菌に対する検査も陰性であった。検査の結果、肺炎と診断され入院した。治験薬の投与は継続した。クラリスロマイシン及びピペラシリンナトリウムで治療し、発現 11 日後に軽快した。 ・ 24 時間尿中コルチゾール排泄量 投与 52 週目/中止時の 24 時間尿中コルチゾール排泄量のベースラインからの変化量の幾何平均値は、VI/FF 100 群 0.90、VI/FF 200 群 1.08、FF 群 0.82 であった。 有効性 : ・ 朝及び夜の PEF 値 朝及び夜の PEF は、いずれの投与群においても投与 12 週目に改善が認められ、改善は 52 週間の治療期間を通じて維持された。

37) 承認時評価資料 : 国内第Ⅲ相試験 (HZA113989 試験)

参考文献 : 村木正人 ほか : アレルギー・免疫. 2013 ; 20 (10) : 1496-1511.

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) /フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100 μ gを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) /フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200 μ gを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

b) 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）

国内第Ⅲ相試験（HZC114156 試験）³⁸⁾

目的：日本人慢性閉塞性肺疾患患者を対象として 52 週間の治療期間にビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル（VI/FF）25/100 μ g 及び 25/200 μ g をそれぞれ 1 日 1 回朝吸入投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
対象	慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者 187 例
主な登録基準	<組入れ基準> ・40 歳以上の日本人 ・本邦のガイドラインにおいて COPD と診断されている患者 ・前観察期間開始時に 10 pack-years 以上のタバコの喫煙歴を有する患者 ・重症度 ・サルタノールインヘラー吸入後の FEV₁/FVC が 70%未満であること ・サルタノールインヘラー吸入後の FEV₁が予測値の 80%未満であること
主な除外基準	<前観察期間の除外基準> ・喘息と診断された患者。喘息の既往歴を有する患者は現在 COPD と診断されていれば組入れ対象。 ・前観察期間開始前 4 週間以内に上気道又は下気道感染症（肺炎を含む）に罹患した、あるいは感染が疑われた、もしくは中等度又は重度の COPD の増悪が認められた患者 ・前観察期間開始時の 12 誘導心電図（ECG）検査で、治験責任（分担）医師が臨床的に問題があると判断する異常が認められた患者 <治療期間開始時の除外基準> ・前観察期間開始時又は前観察期間中に、肺炎、中等度又は重度の COPD の増悪が認められた患者 ・前観察期間開始時の検査で、治験責任（分担）医師が臨床的に問題と判断する臨床検査値異常が認められた患者
試験方法	前観察期間終了後、VI/FF 25/100 μ g 群（VI/FF 100 群）、VI/FF 25/200 μ g 群（VI/FF 200 群）のいずれかに 1：2 に無作為化割り付けし、1 日 1 回朝吸入投与を行った。
主要評価項目	治療期間（52 週間）に発現したすべての有害事象の発現頻度
副次評価項目	安全性の副次評価項目 ・肺炎の発現頻度 ・臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） ・24 時間尿中コルチゾール排泄量 ・バイタルサイン ・12 誘導 ECG 検査

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100 μ gを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200 μ gを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

結果	・治療期間における有害事象の発現頻度 治療期間における有害事象の発現例数（頻度）は、VI/FF 100 群で 54 例（90%）、VI/FF 200 群で 115 例（91%）であった。また、治験薬と関連がある有害事象の発現例数（頻度）は、VI/FF 100 群で 12 例（20%）、VI/FF 200 群で 30 例（24%）であった。2 例以上に発現した治験薬と関連がある有害事象は、VI/FF 100 群で発声障害（6 例、10%）及び尿中遊離コルチゾール減少（2 例、3%）、VI/FF 200 群で口腔カンジダ症（10 例、8%）、発声障害（8 例、6%）、肺炎（5 例、4%）、尿中遊離コルチゾール減少（3 例、2%）及び鼻咽頭炎（2 例、2%）であった。 治療期間終了後に VI/FF 200 群の 1 例が多臓器不全のため死亡した。治験責任医師は、本事象は治験薬との関連がないと判断した。 治療期間及び後観察期間をとおして発現した重篤な有害事象の発現例数（頻度）は、VI/FF 100 群で 10 例（17%）、VI/FF 200 群で 23 例（18%）と同程度であった。2 例以上にみられた重篤な有害事象は、VI/FF 100 群で肺炎（3 例、5%）及び慢性閉塞性肺疾患（2 例、3%）、VI/FF 200 群で肺炎（8 例、6%）、慢性閉塞性肺疾患（3 例、2%）、胃癌及び脱水（各 2 例、2%）であった。このうち、治験薬と関連がある重篤な有害事象は、VI/FF 100 群で気管支肺炎 1 例、VI/FF 200 群で慢性閉塞性肺疾患及び肺炎、肺真菌症の各 1 例であった。 VI/FF 100 群で気管支肺炎がみられた症例は、70 歳代の男性で、投与開始 244 日後に重度の気管支肺炎を発現した。発現 3 日後に受診し、胸部 X 線で右肺上葉に浸潤がみられた。喀痰培養では肺炎球菌陽性、尿検査では肺炎球菌抗原陽性を示した。その後、救急搬送され、肺炎と診断されて入院した（その後気管支肺炎と診断）。治験薬の投与は継続した。抗生物質で治療し事象は回復、発現 18 日後に退院した。 ・肺炎 VI/FF 100 群では 6 例のうち胸部 X 線検査を実施した 5 例すべてに浸潤が認められ、4 例が重篤な有害事象として報告された。VI/FF 200 群では、19 例のうち胸部 X 線検査を実施した 18 例すべてに浸潤が認められ、9 例が重篤な有害事象としても報告された。最初の「肺炎」の発現までの期間に特徴は認められなかった。 ・臨床検査 治療期間をとおして、検査値に明らかな変動がみられた臨床検査項目は両群ともなかった。 ・24 時間尿中コルチゾール排泄量 投与 52 週目における尿中コルチゾール排泄量のベースラインからの変化量（nmol/24h）の幾何平均値は、VI/FF 100 群 0.8862、VI/FF 200 群 0.8593 であり、特記すべき変化は両群ともにみられなかった。 ・バイタルサイン バイタルサインは、坐位血圧（収縮期・拡張期）・坐位脈拍数ともに、治療期間中に特記すべき変動はみられなかった。 ・12 誘導 ECG 検査 12 誘導 ECG は、治療期間において両群とも前観察期間開始時とほとんど変化はみられず、臨床的に重要な異常がみられたのは、VI/FF 100 群では投与 52 週目に 1 例、VI/FF 200 群では投与 12 週目及び投与 52 週目に各 1 例のみであった。 本試験のその他の評価項目の結果のうち、本剤の添付文書に記載されている VI/FF 100 群の FEV₁ の結果について記載する。 投与 4 週目、24 週目、52 週目/中止時における VI/FF 100 群の FEV₁ のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）はそれぞれ 0.087L（0.1677）、0.051L（0.1593）、0.062L（0.1682）であり、治験期間を通し FEV₁ の改善が維持された。
----	--

38) 承認時評価資料：国内第Ⅲ相試験（HZC114156 試験）
参考文献：南方良章 ほか：呼吸. 2013；32（10）：956-967.

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100μgを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200μgを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

c) HPA-axis 機能に及ぼす影響

海外第Ⅲ相試験（HZA106851 試験）³⁹⁾

気管支喘息患者 185 例を対象とした 6 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ・実薬対照、並行群間比較試験で、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル 25/100 μ g 1 日 1 回吸入投与（VI/FF 100 群）及び 25/200 μ g 1 日 1 回吸入投与（VI/FF 200 群）の HPA-axis 系に対する効果をプラセボ（プラセボ群）及びプレドニゾロン（プレドニゾロン群）と比較した。6 週間の治療期間終了時における血清中コルチゾール（0～24 時間）の加重平均値のベースラインとの幾何平均比について、プラセボ群との比較（95%CI）は、VI/FF 100 群 0.99（0.87, 1.12）、VI/FF 200 群 0.97（0.86, 1.10）、プレドニゾロン群 0.34（0.28, 0.41）であり、各 VI/FF 群対プラセボ群の幾何平均比の両側 95%CI の下限は、事前に定義した非劣性の限界値 0.8 を上回っていたことから非劣性が認められた（共分散分析（ANCOVA））。プレドニゾロン群は、プラセボ群と比較してベースラインに対する血清中コルチゾールの加重平均値の幾何平均比が有意に減少し、HPA-axis 機能を評価するためのモデルが薬効を検出するのに十分な感度を有することが示された。24 時間尿中コルチゾール排泄量のベースラインに対する比も、プラセボ群と VI/FF 群の間に有意な差は認められなかったが、プレドニゾロン群とプラセボ群の間では有意な差が認められた（ $p < 0.001$ 、共分散分析（ANCOVA））。

4 例で治験薬と関連があると判断された有害事象が報告された。内訳は、薬疹（プラセボ群）、咽喉刺激感（VI/FF 100 群）、発声障害、動悸及び中咽頭カンジダ症（VI/FF 200 群）であった。治験薬と関連がある重篤な有害事象の報告はなかった。

39) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（HZA106851 試験）

参考文献：Allen A, et al. : Clin Respir J. 2013 ; 7 (4) : 397-406.

海外第Ⅲ相試験（HZA107118 試験）¹⁴⁾

5～11 歳の小児喘息患者 111 例（平均 8.4 歳、男児 61 例、女児 50 例）を対象とした 6 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験で、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 50 μ g（FF 群）又はプラセボ（プラセボ群）を 1 日 1 回朝吸入投与したときの視床下部-下垂体-副腎皮質系に対する影響を評価した。

主要な解析対象集団とした血清コルチゾール集団（104 例）において、主要評価項目である 6 週間の治療期間終了時の 24 時間血清コルチゾール加重平均値のベースラインからの変化量（比として示す）において、FF 群（53 例）のプラセボ群（51 例）に対する幾何平均比は 0.93（95%CI : 0.8096, 1.0620）であり、95%CI の下限値が事前に規定した非劣性マージンの 0.80 を上回ったことから、FF50 μ g 1 日 1 回投与のプラセボに対する非劣性が示された（共分散分析（ANCOVA））。

治験薬と関連があると判断された有害事象として、試験期間中にプラセボ群で胃炎が 1 例報告された。

14) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（HZA107118 試験）

参考文献：Bareille P, et al. : Allergy Asthma Clin Immunol. 2020 ; 16 : 11.

小児に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステルを、12歳以上の小児には25/100 μ g、5歳以上12歳未満の小児には25/50 μ gを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与、ならびにフルチカゾンフランカルボン酸エステル単剤の吸入製剤の小児気管支喘息患者への投与は承認されていない。

d) 成長に及ぼす影響

海外第Ⅲ相試験（HZA107112 試験）¹⁵⁾

5～11 歳の小児喘息患者 60 例（平均 8.7 歳、男児 36 例、女児 24 例）を対象とした 2 週間の単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー試験で、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 50 μ g（FF 群）又はプラセボ（プラセボ群）を 1 日 1 回夕方吸入投与したときの短期的な下肢の伸長に及ぼす影響を knemometry を用いて評価した。

成長の解析における主要な解析対象集団とした Growth 集団（58 例）において、主要評価項目である knemometry で測定した下肢伸長率の最小二乗平均値は、FF 群 0.312mm/週、プラセボ群 0.364mm/週であった。モデルで調整した伸長率の最小二乗平均値の群間差は-0.052mm/週（95%CI：-0.122, 0.018）であり、95%CI の下限値が事前に設定した非劣性マージンの-0.20mm を上回ったことから、FF50 μ g 1 日 1 回投与のプラセボに対する非劣性が示された（共分散分析（ANCOVA））。

治験薬と関連があると判断された有害事象は認められなかった。

15) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（HZA107112 試験）

参考文献：Wolthers OD, et al. : Clin Ther. 2017 ; 39 (6) : 1191-1199.

海外第Ⅳ相試験（HZA114971 試験）⁴⁰⁾

思春期前の小児喘息患者 477 例（平均 6.2 歳、男児 299 例、女児 178 例）を対象とした 52 週間の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験で、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 50 μ g（FF 群）又はプラセボ（プラセボ群）を 1 日 1 回朝吸入投与したときの 1 年間の成長速度に対する影響を評価した。

成長の解析における主要な解析対象集団とした Growth 集団（457 例）において、主要評価項目である身長計で測定した治療期間中（治験薬投与中及び投与中止後）の成長速度の最小二乗平均値は、FF 群 5.905cm/年、プラセボ群 6.065cm/年であり、群間差は-0.160cm/年（95%CI：-0.462, 0.142）であった（共分散分析（ANCOVA））。

全試験期間中、治験薬と関連があると判断された有害事象が FF 群で 2 例 4 件（腹痛、便秘、中咽頭カンジダ症、食欲減退）報告された。死亡例、治験薬と関連がある重篤な有害事象は認められなかった。

40) 承認時参考資料：海外第Ⅳ相試験（HZA114971 試験）

参考文献：Bareille P, et al. : Pediatr Pulmonol. 2023 ; 58 (12) : 3487-3497.

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

小児に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステルを、12歳以上の小児には25/100 μ g、5歳以上12歳未満の小児には25/50 μ gを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与、ならびにフルチカゾンフランカルボン酸エステル単剤の吸入製剤の小児気管支喘息患者への投与は承認されていない。

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

気管支喘息患者を対象とした使用成績調査（終了）⁴¹⁾

試験の目的	気管支喘息と診断され、本剤（レルベア 100、200）が初めて処方された患者を対象として、使用実態下にて、本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集、評価する。									
調査方式	中央登録方式									
症例数	安全性解析対象症例：835 例、有効性解析対象症例：740 例									
調査期間等	調査期間：2013 年 12 月～2014 年 11 月 観察期間：本剤投与開始後 12 週間									
主な試験結果	安全性 安全性解析対象症例 835 例中 42 例（5.0％）に副作用が認められた。 本調査において発現した副作用一覧は、「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 8. 副作用 （2）その他の副作用」の項◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧参照。 有効性 有効性解析対象症例 740 例における調査担当医師の総合的評価に基づく有効症例の割合※は 94.6％（700/740 例）であり、ACT スコアの変化は下表のとおりであった。 <table><caption>使用成績調査における ACT スコアの変化</caption><tr><th></th><th>症例数</th><th>ACT スコア（平均値±標準偏差）</th></tr><tr><td>投与開始時</td><td>646</td><td>16.9±4.4</td></tr><tr><td>12 週間又は中止時</td><td>646</td><td>22.0±3.3</td></tr></table> ※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）までの自覚症状の経過、臨床症状の経過、ACT スコアの推移等を総合的に評価した上で、「有効」、「無効」及び「判定不能」で判定した。「判定不能」は有効性解析対象外とし、有効症例割合は有効性解析対象における割合とした。		症例数	ACT スコア（平均値±標準偏差）	投与開始時	646	16.9±4.4	12 週間又は中止時	646	22.0±3.3
	症例数	ACT スコア（平均値±標準偏差）								
投与開始時	646	16.9±4.4								
12 週間又は中止時	646	22.0±3.3								

41) 再審査報告書（2022 年 12 月 21 日）

参考文献：相良博典 ほか：Therapeutic Research. 2015；36（5）：455-467.

気管支喘息患者を対象とした特定使用成績調査 I（終了）⁴¹⁾

試験の目的	気管支喘息と診断され、本剤（レルベア 100、200）が初めて処方された患者で、長期使用が想定される患者を対象として、使用実態下にて、本剤の長期使用における安全性及び有効性に関する情報を収集、評価する。																					
調査方式	中央登録方式																					
症例数	安全性解析対象症例：1171 例、有効性解析対象症例：1050 例																					
調査期間等	調査期間：2014 年 8 月～2017 年 4 月 観察期間：本剤投与開始後 1 年																					
主な試験結果	安全性 安全性解析対象症例 1171 例中 76 例（6.5％）に副作用が認められた。 本調査において発現した副作用一覧は、「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 8. 副作用 （2）その他の副作用」の項◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧参照。 有効性 有効性解析対象症例 1050 例における有効症例の割合※は 95.4％（1002/1050 例）であり、ACT スコアの推移は下表のとおりであった。 <table><tr><th colspan="3">特定使用成績調査Ⅰにおける ACT スコアの推移</th></tr><tr><th></th><th>症例数</th><th>ACT スコア（平均値±標準偏差）</th></tr><tr><td>投与開始時</td><td>781</td><td>19.6±4.6</td></tr><tr><td>3 ヶ月後</td><td>652</td><td>22.4±3.2</td></tr><tr><td>6 ヶ月後</td><td>590</td><td>22.4±3.3</td></tr><tr><td>12 ヶ月後</td><td>513</td><td>22.6±3.2</td></tr><tr><td>観察終了又は中止時</td><td>781</td><td>22.5±3.3</td></tr></table> ※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）までの自覚症状の経過、臨床症状の経過、ACT スコアの推移等を総合的に評価した上で、「有効」、「無効」及び「判定不能」で判定した。「判定不能」は有効性解析対象外とし、有効症例割合は有効性解析対象における割合とした。	特定使用成績調査Ⅰにおける ACT スコアの推移				症例数	ACT スコア（平均値±標準偏差）	投与開始時	781	19.6±4.6	3 ヶ月後	652	22.4±3.2	6 ヶ月後	590	22.4±3.3	12 ヶ月後	513	22.6±3.2	観察終了又は中止時	781	22.5±3.3
特定使用成績調査Ⅰにおける ACT スコアの推移																						
	症例数	ACT スコア（平均値±標準偏差）																				
投与開始時	781	19.6±4.6																				
3 ヶ月後	652	22.4±3.2																				
6 ヶ月後	590	22.4±3.3																				
12 ヶ月後	513	22.6±3.2																				
観察終了又は中止時	781	22.5±3.3																				

41) 再審査報告書（2022 年 12 月 21 日）

参考文献：相良博典 ほか：Therapeutic Research. 2018；39（11）：935-952.

