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）

2.4. 非臨床試験の概括評価

グラクソ・スミスクライン株式会社

May 10 2018 15:58:13

非臨床試験の概括評価の目次

頁

2.4. 非臨床試験の概括評価 1

2.4.1. 非臨床試験計画概略 1

2.4.2. 薬理試験 2

2.4.3. 薬物動態 2

2.4.4. 毒性試験 2

2.4.5. 総括及び結論 11

2.4.6. 参考文献 12

2.4 の略号等一覧

略語（略称）	内　容
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
Cmax	最高血漿中濃度
COPD	慢性閉塞性肺疾患
FF	フルチカゾンフランカルボン酸エステル
GLP	医薬品の安全性試験の実施に関する基準
ICH	医薬品規制調和国際会議
ICS	吸入コルチコステロイド
LABA	長時間作用性 β_2 刺激薬
LAMA	長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬
OAT	ヒト organic anion transporter
TK	トキシコキネティクス
UMEC	ウメクリジニウム臭化物
VI	ビランテロールトリフェニル酢酸塩

2.4. 非臨床試験の概括評価

2.4.1. 非臨床試験計画概略

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、吸入コルチコステロイド（ICS）である FF、長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬（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り、慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者への 1 日 1 回吸入投与により COPD の諸症状を緩解させることが期待される。

FF、UMEC 及び VI の各単独並びに FF/VI 及び UMEC/VI の各併用時の非臨床試験成績については、アラミスト®点鼻液、レルベア®エリプタ®及びアノーロ®エリプタ等の承認申請時に提出した資料により既に評価されているため、本承認申請においてはそれらの試験成績の要約及び 3 剤（FF/UMEC/VI）併用投与に関連する非臨床データを示す。

COPD ガイドライン[GOLD, 2017]において、LAMA/LABA 又は ICS/LABA の 2 剤併用療法によっても症状に対する効果が不十分な場合や増悪を繰り返す場合には 3 剤併用療法（ICS/LAMA/LABA）へステップアップさせることが推奨されており、COPD に対する ICS/LAMA/LABA の有効性を示す臨床成績は蓄積されている。また、UMEC 並びに 2 剤配合剤（FF/VI 及び UMEC/VI）は COPD 治療薬として承認されている。これらのことから、本承認申請に際して FF/UMEC/VI の配合理由の根拠を示す動物試験は実施していない。また、FF、UMEC、VI 及び UMEC/VI の安全性薬理は既に評価されているため、本承認申請に際して FF/UMEC/VI の安全性薬理試験は実施していない。

非臨床薬物動態については、FF、UMEC 及び VI の肝ミクロソームへの結合並びに UMEC のトランスポーターによる輸送に関し、新たな成績が得られたので報告する。

FF、UMEC 及び VI の薬理学的及び毒性学的プロファイル並びに 2 薬物の併用投与試験成績を比較した結果、3 薬物を併用投与した際に毒性学的に大きな懸念は特定されなかったが、これまでに FF/UMEC 及び FF/UMEC/VI をそれぞれ併用投与したときの影響について動物を用いた検討を実施していないことから、ICH M3(R2)ガイドラインに準拠して、FF/UMEC 及び FF/UMEC/VI のイヌ 13 週間吸入投与毒性試験を実施した。また、非臨床及び臨床試験成績に基づいた免疫毒性評価を実施した。毒性試験はいずれも GLP に従って実施した。投与経路は臨床投与経路である吸入投与とし、動物種としては、これまで実施した非臨床試験成績並びにヒトとの薬物動態及び代謝の類似性からイヌを選択した。また、試験にはいずれも既に市販用製剤に使用されている処方の FF、UMEC 及び VI を用いた。FF/UMEC/VI のイヌ 13 週間吸入投与試験における FF/UMEC/VI の用量比は開発当初の臨床試験成績を基に 4：5：1 としたが、その後、最終製剤の用量比が 4：2.5：1 に変更されたため、UMEC の用量比が臨床最終製剤と異なるが、この試験で観察された所見は概ね FF に関連したものであり、また、UMEC の用量比が高い 3 薬物併用投与群において所見の明らかな増強はみられなかったことからも、本試験成績は最終製剤における用量比での FF/UMEC/VI の使用を支持するものと考えられた。UMEC 及び VI の用量及び濃度は遊離塩基換算量として記載した。

