

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018に準拠して作成

<p>3成分配合喘息・COPD治療剤</p> <p>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ドライパウダー吸入用</p> <p>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</p> <p>TRELEGY 100 ELLIPTA</p> <p>3成分配合喘息治療剤</p> <p>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ドライパウダー吸入用</p> <p>テリルジー200エリプタ14吸入用 テリルジー200エリプタ30吸入用</p> <p>TRELEGY 200 ELLIPTA</p>
--

剤形	吸入粉末剤		
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること		
規格・含量	テリルジー100：1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100µg、ウメクリジニウム臭化物74.2µg（ウメクリジニウムとして62.5µg）、ピランテロールトリフェニル酢酸塩40µg（ピランテロールとして25µg）を含有する テリルジー200：1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200µg、ウメクリジニウム臭化物74.2µg（ウメクリジニウムとして62.5µg）、ピランテロールトリフェニル酢酸塩40µg（ピランテロールとして25µg）を含有する		
一般名	和名：フルチカゾンフランカルボン酸エステル（JAN）/ウメクリジニウム臭化物（JAN）/ピランテロールトリフェニル酢酸塩（JAN） 洋名：Fluticasone Furoate（JAN）/Umeclidinium Bromide（JAN）/Vilanterol Trifenatate（JAN）		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日		テリルジー100エリプタ 14吸入用・30吸入用	テリルジー200エリプタ 14吸入用・30吸入用
	製造販売承認年月日	2019年3月26日	2020年11月27日
	薬価基準収載年月日	2019年5月22日	2021年2月18日
	販売開始年月日	2019年5月22日	2021年2月18日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社 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） 医療関係者向けホームページ https://gskpro.com		

本IFは2020年11月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA と略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018 年 10 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目 1	7. 調製法及び溶解後の安定性..... 14
1. 開発の経緯..... 1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）..... 14
2. 製品の治療学的特性..... 2	9. 溶出性..... 14
3. 製品の製剤学的特性..... 2	10. 容器・包装..... 15
4. 適正使用に関して周知すべき特性..... 3	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が 特殊な容器・包装に関する情報..... 15
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項..... 3	(2) 包装..... 15
(1) 承認条件..... 3	(3) 予備容量..... 15
(2) 流通・使用上の制限事項..... 3	(4) 容器の材質..... 15
6. RMPの概要..... 4	11. 別途提供される資材類..... 15
II. 名称に関する項目 5	12. その他..... 16
1. 販売名..... 5	V. 治療に関する項目 17
(1) 和名..... 5	1. 効能又は効果..... 17
(2) 洋名..... 5	2. 効能又は効果に関連する注意..... 17
(3) 名称の由来..... 5	3. 用法及び用量..... 18
2. 一般名..... 5	(1) 用法及び用量の解説..... 18
(1) 和名（命名法）..... 5	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠..... 18
(2) 洋名（命名法）..... 5	4. 用法及び用量に関連する注意..... 19
(3) ステム（stem）..... 5	5. 臨床成績..... 20
3. 構造式又は示性式..... 6	(1) 臨床データパッケージ..... 20
4. 分子式及び分子量..... 6	(2) 臨床薬理試験..... 23
5. 化学名（命名法）又は本質..... 7	(3) 用量反応探索試験..... 30
6. 慣用名、別名、略号、記号番号..... 7	(4) 検証的試験..... 38
III. 有効成分に関する項目 8	(5) 患者・病態別試験..... 63
1. 物理化学的性質..... 8	(6) 治療的使用..... 63
(1) 外観・性状..... 8	(7) その他..... 64
(2) 溶解性..... 8	VI. 薬効薬理に関する項目 65
(3) 吸湿性..... 9	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群..... 65
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点..... 9	2. 薬理作用..... 65
(5) 酸塩基解離定数..... 9	(1) 作用部位・作用機序..... 65
(6) 分配係数..... 9	(2) 薬効を裏付ける試験成績..... 65
(7) その他の主な示性値..... 9	(3) 作用発現時間・持続時間..... 67
2. 有効成分の各種条件下における安定性..... 10	VII. 薬物動態に関する項目 69
3. 有効成分の確認試験法、定量法..... 11	1. 血中濃度の推移..... 69
IV. 製剤に関する項目 12	(1) 治療上有効な血中濃度..... 69
1. 剤形..... 12	(2) 臨床試験で確認された血中濃度..... 69
(1) 剤形の区別..... 12	(3) 中毒域..... 73
(2) 製剤の外観及び性状..... 12	(4) 食事・併用薬の影響..... 73
(3) 識別コード..... 12	2. 薬物速度論的パラメータ..... 74
(4) 製剤の物性..... 12	(1) 解析方法..... 74
(5) その他..... 12	(2) 吸収速度定数..... 74
2. 製剤の組成..... 13	(3) 消失速度定数..... 74
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び 添加剤..... 13	(4) クリアランス..... 74
(2) 電解質等の濃度..... 13	(5) 分布容積..... 75
(3) 熱量..... 13	(6) その他..... 75
3. 添付溶解液の組成及び容量..... 13	3. 母集団（ポピュレーション）解析..... 75
4. 力価..... 13	(1) 解析方法..... 75
5. 混入する可能性のある夾雑物..... 13	(2) パラメータ変動要因..... 76
6. 製剤の各種条件下における安定性..... 14	4. 吸収..... 76

5. 分布	77	IX. 非臨床試験に関する項目	111
(1) 血液－脳関門通過性	77	1. 薬理試験	111
(2) 血液－胎盤関門通過性	77	(1) 薬効薬理試験	111
(3) 乳汁への移行性	77	(2) 安全性薬理試験	111
(4) 髄液への移行性	77	(3) その他の薬理試験	112
(5) その他の組織への移行性	77	2. 毒性試験	113
(6) 血漿蛋白結合率	78	(1) 単回投与毒性試験	113
6. 代謝	78	(2) 反復投与毒性試験	114
(1) 代謝部位及び代謝経路	78	(3) 遺伝毒性試験	116
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の 分子種、寄与率	79	(4) がん原性試験	116
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	79	(5) 生殖発生毒性試験	117
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、 存在比率	80	(6) 局所刺激性試験	119
7. 排泄	80	(7) その他の特殊毒性	119
8. トランスポーターに関する情報	81	X. 管理的事項に関する項目	121
9. 透析等による除去率	81	1. 規制区分	121
10. 特定の背景を有する患者	81	2. 有効期間	121
11. その他	82	3. 包装状態での貯法	121
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	83	4. 取扱い上の注意	121
1. 警告内容とその理由	83	5. 患者向け資材	121
2. 禁忌内容とその理由	83	6. 同一成分・同効薬	122
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	84	7. 国際誕生年月日	122
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	84	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	122
5. 重要な基本的注意とその理由	85	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容	122
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	94	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	122
(1) 合併症・既往歴等のある患者	94	11. 再審査期間	122
(2) 腎機能障害患者	95	12. 投薬期間制限に関する情報	123
(3) 肝機能障害患者	95	13. 各種コード	123
(4) 生殖能を有する者	95	14. 保険給付上の注意	123
(5) 妊婦	95	X I. 文献	124
(6) 授乳婦	96	1. 引用文献	124
(7) 小児等	96	2. その他の参考文献	125
7. 相互作用	97	X II. 参考資料	126
(1) 併用禁忌とその理由	97	1. 主な外国での発売状況	126
(2) 併用注意とその理由	97	2. 海外における臨床支援情報	127
8. 副作用	98	(1) 妊婦に関する海外情報	127
(1) 重大な副作用と初期症状	99	(2) 小児等に関する記載	128
(2) その他の副作用	100	X III. 備考	130
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	108	その他の関連資料	130
10. 過量投与	109		
11. 適用上の注意	109		
12. その他の注意	110		
(1) 臨床使用に基づく情報	110		
(2) 非臨床試験に基づく情報	110		

略語一覧

略語 (略称)	定義・省略されていない名称
ACQ-6	Asthma Control Questionnaire-6
ACQ-7	Asthma Control Questionnaire-7
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire
AUC	血漿 (血清) 中濃度-時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	投与後0時間から24時間までの血漿 (血清) 中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}	投与後0時間から最終測定時点までの血漿 (血清) 中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-τ}	投与後0時間から投与間隔までの血漿 (血清) 中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	投与後0時間から無限時間までの血漿 (血清) 中濃度-時間曲線下面積
BDI	Baseline Dyspnea Index
BMI	ボディマス指数
BUD	ブデソニド
CAT	COPD Assessment Test (COPDアセスメントテスト)
CI	信頼区間
CLcr	クレアチニンクリアランス
CL/F	みかけのクリアランス、吸入投与後のクリアランス
C _{max}	最高血漿 (血清) 中濃度
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease : 慢性閉塞性肺疾患
DPI	Dry Powder Inhaler : ドライパウダー吸入器
E-RS	Evaluating Respiratory Symptoms
EXACT-RS	Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Respiratory Symptoms tool
FEV ₁	1秒量
FF	フルチカゾンフランカルボン酸エステル
FOR	ホルモテロールフマル酸塩水和物
FP	フルチカゾンプロピオン酸エステル
FVC	努力性肺活量
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease : COPD管理国際指針
ICS	Inhaled Corticosteroids : 吸入ステロイド薬
ITT	Intent-To-Treat
LABA	Long-Acting β ₂ Agonist : 長時間作用性β ₂ 刺激薬
LAMA	Long-Acting Muscarinic Antagonist : 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬
MCID	臨床的に意義のある改善
PEF	最大呼気流量
PK	薬物動態
QOL	生活の質
QTc	補正したQT間隔
QTc (B)	Bazett式で補正したQT間隔
QTc (F)	Fridericia式で補正したQT間隔
SABA	短時間作用性β ₂ 刺激薬
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
TDI	Transition Dyspnea Index
t _{1/2}	消失半減期
t _{max}	最高血漿 (血清) 中濃度到達時間
UMEC	ウメクリジニウム、ウメクリジニウム臭化物
V/F	吸入投与後の分布容積
VI	ビランテロール、ビランテロールトリフェニル酢酸塩

有効成分の併用を示す場合の表記について

「・」および「/」は、有効成分が単一の吸入器を介して投与されたことを示し、「+」は、有効成分が別の吸入器を介して投与されたことを示す。

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

テリルジーは、GlaxoSmithKline 社において開発された慢性閉塞性肺疾患（COPD）及び気管支喘息の治療薬であり、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成分配合の定量式吸入粉末剤（FF/UMEC/VI）である。COPD は慢性の咳嗽、喀痰の増加、呼吸困難、喘鳴等の呼吸器症状の悪化、気流閉塞の亢進を特徴とする進行性の疾患であり、喘息は、気道炎症、気管支収縮及び気道過敏性の亢進を特徴とする肺の慢性疾患である [Global Initiative for Asthma (GINA), 2019*]。COPD 及び喘息は、患者の生活の質（QOL）を低下させることも知られている。

COPD の薬物療法は、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。テリルジー100 開発時、Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) が策定した「慢性閉塞性肺疾患の診断、治療、予防に関するグローバルストラテジー（2017年改訂版）*」では、COPD の症状が強く増悪のリスクを有する患者に対し、LAMA+LABA 又は LAMA+LABA+ICS が Preferred treatment として推奨されていた。また、日本呼吸器学会の COPD ガイドラインである「COPD 診断と治療のためのガイドライン第4版（2013年改訂版）*」では、薬物治療の中心は気管支拡張薬とされており、COPD の増悪を繰り返す場合に ICS 配合剤の使用を考慮することが推奨されていた。このようなことから「LAMA+LABA によってもなお増悪を繰り返す患者」、あるいは「ICS/LABA で治療していても強い症状が認められる患者」には、ICS+LAMA+LABA の3剤併用療法を行う必要があると考えられた。

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。3成分配合吸入剤であるテリルジー100 は、患者の利便性を向上させアドヒアランスの改善に寄与することも期待されて開発された。

喘息の薬物療法では、国内外の喘息治療ガイドラインで一次治療として ICS が推奨され、更なるコントロール改善のために、追加治療として LABA などの気管支拡張作用及び気管支保護作用を有する薬剤を段階的に上乗せすることが可能である。しかし、ICS/LABA による治療にもかかわらず症状が持続し、症状のコントロールが不十分である患者も存在することが報告されている*。そこで、日本アレルギー学会の「喘息予防・管理ガイドライン 2018*」では、低～中用量の ICS による維持療法を受けているコントロール不十分な成人喘息患者（ステップ2）、ならびに中～高用量の ICS 及び複数薬剤による維持療法を受けている成人喘息患者（ステップ3及びステップ4）への追加治療の選択肢の1つとして、LAMA をあげている。

喘息治療においても、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と考えられる。そのため、テリルジー100・200 は ICS、LAMA、LABA の3剤を単一の吸入器を介して投与可能とすることで、ICS+LAMA+LABA の3剤併用療法を行う必要性のある患者のアドヒアランスの向上に寄与することが期待されて開発された。

テリルジー100 は、COPD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験である CTT116855 (IMPACT) 試験において UMEC/VI 及び FF/VI に対する優越性が検討された。その結果を受け、「テリルジー100 エリプタ 14・30 吸入用」について「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）」を効能又は効果として国内製造販売承認申請を行い、2019年3月に承認を取得した。引き続き、テリルジー100・200 は喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験である 205715 (CAPTAIN) 試験において、FF/VI に対する優越性が検討された。その結果を受け、「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）」の効能又は効果について、2020年11月に「テリルジー100 エリプタ 14・30 吸入用」の適応追加承認及び「テリルジー200 エリプタ 14・30 吸入用」の製造販売承認を取得した。

*開発当時に参照した版

※Bernstein DI et al : J Asthma 2015 ; 52 (10) , 1073-1083

2. 製品の治療学的特性

〈気管支喘息〉

1. 呼吸機能（投与 24 週目のトラフ FEV₁ 値）において、テリルジー200（FF/UMEC/VI 200/62.5/25 μ g）は、FF/VI 200/25 μ g に比べて 92mL 有意に改善し、テリルジー100（FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μ g）は、FF/VI 100/25 μ g に比べて 110mL 有意に改善した。
（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項、205715 試験参照）
2. 国際共同第Ⅲ相試験（205715 試験）において、副作用発現頻度は、テリルジー100 群で 7.1%（29/406 例）、テリルジー200 群で 4.7%（19/408 例）であった。主な副作用は、テリルジー100 群では発声障害 1.0%、口腔カンジダ症、上咽頭炎、上気道感染、口腔咽頭痛及び咳嗽が各 0.5%であった。テリルジー200 群では、発声障害 0.7%及び胸部不快感 0.5%であった。
重大な副作用として、アナフィラキシー反応、肺炎、心房細動があらわれることがある。
（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績」、
「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用」の項参照）

〈慢性閉塞性肺疾患（COPD）〉

1. テリルジー100（FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μ g）は、中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現回数を、FF/VI 100/25 μ g に比べ 15%、UMEC/VI 62.5/25 μ g に比べ 25%有意に低下させた。
（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項、CTT116855 試験参照）
2. テリルジー100 は、FF/VI 100/25 μ g に比べ、呼吸機能（トラフ FEV₁ 値）を投与 52 週目において 97mL 有意に改善した。
（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項、CTT116855 試験参照）
3. テリルジー100 は、FF/VI 100/25 μ g に比べ、投与 52 週目において SGRQ 総スコアを有意に低下させた。
（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項、CTT116855 試験参照）
4. 国際共同第Ⅲ相試験（CTT116855 試験）において、副作用発現頻度は、テリルジー100 群で 11.7%（485/4151 例）であった。主な副作用は、口腔カンジダ症（2.4%）、肺炎（1.1%）、発声障害（0.6%）であった。
重大な副作用として、アナフィラキシー反応、肺炎、心房細動があらわれることがある。
（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績」、
「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

3 成分配合の 1 日 1 回 1 吸入のエリプタ製剤で、1 アクションで操作が可能なデバイスである。

（「XⅢ. 備考 その他の関連資料」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先等
RMP	有	「I. 6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

本剤は、平成 24 年 4 月 11 日付薬食安発 0411 第 1 号・薬食審査発 0411 第 2 号に基づく医薬品リスク管理計画書の策定対象医薬品である。

なお、本剤の「医薬品リスク管理計画」は下記 URL にて公表される。

医薬品医療機器情報提供ホームページ

「医薬品リスク管理計画（RMP：Risk Management Plan）について」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要 (令和2年2月提出)

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 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常 of 医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討 (及び実行)
追加 of 医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> ・製造販売後データベース調査 [肺炎]
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常 of リスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加 of リスク最小化活動
該当なし

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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
テリルジー200 エリプタ 14 吸入用
テリルジー200 エリプタ 30 吸入用

(2) 洋名

TRELEGY100 Ellipta 14 doses
TRELEGY100 Ellipta 30 doses
TRELEGY200 Ellipta 14 doses
TRELEGY200 Ellipta 30 doses

(3) 名称の由来

テリルジー：該当資料なし
エリプタ：楕円形 (ellipse)

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

フルチカゾンフランカルボン酸エステル (JAN)
ウメクリジニウム臭化物 (JAN)
ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

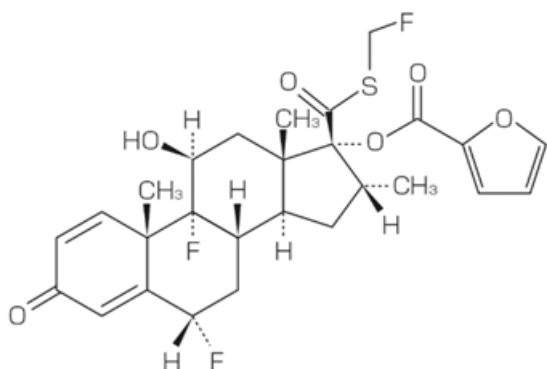
Fluticasone Furoate (JAN)
Umeclidinium Bromide (JAN)
Vilanterol Trifenatate (JAN)

(3) ステム (stem)

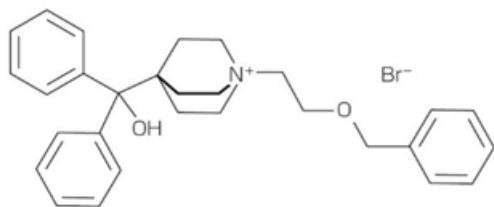
フルチカゾンフランカルボン酸エステル：
該当しない (プレドニゾン・プレドニゾロン誘導体：pred)
ウメクリジニウム臭化物：
ムスカリン受容体拮抗剤：-clidinium
ビランテロールトリフェニル酢酸塩：
気管支拡張剤、フェネチルアミン誘導体：-terol

3. 構造式又は示性式

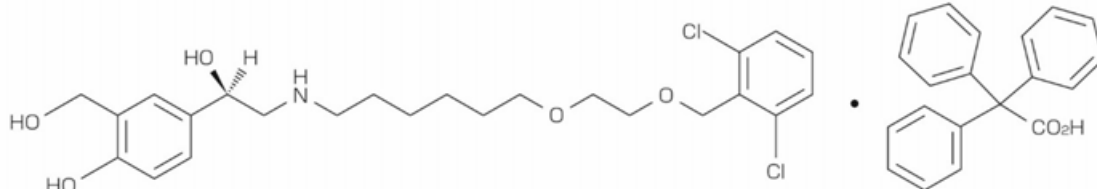
フルチカゾンフランカルボン酸エステル



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



4. 分子式及び分子量

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

分子式：C₂₇H₂₉F₃O₆S

分子量：538.58

ウメクリジニウム臭化物：

分子式：C₂₉H₃₄BrNO₂

分子量：508.49

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

分子式：C₂₄H₃₃Cl₂NO₅・C₂₀H₁₆O₂

分子量：774.77

5. 化学名（命名法）又は本質

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

和名：フラン-2-カルボン酸 6 α ,9-ジフルオロ-17 β -[(フルオロメチルスルファニル)カルボニル]-11 β -ヒドロキシ-16 α -メチル-3-オキソアンドロスタ-1,4-ジエン-17 α -イルエステル

洋名：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

ウメクリジニウム臭化物：

和名：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-アゾニアビシクロ[2.2.2]オクタン 臭化物

洋名：1-[2-(Benzyloxy)ethyl]-4-(hydroxydiphenylmethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide (IUPAC)

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

和名：4-{(1*R*)-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)

洋名：4-{(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-Dichlorobenzyl)oxy]ethoxy}hexyl)amino]-1-hydroxyethyl}-2-(hydroxymethyl)phenol mono(2,2,2-triphenylacetate)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：GW685698X

ウメクリジニウム臭化物：GSK573719A

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：GW642444M

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：白色の粉末

ウメクリジニウム臭化物：白色の粉末

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：白色の粉末

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度

フルチカゾンフランカルボン酸エステル

溶媒	溶解度 (mg/mL)	日本薬局方の溶解度表記
水 (20℃)	<0.001	ほとんど溶けない
アセトン (20℃)	4.2	溶けにくい
ジメチルスルホキシド (20℃)	>5	溶けにくい
エタノール (99.5) (室温)	4.2	溶けにくい

ウメクリジニウム臭化物

溶媒 (25℃)	溶解度 (mg/mL)	日本薬局方の溶解度表記
ジメチルスルホキシド	199.7	溶けやすい
メタノール	23.6	やや溶けにくい
アセトニトリル	7.6	溶けにくい
1-プロパノール (21℃)	6.5	溶けにくい
1-ブタノール	3.9	溶けにくい
エタノール (21℃)	3.7	溶けにくい
水	2.2	溶けにくい
トルエン (21℃)	1.4	溶けにくい

ビランテロールトリフェニル酢酸塩

溶媒 (20℃)	溶解度 (mg/mL)	日本薬局方の溶解度表記
ジメチルスルホキシド	>343	溶けやすい
ジクロロメタン	>215	溶けやすい
メタノール	56.7	やや溶けやすい
エタノール	7.6	溶けにくい
2-プロパノール	1.5	溶けにくい
アセトニトリル	1.3	溶けにくい
トルエン	0.1	ほとんど溶けない
水	0.050	ほとんど溶けない
ヘプタン	<0.1	ほとんど溶けない

2) 各種 pH 溶媒に対する溶解度

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：水にほとんど溶けないことから各種 pH による溶解度は測定できなかった。

ウメクリジニウム臭化物：該当資料なし

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：該当資料なし

3) 塩基（ウメクリジニウム、ピランテロール）の溶解度

ウメクリジニウム：該当資料なし

ピランテロール：該当資料なし

(3) 吸湿性

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：25℃、0～90%RHでの吸・放湿量は1.0%未満であり、吸湿性は認められない。

ウメクリジニウム臭化物：0～90%RHでの水分吸着量は約0.1%であった。

ピランテロールトリフェニル酢酸塩：0～90%RHでの水分量の可逆的変動は約0.3%であった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：融点 約300℃（分解）

ウメクリジニウム臭化物：融点 約237℃

ピランテロールトリフェニル酢酸塩：融点 約133℃

(5) 酸塩基解離定数

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：該当資料なし

ウメクリジニウム臭化物：pKa11.8（水酸基、計算値）

ピランテロールトリフェニル酢酸塩：pKa9.8（第二級アミン、実測値）、10.0（フェノール、計算値）

(6) 分配係数

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：logP 3.47（推定値）

ウメクリジニウム臭化物：logP 0.0988（pH=7）（オクタノール/水系（23℃））

ピランテロールトリフェニル酢酸塩：logD 0.09（pH=5）、1.4（pH=7）、及び1.4（pH=9）
（オクタノール/水系（20℃））

(7) その他の主な示性値

旋光度

フルチカゾンフランカルボン酸エステル： $[\alpha]_D^{20}$ -20～-24°（ジメチルスルホキシド）

ウメクリジニウム臭化物：該当資料なし

ピランテロールトリフェニル酢酸塩： $[\alpha]_{589}^{20}$ -14.3～-14.5°（メタノール）

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

フルチカゾンフランカルボン酸エステル

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	30°C/65%RH	ポリエチレン袋 +アルミニウム袋	60 ヶ月	規格内	
加速試験	40°C/75%RH	ポリエチレン袋 +アルミニウム袋	6 ヶ月	規格内	
苛酷試験	湿度	25°C/80%RH	ポリエチレン袋	3 ヶ月	規格内
	温湿度	40°C/75%RH	ポリエチレン袋	3 ヶ月	規格内
	温度	50°C (湿度調節せず)	ポリエチレン袋	3 ヶ月	3 ヶ月時点で3ロット中1ロットで類縁物質の増加が認められ、規格外となった
	光	ライトキャビネット ^{注1)}	ポリエチレン袋	7 日間	3ロット中3ロットで2%の含量低下が認められ、規格外となった

ウメクリジニウム臭化物

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	30°C/65%RH	ポリエチレン袋 +アルミニウム袋 +プラスチック製容器	60 ヶ月	規格内	
加速試験	40°C/75%RH	ポリエチレン袋 +アルミニウム袋 +プラスチック製容器	6 ヶ月	規格内	
苛酷試験	温度	-20°C7 日間/30°C7 日間 を繰り返す	ポリエチレン袋 +アルミニウム袋 +プラスチック製容器	1 ヶ月	規格内
		50°C	ポリエチレン袋 +アルミニウム袋 +プラスチック製容器	3 ヶ月	規格内
	湿度	40°C/75%RH	ポリエチレン袋	3 ヶ月	規格内
	光	ライトキャビネット ^{注1)}	ポリエチレン袋	7 日間	規格内

ピランテロールトリフェニル酢酸塩

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25°C/60%RH	ポリエチレン袋 +アルミニウム袋	60 ヶ月	規格内	
加速試験	40°C/75%RH	ポリエチレン袋 +アルミニウム袋	6 ヶ月	規格内	
苛酷試験	温度	-20°C7 日間/30°C7 日間 を繰り返す	ポリエチレン袋 +アルミニウム袋	1 ヶ月	規格内
		50°C (湿度調節せず)	ポリエチレン袋	3 ヶ月	規格内
	湿度	40°C/75%RH	ポリエチレン袋	3 ヶ月	規格内
	光	ライトキャビネット ^{注1)}	ポリエチレン袋	7 日間	規格内

試験項目：含量、性状、純度試験

注 1) 約 25°C/白色蛍光ランプで総照度として 120 万 lux・hr 以上及び近紫外蛍光ランプで総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m²以上の光を照射

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：赤外吸収スペクトル測定法

ウメクリジニウム臭化物：赤外吸収スペクトル測定法

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：赤外吸収スペクトル測定法

定量法

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：液体クロマトグラフィー

ウメクリジニウム臭化物：液体クロマトグラフィー

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

吸入粉末剤

(2) 製剤の外観及び性状

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	テリルジー200 エリプタ 14 吸入用 テリルジー200 エリプタ 30 吸入用
剤形の区別	ドライパウダーインヘラー	
性状	本品は定量式吸入粉末剤で、ブリスターの内容物は白色の粉末である。	
外観 (30 吸入用)	カバー：淡褐色 ラベル：淡褐色 	カバー：淡褐色 ラベル：褐色 

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

ブリスターの内容物は白色の粉末である。

(5) その他

本剤は無菌製剤ではない。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名		テリルジー100 エリプタ 14 吸入用/30 吸入用	テリルジー200 エリプタ 14 吸入用/30 吸入用
1 ブリスター中の 含量	フルチカゾンフラン カルボン酸エステル	100µg	200µg
	ウメクリジニウム臭 化物	74.2µg (ウメクリジニウムとして 62.5µg)	74.2µg (ウメクリジニウムとして 62.5µg)
	ビランテロールトリ フェニル酢酸塩	40µg (ビランテロールとして 25µg)	40µg (ビランテロールとして 25µg)
添加剤	乳糖水和物 ^{注)} 、ステアリン酸マグネシウム		

注) 夾雑物として乳蛋白を含む。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

有効成分の製造工程由来の類縁物質又は分解生成物の混在が予想される。

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

<テリルジー100 エリプタ>

製剤	試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
30 吸入用	長期保存試験	25°C/60%RH	蓋付きアルミニウム製トレイ +乾燥剤	24 ヶ月	規格内
	中間的試験	30°C/75%RH		12 ヶ月	規格内
	加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	6 ヶ月時点で3ロット中1ロットにおいてFF及びVIの分解生成物が増加し、規格外となった
	苛酷試験	温度サイクル ^{注1)}		1 ヶ月	規格内
		50°C (湿度調節せず)		3 ヶ月	1 ヶ月時点で1ロット中1ロットでVIの分解生成物が増加し、規格外となった
苛酷試験 ^{注2)}	25°C/75%RH	吸入器	1.5 ヶ月	規格内	
14 吸入用	30 吸入用製剤との相対比較試験	40°C/75%RH	蓋付きアルミニウム製トレイ +乾燥剤	3 ヶ月	30 吸入用製剤との差は認められなかった

試験項目：含量、性状、類縁物質、送達量の均一性、微粒子量、微生物限度（長期保存試験で実施）

注1) -5°C及び40°Cで各6時間のサイクル

注2) 蓋付きアルミニウム製トレイから取り出した状態

<テリルジー200 エリプタ>

製剤	試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
30 吸入用	長期保存試験	25°C/60%RH	蓋付きアルミニウム製トレイ +乾燥剤	24 ヶ月	規格内
	加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	規格内
	苛酷試験	温度サイクル ^{注1)}		1 ヶ月	規格内
		50°C (湿度調節せず)		3 ヶ月	規格内
苛酷試験 ^{注2)}	25°C/75%RH	吸入器	1.5 ヶ月	規格内	
14 吸入用	30 吸入用製剤との相対比較試験	40°C/75%RH	蓋付きアルミニウム製トレイ +乾燥剤	3 ヶ月	30 吸入用製剤との差は認められなかった

試験項目：含量、性状、類縁物質、送達量の均一性、微粒子量、微生物限度（長期保存試験で実施）

注1) -5°C及び40°Cで各6時間のサイクル

注2) 蓋付きアルミニウム製トレイから取り出した状態

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
「XⅢ. 備考 その他の関連資料」の項参照

(2) 包装

〈テリルジー100 エリプタ 14 吸入用〉

14 吸入用 [トレイ、乾燥剤入り] ×1

〈テリルジー100 エリプタ 30 吸入用〉

30 吸入用 [トレイ、乾燥剤入り] ×1

〈テリルジー200 エリプタ 14 吸入用〉

14 吸入用 [トレイ、乾燥剤入り] ×1

〈テリルジー200 エリプタ 30 吸入用〉

30 吸入用 [トレイ、乾燥剤入り] ×1

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

〈ブリスターストリップ〉

アルミニウム

〈エリプタ〉

ABS 樹脂、ポリプロピレン、高密度ポリエチレン

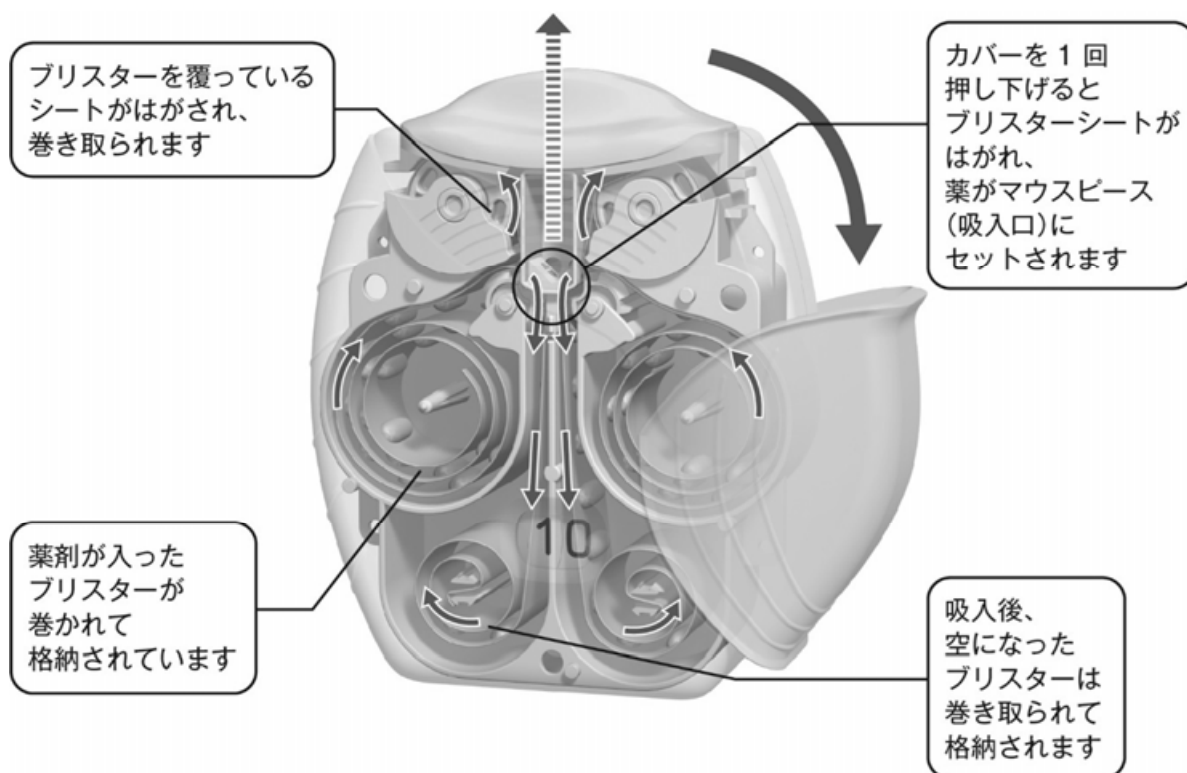
〈トレイ及び蓋〉

アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他



エリプタの内部構造とその機能

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

テリルジー100 エリプタ

○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）

テリルジー200 エリプタ

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）

（解説）

本剤の効能又は効果は気管支喘息（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）及び慢性閉塞性肺疾患（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）である。なお、テリルジー200 エリプタは気管支喘息の適応でのみ使用する。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈気管支喘息〉