COPD 患者を対象とした特定使用成績調査Ⅱ（終了）⁴¹⁾

試験の目的	COPD（慢性気管支炎・肺気腫）と診断され、本剤（レルベア 100）が初めて処方された患者（ただし、喘息合併患者で、喘息治療のために本剤を使用した経験のある患者を除く）を対象として、使用実態下にて、本剤の長期使用における安全性及び有効性に関する情報を収集、評価する。															
調査方式	中央登録方式															
症例数	安全性解析対象症例：968 例、有効性解析対象症例：889 例															
調査期間等	調査期間：2017 年 8 月～2020 年 7 月 観察期間：本剤投与開始後 1 年															
主な試験結果	安全性 安全性解析対象症例 968 例中 43 例（4.4％）に副作用が認められた。 本調査において発現した副作用一覧は、「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用（2）その他の副作用」の項◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧参照。 有効性 有効性解析対象症例 889 例における有効症例の割合※は 89.3％（794/889 例）であり、CAT スコアの推移は下表のとおりであった。 <table><tr><th colspan="3">特定使用成績調査Ⅱにおける CAT スコアの推移</th></tr><tr><th></th><th>症例数</th><th>CAT スコア（平均値±標準偏差）</th></tr><tr><td>投与開始時</td><td>330</td><td>16.3±8.7</td></tr><tr><td>3 ヶ月後</td><td>270</td><td>13.5±8.3</td></tr><tr><td>1 年後又は中止・終了時</td><td>330</td><td>12.6±8.1</td></tr></table> ※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）までの自覚症状の経過、臨床症状の経過、COPD の増悪、呼吸機能検査値の推移、CAT スコアの推移等を総合的に評価した上で、「有効」、「無効」及び「判定不能」で判定した。「判定不能」は有効性解析対象外とし、有効症例割合は有効性解析対象における割合とした。	特定使用成績調査Ⅱにおける CAT スコアの推移				症例数	CAT スコア（平均値±標準偏差）	投与開始時	330	16.3±8.7	3 ヶ月後	270	13.5±8.3	1 年後又は中止・終了時	330	12.6±8.1
特定使用成績調査Ⅱにおける CAT スコアの推移																
	症例数	CAT スコア（平均値±標準偏差）														
投与開始時	330	16.3±8.7														
3 ヶ月後	270	13.5±8.3														
1 年後又は中止・終了時	330	12.6±8.1														

41) 再審査報告書（2022 年 12 月 21 日）

参考文献：坂田佳奈江 ほか：Therapeutic Research. 2022；43（7）：585-599.

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

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

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

サルメテロールキシナホ酸塩、ホルモテロールフマル酸塩水和物、インダカテロール

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

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

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

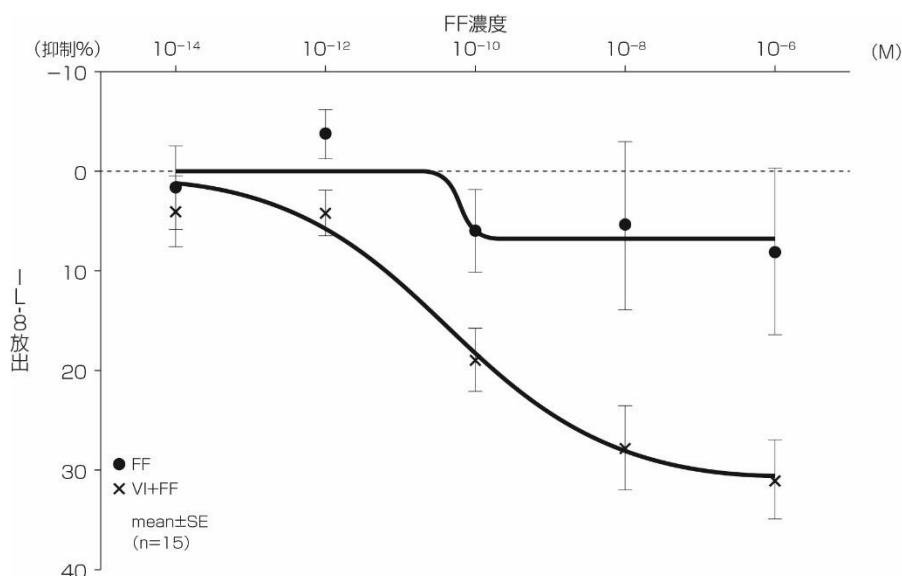
作用部位：肺・気道局所

作用機序：ビランテロール/フルチカゾンフランカルボン酸エステルは、長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）であるビランテロールトリフェニル酢酸塩と吸入ステロイド薬（ICS）であるフルチカゾンフランカルボン酸エステルとの配合吸入用散剤である。一般に、 β_2 刺激薬は β_2 受容体に結合し、アデニル酸シクラーゼを活性化して細胞内サイクリック AMP（cAMP）を増加させる。その結果、プロテインキナーゼ A（PKA）が活性化し、気管平滑筋の弛緩作用等の薬理作用を示すと考えられている。また、一般に、ステロイドは細胞質内のグルココルチコイド受容体に結合し、複合体を形成し活性化する。受容体複合体は核内へ移行し、DNA 上のグルココルチコイド応答性エレメントに結合し、標的となる遺伝子転写を促進又は抑制する。その結果、炎症に関与するケミカルメディエータ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^{42), 43)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ビランテロール/フルチカゾンフランカルボン酸エステル（*in vitro*）：

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



VI：ビランテロール 10⁻⁸M FF：フルチカゾンフランカルボン酸エステル 10⁻¹⁴～10⁻⁶M
ヒト末梢血単核細胞の TNF α 誘発 IL-8 放出に対するフルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールの併用効果

2) ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

a) ヒト β_2 受容体選択性 (*in vitro*)

ビランテロールトリフェニル酢酸塩、サルメテロール、インダカテロール及びホルモテロールの β_2 受容体選択性を、ヒト β_1 、 β_2 又は β_3 受容体を安定発現させた CHO 細胞株における cAMP 産生作用を指標に比較検討した。ビランテロールトリフェニル酢酸塩の β_2 受容体刺激による cAMP 産生作用の pEC₅₀ は 10.4 であり、インダカテロール (9.5) 及びサルメテロール (9.8) より有意に高かった (P<0.0001)。ヒト β_1 及び β_3 受容体と比較したときのビランテロールトリフェニル酢酸塩のヒト β_2 受容体に対する選択性はそれぞれ 2425 及び 1027 であり、インダカテロール (16、20) 及びホルモテロール (149、59) より有意に高かった (p<0.0001)。

b) 気管支拡張作用 (*in vitro*)

ヒト剖検肺より作製した気管支灌流標本の PGF₂ α 誘発の収縮反応に対して、ビランテロールは強力な弛緩作用を示し、その pEC₅₀ は 7.74 (EC₅₀：18nM) であった (イソプレナリンの約 5 倍、ホルモテロールの約 1/4 の効力)。

モルモットの摘出気管灌流標本の電気刺激誘発収縮反応に対して弛緩作用を示し、その pEC₅₀ は 7.87 (EC₅₀：13nM) であった (イソプレナリン、サルメテロール及びサルブタモールと同程度、ホルモテロールの約 1/30 の効力)。

c) 気管支弛緩作用 (*in vivo*)

モルモットにビランテロール酢酸塩を噴霧投与し、投与 30 分後にヒスタミンを噴霧して気管支収縮を誘発し呼吸機能を測定したときに、ビランテロールはヒスタミン誘発気管支収縮を用量依存的に抑制し、その EC₆₀ は噴霧投与の薬液濃度として 9 $\times$ 10⁻⁶M であり、サルメテロールと同程度であった。

3) フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

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

ヒト肺組織のサイトゾル分画を用いて ³H-フルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF)、³H-フルチカゾンプロピオン酸エステル (FP) 又は ³H-デキサメタゾンの結合試験を行い、それぞれの解離定数を算出し、デキサメタゾンのグルココルチコイド受容体への親和性を 100 とした場合の相対的受容体親和性を求めた。その結果、FF はヒト GR に対して高い結合親和性を示し、その親和性は FP の約 1.7 倍、デキサメタゾンの約 30 倍であった⁴⁴⁾。

b) 抗原誘発好酸球浸潤の抑制作用 (*in vivo*)

ラットにおける卵白アルブミン誘発肺好酸球増加症モデルにおいて、フルチカゾンフランカルボン酸エステルは気管内投与により気管内への抗原誘発好酸球浸潤を抑制した⁴⁵⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

1) ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

a) 作用発現時間 (*in vitro*)

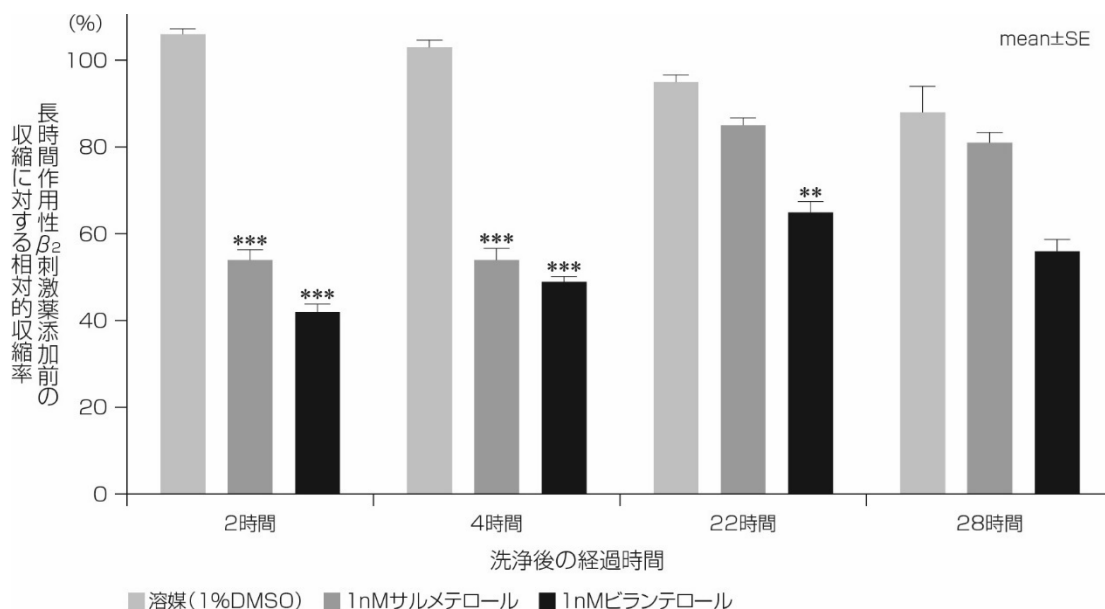
ヒト剖検肺より作製した気管支灌流標本の PGF2 α 誘発の収縮反応に対してビランテロールの抑制作用の発現は OT₅₀* が 8 分と早く、イソプレナリン及びホルモテロールと明らかな差はみられなかった。

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

b) 作用持続時間

i) (*in vitro*)

ヒト肺切片をビランテロール又はサルメテロール (1nM) で 1 時間インキュベートしたのち洗浄し、薬剤非存在下でさらにインキュベートを継続して、洗浄の 2、4、22 及び 28 時間後にカルバコールで収縮させたときに、ビランテロールの収縮抑制作用はサルメテロールより持続し、22 時間後においても約 30% の有意な収縮抑制作用を示した⁴⁶⁾。



n≥4(異なる4名の健康被験者から採取) Student's unpaired t-test **: p<0.01, ***: p<0.0001 (vs 溶媒群)

ヒト肺切片のカルバコール収縮に対するビランテロール及びサルメテロールの弛緩作用の持続性

ii) (*in vivo*)

モルモットに EC₉₀ に相当する薬液濃度のビランテロール酢酸塩を噴霧投与し、24 時間後までの複数の時点でヒスタミン投与及び呼吸機能測定を行ったときに、ヒスタミン誘発気管支収縮に対するビランテロールの抑制作用はサルメテロールと同様に投与 18 時間後まで持続した。

2) フルチカゾンフランカルボン酸エステル (*in vitro*) :

ヒトⅡ型肺胞上皮細胞株をフルチカゾンフランカルボン酸エステル及び IL-1 β とともに 37℃で 4 時間インキュベートし、細胞が産生する GM-CSF を ELISA で測定したときに、フルチカゾンフランカルボン酸エステルは IL-1 β 誘発 GM-CSF 産生を強力に抑制し (IC₅₀ : 0.009nM)、その作用は細胞を洗浄しフルチカゾンフランカルボン酸エステルを除去した 12 時間後においても持続した。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

血漿中ビランテロール及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル濃度の測定は、高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（HPLC-MS/MS）法で行った。

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

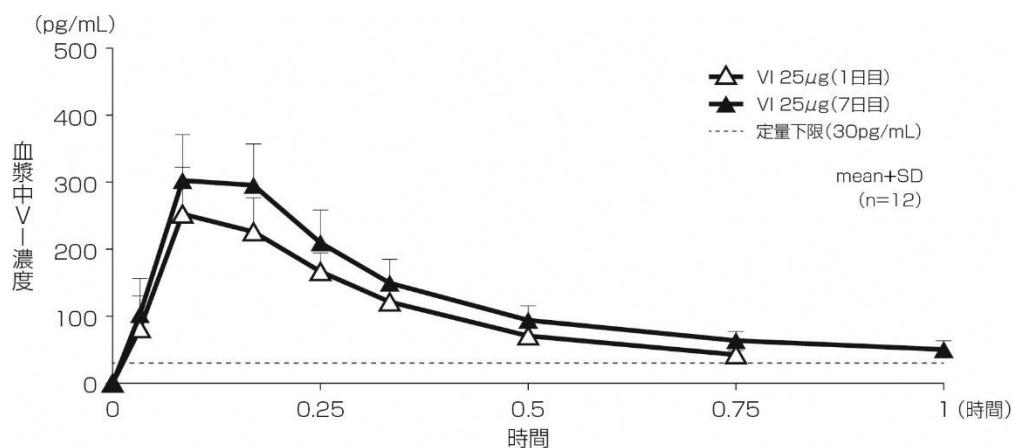
日本人健康成人男性 12 例にビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）25 μ g を単回及び 1 日 1 回 7 日間反復吸入投与（第 1 日目及び第 7 日目は空腹時投与）したときのビランテロールの最高血漿中濃度（ C_{max} ）はそれぞれ 253.7pg/mL 及び 310.4pg/mL（幾何平均値）であった。血漿中ビランテロールの最高血漿中濃度到達時間（ t_{max} ）は 5～10 分（中央値）であった。その後、血漿中ビランテロール濃度は投与後 6 時間には、全被験者で定量下限（30pg/mL）未満となった²⁰⁾。

日本人健康成人男性に VI 25 μ g を単回及び 1 日 1 回 7 日間反復吸入投与したときの血漿中 VI の薬物動態パラメータ

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

幾何平均値（95%信頼区間）、12 例

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



日本人健康成人男性に VI 25 μ g を単回及び 1 日 1 回 7 日間反復吸入投与したときの血漿中 VI 濃度推移
（平均値＋標準偏差、12 例）

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100 μ gを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200 μ gを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

VII. 薬物動態に関する項目

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

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

日本人健康成人男性に FF 200～800 μ g を単回吸入投与したときの血漿中 FF の薬物動態パラメータ（第 1 日目）

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

幾何平均値（95%信頼区間）、12 例

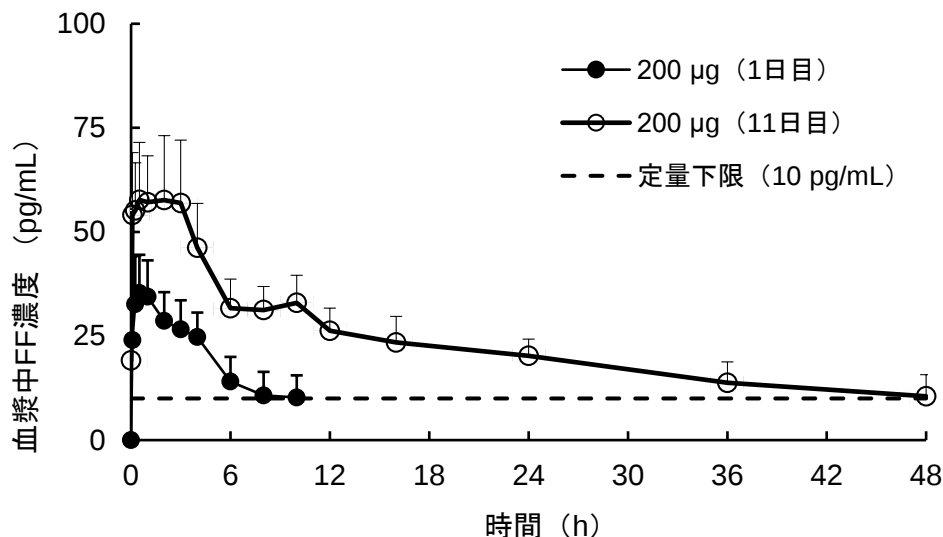
注 1) 中央値（範囲）、注 2) AUC_{0-t}：投与 0 時間から最終測定時点の AUC

日本人健康成人男性に FF 200～800 μ g を 1 日 1 回 7 日間反復吸入投与したときの血漿中 FF の薬物動態パラメータ（第 11 日目：反復投与 7 日目）

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

幾何平均値（95%信頼区間）、12 例

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



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

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100 μ gを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200 μ gを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

ビランテロールトリフェニル酢酸塩/フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

日本人健康成人男性 16 例にビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル 50/800 μ g を単回吸入投与したときの血漿中ビランテロール及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルの薬物動態パラメータは以下のとおりである。血漿中ビランテロール及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル濃度は、それぞれ投与後 5 分及び 2 時間（中央値）までに $C_{\max}$ に達した⁴⁷⁾。

日本人健康成人男性に VI/FF 50/800 μ g を単回吸入投与したときの血漿中 VI 及び FF の薬物動態パラメータ

測定薬物	$C_{\max}$ (pg/mL)	$t_{\max}$ (h) 注 1)	AUC _{0-t} (pg・h/mL)
VI	424 (351, 512)	0.08 (0.08–0.08)	223 (177, 280)
FF	71.4 (58.0, 88.0)	2.00 (0.08–4.00)	1015 (627, 1643)