2.4.2. 薬理試験

新たな試験は実施していない。

2.4.3. 薬物動態

雌雄イヌに FF/UMEC/VI（60/75/15 μg/kg/日）併用及びそれぞれを単独（FF：60 μg/kg/日、UMEC：75 μg/kg/日、VI：15 μg/kg/日）で 13 週間吸入投与したとき、単独及び併用吸入投与のいずれでも FF、UMEC 又は VI の曝露量（Cmax 及び AUC）には、大きなばらつきが認められた（2.6.4.3.）。併用投与時の各薬物の曝露量は単独投与時と概して同程度であったことから、併用投与しても、それぞれの曝露量に影響を及ぼさないことが示された（2.6.4.3.）。また、併用投与しても曝露量に明らかな性差はみられなかった（2.6.4.3.）。

UMEC は OAT3 の弱い基質であることが示された（2.6.4.4.）が、UMEC は主に糞中に排泄されること、臨床での血漿中 UMEC 濃度は低いことから、臨床で OAT3 阻害薬と併用しても薬物相互作用を起こす可能性は極めて低いと考えられた。

2.4.4. 毒性試験

2.4.4.1. 急性毒性

新たな試験は実施していない。

2.4.4.2. 反復投与毒性

FF/UMEC/VI の毒性評価のために新たに実施した FF/UMEC 及び FF/UMEC/VI 併用投与によるイヌ 13 週間吸入投与毒性試験成績をそれぞれ 2.4.4.2.1.及び 2.4.4.2.2.に示し、これまでに実施した各薬物の単独投与又は 2 薬物併用投与（FF/VI 及び UMEC/VI）による反復投与毒性試験における主要所見を 2.4.4.2.3.に示す。また、FF/UMEC/VI のイヌ 13 週間投与試験における各群の曝露量及び予定臨床用量（FF/UMEC/VI＝100/62.5/25 μg）を投与したときとの曝露量比、並びに併用投与により程度の増大がみられた、又は FF/UMEC/VI 投与群にのみ観察された所見を表 2.4.4-1 に示した。また、FF、UMEC 又は VI を単独投与したときの主要所見、並びにそれらの所見の最小影響量／無影響量及び動物／ヒト曝露量比を、表 2.4.4-2、表 2.4.4-3 及び表 2.4.4-4 に示す。

2.4.4.2.1. FF/UMEC

FF/UMEC 併用投与によるイヌ 13 週間投与試験において投与に関連した変化はいずれも各薬物の薬理作用に関連したものであった。各薬物の単独投与時にはみられず、併用投与時にのみ認められた所見として、前立腺の腺房萎縮（前立腺小型化・重量低値を伴う）、プロトロンビン時間短縮及び血清ナトリウム・カリウム高値がみられたが、いずれも軽度であること又は関連所見は認められていないことから、悪影響ではないと判断され、併用投与による新たな毒性はみられなかった。また、FF/UMEC 併用投与により、いくつかの所見（網状赤血球数の低値、血清アルブミン・リン／血中尿素窒素／尿蛋白総排泄量の高値）において単独投与に比べて併用投与による発現頻度／程度の増大がみられたが、明らかな毒性の増強を示すものではなかった。

2.4.4.2.2. FF/UMEC/VI

FF/UMEC/VI 併用投与によるイヌ 13 週間投与試験において投与に関連した変化はいずれも各薬物の薬理作用に関連したものであった。各薬物の単独投与時にはみられず、併用投与時にのみ認められた所見として、好中球・血小板数の高値及び血清クロールの低値がみられたが、いずれも軽度であり悪影響ではないと判断され、併用投与による新たな毒性はみられなかった。また、FF/UMEC/VI 併用投与により、いくつかの所見（ALP（雄のみ）・カリウム・リン・カルシウムの高値及び気管気管支リンパ節及び扁桃におけるリンパ球減少）の発現頻度／程度の増大がみられたが、いずれも明らかな毒性の増強を示すものではなかった。

2.4.4.2.3. 各薬物の単独又は 2 薬物併用投与時の主要所見

FF

マウス、ラット及びイヌに FF を反復吸入投与した結果、他のグルココルチコイドを投与したときと同様、過剰な薬理作用によると考えられる変化として、体重変動（ラット：増加抑制／減少、イヌ：軽度な増加抑制／亢進）、リンパ球減少（好酸球減少及び好中球増加を時折伴う）、赤血球数の変動（ラット：増加、イヌ：減少）、種々の血液生化学的及び尿検査パラメータ（トリグリセリド、コレステロール、総蛋白、グルコース、ALP、ALT 等）の変動、副腎重量減少／皮質萎縮（おもにイヌ）、リンパ系組織／骨髄の細胞密度低下、血漿コルチゾール減少・肝重量／肝グリコーゲン増加（イヌ）が観察された。また、イヌでは免疫抑制作用により口腔乳頭腫（イヌ口腔乳頭腫ウイルスによる）、クッシング様症状、気道病変・咳・皮膚の毛嚢炎／毛嚢周囲炎を伴う毛包虫症が認められた。ラットの長期投与試験では皮膚菲薄化／休止期毛嚢の増加、皮下脂肪減少及び喉頭に軽度の局所刺激性変化が認められた。また、成熟ラットの切歯及び幼若イヌの成長途中の歯において象牙芽細胞又はエナメル芽細胞層の破壊／萎縮／変性がみられた（肉眼的にはラット切歯の蒼白化のみであり、幼若イヌでは影響みられず）。

