

審議結果報告書

平成 31 年 2 月 28 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] テリルジー100エリプタ14吸入用、同100エリプタ30吸入用
[一 般 名] フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ウメクリジニウム臭化物／
ビランテロールトリフェニル酢酸塩
[申 請 者 名] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 5 月 28 日

[審 議 結 果]

平成 31 年 2 月 22 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は6年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[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。

審査報告書

平成 31 年 2 月 13 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] テリルジー100 エリプタ 14 吸入用、同 100 エリプタ 30 吸入用
- [一 般 名] フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ウメクリジニウム臭化物／ビランテロールトリフェニル酢酸塩
- [申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
- [申請年月日] 平成 30 年 5 月 28 日
- [剤形・含量] 1 ブリスター中にフルチカゾンフランカルボン酸エステルを 100 µg、ウメクリジニウム臭化物を 74.2 µg（ウメクリジニウムとして 62.5 µg）及びビランテロールトリフェニル酢酸塩を 40 µg（ビランテロールとして 25 µg）を含有する定量式吸入粉末剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（2）新医療用配合剤
- [特 記 事 項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の慢性閉塞性肺疾患に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、使用実態下における肺炎の発現状況等については、製造販売後の調査等でさらに検討する必要があると考える。

[効能又は効果]

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、長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β₂ 刺激剤の併用が必要な場合）

[用法及び用量]

通常、成人にはテリルジー100 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 µg、ウメクリジニウムとして 62.5 µg 及びビランテロールとして 25 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。

[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。

審査報告 (1)

平成 31 年 1 月 18 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] テリルジー100 エリプタ 14 吸入用、同 100 エリプタ 30 吸入用
- [一 般 名] フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ウメクリジニウム臭化物／ビランテロールトリフェニル酢酸塩
- [申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
- [申請年月日] 平成 30 年 5 月 28 日
- [剤形・含量] 1 ブリスター中にフルチカゾンフランカルボン酸エステルを 100 µg、ウメクリジニウム臭化物を 74.2 µg (ウメクリジニウムとして 62.5 µg) 及びビランテロールトリフェニル酢酸塩を 40 µg (ビランテロールとして 25 µg) を含有する定量式吸入粉末剤

[申請時の効能・効果]

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、長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはテリルジー100 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 µg、ウメクリジニウムとして 62.5 µg 及びビランテロールとして 25 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	8
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	11
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	25
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	25
10. その他	26

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

テリルジー100 エリプタ 14 吸入用及び同 100 エリプタ 30 吸入用は、英国 GlaxoSmithKline 社で開発された定量式吸入粉末剤であり、有効成分として吸入ステロイド薬（ICS）であるフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）、長時間作用性抗コリン薬（LAMA）であるウメクリジニウム臭化物（UMEC）及び長時間作用性 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（VI）を含有する。なお、本邦では本剤の有効成分を含む製剤 5 品目が、申請者を製造販売業者としてそれぞれ製造販売承認されている（表 1）。

表 1 本剤の有効成分を含む製剤の本邦における承認状況

販売名	有効成分	剤形	適応疾患	承認時期
アラミスト点鼻液 27.5 μg 56 噴霧用	FF	点鼻液	アレルギー性鼻炎	2009 年 4 月
レルベア 100 エリプタ 14 吸入用他	FF/VI	定量式吸入粉末剤	気管支喘息 慢性閉塞性肺疾患（COPD）	2013 年 9 月 2016 年 12 月
アノーロエリプタ 7 吸入用他	UMEC/VI	定量式吸入粉末剤	COPD	2014 年 7 月
エンクラッセ 62.5 μg エリプタ 7 吸入用他	UMEC	定量式吸入粉末剤	COPD	2015 年 3 月
アニュイティ 100 μg エリプタ 30 吸入用他	FF	定量式吸入粉末剤	気管支喘息	2017 年 3 月

慢性閉塞性肺疾患（COPD）はタバコ煙を主とする有害物質を長期に曝露すること等で生じる肺疾患であり、進行性の気流閉塞を呈し、臨床的には労作時の呼吸困難と慢性の咳、痰を特徴とする（JRS 2018）。安定期の COPD の薬物治療の中心は気管支拡張薬であり、短時間作用性 β_2 刺激薬、LABA、LAMA が患者の重症度に応じて段階的に用いられており、単剤で治療効果が不十分な場合又は症状がより重症な場合には、2 剤以上の気管支拡張薬の併用が可能とされている（JRS 2018、GOLD 2018）。ICS に関しては、これまで本邦では、気管支拡張薬による治療でも増悪を繰り返す患者に対して増悪の予防を期待して追加を考慮することが推奨されてきたが（JRS 2013）、2018 年 4 月に改訂された最新の国内ガイドラインでは、ICS は喘息の合併が考えられる場合に併用することとされている（JRS 2018）。なお、国際的なガイドラインでは現在も、LAMA 若しくは LABA の単剤投与又は LAMA 及び LABA の併用投与を行っても増悪を繰り返す患者に ICS の追加を考慮することが推奨されている（GOLD 2018）。

作用機序の異なる ICS、LAMA 及び LABA の吸入剤の併用投与は臨床現場において汎用されているが、これら 3 剤の配合剤は本邦において承認されておらず、複数の吸入器による併用投与が行われている。ICS、LAMA 及び LABA を配合し、1 つの吸入器での投与を可能とすること、さらに 1 日 1 回投与製剤とすることにより、服薬アドヒアランスや患者の利便性の向上に寄与することを目的として、本剤の開発が行われた。

本剤の COPD に対する臨床開発は、海外において 2013 年 10 月より開始され、米国では 2017 年 9 月、欧州では 2017 年 11 月に承認されて以降、2019 年 1 月現在、15 の国又は地域で承認されている。

本邦において、本剤の COPD に対する臨床開発は 2014 年 6 月より開始され、今般、日本を含む国際共同試験の成績等に基づき製造販売承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬として、FF、UMEC 及び VI が使用されている。原薬 FF は既承認品目「アラミスト点鼻液 27.5 μg 56 噴霧用」等に、原薬 UMEC は既承認品目「アノーロエリプタ 7 吸入用他」等に、原薬 VI は既承認品

目「レルベア 100 エリプタ 14 吸入用他」等に使用されているものと同一であり、過去の承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、原薬である FF、UMEC 及び VI を配合した吸入粉末剤である。製剤に用いるマルチドーズタイプ定量式粉末吸入器（図 1）は、既承認品目「レルベア 100 エリプタ 14 吸入用他」等に用いられている吸入器と同一である。本剤は、吸入器に 14 個又は 30 個のブリスターを有する 2 本の両面アルミニウム製のブリスターストリップが組み込まれており、一方のブリスターストリップ（FF ストリップ）には 1 ブリスター当たり FF 100 µg を含む混合粉末が、もう一方のブリスターストリップ（UMEC/VI ストリップ）には 1 ブリスター当たり UMEC 74.2 µg（ウメクリジニウムとして 62.5 µg）及び VI 40 µg（ビランテロールとして 25 µg）を含む混合粉末がそれぞれ充てんされている。また、FF ストリップには乳糖水和物が、UMEC/VI ストリップには乳糖水和物及びステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。

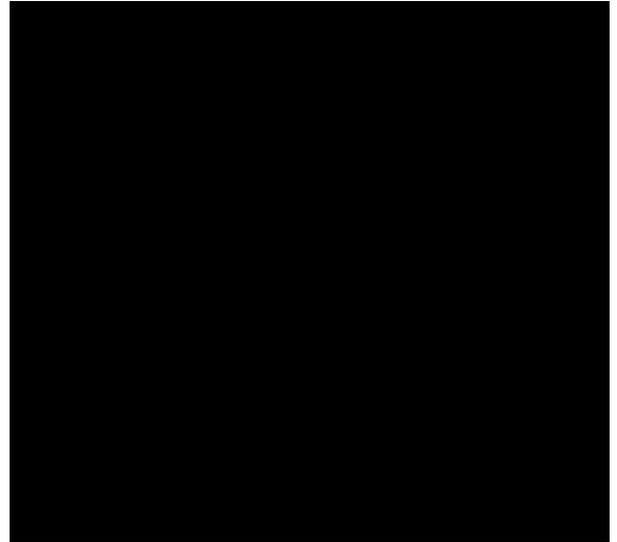


図 1 吸入器の内部図

2.2.2 製造方法

製剤は████、████、████、████からなる工程により製造される。なお、████が重要工程とされ、████工程、████工程、████工程にはそれぞれ工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

クオリティ・バイ・デザインの手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 2）。

- ・ CQA の特定
- ・ 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく重要工程パラメータの特定
- ・ デザインスペースの開発

表 2 製剤の管理戦略の概要

製剤 CQA	管理方法	吸入器 CQA	管理方法
████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████
████	████	████	████

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量（FF、UMEC 及び VI）、性状、確認試験（紫外可視吸光度測定法 [FF 及び UMEC/VI]、HPLC [FF、UMEC 及び VI]）、純度試験 [類縁物質 (HPLC [FF 及び UMEC/VI])]、送達量の均一性（HPLC [FF、UMEC 及び VI]）、微粒子量（次世代インパクター [FF、UMEC 及び VI]）、微生物限度及び定量法（HPLC [FF 及び UMEC/VI]）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 3 のとおりである。

表 3 製剤の安定性試験

試験名	製剤	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	30 吸入用	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	蓋付きアルミニウム 製トレイ+乾燥剤	24 カ月
中間的試験	30 吸入用	実生産 3 ロット	30℃	75%RH		12 カ月
加速試験	30 吸入用	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月
	14 吸入用	実生産 1 ロット	40℃	75%RH		3 カ月

以上より、製剤の有効期間は、乾燥剤とともに蓋付きのアルミニウム製トレイに包装し、室温保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 24 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

「非臨床薬理試験に関する資料」は、「アラミスト点鼻液 27.5 µg 56 噴霧用」、「レルベア 100 エリプタ 14 吸入用他」及び「アノーロエリプタ 7 吸入用他」の承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

FF、UMEC 及び VI の「非臨床薬物動態試験に関する資料」は、それぞれ「アラミスト点鼻液 27.5µg 56 噴霧用」、「アノーロエリプタ 7 吸入用他」、「レルベア 100 エリプタ 14 吸入用他」の承認時に評価済みであるとされ、本申請においては、FF/UMEC/VI の吸収に関する評価資料としてイヌを用いた反復投与試験成績が、UMEC の分布に関する参考資料としてトランスポーターによる輸送を検討した試験成績が、それぞれ新たに提出された。FF、UMEC 及び VI の投与量及び血漿中濃度は高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法で測定された（定量範囲：FF 0.01～1 ng/mL、UMEC 0.1～100 ng/mL、VI 0.1～100ng/mL）

なお、特に記載のない限り、各有効成分の投与量及び濃度は遊離塩基換算量で、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 反復投与試験（トキシコキネティクス）（CTD 4.2.2.2）

イヌ 13 週間吸入投与毒性試験（5.1 参照）において、FF 60 µg/kg/日、UMEC 75 µg/kg/日及び VI 15 µg/kg/日を併用投与又はそれぞれ単独投与で 13 週間吸入投与したときのトキシコキネティクスが検討された。各成分の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであり、FF、UMEC 及び VI を併用投与しても、各成分の C_{max} 及び AUC_{0-t} に影響を及ぼさないことが示された。

表4 FF、UMEC及びVI反復投与時の薬物動態パラメータ(イヌ)

