

(新聞発表用)

[製剤：製造販売]

1	販 売 名	アドエア 250 ディスカス
2	一 般 名	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
3	申 請 者 名	グラクソ・スミスクライン株式会社
4	成 分 ・ 分 量	1 ブリスター中にサルメテロールキシナホ酸塩 72.5 μ g (サルメテロールとして 50 μ g) /フルチカゾンプロピオン酸エステル 250 μ g を含有
5	用 法 ・ 用 量	<u>気管支喘息：</u> 通常、成人にはアドエア 100 ディスカス 1 吸入 (サルメテロールとして 50 μ g 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 100 μ g) を 1 日 2 回吸入投与する。なお、症状に応じてアドエア 250 ディスカス 1 吸入 (サルメテロールとして 50 μ g 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 250 μ g) 又はアドエア 500 ディスカス 1 吸入 (サルメテロールとして 50 μ g 及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして 500 μ g) を 1 日 2 回吸入投与する。 <u>慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎・肺気腫) の諸症状の緩解：</u> 成人には、アドエア 250 ディスカス 1 吸入 (サルメテロールとして 50 μ g、フルチカゾンプロピオン酸エステルとして 250 μ g) を 1 日 2 回投与する。 <p style="text-align: right;">(下線部追加、波線部変更)</p>
6	効 能 ・ 効 果	気管支喘息 (吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合) <u>慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎・肺気腫) の諸症状の緩解 (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)</u> <p style="text-align: right;">(下線部追加)</p>
7	備 考	本剤は、長時間作動型 β_2 刺激剤であるサルメテロールキシナホ酸塩と吸入ステロイド剤であるフルチカゾンプロピオン酸エステルの 2 つの有効成分を配合した連用式吸入用散剤である。 添付文書 (案) を別紙として添付。

下線：添付文書第3版（2008年9月改訂）からの変更点
取り消し線：添付文書第3版（2008年9月改訂）から削除

日本標準商品分類番号
87229

規制区分：

**指定医薬品、
処方せん医薬品**
(注意—医師等の処方せん
により使用すること)

喘息・COPD治療配合剤

アドエア[®]100 ディスカス[®]
アドエア[®]250 ディスカス[®]
アドエア[®]500 ディスカス[®]
Adoair[®]Diskus[®]

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ドライパウダーインヘラー

	100	250	500
承認番号	21900AMY00022	21900AMY00023	21900AMY00024
薬価収載	2007年6月(28ブリスター)、2008年6月(60ブリスター)		
販売開始	2007年6月(28ブリスター)、2008年7月(60ブリスター)		
効能追加			
国際誕生	1998年9月		

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

【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)
(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) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)
結核性疾患の患者〔ステロイドの作用により症状を増悪するおそれがある〕

【組成・性状】

販 売 名	アドエア 100 ディスクス	アドエア 250 ディスクス	アドエア 500 ディスクス
1 ブリスター中の サルメテロールキシ ナホ酸塩/フルチ カゾンプロピオン 酸エステル含量	72.5μg (サルメ テロールとし て50μg)/100μg	72.5μg (サルメ テロールとし て50μg)/250μg	72.5μg (サルメ テロールとし て50μg)/500μg
添加物	乳糖水和物 ¹⁾		
性 状	定量式吸入用散剤で、ブリスターの内容物 は白色の粉末である。		

¹⁾夾雑物として乳蛋白を含む

【効能・効果】

気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入β₂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β₂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β₂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。急性の発作に対しては、短時間作動型吸入β₂刺激剤(例えば吸入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)

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。

【用法・用量】

気管支喘息：アドエア 100 ディスカス、アドエア 250 ディスカス、アドエア 500 ディスカス

通常、成人にはアドエア100ディスクス1吸入(サルメテロールとして50μg及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして100μg)を1日2回吸入投与する。

なお、症状に応じてアドエア250ディスクス1吸入(サルメテロールとして50μg及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして250μg)又はアドエア500ディスクス1吸入(サルメテロールとして50μg及びフルチカゾンプロピオン酸エステルとして500μg)を1日2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：
アドエア 250 ディスカス**