UMEC

UMEC をマウス、ラット及びイヌに反復吸入投与したときの投与に関連する主要所見は、上気道の刺激性変化及び薬理作用に関連した心血管系への影響であった。イヌの 1 試験で肺への影響（吸入異物に起因する亜急性／慢性炎症）がみられたが、抗ムスカリン作用に対する二次的変化と考えられた。イヌ 14 日間投与試験では胆嚢拡張（筋線維変性／再生を伴う）がみられたが、より長期間の反復投与試験では同程度の曝露量（単独又は VI との併用投与）においても認められなかった。イヌ 39 週間投与試験では心血管系への影響（動脈炎等）がみられたが、投与との関連性は不明であり、偶発的所見又は特発性疾患が増悪したものと考えられた。いずれの動物種においても無毒性量は推定されており、そのときの曝露量は臨床用量（62.5 μg）投与時と比較しても十分に高いものであった。

VI

VI をマウス、ラット及びイヌに反復吸入投与したときの投与に関連する主要所見は、上気道の刺激性変化並びに薬理作用に関連した代謝、心血管系及び雌生殖器への影響であり、いずれも他の β_2 刺激薬においても観察されているものであった。これらの所見の多くは悪影響とは判断されず、また、臨床曝露量（臨床用量 25 μg）を大きく超える曝露条件下において高頻度に認められた。

イヌ 4 週間吸入投与試験では、0.953 μg/kg/日（FF との併用投与試験）及び 10.1 μg/kg/日群の各 1 例において心乳頭筋への影響（線維化又は鉱質沈着）（頻脈の二次的変化）がみられ、また、肝グリコーゲン貯留及び胸腺萎縮が投与期間に伴ってより低用量で認められる傾向がみられたが、イヌ 4、13 及び 39 週間吸入投与試験において概ね定性的に同様の変化が観察された。ラット 14 日間及び 13 週間投与試験では上気道の刺激性変化を基に無毒性量を設定しているが、げっ歯類はこれらの影響に対して特に感受性が高いことが知られている。ラット 13 週間投与試験では 38845.1 μg/kg/日までを投与しても明らかな一般状態への影響はみられなかったが、体重増加亢進や代謝の変動（血清尿素、トリグリセリド及び電解質）等の薬理作用に基づく所見が観察された。ラット 4 週間併用投与試験では全投薬群（VI 単独又は FF との併用投与群）の数例で骨格筋変性が認められたが、その他の試験では高用量をより長期間投与しても観察されなかった（26 週間投与試験を含む）。26 週間投与試験の無毒性量は、537 μg/kg/日以上の群で認められた卵巣及び乳腺における二次的変化（内分泌ホルモンに関連する）を基に推定された。マウスでは高用量（最高 38200 μg/kg/日）の 13 週間投与に対しても忍容性を示し、投与に関連した主要所見は上気道の刺激性変化、及び β 刺激薬に起因した子宮筋肥大（1020 μg/kg/日）が認められた。いずれの動物種においても無毒性量は推定されており、そのときの曝露量は臨床曝露量（臨床用量 25 μg）を大きく上回るものであった。

FF/VI

ラット及びイヌに FF/VI を最長 13 週間併用吸入投与したときの変化は、いずれも FF 又は VI を単独吸入投与した際に観察されたものであったが、概して FF による影響が顕著に認められた。併用投与により、雌ラットにおける乳腺の軽度な分泌亢進及びイヌの肝臓における肝細胞淡明化（グリコーゲン貯留）の発現頻度／程度の軽度増大がみられたが、これらの所見を除き、それぞれの毒性の増強及び新たな毒性所見の発現は認められなかった。

UMEC/VI

ラット及びイヌに UMEC/VI を最長 13 週間併用吸入投与した結果、投与に関連した主要所見は各薬物を単独投与したときと同様であった。併用投与による新たな毒性はみられず、各薬物を単独投与したときと比較して、ラットの上気道に認められた刺激性変化を除き、発現頻度及び程度の明らかな増大は認められなかった。

表 2.4.4-1　イヌ 13 週間吸入投与毒性試験において FF/UMEC/VI 併用投与により増強した、又は併用投与時にのみ観察された所見、並びにそのときの全身曝露量及び動物／ヒト曝露量比

