

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)

アヌイティ[®]100 μ g エリプタ[®] 30吸入用 アヌイティ[®]200 μ g エリプタ[®] 30吸入用



ARNUITY[®] ELLIPTA[®]

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

貯 法：室温保存
使用期限：包装に表示
注 意：「取扱い上の注意」の項参照

	100	200
承認番号	22900AMX00528	22900AMX00530
薬価収載	2017年5月	
販売開始	2017年6月	
国際誕生	2014年8月	

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症の患者[症状を増悪するおそれがある。]

【組成・性状】

	アヌイティ100 μ gエリプタ	アヌイティ200 μ gエリプタ
1 プリスター中のフルチカゾンフランカルボン酸エステル含量	100 μ g	200 μ g
添 加 物	乳糖水和物 ^(注)	
性 状	本品は定量式吸入粉末剤で、プリスターの内容物は白色の粉末である。	

注) 夾雑物として乳蛋白を含む

【効能・効果】

気管支喘息

【用法・用量】

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

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

用法・用量に関連する使用上の注意

症状の緩解がみられた場合は、治療上必要最小限の用量で投与すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 結核性疾患又は感染症の患者[症状を増悪するおそれがある。]
- (2) 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。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は既に起きている気管支喘息の発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、毎日規則正しく使用するよう患者を指導すること。
- (2) 本剤の投与開始前には、患者の喘息症状を比較的安定な状態にしておくこと。特に、喘息発作重積状態又は喘息の急激な悪化状態のときには原則として本剤は使用しないこと。
- (3) 気管支粘液の分泌が著しい患者では、本剤の肺内での作用を確実にするため本剤の吸入に先立って、分泌がある程度減少するまで他剤の使用を検討すること。

- (4) 本剤の投与期間中に発現する急性の発作に対しては、短時間作動型吸入 β 刺激剤等の他の適切な薬剤を使用するよう患者に注意を与えること。
また、その薬剤の使用量が増加したり、あるいは効果が十分でなくなってきた場合には、喘息の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し医師の治療を求めよう患者に注意を与えること。
- (5) 他の吸入薬と同様に、本剤の吸入後にも喘鳴の増加を伴う奇異性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。
- (6) 本剤の投与を突然中止すると喘息の急激な悪化を起こすことがあるので、投与を中止する場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量していくこと。
- (7) 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、緑内障を含む)が発現する可能性があるため、吸入ステロイド剤の投与量は患者毎に喘息をコントロールできる最少用量に調節すること。特に長期間、大量投与の場合には定期的に検査を行い、全身性の作用が認められた場合には患者の喘息状態を観察しながら適切な処置を行うこと。
- (8) 全身性ステロイド剤の減量は本剤の吸入開始後症状の安定をみて徐々にすること。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずること。
- (9) 長期又は大量の全身性ステロイド療法を受けている患者では副腎皮質機能不全が考えられるため、本剤投与後の全身性ステロイド剤の減量中並びに離脱後も副腎皮質機能検査を行い、外傷、手術、重症感染症等の侵襲には十分に注意を払うこと。また、必要があれば一時的に全身性ステロイド剤の増量を行うこと。
- (10) 本剤を含む吸入ステロイド剤投与後に、潜在していた基礎疾患である好酸球性多発血管炎性肉芽腫症にみられる好酸球増多症がまれにあらわれることがある。この症状は通常、全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って発現しており、本剤との直接的な因果関係は確立されていないが、本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他の好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の症状(しびれ、発熱、関節痛、肺の浸潤等の血管炎症状等)に注意すること。
- (11) 全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って、鼻炎、湿疹、蕁麻疹、眩暈、動悸、倦怠感、うつ、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがあるので、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

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

3. 相互作用

FFは、主としてCYP3A4で代謝される。

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	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、ビランテロールトリフェニル酢酸塩(以下、VI)／フルチカゾンフランカルボン酸エステル(以下、FF)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FF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。(「薬物動態」の項参照)

4. 副作用

国内臨床試験、第Ⅲ相国際共同試験3試験、第Ⅲ相海外臨床試験2試験及び第Ⅱ相海外臨床試験3試験(計9試験)において、本剤が投与された総症例2394例中145例(6.1%)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24例(1.0%)、頭痛17例(0.7%)、中咽頭カンジダ症16例(0.7%)、発声障害16例(0.7%)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90例中16例(17.8%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、発声障害6例(6.7%)、口腔カンジダ症3例(3.3%)、味覚異常2例(2.2%)であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

アナフィラキシー反応：アナフィラキシー反応(咽頭浮腫、気管支痙攣等)があらわれることがある(頻度不明^{註)})ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	1%以上	1%未満
感染症	口腔咽頭カンジダ症	上気道感染、気管支炎、インフルエンザ
精神神経系		頭痛
呼吸器		鼻咽頭炎、口腔咽頭痛、副鼻腔炎、咽頭炎、咳嗽
筋骨格系		背部痛