成人には、アドエア250ディスクス1吸入(サルメテロールとして50μg、フルチカゾンプロピオン酸エステルとして250μg)を1日2回投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 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、1日2回を超えて投与しないよう注意を与えること
(サルメテロールキシナホ酸塩の気管支拡張作用は通常12時間持続するので、その間は次の投与を行わないこと)。
- (2) 喘息患者において、症状の緩解がみられた場合は、治療上必要最小限の用量で本剤を投与し、必要に応じ吸入ステロイド剤への切り替えも考慮すること。
- (3) 慢性閉塞性肺疾患に対して国内で承認されている製剤は、アドエア250ディスクスのみである。

【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) 感染症(急性呼吸器感染症を除く)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〕
- (2) 甲状腺機能亢進症の患者〔甲状腺ホルモンの分泌促進に

より症状を増悪するおそれがある]

- (3) 高血圧の患者 [α 及び β_1 作用により血圧上昇を起こすおそれがある]
- (4) 心疾患の患者 [β_1 作用により症状を増悪するおそれがある]
- (5) 糖尿病の患者 [グリコーゲン分解作用及び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. 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投与しないこと。
- (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、本剤の投与開始に先立って、分泌がある程度減少するまで他剤を使用すること。
- (4) 過度に使用を続けた場合、サルメテロールの β_1 作用により不整脈、場合により心停止を起こすおそれがあるので、使用が過度にならないよう注意すること。
- (5) 喘息患者において、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_2 刺激剤等の他の適切な薬剤を使用するよう患者に注意を与えること。
また、その薬剤の使用量が増加したり、あるいは効果が十分でなくなってきた場合には、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るよう患者に注意を与えること。
そのような状態では患者の生命が脅かされる可能性があるため、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。
- (6) 喘息患者及び慢性閉塞性肺疾患患者において、感染を伴う喘息症状の増悪がみられた場合には、ステロイド療法の強化と感染症の治療を考慮すること。
- (7) 本剤の投与を突然中止すると喘息の急激な悪化を起こすことがあるので、投与を中止する場合には患者の喘息症状を観察しながら徐々に減量していくこと。
なお、慢性閉塞性肺疾患患者においても、投与中止により症状が悪化するおそれがあるので、観察を十分に行うこと。
- (8) 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徐々に減量するなど適切な処置を行うこと。
- (9) 全身性ステロイド剤の減量は本剤の投与開始後症状の安定をみて徐々に行うこと。減量にあたっては一般のステロイド剤の減量法に準ずる。
- (10) 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ので、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。

- (11) 喘息患者において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 Churg-Strauss 症候群にみられる好酸球増多症がまれにあらわれることがある。この症状は通常、全身性ステロイド剤の減量並びに離脱に伴って発現しており、本剤との直接的な因果関係は確立されていない。本剤の投与期間中は、好酸球数の推移や、他の Churg-Strauss 症候群症状（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。
- (12) 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、けん怠感、顔のほてり、結膜炎等の症状が発現・増悪することがある（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）。
- (13) リトナビルとの併用により全身性のステロイド作用（クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等）が発現したとの報告があるので、併用する場合には注意すること（「相互作用」の項参照）。
- (14) 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。
- (15) 慢性閉塞性肺疾患患者を対象とした国内臨床試験及び海外臨床試験において肺炎が報告された。一般に肺炎の発現リスクが高いと考えられる患者へ本剤を投与する場合には注意すること。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。（「重大な副作用3」「その他の注意(2)」の項参照）