投与群		低用量併用投与群 [a]	高用量併用投与群 [a]	FF 単独 [b]	UMEC 単独 [c]	VI 単独 [d]
推定用量 (μg/kg/日)		26 / 32 / 6	59 / 73 / 15	64	73	14
曝露量 [e]	AUC0-t (ng.h/mL)	1.36 / 0.32 / 4.23	2.90 / 2.19 / 10.6	2.22	1.73	13.4
	Cmax (ng/mL)	0.28 / 0.66 / 3.79	0.53 / 1.90 / 9.18	0.38	2.19	8.28
動物/ヒト曝露量比 [b, c, d, e]						
	AUC	4.4 / 0.6 / 11	9.3 / 4.1 / 27	7.1	3.3	34
	Cmax	11 / 7.7 / 49	21 / 22 / 118	15	26	106
	肺到達量 [f]	6 / 12/ 5	13 / 27 / 14	15	27	13
併用投与により増強が認められた所見						
ALP 電解質への影響		高用量併用投与群において、低用量併用群又は各薬物単独投与群（FF、UMEC 又は VI）と比較してわずかに増強（ALP（雄のみ）、カリウム、リン及びカルシウムの軽微高値）が認められた。				
気管気管支リンパ節及び扁桃のリンパ球減少		高用量併用投与群において、低用量併用群又は FF 単独投与群と比較して、気管気管支リンパ節及び扁桃におけるリンパ球減少の発現頻度／程度の軽微高値が認められた。				
併用投与にのみ観察された所見						
好中球数 血小板数 血清クロール		高用量併用投与群において、好中球及び血小板数の軽微高値並びに血清クロールの軽微低値が認められた。				

a = FF/UMEC/VI
b = FF の曝露量比は、母集団薬物動態解析による日本人 COPD 患者に FF/UMEC/VI の 100/62.5/25 μg/日を投与したときの FF の AUC0-τ 及び Cmax (それぞれ 0.311 ng.h/mL 及び 0.0253 ng/mL)を基に算出(2.7.2.3.2.2.3.)。
c = UMEC の曝露量比は、母集団薬物動態解析による日本人 COPD 患者に FF/UMEC/VI の 100/62.5/25 μg/日を投与したときの UMEC の AUC0-τ 及び Cmax (それぞれ 0.529 ng.h/mL 及び 0.0856 ng/mL)を基に算出(2.7.2.3.2.2.3.)。
d = VI の曝露量比は、母集団薬物動態解析による日本人 COPD 患者に FF/UMEC/VI の 100/62.5/25 μg/日を投与したときの VI の AUC0-τ 及び Cmax (それぞれ 0.389 ng.h/mL 及び 0.0778 ng/mL)を基に算出(2.7.2.3.2.2.3.)。
e = イヌ 13 週間併用投与毒性試験における FF/UMEC/VI 併用投与時の曝露量及び曝露量比は全測定時点の雌雄合算値を基に算出。
f = イヌ及びヒトにおける推定肺沈着率をそれぞれ 25 及び 100%、肺重量をそれぞれ 110 及び 1000 g、イヌの体重を 10 kg と仮定して算出。
- = 該当せず

表 2.4.4-2　FF のラット、イヌ及びマウスを用いた反復投与毒性試験における主要所見及び動物／ヒト曝露量比

主要所見	ラット			イヌ			マウス[b]		
	最小影響量 (μg/kg/日)	無影響量 (μg/kg/日)	動物/ヒト 曝露量比[h]	最小影響量 (μg/kg/日)	無影響量 (μg/kg/日)	動物/ヒト 曝露量比[h]	最小影響量 (μg/kg/日)	無影響量 (μg/kg/日)	動物/ヒト 曝露量比[h]
ラット 26 週間、イヌ 39 週間、マウス 13 週間投与毒性試験									
体重増加抑制 体重増加亢進	3.2 NO	< 3.2 NO[R]	< 2.0 -	13.3 30.1	< 13.3 13.3	< 5.5 5.5	7.3 NO	< 7.3 NO[M]	< 3.6 -
リンパ球減少	3.2	< 3.2	< 2.0	13.3	< 13.3	< 5.5	7.3	< 7.3	< 3.6
副腎重量減少／皮質萎縮	6.5[a]	< 6.5	NC	13.3	< 13.3	< 5.5	NO	NO[M]	-
血漿コルチゾール減少	NM	NM	-	13.3	< 13.3	< 5.5	NM	NM	-
リンパ組織の細胞密度低下	3.2	< 3.2	< 2.0	13.3	< 13.3	< 5.5	7.3	< 7.3	< 3.6
骨髄細胞密度低下／脂肪増加	8.3	3.2	2.0	13.3	< 13.3	< 5.5	NO	NO[M]	-
肝重量増加	6.5[a]	NO[R]	-	11.3[b]	< 11.3	< 3.3	7.3	< 7.3	< 3.6
肝グリコーゲン沈着	NO	NO[R]	-	6.92[e]	< 6.92	< 0.7	NO	NO[M]	-
乳腺の分泌亢進(雌)	7.85[c]	< 7.85	< 2.9	NO	NO[D]	-	NO	NO[M]	-
胃の炎症性変化	NO	NO[R]	-	20.6[e]	6.92 or 13.3	0.7 or 5.5	NO	NO[M]	-
骨格筋萎縮	NO	NO[R]	-	56.1[e]	20.6	3.2	NO	NO[M]	-
歯の肉眼的/組織学的変化	7.85[d]	< 7.85	< 2.9	57.5[g]	18.6	6.4	NO[f]	NO[M]	-