幾何平均値（95%信頼区間）、16 例

注 1) 中央値（範囲）

2) 成人気管支喘息患者

成人気管支喘息患者にビランテロールトリフェニル酢酸塩/フルチカゾンフランカルボン酸エステル又はフルチカゾンフランカルボン酸エステルを反復吸入投与したときの曝露量の推定値（母集団薬物動態解析）は以下のとおりである。

成人気管支喘息患者に VI/FF 又は FF を反復吸入投与したときの血漿中の VI 及び FF の曝露量
（母集団薬物動態解析による推定値）

投与量 (μ g)	VI			FF		
	例数	$C_{\max}$ (pg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (pg・h/mL)	例数	$C_{\max}$ (pg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (pg・h/mL)
日本人						
VI/FF 25/100	14	113.3 (38.7, 243.7)	139.1 (117.2, 159.0)	14	18.0 (11.8, 26.1)	348.6 (214.7, 510.8)
VI/FF 25/200	13	144.9 (63.4, 236.1)	146.1 (119.4, 168.0)	13	42.4 (28.2, 59.7)	605.1 (489.2, 871.8)
白人						
VI/FF 25/100	660	42.2 (39.7, 44.9)	165.7 (160.2, 171.4)	492	15.2 (14.9, 15.6) 注 1)	232.2 (226.0, 238.5) 注 1)
VI/FF 25/200				471	30.0 (29.1, 30.8) 注 1)	471.6 (459.0, 484.2) 注 1)

幾何平均値（95%信頼区間）

注 1) VI/FF 又は FF 単剤投与群から算出

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100 μ gを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200 μ gを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

VII. 薬物動態に関する項目

3) 5 歳以上 12 歳未満の小児気管支喘息患者

5 歳以上 12 歳未満の小児気管支喘息患者にビランテロールトリフェニル酢酸塩/フルチカゾンフランカルボン酸エステル、ビランテロールトリフェニル酢酸塩又はフルチカゾンフランカルボン酸エステルを反復吸入投与したときの曝露量の推定値（母集団薬物動態解析）は以下のとおりである。

5 歳以上 12 歳未満の小児気管支喘息患者に VI/FF、VI 又は FF を反復吸入投与したときの
血漿中の VI 及び FF の曝露量（母集団薬物動態解析による推定値）

	VI 25µg			FF 50µg		
	例数	C _{max} (pg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (pg・h/mL)	例数	C _{max} (pg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (pg・h/mL)
日本人	5	72.8 (47.1, 112.5) 注1)	81.9 (79.8, 84.1) 注1)	4	15.8 (13.2, 18.9) 注1)	134.6 (110.3, 164.4) 注1)
白人	95	100 (84, 119.1) 注2)	82 (80.2, 83.8) 注2)	39	11.5 (10.2, 13) 注1)	95 (81.7, 110.5) 注1)

幾何平均値（95%信頼区間）

注 1) VI 又は FF の単剤投与群から算出

注 2) VI/FF 又は VI 単剤投与群から算出

4) COPD 患者

COPD 患者にビランテロールトリフェニル酢酸塩/フルチカゾンフランカルボン酸エステルを反復吸入投与したときの曝露量の推定値（母集団薬物動態解析）は以下のとおりである。

COPD 患者に VI/FF を反復吸入投与したときの血漿中の VI 及び FF の曝露量（母集団薬物動態解析による推定値）

投与量 (µg)	VI			FF		
	例数	C _{max} (pg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (pg・h/mL)	例数	C _{max} (pg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (pg・h/mL)
日本人						
VI/FF 25/100	11	60.7 (28.9, 97.0)	262.3 (174.1, 384.0)	11	17.1 (8.3, 36.6)	255.2 (151.4, 422.5)
白人						
VI/FF 25/100	280	41.7 (17.4, 85.5)	257.0 (147.8, 500.3)	298	11.6 (4.3, 30.9)	179.3 (82.3, 363.7)

幾何平均値（95%信頼区間）

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

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

その他の併用薬の影響については「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

以下の薬物速度論的パラメータの推定には、母集団薬物動態解析を用いた。（「3. 母集団（ポピュレーション）解析」の項参照）

(2) 吸収速度定数

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：
該当資料なし

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：
成人気管支喘息患者：0.0518/h
COPD 患者：0.0523/h

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

見かけの全身クリアランス（CL/F）は以下のとおりであった。

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：
成人気管支喘息患者：134L/h
COPD 患者：94.6L/h

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：
成人気管支喘息患者：183L/h
COPD 患者：230L/h

(5) 分布容積

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：
＜外国人のデータ＞

外国人の健康成人被験者 16 例にビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）55μg を静脈内投与したときの定常状態でのビランテロールの分布容積は 165L（幾何平均値）であった⁴⁸⁾。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：
＜外国人のデータ＞

外国人の健康成人被験者 16 例にフルチカゾンフランカルボン酸エステル 250μg を静脈内投与したときの定常状態での分布容積は 661L（幾何平均値）であった⁴⁸⁾。

(6) その他

該当資料なし

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100μgを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200μgを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

成人喘息患者

成人喘息患者及び健康成人被験者 1295 例（日本人を含む）から得られたデータを用いた母集団薬物動態解析を実施した。

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

ビランテロールトリフェニル酢酸塩の薬物動態は、0 次吸収及び 1 次消失を有する 3-コンパートメントモデルで記述された。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

フルチカゾンフランカルボン酸エステルの薬物動態は、1 次吸収及び 1 次消失を有する 2-コンパートメントモデルで記述された。

5 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

小児喘息患者 142 例（日本人を含む）から得られたデータを用いた母集団薬物動態解析を実施した。ビランテロールトリフェニル酢酸塩の薬物動態は、0 次吸収及び 1 次消失を有する 2-コンパートメントモデルで記述された。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

小児喘息患者 301 例（日本人を含む）から得られたデータを用いた母集団薬物動態解析を実施した。フルチカゾンフランカルボン酸エステルの薬物動態は、1 次吸収及び 1 次消失を有する 1-コンパートメントモデルで記述された。

COPD 患者

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

COPD 患者及び健康成人被験者 1167 例（日本人を含む）から得られたデータを用いた母集団薬物動態解析を実施した。ビランテロールトリフェニル酢酸塩の薬物動態は 0 次吸収を有する 3-コンパートメントモデルで記述された。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

COPD 患者及び健康成人被験者 1307 例から得られたデータを用いた母集団薬物動態解析を実施した。フルチカゾンフランカルボン酸エステルの薬物動態は 1 次吸収及び 1 次消失を有する 2-コンパートメントモデルで記述された。

(2) パラメータ変動要因

成人喘息患者

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

CL/F 及び V1/F に対する試験、V1/F に対する人種が有意な共変量であった。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

CL/F に対して人種のみが有意な共変量であった。

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100 μ gを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200 μ gを1日1回吸入投与である。小児に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステルを、12歳以上の小児には25/100 μ g、5歳以上12歳未満の小児には25/50 μ gを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与、ならびにフルチカゾンフランカルボン酸エステル単剤の吸入製剤の小児気管支喘息患者への投与は承認されていない。

5 歳以上 12 歳未満の小児喘息患者

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

性別、年齢、人種及びその他の評価した共変量において、薬物動態パラメータに対して有意な共変量は認められなかった。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

性別、年齢、人種及びその他の評価した共変量において、薬物動態パラメータに対して有意な共変量は認められなかった。

COPD 患者

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

CL/F に対する年齢、体重及び試験並びに V1/F に対する年齢、喫煙の有無、性別及び試験が有意な共変量であった。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

CL/F に対して人種のみが有意な共変量であった。

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

＜外国人のデータ＞

外国人の健康成人被験者 16 例にビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100/800 μ g を吸入投与したときのビランテロール及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルの絶対的バイオアベイラビリティは、それぞれ 27.3% 及び 15.2% であった⁴⁸⁾。なお、ビランテロール及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルの経口バイオアベイラビリティは、それぞれ約 2% 未満及び 1.26% であった。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考＞

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

有色ラットに ¹⁴C-ビランテロール α -フェニルケイ皮酸塩 350 μ g/kg を単回静脈内投与したときの投与 15 分及び 6 時間後の脳及び脊髄での放射能は血液中よりも低く、投与 1 日後には定量限界未満となった。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

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

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル 25/100 μ g を 1 日 1 回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル 25/200 μ g を 1 日 1 回吸入投与である。小児に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステルを、12 歳以上の小児には 25/100 μ g、5 歳以上 12 歳未満の小児には 25/50 μ g を 1 日 1 回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与、ならびにフルチカゾンフランカルボン酸エステル単剤の吸入製剤の小児気管支喘息患者への投与は承認されていない。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

該当資料なし

<参考>

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

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

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

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

血球移行

ビランテロール（ $50\sim 500\text{ng/mL}$ ）及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル（ $0.2\sim 5\text{ng/mL}$ ）のヒト血液／血漿比は、それぞれ $0.73\sim 0.81$ 及び $0.55\sim 0.67$ であった（*in vitro* 試験）。

(6) 血漿蛋白結合率

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

6. 代謝

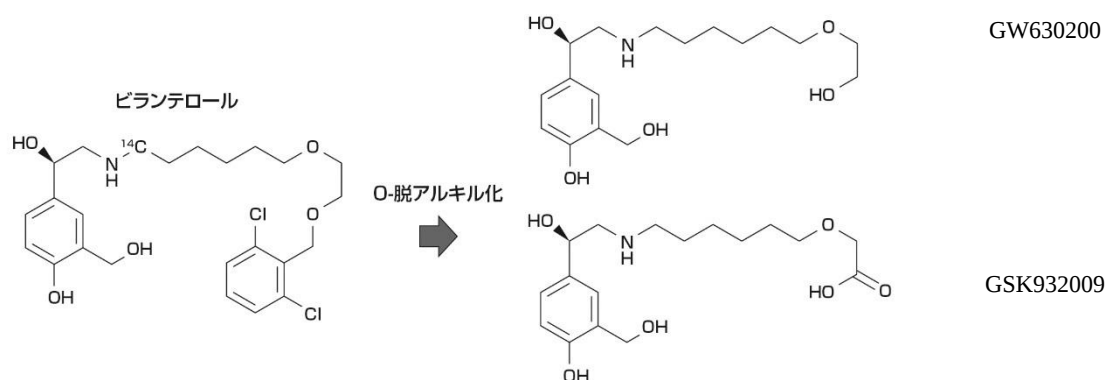
(1) 代謝部位及び代謝経路

配合剤投与による該当資料なし

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

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

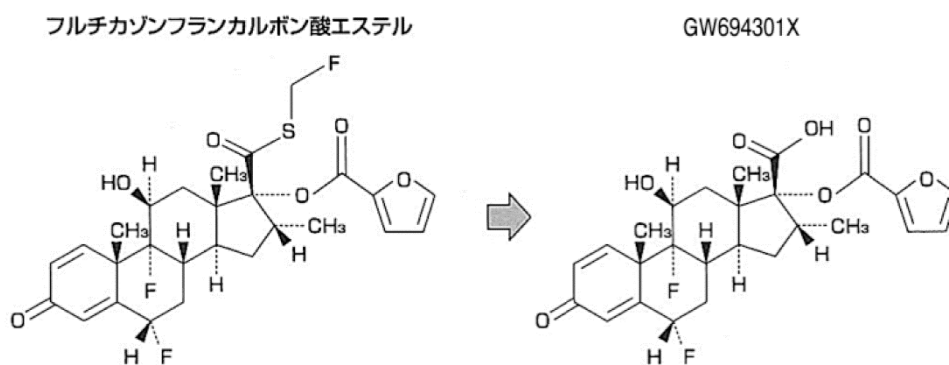
ビランテロールの主代謝経路



フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

主代謝経路は S-フルオロメチルカルボチオエート基が加水分解した GW694301X の生成である⁴³⁾。

フルチカゾンフランカルボン酸エステルの主代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

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

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

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

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

フルチカゾンフランカルボン酸エステルは経口投与により広範に初回通過効果を受ける。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

ビランテロールトリフェニル酢酸塩の主代謝物に活性はない。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

フルチカゾンフランカルボン酸エステルの主代謝物 (GW694301X) の活性は未変化体の 1/6000 以下である。

7. 排泄

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

＜外国人のデータ＞

外国人の健康成人被験者 16 例にビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100/800 μ g を単回吸入投与したときの血漿中ビランテロールのみかけの消失半減期は約 2.5 時間であった。外国人の健康成人被験者 6 例に 14 C-ビランテロールトリフェニル酢酸塩 200 μ g を単回経口投与した際に放射能は主に代謝物として尿糞中に排泄され、放射能の尿・糞中排泄率はそれぞれ投与放射能の 50.4%（回収放射能の 70%）及び投与放射能の 21.2%（回収放射能の 30%）であった。尿中放射能の大部分（投与放射能の 48.4%）は投与後 24 時間までに排泄され、糞中放射能の大部分（投与放射能の 20.6%）は投与後 96 時間までに排泄された⁴⁸⁾。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

＜日本人のデータ＞

日本人の健康成人被験者 16 例にビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル 50/800 μ g を単回吸入投与したときの血漿中フルチカゾンフランカルボン酸エステルのみかけの消失半減期は約 27 時間であった。

＜外国人のデータ＞

外国人の健康成人被験者 16 例にビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100/800 μ g を単回吸入投与したときの血漿中フルチカゾンフランカルボン酸エステルのみかけの消失半減期は約 24 時間であった⁴⁸⁾。

外国人の健康成人男性 5 例に 14 C-フルチカゾンフランカルボン酸エステル 2mg を単回経口投与及び 250 μ g を静脈内投与したときの放射能はおもに糞中に排泄された。放射能は経口投与後 168 時間までに投与量の約 101%が糞中に排泄された。静脈内投与では、投与後 264 時間までに投与量の約 90%が糞中に排泄されたことから、放射能はおもに胆汁中へ排泄されると考えられた。また、経口及び静脈内投与後の放射能の尿中排泄率は経口投与の約 1%及び静脈内投与の 2%であった⁴⁹⁾。

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100 μ gを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200 μ gを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

8. トランスポーターに関する情報

ビランテロールトリフェニル酢酸塩及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルは P-糖蛋白質 (Pgp) の基質であったが、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかった。ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (100 μ M (48.6 μ g/mL)) は Pgp を弱く阻害した。フルチカゾンフランカルボン酸エステルは Pgp を阻害しなかったが、OATP1B1 を阻害した (IC₅₀ : 0.2 μ M (108ng/mL))。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

腎機能低下者：

＜外国人のデータ＞

外国人の重度の腎機能低下者 (CLcr : 30mL/分未満) 及び健康成人各 9 例にビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) /フルチカゾンフランカルボン酸エステル 25/200 μ g を 1 日 1 回 7 日間反復吸入投与したときの血漿中のビランテロールの C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は健康成人と比べてそれぞれ 8 及び 56%増加し、フルチカゾンフランカルボン酸エステルの C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ はそれぞれ 4 及び 9%低下した。健康成人と比較して非劣性 (幾何平均値の比の 90%CI の上限が 2 未満のときに非劣性と判断する) が示された⁵⁰⁾。

肝機能低下者：

＜外国人のデータ＞

外国人の軽度及び中等度の肝機能低下者 (Child-Pugh スコア : A 又は B) 及び健康成人各 9 例にビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) /フルチカゾンフランカルボン酸エステル 25/200 μ g、重度の肝機能低下者 (Child-Pugh スコア : C) 8 例にビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) /フルチカゾンフランカルボン酸エステル 12.5/100 μ g を 1 日 1 回 7 日間吸入投与したときのフルチカゾンフランカルボン酸エステルの AUC₀₋₂₄ は健康成人と比べて最大約 3 倍に増加した。投与量で補正したフルチカゾンフランカルボン酸エステルの曝露量は中等度及び重度の肝機能低下者 (Child-Pugh スコア : B 又は C) で同程度であった。

軽度及び中等度の肝機能低下者 (Child-Pugh スコア : A 又は B) にビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) /フルチカゾンフランカルボン酸エステル 25/200 μ g、重度の肝機能低下者 (Child-Pugh スコア : C) にビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) /フルチカゾンフランカルボン酸エステル 12.5/100 μ g を 7 日間投与したときのビランテロールの C_{max} 及び AUC は健康成人と同様であった⁵¹⁾。

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) /フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100 μ gを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) /フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200 μ gを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

高齢者：

＜外国人のデータ＞

気管支喘息患者でのビランテロール及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100 μ gの薬物動態に年齢（12～84歳）は影響を及ぼさなかった。

COPD患者では、フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200 μ gの薬物動態に年齢は影響を及ぼさなかった。年齢はビランテロールのCL/Fの有意な共変量であり、CL/Fは年齢が41歳から84歳に上昇すると27%低下すると予測された。年齢はビランテロールのV1/Fに対する有意な共変量であったものの、影響の程度はわずかであり、臨床的意義は低いと考えられた。

11. その他

該当資料なし

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100 μ gを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200 μ gを1日1回吸入投与である。小児に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステルを、12歳以上の小児には25/100 μ g、5歳以上12歳未満の小児には25/50 μ gを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与、ならびにフルチカゾンフランカルボン酸エステル単剤の吸入製剤の小児気管支喘息患者への投与は承認されていない。

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

ステロイド剤は、その強力な免疫抑制作用、抗炎症作用により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、抗炎症作用による解熱など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⁵²⁾。

本剤の使用上の注意においては、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、患者の状態に十分に注意すること。	ステロイドの局所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がある。

*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。

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、さらに重篤な過敏反応が発現するおそれがある。本剤の投与に際しては問診などを行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤の投与を行わないこと。

*本剤の成分：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、乳糖水和物（夾雑物として乳蛋白を含む）、ステアリン酸マグネシウム

フルチカゾンフランカルボン酸エステルを含む他の製剤としては、以下の製品がある。

- ・アヌイティ 100μg エリプタ 30 吸入用、アヌイティ 200μg エリプタ 30 吸入用（吸入ステロイド喘息治療剤）
- ・アラミスト点鼻液 27.5μg 56 噴霧用、アラミスト点鼻液 27.5μg 120 噴霧用（定量噴霧式アレルギー性鼻炎治療剤）