5.1 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、急性症状に対しては使用しないこと。

[8.1-8.3、8.11 参照]

〈慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解〉

5.2 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。[8.1-8.3 参照]

（解説）

5.1 本剤は喘息の急性症状を速やかに軽減する薬剤ではない。

日本のガイドラインではステップ2以上の喘息患者に対する薬物療法の中心として吸入ステロイド薬（ICS）及び長時間作用性気管支拡張剤の定期使用が推奨されている¹⁾。

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（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剤配合剤であり、安定期の喘息患者に対する長期管理に使用される薬剤である。

本剤は吸入ステロイド剤、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患者に使用する製剤である。

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）を、気管支喘息に対しては100/62.5/25 μ g又は200/62.5/25 μ g、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25 μ gを1日1回吸入投与である。

5.2 本剤は、COPD 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。

本剤は、COPD 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。

日本のガイドラインでは安定期 COPD 患者に対する薬物療法の中心として長時間作用性気管支拡張剤の定期使用が推奨されている。また、喘息病態の合併が考えられる場合は ICS の併用が推奨されている²⁾。急性期治療を目的とする場合には、短時間作用性気管支拡張剤や経口・静注のステロイド剤、抗菌剤等により適切な治療を行うこと。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈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 μ g、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。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 μ g、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。

〈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 μ g、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。

（解説）

気管支喘息患者においては、通常、成人にはテリルジー100 エリプタ（FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μ g）1 吸入を 1 日 1 回投与すること。なお、症状に応じてテリルジー200 エリプタ（FF/UMEC/VI 200/62.5/25 μ g）1 吸入を 1 日 1 回投与すること。

COPD 患者においては、通常、成人にはテリルジー100 エリプタ（FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μ g）1 吸入を 1 日 1 回投与すること。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈気管支喘息〉

喘息患者を対象とした第Ⅲ相試験における FF 及び VI の用法・用量は、喘息治療薬として国内外で既に承認されている 2 剤配合剤 [FF/VI (レルベア 100・200 エリプタ)] 及び FF 単剤 (アニューイティ 100 μ g・200 μ g エリプタ) における各成分の 1 日用量 (FF 100 又は 200 μ g、VI 25 μ g) に基づき設定した。また、第Ⅲ相試験における UMEC の用法・用量は、海外第Ⅱ相試験 (200699 試験) 等を踏まえて 31.25 μ g 又は 62.5 μ g を 1 日 1 回吸入投与することと設定し、第Ⅱ相試験 (205832 試験) 及び第Ⅲ相試験 (205715 試験) において検討した。

205715 試験において、主要評価項目である投与 24 週後のトラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量について、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 の配合用量が 100 μ g 及び 200 μ g の各 FF/VI 群に対して UMEC を 62.5 μ g 配合する FF/UMEC/VI 群の優越性が示された。また、投与 24 週後のトラフ FEV₁ 値において、FF/VI 群に対する UMEC の上乘せ効果 (対照群との変化量の差) は、UMEC を 31.25 μ g 配合する FF/UMEC/VI 群よりも UMEC を 62.5 μ g 配合する FF/UMEC/VI 群で数値的に上回った。第Ⅲ相試験 (205715 試験及び 207236 試験) における本剤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。

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) /ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) を、気管支喘息に対しては100/62.5/25 μ g又は200/62.5/25 μ g、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25 μ gを1日1回吸入投与である。
--

〈慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解〉

COPD 患者を対象とした第Ⅲ相試験における本剤の用法・用量は、COPD 治療薬として国内外で既に承認されている 2 剤配合剤 [FF/VI（レルベア 100 エリプタ）、UMEC/VI（アノーロエリプタ）] 及び UMEC 単剤（エンクラッセ 62.5µg エリプタ）における各成分の 1 日用量（FF 100µg、UMEC 62.5µg、VI 25µg）に基づき、FF/UMEC/VI 100/62.5/25µg を 1 日 1 回吸入投与することと設定した。

第Ⅲ相試験（CTT116855 試験）において、主要評価項目である投与 52 週までの中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率について、本剤群と FF/VI 群及び UMEC/VI 群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、FF/VI 群及び UMEC/VI 群に対する本剤の優越性が検証された。第Ⅲ相試験（CTT116855 試験及び 200812 試験）における本剤の安全性について、既承認薬である FF/VI 又は UMEC/VI の安全性プロファイルと比較し新たな懸念は示唆されなかった。

（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (3) 用量反応探索試験」、 「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験」の項参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）を、気管支喘息に対しては100/62.5/25µg又は200/62.5/25µg、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25µgを1日1回吸入投与である。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1) 気管支喘息

Phase	試験番号	対象*	試験デザイン	治療期間	治療群 [特に記載のない限り、1日1回投与 (エリプタ)] ^{注)}
評価資料					
海外 第Ⅱb相	200699* ¹	喘息素因を有する COPD患者 338例	無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	治療期 A : 4週間 治療期 B : 1週間 治療期 C : 1週間	治療期 A : ・FF100µg ・FF/UMEC 100/15.6µg ・FF/UMEC 100/62.5µg ・FF/UMEC 100/125µg ・FF/UMEC 100/250µg ・FF/VI 100/25µg 治療期 B : ・FF/UMEC 100/250µg ・FF/UMEC 100/250µg + VI 25µg 治療期 C : 治療期 B で FF/UMEC 100/250µg の投与を受けた患者 : ・FF/UMEC 100/250µg ・FF100µg 治療期 B で FF/UMEC 100/250µg + VI 25µg の投与を受けた患者 : ・FF/UMEC 100/250µg + VI 25µg ・FF/VI 100/25µg
海外 第Ⅱb相	205832	喘息患者 434例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験	24週間	・FF 100µg + UMEC 31.25µg ・FF 100µg + UMEC 62.5µg ・FF 100µg + プラセボ
国際共同 第Ⅲ相	205715 (CAPTAIN)	喘息患者 2439例 (日本人 229例を含む)	無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験	24週間 (最長 52週間)	・FF/UMEC/VI 100/31.25/25µg ・FF/UMEC/VI 200/31.25/25µg ・FF/UMEC/VI 100/62.5/25µg ・FF/UMEC/VI 200/62.5/25µg ・FF/VI 100/25µg ・FF/VI 200/25µg
国内 第Ⅲ相	207236	日本人喘息患者 111例	非無作為化、非盲検、非対照試験	52週間	・FF/UMEC/VI 100/62.5/25µg ・FF/UMEC/VI SW ^{※2} ・FF/UMEC/VI 200/62.5/25µg

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) /ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) を、気管支喘息に対しては100/62.5/25µg又は200/62.5/25µg、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25µgを1日1回吸入投与である。

Phase	試験番号	対象*	治験デザイン	治療期間	治療群 [特に記載のない限り、1日1回投与 (エリプタ)] ^{注)}
参考資料					
海外第Ⅱb相	ILA115938	喘息患者 421例	無作為化、二重盲検、不完備ブロック、3期クロスオーバー試験	14日間 (各治療期)	<ul style="list-style-type: none"> ・FF/UMEC 100/15.6μg ・FF/UMEC 100/31.25μg ・FF/UMEC 100/62.5μg ・FF/UMEC 100/125μg ・FF/UMEC 100/250μg ・FF 100μg ・FF/VI 100/25μg
海外第Ⅱb相	ALA116402	喘息患者 350例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、不完備ブロック、3期クロスオーバー試験	14日間 (各治療期)	<ul style="list-style-type: none"> ・UMEC 15.6 ・UMEC 31.25 ・UMEC 62.5 ・UMEC 125 ・UMEC 250 ・UMEC 15.6 (1日2回) ・UMEC 31.25 (1日2回) ・プラセボ

*例数：無作為化例数／Intent-to-Treat (ITT) 例数

※1：200699試験は、治療期A、B、Cで構成されるが、治療期B及びCは用量選択に関するデータを得る目的で実施されていないことから、用量設定の検討には治療期Aの結果を使用した。

※2：投与24週目に治験薬をFF/UMEC/VI 100/62.5/25μg からFF/UMEC/VI 200/62.5/25μg に切り替えた治療群

注) 上記試験には、各製剤の国内未承認の用法及び用量、規格で実施された試験の成績が含まれる。また、FF/UMECの配合製剤は承認されていない。

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、UMEC：ウメクリジニウム臭化物（用量はウメクリジニウムとして）、VI：ビランテロールトリフェニル酢酸塩（用量はビランテロールとして）

有効成分の併用を示す場合の表記：「/」は、有効成分が単一の吸入器を介して投与されたことを示し、「+」は、有効成分が別の吸入器を介して投与されたことを示す。

2) 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）

Phase	試験番号	対象*	治験デザイン	治療期間	治療薬 [特に記載のない限り、1日1回投与 (エリプタ)] ^{注)}
評価資料					
海外第Ⅰ相	200587	健康成人男女 44例	無作為化、非盲検、4期クロスオーバー試験	単回	<ul style="list-style-type: none"> ・FF/UMEC/VI 400/500/100μg ・FF/UMEC/VI 400/250/100μg ・FF/VI 400/100μg ・UMEC/VI 250/100μg
国際共同第Ⅲ相	CTT116855 (IMPACT)	COPD患者 10,355例（日本人378例を含む）	無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	52週間	<ul style="list-style-type: none"> ・FF/UMEC/VI 100/62.5/25μg ・FF/VI 100/25μg ・UMEC/VI 62.5/25μg
国際共同第Ⅲ相	200812	COPD患者 1,055例（日本人78例を含む）	無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	24週間	<ul style="list-style-type: none"> ・FF/UMEC/VI 100/62.5/25μg+プラセボ ・FF/VI 100/25μg+UMEC 62.5μg

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）を、気管支喘息に対しては100/62.5/25μg又は200/62.5/25μg、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25μgを1日1回吸入投与である。

V. 治療に関する項目

Phase	試験番号	対象*	治験デザイン	治療期間	治療薬 [特に記載のない限り、1日1回投与 (エリプタ)] ^{注)}
参考資料					
海外第I相	CTT116415	健康成人男女44例	無作為化、二重盲検、4期クロスオーバー試験	単回	・FF/UMEC/VI 400/500/100µg ・FF/VI 400/100µg ・UMEC/VI 500/100µg ・FF/UMEC 400/500µg
海外第III相	CTT116853 (FULFIL)	COPD患者 1,810例 [最長52週までの継続投与: 430例]	無作為化、二重盲検、ダブルブリンダー、並行群間比較試験	24週間 (最長52週間)	・FF/UMEC/VI 100/62.5/25µg ・BUD/FOR 400/12µg 1日2回投与 (タービュヘイラー)
海外第III相	200109	COPD患者 619例	無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	12週間	・FF/VI 100/25µg+プラセボ ・FF/VI 100/25µg+UMEC 62.5µg ・FF/VI 100/25µg+UMEC 125µg
海外第III相	200110	COPD患者 619例	無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	12週間	・FF/VI 100/25µg+プラセボ ・FF/VI 100/25µg+UMEC 62.5µg ・FF/VI 100/25µg+UMEC 125µg

*例数：治験薬を少なくとも1回投与された被験者数

注) 上記試験には、各製剤の国内未承認の用法及び用量、規格で実施された試験の成績が含まれる。また、FF/UMECの配合製剤は承認されていない。

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、UMEC：ウメクリジニウム臭化物（用量はウメクリジニウムとして）、VI：ビランテロールトリフェニル酢酸塩（用量はビランテロールとして）、BUD：ブデソニド、FOR：ホルモテロールフマル酸塩水和物

有効成分の併用を示す場合の表記：「/」は、有効成分が単一の吸入器を介して投与されたことを示し、「+」は、有効成分が別の吸入器を介して投与されたことを示す。

[その他の関連情報]

本剤の承認申請前に、本剤の配合成分を含む製剤（FF/VI配合剤、UMEC/VI配合剤、UMEC単剤）の開発プログラムにおいて実施された試験に関する情報のうち、本剤の添付文書に記載されている第I相試験について記載する。

Phase	試験番号	対象*	治験デザイン	検討内容
国内第I相	HZA112018	日本人健康成人男性48例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、並行群間比較、反復投与試験	FF 薬物動態
国内第I相	AC4113377	日本人健康成人男性48例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量増量、単回及び反復投与試験	UMEC 薬物動態
国内第I相	DB1112017	日本人健康成人男性32例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、並行群間比較、反復投与試験	VI 薬物動態
海外第I相	HZA102936	健康成人73例	無作為化、プラセボ対照、クロスオーバー、反復投与試験	FF/VI QT/QTc 試験
海外第I相	DB2114635	健康成人103例	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー、反復投与試験	UMEC/VI QT/QTc 試験

*例数：治験薬を少なくとも1回投与された被験者数

注) 上記試験には、各製剤の国内未承認の用法及び用量、規格で実施された試験の成績が含まれる。また、VIの単剤製剤は承認されていない。

FF：フルチカゾンフランカルボン酸エステル、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

有効成分の併用を示す場合の表記：「/」は、有効成分が単一の吸入器を介して投与されたことを示す。

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）を、気管支喘息に対しては100/62.5/25µg又は200/62.5/25µg、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25µgを1日1回吸入投与である。

(2) 臨床薬理試験

海外第 I 相試験 (200587 試験)³⁾

目的: 2つの異なる用量の UMEC を含有する FF/UMEC/VI を単回吸入投与 (4 吸入) したときの、FF、UMEC 及び VI の全身曝露量を評価する。

FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μ g を単回吸入投与 (4 吸入) したときの、FF、UMEC 及び VI の全身曝露量を FF/VI 100/25 μ g 及び UMEC/VI 62.5/25 μ g 投与時の曝露量と比較し、評価する。

試験デザイン	無作為化、非盲検、クロスオーバー、単回投与試験
対象	健康成人男女 44 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上 65 歳以下 ・ BMI が 18.0 以上 33.0kg/m² 以下
主な除外基準	なし
試験方法	<p>4 期クロスオーバーデザインで以下の 4 種の投与を各投与期間にドライパウダー吸入器 (DPI) を用いて単回投与 (4 吸入)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ FF/UMEC/VI 400/500/100μg ・ FF/UMEC/VI 400/250/100μg ・ FF/VI 400/100μg ・ UMEC/VI 250/100μg
主要評価項目	<p>全投与群について、各成分 (UMEC は投与量を補正) の投与後 0 時間 (投与前) から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 [AUC_{0-inf}] (AUC_{0-inf} が算出不能の場合は、投与後 0 時間 (投与前) から被験者ごとの共通の最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積 [AUC_{0-r}]) 及び最高血漿中濃度 (C_{max}) を、以下に基づき推定する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ FF、UMEC 及び VI : FF/UMEC/VI 100/125/25μg 対 FF/UMEC/VI 100/62.5/25μg ・ FF : FF/UMEC/VI 対 FF/VI ・ UMEC : FF/UMEC/VI 対 UMEC/VI ・ VI : FF/UMEC/VI 対 FF/VI ・ VI : FF/UMEC/VI 対 UMEC/VI
副次評価項目	消失半減期 (t _{1/2}) 及び最高血漿中濃度到達時間 (t _{max})
結果	<p>薬物動態 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 2つの UMEC の用量 (62.5μg 及び 125μg) を含有する 3 剤配合剤 FF/UMEC/VI を投与したとき、UMEC の全身曝露量 (C_{max} 及び AUC) は、用量の増加に比例して増加した。異なる用量の UMEC を含有する 3 剤配合剤において、FF 及び VI の全身曝露量及び気道への薬物送達 (C_{max} 又は AUC) における差を示す徴候はみられなかった。 ・ FF/UMEC/VI (100/62.5/25μg) を投与したときの FF 及び VI の全身曝露量及び気道への薬物送達 (AUC 又は C_{max}) は、FF/VI (100/25μg) を投与したときと比較して差はみられなかった。 ・ FF/UMEC/VI (100/62.5/25μg) を投与したときの UMEC (AUC 及び C_{max}) 並びに VI [AUC_{0.6}] の全身曝露量及び気道への薬物送達は、UMEC/VI (62.5/25μg) を投与したときと比較して差はみられなかった。 ・ UMEC/VI (62.5/25μg) を投与したときと比較して、3 剤配合剤 FF/UMEC/VI (100/62.5/25μg) 投与時の VI の C_{max} はわずかに高かった (比: 1.21, 90% CI: 1.14, 1.27)。しかしながら、このわずかな PK の差に臨床的な意義はないと考えられた。

FF : フルチカゾンフランカルボン酸エステル、UMEC : ウメクリジニウム臭化物 (用量はウメクリジニウムとして)、VI : ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (用量はビランテロールとして)

3) 承認時評価資料 : 海外第 I 相試験 (200587 試験)

参考文献 : Brealey N, et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2015 ; 53 (9) : 753-764.

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) /ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) を、気管支喘息に対しては 100/62.5/25 μ g 又は 200/62.5/25 μ g、慢性閉塞性肺疾患に対しては 100/62.5/25 μ g を 1 日 1 回吸入投与である。

V. 治療に関する項目

海外第 I 相試験 (GTT116415 試験) ⁴⁾

目的：FF/UMEC/VI、UMEC/VI 及び FF/VI を単回吸入投与（4 吸入）したときの FF、UMEC 及び VI の全身曝露量を評価する。

試験デザイン	無作為化、二重盲検、クロスオーバー、単回投与試験
対象	健康成人男女 44 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上 65 歳以下 ・ BMI が 19 以上 33.0kg/m² 以下
主な除外基準	なし
試験方法	<p>4 期クロスオーバーデザインで以下の 4 種の投与を各投与期間にドライパウダー吸入器 (DPI) を用いて単回投与（4 吸入）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ FF/UMEC/VI 400/500/100µg ・ FF/VI 400/100µg ・ UMEC/VI 500/100µg ・ FF/UMEC 400/500µg
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 血漿中濃度－時間曲線下面積：AUC_{0-t} [FF：AUC₀₋₈、UMEC：AUC₀₋₄ 及び VI：AUC₀₋₂] ・ 最高血漿中濃度 (C_{max})
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 他の PK パラメータ：データが得られた場合、C_{max} 到達時間 (t_{max})、AUC [AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}]、血漿中薬物濃度の測定可能最終時点 (t_{last})、消失半減期 (t_{1/2})、消失速度定数 (λ_z)、みかけの血漿クリアランス (CL/F) 及び見かけの分布容積 (V/F) ・ UMEC の尿中 PK パラメータ：データが得られた場合、累積尿中排泄量 (Ae) (時間間隔 Ae₆、Ae₁₀、Ae₁₄、Ae₁₈、Ae₂₄、Ae₃₆) の、尿中排泄率 (%Fe) (時間間隔 Fe₆、Fe₁₀、Fe₁₄、Fe₁₈、Fe₂₄、Fe₃₆)、尿中消失半減期 (尿中 t_{1/2}) 及び腎クレアチニンクリアランス (CL_{cr}) ・ 各投与群毎の PD パラメータ： <ul style="list-style-type: none"> ・ 仰臥位心拍数のベースラインからの変化量の最大値及び加重平均値 (0-4 h) ・ 血清カリウムのベースラインからの変化量の最小値及び加重平均値 (0-4 h) ・ 血糖値のベースラインからの変化量の最大値及び加重平均値 (0-4 h) ・ 安全性パラメータ：有害事象、バイタルサイン、心電図、並びに血液学的検査及び血液生化学的検査を含む臨床検査

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) /ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) を、気管支喘息に対しては100/62.5/25µg又は200/62.5/25µg、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25µgを1日1回吸入投与である。

<p>結果</p>	<p>薬物動態：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ FF (AUC₀₋₈)、UMEC (AUC₀₋₄) 及び VI (AUC₀₋₂) の全身曝露量及び気道への薬物送達の推定値は同様であり、3 剤配合剤 FF/UMEC/VI の各成分の、対応する 2 剤配合剤 UMEC/VI、FF/VI、FF/UMEC の各成分に対する被験／対照比及びその 90% CI の最大範囲は 0.933～1.243 以内であった。 ・ 3 剤配合剤 FF/UMEC/VI の各成分の C_{max} を対応する 2 剤配合剤の成分と比較した場合も、UMEC/VI 及び FF/UMEC を投与したときの UMEC、並びに FF/UMEC を投与したときの FF と同様であり、これらの様々な比較において、被験／対照比及びその 90% CI の最大範囲は、0.873～1.237 以内であった。 ・ 3 剤配合剤 FF/UMEC/VI を投与したときの FF を FF/VI 投与時と比較した場合(比：1.233、90% CI：1.144～1.328)、並びに 3 剤配合剤 FF/UMEC/VI を投与したときの VI を UMEC/VI (比：1.334、90% CI：1.254～1.419) 及び FF/VI (比：1.463、90% CI：1.376～1.556) 投与時と比較した場合、いずれも 3 剤配合剤投与時のほうが、C_{max} がわずかに高かった。 ・ これは、FF に関しては気道からの吸収動態にわずかな差があったためで、3 剤配合剤 FF/UMEC/VI (0.23 h) の t_{max} が FF/VI (1.0 h) 及び FF/UMEC (0.5 h) に比べて早かったことに起因する。 ・ VI については、FF/UMEC/VI、UMEC/VI 及び FF/VI のいずれでも、t_{max} はおおむね最初の試料採取時点である投与 5 分後であった。したがって、吸収動態の差を検出することはできなかった。投与後最初の 15 分間に PK 解析用血漿試料を 2 つしか採取しなかったため、おそらく VI の C_{max} が十分に評価されず、C_{max} の差が過大評価されたものと考えられる。この見解は、事後解析でも裏付けられた。 ・ 本試験で使用した用量は申請予定用量の 4 倍であるものの、VI の C_{max} で観察された差は、薬理学的に VI と関連する薬力学評価項目において臨床的に問題となる差ではなかった。 <p>薬力学及び安全性：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 全 4 投与群において、臨床的に意義のある薬力学的又は安全性上の所見は認められなかった。
-----------	---

FF：フルチカゾンフランカルボン酸エステル、UMEC：ウメクリジニウム臭化物（用量はウメクリジニウムとして）、VI：ビランテロールトリフェニル酢酸塩（用量はビランテロールとして）

4) 承認時参考資料：海外第 I 相試験 (CTT116415 試験)

参考文献：Brealey N, et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2015 ; 53 (9) : 753-764.

[その他の関連情報]

フルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF)

国内第 I 相試験 (HZA112018 試験)⁵⁾

目的：日本人健康成人男性を対象として、FF 200µg、400µg、800µg を 1 日 1 回、7 日間反復吸入投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

<p>試験デザイン</p>	<p>無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、並行群間比較、反復投与試験</p>
<p>対象</p>	<p>日本人健康成人男性 48 例</p>
<p>主な登録基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 20 歳以上 64 歳以下 ・ BMI が 18.5 以上 25.0kg/m² 未満
<p>主な除外基準</p>	<p>なし</p>
<p>試験方法</p>	<p>FF 200µg、400µg 及び 800µg 又はプラセボを第 1 日の朝に初回吸入投与、第 5 日から朝に 1 日 1 回、7 日間反復吸入投与</p>

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）を、気管支喘息に対しては100/62.5/25µg又は200/62.5/25µg、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25µgを1日1回吸入投与である。

V. 治療に関する項目

主要評価項目	安全性
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・FFの血漿中濃度及び薬物動態パラメータ ・薬力学作用（血清中コルチゾール濃度）
結果	<p>安全性：</p> <p>FFを1日1回、7日間反復吸入投与したときに重篤な有害事象の報告はなく、48例中11例に15件の有害事象が報告された。もっとも多く報告された有害事象は白血球数増加で、48例中4例（FF 400群：1例、FF 800群：3例）から報告された。また、6例7件の治験薬との関連があると判断された有害事象〔白血球数増加4件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加2件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加1件〕が報告された。その他、血圧、脈拍数、体温、体重、12誘導心電図、副腎皮質機能検査及び咽頭真菌検査では、臨床上問題となる異常値は認められなかった。</p> <p>薬物動態：</p> <p>FFの200μg、400μg及び800μgを単回吸入投与及び7日間反復吸入投与したとき、投与後2時間までにC_{max}に到達した。t_{1/2}は24～35時間であった。単回吸入投与時及び反復吸入投与時ともに、FFのC_{max}及びAUC_{0-τ}は、ほぼ用量に比例して増加した。FFの200μg、400μg及び800μgを7日間反復吸入投与したとき、定常状態には反復吸入投与後5日目までに到達すると考えられた。</p> <p>FFの400μg及び800μgを7日間反復吸入投与したときのC_{max}及びAUC_{0-τ}は、ともに単回吸入投与時の約2～3倍であったが、累積係数Rs〔（AUC_{0-τ}（Day 11）/AUC_{0-inf}（Day 1））〕はいずれも約1.0であり、反復吸入投与により薬物動態に変化を示さなかった。</p> <p>血清中コルチゾール濃度：</p> <p>単回吸入投与では、FF 800群で血清中コルチゾール濃度の低下が認められた。FF 200群及びFF 400群では視覚的評価による血清中コルチゾール濃度の低下は認められなかったが、7日間反復吸入投与では、FF 400μgの投与から血清中コルチゾール濃度の低下が認められた。FF 800μgを投与したときには、反復吸入投与2日目より、血清中コルチゾール濃度の明らかな低下がみられ、最終投与終了後、血清中コルチゾール濃度に回復傾向はみられたが、投与後96時間でも投与前値まで回復していなかった。単回吸入投与したときの血清中コルチゾールAUC₀₋₂₄は、FF 200群、FF 400群及びFF 800群で、プラセボ群に対してそれぞれ約22%、約4%及び約42%低値を示した。反復吸入投与したときには、FF 200群、FF 400群及びFF 800群で、プラセボ群と比較してそれぞれ32%、38%及び97%低値を示した。</p> <p>FFのAUC₀₋₂₄と血清中コルチゾールについて、投与後0～24時間の加重平均値の追加解析を行ったところ、全身曝露量と血清中コルチゾールの低下には相関がみられることが示唆された。</p>

5) レルベア承認時評価資料：国内第I相試験（HZA112018試験）

参考文献：Nakahara N, et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2013 ; 51 (8) : 660-671.

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）を、気管支喘息に対しては100/62.5/25 μ g又は200/62.5/25 μ g、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25 μ gを1日1回吸入投与である。

ウメクリジニウム臭化物 (UMEC)

国内第 I 相試験 (AC4113377 試験)⁶⁾

目的：日本人健康成人男性を対象として、UMEC を単回及び 1 日 1 回 7 日間反復吸入投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量増量、単回及び反復投与試験
対象	日本人健康成人男性 48 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 20 歳以上 64 歳以下 ・ BMI が 18.5 以上 25.0kg/m² 未満
主な除外基準	なし
試験方法	UMEC (ウメクリジニウムとして) 250、500 又は 1000µg、又はプラセボを第 1 日目に初回投与、第 4 日目から 10 日目まで、1 日 1 回 7 日間反復吸入投与
主要評価項目	安全性及び忍容性
副次評価項目	UMEC の血漿中及び尿中の濃度並びに薬物動態パラメータ
結果	<p>安全性：</p> <p>UMEC 250、500 及び 1000µg の単回及び反復吸入投与は健康成人男性において良好な忍容性を示した。ほとんどの有害事象は軽度であり、治験薬と関連がないと判断された中等度の齲歯を除き、有害事象はすべて処置なく消失した。重篤又は致死的な有害事象の報告はなかった。</p> <p>血圧及び心拍数に臨床的に重要な変化はみられなかった。治験期間中に臨床的に重要な心電図 (12 誘導及び 24 時間ホルター心電図) の異常は認められなかった。臨床的に重要と判定された臨床検査項目はなかった。胆嚢の超音波検査において臨床的に重要な異常値や異常病変は報告されなかった。</p> <p>薬物動態：</p> <p>UMEC 250、500 及び 1000µg を単回吸入投与及び 7 日間反復吸入投与したとき、UMEC は速やかに吸収され、t_{max} の中央値は投与後 5 分であった。</p> <p>UMEC 吸入投与による全身曝露量は 250~1000µg の用量で投与量増加の割合をわずかに上回って増加した。</p> <p>尿中薬物動態データより、UMEC を単回投与したとき総投与量の約 1.3~2.0%が未変化体として尿中に排泄された。反復投与では投与後 24 時間に総投与量の約 4.8~5.0%が未変化体として尿中に排泄された。</p> <p>反復投与したときの腎クリアランスは 9.6~11.4L/h であった。</p> <p>UMEC を反復投与したときすべての用量において C_{max} 及び AUC で 1.4~2.0 倍の蓄積性が認められた。</p>

6) アノード承認時評価資料：国内第 I 相試験 (AC4113377 試験)

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) /ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) を、気管支喘息に対しては100/62.5/25µg又は200/62.5/25µg、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25µgを1日1回吸入投与である。

V. 治療に関する項目

ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (VI)

国内第 I 相試験 (DB1112017 試験)⁷⁾

目的：日本人健康成人男性を対象として、VI を 1 日 1 回、7 日間反復吸入投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、並行群間比較、反復投与試験
対象	日本人健康成人男性 32 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 20 歳以上 64 歳以下 ・ BMI が 18.5 以上 25.0kg/m² 未満
主な除外基準	なし
試験方法	VI (ビランテロールとして) 12.5 又は 25µg、又はプラセボを 1 日 1 回、7 日間反復吸入投与
主要評価項目	安全性
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ VI の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ ・ β 受容体刺激による薬力学作用
結果	<p>安全性：</p> <p>重篤な有害事象の報告はなく、25µg 投与群に鼻咽頭炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加の 2 例 2 件の有害事象が発現したが、いずれも治験薬との関連は否定された。その他に有害事象の発現はなかった。</p> <p>血圧・脈拍数及び 12 誘導心電図、臨床検査値、体重、体温、眼科検査及びホルター心電図に臨床問題となる異常は認められなかった。</p> <p>薬物動態：</p> <p>いずれの用量でも投与後 5～10 分に C_{max} に到達した。その後急速に消失し、投与後 6 時間にはすべての被験者で定量下限値 (30pg/mL) 未満となった。VI の C_{max} 及び AUC_{0-t} は 12.5 及び 25µg の用量間でほぼ比例した増加が認められた。</p> <p>薬力学：</p> <p>薬力学作用として、血圧・脈拍数、QTc (B)、QTc (F)、血清中カリウム及び血漿中グルコースの投与後 0～4 時間の加重平均値及び最小値/最大値を検討したが、VI 又はプラセボを投与したときの検査値推移及び薬力学パラメータに大きな違いは認められず、臨床的に意味のある変化はなかった。</p>

7) レルベア承認時評価資料：国内第 I 相試験 (DB1112017 試験)

参考文献：Nakahara N, et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2013 ; 51 (8) : 660-671.

