

審議結果報告書

令和 2 年 11 月 6 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] テリルジー100エリプタ14吸入用、同100エリプタ30吸入用、
 テリルジー200エリプタ14吸入用、同200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/ピランテロールトリフェニル酢酸塩
[申 請 者 名] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申 請 年 月 日] 令和元年11月29日

[審 議 結 果]

令和 2 年 10 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、テリルジー200エリプタ 14 吸入用及び同 200 エリプタ 30 吸入用の承認申請並びにテリルジー100エリプタ 14 吸入用及び同 100 エリプタ 30 吸入用の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

テリルジー200 エリプタ 14 吸入用及び同 200 エリプタ 30 吸入用は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされ、テリルジー100 エリプタ 14 吸入用、同 100 エリプタ 30 吸入用、同 200 エリプタ 14 吸入用及び同 200 エリプタ 30 吸入用の再審査期間は残余期間（令和 7 年 3 月 25 日まで）とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和2年10月12日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] ①テリルジー100 エリプタ 14 吸入用、同 100 エリプタ 30 吸入用
②テリルジー200 エリプタ 14 吸入用、同 200 エリプタ 30 吸入用
- [一般名] フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物/ビランテロール
トリフェニル酢酸塩
- [申請者] グラクソ・スミスクライン株式会社
- [申請年月日] 令和元年11月29日
- [剤形・含量] 1 ブリスター中にフルチカゾンフランカルボン酸エステルを 100 µg 又は 200 µg、ウメクリジニウム臭化物を 74.2 µg (ウメクリジニウムとして 62.5 µg) 及びビランテロールトリフェニル酢酸塩を 40 µg (ビランテロールとして 25 µg) を含有する定量式吸入粉末製剤
- [申請区分] ①医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
②医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤
- [特記事項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の気管支喘息（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）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、本剤の使用実態下における安全性について、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

①気管支喘息（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）

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）

② 気管支喘息（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）

（下線部追加）

[用法及び用量]

① 〈気管支喘息〉

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、症状に応じてテリルジー200 エリプタ 1 吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 200 μg 、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。

〈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。

② 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、症状に応じてテリルジー200 エリプタ 1 吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 200 μg 、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。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和2年9月15日

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

申請品目

- [販売名] ①テリルジー100 エリプタ 14 吸入用、同 100 エリプタ 30 吸入用
②テリルジー200 エリプタ 14 吸入用、同 200 エリプタ 30 吸入用
- [一般名] フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩
- [申請者] グラクソ・スミスクライン株式会社
- [申請年月日] 令和元年11月29日
- [剤形・含量] 1 ブリスター中にフルチカゾンフランカルボン酸エステルを 100 µg 又は 200 µg、ウメクリジニウム臭化物を 74.2 µg (ウメクリジニウムとして 62.5 µg) 及びビランテロールトリフェニル酢酸塩を 40 µg (ビランテロールとして 25 µg) を含有する定量式吸入粉末製剤

[申請時の効能・効果]

- ① 気管支喘息 (吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β₂ 刺激剤の併用が必要な場合)
慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎・肺気腫) の諸症状の緩解 (吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β₂ 刺激剤の併用が必要な場合)
- ② 気管支喘息 (吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β₂ 刺激剤の併用が必要な場合)

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

- ① 〈気管支喘息〉
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、症状に応じてテリルジー200 エリプタ 1 吸入 (フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 200 µg、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。

〈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。

②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、症状に応じてテリルジー200 エリプタ 1 吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 200 µg、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。

（下線部追加）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	7
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	28
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	28
10. その他	28

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

テルルジー100 エリプタ 14 吸入用及び同 100 エリプタ 30 吸入用（以下、「FF100/UMEC/VI」）並びに同 200 エリプタ 14 吸入用及び同 200 エリプタ 30 吸入用（以下、「FF200/UMEC/VI」）は、英国 GlaxoSmithKline 社で開発された定量式吸入粉末剤であり、有効成分として吸入ステロイド薬（ICS）であるフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）、長時間作用性抗コリン薬（LAMA）であるウメクリジニウム臭化物（UMEC）及び長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）であるピランテロールトリフェニル酢酸塩（VI）を含有する。なお、本邦では本剤の有効成分を含む製剤 6 品目（FF100/UMEC/VI を含む）が、申請者を製造販売業者としてそれぞれ表 1 に示すとおり製造販売承認されている。

表 1 本剤の有効成分を含む製剤の本邦における承認状況

販売名	有効成分	剤形	適応疾患	承認時期
アラミスト点鼻液 27.5 μ g 56 噴霧用	FF	点鼻液	アレルギー性鼻炎	2009 年 4 月
レルベア 100 エリプタ 14 吸入用他	FF/VI	定量式吸入粉末剤	喘息 慢性閉塞性肺疾患（COPD）	2013 年 9 月 2016 年 12 月
アノーロエリプタ 7 吸入用他	UMEC/VI	定量式吸入粉末剤	COPD	2014 年 7 月
エンクラッセ 62.5 μ g エリプタ 7 吸入用他	UMEC	定量式吸入粉末剤	COPD	2015 年 3 月
アニューイティ 100 μ g エリプタ 30 吸入用他	FF	定量式吸入粉末剤	喘息	2017 年 3 月
テルルジー100 エリプタ 14 吸入用他	FF/UMEC/VI	定量式吸入粉末剤	COPD	2019 年 3 月

喘息は、気道の慢性炎症を本態とし、変動性を持った気道狭窄（喘鳴、呼吸困難）や咳等の臨床症状で特徴付けられる疾患である（JGL 2018）。喘息治療は、ICS による治療が基本とされ、重症度に応じて LABA、LAMA、ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン徐放製剤等を併用することが推奨されている（JGL 2018、GINA 2019）。

喘息治療において、ICS、LABA 及び LAMA の吸入剤の併用投与は臨床現場において汎用されており、これら 3 剤を単一吸入器で投与可能とすることは、服薬アドヒアランスや患者の利便性の向上に寄与すると考えられている。本剤は、「レルベア 100 エリプタ 14 吸入用他」と同量の ICS 及び LABA を含有し、かつ、同一の吸入器を用いていることから、ICS 及び LABA の種類並びに吸入方法を変えずに、喘息の治療ステップ（JGL 2018、GINA 2019）に従って ICS 及び LABA の併用に LAMA を追加した 3 剤を単一の吸入器で吸入可能な製剤として有用と考えられ、喘息に関する開発が進められた。なお、本邦では、ICS/LABA/LAMA の吸入配合剤としてモメタゾンフランカルボン酸エステル／インダカテロール酢酸塩／グリコピロニウム臭化物が喘息に係る効能・効果で 2020 年 6 月に承認されている。

本剤の喘息に対する臨床開発は、2012 年 4 月に開始され、米国では 2020 年 9 月に承認され、欧州では 2020 年 9 月現在審査中である。

本邦において、本剤の喘息に対する臨床開発は 2016 年 10 月より開始され、今般、日本を含む国際共同試験の成績等に基づき製造販売承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は、FF100/UMEC/VI の新効能及び新用量に係る申請並びに FF200/UMEC/VI の新医療用配合剤としての申請であり、FF200/UMEC/VI の品質に関する資料が提出されている。

2.1 原薬

原薬として、FF、UMEC 及び VI が使用されている。原薬はすべて FF100/UMEC/VI で使用されているものと同一であり、また、原薬 FF は「アラミスト点鼻液 27.5 μ g 56 噴霧用」等、原薬 UMEC は「アノ

「一口エリプタ7吸入用他」等、原薬VIは「レルベア100エリプタ14吸入用他」等の既承認品目と同一であることから、過去の承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、原薬であるFF、UMEC及びVIを配合した吸入粉末剤である。製剤に用いるマルチドーズタイプ定量式粉末吸入器（図1）は、既承認のFF100/UMEC/VI、「レルベア100エリプタ14吸入用他」等に用いられている吸入器と同一である。FF200/UMEC/VIは、吸入器に14個又は30個のブリスターを有する2本の両面アルミニウム製のブリスターストリップが組み込まれており、一方のブリスターストリップ（FFストリップ）には1ブリスター当たりFF 200 µgを含む混合粉末が、もう一方のブリスターストリップ（UMEC/VIストリップ）には1ブリスター当たりUMEC 74.2 µg（ウメクリジニウムとして62.5 µg）及びVI 40 µg（ビランテロールとして25 µg）を含む混合粉末がそれぞれ充てんされている。また、FFストリップには乳糖水和物が、UMEC/VIストリップには乳糖水和物及びステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。

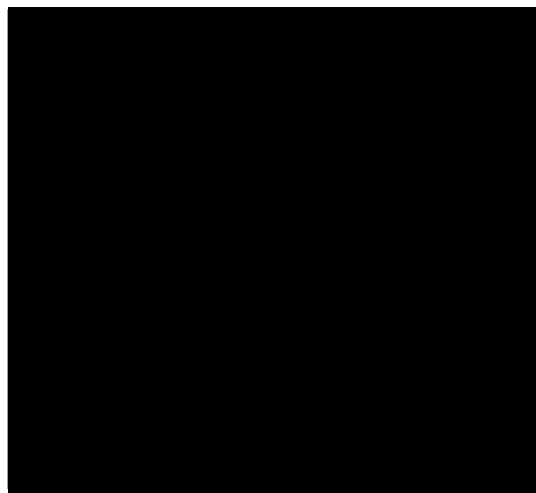


図1 吸入器の内部図

2.2.2 製造方法

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

また、FF100/UMEC/VIと同様に、クオリティ・バイ・デザインの手法を利用し、管理戦略の構築がなされている（平成31年2月13日付け審査報告書「レルジー100エリプタ14吸入用他」参照）。

2.2.3 製剤の管理

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

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表2のとおりであり、結果は安定であった。

表2 製剤の安定性試験

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

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

2.R 機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

FF、UMEC 及び VI 並びに FF/UMEC/VI の「非臨床薬物動態試験に関する資料」は、それぞれ「アラミスト点鼻液 27.5 µg 56 噴霧用」、「アノーロエリプタ 7 吸入用他」及び「レルベア 100 エリプタ 14 吸入用他」並びに FF100/UMEC/VI の承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

FF、UMEC 及び VI の「毒性試験に関する資料」は、それぞれ「アラミスト点鼻液 27.5 µg 56 噴霧用」、「アノーロエリプタ 7 吸入用他」及び「レルベア 100 エリプタ 14 吸入用他」の承認時に、各有効成分（FF、UMEC 及び VI）の併用投与時の毒性については FF100/UMEC/VI の承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

申請者は、FF200/UMEC/VI を喘息患者に吸入投与した際の安全性について、以下のように説明している。

FF、UMEC 及び VI を併用投与したイヌ 13 週間反復吸入投与毒性試験における FF/UMEC/VI の AUC_{0-t} (2.90、2.19 及び 10.6 ng · h/mL) は、日本人喘息患者に FF/UMEC/VI 200/62.5/25 µg を投与したときの FF/UMEC/VI の AUC_{0-24} (0.563、0.410 及び 0.217 ng · h/mL) と比較してそれぞれ 5.2、5.3 及び 49 倍であり、当該毒性試験において、併用投与に伴う明らかな毒性の増強及び新たな毒性が認められていないことから、FF200/UMEC/VI のヒトでの安全性上の懸念は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

FF、UMEC 及び VI の「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は、「エンクラッセ 62.5 µg エリプタ 7 吸入用他」及び FF100/UMEC/VI の承認時に評価済みであるとされ、新たな資料は提出されていない。血漿中 FF 濃度、UMEC 濃度及び VI 濃度は、高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（定量下限：いずれも 10 pg/mL）により測定された。

6.2 臨床薬理試験

参考資料として、母集団薬物動態解析等の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、FF、UMEC及びVIの投与量は、それぞれ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としての用量を記載する。

6.2.1 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5 : 2018N393131)

喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (205715 試験) ¹⁾ から得られた血漿中薬物濃度データ (FF: 1,891 例、4,018 測定点、UMEC: 1,258 例、2,695 測定点、VI: 1,891 例、4,032 測定点) を用いて、NONMEM (ver 7.4.3) により母集団薬物動態解析が実施された。

FFでは、1次吸収及び1次消失過程を有する2-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、見かけの全身クリアランスに対して体重が共変量²⁾として選択され、最終モデルとされた。UMECでは、1次消失過程を有するbolus投与の2-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、見かけの全身クリアランスに対してクレアチニンクリアランスが、中央コンパートメントの見かけの分布容積に対して体重が共変量²⁾として選択され、最終モデルとされた。VIでは、0次吸収及び1次消失過程を有する3-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、中央コンパートメントの見かけの分布容積に対して人種 (東アジア人グループ³⁾) が共変量²⁾として選択され、最終モデルとされた。