用量は各試験の全投与期間を通しての推定用量(肺沈着率を 100%として算出)

a = 4 週間投与毒性試験 3 試験のうち 1 試験でみられたが、26 週間投与毒性試験では高用量(20.3 μg/kg/日)でも認められず。

b = 13 週間投与毒性試験結果より(39 週間投与毒性試験では 13.3 μg/kg/日でも認められず)。

c = ラット 4 及び 13 週間併用投与毒性試験で FF 投与により認められたが(VI 単独投与ではみられず)、26 週間投与毒性試験では FF の高用量(20.3 μg/kg/日)でも認められず。

d = ラット 13 週間併用投与毒性試験で FF の単独及び VI との併用投与により認められたが、がん原性試験で肉眼的変化はみられず、ラット 26 週間投与毒性試験では 20.3 μg/kg/日でも組織学的変化は認められず(レトロスペクティブな検討)。

e = イヌ 13 週間併用投与毒性試験で FF の単独及び VI との併用投与により認められたが、39 週間投与毒性試験では高用量の 59.6 μg/kg/日でも認められず。

f = マウス 13 週間投与毒性試験では高用量の 76.9 μg/kg/日でもみられず(レトロスペクティブな検討)。

g = 幼若イヌ 13 週間併用投与毒性試験で FF の単独及び VI との併用投与により(成熟イヌでは検討せず)。

h = 毒性試験における無影響量又は最小影響量投与時の曝露量及び、母集団薬物動態解析による日本人 COPD 患者に FF/UMEC/VI の 100/62.5/25 μg/日を投与したときの FF の AUC0-τ(0.311 ng.h/mL)を基に算出(2.7.2.3.2.2.3.)。

- = 該当せず　NM = 測定せず　NO = 観察されず　NC = 算出せず(データ不十分のため)

NO[R] = ラット 13 又は 26 週間投与試験の高用量(それぞれ 24.3 及び 20.3 μg/kg/日)でもみられず、そのときの曝露量は予定臨床用量(100 μg/日)投与時のそれぞれ 0.9 及び 2.0 倍に相当。

NO[D] = イヌ 39 週間投与毒性試験の高用量(59.6 μg/kg/日)でも認められず、そのときの曝露量は臨床用量投与時の 19 倍に相当。

NO[M] = マウス 13 週間投与毒性試験の高用量(76.9 μg/kg/日)でも認められず、そのときの曝露量は臨床用量投与時の 15 倍に相当。

表 2.4.4-3　UMEC のラット、イヌ及びマウスを用いた反復投与毒性試験における主要所見及び動物／ヒト曝露量比

主要所見	ラット			イヌ			マウス		
	最小影響量 (µg/kg/日)	無影響量 (µg/kg/日)	動物/ヒト曝露量比 [a]	最小影響量 (µg/kg/日)	無影響量 (µg/kg/日)	動物/ヒト曝露量比 [a]	最小影響量 (µg/kg/日)	無影響量 (µg/kg/日)	動物/ヒト曝露量比 [a]
2 又は 4 週間投与毒性試験									
胆嚢筋線維の変性／再生	-	-	-	1018[b]	1002[c]	144	NO	NO	-
上気道の刺激性変化	243	26.1	NA	16.2	NO	NA	299	NO	NA
心拍数／脈拍数増加	NR	NR	-	208	16.2	NR[tk]	NR	NR	-
13 週間投与毒性試験									
上気道の刺激性変化	38	NO	NA	NO	1070[d]	NA	92	NO	NA
心拍数／脈拍数増加	NR	NR	-	1070[d]	187[d]	31[d]	NR	NR	-
ラット 26 週間及びイヌ 39 週間投与毒性試験									
気道の刺激性変化	87.1	NO	NA	421	109	NA	-	-	-
血管所見(心臓及び肺)	NO	NO	-	421	109	21	-	-	-
心拍数／脈拍数増加	NR	NR	-	109	NO	NA	-	-	-

