

テリルジー100エリプタ14吸入用 テリルジー100エリプタ30吸入用 に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はグラクソ・スミスクライン株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

グラクソ・スミスクライン株式会社

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1. 本申請に至った経緯

本申請は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）の治療薬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）、長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬（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）の3剤配合吸入粉末剤（FF/UMEC/VI）に係るものである。FF/UMEC/VIの配合成分を含む単剤及び2剤配合剤の本邦におけるCOPDを対象とした承認状況を表1.5.1-1に示す。

表 1.5.1-1 FF/UMEC/VIの配合成分を含む単剤及び2剤配合剤の本邦におけるCOPDを対象とした承認状況

販売名	成分（用量）	用法	承認時期
アノーロ® エリプタ®7 吸入用 アノーロ® エリプタ®30 吸入用	UMEC/VI (62.5/25 µg)	1回1吸入	2014年7月
エンクラッセ® 62.5µg エリプタ®7 吸入用 エンクラッセ® 62.5µg エリプタ®30 吸入用	UMEC (62.5 µg)	1回1吸入	2015年3月
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	FF/VI (100/25 µg)	1回1吸入	2016年12月

FF/UMEC/VIはエリプタ®と称するドライパウダー吸入器（NDPI）を用いて投与され、この吸入器には2つの両面アルミニウム製のストリップが装てんされており、14回分もしくは30回分（プリスター28個もしくは60個）の投与が可能である。

一方のストリップのプリスターには微粉化したFF及び乳糖水和物の混合粉末が含まれ、もう一方のストリップのプリスターには、微粉化したUMEC、微粉化したVI、ステアリン酸マグネシウム及び乳糖水和物の混合粉末が充てんされている。1回の吸入により、2つのストリップからそれぞれプリスター1個分の内容物が同時に放出される機構になっている。

今般、国内外で実施した臨床試験の結果から、COPD患者に対するFF/UMEC/VIの有効性及び安全性が確認されたため、COPDに対する新医療用配合剤として表1.5.1-2に示した内容にて製造販売承認申請を行うこととした。また、FF/UMEC/VIは、各配合成分が充てんされた2つのプリスターストリップを専用吸入器であるエリプタに内蔵し一体型とすることにより医療上の有用性を発揮する製剤であり、平成16年2月13日付薬食審査発第0213005号「キット製品の取扱いについて」に基づき、「キット製品」として申請を行うものである。

なお、本申請資料においては、FF/UMEC/VIの配合成分を含む単剤及び2剤配合剤の承認審査に提出した試験成績は1.13を参照することとし、CTD第3～5部への再度の添付を省略する。

表 1.5.1-2 本申請内容

販売名	テリルギー® 100 エリプタ®14 吸入用 テリルギー® 100 エリプタ®30 吸入用
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、成人にはテリルギー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。

1.5.2. COPD の病態及び治療における 3 剤併用療法の位置づけ

COPD は、気流閉塞の亢進を特徴とする進行性の疾患であり、慢性の咳嗽、喀痰の増加、呼吸困難、喘鳴等の呼吸器症状が段階的に悪化する。COPD は、患者の生活の質（QOL）を著しく低下させるだけでなく、虚血性心疾患や高血圧症、不整脈、糖尿病等、併存する心血管疾患と関連することも多い。COPD の増悪は一般的に、疾患管理法の変更を必要とする日常的な変動の範囲を超えた急性の症状の悪化であるとされており、COPD の増悪により COPD 患者の QOL 及び呼吸機能が低下し、生命予後が悪化する。

薬物療法は、COPD 患者の症状及び QOL の改善、運動耐容能と身体活動性の向上（及び維持）及び増悪の予防に有用である。

GOLD ガイドラインの COPD の管理に関する項では、COPD の増悪リスクが高い患者に対し、LAMA、LAMA/LABA 又は ICS/LABA による治療から開始して追加していく段階的な治療方法が推奨されており[GOLD, 2017]、さらに増悪がみられた場合は、薬理作用が異なる治療薬を追加する治療法へと強化することが推奨されている。JRS においては、LAMA 又は LABA 単剤から治療を開始し、治療効果が不十分な場合には他剤を併用することが推奨されている。また、増悪を繰り返す場合には、LABA 及び／又は LABA に加えて ICS の追加を考慮することが推奨されている[JRS,2013]。

したがって、2 剤併用療法（LAMA/LABA 又は ICS/LABA）によってもなお増悪を繰り返す患者に対しては ICS 又は LABA をさらに追加する 3 剤併用療法を行う必要性があると考えられる。

なお、2018 年 4 月に改訂された本邦の COPD ガイドラインでは、喘息病態の合併が考えられる場合（Asthma and COPD Overlap）は ICS を併用するとされている[JRS COPD, 2018]。

COPD の治療は長期にわたり、かつ患者の多くは高齢であり他の合併症に対する複数の薬剤を併用しているため、服薬遵守率や治療継続率などのアドヒアランスの向上は良好な治療効果を得るために重要である。現在、COPD 治療薬としては、LAMA 単剤に加えて ICS/LABA 配合剤、LAMA/LABA 配合剤がそれぞれ複数市販されており、中でも 2 剤配合剤の登場は、COPD 治療におけるアドヒアランス向上に一定程度寄与してきた。しかしながら、配合剤による 2 剤併用療法においても増悪を繰り返す患者に対して治療薬の追加を考慮する場合、再びアドヒアランス低下の問題が生じることになる。すなわち 3 剤の吸入薬を併用するためには、現状では異なる 2 つの吸入器を用いなくてはならず、合併症に対する複数の薬

剤の使用も考慮すると、治療は2剤配合剤使用時に比べて複雑なものとなる。治療の複雑さはアドヒアランス低下の原因となり、結果としてCOPDの管理に影響を与えることが懸念される[Yu, 2011a; Yu, 2011b]。

3剤併用吸入療法は重症度の高いCOPD患者に広く使用されていることから、単一の吸入器によるICS、LAMA及びLABAの吸入投与が可能になれば、COPDの転帰が改善されるだけでなく、患者の利便性が向上することでアドヒアランスが改善され、結果としてCOPDの疾患管理も改善されることが期待される。

FF/UMEC/VIは、既承認のCOPD治療薬であるFF/VI及びUMEC/VIの配合成分を単一の吸入器エリプタに内蔵し一体型とした3剤配合剤であり、その用法も既承認の2剤配合剤と同じく1日1回である。そのため、既承認のアノーロエリプタ又はレルベアエリプタからのステップアップに際しては、吸入器及び用法を変えることなく3剤併用療法に移行することが可能となる。FF/UMEC/VIは、第III相国際共同試験の結果から増悪リスクの高いCOPD患者に対する治療の新たな選択肢となることが期待され、また単一の吸入器を用いた1日1回投与のCOPD治療を可能にするという利便性の観点からも有用な薬剤であると考えられる。

1.5.3. 開発の経緯

FF/UMEC/VIの開発を目的として、臨床薬理試験2試験（CTT116415試験及び200587試験）をそれぞれ2012年12月及び2013年7月より実施した。第III相試験を開始するにあたり、これらの臨床薬理試験の結果とFF/UMEC/VIの配合成分の各単剤及び2剤配合剤の試験結果をもとにFF/UMEC/VIの用量設定を行った。CHMP、FDA及びPMDAと協議し得られた助言に基づき、用量設定の適切性を含むFF/UMEC/VIを用いた複数の第III相試験を実施した。以下に、臨床開発の経緯を海外及び日本のそれぞれについて概説する。

1.5.3.1. 海外における開発の経緯

1.5.3.1.1. 欧州

■年に■をCHMPと相談し、■の試験■
 ■において■及び■
 ■を■として、■
 ■試験■に対して合意が得られた。（2.5.1.6.1.）

当該試験を実施した結果、■である■に対する本剤の優越性が検証され、2016年12月にCTT116853試験を■試験、UMECとFF/VIの併用に関する2試験（200109試験及び200110試験）を■試験と位置づけた承認申請を行い2017年11月に承認を取得した。

その後、中等度及び重度のCOPD増悪の年間発現頻度を主要評価項目とした大規模な第III相国際共同試験（CTT116855試験）の結果が得られたことから、効能効果の変更を目的として2018年2月に一部変更承認申請を行い2018年11月に承認された。

1.5.3.1.2. 米国

年 月に を FDA と相談した際、 との見解を得たことから、 試験を 。

年 月に を FDA と相談し、FDA からは、 試験、 試験 及び 、 及び 豊富な安全性データは、 について という点について合意が得られた (2.5.1.6.2.) 。

この結果を受け 試験の 2016 年 11 月に FF/VI を使用して追加治療を必要とする、又は既に UMEC と FF/VI が併用投与されている COPD 患者の維持療法に対する承認申請を行い 2017 年 9 月に承認された。

その後、CTT116855 試験の結果に基づき気流閉塞への治療及び COPD 増悪の減少を適応として追加すべく、効能効果の変更を目的として 2017 年 11 月に一部変更承認申請を行い 2018 年 4 月に承認された。

なお、 試験では、 について、 、欧州及び米国において、 について 。

1.5.3.2. 本邦における開発の経緯

本邦における FF/UMEC/VI の COPD を対象とした開発計画に関し、年 月に、PMDA と医薬品 相談（オーファン以外）（ ）を行った (2.5.1.6.3) 。PMDA との相談の結果、 試験の 、日本人における 、 、 について PMDA の助言を踏まえた計画について了承された。また、 試験及び 試験で において、提示した臨床データパッケージについて受け入れられた。

PMDA の助言に基づき、本邦での FF/UMEC/VI の臨床開発を開始した。その結果、CTT116855 試験において主要評価項目である中等度及び重度の COPD 増悪の年間発現率に関して全体集団において UMEC/VI 及び FF/VI に対する優越性が検証され、FF/UMEC/VI の投与による新たな安全性のシグナルも認められなかった。また、日本人と全体集団の間で有効性及び安全性において、臨床的に意義のある民族差は認められず、日本人における 52 週投与時の安全性及び忍容性も確認された。

また、相談後、第 III 相国際共同試験である 200812 試験が海外で新たに計画されたことから、本剤に関してより多くの日本人データを得るために本邦からも参加した。200812 試験

では、24 週投与時の 1 秒量（FEV1）トラフ値を指標として、UMEC と FF/VI の併用に対する本剤の非劣性が検証された。

開発計画及びその概要については、第 2 部での当該内容の記載場所を表 1.5.3-1 に示し、本項においては、概要のみの記載、または記載を省略する。

また、開発の経緯図を図 1.5.3-1 に示す。

表 1.5.3-1 第 1 部（5）に関する内容の第 2 部における記載場所

第 1 部（5）に記載する内容	第 2 部での記載箇所
COPD の病態及び治療	2.5.1.2 COPD の病態及び治療
本申請における臨床データパッケージ	2.5.1.5 臨床開発計画
本剤の有効性、安全性に基づく有用性に関する記載	2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論
申請製剤、臨床試験に使用した製剤	2.3 製剤開発の経緯
非臨床試験成績（薬物動態、毒性）	2.4 非臨床試験の概括評価

試験項目	試験番号	おもな検討内容	国内	海外
第 I 相試験				
	CTT116415	FF /UMEC/VI 併用時の安全性、PK、PD		○
	200587	FF /UMEC/VI 併用時の PK		○
第 III 相試験				
	200109	有効性/安全性（FF/VI に対する UMEC の上乗せ効果）		○
	200110	有効性/安全性（FF/VI に対する UMEC の上乗せ効果）		○
	CTT116853	有効性/安全性（ブデソニド／ホルモテロール対照）		○
	200812	有効性/安全性（FF/VI+UMEC 対照）	○	○
	CTT116855	有効性/安全性（UMEC/VI 及び FF/VI 対照）	○	○

図 1.5.3-1 開発の経緯図：臨床薬理試験及び臨床試験

試験項目		国 内	海 外
品質に関する試験			○
ADME	吸収		○
	分布	○	
	その他の薬物動態試験		○
毒性	反復投与毒性試験		○

図 1.5.3-2 開発の経緯図：非臨床試験

1.5.4. 申請効能以外の開発状況

FF/UMEC/VI は、気管支喘息に係る臨床試験を海外及び日本で実施中である。

1.5.5. 参考文献

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. 2017:Available on request.

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

日本呼吸器学会（JRS）COPD ガイドライン第5版作成委員会. COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン. 5th ed. 東京:メディカルレビュー社; 2018:Available on request.

Yu AP, Guérin A, Ponce de Leon D, et al. Therapy persistence and adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease: multiple versus single long-acting maintenance inhalers. Journal of Medical Economics. 2011a.

Yu AP, Guérin A, de Leon DP, et al. Clinical and economic outcomes of multiple versus single long-acting inhalers in COPD. Respiratory Medicine. 2011b.

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

本剤は、米国においては 2016 年 11 月 18 日に慢性閉塞性肺疾患（COPD）の治療薬として申請され、2017 年 9 月 18 日に承認された。気流閉塞への治療及び COPD 増悪の減少を適応として追加すべく、効能効果の変更を目的として 2017 年 11 月 21 日に一部変更承認申請を行い 2018 年 4 月 24 日に承認された。また欧州において 2016 年 12 月 2 日に COPD の治療薬として申請され、2017 年 11 月 15 日に承認された。効能効果の変更を目的とした一部変更承認申請を 2018 年 2 月 13 日に行い 2018 年 11 月 5 日に承認された。世界の 15 の国又は地域で承認されている。（2019 年 1 月現在）。

米国及び欧州における本剤の承認状況を表 1.6-1 に示す。

また本項では、以下の資料を添付した。

1.6.1 米国における添付文書の原文及び和訳

1.6.2 欧州における添付文書の原文及び和訳

1.6.3 企業中核データシート（COMPANY CORE DATASHEET）の原文

表 1.6-1 米国及び欧州における承認状況（2019 年 1 月現在）

国名	販売名	効能・効果及び用法・用量
米国	TRELEGY ELLIPTA (fluticasone furoate, umeclidinium, and vilanterol inhalation powder), for oral inhalation use	効能・効果： TRELEGY ELLIPTA is a combination of fluticasone furoate, an inhaled corticosteroid (ICS); umeclidinium, an anticholinergic; and vilanterol, a long-acting beta₂-adrenergic agonist (LABA), indicated for the long-term, once-daily, maintenance treatment of airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). TRELEGY ELLIPTA is also indicated to reduce exacerbations of COPD in patients with a history of exacerbations. 用法・用量： For oral inhalation only. Maintenance treatment of COPD: 1 inhalation of TRELEGY ELLIPTA once daily.
欧州	Trelegy Ellipta 92 micrograms/55 micrograms/22 micrograms inhalation powder, pre-dispensed	効能・効果： Trelegy Ellipta is indicated as a maintenance treatment in adult patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who are not adequately treated by a combination of an inhaled corticosteroid and a long-acting β₂-agonist or a combination of a long-acting β₂-agonist and a long-acting muscarinic antagonist (for effects on symptom control and prevention of exacerbations see section 5.1). 用法・用量： The recommended and maximum dose is one inhalation of

		Trelegy Ellipta 92/55/22 micrograms once daily, at the same time each day. If a dose is missed the next dose should be taken at the usual time the next day.
--	--	--

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use TRELEGY ELLIPTA safely and effectively. See full prescribing information for TRELEGY ELLIPTA.

TRELEGY ELLIPTA (fluticasone furoate, umeclidinium, and vilanterol inhalation powder), for oral inhalation use

Initial U.S. Approval: 2017

RECENT MAJOR CHANGES

Boxed Warning	Removed-4/2018
Indications and Usage (1)	4/2018
Warnings and Precautions, Serious Asthma-Related Events – Hospitalizations, Intubations, Death (5.1)	4/2018
Warnings and Precautions, Pneumonia (5.5)	4/2018
Warnings and Precautions, Cardiovascular Effects (5.12)	4/2018
Warnings and Precautions, Glaucoma and Cataracts, Worsening of Narrow-Angle Glaucoma (5.14)	1/2019

INDICATIONS AND USAGE

TRELEGY ELLIPTA is a combination of fluticasone furoate, an inhaled corticosteroid (ICS); umeclidinium, an anticholinergic; and vilanterol, a long-acting beta₂-adrenergic agonist (LABA), indicated for the long-term, once-daily, maintenance treatment of airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). TRELEGY ELLIPTA is also indicated to reduce exacerbations of COPD in patients with a history of exacerbations. (1)

Important limitations of use: Not indicated for relief of acute bronchospasm or the treatment of asthma. (1, 5.2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- For oral inhalation only. (2)
- Maintenance treatment of COPD: 1 inhalation of TRELEGY ELLIPTA once daily. (2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Inhalation powder: Inhaler containing 2 foil blister strips of powder formulation for oral inhalation. One strip contains fluticasone furoate 100 mcg per blister and the other contains umeclidinium/vilanterol 62.5 mcg/25 mcg per blister. (3)

CONTRAINDICATIONS

Severe hypersensitivity to milk proteins or any ingredients. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- LABA monotherapy increases the risk of serious asthma-related events. (5.1)
- Do not initiate in acutely deteriorating COPD. Do not use to treat acute symptoms. (5.2)
- Do not use in combination with an additional medicine containing a LABA because of risk of overdose. (5.3)
- Candida albicans* infection of the mouth and pharynx may occur. Monitor patients periodically. Advise the patient to rinse his/her mouth with water without swallowing after inhalation to help reduce the risk. (5.4)
- Increased risk of pneumonia in patients with COPD. Monitor patients for signs and symptoms of pneumonia. (5.5)
- Potential worsening of infections (e.g., existing tuberculosis; fungal, bacterial, viral, or parasitic infections; ocular herpes simplex). Use with caution in patients with these infections. More serious or even fatal course of chickenpox or measles can occur in susceptible patients. (5.6)

- Risk of impaired adrenal function when transferring from systemic corticosteroids. Taper patients slowly from systemic corticosteroids if transferring to TRELEGY ELLIPTA. (5.7)
- Hypercorticism and adrenal suppression may occur with very high dosages or at the regular dosage in susceptible individuals. If such changes occur, consider appropriate therapy. (5.8)
- If paradoxical bronchospasm occurs, discontinue TRELEGY ELLIPTA and institute alternative therapy. (5.10)
- Use with caution in patients with cardiovascular disorders because of beta-adrenergic stimulation. (5.12)
- Assess for decrease in bone mineral density initially and periodically thereafter. (5.13)
- Glaucoma and cataracts may occur with long-term use of ICS. Worsening of narrow-angle glaucoma may occur. Use with caution in patients with narrow-angle glaucoma and instruct patients to contact a healthcare provider immediately if symptoms occur. Consider referral to an ophthalmologist in patients who develop ocular symptoms or use TRELEGY ELLIPTA long term. (5.14)
- Worsening of urinary retention may occur. Use with caution in patients with prostatic hyperplasia or bladder-neck obstruction and instruct patients to contact a healthcare provider immediately if symptoms occur. (5.15)
- Use with caution in patients with convulsive disorders, thyrotoxicosis, diabetes mellitus, and ketoacidosis. (5.16)
- Be alert to hypokalemia and hyperglycemia. (5.17)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence ≥1%) are upper respiratory tract infection, pneumonia, bronchitis, oral candidiasis, headache, back pain, arthralgia, influenza, sinusitis, pharyngitis, rhinitis, dysgeusia, constipation, urinary tract infection, diarrhea, gastroenteritis, oropharyngeal pain, cough, and dysphonia. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact GlaxoSmithKline at 1-888-825-5249 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Strong cytochrome P450 3A4 inhibitors (e.g., ketoconazole): Use with caution. May cause systemic corticosteroid and cardiovascular effects. (7.1)
- Monoamine oxidase inhibitors and tricyclic antidepressants: Use with extreme caution. May potentiate effect of vilanterol on vascular system. (7.2)
- Beta-blockers: Use with caution. May block bronchodilatory effects of beta-agonists and produce severe bronchospasm. (7.3)
- Diuretics: Use with caution. Electrocardiographic changes and/or hypokalemia associated with non-potassium-sparing diuretics may worsen with concomitant beta-agonists. (7.4)
- Anticholinergics: May interact additively with concomitantly used anticholinergic medications. Avoid administration of TRELEGY ELLIPTA with other anticholinergic-containing drugs. (7.5)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Hepatic impairment: Fluticasone furoate systemic exposure may increase in patients with moderate or severe impairment. Monitor for systemic corticosteroid effects. (8.6, 12.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 1/2019

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

- INDICATIONS AND USAGE
- DOSAGE AND ADMINISTRATION
- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
- CONTRAINDICATIONS
- WARNINGS AND PRECAUTIONS
 - Serious Asthma-Related Events – Hospitalizations, Intubations, Death
 - Deterioration of Disease and Acute Episodes
 - Excessive Use of TRELEGY ELLIPTA and Use with Other Long-acting Beta₂-agonists
 - Local Effects of Inhaled Corticosteroids

- Pneumonia
- Immunosuppression
- Transferring Patients from Systemic Corticosteroid Therapy
- Hypercorticism and Adrenal Suppression
- Drug Interactions with Strong Cytochrome P450 3A4 Inhibitors
- Paradoxical Bronchospasm
- Hypersensitivity Reactions, including Anaphylaxis
- Cardiovascular Effects
- Reduction in Bone Mineral Density
- Glaucoma and Cataracts, Worsening of Narrow-Angle Glaucoma
- Worsening of Urinary Retention
- Coexisting Conditions

- 5.17 Hypokalemia and Hyperglycemia
- 6 ADVERSE REACTIONS**
 - 6.1 Clinical Trials Experience
- 7 DRUG INTERACTIONS**
 - 7.1 Inhibitors of Cytochrome P450 3A4
 - 7.2 Monoamine Oxidase Inhibitors and Tricyclic Antidepressants
 - 7.3 Beta-adrenergic Receptor Blocking Agents
 - 7.4 Non-Potassium-Sparing Diuretics
 - 7.5 Anticholinergics
- 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**
 - 8.1 Pregnancy
 - 8.2 Lactation
 - 8.4 Pediatric Use
 - 8.5 Geriatric Use
 - 8.6 Hepatic Impairment
 - 8.7 Renal Impairment

- 10 OVERDOSAGE**
 - 10.1 Fluticasone Furoate
 - 10.2 Umeclidinium
 - 10.3 Vilanterol
 - 11 DESCRIPTION**
 - 12 CLINICAL PHARMACOLOGY**
 - 12.1 Mechanism of Action
 - 12.2 Pharmacodynamics
 - 12.3 Pharmacokinetics
 - 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**
 - 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
 - 14 CLINICAL STUDIES**
 - 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**
 - 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**
- *Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.
-

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

TRELEGY ELLIPTA is indicated for the long-term, once-daily, maintenance treatment of airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), including chronic bronchitis and/or emphysema. TRELEGY ELLIPTA is also indicated to reduce exacerbations of COPD in patients with a history of exacerbations.

Important Limitations of Use

TRELEGY ELLIPTA is NOT indicated for the relief of acute bronchospasm or for the treatment of asthma.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

TRELEGY ELLIPTA should be administered as 1 inhalation once daily by the orally inhaled route only.

After inhalation, the patient should rinse his/her mouth with water without swallowing to help reduce the risk of oropharyngeal candidiasis.

TRELEGY ELLIPTA should be used at the same time every day.

Do not use TRELEGY ELLIPTA more than 1 time every 24 hours.

No dosage adjustment is required for geriatric patients, patients with renal impairment, or patients with moderate hepatic impairment [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Inhalation powder: Disposable light grey and beige plastic inhaler containing 2 foil blister strips of powder intended for oral inhalation only. One strip contains fluticasone furoate (100 mcg per blister) and the other strip contains a blend of umeclidinium and vilanterol (62.5 mcg and 25 mcg per blister, respectively).

4 CONTRAINDICATIONS

The use of TRELEGY ELLIPTA is contraindicated in patients:

- with severe hypersensitivity to milk proteins.
- who have demonstrated hypersensitivity to fluticasone furoate, umeclidinium, vilanterol, or any of the excipients [see *Warnings and Precautions (5.11)*, *Description (11)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Serious Asthma-Related Events – Hospitalizations, Intubations, Death

The safety and efficacy of TRELEGY ELLIPTA in patients with asthma have not been established. TRELEGY ELLIPTA is not indicated for the treatment of asthma.

Use of long-acting beta₂-adrenergic agonists (LABA) as monotherapy [without inhaled corticosteroid (ICS)] for asthma is associated with an increased risk of asthma-related death. Available data from controlled clinical trials also suggest that use of LABA as monotherapy increases the risk of asthma-related hospitalization in pediatric and adolescent patients. These findings are considered a class effect of LABA monotherapy. When LABA are used in fixed-dose combination with ICS, data from large clinical trials do not show a significant increase in the risk of serious asthma-related events (hospitalizations, intubations, death) compared with ICS alone.

Available data from clinical trials in subjects with COPD do not suggest an increased risk of death with use of LABA in patients with COPD.

5.2 Deterioration of Disease and Acute Episodes

TRELEGY ELLIPTA should not be initiated in patients during rapidly deteriorating or potentially life-threatening episodes of COPD. TRELEGY ELLIPTA has not been studied in subjects with acutely deteriorating COPD. The initiation of TRELEGY ELLIPTA in this setting is not appropriate.

TRELEGY ELLIPTA should not be used for the relief of acute symptoms, i.e., as rescue therapy for the treatment of acute episodes of bronchospasm. TRELEGY ELLIPTA has not been studied in the relief of acute symptoms and extra doses should not be used for that purpose. Acute symptoms should be treated with an inhaled, short-acting beta₂-agonist.

When beginning treatment with TRELEGY ELLIPTA, patients who have been taking oral or inhaled, short-acting beta₂-agonists on a regular basis (e.g., 4 times a day) should be instructed to discontinue the regular use of these drugs and to use them only for symptomatic relief of acute respiratory symptoms.

COPD may deteriorate acutely over a period of hours or chronically over several days or longer. If TRELEGY ELLIPTA no longer controls symptoms of bronchoconstriction; the patient's inhaled, short-acting beta₂-agonist becomes less effective; or the patient needs more short-acting beta₂-agonist than usual, these may be markers of deterioration of disease. In this setting a reevaluation of the patient and the COPD treatment regimen should be undertaken at once. Increasing the daily dose of TRELEGY ELLIPTA beyond the recommended dose is not appropriate in this situation.

5.3 Excessive Use of TRELEGY ELLIPTA and Use with Other Long-acting Beta₂-agonists

TRELEGY ELLIPTA should not be used more often than recommended, at higher doses than recommended, or in conjunction with other medicines containing LABA, as an overdose may result. Clinically significant cardiovascular effects and fatalities have been reported in association with excessive use of inhaled sympathomimetic drugs. Patients using TRELEGY ELLIPTA should not use another medicine containing a LABA (e.g., salmeterol, formoterol fumarate, arformoterol tartrate, indacaterol) for any reason.

5.4 Local Effects of Inhaled Corticosteroids

TRELEGY ELLIPTA contains fluticasone furoate, an ICS. Localized infections of the mouth and pharynx with *Candida albicans* have occurred in subjects treated with orally inhaled drug products containing fluticasone furoate. When such an infection develops, it should be treated with appropriate local or systemic (i.e., oral) antifungal therapy while treatment with TRELEGY ELLIPTA continues, but at times therapy with TRELEGY ELLIPTA may need to be interrupted. Advise the patient to rinse his/her mouth with water without swallowing following inhalation to help reduce the risk of oropharyngeal candidiasis.

5.5 Pneumonia

Physicians should remain vigilant for the possible development of pneumonia in patients with COPD as clinical features of pneumonia and exacerbations frequently overlap. Lower respiratory tract infections, including pneumonia, have been reported following the inhaled administration of corticosteroids.

In two 12-week trials of subjects with COPD (N = 824), the incidence of pneumonia was <1% for both treatment arms: umeclidinium 62.5 mcg + fluticasone furoate/vilanterol 100 mcg/25 mcg or placebo + fluticasone furoate/vilanterol 100 mcg/25 mcg. Fatal pneumonia occurred in 1 subject receiving placebo + fluticasone furoate/vilanterol 100 mcg/25 mcg.

In a 52-week trial of subjects with COPD (N = 10,355), the incidence of pneumonia was 8% for TRELEGY ELLIPTA (n = 4,151), 7% for fluticasone furoate/vilanterol 100 mcg/25 mcg (n = 4,134), and 5% for umeclidinium/vilanterol 62.5 mcg/25 mcg (n = 2,070). Fatal pneumonia occurred in 12 of 4,151 patients (0.35 per 100 patient-years) receiving TRELEGY ELLIPTA, 5 of 4,134 patients (0.17 per 100 patient-years) receiving fluticasone furoate/vilanterol, and 5 of 2,070 patients (0.29 per 100 patient-years) receiving umeclidinium/vilanterol.

In a mortality trial with fluticasone furoate/vilanterol with a median treatment duration of 1.5 years in 16,568 subjects with moderate COPD and cardiovascular disease, the annualized incidence rate of pneumonia was 3.4 per 100 patient-years for fluticasone furoate/vilanterol 100 mcg/25 mcg, 3.2 for placebo, 3.3 for fluticasone furoate 100 mcg, and 2.3 for vilanterol 25 mcg. Adjudicated, on-treatment deaths due to pneumonia occurred in 13 subjects receiving fluticasone furoate/vilanterol 100 mcg/25 mcg, 9 subjects receiving placebo, 10 subjects

receiving fluticasone furoate 100 mcg, and 6 subjects receiving vilanterol 25 mcg (<0.2 per 100 patient-years for each treatment group).

5.6 Immunosuppression

Persons who are using drugs that suppress the immune system are more susceptible to infections than healthy individuals. Chickenpox and measles, for example, can have a more serious or even fatal course in susceptible children or adults using corticosteroids. In such children or adults who have not had these diseases or been properly immunized, particular care should be taken to avoid exposure. How the dose, route, and duration of corticosteroid administration affect the risk of developing a disseminated infection is not known. The contribution of the underlying disease and/or prior corticosteroid treatment to the risk is also not known. If a patient is exposed to chickenpox, prophylaxis with varicella zoster immune globulin (VZIG) may be indicated. If a patient is exposed to measles, prophylaxis with pooled intramuscular immunoglobulin (IG) may be indicated. (See the respective package inserts for complete VZIG and IG prescribing information.) If chickenpox develops, treatment with antiviral agents may be considered.

ICS should be used with caution, if at all, in patients with active or quiescent tuberculosis infections of the respiratory tract; systemic fungal, bacterial, viral, or parasitic infections; or ocular herpes simplex.

5.7 Transferring Patients from Systemic Corticosteroid Therapy

Particular care is needed for patients who have been transferred from systemically active corticosteroids to ICS because deaths due to adrenal insufficiency have occurred in patients with asthma during and after transfer from systemic corticosteroids to less systemically available ICS. After withdrawal from systemic corticosteroids, a number of months are required for recovery of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) function.

Patients who have been previously maintained on 20 mg or more of prednisone (or its equivalent) may be most susceptible, particularly when their systemic corticosteroids have been almost completely withdrawn. During this period of HPA suppression, patients may exhibit signs and symptoms of adrenal insufficiency when exposed to trauma, surgery, or infection (particularly gastroenteritis) or other conditions associated with severe electrolyte loss. Although TRELEGY ELLIPTA may control COPD symptoms during these episodes, in recommended doses it supplies less than normal physiological amounts of glucocorticoid systemically and does NOT provide the mineralocorticoid activity that is necessary for coping with these emergencies.

During periods of stress or a severe COPD exacerbation, patients who have been withdrawn from systemic corticosteroids should be instructed to resume oral corticosteroids (in large doses) immediately and to contact their physicians for further instruction. These patients should also be instructed to carry a warning card indicating that they may need supplementary systemic corticosteroids during periods of stress or a severe COPD exacerbation.

Patients requiring oral corticosteroids should be weaned slowly from systemic corticosteroid use after transferring to TRELEGY ELLIPTA. Prednisone reduction can be accomplished by reducing the daily prednisone dose by 2.5 mg on a weekly basis during therapy with TRELEGY ELLIPTA. Lung function (forced expiratory volume in 1 second [FEV₁]), beta-agonist use, and COPD symptoms should be carefully monitored during withdrawal of oral corticosteroids. In addition, patients should be observed for signs and symptoms of adrenal insufficiency, such as fatigue, lassitude, weakness, nausea and vomiting, and hypotension.

Transfer of patients from systemic corticosteroid therapy to TRELEGY ELLIPTA may unmask allergic conditions previously suppressed by the systemic corticosteroid therapy (e.g., rhinitis, conjunctivitis, eczema, arthritis, eosinophilic conditions).

During withdrawal from oral corticosteroids, some patients may experience symptoms of systemically active corticosteroid withdrawal (e.g., joint and/or muscular pain, lassitude, depression) despite maintenance or even improvement of respiratory function.

5.8 Hypercorticism and Adrenal Suppression

Inhaled fluticasone furoate is absorbed into the circulation and can be systemically active. Effects of fluticasone furoate on the HPA axis are not observed with the therapeutic doses of fluticasone furoate in TRELEGY ELLIPTA. However, exceeding the recommended dosage or coadministration with a strong cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) inhibitor may result in HPA dysfunction [see *Warnings and Precautions* (5.9), *Drug Interactions* (7.1)].

Because of the possibility of significant systemic absorption of ICS in sensitive patients, patients treated with TRELEGY ELLIPTA should be observed carefully for any evidence of systemic corticosteroid effects. Particular care should be taken in observing patients postoperatively or during periods of stress for evidence of inadequate adrenal response.

It is possible that systemic corticosteroid effects such as hypercorticism and adrenal suppression (including adrenal crisis) may appear in a small number of patients who are sensitive to these effects. If such effects occur, appropriate therapy should be considered.

5.9 Drug Interactions with Strong Cytochrome P450 3A4 Inhibitors

Caution should be exercised when considering the coadministration of TRELEGY ELLIPTA with ketoconazole and other known strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ritonavir, clarithromycin, conivaptan, indinavir, itraconazole, lopinavir, nefazodone, nelfinavir, saquinavir, telithromycin, troleandomycin, voriconazole) because increased systemic corticosteroid and increased cardiovascular adverse effects may occur [see *Drug Interactions* (7.1), *Clinical Pharmacology* (12.3)].

5.10 Paradoxical Bronchospasm

As with other inhaled medicines, TRELEGY ELLIPTA can produce paradoxical bronchospasm, which may be life threatening. If paradoxical bronchospasm occurs following dosing with

TRELEGY ELLIPTA, it should be treated immediately with an inhaled, short-acting bronchodilator; TRELEGY ELLIPTA should be discontinued immediately; and alternative therapy should be instituted.

5.11 Hypersensitivity Reactions, including Anaphylaxis

Hypersensitivity reactions such as anaphylaxis, angioedema, rash, and urticaria may occur after administration of TRELEGY ELLIPTA. Discontinue TRELEGY ELLIPTA if such reactions occur. There have been reports of anaphylactic reactions in patients with severe milk protein allergy after inhalation of other powder medications containing lactose; therefore, patients with severe milk protein allergy should not use TRELEGY ELLIPTA [see Contraindications (4)].

5.12 Cardiovascular Effects

Vilanterol, like other beta₂-agonists, can produce a clinically significant cardiovascular effect in some patients as measured by increases in pulse rate, systolic or diastolic blood pressure, and also cardiac arrhythmias, such as supraventricular tachycardia and extrasystoles. If such effects occur, TRELEGY ELLIPTA may need to be discontinued. In addition, beta-agonists have been reported to produce electrocardiographic changes, such as flattening of the T wave, prolongation of the QTc interval, and ST segment depression, although the clinical significance of these findings is unknown [see Clinical Pharmacology (12.2)]. Fatalities have been reported in association with excessive use of inhaled sympathomimetic drugs.

TRELEGY ELLIPTA, like other sympathomimetic amines, should be used with caution in patients with cardiovascular disorders, especially coronary insufficiency, cardiac arrhythmias, and hypertension.

In a 52-week trial of subjects with COPD, the exposure-adjusted rates for any on-treatment major adverse cardiac event, including non-fatal central nervous system hemorrhages and cerebrovascular conditions, non-fatal myocardial infarction (MI), non-fatal acute MI, and adjudicated on-treatment death due to cardiovascular events, was 2.2 per 100 patient-years for TRELEGY ELLIPTA (n = 4,151), 1.9 per 100 patient-years for fluticasone furoate/vilanterol 100 mcg/25 mcg (n = 4,134), and 2.2 per 100 patient-years for umeclidinium/vilanterol 62.5 mcg/25 mcg (n = 2,070). Adjudicated on-treatment deaths due to cardiovascular events occurred in 20 of 4,151 patients (0.54 per 100 patient-years) receiving TRELEGY ELLIPTA, 27 of 4,134 patients (0.78 per 100 patient-years) receiving fluticasone furoate/vilanterol, and 16 of 2,070 patients (0.94 per 100 patient-years) receiving umeclidinium/vilanterol.

In a mortality trial with fluticasone furoate/vilanterol with a median treatment duration of 1.5 years in 16,568 subjects with moderate COPD and cardiovascular disease, the annualized incidence rate of adjudicated cardiovascular events (composite of myocardial infarction, stroke, unstable angina, transient ischemic attack, or on-treatment death due to cardiovascular events) was 2.5 per 100 patient-years for fluticasone furoate/vilanterol 100 mcg/25 mcg, 2.7 for placebo, 2.4 for fluticasone furoate 100 mcg, and 2.6 for vilanterol 25 mcg. Adjudicated, on-treatment

deaths due to cardiovascular events occurred in 82 subjects receiving fluticasone furoate/vilanterol 100 mcg/25 mcg, 86 subjects receiving placebo, 80 subjects receiving fluticasone furoate 100 mcg, and 90 subjects receiving vilanterol 25 mcg (annualized incidence rate ranged from 1.2 to 1.3 per 100 patient-years for the treatment groups).

5.13 Reduction in Bone Mineral Density

Decreases in bone mineral density (BMD) have been observed with long-term administration of products containing ICS. The clinical significance of small changes in BMD with regard to long-term consequences such as fracture is unknown. Patients with major risk factors for decreased bone mineral content, such as prolonged immobilization, family history of osteoporosis, postmenopausal status, tobacco use, advanced age, poor nutrition, or chronic use of drugs that can reduce bone mass (e.g., anticonvulsants, oral corticosteroids) should be monitored and treated with established standards of care. Since patients with COPD often have multiple risk factors for reduced BMD, assessment of BMD is recommended prior to initiating TRELEGY ELLIPTA and periodically thereafter. If significant reductions in BMD are seen and TRELEGY ELLIPTA is still considered medically important for that patient's COPD therapy, use of medicine to treat or prevent osteoporosis should be strongly considered.

5.14 Glaucoma and Cataracts, Worsening of Narrow-Angle Glaucoma

Glaucoma, increased intraocular pressure, and cataracts have been reported in patients with COPD following the long-term administration of ICS or with use of inhaled anticholinergics. TRELEGY ELLIPTA should be used with caution in patients with narrow-angle glaucoma. Prescribers and patients should also be alert for signs and symptoms of acute narrow-angle glaucoma (e.g., eye pain or discomfort, blurred vision, visual halos or colored images in association with red eyes from conjunctival congestion and corneal edema). Instruct patients to consult a healthcare provider immediately if any of these signs or symptoms develop. Consider referral to an ophthalmologist in patients who develop ocular symptoms or use TRELEGY ELLIPTA long term.

5.15 Worsening of Urinary Retention

TRELEGY ELLIPTA, like all medicines containing an anticholinergic, should be used with caution in patients with urinary retention. Prescribers and patients should be alert for signs and symptoms of urinary retention (e.g., difficulty passing urine, painful urination), especially in patients with prostatic hyperplasia or bladder-neck obstruction. Instruct patients to consult a healthcare provider immediately if any of these signs or symptoms develop.

5.16 Coexisting Conditions

TRELEGY ELLIPTA, like all medicines containing sympathomimetic amines, should be used with caution in patients with convulsive disorders or thyrotoxicosis and in those who are unusually responsive to sympathomimetic amines. Doses of the related beta₂-adrenoceptor

agonist albuterol, when administered intravenously, have been reported to aggravate preexisting diabetes mellitus and ketoacidosis.

5.17 Hypokalemia and Hyperglycemia

Beta-adrenergic agonist medicines may produce significant hypokalemia in some patients, possibly through intracellular shunting, which has the potential to produce adverse cardiovascular effects. The decrease in serum potassium is usually transient, not requiring supplementation. Beta-agonist medications may produce transient hyperglycemia in some patients.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are described in greater detail in other sections:

- Serious asthma-related events – hospitalizations, intubations, death *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- *Candida albicans* infection *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Increased risk of pneumonia in COPD *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Immunosuppression *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Hypercorticism and adrenal suppression *[see Warnings and Precautions (5.8)]*
- Paradoxical bronchospasm *[see Warnings and Precautions (5.10)]*
- Cardiovascular effects *[see Warnings and Precautions (5.12)]*
- Reduction in bone mineral density *[see Warnings and Precautions (5.13)]*
- Worsening of narrow-angle glaucoma *[see Warnings and Precautions (5.14)]*
- Worsening of urinary retention *[see Warnings and Precautions (5.15)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared with rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of TRELEGY ELLIPTA is based on the safety data from two 12-week treatment trials with coadministration of umeclidinium and the fixed-dose combination of fluticasone furoate/vilanterol and a 52-week long-term trial of TRELEGY ELLIPTA compared with the fixed-dose combinations of fluticasone furoate/vilanterol and umeclidinium/vilanterol *[see Clinical Studies (14)]*.

Trials 1 and 2

Two 12-week treatment trials (Trial 1 and Trial 2) evaluated the coadministration of umeclidinium + fluticasone furoate/vilanterol, the components of TRELEGY ELLIPTA,

compared with placebo + fluticasone furoate/vilanterol. A total of 824 subjects with COPD across two 12-week, randomized, double-blind clinical trials received at least 1 dose of umeclidinium 62.5 mcg + fluticasone furoate/vilanterol 100 mcg/25 mcg or placebo + fluticasone furoate/vilanterol 100 mcg/25 mcg administered once daily (mean age: 64 years, 92% white, 66% male across all treatments) [see *Clinical Studies (14)*]. The incidence of adverse reactions associated with the use of umeclidinium 62.5 mcg + fluticasone furoate/vilanterol 100 mcg/25 mcg presented in Table 1 is based on the two 12-week trials.

Table 1. Adverse Reactions with Umeclidinium + Fluticasone Furoate/Vilanterol with $\geq 1\%$ Incidence and More Common than Placebo + Fluticasone Furoate/Vilanterol (Trials 1 and 2)

Adverse Reaction	Umeclidinium + Fluticasone Furoate/ Vilanterol (n = 412) %	Placebo + Fluticasone Furoate/ Vilanterol (n = 412) %
Nervous system disorders		
Headache	4	3
Dysgeusia	2	<1
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Back pain	4	2
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders		
Cough	1	<1
Oropharyngeal pain	1	0
Gastrointestinal disorders		
Diarrhea	2	<1
Infections and infestations		
Gastroenteritis	1	0

Trial 3 - Long-term Safety Data

A 52-week trial (Trial 3) evaluated the long-term safety of TRELEGY ELLIPTA compared with the fixed-dose combinations of fluticasone furoate/vilanterol 100 mcg/25 mcg and umeclidinium/vilanterol 62.5 mcg/25 mcg. A total of 10,355 subjects with COPD with a history of moderate or severe exacerbations within the prior 12 months were randomized (2:2:1) to receive TRELEGY ELLIPTA, fluticasone furoate/vilanterol, or umeclidinium/vilanterol administered once daily in a double-blind clinical trial (mean age: 65 years, 77% white, 66% male across all treatments) [see *Clinical Studies (14)*].

The incidence of adverse reactions in the long-term trial were consistent with those in Trials 1 and 2. However, in addition to the adverse reactions shown in Table 1, adverse reactions occurring in $\geq 1\%$ of the subjects treated with TRELEGY ELLIPTA (n = 4,151) for up to 52 weeks also included upper respiratory tract infection, pneumonia [see *Warnings and*

299 *Precautions (5.5)]*, bronchitis, oral candidiasis [*see Warnings and Precautions (5.4)]*, arthralgia,
300 influenza, sinusitis, pharyngitis, rhinitis, constipation, urinary tract infection, and dysphonia.

301 **7 DRUG INTERACTIONS**

302 **7.1 Inhibitors of Cytochrome P450 3A4**

303 Fluticasone furoate and vilanterol are substrates of CYP3A4. Concomitant administration of the
304 strong CYP3A4 inhibitor ketoconazole increases the systemic exposure to fluticasone furoate
305 and vilanterol. Caution should be exercised when considering the coadministration of TRELEGY
306 ELLIPTA with ketoconazole and other known strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ritonavir,
307 clarithromycin, conivaptan, indinavir, itraconazole, lopinavir, nefazodone, nelfinavir, saquinavir,
308 telithromycin, troleandomycin, voriconazole) [*see Warnings and Precautions (5.9), Clinical*
309 *Pharmacology (12.3)]*.

310 **7.2 Monoamine Oxidase Inhibitors and Tricyclic Antidepressants**

311 Vilanterol, like other beta₂-agonists, should be administered with extreme caution to patients
312 being treated with monoamine oxidase inhibitors, tricyclic antidepressants, or drugs known to
313 prolong the QTc interval or within 2 weeks of discontinuation of such agents, because the effect
314 of adrenergic agonists on the cardiovascular system may be potentiated by these agents. Drugs
315 that are known to prolong the QTc interval have an increased risk of ventricular arrhythmias.

316 **7.3 Beta-adrenergic Receptor Blocking Agents**

317 Beta-blockers not only block the pulmonary effect of beta-agonists, such as vilanterol, but may
318 also produce severe bronchospasm in patients with COPD. Therefore, patients with COPD
319 should not normally be treated with beta-blockers. However, under certain circumstances, there
320 may be no acceptable alternatives to the use of beta-adrenergic blocking agents for these
321 patients; cardioselective beta-blockers could be considered, although they should be
322 administered with caution.

323 **7.4 Non-Potassium-Sparing Diuretics**

324 The electrocardiographic changes and/or hypokalemia that may result from the administration of
325 non-potassium-sparing diuretics (such as loop or thiazide diuretics) can be acutely worsened by
326 beta-agonists, especially when the recommended dose of the beta-agonist is exceeded. Although
327 the clinical significance of these effects is not known, caution is advised in the coadministration
328 of beta-agonists with non-potassium-sparing diuretics.

329 **7.5 Anticholinergics**

330 There is potential for an additive interaction with concomitantly used anticholinergic medicines.
331 Therefore, avoid coadministration of TRELEGY ELLIPTA with other anticholinergic-containing
332 drugs as this may lead to an increase in anticholinergic adverse effects [*see Warnings and*
333 *Precautions (5.14, 5.15)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are insufficient data on the use of TRELEGY ELLIPTA or its individual components, fluticasone furoate, umeclidinium, and vilanterol, in pregnant women to inform a drug-associated risk. (*See Clinical Considerations.*) In an animal reproduction study, fluticasone furoate and vilanterol administered by inhalation alone or in combination to pregnant rats during the period of organogenesis produced no fetal structural abnormalities. The highest fluticasone furoate and vilanterol doses in this study were approximately 9 and 40 times the maximum recommended human daily inhalation doses (MRHDID) of 100 and 25 mcg in adults, respectively. (*See Data.*) Umeclidinium administered via inhalation or subcutaneously to pregnant rats and rabbits was not associated with adverse effect on embryofetal development at exposures approximately 50 and 200 times, respectively, the human exposure at the MRHDID.

The estimated risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. In the U.S. general population, the estimated risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Labor and Delivery: TRELEGY ELLIPTA should be used during late gestation and labor only if the potential benefit justifies the potential for risks related to beta-agonists interfering with uterine contractility.

Data

Animal Data: The combination of fluticasone furoate, umeclidinium, and vilanterol has not been studied in pregnant animals. Studies in pregnant animals have been conducted with fluticasone furoate and vilanterol in combination and individually with fluticasone furoate, umeclidinium, or vilanterol.

Fluticasone Furoate and Vilanterol: In an embryofetal developmental study, pregnant rats received fluticasone furoate and vilanterol during the period of organogenesis at doses up to approximately 9 and 40 times the MRHDID, respectively, alone or in combination (on a mcg/m² basis at inhalation doses up to approximately 95 mcg/kg/day). No evidence of structural abnormalities was observed.

Fluticasone Furoate: In 2 separate embryofetal developmental studies, pregnant rats and rabbits received fluticasone furoate during the period of organogenesis at doses up to approximately 9 and 2 times the MRHDID, respectively (on a mcg/m² basis at maternal inhalation doses up to 91 and 8 mcg/kg/day). No evidence of structural abnormalities in fetuses was observed in either species. In a perinatal and postnatal developmental study in rats, dams received fluticasone furoate during late gestation and lactation periods at doses up to

approximately 3 times the MRHDID (on a mcg/m² basis at maternal inhalation doses up to 27 mcg/kg/day). No evidence of effects on offspring development was observed.

Umeclidinium: In 2 separate embryofetal developmental studies, pregnant rats and rabbits received umeclidinium via inhalation during the period of organogenesis at doses up to approximately 50 and 200 times the MRHDID, respectively (on an AUC basis at maternal inhalation doses up to 278 mcg/kg/day in rats and at maternal subcutaneous doses up to 180 mcg/kg/day in rabbits). No evidence of teratogenic effects was observed in either species. In a perinatal and postnatal developmental study in rats, dams received umeclidinium during late gestation and lactation periods at doses up to approximately 26 times the MRHDID (on an AUC basis at maternal subcutaneous doses up to 60 mcg/kg/day). No evidence of effects on offspring development was observed.

Vilanterol: In 2 separate embryofetal developmental studies, pregnant rats and rabbits received vilanterol during the period of organogenesis at doses up to approximately 13,000 and 1,000 times, respectively, the MRHDID (on a mcg/m² basis at maternal inhalation doses up to 33,700 mcg/kg/day in rats and on an AUC basis at maternal inhaled doses up to 5,740 mcg/kg/day in rabbits). No evidence of structural abnormalities was observed at any dose in rats or in rabbits up to approximately 160 times the MRHDID (on an AUC basis at maternal doses up to 591 mcg/kg/day). However, fetal skeletal variations were observed in rabbits at approximately 1,000 times the MRHDID (on an AUC basis at maternal inhaled or subcutaneous doses of 5,740 or 300 mcg/kg/day, respectively). The skeletal variations included decreased or absent ossification in cervical vertebral centrum and metacarpals. In a perinatal and postnatal developmental study in rats, dams received vilanterol during late gestation and the lactation periods at doses up to approximately 3,900 times the MRHDID (on a mcg/m² basis at maternal oral doses up to 10,000 mcg/kg/day). No evidence of effects in offspring development was observed.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information available on the presence of fluticasone furoate, umeclidinium, or vilanterol in human milk; the effects on the breastfed child; or the effects on milk production. Umeclidinium is present in rat milk (*see Data*). The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for TRELEGY ELLIPTA and any potential adverse effects on the breastfed child from fluticasone furoate, umeclidinium, or vilanterol or from the underlying maternal condition.