最終モデルにおける喘息患者の見かけの全身クリアランス及び中央コンパートメントの見かけの分布容積の推定値 [95%信頼区間] は、それぞれ、FFで169 [158, 181] L/h及び1.25 L (固定)、UMECで189 [176, 202] L/h及び2,644 [1,850, 3,790] L、VIで96.5 [90.9, 103] L/h及び545 [473, 626] Lであった。また、最終モデルにより推定した、国際共同第Ⅲ相試験 (205715 試験) に組み入れられた日本人及び外国人の喘息患者にFF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg又は200/62.5/25 µgを1日1回吸入投与したときのFF、UMEC及びVIの定常状態における全身曝露量は、表3のとおりであった。

表3 最終モデルにより推定した本剤投与時のFF、UMEC及びVIの定常状態における全身曝露量

		例数	C _{max} (pg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (pg・h/mL)	
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg	FF	日本人	36	14.3 [13.0, 15.7]	224 [204, 246]
		外国人	272	14.1 [13.5, 14.8]	225 [213, 237]
	UMEC	日本人	36	41.8 [36.9, 47.3]	379 [339, 424]
		外国人	272	34.8 [33.1, 36.7]	360 [345, 375]
	VI	日本人	36	150 [140, 162]	229 [202, 259]
		外国人	272	56.2 [53.7, 58.7]	271 [253, 290]
FF/UMEC/VI 200/62.5/25 µg	FF	日本人	38	34.4 [30.9, 38.2]	563 [492, 643]
		外国人	290	30.2 [28.5, 31.9]	496 [464, 531]
	UMEC	日本人	38	45.8 [40.1, 52.3]	410 [376, 448]
		外国人	288	35.3 [33.0, 37.8]	357 [342, 374]
	VI	日本人	38	149 [145, 154]	217 [200, 235]
		外国人	289	55.5 [53.0, 58.0]	291 [270, 313]

幾何平均値 [95%信頼区間]

6.R 機構における審査の概略

申請者は、本剤の薬物動態の民族差について、以下のとおり説明している。

- ¹⁾ 本試験の用法・用量は、FF/UMEC/VI 100/31.25/25 µg、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg、FF/VI 100/25 µg、FF/UMEC/VI 200/31.25/25 µg、FF/UMEC/VI 200/62.5/25 µg、FF/VI 200/25 µgの1日1回吸入投与であった
- ²⁾ 共変量として、年齢、体重、BMI、クレアチニンクリアランス、性別、人種、民族、投与群の効果 (FF/UMEC/VI vs. FF/VI)、喫煙状況、ベースライン値 (FEV₁、FVC、FEV₁/FVC比、ALT、AST、総ビリルビン値) が検討された
- ³⁾ 日本人、東アジア人及び東南アジア人 vs. その他の人種グループ

国際共同第Ⅲ相試験（205715 試験）データに基づく母集団薬物動態解析（6.2.1 参照）において、VIでは、中央コンパートメントの見かけの分布容積に対する共変量として人種が選択され、外国人と比較して日本人において定常状態における VI の C_{max} は 3 倍程度高かったが、 AUC_{0-24} はわずかに低かった。VI の母集団パラメータ推定値の差異については、過去に実施した喘息患者対象の FF/VI での母集団薬物動態解析でも同様の傾向が認められており、併合解析において心拍数、血清カリウム、血清グルコース、QTc 等の全身性薬力学指標と VI の曝露量の間には明らかな関連性は認められなかったこと（平成 25 年 8 月 13 日付け審査報告書「レルベア 100 エリプタ 14 吸入用他」参照）及び 205715 試験における全体集団と日本人部分集団の安全性に特段の差異は認められなかったことから、臨床的に意義のある差ではないと考える。また、FF 及び UMEC においても、推定された C_{max} 及び AUC_{0-24} は外国人と比べて日本人でやや高値を示したが、人種は薬物動態パラメータの有意な共変量ではなく、体重やクレアチニンクリアランスの違いを反映したものと考えられ、臨床的に意義のある差ではないと考える。

以上より、日本人と外国人の FF、UMEC 及び VI の薬物動態について、安全性に影響を及ぼす差異は認められていない。

機構は、以上の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 4 に示す 4 試験成績が提出された。

表 4 主な有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
海外	200699 試験	II	喘息素因を有する COPD 患者	①41 ②42 ③40 ④46 ⑤85 ⑥84	1 日 1 回吸入投与 ①FF 100 µg ②FF/UMEC 100/15.6 µg ③FF/UMEC 100/62.5 µg ④FF/UMEC 100/125 µg ⑤FF/UMEC 100/250 µg ⑥FF/VI 100/25 µg	有効性 安全性
海外	205832 試験	II	ICS でコントロール不十分な喘息患者	①144 ②145 ③145	1 日 1 回吸入投与 ①FF 100 µg+UMEC 31.25 µg ②FF 100 µg+UMEC 62.5 µg ③FF 100 µg+プラセボ	有効性 安全性
国際共同	205715 試験	III	中～高用量の ICS/LABA でコントロール不十分な喘息患者	①405 ②406 ③407 ④408 ⑤407 ⑥406	1 日 1 回吸入投与 ①FF/UMEC/VI 100/31.25/25 µg ②FF/UMEC/VI 200/31.25/25 µg ③FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg ④FF/UMEC/VI 200/62.5/25 µg ⑤FF/VI 100/25 µg ⑥FF/VI 200/25 µg	有効性 安全性
国内	207236 試験	III	中～高用量の ICS/LABA 又は ICS/LABA/LAMA で治療中の喘息患者	①47 ②9 ③55	1 日 1 回吸入投与 ①FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg ②FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg→200/62.5/25 µg ③FF/UMEC/VI 200/62.5/25 µg	安全性

7.1 第Ⅱ相試験

7.1.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-3：200699 試験〔2014年7月～2015年7月〕）

喘息素因を有する COPD 患者⁴⁾（目標例数 320 例〔FF/UMEC 100/15.6 群 40 例、FF/UMEC 100/62.5 群 40 例、FF/UMEC 100/125 群 40 例、FF/UMEC 100/250 群 80 例、FF/VI 100/25 群 80 例、FF 100 群 40 例〕）を対象に、FF と併用した際の UMEC の用量別の有効性及び安全性を検討するため、FF 単剤及び FF/VI を対照とする無作為化二重盲検並行群間比較試験がウクライナ、ルーマニア、ロシア等 7 の国又は地域で実施された。

本試験は、前観察期（4 週間）及び 3 つの治験薬投与期（治験薬投与期 A：4 週間、B：1 週間、C：1 週間）で構成され（図 2）、前観察期は非盲検下でフルチカゾンプロピオン酸エステル/サルメテロール配合剤 (FSC) を 1 日 2 回投与することとされた。治験薬投与期 A の用法・用量は、FF/UMEC 100/15.6 µg、100/62.5 µg、100/125 µg 若しくは 100/250 µg、若しくは FF/VI 100/25 µg、又は FF 100 µg を 1 日 1 回吸入投与することとされた。治験薬投与期 B では FF/UMEC 100/250 µg+VI 25 µg 又は FF/UMEC 100/250 µg+プラセボを 1 日 1 回吸入投与することとされた。治験薬投与期 C では、治験薬投与期 B で FF/UMEC 100/250 µg+プラセボが投与された被験者は、FF/UMEC 100/250 µg+プラセボ又は FF 100 µg+プラセボを 1 日 1 回吸入投与することとされ、治験薬投与期 B で FF/UMEC 100/250 µg+VI 25 µg が投与された被験者は、FF/UMEC 100/250 µg+VI 25 µg 又は FF/VI 100/25 µg+プラセボを 1 日 1 回吸入投与することとされた。

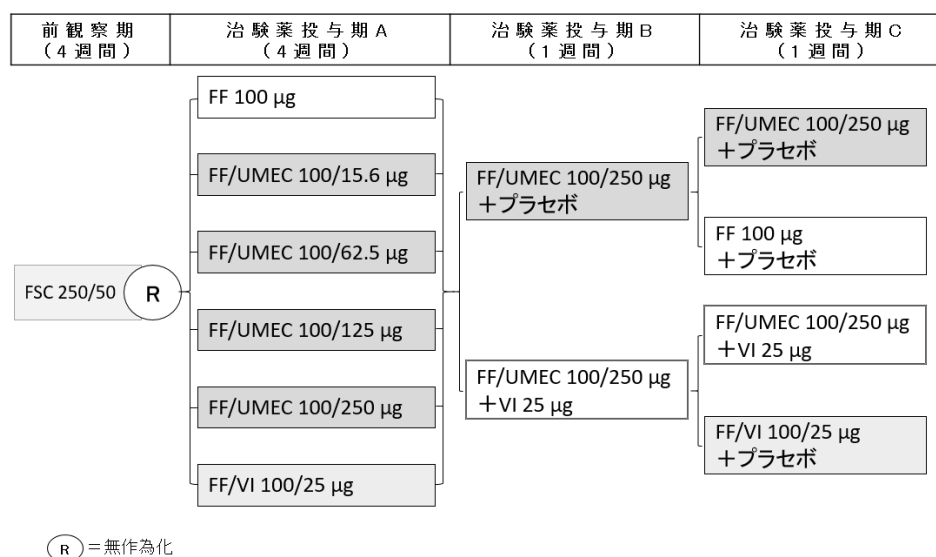


図 2 試験デザイン（海外第Ⅱ相試験〔200699 試験〕）

無作為化され治験薬を 1 回以上投与された 338 例（FF/UMEC 100/15.6 群 42 例、FF/UMEC 100/62.5 群 40 例、FF/UMEC 100/125 群 46 例、FF/UMEC 100/250 群 85 例、FF/VI 100/25 群 84 例及び FF 100 群 41 例）全例が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。治験薬

⁴⁾ 主な選択基準：前観察期開始時に①～④を満たす 18 歳以上の COPD 患者：①米国胸部学会及び欧州呼吸器学会で定めた基準に基づく COPD の診断を受けている、②12 週間前から ICS を含めた治療を受け、かつ 4 週間以上固定用量の ICS を単剤又は LABA、LAMA、ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン等との併用で投与している、③朝の気管支拡張薬投与後の FEV₁ の最良値が予測値の 50% 以上及び 80% 以下、かつ気管支拡張薬投与前後の FEV₁/FVC 比がいずれも 0.7 未満、④サルブタモールを 4 回吸入した 20～60 分後の FEV₁ に 12% 以上、かつ 200 mL 以上増加が認められる

投与期 A における中止例は、FF/UMEC 100/250 群 2.4% (2/85 例)、FF 100 群 4.9% (2/41 例) で認められ、中止理由は被験者の申し出 (FF/UMEC 100/250 群 2 例、FF 100 群 2 例) であった。治験薬投与期 B における中止例は、FF/UMEC 100/250+VI25 群 0.6% (1/163 例)、FF/UMEC 100/250+プラセボ群 1.8% (3/166 例) で認められ、中止理由は、有害事象 (FF/UMEC 100/250+プラセボ群 2 例)、医師の判断 (FF/UMEC 100/250+VI25 群 1 例、FF/UMEC 100/250+プラセボ群 1 例) であった。治験薬投与期 C の中止例は、FF/UMEC 100/250+VI25 群 1.3% (1/80 例) 及び FF 100+プラセボ群 1.3% (1/79 例) で認められ、中止理由は被験者の申し出 (FF 100+プラセボ群 1 例) 及び有害事象 (FF/UMEC 100/250+VI25 群 1 例) であった。

有効性の主要評価項目である治験薬投与期 A の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量は、表 5 のとおりであった。

表 5 FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量 (治験薬投与期 A、ITT 集団)

	FF/UMEC 100/15.6 群	FF/UMEC 100/62.5 群	FF/UMEC 100/125 群	FF/UMEC 100/250 群	FF/VI 100/25 群	FF 100 群
ベースライン	1.688±0.398 (42)	1.709±0.534 (40)	1.721±0.486 (46)	1.645±0.455 (85)	1.701±0.508 (84)	1.662±0.502 (41)
投与 4 週後	1.835±0.389 (42)	1.909±0.655 (39)	1.883±0.552 (44)	1.781±0.527 (81)	1.810±0.598 (83)	1.719±0.544 (39)
ベースラインからの変化量	0.146±0.233 (42)	0.193±0.219 (39)	0.175±0.248 (44)	0.143±0.315 (81)	0.121±0.278 (83)	0.047±0.300 (39)
FF 100 群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	0.103 [0.014, 0.193]	0.103 [0.014, 0.193]	0.103 [0.014, 0.193]	0.103 [0.014, 0.193]	0.073 [-0.027, 0.172]	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 用量反応関係に step モデルを仮定し、年齢、性別、ベースライン値、年間喫煙量 (10 パック未満/以上) 及び初めて吸入器による治療を受けた年齢 (30 歳未満/以上) を共変量とした非線形混合効果モデル