測定対象	FF/UMEC/VI 投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	測定時点	C_{max} (pg/mL)		AUC_{0-t} (pg \cdot hr/mL)	
			雄	雌	雄	雌
FF	59.1/73.4/14.7	1日目	394 \pm 166	309 \pm 163	2,710 \pm 1,330	1,810 \pm 746
		4週目	820 \pm 228	571 \pm 162	5,080 \pm 1,660	2,750 \pm 681
		8週目	603 \pm 197	394 \pm 245	3,690 \pm 1,160	2,290 \pm 1,370
		13週目	594 \pm 279	540 \pm 319	2,660 \pm 1,300	2,170 \pm 810
	64.0/0/0 (単独投与)	1日目	399 \pm 359	485 \pm 66.0	2,170 \pm 2,440	3,530 \pm 396
		4週目	445 \pm 67.0	524 \pm 125	2,670 \pm 761	2,530 \pm 439
		8週目	282 \pm 85.2	393 \pm 121	1,840 \pm 1,310	2,270 \pm 811
		13週目	339 \pm 257	209 \pm 65.2	1,570 \pm 1,140	1,170 \pm 257
UMEC	59.1/73.4/14.7	1日目	2,930 \pm 1,700	1,800 \pm 1,170	1,260 \pm 1,060	549 \pm 638
		4週目	2,620 \pm 1,070	1,230 \pm 689	4,440 \pm 2,680	1,300 \pm 831
		8週目	2,890 \pm 1,610	1,370 \pm 1,020	4,040 \pm 2,970	1,370 \pm 822
		13週目	1,360 \pm 986	1,000 \pm 367	3,700 \pm 4,190	844 \pm 437
	0/73.0/0 (単独投与)	1日目 ^{a)}	4,520 \pm 2,980	744 \pm 226	2,140 \pm 1,660	NC
		4週目	3,740 \pm 4,110	1,570 \pm 988	3,330 \pm 3,320	860 \pm 889
		8週目	2,510 \pm 1,560	1,370 \pm 2,270	3,850 \pm 1,970	652 \pm 1,140
		13週目	1,640 \pm 813	1,460 \pm 1,940	2,500 \pm 1,930	477 \pm 679
VI	59.1/73.4/14.7	1日目	9,780 \pm 3,740	8,840 \pm 5,990	8,400 \pm 2,650	9,480 \pm 6,130
		4週目	11,900 \pm 5,470	10,500 \pm 5,650	9,530 \pm 4,490	15,100 \pm 7,580
		8週目	9,760 \pm 5,900	9,250 \pm 7,060	10,200 \pm 8,380	13,200 \pm 8,010
		13週目	7,110 \pm 2,390	6,280 \pm 3,200	8,800 \pm 3,100	9,960 \pm 3,970
	0/0/14.4 (単独投与)	1日目	9,130 \pm 5,500	8,980 \pm 3,360	14,800 \pm 11,300	10,700 \pm 4,800
		4週目	9,480 \pm 2,920	7,070 \pm 2,780	16,900 \pm 6,990	7,720 \pm 3,180
		8週目	6,530 \pm 2,950	7,440 \pm 3,030	13,900 \pm 9,650	9,920 \pm 4,180
		13週目	12,500 \pm 10,100	5,130 \pm 4,210	24,700 \pm 23,600	8,330 \pm 7,400

平均値 \pm 標準偏差(4例)、NC: データなし

a) 雌は6日目

4.2 分布

4.2.1 トランスポーターによる輸送(CTD 4.2.2.3)

ヒトBCRPを発現させたLLC-PK1細胞、ヒトBSEPを発現させたSf9細胞から調製した膜小胞、ヒトOATP1B1又は1B3を発現させたHEK293細胞及びヒトOAT1又はOAT3を発現させたS2細胞を用いて、UMECのトランスポーターによる輸送について検討された。UMECはBCRP、BSEP、OATP1B1、OATP1B3及びOAT1の基質とはならないことが示唆された。OAT3を発現させたS₂細胞においては、非発現細胞と比較してUMECの¹⁴C標識体細胞内取込みが1.4~2.2倍であり、UMECはOAT3の基質であることが示唆された。

4.R 機構における審査の概略

申請者は、UMECのトランスポーターによる輸送に関する検討結果からUMECは主に腎尿細管に発現するOAT3の基質であることが示唆されたが、これまでの検討から、主に糞中排泄されること、またヒトに吸入投与したときの血漿中UMEC濃度は低いことから、臨床使用で薬物相互作用を起こす可能性は極めて低いと説明している。

機構は、申請者の説明を了承し、新たに提出された資料から、非臨床薬物動態の観点からは、本剤の有効成分を含む既承認薬における注意喚起を変更又は追加する必要はないと考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

FF、UMEC及びVIの「毒性試験に関する資料」は、それぞれ「アラミスト点鼻液27.5 µg 56噴霧用」、
「アノーロエリプタ7吸入用他」及び「レルベア100エリプタ14吸入用他」の承認時に評価済みであるとされ、本申請においては、FF/UMEC又はFF/UMEC/VI併用投与時のイヌ13週間吸入投与毒性試験成績が提出された。なお、特に記載のない限り、用量は遊離塩基換算量で示す。

5.1 併用反復投与毒性試験

FF/UMEC 併用投与群のみに認められた異常所見として、前立腺の腺房萎縮等が見られたが、雄性生殖器に関連する異常所見が認められず、毒性学的意義は低いと判断された。FF/UMEC 併用投与群の雌雄にプロトロンビン時間の短縮が認められたが、毒性学的意義は低いと判断された。また、FF/UMEC 併用投与により、各有効成分投与と比較して、血中アルブミン、リン及びBUNの高値の程度及び頻度の増強が認められたが、組織変化も含め関連する異常所見は認められなかった。FF/UMEC 併用投与群のその他の異常所見について、グルココルチコイド及びLAMAを単剤投与した場合と類似していた。

表5 FF/UMEC 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	FF/UMEC 用量 (µg/kg/日)	主な所見	添付資料 CTD
雌雄イヌ (ビーグル)	吸入	13週間 (1日10分)	0/0 ^{a)} 、 0/155、 60.8/0、 7.2/19.2、 19.1/52.7、 58.9/8.97、 55.8/156	0/155：心拍・脈拍数増加、涙液量の低下・眼粘膜の乾燥、血中BUN高値（雄雌） 60.8/0：血中リンパ球数・好酸球数の低値、血小板数高値、胸腺重量低値・小型化、肝臓重量高値・肝細胞淡明化（グリコーゲン沈着）、副腎重量低値・束状帯の萎縮、胆嚢腔内の粘液増加、リンパ系組織 ^{b)} におけるリンパ球減少、胸骨骨髓の造血細胞密度低下、休止期毛嚢（雄雌）、血中アルブミン高値、骨格筋の線維萎縮（雄）、赤血球パラメータ ^{c)} 低値、血中リン高値、胆嚢上皮細胞の空胞化（雌） ≥7.2/19.2：胸腺重量の低値・小型化、副腎重量低値・束状帯の萎縮、肝臓重量高値・肝細胞淡明化（グリコーゲン沈着）、胆嚢腔内の粘液の増加、リンパ系組織 ^{b)} におけるリンパ球の減少、胸骨骨髓の造血細胞密度低下、休止期毛嚢（雄雌）、血中アルブミン高値、胆嚢上皮細胞の空胞化（雄） ≥19.1/52.7：血中BUN高値、プロトロンビン時間短縮（雌雄）、血中リン高値（雄）、血中リンパ球数・好酸球数低値、胆嚢上皮細胞の空胞化（雌） ≥58.9/8.97、55.8/156：血小板数高値（雄雌）、骨格筋の筋線維萎縮（雄）、血中リン高値（雌） 55.8/156：涙液量の低下・眼粘膜の乾燥（雄雌）、前立腺重量低値・小型化・腺房萎縮（雄）、赤血球パラメータ ^{c)} の低値、血中アルブミン高値（雌）	4.2.3.2

a) 1%w/w ステアリン酸マグネシウム含有乳糖

b) 胸腺、パイエル板、扁桃、腸間膜・下顎・咽頭後・気管気管支リンパ節

c) ヘモグロビン値、ヘマトクリット値及び赤血球数

FF/UMEC/VI 併用投与群では、各有効成分投与時と比較して、新たに好中球及び血小板数高値、並びにクロール低値が認められた。FF/UMEC/VI 併用投与の高用量では、各有効成分投与群又は併用投与の低用量群と比較して、血中ALP、カリウム、リン及びカルシウムの高値、気管気管支リンパ節及び扁桃におけるリンパ球低値の程度及び発現頻度の増強が認められた。なお、リンパ系組織におけるリンパ球低値及び血中好中球数高値はグルココルチコイドであるFFによる免疫系への影響と考えられた。FF/UMEC/VI 併用投与群のその他の異常所見について、グルココルチコイド、LAMA又はLABAを単剤投与した場合と類似していた。

FF/UMEC/VI 併用投与の低用量及び高用量投与群の各有効成分の AUC_{0-t} (1.36/0.32/4.23 及び 2.90/2.19/10.6 ng・h/mL) は、日本人患者に本剤を単回吸入したときの各有効成分の推定 AUC_{0-t} (0.311/0.529/0.389 ng・h/mL) と比較し、それぞれ 4.4/0.6/11 及び 9.3/4.1/27 倍であった。

表 6 FF/UMEC/VI 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	FF/UMEC/VI 用量 (µg/kg/日)	主な所見	添付資料 CTD
雌雄イヌ (ビーグル)	吸入	13 週間 (1 日 10 分)	0/0/0 ^{a)} 、 64/0/0、 0/73/0、 0/0/14、 26/32/6、 59/73/15	64/0/0：血中リンパ球数・好酸球数の低値、血中 ALP・コレステロール・トリグリセリド・総蛋白・アルブミン・カルシウム高値、血中クレアチニン低値、プロトロンビン時間短縮、肝臓重量高値・肝細胞淡明化（グリコーゲン沈着）、胸腺小型化・萎縮/退縮、副腎重量低値・小型化・束状帯の萎縮、胆嚢腔内粘液の増加、リンパ系組織 ^{b)} におけるリンパ球減少、胸骨骨髓の造血細胞密度低下、休止期毛嚢（雌雄）、胸腺重量低値（雄）、骨格筋の限局性筋線維萎縮（雄） 0/73/0：涙液量低下・眼粘膜乾燥（雌雄）、胆嚢腔内粘液の増加（雄）、赤血球パラメータ ^{c)} の低値 0/0/14：血中リンパ球数高値、血中 ALP・BUN 高値、脈拍数増加、胸腺重量低値、胆嚢腔内粘液の増加（雄） ≥26/32/6：脈拍数増加、血中リンパ球数・好酸球数の低値、血中 ALP・コレステロール・トリグリセリド・アルブミン・リン・BUN 高値、血中クレアチニン低値、肝臓重量高値・肝細胞淡明化（グリコーゲン沈着）、胆嚢腔内粘液の増加、胸腺の萎縮/退縮、副腎重量低値・小型化・束状帯萎縮、リンパ系組織 ^{b)} におけるリンパ球減少、胸骨骨髓の造血細胞密度低下、休止期毛嚢（雌雄） 59/73/15：血中好中球数高値、血中カルシウム高値、プロトロンビン時間短縮、胆嚢上皮細胞の空胞化（雌雄）、血小板数高値、血中総蛋白高値、胸腺重量低値・小型化、骨格筋の限局性筋線維萎縮（雄）、肝臓の腫大、胸腺重量高値、食道の粘膜びらん（雌）	4.2.3.2

a) 1%w/w ステアリン酸マグネシウム含有乳糖

b) 胸腺、パイエル板、扁桃、下顎・腸管膜・気管気管支・膝窩リンパ節。パイエル板は 59/73/15 群のみ。

c) ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、赤血球数

5.R 機構における審査の概略

機構は、FF/UMEC/VI 併用投与時の安全性について以下のように考える。

FF/UMEC/VI 併用反復投与毒性試験の高用量群で認められた好中球数、リンパ球数、血中 ALP 及び血中電解質に対する毒性発現の増強について、併用投与において一定の安全域が確保されていること、及び臨床試験における併用投与時の有害事象について特段の懸念の上昇は認められないことから、反復投与毒性試験で認められた毒性発現の増強について、ヒトでの安全性上の懸念は低いと考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