Data

Animal Data: Subcutaneous administration of umeclidinium to lactating rats at approximately 25 times the MRHDID resulted in a quantifiable level of umeclidinium in 2 of 54 pups, which may indicate transfer of umeclidinium in rat milk.

8.4 Pediatric Use

TRELEGY ELLIPTA is not indicated for use in children. The safety and efficacy in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Based on available data, no adjustment of the dosage of TRELEGY ELLIPTA in geriatric patients is necessary, but greater sensitivity in some older individuals cannot be ruled out.

In Trials 1 and 2 (coadministration trials), 189 subjects aged 65 years and older, of which 39 subjects were aged 75 years and older, were administered umeclidinium 62.5 mcg + fluticasone furoate/vilanterol 100 mcg/25 mcg. In Trial 3, 2,265 subjects aged 65 years and older, of which 565 subjects were aged 75 years and older, were administered TRELEGY ELLIPTA. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger subjects.

8.6 Hepatic Impairment

TRELEGY ELLIPTA has not been studied in subjects with hepatic impairment. Information on the individual components is provided below.

Fluticasone Furoate/Vilanterol

Fluticasone furoate systemic exposure increased by up to 3-fold in subjects with hepatic impairment compared with healthy subjects. Hepatic impairment had no effect on vilanterol systemic exposure. Monitor patients for corticosteroid-related side effects [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

Umeclidinium

Patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh score of 7-9) showed no relevant increases in C_{max} or AUC, nor did protein binding differ between subjects with moderate hepatic impairment and their healthy controls. Studies in subjects with severe hepatic impairment have not been performed [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

8.7 Renal Impairment

TRELEGY ELLIPTA has not been studied in subjects with renal impairment. Information on the individual components is provided below.

Fluticasone Furoate/Vilanterol

There were no significant increases in either fluticasone furoate or vilanterol exposure in subjects with severe renal impairment ($CrCl < 30$ mL/min) compared with healthy subjects. No dosage adjustment is required in patients with renal impairment [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].

Umeclidinium

Patients with severe renal impairment ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$) showed no relevant increases in C_{max} or AUC, nor did protein binding differ between subjects with severe renal impairment and their healthy controls. No dosage adjustment is required in patients with renal impairment [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

10 OVERDOSAGE

No human overdosage data has been reported for TRELEGY ELLIPTA.

TRELEGY ELLIPTA contains fluticasone furoate, umeclidinium, and vilanterol; therefore, the risks associated with overdosage for the individual components described below apply to TRELEGY ELLIPTA. Treatment of overdosage consists of discontinuation of TRELEGY ELLIPTA together with institution of appropriate symptomatic and/or supportive therapy. The judicious use of a cardioselective beta-receptor blocker may be considered, bearing in mind that such medicine can produce bronchospasm. Cardiac monitoring is recommended in cases of overdosage.

10.1 Fluticasone Furoate

Because of low systemic bioavailability (15.2%) and an absence of acute drug-related systemic findings in clinical trials, overdosage of fluticasone furoate is unlikely to require any treatment other than observation. If used at excessive doses for prolonged periods, systemic effects such as hypercorticism may occur [see *Warnings and Precautions (5.8)*].

Single- and repeat-dose trials of fluticasone furoate at doses of 50 to 4,000 mcg have been studied in human subjects. Decreases in mean serum cortisol were observed at dosages of 500 mcg or higher given once daily for 14 days.

10.2 Umeclidinium

High doses of umeclidinium may lead to anticholinergic signs and symptoms. However, there were no systemic anticholinergic adverse effects following a once-daily inhaled dose of up to 1,000 mcg of umeclidinium (16 times the maximum recommended daily dose) for 14 days in subjects with COPD.

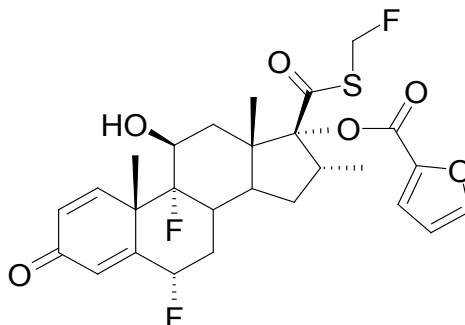
10.3 Vilanterol

The expected signs and symptoms with overdosage of vilanterol are those of excessive beta-adrenergic stimulation and/or occurrence or exaggeration of any of the signs and symptoms of beta-adrenergic stimulation (e.g., seizures, angina, hypertension or hypotension, tachycardia with rates up to 200 beats/min, arrhythmias, nervousness, headache, tremor, muscle cramps, dry mouth, palpitation, nausea, dizziness, fatigue, malaise, insomnia, hyperglycemia, hypokalemia, metabolic acidosis). As with all inhaled sympathomimetic medicines, cardiac arrest and even death may be associated with an overdose of vilanterol.

11 DESCRIPTION

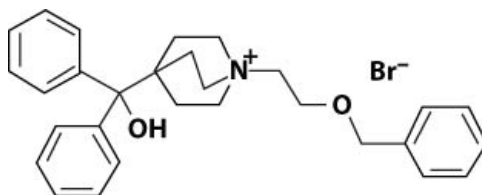
TRELEGY ELLIPTA is an inhalation powder drug product for delivery of a combination of fluticasone furoate (an ICS), umeclidinium (an anticholinergic), and vilanterol (a LABA) to patients by oral inhalation.

Fluticasone furoate, a synthetic trifluorinated corticosteroid, has the chemical name (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-17-[[[(fluoro-methyl)thio]carbonyl]-11-hydroxy-16-methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17-yl 2-furancarboxylate and the following chemical structure:



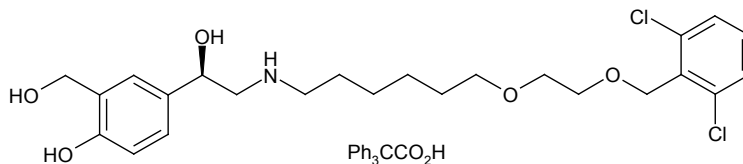
Fluticasone furoate is a white powder with a molecular weight of 538.6, and the empirical formula is C₂₇H₂₉F₃O₆S. It is practically insoluble in water.

Umeclidinium bromide has the chemical name 1-[2-(benzyloxy)ethyl]-4-(hydroxydiphenylmethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide and the following chemical structure:



Umeclidinium bromide is a white powder with a molecular weight of 508.5, and the empirical formula is C₂₉H₃₄NO₂•Br (as a quaternary ammonium bromide compound). It is slightly soluble in water.

Vilanterol trifenate has the chemical name triphenylacetic acid-4-{(1R)-2-[(6-{2-[2,6-dichlorobenzyl)oxy]ethoxy}hexyl)amino]-1-hydroxyethyl}-2-(hydroxymethyl)phenol (1:1) and the following chemical structure:



Vilanterol trifenate is a white powder with a molecular weight of 774.8, and the empirical formula is C₂₄H₃₃Cl₂NO₅•C₂₀H₁₆O₂. It is practically insoluble in water.

TRELEGY ELLIPTA is a light grey and beige plastic inhaler containing 2 foil blister strips. Each blister on one strip contains a white powder mix of micronized fluticasone furoate (100 mcg) and lactose monohydrate (12.3 mg) and each blister on the other strip contains a white powder blend of micronized umeclidinium bromide (74.2 mcg equivalent to 62.5 mcg of umeclidinium), micronized vilanterol trifenate (40 mcg equivalent to 25 mcg of vilanterol), magnesium stearate (75 mcg), and lactose monohydrate (12.3 mg). The lactose monohydrate contains milk proteins. After the inhaler is activated, the powder within both blisters is exposed and ready for dispersion into the airstream created by the patient inhaling through the mouthpiece.

Comparative in vitro data for drug delivery and aerodynamic particle size distribution of the delivered drugs fluticasone furoate, umeclidinium, and vilanterol demonstrated that there were no pharmaceutical interactions and each drug was delivered in a comparable manner whether administered via a single ELLIPTA inhaler or from separate inhalers.

Under standardized in vitro test conditions, TRELEGY ELLIPTA delivers 92, 55, and 22 mcg of fluticasone furoate, umeclidinium, and vilanterol, respectively, per dose when tested at a flow rate of 60 L/min for 4 seconds.

In adult subjects with very severe COPD (FEV_1/FVC [forced vital capacity] <70% and FEV_1 <30% predicted), mean peak inspiratory flow through the ELLIPTA inhaler was 65.8 L/min (range: 43.5 to 94.1 L/min). The actual amount of drug delivered to the lung will depend on patient factors, such as inspiratory flow profile.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

TRELEGY ELLIPTA

TRELEGY ELLIPTA contains fluticasone furoate, umeclidinium, and vilanterol. The mechanisms of action described below for the individual components apply to TRELEGY ELLIPTA. These drugs represent 3 different classes of medications (an ICS, an anticholinergic, and a LABA), each having different effects on clinical and physiological indices.

Fluticasone Furoate

Fluticasone furoate is a synthetic trifluorinated corticosteroid with anti-inflammatory activity. Fluticasone furoate has been shown in vitro to exhibit a binding affinity for the human glucocorticoid receptor that is approximately 29.9 times that of dexamethasone and 1.7 times that of fluticasone propionate. The clinical relevance of these findings is unknown.

The precise mechanism through which fluticasone furoate affects COPD symptoms is not known. Inflammation is an important component in the pathogenesis of COPD. Corticosteroids have been shown to have a wide range of actions on multiple cell types (e.g., mast cells, eosinophils, neutrophils, macrophages, lymphocytes) and mediators (e.g., histamine, eicosanoids,

leukotrienes, cytokines) involved in inflammation. Specific effects of fluticasone furoate demonstrated in in vitro and in vivo models included activation of the glucocorticoid response element, inhibition of pro-inflammatory transcription factors such as NFkB, and inhibition of antigen-induced lung eosinophilia in sensitized rats. These anti-inflammatory actions of corticosteroids may contribute to their efficacy.

Umeclidinium

Umeclidinium is a long-acting muscarinic antagonist, which is often referred to as an anticholinergic. It has similar affinity to the subtypes of muscarinic receptors M1 to M5. In the airways, it exhibits pharmacological effects through inhibition of M3 receptor at the smooth muscle leading to bronchodilation. The competitive and reversible nature of antagonism was shown with human and animal origin receptors and isolated organ preparations. In preclinical in vitro as well as in vivo studies, prevention of methacholine- and acetylcholine-induced bronchoconstrictive effects was dose-dependent and lasted longer than 24 hours. The clinical relevance of these findings is unknown. The bronchodilation following inhalation of umeclidinium is predominantly a site-specific effect.

Vilanterol

Vilanterol is a LABA. In vitro tests have shown the functional selectivity of vilanterol was similar to salmeterol. The clinical relevance of this in vitro finding is unknown.

Although beta₂-receptors are the predominant adrenergic receptors in bronchial smooth muscle and beta₁-receptors are the predominant receptors in the heart, there are also beta₂-receptors in the human heart comprising 10% to 50% of the total beta-adrenergic receptors. The precise function of these receptors has not been established, but they raise the possibility that even highly selective beta₂-agonists may have cardiac effects.

The pharmacologic effects of beta₂-adrenergic agonist drugs, including vilanterol, are at least in part attributable to stimulation of intracellular adenyl cyclase, the enzyme that catalyzes the conversion of adenosine triphosphate (ATP) to cyclic-3',5'-adenosine monophosphate (cyclic AMP). Increased cyclic AMP levels cause relaxation of bronchial smooth muscle and inhibition of release of mediators of immediate hypersensitivity from cells, especially from mast cells.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiovascular Effects

The effect of umeclidinium/vilanterol on cardiac rhythm in subjects diagnosed with COPD was assessed using 24-hour Holter monitoring in 6- and 12-month trials: 53 subjects received umeclidinium/vilanterol 62.5 mcg/25 mcg, 281 subjects received umeclidinium/vilanterol 125 mcg/25 mcg, and 182 subjects received placebo. No clinically meaningful effects on cardiac rhythm were observed.

569 The cardiovascular effects from dual combinations of fluticasone furoate/vilanterol and
570 umeclidinium/vilanterol in healthy subjects are presented below.

571 Fluticasone Furoate/Vilanterol Combination

572 *Healthy Subjects:* QTc interval prolongation was studied in a double-blind, multiple-dose,
573 placebo- and positive-controlled crossover study in 85 healthy volunteers. The maximum mean
574 (95% upper confidence bound) difference in QTcF from placebo after baseline correction was
575 4.9 (7.5) milliseconds and 9.6 (12.2) milliseconds seen 30 minutes after dosing for fluticasone
576 furoate/vilanterol 200 mcg/25 mcg and fluticasone furoate/vilanterol 800 mcg/100 mcg,
577 respectively.

578 A dose-dependent increase in heart rate was also observed. The maximum mean (95% upper
579 confidence bound) difference in heart rate from placebo after baseline correction was
580 7.8 (9.4) beats/min and 17.1 (18.7) beats/min seen 10 minutes after dosing for fluticasone
581 furoate/vilanterol 200 mcg/25 mcg and fluticasone furoate/vilanterol 800 mcg/100 mcg
582 (8/4 times the recommended dosage), respectively.

583 Umeclidinium/Vilanterol Combination

584 *Healthy Subjects:* QTc interval prolongation was studied in a double-blind, multiple-dose,
585 placebo- and positive-controlled crossover trial in 86 healthy subjects. The maximum mean
586 (95% upper confidence bound) difference in QTcF from placebo after baseline correction was
587 4.6 (7.1) milliseconds and 8.2 (10.7) milliseconds for umeclidinium/vilanterol 125 mcg/25 mcg
588 and umeclidinium/vilanterol 500 mcg/100 mcg (8/4 times the recommended dosage),
589 respectively.

590 A dose-dependent increase in heart rate was also observed. The maximum mean (95% upper
591 confidence bound) difference in heart rate from placebo after baseline correction was
592 8.8 (10.5) beats/min and 20.5 (22.3) beats/min seen 10 minutes after dosing for
593 umeclidinium/vilanterol 125 mcg/25 mcg and umeclidinium/vilanterol 500 mcg/100 mcg,
594 respectively.

595 HPA Axis Effects

596 *Healthy Subjects:* Inhaled fluticasone furoate at repeat doses up to 400 mcg was not associated
597 with statistically significant decreases in serum or urinary cortisol in healthy subjects. Decreases
598 in serum and urine cortisol levels were observed at fluticasone furoate exposures several-fold
599 higher than exposures observed at the therapeutic dose.

600 *Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease:* In a trial with subjects with COPD,
601 treatment with fluticasone furoate (50, 100, or 200 mcg)/vilanterol 25 mcg, vilanterol 25 mcg, or
602 fluticasone furoate (100 or 200 mcg) for 6 months did not affect 24-hour urinary cortisol
603 excretion. A separate trial with subjects with COPD demonstrated no effects on serum cortisol
604 after 28 days of treatment with fluticasone furoate (50, 100, or 200 mcg)/vilanterol 25 mcg.

12.3 Pharmacokinetics

Linear pharmacokinetics was observed for fluticasone furoate (200 to 800 mcg), umeclidinium (62.5 to 500 mcg), and vilanterol (25 to 100 mcg). The pharmacokinetics of fluticasone furoate, umeclidinium, and vilanterol from TRELEGY ELLIPTA are comparable to the pharmacokinetics of fluticasone furoate, umeclidinium, and vilanterol when administered as fluticasone furoate/vilanterol or umeclidinium/vilanterol. Additionally, the systemic drug levels of fluticasone furoate, umeclidinium, and vilanterol following administration of TRELEGY ELLIPTA in subjects with COPD (N = 74) were within the range of those observed following administration of the fluticasone furoate/vilanterol and umeclidinium/vilanterol dual combinations and after administration of fluticasone furoate, umeclidinium, and vilanterol as monotherapy. The pharmacokinetics of the individual components of TRELEGY ELLIPTA are presented below (Figures 1, 2, and 3). Plasma levels of fluticasone furoate, umeclidinium, and vilanterol may not predict therapeutic effect.

Absorption

Fluticasone Furoate: Following inhaled administration of fluticasone furoate, C_{max} occurred within 0.5 to 1 hours. Absolute bioavailability of fluticasone furoate when administered by inhalation was 15.2%, primarily due to absorption of the inhaled portion of the dose delivered to the lung. Oral bioavailability from the swallowed portion of the dose is low (approximately 1.3%) due to extensive first-pass metabolism. Following repeat dosing of inhaled fluticasone furoate, steady state was achieved within 6 days with up to 2.6-fold accumulation.

Umeclidinium: Following inhaled administration of umeclidinium in healthy subjects, C_{max} occurred at 5 to 15 minutes. Umeclidinium is mostly absorbed from the lung after inhaled doses with minimum contribution from oral absorption. Following repeat dosing of inhaled umeclidinium, steady state was achieved within 14 days with up to 1.8-fold accumulation.

Vilanterol: Following inhaled administration of vilanterol in healthy subjects, C_{max} occurred at 5 to 15 minutes. Vilanterol is mostly absorbed from the lung after inhaled doses with negligible contribution from oral absorption. Following repeat dosing of inhaled vilanterol, steady state was achieved within 14 days with up to 1.7-fold accumulation.

Distribution

Fluticasone Furoate: Following intravenous administration to healthy subjects, the mean volume of distribution at steady state was 661 L. Binding of fluticasone furoate to human plasma proteins was high (>99%).

Umeclidinium: Following intravenous administration to healthy subjects, the mean volume of distribution was 86 L. In vitro plasma protein binding in human plasma was on average 89%.

Vilanterol: Following intravenous administration to healthy subjects, the mean volume of distribution at steady state was 165 L. In vitro plasma protein binding in human plasma was on average 94%.

642 Metabolism

643 *Fluticasone Furoate*: Fluticasone furoate is cleared from systemic circulation principally by
644 hepatic metabolism via CYP3A4 to metabolites with significantly reduced corticosteroid activity.
645 There was no in vivo evidence for cleavage of the furoate moiety resulting in the formation of
646 fluticasone.

647 *Umeclidinium*: In vitro data showed that umeclidinium is primarily metabolized by the enzyme
648 cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) and is a substrate for the P-glycoprotein (P-gp) transporter.
649 The primary metabolic routes for umeclidinium are oxidative (hydroxylation, O-dealkylation)
650 followed by conjugation (e.g., glucuronidation), resulting in a range of metabolites with either
651 reduced pharmacological activity or for which the pharmacological activity has not been
652 established. Systemic exposure to the metabolites is low.

653 *Vilanterol*: In vitro data showed that vilanterol is metabolized principally by CYP3A4 and is a
654 substrate for the P-gp transporter. Vilanterol is metabolized to a range of metabolites with
655 significantly reduced β_1 - and β_2 -agonist activity.

656 Elimination

657 *Fluticasone Furoate*: The plasma elimination half-life following repeat-dose inhaled
658 administration averaged 24 hours. Following intravenous dosing with radiolabeled fluticasone
659 furoate, mass balance showed 90% of the radiolabel in the feces and 2% in the urine. Following
660 oral dosing, radiolabel recovered in feces was 101% of the total dose and that in urine was
661 approximately 1% of the total dose.

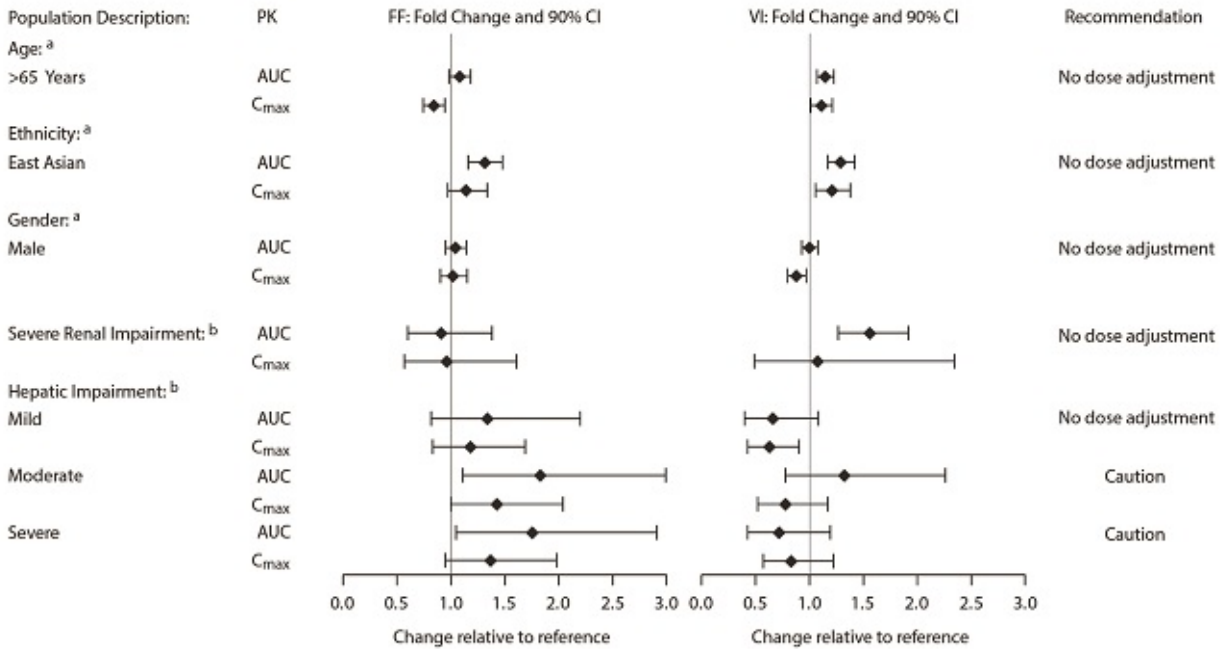
662 *Umeclidinium*: The effective half-life after once-daily oral dosing is 11 hours. Following
663 intravenous dosing with radiolabeled umeclidinium, mass balance showed 58% of the radiolabel
664 in the feces and 22% in the urine. The excretion of the drug-related material in the feces
665 following intravenous dosing indicated elimination in the bile. Following oral dosing to healthy
666 male subjects, radiolabel recovered in feces was 92% of the total dose and that in urine was <1%
667 of the total dose, suggesting negligible oral absorption.

668 *Vilanterol*: The effective half-life for vilanterol, as determined from inhalation administration of
669 multiple doses, is 11 hours. Following oral administration of radiolabeled vilanterol, mass
670 balance showed 70% of the radiolabel in the urine and 30% in the feces.

671 Specific Populations

672 The effects of intrinsic and extrinsic factors on the pharmacokinetics of fluticasone furoate,
673 umeclidinium, and vilanterol are shown in Figures 1, 2, and 3.

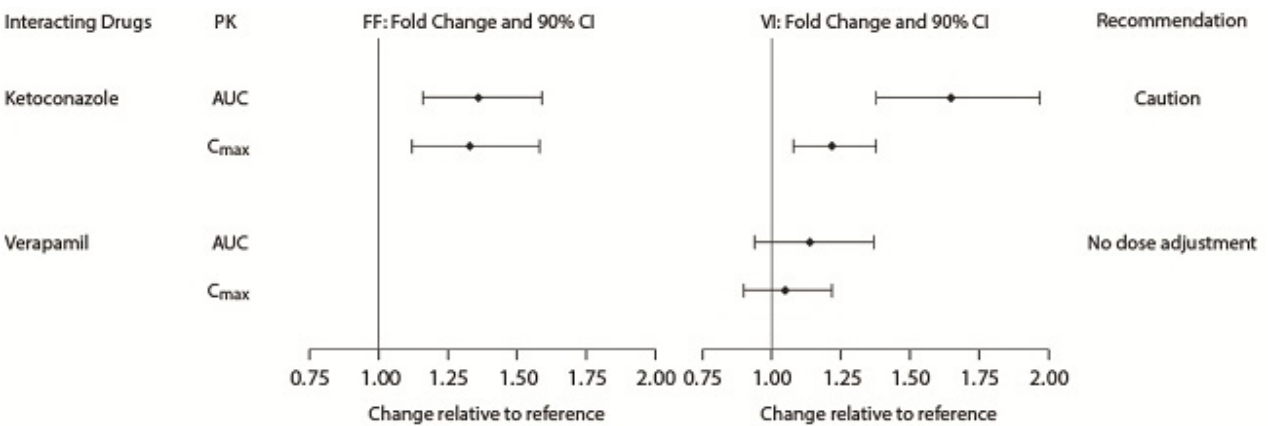
Figure 1. Impact of Intrinsic Factors on the Pharmacokinetics (PK) of Fluticasone Furoate (FF) and Vilanterol (VI) Following Administration as Fluticasone Furoate/Vilanterol Combination



^a Age, gender, and ethnicity comparison for fluticasone furoate/vilanterol 100 mcg/25 mcg in subjects with COPD.

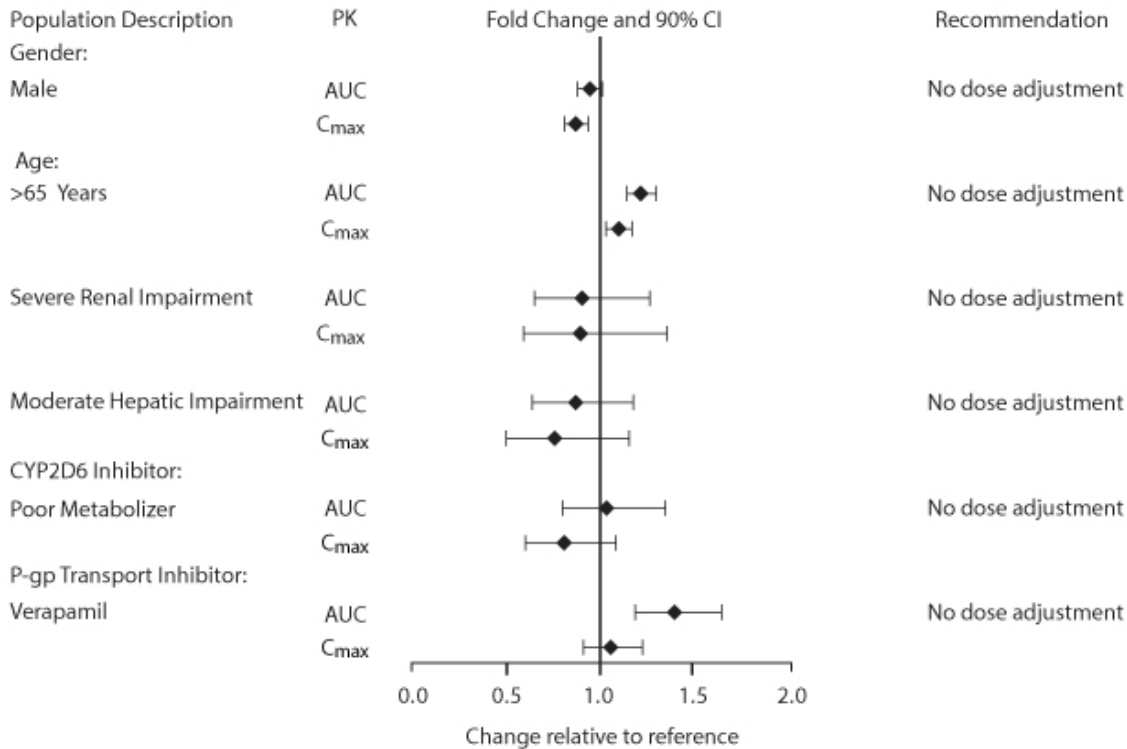
^b Renal groups (fluticasone furoate/vilanterol 200 mcg/25 mcg) and hepatic groups (fluticasone furoate/vilanterol 200 mcg/25 mcg or fluticasone furoate/vilanterol 100 mcg/12.5 mcg).

Figure 2. Impact of Coadministered Drugs^a on the Pharmacokinetics (PK) of Fluticasone Furoate (FF) and Vilanterol (VI) Following Administration as Fluticasone Furoate/Vilanterol Combination or Vilanterol Coadministered with Umeclidinium



^a Compared with placebo group.

Figure 3. Impact of Intrinsic and Extrinsic Factors on the Systemic Exposure of Umeclidinium



Racial or Ethnic Groups: Systemic exposure [AUC₍₀₋₂₄₎] to inhaled fluticasone furoate 200 mcg was 27% to 49% higher in healthy subjects of Japanese, Korean, and Chinese heritage compared with white subjects. Similar differences were observed for subjects with COPD. However, there is no evidence that this higher exposure to fluticasone furoate results in clinically relevant effects on urinary cortisol excretion or on efficacy in these racial groups. There was no effect of race on the pharmacokinetics of vilanterol in subjects with COPD (Figure 1).

Patients with Hepatic Impairment: Fluticasone Furoate: Following repeat dosing of fluticasone furoate/vilanterol 200 mcg/25 mcg (100 mcg/12.5 mcg in the severe impairment group) for 7 days, there was an increase of 34%, 83%, and 75% in fluticasone furoate systemic exposure (AUC) in subjects with mild, moderate, and severe hepatic impairment, respectively, compared with healthy subjects (Figure 1).

In subjects with moderate hepatic impairment receiving fluticasone furoate/vilanterol 200 mcg/25 mcg, mean serum cortisol (0 to 24 hours) was reduced by 34% (90% CI: 11%, 51%) compared with healthy subjects. In subjects with severe hepatic impairment receiving fluticasone furoate/vilanterol 100 mcg/12.5 mcg, mean serum cortisol (0 to 24 hours) was increased by 14% (90% CI: -16%, 55%) compared with healthy subjects. Patients with moderate to severe hepatic disease should be closely monitored.

Umeclidinium: The impact of hepatic impairment on the pharmacokinetics of umeclidinium has been evaluated in subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh score of 7-9). There was no evidence of an increase in systemic exposure to umeclidinium ($C_{\max}$ and AUC) (Figure 3). There was no evidence of altered protein binding in subjects with moderate hepatic impairment compared with healthy subjects. TRELEGY ELLIPTA has not been evaluated in subjects with severe hepatic impairment.

Vilanterol: Hepatic impairment had no effect on vilanterol systemic exposure [$C_{\max}$ and AUC₍₀₋₂₄₎ on Day 7] following repeat-dose administration of fluticasone furoate/vilanterol 200 mcg/25 mcg (100 mcg/12.5 mcg in the severe impairment group) for 7 days (Figure 1).

There were no additional clinically relevant effects of the fluticasone furoate/vilanterol combinations on heart rate or serum potassium in subjects with mild or moderate hepatic impairment (vilanterol 25 mcg combination) or with severe hepatic impairment (vilanterol 12.5 mcg combination) compared with healthy subjects.

Patients with Renal Impairment: Fluticasone Furoate: Systemic exposure was not increased in subjects with severe renal impairment compared with healthy subjects (Figure 1). There was no evidence of greater corticosteroid class-related systemic effects (assessed by serum cortisol) in subjects with severe renal impairment compared with healthy subjects.

Umeclidinium: The pharmacokinetics of umeclidinium has been evaluated in subjects with severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min). There was no evidence of an increase in systemic exposure to umeclidinium ($C_{\max}$ and AUC) (Figure 3). There was no evidence of altered protein binding in subjects with severe renal impairment compared with healthy subjects.

Vilanterol: Systemic exposure [AUC₍₀₋₂₄₎] was 56% higher in subjects with severe renal impairment compared with healthy subjects (Figure 1). There was no evidence of greater beta-agonist class-related systemic effects (assessed by heart rate and serum potassium) in subjects with severe renal impairment compared with healthy subjects.

Drug Interaction Studies

No drug-drug interaction studies have been conducted with TRELEGY ELLIPTA. The information below is from drug-drug interaction studies conducted with umeclidinium, fluticasone furoate/vilanterol, or umeclidinium/vilanterol. The potential for fluticasone furoate, umeclidinium, and vilanterol to inhibit or induce metabolic enzymes and transporter systems is negligible at low inhalation doses.

Inhibitors of Cytochrome P450 3A4: The exposure (AUC) of fluticasone furoate and vilanterol were 36% and 65% higher, respectively, when coadministered with ketoconazole 400 mg compared with placebo (Figure 2). The increase in fluticasone furoate exposure was associated with a 27% reduction in weighted mean serum cortisol (0 to 24 hours). The increase in vilanterol

exposure was not associated with an increase in beta-agonist-related systemic effects on heart rate or blood potassium.

Cytochrome P450 2D6: In vitro metabolism of umeclidinium is mediated primarily by CYP2D6. However, no clinically meaningful difference in systemic exposure to umeclidinium (500 mcg) (8 times the approved dose) was observed following repeat daily inhaled dosing to normal (ultra-rapid, extensive, and intermediate metabolizers) and CYP2D6 poor metabolizer subjects.

Inhibitors of P-glycoprotein: Fluticasone furoate, umeclidinium, and vilanterol are substrates of P-gp. Coadministration of repeat-dose (240 mg once daily) verapamil (a moderate CYP3A4 inhibitor and a P-gp inhibitor) did not affect the vilanterol C_{max} or AUC in healthy subjects (Figure 2). Drug interaction trials with a specific P-gp inhibitor and fluticasone furoate have not been conducted. The effect of the moderate P-gp transporter inhibitor verapamil (240 mg once daily) on the steady-state pharmacokinetics of umeclidinium was assessed in healthy subjects. No effect on umeclidinium C_{max} was observed; however, an approximately 1.4-fold increase in umeclidinium AUC was observed (Figure 3).

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

TRELEGY ELLIPTA

No studies of carcinogenicity, mutagenicity, or impairment of fertility were conducted with TRELEGY ELLIPTA; however, studies are available for the individual components, fluticasone furoate, umeclidinium, and vilanterol, as described below.

Fluticasone Furoate

Fluticasone furoate produced no treatment-related increases in the incidence of tumors in 2-year inhalation studies in rats and mice at inhaled doses up to 9 and 19 mcg/kg/day, respectively (both approximately equal to the MRHDID for adults on a mcg/m² basis).

Fluticasone furoate did not induce gene mutation in bacteria or chromosomal damage in a mammalian cell mutation test in mouse lymphoma L5178Y cells in vitro. There was also no evidence of genotoxicity in the in vivo micronucleus test in rats.

No evidence of impairment of fertility was observed in male and female rats at inhaled fluticasone furoate doses up to 29 and 91 mcg/kg/day, respectively (approximately 8 and 21 times, respectively, the MRHDID for adults on an AUC basis).

Umeclidinium

Umeclidinium produced no treatment-related increases in the incidence of tumors in 2-year inhalation studies in rats and mice at inhaled doses up to 137 and 295/200 mcg/kg/day (male/female), respectively (approximately 20 and 25/20 times the MRHDID for adults on an AUC basis, respectively).

778 Umeclidinium tested negative in the following genotoxicity assays: the in vitro Ames assay, in
779 vitro mouse lymphoma assay, and in vivo rat bone marrow micronucleus assay.

780 No evidence of impairment of fertility was observed in male and female rats at subcutaneous
781 doses up to 180 mcg/kg/day and at inhaled doses up to 294 mcg/kg/day, respectively
782 (approximately 100 and 50 times, respectively, the MRHDID for adults on an AUC basis).

783 Vilanterol

784 In a 2-year carcinogenicity study in mice, vilanterol caused a statistically significant increase in
785 ovarian tubulostromal adenomas in females at an inhaled dose of 29,500 mcg/kg/day
786 (approximately 8,750 times the MRHDID for adults on an AUC basis). No increase in tumors
787 was seen at an inhaled dose of 615 mcg/kg/day (approximately 530 times the MRHDID for
788 adults on an AUC basis).

789 In a 2-year carcinogenicity study in rats, vilanterol caused statistically significant increases in
790 mesovarian leiomyomas in females and shortening of the latency of pituitary tumors at inhaled
791 doses greater than or equal to 84.4 mcg/kg/day (greater than or equal to approximately 45 times
792 the MRHDID for adults on an AUC basis). No tumors were seen at an inhalation dose of
793 10.5 mcg/kg/day (approximately 2 times the MRHDID for adults on an AUC basis).

794 These tumor findings in rodents are similar to those reported previously for other beta-adrenergic
795 agonist drugs. The relevance of these findings to human use is unknown.

796 Vilanterol tested negative in the following genotoxicity assays: the in vitro Ames assay, in vivo
797 rat bone marrow micronucleus assay, in vivo rat unscheduled DNA synthesis (UDS) assay, and
798 in vitro Syrian hamster embryo (SHE) cell assay. Vilanterol tested equivocal in the in vitro
799 mouse lymphoma assay.

800 No evidence of impairment of fertility was observed in male and female rats at inhaled vilanterol
801 doses up to 31,500 and 37,100 mcg/kg/day, respectively (both approximately 5,490 times the
802 MRHDID based on AUC).

803 **14 CLINICAL STUDIES**

804 The clinical efficacy of TRELEGY ELLIPTA has been evaluated in 3 clinical trials: Trial 1
805 (NCT #01957163), Trial 2 (NCT #02119286), and Trial 3 (NCT #02164513).

806 Trials 1 and 2 were multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, 12-week treatment
807 trials. Across both trials, a total of 412 subjects received coadministration of umeclidinium
808 62.5 mcg + fluticasone furoate/vilanterol 100 mcg/25 mcg, the components of TRELEGY
809 ELLIPTA. Comparative in vitro data provide support for reliance on coadministration studies
810 with umeclidinium 62.5 mcg + fluticasone furoate/vilanterol 100 mcg/25 mcg [see *Description*
811 (11)].

812 The population demographics for Trials 1 and 2 were: mean age of 64 years, 92% white, 66%
813 male, and an average smoking history of 48 pack-years, with 50% identified as current smokers.

At screening, the mean postbronchodilator percent predicted FEV₁ was 46% (range: 14% to 76%), the mean postbronchodilator FEV₁/FVC ratio was 0.48 (range: 0.21 to 0.70), and the mean percent reversibility was 13% (range: -24% to 86%).

Trial 3 was a randomized, multicenter, double-blind, parallel-group, 52-week treatment trial comparing the clinical efficacy of TRELEGY ELLIPTA with the fixed-dose combinations of fluticasone furoate/vilanterol 100 mcg/25 mcg and umeclidinium/vilanterol 62.5 mcg/25 mcg. A total of 10,355 subjects with COPD with a history of 1 or more moderate or severe exacerbations in the prior 12 months were randomized (2:2:1) to receive TRELEGY ELLIPTA, fluticasone furoate/vilanterol, or umeclidinium/vilanterol administered once daily.

The population demographics across all treatments were: mean age of 65 years, 77% white, 66% male, and an average smoking history of 46.6 pack-years, with 35% identified as current smokers. At study entry, the most common COPD medications were ICS + anticholinergic + LABA (34%), ICS + LABA (26%), anticholinergic + LABA (8%), and anticholinergic (7%); the mean postbronchodilator percent predicted FEV₁ was 46% (SD: 15%), the mean postbronchodilator FEV₁/FVC ratio was 0.47 (SD: 0.12), and the mean percent reversibility was 10% (range: -59% to 125%).

Lung Function: In Trials 1 and 2, the primary endpoint was change from baseline in trough (predose) FEV₁ at Day 85 (defined as the mean of the FEV₁ values obtained at 23 and 24 hours after the previous dose on Day 84). For both trials, umeclidinium + fluticasone furoate/vilanterol demonstrated a statistically significant increase relative to placebo + fluticasone furoate/vilanterol (Table 2); similar results were demonstrated for the secondary endpoint of the weighted mean FEV₁ (0 to 6 hours postdose) on Day 84 (Table 2).

Table 2. Least Squares (LS) Mean Change from Baseline in Trough FEV₁ and Weighted Mean FEV₁ (0-6 h) at Week 12 (Days 84/85)

Treatment	n	Trough FEV ₁ (mL) ^a	Weighted Mean FEV ₁ (0-6 h) (mL) ^b
		Difference from Placebo + FF/VI ^c (95% CI)	Difference from Placebo + FF/VI ^c (95% CI)
Trial 1 UMEC + FF/VI	206	124 (93, 154)	153 (118, 187)
Trial 2 UMEC + FF/VI	206	122 (91, 152)	147 (114, 179)

FEV₁ = Forced Expiratory Volume in 1 Second; FF/VI = Fluticasone Furoate/Vilanterol 100 mcg/25 mcg; UMEC = Umeclidinium 62.5 mcg.

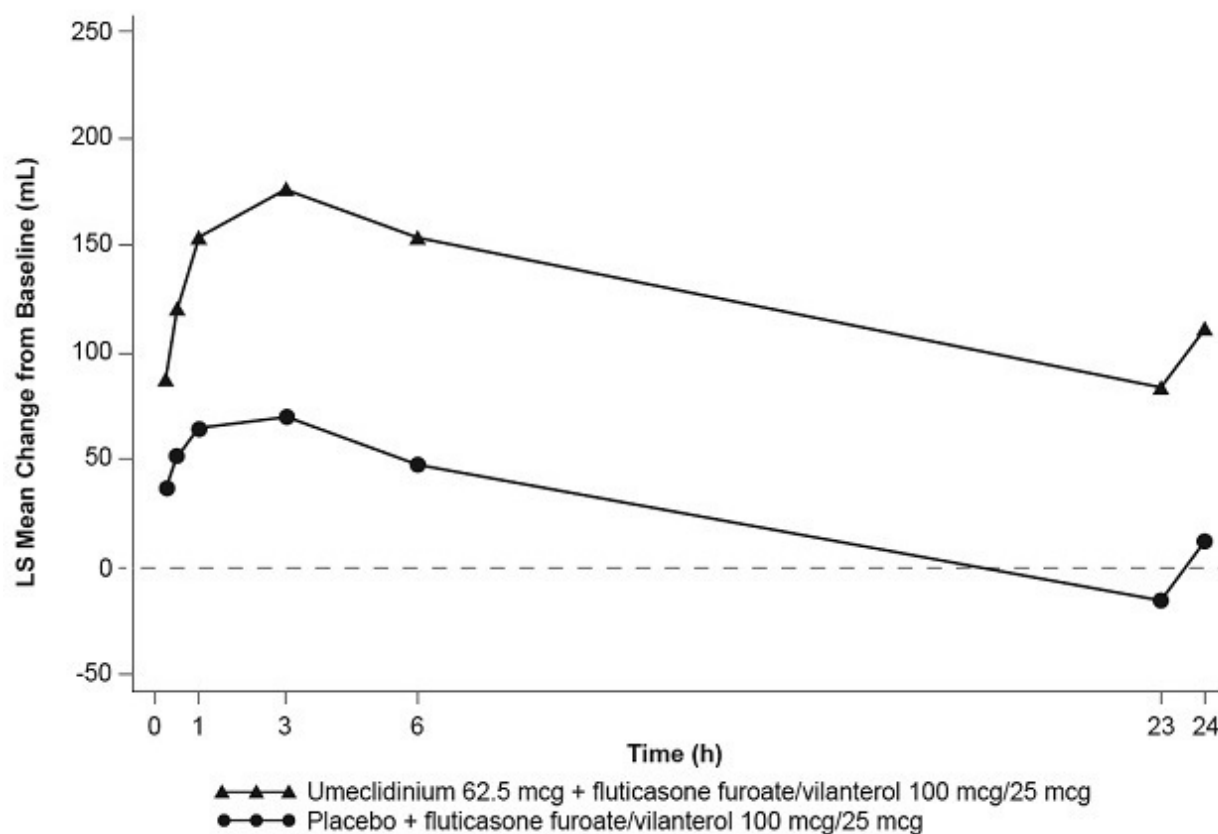
^a At Day 85.

^b At Day 84.

842 ° For Placebo + FF/VI: Trial 1, n = 206; Trial 2, n = 206.

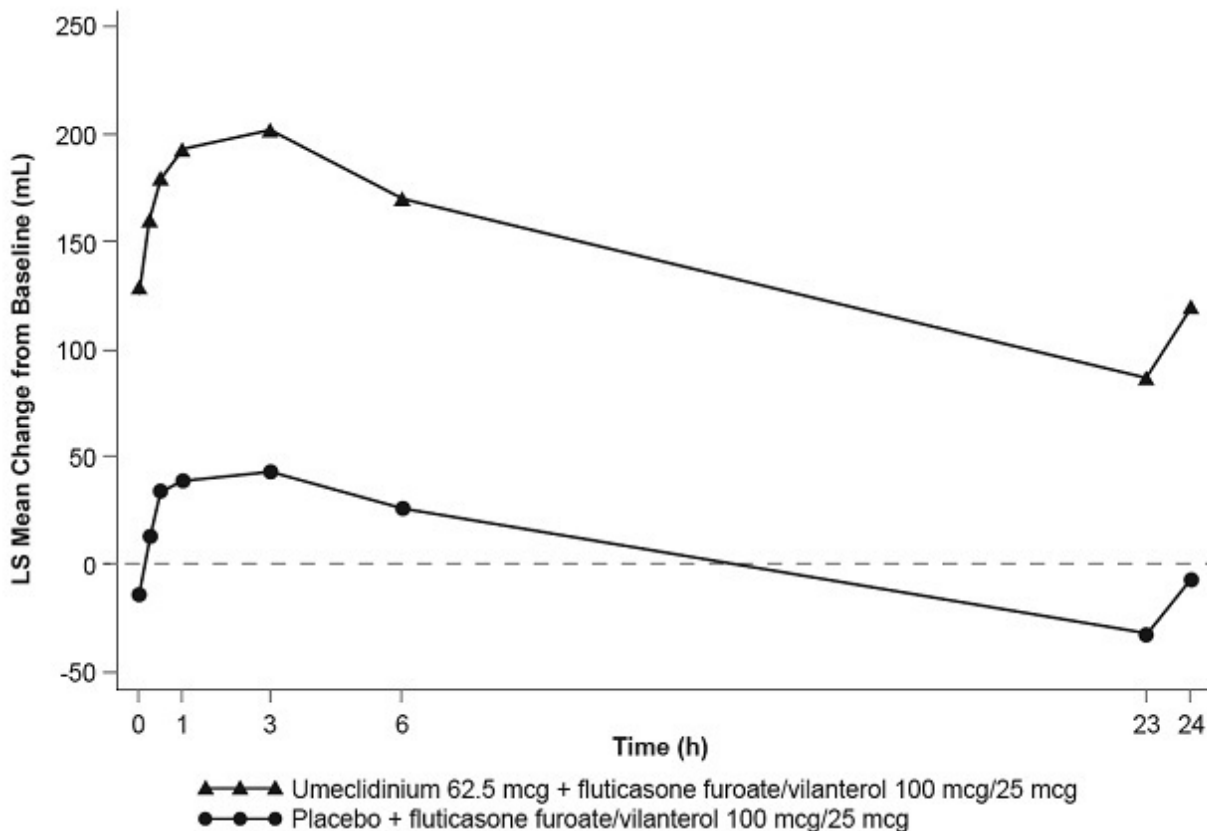
843 Greater LS mean changes from baseline in FEV₁ over time were demonstrated for the
844 umecclidinium + fluticasone furoate/vilanterol treatment group compared with the placebo +
845 fluticasone furoate/vilanterol treatment group starting at 15 minutes postdose on Day 1. For
846 Trial 1, LS mean changes in FEV₁ over time relative to baseline are displayed for Day 1 and Day
847 84 in Figures 4 and 5, respectively. Similar results were seen in Trial 2.

848 **Figure 4. Least Squares (LS) Mean Change from Baseline in Postdose Serial FEV₁ (mL)**
849 **on Day 1**



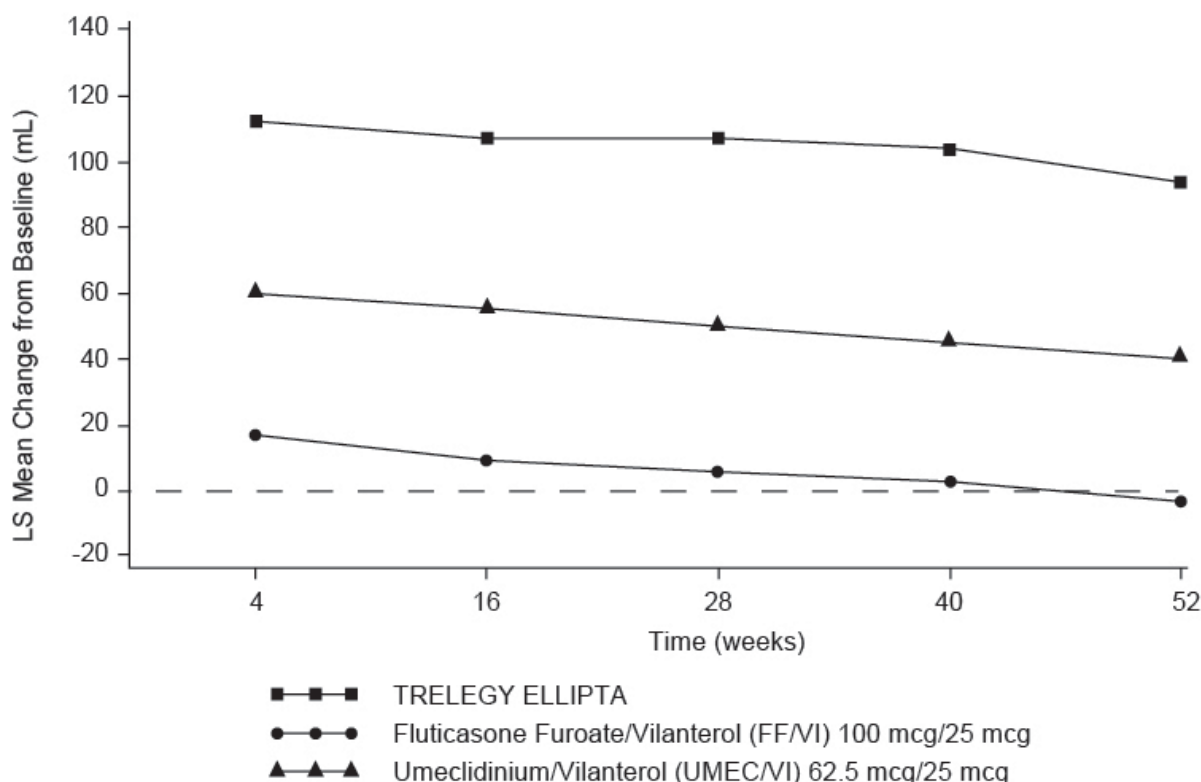
850

Figure 5. Least Squares (LS) Mean Change from Baseline in Postdose Serial FEV₁ (mL) on Day 84



In Trial 3, treatment with TRELEGY ELLIPTA demonstrated a statistically significant improvement in lung function (mean change from baseline trough FEV₁ at Week 52) compared with fluticasone furoate/vilanterol and umeclidinium/vilanterol. The mean change from baseline in trough (predose) FEV₁ at Week 52 was 97 mL for TRELEGY ELLIPTA compared with fluticasone furoate/vilanterol (95% CI: 85, 109; $P < 0.001$) and 54 mL for TRELEGY ELLIPTA compared with umeclidinium/vilanterol (95% CI: 39, 69; $P < 0.001$). The effects on lung function (mean change from baseline trough FEV₁) of TRELEGY ELLIPTA compared with fluticasone furoate/vilanterol and umeclidinium/vilanterol were observed at all timepoints over the course of the 52-week study (Figure 6).