治験薬投与期 A における有害事象は、FF/UMEC 100/15.6 群 31.0% (13/42 例)、FF/UMEC 100/62.5 群 20.0% (8/40 例)、FF/UMEC 100/125 群 23.9% (11/46 例)、FF/UMEC 100/250 群 15.3% (13/85 例)、FF/VI 100/25 群 20.2% (17/84 例)、FF 100 群 31.7% (13/41 例) に認められ、主な事象は表 6 のとおりであった。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

中止に至った有害事象は、FF/UMEC 100/62.5 群 2.5% (1/40 例)、FF/UMEC 100/125 群 2.2% (1/46 例) に認められた。

副作用は、FF/UMEC 100/15.6 群 4.8% (2/42 例)、FF/UMEC 100/62.5 群 7.5% (3/40 例)、FF/UMEC 100/125 群 8.7% (4/46 例)、FF/UMEC 100/250 群 3.5% (3/85 例)、FF/VI 100/25 群 3.6% (3/84 例)、FF 100 群 9.8% (4/41 例) に認められた。

表 6 いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象 (治験薬投与期 A、安全性解析対象集団)

	FF/UMEC 100/15.6 群 (42 例)	FF/UMEC 100/62.5 群 (40 例)	FF/UMEC 100/125 群 (46 例)	FF/UMEC 100/250 群 (85 例)	FF/VI 100/25 群 (84 例)	FF 100 群 (41 例)
鼻咽頭炎	3 (7.1)	2 (5.0)	2 (4.3)	2 (2.4)	4 (4.8)	5 (12.2)
歯痛	3 (7.1)	1 (2.5)	0	0	0	0
頭痛	2 (4.8)	1 (2.5)	1 (2.2)	1 (1.2)	0	1 (2.4)
発声障害	0	1 (2.5)	3 (6.5)	0	0	1 (2.4)
発疹	0	0	2 (4.3)	0	0	0
咳嗽	0	0	1 (2.2)	0	2 (2.4)	2 (4.9)
ウイルス性気道感染	0	0	0	0	0	2 (4.9)

例数 (%)

治験薬投与期 B における有害事象は、FF/UMEC 100/250+VI 25 群 5.5% (9/163 例)、FF/UMEC 100/250+プラセボ群 9.0% (15/166 例) に認められ、主な事象は頭痛 (FF/UMEC 100/250+VI 25 群 2 例、FF/UMEC 100/250+プラセボ群 2 例)、鼻咽頭炎 (FF/UMEC 100/250+プラセボ群 2 例) であった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、FF/UMEC 100/250+プラセボ群 1 例 (高血圧クリーゼ) に認められた。

中止に至った有害事象は、FF/UMEC 100/250+プラセボ群 2 例に認められた。

副作用は、FF/UMEC 100/250+VI 25 群 2 例、FF/UMEC 100/250+プラセボ群 3 例に認められた。

治験薬投与期 C における有害事象は、FF/UMEC 100/250+VI 25 群 3.8% (3/80 例)、FF/UMEC 100/250+プラセボ群 2.4% (2/84 例)、FF/VI 100/25+プラセボ群 3.7% (3/82 例)、FF 100+プラセボ群 3.8% (3/79 例) に認められた。

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、FF/UMEC 100/250+VI 25 群 1 例、FF 100+プラセボ群 1 例に認められた。

7.1.2 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 205832 試験 [2017 年 1 月~2018 年 5 月])

ICS でコントロール不十分な喘息患者⁵⁾ (目標例数 384 例 [各群 128 例]) を対象に、UMEC の有効性及び安全性を評価するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、ロシア、ポーランド、米国等 5 の国又は地域で実施された。

用法・用量は、FF100 µg の併用下⁶⁾、UMEC 31.25 µg 若しくは 62.5 µg、又はプラセボを 1 日 1 回吸入投与することと設定され、投与期間は 24 週間とされた。

無作為化された⁷⁾434 例 (UMEC 31.25 群 144 例、UMEC 62.5 群 145 例、プラセボ群 145 例) のうち、治験薬未投与例⁸⁾13 例を除く 421 例 (UMEC 31.25 群 139 例、UMEC 62.5 群 139 例、プラセボ群 143 例) が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。中止例は、UMEC 31.25 群 6.5% (9/139 例)、UMEC 62.5 群 4.3% (6/139 例)、プラセボ群 4.2% (6/143 例) に認められ、主な中止理由は被験者の申し出 (UMEC 31.25 群 5 例、UMEC 62.5 群 5 例、プラセボ群 1 例)、効果不十分 (UMEC 31.25 群 1 例、プラセボ群 4 例) 等であった。

有効性の主要評価項目である投与 24 週後の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量は、表 7 のとおりであり、UMEC 62.5 群及び UMEC 31.25 群とプラセボ群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められた。

⁵⁾ 主な選択基準：プレスクリーニング時 (無作為化の 6 週間前まで) に①及び②を満たし、スクリーニング時 (無作為化の 2 週間前) に③～⑤を満たす 18 歳以上の喘息患者：①6 カ月以上前に米国立衛生研究所が定めた基準に基づく喘息の診断を受けている、②12 週間以上前から ICS (FP 100 µg/日又は相当量) による喘息の維持療法を受け、かつ直近 4 週間の喘息治療に変更がない、③ACQ-6 スコアが 0.75 点超である、④朝の気管支拡張薬投与前の FEV₁ が予測値の 90%以下、かつ朝の気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC の最良値が 0.7 以上、⑤サルブタモールを 4 回吸入した 20～60 分後の FEV₁ に 12%以上、かつ 200 mL 以上の増加が認められる

⁶⁾ 無作為化の 2 週間前から開始された

⁷⁾ 無作為化割付時の主な選択基準：①ACQ-6 スコアが 0.75 点超である、②朝の気管支拡張薬投与前の FEV₁ が予測値の 90%以下、③前観察期間に喘息治療を変更していない患者

⁸⁾ プレスクリーニング又はスクリーニング時に脱落と記録されたが、誤って無作為化された被験者

表7 投与24週後のFEV₁トラフ値のベースラインからの変化量 (ITT 集団)

	UMEC 31.25 群	UMEC 62.5 群	プラセボ群
ベースライン	2.243±0.720 (139)	2.222±0.593 (139)	2.159±0.681 (143)
投与24週後	2.540±0.882 (130)	2.537±0.759 (131)	2.298±0.750 (137)
ベースラインからの変化量	0.311±0.435 (130)	0.305±0.385 (131)	0.125±0.318 (137)
プラセボ群との差 ^{a)} [95%信頼区間]	0.176 [0.092, 0.260]	0.184 [0.101, 0.268]	
p 値 ^{a)b)}	<0.001	<0.001	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、年齢、性別、地域、ベースライン値、評価時点、評価時点とベースライン値の交互作用、投与群と評価時点の交互作用を共変量、無構造の共分散構造を仮定した MMRM

b) 有意水準両側 5%、事前規定した階層に基づくステップダウン検定手順に基づき仮説検定の多重性を調整

有害事象は、UMEC 31.25 群 52.5% (73/139 例)、UMEC 62.5 群 41.0% (57/139 例)、プラセボ群 45.5% (65/143 例) に認められ、主な有害事象は表 8 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、UMEC 31.25 群 2.9% (4/139 例、急性腎障害、心房細動、細菌性肺炎、肺塞栓症/肺梗塞/表在性血栓性静脈炎各 1 例)、UMEC 62.5 群 2.2% (3/139 例、喘息、憩室炎、アナフィラキシー反応各 1 例)、プラセボ群 3.5% (5/143 例、喘息、高血圧各 2 例、一過性脳虚血発作 1 例) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、UMEC 31.25 群 0.7% (1/139 例)、UMEC 62.5 群 0.7% (1/139 例)、プラセボ群 0.7% (1/143 例) に認められた。

副作用は、UMEC 31.25 群 4.3% (6/139 例)、UMEC 62.5 群 2.2% (3/139 例)、プラセボ群 2.8% (4/143 例) に認められた。

表8 いずれかの群で3%以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	UMEC 31.25 群 (139 例)	UMEC 62.5 群 (139 例)	プラセボ群 (143 例)
上咽頭炎	14 (10.1)	13 (9.4)	17 (11.9)
頭痛	9 (6.5)	12 (8.6)	11 (7.7)
上気道感染	8 (5.8)	6 (4.3)	3 (2.1)
ウイルス性気道感染	7 (5.0)	4 (2.9)	5 (3.5)
口腔咽頭痛	6 (4.3)	4 (2.9)	2 (1.4)
発声障害	6 (4.3)	0	2 (1.4)
関節痛	5 (3.6)	2 (1.4)	1 (0.7)
高血圧	4 (2.9)	1 (0.7)	5 (3.5)
背部痛	3 (2.2)	1 (0.7)	5 (3.5)
歯痛	1 (0.7)	5 (3.6)	4 (2.8)

例数 (%)

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 205715 試験 [2016 年 10 月~2019 年 2 月])

中~高用量の ICS/LABA でコントロール不十分な喘息患者⁹⁾ (目標例数 2,250 例 [各群 375 例]) を対象に、FF/UMEC/VI の有効性及び安全性を検討するため、FF/VI を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、日本、米国、ロシア等 15 の国又は地域で実施された。

⁹⁾ 主な選択基準: プレスクリーニング時 (無作為化の 5~7 週間前) に①及び②を満たし、スクリーニング時 (無作為化の 5 週間前) に③~⑥を満たす 18 歳以上の喘息患者: ①1 年以上前に米国立衛生研究所が定めた基準に基づく喘息の診断を受けている、②12 週間以上前から、ICS/LABA (ICS 用量として FP 250 µg/日超又は相当量) による喘息の維持療法を受け、かつ直近 6 週間の喘息治療に変更がない、③ACQ-6 スコアが 1.5 以上である、④直近の 1 年間に急性喘息症状が認められた、⑤朝の気管支拡張薬投与前の FEV₁ の最良値が予測値の 30%以上かつ 85%未満、⑥サルブタモールを 4 回吸入した 20~60 分後の FEV₁ に 12%以上かつ 200 mL 以上の増加が認められる

用法・用量は、FF/UMEC/VI 100/31.25/25 µg、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg、FF/UMEC/VI 200/31.25/25 µg、FF/UMEC/VI 200/62.5/25 µg、FF/VI 100/25 µg 又は FF/VI 200/25 µg を 1 日 1 回吸入投与とされ、投与期間は 24 週間（最長 52 週）と設定された。

無作為化された 2,439 例（FF/UMEC/VI 100/31.25/25 群 405 例、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群 407 例、FF/UMEC/VI 200/31.25/25 群 406 例、FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群 408 例、FF/VI 100/25 群 407 例及び FF/VI 200/25 群 406 例）のうち、治験薬が 1 回以上投与された 2,436 例（FF/UMEC/VI 100/31.25/25 群 405 例、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群 406 例、FF/UMEC/VI 200/31.25/25 群 404 例、FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群 408 例、FF/VI 100/25 群 407 例及び FF/VI 200/25 群 406 例）が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。中止例は、FF/UMEC/VI 100/31.25/25 群 7.7%（31/405 例）、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群 5.7%（23/406 例）、FF/UMEC/VI 200/31.25/25 群 5.7%（23/404 例）、FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群 5.9%（24/408 例）、FF/VI 100/25 群 8.1%（33/407 例）及び FF/VI 200/25 群 6.9%（28/406 例）に認められ、主な中止理由は、被験者の申し出（FF/UMEC/VI 100/31.25/25 群 13 例、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群 9 例、FF/UMEC/VI 200/31.25/25 群 13 例、FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群 14 例、FF/VI 100/25 群 14 例及び FF/VI 200/25 群 12 例）等であった。

ITT 集団のうち、日本人部分集団は 229 例（FF/UMEC/VI 100/31.25/25 群 38 例、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群 38 例、FF/UMEC/VI 200/31.25/25 群 38 例、FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群 39 例、FF/VI 100/25 群 38 例及び FF/VI 200/25 群 38 例）であり、そのうち投与 24 週後の来院を完了した被験者は FF/UMEC/VI 100/31.25/25 群 94.7%（36/38 例）、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群 97.4%（37/38 例）、FF/UMEC/VI 200/31.25/25 群 94.7%（36/38 例）、FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群 89.7%（35/39 例）、FF/VI 100/25 群 94.7%（36/38 例）及び FF/VI 200/25 群 97.4%（37/38 例）であった。