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) /ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) を、気管支喘息に対しては100/62.5/25µg又は200/62.5/25µg、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25µgを1日1回吸入投与である。

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 (FF/VI)

海外第 I 相試験 (HZA102936 試験)⁸⁾

健康成人 73 例を対象とした無作為化、プラセボ対照、4 期クロスオーバー、反復投与試験で、FF/VI (ビランテロールとして) 200/25 μ g 又は 800/100 μ g を 7 日間吸入投与したときの心電図パラメータに及ぼす影響及び薬物動態を検討した。

FF/VI 200/25 μ g を 7 日間投与したとき、プラセボとの比較で QTc (F) に対する影響はみられなかった。推奨臨床最大用量の 4 倍量である FF/VI 800/100 μ g を 7 日間投与したとき、QTc (F) は投与後 1 時間までプラセボと比べて増加し、プラセボとの差の最大平均値は投与後 30 分の 9.6msec (90%信頼区間: 7.2, 12.0) であった。90%信頼区間の上限値が 10msec 超の時点はこの時点のみであり、その後の QTc (F) のプラセボとの差は速やかに減少した。いずれの投与でも、心拍数の増加がみられ、最大の効果が投与後 10 分にみられた。これは、FF/VI 800/100 μ g で顕著であった。FF/VI 200/25 μ g での平均心拍数の最大値 (0~4 時間) はプラセボに比べて 4bpm 増加し、心拍数の加重平均値は 3bpm 増加した。最大 QTc (F) と最大心拍数のいずれも VI の C_{max} との線形性が認められた。FF/VI 200/25 μ g 投与では 1%、FF/VI 800/100 μ g 投与では 15%に動悸がみられたが、重篤な有害事象及び有害事象により治験を中止した症例の報告はなかった。

8) レルベア承認時評価資料: 海外第 I 相試験 (HZA102936 試験)

参考文献: Kempsford R, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2014 ; 77 (3) : 466-479.

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 (UMEC/VI)

海外第 I 相試験 (DB2114635 試験)⁹⁾

健康成人 103 例を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、クロスオーバー、反復投与試験で、UMEC (ウメクリジニウムとして) 500 μ g、UMEC/VI (ビランテロールとして) 125/25 μ g 及び 500/100 μ g を 10 日間吸入投与したときの心電図パラメータに及ぼす影響及び薬物動態を検討した。

いずれの投与でも UMEC の血漿中濃度又は C_{max} と心電図パラメータには関連性がないことが示唆された。UMEC 500 μ g 単剤投与と比較して、治療用量を超える高用量の UMEC/VI 配合剤投与で心拍数が増加したことから、心拍数に VI が影響を及ぼす可能性が示唆された。VI の血漿中濃度と心電図パラメータには関連性がみられなかったが、VI の C_{max} と心拍数の最大値の間には正の相関の傾向が認められた。UMEC 500 μ g 及び UMEC/VI 125/25 μ g を吸入投与したときの有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び心電図データに異常は確認されず、忍容性は良好であった。UMEC/VI 500/100 μ g 投与では、被験者の 20%に軽度な動悸が報告されたが、心電図に異常は認められなかった。

9) アノーロ承認時評価資料: 海外第 I 相試験 (DB2114635 試験)

参考文献: Kelleher D, et al. : Pulm Pharmacol Ther. 2014 ; 29 (1) : 49-57.

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) /ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) を、気管支喘息に対しては 100/62.5/25 μ g 又は 200/62.5/25 μ g、慢性閉塞性肺疾患に対しては 100/62.5/25 μ g を 1 日 1 回吸入投与である。

(3) 用量反応探索試験

1) 気管支喘息

海外第Ⅱb 相試験 (200699 試験) ¹⁰⁾

目的: 喘息素因を有する COPD 患者を対象に、FF/UMEC (100/15.6µg、100/62.5µg、100/125µg 及び 100/250µg) 配合剤を 1 日 1 回投与した際の 4 用量の UMEC の用量反応性を FF 100µg と比較し、評価する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
対象	喘息素因を有する COPD 患者 338 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上の男性及び妊娠していない女性 ・ 米国胸部学会及び欧州呼吸器学会で定義された COPD と診断される基準を満たす病歴を有し、Visit 1 (前観察期間開始時) に以下のスパイロメトリー、可逆性及び現在の治療によって喘息素因を有する患者 (喫煙者又は非喫煙者かは問わない) <p><u>スパイロメトリー</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Visit 1 の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% 以下である。 2) Visit 1 の気管支拡張薬投与前後の FEV₁/FVC 比がいずれも 0.7 未満である。 <p><u>疾患の可逆性</u></p> <p>気道の可逆性を有する患者。気道の可逆性は Visit 1 にサルブタモールを 4 吸入後 20～60 分間で FEV₁ が 12% 以上及び 200 mL 以上増加した場合と定義した。</p> <p><u>現在の治療</u></p> <p>Visit 1 の 12 週間前から ICS を含めた治療を受けている、かつ Visit 1 の 4 週間前から以下の 2 つの治療のいずれかを受けた患者</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ICS のみを固定用量で投与 (1 日の用量が FP 200～1000µg 又はそれに相当する用量) 2) LABA、LAMA、ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン等と共に ICS を固定用量で投与 (1 日の用量が FP 500µg 以下又はそれに相当する用量)。救済薬としてブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物を使用している患者は、Visit 1 の 4 週間前からブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物を維持用量に変更し、救済薬として短時間作用性 β₂ 刺激薬 (SABA) を用いることとした。 <p><u>SABA</u></p> <p>試験期間中に必要に応じて使用する SABA 吸入を、Visit 1 に使用中の薬剤からサルブタモールエアゾール吸入へ変更できる患者。また、来院前 4 時間以上の間サルブタモールの投与を控えることができると判断された患者。</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 生命を脅かす呼吸器疾患の既往：挿管が必要な疾患及び/又は高炭酸ガス血症、呼吸停止又は低酸素発作に関連した疾患が過去 5 年以内にみられた患者 ・ 呼吸器感染：Visit 1 前 4 週間以内に、COPD 又は喘息の管理の変更が必要となる、又は治験責任医師の判断により患者の COPD 又は喘息の状態又は患者の試験参加に影響すると予測される未回復の上下気道感染、膿瘍又は中耳炎がみられた患者 ・ 重度の増悪：Visit 1 の前に以下のいずれかの基準に合致する増悪がみられた患者 <ol style="list-style-type: none"> 1) 過去 3 ヶ月以内に経口ステロイド薬 (3 日以上) 又は非経口ステロイド薬の使用を要した COPD 又は喘息の悪化 2) 過去 6 ヶ月以内に経口又は非経口ステロイドの使用を要する COPD 又は喘息のための入院又は救急治療室への来院 ・ 肺炎：Visit 1 前 3 ヶ月以内に入院を要した肺炎、又は肺炎のリスク因子 (免疫抑制、その他) を有する患者 ・ 呼吸器疾患の合併症：肺炎、気胸、無気肺 (肺区域性又は広範囲)、肺線維症、気管支肺異形成症、COPD (慢性気管支炎及び肺気腫を含む) 又は喘息以外のその他の呼吸器異常を有する患者

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) /ピランテロールトリフェニル酢酸塩 (ピランテロールとして) を、気管支喘息に対しては 100/62.5/25µg 又は 200/62.5/25µg、慢性閉塞性肺疾患に対しては 100/62.5/25µg を 1 日 1 回吸入投与である。

試験方法	<p>試験参加期間は、前観察期間（4週間）、治療期 A（4週間）、治療期 B（1週間）、治療期 C（1週間）及び後観察期間（1週間）の計 11 週間であった。</p> <p>前観察期間後、適格な患者は喫煙歴 [非喫煙/軽度喫煙（10 pack years 未満）、重度喫煙（10 pack years 以上）] 及び初めて吸入器による治療を受けた時の年齢（30 歳未満、30 歳以上）で層別化され、治療期 A、治療期 B 及び治療期 C の 3 つの治療期間で構成される 24 通りの投与順序のいずれかに無作為に割り付けられた。</p> <p><u>前観察期間</u> 非盲検下でフルチカゾンプロピオン酸エステル及びサルメテロール（FP/SALM 250/50μg）を 1 日 2 回（朝・夜）ディスクスを用いて吸入投与した。</p> <p><u>治療期 A</u> 以下の治療群のいずれかに 1:1:1:1:2:2 の比で割り付け、治験薬は 1 日 1 回（朝）エリプタを用いて吸入投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ FF 100μg 群 ・ FF/UMEC 100/15.6μg 群 ・ FF/UMEC 100/62.5μg 群 ・ FF/UMEC 100/125μg 群 ・ FF/UMEC 100/250μg 群 ・ FF/VI 100/25μg 群 <p><u>治療期 B（治療期 A 終了後、治療期 B へ移行）</u> 以下のいずれかの治療群の治験薬を 1 日 1 回（朝）2 つのエリプタを用いて吸入投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ FF/UMEC 100/250μg＋プラセボ群 ・ FF/UMEC 100/250μg＋VI 25μg 群 <p><u>治療期 C（治療期 B 終了後、治療期 C へ移行）</u> 治療期 B で投与されていた治験薬に応じて以下のいずれかの治療群の治験薬を 1 日 1 回（朝）2 つのエリプタを用いて吸入投与した。</p> <p>治療期 B で FF/UMEC 100/250μg の投与を受けた患者：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ FF/UMEC 100/250μg＋プラセボ群 ・ FF 100μg＋プラセボ群 <p>治療期 B で FF/UMEC 100/250μg＋VI 25μg の投与を受けた患者：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ FF/UMEC 100/250μg＋VI 25μg 群 ・ FF/VI 100/25μg＋プラセボ群
主要評価項目	治療期 A 終了時（Visit 6：投与 29 日目）の医療機関のトラフ FEV ₁ 値のベースラインからの変化量
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治療期 A 終了時の救済薬の使用回数のベースラインからの変化量の平均値 ・ 治療期 A 終了時の Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Respiratory Symptoms tool (EXACT-RS) 総スコアのベースラインからの変化量の平均値 ・ 治療期 A の最後の 21 日間の自宅で測定した毎朝の最大呼気流量（PEF）（治験薬及び救済薬の投与前）平均値のベースラインからの変化量 ・ 投与 28 日目（Visit 5）の治験薬投与 3 時間後の FEV₁ 値のトラフ値からの変化量 ・ 投与 28 日目の治験薬投与 3 時間後にサルブタモールを 2 吸入した後の医療機関での FEV₁ 値のサルブタモール投与前からの変化量
安全性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 有害事象 ・ バイタルサイン ・ 心電図 ・ 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査）

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）を、気管支喘息に対しては 100/62.5/25 μ g 又は 200/62.5/25 μ g、慢性閉塞性肺疾患に対しては 100/62.5/25 μ g を 1 日 1 回吸入投与である。

V. 治療に関する項目

結果	<p>本試験は、治療期 A、B、C で構成されるが、治療期 B 及び C は用量選択に関するデータを得る目的で実施されていないことから、用量設定の検討には治療期 A の結果を使用した。</p> <p>有効性： 【主要評価項目】 ・治療期 A 終了時（Visit 6：投与 29 日目）の医療機関のトラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量 トラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量における FF/UMEC の各治療群と FF 100µg 群の差の平均を、共変量で調整した最終モデルに基づいて予測した結果、FF/UMEC の各治療群は、FF 100µg 群と比較して統計学的に有意な効果を示した [いずれも p < 0.05；線形モデル（VI 及び UMEC の FF に対する上乗せ効果を含むモデル）による解析]。</p> <p style="text-align: center;">治療期 A 終了時のトラフ FEV₁ 値（L）の ベースラインからの変化量（最終 step モデル）（ITT 集団）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>FF/UMEC 100/15.6µg N=42</th> <th>FF/UMEC 100/62.5µg N=40</th> <th>FF/UMEC 100/125µg N=46</th> <th>FF/UMEC 100/250µg N=85</th> <th>FF/VI 100/25µg N=84</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;">最終 step モデル</td> </tr> <tr> <td>例数</td> <td style="text-align: center;">42</td> <td style="text-align: center;">39</td> <td style="text-align: center;">44</td> <td style="text-align: center;">81</td> <td style="text-align: center;">83</td> </tr> <tr> <td>FF 100µg 群との 平均差</td> <td style="text-align: center;">0.103</td> <td style="text-align: center;">0.103</td> <td style="text-align: center;">0.103</td> <td style="text-align: center;">0.103</td> <td style="text-align: center;">0.073</td> </tr> <tr> <td>95%信頼区間</td> <td style="text-align: center;">(0.014, 0.193)</td> <td style="text-align: center;">(0.014, 0.193)</td> <td style="text-align: center;">(0.014, 0.193)</td> <td style="text-align: center;">(0.014, 0.193)</td> <td style="text-align: center;">(-0.027, 0.172)</td> </tr> <tr> <td>p 値</td> <td style="text-align: center;">0.024</td> <td style="text-align: center;">0.024</td> <td style="text-align: center;">0.024</td> <td style="text-align: center;">0.024</td> <td style="text-align: center;">0.152</td> </tr> </tbody> </table> <p>年齢、性別、ベースラインの FEV₁、喫煙歴（<10 pack years, ≥10 pack years）、初めて吸入器による治療を受けた時の年齢（<30 歳, ≥30 歳）を共変量として解析結果を調整</p>						FF/UMEC 100/15.6µg N=42	FF/UMEC 100/62.5µg N=40	FF/UMEC 100/125µg N=46	FF/UMEC 100/250µg N=85	FF/VI 100/25µg N=84	最終 step モデル						例数	42	39	44	81	83	FF 100µg 群との 平均差	0.103	0.103	0.103	0.103	0.073	95%信頼区間	(0.014, 0.193)	(0.014, 0.193)	(0.014, 0.193)	(0.014, 0.193)	(-0.027, 0.172)	p 値	0.024	0.024	0.024	0.024	0.152
	FF/UMEC 100/15.6µg N=42	FF/UMEC 100/62.5µg N=40	FF/UMEC 100/125µg N=46	FF/UMEC 100/250µg N=85	FF/VI 100/25µg N=84																																				
最終 step モデル																																									
例数	42	39	44	81	83																																				
FF 100µg 群との 平均差	0.103	0.103	0.103	0.103	0.073																																				
95%信頼区間	(0.014, 0.193)	(0.014, 0.193)	(0.014, 0.193)	(0.014, 0.193)	(-0.027, 0.172)																																				
p 値	0.024	0.024	0.024	0.024	0.152																																				

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）を、気管支喘息に対しては100/62.5/25µg又は200/62.5/25µg、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25µgを1日1回吸入投与である。

	<p>【副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治療期 A 終了時の救済薬の使用回数のベースラインからの変化量の平均値 (ITT 集団) 救済薬の 1 日当たりの使用回数におけるベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) の FF 群との群間差は、全ての FF/UMEC 群で-0.7~-1.1 吸入数/日の範囲及び FF/VI 群で-0.7 吸入数/日であり、FF 群と比較して FF/UMEC 100/125μg 群 ($p=0.083$) を除く全ての治療群で統計的に有意な減少がみられた (いずれも $p<0.05$; 共分散分析)。 ・治療期 A 終了時の EXACT-RS 総スコアのベースラインからの変化量の平均値 (ITT 集団) EXACT-RS 総スコアにおけるベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) の FF 群との群間差は、全ての FF/UMEC 群で-2.0~-3.1 の範囲及び FF/VI 群で-1.7 であり、FF 群と比較して全ての治療群で統計学的に有意な低下がみられた (いずれも $p<0.01$; 共分散分析)。 ・治療期 A の最後の 21 日間の自宅で測定した毎朝の PEF (治験薬及び救済薬の投与前) 平均値のベースラインからの変化量 (ITT 集団) 朝の PEF におけるベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) の FF 群との群間差は、全ての FF/UMEC 群で 18.1~24.8 L/min の範囲及び FF/VI 群で 18.5 L/min であり、FF 群と比較して全ての治療群で統計学的に有意な改善がみられた (いずれも $p<0.005$; 共分散分析)。 ・投与 28 日目 (Visit 5) の治験薬投与 3 時間後の FEV₁ 値のトラフ値からの変化量 (ITT 集団) 投与 28 日目の治験薬投与 3 時間後の FEV₁ の変化量 (最小二乗平均値) では、投与 28 日目のトラフ FEV₁ 値から FF 群と比較して FF/UMEC の各治療群で 0.005~0.045L、FF/VI 群で 0.076 L の増加がみられたが、FF/VI 群 ($p=0.012$) 以外は統計学的に有意な増加ではなかった (共分散分析)。 ・投与 28 日目の治験薬投与 3 時間後にサルブタモールを 2 吸入した後の医療機関での FEV₁ 値のサルブタモール投与前からの変化量 (ITT 集団) 投与 28 日目の ICS/LABA 及び ICS/LAMA の投与下におけるサルブタモールの反応を評価した結果、変化量 (最小二乗平均値) の FF/VI 群との群間差は、全ての FF/UMEC 群で 0.072~0.103 L の範囲であり、FF/VI 群と比較して全ての治療群で統計学的に有意な増加がみられた (いずれも $p<0.05$; 共分散分析)。 <p>安全性： 全ての治療期で治験薬と因果関係のある有害事象の発現割合はいずれの治療群でも 10%以下であった。いずれの治療期の期間中でも治験薬と因果関係のある重篤な有害事象又は死亡に至った有害事象の報告はなかった。 治療期 A に報告された治験薬と因果関係がある有害事象の発現例数は各治療群で 2~4 例であり、いずれかの治療群で 2 例以上に発現した治験薬と因果関係がある有害事象は、咳嗽、発声障害及び味覚異常 (すべての治療群で各事象 0~2 例) であった。UMEC の用量の増加に伴う有害事象の増加はみられなかった。治療期 B 及び治療期 C では、各治療群で 2 例以上に発現した治験薬と因果関係がある有害事象の報告はなかった。治療期 C 終了後に、死亡に至った有害事象が 1 例に 2 事象 (一過性脳虚血発作及び肺塞栓症) 報告され、肺塞栓症は、治験責任医師により治験薬と因果関係があると判定された。</p>
--	--

10) 承認時評価資料：海外第 II b 相試験 (200699 試験)

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) /ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) を、気管支喘息に対しては 100/62.5/25 μ g 又は 200/62.5/25 μ g、慢性閉塞性肺疾患に対しては 100/62.5/25 μ g を 1 日 1 回吸入投与である。

V. 治療に関する項目

海外第Ⅱb 相試験 (205832 試験) ¹⁾

目的：喘息患者を対象に、UMEC 62.5 μ g 及び UMEC 31.25 μ g を 24 週間投与した時の肺機能に及ぼす影響を、プラセボと比較して評価する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、3 群並行群間比較試験
対象	吸入ステロイド薬 (ICS) を用いて維持療法を行っているにも関わらず、症状のコントロールが不良である喘息患者 434 例
主な登録基準	<p><u>プレスクリーニング時 (Visit 0) の主な選択基準</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Visit 0 の 6 ヶ月以上前に米国国立衛生研究所が定めた基準に基づき喘息の診断を受けている 18 歳以上の男性及び妊娠していない/授乳していない女性患者 ・ 喘息の維持治療：Visit 0 の 12 週間以上前から、ICS (プロピオン酸フルチカゾン 100μg /日又は相当量) による喘息の維持療法を受けていること。なお LAMA 又は LABA の併用の有無は問わない。ただし、Visit 0 の直近 4 週間については、その喘息治療に変更がないこと。 ・ 短時間作用性 β_2 刺激薬 (SABA)：救済薬として SABA を使用していた場合には、Visit 1 でサルブタモールに切り替えることができること。 <p><u>スクリーニング時 (Visit 1) の選択基準</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 喘息のコントロール：Visit 1 の ACQ-6 の合計点が 0.75 点超であること。 ・ スパイロメトリー：朝の気管支拡張薬投与前の FEV₁ が予測値の 90% 以下、かつ、Visit 1 の朝の気管支拡張薬投与後の FEV₁/努力性肺活量 (FVC) の最良値が 0.7 以上であること。 ・ 可逆性：Visit 1 に可逆性 (サルブタモールを 4 回吸入した 20~60 分後の FEV₁ において 12% 以上かつ 200 mL 以上の増加が認められる) を示すこと。 <p><u>無作為化割付時 (Visit 2) の選択基準</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ACQ-6 の合計点が 0.75 点超であること。 ・ 朝の気管支拡張薬投与前の FEV₁ が予測値の 90% 以下であること。 ・ 臨床的に意味のある臨床検査値異常や心電図異常をスクリーニング時/前観察期間に認めていないこと。 ・ 前観察期間に喘息治療を変更していないこと。

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) /ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) を、気管支喘息に対しては 100/62.5/25 μ g 又は 200/62.5/25 μ g、慢性閉塞性肺疾患に対しては 100/62.5/25 μ g を 1 日 1 回吸入投与である。

<p>主な除外基準</p>	<p><u>プレスクリーニング及びスクリーニング時の主な除外基準</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 肺炎：Visit 1 の前 12 週間以内に胸部 X 線画像で肺炎が確認された、又は、肺炎のリスク因子（例えば、上気道のコントロールに影響を及ぼす免疫抑制又は神経障害）を有する患者 喘息の増悪：Visit 1 の前 12 週間以内に重度の喘息増悪（全身性ステロイド薬の使用を必要とする喘息の悪化、又は、喘息のために入院／救急受診で全身性ステロイド薬を必要とした場合）がみられる患者 呼吸器疾患：肺気腫及び COPD を含む呼吸器疾患を合併している患者 併発疾患／異常：主要な器官に、臨床的に重大な併発疾患又は既往疾患を有する患者、又は良好にコントロールされていない血液学的異常を有する患者 不安定な肝疾患を有する患者 臨床的に重大な心電図異常を有する患者 不安定又は生命を脅かす心疾患を有する患者 抗ムスカリン剤の使用により影響を受ける可能性のある疾患（閉塞隅角緑内障、尿閉、前立腺肥大又は膀胱頸部閉塞）を有する患者 癌：完全寛解後 5 年以内であること。 喫煙：現在喫煙者、10 pack-years 以上の喫煙歴がある元喫煙者及び Visit 1 前 12 ヶ月間に喫煙した元喫煙者 <p><u>無作為化割付時の除外基準</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 前観察期間に中等度／重度の喘息増悪（中等度の喘息とは従来の喘息治療の変更が必要な場合、重度の喘息とは全身性ステロイド薬の使用が必要な喘息の悪化又は全身性ステロイド薬の使用が必要な喘息のために入院／救急受診を必要とした喘息の悪化とした）がみられる患者 呼吸器感染症（中耳炎を含む）がみられる患者
<p>試験方法</p>	<p>試験参加期間は、プレスクリーニング期間（最長 4 週間）、前観察期間（2 週間）、治療期間（24 週間）及び安全性の後観察調査期間（1 週間）で構成された（最長約 31 週間）。</p> <p><u>前観察期間</u> 非盲検下で FF 100µg を 1 日 1 回（朝）エリプタを用いて吸入投与した。</p> <p><u>治療期間</u> 非盲検下での FF 100µg の投与に加えて、二重盲検下でプラセボ、UMEC 31.25µg 又は UMEC 62.5µg のいずれかを投与する以下の治療群に 1:1:1 の比で無作為に割り付け、試験薬は 1 日 1 回（朝）2 つのエリプタを用いて吸入投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> UMEC 31.25µg 群：FF 100µg+UMEC 31.25µg UMEC 62.5µg 群：FF 100µg+UMEC 62.5µg プラセボ群：FF 100µg+プラセボ
<p>主要評価項目</p>	<p>投与 24 週目のトラフ FEV₁ 値のベースラインからの平均変化量</p>
<p>副次評価項目</p>	<p>投与 24 週目の試験薬投与 3 時間後の FEV₁ のベースラインからの平均変化量</p>
<p>安全性評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> 有害事象 心電図検査 バイタルサイン

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）を、気管支喘息に対しては100/62.5/25µg又は200/62.5/25µg、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25µgを1日1回吸入投与である。

V. 治療に関する項目

結果	有効性：		
	【主要評価項目】		
	・投与 24 週目のトラフ FEV ₁ 値のベースラインからの平均変化量		
	投与 24 週目のトラフ FEV ₁ 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（治療期間及び治療期間後）において、UMEC 62.5µg 群及び UMEC 31.25µg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善がみられた（いずれも p < 0.001；反復測定混合モデル解析）。		
	投与 24 週目のトラフ FEV ₁ 値 (L) のベースラインからの平均変化量 (ITT 集団)		
		FF 100µg + プラセボ	FF 100µg + UMEC 31.25µg
症例数	143	139	139
最小二乗平均値 (SE) (例数)	2.3385 (0.0298) (137)	2.5143 (0.0304) (130)	2.5226 (0.0302) (131)
ベースラインからの変化量の最小二乗平均値 (SE) [95%信頼区間]	0.1289 (0.0298) [0.0703, 0.1874]	0.3046 (0.0304) [0.2448, 0.3644]	0.3130 (0.0302) [0.2537, 0.3723]
プラセボ群との差 (SE) [95%信頼区間] p 値		0.1758 (0.0426) (0.0920, 0.2595) < 0.001	0.1841 (0.0424) (0.1008, 0.2675) < 0.001
投与群、年齢、性別、地域、ベースライン値、来院、ベースライン値と来院の交互作用及び投与群と来院の交互作用を共変量とした、反復測定混合モデル解析 (MMRM)			
【副次評価項目】			
・投与 24 週目の治験薬投与 3 時間後の FEV ₁ のベースラインからの平均変化量			
投与 24 週目の治験薬投与 3 時間後の FEV ₁ 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（治療期間）において、UMEC 31.25µg 群及び UMEC 62.5µg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意義のある改善がみられた [いずれも p < 0.001；共分散分析 (ANCOVA)]。			

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）を、気管支喘息に対しては100/62.5/25µg又は200/62.5/25µg、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25µgを1日1回吸入投与である。

投与 24 週目の治験薬投与 3 時間後の FEV ₁ 値のベースラインからの平均変化量 (ITT 集団)			
	FF 100µg + プラセボ	FF 100µg + UMEC 31.25µg	FF 100µg + UMEC 62.5µg
症例数	143	139	139
最小二乗平均値 (SE) (例数)	2.3798 (0.0318) (133)	2.5693 (0.0325) (127)	2.5774 (0.0322) (129)
ベースラインからの変化量の最小二乗平均値 (SE) [95%信頼区間]	0.1768 (0.0318) [0.1143, 0.2393]	0.3663 (0.0325) [0.3024, 0.4301]	0.3744 (0.0322) [0.3111, 0.4378]
プラセボ群との差 (SE) [95%信頼区間] p 値		0.1895 (0.0455) [0.1000, 0.2789] <0.001	0.1976 (0.0453) [0.1086, 0.2866] <0.001

投与群、年齢、性別、地域、ベースライン値を共変量とした共分散分析 (ANCOVA) を用いて解析

安全性：
治療期間中の治験薬との因果関係がある有害事象の発現割合は、UMEC 31.25µg 群 4% (6/139 例)、UMEC 62.5µg 群 2% (3/139 例) 及びプラセボ群 3% (4/143 例) であった。いずれかの治療群で 2 例以上に発現した治験薬と因果関係がある有害事象は、発声障害 (UMEC 31.25µg 群で 4 例) であった。治験薬との因果関係がある重篤な有害事象、死亡に至った有害事象は発現しなかった。

11) 承認時評価資料：海外第 II b 相試験 (205832 試験)

参考文献：Kerwin E, et al. : Respir Res. 2020 ; 21 (1) : 148.

2) 慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎・肺気腫)

該当資料なし

COPD 患者を対象とした第 III 相試験における本剤の用法及び用量は、COPD 治療薬として国内外で既に承認されている 2 剤配合剤 [FF/VI (レルベア 100 エリプタ)、UMEC/VI (アノーロエリプタ)] 及び UMEC 単剤 (エンクラッセ 62.5 µg エリプタ) における各成分の 1 日用量 (FF 100µg、UMEC 62.5µg、VI 25µg) に基づき、FF/UMEC/VI 100/62.5/25µg を 1 日 1 回吸入投与することと設定した。したがって、FF/UMEC/VI 配合剤の配合成分の用量を検討する追加の用量設定試験は実施していない。

FF：フルチカゾンフランカルボン酸エステル、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

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) /ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) を、気管支喘息に対しては 100/62.5/25µg 又は 200/62.5/25µg、慢性閉塞性肺疾患に対しては 100/62.5/25µg を 1 日 1 回吸入投与である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

a) 気管支喘息

国際共同第Ⅲ相試験（205715 試験：CAPTAIN）¹²⁾

目的：喘息患者を対象に、単一の吸入器を用いて FF/UMEC/VI を 24 週間投与した際の有効性及び安全性を FF/VI と比較して評価する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、実薬対照、二重盲検、並行群間比較試験
対象	吸入ステロイド薬（ICS）／長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）の維持療法を受けているにも関わらず、喘息症状がコントロール不良の患者 2439 例（日本人 229 例を含む）
主な登録基準	<p><u>プレスクリーニング時（Visit 0）及びスクリーニング時（Visit 1）の主な選択基準</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上の男性及び妊娠していない／授乳していない女性患者 ・ Visit 0 の 1 年以上前に米国国立衛生研究所が定めた基準に基づき喘息の診断を受けた患者 ・ Visit 0 の 12 週間以上前から ICS/LABA による喘息の維持療法を受けており、Visit 0 の直近 6 週間でその維持療法（ICS の維持用量として FP 250μg／日超もしくは相当量）を変更していない患者 ・ Visit 1 に ACQ-6 総スコアが 1.5 以上である患者 ・ Visit 1 前の直近 1 年間に、急性喘息症状による医療機関への連絡が記録されている患者又は急性喘息症状のために喘息治療を一時的に変更した記録がある患者 ・ Visit 1 の朝の気管支拡張薬投与前の FEV₁ 最良値の予測値に対する割合が 30%以上、85%未満である患者 ・ Visit 1 に気道可逆性（サルブタモールを 4 吸入した 20～60 分後の FEV₁ に 12%以上かつ 200mL 以上の増加）が認められた患者 <p><u>固定期間 [前観察期間終了時（Visit 2）] の主な適格性基準</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ACQ-6 スコアが 1.5 以上である患者 ・ 朝の気管支拡張薬投与前の FEV₁ 最良値の予測値に対する割合が 30%以上、90%未満である患者 ・ 喘息管理の変更が必要な呼吸器感染が認められなかった患者 ・ 重度の喘息増悪が認められなかった患者 ・ 前観察期間中に喘息治療薬を変更しなかった患者 <p><u>治療期間 [無作為化時（Visit 3）] の主な適格性基準</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 呼吸器感染（中耳の感染症を含む）により喘息管理が変更されなかった患者 ・ 重度の喘息増悪が認められなかった患者 ・ 喘息治療薬を変更しなかった患者

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）を、気管支喘息に対しては100/62.5/25 μ g又は200/62.5/25 μ g、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25 μ gを1日1回吸入投与である。