863 **Figure 6. Least Squares (LS) Mean Change from Baseline in Trough FEV₁ (mL)**



864

865 *Exacerbations:* In Trial 3, the primary endpoint was annual rate of on-treatment moderate and
866 severe exacerbations in subjects treated with TRELEGY ELLIPTA compared with fluticasone
867 furoate/vilanterol and umeclidinium/vilanterol. Exacerbations were defined as worsening of 2 or
868 more major symptoms (dyspnea, sputum volume, and sputum purulence) or worsening of any 1
869 major symptom together with any 1 of the following minor symptoms: sore throat, colds (nasal
870 discharge and/or nasal congestion), fever without other cause, and increased cough or wheeze for
871 at least 2 consecutive days. Exacerbations were considered to be moderate severity if treatment
872 with systemic corticosteroids and/or antibiotics was required and were considered to be severe if
873 resulted in hospitalization or death.

874 Treatment with TRELEGY ELLIPTA statistically significantly reduced the on-treatment annual
875 rate of moderate/severe exacerbations by 15% compared with fluticasone furoate/vilanterol and
876 by 25% compared with umeclidinium/vilanterol (Table 3).

877 **Table 3. Moderate and Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations**

Treatment	n	Mean Annual Rate (exacerbations/year)	Rate Ratio vs. Comparator (95% CI)	% Reduction in Exacerbation Rate (95% CI)	P Value
TRELEGY ELLIPTA	4,145	0.91			
FF/VI	4,133	1.07	0.85 (0.80, 0.90)	15 (10, 20)	<i>P</i> <0.001
UMEC/VI	2,069	1.21	0.75 (0.70, 0.81)	25 (19, 30)	<i>P</i> <0.001

878 FF/VI = Fluticasone Furoate/Vilanterol 100 mcg/25 mcg; UMEC/VI = Umeclidinium/Vilanterol
879 62.5 mcg/25 mcg.

880 Treatment with TRELEGY ELLIPTA statistically significantly decreased the risk of a
881 moderate/severe exacerbation as measured by time to first exacerbation when compared with
882 fluticasone furoate/vilanterol (14.8%; 95% CI: 9.3, 19.9; *P*<0.001) and umeclidinium/vilanterol
883 (16.0%; 95% CI: 9.4, 22.1; *P*<0.001).

884 Treatment with TRELEGY ELLIPTA reduced the on-treatment annual rate of severe
885 exacerbations (i.e., requiring hospitalization or resulting in death) by 13% compared with
886 fluticasone furoate/vilanterol (95% CI: -1, 24; *P* = 0.064) which was not statistically significant.
887 Treatment with TRELEGY ELLIPTA statistically significantly reduced the on-treatment annual
888 rate of severe exacerbations by 34% compared with umeclidinium/vilanterol (95% CI: 22, 44;
889 *P*<0.001).

890 *Health-Related Quality of Life:* In all 3 trials, health-related quality of life was assessed using the
891 St. George's Respiratory Questionnaire for COPD patients (SGRQ-C), a disease-specific shorter
892 version derived from the original St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Results were
893 transformed to the SGRQ for reporting purposes. In Trial 1, the on-treatment responder rate at
894 Week 12 (response defined as a decrease in score from baseline of 4 or more) was 40% for
895 umeclidinium + fluticasone furoate/vilanterol vs. 35% for placebo + fluticasone furoate/vilanterol
896 (odds ratio 1.2; 95% CI: 0.8, 1.8). In Trial 2, the on-treatment responder rate at Week 12 was
897 35% for umeclidinium + fluticasone furoate/vilanterol vs. 21% for placebo + fluticasone
898 furoate/vilanterol (odds ratio 2.0; 95% CI: 1.3, 3.1). In Trial 3, the on-treatment responder rate at
899 Week 52 was statistically significantly greater for subjects treated with TRELEGY ELLIPTA
900 (42%) compared with fluticasone furoate/vilanterol (34%; odds ratio 1.41; 95% CI: 1.29, 1.55;
901 *P*<0.001) and compared with umeclidinium/vilanterol (34%; odds ratio 1.41; 95% CI: 1.26, 1.57;
902 *P*<0.001).

903 *Other Endpoints:* In Trials 1 and 2, subjects treated with umeclidinium + fluticasone
904 furoate/vilanterol on average used less rescue medication compared with subjects treated with
905 placebo + fluticasone furoate/vilanterol over Weeks 1 to 12. In Trial 3, subjects treated with

906 TRELEGY ELLIPTA on average used less rescue medication (mean number of uses per day and
907 percentage of rescue-free 24-hour periods) compared with subjects treated with fluticasone
908 furoate/vilanterol or umeclidinium/vilanterol over the course of the 52-week study.

909 **16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**

910 TRELEGY ELLIPTA is supplied as a disposable light grey and beige plastic inhaler containing 2
911 foil strips, each with 30 blisters (or 14 blisters for the institutional pack). One strip contains
912 fluticasone furoate (100 mcg per blister), and the other strip contains a blend of umeclidinium
913 and vilanterol (62.5 mcg and 25 mcg per blister, respectively). A blister from each strip is used to
914 create 1 dose. The inhaler is packaged within a moisture-protective foil tray with a desiccant and
915 a peelable lid in the following packs:

916 NDC 0173-0887-10 TRELEGY ELLIPTA 30 inhalations (60 blisters)

917 NDC 0173-0887-14 TRELEGY ELLIPTA 14 inhalations (28 blisters), institutional pack

918 Store at room temperature between 68°F and 77°F (20°C and 25°C); excursions permitted from
919 59°F to 86°F (15°C to 30°C) [See USP Controlled Room Temperature]. Store in a dry place
920 away from direct heat or sunlight. Keep out of reach of children.

921 TRELEGY ELLIPTA should be stored inside the unopened moisture-protective foil tray and
922 only removed from the tray immediately before initial use. Discard TRELEGY ELLIPTA 6
923 weeks after opening the foil tray or when the counter reads “0” (after all blisters have been used),
924 whichever comes first. The inhaler is not reusable. Do not attempt to take the inhaler apart.

925 **17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

926 Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and
927 Instructions for Use).

928 Not for Acute Symptoms

929 Inform patients that TRELEGY ELLIPTA is not meant to relieve acute symptoms of COPD and
930 extra doses should not be used for that purpose. Advise patients to treat acute symptoms with an
931 inhaled, short-acting beta₂-agonist such as albuterol. Provide patients with such medication and
932 instruct them in how it should be used.

933 Instruct patients to seek medical attention immediately if they experience any of the following:

- 934 • Decreasing effectiveness of inhaled, short-acting beta₂-agonists
- 935 • Need for more inhalations than usual of inhaled, short-acting beta₂-agonists
- 936 • Significant decrease in lung function as outlined by the physician

937 Tell patients they should not stop therapy with TRELEGY ELLIPTA without physician/provider
938 guidance since symptoms may recur after discontinuation.

939 Do Not Use Additional Long-acting Beta₂-agonists

940 Instruct patients not to use other LABA.

941 Local Effects

942 Inform patients that localized infections with *Candida albicans* occurred in the mouth and
943 pharynx in some patients. If oropharyngeal candidiasis develops, treat it with appropriate local or
944 systemic (i.e., oral) antifungal therapy while still continuing therapy with TRELEGY ELLIPTA,
945 but at times therapy with TRELEGY ELLIPTA may need to be temporarily interrupted under
946 close medical supervision. Advise patients to rinse the mouth with water without swallowing
947 after inhalation to help reduce the risk of thrush.

948 Pneumonia

949 Patients with COPD have a higher risk of pneumonia; instruct them to contact their healthcare
950 providers if they develop symptoms of pneumonia.

951 Immunosuppression

952 Warn patients who are on immunosuppressant doses of corticosteroids to avoid exposure to
953 chickenpox or measles and, if exposed, to consult their physicians without delay. Inform patients
954 of potential worsening of existing tuberculosis; fungal, bacterial, viral, or parasitic infections; or
955 ocular herpes simplex.

956 Hypercorticism and Adrenal Suppression

957 Advise patients that TRELEGY ELLIPTA may cause systemic corticosteroid effects of
958 hypercorticism and adrenal suppression. Additionally, inform patients that deaths due to adrenal
959 insufficiency have occurred during and after transfer from systemic corticosteroids. Patients
960 should taper slowly from systemic corticosteroids if transferring to TRELEGY ELLIPTA.

961 Paradoxical Bronchospasm

962 As with other inhaled medicines, TRELEGY ELLIPTA can cause paradoxical bronchospasm. If
963 paradoxical bronchospasm occurs, instruct patients to discontinue TRELEGY ELLIPTA and
964 contact their healthcare provider right away.

965 Hypersensitivity Reactions, including Anaphylaxis

966 Advise patients that hypersensitivity reactions (e.g., anaphylaxis, angioedema, rash, urticaria)
967 may occur after administration of TRELEGY ELLIPTA. Instruct patients to discontinue
968 TRELEGY ELLIPTA if such reactions occur. There have been reports of anaphylactic reactions
969 in patients with severe milk protein allergy after inhalation of other powder medications
970 containing lactose; therefore, patients with severe milk protein allergy should not use TRELEGY
971 ELLIPTA.

972 Reduction in Bone Mineral Density

973 Advise patients who are at an increased risk for decreased BMD that the use of corticosteroids
974 may pose an additional risk.

975 Glaucoma and Cataracts

976 Advise patients that long-term use of ICS may increase the risk of some eye problems (cataracts
977 or glaucoma); consider regular eye examinations.

978 Instruct patients to be alert for signs and symptoms of acute narrow-angle glaucoma (e.g., eye
979 pain or discomfort, blurred vision, visual halos or colored images in association with red eyes
980 from conjunctival congestion and corneal edema). Instruct patients to consult a physician
981 immediately if any of these signs or symptoms develop.

982 Worsening of Urinary Retention

983 Instruct patients to be alert for signs and symptoms of urinary retention (e.g., difficulty passing
984 urine, painful urination). Instruct patients to consult a physician immediately if any of these signs
985 or symptoms develop.

986 Risks Associated with Beta-agonist Therapy

987 Inform patients of adverse effects associated with beta₂-agonists, such as palpitations, chest pain,
988 rapid heart rate, tremor, or nervousness.

989

990 Trademarks are owned by or licensed to the GSK group of companies.

991 TRELEGY ELLIPTA was developed in collaboration with Innoviva.

992 INNOVIVA



993

994 GlaxoSmithKline

995 Research Triangle Park, NC 27709

996

997 ©2019 GSK group of companies or its licensor.

998

999 TRL:4PI

1000

添付文書の重要点（ハイライト）

これらの重要点（ハイライト）には、テリルジーエリプタの安全かつ有効な使用に必要なすべての情報は盛り込まれていない。テリルジーエリプタの添付文書（全文）を参照すること。

テリルジーエリプタ（フルチカゾンフランカルボン酸エステル、ウメクリジニウム及びビランテロールの吸入用散剤）、経口吸入用米国における初回承認：2017年

----- 主な改訂箇所 -----

警告	削除	4/2018
効能・効果		
警告及び使用上の注意 深刻な喘息関連作用 - 入院、挿管、死亡(5.1)	4/2018	
警告及び使用上の注意 肺炎(5.5)	4/2018	
警告及び使用上の注意、心血管作用(5.12)	4/2018	
警告及び使用上の注意、緑内障と白内障、閉塞隅角緑内障の悪化(5.14)	1/2019	

----- 効能・効果 -----

本剤は、吸入コルチコステロイド剤（ICS）であるフルチカゾンフランカルボン酸エステル、抗コリン薬であるウメクリジニウム、及び長時間作用性 β_2 アドレナリン受容体刺激薬（LABA）であるビランテロールの配合剤である。慢性閉塞性肺疾患（COPD）を有する患者の気道閉塞に対する、1日1回の長期維持療法を適応とする。本剤は増悪歴を有する患者に対するCOPDの増悪軽減も適応とする。（1項）

重要な使用上の制限：本剤は、急性気管支炎の緩和又は喘息の治療を適応としない。（1, 5.2項）

----- 用法・用量 -----

- 経口吸入投与のみ。（2項）
- COPDの維持療法：本剤を1日1回1吸入する。（2項）

----- 剤形及び含量 -----

吸入用散剤：インヘラーは、口腔内吸入用散剤を含有するホイブルリスターストリップを2枚内包する。一方のストリップは、ブリスター1個あたりフルチカゾンフランカルボン酸エステルを100 μ g含有し、もう一方のストリップは、ブリスター1個あたりウメクリジニウムを62.5 μ g及びビランテロールを25 μ g含有する。（3項）

----- 禁忌 -----

乳蛋白又は本剤の成分に対する重度の過敏症。（4項）

----- 警告及び使用上の注意 -----

- LABA単剤投与は重篤な喘息関連イベントのリスクを増大させる。（5.1項）
- 本剤の投与を、COPDの急性増悪時に開始しないこと。本剤を急性症状の治療のために使用しないこと。（5.2項）
- LABAを含有する他の薬剤との併用は、過量投与のリスクがあるため、しないこと。（5.3項）
- 口腔及び咽頭のカンジダ・アルビカンズ感染が起こるおそれがある。患者を定期的に観察すること。感染のリスクを低減させるために吸入後は水でうがいをし、うがい後の水は飲み込まないよう患者に指導すること。（5.4項）
- COPD患者では肺炎のリスクが増加する。肺炎の徴候・症状がないか患者を観察すること。（5.5項）
- 感染（例：既存の結核、真菌、細菌、ウイルス又は寄生虫感染、眼の単純ヘルペス）が悪化するおそれがある。これらの感染を有する患者には慎重に投与すること。感染しやすい患者においては、水痘や麻疹はより重篤な又は致死的な経過をたどるおそれがある。（5.6項）
- 全身性コルチコステロイド剤から本剤に切り替える場合は副

腎機能障害のリスクがある。全身性コルチコステロイド剤から本剤へ切り替える場合は全身性コルチコステロイド剤を徐々に漸減すること。（5.7項）

- 非常に高い用量又は感受性の高い患者では標準用量によって副腎皮質機能亢進症及び副腎抑制が起こるおそれがある。このような変化が起きた場合は、適切な治療を検討すること。（5.8項）
- 奇異性気管支炎が発現した場合は、本剤の投与を中止し、別の治療を開始すること。（5.10項）
- β アドレナリン刺激作用があるため、心血管障害を有する患者には慎重に投与すること。（5.12項）
- 投与開始前に骨密度の低下がないか評価を行い、その後も定期的に評価すること。（5.13項）
- 長期間の使用により、緑内障及び白内障が発現するおそれがある。閉塞隅角緑内障が悪化するおそれがある。閉塞隅角緑内障を有する患者には慎重に投与し、症状が現れたら直ちに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。眼症状を発症したり、本剤を長期間使用している患者では、眼科医への紹介を検討すること。（5.14）（5.14項）
- 尿閉が悪化するおそれがある。前立腺肥大症又は膀胱頸部閉塞を有する患者には慎重に投与し、症状が現れたら直ちに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。（5.15項）
- 痙攣性疾患、甲状腺機能亢進症、糖尿病及びケトアシドーシスを有する患者には慎重に投与すること。（5.16項）
- 低カリウム血症及び高血糖に注意すること。（5.17項）

----- 副作用 -----

最も多い副作用（発現率が1%以上）は、上気道感染症、肺炎、気管支炎、口腔カンジダ症、頭痛、背部痛、関節痛、インフルエンザ、副鼻腔炎、咽頭炎、鼻炎、味覚異常、便秘、尿路感染症、下痢、胃腸炎、口腔咽頭痛、咳嗽、及び発声障害である。（6.1項）

副作用が疑われる場合には、GlaxoSmithKline 社（1-888-825-5249）又はFDA（1-800-FDA-1088又はwww.fda.gov/medwatch）に報告すること。

----- 薬物相互作用 -----

- 強力なチトクロムP450 3A4阻害作用を有する薬剤（ケトコナゾール等）：慎重に投与すること。全身性ステロイド作用及び心血管作用を引き起こすおそれがある。（7.1項）
- モノアミンオキシダーゼ阻害剤及び三環系抗うつ剤：特に慎重に投与すること。ビランテロールの心血管系への作用を増強するおそれがある。（7.2項）
- β 遮断薬：慎重に投与すること。 β 刺激薬の気管支拡張作用を遮断し、重度の気管支痙攣を引き起こすおそれがある。（7.3項）
- 利尿剤：慎重に投与すること。非カリウム保持性利尿剤の投与に起因する心電図変化及び／又は低カリウム血症は、 β 刺激薬の併用時に悪化するおそれがある。（7.4項）
- 抗コリン薬：抗コリン剤と併用すると、相加的な相互作用が生じるおそれがある。本剤と抗コリン性物質を含有する他剤の併用は避けること。（7.5項）

----- 特別な患者集団への投与 -----

肝機能障害患者：中等度又は重度の肝機能障害を有する患者では、フルチカゾンフランカルボン酸エステルの全身曝露量が増加するおそれがある。全身性ステロイド作用について観察すること。（8.6, 12.3項）

患者に伝えるべき情報及びFDA既承認の患者向け添付文書については17項を参照すること。

2019年1月改訂

添付文書（全文）：目次*

警告：喘息関連死

1 効能・効果

2 用法・用量

3 剤形及び含量

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意

- 5.1 深刻な喘息関連作用 - 入院、挿管、死亡
- 5.2 疾患増悪と急性症状
- 5.3 本剤の過剰使用及び他の長時間作用性 β_2 刺激薬との併用
- 5.4 吸入コルチコステロイド剤の局所作用
- 5.5 肺炎
- 5.6 免疫抑制
- 5.7 全身性コルチコステロイド療法からの切り替え
- 5.8 副腎皮質機能亢進症及び副腎抑制
- 5.9 強力なチトクロム P450 3A4 阻害作用を有する薬剤との相互作用
- 5.10 奇異性気管支痙攣
- 5.11 アナフィラキシー等の過敏症反応
- 5.12 心血管作用
- 5.13 骨密度の低下
- 5.14 緑内障及び白内障、閉塞隅角緑内障の悪化
- 5.15 尿閉の悪化
- 5.16 併存病態
- 5.17 低カリウム血症及び高血糖

6 副作用

- 6.1 臨床試験成績

7 薬物相互作用

- 7.1 チトクロム P450 3A4 阻害剤
- 7.2 モノアミンオキシダーゼ阻害剤及び三環系抗うつ剤
- 7.3 β アドレナリン受容体遮断薬
- 7.4 非カリウム保持性利尿剤
- 7.5 抗コリン剤

8 特別な集団への投与

- 8.1 妊婦
- 8.2 授乳婦
- 8.4 小児への投与
- 8.5 高齢者への投与
- 8.6 肝機能低下
- 8.7 腎機能低下

10 過量投与

- 10.1 フルチカゾンフランカルボン酸エステル
- 10.2 ウメクリジニウム
- 10.3 ビランテロール

11 組成・性状

12 臨床薬理

- 12.1 作用機序
- 12.2 薬力学
- 12.3 薬物動態

13 非臨床毒性

- 13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

14 臨床試験

- 14.1 検証試験

16 包装／保存及び取扱い

17 患者に伝えるべき情報

* 添付文書（全文）から省かれた項目又はサブセクションの一覧は示していない。

添付文書（全文）

1 効能・効果

本剤は慢性閉塞性肺疾患（COPD）を有する患者の気道閉塞に対する、1日1回の長期維持療法を適応とする。本剤は増悪歴を有する患者に対するCOPDの増悪軽減を適応とする。

重要な使用上の制限事項

本剤は、急性気管支痙攣の軽減又は喘息の治療を適応としない。

2 用法・用量

本剤は、経口吸入のみで1日1回投与する。

口腔・咽頭カンジダ症のリスクを低減するため、吸入後は水でうがいをし、うがい後の水は飲み込まないようにすること。

本剤は毎日同じ時間帯に使用する。

本剤は使用頻度が24時間の間に1回を超えてはならない。

高齢患者、腎機能障害を有する患者又は中等度の肝機能障害を有する患者における用量調節は不要である〔臨床薬理（12.3項）を参照〕。

3 剤形及び含量

吸入用散剤：薄灰色とベージュ色の単回使用プラスチックインヘラーは、口腔内吸入用散剤を含有するホイルブリスターストリップを2枚内包している。一方のストリップは、フルチカゾンフランカルボン酸エステル（ブリスター1個あたり100 µg）を含有し、もう一方のストリップは、ウメクリジニウム（ブリスター1個あたり62.5 µg）とビランテロール（ブリスター1個あたり25 µg）の混合物を含有する。

4 禁忌

以下の患者には本剤を投与しないこと。

- ・ 乳蛋白に対する重度の過敏症を有する患者。
- ・ 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、ビランテロール又は本剤の添加物に対する過敏症が発現したことのある患者〔警告及び使用上の注意（5.11項）、組成・性状（11項）を参照〕。

5 警告及び使用上の注意

5.1 深刻な喘息関連作用 - 入院、挿管、死亡

本剤の喘息患者への安全性及び有効性は確立されていない。本剤は喘息の治療薬ではない。

喘息への単剤投与（吸入コルチコステロイド剤（ICS）を除く）としての長時間作用性 β_2 アドレナリン受容体刺激薬（LABA）の使用は、喘息関連死のリスクの増大に関連付けられる。対象

臨床試験から得たデータでも単剤投与での LABA の使用により小児や高齢患者において喘息に関連した入院のリスクが増大することが示されている。

これらの所見は、LABA の単剤投与で認められる薬効群共通の作用であると考えられる。固定用量の LABA を ICS と併用投与した際の大規模臨床試験結果では、ICS 単剤投与と比較して、重症喘息関連作用のリスク（入院、挿管、死亡）が顕著に増大することは示されていない。

5.2 疾患増悪と急性症状

本剤の投与は、COPD の急性増悪時、あるいは生命を脅かす可能性のある COPD 症状の出現時には開始しないこと。COPD が急性増悪した被験者を対象とした試験は実施されていない。このような状況下で本剤の投与を開始するのは適切でない。

本剤を急性症状の緩和のために（すなわち、気管支痙攣の急性症状の治療のための救済療法として）使用しないこと。急性症状の緩和を目的とした試験は実施されていないため、そのような目的のために余計に投与しないこと。急性症状は短時間作用性 β_2 刺激吸入剤で治療すること。

本剤の投与を開始する際、短時間作用性 β_2 刺激経口剤又は吸入剤を定期的に（例：1 日 4 回）使用してきた患者には、これらの β_2 刺激薬の定期的使用を中止し、急性呼吸器症状の緩和のためにのみ使用するよう指示すること。

COPD は、数時間の間に急性増悪することもあるが、数日間以上かけて慢性的に増悪することもある。本剤で気管支収縮の症状をコントロールできなくなったり、使用中の短時間作用性 β_2 刺激吸入剤の効果が低下したり、短時間作用性 β_2 刺激薬が普段よりも多く必要となったりすることは、疾患増悪を示す指標である可能性がある。このような場合には、直ちに患者及び COPD 治療計画の再評価を実施すること。本剤の 1 日投与量を、推奨用量を上回る用量まで増量することは、このような状況では適切でない。

5.3 本剤の過剰使用及び他の長時間作用性 β_2 刺激薬との併用

本剤を、推奨使用頻度を上回る頻度で使用したり、推奨用量を上回る用量で使用したり、LABA を含有する他剤と併用したりしないこと。過量投与に至るおそれがある。交感神経刺激吸入剤の過剰使用に伴って、臨床的に問題となる心血管作用及び死亡が報告されている。本剤を使用している患者は、いかなる理由であれ、LABA を含有する他の薬剤（例：サルメテロール、ホルモテロールフマル酸塩、アルフォルモテロール酒石酸塩、インダカテロール）を使用しないこと。

5.4 吸入コルチコステロイド剤の局所作用

本剤は、ICS であるフルチカゾンフランカルボン酸エステルを含有する。フルチカゾンフランカルボン酸エステルを含有する経口吸入剤を投与した被験者において、カンジダ・アルビカンズによる口腔及び咽頭の局所感染が発現している。こうした感染が発現した場合は、本剤の投与を継続しながら適切な局所的又は全身的（すなわち、経口薬）な抗真菌療法を行うべきであるが、時には本剤による治療の一時中断が必要になることもある。口腔・咽頭カンジダ症のリスクを低減するため、吸入後は水でうがいをし、うがい後の水は飲み込まないよう患者に指導すること。

5.5 肺炎

肺炎と COPD 増悪は臨床的特徴が重複することが多いため、医師は COPD 患者における肺炎発現の可能性に常に注意を払うこと。コルチコステロイド剤の吸入投与後に肺炎などの下気道感染が報告されている。

COPD を有する被験者（824 例）を対象とする 2 本の 12 週間試験において、ウメクリジニウム 62.5 µg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg/ビランテロール 25 µg とプラセボ 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg/ビランテロール 25 µg のいずれの投与群でも、肺炎の発現率は 1%であった。プラセボ及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg/ビランテロール 25 µg 群の被験者 1 例に、致死的な肺炎が発現した。

COPD を有する患者 10,355 例を対象とした 52 週間試験で、肺炎が認められたのは本剤投与群（N=4,151）で 8%、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg/ビランテロール 25 µg 投与群（N=4,134）で 7%、とウメクリジニウム 62.5 µg/ビランテロール 25 µg 投与群（n=2,070）で 5%であった。肺炎による死亡は、本剤投与群 4,151 例中 12 例（100 患者年あたり 0.35）、フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロール投与群 4,134 例中 5 例（100 患者年あたり 0.17）、ウメクリジニウム/ビランテロール投与群 2,070 例中 5 例（100 患者年あたり 0.29）であった。

中等度の COPD 及び心血管疾患を有する被験者 16,568 例を対象とするフルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールの死亡率試験（投与期間の中央値 1.5 年間）では、肺炎の 100 患者年あたりの発現率は、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg 及びビランテロール 25 µg 群で 3.4、プラセボ群で 3.2、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg 群で 3.3、ビランテロール 25 µg 群で 2.3 であった。投与中に肺炎が原因で死亡したと判定された被験者は、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg 及びビランテロール 25 µg 群で 13 例、プラセボ群で 9 例、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg 群で 10 例、ビランテロール 25 µg 群で 6 例であった（各投与群で 100 患者年あたり 0.2 未満）。

5.6 免疫抑制

免疫系を抑制する薬剤を使用している患者は、健康な人よりも感染症にかかりやすい。コルチコステロイド服用中の感染しやすい小児又は成人においては、水痘や麻疹等はより重篤な又は致死的な経過をたどることがある。これら疾患の罹患歴がない、あるいは適切な予防接種を受けていない小児又は成人では、これらウイルスへの曝露を避けるよう特に注意が必要である。コルチコステロイドの投与量、投与経路、投与期間が播種性感染の罹患リスクにどのように影響するかは不明である。原疾患及び/又は過去のコルチコステロイド治療がこのリスクにどのように影響するかも不明である。患者が水痘ウイルスに曝露された場合は、水痘带状疱疹免疫グロブリン（VZIG）を予防投与してもよい。患者が麻疹ウイルスに曝露された場合は、筋注用免疫グロブリン（IG）を予防投与してもよい。（VZIG 及び IG の詳細な処方情報については、それぞれの添付文書を参照すること。）水痘を発症した場合、抗ウイルス剤の投与を考慮すること。

気道への活動性又は非活動性結核感染、全身性の真菌、細菌、ウイルス又は寄生虫感染症の患者、あるいは眼の単純ヘルペスの患者では、特に慎重に ICS を使用すべきである。

5.7 全身性コルチコステロイド療法からの切り替え

喘息患者において全身性コルチコステロイドから全身作用性がより低い ICS への切り替え中及び切り替え後に副腎機能不全を原因とする死亡が発現したため、全身作用性コルチコステロイドから ICS に切り替えた患者には特に注意が必要である。全身性コルチコステロイドからの離脱後、視床下部-下垂体-副腎系（HPA）機能の回復には数カ月が必要である。

過去に 20 mg 以上のプレドニゾン（又はこれに相当するもの）による維持投与を受けていた患者は、全身性コルチコステロイドからほぼ完全に離脱したときには特に、最も感染症にかかりやすくなる可能性がある。このように HPA が抑制されているときに、患者が外傷や外科手術を受けたり、感染（特に胃腸炎）などの重度の電解質喪失を伴う状態になったりした場合には、患者に副腎機能不全の徴候・症状が発現するおそれがある。こうしたエピソードが発現している間も本剤によって COPD の症状のコントロールは可能であるが、本剤の推奨用量の投与では、全身に供給できる糖質コルチコイドの量が標準的な生理的な量に満たないため、以上のような緊急事態に対処するのに必要な鉱質コルチコイド作用は得られない。

ストレス又は重度の COPD 増悪が認められる間は、全身性コルチコステロイドから離脱後の患者に対し、経口コルチコステロイド（大用量）を直ちに再開し、医師に今後の指示を仰ぐよう指導すること。また、離脱患者には、ストレス又は重度の COPD 増悪が認められる間は全身性コルチコステロイドの補充投与が必要な場合があることを記した警告カードを携帯するよう指導すること。

経口コルチコステロイドが必要な患者は、本剤への切り替え後に、全身性コルチコステロイド投与からゆっくり離脱させること。プレドニゾンの減量は、本剤による治療を継続しながら、プレドニゾンの 1 日量を 1 週ごとに 2.5 mg ずつ減らすことによって達成できる。経口コルチコステロイドの離脱期間中は、肺機能 [1 秒間の努力呼気量 (FEV₁)]、β 刺激薬の使用及び COPD の症状を注意深く観察すること。さらに、疲労、倦怠感、脱力、悪心、嘔吐及び低血圧などの副腎機能不全の徴候・症状の有無について患者を観察すること。

全身性ステロイド療法から本剤への切り替えは、これまで全身性ステロイド療法により抑制されていたアレルギー症状（例：鼻炎、結膜炎、湿疹、関節炎、好酸球性症状）を顕在化させることがある。

一部の患者において、経口コルチコステロイドからの離脱中に、呼吸機能が維持又は改善される一方で、全身作用性コルチコステロイドの離脱症状（例：関節痛、筋肉痛、倦怠感、うつ病）が発現することがある。

5.8 副腎皮質機能亢進症及び副腎抑制

フルチカゾンフランカルボン酸エステルは吸入後、血液循環中に吸収され、全身的に作用する。フルチカゾンフランカルボン酸エステルの HPA に対する影響は、本剤におけるフルチカゾンフランカルボン酸エステルの治療用量では認められない。ただし、推奨用量を超えた場合又は強力なチトクロム P450 3A4 (CYP3A4) 阻害作用を有する薬剤と併用した場合は、HPA の機能障害が起こるおそれがある [警告及び使用上の注意 (5.9)、薬物相互作用 (7.1) を参照]。

感受性の高い患者では ICS の著しい全身吸収が生じる可能性があるため、本剤投与中の患者に全身性コルチコステロイド作用を示す所見がないか注意深く観察すること。術後の患者又はス

トレス状況下の患者を観察する際には、不適切な副腎反応を示す所見がないか特に注意が必要である。

副腎皮質機能亢進症及び副腎抑制（副腎クリーゼを含む）といった全身性コルチコステロイド作用は、こうした作用に対する感受性が高い少数の患者に発現する可能性がある。こうした作用が発現した場合は、適切な治療を検討すること。

5.9 強力なチトクロム P450 3A4 阻害作用を有する薬剤との相互作用

本剤とケトコナゾール及び既知の強力な CYP3A4 阻害薬（例：リトナビル、クラリスロマイシン、コニバプタン、インジナビル、イトラコナゾール、ロピナビル、ネファゾドン、ネルフィナビル、サキナビル、テリスロマイシン、トロレアンドマイシン、ボリコナゾール）との併用投与を検討する際は、全身性のコルチコステロイド副作用及び心血管副作用の発現が増加するおそれがあるため注意すること〔薬物相互作用（7.1）、臨床薬理（12.3）を参照〕。

5.10 奇異性気管支痙攣

他の吸入剤と同様に、本剤は、生命を脅かすおそれのある奇異性気管支痙攣を引き起こすおそれがある。本剤の投与後に奇異性気管支痙攣が発現した場合は、直ちに短時間作用性気管支拡張吸入剤で処置し、本剤の投与を直ちに中止して、別の治療を開始すること。

5.11 アナフィラキシー等の過敏症反応

本剤の投与後に、アナフィラキシー、血管浮腫、発疹及び蕁麻疹等の過敏症反応が発現するおそれがある。過敏症反応が発現した場合は本剤の投与を中止すること。重度の乳蛋白アレルギーを有する患者において、乳糖を含有する他の散剤の吸入後にアナフィラキシー反応が報告されているため、重度の乳蛋白アレルギーを有する患者は本剤を使用しないこと〔禁忌（4）を参照〕。

5.12 心血管作用

ビランテロールは、他の β_2 刺激薬と同様に、一部の患者で臨床的に問題となる心血管作用を引き起こすおそれがある。こうした心血管作用は、脈拍数の増加、収縮期又は拡張期血圧の上昇、及び上室性頻脈や期外収縮等の不整脈として認められている。こうした作用が発現した場合は、本剤の投与中止が必要となる場合がある。また、 β 刺激薬は、T 波平低化、QTc 間隔延長及び ST 部分下降等の心電図変化を引き起こすことが報告されているが、これらの所見の臨床的重要性は不明である〔臨床薬理（12.2）を参照〕。交感神経刺激吸入剤の過剰使用に伴って、死亡が報告されている。

本剤は、他の交感神経刺激アミンと同様に、心血管障害、特に冠不全、不整脈及び高血圧を有する患者には慎重に投与すること。

COPD を有する患者に対する 52 週間の試験において、投与中の主要な心血管系副作用（非致死性中枢神経系脳溢血及び脳血管性症状、非致死性心筋梗塞、非致死性急性心筋梗塞、心血管事象を原因とする投与中の死亡を含む）の発現調整比率は、本剤投与群で 100 患者年あたり 2.2（n=4,151）、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 μ g/ビランテロール 25 μ g 投与群で 100 患者年あたり 1.9（n=4,134）、ウメクリジニウム 62.5 μ g/ビランテロール 25 μ g 投与群で 100 患者年あたり 2.2（n=2,070）であった。心血管事象を原因とする投与中の死亡の発現

数は、本剤投与群で 4,151 例中 20 例（100 患者年あたり 0.54）、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール投与群で 4,134 例中 27 例（100 患者年あたり 0.78）、ウメクリジニウム／ブランテノール群 2,070 例中 16 例（100 患者年あたり 0.94）であった。

中等度の COPD 及び心血管疾患を有する被験者 16,568 例を対象とするフルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールの死亡率試験（投与期間の中央値 1.5 年間）では、心血管系事象と判定された事象（内訳は心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症、一過性脳虚血発作、心血管系事象を原因とする投与中の死亡）の 100 患者年あたりの発現率は、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg 及びビランテロール 25 µg 群で 2.5、プラセボ群で 2.7、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg 群で 2.4、ビランテロール 25 µg 群で 2.6 であった。投与中に心血管系事象が原因で死亡したと判定された被験者は、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg 及びビランテロール 25 µg 群で 82 例、プラセボ群で 86 例、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg 群で 80 例、ビランテロール 25 µg 群で 90 例であった（投与群における年間発現率は 100 患者年あたり 1.2～1.3）。

5.13 骨密度の低下

ICS を含有する薬剤の長期投与により、骨密度（BMD）の低下が認められている。骨折等の長期的投与による結果に関して、BMD の小さな変化の臨床的重要性は不明である。長期にわたる身体固定、骨粗鬆症の家族歴、閉経後、喫煙、高齢、栄養不良、又は骨量を減少させる可能性のある薬剤（例：抗痙攣薬、経口ステロイド薬）の長期使用など骨量を減少させる重大なリスク因子を有する患者には、観察及び標準治療を行うこと。COPD 患者は BMD を減少させる複数のリスク因子を有することが多いため、本剤の投与開始前に BMD を評価し、その後も定期的に評価することを推奨する。BMD の著しい低下が認められたが、患者の COPD 治療に本剤の投与が医学的に重要と判断される場合は、骨粗鬆症の治療薬又は予防薬の投与を積極的に検討すること。

5.14 緑内障及び白内障、閉塞隅角緑内障の悪化

ICS の長期投与後又は抗コリン吸入薬の使用によって、COPD 患者に緑内障、眼圧上昇及び白内障が報告されている。本剤は、閉塞隅角緑内障を有する患者には、慎重に投与すること。処方医及び患者は、急性閉塞隅角緑内障の徴候・症状（例：眼痛・眼部不快感、霧視、視覚暈輪、結膜うっ血及び角膜浮腫による眼の赤みに伴う色視症）に注意すること。これらのいずれかの徴候・症状が現れた場合は直ちに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。眼症状を発症したり、本剤を長期間使用している患者では、眼科医への紹介を検討すること。

5.15 尿閉の悪化

本剤は、抗コリン薬を含有するすべての薬剤と同様に、尿閉を有する患者には慎重に投与すること。処方医及び患者（特に前立腺肥大症又は膀胱頸部閉塞を有する患者）は、尿閉の徴候・症状（例：排尿困難、排尿痛）に注意すること。これらのいずれかの徴候・症状が現れた場合は直ちに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。

5.16 併存病態

本剤は、交感神経刺激アミンを含有するすべての薬剤と同様に、痙攣性疾患又は甲状腺機能亢進症を有する患者並びに交感神経刺激アミンに異常な感受性を示す患者には、慎重に投与する

こと。類似の β_2 アドレナリン受容体刺激薬であるアルブテロールは、静脈内投与時に既存の糖尿病及びケトアシドーシスを悪化させることが報告されている。

5.17 低カリウム血症及び高血糖

β アドレナリン刺激薬は、おそらくは細胞内シヤンティングによって、一部の患者で重大な低カリウム血症を引き起こすおそれがある。こうした低カリウム血症により心血管副作用が発現する可能性がある。血清カリウム減少は通常一過性であり補給療法を必要としない。 β アドレナリン刺激薬は、一部の患者で一過性の高血糖を引き起こすおそれがある。

6 副作用

以下の副作用については、他項で詳細に記載している。

- 重症喘息関連作用—入院、挿管、死亡 [警告及び使用上の注意 (5.1) を参照]
- カンジダ・アルビカンズ感染 [警告及び使用上の注意 (5.4) を参照]
- COPD における肺炎のリスク増加 [警告及び使用上の注意 (5.5) を参照]
- 免疫抑制 [警告及び使用上の注意 (5.6) を参照]
- 副腎皮質機能亢進症及び副腎抑制 [警告及び使用上の注意 (5.8) を参照]
- 奇異性気管支痙攣 [警告及び使用上の注意 (5.10) を参照]
- 心血管作用 [警告及び使用上の注意 (5.12) を参照]
- 骨密度の低下 [警告及び使用上の注意 (5.13) を参照]
- 閉塞隅角緑内障の悪化 [警告及び使用上の注意 (5.14) を参照]
- 尿閉の悪化 [警告及び使用上の注意 (5.15) を参照]

6.1 臨床試験成績

臨床試験は様々な条件下で実施されていることから、ある薬剤の臨床試験における副作用発現率は、別の薬剤の臨床試験における発現率と直接比較することはできず、臨床現場での発現率を反映していない可能性がある。

本剤の安全性は、ウメクリジニウムとフルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロールの固定用量配合剤を併用した 2 本の 12 週間試験による安全性データ、並びに本剤とフランカルボン酸エステル／ビランテロールの固定用量配合剤、ウメクリジニウム／ビランテロールの固定用量配合剤を併用投与し比較した長期 52 週試験の安全性データに基づいている [臨床成績 (14) を参照]。

試験 1 及び試験 2

2 本の 12 週間試験（試験 1 及び試験 2）によって、本剤の有効成分であるウメクリジニウム及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロールの併用投与を、プラセボ及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロールとの比較によって評価した。2 本の 12 週間の無作為化二重盲検臨床試験において、COPD を有する計 824 例の被験者が、ウメクリジニウム 62.5 μ g 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 μ g／ビランテロール 25 μ g 又はプラセボ及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 μ g／ビランテロール 25 μ g の 1 日 1 回投

与を1回以上受けた（投与群全体で平均年齢：64歳、92%が白人、66%が男性）〔臨床成績（14.1）を参照〕。表1中のウメクリジニウム 62.5 µg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg／ビランテロール 25 µg の投与に伴う副作用の発現率は、2本の12週間試験に基づいている。

表1. ウメクリジニウム及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール群において発現率が1%以上かつプラセボ及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール群よりも高かった副作用（試験1及び試験2）

副作用	ウメクリジニウム＋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 (n = 412) %	プラセボ＋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 (n = 412) %
神経系障害		
頭痛	4	3
味覚異常	2	<1
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	4	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	1	<1
口腔咽頭痛	1	0
胃腸障害		
下痢	2	<1
感染症および寄生虫症		
胃腸炎	1	0

試験3-長期安全性データ

本剤とフルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg／ビランテロール 25 µg とウメクリジニウム 62.5 µg／ビランテロール 25 µg の固定用量配合剤と併用投与し比較した52週間の試験（試験3）を行い、本剤の長期の安全性を評価した。本試験は、過去12か月以内に中程度または重度の増悪を起こしたCOPDを有する患者（N=10,355）に、本剤とフルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール配合剤、またはウメクリジニウム／ビランテロール配合剤に無作為化し（2:2:1）し、1日1回投与した二重盲検臨床試験である（投与群全体で平均年齢：65歳、77%が白人、66%が男性）〔臨床試験（14）を参照〕。長期試験における有害反応の発生率は試験1および2と一致していた。ただし、試験3で本剤を52週まで投与された患者（n=4,151）では、表1に示されている有害反応に加えて、上気道感染症、肺炎〔警告と注意（5.5）参照〕、気管支炎、口腔カンジダ症〔警告と注意（5.4）参照〕、関節痛、インフルエンザ、副鼻腔炎、咽頭炎、鼻炎便秘、尿路感染症、および発声障害が1%以上認められた。

7 薬物相互作用

7.1 チトクロム P450 3A4 阻害剤

フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールは CYP3A4 の基質である。強力な CYP3A4 阻害作用を有するケトコナゾールの併用投与は、フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールの全身曝露量を増加させる。本剤とケトコナゾール及び既知の強力な CYP3A4 阻害薬（例：リトナビル、クラリスロマイシン、コニバプタン、インジナビル、イトラコナゾール、ロピナビル、ネファゾドン、ネルフィナビル、サキナビル、テリスロマイシン、トロレアンドマイシン、ボリコナゾール）との併用投与を検討する際は注意すること〔警告及び使用上の注意（5.9）、臨床薬理（12.3）を参照〕。

7.2 モノアミンオキシダーゼ阻害剤及び三環系抗うつ剤

ビランテロールは、他の β_2 刺激薬と同様に、モノアミンオキシダーゼ阻害剤、三環系抗うつ剤もしくは既知の QTc 間隔を延長させる薬剤の投与を受けている患者又はこのような薬剤の投与終了後 2 週間以内の患者には特に慎重に投与しなければならない。これらの薬剤によってアドレナリン刺激薬の心血管系への作用が増強するおそれがある。既知の QTc 間隔を延長させる薬剤では、心室性不整脈のリスクが増大する。

7.3 β アドレナリン受容体遮断薬

β 遮断薬は、ビランテロール等の β 刺激薬の肺への作用を遮断するのみならず、COPD 患者において重度の気管支痙攣を引き起こすおそれもある。そのため、COPD 患者には通常、 β 遮断薬を投与するべきではない。しかし、特定の状況下では、このような患者に対する、 β アドレナリン受容体遮断薬に代わる容認可能な薬剤が存在しない場合がある。そのような場合には、心選択性 β 遮断薬を検討してもよいが、こうした薬剤は慎重に投与すること。

7.4 非カリウム保持性利尿剤

非カリウム保持性利尿剤（ループ利尿剤やチアジド系利尿剤等）の投与によって生じることのある心電図変化及び／又は低カリウム血症は、 β 刺激薬（特に、推奨用量を上回る場合）により、急性悪化するおそれがある。こうした作用の臨床的重要性は不明であるが、 β 刺激薬を非カリウム保持性利尿剤と併用する場合には注意すべきである。

7.5 抗コリン剤

抗コリン剤と併用すると、相加的な相互作用が生じる可能性がある。そのため、本剤と、抗コリン性物質を含有する他の薬剤の併用投与は、抗コリン性副作用の増加に至るおそれがあるため避けること〔警告及び使用上の注意（5.14, 5.15）を参照〕。

8 特別な集団への投与

8.1 妊婦

リスクの概要

本剤又は本剤の個々の成分であるフルチカゾンフランカルボン酸エステル、ウメクリジニウム及びビランテロールの妊婦に対する投与について、薬剤関連性リスクが判断できるほどの十分なデータはない〔臨床上の留意事項を参照〕。動物の生殖試験では、器官形成中の妊娠ラット

にフルチカゾンフランカルボン酸エステルとビランテロールを単剤又は併用により吸入投与したところ、胎児の構造的異常は認められなかった。本試験でのフルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールの最高用量は、ヒト成人に対する最大推奨1日吸入投与量

(MRHDID) (フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg、ビランテロール 25 µg) のそれぞれ約9倍及び40倍であった [データ参照]。妊娠ラット及びウサギにウメクリジニウムをMRHDIDでのヒト曝露量の約50倍で吸入投与又は約200倍で皮下投与したところ、胚・胎児発生に対する有害作用は認められなかった。

適応患者集団における主な先天異常及び流産の推定リスクは不明である。米国の一般集団では、主な先天異常及び流産の推定リスクは、臨床的に確認された妊娠のそれぞれ2%~4%及び15%~20%である。

臨床上の留意事項

分娩及び出産：β刺激薬は子宮収縮を妨げるおそれがあるため、妊娠後期及び分娩時の本剤の投与は、潜在的なベネフィットが潜在的なリスクを上回る場合にのみ行うこと。

データ

動物データ：フルチカゾンフランカルボン酸エステル、ウメクリジニウム及びビランテロールの併用は、妊娠動物では検討が行われていない。妊娠動物にフルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールの併用又は単剤でフルチカゾンフランカルボン酸エステル、ウメクリジニウム又はビランテロールを投与した試験が実施されている。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロール：胚・胎児発生に関する試験において、器官形成期の妊娠ラットにフルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールを、それぞれMRHDIDの最大約9倍及び40倍の用量（最大約95 µg/kg/日の吸入投与量でのµg/m²換算値）で単剤又は併用投与した。構造的異常を示す所見は認められなかった。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：2本の個別の胚・胎児発生に関する試験において、器官形成期の妊娠ラット及びウサギにフルチカゾンフランカルボン酸エステルを、それぞれMRHDIDの最大約9倍及び2倍の用量（母動物に対する最大91 µg/kg/日及び8 µg/kg/日の吸入投与量でのµg/m²換算値）で投与した。いずれの動物種においても胎児の構造的異常を示す所見は認められなかった。ラットを用いた周産期発育及び生後発育に関する試験において、妊娠後期及び授乳期の母動物にフルチカゾンフランカルボン酸エステルをMRHDIDの最大約3倍の用量（母動物に対する最大27 µg/kg/日の吸入投与量でのµg/m²換算値）で投与した。児の発育に対する影響を示す所見は認められなかった。

ウメクリジニウム：2本の個別の胚・胎児発生に関する試験において、器官形成期の妊娠ラット及びウサギにウメクリジニウムを、それぞれMRHDIDの最大約50倍及び200倍の用量（ラットは母動物に対する最大278 µg/kg/日の吸入投与量、ウサギは母動物に対する最大180 µg/kg/日の皮下投与量でのAUC換算値）で投与した。いずれの動物種でも催奇形作用を示す所見は認められなかった。ラットを用いた周産期発育及び生後発育に関する試験において、妊娠後期及び授乳期の母動物にウメクリジニウムをMRHDIDの最大約26倍の用量（母動物に対する最大60 µg/kg/日の皮下投与量でのAUC換算値）で投与した。児の発育に対する影響を示す所見は認められなかった。

ビランテロール：2本の個別の胚・胎児発生に関する試験において、器官形成期の妊娠ラット及びウサギにビランテロールを、それぞれMRHDIDの最大約13,000倍及び1,000倍の用量（ラットは母動物に対する最大33,700 µg/kg/日の吸入投与量でのµg/m²換算値、ウサギは母動物に対する最大5,740 µg/kg/日の吸入投与量でのAUC換算値）で投与した。ラット及びウサギにおいて、MRHDIDの約160倍の用量（母動物に対する最大591 µg/kg/日の投与量でのAUC換算値）までは、構造的異常を示す所見は認められなかった。しかし、ウサギには、MRHDIDの約1,000倍（母動物に対する5,740 µg/kg/日の吸入投与量又は300 µg/kg/日の皮下投与量でのAUC換算値）で、胎児の骨格変異が認められた。これらの骨格変異には、頸椎椎体及び中手骨の骨化減少又は骨化欠損が含まれた。ラットを用いた周産期発育及び生後発育に関する試験において、妊娠後期及び授乳期の母動物にビランテロールをMRHDIDの最大約3,900倍の用量（母動物に対する最大10,000 µg/kg/日の経口投与量でのµg/m²換算値）で投与した。児の発育に対する影響を示す所見は認められなかった。

8.2 授乳婦

リスクの概要

フルチカゾンフランカルボン酸エステル、ウメクリジニウム又はビランテロールのヒト乳汁中への移行、あるいは授乳児又は乳汁分泌への影響に関する情報は得られていない。ウメクリジニウムはラットの乳汁中に移行する〔データ参照〕。児の発達及び健康における授乳の有益性は、母親の本剤の臨床的必要性、及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル、ウメクリジニウム又はビランテロールによる、あるいは母親の基礎疾患による授乳児への有害な影響の可能性とともに考慮すべきである。

データ

動物データ：授乳ラットに、ウメクリジニウムをMRHDIDの約25倍で皮下投与したところ、仔ラット54匹中2匹において定量可能な濃度のウメクリジニウムが検出された。これは、ウメクリジニウムがラットの乳汁中に移行したことを示している。

8.4 小児への投与

本剤は小児への投与を適応としない。小児患者における安全性と有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