有効性の主要評価項目である投与 24 週後の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量の結果は表 9 のとおりであり、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群及び FF/VI 100/25 群間並びに FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群及び FF/VI 200/25 群間の各対比較において、統計学的に有意な差が認められた。また、日本人部分集団における成績は表 10 のとおりであった。

表9 投与24週後のFEV₁トラフ値のベースラインからの変化量 (ITT 集団、全体集団)

	FF/UMEC/VI 100/31.25/25 群	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群	FF/VI 100/25 群	FF/UMEC/VI 200/31.25/25 群	FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群	FF/VI 200/25 群
ベースライン	2.074±0.675 (405)	2.076±0.676 (406)	2.008±0.681 (405)	2.011±0.665 (404)	1.985±0.691 (408)	1.987±0.673 (406)
投与24週後	2.193±0.702 (381)	2.210±0.740 (390)	2.050±0.684 (381)	2.165±0.695 (384)	2.157±0.742 (391)	2.075±0.739 (385)
ベースラインからの 変化量	0.117±0.300 (381)	0.130±0.370 (390)	0.024±0.297 (379)	0.161±0.322 (384)	0.171±0.320 (391)	0.079±0.299 (385)
FF/VI 100/25 群との差 ^{a)} [95%信頼区間] p 値 ^{a)b)}		0.110 [0.066, 0.153] <0.001				
FF/VI 200/25 群との差 ^{a)} [95%信頼区間] p 値 ^{a)b)}					0.092 [0.049, 0.135] <0.001	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、年齢、性別、地域、ベースライン値、スクリーニング時のICS用量、評価時点、ベースライン値と評価時点の交互作用、投与群と評価時点の交互作用を共変量、無構造の共分散構造を仮定した MMRM

b) 有意水準両側 5%、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群及び FF/VI 100/25 群間並びに FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群及び FF/VI 200/25 群間の各対比較において共に統計学的に有意であった場合に UMEC 62.5 µg の有効性が示されたと判断する計画であった。なお、UMEC 31.25 µg の対比較は事前規定した階層に基づくステップダウン検定手順に基づき UMEC 62.5 µg に関する複数の副次評価項目の対比較で統計学的に有意であった場合に実施される計画であったが、結果として UMEC 62.5 µg に関する一部の副次評価項目で統計学的に有意ではなかったため、UMEC 31.25 µg の対比較について仮説検定の多重性を調整した検定はできなかった

表10 投与24週後のFEV₁トラフ値のベースラインからの変化量 (ITT 集団、日本人部分集団)

	FF/UMEC/VI 100/31.25/25 群	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群	FF/VI 100/25 群	FF/UMEC/VI 200/31.25/25 群	FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群	FF/VI 200/25 群
ベースライン	1.956±0.564 (38)	2.019±0.542 (38)	2.060±0.692 (38)	1.916±0.658 (38)	1.907±0.598 (39)	2.099±0.739 (38)
投与24週後	2.018±0.601 (36)	2.110±0.528 (38)	2.050±0.656 (37)	2.039±0.552 (38)	2.057±0.647 (39)	2.183±0.713 (37)
ベースラインからの 変化量	0.068±0.286 (36)	0.091±0.238 (38)	-0.032±0.290 (37)	0.123±0.288 (38)	0.151±0.269 (39)	0.064±0.184 (37)
FF/VI 100/25 群との差 ^{a)} [95%信頼区間]		0.105 [-0.005, 0.216]				
FF/VI 200/25 群との差 ^{a)} [95%信頼区間]					0.069 [-0.042, 0.179]	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、年齢、性別、ベースライン値、スクリーニング時のICS用量、評価時点、ベースライン値と評価時点の交互作用、投与群と評価時点の交互作用を共変量、無構造の共分散構造を仮定した MMRM

有害事象は、FF/UMEC/VI 100/31.25/25 群 57.3% (232/405 例)、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群 58.9% (239/406 例)、FF/UMEC/VI 200/31.25/25 群 57.7% (233/404 例)、FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群 53.2% (217/408 例)、FF/VI 100/25 群 63.4% (258/407 例) 及び FF/VI 200/25 群 51.7% (210/406 例) に認められ、主な事象は、表 11 のとおりであった。

死亡は、FF/UMEC/VI 100/31.25/25 群 2 例 (肺塞栓症及び肥大型心筋症各 1 例)、FF/VI 200/25 群 1 例 (循環虚脱) に認められ、FF/UMEC/VI 100/31.25/25 群の 1 例 (肺塞栓症) を除いて、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、FF/UMEC/VI 100/31.25/25 群 4.4% (18/405 例)、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群 5.7% (23/406 例)、FF/UMEC/VI 200/31.25/25 群 5.7% (23/404 例)、FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群 5.1% (21/408 例)、FF/VI 100/25 群 6.1% (25/407 例) 及び FF/VI 200/25 群 5.2% (21/406 例) に認められ、主な事象は、喘息 (FF/UMEC/VI 100/31.25/25 群 7 例、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群 7 例、FF/UMEC/VI 200/31.25/25 群 5 例、FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群 4 例、FF/VI 100/25 群 7 例、FF/VI 200/25 群 6 例)、肺炎 (FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群 3 例、FF/UMEC/VI 200/31.25/25 群 4 例、FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群 1 例、FF/VI 100/25 群 2 例、FF/VI 200/25 群 3 例) 等であった。

中止に至った有害事象は、FF/UMEC/VI 100/31.25/25 群 1.2% (5/405 例)、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群 1.7% (7/406 例)、FF/UMEC/VI 200/31.25/25 群 1.5% (6/404 例)、FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群 0.7% (3/408 例)、FF/VI 100/25 群 2.9% (12/407 例) 及び FF/VI 200/25 群 1.2% (5/406 例) に認められた。

副作用は、FF/UMEC/VI 100/31.25/25 群 4.0% (16/405 例)、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群 7.1% (29/406 例)、FF/UMEC/VI 200/31.25/25 群 5.0% (20/404 例)、FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群 4.7% (19/408 例)、FF/VI 100/25 群 5.2% (21/407 例) 及び FF/VI 200/25 群 4.2% (17/406 例) に認められた。

表 11 いずれかの群で3%以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	FF/UMEC/VI 100/31.25/25 群 (405 例)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群 (406 例)	FF/VI 100/25 群 (407 例)	FF/UMEC/VI 200/31.25/25 群 (404 例)	FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群 (408 例)	FF/VI 200/25 群 (406 例)
上咽頭炎	56 (13.8)	60 (14.8)	63 (15.5)	51 (12.6)	51 (12.5)	53 (13.1)
頭痛	31 (7.7)	36 (8.9)	30 (7.4)	27 (6.7)	19 (4.7)	23 (5.7)
上気道感染	24 (5.9)	15 (3.7)	21 (5.2)	15 (3.7)	19 (4.7)	13 (3.2)
気管支炎	18 (4.4)	15 (3.7)	14 (3.4)	17 (4.2)	22 (5.4)	19 (4.7)
ウイルス性気道感染	17 (4.2)	10 (2.5)	11 (2.7)	12 (3.0)	9 (2.2)	7 (1.7)
インフルエンザ	12 (3.0)	15 (3.7)	13 (3.2)	8 (2.0)	6 (1.5)	9 (2.2)
背部痛	12 (3.0)	13 (3.2)	16 (3.9)	14 (3.5)	9 (2.2)	6 (1.5)
咽頭炎	10 (2.5)	9 (2.2)	8 (2.0)	11 (2.7)	9 (2.2)	14 (3.4)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、FF/VI 100/25 群 63.2% (24/38 例)、FF/UMEC/VI 100/31.25/25 群 65.8% (25/38 例)、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群 57.9% (22/38 例)、FF/VI 200/25 群 42.1% (16/38 例)、FF/UMEC/VI 200/31.25/25 群 57.9% (22/38 例)、FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群 48.7% (19/39 例) に認められ、主な事象は表 12 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、FF/VI 100/25 群 2.6% (1/38 例、腭癌)、FF/UMEC/VI 100/31.25/25 群 7.9% (3/38 例、アナフィラキシー反応/喘息、喘息/細菌性肺炎、鎖骨骨折/肺挫傷/肋骨骨折各 1 例)、FF/UMEC/VI 200/31.25/25 群 2.6% (1/38 例、網膜剥離)、FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群 2.6% (1/39 例、歯周炎) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、FF/VI 100/25 群 2.6% (1/38 例) に認められた。

副作用は、FF/VI 100/25 群 2.6% (1/38 例)、FF/UMEC/VI 100/31.25/25 群 5.3% (2/38 例)、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群 5.3% (2/38 例)、FF/VI 200/25 群 7.9% (3/38 例)、FF/UMEC/VI 200/31.25/25 群 2.6% (1/38 例)、FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群 7.7% (3/39 例) に認められた。

表 12 いずれかの群で3%以上に発現した有害事象 (ITT 集団、日本人集団)

事象名	FF/UMEC/VI 100/31.25/25 群 (38 例)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群 (38 例)	FF/VI 100/25 群 (38 例)	FF/UMEC/VI 200/31.25/25 群 (38 例)	FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群 (39 例)	FF/VI 200/25 群 (38 例)
上咽頭炎	13 (34.2)	9 (23.7)	8 (21.1)	7 (18.4)	7 (17.9)	9 (23.7)
気管支炎	4 (10.5)	1 (2.6)	0	2 (5.3)	4 (10.3)	2 (5.3)
インフルエンザ	3 (7.9)	3 (7.9)	3 (7.9)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)
中耳炎	2 (5.3)	1 (2.6)	0	0	0	0
喘息	2 (5.3)	0	0	0	1 (2.6)	0
上気道感染	1 (2.6)	1 (2.6)	2 (5.3)	0	0	1 (2.6)
背部痛	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.6)	0	0	2 (5.3)
膀胱炎	1 (2.6)	1 (2.6)	0	2 (5.3)	1 (2.6)	3 (7.9)
咽頭炎	0	1 (2.6)	2 (5.3)	2 (5.3)	1 (2.6)	2 (5.3)
上腹部痛	0	0	2 (5.3)	0	0	0
浮動性めまい	0	0	1 (2.6)	2 (5.3)	0	0
口内炎	0	0	1 (2.6)	0	2 (5.1)	0

例数 (%)

7.2.2 国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2 : 207236 試験 [2017 年 6 月~2019 年 6 月])

中~高用量の ICS/LABA 又は ICS/LABA/LAMA で治療中の喘息患者¹⁰⁾ (目標例数 110 例) を対象に、FF/UMEC/VI の長期投与時における安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、前観察期に使用していた喘息治療薬及び喘息症状のコントロールの状況¹¹⁾により、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg 又は FF/UMEC/VI 200/62.5/25 µg を 1 日 1 回吸入投与することと設定され、投与期間は 52 週間と設定された。なお、投与 24 週後に被験者の ACQ-7 スコアが 0.75 超の場合、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg から FF/UMEC/VI 200/62.5/25 µg に切替え可能とされた (FF/UMEC/VI 100/62.5/25→200/62.5/25 群)。

治験薬が投与された 111 例 (FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群 47 例、FF/UMEC/VI 100/62.5/25→200/62.5/25 群 9 例、FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群 55 例) が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。中止例は、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群 2.1% (1/47 例)、FF/UMEC/VI 100/62.5/25→200/62.5/25 群 11.1% (1/9 例)、FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群 7.3% (4/55 例) に認められ、主な中止理由は被験者の申し出 (FF/UMEC/VI 100/62.5/25→200/62.5/25 群 1 例、FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群 2 例) 等であった。

有害事象は、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群 63.8% (30/47 例)、FF/UMEC/VI 100/62.5/25→200/62.5/25 群 77.8% (7/9 例)、FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群 72.7% (40/55 例) に認められ、主な事象は表 13 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群 2.1% (1/47 例、虫垂炎)、FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群 3.6% (2/55 例、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、自然気胸各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

¹⁰⁾ 主な選択基準：①1 年以上前に米国立衛生研究所の定義により喘息と診断され、②前観察期直前の 4 週間、一定量の吸入用喘息治療薬の投与を行い、治療薬の種類及び喘息症状のコントロール状況が以下の a) ~c) に該当する、18 歳以上の喘息患者

a) ICS (中~高用量) + LABA 投与で ACQ-6 スコア 0.75 超、b) ICS (中~高用量) + LABA + LAMA 投与で ACQ-6 スコア 0.75 以下、c) ICS (中用量) + LABA + LAMA で ACQ-6 スコア 0.75 超