「生物薬剤学試験及び関連する分析法」に関する資料は、過去の承認時に既に評価済みであるため、記載を省略する。血漿中 FF 濃度、UMEC 濃度及び IV 濃度は、高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法により測定された。（血漿中 FF 濃度、UMEC 濃度及び IV 濃度の定量下限：いずれも 10 pg/mL）

6.2 臨床薬理試験

評価資料として海外第 I 相試験（200587 試験）、参考資料として海外第 I 相試験（CTT116415 試験）

及び母集団薬物動態解析 (208059) の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、投与量は遊離塩基換算量で、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 海外非盲検試験 (CTD 5.3.3.1 : 200587 試験 [2013年7月~2013年9月])

健康成人を対象とした無作為化非盲検 4 処置 4 期クロスオーバー試験において、FF/UMEC/VI を 400/500/100 µg 若しくは 400/250/100 µg、FF/VI を 400/100 µg、又は UMEC/VI を 250/100 µg 単回吸入投与したときの薬物動態が検討され、薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。

表 7 FF/UMEC/VI 単回投与時の血漿中 FF、UMEC 及び VI の薬物動態パラメータ (健康成人)

測定対象	FF/UMEC/VI 投与量 (µg)	例数	AUC _{0-last} (pg·h/mL)	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h)
FF	400/500/100	44	673.6 ± 221.0	86.53 ± 31.93	0.557 ± 0.591
	400/250/100	43	662.9 ± 239.8	86.94 ± 33.54	0.581 ± 0.602
	400/0/100	43	691.5 ± 232.4	91.41 ± 33.91	0.605 ± 0.694
UMEC	400/500/100	44	819.2 ± 271.7	1,298.82 ± 731.66	0.068 ± 0.027
	400/250/100	43	353.8 ± 157.5	650.53 ± 394.83	0.073 ± 0.023
	0/250/100	43	333.8 ± 133.0	625.78 ± 300.72	0.074 ± 0.030
VI	400/500/100	44	511.4 ± 125.3	715.65 ± 167.64	0.110 ± 0.031
	400/250/100	43	506.2 ± 139.3	666.01 ± 194.83	0.119 ± 0.028
	400/0/100	43	525.0 ± 140.7	625.33 ± 172.71	0.141 ± 0.034
	0/250/100	43	456.7 ± 148.0	552.16 ± 158.80	0.138 ± 0.028

平均値±標準偏差

6.2.1.2 海外二重盲検試験 (CTD 5.3.3.1 : CTT116415 試験 [2012年12月~2013年3月])

健康成人を対象とした無作為化二重盲検 4 処置 4 期クロスオーバー試験において、FF/UMEC/VI を 400/500/100 µg、FF/VI を 400/100 µg、FF/UMEC を 400/500 µg、又は UMEC/VI を 500/100 µg 単回吸入投与したときの薬物動態が検討され、薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。

表 8 FF/UMEC/VI 単回投与時の血漿中 FF、UMEC 及び VI の薬物動態パラメータ (健康成人)

測定対象	FF/UMEC/VI 投与量 (µg)	例数	AUC _{0-last} (pg·h/mL)	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h)
FF	400/500/100	43	951.9 ± 341.9	83.90 ± 29.73	0.571 ± 0.676
	400/500/0	42	859.0 ± 390.6	83.88 ± 28.06	0.675 ± 0.599
	400/0/100	42	734.1 ± 327.7	66.45 ± 22.08	0.917 ± 0.788
UMEC	400/500/100	43	944.9 ± 319.2	1,313.5 ± 489.89	0.084 ± 0.028
	400/500/0	42	846.8 ± 286.2	1,208.0 ± 492.72	0.090 ± 0.039
	0/500/100	41	1,010.2 ± 370.6	1,358.9 ± 490.64	0.089 ± 0.048
VI	400/500/100	43	538.8 ± 136.4	662.6 ± 176.9	0.096 ± 0.051
	400/0/100	42	480.5 ± 138.4	452.9 ± 100.5	0.123 ± 0.072
	0/500/100	41	455.9 ± 123.7	504.6 ± 133.4	0.110 ± 0.067

平均値±標準偏差

6.2.2 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5 : 208059)

COPD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CTT116855 及び 200812 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (CTT116853 試験) から得られた血漿中 FF 濃度データ (714 例、2,948 測定点)、血漿中 UMEC 濃度データ (622 例、2,589 測定点) 及び血漿中 VI 濃度データ (817 例、3,331 測定点) を用いて、NONMEM (ver 7.3.0) により母集団薬物動態解析が実施された。各試験における用法・用量は、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg、FF/VI 100/25 µg、UMEC/VI 62.5/25 µg 又は UMEC 62.5 µg の 1 日 1 回投与であった。

FF、UMEC 及び VI について、いずれも 1 次吸収及び 1 次消失過程を有する 2-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、共変量選択の結果、最終モデルにおける統計学的に有意な共変量として下記が選

択されたが、全身曝露に及ぼす影響は僅かであることから、これらの共変量に基づく用量調節は不要と判断されている。

- ・ FF : CL/F に対して人種（日本人）及び製剤（FF/VI）
- ・ UMEC : CL/F に対して体重、年齢及び喫煙状況、V2/F に対して体重
- ・ VI : CL/F に対して体重、V2/F に対して喫煙状況

最終モデルにおける COPD 患者の CL/F 及び V2/F の推定値 [95%信頼区間] は、それぞれ、FF は 513 [493, 534] L/h、1.36 L（固定）、UMEC は 149 [138, 160] L/h、1,100 [1,030, 1,170] L、VI は 73.5 [69.7, 77.3] L/h、352 [333, 371] L であった。日本人 COPD 患者における FF の CL/F の推定値 [95%信頼区間] は 332 [322, 342] L/h であり、全体集団と比較し約 35%低かった。

6.R 機構における審査の概略

申請者は、既承認製剤との間の薬物動態の異同について、以下のように説明している。

健康成人を対象とした海外第 I 相試験（200587 試験、CTT116415 試験）において、本剤投与時の FF 及び UMEC の薬物動態パラメータは、FF/VI 及び UMEC/VI 投与時と同程度であった。一方、VI の C_{max} については、FF/VI 及び UMEC/VI 投与時と比較し本剤投与時において高い傾向が認められたが、 AUC_{0-last} は同程度であり、FF/VI 及び UMEC/VI 投与時と比較し安全性に差異は認められなかったこと（7.R.3 参照）等を踏まえ、臨床的に意義のある差ではないと考える。

また、申請者は FF、UMEC 及び VI の薬物動態の民族差について、以下のように説明している。

母集団薬物動態解析において、UMEC 及び VI の薬物動態に影響を及ぼす共変量として人種は特定されず、UMEC 及び VI の薬物動態には明らかな民族差はないものと考えられた。一方、FF の薬物動態に影響を及ぼす共変量として人種（日本人）が特定された。母集団薬物動態解析の結果から、COPD 患者に本剤を吸入投与したときの FF の定常状態における曝露量の推定値（幾何平均値 [95%信頼区間]）は、日本人では C_{max} 25.3 [22.7, 28.2] pg/mL 及び AUC 311 [270, 358] pg·h/mL、外国人では C_{max} 17.8 [17.1, 18.5] pg/mL 及び AUC 220 [208, 232] pg·h/mL であり、外国人と比較し日本人で高い傾向にあった。当該傾向は既承認薬である FF/VI の開発時に得られた結果と一致しており（平成 28 年 10 月 17 日付け審査報告書「レルベア 100 エリプタ 14 吸入用他」参照）、FF による副腎皮質機能抑制が発現すると推定される FF の AUC である 1000 pg·h/mL（Clin Pharmacokinet 2013; 52: 885-96）よりも低値であること等も踏まえると、安全性上問題となる民族差ではないと考える。

機構は、申請者の説明を了承し、日本人 COPD 患者における本剤投与時の血漿中 FF 濃度が外国人 COPD 患者と比較して高い傾向を示すことについて、既承認薬と同様に臨床現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 9 に示す 2 試験の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、投与量は遊離塩基換算量で示す。

表 9 主な有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

実施地域	試験名	相	対象患者	割付例数	用法・用量の概略	主な評価項目
国際共同	CTT116855 試験	III	COPD 患者	①4,151 ②4,134 ③2,070	1 日 1 回吸入投与 ① 本剤 (FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg) ② FF/VI 100/25 µg ③ UMEC/VI 62.5/25 µg	有効性 安全性
国際共同	200812 試験	III	COPD 患者	①527 ②528	1 日 1 回吸入投与 ① 本剤 (FF/UMEC/VI 100/62.5/25µg) + プラセボ ② FF/VI 100/25 µg + UMEC 62.5 µg	有効性 安全性

7.1 国際共同第III相試験 (CTD 5.3.5.1 : CTT116855 試験 [2014 年 6 月～2017 年 7 月])

COPD 患者¹⁾ (目標例数 10,000 例 [本剤群 4,000 例、FF/VI 群 4,000 例、UMEC/VI 群 2,000 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、FF/VI 及び UMEC/VI を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、日本、米国及びドイツ等の 37 の国又は地域で実施された。

用法・用量は、本剤 (FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg)、FF/VI 100/25 µg 又は UMEC/VI 62.5/25 µg を 1 日 1 回朝に吸入投与することと設定され、投与期間は 52 週間と設定された。

無作為化された 10,367 例 (本剤群 4,155 例、FF/VI 群 4,139 例、UMEC/VI 群 2,073 例) のうち、割付基準に不適合であったが誤って無作為化され治験薬が投与されなかった 12 例を除く 10,355 例 (本剤群 4,151 例、FF/VI 群 4,134 例、UMEC/VI 群 2,070 例) が ITT 集団とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は本剤群 10.5% (437/4,151 例)、FF/VI 群 13.0% (536/4,134 例)、UMEC/VI 群 14.3% (295/2,070 例) に認められ、主な中止理由は同意撤回 (本剤群 192 例、FF/VI 群 261 例、UMEC/VI 群 130 例)、有害事象 (本剤群 162 例、FF/VI 群 180 例、UMEC/VI 群 111 例) 等であった。

ITT 集団のうち、日本人部分集団は 378 例 (本剤群 149 例、FF/VI 群 149 例、UMEC/VI 群 80 例) であった。日本人部分集団における中止例は、本剤群 10.7% (16/149 例)、FF/VI 群 12.1% (18/149 例)、UMEC/VI 群 13.8% (11/80 例) に認められ、主な中止理由は同意撤回 (本剤群 9 例、FF/VI 群 12 例、UMEC/VI 群 6 例)、有害事象 (本剤群 6 例、FF/VI 群 6 例、UMEC/VI 群 3 例) 等であった。

有効性の主要評価項目である投与 52 週までの中等度又は重度の COPD 増悪 (定義は 10 項参照) の年間発現率は表 10 のとおりであり、本剤群と FF/VI 群及び UMEC/VI 群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められた。また、日本人部分集団の成績は表 11 のとおりであった。

¹⁾ 喫煙歴が 10 pack-year 以上、CAT スコア 10 点以上で、3 カ月以上前から安定期の COPD 管理薬を定期使用しており、気管支拡張薬吸入後の FEV₁/FVC 比が 0.70 未満である、次の①又は②を満たす COPD 患者：①気管支拡張薬吸入後の FEV₁ が予測値の 50%未満かつ過去 12 カ月以内に中等度又は重度の COPD 増悪を 1 回以上発現、②気管支拡張薬吸入後の FEV₁ が予測値の 50%以上 80%未満かつ過去 12 カ月以内に中等度の COPD 増悪を 2 回以上又は重度の COPD 増悪を 1 回以上発現 (COPD 増悪の定義は 10 項参照)

表 10 投与 52 週までの中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率 (ITT 集団)