これまでに得られているデータに基づくと、高齢患者における用量調節は不要である。ただし、より高齢の人の一部で感受性が高くなることは否定できない。

試験1及び試験2（併用投与試験）において、65歳以上の被験者189例（このうち39例が75歳以上）にウメクリジニウム62.5 µg及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル100 µg／ビランテロール25 µgを投与した。試験3において、65歳以上の被験者2265例、（このうち565例が75歳以上）に本剤を投与した。これらの被験者とより若年の被験者との間に、安全性又は有効性についての全体的な差は認められなかった。また、報告されているその他の臨床経験からも、高齢被験者とより若年の被験者との間で反応の差は検出されていない。

8.6 肝機能低下

本剤は、肝機能低下を有する被験者を対象とした試験を実施していない。本剤の個々の成分に関する情報を以下に記載する。

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

肝機能低下を有する被験者では健康被験者に比べて、フルチカゾンフランカルボン酸エステルの全身曝露量が最大3倍増加した。肝機能低下はビランテロールの全身曝露量には影響を及ぼさなかった。コルチコステロイド関連の副作用について患者を観察すること〔臨床薬理（12.3）を参照〕。

ウメクリジニウム

中等度の肝機能低下（Child-Pugh スコア 7～9）を有する患者では、関連のある $C_{\max}$ 又は AUC の増加は認められず、蛋白結合率も中等度の肝機能低下を有する被験者と健康対照群との間で変わらなかった。重度の肝機能低下を有する被験者を対象とした試験は実施されていない〔臨床薬理（12.3）を参照〕。

8.7 腎機能低下

本剤は、腎機能低下を有する被験者を対象とした試験を実施していない。本剤の個々の成分に関する情報を以下に記載する。

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

重度の腎機能低下（CrCl が 30 mL/分未満）を有する被験者において、フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールの曝露量はいずれも、健康被験者に比べて有意に増加しなかった。腎機能低下患者では用量調節は不要である〔臨床薬理（12.3）を参照〕。

ウメクリジニウム

重度の腎機能低下（CrCl が 30 mL/分未満）を有する患者では、関連のある $C_{\max}$ 又は AUC の増加は認められず、蛋白結合率も重度の腎機能低下を有する被験者と健康対照群との間で変わらなかった。腎機能低下患者では用量調節は不要である〔臨床薬理（12.3）を参照〕。

10 過量投与

過量投与の臨床症例は、本剤では報告されていない。

本剤はフルチカゾンフランカルボン酸エステル、ウメクリジニウム及びビランテロールを含有するため、以下に示す個々の成分の過量投与に伴うリスクは本剤にも当てはまる。過量投与に対する処置としては、本剤の投与を中止するとともに、適切な対症療法及び／又は支持療法を開始する。心選択性 β 受容体遮断薬の慎重投与を検討してもよいが、こうした薬剤は気管支痙攣を引き起こすおそれがあることに留意すること。過量投与が発生した場合には心臓モニタリングが推奨される。

10.1 フルチカゾンフランカルボン酸エステル

全身バイオアベイラビリティが低いこと（15.2%）、並びに臨床試験において薬剤に関連した急

性の全身所見が認められなかったことから、フルチカゾンフランカルボン酸エステル¹の過量投与に観察以外の処置が必要となる可能性は低い。長期にわたる過量投与が発生した場合は、副腎皮質機能亢進症等の全身作用が起こるおそれがある〔警告及び使用上の注意 (5.8) 参照〕。

50～4,000 µg の用量によるフルチカゾンフランカルボン酸エステル¹の単回及び反復投与試験がヒト被験者を対象に実施されている。500 µg 以上を1日1回、14日間投与したところ、血清コルチゾール平均値の減少が認められた。

10.2 ウメクリジニウム

高用量のウメクリジニウムは、抗コリン性の徴候・症状につながるおそれがある。しかし、COPDを有する被験者に最大1,000 µgのウメクリジニウム（最大推奨1日投与量の16倍）の1日1回吸入投与を14日間行った後に、全身性の抗コリン性副作用は認められなかった。

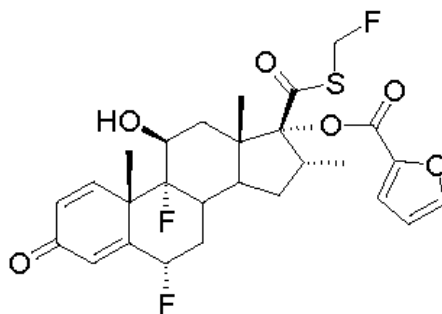
10.3 ビランテロール

ビランテロールの過量投与で予測される徴候・症状は、過度のβアドレナリン刺激の徴候・症状及び／又は何らかのβアドレナリン刺激の徴候・症状（例：痙攣発作、狭心症、高血圧又は低血圧、最大200回/分の心拍数を伴う頻脈、不整脈、神経過敏、頭痛、振戦、筋痙攣、口内乾燥、動悸、悪心、浮動性めまい、疲労、倦怠感、不眠症、高血糖、低カリウム血症、代謝性アシドーシス）の発現又は悪化である。すべての交感神経刺激吸入剤と同様に、ビランテロールの過量投与には心停止、さらには死亡を伴うおそれがある。

11 組成・性状

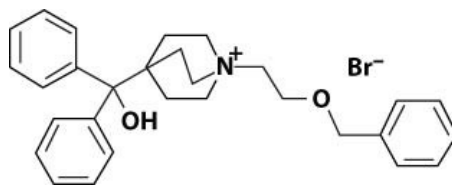
本剤は、フルチカゾンフランカルボン酸エステル（ICS）、ウメクリジニウム（抗コリン剤）及びビランテロール（LABA）の配合剤を口腔内吸入により送達する吸入用散剤である。

合成三フッ化コルチコステロイドであるフルチカゾンフランカルボン酸エステル¹の化学名は、(6α,11β,16α,17α)-6,9-difluoro-17-[[[(fluoro-methyl)thio]carbonyl]-11-hydroxy-16-methyl-3-oxoandrost-1,4-dien-17-yl] 2-furancarboxylate である。化学構造は以下のとおりである。



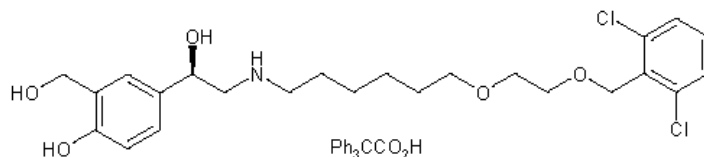
フルチカゾンフランカルボン酸エステル¹は分子量538.6の白色の粉末で、実験式はC₂₇H₂₉F₃O₆Sである。水にほとんど溶けない。

ウメクリジニウム臭化物の化学名は、1-[2-(benzyloxy)ethyl]-4-(hydroxydiphenylmethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide である。化学構造は以下のとおりである。



ウメクリジニウム臭化物は分子量 508.5 の白色の粉末で、実験式は $C_{29}H_{34}NO_2 \cdot Br$ （四級臭化アンモニウム化合物として）である。水に溶けにくい。

ビランテロールトリフェニル酢酸塩の化学名は、triphenylacetic acid-4-[(1*R*)-2-[(6-{2-[2,6-dichlorobenzyl]oxy}ethoxy)hexyl]amino]-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol (1:1)である。化学構造は以下のとおりである。



ビランテロールトリフェニル酢酸塩は分子量 774.8 の白色の粉末で、実験式は $C_{24}H_{33}Cl_2NO_5 \cdot C_{20}H_{16}O_2$ である。水にほとんど溶けない。

本剤は、薄灰色とベージュ色のプラスチックインヘラーであり、ホイルブリスターストリップを2枚内包する。一方のストリップ上の各ブリスターは、微粉化フルチカゾンフランカルボン酸エステル（100 µg）及び乳糖一水和物（12.3 mg）から成る白色の混合粉体を含有し、もう一方のストリップ上の各ブリスターは、微粉化ウメクリジニウム臭化物（含有量 74.2 µg で、ウメクリジニウム 62.5 µg に相当）、微粉化ビランテロールトリフェニル酢酸塩（含有量 40 µg で、ビランテロール 25 µg に相当）、ステアリン酸マグネシウム（75 µg）及び乳糖一水和物（12.3 mg）から成る白色の混合粉体を含有する。乳糖一水和物は乳蛋白を含有する。本インヘラーが作動すると、両ブリスター内の散剤が露出し、患者がマウスピースから吸入することで生じる気流中に拡散できるようになる。

放出した薬剤であるフルチカゾンフランカルボン酸エステル、ウメクリジニウム及びビランテロールの薬物送達及び空気力学的粒子径範囲に関する *in vitro* 比較試験によって、薬剤の相互作用は認められず、各薬剤は本剤の1つのインヘラーで投与した場合でも、それぞれ別のインヘラーで投与した場合でも同様に送達されることが示された。

標準 *in vitro* 試験条件下では、流量 60 L/分で4秒間試験を行った場合、1回の投与につき 92 µg のフルチカゾンフランカルボン酸エステル、55 µg のウメクリジニウム及び 22 µg のビランテロールが本インヘラーから出る。

非常に重度の COPD [FEV₁/FVC（努力肺活量）が 70%未満かつ FEV₁が予測値の 30%未満] を有する成人被験者では、本インヘラーを介した平均ピーク吸気流量は 65.8 L/分（範囲：43.5～94.1 L/分）であった。実際の肺への到達薬物量は、吸気流量プロファイル等の患者要因によって異なる。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

テリルギーエリプタ

本剤は、フルチカゾンフランカルボン酸エステル、ウメクリジニウム及びビランテロールを含有する。以下に示す個々の成分の作用機序は本剤にも当てはまる。以下の薬物は、臨床的及び生理学的指標に対して異なる効果を持つ3種類の薬効群（ICS、抗コリン剤及びLABA）に属する。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル

フルチカゾンフランカルボン酸エステルは、抗炎症活性を有する合成三フッ化コルチコステロイドである。フルチカゾンフランカルボン酸エステルは *in vitro* において、ヒトグルココルチコイド受容体に対して、デキサメタゾンの約 29.9 倍及びプロピオン酸フルチカゾンの 1.7 倍の結合親和性を示している。これらの所見の臨床的重要性は不明である。

フルチカゾンフランカルボン酸エステルが COPD の症状に影響を及ぼす正確な機序は不明である。COPD の発症機序において、炎症は重要な要素である。コルチコステロイドは、炎症に関与する複数の細胞型（例：肥満細胞、好酸球、好中球、マクロファージ、リンパ球）及びメディエーター（例：ヒスタミン、エイコサノイド、ロイコトリエン、サイトカイン）に対する様々な作用を有することが示されている。*in vitro* 及び *in vivo* モデルにおいて認められたフルチカゾンフランカルボン酸エステルの特異的効果は、グルココルチコイド反応性エレメントの活性化、NFκB 等の炎症誘発性転写制御因子の抑制、及び感作ラットにおける抗原誘発性の肺好酸球増加症の抑制などである。コルチコステロイドのこうした抗炎症作用が有効性に寄与していると考えられる。

ウメクリジニウム

ウメクリジニウムは、長時間作用性の抗ムスカリン剤であり、通常抗コリン剤と呼ばれる。ムスカリン受容体の M1 から M5 のサブタイプに類似した親和性を有する。気道内において、平滑筋の M3 受容体阻害によって薬理作用を発現し、気管支拡張を起こす。ヒト及び動物由来の受容体並びに摘出臓器標本にて、競合的かつ可逆的な拮抗作用を示すことが認められた。非臨床 *in vitro* 試験と *in vivo* 試験において、メサコリン及びアセチルコリンにより誘発した気管支収縮に対する予防効果は、用量依存的であり、24 時間を超えて持続した。これらの所見の臨床的重要性は不明である。ウメクリジニウム吸入後の気管支拡張は、主に、部位特異的な作用である。

ビランテロール

ビランテロールは LABA である。*in vitro* 試験において、ビランテロールの機能的選択性はサルメテロールと同程度であることが示されている。この *in vitro* での所見の臨床的重要性は不明である。

気管支平滑筋のアドレナリン受容体は β_2 受容体が主体であり、心臓のアドレナリン受容体は β_1 受容体が主体であるが、 β_2 受容体はヒト心臓にも存在し、 β アドレナリン受容体全体の 10～50% を占めている。これらの受容体の正確な機能は不明であるが、これらの受容体により、高選択性の β_2 刺激薬にも心臓への作用がある可能性が提起されている。

ビランテロールを含む β_2 アドレナリン刺激薬の薬理作用は、アデノシン三リン酸 (ATP) のサイクリック-3',5'-アデノシン一リン酸 (サイクリック AMP) への変換を触媒する酵素である細胞内アデニルシクラーゼの刺激に、少なくとも部分的に起因する。サイクリック AMP 濃度の上昇は、気管支平滑筋の弛緩のほか、細胞 (特にマスト細胞) からの即時型過敏症メディエーターの放出抑制を引き起こす。

12.2 薬力学

心血管作用

COPD と診断された被験者におけるウメクリジニウム／ビランテロールの心調律への影響を、24 時間ホルター心電図を用いて、6 カ月間及び 12 カ月間試験において評価した。53 例がウメクリジニウム 62.5 μg ／ビランテロール 25 μg 、281 例がウメクリジニウム 125 μg ／ビランテロール 25 μg 、182 例がプラセボの投与を受けた。心調律への臨床的に意味のある影響は認められなかった。

健康被験者におけるフルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール及びウメクリジニウム／ビランテロールの 2 つの配合剤による心血管作用を以下に記載する。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール配合剤

健康被験者：健康被験者 85 例を対象とした二重盲検反復投与プラセボ・実対照クロスオーバー試験において、QTc 間隔延長について検討した。QTcF のベースライン補正後における平均値のプラセボとの差の最大値 (95%信頼区間の上限) は、各投与 30 分後において、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 200 μg ／ビランテロール 25 μg で 4.9 (7.5) ms、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 800 μg ／ビランテロール 100 μg で 9.6 (12.2) ms であった。

用量依存的な心拍数増加も認められた。心拍数のベースライン補正後における平均値のプラセボとの差の最大値 (95%信頼区間の上限) は、各投与 10 分後において、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 200 μg ／ビランテロール 25 μg で 7.8 (9.4) 回/分、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 800 μg ／ビランテロール 100 μg (推奨用量のそれぞれ 8 倍、4 倍) で 17.1 (18.7) 回/分であった。

ウメクリジニウム／ビランテロール配合剤

健康被験者：健康被験者 86 例を対象とした二重盲検反復投与プラセボ・実対照クロスオーバー試験において、QTc 間隔延長について検討した。QTcF のベースライン補正後における平均値のプラセボとの差の最大値 (95%信頼区間の上限) は、ウメクリジニウム 125 μg ／ビランテロール 25 μg で 4.6 (7.1) ms、ウメクリジニウム 500 μg ／ビランテロール 100 μg (推奨用量のそれぞれ 8 倍、4 倍) で 8.2 (10.7) ms であった。

用量依存的な心拍数増加も認められた。心拍数のベースライン補正後における平均値のプラセボとの差の最大値 (95%信頼区間の上限) は、各投与 10 分後において、ウメクリジニウム 125 μg ／ビランテロール 25 μg で 8.8 (10.5) 回/分、ウメクリジニウム 500 μg ／ビランテロール 100 μg で 20.5 (22.3) 回/分であった。

HPA への作用

健康被験者：健康被験者において、最大 400 µg の用量でフルチカゾンフランカルボン酸エステルを反復吸入投与したところ、血清又は尿中コルチゾールの統計的に有意な低下は認められなかった。フルチカゾンフランカルボン酸エステルの治療用量における曝露量よりも数倍高い曝露量では、血清又は尿中コルチゾール値の低下が認められた。

慢性閉塞性肺疾患を有する被験者：COPD 被験者を対象とする試験において、フルチカゾンフランカルボン酸エステル（50、100 又は 200 µg）／ビランテロール 25 µg）、ビランテロール 25 µg 又はフルチカゾンフランカルボン酸エステル（100 又は 200 µg）を 6 カ月間投与したところ、24 時間尿中コルチゾール排泄量に影響は認められなかった。COPD 被験者を対象とする別の試験では、フルチカゾンフランカルボン酸エステル（50、100 又は 200 µg）／ビランテロール 25 µg）を 28 日間投与したところ、血清コルチゾール値への影響は認められなかった。

12.3 薬物動態

フルチカゾンフランカルボン酸エステル（200～800 µg）、ウメクリジニウム（62.5～500 µg）及びビランテロール（25～100 µg）については、線形性の薬物動態が認められた。本剤によるフルチカゾンフランカルボン酸エステル、ウメクリジニウム及びビランテロールの薬物動態は、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール又はウメクリジニウム／ビランテロールとして投与した場合のフルチカゾンフランカルボン酸エステル、ウメクリジニウム及びビランテロールの薬物動態と同様であった。また、COPD 被験者（74 例）における本剤投与後のフルチカゾンフランカルボン酸エステル、ウメクリジニウム及びビランテロールの全身薬物濃度は、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロールとウメクリジニウム／ビランテロールの 2 つの配合剤の投与後、並びにフルチカゾンフランカルボン酸エステル、ウメクリジニウム及びビランテロールの単剤投与後に認められた全身薬物濃度の範囲内であった。本剤の個々の成分に関する薬物動態を以下（図 1、2、3）に記載する。フルチカゾンフランカルボン酸エステル、ウメクリジニウム及びビランテロールの血漿中濃度からは治療効果を予測できないと考えられる。

吸収

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：フルチカゾンフランカルボン酸エステル吸入投与後、0.5～1 時間で C_{max} に達した。フルチカゾンフランカルボン酸エステルを吸入投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 15.2% である。これは、投与量のうち吸入された部分が肺に送達されて吸収されることが主な理由である。投与量のうち嚥下した部分の経口バイオアベイラビリティは、広範な初回通過代謝を受けるため低い（約 1.3%）。フルチカゾンフランカルボン酸エステルの反復吸入投与後、定常状態には 6 日以内に到達し、最大 2.6 倍の蓄積が認められた。

ウメクリジニウム：健康被験者へのウメクリジニウム吸入投与後、5～15 分で C_{max} に達した。ウメクリジニウムは、吸入投与後、大部分が肺から吸収され、口腔内からの吸収量はごくわずかである。ウメクリジニウムの反復吸入投与後、定常状態には 14 日以内に到達し、最大 1.8 倍の蓄積が認められた。

ビランテロール：健康被験者へのビランテロール吸入投与後、5～15 分で C_{max} に達した。ビランテロールは、吸入投与後、大部分が肺から吸収され、経口吸収はごくわずかである。ビランテロールの反復吸入投与後、定常状態には 14 日以内に到達し、最大 1.7 倍の蓄積が認められた。

分布

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：健康被験者に静脈内投与したときの定常状態での分布容積の平均値は 661 L であった。フルチカゾンフランカルボン酸エステルのヒト血漿蛋白結合率は高かった（99%）。

ウメクリジニウム：健康被験者に静脈内投与したときの分布容積の平均値は 86 L であった。*in vitro* でのヒト血漿蛋白結合率は平均 89% であった。

ビランテロール：健康被験者に静脈内投与したときの定常状態での分布容積の平均値は 165 L であった。*in vitro* でのヒト血漿蛋白結合率は平均 94% であった。

代謝

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：フルチカゾンフランカルボン酸エステルは、主に CYP3A4 酵素を介した肝代謝によって体循環から除去され、コルチコステロイド活性が著しく低下した代謝物に変化する。*in vivo* において、フランカルボン酸エステル部分の切断によってフルチカゾンが形成される所見は認められなかった。

ウメクリジニウム：*in vitro* データより、ウメクリジニウムは主にチトクロム P450 2D6（CYP2D6）酵素により代謝されること、またウメクリジニウムは P-糖蛋白（P-gp）トランスポーターの基質であることが示された。ウメクリジニウムの主要代謝経路は、酸化的代謝（水酸化、O-脱アルキル化）とそれに続く抱合（例：グルクロン酸抱合）である。様々な代謝物が生成されるが、これらの代謝物は、薬理活性が未変化体より低い又は薬理活性が不明である。代謝物の全身曝露量は低い。

ビランテロール：*in vitro* データより、ビランテロールは主に CYP3A4 により代謝されること、またウメクリジニウムは P-gp トランスポーターの基質であることが示された。ビランテロールは様々な代謝物に代謝される。これらの代謝物は、 β_1 及び β_2 刺激作用が未変化体より著しく低い。

排泄

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：反復吸入後の血漿消失半減期は平均で 24 時間であった。放射能標識したフルチカゾンフランカルボン酸エステルの静脈内投与によるマスバランス試験の結果、放射能標識薬物の 90% が糞中、2% が尿中に排泄されることが示された。経口投与後、放射能標識薬物の総投与量に対する糞中回収率は 101%、尿中回収率は約 1% であった。

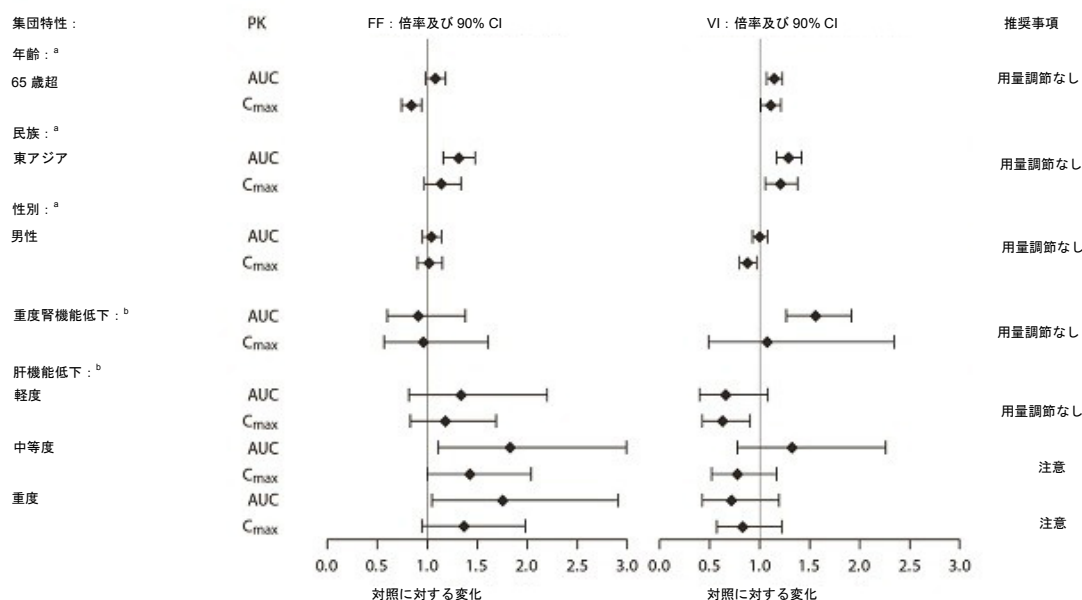
ウメクリジニウム：1 日 1 回投与後の実効半減期は 11 時間である。放射能標識したウメクリジニウムの静脈内投与によるマスバランス試験の結果、放射能標識薬物の 58% が糞中、22% が尿中に排泄されることが示された。この静脈内投与後における薬物関連物質の糞中排泄率は、胆汁中への排泄を示していた。健康男性被験者への経口投与後、放射能標識薬物の総投与量に対する糞中回収率は 92%、尿中回収率は 1% であったことから、経口吸収はごくわずかであることが示唆された。

ビランテロール：反復吸入投与により求めたビランテロールの実効半減期は 11 時間である。放射能標識したビランテロールの経口投与によるマスバランス試験の結果、放射能標識薬物の 70% が尿中、30% が糞中に排泄されることが示された。

特別な集団

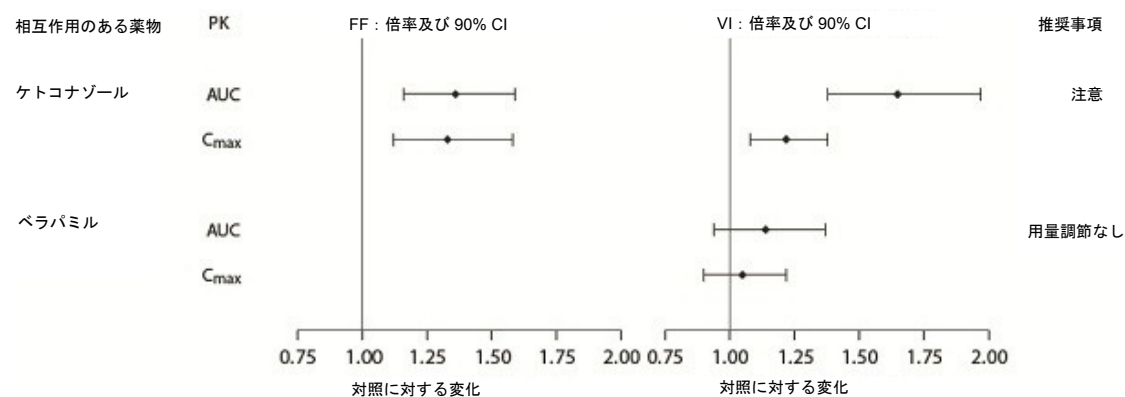
内的及び外的要因がフルチカゾンフランカルボン酸エステル、ウメクリジニウム及びビランテロールの薬物動態に及ぼす影響を図 1、2 及び 3 に示す。

図 1. フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール配合剤投与後に内的要因がフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）及びビランテロール（VI）の薬物動態（PK）に及ぼす影響



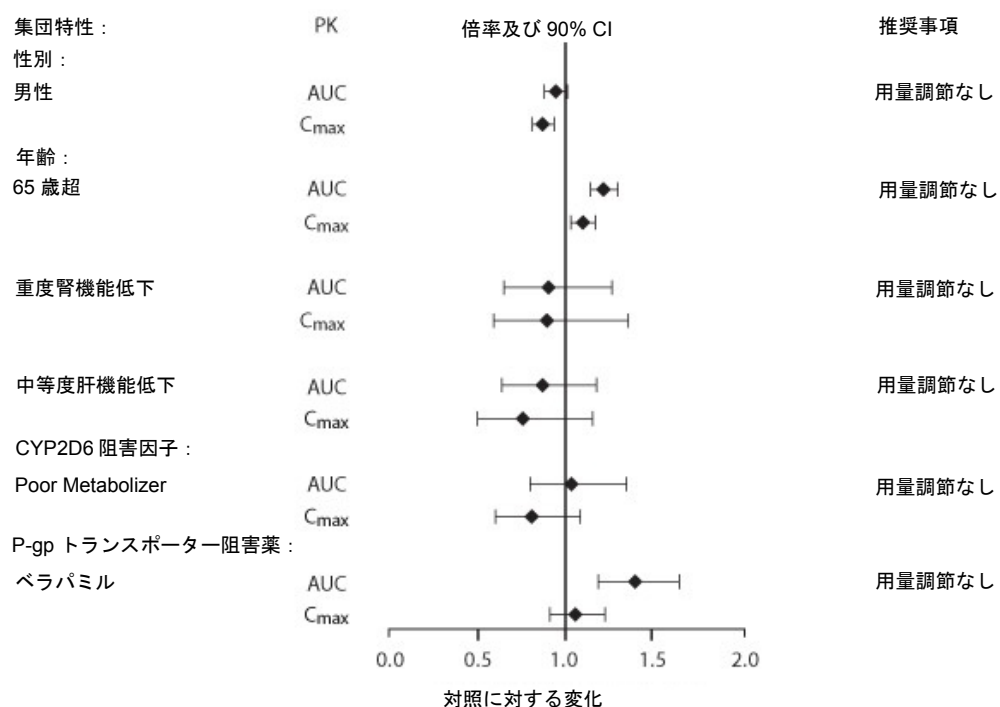
- ^a COPD 被験者におけるフルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg／ビランテロール 25 µg の年齢、性別及び民族による比較
- ^b 腎臓群（フルチカゾンフランカルボン酸エステル 200 µg／ビランテロール 25 µg）及び肝臓群（フルチカゾンフランカルボン酸エステル 200 µg／ビランテロール 25 µg 又はフルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg／ビランテロール 12.5 µg）

図 2. フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロール配合剤投与後又はビランテロール及びウメクリジニウムの併用投与後に併用薬がフルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF) 及びビランテロール (VI) の薬物動態 (PK) に及ぼす影響^a



^a プラセボ群との比較。

図 3. 内的及び外的要因がウメクリジニウムの全身曝露量に及ぼす影響



人種または民族：日本人、韓国人及び中国人の健康被験者におけるフルチカゾンフランカルボン酸エステル 200 µg 吸入後の全身曝露量 [AUC₍₀₋₂₄₎] は、白人被験者と比べて 27~49%高かった。COPD 被験者についても同様の差が認められた。しかし、フルチカゾンフランカルボン酸エステルの曝露量が高くなったために、尿中コルチゾール排泄量又はこれらの人種グループにおける有効性に対して臨床的に重要な影響が生じることを示す証拠はない。COPD 被験者において、人種がビランテロールの薬物動態に及ぼす影響は認められなかった (図 1)。

肝機能低下のある患者：フルチカゾンフランカルボン酸エステル：フルチカゾンフランカルボン酸エステル 200 µg／ビランテロール 25 µg（重度肝機能低下群では 100 µg／12.5 µg）による 7 日間の反復投与後、フルチカゾンフランカルボン酸エステルの全身曝露量（AUC）が、健康被験者と比べて、軽度の肝機能低下者で 34%、中等度の肝機能低下者で 83%及び重度の肝機能低下者で 75%増加した（図 1）。

中等度の肝機能低下者にフルチカゾンフランカルボン酸エステル 200 µg／ビランテロール 25 µg を投与したところ、血清コルチゾール平均値（0～24 時間）が健康被験者に比べて 34%（90% CI：11%、51%）低下した。重度の肝機能低下者にフルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg／ビランテロール 12.5 µg を投与したところ、血清コルチゾール平均値（0～24 時間）が健康被験者に比べて 14%（90% CI：16%、55%）増加した。中等度～重度の肝疾患を有する患者については、注意深く観察すること。

ウメクリジニウム：中等度肝機能低下者（Child-Pugh スコア 7～9）を対象として、肝機能低下がウメクリジニウムの薬物動態に及ぼす影響について検討した。ウメクリジニウムの全身曝露量（ C_{max} 及び AUC）が増加する証拠は認められなかった（図 3）。中等度の肝機能低下者において、蛋白結合が健康被験者に比べて変化する証拠は認められなかった。本剤は、重度の肝機能低下者での検討は実施していない。

ビランテロール：肝機能低下は、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 200 µg／ビランテロール 25 µg（重度肝機能低下群では 100 µg／12.5 µg）による 7 日間の反復投与後におけるビランテロールの全身曝露量 [7 日目の C_{max} 及び $AUC_{(0-24)}$] に影響を及ぼさなかった（図 1）。

軽度又は中等度の肝機能低下者（ビランテロール 25 µg の配合剤）又は重度の肝機能低下者（ビランテロール 12.5 µg の配合剤）においてフルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール配合剤が心拍数又は血清カリウムに及ぼす臨床的に重要な影響は、健康被験者と比べて、認められなかった。

腎機能低下のある患者：フルチカゾンフランカルボン酸エステル：重度の腎機能低下者における全身曝露量が、健康被験者に比べて増加することはなかった（図 1）。重度の腎機能低下者において、コルチコステロイドクラス関連の全身作用（血清コルチゾール値で評価）が健康被験者と比べて大きくなるとの証拠は認められなかった。

ウメクリジニウム：重度の腎機能低下者（クレアチニン・クリアランスが 30 mL/分）を対象として、ウメクリジニウムの薬物動態について検討した。ウメクリジニウムの全身曝露量（ C_{max} 及び AUC）が増加する証拠は認められなかった（図 3）。重度の腎機能低下者において、蛋白結合が健康被験者に比べて変化する証拠は認められなかった。

ビランテロール：重度の腎機能低下者における全身曝露量 [$AUC_{(0-24)}$] は、健康被験者と比べて 56%高かった（図 1）。重度の腎機能低下者において、β 刺激薬クラス関連の全身作用（心拍数及び血清カリウムで評価）が健康被験者と比べて大きくなるとの証拠は認められなかった。

薬物相互作用試験

本剤は、薬物相互作用試験を実施していない。以下の情報は、ウメクリジニウム、フルチカゾ

ンフランカルボン酸エステル／ビランテロール又はウメクリジニウム／ビランテロールを対象に実施された薬物相互作用試験によるものである。フルチカゾンフランカルボン酸エステル、ウメクリジニウム及びビランテロールが代謝酵素及びトランスポーター系を阻害又は誘導する可能性は、低い吸入量ではごくわずかである。

チトクロム P450 3A4 阻害剤：ケトコナゾール 400 mg と併用した場合、フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールの曝露量（AUC）は、プラセボと比べて、それぞれ 36% 及び 65% 高かった（図 2）。フルチカゾンフランカルボン酸エステル曝露量の増加に伴い、血清コルチゾール（0～24 時間）の加重平均値が 27% 低下した。ビランテロール曝露量の増加に伴い、心拍数又は血中カリウムに対する β 刺激薬クラス関連の全身作用の増加は認められなかった。

チトクロム P450 2D6：ウメクリジニウムの *in vitro* 代謝は主に CYP2D6 を介する。しかし、反復連日吸入投与後において、ウメクリジニウム（500 μg ）（承認用量の 8 倍）の全身曝露量には、CYP2D6 の活性を有する被験者（Ultrarapid Metabolizer、Extensive Metabolizer 及び Intermediate Metabolizer）と Poor Metabolizer との間に、臨床的に意味のある差は認められなかった。

P-糖蛋白トランスポーター阻害作用を有する薬剤：フルチカゾンフランカルボン酸エステル、ウメクリジニウム及びビランテロールはいずれも P-gp の基質である。中等度の CYP3A4 及び P-gp トランスポーター阻害作用を有するベラパミルの反復投与（240 mg を 1 日 1 回）との併用によって、健康被験者におけるビランテロールの C_{max} 又は AUC に影響は認められなかった（図 2）。特定の P-gp 阻害薬及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルによる薬物相互作用試験は実施されていない。中等度の P-gp トランスポーター阻害作用を有するベラパミル（240 mg を 1 日 1 回）がウメクリジニウムの定常状態の薬物動態に及ぼす影響について、健康被験者を対象として検討した。その結果、ウメクリジニウムの C_{max} には影響は認められなかったが、AUC には約 1.4 倍の増加が認められた（図 3）。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

テリルジーエリプタ

本剤を用いたがん原性、変異原性又は受胎能障害に関する試験は実施されていないが、以下に記載するとおり、個々の成分であるフルチカゾンフランカルボン酸エステル、ウメクリジニウム及びビランテロールについては試験が実施されている。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル

フルチカゾンフランカルボン酸エステルは、ラット及びマウスを用いた 2 年間吸入試験において、それぞれ最大 9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、19 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の吸入投与量（いずれも $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 換算での成人に対する MRHDID にほぼ相当）で、投与に関連する腫瘍発現率の上昇を引き起こさなかった。

フルチカゾンフランカルボン酸エステルは、細菌における遺伝子突然変異、あるいはマウスリンパ腫細胞 L5178Y を用いた *in vitro* 哺乳類細胞突然変異試験で染色体損傷を誘発しなかった。*in vivo* ラット小核試験において遺伝毒性を示す所見も認められなかった。

雄・雌ラットにおいて、それぞれ最大 29 µg/kg/日、最大 91 µg/kg/日のフルチカゾンフランカルボン酸エステル吸入投与量（AUC 換算で成人に対する MRHDID のそれぞれ約 8 倍、21 倍）で受胎能障害の所見は認められなかった。

ウメクリジニウム

ウメクリジニウムは、ラット及びマウスを用いた 2 年間吸入試験において、それぞれ最大 137 µg/kg/日、295/200 µg/kg/日（雄／雌）の吸入投与量（AUC 換算で成人に対する MRHDID のそれぞれ約 20 倍、25/20 倍）で、投与に関連する腫瘍発現率の上昇を引き起こさなかった。

ウメクリジニウムは、遺伝毒性試験（*in vitro* エームス試験、*in vitro* マウスリンパ腫試験及び *in vivo* ラット骨髄小核試験）において、陰性と判定された。

雄・雌ラットにおいて、それぞれ最大 180 µg/kg/日の皮下投与量及び最大 294 µg/kg/日の吸入投与量（AUC 換算で成人に対する MRHDID のそれぞれ約 100 倍、50 倍）で受胎能障害の所見は認められなかった。

ビランテロール

マウスを用いた 2 年間がん原性試験において、ビランテロールは、29,500 µg/kg/日の吸入投与量（AUC 換算で成人に対する MRHDID の約 8,750 倍）で、雌マウスにおける卵巣管間質腺腫の統計的に有意な増加を引き起こした。615 µg/kg/日の吸入投与量（AUC 換算で成人に対する MRHDID の約 530 倍）では腫瘍の増加は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間がん原性試験において、ビランテロールは、84.4 µg/kg/日以上吸入投与量（AUC 換算で成人に対する MRHDID の約 45 倍以上）で、統計的に有意な、雌マウスにおける卵巣間膜平滑筋腫の増加及び下垂体腫瘍の潜伏期間の短縮を引き起こした。10.5 µg/kg/日の吸入投与量（AUC 換算で成人に対する MRHDID の約 2 倍）では腫瘍は認められなかった。

げっ歯類でのこれらの腫瘍所見は、これまでに他の β アドレナリン刺激薬について報告されているものと同様である。これらの所見とヒトへの使用との関連性は不明である。

ビランテロールは、遺伝毒性試験〔*in vitro* エームス試験、*in vivo* ラット骨髄小核試験、*in vivo* ラット不定期 DNA 合成（UDS）試験及び *in vitro* シリアンハムスター胚（SHE）細胞試験〕において、陰性と判定された。ビランテロールは *in vitro* マウスリンパ腫試験において多義的と判定された。

雄・雌ラットにおいて、それぞれ最大 31,500 µg/kg/日、37,100 µg/kg/日のビランテロール吸入投与量（AUC 換算で成人に対する MRHDID のいずれも約 5,490 倍）で、受胎能障害の所見は認められなかった。

14 臨床試験

本剤の臨床的有効性は、試験 1(NCT#01957163)、試験 2(NCT#02119286)、および試験 3(NCT#02164513)で評価されている。

試験 1 および 2 は、多施設共同無作為化二重盲検並行群間 12 週間投与試験であった。両試験を

通じて、計 412 例の被験者に、本剤の有効成分であるウメクリジニウム 62.5 µg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg/ビランテロール 25 µg の併用投与を行った。*in vitro* での比較データによって、ウメクリジニウム 62.5 µg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg/ビランテロール 25 µg の併用投与試験に対する信頼性が裏付けられている [組成・性状 (11) 参照]。試験 1 及び試験 2 の被験者集団の人口統計学的特性は、平均年齢 64 歳、92%が白人、66%が男性であり、平均喫煙歴は 48 箱・年で、50%が現喫煙者であった。スクリーニング時の気管支拡張剤投与後の FEV₁ の予測値に対する割合の平均値は 46% (範囲：14～76%)、気管支拡張剤投与後の平均 FEV₁/FVC 比は 0.48 (範囲：0.21～0.70)、可逆性の割合の平均値は 13% (範囲：-24～86%) であった。

試験 3 は、本剤と、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg/ビランテロール 25 µg 及びウメクリジニウム 62.5 µg/ビランテロール 25 µg の固定用量配合の臨床的有効性を比較した 52 週間の無作為化多施設共同二重盲検並行群間試験であった。過去 12 ヶ月間に 1 回以上の中等度または重度の増悪の既往を有する COPD 患者計 10,355 例を無作為化 (2:2:1) し、本剤、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、またはウメクリジニウム/ビランテロールを 1 日 1 回投与した。

3 試験の被験者集団の人口統計学的特性は、平均年齢 65 歳、77%が白人、66%が男性であり、平均喫煙歴は 46.6 箱・年で、35%が現喫煙者であった。試験開始時の COPD 治療薬は ICS、抗コリン剤及び LABA の併用 (34%)、ICS 及び LABA の併用 (26%)、抗コリン剤及び LABA の併用 (8%)、抗コリン剤 (7%) であった。気管支拡張剤投与後の FEV₁ の予測値に対する割合の平均値は 46% (SD：15%)、気管支拡張剤投与後の平均 FEV₁/FVC 比は 0.47 (SD：0.12)、可逆性の割合の平均値は 10% (範囲：-59～125%) であった。

肺機能：試験 1 及び 2 では、主要評価項目は投与 85 日目の FEV₁ トラフ値 (84 日目の投与後 23 時間及び 24 時間に測定した FEV₁ 値の平均値と定義) のベースラインからの変化量とした。いずれの試験でも、ウメクリジニウム及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールに、プラセボ及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールと比べて統計的に有意な増加が認められた (表 2)。副次評価項目である投与 84 日目の FEV₁ (投与後 0～6 時間) 加重平均値についても同様の結果が示された (表 2)。

表 2. 投与 12 週目 (投与 84/85 日目) の FEV₁ トラフ値及び FEV₁ (0～6 時間) 加重平均値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値

治療内容	n	FEV ₁ トラフ値 (mL) ^a	FEV ₁ (0～6 時間) 加重平均値 (mL) ^b
		プラセボ+FF/VI との差 ^c (95% CI)	プラセボ+FF/VI との 差 ^c (95% CI)
試験 1 UMEC+FF/VI	206	124 (93, 154)	153 (118, 187)
試験 2 UMEC+FF/VI	206	122 (91, 152)	147 (114, 179)

^a 投与 85 日目

^b 投与 84 日目

° プラセボ+FF/VI：試験1はn=206、試験2はn=206

FEV₁=1秒間の努力呼気量

FF/VI=フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg/ビランテロール 25 µg

UMEC=ウメクリジニウム 62.5 µg

投与1日目の投与後15分以降において、ウメクリジニウム及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロール投与群では、プラセボ及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロール投与群に比べて、連続FEV₁のベースラインからの変化量の最小二乗平均値が大きかったことが示された。試験1における投与1日目及び投与84日目の連続FEV₁のベースラインからの変化量の最小二乗平均値を、それぞれ図4及び図5に示す。試験2においても同様の結果が認められた。

図4. 投与1日目における投与後の連続FEV₁ (mL)のベースラインからの変化量の最小二乗 (LS) 平均値

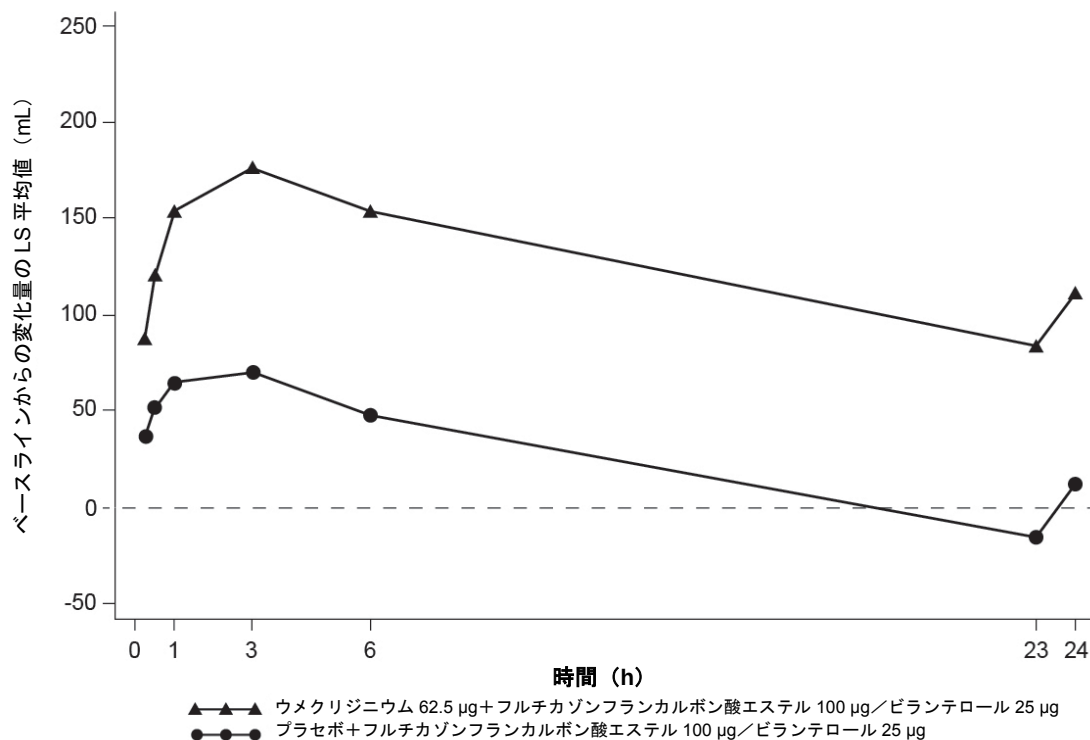
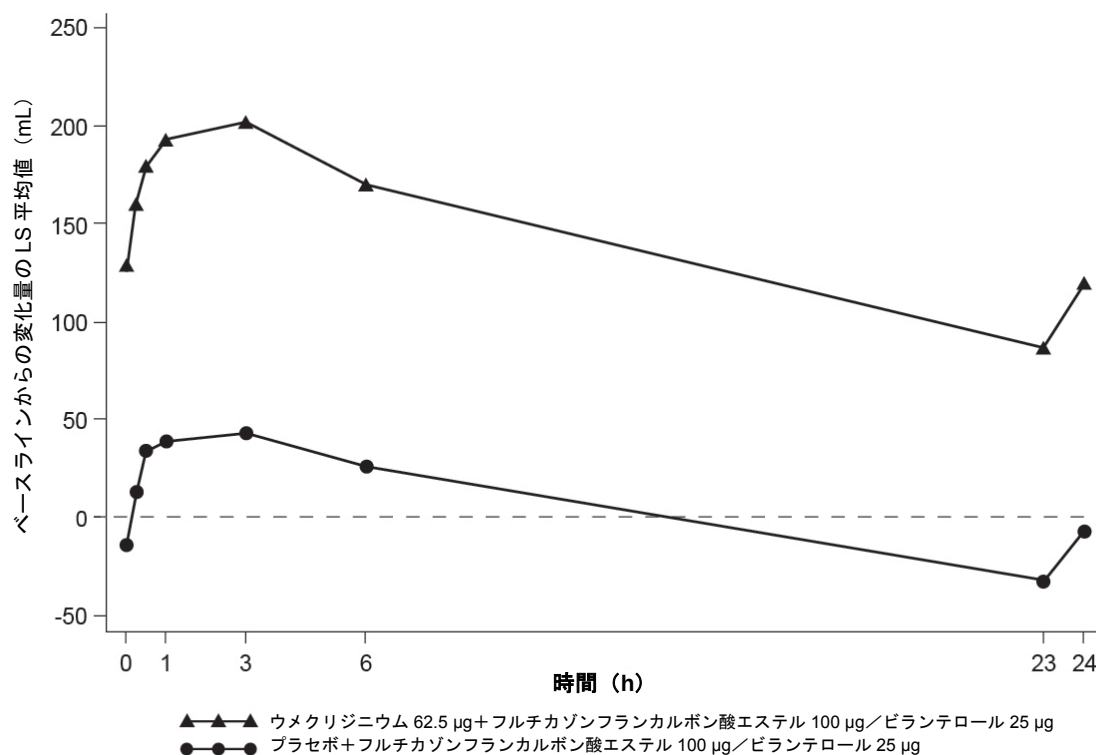


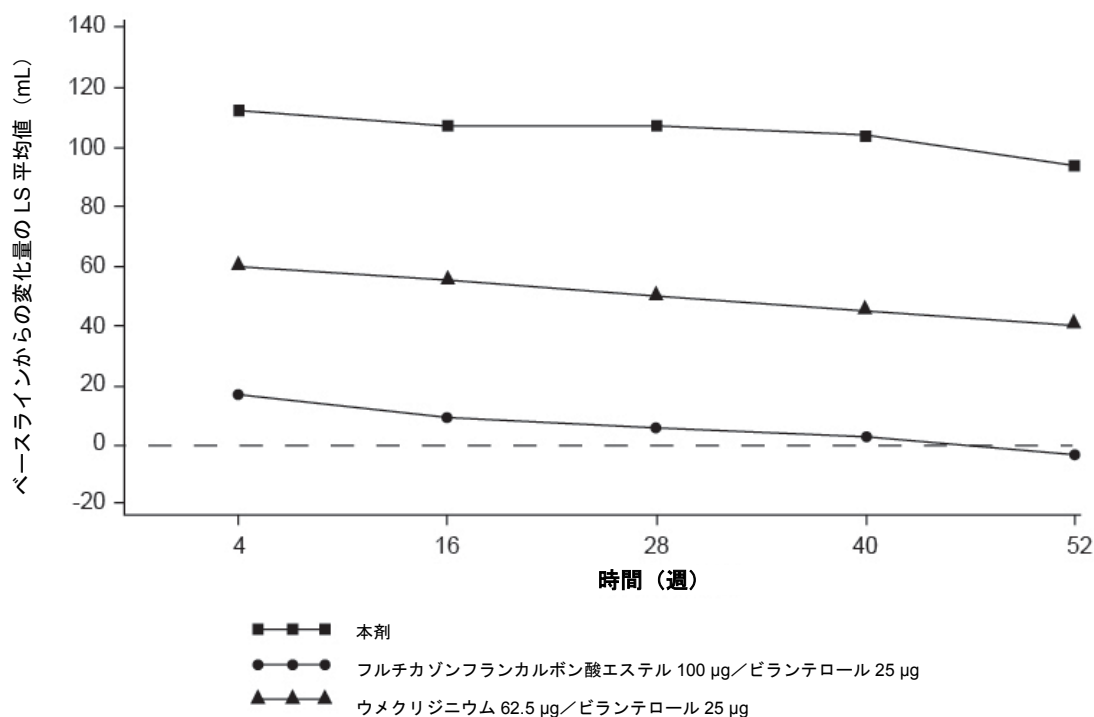
図 5. 投与 84 日目における投与後の連続 FEV₁ (mL) のベースラインからの変化量の最小二乗 (LS) 平均値



試験 3 では、本剤投与群は、フルチカゾンフランカルボン酸エステル / ビランテロール投与群およびウメクリジニウム / ビランテロール投与群と比較して、肺機能の統計的に有意な改善（52 週目のベースライン時の FEV₁ トラフからの平均変化）が示された。52 週目のトラフ（投与前）FEV₁ のベースラインからの平均変化量は、フルチカゾンフランカルボン酸エステル / ビランテロール投与群と比較した本剤投与群で 97mL（95%CI：85、109：P<0.001）、ウメクリジニウム / ビランテロール投与群と比較した本剤投与群で 54mL（95%CI：39、69：P<0.001）であった。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル / ビランテロールおよびウメクリジニウム / ビランテロールと比較した本剤の肺機能に対する効果（ベースラインのトラフ FEV₁ からの平均変化）は、52 週間試験の経過中、全ての時点で観察された（図 6）。