3. 相互作用

フルチカゾンプロピオン酸エステル及びサルメテロールは、主として肝チトクローム P-450 3A4（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、可能性はある。特に、リトナビルとフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤の併用により、クッシング症候群、副腎皮質機能抑制等が報告されているので、リトナビルとの併用は治療上の有益性がこれらの症状発現の危険性を上回ると判断される場合に限ること。	CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、フルチカゾンプロピオン酸エステルの血中濃度が上昇する可能性がある。リトナビルは強い CYP3A4 阻害作用を有し、リトナビルとフルチカゾンプロピオン酸エステル製剤を併用した臨床薬理試験において、血中フルチカゾンプロピオン酸エステル濃度の大幅な上昇、また血中コルチゾール値の著しい低下が認められている ¹⁾ 。
	サルメテロールの全身曝露量が増加し、QT延長を起こす可能性がある。ケトコナゾール (経口剤：国内未発売)、リトナビル等の強い CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と併用する場合には、注意すること。	経口剤のケトコナゾールとサルメテロールを併用した臨床薬理試験において、サルメテロールの Cmax が 1.4 倍、AUC が 15 倍に上昇したとの報告がある。
カテコールアミン アドレナリン イソプレナリン等	不整脈、場合によっては心停止を起こすおそれがある。よって、発作時に頓用で用いる場合以外は過度に併用しないよう注意すること。	アドレナリン、イソプレナリン塩酸塩等のカテコールアミン併用により、アドレナリン作動性神経刺激の増大が起きる。そのため、不整脈を起こすことがある。
キサンチン誘導体 ステロイド剤 利尿剤	低カリウム血症による不整脈を起こすおそれがある。血清カリウム値のモニターを行う。	キサンチン誘導体はアドレナリン作動性神経刺激を増大させるため、血清カリウム値の低下を増強することがある。ステロイド剤及び利尿剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が増強することが考えられる。

4. 副作用

気管支喘息

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

海外臨床試験において、調査症例 1111 例中、153 例 (13.8%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、嘔声 25 例 (2.3%)、頭痛 24 例 (2.2%)、口腔咽頭カンジダ症 19 例 (1.7%)、咽喉刺激感 18 例 (1.6%) であった (承認時)。

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

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

海外臨床試験において、調査症例 4344 例中、653 例 (15.0%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、口腔咽頭カンジダ症 195 例 (4.5%)、口腔及び咽喉刺激感 112 例 (2.6%)、嘔声 101 例 (2.3%) であった (承認時)。

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

(1) 重大な副作用

1) **ショック、アナフィラキシー様症状**：ショック、アナフィラキシー様症状 (呼吸困難、気管支攣縮、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等) があらわれることがある (頻度不明^{注1)}) ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) **血清カリウム値低下**：サルメテロールを含む β_2 刺激剤により「重篤な血清カリウム値の低下」が報告されている (頻度不明^{注1)})。また、 β_2 刺激剤による血清カリウム値の低下作用は、キサンチン誘導体、ステロイド剤及び利尿剤の併用により増強することがあるので、重症喘息患者では特に注意すること。さらに、低酸素血症は血清カリウム値の低下が心リズムに及ぼす作用を増強することがある。このような場合には血清カリウム値をモニターすることが望ましい。

3) **肺炎**：慢性閉塞性肺疾患患者において本剤との関連性が否定できない肺炎が報告されている (3.3%、アドエア 500 ディスカス[®]) を使用した 52 週間の国内臨床試験における (頻度) 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。(「その他の注意 2」) の項参照)

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

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1%~11%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症 ^{注2)}		発疹、蕁麻疹、血管浮腫	
口腔並びに呼吸器	口腔及び呼吸器カンジダ症、嘔声、口腔及び咽喉刺激感 (異和感、疼痛、不快感等)、感染症	味覚異常	むせ、咳、口内乾燥、気管支攣縮 ^{注3)}

循環器		心悸亢進、血圧上昇、不整脈 ^{注4)}	脈拍増加
精神・神経系		頭痛、振戦、睡眠障害	
消化器		悪心、腹痛	
その他	筋痙攣	関節痛、浮腫、高血糖	鼻炎、胸痛、皮膚挫傷（皮下出血等）

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注2) このような場合には投与を中止すること。

注3) 短時間作動型気管支拡張剤を投与する等の適切な処置を行うこと。また、過敏症が疑われる場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注4) 心房細動、上室性頻脈及び期外収縮を含む。