ビランテロールトリフェニル酢酸塩を含む他の製剤としては、以下の製品がある。

- ・アノーロエリプタ 7 吸入用、アノーロエリプタ 30 吸入用（COPD 治療配合剤）

ビランテロールトリフェニル酢酸塩、フルチカゾンフランカルボン酸エステルを含む他の製剤としては、以下の製品がある

- ・テリルジー100 エリプタ 14 吸入用、テリルジー100 エリプタ 30 吸入用（3 成分配合喘息・COPD 治療剤）
- ・テリルジー200 エリプタ 14 吸入用、テリルジー200 エリプタ 30 吸入用（3 成分配合喘息治療剤）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」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

設定されていない

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。[5.1、5.2、8.7 参照]
- 8.2 本剤の投与期間中に発現する気管支喘息の急性の発作又は慢性閉塞性肺疾患の急性増悪に対しては、短時間作動型吸入 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るよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に注意を与えること。[5.1、5.2、8.11 参照]
- 8.3 本剤の投与終了後に症状の悪化があらわれることがあるので、患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者の判断で本剤の使用を中止することがないように指導すること。また、投与を中止する場合には観察を十分に行うこと。
- 8.4 本剤の吸入後に喘鳴の増加を伴う気管支痙攣があらわれることがある。気管支痙攣が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、短時間作動型気管支拡張剤による治療を行うこと。また、患者を評価し、必要に応じて他の治療法を考慮すること。
- 8.5 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いですが、吸入ステロイド剤の投与により全身性の作用（クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障、中心性漿液性網脈絡膜症を含む）が発現する可能性がある。特に長期間、大量投与の場合には定期的に検査を行い、全身性の作用が認められた場合には患者の症状を観察しながら適切な処置を行うこと。[8.10 参照]
- 8.6 慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした国際共同臨床試験及び海外臨床試験において、肺炎の発現が本剤の用量依存的に増加することが報告されている。一般に肺炎の発現リスクが高いと考えられる患者へ本剤を投与する場合には注意すること。[11.1.2 参照]
- 8.7 過度に本剤の使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるので、用法及び用量を超えて投与しないよう注意すること。患者、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、本剤を 1 日 1 回なるべく同じ時間帯に吸入するよう（1 日 1 回を超えて投与しないよう）注意を与えること。[8.1、13.1 参照]

〈気管支喘息〉

- 8.8 本剤の投与期間中に喘息に関連した事象及び喘息の悪化があらわれることがある。本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者の判断で本剤の吸入を中止せずに、医師に相談するよう指導すること。
- 8.9 本剤は患者の喘息症状に応じて最適な用量を選択する必要があるため、本剤の投与期間中は患者を定期的に診察すること。
- 8.10 吸入ステロイド剤の投与により全身性の作用が発現する可能性があるため、吸入ステロイド剤の投与量は患者毎に喘息をコントロールできる最少用量に調節すること。[8.5 参照]
- 8.11 本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対して、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤（例えば吸入用サルブタモール硫酸塩）等の薬剤の使用量が増加したり、あるいは効果が十分でなくなってきた場合には、患者の生命が脅かされる可能性があるため、患者の症状に応じてステロイド療法の強化（本剤のより高用量製剤への変更等）を考慮すること。[5.1、8.2 参照]

（解説）

- 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*ならびに喘息及び COPD の急激な悪化状態においては本剤の投与を行わないこと。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。

喘息発作重積状態ならびに喘息及び COPD 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 刺激剤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。

*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。

参考）伊藤 正男 ほか 医学書院 医学大辞典，第1版．医学書院，2003；p.1439.

また、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。

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、その効果が不十分と感じられた場合は、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行うことが必要である。

疾患の悪化の徴候がみられた場合の対応：

1. 可及的速やかに医療機関を受診し、医師の治療を受けるよう、予め患者、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。
 2. 適切な処置が行われない場合には疾患が重症化し、生命を脅かす危険性が考えられる。喘息患者においては、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。
- 8.3 本剤を中止する場合には、患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者の判断で本剤の使用を中止することがないよう指導すること。

本剤の配合成分であるフルチカゾンフランカルボン酸エステルは気道の炎症を抑制することにより、慢性の炎症をコントロールする。本剤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、喘息患者においては、患者の症状や呼吸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において本剤を中止する場合にも、観察を十分に行うこと。

- 8.4 吸入薬の一般的な注意である。本剤吸入の際、気管支が刺激され、気管支痙攣が生じるおそれがある。気管支痙攣が認められた場合は、直ちに本剤の投与を中止し、短時間作動型気管支拡張剤による治療を行う等適切な処置を行うこと。

8.5 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投与量の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フランカルボン酸エステルは、バイオアベイラビリティが低いことから、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により発現する可能性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、喘息患者への本剤の投与量は、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、全身性の作用がみられた場合には、患者の症状を観察しながら徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。

8.6 慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした国際共同臨床試験及び海外臨床試験において、肺炎の発現が本剤投与群でわずかに用量依存的に増加することが報告されている。

これらの結果から、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。なお、上記の海外臨床試験において、喫煙者、肺炎の既往歴を有する患者、Body Mass Index が 25kg/m² 未満の患者、FEV₁ が予測値の 50%未満の患者においては肺炎を発現するリスクがより高いことが示唆されている。

肺炎に関連した有害事象

1 年間の増悪試験（HZC102970 試験及び HZC102871 試験）

	VI/FF 25/50µg N=820	VI/FF 25/100µg N=806	VI/FF 25/200µg N=811	VI 25µg N=818
肺炎を発現した被験者（%）	48 (5.85)	51 (6.33)	55 (6.78)	27 (3.30)
発現例数（例/1000 人・年）	78.6	85.7	94.9	42.3
重篤な肺炎を発現した被験者（%）	24 (2.93)	25 (3.10)	23 (2.84)	8 (0.98)
発現例数（例/1000 人・年）	37.8	42.9	35.1	12.1
死亡に至る肺炎を発現した被験者（%）	0	1 (0.12)	7 (0.86)	1 (0.12)
発現例数（例/1000 人・年）	0	1.5	10.2	1.5

VI：ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして） FF：フルチカゾンフランカルボン酸エステル

8.7 臨床成績に基づき、本剤の投与は作用が持続する約 24 時間を目安としてなるべく同じ時間帯に 1 日 1 回投与するよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者を指導すること。

また、過量投与において、QT 延長が認められている。その機序としては、過量投与でビランテロールトリフェニル酢酸塩が β₁ 受容体を刺激する可能性が考えられている。本剤の過量投与により心血管系への影響（頻脈、不整脈、動悸等）が危惧されるため、1 日 1 回を超えて投与しないよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者を指導すること。

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100µgを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200µgを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

17. 臨床成績

17.3 その他

17.3.1 心電図に対する影響

健康成人男女 73 例に VI・FF 25・200 μ g 又は VI・FF 100・800 μ g^注を 1 日 1 回 7 日間、反復吸入投与した時の QTcF 間隔の最小二乗平均値のプラセボとの差（及び 90%信頼区間上限値）は、VI・FF 25・200 μ g 群の投与後 30 分で 4.5 (6.9) msec、VI・FF 100・800 μ g^注群の投与後 30 分で 9.6 (12.0) msec であった（外国人データ）。[10.2、13.1 参照]

注）成人に対して本剤の承認された通常用量は、VI・FF 25・100 μ g 1 日 1 回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量は VI・FF 25・200 μ g 1 日 1 回吸入投与である。

HZA102936 試験²²⁾において、QT 間隔のプラセボとの差の最大平均値をみている。

⇒「VI/FF 25/200 μ g 群の投与後 30 分で 4.5 (6.9) msec」はプラセボとの差の最大平均値が 4.5msec、90%信頼区間の上限が 6.9msec を意味している。

⇒「VI/FF 100/800 μ g 群の投与後 30 分で 9.6 (12.0) msec」はプラセボとの差の最大平均値が 9.6msec、90%信頼区間の上限が 12.0msec を意味している。

『非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について（薬食審査発 1023 第 1 号）のガイドライン』*ではプラセボとの差の最大平均値が 5msec 以上である場合の試験結果は陽性と判断される。

VI/FF 25/200 μ g 群ではプラセボとの差の最大平均値が 5msec 未満であり、90%CI が 6.9msec と 10msec を下回ったことから、試験結果は陰性と判断される。

一方、臨床用量の 4 倍量では投与 30 分後ではプラセボとの差の最大平均値が 9.6msec となり、90%CI が 12.0msec と 10msec を上回ったことから、試験結果は陽性と判断される。

なお、上記のガイドラインでは、「QT/QTc 間隔の 500ms を超える延長もしくはベースラインからの 60ms を超える延長が、試験中止を検討するための一般的な基準として用いられること」から安全の上限としては、QT 間隔が 500msec を超える延長、もしくはベースラインからの 60msec を超える延長と考えられている。

本剤では、臨床用量の 4 倍量の投与でプラセボとの差の最大平均値が 9.6msec となったが、陽性対照のモキシフロキサシンでの変化よりも小さいことが確認されている。

※非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について（薬食審査発 1023 第 1 号）のガイドライン：

「QT/QTc 評価試験が陰性とは、その薬剤の QTc 間隔への時間を一致させた平均効果の最大値に対する 95%片側信頼区間の上限が 10ms を下回る場合を指す。

この定義は、被験薬の QT/QTc 間隔への作用の平均がおよそ 5ms を超えないことを合理的に保証するために選択されている。時間を一致させた差の最大値がこの基準値を超える場合、試験結果は陽性とされる。」

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100 μ gを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200 μ gを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

吸入を忘れた場合の対処方法：

吸入を忘れた場合の対処方法については、以下に示す対応を行うこと。

1. 吸入できなかった場合は、気付いた時点で可能な限り速やかに 1 回分を吸入するよう患者を指導すること。
2. その後の吸入は、通常吸入している時間帯に 1 回分を吸入するよう指導すること。ただし、1 日 1 回を超えて吸入しないこと（つまり、すでに吸入した場合には同日の通常吸入している時間帯には吸入しないこと）。
3. 1 度に 2 回分を吸入しないよう指導すること。

- 8.8 本剤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、本剤の投与開始後に喘息症状がコントロール不良であったり、悪化した場合には、患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者の判断で本剤の使用を中断せずに医師に相談するよう指導すること。
- 8.9 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場合などは、喘息症状の悪化に対して十分注意すること。
- 8.10 「5. 重要な基本的注意とその理由」の項（解説）8.5 参照
- 8.11 「5. 重要な基本的注意とその理由」の項（解説）8.2 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 結核性疾患又は感染症（有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症を除く）の患者
ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある。

9.1.2 心疾患を有する患者

上室性頻脈、期外収縮等の不整脈、QT 延長があらわれるおそれがある。

9.1.3 糖尿病の患者

血糖が上昇するおそれがある。

（解説）

9.1.1 「2. 禁忌内容とその理由」の項（解説）2.1 参照

9.1.2＜ビランテロールトリフェニル酢酸塩＞

本剤の配合成分であるビランテロールトリフェニル酢酸塩は β_2 受容体に非常に高い選択性を示すが、 β_1 受容体にもわずかに結合する。過度に使用した場合には β_1 受容体が刺激されることにより、心拍数が増大（陽性変性作用の増強）し、心拍出量が増大することで収縮期圧の上昇や、心室性不整脈が起こることがある。

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

9.1.3 国内外において、高血糖と本剤との因果関係が示唆される症例の報告が複数あり、これらの症例のうち一部では投与中止で回復しているものが含まれたことから、本剤による血糖値上昇が示唆された。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝障害のある患者

本剤の血中濃度が増加し、全身性の作用が発現する可能性が高くなるおそれがある。〔16.6.2 参照〕

（解説）

本剤の配合成分であるフルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールトリフェニル酢酸塩はいずれも主に肝臓において CYP3A4 により代謝されるため、肝障害のある患者では本剤の血中濃度が増加することにより、全身性の作用が発現する可能性が高くなる。

(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にのみ投与すること。ビランテロールの高用量の吸入又は皮下投与により、ウサギの胎児に眼瞼開存、口蓋裂などの所見及び発育抑制が報告されている。また、フルチカゾンフランカルボン酸エステルの高用量の吸入投与により、母動物毒性に関連した胎児の低体重、胸骨の不完全骨化の発現率増加（ラット）、及び流産（ウサギ）が報告されている。

（解説）

動物実験において以下の結果が得られている。

妊婦への使用における臨床試験成績はない。

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

ウサギの吸入及び皮下投与試験（それぞれ 62.7 及び 300µg/kg/日以上）で、胎児に眼瞼開存、口蓋裂及び発育抑制が報告されている。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

吸入投与したラット（91µg/kg/日まで）及びウサギ（8µg/kg/日まで）において催奇形作用はみられず、ラットの出生前後の発生に影響は認められていない。

ラットの雌受胎能及び胚・胎児発生に関する試験で 91µg/kg/日を吸入投与したところ、母動物に体重減少及び摂餌量の低値がみられ、胎児では母動物の栄養状態不良に基づく胎児体重の低値に関連すると考えられる胸骨不完全骨化の発現率の増加がみられた。また、妊娠ウサギに 85.1µg/kg/日までを妊娠 8～20 日に吸入投与した用量設定試験において、46.6µg/kg/日以上投与により流産がみられた。

(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。他の β_2 刺激剤及び副腎皮質ステロイド剤はヒト乳汁中に移行することが知られている。ラットの授乳期にビランテロール又はフルチカゾンフランカルボン酸エステルを単独で投与したとき、生後 10 日の出生児血漿中に薬物が検出された（それぞれ 1/54 又は 6/54 例）。

（解説）

授乳婦における臨床試験成績はない。

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

乳汁中のビランテロール濃度は測定していないため、ビランテロールの乳汁移行性は不明である。ラットにビランテロールトリフェニル酢酸塩の 300～10000 $\mu\text{g/kg}$ /日を妊娠 6 日から分娩 20 日まで経口投与したとき、生後 10 日の出生児（1/54 例）の血漿中に未変化体が定量（約 0.21 ng/mL ）されたが、投与量との関連性は認められていない。しかしながら、ビランテロールが乳汁中に移行する可能性は完全には否定できないと考えられる。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

乳汁中の FF 濃度は測定していないため、FF の乳汁移行性は不明である。ラットに FF の 5.5～27.2 $\mu\text{g/kg}$ /日を妊娠 6 日から分娩 21 日まで吸入投与したとき、生後 10 日の出生児（6/54 例）の血漿中に未変化体が定量されたが、明らかな投与量との関連性は認められていない。しかしながら、FF が乳汁中に移行する可能性は完全には否定できないと考えられる。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 長期間投与する場合には、身長等の経過の観察を十分行うこと。また使用にあたっては、使用法を正しく指導すること。全身性ステロイド剤と比較し可能性は低い、吸入ステロイド剤を特に長期間、大量に投与する場合に成長遅延をきたすおそれがある。なお、小児等に対しては国内での 24 週間を超える臨床試験は実施していない。

9.7.2 5 歳未満の幼児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

一般に、大量の吸入ステロイド剤を長期間投与した場合に、小児の成長遅延が発現する可能性があることが知られている。小児等に長期間投与する場合には、適切な用法及び用量を正しい方法で使用するよう指導するとともに、成長が遅延する可能性があることに留意し、身長等の観察を定期的に行うこと。（「5. 重要な基本的注意とその理由」の項（解説）8.5 参照）

また、小児等での 24 週間を超える国内の臨床試験成績及び 5 歳未満の幼児等での臨床試験成績はない。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールは、主として CYP3A4 で代謝される。[16.4 参照]

(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 ケトコナゾール（経口剤：国内未発売） エリスロマイシン等 [16.7.1 参照]	副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。なお、本剤とケトコナゾール（経口剤）を併用した臨床薬理試験において、血中のビランテロール及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルの曝露量の増加が認められたとの報告がある。	CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
β 遮断薬	本剤の作用が減弱するおそれがある。	β 受容体において本剤と競合する。
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 抗不整脈剤 三環系抗うつ剤等 [17.3.1 参照]	QT 間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。	いずれも QT 間隔を延長させる可能性がある。

（解説）

ビランテロールトリフェニル酢酸塩（VI）及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）は、主として肝チトクローム P-450 分子種 3A4（CYP3A4）で代謝される。

<併用注意：CYP3A4 阻害作用を有する薬剤>

リトナビルなどの CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用時において、VI 及び FF の血中濃度が上昇する可能性が考えられたため、CYP3A4 を強力に阻害するケトコナゾールの経口投与と VI/FF 配合剤の吸入投与を併用する臨床薬理（薬物相互作用）試験が行われた。その結果、ケトコナゾール併用時の VI 及び FF の血漿中濃度は、いずれも上昇した。また、ケトコナゾールとの併用投与により、VI 及び FF の β アドレナリン受容体を介した全身性作用（心拍数、血中カリウムなど）の増加は確認されなかったものの、ステロイドの全身性作用がみられ、これにより血清中コルチゾールが低下した。

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

ケトコナゾールとの併用

＜外国人のデータ＞⁵³⁾

外国人の健康被験者 18 例にビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル（VI/FF）25/200 μ g と、CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾール 400mg あるいはプラセボを反復併用投与したところ、VI/FF 25/200 μ g+ケトコナゾールを併用投与したときのビランテロールの AUC_{0-t}及び C_{max}（平均値）は VI/FF 25/200 μ g+プラセボの投与と比較して、それぞれ 65%（90%CI：38, 97%）及び 22%（90%CI：8, 38%）増加した。また、VI/FF 25/200 μ g+ケトコナゾールを併用投与したときの、フルチカゾンフランカルボン酸エステルの AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} は VI/FF 25/200 μ g+プラセボの投与と比較して、それぞれ 36%（90%CI：16, 59%）及び 33%（90%CI：12, 58%）増加した。VI/FF 25/200 μ g+ケトコナゾール併用投与により、最大心拍数及び最低血中カリウムに増加はみられなかったものの、ステロイドによる全身作用が確認され、血清中コルチゾールの加重平均値（0～24 時間）が 27%低下した。

＜併用注意： β 遮断薬＞

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

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

＜併用注意：QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤＞

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

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

なお、本剤と QT 延長を起こすことが知られている薬剤との併用により、QT 間隔延長が認められた報告例はない。（「5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.7 参照）