主な除外基準	<p><u>プレスクリーニング時及びスクリーニング時の主な除外基準</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [GOLD,2016] のガイドラインが定めた基準に基づき COPD と診断された患者 呼吸器疾患（肺炎、活動性結核、肺癌、重大な気管支拡張症、サルコイドーシス、肺線維症、肺高血圧症、間質性肺疾患又は喘息を除く活動性肺疾患又は異常）の併発がみられる患者 免疫抑制又はその他の肺炎のリスク因子（上気道のコントロールに影響を及ぼす神経疾患等）を有する患者 スクリーニング前の 6 週間以内に喘息の維持療法の変更を必要とする喘息増悪が認められた患者 臨床的に重大な疾患の併発又は既往を有する患者又はコントロールされていない血液学的異常を有する患者 不安定な肝疾患を有する患者（腹水、脳症、凝血異常、低アルブミン血症、食道又は胃静脈瘤、持続性黄疸、肝硬変、既知の胆管異常が認められた） Visit 1 に実施した 12 誘導心電図検査で臨床的に重大な心電図異常が認められた患者 不安定又は生命を脅かす心疾患を有する患者 抗ムスカリン薬の使用により影響があると考えられる合併症（閉塞隅角緑内障、尿閉、前立腺肥大又は膀胱頸部閉塞）を有する患者 癌患者（完全寛解後 5 年以上の患者は除く） 喫煙者 [スクリーニング前 1 年以内に喫煙] 又は 10 pack-years 以上の喫煙歴を有する元喫煙者
試験方法	<p>試験参加期間は、プレスクリーニング期間（最長 2 週間）、前観察期間（3 週間）、固定期間（2 週間）、治療期間（治療期間は可変：24 週間～最長 52 週間）及び安全性の後観察調査期間（1 週間）で構成された。</p> <p><u>前観察期間（3 週間）</u> 非盲検下でフルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）/サルメテロールキシナホ酸塩（SALM）250/25μg を 1 日 2 回ディスカスを用いて吸入投与</p> <p><u>固定期間（2 週間）</u> 非盲検下で FF/VI 100/25μg を 1 日 1 回（朝）エリプタを用いて吸入投与</p> <p><u>治療期間（24 週間～最長 52 週間）</u> 以下の 6 つの治療群のいずれかに 1:1:1:1:1:1 の比で無作為に割り付け、試験薬は 1 日 1 回（朝）エリプタを用いて吸入投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> FF/VI 100/25μg 群 FF/UMEC/VI 100/31.25/25μg 群 FF/UMEC/VI 100/62.5/25μg 群 FF/VI 200/25μg 群 FF/UMEC/VI 200/31.25/25μg 群 FF/UMEC/VI 200/62.5/25μg 群
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 投与 24 週目のトラフ FEV₁ 値のベースラインからの平均変化量
副次評価項目	<p>主要な副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 中等度/重度の喘息増悪の年間発現率 <p>その他の副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与 24 週目の試験薬投与 3 時間後の FEV₁ 値のベースラインからの平均変化量 投与 24 週目の SGRQ 総スコアのベースラインからの平均変化量 投与 24 週目の ACQ-7 総スコアのベースラインからの平均変化量 治療期間の投与 21 週～24 週（21 週、24 週を含む）の E-RS 総スコアのベースラインからの平均変化量

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）を、気管支喘息に対しては 100/62.5/25 μ g 又は 200/62.5/25 μ g、慢性閉塞性肺疾患に対しては 100/62.5/25 μ g を 1 日 1 回吸入投与である。

V. 治療に関する項目

安全性評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・有害事象 ・バイタルサイン ・心電図 (ECG) ・臨床検査 (血液学的検査、血液生化学検査、尿検査を含む) 																									
結果	<p>本試験では多重性を調整するために、ステップダウン検定手順を実施した。統計学的階層を設定した評価項目は主要評価項目、主要な副次評価項目及びその他の副次評価項目であった。この検定では、事前に規定した階層における推測は、前の階層の検定で達成された統計学的有意性に依存した。</p> <p>有効性： 【主要評価項目】 ・投与 24 週目のトラフ FEV₁ 値のベースラインからの平均変化量 投与 24 週目のトラフ FEV₁ のベースラインからの平均変化量は下表のとおりであり、FF/UMEC/VI 100/62.5/25µg 群及び FF/UMEC/VI 200/62.5/25µg 群ではいずれも FF/VI 100/25µg 群又は FF/VI 200/25µg 群と比較し、最初の評価時点である投与 4 週目から統計学的に有意な改善がみられ (群間差: それぞれ 67mL 及び 61mL、いずれも p<0.001)、投与 24 週目まで維持された (群間差: それぞれ 110mL 及び 92mL、いずれも p<0.001) [反復測定混合モデル (MMRM)]。</p> <p>投与 24 週目のトラフ FEV₁ 値 (L) のベースラインからの平均変化量 (ITT 集団)</p> <table border="1" data-bbox="435 891 1460 1312"> <thead> <tr> <th></th> <th>FF/UMEC/VI 100/62.5/25µg 群 N=406</th> <th>FF/VI 100/25µg 群 N=407</th> <th>FF/UMEC/VI 200/62.5/25µg 群 N=408</th> <th>FF/VI 200/25µg 群 N=406</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベースラインの トラフ FEV₁ 値</td> <td>2.076±0.6762 (406)</td> <td>2.008±0.6813 (405)</td> <td>1.985±0.6912 (408)</td> <td>1.987±0.6726 (406)</td> </tr> <tr> <td>投与 24 週後の トラフ FEV₁ 値</td> <td>2.210±0.7396 (390)</td> <td>2.050±0.6835 (381)</td> <td>2.157±0.7423 (391)</td> <td>2.075±0.7392 (385)</td> </tr> <tr> <td>ベースラインか らの変化量</td> <td>0.130±0.3701 (390)</td> <td>0.024±0.2972 (379)</td> <td>0.171±0.3195 (391)</td> <td>0.079±0.2985 (385)</td> </tr> <tr> <td>3 剤療法と FF/VI 群との差^{注)} [95%信頼区間] p 値</td> <td>対 FF/VI 100/25µg 群 0.110 [0.066, 0.153] <0.001</td> <td style="text-align: center;">/</td> <td>対 FF/VI 200/25µg 群 0.092 [0.049, 0.135] <0.001</td> <td style="text-align: center;">/</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差 (例数) 注) 投与群、年齢、性別、地域、ベースライン値、スクリーニング時に投与を受けていたICSの用量、来院、ベースライン値と来院の交互作用、投与群と来院の交互作用を説明変数とした反復測定混合モデル (MMRM)</p> <p>また、FF/UMEC/VI 100/31.25/25µg 群 (N=405) の FF/VI 100/25µg 群との群間差は 96mL (95%CI : 52, 139)、FF/UMEC/VI 200/31.25/25µg 群 (N=404) の FF/VI 200/25µg 群との群間差は 82mL (95%CI : 39, 125) であった。</p>		FF/UMEC/VI 100/62.5/25µg 群 N=406	FF/VI 100/25µg 群 N=407	FF/UMEC/VI 200/62.5/25µg 群 N=408	FF/VI 200/25µg 群 N=406	ベースラインの トラフ FEV ₁ 値	2.076±0.6762 (406)	2.008±0.6813 (405)	1.985±0.6912 (408)	1.987±0.6726 (406)	投与 24 週後の トラフ FEV ₁ 値	2.210±0.7396 (390)	2.050±0.6835 (381)	2.157±0.7423 (391)	2.075±0.7392 (385)	ベースラインか らの変化量	0.130±0.3701 (390)	0.024±0.2972 (379)	0.171±0.3195 (391)	0.079±0.2985 (385)	3 剤療法と FF/VI 群との差 ^{注)} [95%信頼区間] p 値	対 FF/VI 100/25µg 群 0.110 [0.066, 0.153] <0.001	/	対 FF/VI 200/25µg 群 0.092 [0.049, 0.135] <0.001	/
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25µg 群 N=406	FF/VI 100/25µg 群 N=407	FF/UMEC/VI 200/62.5/25µg 群 N=408	FF/VI 200/25µg 群 N=406																						
ベースラインの トラフ FEV ₁ 値	2.076±0.6762 (406)	2.008±0.6813 (405)	1.985±0.6912 (408)	1.987±0.6726 (406)																						
投与 24 週後の トラフ FEV ₁ 値	2.210±0.7396 (390)	2.050±0.6835 (381)	2.157±0.7423 (391)	2.075±0.7392 (385)																						
ベースラインか らの変化量	0.130±0.3701 (390)	0.024±0.2972 (379)	0.171±0.3195 (391)	0.079±0.2985 (385)																						
3 剤療法と FF/VI 群との差 ^{注)} [95%信頼区間] p 値	対 FF/VI 100/25µg 群 0.110 [0.066, 0.153] <0.001	/	対 FF/VI 200/25µg 群 0.092 [0.049, 0.135] <0.001	/																						

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) /ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) を、気管支喘息に対しては100/62.5/25µg又は200/62.5/25µg、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25µgを1日1回吸入投与である。

【主要な副次評価項目】

- ・中等度／重度の喘息増悪の年間発現率

FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μ g 及び FF/UMEC/VI 200/62.5/25 μ g の併合群では FF/VI 100/25 μ g 及び FF/VI 200/25 μ g の併合群と比べて、1～52 週間の治療期間中の中等度又は重度の喘息増悪の年間発現率に 13.0%の低下が認められたが、統計学的に有意ではなかった (p=0.151；負の二項回帰モデル)。

1～52 週間の治療期間中の中等度又は重度の喘息増悪の年間発現率 (ITT 集団)

	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μ g 及び 200/62.5/25 μ g の併合群	FF/VI 100/25 μ g 及び 200/25 μ g の併合群
症例数	814	813
観察期間平均値 \pm SD (日)	231.7 \pm 83.69	226.7 \pm 85.69
中等度又は重度の増悪発現件数 (回)	329	379
年間増悪発現率 ^{注)} (回/人・年) [95%信頼区間]	0.61 [0.53, 0.70]	0.70 [0.61, 0.80]
FF/VI 群に対する比 ^{注)} [95%信頼区間] p 値	0.87 [0.72, 1.05] 0.151	
年間増悪発現率の低下率 (%) [95%信頼区間]	13.0 [-5.2, 28.1]	

注) 対数変換した観察期間をオフセット変数、投与群、年齢、性別、地域、スクリーニング時に投与を受けていたICSの用量、重度の喘息増悪歴 (0回、1回、2回以上) を説明変数とした負の二項回帰モデル

また、FF/UMEC/VI 100/31.25/25 μ g 群及び FF/UMEC/VI 200/31.25/25 μ g 群の併合群 (809 例) では FF/VI 100/25 μ g 群及び FF/VI 200/25 μ g 群の併合群と比べて、2.7% (95%CI : -17.4, 19.3) のわずかな低下が認められ、FF/VI 群に対する比は 0.97 であった。

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) /ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) を、気管支喘息に対しては100/62.5/25 μ g又は200/62.5/25 μ g、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25 μ gを1日1回吸入投与である。

	<p>【その他の副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 24 週目の投与 3 時間後の FEV₁ 値のベースラインからの平均変化量 FF/UMEC/VI 100/62.5/25μg 群と FF/VI 100/25μg 群の群間差は 111mL (95%CI: 67, 155)、FF/UMEC/VI 200/62.5/25μg 群と FF/VI 200/25μg 群の群間差は 118mL (95%CI: 74, 162) であった。また、FF/UMEC/VI 100/31.25/25μg 群と FF/VI 100/25μg 群の群間差、FF/UMEC/VI 200/31.25/25μg 群と FF/VI 200/25μg 群との群間差はいずれも 88mL (95% CI: 44, 132) であった。 ・投与 24 週目の SGRQ 総スコアのベースラインからの平均変化量 投与 24 週目の SGRQ 総スコアのベースライン（無作為化時）からの変化量の最小二乗平均値では、すべての治療群で MCID (4 以上) を上回る改善（減少）がみられた（FF/UMEC/VI 100/62.5/25μg 及び 200/62.5/25μg の併合群：-11.69、FF/UMEC/VI 100/31.25/25μg 及び 200/31.25/25μg の併合群：-10.29、FF/VI 100/25μg 及び 200/25μg の併合群：-11.39）。また、FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群との治療群間差は、FF/UMEC/VI 100/62.5/25μg 及び 200/62.5/25μg の併合群では-0.30 (95%CI: -1.66, 1.05)、FF/UMEC/VI 100/31.25/25μg 及び 200/31.25/25μg の併合群では 1.10 (95%CI: -0.27, 2.47) であった。 ・投与 24 週目の ACQ-7 総スコアのベースラインからの平均変化量 投与 24 週目の ACQ-7 総スコアのベースライン（無作為化時）からの変化量の最小二乗平均値では、すべての治療群で MCID (0.5 以上) を上回る改善（減少）がみられた（FF/UMEC/VI 100/62.5/25μg 及び 200/62.5/25μg の併合群：-0.767、FF/UMEC/VI 100/31.25/25μg 及び 200/31.25/25μg の併合群：-0.734、FF/VI 100/25μg 及び 200/25μg の併合群：-0.678）。また、FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群との群間差は、FF/UMEC/VI 100/62.5/25μg 及び 200/62.5/25μg の併合群では-0.089 (95%CI: -0.156, -0.023)、FF/UMEC/VI 100/31.25/25μg 及び 200/31.25/25μg の併合群では-0.057 (95%CI: -0.124, 0.010) であった。 ・治療期間の投与 21 週～24 週の E-RS 総スコアのベースラインからの平均変化量 治療期間の投与 21 週～24 週（21 週、24 週を含む）の E-RS 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値では、すべての治療群で MCID (2 以上) を上回る改善（減少）がみられた（FF/UMEC/VI 100/62.5/25μg 及び 200/62.5/25μg の併合群：-2.89、FF/UMEC/VI 100/31.25/25μg 及び 200/31.25/25μg の併合群：-2.60、FF/VI 100/25μg 及び 200/25μg の併合群：-2.47）。また、FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群との群間差は、FF/UMEC/VI 100/62.5/25μg 及び 200/62.5/25μg の併合群では-0.42 (95%CI: -0.78, -0.06)、FF/UMEC/VI 100/31.25/25μg 及び 200/31.25/25μg の併合群では-0.13 (95%CI: -0.49, 0.23) であった。
--	--

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）を、気管支喘息に対しては100/62.5/25μg又は200/62.5/25μg、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25μgを1日1回吸入投与である。

<日本人集団における部分集団解析>

主要評価項目である、投与 24 週目のトラフ FEV₁ 値のベースラインからの平均変化量は下表のとおりであり、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μ g 群及び FF/UMEC/VI 200/62.5/25 μ g 群では、いずれも FF/VI 100/25 μ g 群又は FF/VI 200/25 μ g 群を数値的に上回った（群間差：それぞれ 105mL 及び 69mL）。日本人部分集団におけるこれらの結果は、全体集団においても同様であった。

投与 24 週目のトラフ FEV₁ 値のベースラインからの平均変化量 (L) (日本人部分集団)

	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μ g 群 N=38	FF/VI 100/25 μ g 群 N=38	FF/UMEC/VI 200/62.5/25 μ g 群 N=39	FF/VI 200/25 μ g 群 N=38
ベースラインの トラフ FEV ₁ 値	2.019 \pm 0.542 (38)	2.060 \pm 0.692 (38)	1.907 \pm 0.598 (39)	2.099 \pm 0.739 (38)
投与 24 週後の トラフ FEV ₁ 値	2.110 \pm 0.528 (38)	2.050 \pm 0.656 (37)	2.057 \pm 0.647 (39)	2.183 \pm 0.713 (37)
ベースラインか らの変化量	0.091 \pm 0.238 (38)	-0.032 \pm 0.290 (37)	0.151 \pm 0.269 (39)	0.064 \pm 0.184 (37)
3 剤療法と FF/VI 群との差 ^{注)} [95%信頼区間]	対 FF/VI 100/25 μ g 群 0.105 [-0.005, 0.216]		対 FF/VI 200/25 μ g 群 0.069 [-0.042, 0.179]	

平均値 \pm 標準偏差 (例数)

注) 投与群、年齢、性別、ベースライン値、スクリーニング時に投与を受けていたICSの用量、来院、ベースライン値と来院の交互作用、投与群と来院の交互作用を説明変数とした反復測定混合モデル (MMRM)

また、FF/UMEC/VI 100/31.25/25 μ g 群 (N=38) の FF/VI 100/25 μ g 群との群間差は 53mL (95%CI : -60, 165)、FF/UMEC/VI 200/31.25/25 μ g 群 (N=38) の FF/VI 200/25 μ g 群との群間差は 29mL (95%CI : -82, 140) であった。

・安全性 :

治療期間中 (24 週間～最長 52 週間) に治験責任 (分担) 医師により治験薬と因果関係があると判定された有害事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μ g 群で 7% (29/406 例)、FF/UMEC/VI 200/62.5/25 μ g 群で 5% (19/408 例)、FF/UMEC/VI 100/31.25/25 μ g 群で 4% (16/405 例)、FF/UMEC/VI 200/31.25/25 μ g 群で 5% (20/404 例)、FF/VI 100/25 μ g 群で 5% (21/407 例)、FF/VI 200/25 μ g 群で 4% (17/406 例) であった。いずれかの治療群で 1% 以上に発現した治験薬と因果関係がある有害事象は、発声障害のみであった (0～5 例)。

治験薬と因果関係がある重篤な有害事象は 2 例 [FF/UMEC/VI 100/31.25/25 μ g 群 : 肺塞栓症 (死亡に至った事象) 1 例、FF/UMEC/VI 200/62.5/25 μ g 群 : 心房細動 1 例] で報告された。治験責任医師により治験薬と因果関係があると判定された死亡は、FF/UMEC/VI 100/31.25/25 μ g 群で報告された肺塞栓症の 1 例であった。

FF/UMEC/VI 100/31.25/25 μ g 群で肺塞栓症 (死亡に至った事象) がみられた症例は、50 代の男性で、高血圧を合併しており、突然死亡した (試験 291 日目)。

FF/UMEC/VI 200/62.5/25 μ g 群で心房細動がみられた症例は、60 代の女性で、高コレステロール血症、高血圧、うっ血性心不全、発作性心房細動を合併しており、試験 166 日目に重度 (グレード 3) の心房細動の悪化がみられ、悪化した心房細動の転帰は回復/消失しなかった。

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) /ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) を、気管支喘息に対しては 100/62.5/25 μ g 又は 200/62.5/25 μ g、慢性閉塞性肺疾患に対しては 100/62.5/25 μ g を 1 日 1 回吸入投与である。

	<p><日本人集団における安全性> 治療期間中に治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係があると判定された有害事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 100/62.5/25μg 群で 5.3%（2/38 例）、FF/UMEC/VI 200/62.5/25μg 群で 7.7%（3/39 例）、FF/UMEC/VI 100/31.25/25μg 群で 5.3%（2/38 例）、FF/UMEC/VI 200/31.25/25μg 群で 2.6%（1/38 例）、FFVI 100/25μg 群で 2.6%（1/38 例）、FF/VI 200/25μg 群で 7.9%（3/38 例）であった。日本人集団で 2 例以上に認められた治験薬と因果関係がある有害事象は、気管支炎（FF/UMEC/VI 100/31.25/25μg 群 2 例）のみであった。死亡に至った有害事象及び治験薬と因果関係がある重篤な有害事象は発現しなかった。日本人集団と全体集団でみられた有害事象プロファイルは概ね一致していた。</p>
--	---

12) 承認時評価資料：国際共同第Ⅲ相試験（205715 試験）

参考文献：Lee LA, et al. : Lancet Respir Med. 2021 ; 9 (1) : 69-84.

b) 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）

国際共同第Ⅲ相試験（CTT116855 試験：IMPACT）¹³⁾

目的：慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に、中等度及び重度の COPD 増悪の年間発現率の低下を FF/VI 又は UMEC/VI の 2 剤併用療法と比較し、FF/UMEC/VI の有効性及び長期安全性を評価する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験
対象	COPD 患者 10,355 例（日本人 378 例を含む）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・米国胸部学会／欧州呼吸器学会で定義する COPD と診断された患者 ・40 歳以上の男性又は妊娠していない女性 ・スクリーニング時に 10 pack-years 以上の喫煙歴を有する患者 ・スクリーニング時に以下の基準を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> ・COPD Assessment Test（CAT）スコアが 10 以上の患者 ・気管支拡張薬投与後の 1 秒量（FEV₁）が予測値の 50%未満であり、過去 12 ヶ月間に中等度又は重度（入院を要する）の COPD 増悪が 1 回以上発現した患者 又は ・気管支拡張薬投与後の FEV₁ が予測値の 50%以上 80%未満であり、過去 12 ヶ月間に中等度の COPD 増悪が 2 回以上、又は重度（入院を要する）の COPD 増悪が 1 回以上発現した患者 ・気管支拡張薬投与後の FEV₁／努力性肺活量（FVC）比が 0.70 未満の患者 ・スクリーニング時の 3 ヶ月以上前から毎日 COPD 維持療法を受けている患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・現在喘息と診断されている患者 ・α1 アンチトリプシン欠損症を原因とする COPD 患者 ・COPD 以外の呼吸器疾患を有する患者（活動性結核、肺癌、肺高血圧症等） ・スクリーニング前 12 ヶ月以内に肺容量減少術を受けた患者 ・治験責任（分担）医師からその他の臨床的に重大な疾患と判断された患者 ・肺炎及び／又は中等度又は重度の COPD 増悪がスクリーニング時の 14 日以上前に消失しておらず、かつ（該当する場合は）経口／全身ステロイド薬の最終投与から 30 日が経過していない患者 ・スクリーニング時の 7 日以上前に呼吸器感染症が消失していない患者 ・胸部 X 線異常がみられた患者 ・ベースライン時に 3 L/min 超の酸素療法を必要とする患者 ・スクリーニング前 4 週間以内に急性期呼吸リハビリテーションプログラムを受けた患者 ・スクリーニング前の規定期間内に併用禁止薬を使用した患者

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）を、気管支喘息に対しては 100/62.5/25 μ g 又は 200/62.5/25 μ g、慢性閉塞性肺疾患に対しては 100/62.5/25 μ g を 1 日 1 回吸入投与である。

試験方法	<p>前観察期間中は、既に使用している COPD 治療薬の使用を継続した。 前観察期間終了後、以下の二重盲検投与群のいずれかに無作為に割り付けた (2:2:1)。 ・FF/UMEC/VI 群：FF/UMEC/VI 100/62.5/25μg を 1 日 1 回朝投与 ・FF/VI 群：FF/VI 100/25μg を 1 日 1 回朝投与 ・UMEC/VI 群：UMEC/VI 62.5/25μg を 1 日 1 回朝投与 試験期間は約 55 週間 (前観察期間 2 週間、治療期間 52 週間、後観察期間 1 週間) とし、すべての治療薬はエリプタを用いて吸入投与した。</p>
主要評価項目	<p>・治療期間中の中等度^{注)} 又は重度^{注)} の COPD 増悪の年間発現率に関する FF/UMEC/VI の FF/VI との比較 ・治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率に関する FF/UMEC/VI の UMEC/VI との比較 注) 中等度の増悪：全身性ステロイド薬及び/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</p>
副次評価項目	<p>・投与 52 週目のトラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量に関する FF/UMEC/VI の FF/VI との比較 ・投与 52 週目の St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) 総スコアのベースラインからの変化量に関する FF/UMEC/VI の FF/VI との比較 ・治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間に関する FF/UMEC/VI の FF/VI 及び UMEC/VI との比較 ・血中好酸球数が 150/μL 以上の被験者の部分集団における治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率に関する FF/UMEC/VI の UMEC/VI との比較 ・血中好酸球数が 150/μL 以上の被験者の部分集団における治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間に関する FF/UMEC/VI の UMEC/VI との比較 ・治療期間中の重度の COPD 増悪の年間発現率に関する FF/UMEC/VI の FF/VI 及び UMEC/VI との比較</p>
安全性評価項目	「2) 安全性試験」の項参照

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) /ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) を、気管支喘息に対しては100/62.5/25 μ g又は200/62.5/25 μ g、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25 μ gを1日1回吸入投与である。

V. 治療に関する項目

結果	有効性： 【主要評価項目】 ・治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率に関する FF/UMEC/VI の FF/VI 又は UMEC/VI との比較 治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の推定モデルにおける年間発現率に関して、FF/UMEC/VI 群では、FF/VI 群と比較して 15%、UMEC/VI 群と比較して 25%の統計学的に有意な低下がみられた（いずれも $p < 0.001$ ；負の二項分布を仮定した一般化線形モデル）。			
	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 μ g 群	FF/VI 100/25 μ g 群	UMEC/VI 62.5/25 μ g 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） （例数） [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 FEV ₁ 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 ¹⁴⁾ 。				

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）を、気管支喘息に対しては100/62.5/25 μ g又は200/62.5/25 μ g、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25 μ gを1日1回吸入投与である。

・スクリーニング時の COPD 治療薬別の部分集団における治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率の解析結果は以下のとおりであった。

スクリーニング時の COPD 治療薬別の部分集団における治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率 (ITT)

	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
スクリーニング時に ICS+LABA+LAMA 治療を受けていた被験者			
症例数 (%)	1580 (38%)	1563 (38%)	826 (40%)
年間増悪発現率 ^{注1)} (回/人・年)	1.22	1.44	1.76
[95%信頼区間]	[1.15, 1.30]	[1.35, 1.53]	[1.61, 1.91]
FF/VI 群又は UMEC/VI 群に対する比 ^{注1)}	/	0.85	0.70
[95%信頼区間]	/	[0.78, 0.93]	[0.63, 0.77]
減少率	/	15%	30%
[95%信頼区間]	/	[7%, 22%]	[23%, 37%]
スクリーニング時に ICS+LABA 治療を受けていた被験者			
症例数 (%)	1217 (29%)	1176 (28%)	576 (28%)
年間増悪発現率 ^{注1)} (回/人・年)	0.71	0.88	0.93
[95%信頼区間]	[0.65, 0.78]	[0.80, 0.96]	[0.82, 1.06]
FF/VI 群又は UMEC/VI 群に対する比 ^{注1)}	/	0.81	0.76
[95%信頼区間]	/	[0.71, 0.92]	[0.65, 0.89]
減少率	/	19%	24%
[95%信頼区間]	/	[8%, 29%]	[11%, 35%]

	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
スクリーニング時に LAMA+LABA 治療を受けていた被験者			
症例数 (%)	359 (9%)	331 (8%)	186 (9%)
年間増悪発現率 ^{注1)} (回/人・年)	0.89	1.07	1.08
[95%信頼区間]	[0.77, 1.03]	[0.92, 1.25]	[0.88, 1.32]
FF/VI 群又は UMEC/VI 群に対する比 ^{注1)}	/	0.83	0.82
[95%信頼区間]	/	[0.67, 1.03]	[0.64, 1.06]
減少率	/	17%	18%
[95%信頼区間]	/	[-3%, 33%]	[-6%, 36%]
スクリーニング時に LAMA 治療を受けていた被験者			
症例数 (%)	288 (7%)	346 (8%)	146 (7%)
年間増悪発現率 ^{注1)} (回/人・年)	0.62	0.78	0.62
[95%信頼区間]	[0.51, 0.75]	[0.65, 0.92]	[0.47, 0.82]
FF/VI 群又は UMEC/VI 群に対する比 ^{注1)}	/	0.79	0.99
[95%信頼区間]	/	[0.61, 1.03]	[0.71, 1.39]
減少率	/	21%	1%
[95%信頼区間]	/	[-3%, 39%]	[-39%, 29%]

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

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) /ピランテロールトリフェニル酢酸塩 (ピランテロールとして) を、気管支喘息に対しては100/62.5/25µg又は200/62.5/25µg、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25µgを1日1回吸入投与である。

V. 治療に関する項目

【副次評価項目】
 ・投与 52 週目のトラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量
 FF/UMEC/VI 群では、FF/VI 群と比較して、統計学的に有意な改善がみられた (p<0.001 ; 反復測定混合モデル解析)。

投与 52 週目のトラフ FEV₁ 値 (L) のベースラインからの変化量の最小二乗平均値 (FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群との比較) (ITT)

	FF/UMEC/VI 100/62.5/25µg 群	FF/VI 100/25µg 群
症例数	4151	4134
最小二乗平均値 (SE) (例数) [95%信頼区間]	1.274 (0.0042) (3366) [1.265, 1.282]	1.177 (0.0044) (3060) [1.168, 1.185]
ベースラインからの変化量 の最小二乗平均値 (SE) [95%信頼区間]	0.094 (0.0042) [0.086, 0.102]	-0.003 (0.0044) [-0.012, 0.006]
FF/UMEC/VI 群との差 (SE) [95%信頼区間] p 値		0.097 (0.0061) [0.085, 0.109] <0.001

投与群、スクリーニング時の喫煙状況、地域、来院日、ベースライン値、ベースラインと来院日の交互作用及び投与群と来院日の交互作用を共変量とした、反復測定混合モデル解析 (MMRM)

・投与 52 週目の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量
 FF/UMEC/VI 群では臨床的に意義のある改善 (-5.5 点) がみられた [臨床的に意義のある最小差 (MCID) : ベースラインからの 4 点以上の減少]。また、投与 52 週目における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値に、FF/UMEC/VI 群では、FF/VI 群と比較して、統計学的に有意な改善がみられた (p<0.001 ; 反復測定混合モデル解析)。

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) /ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) を、気管支喘息に対しては100/62.5/25µg又は200/62.5/25µg、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25µgを1日1回吸入投与である。

投与 52 週目における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値 (FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群との比較) (ITT)

	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μ g 群	FF/VI 100/25 μ g 群
症例数	4151	4134
最小二乗平均値 (SE) (例数) [95%信頼区間]	45.0 (0.23) (3318) [44.5, 45.4]	46.8 (0.24) (3026) [46.3, 47.2]
ベースラインからの変化量 の最小二乗平均値 (SE) [95%信頼区間]	-5.5 (0.23) [-5.9, 5.0]	-3.7 (0.24) [-4.2, -3.2]
FF/UMEC/VI 群との差 (SE) [95%信頼区間] p 値		-1.8 (0.34) [-2.4, -1.1] <0.001

投与群、スクリーニング時の喫煙状況、地域、来院日、ベースライン値、ベースラインと来院日の交互作用及び投与群と来院日の交互作用を共変量とした、反復測定混合モデル解析 (MMRM)

・治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間に関する FF/UMEC/VI の FF/VI 及び UMEC/VI との比較
初回発現までの時間の解析結果から、中等度又は重度の COPD の増悪リスクに関して、FF/UMEC/VI 群では、FF/VI 群と比較して 14.8%、UMEC/VI 群と比較して 16.0%の統計学的に有意な低下がみられた (いずれも $p < 0.001$; Cox 比例ハザードモデル)。

治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間
(FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群又は UMEC/VI 群との比較) (ITT)

	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μ g 群	FF/VI 100/25 μ g 群	UMEC/VI 62.5/25 μ g 群
症例数	4151	4134	2070
発現例数 (%)	1959 (47)	2039 (49)	1036 (50)
発現率 [95%信頼区間]	49.9% [48.3%, 51.5%]	53.7% [52.1%, 55.4%]	53.3% [51.0%, 55.6%]
初回発現までの時間 (第一四分位) (日)	112	81	73
ハザード比 ^{注1)} [95%信頼区間]		0.85 [0.80, 0.91]	0.84 [0.78, 0.91]
増悪リスクの減少率 ^{注2)} [95%信頼区間] p 値		14.8% [9.3%, 19.9%] <0.001	16.0% [9.4%, 22.1%] <0.001

注 1) 投与群、性別、増悪歴 (過去 1 年間中の中等度/重度の増悪が 1 回以下又は 2 回以上)、スクリーニング時の喫煙状況、地域、スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の FEV₁ の予測値に対する割合を共変量とした Cox 比例ハザードモデル

注 2) 減少率は、[(1-ハザード比) × 100] で計算した

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) /ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) を、気管支喘息に対しては 100/62.5/25 μ g 又は 200/62.5/25 μ g、慢性閉塞性肺疾患に対しては 100/62.5/25 μ g を 1 日 1 回吸入投与である。

V. 治療に関する項目

・血中好酸球数が 150/ μ L 以上の被験者の部分集団における治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率、及び、初回発現までの時間に関する FF/UMEC/VI の UMEC/VI との比較
 ITT 集団のうちベースライン時の好酸球数が 150/ μ L 以上である部分集団を対象に有効性を評価した結果、治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率は、ベースライン時の好酸球数が 150/ μ L 以上の部分集団において、FF/UMEC/VI 群では、UMEC/VI 群と比較して 32%の統計学的に有意な低下がみられた ($p < 0.001$; 負の二項分布を仮定した一般化線形モデル)。
 治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間 (第一四分位) は、ベースライン時の好酸球数が 150/ μ L 以上の部分集団において、FF/UMEC/VI 群 107 日間、UMEC/VI 群 55 日間であった。
 初回発現までの時間の解析結果から、中等度又は重度の COPD の増悪リスクに関して、FF/UMEC/VI 群では UMEC/VI 群と比較して 23.2%の統計学的に有意な低下がみられた ($p < 0.001$; Cox 比例ハザードモデル)。

血中好酸球数 150/ μ L 以上の部分集団における中等度又は重度の COPD 増悪の解析結果の要約 (ITT)