5. 高齢者への投与

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

6. 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 [β₂刺激剤及び副腎皮質ステロイド剤は実験動物で催奇形作用が知られており、大量のサルメテロールキシナホ酸塩（経口：10mg/kg/日）及びフルチカゾンプロピオン酸エステル（皮下：100μg/kg/日）をラットに併用投与したときに催奇形作用（膈ヘルニア）及び胎児の発育抑制が報告されている]。

(2) 授乳中の婦人に対しては、本剤の使用経験が少ないので、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 [サルメテロールキシナホ酸塩をラットに大量（1mg/kg）に静脈内投与、あるいはフルチカゾンプロピオン酸エステル 10μg/kg をラットに皮下投与したときに乳汁中への移行が報告されている]。

7. 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）。

8. 過量投与

(1) サルメテロールの過量投与（用法・用量を超える量）により頻脈、不整脈、振戦、頭痛及び筋痙攣等、β刺激剤の薬理学的作用による症状が増悪する可能性がある。また、重篤な症状として、低カリウム血症、高血糖、心室性不整脈あるいは心停止等が発現する可能性がある。このような場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤の解毒剤は心臓選択性β遮断剤であるが、このような薬剤の使用により気管支痙攣が発現する可能性があるため、使用にあたっては十分に注意すること。

(2) フルチカゾンプロピオン酸エステルの過量投与（通常の用法・用量を超える量等）により副腎皮質機能抑制等の全身性の作用がみられることがある。本剤を過量かつ長期間吸入した小児において、低血糖、及びそれに伴う意識低下、痙攣を主な所見とする急性副腎皮質機能不全の発現が報告されている。

副腎皮質機能が抑制されている患者においては、外傷、

手術、感染、本剤の急速な減量時等に急性副腎皮質機能不全が発現する可能性がある。過量投与後に本剤を減量する際は、患者の管理を十分に行いながら徐々に行うこと。

9. 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（口腔内カンジダ症又は嘔声の予防のため）。ただし、うがいが困難な患者には、うがいはなく、口腔内をすすぐよう指導すること。

10. その他の注意

(1) 本剤の有効成分の1つであるサルメテロールについて米国で実施された喘息患者を対象とした28週間のプラセボ対照多施設共同試験²⁾において、主要評価項目である呼吸器に関連する死亡と生命を脅かす事象の総数は、患者集団全体ではサルメテロール（エアゾール剤）群とプラセボ群の間に有意差は認められなかったものの、アフリカ系米国人の患者集団では、サルメテロール群に有意に多かった。また、副次評価項目の1つである喘息に関連する死亡数は、サルメテロール群に有意に多かった。なお、吸入ステロイド剤を併用していた患者集団では、主要及び副次評価項目のいずれにおいてもサルメテロール群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった。

(2) 慢性閉塞性肺疾患患者におけるアドエア 250 ディスカス投与時の本剤との関連性が否定された症例も含めた肺炎の発現率は4～12週間投与の国内臨床試験で2.6%、8～104週間投与の海外臨床試験で3.2%であり、そのうち本剤との関連性が否定できない症例はそれぞれ0%及び0.1%未満であった。アドエア 500 ディスカス³⁾投与時の本剤との関連性が否定された症例も含めた肺炎の発現率は52週間投与の国内臨床試験で15.6%、13～156週間投与の海外臨床試験で9.4%であり、そのうち本剤との関連性が否定できない症例はそれぞれ3.3%及び0.1%未満であった。156週間投与の海外臨床試験³⁾では、プラセボ投与群（7%）及びサルメテロール 50μg 投与群（9%）に比べてアドエア 500 ディスカス³⁾ 投与群（13%）で、肺炎（本剤との関連性が否定された症例も含む）の発現率が高かった。

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

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

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 気管支喘息

成人の気管支喘息患者 12 例に、本剤（サルメテロール 50μg/フルチカゾンプロピオン酸エステル 250μg）を1日2回、2週間吸入投与した時のサルメテロール、フルチカゾンプロピオン酸エステルの血中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。