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 アナフィラキシー反応（頻度不明）

アナフィラキシー反応（咽頭浮腫、気管支痙攣等）があらわれることがある。

11.1.2 肺炎（0.5%）

[8.6 参照]

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100 μ gを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200 μ gを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

（解説）

11.1.1 アナフィラキシー反応

海外において、本剤使用後にアナフィラキシー反応（咽頭浮腫、気管支痙攣等）を発現したとの報告がある。

皮膚のかゆみ、蕁麻疹、紅斑、皮膚の発赤等、胃痛、吐き気、視覚異常、声のかすれ、くしゃみ、のどの痒み、息苦しさ等のアナフィラキシー反応の前駆症状がみられた場合には本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。

薬剤性のアナフィラキシー反応とは、医薬品（治療用アレルゲンなども含む）などに対する急性の過敏反応により死に至りうる全身の過敏反応であり、医薬品投与直後～30分以内に発症することが多い。特徴的症状として、急速に悪化する致命的な気道、または呼吸、または循環の異常があり、通常は皮膚と粘膜変化を伴うものとされている。また、蕁麻疹などの皮膚症状、消化器症状、呼吸困難などの呼吸器症状は、同時または引き続いて複数臓器に現れる。さらに、血圧低下が急激に起こり意識障害等を呈することをアナフィラキシー・ショックと呼び、この状態は生命の維持上危険な状態である。

参考）厚生労働省.重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー 平成20年3月
（令和元年9月改定）

11.1.2 肺炎

慢性閉塞性肺疾患の患者を対象とした臨床試験において、肺炎を発現したとの報告がある。一般に肺炎の発現リスクが高いと考えられる患者へ本剤を投与する場合には注意すること。

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

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こと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹、血管性浮腫	蕁麻疹
感染症	口腔咽頭カンジダ症	インフルエンザ、気管支炎、上気道感染	食道カンジダ症
精神神経系		頭痛、振戦、不安	
循環器		期外収縮、動悸、頻脈	
呼吸器	発声障害	口腔咽頭痛、鼻咽頭炎、咽頭炎、副鼻腔炎、咳嗽、鼻炎	気管支痙攣
消化器		腹痛	
筋骨格系		関節痛、背部痛、筋痙攣、骨折	
その他		高血糖	発熱

（解説）

本剤の第Ⅲ相国際共同試験及び国内長期投与試験の成績、海外で認められた副作用、国内における本剤と関連性が否定できない有害事象の報告を基に、注意喚起が必要と考えられる副作用が記載されている。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

＜臨床試験（承認時）＞

1) 気管支喘息（成人）

第Ⅲ相国際共同試験 3 試験において、本剤が投与された国内外の被験者に認められた副作用を表 1 に示す。
また、国内長期投与試験において認められた副作用を表 2 に示す。

表 1 第Ⅲ相国際共同試験で認められた副作用一覧

評価症例数	1407
副作用発現症例数（発現率）	100（7%）

第Ⅲ相国際共同試験（HZA106827 試験、HZA106829 試験、HZA106837 試験）		
副作用名*	VI/FF 25/100μg 群 (N=1210) 発現例数（発現率）	VI/FF 25/200μg 群 (N=197) 発現例数（発現率）
発現例数（%）	83（7%）	17（9%）
皮膚および皮下組織障害		
アトピー性皮膚炎	1（<1%）	0
皮膚症	1（<1%）	0
湿疹	1（<1%）	0
全身性そう痒症	1（<1%）	0
発疹	1（<1%）	0
全身性皮疹	1（<1%）	0
感染症および寄生虫症		
口腔カンジダ症	8（<1%）	4（2%）
中咽頭カンジダ症	1（<1%）	4（2%）
上気道感染	5（<1%）	0
鼻咽頭炎	3（<1%）	0
インフルエンザ	2（<1%）	0
気管支炎	2（<1%）	0
副鼻腔炎	1（<1%）	0
カンジダ症	3（<1%）	0
急性副鼻腔炎	1（<1%）	0
眼感染	1（<1%）	0
口腔ヘルペス	1（<1%）	0
爪囲炎	1（<1%）	0
ウイルス性副鼻腔炎	1（<1%）	0
外陰腔真菌感染	1（<1%）	0
精神障害		
不眠症	2（<1%）	0
不安	1（<1%）	0
うつ病	1（<1%）	0
睡眠障害	1（<1%）	0
神経系障害		
頭痛	10（<1%）	1（<1%）
片頭痛	1（<1%）	0
振戦	1（<1%）	0
異常感覚	1（<1%）	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

第Ⅲ相国際共同試験（HZA106827 試験、HZA106829 試験、HZA106837 試験）		
副作用名*	VI/FF 25/100μg 群 (N=1210) 発現例数（発現率）	VI/FF 25/200μg 群 (N=197) 発現例数（発現率）
心臓障害		
動悸	2 (<1%)	1 (<1%)
心房細動	0	1 (<1%)
頻脈性不整脈	1 (<1%)	0
頻脈	1 (<1%)	0
心室性期外収縮	1 (<1%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
発声障害	14 (1%)	5 (3%)
口腔咽頭痛	6 (<1%)	0
咳嗽	3 (<1%)	0
咽喉刺激感	2 (<1%)	0
鼻出血	3 (<1%)	0
アレルギー性鼻炎	1 (<1%)	0
鼻痛	1 (<1%)	0
口腔咽頭不快感	1 (<1%)	0
胃腸障害		
悪心	2 (<1%)	1 (<1%)
口内乾燥	1 (<1%)	2 (1%)
口腔内痛	1 (<1%)	0
腹痛	1 (<1%)	0
咽頭食道憩室	1 (<1%)	0
筋骨格系および結合組織障害		
筋痙攣	5 (<1%)	1 (<1%)
背部痛	2 (<1%)	0
関節痛	2 (<1%)	0
筋骨格系胸痛	0	1 (<1%)
四肢痛	1 (<1%)	0
耳および迷路障害		
回転性めまい	2 (<1%)	0
眼障害		
眼乾燥	1 (<1%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
胸痛	1 (<1%)	0
口渇	0	1 (<1%)
傷害、中毒および処置合併症		
脳振盪後症候群	1 (<1%)	0
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (<1%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (<1%)	0
血中コルチゾール減少	0	1 (<1%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (<1%)	0
代謝および栄養障害		
高血糖	1 (<1%)	0
生殖系および乳房障害		
不正子宮出血	0	1 (<1%)

*ICH 国際医薬用語集日本語版第 14.1 版（MedDRA/J version 14.1）の器官別大分類及び基本語を使用

表 2 国内長期投与試験（HZA113989 試験）で認められた副作用一覧

評価症例数	153
副作用発現症例数（発現率）	40（26%）

副作用名*	VI/FF 25/100μg 群（N=60） 発現例数（発現率）	VI/FF 25/200μg 群（N=93） 発現例数（発現率）
発現例数（%）	14（23%）	26（28%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
発声障害	5（8%）	5（5%）
口腔咽頭不快感	3（5%）	0
口腔咽頭痛	0	1（1%）
感染症および寄生虫症		
口腔カンジダ症	3（5%）	13（14%）
肺炎	1（2%）	0
喉頭炎	0	1（1%）
食道カンジダ症	0	2（2%）
中咽頭カンジダ症	0	1（1%）
胃腸障害		
口内炎	1（2%）	1（1%）
口腔内不快感	0	1（1%）
神経系障害		
味覚異常	0	1（1%）
臨床検査		
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1（2%）	1（1%）
尿中遊離コルチゾール減少	1（2%）	2（2%）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1（1%）
一般・全身障害および投与部位の状態		
炎症	0	1（1%）
心臓障害		
不整脈	1（2%）	0
動悸	1（2%）	1（1%）
上室性期外収縮	1（2%）	0
右脚ブロック	0	1（1%）
代謝および栄養障害		
糖尿病	0	1（1%）

*ICH 国際医薬用語集日本語版第 14.1 版（MedDRA/J version 14.1）の器官別大分類及び基本語を使用

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2) 気管支喘息（小児）

第Ⅲ相国際共同試験 1 試験において、本剤が投与された国内外の被験者に認められた副作用を表 3 に示す。

表 3 第Ⅲ相国際共同試験 1 試験で認められた副作用一覧

第Ⅲ相国際共同試験（HZA107116 試験）	
副作用名*	VI/FF 群（N=451） 発現例数（発現率）
発現例数（%）	6（1%）
臨床検査	
心電図 QT 延長	1（<1%）
血中ブドウ糖増加	1（<1%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
発声障害	1（<1%）
感染症および寄生虫症	
口腔カンジダ症	1（<1%）
胃腸障害	
腹痛	1（<1%）
代謝および栄養障害	
高血糖	1（<1%）
神経系障害	
頭痛	1（<1%）

*ICH 国際医薬用語集日本語版第 24.1 版（MedDRA/J version 24.1）の器官別大分類及び基本語を使用

3) 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）

第Ⅲ相国際共同試験 3 試験及び海外第Ⅲ相試験 2 試験において、本剤が投与された被験者に認められた副作用を表 3 に示す。また、国内長期投与試験において認められた副作用を表 4 に示す。

表 3 第Ⅲ相国際共同試験 3 試験及び海外第Ⅲ相試験 2 試験で認められた副作用一覧

第Ⅲ相国際共同試験（HZC112206 試験、HZC112207 試験、200820 試験） 及び海外第Ⅲ相試験（HZC102871 試験、HZC102970 試験）	
副作用名*	VI/FF 25/100µg 群（N=2022） 発現例数（発現率）
発現例数（%）	196（10%）
皮膚および皮下組織障害	
そう痒症	1（<1%）
紅斑	1（<1%）
顔面腫脹	1（<1%）
皮膚乾燥	1（<1%）
爪破損	1（<1%）
皮膚病変	1（<1%）
感染症および寄生虫症	
口腔カンジダ症	77（4%）
中咽頭カンジダ症	22（1%）
肺炎	8（<1%）
カンジダ感染	2（<1%）
上気道感染	3（<1%）
鼻咽頭炎	4（<1%）
喉頭炎	1（<1%）
咽頭炎	2（<1%）
副鼻腔炎	1（<1%）
インフルエンザ	1（<1%）
下気道感染	1（<1%）
呼吸器モニリア症	1（<1%）
急性副鼻腔炎	1（<1%）
気管支炎	1（<1%）
口腔ヘルペス	2（<1%）
尿路感染	1（<1%）
耳感染	1（<1%）
带状疱疹	1（<1%）
腎感染	1（<1%）
大葉性肺炎	1（<1%）
細菌性咽頭炎	1（<1%）
細菌性肺炎	1（<1%）
処置後感染	1（<1%）
歯感染	1（<1%）
精神障害	
不眠症	1（<1%）
不安	3（<1%）
神経系障害	
頭痛	1（<1%）
浮動性めまい	2（<1%）
振戦	4（<1%）
味覚異常	1（<1%）
錯感覚	1（<1%）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

第Ⅲ相国際共同試験（HZC112206 試験、HZC112207 試験、200820 試験） 及び海外第Ⅲ相試験（HZC102871 試験、HZC102970 試験）	
副作用名*	VI/FF 25/100μg 群（N=2022） 発現例数（発現率）
心臓障害	
心室性期外収縮	5（＜1％）
動悸	5（＜1％）
心房細動	3（＜1％）
心室性頻脈	2（＜1％）
頻脈	2（＜1％）
心房粗動	1（＜1％）
第一度房室ブロック	1（＜1％）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
発声障害	8（＜1％）
口腔咽頭痛	6（＜1％）
呼吸困難	4（＜1％）
慢性閉塞性肺疾患	6（＜1％）
咳嗽	2（＜1％）
咽喉刺激感	2（＜1％）
咽喉乾燥	1（＜1％）
鼻漏	1（＜1％）
喀血	1（＜1％）
咽頭紅斑	1（＜1％）
喉頭紅斑	1（＜1％）
副鼻腔うっ血	1（＜1％）
胃腸障害	
口内乾燥	5（＜1％）
悪心	2（＜1％）
上腹部痛	1（＜1％）
嘔吐	1（＜1％）
口唇のひび割れ	1（＜1％）
歯肉痛	1（＜1％）
舌痛	1（＜1％）
筋骨格系および結合組織障害	
筋痙縮	1（＜1％）
背部痛	1（＜1％）
筋骨格系胸痛	1（＜1％）
関節炎	1（＜1％）
腱炎	1（＜1％）
一般・全身障害および投与部位の状態	
疲労	2（＜1％）
非心臓性胸痛	1（＜1％）
胸痛	1（＜1％）
倦怠感	1（＜1％）
傷害、中毒および処置合併症	
挫傷	1（＜1％）
節足動物刺傷	1（＜1％）
靱帯捻挫	1（＜1％）
脊椎圧迫骨折	1（＜1％）
創傷	1（＜1％）

第Ⅲ相国際共同試験（HZC112206 試験、HZC112207 試験、200820 試験） 及び海外第Ⅲ相試験（HZC102871 試験、HZC102970 試験）	
副作用名*	VI/FF 25/100μg 群（N=2022） 発現例数（発現率）
臨床検査	
血圧上昇	1（＜1％）
白血球数増加	1（＜1％）
血中リン減少	1（＜1％）
好酸球数増加	1（＜1％）
血小板数減少	1（＜1％）
総蛋白増加	1（＜1％）
代謝および栄養障害	
高血糖	3（＜1％）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	
皮膚乳頭腫	1（＜1％）
血管障害	
高血圧	3（＜1％）
ほてり	1（＜1％）

*ICH 国際医薬用語集日本語版第 18.0 版（MedDRA/J version 18.0）の器官別大分類及び基本語を使用

表 4 国内長期投与試験（HZC114156）で認められた副作用一覧

副作用名*	VI/FF 25/100μg 群（N=60） 発現例数（発現率）
発現例数（％）	12（20％）
感染症および寄生虫症	
気管支肺炎	1（2％）
食道カンジダ症	1（2％）
口腔真菌感染	1（2％）
咽頭炎	1（2％）
肺結核	1（2％）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
発声障害	6（10％）
心臓障害	
心房細動	1（2％）
臨床検査	
尿中遊離コルチゾール減少	2（3％）
尿中クレアチニン減少	1（2％）

*ICH 国際医薬用語集日本語版第 14.1 版（MedDRA/J version 14.1）の器官別大分類及び基本語を使用

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<使用成績調査・特定使用成績調査>

1) 気管支喘息（成人）

使用成績調査において認められた副作用を表 5、特定使用成績調査 I において認められた副作用を表 6 に示す。

表 5 使用成績調査で認められた副作用一覧（レルベア 100・200）

安全性解析対象症例数	835
副作用の発現症例数	42
副作用の発現件数	52
副作用の発現率	5.0%

副作用名	発現例数（発現率）	副作用名	発現例数（発現率）
心臓障害		傷害、中毒および処置合併症	
動悸	3 (0.4%)	靱帯捻挫	1 (0.1%)
洞性頻脈	1 (0.1%)	筋骨格系および結合組織障害	
胃腸障害		筋痙縮	1 (0.1%)
口腔内不快感	1 (0.1%)	筋攣縮	1 (0.1%)
口内炎	3 (0.4%)	神経系障害	
口の錯感覚	1 (0.1%)	浮動性めまい	1 (0.1%)
口腔粘膜びらん	1 (0.1%)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	
一般・全身障害および投与部位の状態		咳嗽	2 (0.2%)
疼痛	1 (0.1%)	発声障害	16 (1.9%)
口渇	1 (0.1%)	咽喉刺激感	1 (0.1%)
感染症および寄生虫症		喉頭不快感	2 (0.2%)
気管支炎	1 (0.1%)	口腔咽頭不快感	1 (0.1%)
口腔カンジダ症	8 (1.0%)	皮膚および皮下組織障害	
肺炎	2 (0.2%)	湿疹	1 (0.1%)
中咽頭カンジダ症	1 (0.1%)	そう痒症	1 (0.1%)

MedDRA/J version 17.1

表 6 特定使用成績調査 I で認められた副作用一覧（レルベア 100・200）

安全性解析対象症例数	1171
副作用の発現症例数	76
副作用の発現件数	95
副作用の発現率	6.5%

副作用名	発現例数（発現率）	副作用名	発現例数（発現率）
心臓障害		筋骨格系および結合組織障害	
心房細動	1 (0.1%)	背部痛	1 (0.1%)
動悸	4 (0.3%)	神経系障害	
胃腸障害		頭痛	1 (0.1%)
上腹部痛	1 (0.1%)	振戦	1 (0.1%)
口腔内不快感	1 (0.1%)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	
口内炎	3 (0.3%)	喘息	1 (0.1%)
口の錯感覚	1 (0.1%)	咳嗽	5 (0.4%)
感染症および寄生虫症		発声障害	30 (2.6%)
気管支炎	5 (0.4%)	呼吸困難	1 (0.1%)
上咽頭炎	3 (0.3%)	湿性咳嗽	2 (0.2%)
食道カンジダ症	1 (0.1%)	喘鳴	2 (0.2%)
口腔カンジダ症	7 (0.6%)	口腔咽頭不快感	6 (0.5%)
咽頭炎	5 (0.4%)	皮膚および皮下組織障害	
肺炎	2 (0.2%)	そう痒症	2 (0.2%)
上気道感染	1 (0.1%)	発疹	1 (0.1%)
細菌性肺炎	1 (0.1%)	血管障害	
口腔ヘルペス	1 (0.1%)	高血圧	1 (0.1%)

MedDRA/J version 20.1

2) 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）

特定使用成績調査 II において認められた副作用を表 7 に示す。

表 7 特定使用成績調査 II で認められた副作用一覧（レルベア 100）

安全性解析対象症例数	968
副作用の発現症例数	43
副作用の発現率	4.4%

副作用名	発現例数（発現率）	副作用名	発現例数（発現率）
感染症および寄生虫症		呼吸器、胸郭および縦隔障害	
気管支炎	1 (0.1%)	喘息	1 (0.1%)
口腔カンジダ症	4 (0.4%)	慢性閉塞性肺疾患	8 (0.8%)
肺炎	9 (0.9%)	咳嗽	2 (0.2%)
中咽頭カンジダ症	1 (0.1%)	咽喉乾燥	1 (0.1%)
細菌性肺炎	1 (0.1%)	発声障害	9 (0.9%)
神経系障害		口腔咽頭不快感	1 (0.1%)
味覚障害	1 (0.1%)	口腔咽頭痛	2 (0.2%)
眼障害		胃腸障害	
緑内障	1 (0.1%)	口内炎	1 (0.1%)
心臓障害		皮膚および皮下組織障害	
狭心症	1 (0.1%)	薬疹	1 (0.1%)
腎および尿路障害		発疹	1 (0.1%)
排尿困難	1 (0.1%)		