¹¹⁾ 前観察期に a) ICS (中用量) + LABA 投与で ACQ-7 スコアが 0.75 超、又は b) ICS (中用量) + LABA + LAMA 投与で ACQ-7 スコアが 0.75 以下の場合、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg を 1 日 1 回吸入投与、c) ICS (高用量) + LABA 投与で ACQ-7 スコアが 0.75 超、d) ICS (中用量) + LABA + LAMA 投与で ACQ-7 スコアが 0.75 超、又は e) ICS (高用量) + LABA + LAMA 投与で ACQ-7 スコアが 0.75 以下の場合、FF/UMEC/VI 200/62.5/25 µg を 1 日 1 回吸入投与とされた

中止に至った有害事象は、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群 2.1% (1/47 例)、FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群 1.8% (1/55 例) 認められた。

副作用は、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群 12.8% (6/47 例)、FF/UMEC/VI 100/62.5/25→200/62.5/25 群 22.2% (2/9 例)、FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群 14.5% (8/55 例) に認められた。

表 13 いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群 (47 例)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25→ 200/62.5/25 群 (9 例)	FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群 (55 例)	事象名	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群 (47 例)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25→ 200/62.5/25 群 (9 例)	FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群 (55 例)
上咽頭炎	13 (27.7)	2 (22.2)	18 (32.7)	季節性アレルギー	2 (4.3)	0	1 (1.8)
咽頭炎	5 (10.6)	2 (22.2)	4 (7.3)	靱帯捻挫	2 (4.3)	0	0
気管支炎	4 (8.5)	2 (22.2)	4 (7.3)	湿疹	1 (2.1)	1 (11.1)	5 (9.1)
味覚異常	3 (6.4)	2 (22.2)	6 (10.9)	急性副鼻腔炎	1 (2.1)	1 (11.1)	2 (3.6)
インフルエンザ	3 (6.4)	1 (11.1)	5 (9.1)	ALT 増加	0	0	2 (3.6)
胃腸炎	2 (4.3)	1 (11.1)	2 (3.6)	咳嗽	0	0	2 (3.6)
発声障害	2 (4.3)	0	3 (5.5)	膀胱炎	0	0	2 (3.6)
鼻炎	2 (4.3)	0	3 (5.5)	下痢	0	0	2 (3.6)
アレルギー性鼻炎	2 (4.3)	0	3 (5.5)	胃食道逆流性疾患	0	0	2 (3.6)
頭痛	2 (4.3)	0	2 (3.6)	歯肉炎	0	0	2 (3.6)
中耳炎	2 (4.3)	0	2 (3.6)	熱射病	0	0	2 (3.6)
扁桃炎	2 (4.3)	0	2 (3.6)	歯痛	0	0	2 (3.6)
背部痛	2 (4.3)	0	1 (1.8)	蕁麻疹	0	0	2 (3.6)
悪心	2 (4.3)	0	1 (1.8)	上腹部痛	0	0	2 (3.6)

例数 (%)

有効性の評価項目である、投与 24 週後の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群、FF/UMEC/VI 100/62.5/25→200/62.5/25 群及び FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群でそれぞれ 0.258±0.308 L (46 例)、-0.094±0.313 L (9 例) 及び 0.130±0.267 L (52 例)、投与 52 週後の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群、FF/UMEC/VI 100/62.5/25→200/62.5/25 群及び FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群でそれぞれ 0.202±0.341 L (46 例)、0.117±0.244 L (8 例) 及び 0.139±0.254 L (51 例) であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、本剤の開発計画について、以下のように説明している。

気管支喘息の治療は ICS による治療が基本であり、喘息のコントロール状態に基づいて、ICS の用量変更や LABA、LAMA、ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン徐放製剤等のその他の長期管理薬の併用を選択することとされている (JGL 2018、GINA 2019)。

喘息治療において、ICS、LABA 及び LAMA の吸入剤の併用投与は臨床現場において汎用されていることから、本剤は、FF、UMEC 及び VI の 3 剤の併用が必要な患者におけるアドヒアランスや利便性の向上等を目的に FF/UMEC/VI の 3 剤を単一の吸入器で投与可能な薬剤として開発することとした。また、ICS と LABA の併用でコントロール不十分な喘息患者に対しては LAMA の追加投与が選択肢の一つとされていることから、第Ⅲ相試験は中～高用量 ICS と LABA の併用でコントロール不十分な喘息患者を対象に、FF/VI を対照薬として、FF/VI に対する UMEC の上乗せ効果を検討することとした。

● 第Ⅲ相試験における用法・用量の設定について

第Ⅲ相試験で検討する FF 及び VI の用法・用量は、喘息治療薬として国内外で既承認である FF/VI 2 剤配合剤（レルベア 100 エリプタ 14 吸入用他）及び FF 単剤（アニュイティ 100 µg エリプタ 30 吸入用他）における各成分の 1 日用量（FF 100 又は 200 µg、VI 25 µg）に基づき設定した。

また、第Ⅲ相試験で検討する UMEC の用法・用量は、以下の臨床試験成績等を踏まえて 31.25 µg 又は 62.5 µg を 1 日 1 回吸入投与することと設定した。

- 喘息素因を有する COPD 患者における UMEC（15.6 µg、62.5 µg、125 µg 及び 250 µg）の用量反応性を検討することを目的として実施済みであった、海外第Ⅱ相試験（200699 試験）の主要評価項目（投与 4 週間後における FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量）について、事後的に主診断が喘息である被験者の部分集団解析を行った結果、FF/UMEC 100/62.5 群において最も変化量が大きく、UMEC の用量を 125 µg 及び 250 µg に増量しても効果増強は認められなかった（表 14）。また、安全性については、UMEC の配合用量の違いによる差異は認められなかった（7.1.1 参照）。

表 14 投与 4 週間後の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量（200699 試験、主診断が喘息である集団、事後解析）

	FF/UMEC 100/15.6 群	FF/UMEC 100/62.5 群	FF/UMEC 100/125 群	FF/UMEC 100/250 群	FF/VI 100/25 群	FF 100 群
ベースライン値	1.800±0.391 (22)	1.908±0.558 (22)	1.856±0.481 (25)	1.740±0.456 (47)	1.791±0.525 (42)	1.736±0.556 (25)
投与 4 週間後	1.961±0.385 (22)	2.148±0.677 (21)	2.021±0.504 (23)	1.889±0.561 (45)	1.960±0.646 (41)	1.833±0.615 (24)
ベースラインからの 変化量	0.162±0.187 (22)	0.218±0.211 (21)	0.179±0.177 (23)	0.153±0.383 (45)	0.190±0.290 (41)	0.080±0.293 (24)
FF 100 群との差 [95%信頼区間]	0.067 [-0.099, 0.232]	0.136 [-0.032, 0.304]	0.096 [-0.067, 0.259]	0.051 [-0.091, 0.193]	0.101 [-0.044, 0.245]	

平均値±標準偏差（例数）

- 200699 試験で検討した用量では UMEC の至適用量は 62.5 µg と考えられたものの、200699 試験で検討していない UMEC 31.25 µg も配合用量として適当である可能性があることから、第Ⅱ相試験（205832 試験）及び第Ⅲ相試験（205715 試験）において検討することとした。

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（205715 試験）の成績を中心に構築された臨床データパッケージにより、本剤の喘息患者に対する有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

7.R.2 有効性について

申請者は、本剤の有効性について以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験（205715 試験）及び国内長期投与試験（207236 試験）における以下の試験成績等から、喘息患者における本剤の有効性及び FF/VI に対する UMEC 62.5 µg の上乗せ効果は示されていると考える。なお、FF/VI に対する UMEC 31.25 µg の上乗せ効果については、205715 試験の一部の副次評価項目において、UMEC 62.5 µg を配合する FF/UMEC/VI 群が FF/VI 群に対して統計学的に有意ではなかったため、UMEC 31.25 µg を配合する FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群との対比較について仮説検定の多重性を調整した下での検定はできなかった（表 9 脚注 b）参照）。

- 205715 試験において、主要評価項目である投与 24 週間後の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量は表 9 のとおりであり、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群及び FF/VI 100/25 群間並びに FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群及び FF/VI 200/25 群間の各対比較において統計学的に有意な差が認められ、FF/VI

100/25 投与に対する FF/UMEC/VI 100/62.5/25 投与の優越性及び FF/VI 200/25 投与に対する FF/UMEC/VI 200/62.5/25 投与の優越性がそれぞれ検証された（7.2.1 参照）。

- 205715 試験における中等度及び重度の喘息増悪の年間発現率、呼吸機能、喘息症状、QOL に関する副次評価項目の結果は表 15 のとおりであり、FF の配合用量が 100 µg 及び 200 µg のそれぞれの投与群において、FF/UMEC/VI 群で FF/VI 群を概ね上回る改善傾向が認められた。

表 15 喘息増悪・呼吸機能・喘息症状・QOL に関する評価指標（205715 試験、ITT 集団）

評価指標	FF/UMEC/VI 100/31.25/25 群	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群	FF/VI 100/25 群	FF/UMEC/VI 200/31.25/25 群	FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群	FF/VI 200/25 群
中等度及び重度の 喘息増悪年間発現率 ^{a)} (回/年) [95%信頼区間]	0.76 [0.64, 0.92] (405)	0.68 [0.56, 0.82] (406)	0.87 [0.73, 1.04] (407)	0.61 [0.50, 0.74] (404)	0.55 [0.45, 0.67] (408)	0.57 [0.47, 0.69] (406)
治験薬投与 3 時間後の FEV ₁ (L) ^{b)c)}	0.220 [0.189, 0.251] (375)	0.243 [0.212, 0.274] (379)	0.132 [0.100, 0.163] (369)	0.256 [0.225, 0.288] (371)	0.286 [0.255, 0.317] (378)	0.168 [0.137, 0.199] (377)
SGRQ ^{b)d)}	-9.95 [-11.32, -8.57] (373)	-11.07 [-12.42, -9.72] (389)	-11.17 [-12.54, -9.81] (382)	-10.63 [-11.99, -9.26] (380)	-12.30 [-13.66, -10.95] (388)	-11.60 [-12.96, -10.24] (384)
ACQ-7 ^{b)d)}	-0.684 [-0.751, -0.617] (370)	-0.754 [-0.820, -0.689] (385)	-0.638 [-0.705, -0.571] (371)	-0.785 [-0.851, -0.718] (376)	-0.779 [-0.846, -0.713] (376)	-0.717 [-0.784, -0.651] (374)
E-RS ^{e)}	-2.48 [-2.84, -2.12] (353)	-2.75 [-3.11, -2.39] (355)	-2.35 [-2.72, -1.99] (350)	-2.73 [-3.09, -2.37] (341)	-3.04 [-3.39, -2.68] (357)	-2.59 [-2.95, -2.23] (353)

最小二乗平均 [95%信頼区間] (例数)

- 投与 52 週間の増悪発現率。投与群、年齢、性別、地域、スクリーニング時の ICS 用量、前年の重度の喘息増悪回数（0 回、1 回、2 回以上）を共変量、観察期間の対数変換値をオフセット変数とした負の二項回帰モデル
- 投与 24 週後のベースラインからの変化量
- 投与群、年齢、性別、地域、ベースライン値、スクリーニング時の ICS 用量を共変量とした共分散分析モデル
- 投与群、年齢、性別、地域、ベースライン値、評価時点、スクリーニング時の ICS 用量、ベースライン値と評価時点の交互作用、投与群と評価時点の交互作用を共変量、無構造の共分散構造を仮定した MMRM
- 投与 21~24 週の平均。投与群、年齢、性別、地域、ベースライン値、スクリーニング時の ICS 用量、評価期間（4 週ごと）、ベースライン値と評価期間（4 週ごと）の交互作用、投与群と評価期間（4 週ごと）の交互作用を共変量、無構造の共分散構造を仮定した MMRM

- 205715 試験の主要評価項目である投与 24 週後における FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量において、日本人部分集団でも全体集団と同様の傾向が認められ（表 9 及び表 10）、例数が限られるため全体集団との比較には限界があるものの、副次評価項目においても概ね類似する傾向が示されており、日本人喘息患者における本剤の有効性が示唆されている（表 16）。

表 16 喘息増悪・呼吸機能・喘息症状・QOLに関する評価指標 (205715 試験、ITT 集団、日本人部分集団)