用量は各試験の全投与期間を通しての推定用量(肺沈着率を 100%として算出)

a = 毒性試験における無影響量投与時の曝露量及び、母集団薬物動態解析による日本人 COPD 患者に FF/UMEC/VI の 100/62.5/25 µg/日を投与したときの UMEC の AUC0-τ 及び Cmax (それぞれ 0.529 ng.h/mL 及び 0.0856 ng/mL)を基に算出(2.7.2.3.2.2.3.)。

b = イヌ 14 日間ブリッジング試験より(その後実施したより長期間の投与試験では同程度の曝露量においても観察されず)

c = 39 週間投与毒性試験における高用量(無毒性量)

d = 本試験における曝露量は予想曝露量を下回っていたため、曝露量比は Cmax を基に算出。

- = 該当せず　NA = 不適切(全身曝露量又は肺到達量との関連性が低いため)　NO = 観察されず

NR[tk] = TK データなし　NR = データなし

表 2.4.4-4　VI のラット、イヌ及びマウスを用いた反復投与毒性試験における主要所見及び動物／ヒト曝露量比

主要所見	ラット			イヌ			マウス		
	最小影響量 (µg/kg/日)	無影響量 (µg/kg/日)	動物/ヒト曝露量比 [b]	最小影響量 (µg/kg/日)	無影響量 (µg/kg/日)	動物/ヒト曝露量比 [b]	最小影響量 (µg/kg/日)	無影響量 (µg/kg/日)	動物/ヒト曝露量比 [b]
ラット 26 週間、イヌ 39 週間、マウス 13 週間投与毒性試験									
一般状態悪化	NO	NO^R	-	NO	NO^D	-	63600[a]	38200	1512
心臓／心血管系への影響 頻脈 乳頭筋線維化	NO	NO^R	-	 62.5 510	 9.55 62.5	 28^+ 85	NO	NO^M	-
上気道／鼻腔の刺激性変化 嗅上皮へのリンパ球浸潤	10253 NO	2674 NO^R	NA NA	9.55 62.5	<9.55 9.55	NA NA	1020 NO	58.6 NO^M	NA NA
体重増加亢進	57.7	<57.7	<13	62.5	9.55	<14	58.6	<58.6	<22
肝細胞淡明化	NO	NO^R	-	9.55	<9.55	<14	6490	1020[c]	214
摂餌量高値	57.7	<57.7	<13	NO	NO^D	-	NO	NO^M	-
胸腺の退縮／萎縮	NO	NO^R	-	510	62.5	85	NO	NO^M	-
卵巣嚢胞及び黄体数減少	537	57.7	13	NO	NO^D	-	NO	NO^M	-
乳腺腺房発達、線腫及び細胞異型	537	57.7	13	NO	NO^D	-	NO	NO^M	-
子宮筋肥大	NO	NO^R	-	NO	NO^D	-	1020	58.6	22
主要な長期反復投与試験で観察されなかった、又は短期反復投与試験でより低用量において観察された所見									
骨格筋筋線維の変性／炎症	6.29	<6.29	NC	NO	NO	-	NO	NO	-
胸腺退縮／萎縮	NO	NO	-	9.31	<9.31	<18	NO	NO	-
限局性肺出血	503	NI	-	NO	NO	-	NO	NO	-

用量は各試験の全投与期間を通しての推定用量(肺沈着率を 100%として算出)

a = 投与開始時の高用量は、投与 8 日に 38200 µg/kg/日に減量した。

b = 毒性試験における無影響量又は最小影響量投与時の曝露量及び、母集団薬物動態解析による日本人 COPD 患者に FF/UMEC/VI の 100/62.5/25 µg/日を投与したときの VI の AUC0-τ(0.389 ng.h/mL)を基に算出。ただし、＋は Cmax(0.0778 ng/mL)を基に算出(2.7.2.3.2.2.3.)。

c = 58.6 µg/kg/日群の 1 例のみ。

- = 該当せず　NA = 不適切(全身曝露量又は肺到達量との関連性が低いため)　NC = 算出せず(データ不十分のため)　NI = 特定できず(1 用量による試験のため)