	全体集団		血中好酸球数 150/ μ L 以上	
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μ g 群	UMEC/VI 62.5/25 μ g 群	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μ g 群	UMEC/VI 62.5/25 μ g 群
症例数	4151	2070	2299	1196
中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率				
年間増悪発現率 ^{注1)} (回/人・年) (例数) [95%信頼区間]	0.91 (4145) [0.87, 0.95]	1.21 (2069) [1.14, 1.29]	0.95 (2296) [0.90, 1.01]	1.39 (1195) [1.29, 1.51]
年間発現率比 [95%信頼区間] p 値		0.75 [0.70, 0.81] <0.001		0.68 [0.62, 0.75] <0.001
減少率 ^{注2)} [95%信頼区間]		25% [19%, 30%]		32% [25%, 38%]
中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間				
発現率 (例数) [95%信頼区間]	49.9% (1959) [48.3, 51.5]	53.3% (1036) [51.0, 55.6]	50.6% (1104) [48.5, 52.7]	56.7% (639) [53.8, 59.7]
ハザード比 ^{注3)} [95%信頼区間]		0.84 [0.78, 0.91]		0.77 [0.70, 0.85]
増悪リスクの減少率 ^{注4)} [95%信頼区間] p 値		16.0% [9.4%, 22.1%] <0.001		23.2% [15.4%, 30.4%] <0.001

注 1) 投与群、性別、増悪歴 (過去 1 年間の中等度/重度の増悪が 1 回以下又は 2 回以上)、スクリーニング時の喫煙状況、地域、スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の FEV₁ の予測値に対する割合を共変量とし、負の二項分布を仮定した一般化線形モデル

注 2) 減少率は、[(1-年間発現率比) × 100] で計算した

注 3) 投与群、性別、増悪歴 (過去 1 年間の中等度/重度の増悪が 1 回以下又は 2 回以上)、スクリーニング時の喫煙状況、地域、スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の FEV₁ の予測値に対する割合、投与群と血中好酸球数部分集団の交互作用を共変量とした Cox 比例ハザードモデル

注 4) 減少率は、[(1-ハザード比) × 100] で計算した

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) /ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) を、気管支喘息に対しては 100/62.5/25 μ g 又は 200/62.5/25 μ g、慢性閉塞性肺疾患に対しては 100/62.5/25 μ g を 1 日 1 回吸入投与である。

・治療期間中の重度の COPD 増悪の年間発現率に関する FF/UMEC/VI の FF/VI 及び UMEC/VI との比較
 FF/UMEC/VI 群では、UMEC/VI 群と比較して 34%の統計学的に有意な低下がみられた ($p < 0.001$; 負の二項分布を仮定した一般化線形モデル)。また、FF/VI 群と比較して、FF/UMEC/VI 群では 13%の低下がみられたが、統計学的に有意な差はみられなかった。

治療期間中の重度の COPD 増悪に関する年間発現率の解析 (FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群又は UMEC/VI 群との比較) (ITT)

	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μ g 群	FF/VI 100/25 μ g 群	UMEC/VI 62.5/25 μ g 群
症例数	4151	4134	2070
例数	4145	4133	2069
年間増悪発現率 (回/ 人・年) [95%信頼区間]	0.13 [0.12, 0.14]	0.15 [0.13, 0.16]	0.19 [0.17, 0.22]
年間発現率比 [95%信頼区間] p 値		0.87 [0.76, 1.01] 0.064	0.66 [0.56, 0.78] <0.001
減少率 ^{注1)} [95%信頼区間]		13% [-1%, 24%]	34% [22%, 44%]

投与群、性別、増悪歴 (過去 1 年間の中等度/重度の増悪が 1 回以下又は 2 回以上)、スクリーニング時の喫煙状況、地域、スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の FEV₁ の予測値に対する割合を共変量とし、負の二項分布を仮定した一般化線形モデル

注 1) 減少率は、[(1-年間発現率比) × 100] で計算した

<日本人集団における部分集団解析>

主要評価項目である、治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の推定モデルにおける年間発現率に関して、FF/UMEC/VI 群では、FF/VI 群と比較して 15%、UMEC/VI 群と比較して 36%、数値的に低下した。

FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群の比較について、日本人における点推定値の方向及び大きさは、全体集団 (15%の低下、発現率の比 : 0.85、95%信頼区間 : 0.80, 0.90、 $p < 0.001$) と一貫していた。

FF/UMEC/VI 群と UMEC/VI 群の比較について、全体集団 (25%の低下、発現率の比 : 0.75、95%信頼区間 : 0.70, 0.81、 $p < 0.001$) で認められた結果と一貫していた。

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 μ g 群	FF/VI 100/25 μ g 群	UMEC/VI 62.5/25 μ g 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) (例数) [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

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) /ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) を、気管支喘息に対しては 100/62.5/25 μ g 又は 200/62.5/25 μ g、慢性閉塞性肺疾患に対しては 100/62.5/25 μ g を 1 日 1 回吸入投与である。

V. 治療に関する項目

	安全性： 「3) 安全性試験」の項参照
--	------------------------

FF：フルチカゾンフランカルボン酸エステル、UMEC：ウメクリジニウム臭化物（用量はウメクリジニウムとして）、
VI：ビランテロールトリフェニル酢酸塩（用量はビランテロールとして）

13) 承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験（CTT116855 試験）

14) Dmitrienko A, et al. : Biometrical J. 2008 ; 50 (5) : 667-677.

参考文献：Lipson DA, et al. : N Engl J Med. 2018 ; 378 (18) : 1671-1680.

参考文献：Kato M, et al. : Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019 ; 14 : 2849-2861.

第Ⅲ相国際共同試験（200812 試験）¹⁵⁾

目的：投与 24 週目の肺機能における FF/UMEC/VI と FF/VI+UMEC の有効性及び安全性を比較する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験
対象	COPD 患者 1,055 例（日本人 78 例を含む）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・米国胸部学会／欧州呼吸器学会の診断基準に合致した COPD の罹患歴を有する患者 ・40 歳以上の男性又は妊娠しておらず、かつ、授乳中でない女性 ・現喫煙者又は過去に喫煙歴を有する患者（スクリーニング時の喫煙歴が 10 pack-years 以上） ・スクリーニング時に以下の基準を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> ・CAT スコアが 10 以上の患者 ・気管支拡張薬投与後の FEV₁ が予測値の 50%未満であり、過去 12 ヶ月間に中等度又は重度（入院を要する）の COPD 増悪が 1 回以上発現した患者 又は ・気管支拡張薬投与後の FEV₁ が予測値の 50%以上 80%未満であり、過去 12 ヶ月間に中等度の COPD 増悪が 2 回以上、又は重度（入院を要する）の COPD 増悪が 1 回以上発現した患者 ・気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC 比が 0.70 未満の患者 ・スクリーニング時の 3 ヶ月以上前から毎日 COPD 維持療法を受けている患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・現在喘息と診断されている患者 ・α1 アンチトリプシン欠損症を原因とする COPD 患者 ・その他の重大な呼吸器疾患を有する患者（気管支拡張症、サルコイドーシス、肺線維症、肺高血圧症、間質性肺疾患等） ・スクリーニング前 12 ヶ月以内に肺容量減少術を受けた患者 ・治験責任（分担）医師からその他の臨床的に重大な疾患と判断された患者 ・中等度又は重度の COPD 増悪又は肺炎がスクリーニング時の 14 日前までに消失していない患者 ・スクリーニング時の 7 日前までに呼吸器感染症が消失していない患者 ・胸部 X 線異常がみられた患者 ・肺炎のリスク因子増大が認められた患者 ・スクリーニング前の規定期間内に併用禁止薬を使用した患者

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）を、気管支喘息に対しては100/62.5/25µg又は200/62.5/25µg、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25µgを1日1回吸入投与である。

<p>試験方法</p>	<p>前観察期間中は、既に使用している COPD 治療薬の使用を継続した。 前観察期間終了時に、以下のいずれかの二重盲検治療に無作為に割り付けた (1:1)。 無作為化割り付け時に、前観察期間中の長時間作用性気管支拡張薬の使用状況 (使用なし、長時間作用性気管支拡張薬を 1 日 1 種類又は 2 種類使用) により層別化した。 ・FF/UMEC/VI 群 : FF/UMEC/VI 100/62.5/25μg+プラセボ (いずれも 1 日 1 回朝、それぞれ別のエリプタを用いて吸入投与) ・FF/VI+UMEC 群 : FF/VI 100/25μg+UMEC 62.5μg (いずれも 1 日 1 回朝、それぞれ別のエリプタを用いて吸入投与) 試験は、前観察期間 (2 週間)、治療期間 (24 週間) 及び後観察期間 (1 週間) で構成された。</p>
<p>主要有効性評価項目</p>	<p>・投与 24 週目のトラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量 (FF/UMEC/VI の FF/VI+UMEC に対する非劣性を評価)</p>
<p>副次有効性評価項目</p>	<p>・投与 24 週目の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量 ・投与 24 週目の SGRQ 総スコアに基づく奏効例の割合 ・投与 24 週目の TDI focal score ・投与 24 週目の TDI focal score に基づく奏効例の割合 ・中等度^{注)} 又は重度^{注)} の COPD 増悪の初回発現までの時間 注) 中等度の増悪 : 全身性ステロイド薬及び/又は抗菌薬の投与を必要とする COPD 症状の悪化、重度の増悪 : 入院を必要とした COPD 症状の悪化</p>

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) /ピランテロールトリフェニル酢酸塩 (ピランテロールとして) を、気管支喘息に対しては 100/62.5/25 μ g 又は 200/62.5/25 μ g、慢性閉塞性肺疾患に対しては 100/62.5/25 μ g を 1 日 1 回吸入投与である。

結果	<p>有効性：</p> <p>【主要有効性評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 24 週目のトラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量 治療群間差は 18 mL (95%信頼区間：-13~50) であり、信頼区間の下限は事前に規定した非劣性マージンである-50 mL を上回っていたことから、FF/UMEC/VI の FF/VI +UMEC に対する非劣性が示された。 <p style="text-align: center;">投与 24 週目のトラフ FEV₁ 値 (L) のベースラインからの変化量 (mPP^{注1)})</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">FF/UMEC/VI</th> <th style="text-align: center;">FF/VI+UMEC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>症例数</td> <td style="text-align: center;">478</td> <td style="text-align: center;">478</td> </tr> <tr> <td>ベースラインからの変化量の最小二乗平均値 (SE) (例数) [95%信頼区間]</td> <td style="text-align: center;">0.113 (0.0112) (307) [0.091, 0.135]</td> <td style="text-align: center;">0.095 (0.0116) (287) [0.072, 0.117]</td> </tr> <tr> <td>群間差 (SE) [95%信頼区間]</td> <td style="text-align: center;">0.018 (0.0161) [-0.013, 0.050]</td> <td style="text-align: center;"></td> </tr> </tbody> </table> <p>ベースラインのFEV₁、層（前観察期間中に使用した長時間作用性気管支拡張薬の数：0又は1種類、又は2種類）、来院日、地域、投与群、来院日とベースラインの交互作用、来院日と投与群の交互作用を共変量とした、反復測定混合モデル解析 (MMRM)</p> <p>注1) mPP (modified Per Protocol) 集団：ITT集団の被験者のうち、有効性に影響を及ぼすと考えられる試験実施計画書からの完全な逸脱がみられなかったすべての被験者で構成</p> <p>【副次有効性評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与 24 週目の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量 SGRQ 総スコアの減少は健康関連 QOL の改善を意味し、ベースラインからの 4 点以上の減少を臨床的に意義のある改善と定義した。 SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、FF/UMEC/VI 群 -5.841 点、FF/VI+UMEC 群-4.935 点であり、FF/UMEC/VI 群では、FF/VI+UMEC 群と同程度の SGRQ による健康関連 QOL の改善が認められた。 [治療群間差の最小二乗平均値：-0.906 点 (95%信頼区間：-2.540~0.728)；ベースラインの SGRQ スコア、層（前観察期間中に使用した長時間作用性気管支拡張薬の数：0 又は 1 種類、又は 2 種類）、来院日、地域、投与群、来院日と投与群の交互作用、来院日とベースラインの交互作用を共変量とした、反復測定混合モデル解析] ・投与 24 週目の SGRQ 総スコアに基づく奏効例の割合 SGRQ 奏効例（ベースラインから総スコアが 4 点以上減少した被験者と定義）の割合は FF/UMEC/VI 群 50%、FF/VI+UMEC 群 51%であり、SGRQ 総スコアに基づく奏効例と非奏効例のオッズは FF/UMEC/VI 群と FF/VI+UMEC 群で同様であった。 [FF/UMEC/VI 群の FF/VI+UMEC 群に対するオッズ比：0.92 (95%信頼区間：0.71~1.20)；ベースラインの SGRQ スコア、投与群、層（前観察期間中に使用した長時間作用性気管支拡張薬の数：0 又は 1 種類、又は 2 種類）、地域、来院日、来院日とベースラインの交互作用、来院日と投与群の交互作用を共変量とした、Logit link 関数を用いた一般化線形混合モデル解析] ・投与 24 週目の TDI focal score TDI focal score が 1 点以上の場合を臨床的に意義のある改善と定義した。 TDI focal score の最小二乗平均値は FF/UMEC/VI 群 2.029 点、FF/VI+UMEC 群 1.892 点であり、FF/UMEC/VI 群では、FF/VI+UMEC 群と同程度の呼吸困難の改善が認められた。 [治療群間差の最小二乗平均値：0.137 点 (95%信頼区間：-0.211~0.485)；投与群、層（前観察期間中に使用した長時間作用性気管支拡張薬の数：0 又は 1 種類、又は 2 種類）、地域、来院日、BDI Focal Score、来院日と BDI Focal Score の交互作用、来院日と投与群の交互作用を共変量とした、反復測定混合モデル解析] 		FF/UMEC/VI	FF/VI+UMEC	症例数	478	478	ベースラインからの変化量の最小二乗平均値 (SE) (例数) [95%信頼区間]	0.113 (0.0112) (307) [0.091, 0.135]	0.095 (0.0116) (287) [0.072, 0.117]	群間差 (SE) [95%信頼区間]	0.018 (0.0161) [-0.013, 0.050]	
	FF/UMEC/VI	FF/VI+UMEC											
症例数	478	478											
ベースラインからの変化量の最小二乗平均値 (SE) (例数) [95%信頼区間]	0.113 (0.0112) (307) [0.091, 0.135]	0.095 (0.0116) (287) [0.072, 0.117]											
群間差 (SE) [95%信頼区間]	0.018 (0.0161) [-0.013, 0.050]												

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）を、気管支喘息に対しては100/62.5/25µg又は200/62.5/25µg、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25µgを1日1回吸入投与である。

・投与 24 週目の TDI focal score に基づく奏効例の割合
 TDI 奏効例 (TDI focal score が 1 点以上の被験者と定義) の割合は FF/UMEC/VI 群 56%、
 FF/VI+UMEC 群 56% であり、TDI focal score に基づく奏効例と非奏効例のオッズは
 FF/UMEC/VI 群と FF/VI+UMEC 群で同様であった。

[FF/UMEC/VI 群の FF/VI+UMEC 群に対するオッズ比: 0.95 (95%信頼区間: 0.72~1.25); 投与群、層 (前
 観察期間中に使用した長時間作用性気管支拡張薬の数; 0 又は 1 種類、又は 2 種類)、地域、来院日、BDI Focal
 Score、来院日と BDI Focal Score の交互作用、来院日と投与群の交互作用を共変量とした、Logit link 関数
 を用いた一般化線形混合モデル解析]

・中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間
 FF/UMEC/VI 群の FF/VI+UMEC 群に対するハザード比は 0.87 (95%信頼区間: 0.68
 ~1.12) であった。

治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間の解析 (ITT)

	FF/UMEC/VI	FF/VI+UMEC
症例数	527	528
発現例数 (%)	129 (24)	142 (27)
推定発現率 [95%信頼区間]	25.2% [21.6, 29.2]	26.8% [23.2, 30.8]
初回発現までの時間 (第一四分位) (日)	166.0	150.0
ハザード比 [95%信頼区間]	0.87 [0.68, 1.12]	

投与群、性別、増悪歴 (過去 1 年間の中等度/重度の増悪が 1 回以下又は 2 回以上)、スクリーニング時の喫
 煙状況、層 (前観察期間中に使用した長時間作用性気管支拡張薬の数; 0 又は 1 種類、又は 2 種類)、地
 域、ベースラインにおける FEV₁ の予測値に対する割合を共変量とした Cox 比例ハザードモデルにより解析

安全性:

治療期間中に治験責任 (分担) 医師により治験薬と因果関係があると判定された有害事象
 の発現割合は、FF/UMEC/VI 群 5% (27/527 例)、FF/VI+UMEC 群 4% (19/528 例) であ
 り、個々の事象の発現割合は各群ともに 1%未満であった。治療期間中又は後観察期間に
 発現した死亡に至った有害事象のうち、治験責任 (分担) 医師により治験薬と因果関係が
 あると判定されたものはなかった。

治療期間中によくみられた治験薬と因果関係がある有害事象 (いずれかの群で 2 例以上に
 発現) は、ウイルス性上気道感染、頭痛、発声障害、呼吸困難、咽喉刺激感、口内乾燥及
 び口腔真菌感染であった (いずれも 1%未満)。

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物
 (ウメクリジニウムとして) /ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) を、気管支喘息に対し
 ては 100/62.5/25µg 又は 200/62.5/25µg、慢性閉塞性肺疾患に対しては 100/62.5/25µg を 1 日 1 回吸入投与である。

	<p>治験薬と因果関係があると判定された重篤な有害事象は3例であり、FF/UMEC/VI群で重度の洞性徐脈1例、FF/VI+UMEC群で重度の脊椎骨折1例及び重度の細菌性肺炎1例であった。</p> <p>FF/UMEC/VI群で重度の洞性徐脈がみられた症例は、60代の男性で、治験薬の初回投与から79日後、重度（グレード3）の洞性徐脈が発現した。同日、重度（グレード3）の心房細動（治験薬との因果関係なし）が発現。前日に動悸、胸痛及び呼吸困難が発現した。患者は2週間前に同様の症状を認めたが、無治療で自然回復。治験薬の投与は変更なく継続。洞性徐脈の転帰は回復。本患者は発作性心房細動の再発、洞性徐脈の疑い及びNYHA II度の心不全を既往歴として有していた。</p> <p>FF/VI+UMEC群で重度の脊椎骨折がみられた症例は、70代の男性で、治験薬の初回投与から106日後、中等度の脊椎骨折（グレード2）が発現した。治験薬は休薬。脊椎骨折の転帰は回復。</p> <p>FF/VI+UMEC群で重度の細菌性肺炎がみられた症例は、80代の男性で、治験薬の初回投与から51日後、重度の細菌性肺炎（グレード3）が発現した。抗菌薬等による薬物療法を開始。治験薬の投与は変更なく継続。細菌性肺炎から後遺症を残して回復。</p>
--	---

FF：フルチカゾンフランカルボン酸エステル、UMEC：ウメクリジニウム臭化物（用量はウメクリジニウムとして）、VI：ビランテロールトリフェニル酢酸塩（用量はビランテロールとして）

15) 承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験（200812試験）

参考文献：Bremner PR, et al. : Respir Res. 2018 ; 19 (1) : 19.

海外第Ⅲ相試験（GTT116853試験：FULFIL）¹⁶⁾

慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者1810例を対象とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較試験で、2週間の前観察期間（既に使用しているCOPD治療薬の使用を継続）、24週間の治療期間（52週間投与した部分集団では52週間）及び1週間の後観察期間で構成された。24週間投与後の肺機能及び健康関連の生活の質（QOL）におけるFF/UMEC/VI（100/62.5/25μg）1日1回投与の効果と、タービュヘイラーを用いたBUD/FOR（400/12μg*）1日2回投与と比較し評価した。

有効性：

主要評価項目として、投与24週目のトラフFEV₁値のベースラインからの変化量、及び投与24週目のSGRQ総スコアのベースラインからの変化量が設定された。投与24週目のトラフFEV₁値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、FF/UMEC/VI群でBUD/FOR群と比較して臨床的に意義のある、かつ統計学的に有意な改善が認められた [ITT集団、治療群間差：171mL（95%信頼区間：148, 194）、p<0.001；反復測定混合モデル解析]。また、SGRQ総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、両治療群とも臨床的に意義のある改善が認められ、FF/UMEC/VI群はBUD/FOR群と比較して統計学的に有意な改善を示した [ITT集団、治療群間差：-2.2点（95%信頼区間：-3.5, -1.0）、p<0.001；反復測定混合モデル解析]。2つの主要評価項目を支持する評価項目である、投与24週目にトラフFEV₁値がベースラインから100mL以上増加した被験者の割合、及びSGRQ総スコアのベースラインからの変化量に基づく奏効例（ベースラインから4点以上減少）の割合について、FF/UMEC/VI群のBUD/FOR群に対するオッズ比は、トラフFEV₁値がベースラインから100mL以上増加した被験者の割合で3.95、SGRQ総スコアのベースラインからの変化量に基づく奏効例で1.41であり、統計学的に有意であった（ITT集団、いずれもp<0.001；Logit link関数を用いた一般化線形混合モデル解析）。

副次評価項目である中等度^{注)}又は重度^{注)}のCOPD増悪の年間発現率は、投与24週間の評価において、FF/UMEC/VI群ではBUD/FOR群と比較して統計学的に有意に低かった [ITT集団、減少率：35%（95%信頼区間：14, 51）、p=0.002；負の二項分布を仮定した一般化線形モデル解析]。

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）を、気管支喘息に対しては100/62.5/25μg又は200/62.5/25μg、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25μgを1日1回吸入投与である。

安全性：

24 週目（ITT 集団）及び 52 週目（EXT 集団：ITT 集団のうち 52 週間まで継続投与する部分集団）までの安全性プロファイルを示す。

・ 24 週目まで（ITT 集団）

治験責任（分担）医師によって治験薬と因果関係があると判定された有害事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群 5.0% (46/911 例)、BUD/FOR 群 4.6% (41/899 例) であった。個々の事象の発現割合は、いずれの治療群でもすべて 1%未満であった。いずれかの治療群で 2 例以上に発現した治療期間中の治験薬と因果関係がある主な有害事象は、肺炎、筋痙縮、鼻咽頭炎等であった。治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係があると判定された死亡に至った有害事象はなかった。治験薬と因果関係がある重篤な有害事象は、FF/UMEC/VI 群の 2 例（0.2%：心不全、肺感染及び肺炎）及び BUD/FOR 群の 1 例（0.1%：心房粗動）で報告された。

・ 52 週目まで（EXT 集団）

治験責任（分担）医師によって治験薬と因果関係があると判定された有害事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群 3.8% (8/210 例)、BUD/FOR 群 7.7% (17/220 例) であった。個々の事象の発現割合は、いずれの治療群でもすべて 1%未満であった。いずれかの治療群で 2 例以上に発現した治療期間中の治験薬と因果関係がある主な有害事象は、鼻咽頭炎、発声障害等であった。治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係があると判定された死亡に至った有害事象はなかった。治験薬と因果関係がある重篤な有害事象は、BUD/FOR 群の 1 例（0.5%：肺炎）で報告された。

注) 中等度の増悪：全身性ステロイド薬及び/又は抗菌薬の投与を必要とする COPD 症状の悪化、重度の増悪：入院を必要とした COPD 症状の悪化

*delivered dose 320/9µg に相当

FF：フルチカゾンフランカルボン酸エステル、UMEC：ウメクリジニウム臭化物（用量はウメクリジニウムとして）、VI：ビランテロールトリフェニル酢酸塩（用量はビランテロールとして）、BUD：ブデソニド、FOR：ホルモテロールフマル酸塩水和物

16) 承認時参考資料：海外第Ⅲ相試験（CTT116853 試験）

参考文献：Lipson DA, et al. : Am J Respir Crit Care Med. 2017 ; 196 (4) : 438-446.

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）を、気管支喘息に対しては100/62.5/25µg又は200/62.5/25µg、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25µgを1日1回吸入投与である。

2) 安全性試験

a) 気管支喘息

国内第Ⅲ相試験 (207236 試験) ¹⁷⁾

目的：日本人の喘息患者を対象に FF/UMEC/VI 100/62.5/25µg 又は FF/UMEC/VI 200/62.5/25µg を 1 日 1 回 長期投与した時の安全性を評価する。

試験デザイン	多施設共同、非無作為化、非対照、非盲検試験						
対象	日本人の喘息患者 111 例						
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上の日本人の男性又は女性（妊娠中又は授乳中でない）患者 ・ 同意取得の 1 年以上前に、National Institutes of Health により定義された喘息と診断された患者 ・ ICS+LABA 又は ICS+LABA+LAMA の投与を受け、スクリーニング時（Visit 1）の直前の 4 週間にこれらの薬剤の種類及び用法・用量に変更がなく、以下の表に示す吸入用喘息治療薬による喘息症状コントロールの状態に該当する外来患者 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 40%;">治験開始前に使用していた吸入用喘息治療薬</th> <th>喘息症状コントロールの状態（ACQ スコア*で評価） [0.75 以下：良好、0.75 超：部分的に良好]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ICS+LABA</td> <td>ICS（中用量）+LABA でコントロールが部分的に良好 ICS（高用量）+LABA でコントロールが部分的に良好</td> </tr> <tr> <td>ICS+LABA+LAMA</td> <td>ICS（中用量）+LABA+LAMA でコントロール良好 ICS（中用量）+LABA+LAMA でコントロールが部分的に良好 ICS（高用量）+LABA+LAMA でコントロール良好</td> </tr> </tbody> </table> <p>*スクリーニング時：ACQ-6、投与 0、24、52 週時及び中止時：ACQ-7 を使用</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ スクリーニング時に短時間作用性 β₂ 刺激薬（SABA）をサルブタモールエアゾール剤に変更可能な患者 	治験開始前に使用していた吸入用喘息治療薬	喘息症状コントロールの状態（ACQ スコア*で評価） [0.75 以下：良好、0.75 超：部分的に良好]	ICS+LABA	ICS（中用量）+LABA でコントロールが部分的に良好 ICS（高用量）+LABA でコントロールが部分的に良好	ICS+LABA+LAMA	ICS（中用量）+LABA+LAMA でコントロール良好 ICS（中用量）+LABA+LAMA でコントロールが部分的に良好 ICS（高用量）+LABA+LAMA でコントロール良好
治験開始前に使用していた吸入用喘息治療薬	喘息症状コントロールの状態（ACQ スコア*で評価） [0.75 以下：良好、0.75 超：部分的に良好]						
ICS+LABA	ICS（中用量）+LABA でコントロールが部分的に良好 ICS（高用量）+LABA でコントロールが部分的に良好						
ICS+LABA+LAMA	ICS（中用量）+LABA+LAMA でコントロール良好 ICS（中用量）+LABA+LAMA でコントロールが部分的に良好 ICS（高用量）+LABA+LAMA でコントロール良好						
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ Visit 1 前 6 週間以内に胸部 X 線検査で肺炎が確認された患者 ・ Visit 1 前 6 週間以内に喘息の長期管理療法の変更を必要とする喘息の増悪が発現した患者 ・ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [GOLD,2016] のガイドラインによる COPD と診断されている患者 ・ 肺炎、活動性結核、肺癌、重大な気管支拡張症、サルコイドーシス、肺線維症、肺高血圧症、間質性肺疾患又はその他の活動性肺疾患又は異常（喘息を除く）を併発している患者 ・ 免疫抑制又はその他の肺炎のリスクファクター（上気道のコントロールに影響を及ぼす神経疾患等）を有する患者 ・ 臨床的に重大な併発又は既往を有する患者、又は良好にコントロールされていない血液学的異常を有する患者 ・ 腹水、脳症、凝血異常、低アルブミン血症、食道又は胃静脈瘤、持続性黄疸、肝硬変、既知の胆管異常（ジルベール症候群又は無症候性胆石を除く）が認められる患者 ・ スクリーニング中に実施した 12 誘導心電図で臨床的に重大な異常が認められる患者 ・ Visit 1 に以下のいずれかに該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 過去 6 ヶ月間に心筋梗塞又は不安定狭心症の既往がある患者 ・ 過去 3 ヶ月間に治療介入を必要とする不安定な又は生命を脅かす不整脈の既往がある患者 ・ ニューヨーク心臓協会の心機能分類クラス IV に該当する心不全患者 ・ 抗コリン作用（閉塞隅角緑内障、尿閉、前立腺肥大又は膀胱出口閉塞のような医学的状态）を呈する患者（当該状態が試験参加の禁忌と判断された患者） ・ 喫煙歴：現喫煙者 [Visit 1 前 12 ヶ月以内に吸入タバコ製品を使用した患者と定義する]、又は、10 pack-years 以上の喫煙歴を有する元喫煙者 						

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）を、気管支喘息に対しては100/62.5/25µg又は200/62.5/25µg、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25µgを1日1回吸入投与である。

<p>試験方法</p>	<p>試験期間は、前観察期間 2 週間、治療期間 52 週間及び後観察期間 1 週間から構成された（計 55 週間）。</p> <p><u>前観察期間（2 週間）</u> スクリーニング前から使用している吸入用喘息治療薬 [ICS+LABA 又は ICS+LABA+LAMA] を、用法・用量を変更せずに投与 0 週時（Visit 2）の前日まで継続</p> <p><u>治療期間（52 週間）</u> 前観察期間中の吸入用喘息治療薬による喘息症状コントロールの状態により、FF/UMEC/VI 100/62.5/25µg 又は FF/UMEC/VI 200/62.5/25µg のいずれかに割り当てられた。</p> <table border="1" data-bbox="432 526 1445 801"> <thead> <tr> <th data-bbox="432 526 1078 607">前観察期間中の喘息症状コントロールの状態 (ACQ スコア*で評価) [0.75 以下：良好、0.75 超：部分的に良好]</th> <th data-bbox="1078 526 1445 607">試験薬</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="432 607 1078 689"> <ul style="list-style-type: none"> ・ ICS（中用量）+LABA でコントロールが部分的に良好 ・ ICS（中用量）+LABA+LAMA でコントロール良好 </td> <td data-bbox="1078 607 1445 689"> FF/UMEC/VI 100/62.5/25µg を 1 日 1 回（朝）、1 吸入、 エリプタを用いて投与 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 689 1078 801"> <ul style="list-style-type: none"> ・ ICS（高用量）+LABA でコントロールが部分的に良好 ・ ICS（中用量）+LABA+LAMA でコントロールが部分的に良好 ・ ICS（高用量）+LABA+LAMA でコントロール良好 </td> <td data-bbox="1078 689 1445 801"> FF/UMEC/VI 200/62.5/25µg を 1 日 1 回（朝）、1 吸入、 エリプタを用いて投与 </td> </tr> </tbody> </table> <p>*スクリーニング時：ACQ-6、投与 0、24、52 週時及び中止時：ACQ-7 を使用</p> <p>投与 24 週時（Visit 5）に、患者の ACQ-7 スコアによる評価に基づいた喘息症状コントロールの状態が良好ではない場合のみ（ACQ-7 スコアが 0.75 超）、ICS の用量を増量する目的で試験薬を FF/UMEC/VI 100/62.5/25µg から FF/UMEC/VI 200/62.5/25µg に切り替えることができた。</p>	前観察期間中の喘息症状コントロールの状態 (ACQ スコア*で評価) [0.75 以下：良好、0.75 超：部分的に良好]	試験薬	<ul style="list-style-type: none"> ・ ICS（中用量）+LABA でコントロールが部分的に良好 ・ ICS（中用量）+LABA+LAMA でコントロール良好 	FF/UMEC/VI 100/62.5/25µg を 1 日 1 回（朝）、1 吸入、 エリプタを用いて投与	<ul style="list-style-type: none"> ・ ICS（高用量）+LABA でコントロールが部分的に良好 ・ ICS（中用量）+LABA+LAMA でコントロールが部分的に良好 ・ ICS（高用量）+LABA+LAMA でコントロール良好 	FF/UMEC/VI 200/62.5/25µg を 1 日 1 回（朝）、1 吸入、 エリプタを用いて投与
前観察期間中の喘息症状コントロールの状態 (ACQ スコア*で評価) [0.75 以下：良好、0.75 超：部分的に良好]	試験薬						
<ul style="list-style-type: none"> ・ ICS（中用量）+LABA でコントロールが部分的に良好 ・ ICS（中用量）+LABA+LAMA でコントロール良好 	FF/UMEC/VI 100/62.5/25µg を 1 日 1 回（朝）、1 吸入、 エリプタを用いて投与						
<ul style="list-style-type: none"> ・ ICS（高用量）+LABA でコントロールが部分的に良好 ・ ICS（中用量）+LABA+LAMA でコントロールが部分的に良好 ・ ICS（高用量）+LABA+LAMA でコントロール良好 	FF/UMEC/VI 200/62.5/25µg を 1 日 1 回（朝）、1 吸入、 エリプタを用いて投与						
<p>主要評価項目</p>	<p>有害事象／重篤な有害事象の発現割合及び種類</p>						
<p>副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 血圧／脈拍数 ・ 12 誘導心電図 ・ 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査） 						
<p>その他の評価項目（有効性）</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 投与 24 週時、52 週時におけるトラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量 ・ 投与 24 週時、52 週時における ACQ-7 の総スコアのベースラインからの変化量 ・ 投与 24 週時、52 週時における SGRQ の総スコアのベースラインからの変化量 ・ 投与 24 週時、52 週時における AQLQ の総スコアのベースラインからの変化量 ・ 投与 52 週間の治療期間における喘息に関連する予定外の医療資源の利用 ・ 重度の喘息増悪の年間発現率 ・ 中等度／重度の喘息増悪の年間発現率 						