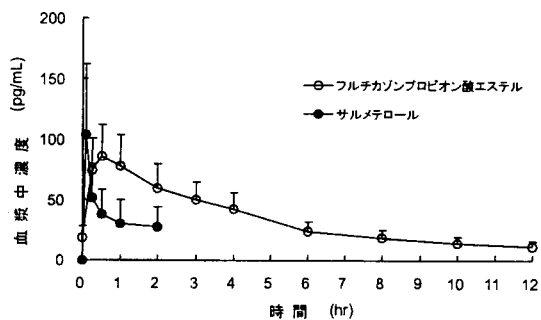


図-1 気管支喘息患者における血漿中薬物濃度の推移 (平均値±標準偏差)

表-1 気管支喘息患者における薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

製剤	成分名	Cmax (pg/mL)	tmax (hr)	AUC ₀₋₄ (hr·pg/mL)
アドエア 250 ディスカス	サルメテロール	103.7±58.6	0.08±0.01	134.6±155.2
	フルチカゾンプロピオン酸エステル	87.0±26.9	0.50±0.18	401.8±133.4

(2) 慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎・肺気腫)

成人の慢性閉塞性肺疾患患者 12 例に、本剤 (サルメテロール 50µg/フルチカゾンプロピオン酸エステル 500µg⁽¹⁾) を 1 日 2 回、4 週間吸入投与した時のサルメテロール、フルチカゾンプロピオン酸エステルの薬物動態パラメータは以下のとおりである。

表-2 慢性閉塞性肺疾患患者における薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

製剤	成分名	Cmax (pg/mL)	tmax (hr)	AUC ₀₋₄ (hr·pg/mL)
アドエア 500 ディスカス ⁽¹⁾	サルメテロール	66.0±25.0	0.49±0.59	158.2±82.0
	フルチカゾンプロピオン酸エステル	124.6±38.6	1.29±1.28	903.5±303.7

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

2. 代謝

健康成人に ¹⁴C-サルメテロールキシナホ酸塩を経口投与時の主要代謝物は糞中では水酸化体、尿中ではカルボキシル体である (外国人のデータ)。

健康成人におけるフルチカゾンプロピオン酸エステル経口投与時の血中主要代謝物は、17β-カルボン酸体であり、尿中では 17β-カルボン酸体及びそのグルクロン酸抱合体、糞中では未吸収による未変化体及び 17β-カルボン酸体である (外国人のデータ)。サルメテロール及びフルチカゾンプロピオン酸エステルは共に CYP3A4 によって代謝を受ける^{(4),(5)}。

3. 排泄

健康成人に ¹⁴C-サルメテロールキシナホ酸塩 1mg を経口投与した場合、投与後 72 時間までに投与量の 57%が糞中に、23%が尿中に排泄される (外国人のデータ)。

健康成人に ³H-フルチカゾンプロピオン酸エステル 1mg を経口投与した場合、ほとんど吸収されず、糞中への排泄は総回収率の 87~97%を占め、尿中排泄率は 5%以下であり、その大部分は投与後 48 時間までに排泄される (外国人のデータ)。

4. その他の薬物速度論的パラメータ

血漿蛋白結合率: サルメテロール-98%以上、フルチカゾンプロピオン酸エステル-81~95% (外国人のデータ)⁽⁶⁾

【臨床成績】

1. 気管支喘息

(1) 国内臨床試験成績

1) テオフィリン徐放製剤服用中の成人気管支喘息患者 382 例 (うち 368 例 (96.3%) が吸入ステロイド剤を併用) に対する二重盲検比較試験⁽⁷⁾において、本剤 (サルメテロール 50µg/フルチカゾンプロピオン酸エステル 250µg)、又はフルチカゾンプロピオン酸エステル 250µg とテオフィリン徐放製剤 200mg の併用をそれぞれ 1 日 2 回、8 週間投与した時の結果は下表のとおりであった。

