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

製造販売承認事項一部変更承認申請書添付資料

第２部（モジュール２）CTDの概要（サマリー）

2.2. 緒言

グラクソ・スミスクライン株式会社

Dec 18 2015 11:50:37

2.2. 緒言

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（FF）と長時間作動型 β_2 刺激剤（LABA）であるビランテロールトリフェニル酢酸塩（以降の記載では全てビランテロールとして記載し、VI と称する）の配合剤は、ドライパウダー吸入器のエリプタ®を用いて経口吸入する吸入粉末剤である（以降の記載においては、FF/VI と称する）。

FF/VI は、喘息及び慢性閉塞性肺疾患（COPD）の治療薬として開発が行われており、本邦では喘息治療薬（販売名：レルベア®エリプタ）として FF/VI 100/25 μg 及び FF/VI 200/25 μg の 2 含量が 2013 年 9 月に承認されている。また、海外では、2015 年 11 月現在、COPD 及び喘息の治療薬として、米国、カナダ及び欧州を含む 40 ヵ国以上で承認されている（海外における販売名：BREO™、RELVAR™又は REVINTY™）。

FF/VI の配合成分の一つである FF は、アレルギー性鼻炎治療の点鼻薬として現在 100 ヵ国以上で上市されており、本邦においても 2009 年 4 月に承認されている（販売名：アラミスト®点鼻液）。また、吸入剤としても喘息を対象に開発されており、現在[redacted]である。もう一つの配合成分である VI は、これまでにいずれの国においても単剤としての承認は取得していない。

COPD は、有害粒子や気体に対する気道及び肺の炎症反応の亢進に関連する持続性の気流制限により特徴づけられる進行性の疾患であり、一般的に予防や治療が可能とされている。COPD の重症度は、増悪の頻度と付随する合併症と密接に関係している[GOLD, 2015]。COPD の増悪とは、日常変動を超えた、治療薬変更につながる呼吸器症状の悪化により特徴づけられる急性の事象である[GOLD, 2015]。

世界保健機関（WHO）の推計によると、中等度から重度の COPD 患者は 6,500 万人と推計されており、2012 年の COPD による死亡者数は 300 万人以上で、この年の世界の全死亡者数の 6%に相当する[WHO, 2015]。2002 年には COPD は主な死因の第 5 位となり、2030 年までに主な死因の第 3 位になると推測されている[WHO, 2015]。日本において COPD は、2014 年の主な死因の第 10 位（死亡率：12.9/100,000）、全死亡者数の 1.3%であり[MHLW, 2015]、他国に比較して低いものの、COPD による死亡者数は増加傾向にあり、経済的、社会的負荷は今後ますます大きくなるものと考えられる。

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にある[GOLD, 2015; JRS COPD, 2013]。β_2 刺激薬のような気管支拡張剤は COPD の治療において肺機能の改善や症状管理の中心となっており、短時間作用性より長時間作用性の方が症状緩和の維持に対し、より効果的であり、使用しやすい。ICS の連用投与により、増悪の頻度が低下し、症状及び QOL が改善し、また、わずかに肺機能も改善する[GOLD, 2015]。ICS 単剤による長期間の治療は推奨されていないが、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、増悪の減少と肺機能及び症状の改善に対して有効性が高い[GOLD, 2015; Ferguson, 2008; Calverley, 2007; Kardos, 2007;Sharafkhaneh, 2012; JRS COPD, 2013]。

FF/VI の評価は、大規模な国際臨床開発プログラムにより行われ、2012 年 9 月に喘息と共に COPD の適応に関しても製造販売承認申請を行った。しかしながら、[redacted]のうち、[redacted]（[redacted]）において、[redacted]における[redacted]が[redacted]ため、[redacted]年[redacted]月に COPD の適応に係る申請を取り下げている。

その後、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）より[redacted]について助言を受け、[redacted]した。その結果、[redacted]ことから、機構の助言に基づき[redacted]し、改めて COPD の適応に係る新効能医薬品及び新用量医薬品として FF/VI 100/25 μg の製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

本一部変更承認申請における効能・効果（案）及び用法・用量（案）を以下に示す。

- 効能・効果（案）

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）

- 用法・用量（案）

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 μg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 μg）を 1 日 1 回吸入投与する。

参考文献

Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Eng J Med 2007;356(8):775-89.

Ferguson GT, Anzueto A, Fei R, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50 μg) or salmeterol (50 μg) on COPD exacerbations. Resp Med. 2008;102:1099-108.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD). 2015;Available from www.goldcopd.org.

Kardos P, Wencker M, Glaab T, et al. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. Am J Resp Crit Care Med. 2007;175(2):144-9.

Sharafkhaneh A, Southard JG, Goldman M, et al. Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD

exacerbations: a double-blind, randomized study. Respir Med 2012;106(2):257-68.

WHO. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Burden of COPD. WHO. 2015;. Available from www.who.int/.

厚生労働省（MHLW）. 人口動態調査平成 26 年厚生労働省. Available at URL (平成 27 年 9 月 3 日): http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei14/index.html. 2015:.

日本呼吸器学会(JRS) COPD ガイドライン第 4 版作成委員会. In: COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン. 4 ed. 東京:株式会社メディカルレビュー社; 2013 Jun 10:Available on request.