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）を、気管支喘息に対しては100/62.5/25µg又は200/62.5/25µg、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25µgを1日1回吸入投与である。

V. 治療に関する項目

結果	<p>投与 0 週時 (Visit 2) に FF/UMEC/VI 100/62.5/25μg に割り当てられた被験者では投与 24 週時 (Visit 5) に FF/UMEC/VI 200/62.5/25μg に切替えを可能としていたことから、3 つの治療群で集計した。投与 24 週時に FF/UMEC/VI 100/62.5/25μg から FF/UMEC/VI 200/62.5/25μg に切り替えた被験者で構成された治療群を FF/UMEC/VI SW 群と表記した。</p> <p>【主要評価項目】</p> <p style="text-align: center;">有害事象の概略 (ITT 集団)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">発現例数 (%)</th> <th style="text-align: center;">FF/UMEC/VI 100/62.5/25μg N=47</th> <th style="text-align: center;">FF/UMEC/VI SW N=9</th> <th style="text-align: center;">FF/UMEC/VI 200/62.5/25μg N=55</th> <th style="text-align: center;">全体 N=111</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>有害事象</td> <td style="text-align: center;">30 (63.8)</td> <td style="text-align: center;">7 (77.8)</td> <td style="text-align: center;">40 (72.7)</td> <td style="text-align: center;">77 (69.4)</td> </tr> <tr> <td>治験薬と因果関係がある有害事象</td> <td style="text-align: center;">6 (12.8)</td> <td style="text-align: center;">2 (22.2)</td> <td style="text-align: center;">8 (14.5)</td> <td style="text-align: center;">16 (14.4)</td> </tr> <tr> <td>治験薬投与中止に至った有害事象</td> <td style="text-align: center;">1 (2.1)</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">1 (1.8)</td> <td style="text-align: center;">2 (1.8)</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td style="text-align: center;">1 (2.1)</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">2 (3.6)</td> <td style="text-align: center;">3 (2.7)</td> </tr> <tr> <td>治験薬と因果関係がある重篤な有害事象</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td>死亡に至った有害事象</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td>治験薬と因果関係がある死亡に至った重篤な有害事象</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> </tbody> </table> <p>・治療期間中、治療群全体で 5%以上に発現した有害事象は、上咽頭炎 [29.7% (33 例)]、味覚異常 [9.9% (11 例)]、咽頭炎 [9.9% (11 例)]、気管支炎 [9.0% (10 例)]、インフルエンザ [8.1% (9 例)] 及び湿疹 [6.3% (7 例)] であった。治療群全体でほとんどの有害事象は軽度 [42.3% (47 例)] 及び中等度 [23.4% (26 例)] であった。重度の有害事象は 4 例 (3.6%) で報告された [中耳炎、虫垂炎、自然気胸及び好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (各 1 例)]。</p> <p>・治療期間中、重篤な有害事象は合計 3 例 (2.7%) に報告された [FF/UMEC/VI 100/62.5/25μg 群 1 例：虫垂炎、FF/UMEC/VI 200/62.5/25μg 群 2 例：好酸球性多発血管炎性肉芽腫症及び自然気胸 (各 1 例)]。いずれの事象も治験薬と因果関係がないと判断された。</p> <p>・治療期間中、治療群全体で 2 例以上に発現した治験薬と因果関係がある有害事象は、味覚異常 7 例 (6.3% ; FF/UMEC/VI 100/62.5/25μg 群 2 例、FF/UMEC/VI SW 群 1 例、FF/UMEC/VI 200/62.5/25μg 群 4 例)、発声障害 4 例 (3.6% ; FF/UMEC/VI 100/62.5/25μg 群 2 例、FF/UMEC/VI 200/62.5/25μg 群 2 例) 及び口腔咽頭不快感 2 例 (1.8% ; FF/UMEC/VI 100/62.5/25μg 群 1 例、FF/UMEC/VI 200/62.5/25μg 群 1 例) であった。</p> <p>・治療期間中、2 例が有害事象により試験を中止した [FF/UMEC/VI 100/62.5/25μg 群 1 例：口腔咽頭不快感、FF/UMEC/VI 200/62.5/25μg 群 1 例：好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (重篤な有害事象)]。口腔咽頭不快感は、治験責任 (分担) 医師により治験薬と因果関係があると判断され、有害事象の追跡調査終了時に軽快した。</p>	発現例数 (%)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μ g N=47	FF/UMEC/VI SW N=9	FF/UMEC/VI 200/62.5/25 μ g N=55	全体 N=111	有害事象	30 (63.8)	7 (77.8)	40 (72.7)	77 (69.4)	治験薬と因果関係がある有害事象	6 (12.8)	2 (22.2)	8 (14.5)	16 (14.4)	治験薬投与中止に至った有害事象	1 (2.1)	0	1 (1.8)	2 (1.8)	重篤な有害事象	1 (2.1)	0	2 (3.6)	3 (2.7)	治験薬と因果関係がある重篤な有害事象	0	0	0	0	死亡に至った有害事象	0	0	0	0	治験薬と因果関係がある死亡に至った重篤な有害事象	0	0	0	0
発現例数 (%)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μ g N=47	FF/UMEC/VI SW N=9	FF/UMEC/VI 200/62.5/25 μ g N=55	全体 N=111																																					
有害事象	30 (63.8)	7 (77.8)	40 (72.7)	77 (69.4)																																					
治験薬と因果関係がある有害事象	6 (12.8)	2 (22.2)	8 (14.5)	16 (14.4)																																					
治験薬投与中止に至った有害事象	1 (2.1)	0	1 (1.8)	2 (1.8)																																					
重篤な有害事象	1 (2.1)	0	2 (3.6)	3 (2.7)																																					
治験薬と因果関係がある重篤な有害事象	0	0	0	0																																					
死亡に至った有害事象	0	0	0	0																																					
治験薬と因果関係がある死亡に至った重篤な有害事象	0	0	0	0																																					

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) /ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) を、気管支喘息に対しては100/62.5/25 μ g又は200/62.5/25 μ g、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25 μ gを1日1回吸入投与である。

【副次評価項目】

- バイタルサイン（血圧／脈拍数）
バイタルサイン値のベースラインからの平均変化量は 52 週間にわたってわずかであった。
- 12 誘導心電図
ベースライン後の QTcF の最大値が 450msec 以下であった被験者の割合は治療群全体で 92%（102 例）であった。
- 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）
治療期間中に血液生化学的検査値及び血液学的検査値のベースラインからの平均変化量に臨床的に明らかな変化はみられなかった。尿検査値についても、ほとんどの被験者でベースラインからの変化はみられなかった。

【その他の評価項目（有効性）】

本試験は非盲検試験であるため、有効性は探索的に評価することとし、有効性評価項目はその他の評価項目として評価した。その他の評価項目の結果のうち、本剤の添付文書に記載されているトラフ FEV₁ 値の結果について記載する。

投与 24 週時及び 52 週時のトラフ FEV₁ 値のベースラインからの平均変化量は、治療群全体でそれぞれ 166 mL 及び 165 mL であった。投与 52 週時のトラフ FEV₁ 値のベースラインからの平均変化量は、すべての治療群で改善が認められた。

投与 24 週時及び 52 週時のトラフ FEV₁ 値 (L) のベースラインからの平均変化量 (ITT)

	FF/UMEC/VI 100/62.5/25µg N=47	FF/UMEC/VI SW N=9	FF/UMEC/VI 200/62.5/25µg N=55	計 N=111
ベースライン				
トラフ FEV ₁	2.445±0.7119 (47)	2.252±0.6823 (9)	2.255±0.7158 (55)	2.335±0.7115 (111)
投与 24 週時				
トラフ FEV ₁	2.712±0.7527 (46)	2.158±0.6989 (9)	2.403±0.7880 (52)	2.515±0.7810 (107)
ベースラインからの 変化量	0.258±0.3079 (46)	-0.094±0.3130 (9)	0.130±0.2671 (52)	0.166±0.3033 (107)
投与 52 週時				
トラフ FEV ₁	2.656±0.7063 (46)	2.398±0.7992 (8)	2.435±0.7602 (51)	2.529±0.7413 (105)
ベースラインからの 変化量	0.202±0.3414 (46)	0.117±0.2439 (8)	0.139±0.2538 (51)	0.165±0.2941 (105)

平均値±標準偏差（例数）

17) 承認時評価資料：国内第Ⅲ相試験（207236 試験）

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）を、気管支喘息に対しては100/62.5/25µg又は200/62.5/25µg、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25µgを1日1回吸入投与である。

V. 治療に関する項目

b) 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）

国際共同第Ⅲ相試験（CTT116855 試験：IMPACT）¹³⁾

目的：慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に、中等度及び重度の COPD 増悪の年間発現率の低下を FF/VI 又は UMEC/VI の 2 剤併用療法と比較し、FF/UMEC/VI の有効性及び長期安全性を評価する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験
対象	COPD 患者 10,355 例（日本人 378 例を含む）
主な登録基準	「1) 有効性検証試験」の項参照
主な除外基準	「1) 有効性検証試験」の項参照
試験方法	「1) 有効性検証試験」の項参照 試験期間：約 55 週間（前観察期間 2 週間、治療期間 52 週間、後観察期間 1 週間）
評価項目	「1) 有効性検証試験」の項参照
安全性評価項目	安全性： ・有害事象 ・心電図検査、バイタルサイン ・臨床検査値（血液学的検査及び生化学的検査）
結果	有効性： 「1) 有効性検証試験」の項参照 安全性： ・有害事象 治療期間中の有害事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群 70%（2897/4151 例）、FF/VI 群 68%（2800/4134 例）、UMEC/VI 群 69%（1429/2070 例）であり、すべての治療群を通してよくみられた有害事象は、ウイルス性上気道感染（FF/UMEC/VI 群 13%、FF/VI 群 12%、UMEC/VI 群 11%）及び慢性閉塞性肺疾患（FF/UMEC/VI 群 11%、FF/VI 群 11%、UMEC/VI 群 13%）であった。 治療期間中の治験薬と因果関係があると治験責任（分担）医師により判定された有害事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群 12%、FF/VI 群 12%、UMEC/VI 群 10%であり、いずれかの治療群において 1%以上で発現した有害事象は口腔カンジダ症（FF/UMEC/VI 群 2%、FF/VI 群 2%、UMEC/VI 群 1%）及び肺炎（FF/UMEC/VI 群 1%、FF/VI 群 1%未満、UMEC/VI 群 1%未満）であった。 治療期間中の重篤な有害事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群 22%、FF/VI 群 21%、UMEC/VI 群 23%であり、よくみられた治療期間中の重篤な有害事象は、慢性閉塞性肺疾患（FF/UMEC/VI 群 11%、FF/VI 群 11%、UMEC/VI 群 13%）及び肺炎（FF/UMEC/VI 群 4%、FF/VI 群 4%、UMEC/VI 群 3%）であった。 治療期間中の治験薬と因果関係がある重篤な有害事象の発現割合は FF/UMEC/VI 群 2%、FF/VI 群 1%、UMEC/VI 群 1%であった。 治療期間中に治験薬と因果関係がある死亡に至った有害事象の発現割合は FF/UMEC/VI 群 1%未満（3 例：慢性閉塞性肺疾患／急性呼吸不全／H1N1 インフルエンザ、ブドウ球菌性肺炎、突然死各 1 例）、FF/VI 群 1%未満（3 例：慢性閉塞性肺疾患、呼吸不全、心肺停止各 1 例）、UMEC/VI 群 1%未満（1 例：慢性閉塞性肺疾患／肺塞栓症）であった。

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）を、気管支喘息に対しては100/62.5/25µg又は200/62.5/25µg、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25µgを1日1回吸入投与である。

	<p>・注目すべき有害事象の肺炎 治療期間中の肺炎の発現割合は、FF/UMEC/VI 群で 8%、FF/VI 群で 7%、UMEC/VI 群で 5%であった。</p> <p>・注目すべき有害事象の心血管系作用 心血管系作用の有害事象（不整脈、心不全、中枢神経系出血及び脳血管性疾患、高血圧、虚血性心疾患）の発現割合は、FF/UMEC/VI 群で 11%、FF/VI 群で 10%、UMEC/VI 群で 11%であった。各事象の発現割合は、不整脈が各群 4%、心不全が各群 3%、中枢神経系出血及び脳血管性疾患が各群 1%未満、高血圧が各群 3%、虚血性心疾患が FF/UMEC/VI 群 2%、FF/VI 群 1%、UMEC/VI 群 2%であった。</p> <p>・心電図検査、バイタルサイン 臨床的に問題のある所見は認められなかった。</p> <p>・臨床検査値（血液学的検査及び生化学的検査） 臨床的に重要な傾向や想定外の異常値は認められなかった。</p> <p><日本人集団における部分集団解析> 治療期間中の治験薬と因果関係があると治験責任（分担）医師により判定された有害事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群 13%（19/149 例）、FF/VI 群 13%（19/149 例）、UMEC/VI 群 9%（7/80 例）であり、いずれかの治療群において 1%以上で発現した有害事象は口腔カンジダ症（FF/UMEC/VI 群 3%、FF/VI 群 3%）、肺炎（FF/UMEC/VI 群 3%、FF/VI 群 2%）、発声障害（FF/UMEC/VI 群 1%、UMEC/VI 群 3%）、中咽頭カンジダ症（FF/VI 群 1%、UMEC/VI 群 1%）、口内炎（FF/VI 群 1%未満、UMEC/VI 群 3%）、口渇（FF/UMEC/VI 群 1%）、咽頭炎及び筋痙縮（FF/VI 群各 1%）、気管支炎、右脚ブロック及び胃腸炎（UMEC/VI 群各 1%）であった。治療期間中の治験薬と因果関係がある重篤な有害事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群 3%、FF/VI 群 4%であった。治療期間中に治験薬と因果関係がある死亡に至った有害事象は認められなかった。</p>
--	--

FF：フルチカゾンフランカルボン酸エステル、UMEC：ウメクリジニウム臭化物（用量はウメクリジニウムとして）、VI：ビランテロールトリフェニル酢酸塩（用量はビランテロールとして）

13) 承認時評価資料：第Ⅲ相国際共同試験（CTT116855 試験）

参考文献：Lipson DA, et al. : N Engl J Med. 2018 ; 378 (18) : 1671-1680.

参考文献：Kato M, et al. : Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019 ; 14 : 2849-2861.

海外第Ⅲ相試験（CTT116853 試験：FULFIL）¹⁶⁾

「1) 有効性検証試験」の項 「52 週目まで（EXT 集団）」参照

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

a) COPD 患者を対象とした製造販売後データベース調査 [肺炎]（計画中）

COPD 患者を対象に本剤処方後の肺炎の発現頻度と、本剤以外の ICS/LAMA/LABA 処方後の肺炎の発現頻度を比較することで、使用実態下における本剤の肺炎の発現状況を確認することを目的とする。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）を、気管支喘息に対しては100/62.5/25µg又は200/62.5/25µg、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25µgを1日1回吸入投与である。

V. 治療に関する項目

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

フルチカゾンプロピオン酸エステル、ブデソニド、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル、モメタゾンフランカルボン酸エステル、シクレソニド

ウメクリジニウム臭化物：

グリコピロニウム臭化物、チオトロピウム臭化物水和物、ア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：

インダカテロールマレイン酸塩、サルメテロールキシナホ酸塩、ホルモテロールフマル酸塩水和物、オロダテロール塩酸塩

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：肺・気道局所

作用機序：

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

一般に、ステロイドは細胞質内のグルコルチコイド受容体に結合し、複合体を形成し活性化する。受容体複合体は核内へ移行し、DNA上のグルコルチコイド応答性エレメントに結合し、標的となる遺伝子転写を促進又は抑制する。その結果、炎症に関与するケミカルメディエータやサイトカイン等の産生を遺伝子レベルで調節し、抗炎症作用を発揮する^{18) 19)}。

ウメクリジニウム臭化物：

肺の副交感神経系から遊離したアセチルコリンは、ムスカリン受容体への結合を介して気管支平滑筋を収縮させる。ウメクリジニウム臭化物は長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬であり、気管支平滑筋のムスカリン受容体に結合してアセチルコリン作用を阻害することにより、気管支平滑筋収縮を抑制する。

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は長時間作用性 β_2 刺激薬であり、気管支平滑筋の β_2 受容体に結合してアデニル酸シクラーゼを活性化し、細胞内サイクリックAMP (cAMP)を増加させる。その結果、プロテインキナーゼA (PKA)が活性化し、気管支平滑筋の弛緩作用等の薬理作用を発揮する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) フルチカゾンフランカルボン酸エステル

a) グルコルチコイド受容体 (GR) に対する親和性 (*in vitro*)

ヒト肺組織のサイトゾル分画を用いて³H-フルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF)、³H-フルチカゾンプロピオン酸エステル (FP) 又は³H-デキサメタゾンの結合試験を行い、それぞれの解離定数を算出し、デキサメタゾンのグルコルチコイド受容体への親和性を100とした場合の相対的受容体親和性を求めた。その結果、FFはヒトGRに対して高い結合親和性を示し、その親和性はFPの約1.7倍、デキサメタゾンの約30倍であった²⁰⁾。

b) 好酸球浸潤の抑制作用 (*in vivo*)

ラットにおける卵白アルブミン誘発肺好酸球増加症モデルにおいて、FFは気管内投与により気管内への抗原誘発好酸球浸潤を抑制した²¹⁾。

2) ウメクリジニウム臭化物²²⁾

a) ヒトムスカリン受容体に対するウメクリジニウム臭化物の結合親和性 (*in vitro*)

ヒトムスカリン受容体サブタイプ (M1~M5) のいずれかを安定発現させたチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞株の細胞膜標品を用いてムスカリン受容体の標識リガンドである ³H-N-メチルスコポラミンの結合阻害試験を実施したところ、ウメクリジニウム臭化物は M1、M2、M3、M4 及び M5 受容体に対する ³H-N-メチルスコポラミンの結合を強力に阻害し、その阻害定数 (K_i) はそれぞれ 0.159、0.151、0.062、0.050 及び 0.131nM であった。また、M3 受容体に対して ³H-N-メチルスコポラミンと競合的な拮抗作用を示した。

b) 気管支収縮抑制作用 (*in vitro*)

ヒト摘出肺より作製した気管支標本のカルバコール誘発収縮反応に対して、ウメクリジニウム臭化物及びイプラトロピウムは同程度の効力 (pA_2^* はそれぞれ 9.5 及び 9.2) で抑制作用を示した。

* pA_2 : 作動薬単独での EC_{50} を、競合的拮抗薬の存在下で 2 倍に増加させる競合的拮抗薬のモル濃度の常用対数の絶対値 (競合的拮抗薬の親和性及び効力の指標)

c) 気管支収縮抑制作用 (*in vivo*)

マウスにウメクリジニウム臭化物を鼻腔内投与し、投与 5 時間後にメサコリンを噴霧して気管支収縮を誘発したときに、ウメクリジニウム臭化物はメサコリン誘発気管支収縮を用量依存的に抑制し、その ED_{50} は 0.02 μ g であった。

モルモットにウメクリジニウム臭化物又はチオトロピウム (2.5 μ g) を気管内投与し、投与 4 時間後にアセチルコリンを噴霧して気管支収縮を誘発したときに、ウメクリジニウム臭化物及びチオトロピウムはいずれもアセチルコリン誘発気管支収縮を 90% 以上抑制した。

3) ビランテロールトリフェニル酢酸塩

a) ヒト β_2 受容体選択性 (*in vitro*)

ビランテロールトリフェニル酢酸塩、サルメテロール、インダカテロール及びホルモテロールの β_2 受容体選択性を、ヒト β_1 、 β_2 又は β_3 受容体を安定発現させた CHO 細胞株における cAMP 産生作用を指標に比較検討した。ビランテロールトリフェニル酢酸塩の β_2 受容体刺激による cAMP 産生作用の pEC_{50} は 10.4 であり、インダカテロール (9.5) 及びサルメテロール (9.8) より有意に高かった ($p < 0.0001$)。ヒト β_1 及び β_3 受容体と比較したときのビランテロールトリフェニル酢酸塩のヒト β_2 受容体に対する選択性はそれぞれ 2425 及び 1027 であり、インダカテロール (16、20) 及びホルモテロール (149、59) より有意に高かった ($p < 0.0001$)。

b) 気管支弛緩作用 (*in vitro*)

ヒト剖検肺より作製した気管支灌流標本の PGF₂ α 誘発収縮反応に対して、ビランテロール酢酸塩は強力な弛緩作用を示し、その pEC_{50} は 7.74 (EC_{50} : 18nM) であった (イソプレナリンの約 5 倍、ホルモテロールの約 1/4 の効力)。

モルモットの摘出気管灌流標本の電気刺激誘発収縮反応に対して、ビランテロール酢酸塩は弛緩作用を示し、その pEC_{50} は 7.87 (EC_{50} : 13nM) であった (イソプレナリン、サルメテロール及びサルブタモールと同程度、ホルモテロールの約 1/30 の効力)。

c) 気管支弛緩作用 (*in vivo*)

モルモットにビランテロール酢酸塩を噴霧投与し、投与 30 分後にヒスタミンを噴霧して気管支収縮を誘発し肺機能を測定したときに、ビランテロール酢酸塩はヒスタミン誘発気管支収縮を用量依存的に抑制し、その EC_{60} は噴霧投与の薬液濃度として 9×10^{-6} M であり、サルメテロールと同程度であった。

(3) 作用発現時間・持続時間

1) フルチカゾンフランカルボン酸エステル

a) 作用発現時間・持続時間 (*in vitro*)

ヒトII型肺胞上皮細胞株をFF及びIL-1 β とともに37°Cで4時間インキュベートし、細胞が産生するGM-CSFをELISAで測定したときに、FFはIL-1 β 誘発GM-CSF産生を強力に抑制し(IC₅₀:0.009nM)、その作用は細胞を洗浄しFFを除去した12時間後においても持続した。

2) ウメクリジニウム臭化物

a) 作用発現時間・持続時間 (*in vitro*)

ヒト摘出肺より作製した気管支灌流標本のカルバコール誘発収縮反応に対して、ウメクリジニウム臭化物(1~100nM)の抑制作用の発現はチオトロピウム及びイプラトロピウムよりも緩やかであったが、作用持続時間はチオトロピウムと同程度で、イプラトロピウムよりも長かった。

b) 作用持続時間 (*in vivo*)

マウスにウメクリジニウム臭化物(0.05 μ g)を鼻腔内投与し、投与0.25、5、24、30及び48時間後並びに7日後まで24時間ごとにメサコリンを噴霧して気管支収縮を誘発した。ウメクリジニウム臭化物はメサコリン誘発気管支収縮に対して投与24時間後に約70%の抑制作用、投与30時間後に約80%の最大抑制作用を示し、投与6日後まで有意な抑制作用が持続した。チオトロピウム(0.05 μ g)においても、同様に投与6日後まで有意な抑制作用が持続した。

モルモットにウメクリジニウム臭化物又はチオトロピウム(2.5 μ g)を気管内投与し、投与4及び24時間後並びに5日後まで24時間ごとにアセチルコリンを噴霧して気管支収縮を誘発した。ウメクリジニウム臭化物及びチオトロピウムは、アセチルコリン誘発気管支収縮に対してそれぞれ投与1及び2日後まで50%以上の抑制作用を示した。

3) ビランテロールトリフェニル酢酸塩

a) 作用発現時間 (*in vitro*)

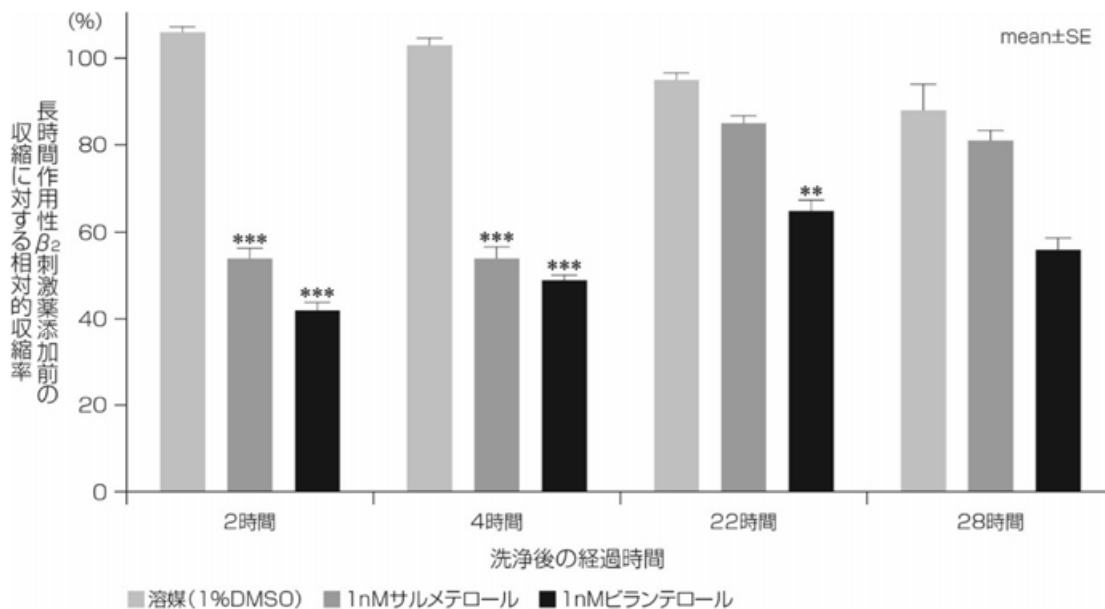
ヒト剖検肺より作製した気管支灌流標本のPGF2 α 誘発の収縮反応に対してビランテロールの抑制作用の発現はOT₅₀*が8分と早く、イソプレナリン及びホルモテロールと明らかな差はみられなかった。

*OT₅₀:EC₅₀の濃度で添加したときの最大反応の50%に達するまでの時間

b) 作用持続時間

i) (*in vitro*)

ヒト肺切片をビランテロール又はサルメテロール (1nM) で1時間インキュベートしたのち洗浄し、薬剤非存在下でさらにインキュベートを継続して、洗浄の2、4、22及び28時間後にカルバコールで収縮させたときに、ビランテロールの収縮抑制作用はサルメテロールより持続し、22時間後においても約30%の有意な収縮抑制作用を示した²³⁾。



n₂4(異なる4名の健康被験者から採取) Student's unpaired t-test **: p<0.01,***: p<0.0001 (vs 溶媒群)
ヒト肺切片のカルバコール収縮に対するビランテロール及びサルメテロールの弛緩作用の持続性

ii) (*in vivo*)

モルモットに EC₉₀ に相当する薬液濃度のビランテロール酢酸塩を噴霧投与し、24時間後までの複数の時点でヒスタミン投与及び肺機能測定を行ったときに、ヒスタミン誘発気管支収縮に対するビランテロールの抑制作用はサルメテロールと同様に投与18時間後まで持続した。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

血漿中フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）濃度、血漿中及び尿中ウメクリジニウム（UMEC）濃度、並びに血漿中ビランテロール（VI）濃度の測定は、高速液体クロマトグラフ/タンデム質量分析（HPLC-MS/MS）法で行った。

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) FF/UMEC/VI 配合剤投与時の血中濃度

<健康成人（外国人）>

健康成人男女 43 例に FF/UMEC/VI 400/250/100 μ g 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は以下のとおりである。

健康成人に FF/UMEC/VI 400/250/100 μ g 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-t} (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) AUC_{0-t}：投与 0 時間から最終測定時点の AUC

FF：フルチカゾンフランカルボン酸エステル、UMEC：ウメクリジニウム臭化物（用量はウメクリジニウムとして）、

VI：ビランテロールトリフェニル酢酸塩（用量はビランテロールとして）

<喘息患者（日本人含む）>

喘息患者に FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μ g 又は 200/62.5/25 μ g を反復吸入投与した時の曝露量の推定値（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気管支喘息患者に FF/UMEC/VI を反復吸入投与した時の
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/UMEC/VI 100/62.5/25 μ g				
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)

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）を、気管支喘息に対しては100/62.5/25 μ g又は200/62.5/25 μ g、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25 μ gを1日1回吸入投与である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

測定薬物	患者	例数	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-τ} (pg・h/mL)
FF/UMEC/VI 200/62.5/25μg				
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)

AUC_{0-τ}: 投与0時間から投与間隔 (24時間) の AUC

< COPD 患者 (日本人含む) >

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時の曝露量の推定値 (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時の
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

フルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF)

日本人健康成人男性 12 例に FF 200、400 及び 800μg を単回 (第 1 日目: 初回投与) 及び反復 (第 5 日目～11 日目: 1 日 1 回 7 日間) 吸入投与したときの FF の血漿中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。FF の t_{max} は 1.5～2 時間 (中央値) であった。FF の曝露量 (AUC 及び C_{max}) は 200～800μg の投与範囲で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 (試験日で第 9 日目) までに定常状態に達した⁵⁾。

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) /ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) を、気管支喘息に対しては 100/62.5/25μg 又は 200/62.5/25μg、慢性閉塞性肺疾患に対しては 100/62.5/25μg を 1 日 1 回吸入投与である。

日本人健康成人男性に FF 200~800 μ g を単回吸入投与したときの血漿中 FF の薬物動態パラメータ (第1日目)

投与量	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h) 注1)	AUC_{0-t} (pg · h/mL) 注2)
200 μ g	36.50 (30.72, 43.36)	0.50 (0.25-1.00)	224.6 (161.6, 312.3)
400 μ g	55.94 (47.237, 66.246)	1.00 (0.25-2.00)	834.9 (645.8, 1079.4)
800 μ g	104.55 (90.868, 120.301)	1.00 (0.50-2.00)	2256.1 (1890.2, 2692.9)

幾何平均値 (95%信頼区間)、12例

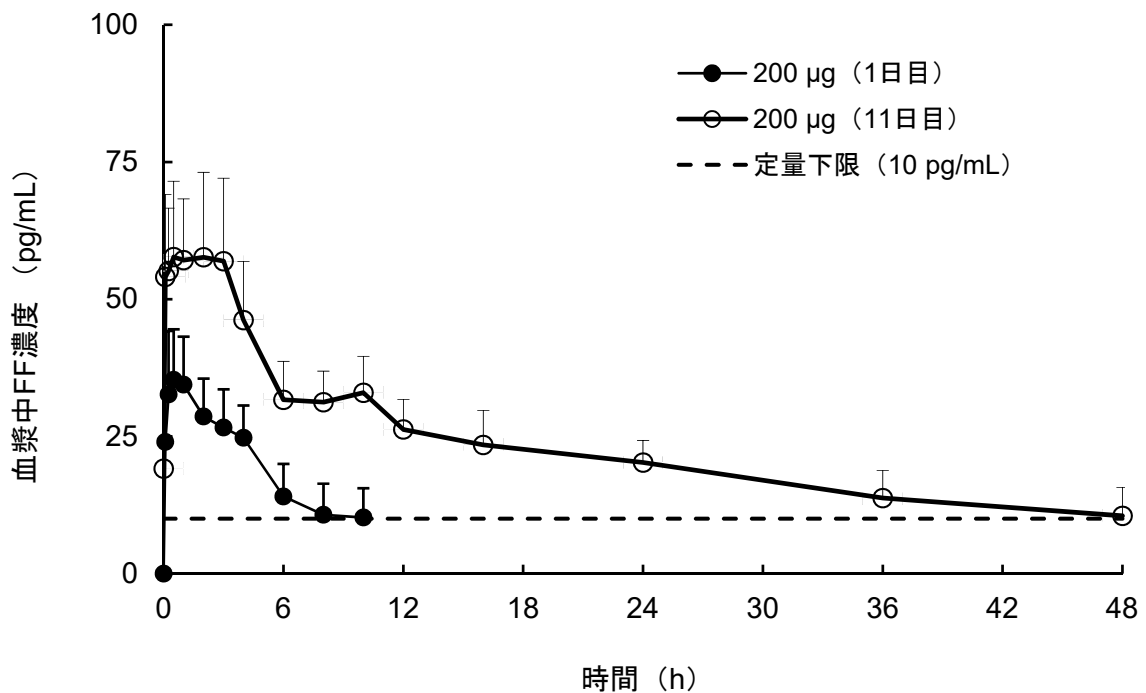
注1) 中央値 (範囲)、注2) AUC_{0-t} : 投与0時間から最終測定時点の AUC