表-3 朝のピークフロー値の投与前値からの変化量 (L/min)

製剤	変化量*	群間差 [95%信頼区間]
本剤 (サルメテロール 50µg/フルチカゾンプロピオン酸エステル 250µg) (n=194)	29.8±2.80	13.4 [6.00, 20.86]
フルチカゾンプロピオン酸エステル 250µg とテオフィリン徐放製剤 200mg の併用 (n=188)	16.3±2.83	

*: 調整済み平均値±標準誤差

2) 成人気管支喘息患者 151 例を対象にした長期投与試験⁽⁸⁾において、本剤 (サルメテロール 50µg/フルチカゾンプロピオン酸エステル 250µg) で開始し、症状に応じて適宜増減可) を 52 週間投与した時の結果は下図のとおりであった。

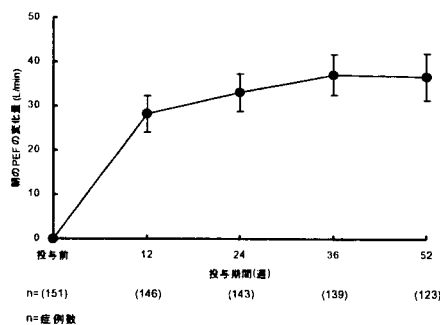


図-2 朝のピークフロー値の投与前値からの変化量の推移 (平均値±標準偏差)

(2) 海外臨床試験成績

1) 成人気管支喘息患者に対する二重盲検比較試験^(9~11)において、本剤はサルメテロールの単独投与あるいはフルチカゾンプロピオン酸エステルの単独投与に比し、有意差が認められた (本剤による投与前値からの変化量: 朝のピークフロー値 35~53.5L/min 増加)。

2) 吸入ステロイド剤未使用患者からベクロメタゾンプロピオン酸エステル 1000µg 等量/日までを使用している多様な重症度の成人気管支喘息患者 3416 例を対象に本剤を 52

週間漸増投与した結果、「喘息コントロール」の7項目^{注)}(喘息症状、発作治療薬の使用、肺機能、夜間覚醒、喘息の増悪、救急受診及び副作用)のうち6項目以上達成した患者(well-controlled)は71%、7項目全て達成した患者(total control)は41%であった¹²⁾。

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

2. 慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)

(1) 国内臨床試験成績

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

(2) 海外臨床試験成績

1) 慢性閉塞性肺疾患患者723例に対する24週間の二重盲検比較試験¹³⁾において、本剤(サルメテロール50 μ g/フルチカゾンプロピオン酸エステル250 μ g)はプラセボ、サルメテロールあるいはフルチカゾンプロピオン酸エステルに比し肺機能を有意に改善した(本剤によるベースラインからの改善:朝のFEV₁0.165L増加)。

2) 慢性閉塞性肺疾患患者1050例に対する24週間の二重盲検比較試験において、本剤(サルメテロール50 μ g/フルチカゾンプロピオン酸エステル250 μ g)はサルメテロールに比し肺機能を有意に改善した(本剤によるベースラインからの改善:朝のFEV₁0.060L増加)。また、本剤及びサルメテロールにおいて呼吸困難(Baseline dyspnea indexとTransition dyspnea indexを用いて評価)の改善がみられたが、投与群間に有意差はなかった。

3) 慢性閉塞性肺疾患患者に対する52週間の二重盲検比較試験2試験において、本剤(サルメテロール50 μ g/フルチカゾンプロピオン酸エステル250 μ g)はサルメテロールに比し中等度又は重度の慢性閉塞性肺疾患の増悪の回数を有意に減少させた(本剤のサルメテロールに対する中等度又は重度の増悪回数の減少率:30.4%、30.5%)。(表-4)