図 6. ベースラインのトラフ FEV₁ (mL) からの変化量の最小二乗 (LS) 平均値



増悪：試験 3 の主要エンドポイントは、フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールおよびウメクリジニウム/ビランテロールと比較した、本剤投与した被験者における投与中の中等度および重度の増悪の年間割合であった。増悪とは、2 つ以上の主要な症状(呼吸困難、喀痰量、喀痰化膿)の悪化、または軽微な症状 (咽頭痛、かぜ(鼻汁および/または鼻閉)、他の原因を伴わない発熱、せきまたは喘鳴の増加が少なくとも 2 日間連続して認められる) の 1 つを伴う主要な症状 1 つの悪化と定義した。全身コルチコステロイドおよび/または抗菌薬による治療が必要な場合は、増悪は中等度とみなされ、入院または死亡に至った場合は、重度とみなされた。

本剤による治療は、中等度/重度の増悪の治療中の年間発生率をフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールと比較して 15%、およびウメクリジニウム/ビランテロールと比較して 25%統計的に有意に減少させた(表 3)。

表 3. 中等度/重度の COPD の増悪

治療内容	n	年間発現頻度 (増悪/年)	増悪の減少率 (95%CI)	増悪の減少率 (95%CI)	P 値
本剤	4,145	0.91			
FF/VI	4,133	1.07	0.85 (0.80, 0.90)	15 (10, 20)	P<0.001
UMEC/VI	2,069	1.21	0.75 (0.70, 0.81)	25 (19, 30)	P<0.001

FF/VI = フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg / ビランテロール 25 µg

UMEC/VI = ウメクリジニウム 62.5 µg / ビランテロール 25 µg

本剤による治療は、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（14.8%：95%CI：9.3、19.9；P<0.001）およびウメクリジニウム/ビランテロール（16.0%：95%CI：9.4、22.1；P<0.001）と比較して、初回増悪までの時間で測定した中等度/重度の増悪リスクを統計的に有意に減少させた。

本剤による治療は、フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールと比較して、重度の増悪（入院を要するか死亡に至る）の治療中の年間発生率を 13%低下させたが、統計的に有意ではなかった（95%CI：-1、24；P=0.064）。

本剤による治療は、ウメクリジニウム/ビランテロールと比較して、治療中の重度の増悪の年間発生率を統計的に 34%有意に減少させた（95%CI：22、44；P<0.001）。

健康関連 QOL：3 試験全てにおいて、オリジナル St. George's Respiratory Questionnaire から症状に特化したショートバージョンである COPD 用 St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ-C) を用いて健康関連 QOL を評価した。試験 1 では、投与 12 週の奏効率（ベースラインからの 4 点以上のスコア減少を奏効と定義）は、ウメクリジニウム及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロール群で 40%、プラセボ及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロール群で 35%であった（オッズ比 1.2、95% CI：0.8、1.8）。試験 2 では、投与 12 週の奏効率は、ウメクリジニウム及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロール群で 35%、プラセボ及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロール群で 21%であった（オッズ比 2.0、95% CI：1.3、3.1）。

試験 3 において、52 週目の奏効率は、フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロール群（34%；オッズ比 1.41；95%CI：1.29、1.55；P<0.001）ならびにウメクリジニウム/ビランテロール群（34%；オッズ比 1.41；95%CI：1.26、1.57；P<0.001）と比較して、本剤投与群（42%）で有意に高かった。

その他の評価項目：試験 1 および 2 では、本剤投与群はプラセボ及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロール投与群と比較して 1 週間から 12 週間にわたって救済薬の使用が少なかった。試験 3 においては、本剤投与群はフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロール群ならびにウメクリジニウム/ビランテロール群と比較して、52 週間にわたって平均して使用された救済薬の使用が少なかった（1 日当たりの平均使用回数および救済薬無の 24 時間の割合）。

16 包装／保存及び取扱い

本剤は、薄灰色とベージュ色の単回使用プラスチックインヘラーとして提供される。インヘラーは、ホイルストリップを2枚内包している。各ストリップにはブリスターが30個（院内用パックには14個）入っている。一方のストリップは、フルチカゾンフランカルボン酸エステル（ブリスター1個あたり100 µg）を含有し、もう一方のストリップは、ウメクリジニウム（ブリスター1個あたり62.5 µg）とビランテロール（ブリスター1個あたり25 µg）の混合物を含有する。1回の吸入につき、各ストリップから1個のブリスターが使用される。インヘラーは、乾燥剤入りの、ピーラブル蓋が付いた防湿ホイルトレイに包装されており、以下のパックがある。

NDC 0173-0887-10 テリルジーエリプタ 30 吸入用（ブリスター60 個）

NDC 0173-0887-14 テリルジーエリプタ 14 吸入用（ブリスター28 個）、院内用パック

68～77°F（20～25°C）の室温で保管すること。許容範囲は59～86°F（15～30°C）である〔USP 管理室温参照〕。熱や日光が直接当たらない乾燥した場所に保管すること。小児の手の届かない所に保管すること。

本剤は未開封の状態の防湿ホイルトレイ内で保管し、初回使用開始直前に防湿ホイルトレイを開封すること。防湿ホイルトレイを開封してから6週間が経過した、あるいはカウンターの表示が「0」になった（すべてのブリスターを使用した）のいずれか早いほうの時点で、本剤を廃棄すること。本インヘラーは再使用できない。本インヘラーを分解しないこと。

17 患者に伝えるべき情報

FDA 既承認の患者向け添付文書（「患者向け情報」及び「使用説明書」）を読むよう患者を指導すること。

急性症状に対する薬剤ではない

本剤は COPD の急性症状を緩和するためのものではなく、こうした目的のために余計に使用しないよう患者を指導すること。急性症状はアルブテロール等の短時間作用性吸入 β_2 刺激薬で治療するよう指導すること。そのような薬剤を処方し、使用方法を説明すること。

以下のいずれかに該当する場合は、直ちに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。

- ・ 短時間作用性吸入 β_2 刺激薬の効果が減少した。
- ・ 短時間作用性吸入 β_2 刺激薬の使用回数が普段よりも増えた。
- ・ 医師が規定した著しい肺機能の低下が認められた。

中止後に症状が再発するおそれがあるため、医師／医療従事者との相談なしに本剤の使用を中止してはならないことを患者に指導すること。

長時間作用性 β_2 刺激薬を追加使用しないこと

他の LABA を使用しないよう患者を指導すること。

局所作用

一部の患者において、カンジダ・アルビカンズによる口腔及び咽頭の局所感染が発現していることを患者に説明すること。口腔・咽頭カンジダ症が発現した場合は、本剤の投与を継続しながら適切な局所的又は全身的（すなわち、経口薬）な抗真菌療法を行うべきであるが、時には、医師の綿密な監視の下で本剤の治療を一時中断することが必要な場合もある。カンジダ症のリスクを低減するために、吸入後は水でうがいをし、うがい後の水は飲み込まないよう患者に指導すること。

肺炎

COPD 患者は肺炎のリスクが高くなる。肺炎の症状が発現した場合は、主治医に相談するよう患者を指導すること。

免疫抑制

免疫抑制量のコルチコステロイド投与を受けている患者には、水痘又は麻疹ウイルスへの曝露を避け、曝露された場合には直ちに医師の診察を受けるよう警告すること。既応の結核、真菌性、細菌性、ウイルス性感染症又は寄生虫感染症、眼の単純ヘルペスが悪化するおそれがあることを患者に説明すること。

副腎皮質機能亢進症及び副腎抑制

本剤が全身性コルチコステロイド作用による副腎皮質機能亢進及び副腎抑制を引き起こすおそれがあることを患者に説明すること。また、全身性コルチコステロイドからの切り替え中及び切り替え後に副腎機能不全を原因とする死亡が発現していることを患者に説明すること。全身性コルチコステロイド剤から本剤へ切り替える場合には、患者は全身性コルチコステロイド剤を徐々に漸減しなければならない。

奇異性気管支炎

他の吸入剤と同様に、本剤は、奇異性気管支炎を引き起こすおそれがある。奇異性気管支炎が発現した場合は本剤の使用を中止し、直ちに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。

アナフィラキシー等の過敏症反応

本剤の投与後に過敏症反応（例：アナフィラキシー、血管浮腫、発疹、蕁麻疹）が発現するおそれがあることを患者に説明すること。過敏症反応が発現した場合は本剤の投与を中止するよう患者を指導すること。重度の乳蛋白アレルギーを有する患者において、乳糖を含有する他の散剤の吸入後のアナフィラキシー反応が報告されているため、重度の乳蛋白アレルギーを有する患者は本剤を使用しないこと。

骨密度の低下

BMD 低下のリスクが高い患者には、コルチコステロイドの使用によってリスクがさらに高くなるおそれがあることを説明すること。

緑内障及び白内障

ICS の長期使用によって、眼に問題（白内障又は緑内障）が生じるリスクが増大するおそれがあることを患者に説明すること。眼の定期的な検査を検討すること。

急性閉塞隅角緑内障の徴候・症状（例：眼痛・眼部不快感、霧視、視覚暈輪、結膜うっ血及び角膜浮腫による眼の赤みに伴う色視症）に注意するよう患者を指導すること。これらのいずれかの徴候・症状が現れたら直ちに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。

尿閉の悪化

尿閉の徴候・症状（例：排尿困難、排尿痛）に注意するよう患者を指導すること。これらのいずれかの徴候・症状が現れたら直ちに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。

β 刺激薬の投与に伴うリスク

患者に、 β_2 刺激薬に伴う副作用（動悸、胸痛、頻脈、振戦、神経過敏等）について説明すること。

登録商標は GSK グループが所有している、あるいは許諾を受けている。本剤は Innoviva との共同開発品である。

INNOVIVA



GlaxoSmithKline

Research Triangle Park, NC 27709

©2019 GSK グループ又はその許諾者

TRL:4PI

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Trelegy Ellipta 92 micrograms/55 micrograms/22 micrograms inhalation powder, pre-dispensed

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each single inhalation provides a delivered dose (the dose leaving the mouthpiece) of 92 micrograms fluticasone furoate, 65 micrograms umeclidinium bromide equivalent to 55 micrograms umeclidinium and 22 micrograms vilanterol (as trifenate). This corresponds to a pre-dispensed dose of 100 micrograms fluticasone furoate, 74.2 micrograms umeclidinium bromide equivalent to 62.5 micrograms umeclidinium and 25 micrograms vilanterol (as trifenate).

Excipient with known effect

Each delivered dose contains approximately 25 mg of lactose (as monohydrate).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Inhalation powder, pre-dispensed (inhalation powder).

White powder in a light grey inhaler (Ellipta) with a beige mouthpiece cover and a dose counter.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Trelegy Ellipta is indicated as a maintenance treatment in adult patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who are not adequately treated by a combination of an inhaled corticosteroid and a long-acting β_2 -agonist or a combination of a long-acting β_2 -agonist and a long-acting muscarinic antagonist (for effects on symptom control and prevention of exacerbations see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Posology

Adults

The recommended and maximum dose is one inhalation of Trelegy Ellipta 92/55/22 micrograms once daily, at the same time each day.

If a dose is missed the next dose should be taken at the usual time the next day.

Special populations

Elderly patients

No dosage adjustment is required in patients over 65 years (see section 5.2).

Renal impairment

No dosage adjustment is required in patients with renal impairment (see section 5.2).

Hepatic impairment

No dosage adjustment is required in patients with mild, moderate or severe hepatic impairment. Trelegy Ellipta should be used with caution in patients with moderate to severe hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2).

Paediatric population

There is no relevant use of Trelegy Ellipta in the paediatric population (under 18 years of age) for the indication of COPD.

Method of administration

Trelegy Ellipta is for inhalation use only.

Instructions for use:

The following instructions for the 30 dose (30 day supply) Ellipta inhaler also apply to the 14 dose (14 day supply) Ellipta inhaler.

a) Prepare a dose

Open the cover when ready to take a dose. The inhaler should not be shaken.

Slide the cover down fully until a “click” is heard. The medicinal product is now ready to be inhaled.

The dose counter counts down by 1 to confirm. If the dose counter does not count down as the “click” is heard, the inhaler will not deliver a dose and should be taken back to a pharmacist for advice.

b) How to inhale the medicinal product

The inhaler should be held away from the mouth breathing out as far as is comfortable, but not breathing out into the inhaler.

The mouthpiece should be placed between the lips and the lips should then be closed firmly around it. The air vents should not be blocked with fingers during use.

- Inhale with one long, steady, deep breath in. This breath should be held in for as long as possible (at least 3-4 seconds).
- Remove the inhaler from the mouth.
- Breathe out slowly and gently.

The medicine may not be tasted or felt, even when using the inhaler correctly.

The mouthpiece of the inhaler may be cleaned using a dry tissue before closing the cover.

c) Close the inhaler and rinse your mouth

Slide the cover upwards as far as it will go, to cover the mouthpiece.

Rinse your mouth with water after you have used the inhaler, do not swallow.

This will make it less likely to develop a sore mouth or throat as side effects.

For further instructions on handling the device, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Asthma

Trelegy Ellipta should not be used in patients with asthma since it has not been studied in this patient population.

Not for acute use

There are no clinical data to support the use of Trelegy Ellipta for the treatment of acute episodes of bronchospasm, or to treat an acute COPD exacerbation (i.e. as a rescue therapy).

Deterioration of disease

Increasing use of short-acting bronchodilators to relieve symptoms may indicate deterioration of disease control. In the event of deterioration of COPD during treatment with Trelegy Ellipta, a re-evaluation of the patient and of the COPD treatment regimen should be undertaken.

Patients should not stop therapy with Trelegy Ellipta without physician supervision since symptoms may recur after discontinuation.

Paradoxical bronchospasm

Administration of fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol may produce paradoxical bronchospasm with an immediate wheezing and shortness of breath after dosing and may be life-threatening. Treatment with Trelegy Ellipta should be discontinued immediately if paradoxical bronchospasm occurs. The patient should be assessed and alternative therapy instituted if necessary.

Cardiovascular effects

Cardiovascular effects, such as cardiac arrhythmias, e.g. atrial fibrillation and tachycardia, may be seen after the administration of muscarinic receptor antagonists and sympathomimetics, including umeclidinium and vilanterol, respectively. Therefore, Trelegy Ellipta should be used with caution in patients with unstable or life-threatening cardiovascular disease.

Patients with hepatic impairment

Patients with moderate to severe hepatic impairment receiving Trelegy Ellipta should be monitored for systemic corticosteroid-related adverse reactions (see section 5.2).

Systemic corticosteroid effects

Systemic effects may occur with any inhaled corticosteroid, particularly at high doses prescribed for long periods. These effects are much less likely to occur than with oral corticosteroids.

Visual disturbance

Visual disturbance may be reported with systemic and topical corticosteroid use. If a patient presents with symptoms such as blurred vision or other visual disturbances, the patient should be considered for referral to an ophthalmologist for evaluation of possible causes which may include cataract, glaucoma or rare diseases such as central serous chorioretinopathy (CSCR) which have been reported after use of systemic and topical corticosteroids.

Coexisting conditions

Trelegy Ellipta should be used with caution in patients with convulsive disorders or thyrotoxicosis, and in patients who are unusually responsive to beta₂-adrenergic agonists.

Trelegy Ellipta should be administered with caution in patients with pulmonary tuberculosis or in patients with chronic or untreated infections.

Anticholinergic activity

Trelegy Ellipta should be used with caution in patients with narrow-angle glaucoma or urinary retention. Patients should be informed about the signs and symptoms of acute narrow-angle glaucoma and should be informed to stop using Trelegy Ellipta and to contact their doctor immediately should any of these signs or symptoms develop.

Pneumonia in patients with COPD

An increase in the incidence of pneumonia, including pneumonia requiring hospitalisation, has been observed in patients with COPD receiving inhaled corticosteroids. There is some evidence of an increased risk of pneumonia with increasing steroid dose but this has not been demonstrated conclusively across all studies.

There is no conclusive clinical evidence for intra-class differences in the magnitude of the pneumonia risk among inhaled corticosteroid products.

Physicians should remain vigilant for the possible development of pneumonia in patients with COPD as the clinical features of such infections overlap with the symptoms of COPD exacerbations.

Risk factors for pneumonia in patients with COPD include current smoking, older age, low body mass index (BMI) and severe COPD.

Hypokalaemia

Beta₂-adrenergic agonists may produce significant hypokalaemia in some patients, which has the potential to produce adverse cardiovascular effects. The decrease in serum potassium is usually transient, not requiring supplementation.

No clinically relevant effects of hypokalaemia were observed in clinical studies with Trelegy Ellipta at the recommended therapeutic dose. Caution should be exercised when Trelegy Ellipta is used with other medicinal products that also have the potential to cause hypokalaemia (see section 4.5).

Hyperglycaemia

Beta₂-adrenergic agonists may produce transient hyperglycaemia in some patients. No clinically relevant effects on plasma glucose were observed in clinical studies with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol at the recommended therapeutic dose. There have been reports of increases in blood glucose levels in diabetic patients treated with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol and this should be considered when

prescribing to patients with a history of diabetes mellitus. Upon initiation of treatment with Trelegy Ellipta, plasma glucose should be monitored more closely in diabetic patients.

Excipients

This medicinal product contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Clinically significant drug interactions mediated by fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol at clinical doses are considered unlikely due to the low plasma concentrations achieved after inhaled dosing.

Interaction with beta-blockers

Beta₂-adrenergic blockers may weaken or antagonise the effect of beta₂-adrenergic agonists, such as vilanterol. If beta-blockers are required, cardioselective beta-blockers should be considered, however, caution should be exercised during concurrent use of both non-selective and selective beta-blockers.

Interaction with CYP3A4 inhibitor

Fluticasone furoate and vilanterol are rapidly cleared by extensive first pass metabolism mediated by enzyme CYP3A4.

Caution is advised when co-administering with strong CYP3A4 inhibitors (e.g. ketoconazole, ritonavir, cobicistat-containing products) as there is potential for increased systemic exposure to both fluticasone furoate and vilanterol, which could lead to an increased potential for adverse reactions. Co-administration should be avoided unless the benefit outweighs the increased risk of systemic corticosteroid adverse reactions, in which case patients should be monitored for systemic corticosteroid adverse reactions. A repeat dose study was performed in healthy subjects with the fluticasone furoate/vilanterol combination (184/22 micrograms) and ketoconazole (400 milligrams, a strong CYP3A4 inhibitor). Co-administration increased mean fluticasone furoate AUC₍₀₋₂₄₎ and C_{max} by 36% and 33%, respectively. The increase in fluticasone furoate exposure was associated with a 27% reduction in 0-24 hours weighted mean serum cortisol. Co-administration increased mean vilanterol AUC_(0-t) and C_{max} by 65% and 22%, respectively. The increase in vilanterol exposure was not associated with an increase in beta₂-agonist related systemic effects on heart rate or blood potassium.

Interaction with CYP2D6 inhibitors/CYP2D6 polymorphism

Umeclidinium is a substrate of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). The steady-state pharmacokinetics of umeclidinium was assessed in healthy volunteers lacking CYP2D6 (poor metabolisers). No effect on umeclidinium AUC or C_{max} was observed at a dose 8-fold higher than the therapeutic dose. An approximately 1.3-fold increase in umeclidinium AUC was observed at 16-fold higher dose with no effect on umeclidinium C_{max}. Based on the magnitude of these changes, no clinically relevant drug interaction is expected when fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol is co-administered with CYP2D6 inhibitors or when administered to patients who are genetically deficient in CYP2D6 activity (poor metabolisers).

Interaction with P-glycoprotein inhibitors

Fluticasone furoate, umeclidinium and vilanterol are substrates of the P-glycoprotein transporter (P-gp). The effect of the moderate P-gp inhibitor verapamil (240 mg once daily) on the steady-state pharmacokinetics of umeclidinium and vilanterol was assessed in healthy volunteers. No effect of verapamil was observed on umeclidinium or vilanterol C_{max}. An approximately 1.4-fold increase in umeclidinium AUC was observed with no effect on vilanterol AUC. Based on the magnitude of these changes, no clinically relevant drug interaction is expected when fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol is co-administered with P-gp inhibitors. Clinical pharmacology studies with a specific P-gp inhibitor and fluticasone furoate have not been conducted.

Other long acting antimuscarinics and long acting beta₂-adrenergic agonists

Co-administration of Trelegy Ellipta with other long-acting muscarinic antagonists or long-acting beta₂-adrenergic agonists has not been studied and is not recommended as it may potentiate the adverse reactions (see section 4.8 and section 4.9).

Hypokalaemia

Concomitant hypokalaemic treatment with methylxanthine derivatives, steroids, or non-potassium-sparing diuretics may potentiate the possible hypokalaemic effect of beta₂-adrenergic agonists, therefore caution should be exercised (see section 4.4).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are limited data from the use of fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity at exposures which are not clinically relevant (see section 5.3).

Administration of Trelegy Ellipta to pregnant women should only be considered if the expected benefit to the mother justifies the potential risk to the foetus.

Breast-feeding

It is unknown whether fluticasone furoate, umeclidinium, vilanterol or their metabolites are excreted in human milk. However, other corticosteroids, muscarinic antagonists and beta₂-adrenergic agonists are detected in human milk. A risk to newborns/infants cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue Trelegy Ellipta therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

There are no data on the effects of fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol on human fertility. Animal studies indicate no effects of fluticasone furoate, umeclidinium or vilanterol on male or female fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequently reported adverse reactions with Trelegy Ellipta were nasopharyngitis (7%), headache (5%) and upper respiratory tract infection (2%).

Tabulated summary of adverse reactions

The safety profile of Trelegy Ellipta is based on three phase III clinical studies.

The first study included safety data from 911 patients with COPD who received fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol 92/55/22 micrograms, once daily, for up to 24 weeks, of whom 210 patients received fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol 92/55/22 micrograms once daily for up to 52 weeks, with an active comparator (study CTT116853, FULFIL).

The second study included safety data from 527 patients with COPD who received fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol (92/55/22 micrograms) and 528 patients with COPD who received fluticasone furoate/vilanterol (92/22 micrograms) + umeclidinium (55 micrograms) once daily for up to 24 weeks (study 200812).

The third study included safety data from 4,151 patients with COPD who received fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol 92/55/22 micrograms once daily for up to 52 weeks, with two active comparators (study CTT116855, IMPACT).

Where adverse reaction frequencies differed between studies, the higher frequency is reported below.

Adverse reactions detected during these clinical trials are listed by MedDRA system organ class.

The frequency of adverse reactions is defined using the following convention: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$) and not known (cannot be estimated from available data).

System Organ Class	Adverse reactions	Frequency
Infections and infestations	Pneumonia Upper respiratory tract infection Bronchitis Pharyngitis Rhinitis Sinusitis Influenza Nasopharyngitis Candidiasis of mouth and throat Urinary tract infection	Common
	Viral respiratory tract infection	Uncommon
Nervous system disorders	Headache	Common
Eye disorders	Vision blurred (see section 4.4)	Not known
Cardiac disorders	Supraventricular tachyarrhythmia	Uncommon
	Tachycardia	
	Atrial fibrillation	
Respiratory, thoracic & mediastinal disorders	Cough Oropharyngeal pain	Common
	Dysphonia	Uncommon
Gastrointestinal disorders	Constipation	Common
	Dry mouth	Uncommon
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	Common
	Back pain	
	Fractures	Uncommon

Description of selected adverse reactions

Pneumonia

In a total of 1810 patients with advanced COPD (mean post-bronchodilator screening FEV₁ 45% of predicted, standard deviation (SD) 13%), 65% of whom had experienced a moderate/severe COPD exacerbation in the year prior to study entry (study CTT116853), there was a higher incidence of pneumonia events reported up to 24 weeks in patients receiving Trelegy Ellipta (20 patients, 2%) than in patients receiving budesonide/formoterol (7 patients, <1%). Pneumonia which required hospitalisation occurred in 1% of patients receiving Trelegy Ellipta and <1% of patients receiving budesonide/formoterol up to 24 weeks. One fatal case of pneumonia was reported in a patient who received Trelegy Ellipta. In the subset of 430 patients treated for up to 52 weeks, the incidence of pneumonia events reported in both Trelegy Ellipta

and budesonide/formoterol arms was equal at 2%. The incidence of pneumonia with Trelegy Ellipta is comparable with that observed in the fluticasone furoate/vilanterol (FF/VI) 100/25 arm of FF/VI clinical studies in COPD.

In a 52-week study, with a total of 10,355 patients with COPD and a history of moderate or severe exacerbations within the prior 12 months (mean post-bronchodilator screening FEV₁ 46% of predicted, SD 15%) (study CTT116855), the incidence of pneumonia was 8% (317 patients) for Trelegy Ellipta (n = 4,151), 7% (292 subjects) for fluticasone furoate/vilanterol (n = 4,134), and 5% (97 subjects) for umeclidinium/vilanterol (n = 2,070). Fatal pneumonia occurred in 12 of 4,151 patients (3.5 per 1,000 patient-years) receiving Trelegy Ellipta, 5 of 4,134 patients (1.7 per 1,000 patient-years) receiving fluticasone furoate/vilanterol, and 5 of 2,070 patients (2.9 per 1,000 patient-years) receiving umeclidinium/vilanterol.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

An overdose will likely produce signs, symptoms or adverse effects associated with the individual components' pharmacological actions (e.g. Cushing's syndrome, Cushingoid features, adrenal suppression, decrease in bone mineral density, dry mouth, visual accommodation disturbances, tachycardia, arrhythmias, tremor, headache, palpitations, nausea, hyperglycaemia and hypokalaemia).

There is no specific treatment for an overdose with Trelegy Ellipta. If overdose occurs, the patient should be treated supportively with appropriate monitoring as necessary.

Cardioselective beta-blockade should only be considered for profound vilanterol overdose effects that are clinically concerning and unresponsive to supportive measures. Cardioselective beta-blocking medicinal products should be used with caution in patients with a history of bronchospasm.

Further management should be clinically indicated or as recommended by the national poisons centre, where available.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Drugs for obstructive airway diseases, adrenergics in combination with anticholinergics including triple combinations with corticosteroids, ATC code: R03AL08.

Mechanism of action

Fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol is a combination of inhaled synthetic corticosteroid, long-acting muscarinic receptor antagonist and long-acting beta₂-adrenergic agonist (ICS/LAMA/LABA). Following oral inhalation, umeclidinium and vilanterol act locally on airways to produce bronchodilation by separate mechanisms and fluticasone furoate reduces inflammation.

Fluticasone furoate

Fluticasone furoate is a corticosteroid with potent anti-inflammatory activity. The precise mechanism through which fluticasone furoate affects COPD symptoms is not known. Corticosteroids have been shown to have a wide range of actions on multiple cell types (e.g. eosinophils, macrophages, lymphocytes) and mediators (e.g. cytokines and chemokines) involved in inflammation.

Umeclidinium

Umeclidinium is a long-acting muscarinic receptor antagonist (also referred to as an anticholinergic). Umeclidinium exerts its bronchodilatory activity by competitively inhibiting the binding of acetylcholine with muscarinic receptors on airway smooth muscle. It demonstrates slow reversibility at the human M3 muscarinic receptor subtype *in vitro* and a long duration of action *in vivo* when administered directly to the lungs in pre-clinical models.

Vilanterol

Vilanterol is a selective long-acting, beta₂-adrenergic receptor agonist (LABA). The pharmacologic effects of beta₂-adrenergic agonists, including vilanterol, are at least in part attributable to stimulation of intracellular adenylate cyclase, the enzyme that catalyses the conversion of adenosine triphosphate (ATP) to cyclic-3',5'-adenosine monophosphate (cyclic AMP). Increased cyclic AMP levels cause relaxation of bronchial smooth muscle and inhibition of release of mediators of immediate hypersensitivity from cells, especially from mast cells.

Pharmacodynamic effects

Cardiac electrophysiology

The effect of fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol on the QT interval has not been evaluated in a thorough QT (TQT) study. TQT studies for FF/VI and umeclidinium/vilanterol (UMEC/VI) did not show clinically relevant effects on QT interval at clinical doses of FF, UMEC and VI.

No clinically relevant effects on the QTc interval were observed on review of centrally read ECGs from 911 subjects with COPD exposed to fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol for up to 24 weeks, or in the subset of 210 subjects exposed for up to 52 weeks.

Clinical efficacy

The efficacy of Trelegy Ellipta (92/55/22 micrograms), administered as a once-daily treatment, has been evaluated in patients with a clinical diagnosis of COPD in two, active-controlled studies and in a single, non-inferiority study. All three studies were multicentre, randomised, double-blind studies that required patients to be symptomatic with a COPD Assessment Test (CAT) score ≥ 10 and on daily maintenance treatment for their COPD for at least three months prior to study entry.

FULFIL (CTT116853) was a 24-week study (N=1,810), with an extension up to 52 weeks in a subset of subjects (n=430), that compared Trelegy Ellipta (92/55/22 micrograms) with budesonide/formoterol 400/12 micrograms (BUD/FOR) administered twice-daily. At screening, the mean post-bronchodilator percent predicted FEV₁ was 45% and 65% of patients reported a history of one or more moderate/severe exacerbation in the past year.

IMPACT (CTT116855) was a 52-week study (N=10,355) that compared Trelegy Ellipta (92/55/22 micrograms) with fluticasone furoate/vilanterol 92/22 micrograms (FF/VI) and umeclidinium/vilanterol 55/22 micrograms (UMEC/VI). At screening, the mean post-bronchodilator percent predicted FEV₁ was 46% and over 99% of patients reported a history of one or more moderate/severe exacerbation in the past year.

At study entry, the most common COPD medications reported in the FULFIL and IMPACT studies were ICS +LABA+LAMA (28%, 34% respectively), ICS+LABA (29%, 26% respectively), LAMA+LABA (10%, 8% respectively) and LAMA (9%, 7% respectively). These patients may have also been taking other COPD medications (e.g. mucolytics or leukotriene receptor antagonists).

Study 200812 was a 24-week, non-inferiority study (N=1,055) that compared Trelegy Ellipta (92/55/22 micrograms) with FF/VI (92/22 micrograms) + UMEC (55 micrograms), co-administered once daily as a multi-inhaler therapy in patients with a history of moderate or severe exacerbations within the prior 12 months.

Lung Function

In FULFIL, bronchodilatory effects with Trelegy Ellipta were evident on the first day of treatment and were maintained over the 24-week treatment period (mean changes from baseline in FEV₁ were 90-222 mL on day 1 and 160-339 mL at week 24). Trelegy Ellipta significantly improved ($p<0.001$) lung function (as defined by mean change from baseline in trough FEV₁ at week 24) (see Table 1) and the improvement was maintained in the subset of patients who continued treatment to week 52.

Table 1. Lung function endpoint in FULFIL

	Trelegy Ellipta (N= 911)	BUD/FOR (N=899)	Treatment difference (95% CI)
			Comparison with BUD/FOR
Trough FEV ₁ (L) at Week 24, LS mean change from baseline (SE) ^a	0.142 (0.0083)	-0.029 (0.0085)	0.171 0.148, 0.194

FEV₁=forced expiratory volume in 1 second; L=litres; LS=least squares; SE= standard error, N=number in the intent-to-treat population; CI= confidence interval, ^a Statistically significant treatment difference for FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR also observed at the other assessment timepoints (weeks 2, 4 and 12).

In IMPACT, Trelegy Ellipta significantly improved ($p<0.001$) lung function when compared with FF/VI and UMEC/VI over a 52-week period (See Table 2).

Table 2 – Lung function endpoint in IMPACT

	Trelegy Ellipta (N = 4,151)	FF/VI (N = 4,134)	UMEC/VI (N = 2,070)	Treatment difference 95% CI	
				Comparison Trelegy vs. FF/VI	Comparison Trelegy vs. UMEC/VI
Trough FEV ₁ (L) at Week 52, LS mean change from baseline (SE) ^a	0.094 (0.004)	-0.003 (0.004)	0.040 (0.006)	0.097 0.085, 0.109	0.054 0.039, 0.069

FEV₁= forced expiratory volume in 1 second; L= litres; LS=least squares; SE= standard error; N= number in the intent-to-treat population; CI= confidence interval; ^a Statistically significant treatment differences for FF/UMEC/VI vs. FF/VI and FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI were also observed at the other assessment timepoints (Weeks 4, 16, 28, and 40).

In Study 200812, Trelegy Ellipta was non-inferior compared with FF/VI+UMEC, co-administered in two inhalers, in the improvement from baseline in trough FEV₁ at week 24. The pre-specified non-inferiority margin was 50 mL.

Exacerbations

In IMPACT, over 52 weeks, Trelegy Ellipta significantly reduced ($p<0.001$) the annual rate of moderate/severe exacerbations by 15% (95% CI: 10, 20) compared with FF/VI (rate; 0.91 vs 1.07 events per patient year) and by 25% (95% CI: 19, 30) compared with UMEC/VI (rate; 0.91 vs 1.21 events per patient year). In FULFIL, based upon data up to 24 weeks, Trelegy Ellipta significantly reduced ($p=0.002$) the annual rate of moderate/severe exacerbations by 35% (95% CI: 14, 51) compared with BUD/FOR.

In IMPACT, Trelegy Ellipta prolonged the time to first moderate/severe exacerbation and significantly decreased ($p<0.001$) the risk of a moderate/severe exacerbation, as measured by time to first exacerbation, compared with both FF/VI (14.8%; 95% CI: 9.3, 19.9) and UMEC/VI (16.0%; 95% CI: 9.4, 22.1). In FULFIL, Trelegy Ellipta significantly decreased the risk of a moderate/severe exacerbation compared with BUD/FOR over 24 weeks (33%; 95% CI: 12, 48; $p=0.004$).

In IMPACT, treatment with Trelegy Ellipta reduced the annual rate of severe exacerbations (i.e., requiring hospitalisation or resulting in death) by 13% compared with FF/VI (95% CI: -1, 24; $p=0.064$). Treatment with Trelegy Ellipta significantly reduced the annual rate of severe exacerbations by 34% compared with UMEC/VI (95% CI: 22, 44; $p<0.001$).

Health-Related Quality of Life

Trelegy Ellipta significantly improved ($p<0.001$) Health Related Quality of Life (as measured by the St George's Respiratory Questionnaire [SGRQ] total score) in both FULFIL (week 24) when compared with BUD/FOR (-2.2 units; 95% CI: -3.5, -1.0) and IMPACT (week 52) when compared with FF/VI (-1.8 units; 95% CI: -2.4, -1.1) and UMEC/VI (-1.8 units; 95% CI: -2.6, -1.0).

A higher percentage of patients receiving Trelegy Ellipta responded with a clinically meaningful improvement in SGRQ total score in FULFIL at week 24 compared with BUD/FOR (50% and 41% respectively), odds ratios of response vs. non-response (OR) (1.41; 95% CI: 1.16, 1.70) and in IMPACT at week 52 compared with FF/VI and UMEC/VI (42%, 34% and 34% respectively), OR vs. FF/VI (1.41; 95% CI: 1.29, 1.55) and OR vs. UMEC/VI (1.41; 95% CI: 1.26, 1.57); all treatment comparisons were statistically significant ($p<0.001$).

In FULFIL, the proportion of patients who were CAT responders (defined as 2 units below baseline or lower) at week 24, was significantly higher ($p<0.001$) for patients treated with Trelegy Ellipta compared with BUD/FOR (53% vs. 45%; OR 1.44; 95% CI: 1.19, 1.75). In IMPACT, the proportion of patients who were CAT responders at week 52 was significantly higher ($p<0.001$) for patients treated with Trelegy Ellipta (42%) compared with FF/VI (37%; OR 1.24; 95% CI: 1.14, 1.36) and UMEC/VI (36%; OR 1.28; 95% CI: 1.15, 1.43).

Symptom Relief

Breathlessness was measured using the Transition Dyspnoea Index (TDI) focal score at week 24 in FULFIL and week 52 in IMPACT (a subset of patients, $n=5,058$). In FULFIL the proportion of responders according to TDI (defined as at least 1 unit) was significantly higher ($p<0.001$) for Trelegy Ellipta compared with BUD/FOR (61% vs 51%; OR 1.61; 95% CI: 1.33, 1.95). In IMPACT, the proportion of responders was also significantly higher ($p<0.001$) for Trelegy Ellipta (36%) compared with FF/VI (29%; OR 1.36; 95% CI: 1.19, 1.55) and UMEC/VI (30%; OR 1.33; 95% CI: 1.13, 1.57).

In FULFIL, Trelegy Ellipta improved daily symptoms of COPD as assessed by E-RS: COPD total score, compared with BUD/FOR (≥ 2 unit decrease from baseline). The proportion of responders during weeks 21-24 was significantly higher ($p<0.001$) for patients treated with Trelegy Ellipta compared with BUD/FOR (47% and 37% respectively; OR 1.59; 95% CI: 1.30, 1.94).

Use of Rescue Medication

In FULFIL, Trelegy Ellipta significantly reduced ($p<0.001$) the use of rescue medication between weeks 1-24 compared with BUD/FOR (treatment difference: -0.2 occasions per day; 95% CI: -0.3, -0.1).

In IMPACT, Trelegy Ellipta significantly reduced ($p<0.001$) the use of rescue medication (occasions per day) at each 4-week time period compared with FF/VI and UMEC/VI. At weeks 49-52, the treatment difference was -0.28 (95% CI: -0.37, -0.19) when compared with FF/VI and -0.30 (95% CI: -0.41, -0.19) with UMEC/VI.

Nighttime awakenings

In IMPACT, Trelegy Ellipta statistically significantly reduced the mean number of nighttime awakenings due to COPD compared with FF/VI (-0.05; 95% CI: -0.08, -0.01; $p=0.005$) and with UMEC/VI (-0.10; 95% CI: -0.14, -0.05; $p<0.001$) at weeks 49 to 52. Significant reductions were observed over all other timepoints for UMEC/VI ($p<0.001$) and for the all but two of the of timepoints for FF/VI ($p\leq 0.021$).

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Trelegy Ellipta in all subsets of the paediatric population in COPD (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

When fluticasone furoate, umeclidinium and vilanterol were administered in combination by the inhaled route from a single inhaler in healthy subjects, the pharmacokinetics of each component were similar to those

observed when each active substance was administered either as fluticasone furoate/vilanterol combination or as an umeclidinium/vilanterol combination or umeclidinium monotherapy.

Population PK analyses for FF/UMEC/VI were conducted using a combined PK dataset from three phase III studies in 821 COPD subjects. Systemic drug levels (steady state C_{max} and AUC) of FF, UMEC and VI following FF/UMEC/VI in one inhaler (triple combination) were within the range of those observed following FF/VI + UMEC as two inhalers, dual combinations (FF/VI and UMEC/VI), as well as individual single inhalers (FF, UMEC and VI). Covariate analysis showed higher FF apparent clearance (42%) when comparing FF/VI to FF/UMEC/VI; however, this is not considered clinically relevant.

Absorption

Fluticasone furoate

Following inhaled administration of fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in healthy subjects, fluticasone furoate C_{max} occurred at 15 minutes. The absolute bioavailability of fluticasone furoate when administered as fluticasone furoate/vilanterol by inhalation was 15.2%, primarily due to absorption of the inhaled portion of the dose delivered to the lung, with negligible contribution from oral absorption. Following repeat dosing of inhaled fluticasone furoate /vilanterol, steady state was achieved within 6 days with up to 1.6-fold accumulation

Umeclidinium

Following inhaled administration of fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in healthy subjects, umeclidinium C_{max} occurred at 5 minutes. The absolute bioavailability of inhaled umeclidinium was on average 13%, with negligible contribution from oral absorption. Following repeat dosing of inhaled umeclidinium, steady state was achieved within 7 to 10 days with 1.5 to 2-fold accumulation.

Vilanterol

Following inhaled administration of fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in healthy subjects, vilanterol C_{max} occurred at 7 minutes. The absolute bioavailability of inhaled vilanterol was 27%, with negligible contribution from oral absorption. Following repeat dosing of inhaled umeclidinium/vilanterol, steady state was achieved within 6 days with up to 1.5-fold accumulation.

Distribution

Fluticasone furoate

Following intravenous dosing of fluticasone furoate to healthy volunteers, the mean volume of distribution at steady state of 661 litres. Fluticasone furoate has a low association with red blood cells. *In vitro* plasma protein binding in human plasma of fluticasone furoate was high, on average >99.6%.

Umeclidinium

Following intravenous administration of umeclidinium to healthy volunteers, the mean volume of distribution was 86 litres. *In vitro* plasma protein binding in human plasma was on average 89%.

Vilanterol

Following intravenous administration of vilanterol to healthy volunteers, the mean volume of distribution at steady state was 165 litres. Vilanterol has a low association with red blood cells. *In vitro* plasma protein binding in human plasma was on average 94%.

Biotransformation

Fluticasone furoate

In vitro studies showed that fluticasone furoate is primarily metabolised by cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) and is a substrate for the P-gp transporter. The primary metabolic route for fluticasone furoate is

hydrolysis of the S-fluoromethyl carbothioate group to metabolites with significantly reduced corticosteroid activity. Systemic exposure to the metabolites is low.

Umeclidinium

In vitro studies showed that umeclidinium is primarily metabolised by cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) and is a substrate for the P-gp transporter. The primary metabolic routes for umeclidinium are oxidative (hydroxylation, O-dealkylation) followed by conjugation (glucuronidation, etc), resulting in a range of metabolites with either reduced pharmacological activity or for which the pharmacological activity has not been established. Systemic exposure to the metabolites is low.

Vilanterol

In vitro studies showed that vilanterol is primarily metabolised by cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) and is a substrate for the P-gp transporter. The primary metabolic routes for vilanterol are O-dealkylation to a range of metabolites with significantly reduced beta₁- and beta₂-adrenergic agonist activity. Plasma metabolic profiles following oral administration of vilanterol in a human radiolabel study were consistent with high first-pass metabolism. Systemic exposure to the metabolites is low.

Elimination

Fluticasone furoate

The apparent plasma elimination half-life of fluticasone furoate following inhaled administration of fluticasone furoate/vilanterol was, on average, 24 hours. Following intravenous administration, the elimination phase half-life averaged 15.1 hours. Plasma clearance following intravenous administration was 65.4 litres/hour. Urinary excretion accounted for approximately 2 % of the intravenously administered dose. Following oral administration, fluticasone furoate was eliminated in humans mainly by metabolism with metabolites being excreted almost exclusively in faeces, with <1% of the recovered radioactive dose eliminated in the urine.

Umeclidinium

Umeclidinium plasma elimination half-life following inhaled dosing for 10 days averaged 19 hours, with 3% to 4% active substance excreted unchanged in urine at steady-state. Plasma clearance following intravenous administration was 151 litres/hour. Following intravenous administration, approximately 58% of the administered radiolabelled dose was excreted in faeces and approximately 22% of the administered radiolabelled dose was excreted in urine. The excretion of the drug-related material in the faeces following intravenous dosing indicated secretion into the bile. Following oral administration, 92% of the administered radiolabelled dose was excreted primarily in faeces. Less than 1% of the orally administered dose (1% of recovered radioactivity) was excreted in urine, suggesting negligible absorption following oral administration.

Vilanterol

Vilanterol plasma elimination half-life following inhaled dosing for 10 days averaged 11 hours. Plasma clearance of vilanterol following intravenous administration was 108 litres/hour. Following oral administration of radiolabelled vilanterol, 70% of the radiolabel was excreted in urine and 30% in faeces. Primary elimination of vilanterol was by metabolism followed by excretion of metabolites in urine and faeces.

Special populations

Elderly

The effects of age on the pharmacokinetics of fluticasone furoate, umeclidinium and vilanterol were evaluated in the population pharmacokinetic analysis. No clinically relevant effects requiring dose adjustment were observed.

Renal impairment

The effect of fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol has not been evaluated in subjects with renal impairment. However, studies have been conducted with fluticasone furoate/vilanterol and

umeclidinium/vilanterol that showed no evidence of an increase in systemic exposure to fluticasone furoate, umeclidinium or vilanterol. *In vitro* protein binding studies between subjects with severe renal impairment and healthy volunteers were conducted, and no clinically significant evidence of altered protein binding was seen.

The effects of haemodialysis have not been studied.

Hepatic impairment

The effect of fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol has not been evaluated in subjects with hepatic impairment. However, studies have been conducted with fluticasone furoate/vilanterol and umeclidinium/vilanterol.

The fluticasone furoate/vilanterol component of Trelegy Ellipta was assessed in patients with all severities of hepatic impairment (Child-Pugh A, B or C). For fluticasone furoate, patients with moderate hepatic impairment showed up to three times higher systemic exposure (FF 184 micrograms); therefore, patients with severe hepatic impairment received half the dose (FF 92 micrograms). At this dose, no effects on systemic exposure were observed. Therefore, caution is advised in moderate to severe hepatic impairment, but no specific dose adjustment based on hepatic function is recommended. There was no significant increase in systemic exposure to vilanterol.

Patients with moderate hepatic impairment showed no evidence of an increase in systemic exposure to either umeclidinium or vilanterol (C_{max} and AUC). Umeclidinium has not been evaluated in patients with severe hepatic impairment.

Other special populations

The effects of race, gender and weight on the pharmacokinetics of fluticasone furoate, umeclidinium and vilanterol were also evaluated in the population pharmacokinetic analysis.

In 113 East Asian subjects with COPD (Japanese and East Asian Heritage), who received FF/UMEC/VI from a single inhaler (27% subjects), fluticasone furoate $AUC_{(ss)}$ estimates were on average 30% higher compared with Caucasian subjects. However, these higher systemic exposures remain below the threshold for FF-induced reduction of serum and urine cortisol and are not considered clinically relevant. There was no effect of race on pharmacokinetic parameters of umeclidinium or vilanterol in subjects with COPD.

No clinically relevant differences requiring dose adjustment based on race, gender or weight were observed in fluticasone furoate, umeclidinium or vilanterol systemic exposure.

In terms of other patient characteristics, a study in CYP2D6 poor metabolisers showed no evidence of a clinically significant effect of CYP2D6 genetic polymorphism on systemic exposure to umeclidinium.

5.3 Preclinical safety data

Pharmacological and toxicological effects seen with fluticasone furoate, umeclidinium or vilanterol in nonclinical studies were those typically associated with glucocorticoids, muscarinic receptor antagonists, or beta₂-adrenergic receptor agonists. Administration of combined fluticasone furoate, umeclidinium and vilanterol to dogs did not result in any significant new toxicity or any major exacerbation of expected findings associated with fluticasone furoate, umeclidinium or vilanterol alone.

Genotoxicity and carcinogenicity

Fluticasone furoate

Fluticasone furoate was not genotoxic in a standard battery of studies and was not carcinogenic in lifetime inhalation studies in rats or mice at exposures of 1.4- or 2.9-fold, respectively, those seen in humans at a daily dose of 92 micrograms fluticasone furoate, based on AUC.

Umeclidinium

Umeclidinium was not genotoxic in a standard battery of studies and was not carcinogenic in lifetime inhalation studies in mice or rats at exposures ≥ 20 - or ≥ 17 - fold the human clinical exposure at a daily dose of 55 micrograms umeclidinium, based on AUC respectively.

Vilanterol

Vilanterol (as alpha-phenylcinnamate) and triphenylacetic acid were not genotoxic indicating that vilanterol (as trifenate) does not represent a genotoxic hazard to humans. Consistent with findings for other β_2 agonists, in lifetime inhalation studies vilanterol trifenate caused proliferative effects in the female rat and mouse reproductive tract and rat pituitary gland. There was no increase in tumour incidence in rats or mice at exposures 0.9- or 22-fold, respectively, the human clinical exposure of vilanterol at a daily dose of 22 micrograms based on AUC.

Reproductive toxicity

Fluticasone furoate, umeclidinium and vilanterol did not have any adverse effects on male or female fertility in rats.

Fluticasone furoate

Fluticasone furoate was not teratogenic in rats or rabbits, but delayed development in rats and caused abortion in rabbits at maternally toxic doses. There were no effects on development in rats at exposures 6.6-fold the human clinical exposure at a daily dose of 92 micrograms, based on AUC. Fluticasone furoate had no adverse effect on pre- or post-natal development in rats.

Umeclidinium

Umeclidinium was not teratogenic in rats or rabbits. In a pre- and post-natal study, subcutaneous administration of umeclidinium to rats resulted in lower maternal body weight gain and food consumption and slightly decreased pre-weaning pup body weights in dams given 180 micrograms/kg/day dose (approximately 61-fold the human clinical exposure of umeclidinium at a daily dose of 55 micrograms, based on AUC).

Vilanterol

Vilanterol was not teratogenic in rats. In inhalation studies in rabbits, vilanterol caused effects similar to those seen with other β_2 -adrenergic agonists (cleft palate, open eyelids, sternebral fusion and limb flexure/malrotation). When given subcutaneously there were no effects at exposures 62-fold the human clinical exposure at a daily dose of 22 micrograms, based on AUC. Vilanterol had no adverse effect on pre- or post-natal development in rats.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Lactose monohydrate

Magnesium stearate

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years

Shelf-life after opening the tray: 6 weeks

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C.

If stored in a refrigerator allow the inhaler to return to room temperature for at least an hour before use.

Keep the inhaler inside the sealed tray to protect from moisture and only remove immediately before first use.

Write the date that the inhaler should be discarded on the label and carton in the space provided. The date should be added as soon as the inhaler has been removed from the tray.

6.5 Nature and contents of container

The Ellipta inhaler consists of a light grey body, beige mouthpiece cover and a dose counter, packed into a foil laminate tray containing a desiccant sachet. The tray is sealed with a peelable foil lid.

The inhaler is a multi-component device composed of polypropylene, high density polyethylene, polyoxymethylene, polybutylene terephthalate, acrylonitrile butadiene styrene, polycarbonate and stainless steel.

The inhaler contains two aluminium foil laminate blister strips that deliver a total of 14 or 30 doses (14 or 30 day supply). Each blister in one strip contains fluticasone furoate, each blister in the other strip contains umeclidinium (as bromide) and vilanterol (as trifenate).

Pack sizes of 14 or 30 dose inhalers.

Multipack of 90 (3 packs of 30) dose inhalers.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

After inhalation, patients should rinse their mouth with water without swallowing.

The Ellipta inhaler contains pre-dispensed doses and is ready to use.

The inhaler is packaged in a tray containing a desiccant sachet, to reduce moisture. The desiccant sachet should be thrown away and it should not be opened, eaten or inhaled. The patient should be advised to not open the tray until they are ready to inhale a dose.