日本人健康成人男性に FF 200~800 μ g を1日1回7日間反復吸入投与したときの
血漿中 FF の薬物動態パラメータ (第11日目: 反復投与7日目)

投与量	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h) 注1)	$AUC_{0-\tau}$ (pg · h/mL) 注2)
200 μ g	62.31 (54.28, 71.52)	2.00 (0.08-3.00)	743.8 (659.5, 838.9)
400 μ g	122.0 (105.9, 140.5)	2.00 (1.00-2.00)	1646.1 (1471.2, 1841.8)
800 μ g	222.3 (190.7, 259.1)	1.50 (0.50-3.00)	2887.6 (2493.2, 3344.3)

幾何平均値 (95%信頼区間)、12例

注1) 中央値 (範囲)、注2) $AUC_{0-\tau}$: 投与0時間から投与間隔の AUC



日本人健康成人男性に FF 200 μ g を単回及び1日1回7日間吸入投与したときの
投与第1及び第11日目 (反復投与7日目) の血漿中 FF 濃度推移 (平均値+標準偏差、12例)

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) /ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) を、気管支喘息に対しては100/62.5/25 μ g又は200/62.5/25 μ g、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25 μ gを1日1回吸入投与である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

ウメクリジニウム臭化物 (UMEC)

日本人健康成人男性 36 例にウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) 250、500 及び 1000 μg のいずれかを 1 日 1 回 7 日間吸入投与したときの投与 7 日目のウメクリジニウムの最高血漿中濃度 (C_{max}) (幾何平均値) は 250 μg で 0.695ng/mL、500 μg で 1.318ng/mL、及び 1000 μg で 3.672ng/mL であった⁶⁾。単回及び反復投与 (1 日目: 単回投与、4~10 日目: 1 日 1 回 7 日間投与) 後、いずれもウメクリジニウムは急速に吸収されて、 t_{max} の中央値は全投与量で 5 分であり、その後、血漿中濃度は急速に減少した⁶⁾。

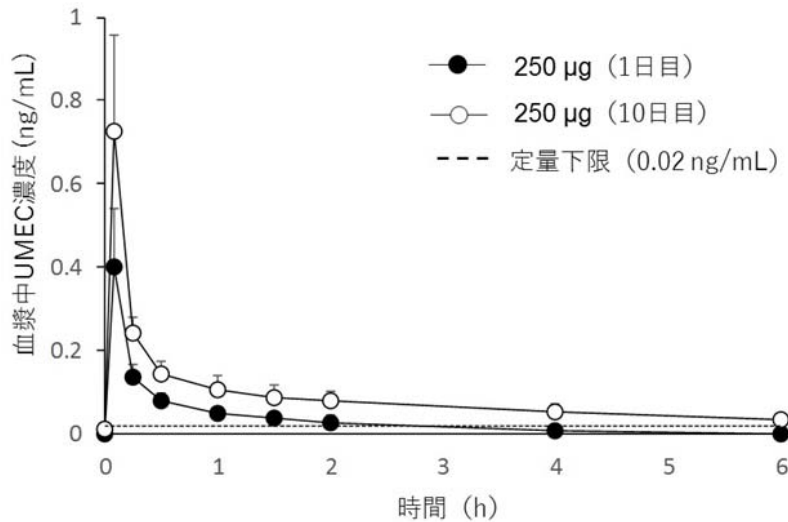
日本人健康成人男性に UMEC 250 μg を単回及び 1 日 1 回 7 日間吸入投与したときの血漿中 UMEC の薬物動態パラメータ

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 (0.131, 0.220)
最終投与日 (10 日目)	0.69* (0.56, 0.86)	0.08* (0.08-0.08)	1.08** (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 (24 時間) の AUC ($\text{AUC}_{0-\tau}$)



日本人健康成人男性に UMEC 250 μg を単回及び 1 日 1 回 7 日間吸入投与したときの投与第 1 及び第 10 日目 (反復投与 7 日目) 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)

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) /ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) を、気管支喘息に対しては 100/62.5/25 μg 又は 200/62.5/25 μg 、慢性閉塞性肺疾患に対しては 100/62.5/25 μg を 1 日 1 回吸入投与である。

ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (VI)

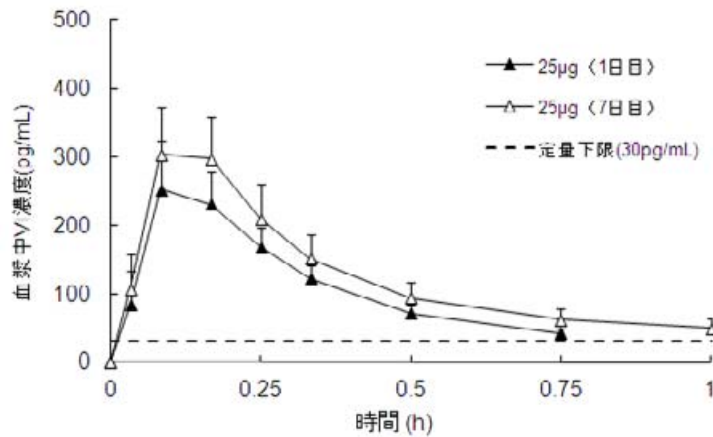
日本人健康成人男性 12 例にビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) 25 μ g を単回及び 1 日 1 回 7 日間反復吸入投与 (第 1 日目及び第 7 日目は空腹時投与) したときのビランテロールの最高血漿中濃度 (C_{max}) はそれぞれ 253.7pg/mL 及び 310.4pg/mL (幾何平均値) であった。血漿中ビランテロールの最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) は 5~10 分であった。その後、血漿中ビランテロール濃度は投与後 6 時間には、全被験者で定量下限 (30pg/mL) 未満となった⁷⁾。

日本人健康成人男性に VI 25 μ g を単回及び 1 日 1 回 7 日間反復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 \cdot 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



日本人健康成人男性に VI 25 μ g を単回及び
1 日 1 回 7 日間反復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)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

FF、UMEC 及び VI の配合

<外国人のデータ>

健康成人を対象に FF/UMEC/VI と 2 剤配合剤 (FF/VI 又は UMEC/VI) を単回吸入投与したときの全身曝露量を比較した結果、各成分の曝露量に大きな差はみられず、FF、UMEC 及び VI の 2 剤又は 3 剤配合による投与により臨床的に意義のある相互作用はみられなかった。

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) /ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) を、気管支喘息に対しては 100/62.5/25 μ g 又は 200/62.5/25 μ g、慢性閉塞性肺疾患に対しては 100/62.5/25 μ g を 1 日 1 回吸入投与である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

ケトコナゾールとの併用²⁴⁾

<外国人のデータ>

健康成人 18 例にフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）(FF/VI) 200/25 μ g と、CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾール 400mg（経口）あるいはプラセボ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、FF/VI 200/25 μ g とケトコナゾールを併用投与したときの FF の C_{max} 及び AUC_{0-24} はそれぞれ 33 及び 36%増加し、VI の C_{max} 及び AUC_{0-t} はそれぞれ 22%及び 65%増加した。VI の曝露量の増加は心拍数、血中カリウム及び QTcF 間隔などの β 受容体作動薬の作用と関連しなかった。

ベラパミルとの併用²⁵⁾

<外国人のデータ>

健康成人 16 例にウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）(UMEC/VI) 500/25 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 C_{max} 及び AUC_{0-t} の平均値はそれぞれ 11%低下及び 37%増加し、VI の C_{max} 及び AUC_{0-2} の平均値はそれぞれ 5 及び 14%増加した。

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

以下の薬物速度論的パラメータの推定には、母集団薬物動態解析を用いた。

（「Ⅶ. 3. 母集団（ポピュレーション）解析」の項参照）

(2) 吸収速度定数

<喘息患者>

喘息患者（日本人を含む）対象の 205715 試験データを用いた母集団薬物動態解析の結果、血漿中 FF 及び VI の吸収速度定数は、それぞれ 0.0545/h（1 次吸収速度定数）及び 0.0442h（0 次吸収速度定数）と推定された。UMEC の薬物動態は bolus 投与過程を想定した 2-コンパートメントモデルを用いて解析を実施したため、吸収速度定数は推定しなかった。

<COPD 患者>

COPD 患者（日本人を含む）対象の FF/UMEC/VI、FF/VI+UMEC、FF/VI、UMEC/VI の臨床試験データを用いた母集団薬物動態解析の結果、血漿中 FF、UMEC 及び VI の吸収速度定数は、それぞれ 0.0821/h、18.6/h 及び 19.6/h と推定された。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

<喘息患者>

喘息患者（日本人を含む）対象の 205715 試験データを用いた母集団薬物動態解析の結果、血漿中 FF、UMEC 及び VI のクリアランスは、それぞれ 169L/h、189L/h 及び 96.5L/h と推定された。

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）を、気管支喘息に対しては100/62.5/25 μ g又は200/62.5/25 μ g、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25 μ gを1日1回吸入投与である。

< COPD 患者 >

COPD 患者（日本人を含む）対象の FF/UMEC/VI、FF/VI+UMEC、FF/VI、UMEC/VI の臨床試験データを用いた母集団薬物動態解析の結果、血漿中 FF、UMEC 及び VI のクリアランスは、それぞれ 513L/h、149L/h 及び 73.5L/h と推定された。

(5) 分布容積

< 健康成人 >

健康成人（外国人）16 例に FF 250 μ g 及び VI 55 μ g を静脈内投与した時の定常状態における分布容積の幾何平均値はそれぞれ 661L 及び 165L であった（ノンコンパートメント法による解析）。

健康成人（外国人）6 例に UMEC 65 μ g を静脈内投与した時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（ノンコンパートメント法による解析）。

< 喘息患者 >

喘息患者（日本人を含む）対象の 205715 試験データを用いた母集団薬物動態解析の結果、血漿中 FF、UMEC 及び VI の中央コンパートメントの分布容積はそれぞれ 1.25L (V2/F)、2644L (V1/F) 及び 545L (V1/F)、血漿中 FF、UMEC 及び VI の末梢コンパートメントの分布容積はそれぞれ 265L (V3/F)、6311L (V2/F) 及び 100L と 2276L (V2/F と V3/F) と推定された。

< COPD 患者 >

COPD 患者（日本人を含む）対象の FF/UMEC/VI、FF/VI+UMEC、FF/VI、UMEC/VI の臨床試験データを用いた母集団薬物動態解析の結果、血漿中 FF、UMEC 及び VI の中央コンパートメントの分布容積 (V2/F) はそれぞれ 1.36L、1100L 及び 352L、末梢コンパートメントの分布容積 (V3/F) はそれぞれ 111L、16200L 及び 2250L と推定された。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

< 喘息患者 >

喘息患者（日本人を含む）対象の 205715 試験データを用いた母集団薬物動態解析の結果、FF の薬物動態は 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、UMEC の薬物動態は 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、VI の薬物動態は 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で良好に記述された。

< COPD 患者 >

COPD 患者（日本人を含む）対象の FF/UMEC/VI、FF/VI+UMEC、FF/VI、UMEC/VI の臨床試験データを用いた母集団薬物動態解析の結果、FF、UMEC 及び VI の薬物動態はいずれも 1 次吸収及び 1 次消失過程を有する 2-コンパートメントモデルで良好に記述された。

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）を、気管支喘息に対しては 100/62.5/25 μ g 又は 200/62.5/25 μ g、慢性閉塞性肺疾患に対しては 100/62.5/25 μ g を 1 日 1 回吸入投与である。

(2) パラメータ変動要因

<喘息患者>

母集団薬物動態解析の結果、FF、UMEC 及び VI それぞれの曝露量に関して、臨床的に意義のある変化が生じると考えられる共変量は特定されず、共変量に基づく用量調整の必要性はないと考えられた。

<COPD 患者>

母集団薬物動態解析の結果、FF、UMEC 及び VI それぞれの曝露量に関して、臨床的に意義のある変化が生じると考えられる共変量は特定されず、共変量に基づく用量調整の必要性はないと考えられた。

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

<外国人のデータ>

健康成人 16 例に FF/VI 800/100 μ g を吸入投与したときの 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²⁶⁾。なお、FF 及び VI の経口バイオアベイラビリティは、それぞれ 1.26% 及び約 2% 未満であった。

健康成人 9 例に UMEC 1000 μ g 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、12.8% であった²⁷⁾。

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）を、気管支喘息に対しては100/62.5/25 μ g又は200/62.5/25 μ g、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25 μ gを1日1回吸入投与である。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

フルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF)

有色ラットに ^{14}C -フルチカゾンフランカルボン酸エステル $1000\mu\text{g}/\text{kg}$ を 30 分間持続静脈内投与した際の投与 1 及び 4 時間後の脳及び脊髄での放射能は血液中よりも低く、投与 1 日後には定量限界未満となった。

ウメクリジニウム臭化物 (UMEC)

有色ラットに ^{14}C -ウメクリジニウム臭化物 $1000\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与した際の脳内放射能は測定期間を通じて定量限界付近であった。

ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (VI)

有色ラットに ^{14}C -ビランテロール α -フェニルケイ皮酸塩 $350\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与した際の投与 15 分及び 6 時間後の脳内及び脊髄での放射能は血液中よりも低く、投与 1 日後には定量限界未満となった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

フルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF)

有色ラットに ^3H -フルチカゾンフランカルボン酸エステル $133\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回経口投与したとき、投与 1～24 時間後の肝臓、腎臓、脾臓、肺及び消化管での放射能は血液よりも高かった。放射能は投与 168 時間後には肝臓、腎皮質及び小腸で検出され、ブドウ膜にはみられなかった。 ^3H -フルチカゾンフランカルボン酸エステル $133\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与した時の放射能は広範に組織に分布し、大部分の組織で血液中よりも高かった。

ウメクリジニウム臭化物 (UMEC)

有色ラットに ^{14}C -ウメクリジニウム臭化物 $1000\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与したとき、組織内放射能(腎髄質、髄膜、褐色脂肪、大腸壁及び直腸壁除く)は投与 0.5 又は 1.5 時間後にピークとなった。放射能は腎臓及び肝臓でもっとも高く、多くの組織で血液中よりも高かった。その後、放射能はおおむね経時的に消失し、投与 35 日後では腎髄質、粘液腺、骨格筋、舌及びブドウ膜/網膜で定量されたことから、ウメクリジニウム関連物質はメラニンと結合すると考えられた。なお、測定期間を通じて、脳、松果体、脊髄及び精巣での放射能は定量限界付近であった。

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物(ウメクリジニウムとして)/ビランテロールトリフェニル酢酸塩(ビランテロールとして)を、気管支喘息に対しては $100/62.5/25\mu\text{g}$ 又は $200/62.5/25\mu\text{g}$ 、慢性閉塞性肺疾患に対しては $100/62.5/25\mu\text{g}$ を 1 日 1 回吸入投与である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (VI)

有色ラットに ^{14}C -ビランテロール α -フェニルケイ皮酸塩 $350\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与したとき、放射能はほとんどの組織で投与 15 分後に最大となり、腎臓、副腎、脈絡叢、甲状腺、尿道球腺、ブドウ膜/網膜、膵臓及び肝臓で高く、ほとんどの組織で血液中よりも高かったが、中枢（脳、脊髄）の方が血液中よりも低かった。投与 6 時間後の放射能はブドウ膜/網膜、下垂体及び膵臓で高く、ハーダー腺、白色及び褐色脂肪、包皮腺、精嚢及び膵臓では投与 15 分後よりも高かった。その後、組織内放射能は消失し、投与 3 日後には大部分が定量限界未満となった。投与 35 日後ではブドウ膜/網膜及び精巣でのみ放射能が定量されたことから、ビランテロール関連物質はメラニンと結合すると考えられた。

血球移行

FF ($0.2\sim 5\text{ng}/\text{mL}$)、UMEC 及び VI (いずれも $50\sim 500\text{ng}/\text{mL}$) のヒト血液/血漿比は、それぞれ $0.55\sim 0.67$ 、 $0.541\sim 0.560$ 及び $0.73\sim 0.81$ であった。 (*in vitro* 試験)

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血漿蛋白結合率はフルチカゾンフランカルボン酸エステル 99%超、ウメクリジニウム 88.9%及びビランテロール 93.9%であった。 (*in vitro* 試験)

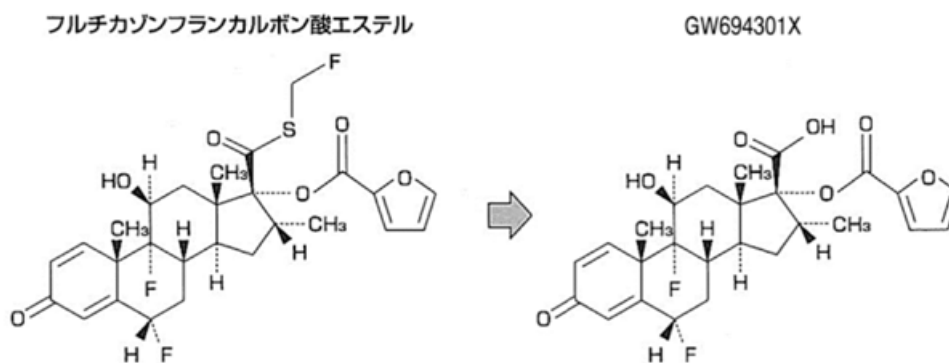
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

主代謝経路は S-フルオロメチルカルボチオエート基が加水分解した GW694301X の生成である¹⁹⁾。

フルチカゾンフランカルボン酸エステルの主代謝経路

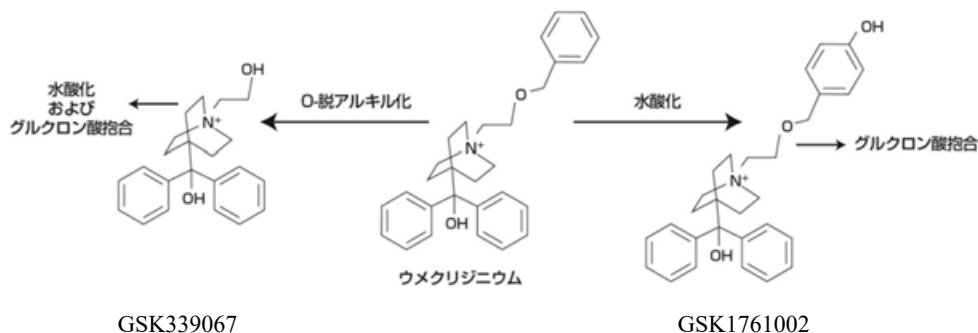


本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）を、気管支喘息に対しては $100/62.5/25\mu\text{g}$ 又は $200/62.5/25\mu\text{g}$ 、慢性閉塞性肺疾患に対しては $100/62.5/25\mu\text{g}$ を1日1回吸入投与である。

ウメクリジニウム臭化物：

主代謝経路は酸化（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。

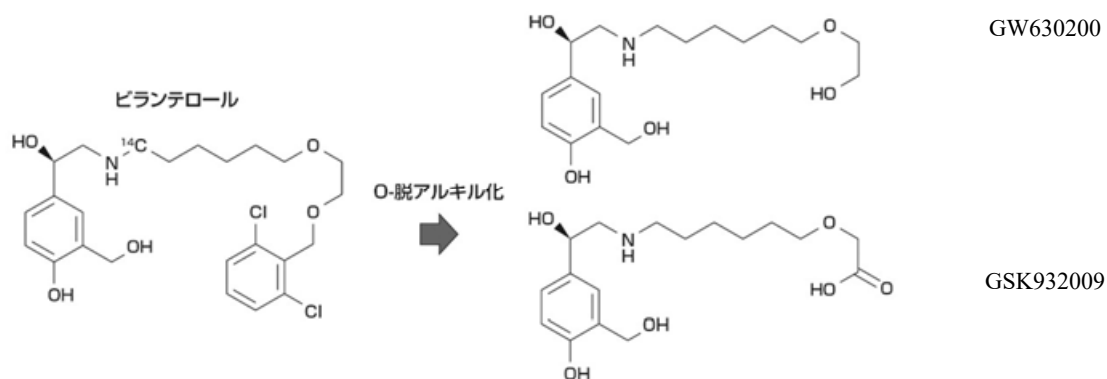
ウメクリジニウムの主要代謝物及び推定代謝経路



ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

主代謝経路は O-脱アルキル化による GW630200 及び GSK932009 の生成である。

ビランテロールの主代謝経路



(2) 代謝に關する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

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 により、ウメクリジニウム臭化物は主に CYP2D6 により代謝される（*in vitro* 試験）。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

フルチカゾンフランカルボン酸エステル： 経口投与により広範に初回通過効果を受ける。

ウメクリジニウム臭化物： 経口吸収率が低く、初回通過効果が大きい。

ビランテロールトリフェニル酢酸塩： 経口投与により初回通過効果を受ける。吸入投与では経口投与よりも初回通過効果の割合は小さいと考えられる。

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）を、気管支喘息に対しては100/62.5/25μg又は200/62.5/25μg、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25μgを1日1回吸入投与である。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：主代謝物（GW694301X）のグルココルチコイド受容体機能に対する活性は未変化体の 1/6000 以下であった（*In vitro*）。

ウメクリジニウム臭化物：主代謝経路は O-脱アルキル化（GSK339067）及び水酸化（GSK1761002）であり、主代謝物（GSK1761002 及び GSK339067）の M₃ 受容体発現 CHO 細胞株のアセチルコリン誘発カルシウム動員反応に対する阻害活性はそれぞれ UMEC の約 1/5 及び GSK1761002 の 1/50 未満であった（*In vitro*）。

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：主代謝物（GW630200 及び GSK932009）の β₂ 受容体刺激作用はいずれも VI の 1/2500 以下であった（*In vitro*）。

7. 排泄

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

<外国人のデータ>

健康成人男性 5 例に ¹⁴C-フルチカゾンフランカルボン酸エステル 2mg を単回経口投与及び 250μg を静脈内投与したときの放射能は主に糞中に排泄された。放射能は経口投与後 168 時間までに投与量の約 101% が糞中に排泄された。静脈内投与では、投与後 264 時間までに投与量の約 90% が糞中に排泄されたことから、放射能は主に胆汁中へ排泄されたと考えられた。また、経口及び静脈内投与後の放射能の尿中排泄率は経口投与の約 1% 及び静脈内投与の 2% であった²⁸⁾。

ウメクリジニウム臭化物：

<外国人のデータ>

健康成人 6 例に ¹⁴C-ウメクリジニウム臭化物 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た。放射能は、投与後 192 時間までの糞中に投与量の約 58%、投与後 168 時間までの尿中に約 22% 排泄された。また、これらの被験者に ¹⁴C-ウメクリジニウム 1000μg を単回経口投与した際の放射能の尿糞中排泄率はそれぞれ約 1% 未満及び 92% であった²⁹⁾。

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

<外国人のデータ>

健康成人 6 例に ¹⁴C-ビランテロールトリフェニル酢酸塩 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投与放射能の 50.4（回収放射能の 70%）及び投与放射能の 21.2%（回収放射能の 30%）であった。尿中放射能の大部分（投与放射能の 48.4%）は投与後 24 時間までに排泄され、糞中放射能の大部分（投与放射能の 20.6%）は投与後 96 時間までに排泄された³⁰⁾。

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）を、気管支喘息に対しては 100/62.5/25μg 又は 200/62.5/25μg、慢性閉塞性肺疾患に対しては 100/62.5/25μg を 1 日 1 回吸入投与である。

8. トランスポーターに関する情報

In vitro でのヒトトランスポーターに関する試験結果を下表に示した。

*In vitro*でのヒトトランスポーターに関する検討

薬剤	基質に関する検討	阻害に関する検討
FF	<ul style="list-style-type: none"> • Pgp^{*1}の基質である • BCRP^{*2}、OATP^{*3}1B1 及び OATP1B3 の基質ではない 	<ul style="list-style-type: none"> • Pgp を阻害しない • OATP1B1 を阻害する [IC₅₀:0.2μM (10⁸ng/mL)]
VI	<ul style="list-style-type: none"> • Pgp の基質である • BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT^{*4}1、OCT3、OCTN^{*5}1 及び OCTN2 の基質ではない 	<ul style="list-style-type: none"> • Pgp を弱く阻害する [100μM (48.6μg/mL)]
UMEC	<ul style="list-style-type: none"> • Pgp の基質である (<i>in vitro</i> 及び <i>in vivo</i>) • OCT1 及び OCT2 の基質であり、OAT^{*6}3 の弱い基質である • BCRP、OATP1B1、OATP1B3、BSEP^{*7}、OAT1 の基質ではない 	<ul style="list-style-type: none"> • Pgp を阻害しない

*1 : Pgp=P-糖蛋白質

*2 : BCRP=breast cancer resistance protein

*3 : OATP=organic anion transporting polypeptide

*4 : OCT=organic cation transporter

*5 : OCTN=carnitine / organic cation transporter

*6 : OAT=organic anion transporter

*7 : BSEP=bile salt export pump

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

腎機能低下者：

<外国人のデータ>

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 (FF/VI)

重度の腎機能低下者 (CL_{Cr} : 30mL/分未満) 及び健康成人各 9 例にフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) 200/25μg を 1 日 1 回 7 日間吸入投与したときの血漿中のフルチカゾンフランカルボン酸エステルの C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は健康成人と比べてそれぞれ 4 及び 9%低下し、ビランテロールの C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ はそれぞれ 8 及び 56%増加した。健康成人と比較して非劣性 (幾何平均値の比の 90%信頼区間の上限が 2 未満のときに非劣性と判断する) が示された³¹⁾。

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 (UMEC/VI)³²⁾

重度の腎機能低下者 (CL_{Cr} : 30mL/分未満) 及び健康成人各 9 例にウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) /ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) 125/25μg を単回吸入投与したときのウメクリジニウムの 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、ビランテロールの C_{max} 及び AUC₀₋₁ の平均値はそれぞれ 3 及び 21%増加した。

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) /ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) を、気管支喘息に対しては100/62.5/25μg又は200/62.5/25μg、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25μgを1日1回吸入投与である。

VII. 薬物動態に関する項目

肝機能低下者：

<外国人のデータ>

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 (FF/VI)

軽度及び中等度の肝機能低下者 (Child-Pugh スコア：A 又は B) 及び健康成人各 9 例にフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) 200/25 μ g、重度の肝機能低下者 (Child-Pugh スコア：C) 8 例にフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) 100/12.5 μ g を 1 日 1 回 7 日間吸入投与したときのフルチカゾンフランカルボン酸エステルの AUC₀₋₂₄ は健康成人と比べて最大約 3 倍に増加した。投与量で補正したフルチカゾンフランカルボン酸エステル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 (ビランテロールとして) 200/25 μ g、重度の肝機能低下者 (Child-Pugh スコア：C) にフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) 100/12.5 μ g を 7 日間投与したときのビランテロールの C_{max} 及び AUC は健康成人と同様であった³³⁾。

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 (UMEC/VI)³⁴⁾

中等度の肝機能低下者 (Child-Pugh スコア：B) 及び健康成人各 9 例にウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) /ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) 125/25 μ g を単回吸入投与したときのウメクリジニウムの C_{max} 及び AUC_{0-t} の平均値は健康成人と比べてそれぞれ 15 及び 6%低下し、ビランテロールの C_{max} 及び AUC_{0-t} 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ウメクリジニウム臭化物とビランテロールトリフェニル酢酸塩を併用投与する試験は実施されていない。

高齢者：

COPD 患者 (日本人を含む) 対象の FF/UMEC/VI、FF/VI+UMEC、FF/VI、UMEC/VI の臨床試験データを用いた母集団薬物動態解析の結果、COPD 患者における FF 及び VI の薬物動態に年齢は影響を及ぼさなかった。年齢が UMEC の CL/F に対する共変量として特定されたものの、用量調整の必要はないと考えられた。

11. その他

該当資料なし

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物 (ウメクリジニウムとして) /ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (ビランテロールとして) を、気管支喘息に対しては100/62.5/25 μ g又は200/62.5/25 μ g、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25 μ gを1日1回吸入投与である。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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。]

2.2 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。]

2.3 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。] [9.1.6 参照]

2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

2.1 ステロイド剤は、その強力な免疫抑制作用、抗炎症作用により生体の感染防御機能を低下させ、日和見感染の誘発につながるとされている。また、抗炎症作用による解熱など見かけ上の症状改善のため、感染症の増悪が見逃されるおそれがある³⁵⁾。

本剤の使用上の注意においては、感染症の種類により「2.禁忌」及び「9.特定の背景を有する患者に関する注意」に区別し、本剤投与に関する注意を記載している。感染症の種類別の設定根拠等に関しては、表1「感染症と本剤の投与」を参照すること。

表 1 感染症と本剤の投与

項目	感染症の種類	本剤の投与に関する注意事項	設定根拠
2.禁忌	有効な抗菌剤の存在しない感染症*1 深在性真菌症*2	投与しないこと。	症状が増悪し致命的な転帰をたどる可能性がある。
9.特定の背景を有する患者に関する注意	結核性疾患	特に必要とする場合には、抗結核剤を投与するなど適切な処置を行い、患者の状態を十分に注意し慎重に投与すること。	ステロイドの局所作用により症状が増悪する可能性がある。
9.特定の背景を有する患者に関する注意	感染症（有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症を除く）	感染症状の発現に注意し、慎重に投与すること。必要に応じて適切な処置を行うこと。	本剤は全身への影響が少ないことが予測されるが、ステロイド作用により症状が増悪する可能性がある。

*1：有効な抗菌剤の存在しない感染症

バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）感染症や多剤耐性緑膿菌（MDRP）感染症などの多種の抗菌剤に耐性を示す感染症などがある。

*2：深在性真菌症

最も重篤な真菌症であり、一部の比較的良性的な病型を除けば、いったん発症すると致命的な転帰をたどることが少なくない。クリプトコッカス髄膜炎、肺アスペルギルス症、カンジダ血症などがある。

2.2 本剤の配合成分であるウメクリジニウム臭化物（UMEC）の抗コリン作用により眼圧が上昇し、急性緑内障発作を誘発する可能性がある。そのため、閉塞隅角緑内障のある患者では投与を避けること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2.3 本剤の配合成分である UMEC の抗コリン作用による膀胱括約筋の収縮と排尿筋の弛緩により、尿閉を誘発する可能性がある。そのため、前立腺肥大等による排尿障害のある患者では投与を避けること。

2.4 医薬品全般に対する一般的な注意事項である。

本剤の成分*に対して過敏症の既往歴のある患者では本剤の投与により、重篤な過敏反応が発現するおそれがある。本剤の投与に際しては問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤の投与を行わないこと。

*本剤の成分：

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)、乳糖水和物（夾雑物として乳蛋白を含む）、ステアリン酸マグネシウム