評価指標	FF/UMEC/VI	FF/UMEC/VI	FF/VI	FF/UMEC/VI	FF/UMEC/VI	FF/VI
	100/31.25/25 群	100/62.5/25 群	100/25 群	200/31.25/25 群	200/62.5/25 群	200/25 群
中等度及び重度の喘息増悪年間発現率 ^{a)} (回/年) [95%信頼区間]	1.05 [0.56, 1.96] (38)	0.41 [0.19, 0.89] (38)	0.54 [0.26, 1.14] (38)	0.21 [0.08, 0.59] (38)	0.41 [0.19, 0.89] (39)	0.32 [0.13, 0.81] (38)
治験薬投与3時間後のFEV ₁ (L) ^{b)c)}	0.092 [0.010, 0.175] (37)	0.167 [0.086, 0.248] (38)	0.055 [-0.028, 0.137] (37)	0.158 [0.076, 0.240] (37)	0.236 [0.155, 0.318] (38)	0.143 [0.060, 0.227] (36)
SGRQ ^{b)d)}	-10.59 [-15.12, -6.06] (36)	-12.56 [-16.97, -8.14] (38)	-11.07 [-15.55, -6.59] (37)	-11.60 [-16.04, -7.17] (38)	-12.83 [-17.20, -8.46] (39)	-16.44 [-20.84, -12.03] (38)
ACQ-7 ^{b)d)}	-0.432 [-0.645, -0.219] (36)	-0.581 [-0.789, -0.373] (38)	-0.514 [-0.724, -0.304] (37)	-0.627 [-0.835, -0.420] (38)	-0.830 [-1.035, -0.624] (39)	-0.730 [-0.943, -0.517] (36)
E-RS ^{e)}	-1.35 [-2.49, -0.20] (36)	-2.81 [-3.96, -1.67] (35)	-1.77 [-2.93, -0.62] (35)	-2.65 [-3.79, -1.51] (33)	-3.54 [-4.67, -2.40] (36)	-3.01 [-4.14, -1.87] (37)

最小二乗平均 [95%信頼区間] (例数)

- a) 投与 52 週間の増悪発現率。投与群、年齢、性別、スクリーニング時の ICS 用量、前年の重度の喘息増悪回数 (0 回、1 回、2 回以上) を共変量、観察期間の対数変換値をオフセット変数とした負の二項回帰モデル
- b) 投与 24 週後のベースラインからの変化量
- c) 投与群、年齢、性別、ベースライン値、スクリーニング時の ICS 用量を共変量とした共分散分析モデル
- d) 投与群、年齢、性別、ベースライン値、評価時期、スクリーニング時の ICS 用量、ベースライン値と評価時点の交互作用、投与群と評価時点の交互作用を共変量、無構造の共分散構造を仮定した MMRM
- e) 投与 21~24 週の平均。投与群、年齢、性別、ベースライン値、スクリーニング時の ICS 用量、評価期間 (4 週ごと)、ベースライン値と評価期間 (4 週ごと) の交互作用、投与群と評価期間 (4 週ごと) の交互作用を共変量、無構造の共分散構造を仮定した MMRM

- 205715 試験において、主要評価項目に関する背景因子別の部分集団解析は表 17 のとおりであり、いずれの部分集団においても FF/UMEC/VI 群が FF/VI 群を上回る傾向が認められた。

表 17 背景因子別の投与 24 週後における FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量に関する群間差^{a)} (205715 試験、ITT 集団)

背景因子	群間差 ^{a)}	
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群-FF/VI 100/25 群	FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群-FF/VI 200/25 群
年齢	65 歳未満	0.109 [0.060, 0.159] (317/298)
	65 歳以上	0.097 [-0.003, 0.196] (73/81)
性別	男性	0.186 [0.116, 0.255] (151/150)
	女性	0.061 [0.005, 0.116] (239/229)
BMI	25 kg/m ² 未満	0.175 [0.090, 0.260] (107/95)
	25 kg/m ² 以上	0.086 [0.036, 0.136] (283/284)
スクリーニング時の ICS 用量	中用量	0.099 [0.046, 0.152] (264/252)
	高用量	0.131 [0.056, 0.206] (126/127)
心血管系疾患の既往/リスク因子	あり	0.108 [0.046, 0.169] (190/191)
	なし	0.112 [0.051, 0.173] (200/188)

最小二乗平均 [95%信頼区間] (FF/UMEC/VI 群の例数/FF/VI 群の例数)

- a) 投与群、年齢、性別、地域、ベースライン値、スクリーニング時の ICS 用量、評価時点、ベースライン値と評価時点の交互作用、投与群と評価時点の交互作用、部分集団の背景因子 (年齢、性別、スクリーニング時の ICS 用量が部分集団の背景因子の場合以外)、背景因子と評価時点の交互作用、背景因子と投与群の交互作用、背景因子と評価時点と投与群の交互作用を共変量、無構造の共分散構造を仮定した MMRM

- 207236 試験において、有効性の評価項目である投与 24 週後の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群、FF/UMEC/VI 100/62.5/25→200/62.5/25 群及び FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群でそれぞれ 0.258±0.308 L (46 例)、-0.094±0.313 L (9 例) 及び 0.130±0.267 L (52 例)、投与 52 週後の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群、FF/UMEC/VI 100/62.5/25→200/62.5/25 群及び FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群でそれぞれ 0.202±0.341 L (46 例)、0.117±0.244 L (8 例) 及び 0.139±0.254 L (51 例) であり、投与 52 週まで FEV₁ トラフ値の改善が維持された。また、その他の喘息症状及び QOL の改善も治験薬投与期間を通じて維持された。

機構は、以下のように考える。

205715 試験の主要評価項目である投与 24 週後における FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量について、FF の配合用量が 100 µg 及び 200 µg の各 FF/VI 群に対して UMEC を 62.5 µg 配合する FF/UMEC/VI 群の優越性が示され、副次評価項目についても、FF の配合用量が 100 µg 及び 200 µg の各 FF/VI 群と比較し UMEC を 62.5 µg 配合する FF/UMEC/VI 群で有効性が上回る傾向が示されていること等から、喘息患者における FF/VI に対する UMEC 62.5 µg の上乗せ効果については示されている。また、205715 試験の日本人部分集団においても全体集団と概ね類似する傾向が示され、207236 試験で投与 52 週まで有効性が維持されたこと等から、日本人喘息患者における本剤の有効性は期待できる。

以上の機構の判断については専門協議で議論したい。

7.R.3 安全性について

申請者は、喘息患者における本剤の安全性について以下のように説明している。

喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（205715 試験）における有害事象の概略及び注目すべき有害事象の発現状況は表 18 のとおりであり、既承認の FF/VI 100/25 群及び FF/VI 200/25 群の安全性プロファイルと比較して、新たな安全性上の懸念は示唆されなかった。また、FF100/UMEC/VI の初回承認時における COPD 患者の安全性プロファイルと比較して、喘息患者において新たな安全性上の懸念は認められていない（平成 31 年 2 月 13 日審査報告書「テリルジー100 エリプタ 14 吸入用他」参照）。なお、最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER：調査単位期間 2019 年 3 月 18 日～2020 年 3 月 17 日）において、COPD 患者で新たな安全性上の懸念は認められていない。

表 18 安全性の概要 (205715 試験、安全性解析対象集団)

	FF/UMEC/VI 100/31.25/25 群 (405 例)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群 (406 例)	FF/VI 100/25 群 (407 例)	FF/UMEC/VI 200/31.25/25 群 (404 例)	FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群 (408 例)	FF/VI 200/25 群 (406 例)
総曝露期間 (人・年)	252.1	252.7	248.0	250.3	253.8	250.3
有害事象の概略						
有害事象	232 (57.3) 2,292.5	239 (58.9) 2,433.9	258 (63.4) 2,511.8	233 (57.7) 2,484.7	217 (53.2) 2,052.8	210 (51.7) 2,312.8
死亡	2 (0.5) 7.9	0	0	0	0	1 (0.2) 4.0
重篤な有害事象	18 (4.4) 99.2	23 (5.7) 110.8	25 (6.1) 112.9	23 (5.7) 103.9	21 (5.1) 98.5	21 (5.2) 91.9
中止に至った有害事象	5 (1.2) 19.8	7 (1.7) 51.4	11 (2.7) 44.3	6 (1.5) 24.0	3 (0.7) 19.7	5 (1.2) 32.0
副作用	16 (4.0) 75.4	29 (7.1) 158.3	21 (5.2) 104.8	20 (5.0) 91.9	19 (4.7) 86.7	17 (4.2) 91.9
注目すべき有害事象						
ICS 関連						
副腎抑制	0	0	0	0	0	0
骨障害 ^{a)}	5 (1.2) 23.8	3 (0.7) 11.9	5 (1.2) 20.2	1 (0.2) 8.0	4 (1.0) 15.8	2 (0.5) 8.0
感染性肺炎 (SMQ)	4 (1.0) 15.9	5 (1.2) 19.8	7 (1.7) 28.2	9 (2.2) 36.0	4 (1.0) 15.8	7 (1.7) 28.0
下気道感染 ^{b)}	23 (5.7) 111.1	24 (5.9) 106.9	20 (4.9) 88.7	26 (6.4) 123.8	23 (5.6) 98.5	25 (6.2) 131.8
局所ステロイド作用	14 (3.5) 75.4	17 (4.2) 87.1	12 (2.9) 52.4	18 (4.5) 75.9	18 (4.4) 86.7	17 (4.2) 71.9
眼への作用 ^{c)}	0	1 (0.2) 4.0	0	0	1 (0.2) 3.9	1 (0.2) 4.0
高血糖／糖尿病の発症 (SMQ)	7 (1.7) 27.8	14 (3.4) 59.4	12 (2.9) 48.4	6 (1.5) 24.0	8 (2.0) 43.3	8 (2.0) 39.9
LABA 関連						
カリウムへの作用	2 (0.5) 7.9	0	0	0	1 (0.2) 3.9	1 (0.2) 4.0
振戦	0	0	0	0	0	1 (0.2) 4.0
LAMA 関連						
抗コリン作動性症候群 (SMQ)	6 (1.5) 27.8	12 (3.0) 55.4	7 (1.7) 32.3	6 (1.5) 24.0	7 (1.7) 31.5	8 (2.0) 36.0
心血管系作用 ^{d)} **	21 (5.2) 99.2	27 (6.7) 142.5	22 (5.4) 108.9	15 (3.7) 95.9	18 (4.4) 90.6	24 (5.9) 143.8
口内乾燥・気道分泌物の乾燥 ^{e)}	1 (0.2) 4.0	2 (0.5) 7.9	1 (0.2) 4.0	2 (0.5) 8.0	1 (0.2) 3.9	0
消化管の閉塞 (SMQ)	0	1 (0.2) 4.0	1 (0.2) 4.0	0	0	0
尿閉	0	0	0	0	0	0
その他						
喘息／気管支痙攣 (SMQ)	11 (2.7) 47.6	11 (2.7) 51.4	10 (2.5) 84.7	10 (2.5) 39.9	10 (2.5) 43.3	8 (2.0) 39.9
過敏症 ^{f)}	19 (4.7) 99.2	18 (4.4) 87.1	17 (4.2) 76.6	20 (5.0) 87.9	22 (5.4) 102.4	19 (4.7) 95.9

上段：例数 (%)、下段：総曝露期間で調整された 1,000 人・年当たりの発現例数

a) 骨粗鬆症／骨減少症 (SMQ)、申請者により選択された PT、b) 感染性肺炎 (SMQ) を除く

c) 緑内障 (SMQ)、水晶体障害 (SMQ)

d) 不整脈 (SMQ、先天性および新生児不整脈を除く)、心不全 (SMQ)、虚血性心疾患 (SMQ)、中枢神経系出血および脳血管性疾患 (SMQ)、高血圧 (SMQ)

e) 咽喉乾燥 (PT)、口内乾燥 (PT)、f) 過敏症 (SMQ)、血管浮腫 (SMQ)、アナフィラキシー反応 (SMQ)

* ICS 関連かつ LAMA 関連の有害事象、** LABA 関連かつ LAMA 関連の有害事象

また、205715 試験の日本人部分集団及び 207236 試験の有害事象の概略及び注目すべき有害事象の発現状況は表 19 のとおりであった。感染性肺炎を除く下気道感染、抗コリン作動性症候群及び過敏症については、全体集団と比較し日本人部分集団での発現割合が高い傾向が認められた。しかし、LAMA 関連事象である抗コリン作動性症候群の発現割合は、FF/VI 群における発現割合と大きく異ならず、感染性肺炎を除く下気道感染及び過敏症についても、FF 及び UMEC の用量との明確な相関は認められなかつ

た。したがって、日本人部分集団において、全体集団における安全性プロファイルと比較して明らかな違いは示唆されていないと考える。なお、207236 試験における味覚異常の発現割合（9.9% [11/111 例]）が 205715 試験（1%未満 [4/2,436 例]）と比較して高かったものの、207236 試験が非盲検非対照試験であったことが一因として考えられた。207236 試験で認められた味覚異常はいずれも軽度であり、治験薬の投与中止に至った事象は報告されなかった。