The inhaler will be in the 'closed' position when it is first taken out of its sealed tray. The "Discard by" date should be written on the inhaler label and carton in the space provided. The date should be added as soon as the inhaler has been removed from the tray. The "Discard by" date is 6 weeks from the date of opening the tray. After this date the inhaler should no longer be used. The tray can be discarded after first opening.

If the inhaler cover is opened and closed without inhaling the medicinal product, the dose will be lost. The lost dose will be securely held inside the inhaler, but it will no longer be available to be inhaled.

It is not possible to accidentally take extra medicine or a double dose in one inhalation.

For further instructions for use and handling, see section 4.2.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
Currabinny
Co. Cork
Ireland

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1236/001
EU/1/17/1236/002
EU/1/17/1236/003

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 15 November 2017

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

付録 I
製品特性概要

▼ 本剤は追加モニタリングの対象となる。追加モニタリングにより、新たな安全性情報を速やかに確認することができる。医療従事者は副作用が疑われる全ての事象を報告すること。副作用の報告方法については4.8項を参照すること。

1. 医薬品名

テルリジーエリプタ 92 µg／55 µg／22 µg 定量式吸入用散剤

2. 成分及び含量

1回の吸入で得られる送達用量（マウスピースから放出される量）は、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 92 µg、ウメクリジニウム臭化物 65 µg（ウメクリジニウム 55 µg に相当）及びビランテロール 22 µg（トリフェニル酢酸塩として）である。あらかじめ充填されている量は、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg、ウメクリジニウム臭化物 74.2 µg（ウメクリジニウム 62.5 µg に相当）及びビランテロール 25 µg（トリフェニル酢酸塩として）である。

既知の作用を有する添加物

1回の送達用量中に乳糖（一水和物として）約 25 mg を含有する。

全ての添加物の一覧については6.1項を参照。

3. 剤形・性状

定量式吸入用散剤（吸入用散剤）。

白色粉末が、ベージュ色のマウスピースカバーと使用回数カウンターが付属した薄灰色の吸入器（エリプタ）に充填されている。

4. 臨床的特性

4.1 効能・効果

本剤は、中等度から重度の慢性閉塞性肺疾患（COPD）を有する成人患者で、吸入ステロイド薬及び長時間作用性 β_2 刺激薬の配合剤又は長時間作用性 β_2 刺激薬及び長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬の配合剤では適切な治療ができない患者の維持療法を適応とする（症状コントロールに対する作用及び増悪の予防については5.1項を参照）。

4.2 用法・用量

用量

成人

推奨用量及び最高用量として、本剤 1 吸入（92／55／22 µg）を毎日同じ時間帯に 1 日 1 回投与する。

1 回分の吸入を忘れた場合は、翌日、通常吸入している時間帯に次の吸入を行うこと。

特別な患者集団

高齢者

65 歳以上の患者に対する用量調節は不要である（5.2 項を参照）。

腎機能障害患者

腎機能障害患者に対する用量調節は不要である（5.2 項を参照）。

肝機能障害患者

軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する患者に対する用量調節は不要である。本剤は、中等度から重度の肝機能障害を有する患者には慎重に投与すること（4.4 項及び 5.2 項を参照）。

小児集団

COPD の適応においては、小児集団（18 歳未満）に対する本剤の使用の妥当性はない。

用法

本剤は吸入によってのみ使用する。

使用方法の説明：

30 吸入用インヘラー（30 日分）に関する以下の説明は、14 吸入用インヘラー（14 日分）にも適用される。

a) 吸入の準備

吸入開始の準備が整ったら、インヘラーのカバーを開ける。インヘラーは振らないこと。

「カチッ」と音がするまで、カバーを下方に完全にスライドさせる。これで薬剤を吸入する準備ができたことになる。

この際、使用回数カウンターが 1 つ減ったことを確認する。「カチッ」と音がしてもカウンターの数字が減っていない場合は、インヘラーから薬剤が放出されない。この場合は薬剤師にインヘラーを返却し、相談すること。

b) 薬剤の吸入方法

インヘラーから口を離し、無理をしない程度に完全に息を吐き出す。ただし、インヘラーの中に息を吐き出してはならない。

マウスピースを上唇と下唇の間にくわえ、そのまま上下の唇をしっかりと閉じる。使用中は通気孔を指で塞がないこと。

- 口から、ゆっくりと、一定の速度で、深く息を吸い込む。吸った後は、できる限り長く（3～4 秒以上）息を止める。
- インヘラーを口から離す。
- ゆっくりとやさしく息を吐き出す。

インヘラーを正しく使用できていても、薬剤の味や感覚がないことがある。

カバーを閉じる前に、乾いたティッシュペーパーでインヘラーのマウスピースを拭いてもよい。

c) インヘラーのカバーを閉じて、うがいをする

これ以上いけないというところまでカバーを上方にスライドさせ、マウスピースを覆う。

インヘラー使用後は水でうがいをする。うがい後の水を飲み込まないこと。

うがいによって、口腔内痛又は咽喉痛の副作用が発現する可能性が低下する。

インヘラーの取り扱いに関する詳細な説明については、6.6 項を参照すること。

4.3 禁忌

本剤の有効成分又は 6.1 項に一覧表示する添加物に対する過敏症

4.4 警告及び使用上の注意

喘息

本剤は喘息患者に使用しないこと。喘息患者集団を対象とした本剤の試験は実施されていない。

急性症状に対する薬剤ではない

気管支痙攣の急性発症の治療又は COPD 急性増悪の治療（すなわち、救済治療）における本剤の使用を支持する臨床データはない。

疾患増悪

症状緩和を目的とする短時間作用性気管支拡張薬の使用量が増加することは、疾患コントロール不良を示している可能性がある。本剤投与中に COPD が増悪した場合は、患者及び COPD の治療計画の再評価を行うこと。

患者は、医師に相談することなく本剤の使用を中止してはならない。中止後に症状が再発するおそれがある。

奇異性気管支痙攣

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／ビランテロールは、投与後に即時の喘鳴及び息切れを伴う奇異性気管支痙攣を引き起こす可能性があり、これによって生命を脅かされるおそれがある。奇異性気管支痙攣が発現した場合は、本剤の投与を直ちに中止すること。患者の評価を行い、必要であれば別の治療を開始すること。

心血管作用

ウメクリジニウム等のムスカリン受容体拮抗薬又はビランテロール等の交感神経刺激薬の投与後に、不整脈（例：心房細動、頻脈）等の心血管作用がみられることがある。そのため、本剤は、不安定な又は生命を脅かす心血管疾患を有する患者には慎重に投与すること。

肝機能障害患者

中等度及び重度の肝機能障害を有する患者が本剤の投与を受けている場合は、全身性のステロイド関連副作用について観察を行うこと（5.2 項を参照）。

全身性ステロイド作用

吸入ステロイド薬によって、特に高用量を長期に使用した場合、全身作用が起こるおそれがある。これらの作用は、経口ステロイド薬に比べれば、発現の可能性はかなり低い。

視覚障害

全身性及び局所ステロイド薬の投与によって視覚障害が報告されることがある。患者に霧視等の視覚障害の症状が発現した場合、患者を眼科医に紹介して原因を評価することを検討すべきである。原因として考えられるのは、白内障、緑内障、あるいは中心性漿液性網脈絡膜症（CSCR）のようなまれな

疾患等であり、これらは、全身性及び局所ステロイド薬の投与後に報告されている。

合併症

本剤は、痙攣性疾患又は甲状腺中毒症を有する患者並びに β_2 刺激薬に異常な感受性を示す患者には、慎重に投与すること。

本剤は、肺結核を有する患者並びに慢性感染又は未治療の感染を有する患者には、慎重に投与すること。

抗コリン作用

本剤は、閉塞隅角緑内障又は尿閉を有する患者には、慎重に投与すること。患者には急性閉塞隅角緑内障の徴候・症状について説明し、これらのいずれかの徴候・症状が現れた場合は本剤の投与を中止し、直ちに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。

COPD 患者における肺炎

吸入ステロイド薬の投与を受けている COPD 患者において、肺炎（入院を必要とする肺炎を含む）の発現率の増加が認められている。ステロイドの用量増加に伴って肺炎のリスクが増加する証拠がある程度認められているが、本所見は全ての試験全体において最終的に証明されたわけではない。

吸入ステロイド薬の間で肺炎のリスクの程度にクラス内差があるとの最終的な臨床的証拠はない。

肺炎のような感染と COPD 増悪の症状は臨床的特徴が重複しているため、医師は COPD 患者における肺炎発現の可能性に常に注意を払うこと。

COPD 患者における肺炎のリスク因子には、喫煙者、高齢、肥満指数（BMI）低値及び重度の COPD などがある。

低カリウム血症

β_2 刺激薬は、一部の患者に重大な低カリウム血症を引き起こすおそれがある。こうした低カリウム血症により心血管副作用が発現する可能性がある。血清カリウム減少は通常一過性であり補充療法を必要としない。

本剤を推奨治療用量で投与した臨床試験において、低カリウム血症の臨床的意義のある影響は認められなかった。本剤を、低カリウム血症を引き起こす可能性のある他の薬剤と併用する場合は、注意を払うこと（4.5 項を参照）。

高血糖

β_2 刺激薬は、一部の患者で一過性の高血糖を引き起こすおそれがある。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／ビランテロールを推奨治療用量で投与した臨床試験において、血糖値への臨床的意義のある影響は認められなかった。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／ビランテロールの投与を受けている糖尿病患者に血糖値の上昇が報告されていることから、糖尿病の病歴を有する患者に本剤を処方する場合は、本所見を考慮に入れておくべきである。糖尿病患者においては、本剤の投与開始と同時に、血糖値をより綿密にモニタリングすること。

添加物

本剤は乳糖を含有する。稀な遺伝性疾患であるガラクトース不耐症、ラップラクターゼ欠損症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症を有する患者には、本剤を投与しないこと。

4.5 薬物相互作用及びその他の相互作用

吸入投与後の血漿中濃度が低いことから、臨床用量の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／ビランテロールによって臨床的に重大な薬物相互作用が起きる可能性は低いと考えられる。

β遮断薬との相互作用

β₂アドレナリン受容体遮断薬は、ビランテロール等のβ₂刺激薬の作用を減弱又は拮抗するおそれがある。β遮断薬が必要な場合は、心選択性β遮断薬を検討すべきであるが、非選択性及び選択性β遮断薬の両方を同時に使用する際は注意を払うこと。

CYP3A4 阻害薬との相互作用

フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールは、CYP3A4 酵素を介した広範な初回通過代謝によって急速に排出される。

本剤を強力な CYP3A4 阻害薬（例：ケトコナゾール、リトナビル、コビシスタットを含有する薬剤）と併用投与する場合は、フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールの全身曝露量が増加するおそれがあり、副作用の可能性の増加につながるおそれがあるため、注意が必要である。併用投与は、ベネフィットが全身性のステロイド副作用のリスク増加を上回る場合以外は避け、併用投与を行う場合は、全身性のステロイド副作用について患者を観察すること。健康被験者を対象にフルチカゾンフランカルボン酸エステル 184 µg／ビランテロール 22 µg 配合剤とケトコナゾール（強力な CYP3A4 阻害薬）400 mg を投与した反復投与試験が実施されている。併用投与によって、フルチカゾンフランカルボン酸エステルの平均 AUC₍₀₋₂₄₎が 36%及び平均 C_{max}が 33%増加した。フルチカゾンフランカルボン酸エステル曝露量の増加に伴い、投与後 0～24 時間の血清コルチゾールの加重平均値が 27%低下した。併用投与によって、ビランテロールの平均 AUC₍₀₋₄₎が 65%、平均 C_{max}が 22%増加した。ビランテロール曝露量の増加に伴い、心拍数又は血中カリウムに対するβ₂刺激薬の全身作用の増加することはなかった。

CYP2D6 阻害薬との相互作用／CYP2D6 遺伝子多型

ウメクリジニウムはチトクローム P450 2D6（CYP2D6）の基質である。ウメクリジニウムの定常状態での薬物動態について、CYP2D6 が欠損した健康被験者（Poor Metabolizer）を対象に検討した。治療用量の 8 倍の用量を投与したところ、ウメクリジニウムの AUC 及び C_{max}のいずれにも影響は認められなかった。治療用量の 16 倍の用量では、ウメクリジニウムの AUC に約 1.3 倍の増加が認められたが、C_{max}には影響は認められなかった。これらの変化の程度に基づき、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／ビランテロールを CYP2D6 阻害薬と併用投与した場合又は CYP2D6 活性が遺伝的に欠損している患者（Poor Metabolizer）に投与した場合でも、臨床的意義のある薬物相互作用は起きないと予測される。

P-糖蛋白阻害薬との相互作用

フルチカゾンフランカルボン酸エステル、ウメクリジニウム及びビランテロールはいずれも P-糖蛋白トランスポーター（P-gp）の基質である。中等度の P-gp 阻害薬であるベラパミル（240 mg 1 日 1 回）がウメクリジニウム及びビランテロールの定常状態の薬物動態に及ぼす影響について、健康被験者を対象に検討した。ウメクリジニウム又はビランテロールのいずれの C_{max}にもベラパミルの影響は認められなかった。ウメクリジニウムの AUC には約 1.4 倍の増加が認められたが、ビランテロールの AUC には影響は認められなかった。これらの変化の程度に基づき、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／ビランテロールを P-gp 阻害薬と併用投与した場合も、臨床的意義のある薬物相互作用は起きないと予測される。特定の P-gp 阻害薬及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルによる臨床薬理試験は実施されていない。

他の長時間作用性抗ムスカリン薬及び長時間作用性 β₂刺激薬

本剤と他の長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬又は長時間作用性β₂刺激薬との併用投与は検討が行われておらず、これらの併用投与によって副作用が増強される可能性があるため、併用投与は推奨し

ない（4.8 項及び 4.9 項を参照）。

低カリウム血症

低カリウム血症治療薬とメチルキサンチン誘導体、ステロイド又は非カリウム保持性利尿薬との併用投与は、 β_2 刺激薬によって生じる低カリウム血症作用を増強させるおそれがあるため、注意を払うこと（4.4 項を参照）。

4.6 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

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／ビランテロールの妊婦への投与については限られたデータしかない。動物実験では、臨床的に問題ではない曝露量で生殖毒性が認められている（5.3 項を参照）。

本剤の妊婦への投与は、母体に予測されるベネフィットが、胎児に対する潜在的なリスクを上回る場合にのみ行うこと。

授乳

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、ビランテロール又はそれらの代謝物がヒト母乳中に移行するかどうかは不明である。しかし、他のコルチコステロイド、ムスカリン受容体拮抗薬及び β_2 刺激薬はヒト母乳中から検出されているため、新生児及び乳児に対するリスクは除外できない。授乳を中止するか本剤の治療を中止するかは、授乳による児へのベネフィット及び母親に対する治療のベネフィットを勘案し判断すること。

受胎能

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／ビランテロールのヒト受胎能への影響に関するデータはない。動物実験では、雄又は雌の受胎能に対するフルチカゾンフランカルボン酸エステル、ウメクリジニウム又はビランテロールの影響は認められていない（5.3 項を参照）。

4.7 運転及び機械操作能力に対する影響

運転及び機械操作能力に対する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／ビランテロールの影響はないか、あってもごくわずかである。

4.8 副作用

安全性プロファイルの概要

本剤で最も高い頻度で報告された副作用は、上咽頭炎（7%）、頭痛（5%）及び上気道感染（2%）であった。

副作用の概要表

本剤の安全性プロファイルは、以下の 3 本の第 III 相臨床試験に基づいている。

1 本目の試験（CTT116853 試験、FULFIL 試験）には、実薬対照群を用い、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 92 μg ／ウメクリジニウム 55 μg ／ビランテロール 22 μg を 1 日 1 回、最長 24 週間投与した 911 例の COPD 患者による安全性データが含まれ、このうち、210 例の患者にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル 92 μg ／ウメクリジニウム 55 μg ／ビランテロール 22 μg を 1 日 1 回、最長 52 週間投与した。

2 本目の試験（200812 試験）には、1 日 1 回、最長 24 週間、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 92 μg ／ウメクリジニウム 55 μg ／ビランテロール 22 μg を投与した 527 例の COPD 患者及びフルチカゾンフランカルボン酸エステル 92 μg ／ビランテロール 22 μg ＋ウメクリジニウム 55 μg を投与した 528 例

の COPD 患者による安全性データが含まれる。

3 本目の試験（CTT116855 試験、IMPACT 試験）には、2 つの実薬対照群を用い、フルチカゾンフランカルボン酸エステル 92 µg/ウメクリジニウム 55 µg/ビランテロール 22 µg を 1 日 1 回、最長 52 週間投与した 4,151 例の COPD 患者による安全性データが含まれる。

副作用の発現頻度が試験間で異なったため、頻度の高い副作用を以下に報告する。

これらの臨床試験中に認められた副作用を MedDRA の器官別大分類に以下の表に示す。

副作用の発現頻度の規定は次のとおりとした。Very common（1/10 以上）、common（1/100 以上 1/10 未満）、uncommon（1/1,000 以上 1/100 未満）、rare（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、very rare（1/10,000 未満）、not known（入手可能なデータからは推定不可）。

器官別大分類	副作用	頻度
感染症及び寄生虫症	肺炎 上気道感染 気管支炎 咽頭炎 鼻炎 副鼻腔炎 インフルエンザ 上咽頭炎 口腔及び咽喉カンジダ症 尿路感染	common
	ウイルス性気道感染	uncommon
神経系障害	頭痛	common
眼障害	霧視（4.4 項を参照）	not known
心臓障害	上室性頻脈性不整脈 頻脈 心房細動	uncommon
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咳嗽 口腔咽頭痛	common
	発声障害	uncommon
胃腸障害	便秘	common
	口内乾燥	uncommon
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛 背部痛	common
	骨折	uncommon

特定の副作用について

肺炎

計 1,810 例の進行した COPD 患者 [スクリーニング時の気管支拡張剤投与後の FEV₁ の予測値に対する割合の平均値 45%、標準偏差 (SD) 13%]（このうち 65%には治験登録前の 1 年間のうちに中等度/重度の COPD 増悪歴が認められた）において（CTT116853 試験）、本剤投与群で 24 週までに報告された肺炎の発現率（20 例、2%）は、ブデソニド及びホルモテロール投与群（7 例、1%未満）よりも高かった。24 週までに、入院を必要とする肺炎が発現した被験者の割合は、本剤投与群で 1%、ブデソニド及びホルモテロール投与群で 1%未満であった。致死的な肺炎が本剤投与群の 1 例に報告された。最長 52 週間の投与を受けた COPD 患者 430 例の部分集団においては、肺炎の発現率は、本剤投与群とブデソニド及びホルモテロール投与群のいずれも 2%であった。本剤投与群での肺炎の発現率は、COPD を対象とする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（FF/VI）臨床試験の FF100 µg/

VI25 µg 群で認められた発現率と同程度であった。

過去 12 カ月以内に中等度又は重度の増悪（スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の FEV₁ の予測率の平均値 46%、SD 15%）歴がある計 10,355 例の COPD 患者を対象とした 52 週間の試験（CTT116855 試験）において、肺炎の発現率は、本剤で 8%（317 例）（n=4,151）、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロールで 7%（292 例）（n=4,134）、ウメクリジニウム／ビランテロールで 5%（97 例）（n=2,070）であった。致死的な肺炎が本剤投与群の 4,151 例中 12 例（1,000 患者年あたり 3.5 例）、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール投与群の 4,134 例中 5 例（1,000 患者年あたり 1.7 例）、ウメクリジニウム／ビランテロール投与群の 2,070 例中 5 例（1,000 患者年あたり 2.9 例）に発現した。

副作用と疑われる事象の報告

医薬品承認後に副作用と疑われる事象を報告することは重要である。それにより、医薬品のベネフィットとリスクのバランスを継続的に監視することができる。医療従事者は、付録Vに記載した国内報告システムを介して、副作用と疑われる全ての事象を報告することが求められる。

4.9 過量投与

過量投与によって、本剤の個々の成分の薬理作用に関連した徴候、症状又は副作用（例：クッシング症候群、クッシング様症状、副腎抑制、骨密度低下、口内乾燥、視覚調節障害、頻脈、不整脈、振戦、頭痛、動悸、悪心、高血糖、低カリウム血症）が発現する可能性がある。

本剤の過量投与に対する特別な処置法はない。過量投与の場合には、必要に応じて、患者を十分に観察し、対症療法を行うこと。

ビランテロール過量投与による重大な作用が臨床的に問題となり、対症療法に反応しない場合にのみ、心選択性β遮断薬の投与を検討すること。心選択性β遮断薬は、気管支痙攣の既往歴がある患者には慎重に投与すること。

処置法がほかに利用可能な場合は、その処置を臨床的に適応すべき、あるいは国内の中毒センターによる推奨に従って処置すべきである。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効大分類：閉塞性気道疾患用薬、アドレナリン作用薬と抗コリン薬との配合、副腎皮質ステロイドとの3つの配合を含む、ATCコード：R03AL08

作用機序

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／ビランテロールは、吸入合成コルチコステロイド、長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬及び長時間作用性β₂刺激薬（ICS／LAMA／LABA）の組み合わせである。経口吸入後、ウメクリジニウム及びビランテロールは気道に対して局所的に作用し、それぞれ別の機序によって気管支拡張を起こし、フルチカゾンフランカルボン酸エステルは炎症を減弱する。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル

フルチカゾンフランカルボン酸エステルは、強力な抗炎症活性を有するコルチコステロイドである。フルチカゾンフランカルボン酸エステルがCOPDの症状に影響を及ぼす正確な機序は不明である。コルチコステロイドは、炎症に関与する複数の細胞型（例：好酸球、マクロファージ、リンパ球）及びメディエーター（例：サイトカイン、ケモカイン）に対する様々な作用を有することが示されている。

ウメクリジニウム

ウメクリジニウムは長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬（抗コリン薬とも呼ばれる）である。ウメクリジニウムは、気道平滑筋のムスカリン受容体に対するアセチルコリンの結合を競合的に阻害することによって気管支拡張作用を発揮する。*in vitro* では、ヒトムスカリン受容体のサブタイプ M3 受容体に対するウメクリジニウムの作用は緩徐な可逆性を示し、*in vivo* では、前臨床モデルにおける肺への直接投与により、ウメクリジニウムが長時間作用することが認められている。

ビランテロール

ビランテロールは選択的な長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）である。ビランテロールを含む β_2 刺激薬の薬理作用は、アデノシン三リン酸（ATP）のサイクリック-3',5'-アデノシン一リン酸（サイクリック AMP）への変換を触媒する酵素である細胞内アデニレートシクラーゼの刺激に、少なくとも部分的に起因する。サイクリック AMP 濃度の上昇は、気管支平滑筋の弛緩のほか、細胞（特にマスト細胞）からの即時型過敏症メディエーターの放出抑制を引き起こす。

薬力学的作用

心臓の電気生理

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／ビランテロールの QT 間隔に対する作用は、綿密な QT（TQT）試験で評価されていない。フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール及びウメクリジニウム／ビランテロールの TQT 試験では、それぞれの臨床用量で QT 間隔に対する臨床的意義のある作用は認められなかった。

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／ビランテロールを最長 24 週間投与した 911 例の COPD 被験者又は最長 52 週間投与した 210 例の被験者部分集団において、中央判定された心電図のレビューによって、QTc 間隔に対する臨床的意義のある作用は認められなかった。

臨床的有効性

2 本の実薬対照試験及び 1 本の非劣勢試験において、COPD の臨床診断を受けた患者に本剤（92 μg ／55 μg ／22 μg ）を 1 日 1 回投与し、本剤の有効性を評価した。この 3 本の試験は全て、多施設共同無作為化二重盲検試験で、患者は治験登録前の少なくとも 3 カ月間において、COPD アセスメントテスト（CAT）スコアが 10 以上となる症状があり、なおかつ COPD の維持治療を受けている必要があった。

FULFIL 試験（CTT116853 試験）は、24 週間試験（N=1,810）で、被験者部分集団（n=430）に対しては最長 52 週間の継続投与を行い、本剤（92 μg ／55 μg ／22 μg ）と 1 日 2 回投与のブデソニド 400 μg ／ホルモテロール 12 μg （BUD／FOR）とを比較した。スクリーニング時、気管支拡張薬投与後の FEV₁ の予測率の平均値は 45%で、患者の 65%は過去 1 年間のうちに 1 回以上の中等度／重度の増悪歴があったことを報告していた。

IMPACT 試験（CTT116855 試験）は、52 週間試験（N=10,355）で、本剤（92 μg ／55 μg ／22 μg ）とフルチカゾンフランカルボン酸エステル 92 μg ／ビランテロール 22 μg （FF/VI）及びウメクリジニウム 55 μg ／ビランテロール 22 μg （UMEC/VI）とを比較した。スクリーニング時、気管支拡張薬投与後の FEV₁ の予測率の平均値は 46%で、患者の 99%超は過去 1 年間のうちに 1 回以上の中等度／重度の増悪歴があったことを報告していた。

治験登録時、FULFIL 試験及び IMPACT 試験において最も多く報告された COPD 治療薬は、ICS+LABA+LAMA（それぞれ 28%及び 34%）、ICS+LABA（それぞれ 29%及び 26%）、LAMA+LABA（それぞれ 10%及び 8%）及び LAMA（それぞれ 9%及び 7%）であった。これらの患者は他の COPD 治療薬（粘液溶解薬、ロイコトリエン受容体遮断薬等）を服用していた可能性もあった。

200812 試験は、過去 12 カ月間のうちに中等度又は重度の増悪歴があった患者を対象とした 24 週間非劣勢試験（N=1,055）で、多剤吸入療法として 1 日 1 回投与したときの本剤（92 μg ／55 μg ／22 μg ）と FF/VI（92 μg ／22 μg ）+UMEC（55 μg ）とを比較した。

肺機能

FULFIL 試験において、本剤の気管支拡張作用は投与 1 日目で認められ、24 週の投与期間中にわたって維持された（FEV₁ のベースラインからの平均変化量は、投与 1 日目で 90～222 mL 及び投与 24 週目で 160～339 mL）。本剤によって、肺機能（24 週目の FEV₁ トラフ値のベースラインからの平均変化量と定義）が有意に改善し（ $p<0.001$ ）（表 1 参照）、その改善は投与 52 週目まで投与を継続した患者部分集団において維持された。

表 1. FULFIL 試験における肺機能の評価項目

	Trelegy Ellipta (N= 911)	BUD/FOR (N=899)	投与群間差 (95% CI)
			BUD/FOR との比較
投与 24 週目の FEV ₁ トラフ値 (L) のベースラインからの変化量の LS 平均値 (SE) ^a	0.142 (0.0083)	-0.029 (0.0085)	0.171 0.148, 0.194

FEV₁=努力呼気量の 1 秒量；L=リットル；LS=最小二乗；SE=標準誤差；N=Intent-To-Treat 集団の被験者数；CI=信頼区間、^a他の評価時点（投与 2、4 及び 12 週目）で FF/UMEC/VI と BUD/FOR とを比較したときにも統計的に有意な投与群間差が認められた。

IMPACT 試験では、52 週間にわたって、本剤によって FF/VI 及び UMEC/VI と比べて肺機能が有意に改善した（ $p<0.001$ ）（表 2 参照）。

表 2. IMPACT 試験における肺機能の評価項目

	Trelegy Ellipta (N = 4,151)	FF/VI (N = 4,134)	UMEC/VI (N = 2,070)	投与群間差 (95% CI)	
				Trelegy と FF/VI との 比較	Trelegy と UMEC/VI との比較
投与 52 週目の FEV ₁ トラフ値 (L) のベースラインからの変化量の LS 平均値 (SE) ^a	0.094 (0.004)	-0.003 (0.004)	0.040 (0.006)	0.097 0.085, 0.109	0.054 0.039, 0.069

FEV₁=努力呼気量の 1 秒量；L=リットル；LS=最小二乗；SE=標準誤差；N=Intent-To-Treat 集団の被験者数；CI=信頼区間、^a他の評価時点（投与 4、16、28 及び 40 週目）で FF/UMEC/VI と FF/VI とを比較及び FF/UMEC/VI と UMEC/VI とを比較したときにも統計的に有意な投与群間差が認められた。

200812 試験では、24 週目の FEV₁ トラフ値のベースラインからの改善において、2 つのインヘラーを併用した FF/VI+UMEC と比較して、本剤は非劣性であった。事前に設定した非劣性マージンは 50 mL であった。

増悪

IMPACT 試験では、52 週間にわたって、本剤によって中等度／重度の増悪の年間発現頻度が FF/VI と比べて 15%（95% CI：10～20）（発現頻度：患者年あたり 0.91 回及び 1.07 回）、UMEC/VI と比べて 25%（95% CI：19～30）（発現頻度：患者年あたり 0.91 回及び 1.21 回）有意に低下した。FULFIL 試験では、24 週までのデータによると、本剤によって中等度／重度の増悪の年間発現頻度が BUD/FOR と比べて 35%（95% CI：14～51）有意に低下した（ $p=0.002$ ）。

IMPACT 試験では、本剤によって、中等度／重度の増悪の初回増悪までの期間が延長し、中等度／重度の増悪のリスク（初回増悪までの期間と定義）が FF/VI（14.8%；95% CI：9.3～19.9）及び UMEC/VI（16.0%；95% CI：9.4～22.1）と比べて有意に低下した（ $p<0.001$ ）。FULFIL 試験では、本剤によって、24 週にわたって、中等度／重度の増悪のリスクが BUD/FOR（33%；95% CI：12～48）と比べて有意に低下した（ $p=0.004$ ）。

IMPACT 試験では、本剤投与によって、重度の増悪の年間発現頻度（すなわち、入院を要する、又は死に至る）が FF/VI（95% CI：-1～24）と比べて 13%低下し（ $p=0.064$ ）、UMEC/VI（95% CI：22～44）と比べて 34%有意に低下した（ $p<0.001$ ）。

健康関連 QoL

BUD/FOR (-2.2 単位 ; 95% CI : -3.5,-1.0) と比較した FULFIL 試験 (投与 24 週目) 及び FF/VI (-1.8 単位 ; 95% CI : -2.4,-1.1) 及び UMEC/VI (-1.8 単位 ; 95% CI : -2.6,-1.0) と比較した IMPACT 試験 (投与 52 週目) いずれでも、本剤によって健康関連 QoL [St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) の合計スコアで測定した] が、有意に改善した ($p<0.001$)。

本剤投与によって SGRQ の合計スコアに臨床的に意味のある改善が認められた患者の割合は、FULFIL 試験では投与 24 週目に BUD/FOR より高く (それぞれ 50%及び 41%) (非奏効例に対する奏効例のオッズ比 : 1.41 ; 95% CI : 1.16,1.70) 、IMPACT 試験では投与 52 週目に FF/VI 及び UMEC/VI より高く (それぞれ 42%、34%及び 34%) (FF/VI に対するオッズ比 : 1.41 ; 95% CI : 1.29,1.55、UMEC/VI に対するオッズ比 : 1.41 ; 95% CI : 1.26,1.57) 、投与群間比較の結果は全て統計的に有意であった ($p<0.001$)。

FULFIL 試験では、本剤投与によって投与 24 週目に CAT による奏効例 (ベースラインより 2 単位低下又はベースライン未満と定義) となった患者の割合は BUD/FOR に比べて有意に高かった ($p<0.001$) (53%及び 45% ; オッズ比 : 1.44 ; 95% CI : 1.19,1.75) 。IMPACT 試験では、本剤投与によって投与 52 週目に CAT による奏効例となった患者の割合は FF/VI (37% ; オッズ比 : 1.24 ; 95% CI : 1.14,1.36) 及び UMEC/VI (36% ; オッズ比 : 1.28 ; 95% CI : 1.15,1.43) と比べて有意に高かった ($p<0.001$)。

症状緩和

FULFIL 試験では投与 24 週目及び IMPACT 試験では 52 週目の Transition Dyspnoea Index (TDI) 総スコアで息切れを測定した (被験者部分集団、 $n=5,058$) 。FULFIL 試験では、TDI による奏効例 (1 単位以上と定義) の割合は、本剤の方が BUD/FOR より有意に高かった ($p<0.001$) (61%及び 51% ; オッズ比 : 1.61 ; 95% CI : 1.33,1.95) 。IMPACT 試験での奏効例の割合も、本剤 (36%) の方が FF/VI (29% ; オッズ比 : 1.36 ; 95% CI : 1.19,1.55) 及び UMEC/VI (30% ; オッズ比 : 1.33 ; 95% CI : 1.13,1.57) より有意に高かった ($p<0.001$)

FULFIL 試験では、本剤によって COPD の毎日の症状 (E-RS : COPD 総スコアによる評価 ; ベースラインからの 2 単位以上の低下) が BUD/FOR と比べて改善した。投与 21~24 週目の奏効例の割合は本剤投与の方が BUD/FOR と比べて有意に高かった (それぞれ 47%及び 37% ; オッズ比 : 1.59 ; 95% CI : 1.30,1.94)。

救済薬の使用

FULFIL 試験では、本剤によって投与 1~24 週目の救済薬の使用が BUD/FOR と比べて有意に減少した ($p<0.001$) (投与群間差 : 1 日あたり -0.2 回 ; 95% CI : -0.3,-0.1)。

IMPACT 試験では、本剤によって各 4 週間隔の救済薬の使用 (1 日あたりの使用回数) が FF/VI 及び UMEC/VI と比べて有意に減少した ($p<0.001$) 。投与 49~52 週目の治療群間差は FF/VI に対して -0.28 (95% CI : -0.37,-0.19) 、UMEC/VI に対して -0.30 (95% CI : -0.41,-0.19) であった。

夜間覚醒

IMPACT 試験では、本剤によって投与 49~52 週目の COPD による夜間覚醒の平均回数が FF/VI (-0.05 ; 95% CI : -0.08,-0.01 ; $p=0.005$) 及び UMEC/VI (-0.10 ; 95% CI : -0.14,-0.05 ; $p<0.001$) と比べて統計的に有意に減少した。UMEC/VI では他の全ての時点で ($p<0.001$) 、また FF/VI では 2 時点を除く全ての時点で ($p\leq 0.021$) 、有意な減少が認められた。

小児集団

欧州医薬品庁は、COPD の治療において、小児患者集団の全サブセットでテリルジーエリプタの試験結果を提出する義務を免除した (小児への投与に関する情報については 4.2 項を参照)。

5.2 薬物動態特性

健康被験者にフルチカゾンフランカルボン酸エステル、ウメクリジニウム及びビランテロールを配合して単一のインヘラーから吸入投与した際、各成分の薬物動態は、それぞれの有効成分をフルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール配合剤又はウメクリジニウム／ビランテロール配合剤又はウメクリジニウム単剤として投与した際に認められた薬物動態と同様であった。

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／ビランテロールの母集団薬物動態解析は、3本の第III相試験の821例のCOPD被験者の併合PKデータセットを対象に実施した。単一のインヘラーを用いた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／ビランテロール（3成分配合剤）投与後の各成分の全身薬物濃度（定常状態の C_{max} 及びAUC）は、2つのインヘラーを用いた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+ウメクリジニウム投与後、2成分配合剤（フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロールとウメクリジニウム／ビランテロール）投与後並びに単剤（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、ビランテロール）投与後に認められた濃度の範囲内にあった。共変量の解析においてフルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロールと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／ビランテロールとを比較すると、フルチカゾンフランカルボン酸エステルの見かけのクリアランス（42%）が高いことが示されたが、この結果は臨床的に重要であると見なされない。

吸収

フルチカゾンフランカルボン酸エステル

健康被験者への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／ビランテロールの吸入投与後、フルチカゾンフランカルボン酸エステルは15分で C_{max} に到達した。フルチカゾンフランカルボン酸エステルをフルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロールの配合剤として吸入投与した際の絶対的バイオアベイラビリティは15.2%であった。これは、投与量のうち吸入された部分が肺に送達されて吸収され、経口吸収の寄与は無視できる程度であることが主な理由である。フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロールの反復吸入投与後、定常状態には6日以内に到達し、最大1.6倍の蓄積が認められた。

ウメクリジニウム

健康被験者への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／ビランテロールの吸入投与後、ウメクリジニウムは5分で C_{max} に到達した。ウメクリジニウムを吸入投与した際の絶対的バイオアベイラビリティは投与量の平均13%であり、経口吸収の寄与は無視できると考えられた。ウメクリジニウムの反復吸入投与後、定常状態には7～10日以内に達し、1.5～2倍の蓄積が認められた。

ビランテロール

健康被験者への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／ビランテロールの吸入投与後、ビランテロールは7分で C_{max} に到達した。ビランテロールを吸入投与した際の絶対的バイオアベイラビリティは投与量の平均27%であり、経口吸収の寄与は無視できると考えられた。ウメクリジニウム／ビランテロールの反復吸入投与後、定常状態には6日以内に到達し、最大1.5倍の蓄積が認められた。

分布

フルチカゾンフランカルボン酸エステル

健康被験者にフルチカゾンフランカルボン酸エステルを静脈内投与した際の定常状態での分布容積の平均値は661 Lであった。フルチカゾンフランカルボン酸エステルは赤血球との相関は低い。*in vitro*でのフルチカゾンフランカルボン酸エステルのヒト血漿蛋白結合率は高く、平均99.6%超であった。

ウメクリジニウム

ウメクリジニウムを健康被験者に静脈内投与した際の分布容積の平均値は86 Lであった。*in vitro*でのウメクリジニウムのヒト血漿蛋白結合率は平均89%であった。

ビランテロール

ビランテロールを健康被験者に静脈内投与した際の定常状態での分布容積の平均値は165 Lであった。

ビランテロールは赤血球との関連性は低い。*In vitro* でのビランテロールのヒト血漿蛋白結合率は平均で 94%であった。

代謝

フルチカゾンフランカルボン酸エステル

in vitro 試験により、フルチカゾンフランカルボン酸エステルは主にチトクローム P450 3A4 (CYP3A4) 酵素により代謝されること、またフルチカゾンフランカルボン酸エステルは P-gp トランスポーターの基質であることが示された。フルチカゾンフランカルボン酸エステルの主要代謝経路は、S-フルオロメチルカルボチオエート基の加水分解による代謝物の生成であり、代謝物はコルチコステロイド活性が未変化体より著しく低い。代謝物の全身曝露量は少ない。

ウメクリジニウム

in vitro 試験により、ウメクリジニウムは主にチトクローム P450 2D6 (CYP2D6) 酵素により代謝されること、またウメクリジニウムは P-gp トランスポーターの基質であることが示された。ウメクリジニウムの主要代謝経路は、酸化的代謝（水酸化、O-脱アルキル化）とそれに続く抱合（グルクロン酸抱合等）である。様々な代謝物が生成されるが、これらの代謝物は、薬理活性が未変化体より低い又は薬理活性が不明である。代謝物の全身曝露量は少ない。

ビランテロール

in vitro 試験により、ビランテロールは主にチトクローム P450 3A4 (CYP3A4) 酵素により代謝されること、またビランテロールは P-gp トランスポーターの基質であることが示された。ビランテロールの主要代謝経路は O-脱アルキル化による様々な代謝物の生成であり、代謝物は β 1 及び β 2 アドレナリン受容体刺激活性が未変化体より著しく低い。ヒトでの放射能標識試験において、ビランテロールを経口投与した際の血漿代謝プロファイルは、高い初回通過代謝と一致するものであった。代謝物の全身曝露量は低い。

排泄

フルチカゾンフランカルボン酸エステル

フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロールを吸入投与した際の血漿中フルチカゾンフランカルボン酸エステルの見かけの消失半減期は平均で 24 時間であった。静脈内投与した際の消失相半減期は平均で 15.1 時間であった。静脈内投与した際の血漿クリアランスは 65.4 L/時間であった。尿中排泄率は静脈内投与量の約 2%であった。フルチカゾンフランカルボン酸エステルは経口投与後、ヒトにおいて主に代謝により消失し、代謝物はほとんどが主に糞中に排泄され、放射能の尿中回収率は 1%未満であった。

ウメクリジニウム

10 日間吸入投与した際の血漿中ウメクリジニウムの消失半減期は平均で 19 時間であり、定常状態において 3~4%活性化物質が未変化体で尿中に排泄された。静脈内投与した際の血漿クリアランスは 151 L/時間であった。静脈内投与後、放射能標識薬物の投与量の約 58%が糞中、約 22%が尿中に排泄された。この静脈内投与後における薬物関連物質の糞中排泄率は、胆汁中への排泄を示していた。経口投与後、放射能標識薬物の投与量の 92%が主に糞中に排泄された。尿中に排泄されたのは、経口投与量の 1%未満（放射能回収率 1%）であったことから、経口投与後の吸収はごくわずかであることが示唆された。

ビランテロール

10 日間吸入投与した際の血漿中ビランテロールの消失半減期は平均で 11 時間であった。静脈内投与した際のビランテロールの血漿クリアランスは 108 L/時間であった。放射能標識したビランテロールの経口投与後、放射能標識薬物の 70%が尿中、30%が糞中に排泄された。ビランテロールは主に代謝により消失し、代謝物は尿中及び糞中に排泄された。

特別な集団

高齢者

母集団薬物動態解析を用いてフルチカゾンフランカルボン酸エステル、ウメクリジニウム及びビランテロールの薬物動態に関する年齢の影響が検討された。用量調節を要する臨床的意義のある影響は認められなかった。

腎機能低下者

腎機能低下を有する被験者において、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／ビランテロールの影響は検討されていない。しかし、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール及びウメクリジニウム／ビランテロールの試験は実施されており、試験の結果から、フルチカゾンフランカルボン酸エステル、ウメクリジニウム又はビランテロールの全身曝露量が増加する証拠は認められなかった。重度の腎機能低下を有する被験者と健康被験者を比較した *in vitro* 蛋白結合試験を実施したところ、蛋白結合変化を示す臨床的に重大な証拠は認められなかった。

血液透析の影響は検討されていない。

肝機能低下者

肝機能低下を有する被験者において、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／ビランテロールの影響は検討されていない。しかし、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール及びウメクリジニウム／ビランテロールの試験は実施されている。

本剤の成分であるフルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロールを、全ての重症度の肝機能低下患者（Child-Pugh A、B 又は C）において検討した。フルチカゾンフランカルボン酸エステルについては、中等度の肝機能低下を有する被験者に健康被験者の最大 3 倍の全身曝露量が認められたため（フルチカゾンフランカルボン酸エステル 184 µg）、重度の肝機能低下を有する被験者には半分の用量（フルチカゾンフランカルボン酸エステル 92 µg）を投与した。この用量では全身曝露量への影響は認められなかった。したがって、中等度～重度の肝機能低下を有する患者においては注意が必要であるが、肝機能に基づく特定の用量調節は推奨しない。ビランテロールの全身曝露量に有意な増加は認められなかった。

中等度の肝機能低下を有する被験者において、ウメクリジニウム又はビランテロールの全身曝露量（ C_{max} 及び AUC）が増加する証拠は認められなかった。ウメクリジニウムは、重度の肝機能低下を有する患者での検討は実施していない。

その他の特別な集団

フルチカゾンフランカルボン酸エステル、ウメクリジニウム及びビランテロールの薬物動態に及ぼす人種、性別及び体重の影響についても、母集団薬物動態解析を用いて評価した。

単一のインヘラーから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／ビランテロールを投与した 113 例（被験者の 27%）の東アジア人 COPD 被験者（日本人及び東アジア人）のフルチカゾンフランカルボン酸エステルの $AUC_{(ss)}$ 推定値は、白人被験者に比べて平均で 30% 高かった。しかし、これらの全身曝露量は血清中及び尿中コルチゾールのフルチカゾンフランカルボン酸エステルにより誘導される減少に関する限界値より低いまま推移したため、臨床的に重要とは見なされない。COPD 被験者において、人種がウメクリジニウム又はビランテロールの薬物動態パラメータに及ぼす影響は認められなかった。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル、ウメクリジニウム又はビランテロールの全身曝露量からは、人種、性別又は体重に基づいて用量調節を必要とする臨床的に重要な差は認められなかった。その他の患者特性に関しては、CYP2D6 Poor Metaboliser を対象とする試験によって、CYP2D6 の遺伝的多型がウメクリジニウムの全身曝露量に臨床的に重大な影響を及ぼす証拠は認められなかった。

5.3 前臨床安全性データ

非臨床試験においてフルチカゾンフランカルボン酸エステル、ウメクリジニウム又はビランテロール

に認められた薬理作用及び毒性作用は、グルココルチコイド、ムスカリン受容体拮抗薬又は β_2 刺激薬によって通常認められる作用であった。イヌにフルチカゾンフランカルボン酸エステル、ウメクリジニウム及びビランテロールを配合して投与した結果、重大な新規の毒性は認められず、フルチカゾンフランカルボン酸エステル、ウメクリジニウム又はビランテロールの単剤投与によって予測される所見の重大な悪化も認められなかった。

遺伝毒性及びがん原性

フルチカゾンフランカルボン酸エステル

標準的のバッテリー試験において、フルチカゾンフランカルボン酸エステルは遺伝毒性を示さなかった。ラット又はマウスを用いた生涯吸入試験において、フルチカゾンフランカルボン酸エステルは、AUC換算で1日量92 μg であるヒト曝露量のそれぞれ1.4倍又は2.9倍の曝露量で、がん原性を示さなかった。

ウメクリジニウム

標準的のバッテリー試験においてウメクリジニウムは遺伝毒性を示さなかった。マウス又はラットを用いた生涯吸入試験において、ウメクリジニウムは、AUC換算で1日量55 μg であるヒト臨床曝露量のそれぞれ20倍以上又は17倍以上の曝露量で、がん原性は認められなかった。

ビランテロール

ビランテロール (α -フェニルケイ皮酸塩として) 及びトリフェニル酢酸には遺伝毒性が認められず、ビランテロール (トリフェニル酢酸塩として) はヒトに対して遺伝毒性の危険を与えないことが示された。他の β_2 刺激薬の所見と同様に、生涯吸入試験において、ビランテロールトリフェニル酢酸塩は雌ラット及び雌マウスの生殖器官及びラットの下垂体に増殖作用を引き起こした。ラット又はマウスにおいて、AUC換算で1日量22 μg であるヒト臨床曝露量のそれぞれ0.9倍又は22倍の曝露量で、ビランテロールによる腫瘍発生率の増加は認められなかった。

生殖毒性

フルチカゾンフランカルボン酸エステル、ウメクリジニウム及びビランテロールは、雌又は雄ラットの受胎能に有害な影響を及ぼさなかった。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル

フルチカゾンフランカルボン酸エステルはラット又はウサギにおいて催奇形性を示さなかったが、母体毒性量で、ラットにおいて発育遅延及びウサギにおいて流産を引き起こした。AUC換算で1日量92 μg であるヒト臨床曝露量の6.6倍の曝露量では、ラットの発育への影響は認められなかった。フルチカゾンフランカルボン酸エステルは、ラットにおいて出生前又は出生後の発育に有害な影響を及ぼさなかった。

ウメクリジニウム

ウメクリジニウムはラット又はウサギにおいて催奇形性を示さなかった。出生前及び出生後試験においてラットにウメクリジニウムを皮下投与したところ、母動物に体重増加の抑制及び摂餌量の減少が認められ、180 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (AUC換算で1日量55 μg であるウメクリジニウムのヒト臨床曝露量の約61倍) を投与した母動物の離乳前の児にわずかな体重減少が認められた。

ビランテロール

ビランテロールはラットにおいて催奇形性を示さなかった。ウサギを用いた吸入試験において、ビランテロールは、他の β_2 刺激薬で認められた影響 (口蓋裂、開瞼、胸骨分節癒合及び四肢の弯曲/回転異常) と同様の影響を引き起こした。AUC換算で1日量22 μg であるヒト臨床曝露量の62倍の曝露量で皮下投与したところ、影響は認められなかった。ビランテロールは、ラットにおいて出生前又は出生後の発育に有害な影響を及ぼさなかった。

6. 製剤学的特性

6.1 添加物の一覧

乳糖水和物

ステアリン酸マグネシウム

6.2 配合禁忌

該当せず

6.3 有効期間

2 年

トレイ開封後の有効期間：6 週間

6.4 保管上の特別な注意

30°C を超える場所に保管しないこと。

冷蔵庫で保存した場合は、使用の 1 時間以上前にインヘラーを室温に戻すこと。

湿気を防ぐためにインヘラーはトレイ未開封の状態で保管し、使用開始直前にトレイを開封すること。

インヘラーを廃棄すべき日付をラベル及び外箱の所定欄に記入すること。トレイを開封してインヘラーを取り出したら直ちに、日付を記入すること。

6.5 容器の種類と内容物

本剤のインヘラーは薄灰色の本体、ベージュ色のマウスピースカバー及び使用回数カウンターで構成され、乾燥剤入りのホイルトレイに包装されている。トレイはホイルのピーラブル蓋で密封されている。

本インヘラーは、ポリプロピレン、高密度ポリエチレン、ポリオキシメチレン、ポリブチレン・テレフタレート、アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン、ポリカーボネート及びステンレススチールを素材とする複数の部品からなる機器である。

本インヘラーはアルミホイルラミネートのブリスターストリップを 2 枚内包しており、合計 14 回分又は 30 回分（14 日分又は 30 日分）の吸入が可能となっている。一方のストリップ上の各ブリスターはフルチカゾンフランカルボン酸エステルを含有し、もう一方のストリップ上の各ブリスターはウメクリジニウム（臭化物として）及びビランテロール（トリフェニル酢酸塩として）を含有する。

包装サイズはインヘラー14 吸入とインヘラー30 吸入である。

マルチパックとしてインヘラー90 吸入（30 吸入が 3 パック）がある。

全ての包装サイズが市販されているとは限らない。

6.6 処分及びその他の取り扱い上の特別な注意

患者は吸入後、水でうがいをすること。うがい後の水は飲み込まないこと。

本剤のインヘラーは薬剤が事前に充填されており、すぐに使用できる。

インヘラーは、湿気を減らすための乾燥剤が入ったトレイに包装されている。乾燥剤は廃棄し、乾燥剤を開封したり、食べたり、吸入したりしないこと。吸入を開始するまでトレイを開封しないように患者を指導すること。

インヘラーを密封されたトレイから初めて取り出す際、インヘラーは「閉じた」状態になっている。インヘラーのラベル及び外箱の所定欄に「廃棄予定日」を記入すること。トレイを開封してインヘラーを取り出したら直ちに、日付を記入すること。「廃棄予定日」は、トレイ開封日から6週間後である。「廃棄予定日」を過ぎたインヘラーは使用しないこと。トレイは最初に開封した後に廃棄してよい。

インヘラーのカバーを開け、薬剤を吸入せずにカバーを閉じた場合は、その1回分の薬剤は使用できなくなる。使用できなくなった薬剤は安全な状態でインヘラーの中に入っているが、吸入することはできない。