投与群	本剤群 (4,151 例)	FF/VI 群 (4,134 例)	UMEC/VI 群 (2,070 例)
総観察期間 (人・年)	3,714.9	3,457.9	1,698.3
COPD 増悪発現件数 (回)	3,428	3,636	1,949
年間発現率 (回/人・年)	0.92	1.05	1.15
年間発現率 ^{a)} (回/人・年) [95%信頼区間]	0.91 [0.87, 0.95]	1.07 [1.02, 1.12]	1.21 [1.14, 1.29]
FF/VI 群又は UMEC/VI 群に対する比 ^{a)} [95%信頼区間] 調整 p 値 ^{a)b)}		0.85 [0.80, 0.90] <0.001	0.75 [0.70, 0.81] <0.001

a) COPD 増悪発現件数を目的変数、対数変換した観察期間をオフセット、投与群、性別、中等度又は重度の COPD 増悪歴 (1 回以下、2 回以上)、喫煙歴 (スクリーニング時)、地域、気管支拡張薬吸入後の FEV₁ の予測値に対する割合 (スクリーニング時) を説明変数とした負の二項回帰モデル

b) 有意水準両側 5%、仮説検定の多重性は truncation parameter を 0.6 と事前に設定した truncated Hochberg method に基づき調整された (Biometrical Journal 2008; 50; 667-77)

表 11 投与 52 週までの中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率 (日本人部分集団)

投与群	本剤群 (149 例)	FF/VI 群 (149 例)	UMEC/VI 群 (80 例)
総観察期間 (人・年)	138.4	124.7	68.4
COPD 増悪発現件数 (回)	109	105	81
年間発現率 (回/人・年)	0.79	0.84	1.18
年間発現率 ^{a)} (回/人・年) [95%信頼区間]	0.90 [0.71, 1.15]	1.07 [0.83, 1.37]	1.42 [1.04, 1.92]
FF/VI 群又は UMEC/VI 群に対する比 ^{a)} [95%信頼区間]		0.85 [0.60, 1.20]	0.64 [0.43, 0.94]

a) COPD 増悪発現件数を目的変数、対数変換した観察期間をオフセット、投与群、性別、中等度又は重度の COPD 増悪歴 (1 回以下、2 回以上)、喫煙歴 (スクリーニング時)、地域、気管支拡張薬吸入後の FEV₁ の予測値に対する割合 (スクリーニング時)、投与群と地域の交互作用を説明変数とした負の二項回帰モデル

有害事象は、本剤群 69.8% (2,897/4,151 例)、FF/VI 群 67.7% (2,800/4,134 例)、UMEC/VI 群 69.0% (1,429/2,070 例) に認められ、主な事象は表 12 のとおりであった。

死亡は、本剤群 68 例、FF/VI 群 76 例、UMEC/VI 群 49 例 (内訳は表 13) に認められ、このうち本剤群 3 例 (慢性閉塞性肺疾患/急性呼吸不全/H1N1 インフルエンザ、ブドウ球菌性肺炎、突然死各 1 例)、FF/VI 群 3 例 (慢性閉塞性肺疾患、呼吸不全、心肺停止各 1 例)、UMEC/VI 群 1 例 (慢性閉塞性肺疾患/肺塞栓症) については治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象は、本剤群 21.6% (895/4,151 例)、FF/VI 群 20.6% (850/4,134 例)、UMEC/VI 群 22.7% (470/2,070 例) に認められ、主な事象は慢性閉塞性肺疾患 (本剤群 443 例、FF/VI 群 450 例、UMEC/VI 群 269 例)、肺炎 (本剤群 184 例、FF/VI 群 152 例、UMEC/VI 群 54 例) 等であった。投与中止又は試験中止に至った有害事象は、本剤群 6.1% (252/4,151 例)、FF/VI 群 7.9% (327/4,134 例)、UMEC/VI 群 9.0% (187/2,070 例) に認められた。

副作用は本剤群 11.5% (478/4,151 例)、FF/VI 群 11.9% (492/4,134 例)、UMEC/VI 群 10.3% (214/2,070 例) に認められた。

表 12 いずれかの群で3%以上に発現が認められた有害事象 (ITT 集団)

事象名	本剤群 (4,151 例)	FF/VI 群 (4,134 例)	UMEC/VI 群 (2,070 例)
ウイルス性上気道感染	521 (12.6)	479 (11.6)	223 (10.8)
慢性閉塞性肺疾患	455 (11.0)	472 (11.4)	279 (13.5)
上気道感染	299 (7.2)	283 (6.8)	117 (5.7)
肺炎	298 (7.2)	264 (6.4)	93 (4.5)
頭痛	233 (5.6)	198 (4.8)	103 (5.0)
口腔カンジダ症	161 (3.9)	146 (3.5)	41 (2.0)
気管支炎	152 (3.7)	130 (3.1)	73 (3.5)
背部痛	148 (3.6)	140 (3.4)	83 (4.0)
咳嗽	145 (3.5)	117 (2.8)	58 (2.8)

例数 (%)

表 13 死亡例の内訳

本剤群 (4,151 例)	68 例 (慢性閉塞性肺疾患 13 例、肺炎 10 例、急性呼吸不全、心肺停止、心停止各 4 例、呼吸不全、死亡、突然死各 3 例、心筋梗塞、心房細動、脳新生物、膵癌、脳血管発作、腎不全、低ナトリウム血症各 2 例、肺塞栓症、呼吸停止、慢性呼吸不全、誤嚥性肺炎、呼吸窮迫、心不全、心原性ショック、心室細動、心肺不全、虚血性心筋症、左室不全、敗血症性ショック、H1N1 インフルエンザ、ブドウ球菌性肺炎、敗血症症候群、結核、無力症、腺癌、遠隔転移を伴う肺癌、肝血管肉腫、遠隔転移を伴う肝癌、喉頭扁平上皮癌、肺腺癌、小細胞肺癌、遠隔転移を伴う小細胞肺癌、肺扁平上皮癌、脳血管障害、不全片麻痺、一過性脳虚血発作、頭蓋脳損傷、多発性外傷、アルコール中毒、異物誤嚥、下肢骨折、蛋白尿、大動脈瘤破裂、腸管穿孔、自殺既遂、精神状態変化、白血球増加症各 1 例 [重複含む])
FF/VI 群 (4,134 例)	76 例 (慢性閉塞性肺疾患 22 例、肺炎、死亡各 5 例、呼吸不全、心肺停止各 4 例、急性呼吸不全、心不全、脳血管発作各 3 例、突然死、多臓器機能不全症候群、虚血性脳卒中各 2 例、息詰まり、低酸素症、特発性肺線維症、心停止、うっ血性心不全、心原性ショック、冠動脈不全、心室細動、急性心筋梗塞、心障害、急性心不全、うっ血性心筋症、肺結核、敗血症、敗血症性ショック、尿路感染、C 型肝炎、インフルエンザ、院内感染、術後創感染、心突然死、治癒不良、脳新生物、遠隔転移を伴う肺癌、肺の悪性新生物、膀胱癌、肝新生物、非小細胞肺癌、脳幹卒中、脳出血、代謝性脳症、頭蓋脳損傷、多発性外傷、化学性腹膜炎、腎不全、急性腎障害、慢性腎臓病、末期腎疾患、末梢動脈閉塞、末梢性虚血、出血性ショック、上部消化管出血各 1 例 [重複含む])
UMEC/VI 群 (2,070 例)	49 例 (慢性閉塞性肺疾患 11 例、心肺停止 5 例、急性呼吸不全 4 例、肺塞栓症、肺炎各 3 例、心停止、心筋梗塞、死亡、心突然死、腺癌各 2 例、呼吸不全、呼吸停止、急性肺水腫、肺水腫、心房細動、うっ血性心不全、冠動脈不全、冠動脈硬化症、肺結核、敗血症、敗血症性ショック、尿路感染、感染性静脈瘤、真菌性肺炎、ブドウ球菌感染、重複感染、多臓器機能不全症候群、肺の悪性新生物、結腸癌、中枢神経系転移、リンパ節転移、食道癌、脳血管発作、失神、急性腎障害、静脈瘤性潰瘍、腸閉塞、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック各 1 例 [重複含む])

日本人部分集団における有害事象は、本剤群 78.5% (117/149 例)、FF/VI 群 77.9% (116/149 例)、UMEC/VI 群 76.3% (61/80 例) に認められ、主な事象は表 14 のとおりであった。

死亡は、本剤群 2 例 (肺塞栓症、肺炎各 1 例)、FF/VI 群 1 例 (慢性閉塞性肺疾患) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本剤群 23.5% (35/149 例)、FF/VI 群 29.5% (44/149 例)、UMEC/VI 群 21.3% (17/80 例) に認められ、主な事象は慢性閉塞性肺疾患 (本剤群 15 例、FF/VI 群 18 例、UMEC/VI 群 10 例)、肺炎 (本剤群 15 例、FF/VI 群 17 例) 等であった。投与中止又は試験中止に至った有害事象は、本剤群 6.7% (10/149 例)、FF/VI 群 9.4% (14/149 例)、UMEC/VI 群 7.5% (6/80 例) に認められた。

副作用は、本剤群 12.8% (19/149 例)、FF/VI 群 12.8% (19/149 例)、UMEC/VI 群 8.8% (7/80 例) に認められた。

表 14 いずれかの群で3%以上に発現が認められた有害事象（日本人部分集団）

事象名	本剤群 (149 例)	FF/VI 群 (149 例)	UMEC/VI 群 (80 例)
ウイルス性上気道感染	39 (26.2)	51 (34.2)	20 (25.0)
肺炎	25 (16.8)	27 (18.1)	4 (5.0)
慢性閉塞性肺疾患	15 (10.1)	18 (12.1)	10 (12.5)
気管支炎	11 (7.4)	10 (6.7)	6 (7.5)
上気道感染	9 (6.0)	4 (2.7)	2 (2.5)
便秘	7 (4.7)	5 (3.4)	1 (1.3)
口腔カンジダ症	6 (4.0)	5 (3.4)	0
口腔咽頭痛	6 (4.0)	1 (0.7)	2 (2.5)
湿疹	5 (3.4)	5 (3.4)	3 (3.8)
背部痛	5 (3.4)	3 (2.0)	4 (5.0)
肝機能異常	5 (3.4)	0	0
下痢	4 (2.7)	6 (4.0)	5 (6.3)
上気道の炎症	4 (2.7)	3 (2.0)	3 (3.8)
咽頭炎	3 (2.0)	9 (6.0)	5 (6.3)
高血圧	3 (2.0)	5 (3.4)	2 (2.5)
胃腸炎	3 (2.0)	3 (2.0)	3 (3.8)
発声障害	3 (2.0)	1 (0.7)	4 (5.0)
糖尿病	0	3 (2.0)	4 (5.0)

例数 (%)

7.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1：200812 試験〔2016年6月～2017年5月〕）

COPD 患者²⁾（目標症例数 1,020 例〔各群 510 例〕）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、FF/VI 及び UMEC の併用投与を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、日本、ロシア及びドイツ等の 12 の国又は地域で実施された。

用法・用量は、本剤（FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg）とプラセボ、又は FF/VI 100/25 µg と UMEC 62.5 µg を 1 日 1 回朝に吸入投与することと設定され、投与期間は 24 週間と設定された。

無作為化³⁾された 1,055 例（本剤群 527 例、FF/VI+UMEC 群 528 例）全例が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、このうち有効性に影響を及ぼすと考えられる治験実施計画書からの逸脱⁴⁾が認められた 99 例（本剤群 49 例、FF/VI+UMEC 群 50 例）を除く 956 例（本剤群 478 例、FF/VI+UMEC 群 478 例）が mPP 集団⁵⁾とされ、mPP 集団が有効性解析対象集団とされた。中止例は本剤群 5.7% (30/527 例)、FF/VI+UMEC 群 6.1% (32/528 例) に認められ、主な中止理由は有害事象（本剤群 21 例、FF/VI+UMEC 群 11 例）、同意撤回（本剤群 6 例、FF/VI+UMEC 群 17 例）等であった。