MedDRA/J version 23.1

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

本剤の過量投与により β 刺激剤の薬理学的作用による症状（頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等）の増悪や副腎皮質機能抑制等の全身性の作用が発現するおそれがある。また、外国人健康成人にビランテロール・フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100・800 μ g を1日1回7日間吸入投与したとき QT 間隔延長が認められた。[8.7、17.3.1 参照]

（解説）

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、筋痙攣等）が増悪する可能性があり、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。また、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。

また、本剤の過量投与において、QT 延長が認められている。その機序としては、過量投与でビランテロールトリフェニル酢酸塩が β_1 受容体を刺激する可能性が考えられている。本剤の過量投与により、心血管系への影響（頻脈、不整脈、動悸等）が危惧されるため、1日1回を超えて投与しないよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者を指導すること。

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、症状があらわれた場合は、対症療法を行うこと。

（「5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.7 参照）

成人に対して本剤の承認された通常用量は、ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/100 μ gを1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル25/200 μ gを1日1回吸入投与である。また、本剤の有効成分であるビランテロール単剤の投与は承認されていない。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 吸入前

- (1) 患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者に使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。
- (2) 本剤は防湿のためアルミ包装されているので、使用開始直前にアルミ包装を開封するよう指導すること。

14.1.2 吸入時

本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること（内服しても効果はみられない）。

14.1.3 吸入後

本剤吸入後に、うがいを実施するよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者を指導すること（口腔咽頭カンジダ症又は嚔声の予防のため）。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。

（解説）

14.1.1、14.1.2 本剤は吸入薬である。専用の吸入器を使用し、正しく吸入すること。

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

内服した場合、効果を発現する前に初回通過代謝を受け、未変化体に比べて β_1 及び β_2 受容体刺激作用が極めて低い O-脱アルキル化体が生成されるため、本剤は吸入にて投与すること。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

内服した場合、効果を発現する前にフルチカゾンフランカルボン酸エステルの大部分が肝臓において、S-フルオロメチルカルボチオエート基が加水分解した不活性物質に代謝されるため、本剤は吸入にて投与すること。

14.1.3 うがいを行う事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、口腔咽頭カンジダ症や嚔声の発現率が減少することが期待される^{54, 55)}。うがいが困難な場合は口腔内をすすぐよう患者、保護者又はそれに代わり得る適切な者を指導すること。さらに、食事摂取前の吸入や朝晩の歯磨き前の吸入が吸入のコンプライアンスを高め、口腔咽頭のカンジダ発症の予防につながるかもしれないとの報告^{55, 56)}がある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

試験項目	動物種/ 系統	方法/観察項目	投与方法	投与量又は濃度	試験結果
中枢及び 末梢神経系	ラット/ Sprague Dawley	一般症状及び行動、自 発運動量ならびに体 温	吸入	0.036、0.612 及び 34.399mg/kg	自発運動量の低下 体温の低下
呼吸系	ラット/ Sprague Dawley	呼吸パラメータ	吸入	0.03602、0.71813 及び 36.32703mg/kg	影響なし
心血管系	HEK-293 細胞	hERG テール電流	<i>in vitro</i>	0.31、1.02、3.1、10.2 及び 30.7μM	IC ₂₅ 、IC ₅₀ 及び IC ₇₅ ：2.0、4.8 及び 12.6μM
	イヌプルキ ンエ線維	心筋の電気生理学的 パラメータ	<i>in vitro</i>	1、10 及び 100μM	濃度依存的な活動電位 振幅、最大脱分極速度 及び活動電位持続時間 (APD ₆₀ 及び APD ₉₀) の 低下
	イヌ/ beagle	心血管系パラメータ	静脈内	0.1、0.3 及び 1μg/kg	1：血圧の軽度低下、 0.3-1：心拍数増加、0.1： 非常に軽度の QT 及び QTc 間隔の延長

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

試験項目	動物種/ 系統	方法/観察項目	投与方法	投与量又は濃度	試験結果
中枢及び 末梢神経系	ラット/ Wistar Han	一般症状及び行動観察（48 時間観察） ・多次元的行動観察法	皮下	4 及び 10mg/kg	影響なし
	イヌ/ beagle	一般症状及び行動観察 ・多次元的行動観察法（48 時間観察） ・心拍数・直腸温・呼吸数（24 時間観察）	皮下	4 及び 10mg/kg	影響なし
呼吸系	ラット/ Sprague Dawley	呼吸機能試験（240 分間観察） ・プレチスモグラフ法（呼吸数、最大呼気流量、最大吸気流量、呼気時間、1 回換気量及び分時換気量）	皮下	4 及び 10mg/kg	影響なし
心血管系	ラット/ Sprague Dawley	循環動態試験（14 日間観察） ・テレメトリー法（血圧・心拍数・体温・自発運動量）	皮下	4mg/kg	軽度で持続的な血圧上昇、心拍数減少、体温低下及び自発運動量低下
	イヌ/ beagle	循環動態試験（4 時間観察） ・テレメトリー法（血圧・脈圧・心拍数・心電図）	静脈内	0.03 及び 0.1mg/kg	影響なし
	イヌ/ beagle	プルキンエ線維活動電位 ・細胞内記録〔活動電位持続時間（APD ₆₀ 及び APD ₉₀ ）、最大脱分極速度、活動電位高及び静止膜電位〕	<i>in vitro</i>	220、660 及び 2200pg/mL	影響なし

(3) その他の薬理試験

(参考情報)

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

57 種類の受容体及びトランスポーターに対するビランテロールの結合親和性を検討したときに、ビランテロールはヒトセロトニン 5-HT_{1A} 受容体、モルモットシグマ受容体及びヒトセロトニントランスポーターのリガンド結合に対してのみ弱い阻害作用を示し、その pKi*はそれぞれ 6.3、6.7 及び 7.1 であった。

*：Ki（阻害定数）の値の常用対数の絶対値

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

雄 Sprague Dawley ラットに麻酔下でフルチカゾンフランカルボン酸エステル 10 及び 100µg を 3 日間気管内投与し、最終投与の約 24 時間後に胸腺を摘出して重量を測定した結果、用量依存的に胸腺を退縮させ、その作用強度はフルチカゾンプロピオン酸エステルと同程度であった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

動物種	投与経路、期間	投与量 (μg/kg/日)
ラット	吸入、14 日間	VI ^a ：0、56、625、34422
イヌ	吸入、4 週間	VI ^a ：0、10、123→64、132→2010→135→1220→571

VI：ビランテロールトリフェニル酢酸塩

a：媒体は 15%新規添加剤（その後、開発中止）添加乳糖

ラット及びイヌにビランテロールトリフェニル酢酸塩を短期間反復吸入投与した際に、ラットでは体重増加及び気道上皮の変性、再生、過形成、化生などを伴った炎症性変化が観察された。イヌでは耳介、鼻、歯肉を含む体表の血管拡張、流涎、過剰運動性、攻撃行動、心拍数の増加、苦悶反応などがみられ、高用量群では呼吸異常、軽度な体重増加量の高値もみられた。単回吸入投与による概略の致死量は、ラットでは 34422μg/kg 超、イヌでは 2010μg/kg 超と推定された。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

動物種	投与経路、期間	投与量 (mg/kg/日)
ラット	経口、7 日間	1000、1500、2000
ラット	経口、2/14 日間 ^a	0 ^b 、2000
ラット	吸入（鼻口部）、2/14 日間 ^a	0 ^c 、4.36
イヌ	吸入（鼻口部）、7 日間	38.8、88.0 (μg/kg/日)

a：各群の約半数例をおのおの試験 3 日及び 15 日に剖検

b：1% (w/w) ポリソルベート 80 添加 0.5% (w/w) HPMC 水溶液 c：乳糖

ラットに単回経口及び吸入投与ならびにイヌにフルチカゾンフランカルボン酸エステルを 7 日間吸入投与したときに観察された変化は、体重減少、リンパ球枯渇又はトリグリセリド/コレステロールの増加などの典型的なグルココルチコイドの影響であった。ラットに経口投与したときの概略の致死量は雄で 2000mg/kg を超える量、雌で 2000mg/kg、吸入投与では雌雄ともに 4.36mg/kg を超えると推定された。また、イヌに吸入投与したときの概略の致死量は 88.0μg/kg 超と推定された。

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：

動物種	投与経路、期間	投与量 (μg/kg/日)
ラット	吸入、4 週間	VI/FF：0 ^a 、8.31/33.5 ^b 、18.7/29.4 ^b 、25.5/33.0 ^b
イヌ	吸入、4 週間	VI/FF：0 ^a 、1.27/35.2 ^b 、3.71/33.3 ^b 、4.18/34.9 ^b

VI：ビランテロールトリフェニル酢酸塩 FF：フルチカゾンフランカルボン酸エステル

a：乳糖を媒体 b：1% (w/w) ステアリン酸マグネシウム添加乳糖を媒体

ラット及びイヌにビランテロールトリフェニル酢酸塩 (VI) 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF) を短期間反復併用吸入投与した際に、ラットでは頭部を中心とした脱毛、摂餌量の低値を伴った体重増加量/体重の低値がみられ、病理組織学的検査（4 週間投与後）では、終末気管支の泡沫状肺泡マクロファージの出現頻度増加、腎皮質尿細管内硝子滴の出現、骨髓細胞密度の低下、種々のリンパ系組織におけるリンパ球枯渇などが観察された。イヌでは体重減少がみられ、病理組織学的検査（4 週間投与後）で胸腺の退縮/萎縮、種々のリンパ系組織におけるリンパ球枯渇、肝細胞の淡明化（グリコーゲン貯留）、副腎の空胞化及び萎縮などが認められた。観察された変化はいずれもフルチカゾンフランカルボン酸エステ

ル単独群でも同様に認められ、ビランテロールトリフェニル酢酸塩との併用によっても明らかな増強はみられなかった。ビランテロールトリフェニル酢酸塩及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル単回併用吸入投与による概略の致死量は、ラットでは 25.5/33.0 $\mu\text{g/kg}$ 超、イヌでは 4.18/34.9 $\mu\text{g/kg}$ 超と推定された。

(2) 反復投与毒性試験

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

動物種	投与経路、期間	投与量 ($\mu\text{g/kg/日}$)	無毒性量 ($\mu\text{g/kg/日}$)
ラット	吸入、13 週間	VI ^a : 0、56.2、657.9、	657.9
ラット	吸入、26 週間	VI ^a : 0、57.7、537、2674、10253	♂10253、♀57.7
イヌ	吸入、13 週間	VI ^a : 0、9.31、66.0、501 ^b	9.31
イヌ	吸入、39 週間	VI ^a : 0、9.55、62.5、510 ^c	62.5

VI：ビランテロールトリフェニル酢酸塩 a：乳糖を媒体

b：投与開始 3 日間は 120 $\mu\text{g/kg/日}$ c：投与開始 3 日間は 122 $\mu\text{g/kg/日}$

ラット及びイヌに反復吸入投与（鼻口部吸入投与）した結果、未変化体の曝露量（AUC 及び C_{max} ）はおおむね投与量増加に伴い増加し、性差及び反復投与による蓄積は認められなかった。

ラットでは投与可能最大量である 38845.1 $\mu\text{g/kg/日}$ までのビランテロールトリフェニル酢酸塩を 13 週間投与しても、投与に関連する一般状態の変化は認められなかった。イヌではビランテロールトリフェニル酢酸塩の投与に関連したおもな所見として、血管拡張、心拍数増加及び流涎が認められた。4 週間吸入投与試験（単回試験として記載）では、中及び高用量群の数例でしばしば苦悶反応又は投与検体への曝露忌避がみられたが、これらの動物の気道に刺激性変化は認められず、本反応の原因は不明であった。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

動物種	投与経路、期間	投与量 ($\mu\text{g/kg/日}$)
ラット	吸入（鼻口部）、1 ヶ月	FF : 0 ^a 、6.9、17.6、71.7
ラット	吸入（鼻口部）、1 ヶ月	FF : 0（空気）、0 ^a 、6.5、19.5、72.0
ラット	吸入（鼻口部）、3 ヶ月	FF : 0 ^a 、4.3、8.5、24.3
ラット	吸入（鼻口部）、6 ヶ月	FF : 0 ^a 、3.2、8.3、20.3
イヌ	吸入（鼻口部）、1 ヶ月	FF : 0 ^a 、10.57、30.59、104.6
イヌ	吸入（鼻口部）、3 ヶ月	FF : 0 ^a 、11.3、33.0、64.7
イヌ	吸入（鼻口部）、9 ヶ月	FF : 0 ^a 、13.3、30.1、59.6

FF：フルチカゾンフランカルボン酸エステル

a：乳糖を媒体

ラット及びイヌに反復吸入投与した結果、未変化体の曝露量（ C_{max} 及び AUC）はおおむね投与量増加に伴い増加し、性差及び反復投与による蓄積は認められなかった。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）投与により、グルココルチコイドの大量曝露により予想された変化として体重変動、赤血球パラメータの変動、リンパ球数の低値、トリグリセリド、コレステロール、総蛋白、グルコース、ALP 及び ALT の変動、副腎及び胸腺の萎縮、リンパ組織におけるリンパ球枯渇、骨髄での細胞密度の低下、肝重量増加及びグリコーゲン沈着による肝細胞空胞化（イヌ）、免疫抑制作用に起因した炎症性反応あるいは感染症の増悪などが認められた。さらにイヌではクッシング様症状なども観察された。しかし、気道には投与に関連した特記所見はみられず、鼻粘膜に有害作用も認められなかった。また、いずれの反復投与毒性試験においても、無毒性量は求められなかったが、観察された変化は休薬によりおおむね消失するもので、各試験の最低投与量群の変化はいずれも軽微なものであった。

IX. 非臨床試験に関する項目

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：

動物種	投与経路、期間	投与量 (µg/kg/日)	無毒性量 (µg/kg/日)
ラット	吸入、4 週間	VI/FF：0 ^a 、0/34.9 ^a 、6.29/0 ^a 、8.31/33.5 ^b 、18.7/29.4 ^b 、25.5/33.0 ^a	25.5/33.0 でも忍容性良好
ラット	吸入、13 週間	VI/FF ^b ：0、0/56.4、24.9/0、5.24/7.85、11.7/19.8、30.7/53.8、5.82/52.6	30.7/53.8 でも忍容性良好
イヌ	吸入、4 週間	VI/FF：0 ^a 、0/33.8 ^a 、0.953/0 ^a 、1.27/35.2 ^b 、3.71/33.3 ^b 、4.18/34.9 ^b	4.18/34.9 でも忍容性良好
イヌ	吸入、13 週間	VI/FF ^b ：0、0/56.1、33.5/0、3.81/6.92、11.7/20.6、35.0/63.9、1.17/61.0	35.0/63.9 でも忍容性良好

VI：ビランテロールトリフェニル酢酸塩 FF：フルチカゾンフランカルボン酸エステル

a：乳糖を媒体 b：1% (w/w) ステアリン酸マグネシウム添加乳糖を媒体

ラット及びイヌに併用吸入投与した結果、ビランテロールトリフェニル酢酸塩の高用量をフルチカゾンフランカルボン酸エステルと併用投与したとき、ビランテロールトリフェニル酢酸塩の曝露量がわずかに低下する傾向にあったが、イヌ 13 週間併用吸入投与試験ではそれぞれの薬物の曝露量に併用投与による影響は認められなかった。

ラット及びイヌの併用吸入投与試験で観察された所見は、いずれもフルチカゾンフランカルボン酸エステル又はビランテロールトリフェニル酢酸塩を単独吸入投与した際に観察されたものであったが、概してフルチカゾンフランカルボン酸エステルによる影響（副腎及び胸腺の萎縮、リンパ組織におけるリンパ球枯渇などのグルココルチコイドに関連した典型的な所見）が顕著に認められた。併用投与により、雌ラットにおける乳腺の軽度な分泌亢進及びイヌの肝臓における肝細胞淡明化（グリコーゲン貯留）のパターンの軽度な変化がみられたが、これらの所見を除き、それぞれの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。

(3) 遺伝毒性試験

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

ビランテロール α-フェニルケイ皮酸塩を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）において突然変異誘発性を示さなかった。マウスリンフォーマ TK 試験では S9-mix 存在下において細胞毒性を示す高濃度でのみ陽性反応がみられた。また、シリアンハムスター胚細胞形質転換試験、ラット小核試験及び不定期 DNA 合成試験においても遺伝毒性を示さなかったことから、ビランテロールはヒトに対して遺伝毒性を有していないと判断した。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験及びラットの静脈内投与による骨髓小核試験により遺伝毒性を検討した結果、いずれの試験においても陰性を示したことから、フルチカゾンフランカルボン酸エステルは遺伝毒性を有していないと判断した。

(4) がん原性試験

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

マウス及びラットにそれぞれビランテロールトリフェニル酢酸塩の 29500 及び 657 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ までを最長 104 週間反復吸入投与したがん原性試験において、ビランテロールトリフェニル酢酸塩投与に関連する腫瘍性変化及び非腫瘍性変化（増殖性／非増殖性変化）が、両動物種の雌生殖器官（卵巣、子宮及び膣）に認められ、ラットでは早期死亡に関連する下垂体腺腫の発現頻度増加が、マウスでは鼻腔に非腫瘍性変化が観察された。これらの試験で観察された下垂体腺腫及び雌性生殖器官における増殖性の変化は、 β_2 刺激薬の投与によりげっ歯類で発現することが知られているもので、その他にビランテロールトリフェニル酢酸塩投与に関連した腫瘍の発現は認められなかった。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