表-4 慢性閉塞性肺疾患の増悪^{注1)}に対する効果

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

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

注2) アドエア/サルメテロール比

【薬効薬理】

1. 抗喘息作用

- サルメテロールキシナホ酸塩及びフルチカゾンプロピオン酸エステルの併用吸入投与により、モルモットにおける卵白アルブミン抗原誘発即時型喘息反応及び遅発型喘息反応を抑制し、気管支肺胞洗浄液中の好酸球増加に対して抑制作用を示した。
- サルメテロールキシナホ酸塩の吸入投与により、モルモットにおけるヒスタミン誘発気道収縮を抑制し、その作用は6~10時間後に消失した。作用の持続時間は、イソプレナリン、サルブタモール及びプロカテロールより長かった。また、30日間連続吸入投与してもヒスタミン誘発気道収縮の抑制作用に耐性は認められなかった。¹⁴⁾
- フルチカゾンプロピオン酸エステルの吸入投与及び気管内投与により、モルモットにおける卵白アルブミン抗原誘発遅発型喘息反応を抑制し、気管支肺胞洗浄液中の好酸球増加に対して抑制作用を示した。好酸球浸潤抑制作用はベクロメタゾンプロピオン酸エステルの約7倍であった。

2. 慢性閉塞性肺疾患における抗炎症作用

- サルメテロールキシナホ酸塩及びフルチカゾンプロピオン酸エステルの併用反復吸入投与により、モルモットにおけるタバコ煙誘発気道抵抗増加を抑制し、気管支肺胞洗浄液中の好中球及びマクロファージ増加に対して抑制作用を示した。
- サルメテロールキシナホ酸塩及びフルチカゾンプロピオン酸エステルの併用反復鼻腔内投与により、マウスにおけるタバコ煙によって誘発される気管支肺胞洗浄液中の好中球、マクロファージ、好酸球、リンパ球及び上皮細胞増加に対して抑制作用を示した。

<サルメテロールキシナホ酸塩>

1. 気管支拡張作用

- モルモット摘出気管平滑筋をイソプレナリン、サルブタモールとほぼ同等に弛緩した。摘出気管平滑筋のヒスタミン誘発収縮に対する抑制作用は、イソプレナリンの約2倍、サルブタモールの約4倍であった。また、イソプレナリン、サルブタモール及びプロカテロールに比べて作用の発現は遅いが、作用持続時間はこれら3剤より明らかに長く、60分以上であった。¹⁴⁾
- 気管支喘息患者にサルメテロールキシナホ酸塩(サルメテロールとして50 μ g)を単回吸入投与した場合、投与後30分に肺機能検査値が有意に改善し、作用は12時間持続した。^{15)~17)}

2. β_2 -受容体選択性 一心臓管系に対する作用¹⁴⁾

モルモットの摘出心房に対する作用は、イソプレナリン、サルブタモール及びプロカテロールより弱かった。また、吸入投与による心拍数増加はイソプレナリン、プロカテロールより弱く、サルブタモールとほぼ同等であり、 β_2 -受容体に対する選択性が高かった。

3. 気道クリアランスに対する作用¹⁸⁾

- 麻酔ウズラの気管粘液纖毛輸送能は筋肉内投与により促進される。

- (2) ラット肺胞 II 型上皮初代培養細胞からの肺表面活性物質の分泌を促進させる。

<フルチカゾンプロピオン酸エステル>

抗炎症作用

(1) ヒト血管収縮作用¹⁹⁾

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

(2) 急性炎症モデルに対する作用²⁰⁾

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

(3) 亜急性・慢性炎症モデルに対する作用²⁰⁾

ラットを用いた cotton pellet 法による肉芽腫増殖抑制作用はフルチカゾンプロピオン酸エステル>ベタメタゾン吉草酸エステル>ベクロメタゾンプロピオン酸エステルの順であり、croton oil 法による局所投与ではフルチカゾンプロピオン酸エステル>ベタメタゾン吉草酸エステル=ベクロメタゾンプロピオン酸エステルの順であった。また、ラットの adjuvant 関節炎抑制作用は皮下投与で、フルチカゾンプロピオン酸エステルはベタメタゾン吉草酸エステル、ベクロメタゾンプロピオン酸エステルより強い抑制作用を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