誤って2回分吸入したり、1回の吸入で複数回分を吸入したりすることはない。

使用及び取り扱いに関する詳細な説明については、4.2項を参照すること。

未使用の医薬品又は廃棄物は各国の規制に従って処分すること。

7. 販売承認保持者

GSK Trading Services Ltd.
Currabinny
Co. Cork
アイルランド

8. 販売承認番号

EU/1/17/1236/01
EU/1/17/1236/02
EU/1/17/1236/03

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：2017年11月15日

10. 本文の改訂日

本剤の詳細の情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト <http://www.ema.europa.eu>

で閲覧可能である。

Active Name: Fluticasone furoate/Umeclidinium/Vilanterol
Version Number: [REDACTED]
Version Date: [REDACTED]

GLOBAL DATASHEET

Fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol

1.7. 同種同効品一覧表

同種同効品として、レルベア、エンクラッセ、アノーロを本剤と対比して表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販 売 名	テリルジー100 エリプタ 14 吸入用 テリルジー100 エリプタ 30 吸入用	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 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	エンクラッセ 62.5 µg エリプタ 7 吸入用 エンクラッセ 62.5 µg エリプタ 30 吸入用	アノーロエリプタ 7 吸入用 アノーロエリプタ 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	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	ウメクリジニウム臭化物	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
会 社 名	グラクソ・スミスクライン株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社
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 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)本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。 (2)本剤は慢性閉塞性肺疾患の増悪時の急性期治療を目的と	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用型吸入 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用型吸入 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用型吸入 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）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解 効能・効果に関連する使用上の注意 (1)本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。 (2)本剤は慢性閉塞性肺疾患の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。	慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解（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） 効能・効果に関連する使用上の注意 (1)本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。 (2)本剤は慢性閉塞性肺疾患の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。	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。 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。		して使用する薬剤ではない。
添付文書改訂日	—	2017 年 12 月	2018 年 2 月	2017 年 12 月



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)

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。]

【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 プリスター中の量	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 ^① 、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、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】

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。

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。

※【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。

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、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ビ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、血中のビ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。〔「薬物動態」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。〔「薬物動態」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^{注)})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 ^{注)}
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、鼻咽喉炎、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。〔ビ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_2 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100/800 μ g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

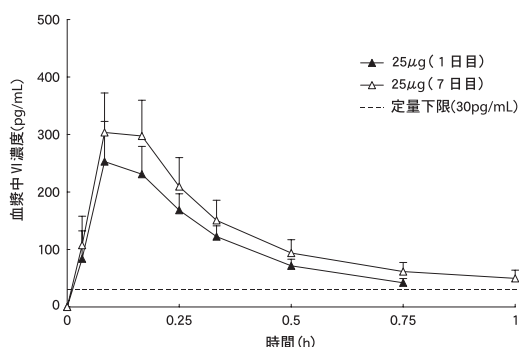
- (1) 本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること(内服しても効果はみられない)。
- (2) **吸入後：**本剤吸入後に、うがいを実施するよう患者を指導すること(口腔咽頭カンジダ症又は嗄声の予防のため)。ただし、うがいが困難な患者には、うがいではなく、口腔内をすすぐよう指導すること。

※【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)25 μ g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25 μ g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25 μ g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

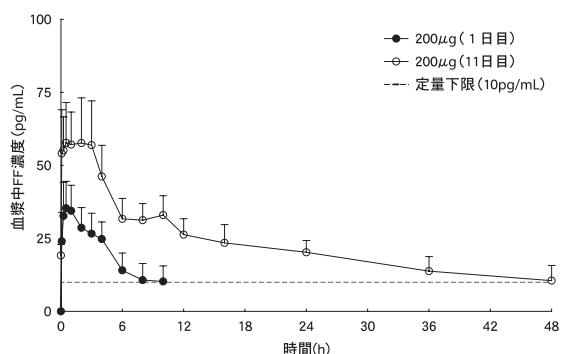
注1) 中央値(範囲)

注2) AUC_{0-1} ：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)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単剤の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単剤の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) ^{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_{0-1})

11日目：投与0時間から投与間隔のAUC ($AUC_{0-\tau}$)

- (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 (μ g)	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	660	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	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 (μ g)	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 50/800 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 50/800μg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

測定薬物	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h) ^{注1)}	AUC _{0-∞} (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 55μg及びFF 250μg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661L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 50/800μg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 100/800μg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 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。外国人の健康被験者6例に¹⁴C-VI 200μg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 25/200μg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-∞}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(CL_{cr}: 30mL/分未満) 9例にVI/FF 25/200μg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 25/200μg、重度の肝機能低下者(Child-Pughスコア:C) 8例にVI/FF 12.5/100μg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 25/200μg、重度の肝機能低下者(Child-Pughスコア:C)にVI/FF 12.5/100μg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 25/200μg又はVI/FF 100/800μg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 25/200μg群の投与後30分で4.5(6.9)msec、VI/FF 100/800μg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 25/100μg 1日1回であり、気管支喘息における最大投与量はVI/FF 25/200μg 1日1回である。〔用法・用量〕の項参照))

※【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エリブタを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

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2³⁾)において、レルベア200エリブタを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 25/100μg群	FF 100μg群	プラセボ群
トラフ FEV _t (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 100μg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 25/200μg群	FF 200μg群	フルチカゾン プロビオン酸 エステル (FP) 500μg 1日2回投与群
トラフ FEV _t (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 500μg 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 200μg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⁴⁾において、レルベア100エリブタ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 25/100μg群	FF 100μg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FEV_tトラフ値、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FEV_t値の測定結果は下表のとおりであった。

	VI/FF 25/100μg群	FF 100μg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 100μg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⁹⁾

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エリブタ及びレルベア200エリブタを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。

(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エリブタ 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エリブタを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エリブタ(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エリブタ 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エリブタ 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リ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】

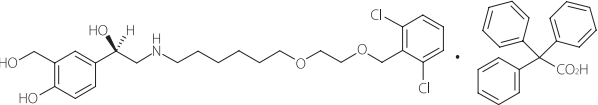
一般名: ビランテロールトリフェニル酢酸塩
(Vilanterol Trifenatate)

化学名: 4-[(1*R*)-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。

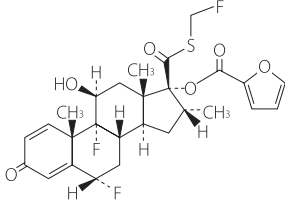
一般名: フルチカゾンフランカルボン酸エステル
(Fluticasone Furoate)

化学名: 6 α ,9-Difluoro-17 β -[(fluoromethylsulfonyl)carbonyl]-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 α -yl furan-2-carboxylate

分子式: C₂₇H₂₈F₃O₅S

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

- (1) 患者に使用説明書を渡し、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、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エリブタ14吸入用 $\times$ 1
レルベア100エリブタ30吸入用 $\times$ 1
レルベア200エリブタ14吸入用 $\times$ 1
レルベア200エリブタ30吸入用 $\times$ 1

※【主要文献】

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

東京都港区赤坂1-8-1

カスタマー・ケア・センター

TEL：0120-561-007 (9:00～17:45/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

東京都港区赤坂 1-8-1

<http://jp.gsk.com>

®登録商標

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)

エンクラッセ® 62.5µg エリプタ® 7吸入用 エンクラッセ® 62.5µg エリプタ® 30吸入用



ENCROUTE® 62.5µg ELLIPTA®

ウメクリジニウム臭化物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

	7 吸入用	30吸入用
承認番号	22700AMX00633	22700AMX00634
薬価収載	2015年5月	2015年5月
販売開始	2015年10月	2015年10月
国際誕生	2014年4月	

【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 閉塞隅角緑内障の患者[抗コリン作用により、眼圧が上昇し症状を悪化させるおそれがある。]
- (2) 前立腺肥大等による排尿障害がある患者[抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。]
- (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

販売名	エンクラッセ62.5µgエリプタ
	7 吸入用、30吸入用
1 プリスター中の ウメクリジニウム 臭化物含量	74.2µg (ウメクリジニウムとして62.5µg)
添加物	乳糖水和物 ^(注) 、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、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】

慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解

効能・効果に関連する使用上の注意

- (1) 本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。
- (2) 本剤は慢性閉塞性肺疾患の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】

通常、成人にはエンクラッセ62.5µgエリプタ1吸入(ウメクリジニウムとして62.5µg)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

本剤はなるべく同じ時間帯に1日1回吸入するよう患者を指導すること。

【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) 心不全、心房細動、期外収縮の患者又はこれらの既往歴のある患者[心不全、心房細動、期外収縮が発現又は悪化するおそれがある。]
- (2) 前立腺肥大のある患者[排尿障害が発現するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は急性増悪の治療を目的としておらず、慢性閉塞性肺疾患に基づく症状を安定させるためには、本剤を継続して投与する必要がある。ただし、用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当でないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。
- (2) 本剤の吸入後に奇異性気管支痙攣があらわれることがある。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、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、適切な処置を行うこと。

3. 副作用

第Ⅲ相国際共同臨床試験3試験において、本剤又はウメクリジニウム(以下、UMEC)125µg*が投与された963例(日本人52例を含む)中71例(7.4%)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、咳嗽6例(0.6%)、呼吸困難3例(0.3%)、口腔咽頭痛3例(0.3%)、便秘3例(0.3%)、味覚異常3例(0.3%)、上気道感染3例(0.3%)であった。

国内長期投与試験において、UMEC 125µg*が投与された131例中13例(9.9%)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3例(2.3%)であった。(承認時)

* 本剤の承認された用量は、UMEC 62.5µg 1日1回である。

(1) 重大な副作用

心房細動(頻度不明^(注)): 心房細動が発現することがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「慎重投与」の項参照〕

※※(2) その他の副作用

	0.5%以上	頻度不明 ^(注)
過 敏 症		発疹、そう痒症、血管浮腫
循 環 器	頻脈	
呼 吸 器	咳嗽	
消 化 器	口内乾燥、便秘	
腎臓・泌尿器		尿閉
眼	霧視	眼痛

注) 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。

4. 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ので、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。

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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

- (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。[ラットの授乳期にUMECを皮下投与したとき、生後10日の出生児血漿中にUMECが検出された(2/54例)。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は小児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、抗コリン剤の薬理学的作用による症状(口内乾燥、視調節障害及び頻脈等)が発現するおそれがある。

処置：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

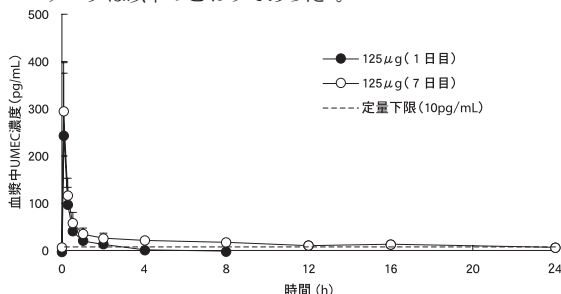
本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること(内服しても効果はみられない)。医療従事者は、患者に正しい使用方法を十分に説明すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人

外国人健康成人男女9例(白人)にUMEC 125 μ gを1日1回7日間吸入投与したときのUMEC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った¹⁾。



外国人健康成人にUMEC 125 μ gを1日1回7日間吸入投与したときの血漿中UMEC濃度推移(平均値±標準偏差、n=9)

外国人健康成人にUMEC 125 μ gを1日1回7日間吸入投与したときの血漿中UMECの薬物動態パラメータ

投与日	Cmax (pg/mL)	tmax (h) ^{注1)}	AUC (pg·h/mL)
初日 (1日目)	220 [151, 320]	0.08 (0.08-0.12)	87 [68, 112] ^{注2)}
最終日 (7日目)	283 [220, 363]	0.08 (0.08-0.12)	122 [101, 147] ^{注2)} 482 [383, 607] ^{注3)}

幾何平均値[95%信頼区間]、n=9

注1) 中央値(範囲)

注2) AUC₀₋₂: 投与0時間から2時間までのAUC

注3) AUC_{0-τ}: 投与0時間から投与間隔(24時間)のAUC

(2) 慢性閉塞性肺疾患患者

日本人及び外国人の慢性閉塞性肺疾患患者に本剤(UMEC 62.5 μ g)を吸入投与したときの定常状態におけるUMECの曝露量について、母集団薬物動態解析を用いて算出された曝露量は以下のとおりであった。

慢性閉塞性肺疾患患者での血漿中のUMECの定常状態における曝露量(母集団薬物動態解析による予測値)

患者	例数	Cmax (pg/mL)	AUC _{0-τ} (pg·h/mL)
日本人	18	80.4 [63.8, 99.9]	372.1 [300.1, 464.0]
外国人	399	69.8 [66.4, 73.4]	314.7 [300.2, 330.7]

幾何平均値[95%信頼区間]

2. 絶対的バイオアベイラビリティ

外国人の健康被験者9例にUMEC 1000 μ gを吸入したときのUMECの絶対的バイオアベイラビリティは12.8%であった。

3. 分布

外国人の健康被験者6例にUMEC 65 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86Lであった。UMECの血球結合は低かった。UMECの*in vitro*でのヒト血漿蛋白結合

率は88.9%であった。

4. 代謝

UMECは*in vitro*試験において主にCYP2D6で代謝された。UMECの主な代謝経路は酸化(他に、水酸化及びO-脱アルキル化)であり、さらに抱合体(グルクロン酸抱合等)が生成する。

5. 排泄

外国人の健康被験者6例に¹⁴C-UMEC 65 μ gを単回静脈内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各々約22及び58%であった。

6. 薬物相互作用

外国人の健康被験者16例にUMEC 500 μ gとCYP3A4阻害作用及びP-gp阻害作用を有するベラパミル240mg(経口)を反復併用投与したときの血漿中薬物動態に及ぼす影響を検討した。その結果、UMECのCmax及びAUC_{0-τ}の平均値はそれぞれ5及び39%増加した²⁾。

7. 特別な集団

(1) 腎機能低下者(外国人のデータ)

重度の腎機能低下者9例にUMEC 125 μ gを単回吸入投与したときのUMECのCmax及びAUC₀₋₂の平均値は、健康被験者と比べてそれぞれ11及び10%低かった³⁾。

(2) 肝機能低下者(外国人のデータ)

中等度の肝機能低下者(Child-PughスコアB)9例にUMEC 125 μ gを7日間反復吸入投与したときのUMECのCmax及びAUC₀₋₂の平均値は、健康被験者と比べてそれぞれ24及び14%低かった¹⁾。

【臨床成績】

1. 第Ⅲ相国際共同臨床試験(日本人を含む)

- (1) 慢性閉塞性肺疾患患者206例(日本人患者21例を含む)を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤を1日1回12週間投与した時の結果は下表の通りであった⁴⁾。

		本剤	プラセボ
全体集団			
トランプFEV ₁ (L)	ベースライン	1.255±0.5657 (69)	1.214±0.4305 (68)
	投与12週後	1.379±0.6315 (61)	1.249±0.4571 (50)
	変化量	0.119±0.2139 (61)	0.000±0.2381 (50)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p値 ^{a)}	0.127 [0.052, 0.202] p<0.001	
日本人部分集団			
トランプFEV ₁ (L)	ベースライン	1.424±0.5401 (7)	1.079±0.4205 (8)
	投与12週後	1.514±0.5942 (7)	1.109±0.4355 (4)
	変化量	0.089±0.1160 (7)	-0.165±0.3842 (4)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	0.243 [0.006, 0.481]	

平均値±標準偏差(例数)

- a) ベースライン値、投与群、喫煙状況、施設グループ、投与日、投与日とベースライン値の交互作用及び投与日と投与群の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル
b) ベースライン値、投与群、喫煙状況、国、投与日、投与日とベースライン値の交互作用、投与日と投与群の交互作用、国と投与群の交互作用及び国と投与日と投与群の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル

- (2) 慢性閉塞性肺疾患患者1532例(日本人患者68例を含む)を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤を1日1回24週間投与した時の結果は下表の通りであった⁵⁾。

		本剤	プラセボ
全体集団			
トランプFEV ₁ (L)	ベースライン	1,199±0.4875 (417)	1,200±0.4686 (280)
	投与24週後	1,357±0.5156 (322)	1,226±0.4745 (201)
	変化量	0.123±0.2246 (322)	0.004±0.2302 (201)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p値 ^{a)}	0.115 [0.076, 0.155] p<0.001	
日本人部分集団			
トランプFEV ₁ (L)	ベースライン	1,118±0.3486 (18)	1,204±0.5077 (12)
	投与24週後	1,329±0.4531 (13)	1,286±0.5635 (8)
	変化量	0.205±0.1437 (13)	-0.006±0.1401 (8)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	0.215 [0.018, 0.412]	

平均値±標準偏差(例数)

- a) ベースライン値、投与群、喫煙状況、施設グループ、投与日、投与日とベースライン値の交互作用及び投与日と投与群の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル
- b) ベースライン値、投与群、喫煙状況、地域(日本/非日本)、投与日、投与日とベースライン値の交互作用、投与日と投与群の交互作用、地域と投与群の交互作用及び地域と投与日と投与群の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル

2. 国内臨床試験

日本人の慢性閉塞性肺疾患患者131例を対象に実施した52週間の国内長期投与試験において、UMEC 125 μ g*を1日1回投与したところ、治療期間を通しFEV₁の改善が維持された。

※) 本剤の承認された用量は、UMEC 62.5 μ g 1日1回である。

【薬効薬理】

UMECは長時間作用性の選択的ムスカリン受容体拮抗薬であり、すべてのムスカリン受容体サブタイプ(M1～M5受容体)に対して高い親和性を示す。UMECは気管支平滑筋に存在するムスカリン受容体へのアセチルコリンの結合を競合的に阻害することにより気管支平滑筋収縮を抑制する。*In vitro*でUMECのM3受容体に対する作用は緩徐な回復性を示し、UMECのモルモットへの単回気管内投与により、アセチルコリン誘発気管支収縮に対して長時間持続性の抑制作用を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

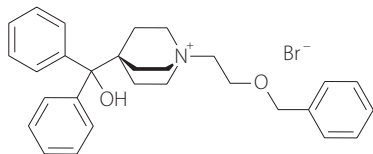
一般名：ウメクリジニウム臭化物 (Umeclidinium Bromide)

化学名：1-[2-(Benzyloxy)ethyl]-4-(hydroxydiphenylmethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

分子式：C₂₉H₃₄BrNO₂

分子量：508.49

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

- (1) 患者に使用説明書を渡し、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、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】

エンクラッセ62.5 μ gエリプタ7吸入用×1

エンクラッセ62.5 μ gエリプタ30吸入用×1

【主要文献】

- 1) Mehta R, et al. : Clin Ther, **36**(7) : 1016-1027 (2014)
- 2) Mehta R, et al. : Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, **8** : 159-167 (2013)
- 3) Mehta R, et al. : Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, **10** : 15-23 (2015)
- 4) Trivedi R, et al. : Eur Respir J, **43**(1) : 72-81 (2014)
- 5) Donohue J, et al. : Respir Med, **107**(10) : 1538-1546 (2013)

※【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007(9:00～17:45/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

東京都港区赤坂1-8-1

<http://jp.gsk.com>

®登録商標

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)

アノーロエリプタ® 7吸入用
アノーロエリプタ® 30吸入用

ANORO® ELLIPTA® 7doses
ANORO® ELLIPTA® 30doses

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

	7 吸入用	30吸入用
承認番号	22600AMX00742	22600AMX00743
薬価収載	2014年9月	2015年5月
販売開始	2014年9月	2015年10月
国際誕生	2013年12月	

【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 閉塞隅角緑内障の患者[抗コリン作用により、眼圧が上昇し症状を悪化させるおそれがある。]
- (2) 前立腺肥大等による排尿障害がある患者[抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。]
- (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

	アノーロエリプタ	
	7 吸入用、30吸入用	
	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
1 プリスター中の量	74.2 μ g (ウメクリジニウムとして62.5 μ g)	40 μ g (ビランテロールとして25 μ g)
添加物	乳糖水和物 ^① 、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、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】

慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解(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)

効能・効果に関連する使用上の注意

- (1) 本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。
- (2) 本剤は慢性閉塞性肺疾患の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】

通常、成人にはアノーロエリプタ 1 吸入(ウメクリジニウムとして62.5 μ g及びビランテロールとして25 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。〔重要な基本的注意〕、〔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) 甲状腺機能亢進症の患者[甲状腺機能亢進症の症状を悪化させるおそれがある。]
- (2) 心疾患を有する患者[抗コリン作用により心不全、心房細動、期外収縮が発現又は悪化するおそれがある。 β_2 刺激作用により上室性頻脈、期外収縮等の不整脈が発現又は悪化するおそれがある。また、QT延長が発現するおそれがある。]
- (3) 高血圧の患者[血圧を上昇させるおそれがある。]
- (4) 糖尿病の患者[高用量の β_2 刺激剤を投与すると、血糖値が上昇するおそれがある。血糖値をモニタリングするなど慎重に投与すること。]
- (5) 前立腺肥大のある患者[排尿障害が発現するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は気管支喘息治療を目的とした薬剤ではないため、気管支喘息治療の目的には使用しないこと。なお、気管支喘息を合併した慢性閉塞性肺疾患患者に本剤を適用する場合には、気管支喘息の管理が十分行われるよう注意すること。
- (2) 本剤は急性増悪の治療を目的としておらず、慢性閉塞性肺疾患に基づく症状を安定させるためには、本剤を継続して投与する必要がある。ただし、用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当でないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。
- (3) 本剤の吸入後に奇異性気管支痙攣があらわれることがある。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、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、適切な処置を行うこと。
- (4) 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

ビ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。また、ウメクリジニウム臭化物は、主としてCYP2D6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	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、血中のビランテロー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、ビランテロールの血中濃度が上昇する可能性がある。〔薬物動態〕の項参照)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
β 遮断薬	ピランテロールの作用が減弱するおそれがある。	β 受容体においてピランテロールと競合する。
QT間隔延長を起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。〔「薬物動態」の項参照〕

※ 4. 副作用

第Ⅲ相国際共同臨床試験 2 試験において、本剤又はウメクリジニウム (UMEC)/ピランテロール (VI) 125/25 μ g* が投与された816例 (日本人39例を含む) 中61例 (7.5%) 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、頭痛 7 例 (0.9%)、口内乾燥 7 例 (0.9%)、咳嗽 6 例 (0.7%)、味覚異常 5 例 (0.6%) であった。国内長期投与試験において、UMEC/VI 125/25 μ g* が投与された130例中 8 例 (6.0%) 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、高血圧 2 例 (1.5%) であった。(承認時)

* 本剤の承認された用量は、UMEC/VI 62.5/25 μ g 1 日 1 回である。

(1) 重大な副作用

心房細動 (頻度不明^{注)})：心房細動が発現することがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「慎重投与」の項参照〕

(2) その他の副作用

	0.5%以上	頻度不明 ^{注)}
過 敏 症		発疹、蕁麻疹、血管浮腫
感 染 症		咽頭炎
精神神経系		振戦、味覚異常
循 環 器	頻脈、動悸	
呼 吸 器	咳嗽	
消 化 器	口内乾燥	便秘
筋骨格系		筋痙攣
腎臓・泌尿器	排尿困難	尿閉
眼		眼圧上昇、霧視

注) 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。

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ので、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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。〕
- 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。〔ラットの授乳期にピランテロールを経口投与又はウメクリジニウムを皮下投与したとき、生後10日の出生児血漿中にピランテロール又はウメクリジニウムが検出された (それぞれ 1/54 及び 2/54 例)。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は小児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

徴候・症状：本剤の過量投与により、抗コリン剤の薬理学的作用による症状 (口内乾燥、視調節障害及び頻脈等) の発現や β_2 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) が発現するおそれがある。また、外国人健康成人に UMEC/VI 500/100 μ g を 1 日 1 回 10 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：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。

9. 適用上の注意

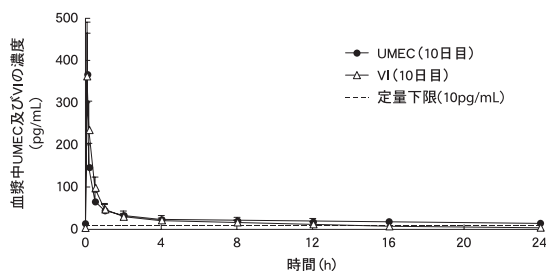
本剤は口腔内への吸入投与にのみ使用すること (内服しても効果はみられない)。医療従事者は、患者に正しい使用方法を十分に説明すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人

外国人健康成人75例 (白人、アフリカ系、アジア系及び混血、データ数：n=74) に UMEC/VI 125/25 μ g を 1 日 1 回 10 日間吸入投与したとき、投与10日目の血漿中 UMEC 及び 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った。



外国人健康成人に UMEC/VI 125/25 μ g を 1 日 1 回 10 日間吸入投与したときの血漿中 UMEC 及び VI の濃度推移 (平均値 ± 標準偏差、n=74)

外国人健康成人に UMEC/VI 125/25 μ g を 1 日 1 回 10 日間吸入投与したときの血漿中 VI 及び UMEC 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-∞} (pg · h/mL)
UMEC	334 [294, 379]	0.10 (0.08-0.15)	495 [431, 569]
VI	340 [307, 376]	0.10 (0.08-0.15)	429 [379, 486]

幾何平均値 [95% 信頼区間]、各 n=74

注1) 中央値 (範囲)

(2) 慢性閉塞性肺疾患患者

日本人及び外国人の慢性閉塞性肺疾患患者に本剤 (62.5/25 μ g) を吸入投与したときの定常状態における曝露量について、母集団薬物動態解析を用いて算出された曝露量は以下のとおりであった。

慢性閉塞性肺疾患患者での血漿中の UMEC 及び VI の定常状態における曝露量 (母集団薬物動態解析による予測値)

患者	例数	UMEC		VI	
		C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-∞} (pg · h/mL)	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-∞} (pg · h/mL)
日本人	20	79.4 [64.8, 99.7]	365.3 [299.2, 450.4]	126.8 [103.1, 160.6]	677.3 [568.7, 806.2]
外国人	390	68.0 [64.5, 71.6]	305.4 [291.3, 320.6]	127.9 [121.8, 134.6]	609.2 [584.9, 633.9]

幾何平均値 [95% 信頼区間]

2. 絶対的バイオアベイラビリティ

- 外国人の健康被験者 9 例に UMEC 1000 μ g を吸入したときの UMEC の絶対的バイオアベイラビリティは 12.8% であった。
- 外国人の健康被験者 16 例に VI 100 μ g をフルチカゾンフランカルボン酸エステル (以下、FF) 800 μ g と併用で吸入投与したときの VI の絶対的バイオアベイラビリティは 27.3% であった。

3. 分布

外国人の健康被験者 6 又は 16 例にそれぞれ UMEC 65 μ g 又は VI 55 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 86 及び 165L であった。UMEC 及び VI の血球結合は低かった。UMEC 及び VI の *in vitro* でのヒト血漿蛋白結合率はそれぞれ 88.9 及び 93.9% であった。

4. 代謝

in vitro 試験において、UMEC 及び VI はそれぞれ主に CYP2D6 及び CYP3A4 で代謝された。UMEC の主な代謝経路は酸化 (他に、水酸化及び O-脱アルキル化) であり、さらに抱合体 (グルクロン酸抱合等) を生成し、VI からは主に O-脱アルキル化された代謝物が生成する。

5. 排泄

外国人の健康被験者6例に¹⁴C-UMEC 65μgを単回静脈内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22及び58%であった。

6. 薬物相互作用

- (1) UMEC 125μgとVI 25μgを併用吸入投与した際の薬物動態に薬物相互作用は認められていない。
- (2) 外国人の健康被験者18例にVI 25μg (FF 200μgと同時に吸入投与)とCYP3A4阻害薬であるケトコナゾール400mg(経口)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C_{max}及びAUC_{0-τ}の平均値はそれぞれ22及び65%増加した¹⁾。
- (3) 外国人の健康被験者16例にUMEC/VI 500/25μgとCYP3A4阻害作用及びP-gp阻害作用を有するペラパミル240mg(経口)を反復併用投与したときの血漿中薬物動態に及ぼす影響を検討した。その結果、UMECのC_{max}及びAUC_{0-τ}の平均値はそれぞれ11%低下及び37%増加し、VIのC_{max}及びAUC₀₋₂の平均値はそれぞれ5及び14%増加した²⁾。

7. 特別な集団

- (1) 腎機能低下者(外国人のデータ)
重度の腎機能低下者9例にUMEC/VI 125/25μgを単回吸入投与したときのUMECのC_{max}及びAUC₀₋₂の平均値は健康被験者と比べてそれぞれ2%低下及び10%増加し、VIのC_{max}及びAUC₀₋₁の平均値はそれぞれ3及び21%増加した³⁾。
- (2) 肝機能低下者(外国人のデータ)
中等度の肝機能低下者(Child-PughスコアB)9例にUMEC/VI 125/25μgを単回吸入投与したときのUMECのC_{max}及びAUC₀₋₁の平均値は健康被験者と比べてそれぞれ15及び6%低下し、VIのC_{max}及びAUC₀₋₁の平均値はそれぞれ22及び26%低下した。重度の肝機能低下者にUMEC/VIを投与する試験は実施されていない⁴⁾。

8. 心電図に対する影響(外国人のデータ)

健康被験者103例にUMEC/VI 125/25μg、500/100μg、UMEC 500μgを1日1回10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)の最大値は、それぞれUMEC/VI 125/25μg投与後10分で4.3(6.4)msec、UMEC/VI 500/100μg投与後30分で8.2(10.2)msec、UMEC 500μg投与後30分で-0.8(1.1)msecであった⁵⁾。(本剤の承認された用量は、UMEC/VI 62.5/25μg 1日1回である。)

【臨床成績】

1. 第Ⅲ相国際共同臨床試験(日本人を含む)

- (1) 慢性閉塞性肺疾患患者1532例(日本人患者68例を含む)を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤を1日1回24週間投与した時のトラフFEV₁値(L)は下表のとおりであった⁶⁾。

		本剤 62.5/25μg群	UMEC 62.5μg群	VI 25μg群	プラセボ群
全体集団					
トラフ FEV ₁ (L)	ベースライン	1.282 ± 0.556 (413)	1.199 ± 0.488 (417)	1.247 ± 0.485 (421)	1.200 ± 0.469 (280)
	投与24週後	1.461 ± 0.557 (330)	1.357 ± 0.516 (322)	1.358 ± 0.492 (317)	1.226 ± 0.475 (201)
	変化量	0.164 ± 0.246 (330)	0.123 ± 0.225 (322)	0.083 ± 0.234 (317)	0.004 ± 0.230 (201)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} 、 p値 ^{a)}	0.167 [0.128, 0.207] p<0.001	0.115 [0.076, 0.155] p<0.001	0.072 [0.032, 0.112] p<0.001	
	本剤 62.5/25μgとの差 [95%信頼区間] ^{a)} 、 p値 ^{a)}		0.052 [0.017, 0.087] p=0.004	0.095 [0.060, 0.130] p<0.001	

		本剤 62.5/25μg群	UMEC 62.5μg群	VI 25μg群	プラセボ群
日本人部分集団					
トラフ FEV ₁ (L)	ベースライン	0.890 ± 0.328 (20)	1.118 ± 0.349 (18)	1.094 ± 0.450 (18)	1.204 ± 0.508 (12)
	投与24週後	1.079 ± 0.342 (19)	1.329 ± 0.453 (13)	1.184 ± 0.509 (18)	1.286 ± 0.564 (8)
	変化量	0.201 ± 0.153 (19)	0.205 ± 0.144 (13)	0.091 ± 0.170 (18)	-0.006 ± 0.140 (8)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	0.201 [0.013, 0.388]	0.215 [0.018, 0.412]	0.114 [-0.076, 0.303]	
	本剤 62.5/25μgとの差 [95%信頼区間] ^{b)}		-0.014 [-0.177, 0.149]	0.087 [-0.067, 0.241]	

平均値±標準偏差(例数)

- a) ベースライン値、投与群、喫煙状況、施設グループ、投与日、投与日とベースライン値の交互作用及び投与日と投与群の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル
- b) ベースライン値、投与群、喫煙状況、地域(日本/非日本)、投与日、投与日とベースライン値の交互作用、投与日と投与群の交互作用、地域と投与群の交互作用及び地域と投与日と投与群の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル

2. 国内臨床試験

日本人の慢性閉塞性肺疾患患者130例を対象に実施した52週間の国内長期投与試験において、UMEC/VI 125/25μg*を1日1回投与したところ、治療期間を通しFEV₁の改善が維持された⁷⁾。

*) 本剤の承認された用量は、UMEC/VI 62.5/25μg 1日1回である。

【薬効薬理】

UMECは長時間作用性の選択的ムスカリン受容体拮抗薬であり、すべてのムスカリン受容体サブタイプ(M1~M5受容体)に対して高い親和性を示す。UMECは気管支平滑筋に存在するムスカリン受容体へのアセチルコリンの結合を競合的に阻害することにより気管支平滑筋収縮を抑制する。*In vitro*でUMECのM3受容体に対する作用は緩徐な回復性を示し、UMECのモルモットへの単回気管内投与により、アセチルコリン誘発気管支収縮に対して長時間持続性の抑制作用を示した。

VIは長時間作用性β₂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リ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。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ウメクリジニウム臭化物

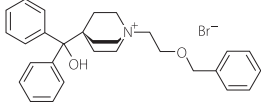
(Umeclidinium Bromide)

化学名：1-[2-(Benzyloxy)ethyl]-4-(hydroxydiphenylmethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

分子式：C₂₉H₃₄BrNO₂

分子量：508.49

構造式：



性状：白色の粉末である。

一般名：ビランテロールトリフェニル酢酸塩

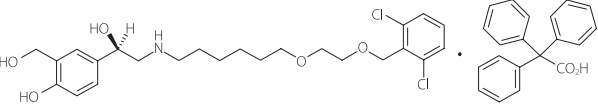
(Vilanterol Trifenatate)

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。

【取扱い上の注意】

薬剤交付時

- (1) 患者に使用説明書を渡し、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、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】

アノーロエリプタ7吸入用×1

アノーロエリプタ30吸入用×1

【主要文献】

- 1) Kemsford R, et al. : Br J Clin Pharmacol, **75** (6), 1478-1487 (2013)
- 2) Mehta R, et al. : Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, **8**, 159-167 (2013)
- 3) Mehta R, et al. : Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, **10**, 15-23 (2015)
- 4) Mehta R, et al. : Clin Ther, **36** (7), 1016-1027 (2014)
- 5) Kelleher D, et al. : Pulm Pharmacol Ther, **29** (1), 49-57 (2014)
- 6) Donohue JF, et al. : Respir Med, **107** (10), 1538-1546 (2013)
- 7) 南方良章ほか：呼吸, **33**, 1037-1047 (2014)

※※【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007 (9:00~17:45/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

東京都港区赤坂 1-8-1

<http://jp.gsk.com>

®登録商標

1.8. 添付文書（案）

1.8.1. 添付文書（案）

* 添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

* 新薬承認情報提供時に記載

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）

3 成分配合 COPD 治療剤 **テリルジー100 エリプタ 14 吸入用** **テリルジー100 エリプタ 30 吸入用**

TRELEGY ELLIPTA

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

承認番号	
薬価収載	年 月
販売開始	年 月
国際誕生	2017 年 9 月

- 【禁 忌】**（次の患者には投与しないこと）
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
 - 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。]
 - 閉塞隅角緑内障の患者 [抗コリン作用により、眼圧が上昇し症状を悪化させるおそれがある。]
 - 前立腺肥大等による排尿障害がある患者 [抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。]

【組成・性状】

1. 組成

	テリルジー100 エリプタ		
	14 吸入用、30 吸入用		
	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
1 プリスタ ー中の量	100µg	74.2µg (ウメクリジ ニウムとして 62.5µg)	40µg (ビランテロ ールとして 25µg)
添加物	乳糖水和物 ⁽²⁾ 、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、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】

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）

効能・効果に関連する使用上の注意

- 本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。
- 本剤は慢性閉塞性肺疾患の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】

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 100µg、ウメクリジニウムとして 62.5µg 及びビランテロールとして 25µg）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。（「重要な基本的注意」、「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）

- 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。]

- 心疾患を有する患者 [抗コリン作用により心不全、心房細動、期外収縮が発現又は悪化するおそれがある。 β_2 刺激作用により上室性頻脈、期外収縮等の不整脈が発現又は悪化するおそれがある。また、QT 延長が発現するおそれがある。]
- 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。]
- 甲状腺機能亢進症の患者 [甲状腺機能亢進症の症状を悪化させるおそれがある。]
- 高血圧の患者 [血圧を上昇させるおそれがある。]
- 糖尿病の患者 [高用量の β_2 刺激剤を投与すると、血糖値が上昇するおそれがある。血糖値をモニタリングするなど慎重に投与すること。]
- 前立腺肥大のある患者 [排尿障害が発現するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- 本剤は気管支喘息治療を目的とした薬剤ではないため、気管支喘息治療の目的には使用しないこと。なお、気管支喘息を合併した慢性閉塞性肺疾患患者に本剤を適用する場合には、気管支喘息の管理が十分行われるよう注意すること。
- 本剤の投与期間中に発現する慢性閉塞性肺疾患の急性増悪に対しては、短時間作用性吸入 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、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るよう患者に注意を与えること。
- 用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当でないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。
- 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。
- 本剤の吸入後に喘鳴の増加を伴う気管支痙攣があらわれることがある。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、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、短時間作用性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。
- 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、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、中心性漿液性網脈絡膜症を含む）が発現する可能性がある。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症状を観察しながら適切な処置を行うこと。
- 本剤の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。（「重大な副作用」の項参照）
- 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ため、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ビ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。ウメクリジニウム臭化物は、主として CYP2D6 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、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、血中のフルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロー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、フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールの血中濃度が上昇する可能性がある。（「薬物動態」の項参照）
β 遮断薬	ビランテロールの作用が減弱するおそれがある。	β 受容体においてビランテロールと競合する。
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。（「薬物動態」の項参照）

4. 副作用

第Ⅲ相国際共同試験（投与期間：52 週）において、本剤が投与された総症例 4151 例中 485 例（11.7%）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 101 例（2.4%）、肺炎 45 例（1.1%）、発声障害 26 例（0.6%）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^{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。
- 肺炎**（1.1%）：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。
- 心房細動**（0.1%）：心房細動が発現することがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注1}
感染症	口腔咽頭カンジダ症	ウイルス性気道感染、上気道感染、副鼻腔炎、インフルエンザ、鼻炎、咽頭炎、気管支炎、尿路感染	鼻咽頭炎
精神神経系		頭痛	
循環器		上室性頻脈性不整脈、頻脈	
呼吸器		発声障害、咳嗽、口腔咽頭痛	
消化器		口内乾燥、便秘	
筋骨格系		関節痛、背部痛、骨折	

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

- 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。
〔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。また、ビ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。〕
- 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 β₂ 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又はビランテロー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 6/54、2/54 又は 1/54 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、抗コリン剤の薬理学的作用による症状（口内乾燥、視調節障害及び頻脈等）、β₂ 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）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 800/100μg を 1 日 1 回 7 日間吸入投与したとき、又は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 500/100μg を 1 日 1 回 10 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

- 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）。医療従事者は、患者に正しい使用方法を十分に説明すること。
- 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。

【薬物動態】

1. FF/UMEC/VI 投与時の血中濃度

- 健康成人
健康成人 43 例に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（以下、FF/UMEC/VI）400/250/100μg を単回吸入投与したとき^{注1}の血漿中 FF、UMEC 及び VI の薬物動態パラメータは以下のとおりである（外国人データ）。

健康成人に FF/UMEC/VI 400/250/100μg を単回吸入投与したときの血漿中 FF、UMEC 及び VI の薬物動態パラメータ

測定薬物	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h) ^{注1)}	AUC ₀₋₄ (pg・h/mL) ^{注2)}
FF	81.1 (72.2, 91.1)	0.25 (0.05 - 2.00)	607 (525, 702)
UMEC	539 (443, 657)	0.08 (0.05 - 0.12)	323 (282, 369)
VI	638 (580, 701)	0.12 (0.08 - 0.17)	488 (449, 531)

幾何平均値（95%信頼区間）、43 例

注 1) 中央値（範囲）

注 2) AUC₀₋₄：投与 0 時間から最終測定時点の AUC

- 慢性閉塞性肺疾患患者
日本人及び外国人の慢性閉塞性肺疾患患者に FF/UMEC/VI 100/62.5/25μg 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。

日本人及び外国人の慢性閉塞性肺疾患患者に FF/UMEC/VI を反復吸入投与したときの血漿中の FF, UMEC 及び VI の曝露量（母集団薬物動態解析による推定値）

測定薬物	患者	例数	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-τ} (pg·h/mL)
FF	日本人	56	25.3 (22.7, 28.2)	311 (270, 358)
	外国人	357	17.8 (17.1, 18.5)	220 (208, 232)
UMEC	日本人	56	85.6 (78.9, 92.8)	529 (476, 587)
	外国人	357	56.3 (53.6, 59.2)	389 (370, 408)
VI	日本人	56	77.8 (69.4, 87.3)	389 (348, 434)
	外国人	357	65.9 (63.4, 68.6)	358 (343, 374)

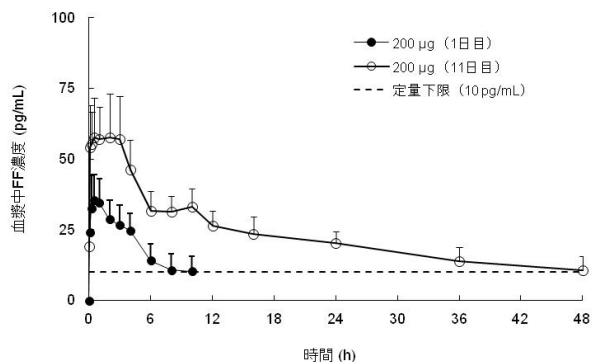
幾何平均値（95%信頼区間）

AUC_{0-τ}：投与0時間から投与間隔（24時間）のAUC

2. FF, UMEC 又は VI 単剤投与時の血中濃度

健康成人

日本人健康成人男性 12 例に FF 200μg を単回及び反復吸入投与（1 日目：単回投与、5～11 日目：1 日 1 回 7 日間投与）したとき^{注1)}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¹⁾。



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)

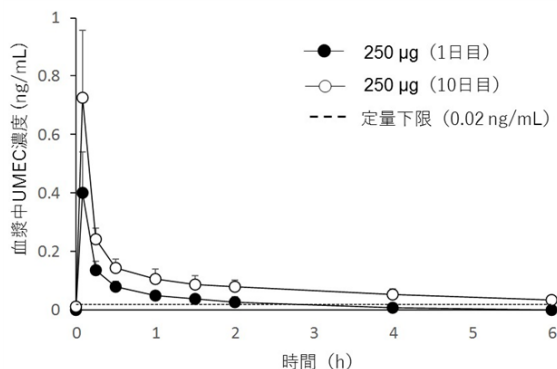
幾何平均値（95%信頼区間）、12 例

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}）

日本人健康成人男性 12 例に UMEC 250μg を単回及び反復吸入投与（1 日目：単回投与、4～10 日目：1 日 1 回 7 日間投与）したとき^{注1)}の血漿中 UMEC 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 UMEC 濃度は単回投与後 5 分（中央値）までに C_{max} に達した。その後、血漿中 UMEC 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（0.02 ng/mL）未満となった¹⁾。



日本人健康成人男性に UMEC 単剤の 250μg を単回（1 日目）及び 1 日 1 回 7 日間（4～10 日目）吸入投与したときの血漿中 UMEC 濃度推移（平均値＋標準偏差、1 日目：12 例、10 日目：11 例）

日本人健康成人男性に UMEC 単剤の 250μg を単回及び 1 日 1 回 7 日間吸入投与したときの血漿中 UMEC の薬物動態パラメータ

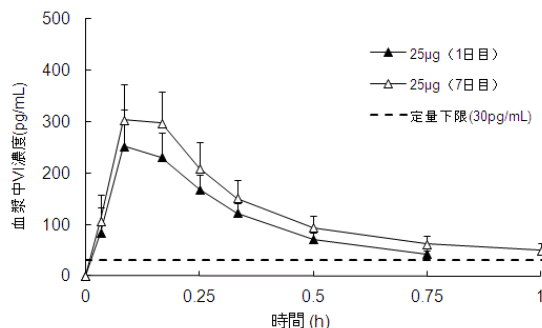
投与日	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{注1)}	AUC (ng·h/mL) ^{注2)}
投与初日 (1 日目)	0.37 (0.28, 0.50)	0.08 (0.08 - 0.25)	0.170 (0.130, 0.220)
最終投与日 (10 日目)	0.69* (0.56, 0.86)	0.08* (0.08 - 0.08)	1.081** (0.937, 1.25)

幾何平均値（95%信頼区間）、12 例（*11 例、**10 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}）、10 日目：投与0時間から投与間隔のAUC（AUC_{0-τ}）

日本人健康成人男性 12 例に 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^{注1)}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 濃度は投与後 5～10 分（中央値）までに C_{max} に達した。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¹⁾。



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

3. 絶対的バイオアベイラビリティ

- (1) 健康成人 16 例に FF/VI 800/100µg を吸入投与したとき^{注)} の FF 及び VI の絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ 15.2 及び 27.3%であった (外国人データ)。
- (2) 健康成人 9 例に UMEC 1000µg を吸入したとき^{注)} の UMEC の絶対的バイオアベイラビリティは 12.8%であった (外国人データ)。

4. 分布

- (1) FF 及び VI の *in vitro* でのヒト血漿蛋白結合率は、それぞれ 99%超及び 93.9%と高く、UMEC の *in vitro* でのヒト血漿蛋白結合率は 88.9%であった。また、FF、UMEC 及び VI の血球結合は低かった。
- (2) 健康成人 16 例に FF 250µg 及び VI 55µg を静脈内投与したとき^{注)} の定常状態における分布容積の幾何平均値はそれぞれ 661 及び 165L と大きかった (外国人データ)。
- (3) 健康成人 6 例に UMEC 65µg を静脈内投与したとき^{注)} の定常状態における分布容積の幾何平均値は 86L であった (外国人データ)。

5. 代謝

- (1) *In vitro* 試験において、ヒトで FF 及び VI は主に CYP3A4 で代謝され、UMEC は主に CYP2D6 で代謝された。
- (2) 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。UMEC は主に酸化 (他に、水酸化及び O-脱アルキル化) され、更に抱合体 (グルクロン酸抱合等) が生成する。VI は主に O-脱アルキル化された代謝物が生成する。

6. 排泄

- (1) 日本人健康成人 16 例に FF/VI 800/50µg を単回吸入投与したとき^{注)} の血漿中 FF のみかけの消失半減期は約 27 時間であった。外国人健康成人 16 例に FF/VI 800/100µg を単回吸入投与したとき^{注)} 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。外国人健康成人 5 例に ¹⁴C-FF 2mg を単回経口投与した際^{注)} 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。外国人健康成人 6 例に ¹⁴C-VI 200µg を単回経口投与した際^{注)} 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。
- (2) 健康成人 6 例に ¹⁴C-UMEC 65µg を単回静脈内投与した際^{注)} 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各々約 22 及び 58%であった (外国人データ)。

7. 薬物相互作用

- (1) FF 800µg と VI 100µg を併用吸入投与した際^{注)} に臨床的な薬物相互作用は確認されていない。
- (2) UMEC 125µg と VI 25µg を併用吸入投与した際^{注)} の薬物動態に薬物相互作用は認められていない。
- (3) 健康成人 18 例に FF/VI 200/25µg^{注)} と CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾール 400mg (経口) 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 FF の AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} はそれぞれ 36 及び 33%増加し、VI の AUC_{0-τ} 及び C_{max} はそれぞれ 65 及び 22%増加した (外国人データ)²⁾。
- (4) 健康成人 16 例に UMEC/VI 500/25µg^{注)} と CYP3A4 阻害作用及び P-gp 阻害作用を有するベラパミル 240mg (経口) を反復併用投与したときの血漿中薬物動態に及ぼす影響を検討した。その結果、UMEC の C_{max} 及び AUC_{0-τ} の平均値はそれぞれ 11%低下及び 37%増加し、VI の C_{max} 及び AUC₀₋₂ の平均値はそれぞれ 5 及び 14%増加した (外国人データ)³⁾。

8. 特別な母集団

- (1) 腎機能低下者
重度の腎機能低下者 (CLcr : 30mL/分未満) 9 例に FF/VI 200/25µg を 1 日 1 回 7 日間吸入投与したとき^{注)} の血漿中の FF の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ はそれぞれ 4 及び 9%低下し、VI の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ はそれぞれ 8 及び 56%増加した (外国人データ)。

重度の腎機能低下者 (CLcr : 30mL/分未満) 9 例に UMEC/VI 125/25µg を単回吸入投与したときの UMEC の C_{max} 及び AUC₀₋₂ の平均値は健康成人と比べてそれぞれ 2%低下及び 10%増加し、VI の C_{max} 及び AUC₀₋₁ の平均値はそれぞれ 3 及び 21%増加した (外国人データ)⁴⁾。

- (2) 肝機能低下者
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 FF/VI 200/25µg、重度の肝機能低下者 (Child-Pugh スコア : C) 8 例に FF/VI 100/12.5µg を 1 日 1 回 7 日間吸入投与したとき^{注)} の 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。軽度及び中等度の肝機能低下者 (Child-Pugh スコア : A 又は B) に FF/VI 200/25µg、重度の肝機能低下者 (Child-Pugh スコア : C) に FF/VI 100/12.5µg を 7 日間投与したときの VI の C_{max} 及び AUC は健康成人と同様であった (外国人データ)。
中等度の肝機能低下者 (Child-Pugh スコア : B) 9 例に UMEC/VI 125/25µg を単回吸入投与したとき^{注)} の UMEC の C_{max} 及び AUC_{0-τ} の平均値は健康成人と比べてそれぞれ 15 及び 6%低下し、VI の C_{max} 及び AUC_{0-τ} の平均値はそれぞれ 22 及び 26%低下した。重度の肝機能低下者に UMEC/VI を投与する試験は実施されていない (外国人データ)⁵⁾。

9. 心電図に対する影響

- (1) 健康成人 73 例に FF/VI 200/25µg 又は FF/VI 800/100µg を 1 日 1 回 7 日間、反復吸入投与したとき^{注)} 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、FF/VI 200/25µg 群の投与後 30 分で 4.5 (6.9) msec、FF/VI 800/100µg 群の投与後 30 分で 9.6 (12.0) msec であった (外国人データ)。
- (2) 健康成人 103 例に UMEC/VI 125/25µg、500/100µg、UMEC 500µg を 1 日 1 回 10 日間反復吸入投与したとき^{注)} 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) の最大値は、それぞれ UMEC/VI 125/25µg 投与後 10 分で 4.3 (6.4) msec、UMEC/VI 500/100µg 投与後 30 分で 8.2 (10.2) msec、UMEC 500µg 投与後 30 分で -0.8 (1.1) msec であった (外国人データ)⁶⁾。

