

規制区分:

処方箋医薬品
 (注意一医師等の処方箋
 により使用すること)

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

喘息治療配合剤

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[®]

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



貯法: 室温保存
 使用期限: 包装に表示
 注意: 「取扱上の注意」の項参照

	100		200	
	14吸入用	30吸入用	14吸入用	30吸入用
承認番号	22500AMX01811	22500AMX01812	22500AMX01813	22500AMX01814
薬価収載	2013年11月(14吸入用)、2014年11月(30吸入用)			
販売開始	2013年12月(14吸入用)、2014年12月(30吸入用)			
※効能追加	2016年12月		-	
国際誕生	2013年5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[ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある。]

急性の発作に対しては、短時間作動型吸入 β_2 刺激剤(例えば吸入用サルブタモール硫酸塩)等の他の適切な薬剤を使用すること。

2. 慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解

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。

【組成・性状】

	レルベア100エリプタ		レルベア200エリプタ	
	14吸入用、30吸入用		14吸入用、30吸入用	
	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	フルチカゾンフランカルボン酸エステル
1ブリスター中の量	40 μ g (ビランテロールとして25 μ g)	100 μ g	40 μ g (ビランテロールとして25 μ g)	200 μ g
添加物	乳糖水和物 [※] 、ステアリン酸マグネシウム			
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。			

注) 夾雑物として乳蛋白を含む

※※**【用法・用量】**

気管支喘息:

通常、成人にはレルベア100エリプタ1吸入(ビランテロールとして25 μ g及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして100 μ g)を1日1回吸入投与する。
 なお、症状に応じてレルベア200エリプタ1吸入(ビランテロールとして25 μ g及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして200 μ g)を1日1回吸入投与する。

慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解:

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

用法・用量に関連する使用上の注意

患者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、本剤を1日1回なるべく同じ時間帯に吸入するよう(1日1回を超えて投与しないよう)注意を与えること。「(過量投与)」の項参照

【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[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) 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。]
- (3) 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を指導すること。
- (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。

※※**【効能・効果】**

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)

※※**効能・効果に関連する使用上の注意**

1. 気管支喘息

- (1) 本剤は、吸入ステロイド剤と他の薬剤との併用による治療が必要であり、併用薬として長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の投与が適切と判断された患者に対して使用すること。
- (2) 患者に対し、次の注意を与えること。
 本剤は発現した発作を速やかに軽減する薬剤ではないので、急性の発作に対しては使用しないこと。

また、その薬剤の使用量が増加したり、あるいは効果が十分でなくなってきた場合には、疾患の管理が十分でないことが考えられるので、可及的速やかに医療機関を受診し医師の治療を求めよう患者に注意を与えること。

そのような状態では患者の生命が脅かされる可能性があるため、喘息患者では患者の症状に応じてステロイド療法の強化(本剤のより高用量製剤への変更等)を考慮すること。

- (3) 本剤の投与終了後に症状の悪化があらわれることがあるので、患者自身の判断で本剤の使用を中止することがないように指導すること。また、投与を中止する場合には観察を十分に行うこと。
- (4) 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。
- (5) 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、患者自身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。
- (6) 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いですが、吸入ステロイド剤の投与により全身性の作用(クッシング症候群、クッシング様症状、副腎皮質機能抑制、小児の成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障を含む)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症状を観察しながら適切な処置を行うこと。
- (7) 慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした国際共同臨床試験及び海外臨床試験において、肺炎の発現が本剤の用量依存的に増加することが報告されている。一般に肺炎の発現リスクが高いと考えられる患者へ本剤を投与する場合には注意すること。〔重大な副作用〕の項参照)
- (8) 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。
- (9) 過度に本剤の使用を続けた場合、不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるので、用法・用量を超えて投与しないよう注意すること。〔過量投与〕の項参照)

3. 相互作用

フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びピランテロールトリフェニル酢酸塩は、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、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、血中のピ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。〔 <u>薬物動態</u> 〕の項参照)
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 抗不整脈剤 三環系抗うつ剤等	QT間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大するおそれがある。	いずれもQT間隔を延長させる可能性がある。〔 <u>薬物動態</u> 〕の項参照)

※※ 4. 副作用

気管支喘息

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)

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)

(1) 重大な副作用

- 1) 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[※])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) 肺炎(0.5%)：肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(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	
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			発熱

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) 頻度算出の対象試験以外で認められた副作用は頻度不明とした。

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。〔ピ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、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β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。ラットの授乳期にピ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)。]

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(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、外国人健康成人にピランテロール/フルチカゾンフランカルボン酸エステル100/800μgを1日1回7日間吸入投与したときQT間隔延長が認められた。〔薬物動態〕の項参照)