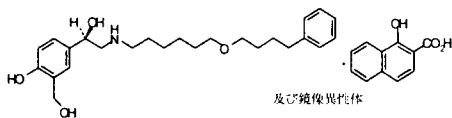
一般名：サルメテロールキシナホ酸塩 (Salmeterol Xinafoate)

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

分子式：C₂₅H₃₇NO₄ · C₁₁H₈O₃

分子量：603.75

構造式：



性状：白色の微細な粉末である。

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくく、水又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

本品のジメチルスルホキシド溶液 (1→50) は旋光性を示さない。

分配係数 (logP)：2.0 (pH7.4、1-オクタノール/水系)

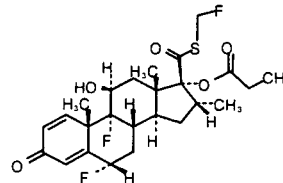
一般名：フルチカゾンプロピオン酸エステル (Fluticasone Propionate)

化学名：S-Fluoromethyl 6 α ,9 α -difluoro-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxo-17 α -propionyloxyandrost-1,4-diene-17 β -carbothioate

分子式：C₂₅H₃₁F₃O₅S

分子量：500.57

構造式：



性状：白色の微細な粉末である。

ジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリル、ジクロロメタン又はクロロホルムにやや溶けにくく、メタノール又はエタノール (99.5) に溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

分配係数 (logP)：4.6 (pH7.0、1-オクタノール/水系)

【取扱い上の注意】

1. 患者には使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。
2. 本剤は防湿のためアルミ包装されているので、本剤の交付時に、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。

【包装】

アドエア 100 ディスカス：28 ブリスター×1,10、60 ブリスター×1,10

アドエア 250 ディスカス：28 ブリスター×1,10、60 ブリスター×1,10

アドエア 500 ディスカス：28 ブリスター×1,10、60 ブリスター×1,10

【主要文献】

- 1) 社内資料
- 2) Nelson, H. S., et al. : Chest, **129**, 15-26 (2006)
- 3) Calverley P. M. A., et al. : N Engl J Med, **356**, 775-789 (2007)
- 4) Manchee, G R., et al. : Drug Metab Dispos, **24**, 555-559 (1996)
- 5) Meibohm, B., et al. : Rev Contemp Pharmacother, **9**, 535-549 (1998)
- 6) Daniel, M. J., et al. : 基礎と臨床, **26**, 2011-2030 (1992)
- 7) 足立 満ほか：アレルギー・免疫, **12**, 922-936 (2005)
- 8) 大田 健ほか：アレルギー・免疫, **14**, 635-647 (2007)
- 9) Kavuru, M., et al. : J Allergy Clin Immunol, **105**, 1108-1116 (2000)
- 10) Shapiro, G., et al. : Am J Respir Crit Care Med, **161**, 527-534 (2000)
- 11) Aubier, M., et al. : Respir Med, **93**, 876-884 (1999)

- 12) Bateman, E. D., et al. : Am J Respir Crit Care Med, **170**, 836-844 (2004)
- 13) Hanania, N. A., et al. : Chest, **124**, 834-843 (2003)
- 14) 武田憲三ほか：基礎と臨床, **28**, 1361-1379 (1994)
- 15) 宮本昭正ほか：臨床医薬, **9** (Suppl. 4), 23-48 (1993) (2002年改訂)
- 16) 宮本昭正ほか：臨床医薬, **9** (Suppl. 4), 219-241 (1993) (2002年改訂)
- 17) 川合満ほか：臨床医薬, **19**, 497-506 (2003)
- 18) 甲斐広文ほか：応用薬理, **45**, 119-124 (1993)
- 19) Phillipps, G. H. : Respir Med, **84** (Suppl. A), 19-23 (1990)
- 20) 藤原 肇ほか：基礎と臨床, **26**, 1271-1295 (1992)

【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/土日祝日を除く)

FAX:0120-561-047 (24時間受付)

gsk ロゴ

製造販売元 (輸入)

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

®登録商標