表 19 日本人喘息患者における本剤の安全性の概要（安全性解析対象集団）

	205715 試験						207236 試験	
	FF/UMEC/VI 100/31.25/25 群 (38 例)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群 (38 例)	FF/VI 100/25 群 (38 例)	FF/UMEC/VI 200/31.25/25 群 (38 例)	FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群 (39 例)	FF/VI 200/25 群 (38 例)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25群 (47 例)	FF/UMEC/VI 200/62.5/25群 (55 例)
総曝露期間 (人・年)	21.1	21.9	21.4	21.4	22.2	20.7	46.3	53.0
有害事象の概略								
有害事象	25 (65.8) 3,461.4	22 (57.9) 2,144.0	24 (63.2) 2,337.2	22 (57.9) 2,151.8	19 (48.7) 2,026.7	16 (42.1) 2,225.7	30 (63.8) 1,943.4	40 (72.7) 2,846.7
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	3 (7.9) 379.3	0	1 (2.6) 46.7	1 (2.6) 46.8	1 (2.6) 45.0	0	1 (2.1) 21.6	2 (3.6) 37.7
中止に至った有害事象	0	0	1 (2.6) 46.7	0	0	0	1 (2.1) 21.6	1 (1.8) 18.9
副作用	2 (5.3) 94.8	2 (5.3) 136.8	1 (2.6) 46.7	1 (2.6) 46.8	3 (7.7) 135.1	3 (7.9) 145.2	6 (12.8) 129.6	8 (14.5) 188.5
注目すべき有害事象								
ICS 関連								
副腎抑制	0	0	0	0	0	0	0	0
骨障害 ^{a)}	2 (5.3) 142.2	0	0	0	0	0	0	2 (3.6) 56.6
感染性肺炎 (SMQ)	1 (2.6) 47.4	0	1 (2.6) 46.7	0	1 (2.6) 45.0	0	0	1 (1.8) 18.9
下気道感染 ^{b)}	5 (13.2) 379.3	2 (5.3) 136.8	0	3 (7.9) 187.1	4 (10.3) 270.2	2 (5.3) 241.9	4 (8.5) 86.4	4 (7.3) 75.4
局所ステロイド作用	2 (5.3) 94.8	1 (2.6) 91.2	1 (2.6) 46.7	1 (2.6) 46.8	3 (7.7) 225.2	1 (2.6) 48.4	3 (6.4) 64.8	5 (9.1) 94.3
眼への作用 ^{c)}	0	0	0	0	0	0	0	0
高血糖／糖尿病の発症 (SMQ)	0	0	1 (2.6) 46.7	1 (2.6) 46.8	0	0	0	1 (1.8) 18.9
LABA 関連								
カリウムへの作用	0	0	0	0	0	0	0	0
振戦	0	0	0	0	0	1 (2.6) 48.4	0	1 (1.8) 18.9
LAMA 関連								
抗コリン作動性症候群 (SMQ)	1 (2.6) 47.4	1 (2.6) 45.6	1 (2.6) 93.5	2 (5.3) 93.6	0	0	1 (2.1) 21.6	2 (3.6) 56.6
心血管系作用 ^{d)} **	0	0	1 (2.6) 46.7	1 (2.6) 46.8	1 (2.6) 45.0	0	1 (2.1) 21.6	4 (7.3) 75.4
口内乾燥・気道分泌物の乾燥 ^{e)}	0	0	0	0	0	0	0	0
消化管の閉塞 (SMQ)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿閉	0	0	0	0	0	0	0	0
その他								
喘息／気管支痙攣 (SMQ)	2 (5.3) 142.2	0	0	0	1 (2.6) 45.0	0	0	1 (1.8) 18.9
過敏症 ^{f)}	3 (7.9) 189.7	1 (2.6) 45.6	1 (2.6) 46.7	3 (7.9) 140.3	2 (5.1) 90.1	1 (2.6) 48.4	3 (6.4) 86.4	13 (23.6) 320.5

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整された 1,000 人・年当たりの発現例数

- a) 骨粗鬆症／骨減少症 (SMQ)、申請者により選択された PT、b) 感染性肺炎 (SMQ) を除く、c) 緑内障 (SMQ)、水晶体障害 (SMQ)
d) 不整脈 (SMQ、先天性および新生児不整脈を除く)、心不全 (SMQ)、虚血性心疾患 (SMQ)、中枢神経系出血および脳血管性疾患 (SMQ)、高血圧 (SMQ)
e) 咽喉乾燥 (PT)、口内乾燥 (PT)、f) 過敏症 (SMQ)、血管浮腫 (SMQ)、アナフィラキシー反応 (SMQ)

* ICS 関連かつ LAMA 関連の有害事象、** LABA 関連かつ LAMA 関連の有害事象

背景因子別の有害事象の発現状況は表 20 のとおりであった。各サブグループの発現割合に大きな違いは認められなかった上、FF/VI 群と比較して FF/UMEC/VI 群で発現割合が高い傾向は認められなかつ

た。また、いずれの部分集団の各サブグループにおいても、LAMA に関連した注目すべき有害事象の発現割合は各治験薬投与群で同程度であった。

表 20 背景因子別の有害事象発現状況 (205715 試験、安全性解析対象集団)

		FF/UMEC/VI 100/31.25/25 群 (405 例)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群 (406 例)	FF/VI 100/25 群 (407 例)	FF/UMEC/VI 200/31.25/25 群 (404 例)	FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群 (408 例)	FF/VI 200/25 群 (406 例)
年齢	65 歳未満	189/332 (56.9)	197/329 (59.9)	201/321 (62.6)	176/309 (57.0)	164/326 (50.3)	153/310 (49.4)
	65 歳以上	43/73 (58.9)	42/77 (54.5)	57/86 (66.3)	57/95 (60.0)	53/82 (64.6)	57/96 (59.4)
性別	女性	155/262 (59.2)	148/248 (59.7)	175/254 (68.9)	159/240 (66.3)	153/258 (59.3)	129/252 (51.2)
	男性	77/143 (53.8)	91/158 (57.6)	83/153 (54.2)	74/164 (45.1)	64/150 (42.7)	81/154 (52.6)
BMI	25 kg/m ² 未満	63/117 (53.8)	62/109 (56.9)	52/98 (53.1)	54/107 (50.5)	58/108 (53.7)	46/95 (48.4)
	25 kg/m ² 以上	169/288 (58.7)	177/297 (59.6)	206/309 (66.7)	179/297 (60.3)	159/300 (53.0)	164/311 (52.7)
スクリーニング時の ICS 用量	中用量	158/275 (57.5)	162/274 (59.1)	163/268 (60.8)	154/268 (57.5)	146/273 (53.5)	139/263 (52.9)
	高用量	74/130 (56.9)	77/132 (58.3)	95/139 (68.3)	79/136 (58.1)	71/135 (52.6)	71/143 (49.7)
心血管系疾患の 既往/リスク因子	あり	115/194 (59.3)	127/198 (64.1)	142/206 (68.9)	105/174 (60.3)	113/204 (55.4)	119/205 (58.0)
	なし	117/211 (55.5)	112/208 (53.8)	116/201 (57.7)	128/230 (55.7)	104/204 (51.0)	91/201 (45.3)

例数 (%)

以上より、喘息患者における本剤の安全性プロファイルについて、既承認薬である FF/VI の安全性プロファイルと比較し新たな懸念は認められておらず、また、COPD 患者における本剤の安全性プロファイルとの比較においても、新たな懸念は認められていない。したがって、既承認薬である FF/VI における注意喚起を引き続き行うとともに、本剤を COPD 患者に対して使用する際と同様の注意喚起を行うことで喘息患者への本剤投与時の安全性は管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績を踏まえると、喘息患者における FF/UMEC/VI の安全性プロファイルは各有効成分における既知のクラスエフェクトと同様であり、既承認薬である FF/VI を上回るリスクは認められていない。また、FF/UMEC/VI の喘息患者に対する投与時に、COPD 患者に対する投与時を上回るリスクは認められていないことから、既存効能・効果である COPD 患者への FF/UMEC/VI 投与時と同様の安全対策を行い、引き続き有害事象の発現状況を注視していくことが適切である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、喘息治療における本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

① 本剤の位置付けについて

7.R.1 に記載のとおり、気管支喘息の治療は ICS による治療が基本であり、喘息のコントロール状態に基づいて、ICS の用量変更や LABA、LAMA、ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン徐放製剤等のその他の長期管理薬の併用を選択することとされている (JGL 2018、GINA 2019)。本剤の開発にあたって、以上の国内外の治療アルゴリズムに基づいて対象患者を設定¹²⁾した国際共同第Ⅲ相試験 (205715 試験) を実施し、本剤の FF/VI に対する UMEC の上乘せ効果を検討した。205715 試験の結果、主要評価

¹²⁾ 12 週間以上前から中～高用量の ICS/LABA による喘息治療を受けているにもかかわらず、ACQ-6 スコアが 1.5 以上の喘息症状が認められ、かつ直近の 1 年間に急性喘息症状が認められる、FEV₁ が予測値の 30%以上 85%未満の喘息患者

項目及び副次評価項目において、FFの配合用量が100 µg及び200 µgのそれぞれでFF/VIに対するUMECの上乗せ効果が認められ、国内長期投与試験において、有効性が長期間維持することが確認できた(7.R.2参照)。

以上の治療アルゴリズムや、実施された臨床試験の対象患者及び試験成績を踏まえると、本剤はICS、LABA及びLAMAの併用投与が必要な喘息患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

② FF100/UMEC/VIとFF200/VIの使い分けについて

FF/VI 100/25 µgに相当する治療でコントロール不十分な患者に対するステップアップ治療又はFF/UMEC/VI 200/62.5/25 µgに相当する治療でコントロール良好な患者に対するステップダウン治療の選択肢と考えられるFF/UMEC/VI 100/62.5/25 µgとFF/VI 200/25 µgの使い分けについて、以下のように考える。

FF/VI 100/25 µgでコントロール不十分な患者に対しては、個々の患者における好酸球性炎症等の病態の特徴や症状等を考慮して適切な薬剤を選択することが重要であり、以下の結果等を踏まえると、好酸球性炎症の程度が高い患者にはFF/VI 200/25の投与が、症状コントロールが必要かつ好酸球性炎症の程度が低い患者にはFF/UMEC/VI 100/62.5/25の投与が選択肢となり得る。ただし、以下の結果は事後的に実施した部分集団解析結果であり、集団間の被験者数にばらつきがあること等から解釈には留意が必要である。

- 205715試験において、FEV₁、ACQ-7及びE-RSではFF/UMEC/VI 100/62.5/25群でより良好な結果が得られ、喘息増悪の年間発現率及びSGRQではFF/VI 200/25群でより良好な結果が得られた(表9、表15)。
- FEV₁及びACQ-7では、FF/VI 200/25群よりもFF/UMEC/VI 100/62.5/25群で改善効果が認められ、改善の程度は2型炎症マーカーが低値(FeNO 25 ppb未満、血中好酸球数150/µL未満)の集団で高い傾向が示唆された。一方、喘息増悪の年間発現率については、全体集団においてFF/UMEC/VI 100/62.5/25群に比べてFF/VI 200/25群で少ない傾向が認められ、その差は2型炎症マーカーが高値(FeNO 25 ppb以上、血中好酸球数150/µL以上)の集団でより顕著であった(表21)。

表 21 2 型炎症マーカー別の評価項目の結果 (205715 試験、ITT 集団)

2 型炎症マーカー		群間差 (FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群－FF/VI 200/25 群)		増悪発現率の比 (FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群 ／FF/VI 200/25 群)
		FEV ₁ ^{a)}	ACQ-7 ^{a)}	喘息増悪 ^{b)}
FeNO	25 ppb 未満	0.070 [0.014, 0.126] (222/231)	-0.026 [-0.148, 0.097] (217/229)	1.03 [0.72, 1.47] (234/238)
	25 ppb 以上	0.008 [-0.065, 0.082] (133/133)	-0.037 [-0.197, 0.123] (128/130)	1.68 [1.04, 2.71] (139/139)
血中好酸球数	150/μL 未満	0.128 [0.044, 0.211] (105/100)	-0.139 [-0.321, 0.043] (101/100)	0.95 [0.54, 1.66] (110/102)
	150/μL 以上	0.027 [-0.024, 0.078] (273/283)	-0.002 [-0.113, 0.108] (266/278)	1.25 [0.91, 1.72] (288/297)