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

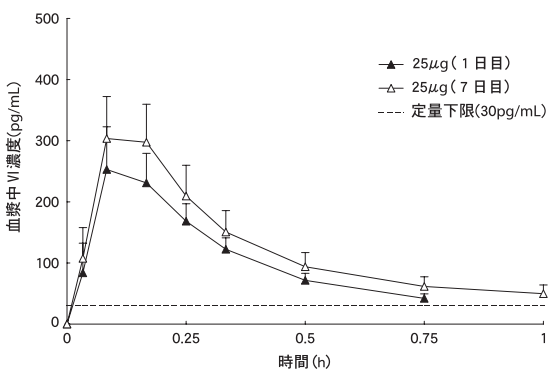
- (1) 本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること(内服しても効果はみられない)。
 (2) 吸入後：本剤吸入後に、うがいを実施するよう患者を指導すること(口腔咽頭カンジダ症又は嗄声の予防のため)。ただし、うがい困難な患者には、うがいではなく、口腔内をすすぐよう指導すること。

※※【薬物動態】

1. VI又はFF単剤投与時の血中濃度

(1) 健康成人¹⁾

日本人健康成人男性12例にピランテロール(以下、VI)25μgを1日1回7日間吸入投与(1日目及び7日目は空腹時投与)したときの血漿中VI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VI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VI濃度は速やかに消失し、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。



日本人健康成人男性にVI単剤の25μgを1日1回7日間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)

日本人健康成人男性にVI単剤の25μgを1日1回7日間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

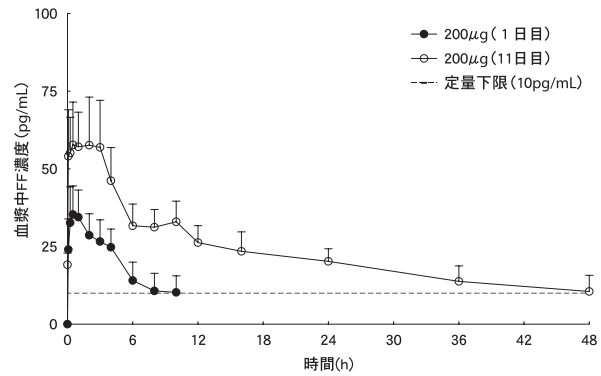
注1) 中央値(範囲)

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12例にフルチカゾンフランカルボン酸エステル(以下、FF)200μg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200~800μg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単剤の200μg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単剤の200μg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) ^{注1)}	AUC (pg·h/mL) ^{注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(AUC_{0-t})

11日目：投与0時間から投与間隔のAUC(AUC_{0-τ})

(2) 気管支喘息患者

日本人及び白人の気管支喘息患者にVI/FF又はFF単剤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。

日本人及び白人の気管支喘息患者にVI/FF又はFF単剤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	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	492	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			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した。

(3) 慢性閉塞性肺疾患患者

日本人及び白人の慢性閉塞性肺疾患患者にVI/FF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。

日本人及び白人の慢性閉塞性肺疾患患者に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)

2. VI/FF投与時の血中濃度

日本人健康成人男性16例にVI/FF 50/800μg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は以下のとおりである。血漿中VI及びFF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。

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)

3. 分布

外国人の健康被験者16例にVI 55 μ g及び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それぞれ165及び66Lと大きかった。VI及びFFの血球結合は低かった。また、VI及びFFの*in vitro*でのヒト血漿蛋白結合率は、それぞれ93.9及び99%超と高かった。

4. 代謝

*in vitro*試験において、ヒトでVI及びFFは主にCYP3A4で代謝された。VIは主にO-脱アルキル化された代謝物が生成し、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する。

5. 排泄

日本人の健康被験者16例にVI/FF 50/800 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27時間であった。外国人の健康被験者16例にVI/FF 100/800 μ gを単回吸入投与したときの血漿中VIのみかけの消失半減期は約2.5時間であった。外国人の健康被験者5例に¹⁴C-FF 2mg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。外国人の健康被験者6例に¹⁴C-VI 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約70及び30%であった。

6. 薬物相互作用

VIとFF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。

外国人の健康被験者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。その結果、併用投与時のVIのAUC_{0-t}及びC_{max}はそれぞれ65及び22%増加し、FFのAUC₀₋₂₄及びC_{max}はそれぞれ36及び33%増加した。