NO^R = ラット 26 週間投与毒性試験の高用量(10253 µg/kg/日)でも認められず、そのときの曝露量は臨床用量投与の 1794 倍に相当。

NO^D = イヌ 39 週間投与毒性試験の高用量(510 µg/kg/日)でも認められず、そのときの曝露量は臨床用量投与時の 805 倍に相当。

NO^M = マウス 13 週間投与毒性試験の高用量(38200 µg/kg/日)でも認められず、そのときの曝露量は臨床用量投与時の 1512 倍に相当。

2.4.4.3. 遺伝毒性

FF、UMEC 又は VI の in vitro／in vivo 遺伝毒性試験の結果から、FF、UMEC 及び VI はいずれも遺伝毒性を示さないと考えられることから、FF/UMEC/VI を併用投与してもヒトにおいて遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられる。したがって、ICH M3(R2)ガイドラインに従い、FF/UMEC/VI 併用による遺伝毒性試験は実施していない。

最終原薬又は製剤中に変異原性が知られている、又はその可能性がある DNA 反応性不純物が存在する可能性について合成経路を基に評価した結果、毒性学的懸念の閾値を超えて存在する不純物は認められなかった（2.6.6.4.3.）。

2.4.4.4. がん原性

非臨床試験において FF 及び UMEC 吸入投与に関連した腫瘍の発現頻度の増加は認められていない。

VI のがん原性試験では、マウス及びラットの雌生殖器［ラット：卵巣間膜／卵巣周囲平滑筋の肥大／過形成（ときに平滑筋種を伴う）、マウス：卵巣管間質腺腫／過形成、性索間質腫瘍／過形成、子宮平滑筋肥大／過形成・平滑筋腫／平滑筋肉腫・嚢胞性子宮内膜過形成］及び下垂体（ラット：下垂体腺腫の発現頻度増加及び下垂体腫瘍による早期死亡率の増加）に増殖性変化が認められ、両動物種で卵巣嚢胞の発現頻度増加が認められた。これらの変化は β_2 刺激薬の投与によりげっ歯類で発現することが知られており、ヒトにおいて危惧されるものではないと考えられた。

以上より、FF/UMEC/VI を併用投与してもヒトにおいて発がん性を示す可能性は低いと考えられる。したがって、ICH M3(R2)ガイドラインに従い、FF/UMEC/VI 併用投与によるがん原性試験は実施していない。

2.4.4.5. 生殖発生毒性

各薬物を単独又は 2 薬物併用投与したときの生殖発生毒性に関する主要所見を以下に示す。

FF

FF の生殖発生毒性試験では、グルココルチコイドの全身曝露時に特徴的に認められる所見が観察された。ラットでは雄受胎能に影響はみられなかったが、雌では性周期延長が認められた。出生前・後発生及び母体機能に関する試験において出生児への影響はみられなかった。一般にグルココルチコイドは動物に対して催奇形性を示すことが知られているが、FF はラットにおいて胸骨不完全骨化の発現頻度の増加、ウサギで流産がみられたものの、催奇形性は認められなかった。

UMEC

UMEC はラット及びウサギの雌雄交尾／受胎能並びに胚・胎児生存性及び発生に影響を及ぼさなかった。ラットの出生前・後の発生及び母体機能に関する試験では、母体毒性（体重増加量及び摂餌量低値）がみられた母動物の出生児において軽度の体重低値（離乳前）を除き、出生前後の発生に影響は認められなかった。

VI

ラットの雌雄受胎能及び胎児発生に VI 投与による影響は認められなかったが、ウサギにおいて口蓋裂、眼瞼開存、胸骨分節癒合及び前頭骨骨化異常等のクラスエフェクトが観察されており、VI 皮下投与時の無毒性量は 30 μg/kg/日と推定された（このときの AUC0-t：22.4 ng.h/mL）。これらの変化は他の β_2 刺激薬においても観察されており、高用量曝露に関連した可能性が考えられる。出生前・後の発生及び母体機能に関する試験では、3000 及び 10000 μg/kg/日群の出生児において、離乳前後に体重減少がみられたが、その他の発育及び分化に関連する指標に悪影響は観察されなかった。

FF/VI

FF/VI のラットを用いた吸入投与による胚・胎児発生に関する試験において、併用投与による新たな影響は認められなかった。

UMEC/VI

UMEC/VI のウサギを用いた皮下投与による胚・胎児発生に関する試験において、併用投与による新たな影響は認められなかった。

以上のように、各薬物の生殖発生毒性は適切に評価されており、ヒトの生殖発生に対するリスクは特定されている。したがって、ICH M3(R2)ガイドラインに従い、FF/UMEC/VI 併用投与による生殖発生毒性試験は実施していない。

2.4.4.6. 局所刺激性

新たな試験は実施していない。

2.4.4.7. その他の毒性試験

免疫毒性

FF/UMEC/VI を併用投与したときの免疫毒性の可能性について、既存の非臨床及び臨床試験成績並びに各薬物の薬理作用を基に検討した。FF の投与によりグルココルチコイドに特徴的な免疫系への影響が認められたが、ICS は免疫抑制作用があり、既存感染症を増悪させる可能性があることが知られている。UMEC 及び VI については、非臨床及び臨床試験において投与に関連する免疫機能障害や明らかな免疫抑制を示す所見は認められていない。