注) 本剤の承認用量は FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg 1 日 1 回吸入投与である。

【臨床成績】

第 III 相国際共同臨床試験 (日本人を含む)

慢性閉塞性肺疾患患者 10355 例 (日本人患者 378 例を含む) を対象に実施した二重盲検比較試験において、FF/UMEC/VI を 1 日 1 回 52 週間投与した時の中等度^{注)} 又は重度^{注)} の慢性閉塞性肺疾患の増悪発現のリスク (年間増悪発現率) は下表のとおりであった⁷⁾。なお、本試験の対象は、COPD Assessment Test (CAT) スコアが 10 点以上、気流閉塞 (FEV₁/FVC 比 : 0.70 未満、FEV₁ : 予測値の 80%未満) がみられ、過去 12 ヶ月間に中等度又は重度の増悪歴のある慢性閉塞性肺疾患患者とした。喘息と診断されている患者は除外したが、既往歴のある患者は組み入れ可能とした。

注) 中等度の増悪 : 全身性ステロイド薬又は抗菌薬の投与を要する COPD 症状の悪化

重度の増悪 : 入院又は死亡に至った COPD 症状の悪化

52 週間の治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率 (ITT 集団)

	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg 群	FF/VI 100/25 µg 群	UMEC/VI 62.5/25 µg 群
症例数	4151	4134	2070
総観察期間 (人・年)	3714.9	3457.9	1698.3
COPD 増悪発現件数 (回)	3428	3636	1949

年間増悪発現率 ^{注1)} (回/人・年) [95%信頼区間]	0.91 (4145) [0.87, 0.95]	1.07 (4133) [1.02, 1.12]	1.21 (2069) [1.14, 1.29]
FF/VI 群又は UMEC/VI 群に対 する比 ^{注1)} [95%信頼区間] 調整 p 値 ^{注1) 注2)}		0.85 [0.80, 0.90] p<0.001	0.75 [0.70, 0.81] p<0.001

注1) 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

注2) 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⁸⁾

日本人（378 例）における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（年間発現率）は下表のとおりであった。

52 週間の治療期間中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）

	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μg 群	FF/VI 100/25 μg 群	UMEC/VI 62.5/25 μg 群
症例数	149	149	80
総観察期間（人・年）	138.4	124.7	68.4
COPD 増悪発現件数（回）	109	105	81
年間増悪発現率 ^{注1)} (回/人・年) [95%信頼区間]	0.90 (149) [0.71, 1.15]	1.07 (149) [0.83, 1.37]	1.42 (80) [1.04, 1.92]
FF/VI 群又は UMEC/VI 群に対 する比 ^{注1)} [95%信頼区間]		0.85 [0.60, 1.20]	0.64 [0.43, 0.94]

注1) 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

【薬効薬理】

FF は合成コルチコステロイドの一種である。FF は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アレルギー疾患モデルにおける症状を抑制する⁹⁾。

UMEC は長時間作用性の選択的ムスカリン受容体拮抗薬であり、すべてのムスカリン受容体サブタイプ（M1～M5 受容体）に対して高い親和性を示す。UMEC は気管支平滑筋に存在するムスカリン受容体へのアセチルコリンの結合を競合的に阻害することにより気管支平滑筋収縮を抑制する。In vitro で UMEC の M3 受容体に対する作用は緩徐な回復性を示し、UMEC のモルモットへの単回気管内投与により、アセチルコリン誘発気管支収縮に対して長時間持続性の抑制作用を示した。

VI は長時間作用性吸入 β₂ 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リ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噴霧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】

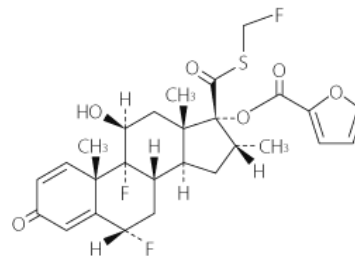
一般名：フルチカゾンフランカルボン酸エステル
(Fluticasone Furoate)

化学名：6α,9-Difluoro-17β-[(fluoromethylsulfonyl)carbonyl]-11β-hydroxy-16α-methyl-1,4-dien-17α-yl furan-2-carboxylate

分子式：C₂₇H₂₉F₃O₆S

分子量：538.58

構造式：



性 状：白色の粉末である。

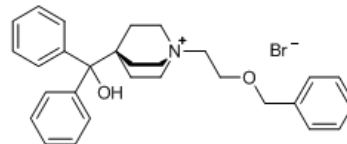
一般名：ウメクリジニウム臭化物
(Umeclidinium Bromide)

化学名：1-[2-(Benzyloxy)ethyl]-4-(hydroxydiphenylmethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide

分子式：C₂₉H₃₄BrNO₂

分子量：508.49

構造式：



性 状：白色の粉末である。

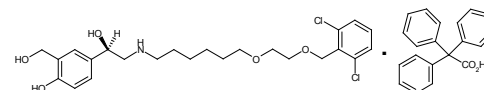
一般名：ビランテロールトリフェニル酢酸塩
(Vilanterol Trifenatate)

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。

【取扱い上の注意】

薬剤交付時

- (1) 患者に使用説明書を渡し、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、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】

テルリジー100 エリプタ 14 吸入用×1

テルリジー100 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(8), 660-671 (2013)
- 2) Kempford R, et al.: Br J Clin Pharmacol, 75(6): 1478-1487 (2013)
- 3) Mehta R, et al.: Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 8: 159-167 (2013)
- 4) Mehta R, et al.: Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 10: 15-23 (2015)
- 5) Mehta R, et al.: Clin Ther, 36(7): 1016-1027 (2014)
- 6) Kelleher D, et al.: Pulm Pharmacol Ther, 29(1): 49-57 (2014)
- 7) Lipson DA, et al.: N Engl J Med, 378: 1671-1680 (2018)
- 8) Dmitrienko A, et al.: Biometrical Journal, 50(5): 667-677 (2008)
- 9) 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

〒107-0052 東京都港区赤坂 1-8-1

カスタマー・ケア・センター

TEL : 0120-561-007 (9:00～17:45／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

東京都港区赤坂 1 - 8 - 1

<http://jp.gsk.com>

1.8.2. 効能・効果及びその設定根拠

1.8.2.1. 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）

1.8.2.2. 設定根拠

フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）／ウメクリジニウム臭化物（UMEC）／ビランテロールトリフェニル酢酸塩（VI）は、吸入ステロイド薬（ICS）である FF、長時間作用性抗コリン薬（LAMA）である UMEC 及び長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）である VI の 3 剤配合吸入粉末剤である。

本邦においては、FF、UMEC 又は VI を含む配合剤及び単剤として、レルベア®（FF/VI）、アノーロ®（UMEC/VI）及びエンクラッセ®（UMEC）が、慢性閉塞性肺疾患（COPD）の治療薬としてそれぞれ以下の効能・効果で承認されている。

- レルベア：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用性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）
- アノーロ：慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解（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）
- エンクラッセ：慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解

COPD は、気流閉塞の亢進を特徴とする進行性の疾患であり、慢性の咳嗽、喀痰の増加、呼吸困難、喘鳴等の呼吸器症状が段階的に悪化する。COPD は患者の生活の質（QOL）を著しく低下させるだけでなく、虚血性心疾患や高血圧症、不整脈、糖尿病等、併存する心血管系疾患と関連することも多い。COPD 増悪は一般的に、疾患管理法の変更を必要とする日常の変動の範囲を超えた急性の症状の悪化であるとされており、COPD 増悪により COPD 患者の QOL 及び呼吸機能が低下し、生命予後が悪化する。以上のことから、COPD 増悪の予防並びに症状、QOL 及び生命予後の改善は COPD における重要な管理目標とされている [GOLD, 2017; JRS COPD, 2013]。

国際的な COPD 治療ガイドライン（GOLD ガイドライン）における COPD 患者の管理指針では、COPD 増悪のリスクがある患者に対し、治療薬を LAMA、LAMA/LABA 又は ICS/LABA から開始し、患者に更に増悪がみられた場合、薬理作用を補う治療薬を追加する段階的な治療法が推奨されている [GOLD, 2017]。本邦の COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドラインにおいては、LAMA 又は LABA 単剤から治療を開始し、治療効果が不十分な場合には他剤を併用することが推奨されている。また、増悪を繰り返す場合には、LABA 及び LAMA の各単剤又は併用に加えて ICS の追加を考慮することが推奨されており [JRS COPD, 2013]、基本的な治療方針は海外と同じである。なお、2018 年 4 月に改訂された本邦の COPD ガイドラインでは、喘息病態の合併が考えられる場合（Asthma and COPD Overlap）は ICS を併用するとされている [JRS COPD, 2018]。

FF/UMEC/VI の「COPD の諸症状の緩解」に対する効能・効果については、国内外の COPD のガイドライン、類薬の効能・効果及び FF/UMEC/VI の日本人を含む全被験者集団による臨床試験成績に基づき設定した。日本人集団への適用は、本邦から参加した第 III 相国際共同試験において FF/UMEC/VI の日本人被験者での有効性・安全性について民族差も含めて評価することにより検討した。

以下に、日本人における FF/UMEC/VI の効能・効果の設定の根拠となった臨床試験成績について記載する。

効能・効果の設定根拠となった臨床試験成績

過去 1 年以内に増悪歴を有する COPD 患者を対象とした 52 週間投与の CTT116855 試験において、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg 1 日 1 回投与は、FF/VI 100/25 µg 又は UMEC/VI 62.5/25 µg 1 日 1 回投与と比較して、中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率を有意に低下させた。更に、その他の評価項目 [中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間、1 秒量 (FEV₁) トラフ値、St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) 総スコア、COPD Assessment Test スコア、Transitional Dyspnea Index (TDI) focal score に基づく奏効例の割合、救済薬の使用及び夜間覚醒] においても、FF/UMEC/VI は FF/VI 及び UMEC/VI と比較して有意な改善効果を示すことが確認された (2.5.4.4.)。

また、過去 1 年以内に増悪歴を有する COPD 患者を対象とした 24 週間投与の 200812 試験において、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg の 1 日 1 回投与及び FF/VI 100/25 µg と UMEC 62.5 µg の 1 日 1 回併用投与は共に FEV₁ トラフ値をベースラインから改善させ、FF/UMEC/VI の FF/VI と UMEC の併用に対する非劣性が検証された。また、上記以外の評価項目 (中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの期間、SGRQ 総スコア、TDI focal score に基づく奏効例の割合) においても、同程度の改善効果を示すことが確認された (2.5.4.4.)。

以上の結果より、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg 1 日 1 回投与は、COPD 患者における肺機能、及び中等度又は重度の増悪を含む臨床症状を改善することが示された。

FF/UMEC/VI の民族差に関する評価

COPD 患者を対象とした第 III 相国際共同試験のうち、本邦からは 2 試験 (CTT116855 試験及び 200812 試験) に参加し、FF/UMEC/VI について全体集団との結果の一貫性を評価した。その結果、FF/UMEC/VI の配合成分を含む薬剤として既に承認されている FF/VI、UMEC/VI 及び UMEC の審査過程で確認されている評価結果と同様に、日本人被験者で評価した FF/UMEC/VI に関連する結果の大部分は、全被験者集団で認められた結果との一貫性が認められた (2.5.4.4.7.1.)。

日本人被験者と全被験者集団の間に一貫性が示され、臨床的に意義のある民族差は認められなかったことから、FF/UMEC/VI の効能・効果の設定において、FF/UMEC/VI の臨床データパッケージ全体の評価結果を日本人集団に適用することは妥当であると判断した。

参考文献

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

日本呼吸器学会（JRS）COPD ガイドライン第5版作成委員会. COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン. 5th ed. 東京:メディカルレビュー社; 2018:Available on request.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2017:Available on request.

1.8.3. 用法・用量及びその設定根拠

1.8.3.1. 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

1.8.3.2. 設定根拠

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（FF/UMEC/VI）の各配合成分の用量は、FF 100 µg、UMEC 62.5 µg 及び VI 25 µg であり、その用法は 1 日 1 回の吸入投与である。これらの用法・用量は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）の治療薬として本邦及び海外で既に承認されている 2 剤配合剤の FF/VI 及び UMEC/VI、並びに UMEC 単剤における用法・用量と同一である。

薬物動態及び薬力学的作用

健康成人を対象に、FF/UMEC/VI を単回吸入投与したときの薬物動態及び薬力学を評価したところ（CTT116415 試験及び 200587 試験）、FF、UMEC 及び VI の同時投与における薬物動態及び薬力学に FF/VI 又は UMEC/VI と比較して臨床的に重要な差は認められなかった（2.5.3）。また、本邦からも参加した第 III 相国際共同試験を含む 3 試験（CTT116855 試験、200812 試験及び CTT116853 試験）のデータを用いて母集団薬物動態（PPK）解析を実施した。その結果、COPD 患者における FF/UMEC/VI の薬物動態は、2 剤配合剤（FF/VI 及び UMEC/VI）の過去の臨床プログラムで得られた結果と同程度であり、日本人 COPD 患者において、FF、UMEC 及び VI の PK パラメータに影響を及ぼす臨床的に意義のある因子はみられなかった（2.5.3.）。

有効性

本邦からは、2 つの国際共同第 III 相試験（CTT116855 試験及び 200812 試験）に参加し、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg の 1 日 1 回投与の有効性及び安全性を評価した。

CTT116855 試験では、COPD 患者を対象として 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 52 週間投与した。全体集団において、主要評価項目である中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率に、FF/UMEC/VI は FF/VI 及び UMEC/VI と比較して有意な低下が認められ、その他の評価項目〔中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間、1 秒量（FEV₁）トラフ値、St. George's Respiratory Questionnaire（SGRQ）総スコア、COPD Assessment Test スコア、Transitional Dyspnea Index（TDI）focal score に基づく奏効例の割合、救済薬の使用及び夜間覚醒〕においても、有意な改善効果を示すことが確認された。日本人集団においても全体集団で認められた結果と同様な結果が得られ、臨床的に意義のある民族差はみられなかった（2.5.4.4.7.1.1.）。

200812 試験では、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg 又は FF/VI 100/25 µg と UMEC 62.5 µg（併用投与）を 1 日 1 回 24 週間投与した。全体集団において、主要評価項目である FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量において両治療群ともに改善が認められ、FF/VI と UMEC の併

用に対する FF/UMEC/VI の非劣性が示された。また、その他の評価項目（中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの期間、SGRQ 総スコア及び TDI focal score に基づく奏効例の割合）においても、同様の改善効果を示すことが確認された。本試験では、組み入れられた日本人被験者が少数であったため一部の評価項目で治療群間に違いがみられたものの、FF/UMEC/VI の日本人の結果において全体集団で認められた結果と明らかな違いは認められず、臨床的に意義のある民族差は見られなかった（2.5.4.4.7.1.2.）。

以上より、全体集団と同様に、日本人の COPD 患者に対しても FF/UMEC/VI 100/65.2/25 µg の 1 日 1 回投与の有効性が示された。

安全性

FF/UMEC/VI は、ICS、LAMA 及び LABA の配合剤であり、これまでに COPD 治療薬として使用されている ICS/LABA、LAMA/LABA 及び LAMA の薬理学的作用はよく認知されている。FF/UMEC/VI の治療でこれらの薬理学的作用による影響が生じる可能性について、臨床試験において評価を行った。その結果、日本人の参加した CTT116855 試験（52 週間投与）及び 200812 試験（24 週間投与）での全体集団における FF/UMEC/VI の安全性プロファイルは、ICS/LABA、LAMA/LABA 及び LAMA のクラスエフェクトと概ね一致していた。また、PPK 解析の結果、過去の FF/VI の臨床プログラムと同様に、日本人では FF の曝露量が外国人より高かったものの、HPA-axis 機能の全身的な副作用を引き起こすとされる曝露量（1000 pg·hr/mL）よりも低く（2.7.3.4.3.）、臨床的な意義がある差ではないと考えられた。さらに、COPD 患者に FF/UMEC/VI を投与しても、FF/VI 及び UMEC/VI と比較して新たな特定されたリスクや潜在的リスクは認められなかった（2.5.5.5.）。

ICS のクラスエフェクトとして知られる肺炎の CTT116855 試験の全体集団における発現割合は、UMEC/VI 群と比較して FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群で高かったが、FF/VI 群と比較して FF/UMEC/VI 群で肺炎の追加リスクは示されなかった（2.5.5.5.5.5.）。

また、CTT116855 試験（52 週間投与）及び 200812 試験（24 週間投与）において、日本人の COPD 患者に対する FF/UMEC/VI 100/65.2/25 µg、1 日 1 回投与の安全性プロファイルは全体集団と概ね一致しており、日本人における 52 週間の忍容性が確認された（2.5.5.5.10.1.）。

CTT116855 試験の日本人における肺炎の発現割合は、FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群で日本人以外及び全体集団より高かったが、その発現割合は心血管系疾患の既往又は高リスクを有する中等症の COPD 患者を対象とした ICS/LABA の過去の試験（HZC113782 試験）における日本人の FF/VI 群での発現割合と同程度であった（1.13.1.3.4.）。また、日本人においては、日本人以外及び全体集団と比較して肺炎のリスク因子（高齢、BMI 低値、肺炎の既往歴）の比率が高く、このことが日本人で肺炎の発現割合が高い原因であると考えられた。

以上より、全体集団と同様に、日本人の COPD 患者に対しても FF/UMEC/VI 100/65.2/25 µg の 1 日 1 回投与の良好な安全性プロファイル及び忍容性が認められた。

1.8.3.3. 用法・用量についての結論

以上のことから、FF/UMEC/VI にはそれぞれの既承認用量を配合することが妥当と判断し、COPD 患者に対する FF/UMEC/VI の用法・用量について、「通常、成人にはテリルギー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」とした。

1.8.4. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の使用上の注意（案）の設定にあたっては、本剤の企業中核データシート（CCDS）、及び慢性閉塞性肺疾患の適応を有し、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又はビランテロールトリフェニル酢酸塩を含有する他の吸入剤の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
【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。〕 (3) 閉塞隅角緑内障の患者〔抗コリン作用により、眼圧が上昇し症状を悪化させるおそれがある。〕 (4) 前立腺肥大等による排尿障害がある患者〔抗コリン作用により、尿閉を誘発するおそれがある。〕	(1)医薬品の一般的注意事項として記載した。 (2)ステロイド剤の一般的注意事項として記載した。 (3)、(4)抗コリン剤の一般的注意事項として記載した。
効能・効果に関連する使用上の注意 (1) 本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。 (2) 本剤は慢性閉塞性肺疾患の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。	(1)、(2) 本剤は安定期慢性閉塞性肺疾患の長期管理に使用される薬剤であり、慢性閉塞性肺疾患の増悪時の急性期治療として使用する薬剤ではないことから設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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。（「重要な基本的注意」、「過量投与」の項参照）	本剤を過度に使用した場合、交感神経刺激作用による重大な心疾患の発現に至る危険性がある。本剤の作用は24時間持続するため、1日1回を超えて使用しないよう注意喚起する必要があることから設定した。
【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〔抗コリン作用により心不全、心房細動、期外収縮が発現又は悪化するおそれがある。β_2刺激作用により上室性頻脈、期外収縮等の不整脈が発現又は悪化するおそれがある。また、QT延長が発現するおそれがある。〕 (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。〕	(1)、(2) これらの疾患を有する患者では、本剤の薬理学的性質よりそれぞれ〔 〕内に示す作用が考えられることから設定した。 (3)肝障害のある患者では、フルチカゾンフランカルボン酸エステル血中濃度が増加することから設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
(4) 甲状腺機能亢進症の患者〔甲状腺機能亢進症の症状を悪化させるおそれがある。〕 (5) 高血圧の患者〔血圧を上昇させるおそれがある。〕 (6) 糖尿病の患者〔高用量の β_2 刺激剤を投与すると、血糖値が上昇するおそれがある。血糖値をモニタリングするなど慎重に投与すること。〕 (7) 前立腺肥大のある患者〔排尿障害が発現するおそれがある。〕	(4)～(7) これらの疾患を有する患者では、本剤の薬理学的性質よりそれぞれ〔 〕内に示す作用が考えられることから設定した。
2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は気管支喘息治療を目的とした薬剤ではないため、気管支喘息治療の目的には使用しないこと。なお、気管支喘息を合併した慢性閉塞性肺疾患患者に本剤を適用する場合には、気管支喘息の管理が十分行われるよう注意すること。 (2) 本剤の投与期間中に発現する慢性閉塞性肺疾患の急性増悪に対しては、短時間作用性吸入 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、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るよう患者に注意を与えること。	(1)本剤の気管支喘息に対する有効性・安全性は確認されていないため設定した。 (2)本剤は急性症状を速やかに軽減させる薬剤ではないため、本剤投与中に発現した急性増悪に対しては、短時間作用性吸入 β_2 刺激剤等の適切な薬剤で治療する必要があることから設定した。 また、短時間作用性吸入 β_2 刺激剤等の治療薬の使用量が増加したり、患者が治療薬の効果を不十分と感じるようになった場合には、疾患管理が十分でなく悪化の徴候が考えられることから、注意を促すために設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
(3) 用法・用量どおり正しく使用しても効果が認められない場合には、本剤が適当でないと考えられるので、漫然と投与を継続せず中止すること。	(3)本剤は急性症状を速やかに軽減させる薬剤ではなく、継続使用の必要があるが、効果が認められない場合に漫然と投与継続されないよう注意喚起する必要があることから設定した。
(4) 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)本剤の配合成分であるフルチカゾンフランカルボン酸エステルは気道の炎症を抑制することにより、慢性の症状をコントロールする。本剤の投与終了後に、気道炎症の再燃により症状が悪化する可能性があるため設定した。
(5) 本剤の吸入後に喘鳴の増加を伴う気管支痙攣があらわれることがある。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ので、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、短時間作用性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)本剤吸入後の気管支への刺激を考慮して設定した。
(6) 全身性ステロイド剤と比較し可能性は低いが、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、中心性漿液性網脈絡膜症を含む）が発現する可能性がある。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症状を観察しながら適切な処置を行うこと。	(6)大量の吸入ステロイド剤を長期間投与した場合に、コルチゾール値の低下や骨密度の低下等が発現する可能性を示唆する報告があり、吸入ステロイド剤により全身性の作用が発現する可能性は否定できないことから設定した。

使用上の注意（案）			設定根拠
(7) 本剤の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。（「重大な副作用」の項参照）			(7)本剤の臨床試験において、肺炎の発現が認められたことから設定した。
(8) 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）			(8)本剤を過度に使用した場合、交感神経刺激作用による重大な心疾患の発現に至る危険性がある。本剤の作用は24 時間持続するため、1 日 1 回を超えて使用しないよう注意喚起する必要があることから設定した。
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ビ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。ウメクリジニウム臭化物は、主として CYP2D6 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 フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビランテロールトリフェニル酢酸塩は主に CYP3A4 で代謝され、ケトコ
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：	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、フルチカゾンフランカルボン酸エステル/	CYP3A4 による代謝が阻害されることにより、フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びビ	

使用上の注意（案）			設定根拠
国内未発売） エリスロマイ シン等	ビランテロールトリフ ェニル酢酸塩とケトコ ナゾール（経口剤）を 併用した臨床薬理試験 において、血中のフル チカゾンフランカルボ ン酸エステル及びビラ ンテロールの曝露量の 増加が認められたとの 報告がある。	ランテロールの 血中濃度が上昇 する可能性がある。 （「薬物動態」の項参照）	ナゾールとの併用投与により 本剤の血中曝露量が増加した との報告があることから設定 した。 β 遮断薬 β 受容体においてビランテロ ールと競合し、併用投与によ り本剤の作用が減弱するおそ れがあることから設定した。 QT 間隔延長を起こすことが 知られている薬剤 β ₂ 刺激剤の一般的な注意とし て、いずれも QT 間隔を延長 させる可能性があることから 設定した。
β 遮断薬	ビランテロールの作用 が減弱するおそれがあ る。	β 受容体におい てビランテロー ールと競合する。	
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。 （「薬物動態」 の項参照）	
4. 副作用 第 III 相国際共同試験（投与期間：52 週）において、本剤 が投与された総症例 4151 例中 485 例（11.7%）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 101 例（2.4%）、肺炎 45 例（1.1%）、発 声障害 26 例（0.6%）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 ^{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) 肺炎 （1.1%）：肺炎があらわれることがあるので、観			本剤の主な第 III 相国際共同 臨床試験の結果に基づき設定 した。 特に注意が必要な副作用とし て、「アナフィラキシー反 応、肺炎、心房細動」を「重 大な副作用」の項に記載し た。

使用上の注意（案）				設定根拠																												
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。 3) 心房細動（0.1%）：心房細動が発現することがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2) その他の副作用 <table><tr><th></th><th>1%以上</th><th>1%未満</th><th>頻度不明^{注)}</th></tr><tr><td>感染症</td><td>口腔咽頭カンジダ症</td><td>ウイルス性気道感染、上気道感染、副鼻腔炎、インフルエンザ、鼻炎、咽頭炎、気管支炎、尿路感染</td><td>鼻咽頭炎</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛</td><td></td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>上室性頻脈性不整脈、頻脈</td><td></td></tr><tr><td>呼吸器</td><td></td><td>発声障害、咳嗽、口腔咽頭痛</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td></td><td>口内乾燥、便秘</td><td></td></tr><tr><td>筋骨格系</td><td></td><td>関節痛、背部痛、骨折</td><td></td></tr></table> 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。					1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注)}	感染症	口腔咽頭カンジダ症	ウイルス性気道感染、上気道感染、副鼻腔炎、インフルエンザ、鼻炎、咽頭炎、気管支炎、尿路感染	鼻咽頭炎	精神神経系		頭痛		循環器		上室性頻脈性不整脈、頻脈		呼吸器		発声障害、咳嗽、口腔咽頭痛		消化器		口内乾燥、便秘		筋骨格系		関節痛、背部痛、骨折		本剤の主な第Ⅲ相国際共同臨床試験の結果に基づき、CCDSを参考に設定した。CCDSに記載されているが、本剤の主な第Ⅲ相国際共同臨床試験において副作用として報告されていない事象は頻度不明とした。
	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注)}																													
感染症	口腔咽頭カンジダ症	ウイルス性気道感染、上気道感染、副鼻腔炎、インフルエンザ、鼻炎、咽頭炎、気管支炎、尿路感染	鼻咽頭炎																													
精神神経系		頭痛																														
循環器		上室性頻脈性不整脈、頻脈																														
呼吸器		発声障害、咳嗽、口腔咽頭痛																														
消化器		口内乾燥、便秘																														
筋骨格系		関節痛、背部痛、骨折																														
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。 〔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。また、ビ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。〕 (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。																																

使用上の注意（案）	設定根拠
〔他の β_2 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又はビランテロー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 6/54、2/54 又は 1/54 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）。	小児等に対する本剤の使用経験はなく、安全性は確立していないことから設定した。
7. 過量投与 徴候・症状：本剤の過量投与により、抗コリン剤の薬理学的作用による症状（口内乾燥、視調節障害及び頻脈等）、β_2 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）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 800/100μg を 1 日 1 回 7 日間吸入投与したとき、又は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 500/100μg を 1 日 1 回 10 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。	本剤の薬理学的作用から、過量投与時に発現するおそれがあると考えられる症状について記載した。また、本剤の有効成分を高用量投与した臨床試験において認められた症状を記載した。
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）。医療従事者は、患者に正しい使用方法を十分に説明すること。 (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。	(1)本剤の有効成分は、いずれも経口投与では効果が認められないことから設定した。 (2)本剤吸入後に口腔内や咽喉頭に付着した余剰なステロイドは、口腔咽頭カンジダ症や嗄声の原因となることから設定した。

1.9. 一般的名称に係る文書

本剤は医療用配合剤のため該当しない。

なお、本剤の有効成分である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及びウメクリジニウム臭化物の一般的名称は、以下のとおりである。

1.9.1. フルチカゾンフランカルボン酸エステル

1.9.1.1. JAN

平成 18 年 7 月 12 日付薬食審査発第 0712001 号により通知された。

JAN :

(日本名) フルチカゾンフランカルボン酸エステル

(英 名) Fluticasone Furoate

化学名 :

(日本名) フラン-2-カルボン酸 $6\alpha,9$ -ジフルオロ- 17β -[(フルオロメチルスルファニル)カルボニル]- 11β -ヒドロキシ- 16α -メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン- 17α -イルエステル

(英 名) $6\alpha,9$ -Difluoro- 17β -[(fluoromethylsulfanyl)carbonyl]- 11β -hydroxy- 16α -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien- 17α -yl furan-2-carboxylate

1.9.1.2. INN

fluticasone は、WHO Recommended International Nonproprietary Names: List 25 (WHO Chronicle, Vol.39, No.5, 1985) に収載されている。

1.9.2. ビランテロールトリフェニル酢酸塩

1.9.2.1. JAN

平成 24 年 5 月 17 日付薬食審査発 0517 第 1 号により通知された。

JAN :

(日本名) ビランテロールトリフェニル酢酸塩

(英 名) Vilanterol Trifenatate

化学名 :

(日本名) 4-{(1R)-2-[(6-{2-[2,6-ジクロロベンジル)オキシ]エトキシ}ヘキシル)アミノ]-1-ヒドロキシエチル}-2-(ヒドロキシメチル)フェノール-(2,2,2-トリフェニル酢酸塩)

(英 名) 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-Dichlorobenzyl)oxy]ethoxy}hexyl)amino]-1-hydroxyethyl}-2-(hydroxymethyl)phenol mono(2,2,2-triphenylacetate)

1.9.2.2. INN

vilanterol は、WHO Recommended International Nonproprietary Names: List 65 (WHO Drug Information, Vol.25, No.1, 2011) に収載されている。

1.9.3. ウメクリジニウム臭化物

1.9.3.1. JAN

平成 24 年 11 月 2 日付薬食審査発 1102 第 2 号により通知された。

JAN :

(日本名) ウメクリジニウム臭化物

(英 名) Umeclidinium Bromide

化学名 :

(日本名) 1-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-4-(ヒドロキシジフェニルメチル)-1-
アゾニアビスクロ[2.2.2]オクタン 臭化物

(英 名) 1-[2-(Benzyloxy)ethyl]-4-(hydroxydiphenylmethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane
Bromide

1.9.3.2. INN

WHO Recommended International Nonproprietary Names: List 68 (WHO Drug Information ,
Vol.26, No.3, 2012)に umeclidinium bromide として収載されている。

1.10. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名					
構造式					
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。				
劇薬等の指定					
市販名及び有効成分・分量	原体： フルチカゾンフランカルボン酸エステルおよび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 製剤： テリルジー100 エリプタ 14 吸入用、同 30 吸入用 1 ブリスターあたり以下の成分・分量をそれぞれ含有するブリスターを 14 個（14 吸入用）または 30 個（30 吸入用）有するブリスターストリップが 1 本ずつ装てんされる。 ・フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 μg ・ウメクリジニウム臭化物 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 40 μg（ビランテロールとして 25 μg）				
毒性	フルチカゾンフランカルボン酸エステル（以下、FF）				
	急性	概略の致死量	経口 (mg/kg)	吸入 ($\mu\text{g/kg}$)	
		ラット(雄)	> 2000	> 4360	
		ラット(雌)	2000	> 4360	
		イヌ	-	> 88.0	
	反復投与	動物種	投与期間	投与経路	投与量 ($\mu\text{g/kg/日}$)
		ラット	2 週	鼻腔内	80, 160 $\mu\text{g/匹/日}$
			1 ヶ月	吸入	6.9, 17.6, 71.7
			1 ヶ月	吸入	6.5, 19.5, 72.0
			3 ヶ月	吸入	4.3, 8.5, 24.3
			6 ヶ月	吸入	3.2, 8.3, 20.3
		イヌ	1 ヶ月	鼻腔内	400, 1200 $\mu\text{g/匹/日}$
			1 ヶ月	吸入	10.57, 30.59, 104.6
			3 ヶ月	吸入	11.3, 33.0, 64.7
			6 ヶ月	鼻腔内	1200, 2400 $\mu\text{g/匹/日}$
			9 ヶ月	吸入	13.3, 30.1, 59.6
		【主な所見】			
		各試験の最低投与量群から、体重増加抑制/体重減少(ラット)、体重増加亢進(イヌ)、赤血球系パラメータの変動、リンパ球数の低値、トリグリセリド、コレステロール、総蛋白、グルコース、ALP 及び ALT の変動、副腎及び胸腺の萎縮、リンパ組織におけるリンパ球枯渇、骨髄での細胞密度の低下、肝重量増加及びグリコーゲン沈着による肝細胞空胞化(イヌ)、免疫抑制作用に起因した炎症性反応ある			

	いは感染症の増悪、クッシング様症状(イヌ)。切歯の肉眼的/組織学的変化(ラットを用いた一部の試験のみ)。 (いずれもグルココルチコイドに関連した典型的な所見で、休薬によりおおむね消失。最低投与量群の変化はいずれも軽微)				
ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (以下、VI)					
急性	概略の致死量		吸入 (μg/kg)		
	ラット		> 34422		
	イヌ		> 2010		
反復投与	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (μg/kg/日)	無毒性量 (μg/kg/日)
	ラット	13 週	吸入	56.2, 657.9, 10392.6, 38845.1	657.9
	【主な所見】 ≥ 56.2 : 摂餌量の高値、血小板数の低値、グルコースの低値、カリウムの高値(雌) ≥ 657.9 : 体重増加亢進(投与 1 週)、トリグリセリドの低値(雄)、ビリルビンの高値(雄) ≥ 10392.6 : 好中球数(雌)・ALT(雄)・ALP・尿素の高値、トリグリセリド・総蛋白・アルブミンの低値(いずれも雌)、鼻腔/副鼻腔の急性炎症、嗅上皮の潰瘍・変性及び扁平上皮化生(数例)、呼吸上皮の変性/再生、嗅神経萎縮、ボウマン腺の拡張/化生・移行上皮の変性/再生、鼻咽頭呼吸上皮の変性/再生、気管分岐部上皮の扁平上皮化生、気管呼吸上皮の変性/再生 38845.1 : 死亡(雄 1 : 死因不明)、体重増加抑制(雄 : 投与 50 日以降)、好中球数の高値(雄)、ALT の高値(雌)、卵巣重量の低値、鼻腔/副鼻腔呼吸上皮の潰瘍、鼻咽頭上皮の扁平上皮化生・潰瘍、喉頭上皮の扁平上皮化生・過形成、気管支上皮の扁平上皮化生・過形成				
	ラット	26 週	吸入	57.7, 537, 2674, 10253	10253(雄) 57.7(雌)
	【主な所見】 ≥ 57.7 : 体重増加亢進(投与 5 週まで)、摂餌量の高値、好中球数の高値、グルコース・トリグリセリド・コレステロール・カリウムの変動、前立腺重量の低値、嗅上皮の好酸性小滴増加(雌) ≥ 537 : 血小板数の低値(投与 26 週まで)、分泌亢進を伴った乳腺腺房の発達、限局性腺房過形成(1 例)、拡張/嚢胞卵胞の増加を伴った黄体数の減少/消失、性周期の早期ステージ(発情前期及び発情期)例数増加、杯細胞の過形成/肥大 2674 : 乳腺腺腫(1 例) 10253 : 異形性を伴った乳腺多巣性小葉過形成(1 例)、鼻腔/副鼻腔嗅上皮の変化(変性/萎縮・呼吸上皮化生・浸出液・限局性潰瘍・ボウマン腺の拡張/化生・嗅神経萎縮)、喉頭の扁平上皮化生(雄)、鼻咽頭の杯細胞過形成/肥大				
	イヌ	13 週	吸入	9.31, 66.0, 120→501	9.31
【主な所見】 ≥ 9.31 : 脈拍数の高値(初回投与時)、血清 cTnI の高値(主に初回投与時)、カリウムの高値(雄)、胸腺重量の低値、肝細胞淡明化(門脈周囲 : 増加、小葉中心性 : 減少) ≥ 66.0 : 摂餌量の高値(雌)、脈拍数の高値(投与 13 週)、クレアチニンの高値(雄)、胸腺の小型化(雌)、胸腺の退縮/萎縮(雌)、左心室乳頭筋					

		の心筋線維化(雄 1) 501 : 歯肉の血管拡張、体重増加亢進、心拍数の変動(投与前 ; 減少、投与直後 ; 増加)、好中球・単球・非染色性大型細胞・白血球数の高値(雌)、クレアチニンの高値(雌)、尿中クレアチニンの高値、胸腺の退縮/萎縮(雄)、左心室乳頭筋の心筋線維化(雄 2、雌 1 ; 回復終了時)、鼻甲介嗅上皮/呼吸上皮固有層へのリンパ球浸潤				
		イヌ	39 週	吸入	9.55, 62.5, 122→510	62.5
		【主な所見】 ≥ 9.55 : 耳介/歯肉/鼻端の血管拡張(頻度/程度は用量相関的)、肝臓重量の高値(雄)、肝細胞淡明化(門脈周囲 : 増加、小葉中心性 : 減少)(9.55 雄を除く)、鼻甲介呼吸上皮の変性/再生、鼻甲介粘膜固有層の混合性炎症性細胞浸潤(9.55 雌を除く) ≥ 62.5 : 体重増加亢進(雄 ; 投与 10 週まで)、脈拍数の高値(頻脈)、血清 cTnI の高値、心拍数の高値(雌 ; 投与直後)、ALP・カリウムの高値(雌)、肝臓重量の高値(雌)、鼻甲介嗅上皮粘膜固有層のリンパ球浸潤(雌 1) 510 : ヘモグロビンの低値(雌)、胸腺の小型化(雄)、前立腺重量の低値、胸腺の退縮/萎縮(雄)、鼻甲介呼吸上皮の片側性のびらん・粘膜下腺の炎症/変性・うっ血・扁平上皮/移行上皮の変性/再生・嗅上皮の片側性変性(雄 1)、鼻甲介嗅上皮粘膜固有層のリンパ球浸潤(雄全例、雌 1)、左心室乳頭筋に軽微な心筋線維化(雌 1)				
		ウメクリジニウム臭化物 (以下、UMEC)				
	急性	概略の致死量 吸入 (μg/kg)				
		ラット > 3418				
		イヌ > 3430				
	反復投与	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (μg/kg/日)	無毒性量 (μg/kg/日)
		ラット	13 週	吸入	38, 102, 288, 924	288
		≥ 38 : 喉頭の扁平上皮化生・軟骨壊死、鼻腔/副鼻腔の杯細胞過形成・肥大(雌雄)、摂餌量の低値(雌 ; 924 除く) ≥ 102 : 鼻腔/副鼻腔の炎症・滲出物(雌雄)、体重増加量・摂餌量の低値(雄) ≥ 288 : 喉頭粘膜下腺の扁平上皮化生・炎症、鼻腔/副鼻腔の呼吸上皮・嗅上皮の変性・再生、移行上皮の過形成(雌雄) 924 : 体重増加量の低値、網状赤血球数の低値(雌)				
		ラット	26 週	吸入	87.1, 289, 987	87.1
		≥ 87.1 : 体重増加量の低値、喉頭軟骨の変性・壊死、扁平上皮化生・過形成、炎症・滲出物、鼻腔/副鼻腔の杯細胞過形成・肥大(対照群を含む)、移行上皮過形成、肺のマクロファージ集簇(雌雄 ; 対照群を含む) ≥ 289 : 鼻腔/副鼻腔の移行上皮の扁平上皮化生、呼吸上皮の変性・再生、気管分岐部の扁平上皮化生(雌雄)、鼻腔/副鼻腔の滲出物・炎症、好酸性顆粒増加(雄)、鼻腔/副鼻腔の嗅上皮変性・再生、呼吸上皮の扁平上皮化生(雌) 987 : 鼻咽頭の杯細胞過形成・肥大(雌雄)、好中球数・血清尿素の高値、鼻腔/副鼻腔の嗅上皮変性・再生、呼吸上皮の扁平上皮化生(雄)、肺の退色(対照群を含む)、鼻腔/副鼻腔の滲出物・炎症、好酸性顆粒増加(雌)				

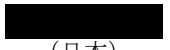
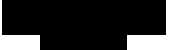
		イヌ 13 週 吸入 40.7, 187, 1070 1070
		≥ 40.7 : 口渇、鼻端乾燥、流涎(対照群を含む)、頸部腫脹、涙液量減少、上気道(喉頭、肺、気管等)の刺激性変化(混合性炎症細胞浸潤、炎症等)(対照群を含む)(雌雄)
		1070 : 心拍数増加、呼吸性洞性不整脈の消失、cTnI 高値(雌雄)、胆汁性状の変化(黒色/粒状)(雄)
		イヌ 39 週 吸入 109, 421, 1002 109
副作用	第Ⅲ相国際共同試験 (CTT116855)	副作用 (臨床検査値異常変動含む) 発現率 : 485/4151 例=11.7%
		副作用 (臨床検査値異常変動含む) の種類 : 口腔カンジダ症 101 例
		肺炎 45 例
		発声障害 26 例 など
	第Ⅲ相国際共同試験 (200812)	副作用 (臨床検査値異常変動含む) 発現率 : 27/527 例=5.1%
		副作用 (臨床検査値異常変動含む) の種類 : ウイルス性上気道 3 例
		感染
		頭痛 3 例
会社	グラクソ・スミスクライン株式会社 製剤 : 輸入	発声障害 2 例
		呼吸困難 2 例
		咽喉刺激感 2 例
		口内乾燥 2 例 など

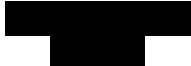
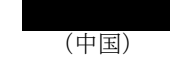
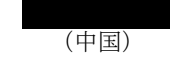
1.12. 添付資料一覧

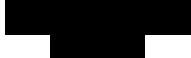
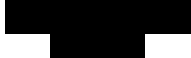
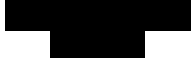
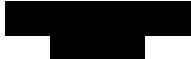
1.12.1. 添付資料一覧

添付資料はすべて社内資料を用いているため、著者欄は削除した。

第3部（品質に関する文書）						
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
3	(Trelegy 100 µg Inhalation Powder) Quality	2012年3月 ～実施中	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価

第4部（非臨床試験報告書）						
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考
4.2.2.2						
2013N169979_00	GW685698X, GW642444M AND GSK573719A: COMBINATION TOXICITY STUDY BY INHALATION ADMINISTRATION (OROPHARYNGEAL TUBE) TO DOGS FOR 13 WEEKS	2012年9月 ～2013年8月	 (米国)	海外	社内資料	評価
4.2.2.3						
2014N214870_02	In vitro evaluation of GSK573719, GW642444 and GW685698 as substrates of BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 and/or OAT3	2014年6月 ～2014年10月 (2015年12月改訂)	 (日本)	国内	社内資料	参考
4.2.2.7						
2014N214514_00	An In Vitro Investigation of the Fraction Unbound of GSK573719, GW642444 and GW685698 in Human Liver Microsomes	2014年7月 ～2014年9月	 (英国)	海外	社内資料	評価
4.2.3.2						
2013N164836_00	GSK573719A and GW685698X: Combination toxicity study by inhalation administration (oropharyngeal tube) of a powder aerosol formulation to dogs for 13 weeks.	2012年7月 ～2013年5月	 (米国)	海外	社内資料	評価
2013N169979_00	GW685698X, GW642444M and GSK573719A: Combination toxicity study by inhalation administration (oropharyngeal tube) to dogs for 13 weeks.	2012年9月 ～2013年8月	 (米国)	海外	社内資料	評価

第5部（臨床試験報告書）							
添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価／参考	申請電子データの提出有無
5.3.1.4							
2012N143617_01	Validation of an Analytical Method for the Determination of GSK573719 and GW642444 in Human Plasma Using Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	2012年3月 ～2013年7月	 (英国)	海外	社内資料	評価	無
2013N174776_00	Supplemental Validation Data to ‘Validation of an Analytical Method for the Determination of GSK573719 and GW642444 in Human Plasma Using Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection’	2013年2月 ～2013年7月	 (英国)	海外	社内資料	評価	無
2012N143619_01	Validation of an Analytical Method for the Determination of GSK573719 in Human Urine Using Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass spectrometric Detection	2012年5月 ～2013年7月	 (英国)	海外	社内資料	参考	無
2013N168006_00	Supplemental Validation Data to ‘Validation of an Analytical Method for the Determination of GSK573719 in Human Urine Using Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection’	2013年5月 ～2013年6月	 (英国)	海外	社内資料	参考	無
2014N190410_00	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of GSK573719 and GW642444 in human plasma Method validation report	2014年4月報告	 (中国)	海外	社内資料	評価	無
2014N204417_00	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of GSK573719 and GW642444 in human plasma Method validation report Report amendment no. 01	2014年6月報告	 (中国)	海外	社内資料	評価	無
2016N285561_00	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of GSK573719 and GW642444 in human plasma Method validation report Report amendment no. 02	2016年5月報告	 (中国)	海外	社内資料	評価	無
2012N153939_00	Validation of an Analytical Method for the Determination of GW685698 in Human Plasma Using Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	2012年8月 ～2012年11月	 (英国)	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
2013N172192_00	Supplemental Validation Data to ‘Validation of an Analytical Method for the Determination of GW685698 in Human Plasma Using Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection’	2013年2月 ～2013年7月	 (英国)	海外	社内資料	評価	無
WD2002/01057/00	Validation of an Analytical Method for the Determination of GW685698X in Human Plasma (Range 10 to 1000 pg/mL) using Solid Phase Extraction and HPLC with Tandem Mass Spectrometric Detection	2002年5月 ～2002年7月	 (英国)	海外	社内資料	評価	無
WD2006/01727/00	Investigation into the Long Term Stability of GW685698 in Human Plasma	2002年10月 ～2004年5月	 (英国)	海外	社内資料	評価	無
2013N159391_00	Investigation into the Stability of Fluticasone Furoate in Human Plasma Stored at -80°C Using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	2013年1月 ～2013年9月	 (英国)	海外	社内資料	評価	無
2012N152308_00	Partial validation of an Analytical Method for the Determination of Fluticasone Furoate in Human Plasma using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	2011年7月 ～2012年10月	 (英国)	海外	社内資料	評価	無
2014N211586_00	Validation of an LC-MS/MS method for Fluticasone Furoate (GW685698) in human plasma Method validation report	2016年6月 報告	 (中国)	海外	社内資料	評価	無
5.3.3.1							
200587	An open label, randomised, four-period crossover, single dose study in healthy volunteers to evaluate the pharmacokinetics of FF/UMEC/VI combination administered at dose levels 100/62.5/25 mcg and 100/125/25 mcg and in comparison with FF/VI (100/25 mcg) and UMEC/VI (62.5/25 mcg)	2013年7月 ～2013年9月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	無

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
CTT116415	A Randomized, Double-blind, Single Dose, Four way Cross-over Study to Assess the Systemic Exposure, Systemic Pharmacodynamics and Safety and Tolerability of Fluticasone Furoate, Umeclidinium and Vilanterol Following Single Inhaled Doses of Umeclidinium/Vilanterol Blend + Fluticasone Furoate, Umeclidinium + Vilanterol, Fluticasone Furoate + Vilanterol and Fluticasone Furoate + Umeclidinium in Healthy Subjects	2012年12月 ～2013年3月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考	無
5.3.3.5							
208059	Population Pharmacokinetic Modeling report for Fluticasone Furoate, Umeclidinium and Vilanterol using Pooled Data from three Phase III studies (200812, CTT116853 and CTT116855) in adults with Chronic Pulmonary Obstructive Disease (208059)	2018年1月報告	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.1							
CTT116855	A phase III, 52 week, randomized, double-blind, 3-arm parallel group study, comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination FF/UMEC/VI with the fixed dose dual combinations of FF/VI and UMEC/VI, all administered once-daily in the morning via a dry powder inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease	2014年6月30日 ～2017年7月17日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	無
200812	A phase IIIB, 24-week randomised, double-blind study to compare 'closed' triple therapy (FF/UMEC/VI) with 'open' triple therapy (FF/VI + UMEC), in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	2016年6月29日 ～2017年5月23日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	評価	無
CTT116853	A Phase III, 24 week, randomised, double blind, double dummy, parallel group study (with an extension to 52 weeks in a subset of subjects) comparing the efficacy, safety and tolerability of the fixed dose triple combination FF/UMEC/VI administered once daily in the morning via a dry powder inhaler with budesonide/formoterol 400mcg/12mcg administered twice-daily via a reservoir inhaler in subjects with chronic obstructive pulmonary disease	2015年1月23日 ～2016年4月7日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考	無
200109	A study to compare the addition of umeclidinium bromide (UMEC) to fluticasone furoate (FF)/vilanterol (VI), with placebo plus FF/VI in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	2013年10月4日 ～2014年4月1日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考	無

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	治験依頼者	報種類	掲載誌	評価 ／参考	申請電子 データの 提出有無
200110	A study to compare the addition of umeclidinium bromide (UMEC) to fluticasone furoate (FF)/vilanterol (VI), with placebo plus FF/VI in subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	2013年10月16日 ～2014年4月21日	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.3							
2018N357006_00	FF/UMEC/VI Single Inhaler Triple Therapy in Japanese Subjects with COPD: Japan Subgroup Analyses of CTT116855 and 200812	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考	無
-	200109/200110 Integrated data	-	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考	無
5.3.5.4							
200558	An Open Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Fluticasone Furoate /Umeclidinium Bromide/Vilanterol (100/62.5/25 mcg) after Single and Repeat Dose Administration from a Dry Powder Inhaler in Healthy Chinese Subjects	2016年9月 ～2016年11月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考	無
RES117178	Characterisation of very severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease patients for inhalation profile, pharyngometry, spirometric indices and lung morphometry	2013年9月 ～2014年2月	GlaxoSmithKline	海外	社内資料	参考	無

1.12.2. 提出すべき資料がない項目一覧

第4部のうち、以下の項目

- 4.2.1 薬理試験
- 4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書
- 4.2.2.4 代謝
- 4.2.2.5 排泄
- 4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用
- 4.2.3.1 単回投与毒性試験
- 4.2.3.3 遺伝毒性試験
- 4.2.3.4 がん原性試験
- 4.2.3.5 生殖発生毒性試験
- 4.2.3.6 局所刺激性試験
- 4.2.3.7 その他の毒性試験

第5部のうち、以下の項目

- 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書
- 5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書
- 5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
- 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
- 5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
- 5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
- 5.3.3.4 外内因性要因を検討したPK試験報告書
- 5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書
- 5.3.5.2 非対照試験報告書
- 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書