7. 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 (CLcr: 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のVIのC_{max}及びAUC₀₋₂₄はそれぞれ8及び56%増加し、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FFのAUC₀₋₂₄は健康被験者に比べて最大約3倍に増加した。投与量で補正した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。軽度及び中等度の肝機能低下者 (Child-Pughスコア: A又はB) にVI/FF 25/200 μ g、重度の肝機能低下者 (Child-Pughスコア: C) にVI/FF 12.5/100 μ gを7日間投与したときのVIのC_{max}及びAUCは健康被験者と同様であった。

8. 心電図に対する影響(外国人)

健康成人男女73例にVI/FF 25/200 μ g又はVI/FF 100/800 μ gを1日1回7日間、反復吸入投与したときの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群の投与後30分で9.6(12.0)msecであった(本剤の承認された通常用量は、VI/FF 25/100 μ g 1日1回であり、気管支喘息における最大投与量はVI/FF 25/200 μ g 1日1回である。〔用法・用量〕の項参照)

管支喘息患者586例(日本人患者36例を含む)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2²⁾)において、レルベア200エリプタを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

		VI/FF 25/100 μ g群	FF 100 μ g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%信頼区間] 注1) p値 注1)	0.172 [0.087, 0.258] p<0.001	0.136 [0.051, 0.222] p=0.002	
	FF 100 μ g群との差 [95%信頼区間] 注1) p値 注1)	0.036 [-0.048, 0.120] p=0.405		

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

		VI/FF 25/200 μ g群	FF 200 μ g群	フルチカゾン プロピオン酸 エステル (FP) 500 μ g 1日2回投与群
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 500 μ g 1日2回投 与群との差 [95%信頼区間] 注1) p値 注1)	0.210 [0.127, 0.294] p<0.001	0.018 [-0.066, 0.102]	
	FF 200 μ g群との差 [95%信頼区間] 注1) p値 注1)	0.193 [0.108, 0.277] p<0.001		

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) 低用量～高用量ICS又は低用量～中用量ICS/LABAで治療中の成人気管支喘息患者2019例(日本人患者62例を含む)を対象に実施した最大76週間の無作為化二重盲検並行群間比較試験²⁾において、レルベア100エリプタ1日1回吸入投与したときの重度の喘息増悪発現のリスクは、下表のとおりであった。

	VI/FF 25/100 μ g群	FF 100 μ g群
増悪割合(例数)	15% (154/1009)	18% (186/1010)
ハザード比 [95%信頼区間] 注1) p値 注1)	0.795 [0.642, 0.985] p=0.036	

注1) 投与群、ベースラインのFEV₁値、性別、年齢及び地域を説明変数としたCox比例ハザードモデル

また、投与36週後におけるトラフFEV₁値の測定結果は下表のとおりであった。

	VI/FF 25/100 μ g群	FF 100 μ g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 100 μ g群との差 [95%信頼区間] 注1) p値 注1)	0.083 [0.044, 0.123] p<0.001	

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²⁾

日本人の成人気管支喘息患者243例を対象に実施した52週間の非盲検長期投与試験において、レルベア100エリプタ及びレルベア200エリプタを1日1回投与したところ、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。

※【臨床成績】

1. 気管支喘息

(1) 第Ⅲ相国際共同試験(日本人を含む)

- 1) 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609例(日本人患者50例を含む)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、レルベア100エリプタを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

(3) 海外臨床試験⁶⁾

成人気管支喘息患者806例を対象に実施した24週間の二重盲検比較試験において、レルベア100エリプタ1日1回投与と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(以下、SALM/FP)50/250 μ g 1日2回投与を比較した結果、肺機能及び症状に関する評価項目に投与群間の有意差はなかった[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: -0.037L(95%信頼区間-0.088, 0.015L, p=0.162)]。

2. 慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)

(1) 第Ⅲ相国際共同試験(日本人を含む)

慢性閉塞性肺疾患患者1620例(日本人患者370例含む)を対象に実施した12週間の二重盲検比較試験において、レルベア100エリプタを1日1回12週間投与したときのトラフFEV₁(L)は、下表のとおりであった。

	VI/FF 25/100 μ g群	VI 25 μ g群
症例数	806例	814例
投与12週後	1.410 \pm 0.465(760)	1.391 \pm 0.476(750)
変化量	0.117 \pm 0.215(759)	0.082 \pm 0.212(749)
VI 25 μ g群との差 [95%信頼区間] ^{注1)} p値 ^{注1)}	0.034 [0.014, 0.055] p=0.001	

平均値 \pm 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

(2) 国内臨床試験⁷⁾

日本人の慢性閉塞性肺疾患患者187例を対象に実施した52週間の二重盲検長期投与試験において、レルベア100エリプタ(60例)を1日1回投与したところ、治験期間を通しFEV₁の改善が維持された。