ITT 集団のうち、日本人部分集団は 78 例（本剤群 40 例、FF/VI+UMEC 群 38 例）であった。日本人部分集団における中止例は、本剤群 2.5% (1/40 例)、FF/VI+UMEC 群 13.1% (5/38 例) に認められ、主な中止理由は同意撤回（FF/VI+UMEC 群 3 例）、有害事象（本剤群、FF/VI+UMEC 群各 1 例）等であった。

有効性の主要評価項目である投与 24 週後の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量は表 15 のとおりであり、本剤群と FF/VI+UMEC 群との差の 95%信頼区間の下限は、事前に設定された非劣性マージンである -50 mL を上回ったことから、本剤の FF/VI 及び UMEC の併用投与に対する非劣性が示された。また、日本人部分集団の成績は表 16 のとおりであった。

²⁾ 喫煙歴が 10 pack-year 以上、CAT スコア 10 点以上で、3 カ月以上前から安定期の COPD 管理薬を定期使用しており、気管支拡張薬吸入後の FEV₁/FVC 比が 0.70 未満である、次の①又は②を満たす COPD 患者：①気管支拡張薬吸入後の FEV₁ が予測値の 50%未満かつ過去 12 カ月以内に中等度又は重度の COPD 増悪を 1 回以上発現、②気管支拡張薬吸入後の FEV₁ が予測値の 50%以上 80%未満かつ過去 12 カ月以内に中等度の COPD 増悪を 2 回以上又は重度の COPD 増悪を 1 回以上発現（COPD 増悪の定義は 10 項参照）

³⁾ 無作為化前の 2 週間における LABA 又は LAMA の使用状況（使用なし、1 種類使用又は 2 種類使用）が層別因子とされた

⁴⁾ 治験薬の服薬不遵守又は組入れ基準不適合

⁵⁾ ITT 集団のうち、有効性に影響を及ぼすと考えられる試験実施計画書からの完全な逸脱がみられなかった全ての被験者

表 15 投与 24 週後の FEV₁ トラフ値 (L) の変化量 (mPP 集団)

投与群	本剤群	FF/VI+UMEC 群
ベースライン	1.153 ± 0.449 (451)	1.199 ± 0.454 (444)
投与 24 週後	1.295 ± 0.496 (320)	1.359 ± 0.493 (305)
変化量	0.119 ± 0.229 (307)	0.107 ± 0.196 (287)
FF/VI+UMEC 群との差 ^{a)} [95%信頼区間]	0.018 [-0.013, 0.050]	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、ベースライン値、無作為化前の 2 週間における LABA 又は LAMA の使用状況 (使用なし、1 種類使用又は 2 種類使用)、評価時点、地域、評価時点とベースライン値の交互作用、評価時点と投与群の交互作用を説明変数とした MMRM 法

表 16 投与 24 週後の FEV₁ トラフ値 (L) の変化量 (mPP 集団、日本人部分集団)

投与群	本剤群	FF/VI+UMEC 群
ベースライン	0.895 ± 0.275 (37)	1.112 ± 0.462 (34)
投与 24 週後	1.059 ± 0.420 (25)	1.220 ± 0.528 (14)
変化量	0.109 ± 0.168 (25)	0.017 ± 0.121 (14)
FF/VI+UMEC 群との差 ^{a)} [95%信頼区間]	0.085 [-0.038, 0.208]	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、ベースライン値、無作為化前の 2 週間における LABA 又は LAMA の使用状況 (使用なし、1 種類使用又は 2 種類使用)、評価時点、地域、評価時点とベースライン値の交互作用、評価時点と投与群の交互作用を説明変数とした MMRM 法

有害事象は、本剤群 48.4% (255/527 例)、FF/VI+UMEC 群 47.9% (253/528 例) に認められ、主な事象は表 17 のとおりであった。

死亡は、本剤群 4 例 (慢性閉塞性肺疾患、肺炎、急性心筋梗塞、心肺不全各 1 例)、FF/VI+UMEC 群 4 例 (慢性閉塞性肺疾患、肺炎、肺炎/心肺停止/敗血症性ショック、急性心筋梗塞各 1 例) に認められたが、いずれも因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本剤群 9.9% (52/527 例)、FF/VI+UMEC 群 10.8% (57/528 例) に認められ、主な事象は慢性閉塞性肺疾患 (本剤群 21 例、FF/VI+UMEC 群 30 例)、肺炎 (本剤群 8 例、FF/VI+UMEC 群 12 例) 等であった。中止に至った有害事象は、本剤群 3.4% (18/527 例)、FF/VI+UMEC 群 2.1% (11/528 例) に認められた。

副作用は本剤群 5.1% (27/527 例)、FF/VI+UMEC 群 3.6% (19/528 例) に認められた。

表 17 いずれかの群で 3%以上に発現が認められた有害事象 (ITT 集団)

事象名	本剤群 (527 例)	FF/VI+UMEC 群 (528 例)
ウイルス性上気道感染	56 (10.6)	52 (9.8)
頭痛	32 (6.1)	33 (6.3)
慢性閉塞性肺疾患	23 (4.4)	31 (5.9)
上気道感染	18 (3.4)	24 (4.5)
インフルエンザ	17 (3.2)	18 (3.4)
肺炎	14 (2.7)	18 (3.4)
咽頭炎	12 (2.3)	16 (3.0)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、本剤群 65.0% (26/40 例)、FF/VI+UMEC 群 55.3% (21/38 例) に認められ、主な事象は表 18 のとおりであった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 12.5% (5/40 例)、FF/VI+UMEC 群 26.3% (10/38 例) に認められ、主な事象は慢性閉塞性肺疾患 (本剤群 4 例、FF/VI+UMEC 群 5 例)、肺炎 (本剤群 2 例、FF/VI+UMEC 群 5 例) 等であった。投与中止又は試験中止に至った有害事象は、本剤群 2.5% (1/40 例)、FF/VI+UMEC 群 2.6% (1/38 例) に認められた。

副作用は、本剤群 2.5% (1/40 例)、FF/VI+UMEC 群 7.9% (3/38 例) に認められた。

表 18 いずれかの群で 3%以上に発現が認められた有害事象 (ITT 集団、日本人部分集団)

事象名	本剤群 (40 例)	FF/VI+UMEC 群 (38 例)
ウイルス性上気道感染	11 (27.5)	4 (10.5)
肺炎	4 (10.0)	8 (21.1)
慢性閉塞性肺疾患	4 (10.0)	5 (13.2)
インフルエンザ	4 (10.0)	4 (10.5)
気管支炎	3 (7.5)	3 (7.9)
浮動性めまい	2 (5.0)	0
高血圧	2 (5.0)	0
下痢	0	4 (10.5)
うっ血性心不全	0	2 (5.3)
アレルギー性鼻炎	0	2 (5.3)

例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 第Ⅲ相試験における用法・用量の設定について

申請者は、COPD 患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

健康成人を対象とした臨床薬理試験 (200587 試験及び CTT116415 試験) における FF/UMEC/VI 投与時の各成分の薬物動態について、FF/VI 又は UMEC/VI の投与時と比較し臨床的に意義のある差は認められなかったこと等を踏まえ (6.2.1 及び 6R 参照)、COPD 患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤の用法・用量は、COPD 治療薬として国内外で既に承認されている 2 剤配合剤 (FF/VI (レルベア 100 エリプタ 14 吸入用他)、UMEC/VI (アノーロエリプタ 7 吸入用他)) 及び UMEC 単剤 (エンクラッセ 62.5 µg エリプタ 7 吸入用他) における各成分の 1 日用量 (FF 100 µg、UMEC 62.5 µg、VI 25 µg) に基づき、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg を 1 日 1 回吸入投与することと設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2 有効性について

申請者は、本剤の有効性について以下のように説明している。

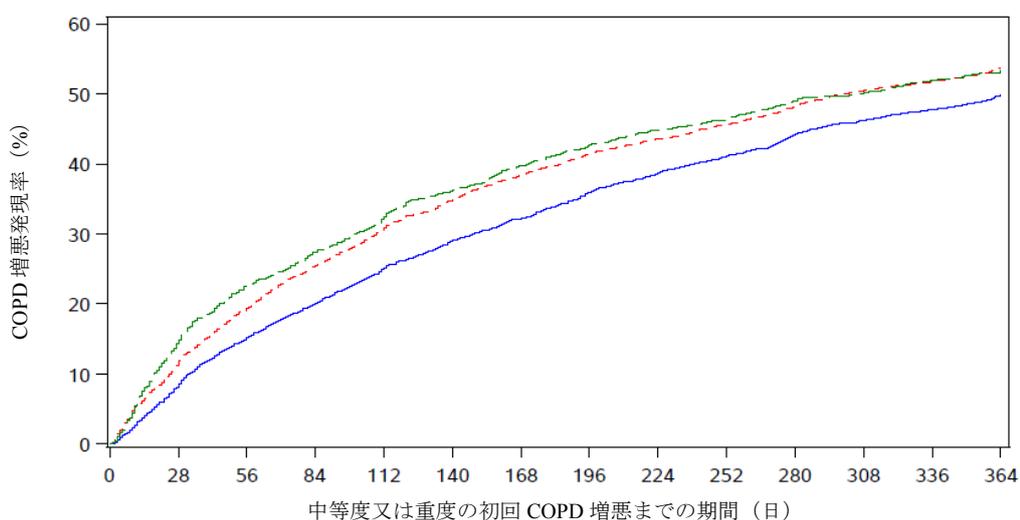
国際共同第Ⅲ相試験 (CTT116855 試験) における以下の成績等から、COPD 患者における、FF/VI 100/25 µg に対する UMEC 62.5 µg の上乗せ効果及び UMEC/VI 62.5/25 µg に対する FF 100 µg の上乗せ効果は示されていると考える。

- 主要評価項目である投与 52 週までの中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率について、本剤群と FF/VI 群及び UMEC/VI 群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、FF/VI 群及び UMEC/VI 群に対する本剤の優越性が検証された (7.1 参照)。
- 副次評価項目である中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの期間に関する解析結果は表 19 及び図 2 のとおりであり、FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比較し、本剤群で中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの期間が長期化する傾向が認められた。

表 19 中等度又は重度の初回 COPD 増悪までの期間 (CTT116855 試験、ITT 集団)

投与群	本剤群 (4,151 例)	FF/VI 群 (4,134 例)	UMEC/VI 群 (2,070 例)
増悪例数 (%)	1,959 (47.2)	2,039 (49.3)	1,036 (50.0)
増悪までの期間の中央値 (日)	推定不能	推定不能	306
増悪までの期間の 25%タイル値 (日)	112	81	73
FF/VI 群又は UMEC/VI 群に対するハザード比 ^{a)} [95%信頼区間]		0.85 [0.80, 0.91]	0.84 [0.78, 0.91]

a) 投与群、性別、中等度又は重度の COPD 増悪歴 (1 回以下、2 回以上)、喫煙歴 (スクリーニング時)、地域、気管支拡張薬吸入後の FEV₁ の予測値に対する割合 (スクリーニング時) を説明変数とした Cox 比例ハザードモデル



投与群	本剤群	FF/VI 群	UMEC/VI 群
Number of subjects at risk			
本剤群	4151 3758 3408 3186 2954 2752 2614 2457 2324 2216 2085 1988 1919 1419		
FF/VI 群	4134 3554 3133 2838 2620 2410 2250 2120 2004 1920 1823 1729 1671 1228		
UMEC/VI 群	2070 1721 1516 1406 1301 1201 1123 1059 1001 971 917 884 851 642		

図 2 中等度又は重度の初回 COPD 増悪をイベントとした Kaplan-Meier 曲線 (CTT116855 試験、ITT 集団)

- 副次評価項目である投与 52 週後の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量に関して、本剤群では、FF/VI 群及び UMEC/VI 群を上回る改善が認められた (表 20)。

表 20 投与 52 週後の FEV₁ トラフ値 (L) の変化量 (CTT116855 試験、ITT 集団)