最小二乗平均 [95%信頼区間] (FF/VI 200/25 群の例数/FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群の例数)

a) 投与 24 週時の評価項目のベースラインからの変化量。投与群、年齢、性別、地域、ベースライン値、スクリーニング時の ICS 用量、評価時点、ベースライン値と評価時点の交互作用、投与群と評価時点の交互作用、部分集団の 2 型炎症マーカーに関する背景因子、背景因子と評価時点の交互作用、背景因子と投与群の交互作用、背景因子と評価時点と投与群の交互作用を共変量、無構造の共分散構造を仮定した MMRM

b) 投与 52 週間の喘息増悪発現率 [95%信頼区間]。投与群、年齢、性別、地域、スクリーニング時の ICS 用量、前年の重度の喘息増悪回数 (0 回、1 回、2 回以上)、部分集団の 2 型炎症マーカーに関する背景因子、背景因子と投与群の交互作用を共変量、観察期間の対数変換値をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

また、これまでに実施した臨床試験では ICS/LABA/LAMA で症状のコントロールが良好となった患者に対する治療ステップダウンは検討しておらず、FF/UMEC/VI 200/62.5/25 μg でコントロール良好な患者に対する治療選択肢について臨床試験成績から説明することは困難である。一方で、2 型炎症マーカーの値に基づく部分集団解析結果 (表 21) は、同マーカーが高値を示す患者では増悪発現のリスクが高いとの報告 (Lancet 2018; 391: 350-400) と一致しており、増悪のリスクに関する 1 つの指標として 2 型炎症マーカーを評価する有用性を示唆していると考えられる。FF/UMEC/VI 200/62.5/25 μg でコントロール良好な患者であっても、治療ステップダウンの可否は、症状のコントロール状況、2 型炎症マーカーの値及び喘息増悪の既往歴等に基づいて、喘息増悪等のリスクを考慮し、慎重に判断することが重要と考える。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明は理解可能であり、本剤は、医師の判断により、ICS、LABA 及び LAMA の併用投与が必要な患者に対し、患者の個々の状態に応じて使用すべき薬剤と位置付けられると判断する。なお、FF100/UMEC/VI と FF200/VI の使い分けも含めた本剤の位置付けについては、これまでに得られている臨床試験成績等を踏まえて、今後、関係学会等において議論されていくことが望まれる。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5 効能・効果について

機構は、提出された資料、7.R.2、7.R.3 及び 7.R.4 の項における検討を踏まえ、本剤の効能・効果を申請のとおり、「気管支喘息 (吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β₂ 刺激剤の併用が必要な場合)」と設定することは可能と判断した。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について以下のように考える。

本剤における FF 及び VI の配合用量は、7.R.1 に記載のとおり、喘息治療薬として国内外で既承認の FF/VI2 剤配合剤 (レルベア 100 エリプタ 14 吸入用他) 及び FF 単剤 (アニュイティ 100 μg エリプタ 30

吸入用他)における各成分の1日用量に基づき、FF 100 又は 200 µg、VI 25 µg とすることが適切と判断した。

また、本剤における UMEC の配合用量は、以下の臨床試験成績等から、1日用量 62.5 µg と設定することが適切と判断した。

- 205715 試験における主要評価項目である投与 24 週後の FEV₁ トラフ値において、FF/VI 群に対する UMEC の上乗せ効果は、UMEC を 31.25 µg 配合する FF/UMEC/VI 群よりも UMEC を 62.5 µg 配合する FF/UMEC/VI 群で大きかった。また、副次評価項目である投与 24 週後の治験薬投与 3 時間後の FEV₁、ACQ-7、E-RS 及び中等度/重度の喘息増悪の年間発現率においても、UMEC を 62.5 µg 配合する FF/UMEC/VI 群で UMEC を 31.25 µg 配合する FF/UMEC/VI 群を上回る改善効果が認められた(表 9、表 15)。
- 205715 試験における日本人部分集団でも、各有効性評価項目について、全体集団と概ね同様に UMEC を 62.5 µg 配合する FF/UMEC/VI 群では UMEC を 31.25 µg 配合する FF/UMEC/VI 群を上回る改善効果が認められた(表 10、表 16)。
- 205715 試験及び 205832 試験における各 FF/UMEC/VI 群の安全性プロファイルは同様であり、UMEC を 62.5 µg 配合する FF/UMEC/VI 群において UMEC を 31.25 µg 配合する FF/UMEC/VI 群を上回る安全性上の懸念は認められなかった(7.R.3 参照)。
- 205715 試験の患者背景やベースライン時の症状別の部分集団解析によっても、UMEC 31.25 µg のベネフィットが期待できる集団は特定できなかった。なお、205715 試験において、FF100/UMEC/VI を投与中の患者に対して FF 用量を増量した場合にさらなるベネフィットがもたらされたことも踏まえ、喘息のコントロールのための用量調節は、国内外ガイドラインで推奨されているとおり、FF の用量の増減により行うことが適切と考える。

機構は、提出された資料に加え、以上の申請者の説明、7.R.1、7.R.2 及び 7.R.3 の項における検討を踏まえ、本剤の喘息に対する用法・用量を申請のとおり、通常用量を FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg 1 日 1 回吸入投与とし、症状に応じて FF/UMEC/VI 200/62.5/25 µg 1 日 1 回吸入投与すると設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のとおり説明している。

7.R.3 のとおり、現時点において日本人喘息患者における FF/UMEC/VI 投与時の安全性プロファイルは、既承認薬である FF/VI 投与時の安全性プロファイルと比較して新たな懸念は認められていない。しかしながら、UMEC 等の LAMA のクラスエフェクトとして心血管系事象の発現が知られていることから、喘息患者に対する UMEC の投与経験は限られていることを考慮し、製造販売後の使用実態下における本剤の心血管系事象の発現状況等を確認することを目的とした製造販売後の調査を実施することを予定している。

機構は、以下のように考える。

現時点で、7.R.3 項における検討から、FF/UMEC/VI 投与時の安全性について既承認の FF/VI を上回る懸念は認められておらず、許容可能である。しかしながら、喘息患者における UMEC の使用経験は限られており、臨床現場では高齢喘息患者等の心血管系疾患のリスク因子を有する患者への投与も想定されることから、製造販売後の調査等において使用実態下における本剤の安全性等について検討し、得られた情報を臨床現場に提供することに意義はあると考える。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1、CTD 5.3.5.2) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の喘息に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、喘息患者に対して ICS、LABA 及び LAMA の併用療法を 1 つの吸入器で実施することができる吸入配合剤として治療選択肢の 1 つを提供するものであり、臨床的に意義があると考えられる。製造販売後調査等において、本剤の使用実態下における安全性について更に検討する必要があると考える。

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

10. その他

臨床試験における評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
ACQ-7 スコア	喘息コントロール状態の評価尺度であり、喘息症状 (5 項目) 及び発作治療薬使用 (1 項目) に関する質問に対する患者による評価 (各項目 0~6 点) 並びに呼吸機能 (FEV ₁ の予測正常値に対する割合) に関する 1 項目 (0~6 点) の、合計項目の平均値 (スコアは範囲 0~6 : 低値ほどコントロール良好)
E-RS	呼吸器症状 (息切れ、咳嗽/喀痰及び胸部症状) に関連する患者による評価であり、11 の項目に対して「全くなし」から「非常にあり」までの 5 段階で評価される。スコア範囲は 0~40 で、高値ほど重度の呼吸器症状を示す。
FEV ₁	努力肺活量測定最初の 1 秒間の呼出肺気量 (1 秒量)

項目	定義
SGRQ	気流閉塞疾患患者の QOL に関する指標であり、症状、影響及び活動に関する 50 の質問で構成される。スコア範囲は 0～100 で、高値ほど健康状態が悪いことを示す。
喘息増悪	
重度の喘息増悪	3 日間以上の全身性ステロイド薬（錠剤、懸濁注又は静注）の使用（維持療法として、全身性ステロイド薬の投与を受けている被験者の場合は、当該ステロイド薬の 2 倍以上の増量が 3 日間以上必要）、又は喘息のための入院又は救急受診で、全身性ステロイド薬を必要とする場合。
中等度の喘息増悪	喘息症状の悪化、肺機能の低下又は救済薬の気管支拡張薬の使用が 2 日以上続く増悪で、3 日間以上の全身性ステロイド薬の使用（又は維持療法として使用している全身性ステロイド薬の 2 倍以上の増量）又は入院が必要なほど重度ではない事象。 重度の増悪への進展を防ぐために一時的な治療の変更を必要とした事象。

以上

審査報告 (2)

令和 2 年 10 月 12 日

申請品目

[販 売 名] ①テリルジー100 エリプタ 14 吸入用、同 100 エリプタ 30 吸入用
②テリルジー200 エリプタ 14 吸入用、同 200 エリプタ 30 吸入用
[一 般 名] フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ウメクリジニウム臭化物／ビランテ
ロールトリフェニル酢酸塩
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 令和元年 11 月 29 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 喘息患者における本剤の有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 安全性及び医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、審査報告 (1) に記載した本剤の安全性及び製造販売後の安全対策に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 22 に示す安全性検討事項を設定すること、表 23 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること並びに表 24 に示す製造販売後の調査等を実施することが適切と判断した。

表 22 医薬品リスク管理計画 (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none">肺炎アナフィラキシー反応心血管系事象	<ul style="list-style-type: none">副腎皮質ステロイド剤の全身作用 (副腎皮質機能抑制、骨障害、眼障害等)喘息に関連した死亡、入院及び挿管	<ul style="list-style-type: none">なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none">なし		

表 23 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・製造販売後データベース調査〔肺炎〕(COPD) ・一般使用成績調査(喘息) 	・なし	・なし

(下線部：今回追加)

表 24 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性に関する情報収集、評価
調査方法	中央登録方式
対象患者	喘息患者
観察期間	1年間
予定症例数	300例（安全性解析対象として222例）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性検討事項：心血管系事象 ・患者背景（性別、年齢、身長、体重、重症度、病型、罹患期間、前治療歴、喫煙歴、合併症・既往歴等） ・本薬の投与状況 ・併用薬剤・療法 ・喘息管理状況 ・有害事象 ・有効性

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本申請は新効能・新用量医薬品又は新医療用配合剤としての申請であるものの、既に付与されている再審査期間の残余期間が4年以上あることから、再審査期間は残余期間（令和7年3月25日まで）と設定することが適切と判断する。また、テリルジー200 エリプタ 14 吸入用及び同 200 エリプタ 30 吸入用は、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

- ① 気管支喘息（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）
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）
- ② 気管支喘息（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]

- ① 〈気管支喘息〉

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、症状に応じてテリルジー200 エリプタ 1 吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 200 μg 、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。

〈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。

- ② 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、症状に応じてテリルジー200 エリプタ 1 吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 200 µg、ウメクリジニウムとして 62.5 µg 及びビランテロールとして 25 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACQ	Asthma control questionnaire	—
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC ₀₋₂₄	Area under the concentration-time curve from time zero to 24 h	投与開始から投与開始後24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}	Area under the concentration-time curve from time zero to 't' (where t=the final time of detection)	投与開始から最終測定時間 (t) までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
C _{max}	Maximum serum concentration	最高血漿中濃度
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
E-RS	Evaluating respiratory symptoms	—
FeNO	Fractional exhaled nitric oxide	呼気中一酸化窒素濃度
FEV ₁	Forced expiratory volume in one second	1秒量
FF	Fluticasone furoate	フルチカゾンフランカルボン酸エステル
FF100/UMEC/VI	—	テルルジー100 エリプタ
FF200/UMEC/VI	—	テルルジー200 エリプタ
FP	Fluticasone propionate	フルチカゾンプロピオン酸エステル
FSC	Fluticasone propionate/Salmeterol xinafoate	フルチカゾンプロピオン酸エステル/サルメテロールキシナホ酸塩配合剤
FVC	Forced vital capacity	努力性肺活量
GINA 2019	Global initiative for asthma, updated 2019	—
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICS	Inhaled corticosteroid	吸入ステロイド薬
ITT	Intent-to-treat	—
JGL 2018	—	喘息予防・管理ガイドライン 2018 一般社団法人 日本アレルギー学会 編
LABA	Long-acting beta2 agonist	長時間作用性β ₂ 刺激薬
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist	長時間作用性抗コリン薬
MACE	Major adverse cardiac events	—
MMRM	Mixed model repeated measures	—
PT	Preferred term	基本語
QOL	Quality of life	—
QTc	Corrected QT interval	補正QT間隔
SGRQ	St.George's respiratory questionnaire	—
SMQ	Standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
UMEC	Umeclidinium bromide	ウメクリジニウム臭化物
VI	Vilanterol trifenate	ビランテロールトリフェニル酢酸塩
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	テルルジー100 エリプタ及び同 200 エリプタ