(3) 海外臨床試験

1) 慢性閉塞性肺疾患患者を対象に実施した試験1及び試験2(それぞれ1622例及び1633例)の2つの52週間の二重盲検比較試験⁸⁾において、レルベア100エリプタ1日1回投与群での中等度又は重度の慢性閉塞性肺疾患の増悪発現のリスク(中等度又は重度の増悪年間発現率)は、下表のとおりであった。

	試験1		試験2	
	VI/FF 25/100 μ g群	VI 25 μ g群	VI/FF 25/100 μ g群	VI 25 μ g群
症例数	403例	409例	403例	409例
年間発現率 ^{注1)}	0.70(401)	1.05(407)	0.90(401)	1.14(402)
年間発現率比 [95%信頼区間] ^{注2)} p値 ^{注2)}	0.66 [0.54, 0.81] p<0.001		0.79 [0.64, 0.97] p=0.024	
減少率 [95%信頼区間] ^{注2)}	34% [19, 46]		21% [3, 36]	

注1) 最小二乗平均値(例数)

注2) 投与群、スクリーニング時の喫煙状況(層)、ベースラインの疾患重症度(投与1日目の投与前のFEV₁の予測値に対する割合)及び地域を説明変数とし、治療期間の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

2) 慢性閉塞性肺疾患患者(それぞれ519例、511例)を対象に実施したレルベア100エリプタ1日1回投与とSALM/FP 50/250 μ g 1日2回投与を比較した2つの二重盲検比較試験⁹⁾の結果、FEV₁加重平均値(0~24時間)の変化量において1つの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%信頼区間0.037, 0.124, p<0.001)]が、他方の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%信頼区間-0.022, 0.080, p=0.267)]。

※※【薬効薬理】

FF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などの作用を介して、ラットの卵白アルブミン誘発肺好酸球増加症モデルなど複数のアレルギー疾患モデルにおける症状を抑制する¹⁰⁾。VIは新規の長時間作動型吸入 β_2 刺激剤であり、アデニル酸シクラーゼを活性化し細胞内の環状アデノシン酸を増加させることで、気管支平滑筋を弛緩させる。VIはモルモットへの単回投与によりヒスタミン誘発気管支収縮を持続的に抑制した。ヒト末梢血単核球を用いた*in vitro*併用試験においてVIはFFのTNF- α 誘発IL-8放出抑制作用を増強した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ビランテロールトリフェニル酢酸塩

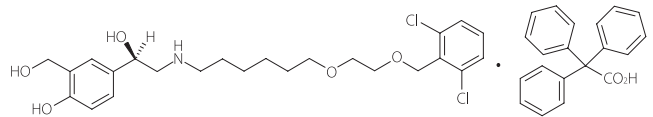
(Vilanterol Trifenatate)

化学名: 4-[(1R)-2-[(6-[2-[(2,6-Dichlorobenzyl)oxy]ethoxy]hexyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol mono(2,2,2-triphenylacetate)

分子式: C₂₄H₃₃Cl₂NO₅ · C₂₀H₁₆O₂

分子量: 774.77

構造式:



性状: 白色の粉末である。

一般名: フルチカゾンフランカルボン酸エステル

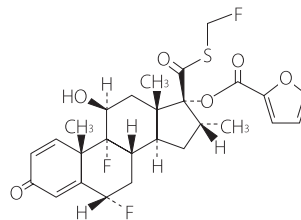
(Fluticasone Furoate)

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: C₂₇H₃₆F₃O₆S

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】

レルベア100エリプタ14吸入用 \times 1
レルベア100エリプタ30吸入用 \times 1
レルベア200エリプタ14吸入用 \times 1
レルベア200エリプタ30吸入用 \times 1

※※【主要文献】

- Nakahara N, et al. : Int J Clin Pharmacology and Therapeutics, **51** (8), 660-671 (2013)
- Bleecker ER, et al. : J Allergy Clin Immunol Pract, **2** (5), 553-561 (2014)
- O' Byrne PM, et al. : Eur Respir J, **43** (3), 773-782 (2014)
- Bateman ED, et al. : Thorax, **69** (4), 312-319 (2014)
- 村木 正人ほか: アレルギー・免疫, **20** (10), 1496-1511 (2013)
- Woodcock A, et al. : Chest, **144** (4), 1222-1229 (2013)
- 南方 良章ほか: 呼吸, **32** (10), 956-967 (2013)
- Dransfield MT, et al. : Lancet Respir Med, **1** (3), 210-223 (2013)
- Dransfield MT, et al. : Respir Med, **108** (8), 1171-1179 (2014)
- 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