発現頻度は、承認時の主要な臨床試験の結果に基づき算出した。

注) 本剤の有効成分を含む配合剤で認められている副作用であるため頻度不明とした。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[FFの高用量の吸入投与により、ラットの胎児では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、ウサギでは流産が報告されている。]
- (2) 授乳中の婦人に対しては、患者に対する本剤の重要性を考慮した上で授乳の中止あるいは本剤の投与を中止すること。[他の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FFを投与したとき、生後10日の出生児血漿中に薬物が検出された(6/54例)。]

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(国内での使用経験がない)。

7. 過量投与

徴候・症状：本剤の過量投与により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。

処置：本剤の過量投与時の特異的な解毒剤はない。対症療法を行うとともに、必要に応じて患者をモニターすること。

8. 適用上の注意

- (1) 本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること(内服しても効果はみられない)。
- (2) **吸入後**：本剤吸入後に、うがいを実施するよう患者を指導すること(口腔咽頭カンジダ症又は嗄声の予防のため)。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。

9. その他の注意

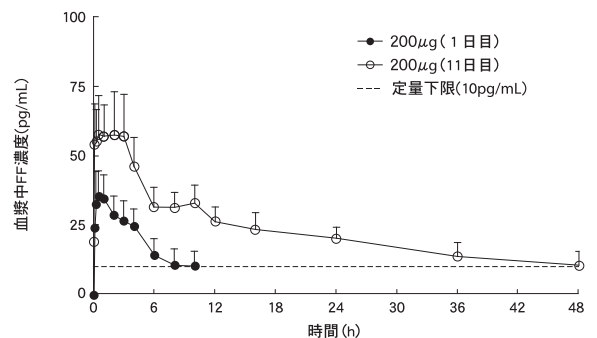
本剤による喘息患者を対象とした臨床試験において、FF 100 μ g投与群とプラセボ投与群の肺炎の発現率に差はみられなかったが、FF 200 μ gを投与した喘息患者において肺炎の発現頻度が増加する傾向が認められている。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人¹⁾

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



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血漿中FF濃度推移(平均値+標準偏差)(1及び11日目、12例)

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血漿中FFの薬物動態パラメータ

投与日	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h) ^{註1)}	AUC (pg·h/mL) ^{註2)}
投与初日(1日目)	36.50 (30.72, 43.36)	0.50 (0.25-1.00)	224.6 (161.6, 312.3)
最終投与日(11日目)	62.31 (54.28, 71.52)	2.00 (0.08-3.00)	743.8 (659.5, 838.9)

幾何平均値(95%信頼区間)、12例

注1) 中央値(範囲)

注2) 1日目：投与0時間から最終測定時点のAUC(AUC₀₋₁)

11日目：投与0時間から投与間隔のAUC(AUC₀₋₇)

(2) 気管支喘息患者

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

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

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

幾何平均値(95%信頼区間)

注1) VI/FF投与群を含む

なお、FF 1200 μ g吸入投与時の絶対的生物学利用率は14%であった(外国人データ)。

2. 分布

外国人健康成人16例にFF 250 μ gを静脈内投与したときの定常状態における分布容積の幾何平均値は661Lと大きかった。FFの血球結合は低く、*in vitro*でのヒト血漿蛋白結合率は99%超と高かった。

3. 代謝

*In vitro*試験において、ヒトでFFは主にCYP3A4で代謝された。また、FFはS-フルオロメチルカルボチオエート基が加水分解された代謝物が生成される。

4. 排泄

日本人健康成人男性12例にFF 800 μ gを単回吸入投与したときの血漿中FFのみかけの消失半減期は約32時間であった。外国人健康成人男性5例に¹⁴C-FF 2 mgを単回経口投与した際に放射能は主に代謝物として糞中に排泄され、放射能の尿中排泄率は1%未満であった。

5. 薬物相互作用(外国人)

健康成人18例に、VI/FF 25/200 μ gとCYP3A4阻害薬であるケトコナゾール400mgを反復併用投与したときの薬物相互作用を検討した。併用投与時のFFのAUC₀₋₂₄及びC_{max}はそれぞれ36及び33%増加した。

6. 特別な母集団

(1) 腎機能低下者(外国人)

重度の腎機能低下者(C_{Cr}: 30mL/分未満)9例にVI/FF 25/200 μ gを1日1回7日間吸入投与したときの血漿中FFのC_{max}及びAUC₀₋₂₄はそれぞれ4及び9%低下した。

(2) 肝機能低下者(外国人)

軽度及び中等度の肝機能低下者(Child-Pughスコア:A又はB)各9例にVI/FF 25/200 μ g、重度の肝機能低下者(Child-Pughスコア:C)8例にVI/FF 12.5/100 μ gを1日1回7日間吸入投与したときの投与量で補正したFFのAUC₀₋₂₄は健康成人に比べて最大約3倍に増加した。投与量で補正したFFの曝露量は中等度及び重度の肝機能低下者(Child-Pughスコア:B又はC)で同程度であった。