マウス及びラットにおおのフルチカゾンフランカルボン酸エステルの 18.8 及び 8.61 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ までを 104 週間反復吸入投与したがん原性試験では、いずれの動物種においても明らかな体重増加量の低値がみられ、雌ラットで 3.19 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の投与により生存率の低下がみられた。マウスにおいて、中用量群（6.09 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ）の雄に細気管支肺胞腺腫の発現頻度の軽度な増加がみられたが、その発現頻度に用量相関性はみられず、マウスにおける同一腫瘍の発現頻度施設背景値にきわめて近いものであったことから、偶発的なものと判断した。したがって、マウス及びラットともに、フルチカゾンフランカルボン酸エステル投与に起因すると考えられる腫瘍性病変の発現頻度の増加は認められず、フルチカゾンフランカルボン酸エステルはがん原性を有していないと判断した。

(5) 生殖発生毒性試験

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

試験系	動物種 /系統	投与経路、期間	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)
雄受胎能	ラット/ Sprague Dawley	吸入、交配 14 日前～ 交配期間～試験 54/57 日	VI ^a : 0、62、824、31508	雄受胎能 : 31508
雌受胎能 及び 初期胚発生	ラット/ Sprague Dawley	吸入、交配 15 日前～ 妊娠 6 日	VI ^a : 0、49.4、664、 37112	雌受胎能 : 37112
胚・胎児 発生	ラット/ Sprague Dawley	吸入、妊娠 6～17 日	VI ^a : 0、45.4、613、 33733	母動物及び胚・胎児発生 : 33733
	ウサギ/ New Zealand White	吸入、妊娠 7～19 日	VI ^a : 0、62.7、591、 5740	母動物 : 5740 胚・胎児発生 : < 62.7
	ウサギ/ New Zealand White	皮下、妊娠 7～19 日	VI ^b : 0、3、7、30、300	母動物 : 300 胚・胎児発生 : 30
出生前・後発生 及び 母体機能	ラット/ Sprague Dawley	経口、妊娠 6 日～分娩 20 日	VI ^c : 0、300、3000、 10000	母動物の生殖能及び次世代の 出生前・後発生 : 10000

VI : ビランテロールトリフェニル酢酸塩

a : 乳糖を媒体 b : PEG 400 及び 8%2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin 溶液の 1 : 4 混合液を媒体

c : 1.0% (w/v) メチルセルロース溶液を媒体

ラットの雄受胎能に関する試験では、ビランテロールトリフェニル酢酸塩を 31508 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ まで吸入投与したが、交尾能及び受胎能に影響は認められなかった。

ラットの雌受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、ビランテロールトリフェニル酢酸塩を

IX. 非臨床試験に関する項目

37112µg/kg/日まで吸入投与したが、性周期、交尾能、受胎能及び剖検所見にビランテロールトリフェニル酢酸塩投与による影響はみられず、胎児に対する影響も観察されなかった。

ラットの胚・胎児発生に関する試験では、ビランテロールトリフェニル酢酸塩を 33733µg/kg/日まで吸入投与したが、母動物の黄体数、着床数、胎盤重量及び剖検所見に投与による影響は認められず、催奇形性を含め胎児に対する悪影響も観察されなかった。

ウサギの胚・胎児発生に関する試験では、ビランテロールトリフェニル酢酸塩の 5740 及び 300µg/kg/日までをそれぞれ吸入及び皮下投与した結果、62.7µg/kg/日以上群及び 300µg/kg/日群に、眼瞼開存・部分／点状開存、口蓋裂、前・後肢の屈曲／異常回転、胸骨分節癒合、前頭骨骨化異常などの β_2 刺激薬により発現することが知られている異常が低頻度ではあるが観察された。また、いずれの試験においても高用量群に胎児体重の低値とそれに関連する骨格変異として胸骨分節・骨端・中手骨／趾骨／前肢中手骨の不完全骨化又は低骨化、肋軟骨結合部の異常、距骨の未骨化、胸椎椎体の未骨化などが観察された。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

試験系	動物種/系統	投与経路、期間	投与量 (µg/kg/日)	無毒性量 (µg/kg/日)
受胎能及び胚・胎児発生	ラット /Wistar Han	吸入（鼻口部）、交配 28 日前～交配期間～ 剖検	FF ^a : 0、6.6、12.9、29.4	雄受胎能及び胚・胎児発生 : 29.4
	ラット /Wistar Han	吸入（鼻口部）、交配 2 週前～妊娠 17 日	FF ^a : 0、11、23、91	雌受胎能・生殖能及び胚・胎児発生 : 23
胚・胎児発生	ウサギ /New Zealand White	吸入（鼻口部）、妊娠 8～20 日	FF ^a : 0、1.77、3.19、8.12	母動物の生殖能及び胚・胎児発生 : 8.12
出生前・後発生及び母体機能	ラット /Wistar Han	吸入（鼻口部）、妊娠 6～20 日及び分娩 2～ 21 日	FF ^a : 0、5.5、15.7、27.2	母動物の生殖能及び次世代の出生前・後発生 : 27.2

FF：フルチカゾンフランカルボン酸エステル a：乳糖を媒体

ラットの雄受胎能に関する試験では、29.4µg/kg/日までの吸入投与によっても交尾能及び受胎能に及ぼす影響はみられなかった。また、交配させた無処置雌ラットにおける胚・胎児発生に対する影響も認められなかった。

ラットの雌受胎能及び胚・胎児発生に関する試験では、91µg/kg/日の吸入投与により、体重減少及び摂餌量の低値、性周期延長が認められたが、交尾能及び受胎能にフルチカゾンフランカルボン酸エステルの影響はみられなかった。胚・胎児では、91µg/kg/日群で胸骨不完全骨化の発現率の増加がみられたが、胎児の外表・骨格・内臓奇形は認められなかった。

ウサギの吸入投与による胚・胎児発生に関する試験では、8.12µg/kg/日までの吸入投与により、投与初期に全投薬群で体重減少がみられたが、胚・胎児発生に対するフルチカゾンフランカルボン酸エステルの影響は認められなかった。

ラットの出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験では、27.2µg/kg/日までの吸入投与によっても、15.7µg/kg/日以上群の母動物に体重増加量及び摂餌量の一時的な低値がみられたのみで、母動物の生殖能ならびに次世代の発生、発育、発達及び生殖能に対する影響は認められなかった。

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：

試験系	動物種/系統	投与経路、期間	投与量 (µg/kg/日)	無毒性量 (µg/kg/日)
胚・胎児発生	ラット/ Sprague Dawley	吸入、妊娠 6～17 日	VI/FF ^a : 0、0/82.0、86.9/0、 8.3/7.9、31.7/29.5、 98.3/94.9、3.5/94.4	母動物の一般毒性：8.3/7.9 母動物の生殖能：98.3/94.9 胚・胎児発生：31.7/29.5
新生児を用いた試験	幼若ラット/ Sprague Dawley	吸入、14 日間	VI/FF ^a : 0、0/41.8、20.4/0、 629.8/0、18.8/32.8、 3.6/26.2	該当せず
	幼若イヌ/ ビーグル犬	吸入、13 週間	VI/FF ^a : 0、0/59.9、51.6/0、 8.32/7.07、19.1/18.6、 62.0/57.8、5.38/57.5	該当せず

VI：ビランテロールトリフェニル酢酸塩 FF：フルチカゾンフランカルボン酸エステル

a：1% (w/w) ステアリン酸マグネシウム添加乳糖を媒体

ラットの胚・胎児発生に関する試験では、ビランテロールトリフェニル酢酸塩及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルを併用で最高 98.3/94.9µg/kg/日まで吸入投与した結果、母動物については 31.7/29.5µg/kg/日以上で体重又は体重増加量の低値がみられたが、いずれの投薬群においても剖検所見、黄体数及び着床数に投与に関連する影響は認められなかった。胎児については、投与に関連した外表／内臓／骨格の奇形は認められなかったが、3.5/94.4 及び 98.3/94.9µg/kg/日群に雌雄胎児体重の低値がみられ、これに関連する第 5 胸骨分節及び剣状突起の未骨化又は不完全骨化が観察された。

幼若ラット（投与開始時 21 日齢）及びイヌ（投与開始時 8 週齢）を用いたそれぞれ最長 14 日間及び 13 週間吸入投与試験を実施した結果、副腎皮質ホルモン又は β_2 刺激薬の投与後に予想される変化がみられ、大部分は副腎皮質ホルモンに関連する変化であった。両薬物の成熟イヌへの投与ではみられず、幼若イヌでのみ認められた所見として、糸球体腎症及び腎尿細管空胞化、眼球突出、骨端軟骨肥大層萎縮及び成長板の菲薄化、並びに肺の気管支／細気管支／肺胞の炎症／鉍質沈着等が認められた。

(6) 局所刺激性試験

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

ヒト表皮及び角膜再構築モデルにおいて、ビランテロールトリフェニル酢酸塩は明らかな刺激性を示さなかった。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

ウサギを用いてフルチカゾンフランカルボン酸エステル原薬の皮膚一次刺激性及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルの 0.05%点鼻用水性懸濁液の眼粘膜刺激性を評価したが、刺激性なしと判定された。

(7) その他の特殊毒性

1) ビランテロールトリフェニル酢酸塩の皮膚感作性試験

マウス耳介塗布によるマウス局所リンパ節試験において、感作性物質に該当しないことが示された。

2) フルチカゾンフランカルボン酸エステル抗原性の試験

モルモットを用いた吸入投与による能動的全身性アナフィラキシー反応試験において、抗原性は認められなかった。

3) フルチカゾンフランカルボン酸エステルのげっ歯類の切歯及び臼歯への影響に関する組織学的検討

フルチカゾンフランカルボン酸エステルとビランテロールトリフェニル酢酸塩の併用によるラット 13 週間吸入投与試験において、フルチカゾンフランカルボン酸エステル投与群（フルチカゾンフランカルボン酸エステル単独及び併用群：フルチカゾンフランカルボン酸エステルの 7.85µg/kg/日以上）の雌雄の上顎切歯に肉眼的及び組織学的な変化（切歯の蒼白化、エナメル芽細胞層の空胞化、変性及び構造異常ならびに象牙芽細胞層の構造異常）が観察されたことから、先に実施した反復吸入投与試験で得られた病理標本を用いて、レトロスペクティブに歯の組織学的評価を実施した。その結果、フルチカゾンフランカルボン酸エステルのラット 8 週間吸入投与試験及びフルチカゾンプロピオン酸エステルのラット 13 週間吸入投与試験の標本に同様の変化が観察された。

4) ビランテロールトリフェニル酢酸塩の雌ラットにおける性ホルモン及び性周期への影響に関する検討

マウス及びラットの反復吸入投与試験において、雌の生殖器官（おもに卵巣、子宮及び乳腺）にビランテロールトリフェニル酢酸塩投与に関連する変化が観察されたことから、雌ラットにおける性ホルモン及び性周期への影響に関する検討を実施した。ビランテロールトリフェニル酢酸塩の 2 週間投与により、一部の動物で黄体ホルモン、卵巣刺激ホルモン及びプロラクチンレベルの軽度な高値がみられたが、性周期に影響は認められなかった。病理組織学的検査では、50000µg/kg/日群で出血性嚢胞が卵巣内に観察されたが、これらの動物に性周期、黄体及び卵巣発育の異常はみられず、性ホルモンレベルにも明らかな変化はみられなかった。6 ヶ月間投与後には、エストラジオールレベルの高値とともに不整性周期又は不規則な排卵と持続性膣上皮角化を示す動物の割合が増加し、膣上皮表層の角化亢進を伴った過形成及び分泌物を貯留した乳腺腺房の発達の発現頻度及び程度の軽度な増加がみられた。さらに、ビランテロールトリフェニル酢酸塩群では出血性嚢胞（14 日間投与群にも発現）の用量相関的な発現頻度の増加がみられ、子宮腺の扁平上皮化生及び乳腺上皮の過形成（1000µg/kg/日群の 1 例）が観察された。これらの変化はビランテロールトリフェニル酢酸塩の長期投与により卵巣嚢胞が形成された結果、エストラジオールが上昇し、これによりプロラクチンの上昇、エストラジオール／プロゲステロン比及びテストステロン／エストラジオール比の変動などの二次的なホルモン変化が生じたことによるものと考えられた。

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：ビランテロールトリフェニル酢酸塩 劇薬
フルチカゾンフランカルボン酸エステル 該当しない

2. 有効期間

有効期間：24 ヶ月

包装トレイ開封後は6週間以内に使用すること。

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：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配合剤

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（喘息治療配合剤）

インダカテロール酢酸塩／モメタゾンプランカルボン酸エステル配合剤（喘息治療配合剤）

7. 国際誕生年月日

2013 年 5 月 10 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販 売 名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
小児用レルベア 50 エリプタ 14 吸入用	2024 年 6 月 24 日	30600AMX00146000	2024 年 8 月 15 日	2024 年 8 月 23 日
小児用レルベア 50 エリプタ 30 吸入用	2024 年 6 月 24 日	30600AMX00145000	2024 年 8 月 15 日	2024 年 8 月 23 日
レルベア 100 エリプタ 14 吸入用	2013 年 9 月 20 日	22500AMX01811000	2013 年 11 月 19 日	2013 年 12 月 9 日
レルベア 100 エリプタ 30 吸入用	2013 年 9 月 20 日	22500AMX01812000	2014 年 11 月 28 日	2014 年 12 月 1 日
レルベア 200 エリプタ 14 吸入用	2013 年 9 月 20 日	22500AMX01813000	2013 年 11 月 19 日	2013 年 12 月 9 日
レルベア 200 エリプタ 30 吸入用	2013 年 9 月 20 日	22500AMX01814000	2014 年 11 月 28 日	2014 年 12 月 1 日

9. 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

レルベア 100 エリプタ

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

2024 年 6 月 24 日 気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）用法及び用量追加（12 歳以上の小児）

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2022 年 12 月 21 日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

成人：

気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）：8 年（2013 年 9 月 20 日～2021 年 9 月 19 日）（満了）

慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）：既に付与されている再審査期間の残余期間（2016 年 12 月 2 日～2021 年 9 月 19 日）（満了）

小児：

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）：4 年（2024 年 6 月 24 日～2028 年 6 月 23 日）

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

販 売 名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT 番号 (9 桁)	レセプト電算処理 システムコード	GSI コード (販売包装単位)
小児用レルベア 50 エリプタ 14 吸入用	2290803G5023	2290803G5023	129703401	622970301	14987246767054
小児用レルベア 50 エリプタ 30 吸入用	2290803G6020	2290803G6020	129704101	622970401	14987246767061
レルベア 100 エリプタ 14 吸入用	2290803G1028	2290803G1028	122792501	622279201	14987246767016
レルベア 100 エリプタ 30 吸入用	2290803G3020	2290803G3020	123755901	622375501	14987246767030
レルベア 200 エリプタ 14 吸入用	2290803G2024	2290803G2024	122793201	622279301	14987246767023
レルベア 200 エリプタ 30 吸入用	2290803G4027	2290803G4027	123756601	622375601	14987246767047

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験 (FFA112202試験) (2013年9月20日承認、CTD 2.7.6)
- 2) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験 (FFA109687試験) (2013年9月20日承認、CTD 2.7.6)
- 3) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験 (FFA109685試験) (2013年9月20日承認、CTD 2.7.6)
- 4) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験 (FFA109684試験) (2013年9月20日承認、CTD 2.7.6)
- 5) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験 (HZA113310試験) (2013年9月20日承認、CTD 2.7.6)
- 6) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験 (B2C109575試験) (2016年12月2日承認、CTD 2.7.6)
- 7) 承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験 (HZA106827試験) (2013年9月20日承認、CTD 2.7.6)
- 8) 承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験 (HZA106837試験) (2013年9月20日承認、CTD 2.7.6)
- 9) 承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験 (HZA106829試験) (2013年9月20日承認、CTD 2.7.6)
- 10) 承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験 (HZA107116試験) (2024年6月24日承認、CTD 2.7.6)
- 11) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験 (FFA112059試験) (2013年9月20日承認、CTD 2.7.6)
- 12) 承認時評価資料：第Ⅱ相国際共同試験 (HZA106855試験) (2024年6月24日承認、CTD 2.7.6)
- 13) 承認時評価資料：第Ⅱ相国際共同試験 (HZA106853試験) (2024年6月24日承認、CTD 2.7.6)
- 14) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験 (HZA107118試験) (2024年6月24日承認、CTD 2.7.6)
- 15) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験 (HZA107112試験) (2024年6月24日承認、CTD 2.7.6)
- 16) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験 (B2C111045試験) (2016年12月2日承認、CTD 2.7.6)
- 17) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験 (HZA102871試験) (2016年12月2日承認、CTD 2.7.6)
- 18) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験 (HZA102970試験) (2016年12月2日承認、CTD 2.7.6)
- 19) 承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験 (200820試験) (2016年12月2日承認、CTD 2.7.6)
- 20) 承認時評価資料：国内第Ⅰ相試験 (DB1112017試験) (2013年9月20日承認、CTD 2.7.6)
- 21) 承認時評価資料：国内第Ⅰ相試験 (HZA112018試験) (2013年9月20日承認、CTD 2.7.6)
- 22) 承認時評価資料：海外第Ⅰ相試験 (HZA102936試験) (2013年9月20日承認、CTD 2.7.6)
- 23) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験 (HZA114624試験) (2013年9月20日承認、CTD 2.7.6)
- 24) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験 (FFA20001試験) (2013年9月20日承認、CTD 2.7.6)
- 25) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験 (FFA106783試験) (2013年9月20日承認、CTD 2.7.6)
- 26) 承認時評価資料：海外第Ⅱ相試験 (HZA111348試験) (2016年12月2日承認、CTD 2.7.6)
- 27) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験 (B2C112060試験) (2013年9月20日承認、CTD 2.7.6)
- 28) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験 (HZA113091試験) (2013年9月20日承認、CTD 2.7.6)
- 29) 承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験 (HZA112206試験) (2016年12月2日承認、CTD 2.7.6)
- 30) 承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験 (HZA112207試験) (2016年12月2日承認、CTD 2.7.6)
- 31) 承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験 (HZA113782試験、SUMMIT) (2016年12月2日承認、CTD 2.7.6)
- 32) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験 (HZA110946試験) (2016年12月2日承認、CTD 2.7.6)
- 33) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験 (HZA113107試験) (2016年12月2日承認、CTD 2.7.6)
- 34) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験 (HZA113109試験) (2016年12月2日承認、CTD 2.7.6)
- 35) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験 (HZA112352試験) (2016年12月2日承認、CTD 2.7.6)
- 36) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験 (HZA106839試験) (2016年12月2日承認、CTD 2.7.6)
- 37) 承認時評価資料：国内第Ⅲ相試験 (HZA113989試験) (2013年9月20日承認、CTD 2.7.6)
- 38) 承認時評価資料：国内第Ⅲ相試験 (HZA114156試験) (2016年12月2日承認、CTD 2.7.6)
- 39) 承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験 (HZA106851試験) (2013年9月20日承認、CTD 2.7.6)
- 40) 承認時評価資料：海外第Ⅳ相試験 (HZA114971試験) (2024年6月24日承認、CTD 2.7.6)
- 41) 再審査報告書 (2022年12月21日)
- 42) 稲垣直樹：Progress in Medicine. 2007 ; 27 (6) : 1282-1288.
- 43) 稲垣直樹：アレルギー・免疫. 2007 ; 14 (5) : 658-674.
- 44) Derendorf H, et al. : Allergy. 2008 ; 63 (10) : 1292-1300. (PMID : 18782107)
- 45) McCormack PL, et al. : Drugs. 2007 ; 67 : 1905-1915. (PMID : 17722960)
- 46) Slack RJ, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2013 ; 344 (1) : 218-230. (PMID : 23131596)
- 47) 承認時評価資料：国内第Ⅰ相試験 (HZA102940試験) (2013年9月20日承認、CTD 2.7.6)
- 48) 承認時評価資料：海外第Ⅰ相試験 (HZA102934試験) (2013年9月20日承認、CTD 2.7.6)
- 49) 承認時評価資料：海外第Ⅰ相試験 (FFR10008試験) (2013年9月20日承認、CTD 2.7.6)
- 50) 承認時評価資料：海外第Ⅰ相試験 (HZA113970試験) (2013年9月20日承認、CTD 2.7.6)
- 51) 承認時評価資料：海外第Ⅰ相試験 (HZA111789試験) (2013年9月20日承認、CTD 2.7.6)
- 52) 猪熊茂子 ほか：アレルギーの臨床. 1990 ; 10 (10) : 727-729.
- 53) Kempsford R, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2013 ; 75 (6) : 1478-1487. (PMID : 23116485)

- 54) 中川武正：呼吸と循環. 1996 ; 44 (1) : 65-69.
 55) 長坂行雄 ほか：総合臨床. 1995 ; 44 (9) : 2226-2230.
 56) 大田健：服薬指導Q&Aシリーズ吸入ステロイド編 医薬ジャーナル社. 2005 ; P80.