投与群	本剤群	FF/VI 群	UMEC/VI 群
ベースライン	1.170 ± 0.479 (4,138)	1.172 ± 0.476 (4,127)	1.173 ± 0.473 (2,068)
投与 52 週後	1.290 ± 0.522 (3,376)	1.226 ± 0.526 (3,064)	1.258 ± 0.519 (1,492)
変化量	0.102 ± 0.266 (3,366)	0.008 ± 0.257 (3,060)	0.053 ± 0.252 (1,490)
本剤群との差 ^{a)} [95%信頼区間]		0.097 [0.085, 0.109]	0.054 [0.039, 0.069]

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) 投与群、喫煙歴 (スクリーニング時)、地域、評価時点、ベースライン値、ベースライン値と評価時点の交互作用、投与群と評価時点の交互作用を説明変数とした MMRM 法

日本人 COPD 患者における有効性に関して、日本人部分集団の成績は全体集団と同様の傾向が認められた (表 10 及び表 11)。また、CTT116855 試験の全体集団と日本人部分集団で明らかに異なる傾向が認められた背景因子は年齢 (平均年齢: 全体集団 65.3 歳、日本人部分集団 70.5 歳)、男女比 (男性の割合: 全体集団 66%、日本人部分集団 93%)、BMI (平均 BMI: 全体集団 26.6 kg/m²、日本人部分集団 22.1 kg/m²)、

気道可逆性⁶⁾の割合（全体集団 18%、日本人部分集団 7%）であった。これら背景因子の区分別部分集団解析を実施した結果、表 21 のとおりであり、いずれの部分集団においても全体集団（表 10、FF/VI 群に対する比 0.85、UMEC/VI 群に対する比 0.75）と一貫した有効性が認められた。以上を踏まえると、CTT116855 試験の成績に基づき、日本人 COPD 患者における本剤の有効性を評価することは可能と考える。

表 21 中等度又は重度の年間 COPD 増悪発現率に関する背景因子区分別部分集団解析結果（CTT116855 試験、ITT 集団）

背景因子		例数（本剤群/FF/VI 群 /UMEC/VI 群）	FF/VI 群に対する比 [95%信頼区間] ^{a)}	UMEC/VI 群に対する比 [95%信頼区間] ^{a)}
年齢	64 歳以下	1,882/1,876/962	0.92 [0.84, 1.01]	0.83 [0.75, 0.93]
	65 歳以上 74 歳以下	1,699/1,692/831	0.78 [0.71, 0.86]	0.67 [0.59, 0.75]
	75 歳以上	564/565/276	0.81 [0.68, 0.97]	0.75 [0.61, 0.93]
性別	男性	2,761/2,747/1,355	0.86 [0.79, 0.92]	0.76 [0.69, 0.83]
	女性	1,384/1,386/714	0.83 [0.75, 0.93]	0.74 [0.65, 0.84]
BMI	25 kg/m ² 未満	1,854/1,768/902	0.79 [0.72, 0.87]	0.75 [0.67, 0.84]
	25 kg/m ² 以上	2,288/2,365/1,167	0.89 [0.82, 0.97]	0.75 [0.68, 0.83]
気道可逆性	あり	734/810/366	0.85 [0.73, 0.98]	0.60 [0.50, 0.72]
	なし	3,410/3,323/1,702	0.85 [0.79, 0.91]	0.79 [0.72, 0.86]

a) COPD 増悪発現件数を目的変数、対数変換した観察期間をオフセット、複数の説明変数で調整した負の二項回帰モデル

機構は、以下のように考える。

CTT116855 試験における主要評価項目である投与 52 週までの中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率について、本剤群と FF/VI 群及び UMEC/VI 群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められ、副次評価項目についても本剤群で FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比較し有効性が上回る傾向が認められていること等から、FF/VI 100/25 µg に対する UMEC 62.5 µg の上乗せ効果及び UMEC/VI 62.5/25 µg に対する FF 100 µg の上乗せ効果は示されている。また、日本人部分集団においても全体集団と同様の成績が得られていること等から、日本人 COPD 患者における本剤の有効性は期待できる。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 安全性の概要

申請者は、COPD 患者に対する本剤の安全性について、以下のように説明している。

COPD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTT116855 試験及び 200812 試験）における本剤の安全性の概要は表 22 のとおりであり、既承認薬である FF/VI 又は UMEC/VI の安全性プロファイルと比較し新たな懸念は示唆されなかった。

⁶⁾ 気管支拡張薬吸入後の FEV₁ が 12%以上かつ 200 mL 以上増加した場合、気道可逆性ありと定義された。

表 22 本剤の安全性の概要（安全性解析対象集団）

試験		CTT116855 試験			200812 試験	
投与群		本剤群 (4,151 例)	FF/VI 群 (4,134 例)	UMEC/VI 群 (2,070 例)	本剤群 (527 例)	FF/VI+UMEC 群 (528 例)
総曝露期間		3,714.9	3,457.9	1,698.3	233.9	234.3
有害事象の概略						
全有害事象		2,897 (69.8) 2,628.6	2,800 (67.7) 2,593.7	1,429 (69.0) 2,580.3	255 (48.4) 2,454.5	253 (47.9) 2,496.4
重篤な有害事象		895 (21.6) 431.8	850 (20.6) 423.7	470 (22.7) 443.4	52 (9.9) 312.2	57 (10.8) 392.6
死亡		68 (1.6) 26.4	76 (1.8) 27.8	49 (2.4) 38.3	4 (0.8) 17.1	4 (0.8) 25.6
中止に至った有害事象		252 (6.1) 92.1	327 (7.9) 128.7	187 (9.0) 144.3	18 (3.4) 94.1	11 (2.1) 64.0
副作用		478 (11.5) 181.7	492 (11.9) 207.9	214 (10.3) 175.5	27 (5.1) 166.8	19 (3.6) 81.1
注目すべき有害事象						
ICS 関連	肺炎	317 (7.6) 95.8	292 (7.1) 96.6	97 (4.7) 61.2	14 (2.7) 72.7	21 (4.0) 89.6
	肺炎を除く下気道 感染	200 (4.8) 63.0	199 (4.8) 69.7	108 (5.2) 76.0	16 (3.0) 72.7	11 (2.1) 51.2
	副腎抑制	0	0	0	1 (0.2) 4.3	0
	眼への作用 ^{a)}	55 (1.3) 16.7	45 (1.1) 14.7	26 (1.3) 15.3	4 (0.8) 17.1	5 (0.9) 21.3
	骨障害 ^{d)}	98 (2.4) 32.6	85 (2.1) 26.9	37 (1.8) 24.7	5 (0.9) 21.4	6 (1.1) 38.4
	高血糖／糖尿病	152 (3.7) 47.4	117 (2.8) 37.9	73 (3.5) 46.5	7 (1.3) 29.9	6 (1.1) 25.6
	局所ステロイド作用	337 (8.1) 114.4	301 (7.3) 107.3	108 (5.2) 80.1	12 (2.3) 64.1	14 (2.7) 64.0
LAMA 関連	抗コリン作動性症 候群	184 (4.4) 60.8	140 (3.4) 47.1	70 (3.4) 47.7	12 (2.3) 55.6	5 (0.9) 25.6
	消化管の閉塞	9 (0.2) 2.7	10 (0.2) 2.9	2 (0.1) 1.2	0	0
	尿閉	8 (0.2) 2.7	12 (0.3) 3.5	9 (0.4) 5.3	0	0
	心血管系作用 ^{b)}	450 (10.8) 167.2	430 (10.4) 157.0	224 (10.8) 166.6	30 (5.7) 153.9	28 (5.3) 145.1
LABA 関連	カリウムへの作用 ^{り)}	34 (0.8) 9.2	25 (0.6) 7.5	8 (0.4) 4.7	0	0
	振戦	8 (0.2) 2.2	4 (0.1) 1.2	6 (0.3) 3.5	1 (0.2) 4.3	0
その他	過敏症	196 (4.7) 61.4	195 (4.7) 64.8	95 (4.6) 59.5	7 (1.3) 29.9	9 (1.7) 46.9
	喘息／気管支痙攣	27 (0.7) 7.5	34 (0.8) 10.1	16 (0.8) 9.4	0	0

上段：例数 (%)

下段：総曝露期間で調整された 1,000 人・年あたりの発現例数

a) ICS 関連かつ LAMA 関連の有害事象

b) LAMA 関連かつ LABA 関連の有害事象

c) 緑内障、水晶体障害

d) 骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折

e) 不整脈、心不全、虚血性心疾患、高血圧、中枢神経系出血及び脳血管性疾患

f) 血中カリウム異常、血中カリウム減少、低カリウム血症及び低カリウム血症候群

また、CTT116855 試験及び 200812 試験の日本人部分集団における本剤の安全性の概要は表 23 のとおりであった。肺炎、肺炎を除く下気道感染及び過敏症については、全体集団と比較し日本人部分集団で発現割合が高い傾向が認められたが、各試験における本剤群での肺炎の発現割合は、ICS が投与されている FF/VI 群又は FF/VI+UMEC 群における発現割合を上回るものではなかった。また、過敏症及び肺炎を除く下気道感染についても、日本人部分集団の本剤群におけるこれらの事象の発現割合は FF/VI 群若しくは UMEC/VI 群又は FF/VI+UMEC 群における発現割合を上回るものではなかった。

表 23 日本人 COPD 患者における本剤の安全性の概要（安全性解析対象集団、日本人部分集団）

試験		CTT116855 試験			200812 試験	
投与群		本剤群 (149 例)	FF/VI 群 (149 例)	UMEC/VI 群 (80 例)	本剤群 (40 例)	FF/VI+UMEC 群 (38 例)
総曝露期間		138.4	124.7	68.4	18.1	15.8
有害事象の概略						
全有害事象		117 (78.5) 2,788.4	116 (77.9) 3,135.2	61 (76.3) 2,749.5	26 (65.0) 3,485.9	21 (55.3) 3,789.6
重篤な有害事象		35 (23.5) 426.2	44 (29.5) 553.3	17 (21.3) 438.8	5 (12.5) 387.3	10 (26.3) 844.2
死亡		2 (1.3) 14.4	1 (0.7) 8.0	0	0	0
中止に至った有害事象		10 (6.7) 101.1	14 (9.4) 128.3	6 (7.5) 102.4	1 (2.5) 55.3	1 (2.6) 63.2
副作用		19 (12.8) 209.5	19 (12.8) 248.6	7 (8.8) 117.0	1 (2.5) 55.3	3 (7.9) 189.5
注目すべき有害事象						
ICS 関連	肺炎	27 (18.1) 238.4	31 (20.8) 288.7	4 (5.0) 73.1	4 (10.0) 332.0	9 (23.7) 568.4
	肺炎を除く下気道 感染	13 (8.7) 144.5	12 (8.1) 160.4	7 (8.8) 146.3	3 (7.5) 221.3	3 (7.9) 189.5
	副腎抑制	0	0	0	1 (2.5) 55.3	0
	眼への作用 ^{a)}	1 (0.7) 7.2	3 (2.0) 24.1	1 (1.3) 14.6	0	1 (2.6) 63.2
	骨障害 ^{d)}	6 (4.0) 43.3	2 (1.3) 16.0	1 (1.3) 14.6	1 (2.5) 55.3	0
	高血糖／糖尿病	6 (4.0) 43.3	4 (2.7) 32.1	5 (6.3) 73.1	0	1 (2.6) 63.2
	局所ステロイド作用	15 (10.1) 144.5	10 (6.7) 104.2	6 (7.5) 117.0	0	1 (2.6) 63.2
LAMA 関連	抗コリン作動性症 候群	8 (5.4) 72.2	4 (2.7) 32.1	3 (3.8) 43.9	2 (5.0) 110.7	1 (2.6) 63.2
	消化管の閉塞	0	1 (0.7) 8.0	0	0	0
	尿閉	0	0	0	0	0
	心血管系作用 ^{b)}	10 (6.7) 93.9	11 (7.4) 112.3	8 (10.0) 131.6	3 (7.5) 166.0	3 (7.9) 252.6
LABA 関連	カリウムへの作用 ^{f)}	1 (0.7) 7.2	3 (2.0) 24.1	0	0	0
	振戦	0	0	0	0	0
その他	過敏症	13 (8.7) 115.6	14 (9.4) 128.3	9 (11.3) 131.6	1 (2.5) 55.3	3 (7.9) 315.8
	喘息／気管支痙攣	0	0	2 (2.5) 29.3	0	0