以上より、ICS が免疫毒性を示す可能性があることは既に明らかにされており、FF/UMEC/VI 併用投与によるイヌ 13 週間投与試験においても免疫毒性を示唆する新たな所見はみられなかったことから、3 薬物を併用投与しても新たな免疫毒性リスクを示す可能性は低いと考えられる。したがって、3 薬物併用投与による免疫毒性試験は実施していない。

2.4.5. 総括及び結論

FF、UMEC 及び VI はそれぞれ ICS、LAMA 及び LABA であり、作用機序が異なる 2 薬剤を配合成分とする FF/VI 及び UMEC/VI が COPD 治療薬として臨床使用されている。COPD ガイドラインにおいて、LAMA/LABA 又は ICS/LABA によっても症状に対する効果が不十分な場合や増悪を繰り返す場合には ICS/LAMA/LABA へステップアップすることが推奨されており[GOLD, 2017]、FF/UMEC/VI の 3 剤併用は 2 剤併用よりも強力な気管支拡張作用又は抗炎症作用を示すと考えられ、COPD 患者への 1 日 1 回吸入投与により COPD の諸症状を緩解させることが期待される。

雌雄イヌに FF/UMEC/VI（60/75/15 μg/kg/日）併用及びそれぞれを単独（FF：60 μg/kg/日、UMEC：75 μg/kg/日、VI：15 μg/kg/日）で 13 週間吸入投与したとき、単独及び併用吸入投与のいずれでも FF、UMEC 又は VI の曝露量（Cmax 及び AUC）には、大きなばらつきが認められた。併用投与したとき、FF、UMEC 又は VI はいずれもそれぞれの曝露量に影響を及ぼさず、明らかな性差もみられなかった。UMEC は OAT3 の弱い基質であることが示されたが、UMEC は主に糞中に排泄されること、臨床での血漿中 UMEC 濃度は低いことから、臨床で OAT3 阻害薬と併用しても薬物相互作用を起こす可能性は極めて低いと考えられた。

これまでに FF、UMEC 及び VI の単独投与又は併用投与（FF/VI 及び UMEC/VI）による一連の毒性試験が実施されており、それらの試験成績は FF/VI 及び UMEC/VI の承認申請時に評価されている。今回の FF/UMEC/VI の申請に際して、FF/UMEC 及び FF/UMEC/VI のイヌ 13 週間吸入投与毒性試験を実施した。その結果、3 薬物併用投与により悪影響と判断される新たな所見は認められなかった。また、各薬物を単独投与したときと比較して、いくつかの所見でわずかに発現頻度／程度の増大がみられたが、いずれも明らかな増強は認められなかった。

FF、UMEC 又は VI の in vitro／in vivo 遺伝毒性試験の結果、いずれの薬物においても遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられた。また、FF 又は UMEC のマウス及びラットがん原性試験で投与に関連した腫瘍性変化はみられなかった。VI のマウス及びラットがん原性試験において雌生殖器及び下垂体に増殖性変化が認められたが、これらの所見は既に市販されている他の β_2 刺激薬をマウス又はラットに投与した際にもみられており、ヒトへの外挿性はないと考えられている。これらのことから、3 薬物を併用投与してもヒトにおいて発がん性は低いと考えられる。

生殖発生毒性試験において FF 及び UMEC ともに催奇形性を示さなかった。FF の投与によりラットで発育遅延、ウサギで流産がみられたが、そのときの曝露量は最大臨床用量を投与したときの曝露量を大きく上回るものであった。VI はラットにおいて催奇形性を示さなかったが、ウサギにおいて臨床曝露量を超える曝露で他の β_2 刺激薬でもみられるものと同様の変化が認められた。FF 及び VI は母体毒性を示すような高曝露条件下において胎児に対して影響を示す可能性があることから、妊婦に対しては潜在的な有益性が胎児への潜在的危険性を上回る場合にのみ、FF/UMEC/VI を使用するべきである。

以上より FF、UMEC 又は VI を単独投与したときの薬理、薬物動態及び毒性学的な影響は非臨床試験において十分に明らかにされており、ICH M3(R2)ガイダンスに従い、3 薬物併用

投与による反復投与毒性試験も実施されている。FF、UMEC 及び VI の単独又は併用投与したときに観察された毒性所見は、概ね各薬物の薬理作用又は刺激性に関連したものであり、ヒトでの FF/UMEC/VI の使用に対して重大な安全性の懸念を示唆する所見は認められなかった。

2.4.6. 参考文献

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2017.