2. その他の参考文献

- DB1112017 試験：Nakahara N, et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2013 ; 51 (8) : 660-671. (PMID : 23735179)
 HZA112018 試験：Nakahara N, et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2013 ; 51 (8) : 660-671. (PMID : 23735179)
 HZA102936 試験：Kempsford R, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2014 ; 77 (3) : 466-479. (PMID : 24093504)
 HZA114624 試験：Kempsford RD, et al. : Respir Med. 2013 ; 107 (12) : 1873-1880. (PMID : 24200619)
 FFA20001 試験：Medley H, et al. : Clin Ther. 2012 ; 34 (8) : 1683-1695. (PMID : 22796247)
 FFA106783 試験：Woodcock A, et al. : Respir Res. 2011 ; 12 (1) : 132. (PMID : 21977941)
 B2C111045 試験：Hanania NA, et al. : Chest. 2012 ; 142 (1) : 119-127. (PMID : 22241764)
 HZC111348 試験：Lötvall J, et al. : BMJ Open. 2012 ; 2 (1) : e000370. (PMID : 22267687)
 FFA112202 試験：Woodcock A, et al. : Respir Res. 2011 ; 12 (1) : 160. (PMID : 22188590)
 HZA113310 試験：Sterling R, et al. : Respir Med. 2012 ; 106 (8) : 1110-1115. (PMID : 22520084)
 FFA109687 試験：Bateman ED, et al. : Respir Med. 2012 ; 106 (5) : 642-650. (PMID : 22342538)
 FFA109685 試験：Bleecker ER, et al. : Ann Allergy Asthma Immunol. 2012 ; 109 (5) : 353-358. (PMID : 23062392)
 FFA109684 試験：Busse WW, et al. : Thorax. 2012 ; 67 (1) : 35-41. (PMID : 21828231)
 B2C109575 試験：Lötvall J, et al. : Eur Respir J. 2012 ; 40 (3) : 570-579. (PMID : 22362859)
 FFA112059 試験：Lötvall J, et al. : Respir Med. 2014 ; 108 (1) : 41-49. (PMID : 24295556)
 B2C112060 試験：Lötvall J, et al. : J Negat Results Biomed. 2014 ; 13 (1) : 9. (PMID : 24928338)
 HZA106827 試験：Bleecker ER, et al. : J Allergy Clin Immunol Pract. 2014 ; 2 (5) : 553-561. (PMID : 25213048)
 HZA106829 試験：O'Byrne PM, et al. : Eur Respir J. 2014 ; 43 (3) : 773-782. (PMID : 24136330)
 HZA106837 試験：Bateman ED, et al. : Thorax. 2014 ; 69 (4) : 312-319. (PMID : 24253831)
 HZA113091 試験：Woodcock A, et al. : Chest. 2013 ; 144 (4) : 1222-1229. (PMID : 23846316)
 HZA106855 試験：Oliver AJ, et al. : J Pediatr. 2016 ; 178 : 246-253. e2. (PMID : 27622699)
 HZA106853 試験：Oliver AJ, et al. : Respir Res. 2016 ; 17 : 37. (PMID : 27044326)
 HZA107116 試験：Bareille P, et al. : Ann Allergy Asthma Immunol. 2024 ; (in press) (PMID : 38936466)
 HZC112206 試験：Kerwin EM, et al. : Respir Med. 2013 ; 107 (4) : 560-569. (PMID : 23352226)
 HZC112207 試験：Martinez FJ, et al. : Respir Med. 2013 ; 107 (4) : 550-559. (PMID : 23332861)
 HZC102871 試験：Dransfield MT, et al. : Lancet Respir Med. 2013 ; 1 (3) : 210-223. (PMID : 24429127)
 HZC102970 試験：Dransfield MT, et al. : Lancet Respir Med. 2013 ; 1 (3) : 210-223. (PMID : 24429127)
 200820 試験：Siler TM, et al. : Respir Med. 2017 ; 123 : 8-17. (PMID : 28137501)
 HZC113782 試験 (SUMMIT) : Jørgen Vestbo, et al. : Lancet. 2016 ; 387 (10030) : 1817-1826. (PMID : 27203508)
 HZC110946 試験：Boscia JA, et al. : Clin Ther. 2012 ; 34 (8) : 1655-1666. e5. (PMID : 22789766)
 HZC113107 試験：Agusti A, et al. : Eur Respir J. 2014 ; 43 (3) : 763-772. (PMID : 24114969)
 HZC113109 試験：Dransfield MT, et al. : Respir Med. 2014 ; 108 (8) : 1171-1179. (PMID : 24998880)
 HZC112352 試験：Dransfield MT, et al. : Respir Med. 2014 ; 108 (8) : 1171-1179. (PMID : 24998880)
 HZA106839 試験：Busse WW, et al. : Thorax. 2013 ; 68 (6) : 513-520. (PMID : 23440247)
 HZA113989 試験：村木正人 ほか：アレルギー・免疫. 2013 ; 20 (10) : 1496-1511.
 HZC114156 試験：南方良章 ほか：呼吸. 2013 ; 32 (10) : 956-967.
 HZA106851 試験：Allen A, et al. : Clin Respir J. 2013 ; 7 (4) : 397-406. (PMID : 23578031)
 HZA107118 試験：Bareille P, et al. : Allergy Asthma Clin Immunol. 2020 ; 16 : 11. (PMID : 32042286)
 HZA107112 試験：Wolthers OD, et al. : Clin Ther. 2017 ; 39 (6) : 1191-1199. (PMID : 28545804)
 HZA114971 試験：Bareille P, et al. : Pediatr Pulmonol. 2023 ; 58 (12) : 3487-3497. (PMID : 37728224)
 HZA102940 試験：Nakahara N, et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2013 ; 51 (8) : 660-671. (PMID : 23735179)
 HZA102934 試験：Allen A, et al. : J Bioequiv Availab. 2013 ; 5 (4) : 165-173.
 FFR10008 試験：Hughes SC, et al. : Drug Metab Dispos. 2008 ; 36 (11) : 2337-2344. (PMID : 18694910)
 HZA113970 試験：Allen A, et al. : Clin Ther. 2012 ; 34 (12) : 2316-2332. (PMID : 23200625)
 HZA111789 試験：Allen A, et al. : Clin Ther. 2012 ; 34 (12) : 2316-2332. (PMID : 23200625)
 使用成績調査：相良博典 ほか：Therapeutic Research. 2015 ; 36 (5) : 455-467.
 特定使用成績調査Ⅰ：相良博典 ほか：Therapeutic Research. 2018 ; 39 (11) : 935-952.
 特定使用成績調査Ⅱ：坂田佳奈江 ほか：Therapeutic Research. 2022 ; 43 (7) : 585-599.

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、米国において 2013 年 5 月に COPD、2015 年 4 月に喘息、2013 年 11 月に欧州において喘息及び COPD を適応として承認を取得し、現在までにその他の国や地域で承認されている。なお、5 歳以上の小児に対する喘息適応についても 2023 年 5 月に米国で承認を取得している。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

小児用レルベア 50 エリプタ

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

レルベア 100 エリプタ

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

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

レルベア 200 エリプタ

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

6. 用法及び用量

〈気管支喘息〉

成人

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

なお、症状に応じてレルベア 200 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 μ g 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 200 μ g）を 1 日 1 回吸入投与する。

小児

通常、12 歳以上の小児にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 μ g 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 μ g）を 1 日 1 回吸入投与する。

通常、5 歳以上 12 歳未満の小児には小児用レルベア 50 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 μ g 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 50 μ g）を 1 日 1 回吸入投与する。

〈慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解〉

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

米国：2023 年 5 月改訂

販売名	BREO ELLIPTA
剤形・規格	剤形：吸入粉末剤 規格：ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル 25/50 μ g、25/100 μ g、及び 25/200 μ g
効能又は効果	慢性閉塞性肺疾患（COPD）の維持療法 5 歳以上の喘息患者における維持療法 BREO ELLIPTA は急性気管支痙攣軽減の適応はない。
用法及び用量	慢性閉塞性肺疾患の維持療法： 推奨用量は BREO ELLIPTA 25/100 μ g を 1 日 1 回吸入投与である。 喘息の維持療法： <u>18 歳以上の成人患者</u> 推奨用量は BREO ELLIPTA 25/100 μ g 又は 25/200 μ g を 1 日 1 回吸入投与である。 <u>12～17 歳の小児患者</u> 推奨用量は BREO ELLIPTA 25/100 μ g を 1 日 1 回吸入投与である。 <u>5～11 歳の小児患者</u> 推奨用量は BREO ELLIPTA 25/50 μ g を 1 日 1 回吸入投与である。 吸入後は口腔咽頭カンジダ症のリスクを軽減するために、嚥下せず、水でうがいを実施する。 本剤は同じ時間に 1 日 1 回吸入すること。本剤は 24 時間毎に 1 回を超えて使用してはならない。

英国：2022 年 3 月改訂

販売名	Relvar Ellipta
剤形・規格	剤形：吸入粉末剤 規格：ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル 22/92 μ g*、及び 22/184 μ g*
効能又は効果	喘息（12 歳以上の青年及び成人）： 吸入ステロイドと短時間作用性 β_2 刺激薬の頓用で良好なコントロールが得られない患者、すでに吸入ステロイドと長時間作用性 β_2 刺激薬で良好なコントロールが得られている患者 慢性閉塞性肺疾患（成人）： 定期的な気管支拡張薬療法にもかかわらず増悪歴を有する、気管支拡張薬投与後の FEV ₁ が予測正常値の 70%未満の COPD 患者に対する対症療法
用法及び用量	12 歳以上の青年及び成人の喘息患者： Relvar Ellipta 22/92 μ g*又は 22/184 μ g*を 1 日 1 回吸入投与する。 低～中用量の吸入ステロイドと長時間作用性 β_2 刺激薬が必要な患者では、Relvar Ellipta 22/92 μ g*を開始用量として考慮すること。Relvar Ellipta 22/92 μ g*で良好なコントロールが得られない場合、Relvar Ellipta 22/184 μ g* 1 日 1 回吸入投与への増量を考慮する。 18 歳以上の成人の慢性閉塞性肺疾患患者： Relvar Ellipta 22/92 μ g*を 1 日 1 回吸入投与する。 本剤は毎日同じ時間に吸入すること。吸入を忘れた場合は、次の日の通常吸入している時間に吸入すること。

*：delivered dose（放出量）、充填量としてはビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）/フルチカゾンフランカルボン酸エステル 25/100 μ g、及び 25/200 μ g

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。ビランテロールの高用量の吸入又は皮下投与により、ウサギの胎児に眼瞼開存、口蓋裂などの所見及び発育抑制が報告されている。また、フルチカゾンフランカルボン酸エステルの高用量の吸入投与により、母動物毒性に関連した胎児の低体重、胸骨の不完全骨化の発現率増加（ラット）、及び流産（ウサギ）が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。他の β_2 刺激剤及び副腎皮質ステロイド剤はヒト乳汁中に移行することが知られている。ラットの授乳期にビランテロール又はフルチカゾンフランカルボン酸エステルを単独で投与したとき、生後 10 日の出生児血漿中に薬物が検出された（それぞれ 1/54 又は 6/54 例）。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023 年 5 月)	Pregnancy <u>Risk Summary</u> There are insufficient data on the use of BREO ELLIPTA or its individual components, fluticasone furoate and vilanterol, in pregnant women to inform a drug-associated risk. (See <i>Clinical Considerations</i>.) In an animal reproduction study, fluticasone furoate and vilanterol administered by inhalation alone or in combination to pregnant rats during the period of organogenesis produced no fetal structural abnormalities. The highest fluticasone furoate and vilanterol doses in this study were approximately 5 and 40 times the maximum recommended human daily inhalation doses (MRHDID) of 200 and 25 mcg, respectively. The estimated risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations 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. <u>Clinical Considerations</u> <i>Disease-Associated Maternal and/or Embryofetal Risk:</i> In women with poorly or moderately controlled asthma, there is an increased risk of several perinatal outcomes such as pre-eclampsia in the mother and prematurity, low birth weight, and small for gestational age in the neonate. Pregnant women should be closely monitored, and medication adjusted as necessary to maintain optimal control of asthma. <i>Labor or Delivery:</i> BREO ELLIPTA should be used during late gestation and labor only if the potential benefit justifies the potential for risks related to beta-agonists interfering with uterine contractility. Lactation <u>Risk Summary</u> There is no information available on the presence of fluticasone furoate or vilanterol in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Low concentrations of other ICS have been detected in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for BREO ELLIPTA and any potential adverse effects on the breastfed child from fluticasone furoate or vilanterol or from the underlying maternal condition.

出典	記載内容
英国の SPC (2022 年 3 月)	<u>Pregnancy</u> Studies in animals have shown reproductive toxicity at exposures which are not clinically relevant. There are no or limited data from the use of fluticasone furoate and vilanterol trifenate in pregnant women. Administration of fluticasone furoate/vilanterol to pregnant women should only be considered if the expected benefit to the mother is greater than any possible risk to the foetus. <u>Breast-feeding</u> There is insufficient information on the excretion of fluticasone furoate or vilanterol trifenate and/or metabolites in human milk. However, other corticosteroids and beta₂-agonists are detected in human milk. A risk to breastfed newborns/infants cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue fluticasone furoate/vilanterol therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.
オーストラリアの 分類 (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	B3 (2024 年 6 月※ TGA* database) 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.

※：確認した年月

*TGA:Therapeutic Goods Administration

(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 長期間投与する場合には、身長等の経過の観察を十分行うこと。また使用にあたっては、使用法を正しく指導すること。全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、吸入ステロイド剤を特に長期間、大量に投与する場合に成長遅延をきたすおそれがある。なお、小児等に対しては国内での 24 週間を超える臨床試験は実施していない。

9.7.2 5 歳未満の幼児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023 年 5 月)	Pediatric Use The safety and effectiveness of BREO ELLIPTA for the maintenance treatment of asthma in pediatric patients 5 years of age and older have been established. This indication is based on Trial 14, an adequate and well-controlled trial in pediatric patients aged 5 to 17 years. The recommended dosage for pediatric patients is different than the adult dosage. The safety and efficacy of BREO ELLIPTA in pediatric patients aged younger than 5 years have not been established. In Trial 12, an exacerbation trial, pediatric patients aged 12 to 17 years (n = 281) were treated with BREO ELLIPTA 100/25 mcg (n = 151) or treated with fluticasone furoate 100 mcg (n = 130). Among these patients, 10% of patients treated with BREO ELLIPTA 100/25 mcg reported an asthma exacerbation compared with 7% for patients treated with fluticasone furoate 100 mcg. Asthma-related hospitalizations occurred in 4 patients (2.6%) treated with BREO ELLIPTA 100/25 mcg compared with 0 patients treated with fluticasone furoate 100 mcg. <u>Effects on Growth</u> Orally inhaled corticosteroids may cause a reduction in growth velocity when administered to pediatric patients. A reduction of growth velocity in pediatric patients may occur as a result of poorly controlled asthma or from use of corticosteroids, including ICS. The effects of long-term treatment of pediatric patients with ICS, including fluticasone furoate, on final adult height are not known.
英国の SPC (2022 年 3 月)	(喘息) <i>Children aged under 12 years</i> The safety and efficacy of Relvar Ellipta in children under 12 years of age has not yet been established in the indication for asthma. No data are available. (COPD) <i>Paediatric population</i> There is no relevant use of Relvar Ellipta in the paediatric population for the indication of COPD.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

「吸入器（エリプタ）をご使用になる方へ」（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)14987246767030

(レルベア100エリプタ30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