【臨床成績】

1. 第III相国際共同試験(日本人を含む)

低用量～中用量ICS又は低用量のICS/LABAで治療中の成人気管支喘息患者を対象に実施した12週間の無作為化二重盲検並行群間比較試験(試験1²⁾)において、205例(日本人患者16例を含む)にFF 100 μ gを1日1回吸入投与したときの結果、及び高用量ICS又は中用量のICS/LABAで治療中の成人気管支喘息患者を対象に実施した24週間の無作為化二重盲検並行群間比較試験(試験2³⁾)において、194例(日本人患者11例を含む)にFF 200 μ gを1日1回吸入投与したときの結果は下表のとおりであった。

試験1

		FF 100 μ g群	プラセボ群
トラフ FEV ₁ (L)	ベースライン	2.290±0.6165 (205)	2.334±0.6257 (203)
	投与12週目	2.611±0.7622 (203)	2.576±0.8442 (193)
	変化量	0.321±0.4515 (203)	0.222±0.4678 (193)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{注1)} p値 ^{注1)}	0.136 [0.051, 0.222] p=0.002	

平均値±標準偏差(例数)

注1) 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

試験2

		FF 200 μ g群	フルチカゾン プロピオン酸 エステル(以下、FP)500 μ g 1日2回投与群
トラフ FEV ₁ (L)	ベースライン	2,190±0.6756 (193)	2,138±0.6725 (194)
	投与24週目	2,426±0.8551 (187)	2,310±0.7694 (191)
	変化量	0.218±0.4951 (186)	0.173±0.3902 (190)
	FP 500 μ g 1日2回 投与群との差 [95%信頼区間] ^{注1)}	0.018 [-0.066, 0.102]	

平均値±標準偏差(例数)

注1) 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

2. 国内臨床試験

- VI/FFで喘息コントロールが良好に維持されている日本人の成人気管支喘息患者を対象に実施した12週間の無作為化二重盲検並行群間比較試験⁴⁾において、FF 100 μ g 1日1回吸入投与(123例)にステップダウンしたときの有効性を、FP 100 μ g 1日2回吸入投与(124例)及びFP 250 μ g 1日2回吸入投与(124例)を対照として検討した。その結果、コントロール不良により中止した被験者の割合は、FF 100 μ g群で4.9%(6例)、FP 100 μ g 1日2回投与群で7.3%(9例)、FP 250 μ g 1日2回投与群で8.1%(10例)であった。また、投与12週目に喘息コントロール良好の条件を満たした被験者の割合は、FF 100 μ g群で89.5%、FP 100 μ g 1日2回投与群で78.2%、FP 250 μ g 1日2回投与群で83.1%であった。
- 日本人の成人気管支喘息患者を対象に実施した52週間の非盲検長期投与試験⁵⁾において、90例にFF 100 μ gを1日1回吸入投与したところ、PEFは投与12週目に改善が認められ、治療期間を通じて維持された。

【薬効薬理】

フルチカゾンフランカルボン酸エステルは合成コルチコステロイドの一種であり、炎症性サイトカイン産生の抑制、抗炎症蛋白発現の促進、上皮細胞の保護及び好酸球浸潤の抑制等の作用を介して、ラットの卵白アルブミン誘発肺好酸球増加症モデル等の複数のアレルギー疾患モデルにおける症状を抑制する⁶⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

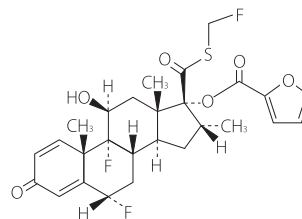
一般名：フルチカゾンフランカルボン酸エステル
(Fluticasone Furoate)

化学名：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

分子式：C₂₇H₂₉F₅O₆S

分子量：538.58

構造式：



性状：白色の粉末である。

【取扱い上の注意】

薬剤交付時

- 患者に使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。
- 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。

【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。

【包装】

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

【主要文献】

- 1) Nakahara N, et al. : Int J Clin Pharmacology and Therapeutics, 51, 660-671 (2013)
- 2) Bleecker ER, et al. : J Allergy Clin Immunol Pract, 2, 553-561 (2014)
- 3) O'Byrne PM, et al. : Eur Respir J, 43, 773-782 (2014)
- 4) Adachi M, et al. : Respir Med, 120, 78-86 (2016)
- 5) 村木 正人ほか : アレルギー・免疫, 20, 1496-1511 (2013)
- 6) McCormack PL, et al. : Drugs, 67, 1905-1915 (2007)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15
カスタマー・ケア・センター
TEL : 0120-561-007 (9:00~18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)
FAX : 0120-561-047 (24時間受付)

製造販売元(輸入)
グラクソ・スミスクライン株式会社
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15 GSKビル
<http://jp.gsk.com>

®登録商標