上段：例数 (%)

下段：総曝露期間で調整された 1,000 人・年あたりの発現例数

a) ICS 関連かつ LAMA 関連の有害事象

b) LAMA 関連かつ LABA 関連の有害事象

c) 緑内障、水晶体障害

d) 骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折

e) 不整脈、心不全、虚血性心疾患、高血圧、中枢神経系出血及び脳血管性疾患

f) 血中カリウム異常、血中カリウム減少、低カリウム血症及び低カリウム血症候群

以上より、COPD 患者における本剤の安全性プロファイルについて、既承認薬である FF/VI 又は UMEC/VI の安全性プロファイルと比較し新たな懸念は認められておらず、既承認薬と同様の注意喚起を行うことで本剤投与時の安全性は管理可能と考える。

7.R.3.2 高齢者における安全性について

申請者は、COPD 患者に比較的多い高齢者における本剤の安全性を、以下のように説明している。

CTT116855 試験における、年齢区分別の注目すべき有害事象の発現状況は表 24 のとおりであり、肺炎及び心血管系作用の発現割合が、加齢とともに増加する傾向が認められたが、同一の年齢区分において、FF/VI 群又は UMEC/VI 群に対して本剤群で発現割合が明らかに上回る事象は確認できなかった。

表 24 注目すべき有害事象の年齢区分別発現状況 (CTT116855 試験、安全性解析対象集団)

注目すべき有害事象		年齢区分	本剤群 (4,151 例)	FF/VI 群 (4,134 例)	UMEC/VI 群 (2,070 例)
ICS 関連	肺炎	64 歳以下	102/1,886 (5.4)	87/1,876 (4.6)	36/962 (3.7)
		65 歳以上 74 歳以下	146/1,700 (8.6)	146/1,693 (8.6)	42/832 (5.0)
		75 歳以上	69/565 (12.2)	59/565 (10.4)	19/276 (6.9)
	肺炎を除く下気道感染	64 歳以下	92/1,886 (4.9)	77/1,876 (4.1)	48/962 (5.0)
		65 歳以上 74 歳以下	79/1,700 (4.6)	89/1,693 (5.3)	42/832 (5.0)
		75 歳以上	29/565 (5.1)	33/565 (5.8)	18/276 (6.5)
	副腎抑制	64 歳以下	0	0	0
		65 歳以上 74 歳以下	0	0	0
		75 歳以上	0	0	0
	眼への作用 ^{a)}	64 歳以下	19/1,886 (1.0)	18/1,876 (1.0)	4/962 (0.4)
		65 歳以上 74 歳以下	29/1,700 (1.7)	21/1,693 (1.2)	16/832 (1.9)
		75 歳以上	7/565 (1.2)	6/565 (1.1)	6/276 (2.2)
	骨障害 ^{d)}	64 歳以下	49/1,886 (2.6)	29/1,876 (1.5)	18/962 (1.9)
		65 歳以上 74 歳以下	35/1,700 (2.1)	33/1,693 (1.9)	14/832 (1.7)
		75 歳以上	14/565 (2.5)	23/565 (4.1)	5/276 (1.8)
	高血糖／糖尿病	64 歳以下	68/1,886 (3.6)	54/1,876 (2.9)	33/962 (3.4)
		65 歳以上 74 歳以下	61/1,700 (3.6)	50/1,693 (3.0)	34/832 (4.1)
		75 歳以上	23/565 (4.1)	13/565 (2.3)	6/276 (2.2)
局所ステロイド作用	64 歳以下	183/1,886 (9.7)	154/1,876 (8.2)	59/962 (6.1)	
	65 歳以上 74 歳以下	118/1,700 (6.9)	119/1,693 (7.0)	40/832 (4.8)	
	75 歳以上	36/565 (6.4)	28/565 (5.0)	9/276 (3.3)	
LAMA 関連	抗コリン作動性症候群	64 歳以下	68/1,886 (3.6)	64/1,876 (3.4)	30/962 (3.1)
		65 歳以上 74 歳以下	83/1,700 (4.9)	56/1,693 (3.3)	32/832 (3.8)
		75 歳以上	33/565 (5.8)	20/565 (3.5)	8/276 (2.9)
	消化管の閉塞	64 歳以下	1/1,886 (0.1)	6/1,876 (0.3)	0
		65 歳以上 74 歳以下	6/1,700 (0.4)	3/1,693 (0.2)	2/832 (0.2)
		75 歳以上	2/565 (0.4)	1/565 (0.2)	0
	尿閉	64 歳以下	1/1,886 (0.1)	3/1,876 (0.2)	3/962 (0.3)
		65 歳以上 74 歳以下	5/1,700 (0.3)	4/1,693 (0.2)	4/832 (0.5)
		75 歳以上	2/565 (0.4)	5/565 (0.9)	2/276 (0.7)
	心血管系作用 ^{b)}	64 歳以下	171/1,886 (9.1)	176/1,876 (9.4)	99/962 (10.3)
		65 歳以上 74 歳以下	186/1,700 (10.9)	176/1,693 (10.4)	91/832 (10.9)
		75 歳以上	93/565 (16.5)	78/565 (13.8)	34/276 (12.3)
LABA 関連	カリウムへの作用 ^{e)}	64 歳以下	17/1,886 (0.9)	7/1,876 (0.4)	4/962 (0.4)
		65 歳以上 74 歳以下	14/1,700 (0.8)	14/1,693 (0.8)	4/832 (0.5)
		75 歳以上	3/565 (0.5)	4/565 (0.7)	0
	振戦	64 歳以下	5/1,886 (0.3)	0	4/962 (0.4)
		65 歳以上 74 歳以下	1/1,700 (0.1)	2/1,693 (0.1)	1/832 (0.1)
		75 歳以上	2/565 (0.4)	2/565 (0.4)	1/276 (0.4)
その他	過敏症	64 歳以下	92/1,886 (4.9)	89/1,876 (4.7)	43/962 (4.5)
		65 歳以上 74 歳以下	77/1,700 (4.5)	79/1,693 (4.7)	38/832 (4.6)
		75 歳以上	27/565 (4.8)	27/565 (4.8)	14/276 (5.1)
	喘息／気管支痙攣	64 歳以下	16/1,886 (0.8)	19/1,876 (1.0)	7/962 (0.7)
		65 歳以上 74 歳以下	9/1,700 (0.5)	11/1,693 (0.6)	5/832 (0.6)
		75 歳以上	2/565 (0.4)	4/565 (0.7)	4/276 (1.4)

例数 (%)

- a) ICS 関連かつ LAMA 関連の有害事象
- b) LAMA 関連かつ LABA 関連の有害事象
- c) 緑内障、水晶体障害
- d) 骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折
- e) 不整脈、心不全、虚血性心疾患、高血圧、中枢神経系出血及び脳血管性疾患
- f) 血中カリウム異常、血中カリウム減少、低カリウム血症及び低カリウム血症候群

以上、7.R.3.1 及び 7.R.3.2 における検討より、機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績を踏まえると、COPD 患者における本剤の安全性プロファイルについて、各配合成分のクラスエフェクトとして想定される有害事象は認められているものの、既承認薬である FF/VI 又は UMEC/VI を上回るリスクは認められておらず、新たな懸念も示唆されていない。従って、既承認薬である FF/VI、UMEC/VI 等で行われている内容と同様の安全対策が必要である。

また、日本人 COPD 患者では、FF/VI 又は UMEC/VI のリスクを上回る程ではないが、肺炎の発現率が全体集団と比較して高い傾向が、また加齢とともに肺炎等の発現割合が高くなる傾向が認められていること等を踏まえ、製造販売後の調査等において本剤の使用実態下における肺炎の発現状況等を引き続き検討するとともに、新たな情報が得られた場合には、臨床現場へ適宜情報提供することが適切である。

以上の機構の判断については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4 臨床的位置付けについて

7.R.4.1 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、国際共同第Ⅲ相試験（CTT116855 試験及び 200812 試験）の成績及び国内外のガイドラインを踏まえ、以下のように説明している。

- CTT116855 試験では、3 カ月以上前から安定期の COPD 管理薬を定期使用し、中等度以上の気流閉塞及び CAT スコア 10 点以上の COPD 症状が認められ、過去 12 カ月以内に増悪歴がある COPD 患者を組み入れた。また、喘息の既往歴を有する患者は組入れ可能としたが、喘息を合併している患者は除外した。上記 COPD 患者を対象として実施された CTT116855 試験で、本剤は FF/VI 及び UMEC/VI と比較し、COPD 増悪、呼吸機能及び健康関連 QOL 等で改善効果が高い傾向が認められた（7.1 参照）。
- 最新の国内ガイドラインでは、安定期 COPD の重症度に応じた管理において、気管支拡張薬（LAMA 又は LABA）単剤で効果不十分な場合は 2 剤以上の気管支拡張薬の併用を行うこととされ、喘息病態の合併が考えられる場合に ICS を併用することとされている。COPD 患者に喘息病態が合併する（ACO）症例は、COPD 患者全体の 15～20%程度と見込まれており、合併する喘息の診断には、喘息やアレルギー性鼻炎の既往の確認に加え、呼気一酸化窒素濃度、血中 IgE、好酸球値（血中及び喀痰中）、気道可逆性等の評価が有用とされている（JRS 2018）。CTT116855 試験では、喘息合併 COPD 患者を除外したが、スクリーニング時に収集されていた血中好酸球数及び気道可逆性⁷⁾を用いた部分集団解析の結果、喘息様の特徴を有する可能性が低いと考えられる血中好酸球数低値かつ気道可逆性のない患者においても、本剤は FF/VI 及び UMEC/VI と比較し COPD 増悪を抑制する傾向が認められた（表 25）。

⁷⁾ 気管支拡張薬吸入後の FEV₁ が 12%以上かつ 200 mL 以上改善した場合、可逆性ありと定義した

表 25 血中好酸球数/気道可逆性の区分別の投与 52 週までの中等度又は重度の年間 COPD 増悪発現率 (CTT116855 試験、ITT 集団)

血中好酸球数の区分 気道可逆性の有無		本剤群	FF/VI 群	UMEC/VI 群
血中好酸球数 300/ μ L 以上 かつ気道可逆性あり	例数	187	192	95
	年間発現率 (回/人・年) ^{a)} [95%信頼区間]	1.16 [0.96, 1.41]	1.00 [0.82, 1.21]	1.95 [1.50, 2.53]
	FF/VI 群又は UMEC/VI 群に対する比 [95%信頼区間]		1.17 [0.89, 1.54]	0.60 [0.43, 0.82]
血中好酸球数 300/ μ L 以上 かつ気道可逆性なし	例数	673	720	372
	年間発現率 (回/人・年) ^{a)} [95%信頼区間]	1.01 [0.90, 1.13]	1.06 [0.95, 1.19]	1.76 [1.51, 2.04]
	FF/VI 群又は UMEC/VI 群に対する比 [95%信頼区間]		0.95 [0.81, 1.11]	0.57 [0.48, 0.69]
血中好酸球数 300/ μ L 未満 かつ気道可逆性あり	例数	546	615	271
	年間発現率 (回/人・年) ^{a)} [95%信頼区間]	0.72 [0.63, 0.82]	0.97 [0.86, 1.09]	1.17 [0.98, 1.39]
	FF/VI 群又は UMEC/VI 群に対する比 [95%信頼区間]		0.74 [0.62, 0.88]	0.61 [0.49, 0.76]
血中好酸球数 300/ μ L 未満 かつ気道可逆性なし	例数	2,730	2,597	1,325
	年間発現率 (回/人・年) ^{a)} [95%信頼区間]	0.94 [0.89, 0.99]	1.14 [1.08, 1.21]	1.07 [0.99, 1.16]
	FF/VI 群又は UMEC/VI 群に対する比 [95%信頼区間]		0.82 [0.76, 0.89]	0.88 [0.80, 0.96]

a) COPD 増悪発現件数を目的変数、対数変換した観察期間をオフセット、投与群、性別、中等度又は重度の増悪歴 (1 回以下、2 回以上)、喫煙歴 (スクリーニング時)、地域を説明変数とした負の二項回帰モデル

