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

製造販売承認申請書添付資料

第２部（モジュール２）CTDの概要（サマリー）

2.2. 緒言

グラクソ・スミスクライン株式会社

May 10 2018 11:29:40

2.2. 緒言

本承認申請は、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 剤配合剤である FF/UMEC/VI に関し、1 日 1 回の吸入投与を行う慢性閉塞性肺疾患（COPD）の治療薬として承認を取得することを目的として行うものである。

FF/UMEC/VI は、ドライパウダー吸入器のエリプタ®を用いて投与する吸入粉末剤である。1 つのエリプタには 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いる。一方のストリップにはブリスター1 個あたり微粉化した FF 100 μg 及び乳糖水和物を混合した粉末が充てんされ、もう一方のストリップにはブリスター1 個あたり微粉化した UMEC が 62.5 μg、微粉化した VI が 25 μg、乳糖水和物及びステアリン酸マグネシウムを混合した粉末が充てんされている。また、エリプタは、1 回の吸入により 2 つのストリップからそれぞれブリスター1 個分の内容物が同時に放出される機構になっている。

FF/UMEC/VI の有効成分である FF、UMEC 及び VI は、いずれも本邦において単剤又は 2 剤の配合剤として COPD を対象に承認されており（表 2.2-1）、各成分の含有量及び 1 日 1 回という用法は既承認のエリプタ製剤と同じである。

表 2.2-1　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（充てん量）	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 としては、米国において 2017 年 9 月に COPD を対象として世界で初めて承認を取得し、欧州においても 2017 年 11 月に承認を取得している。さらに、本申請において評価資料として提出する CTT116855 試験の成績に基づき、米国において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た一部変更承認申請を 2017 年 11 月に行い 2018 年 4 月に承認を取得している。欧州において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 月に行い 2018 年 11 月に承認を取得している。

COPD の薬物治療に関して、国内外の治療ガイドラインでは、治療を開始する薬剤の選択肢に多少の差はあるものの、効果不十分又は増悪リスクが高い患者に対してはいずれのガイドラインも薬理作用の異なる他剤を追加する段階的な治療方法を推奨している[GOLD, 2017; JRS,2013]。海外においては、COPD の治療パターンに関する集団ベース研究から、COPD の管理には複数の吸入器を用いて ICS、LAMA 及び LABA を吸入投与する 3 剤併用吸入療法が汎用されていることが示されており、この傾向は今後本邦でも増加するものと推測される。

そのため、単一の吸入器による ICS、LAMA 及び LABA の FF/UMEC/VI の 1 日 1 回吸入投与が可能になることで、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。このことは、COPD 及びその合併症に多剤を併用していることが一般的である COPD 患者集団にとって特に有用であると考えられる。この考えに基づき、FF/UMEC/VI の COPD を対象とした開発を進めた。

FF/UMEC/VI の開発計画は、先行して開発された FF/VI、UMEC/VI 及び UMEC の開発計画に基づき構築した。

FF/UMEC/VI をエリプタにて経口吸入する場合について in vitro 性能試験を実施した結果、[redacted]は、エリプタにて経口吸入した FF/VI 及び UMEC/VI と同様であることが示され、また、外国人健康成人を対象として実施した臨床薬理試験（CTT116415 及び 200587 試験）の結果、FF/UMEC/VI を投与した時の各成分の全身曝露量は、FF/VI 又は UMEC/VI を投与した場合と同程度であった。（2.5.3.）

さらに、FF/VI と UMEC/VI のそれぞれについて日本人と外国人との間で全身暴露量及び薬物動態に臨床的に意義のある差は認められていなかったことも踏まえ、FF/VI、UMEC/VI の COPD に対する臨床用量（FF：100 μg、UMEC：62.5 μg、VI：25 μg）を FF/UMEC/VI の各配合用量とし、新たな用量設定試験を実施することなく第 III 相試験（CTT116855 試験及び 200812 試験、CTT116853 試験）を実施した。本邦から参加した 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た。また、200812 試験において、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。両試験において本剤の有効性及び安全性が確認された。両試験における日本人の結果と日本人以外及び全体集団の結果は概ね同様であり、有効性において日本人の結果と日本人以外及び全体集団の結果に差は認められなかった。

以上より、FF/UMEC/VI を COPD の適応に係る新医療用配合剤として承認申請を行うこととした。

本承認申請における販売名、効能・効果（案）及び用法・用量（案）を以下に示す。

表 2.2-2　　申請内容

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
効能・効果（案）	慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤、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（案）	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。

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時に提出した試験成績は 1.13 より各製剤の承認申請資料を参照させるものとし、CTD 第 3～5 部への試験報告書の再度の添付は省略している。

2.2.1. 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. 4 ed. 東京:メディカルレビュー社; 2013:Available on request.