- 国際的な COPD ガイドラインにおいては、COPD 増悪のリスクがある患者に対して LAMA、LAMA/LABA 又は ICS/LABA から治療を開始し、これらの治療を行っても増悪が認められる場合に薬理作用を補う治療薬を追加する段階的な治療法を行うことが推奨されている (GOLD 2018)。
- 200812 試験において、主要評価項目である投与 24 週後の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量について本剤の FF/VI 及び UMEC の併用投与に対する非劣性が示されたこと (7.2 参照) 等から、本剤は、COPD 患者に対して臨床現場で実施されている FF/VI 及び UMEC の併用投与による治療から代替し得ると考える。

以上より、本剤は、喘息合併の有無にかかわらず、呼吸機能の低下及び COPD 症状が認められ、増悪歴を有する、ICS、LAMA 及び LABA の併用が必要な患者に対して有用と考える。

7.R.4.2 投与対象について

申請者は、本剤の投与対象について、CTT116855 試験における前治療薬別の有効性に関する部分集団解析結果に基づき、以下のように説明している。

CTT116855 試験における、スクリーニング時の COPD 前治療薬別の投与 52 週までの中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率は表 26 のとおりであった。前治療薬として ICS/LABA/LAMA、ICS/LABA 又は LAMA/LABA を使用していた集団では、全体集団の結果 (表 10、FF/VI 群に対する比 0.85、UMEC/VI 群に対する比 0.75) と同様に、本剤群の COPD 増悪の年間発現率は、FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比較し低い傾向が認められた。一方、前治療薬として LAMA を使用していた被験者では、COPD 増悪の年間発現率は、本剤群及び UMEC/VI 群間で同様であったが、当該部分集団の例数が限られていることが一因と考えられる。

以上より、本剤は、前治療薬にかかわらず、呼吸機能の低下及び COPD 症状が認められ、増悪歴を有する COPD 患者において有効性が期待できると考える。

表 26 前治療薬別の投与 52 週までの中等度又は重度の年間 COPD 増悪発現率 (CTT116855 試験、ITT)

前治療薬		本剤群	FF/VI 群	UMEC/VI 群
ICS/LABA/LAMA	例数	1,580	1,563	826
	年間発現率 (回/人・年) ^{a)} [95%信頼区間]	1.22 [1.15, 1.30]	1.44 [1.35, 1.53]	1.76 [1.61, 1.91]
	FF/VI 群又は UMEC/VI 群に対する比 [95%信頼区間]		0.85 [0.78, 0.93]	0.70 [0.63, 0.77]
ICS/LABA	例数	1,217	1,176	576
	年間発現率 (回/人・年) ^{a)} [95%信頼区間]	0.71 [0.65, 0.78]	0.88 [0.80, 0.96]	0.93 [0.82, 1.06]
	FF/VI 群又は UMEC/VI 群に対する比 [95%信頼区間]		0.81 [0.71, 0.92]	0.76 [0.65, 0.89]
LABA/LABA	例数	359	331	186
	年間発現率 (回/人・年) ^{a)} [95%信頼区間]	0.89 [0.77, 1.03]	1.07 [0.92, 1.25]	1.08 [0.88, 1.32]
	FF/VI 群又は UMEC/VI 群に対する比 [95%信頼区間]		0.83 [0.67, 1.03]	0.82 [0.64, 1.06]
LABA	例数	288	346	146
	年間発現率 (回/人・年) ^{a)} [95%信頼区間]	0.62 [0.51, 0.75]	0.78 [0.65, 0.92]	0.62 [0.47, 0.82]
	FF/VI 群又は UMEC/VI 群に対する比 [95%信頼区間]		0.79 [0.61, 1.03]	0.99 [0.71, 1.39]

a) COPD 増悪発現件数を目的変数、対数変換した観察期間をオフセット、投与群、性別、中等度又は重度の増悪歴 (1 回以下、2 回以上)、喫煙歴 (スクリーニング時)、地域、気管支拡張剤投与後の FEV₁ の予測値に対する割合 (スクリーニング時) を説明変数とした負の二項回帰モデル

以上、7.R.4.1 及び 7.R.4.2 における検討より、機構は、以下のように考える。

CTT116855 試験及び 200812 試験の対象患者及び試験成績を踏まえると、本剤は、呼吸機能の低下及び COPD 症状が認められ、COPD の増悪歴を有する ICS、LABA 及び LABA の 3 剤の併用が必要な患者に対して使用すべき薬剤との申請者の説明は理解できる。ただし、前治療として LABA 単剤を使用していた患者では UMEC/VI と本剤の有効性が同程度である可能性が示唆され (表 26)、本剤投与時には肺炎等の有害事象の発現リスクに留意する必要があること (7.R.3 参照) 等を踏まえ、本剤の使用に際しては、個々の患者の状態に応じて慎重に本剤の必要性が判断されることが重要である。

以上の機構の判断については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 効能・効果について

機構は、提出された資料、7.R.2、7.R.3 及び 7.R.4 の項における検討より、本剤の効能・効果を申請のとおり、「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、長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合)」と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 用法・用量について

機構は、提出された資料、7.R.1、7.R.2 及び 7.R.3 の項における検討より、本剤の COPD に対する用法・用量を申請のとおり、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μg を 1 日 1 回吸入投与と設定することは可能と判断した。

7.R.7 製造販売後の安全対策について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本剤投与時の肺炎の発現状況を確認することを目的とした、医療情報データベースを用いた安全性監視活動の実施を計画している。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 及び 7.R.4 の項における検討のとおり、現時点では既承認の FF/VI 及び UMEC/VI における安全性リスクを上回る新たな懸念は示唆されておらず、これらの既承認薬で行われている内容と同様の安全対策が行われる前提において、COPD 患者における本剤の安全性は許容可能である。しかしながら、ICS、LAMA 及び LABA を 1 回の吸入で投与可能な本剤の利便性は高く、2 つ以上の吸入器による併用が必要であった従来よりも当該 3 剤併用療法の処方患者が広がる可能性があること等を踏まえ、医療実態下における本剤投与時の肺炎の発現リスクについて検討することには意義がある。

また、最新の国内ガイドラインを踏まえると喘息合併患者が本剤の主たる使用対象となり得る可能性があること（JRS 2018、7.R.4 参照）、FF を含む既承認薬の喘息効能に係る用法・用量を踏まえると（表 27）一部の ACO 症例に本剤を投与した場合 FF の用量が不十分となり喘息症状がコントロール不良となる可能性もあることから、ACO 症例に本剤を適用する場合には喘息の管理が十分行われるよう注意喚起することが重要である。

表 27 FF を含む製剤の喘息効能に係る用法・用量

販売名	用法・用量
アヌイティ 100 µg エリプタ 30 吸入用他	通常、成人にはアヌイティ 100 µg 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 µg）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 µg 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 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。
レルベア 100 エリプタ 14 吸入用他	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。 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 µg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 200 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。

以上の機構の判断については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の COPD に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、COPD 患者に対して ICS、LAMA 及び LABA の併用療法を 1 つの吸入器で実施することができ、1 日 1 回投与が可能な ICS/LAMA/LABA の吸入配合剤として、新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。製造販売後調査等において、日本人 COPD 患者における本剤の使用実態下での安全性について更に検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

臨床試験における評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
COPD 増悪	以下の①又は②に合致した場合 ① 主要症状（呼吸困難、喀痰の量、膿性痰〔色〕）の2つ以上が2日以上連続で悪化 ② 1つの主要症状及びその他の症状（咽頭痛、感冒〔鼻汁、鼻閉〕、他の原因を有さない発熱〔口腔温 37.5℃以上〕、咳嗽増加、喘鳴増加）が2日以上連続で悪化
中等度の COPD 増悪	全身性ステロイド又は抗生物質の投与を要する COPD 増悪
重度の COPD 増悪	入院を要する COPD 増悪 (CTT116855 試験の結果の統計解析には、死亡に至った COPD 増悪を含む)

以上

関する調査・試験及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 28 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> ・肺炎 ・アナフィラキシー反応 ・心血管系事象 	<ul style="list-style-type: none"> ・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） ・喘息に関連した死亡、入院及び挿管 	<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし 		

表 29 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・COPD 患者を対象とした製造販売後データベース調査 [肺炎] 	<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供

申請者は、COPD 患者において、本剤と本剤以外の ICS/LAMA/LABA 投与時の肺炎の発現リスクを製造販売後データベース調査により比較検討する旨を説明した。

機構は、これらの対応を了承し、収集された情報については、医療関係者等に対して適切かつ速やかに情報提供する必要があると考える。なお、製造販売後データベース調査による情報収集の手法等の詳細を引き続き検討し、適切な計画に基づいて当該調査を実施する必要があると考える。

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1 CTT116855、CTD 5.3.5.1 200812）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新医療用配合剤であることから再審査期間は 6 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

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、長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）

[用法・用量]

通常、成人にはテリルジー100 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 µg、ウメクリジニウムとして 62.5 µg 及びビランテロールとして 25 µg) を 1 日 1 回吸入投与する。

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACO	Asthma and COPD overlap	喘息と COPD のオーバーラップ
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AUC ₀₋₂₄	Area under the concentration-time curve from time zero to 24 h	投与開始から投与開始後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-last}	Area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last positive concentration	投与開始から最終検出時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	Area under the concentration-time curve from time zero to 't' (where t = the final time of detection)	投与開始から最終測定時点 (t) までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{ss}	Area under the concentration-time curve at steady state	定常状態の血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	－
BMI	Body mass index	体格指数
BSEP	Bile salt export pump	－
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CAT	COPD assessment test	COPD アセスメントテスト
CL/F	－	見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum serum concentration	最高血漿中濃度
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
FEV ₁	Forced expiratory volume in one second	1 秒量
FF	Fluticasone furoate	フルチカゾンフランカルボン酸エステル
FVC	Forced vital capacity	努力性肺活量
GOLD 2018	Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, updated 2018	－
HEK293 細胞	－	ヒト胎児由来腎臓 293 細胞
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICS	Inhaled corticosteroid	吸入ステロイド薬
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
ITT	Intent-to-treat	－
JRS 2013	－	COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン第 4 版 2013 日本呼吸器学会 編
JRS 2018	－	COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン第 5 版 2018 日本呼吸器学会 編
LABA	Long-acting beta2 agonist	長時間作用性 β ₂ 刺激薬
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist	長時間作用性抗コリン薬
LLK-PK1 細胞	－	ブタ近位尿管上皮細胞
MMRM	Mixed model repeated measures	－
OAT	Organic anion transporter	－
OATP	Organic anion transporting polypeptide	－
S2 細胞	－	ショウジョウバエ胚由来の培養細胞
Sf9 細胞	－	ツマジロクサヨトウ卵巣由来の培養細胞
t _{max}	－	最高血漿中濃度到達時間
UMEC	Umeclidinium bromide	ウメクリジニウム臭化物
V2/F	－	中央コンパートメントの見かけの分布容積
VI	Vilanterol trifenate	ビランテロールトリフェニル酢酸塩

略語	英語	日本語
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	テリルジー100 エリプタ