FF、UMEC、又は VI を含む他の製剤としては、以下の製品がある。

- ・アニュイティ 100 μ g エリプタ 30 吸入用、アニュイティ 200 μ g エリプタ 30 吸入用（吸入ステロイド喘息治療剤）
- ・アラミスト点鼻液 27.5 μ g 56 噴霧用、アラミスト点鼻液 27.5 μ g 120 噴霧用（定量噴霧式アレルギー性鼻炎治療剤）
- ・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・COPD 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（喘息治療配合剤）
- ・アノーロエリプタ 7 吸入用、アノーロエリプタ 30 吸入用（COPD 治療配合剤）
- ・エンクラッセ62.5 μ gエリプタ7吸入用、エンクラッセ62.5 μ gエリプタ30吸入用（長時間作用性吸入気管支拡張剤）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 本剤は喘息の急性症状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。[5.1、5.2、8.8 参照]
- 8.2 本剤の投与期間中に発現する喘息の急性症状又は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（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。[5.1、5.2、8.11 参照]
- 8.3 用法及び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。[5.1、5.2 参照]
- 8.4 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。
- 8.5 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。
- 8.6 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、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。[8.10 参照]
- 8.7 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。[11.1.2 参照]
- 8.8 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、用法及び用量を超えて投与しないよう注意すること。患者に対し、本剤の過度の使用による危険性を理解させ、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。[8.1、13.1 参照]
- 〈気管支喘息〉
- 8.9 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。
- 8.10 吸入ステロイド剤の投与により全身性の作用が発現する可能性があるため、喘息患者においては定期的に診察し、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。[8.6 参照]
- 8.11 本剤の投与期間中に発現する喘息の急性症状に対して、短時間作用性吸入 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、患者の生命が脅かされる可能性があるため、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。[5.1、8.2 参照]

（解説）

- 8.1 本剤は喘息の急性症状又は COPD の急性増悪の治療を目的とした薬剤ではない。本剤は継続的に使用することによって効果が認められる長期管理薬である。喘息又は COPD の症状を安定させるには、毎日規則正しく使用するよう患者を指導すること。
- 8.2、8.3 本剤は発現した発作を速やかに軽減させる薬剤ではないので、本剤投与中に発現した急性の発作に対しては、短時間作用性吸入 β_2 刺激剤（例えば吸入用サルブタモール硫酸塩）等の発作治療薬を使用するよう患者に注意を与えること。
また、短時間作用性吸入 β_2 刺激剤等の発作治療薬の使用量が増加したり、発作治療薬の効果が不十分と感じられた場合は、疾患の管理が十分でないことによる疾患の悪化の徴候であることが考えられる。
用法及び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、本剤の投与が適当でないと考えられるので、漫然と投与を継続せず本剤の投与を中止すること。
- 8.4 本剤を中止する場合には、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に、患者を指導すること。
- 8.5 吸入薬の一般的な注意として記載している。本剤吸入の際、気管支が刺激され、気管支痙攣が生じるおそれがある。
気管支痙攣が認められた場合は、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等適切な処置を行うこと。
- 8.6 一般に、ステロイド剤による全身性の作用として、視床下部－下垂体－副腎皮質系への影響、小児における成長への影響、骨・骨代謝への影響、白内障、緑内障の発現等が知られているが、吸入ステロイド剤は、全身性ステロイド剤に比べ投与量のはるかに少ないため、このような作用が発現する可能性は低いと考えられている。特に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（FF）は、バイオアベイラビリティが低いことから、本剤による全身性作用発現の可能性は低いと考えられる。
しかしながら、特に、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。
また、中心性漿液性網脈絡膜症は、公表文献のデータを検討した結果、局所副腎皮質ステロイド投与により発現する可能性が否定できないと判断した。
したがって、大量の吸入ステロイド剤を長期間投与する場合、患者背景に応じコルチゾール値測定等の適切な検査を定期的に行い、全身性の作用がみられた場合には、患者の症状を観察しながら適切な処置を行うこと。

8.7 肺炎と COPD 及び喘息は共通の臨床症状を呈することがあるので、症状の増悪時には肺炎の可能性についても十分に考慮すること。

肺炎（市中肺炎）では、咳嗽、喀痰、呼吸困難等の局所症状、発熱、頭痛、全身倦怠感等の全身症状、呼吸数の増加、脈拍の増加、血圧の低下、SpO₂の低下、チアノーゼ等の身体診察所見がみられる。治療としては、起炎菌を特定し抗菌剤等による処置を行い、感染対策、呼吸管理、栄養管理、輸液管理等の一般療法を実施すること。

なお、本剤の有効成分を含む配合剤の COPD 患者を対象とした海外臨床試験（HZC102970 試験、HZC102871 試験）において、喫煙者、肺炎の既往歴を有する患者、Body Mass Index が 25kg/m² 未満の患者及び FEV₁ が予測値の 50% 未満の患者においては肺炎を発現するリスクがより高いことが示唆されている。

また、肺炎発現は吸入ステロイド剤（ICS）と関係があるため、喘息患者において高用量の FF 200µg を含む FF/VI 又は FF/UMEC/VI を投与したときの肺炎の発現リスクについて、低用量の FF 100 µg を含む FF/VI 又は FF/UMEC/VI を投与した時の発現リスクと比較したところ、喘息患者においては本剤の高用量製剤の投与を受けている患者で肺炎の発現リスクが増加する可能性があると考えられた。

FF/VI の喘息患者を対象とした臨床開発プログラムで実施された 11 試験の併合解析（7034 例）で、FF/VI 100/25µg 群に認められた曝露期間で調整した肺炎の発現率は 9.6/1000 人・年であり、プラセボ群の発現率（8.0/1000 人・年）と同程度であった。一方、FF/VI 200/25µg 群における肺炎の発現率（18.4/1000 人・年）は FF/VI 100/25µg 群と比較して高値であった。いずれの FF/VI 群においても入院に至った肺炎はほとんどなく、FF/VI の 2 用量の群間で重篤な肺炎の発現率に差は認められなかった。

喘息患者を対象に実施された第Ⅲ相国際共同試験（205715 試験：CAPTAIN 試験）では、注目すべき有害事象である肺炎の発現例数は少数であったが、FF 200µg が含まれる治療群では注目すべき有害事象である MedDRA 標準検索式（SMQ）の感染性肺炎グループに属する事象の発現例数 [合計 20 例（すべての治療群を通して 1% 未満～2%）] が FF 100µg が含まれる治療群 [合計 16 例（1% 未満～2%）] と比較して多く認められた。

更に、重篤な感染性肺炎（SMQ）グループに該当する事象の発現例数は、すべての治療群で合計 16 例（1～5 例、1% 未満～1%）であった。重篤な感染性肺炎（SMQ）グループに該当する事象の発現例数は FF 200µg が含まれる治療群では 10 例であり、FF 100µg が含まれる治療群の 6 例と比較してわずかに多く認められた。

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）を、気管支喘息に対しては 100/62.5/25µg 又は 200/62.5/25µg、慢性閉塞性肺疾患に対しては 100/62.5/25µg を 1 日 1 回吸入投与である。

8.8 本剤の有効成分を含む配合剤の過量投与において、QT 間隔延長が認められている。その機序としては、過量投与でビランテロールトリフェニル酢酸塩（VI）が β_1 受容体を刺激する可能性が考えられている。本剤の過量投与により、心血管系への影響が危惧されるため、1日1回を超えて吸入しないよう患者を指導すること。

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（FF）の作用時間は、フルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）より長時間であることにより、1日1回投与に適していることが臨床試験で示されている³⁶⁾。また、FF 単剤の1日量として同じ用量を1日1回夜投与した場合と1日2回に分けて投与した場合を比較した試験で、非劣性が示されている³⁷⁾（図1）。

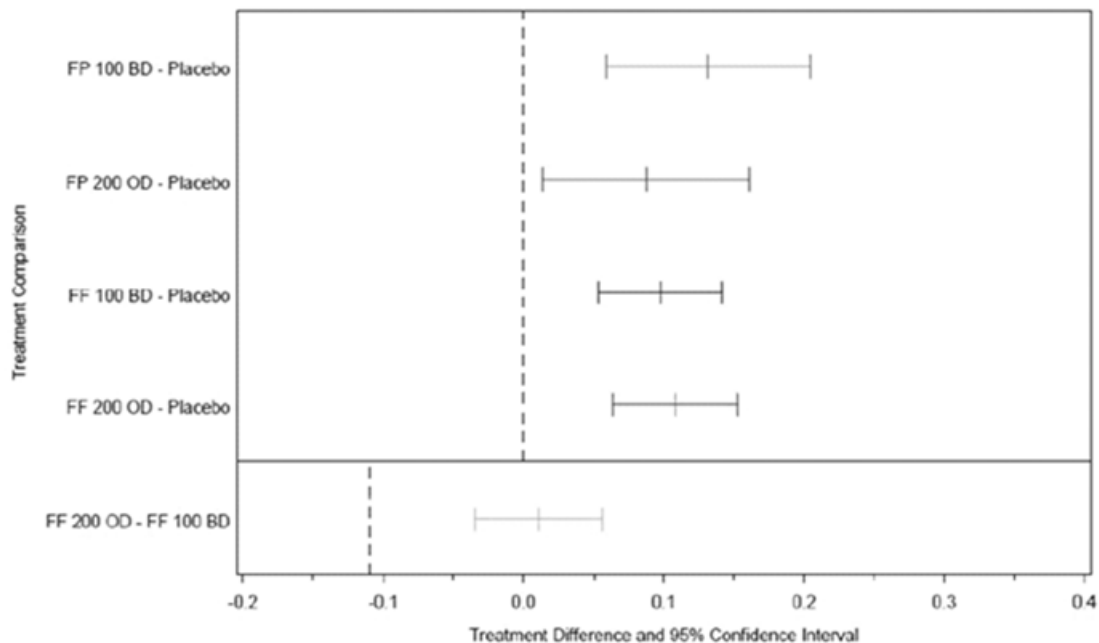
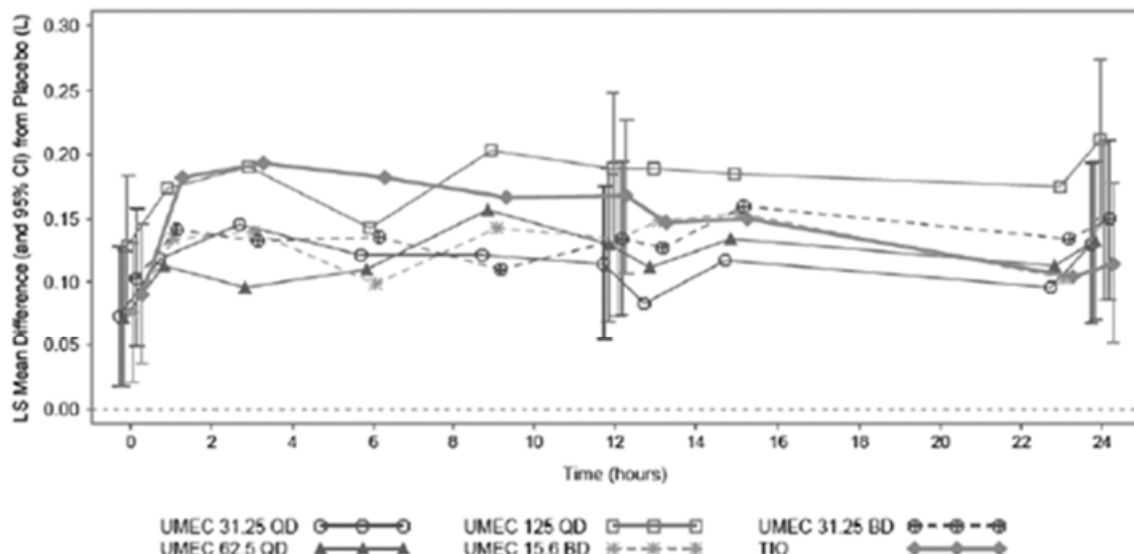


図1 投与28日目のトラフFEV₁値の調整済投与群間差

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）を、気管支喘息に対しては100/62.5/25 μ g又は200/62.5/25 μ g、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25 μ gを1日1回吸入投与である。

本剤の配合成分であるウメクリジニウム臭化物（UMEC）の投与間隔は、COPD 患者を対象とした後期第 II 相試験（AC4115321 試験及び AC4113073 試験）における 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与の比較により検討された。AC4115321 試験では UMEC の 4 用量（15.6 μ g、31.25 μ g、62.5 μ g 及び 125 μ g）の 1 日 1 回、UMEC の 2 用量（15.6 μ g、31.25 μ g）の 1 日 2 回を 7 日間投与し検討した。また、AC4113073 試験では、UMEC の 5 用量（62.5 μ g、125 μ g、250 μ g、500 μ g 及び 1000 μ g）の 1 日 1 回、UMEC の 3 用量（62.5 μ g、125 μ g 及び 250 μ g）の 1 日 2 回を 14 日間投与し検討した。

両試験ともに、1 日 1 回投与時の 24 時間にわたる連続 FEV₁ 値の推移から、プラセボとの比較で 24 時間にわたる一貫した FEV₁ 値の改善が示された。また、連続 FEV₁ 値の比較において 1 日用量が同じ場合、1 日 2 回投与に 1 日 1 回投与を上回る利点は認められなかった（図 2）。



Source: AC4115321 CSR Figure 7.15, Figure 7.16 から修正

Note: 解析は、平均ベースライン、治験薬投与期間ベースライン、治療群、治験薬投与期間、時間、時間と治験薬投与期間ベースラインの交互作用項、時間と平均ベースラインの交互作用項および時間と治療群の交互作用項を固定効果、被験者を変量効果とした混合モデルを用いて行った。

図 2 投与 7 日目における FEV₁ 値 (L) のベースラインからの変化量のプラセボ群との治療群間差の調整済平均値 (95% CI) の経時的推移 (AC4115321 試験)

本剤の配合成分であるビランテロールトリフェニル酢酸塩（VI）は、長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）である。喘息患者を対象として、VI の 6.25 μ g 1 日 1 回、6.25 μ g 1 日 2 回、12.5 μ g 1 日 1 回及び 25 μ g 1 日 1 回において、FEV₁ 加重平均値（0～24 時間）（治験薬投与後 0～24 時間の連続 FEV₁ 測定値の加重平均値）及びトラフ FEV₁ 値（治験薬投与前の FEV₁ 測定値）に関して評価した臨床試験において、VI 12.5 μ g 1 日 1 回と VI 6.25 μ g 1 日 2 回で FEV₁ 加重平均値（0～24 時間）にみられた差はごくわずかであり、1 日用量が同じ場合では 1 日 2 回投与に 1 日 1 回投与を上回る利点は認められなかった（表 2）。この結果から、VI は気管支喘息による気道閉塞に対し、約 24 時間の気管支拡張作用を発揮することが認められている³⁸⁾。

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）を、気管支喘息に対しては 100/62.5/25 μ g 又は 200/62.5/25 μ g、慢性閉塞性肺疾患に対しては 100/62.5/25 μ g を 1 日 1 回吸入投与である。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表2 投与7日目の24時間連続FEV₁加重平均値(L)の統計解析 (HZA113310試験)

	プラセボ群 (N=74)	VI			
		6.25 OD 群 (N=73)	6.25 BD 群 (N=74)	12.5 OD 群 (N=73)	25 OD 群 (N=73)
n	74	73	74	73	73
最小二乗平均値 (SE)	2.467 (0.0617)	2.621 (0.0617)	2.633 (0.0617)	2.636 (0.0617)	2.652 (0.0617)
変化量の最小二乗平均値 (SE)	0.028 (0.0195)	0.181 (0.0195)	0.194 (0.0195)	0.196 (0.0195)	0.213 (0.0195)
プラセボ群との比較					
差	—	0.153	0.166	0.168	0.185
95%CI	—	0.115, 0.192	0.128, 0.204	0.130, 0.206	0.146, 0.223
p 値	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Source : HZA113310CSR Table6.7

注：治療群、治験薬投与期間、性別及び年齢を固定効果とする混合効果モデルを用いた ANCOVA にて解析を行った。
被験者をランダム効果としてあてはめ、治験薬投与期間ベースラインの FEV₁ 測定値を 2 変量応答の一部として含めている。治験薬投与期間ベースライン値に関するモデルに治療群の影響はなかった。

これらの成績に基づき、本剤の投与は作用が持続する約 24 時間を目安として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。

また、過量投与により、ムスカリン受容体拮抗薬作用による症状（口内乾燥、視調節障害及び頻脈等）や 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）が発現するおそれがある。また、外国人健康成人に UMEC/VI 500/100µg を 1 日 1 回 10 日間投与したとき QT 間隔延長が認められている。本剤の過量投与により心血管系への影響が危惧されるため、1 日 1 回を超えて吸入しないよう患者を指導すること。

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）を、気管支喘息に対しては100/62.5/25µg又は200/62.5/25µg、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25µgを1日1回吸入投与である。

「17.臨床成績 17.3 その他」の項に関連する内容を記載しているので併せて参照すること。

17. 臨床成績

17.3 その他

17.3.1 心電図に対する影響

- (1) 健康成人 73 例に FF・VI 200・25 μ g 又は FF・VI 800・100 μ g を 1 日 1 回 7 日間、反復吸入投与した時の 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、FF・VI 200・25 μ g 投与後 30 分で 4.5 (6.9) msec、FF・VI 800・100 μ g 投与後 30 分で 9.6 (12.0) msec であった（外国人データ）。[10.2、13.1 参照]

本試験では、ECG を評価した各時点における QT 間隔の被験薬群とプラセボ群の差をみている。

⇒「FF/VI 200/25 μ g 群の投与後 30 分で 4.5 (6.9) msec」はプラセボ群との差が最大で 4.5msec、90%信頼区間の上限が 6.9msec だったという意味である。

⇒「FF/VI 800/100 μ g 群の投与後 30 分で 9.6 (12.0) msec」はプラセボ群との差が最大で 9.6msec、90%信頼区間の上限が 12.0msec だったという意味である。

『非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について（薬食審査発 1023 第 1 号）のガイドライン』*では、被験薬群とプラセボ群の差が 5msec 以上である場合に試験結果は陽性と判断される。

このガイドラインでは、「QT/QTc 間隔の 500ms を超える延長もしくはベースラインからの 60ms を超える延長が、臨床試験の中止を検討するための一般的な基準として用いられること」とされている。

FF/VI 200/25 μ g 群ではプラセボ群との差が 5msec 未満、90%信頼区間の上限が 6.9msec であり、10msec を下回ったことから試験結果は陰性と判断された。

一方、臨床用量の 4 倍量の FF/VI を投与したとき、投与 30 分後ではプラセボ群との差が最大で 9.6msec、90%信頼区間の上限が 12.0msec であり、10msec を上回ったことから試験結果は陽性と判断された。

なお、臨床用量の 4 倍量の FF/VI を投与したとき、プラセボ群との差が最大で 9.6msec であり、陽性対照薬として用いたモキシフロキサシンの投与時にみられた QTcF 間隔の変化よりも小さいことが確認された。

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）を、気管支喘息に対しては100/62.5/25 μ g又は200/62.5/25 μ g、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25 μ gを1日1回吸入投与である。

17. 臨床成績

17.3 その他

17.3.1 心電図に対する影響

- (2) 健康成人 103 例に UMEC・VI 125・25 μ g、500・100 μ g、UMEC 500 μ g を 1 日 1 回 10 日間反復吸入投与した時の 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、UMEC・VI 125・25 μ g 投与後 10 分で 4.3 (6.4) msec、UMEC・VI 500・100 μ g 投与後 30 分で 8.2 (10.2) msec、UMEC 500 μ g 投与後 30 分で-0.8 (1.1) msec であった³⁹⁾（外国人データ）。[10.2、13.1 参照]

本試験では、ECG を評価した各時点における QT 間隔の被験薬群とプラセボ群との差をみている。

⇒「UMEC/VI 125/25 μ g 群の投与後 10 分で 4.3 (6.4) msec」はプラセボ群との差が最大で 4.3msec、90%信頼区間の上限が 6.4msec だったという意味である。

⇒「UMEC/VI 500/100 μ g 群の投与後 30 分で 8.2 (10.2) msec」はプラセボ群との差が最大で 8.2msec、90%信頼区間の上限が 10.2msec だったという意味である。

⇒「UMEC 500 μ g 群の投与後 30 分で-0.8 (1.1) msec」はプラセボ群との差が最大で-0.8msec、90%信頼区間の上限が 1.1msec だったという意味である。

UMEC/VI 125/25 μ g 群ではプラセボ群との差が 5msec 未満、90%信頼区間の上限が 6.4msec であり、10msec を下回ったことから試験結果は陰性と判断された。

一方、UMEC として臨床用量の 8 倍量、VI として臨床用量の 4 倍量の UMEC/VI 500/100 μ g を投与したとき、投与 30 分後ではプラセボ群との差が最大で 8.2msec、90%信頼区間の上限が 10.2msec であり、10msec を上回ったことから試験結果は陽性と判断された。

UMEC 500 μ g 群ではプラセボ群との差は最大 5msec 未満、90%信頼区間の上限が 1.1msec であり、10msec を下回ったことから、試験結果は陰性と判断された。

なお、UMEC として臨床用量の 8 倍量、VI として臨床用量の 4 倍量の UMEC/VI を投与したとき、プラセボ群との差は最大で 8.2msec であり、陽性対照薬として用いたモキシフロキサシンの投与時にみられた QTcF 間隔の変化よりも小さいことが確認された。

※非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について（薬食審査発 1023 第 1 号）のガイドライン：

「QT/QTc 評価試験が陰性とは、その薬剤の QTc 間隔への時間を一致させた平均効果の最大値に対する 95%片側信頼区間の上限が 10ms を下回る場合を指す。

この定義は、被験薬の QT/QTc 間隔への作用の平均がおよそ 5ms を超えないことを合理的に保証するために選択されている。時間を一致させた差の最大値がこの基準値を超える場合、試験結果は陽性とされる。」

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）を、気管支喘息に対しては100/62.5/25 μ g又は200/62.5/25 μ g、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25 μ gを1日1回吸入投与である。

吸入を忘れた場合の対処方法：

吸入を忘れた場合の対処方法については、以下に示す対応を行うこと。

1. 吸入できなかった場合は、気付いた時点で可能な限り速やかに1回分を吸入するよう患者を指導すること。
2. その後の吸入は、通常吸入している時間帯に1回分を吸入するよう指導すること。ただし、1日1回を超えて吸入しないこと（つまり、すでに吸入した場合には同日の通常吸入している時間帯には吸入しないこと）。
3. 1度に2回分を吸入しないよう指導すること。

8.9 本剤を突然中止した場合には、気道炎症の再燃により症状が急激に悪化することがある。したがって、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、悪化したりした場合には、患者自身の判断で本剤の使用を中断せずに医師に相談するよう患者を指導すること。

8.10 重要な基本的注意 8.6 の解説の通り、ICSにより全身性の作用が発現する可能性は否定できない。したがって、その危険性を最小限に留めるため、喘息患者への本剤の投与量は、患者毎に喘息症状をコントロールできる必要最少用量になるよう調節すること。

8.11 短時間作動型吸入 β_2 刺激剤などの発作治療薬の使用量が増加したり、発作治療薬の効果が不十分と感じられた場合は、疾患の管理が十分でないことによる疾患の悪化の徴候であることが考えられるので、以下のような対応を取ることが必要である。

疾患の悪化の徴候がみられた場合の対応：

1. 可及的速やかに医療機関を受診し、医師の治療を受けるよう、予め患者に注意を与えること。
2. 適切な処置が行われない場合には疾患が重症化し、生命を脅かす危険性が考えられる。喘息患者においては、症状に応じて、本剤の高用量製剤への変更や全身性ステロイド剤の投与開始によるステロイド療法の強化を考慮すること。

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）を、気管支喘息に対しては100/62.5/25 μ g又は200/62.5/25 μ g、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25 μ gを1日1回吸入投与である。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 結核性疾患又は感染症（有効な抗菌剤の存在しない感染症、深在性真菌症を除く）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。

9.1.2 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。 [11.1.3 参照]

9.1.3 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。

9.1.4 高血圧の患者

血圧を上昇させるおそれがある。

9.1.5 糖尿病の患者

血糖値をモニタリングするなど慎重に投与すること。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。

9.1.6 前立腺肥大（排尿障害がある場合を除く）のある患者

排尿障害が発現するおそれがある。 [2.3 参照]

(解説)

9.1.1 「2. 禁忌 2.1」の解説を参照すること。

9.1.2 心不全、心房細動、期外収縮の患者に対する注意喚起は、類薬（LAMA）の添付文書の記載に合わせて記載した。また、COPD 患者を対象とした本剤の国際共同第Ⅲ相試験（CTT116855 試験：IMPACT 試験）及び喘息患者を対象とした本剤の国際共同第Ⅲ相試験（205715 試験：CAPTAIN 試験）において心房細動が報告されている。

本剤の配合成分であるウメクリジニウム臭化物（UMEC）の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ため、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には慎重に投与すること。

本剤の配合成分であるビランテロールトリフェニル酢酸塩（VI）は β_2 受容体に非常に高い選択性を示すが、 β_1 受容体にもわずかに結合する。過度に使用した場合には β_1 受容体が刺激されることにより、心拍数が増大（陽性変性作用の増強）し、心拍出量が増大することで収縮期圧が上昇したり、心室性不整脈が起こることがある。

また、本剤の過量投与において、QT 間隔延長が認められている。その機序としては、過量投与で VI が β_1 受容体を刺激する可能性が考えられている。したがって、心疾患のある患者や高血圧患者には慎重に投与すること。

さらに、本剤の配合成分である VI の β 受容体刺激作用により、脈拍増加、血圧上昇等の心血管系症状が引き起こされる可能性がある。したがって、冠動脈疾患、急性心筋梗塞、不整脈、高血圧等の心血管系症状のある患者には慎重に投与すること。

本剤の承認された用法及び用量は、通常成人にはフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物（ウメクリジニウムとして）/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（ビランテロールとして）を、気管支喘息に対しては100/62.5/25 μ g又は200/62.5/25 μ g、慢性閉塞性肺疾患に対しては100/62.5/25 μ gを1日1回吸入投与である。

9.1.3 甲状腺は交感神経系の支配を受けており、一方、甲状腺ホルモンは β 受容体の数と親和性を増大させる。それゆえに、甲状腺機能亢進症では β 受容体を介するシステムの感受性が高まっている状態にあるため、本剤の配合成分である β 受容体刺激作用を持つVIに過剰反応する可能性がある。その結果、甲状腺機能亢進症の症状を悪化させるおそれがあるので、甲状腺機能亢進症患者に対しては慎重に投与すること。

9.1.4 「9.1.2 心疾患を有する患者」の解説を参照すること。

9.1.5 本剤の配合成分であるVIの β 受容体刺激作用により肝臓におけるグリコーゲン分解が促進され、血糖値が上昇するおそれがある。したがって、糖尿病の患者では血糖値をモニタリングするなど患者の状態に注意し慎重に投与すること。

9.1.6 本剤の配合成分であるUMECの抗コリン作用による膀胱括約筋の収縮と排尿筋の弛緩により、排尿障害を誘発するおそれがある。したがって、前立腺肥大のある患者には慎重に投与すること。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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。[16.6.2 参照]

(解説)

9.3.1 本剤の配合成分であるVI及びFFはいずれも主に肝臓においてCYP3A4により代謝されるため、肝障害のある患者では本剤の血中濃度が増加することにより、全身性の作用が発現する可能性が高くなる。したがって、肝障害のある患者には慎重に投与すること。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

(解説)

動物実験において以下の結果が得られている。

妊婦への使用における臨床試験成績はなく安全性は確立されていないため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性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 (FF) >

吸入投与したラット (91 μ g/kg/日まで) 及びウサギ (8 μ g/kg/日まで) において催奇形作用はみられず、ラットの出生前後の発生に影響は認められていない。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ラットの雌受胎能及び胚・胎児発生に関する試験で 91 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を吸入投与したところ、母動物に体重減少及び摂餌量の低値がみられ、胎児では母動物の栄養状態不良に基づく胎児体重の低値に関連すると考えられる胸骨不完全骨化の発現率の増加がみられた。また、妊娠ウサギに 85.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ までを妊娠 8～20 日に吸入投与した用量設定試験において、46.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の投与により流産がみられた。

<ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (VI) >

ウサギの吸入及び皮下投与試験（それぞれ 62.7 及び 300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上）で、胎児に眼瞼開存、口蓋裂及び発育抑制が報告されている。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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）。

（解説）

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。

授乳婦における臨床試験成績はなく安全性は確立されていないため、授乳婦においては、母体に対する有益性と乳児への危険性を十分に考慮し、授乳の中止あるいは本剤の投与を中止すること。

<フルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF) >

乳汁中の FF 濃度は測定していないため、FF の乳汁移行性は不明である。しかしながら、ラットに FF を 5.5～27.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、妊娠 6 日から分娩 21 日まで吸入投与したとき、生後 10 日の出生児（6/54 例）の血漿中に未変化体が定量されたが、明らかな投与量との関連性は認められていない。しかしながら、FF が乳汁中に移行する可能性は完全には否定できないと考えられる。

<ウメクリジニウム臭化物 (UMEC) >

乳汁中の UMEC 濃度は測定していないため、UMEC の乳汁移行性は不明である。

ラットに UMEC の 10～180 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を妊娠 6 日から分娩 20 日まで皮下投与したとき、60 及び 180 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 群の生後 10 日の出生児各 1 例において血漿中に未変化体が定量された（それぞれ約 0.02 及び 0.03 ng/mL ）が、残りすべての出生児の血漿中では定量限界（0.02 ng/mL ）未満であった。しかしながら、UMEC が乳汁中に移行する可能性は完全には否定できないと考えられる。

<ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (VI) >

乳汁中の VI 濃度は測定していないため、VI の乳汁移行性は不明である。しかしながら、ラットに VI を 300～10000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、妊娠 6 日から分娩 20 日まで経口投与したとき、生後 10 日の出生児（1/54 例）の血漿中に未変化体が定量されたが、投与量との関連性は認められていない。しかしながら VI が乳汁中に移行する可能性は完全には否定できないと考えられる。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

小児等の使用経験がないため、これらの患者に対する安全性は確立していない。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 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。[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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 [16.7.1 参照]	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。
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 [17.3.1 参照]	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。

(解説)

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トリフェニル酢酸塩 (VI) は、主として肝チトクローム P-450 分子種 3A4 (CYP3A4) で代謝される。なお、ウメクリジニウム臭化物 (UMEC) は、主として肝チトクローム P-450 分子種 2D6 (CYP2D6) で代謝される。

＜併用注意：CYP3A4 阻害作用を有する薬剤＞

リトナビル等の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用時において、VI 及び FF の血中濃度が上昇する可能性が考えられたため、CYP3A4 を強力に阻害するケトコナゾールの経口投与と FF/VI 配合剤の吸入投与を併用する臨床薬理（薬物相互作用）試験が行われた。その結果、ケトコナゾール併用時の VI 及び FF の血漿中濃度は、いずれも上昇した。また、ケトコナゾールとの併用投与により、VI 及び FF の β アドレナリン受容体を介した全身性作用（心拍数、血中カリウム等）の増加は確認されなかったものの、ステロイドの全身性作用がみられ、これにより血清コルチゾールが低下した。

したがって、本剤とリトナビル等の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用は、治療上の有益性が、全身性のステロイド作用が発現する危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること。また、リトナビル等の CYP3A4 阻害作用を有する薬剤と本剤を併用する際には、全身性のステロイド作用の発現に注意しながら、患者の状態を十分に観察すること。

＜併用注意： β 遮断薬＞

β_2 刺激剤に共通の記載である。 β 遮断剤は β 受容体に結合することにより作用を発揮する。そのため、本剤と併用した場合、 β 受容体において本剤の配合成分である VI と競合し、本剤の作用を減弱する可能性がある。

したがって、本剤と β 遮断剤を併用する際には、患者の状態を十分に観察すること。

＜併用注意：QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤＞

本剤の有効成分を含む配合剤の過量投与において、QT 間隔延長が認められている。その機序としては、過量投与で VI が β_1 受容体を刺激する可能性が考えられている。

そのため、抗不整脈剤、三環系抗うつ剤等の QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤と本剤を併用すると、QT 間隔が延長され心室性不整脈等のリスクが増大する可能性がある。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（解説）

COPD 患者を対象とした本剤の国際共同第Ⅲ相試験（IMPACT 試験）、喘息患者を対象とした本剤の国際共同第Ⅲ相試験（CAPTAIN 試験）及び国内第Ⅲ相試験（207236 試験）で認められた本剤との関連性が否定できない有害事象（以下、副作用という）を基に、注意喚起が必要と考えられる副作用を記載した。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー反応（0.1%未満）

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。

11.1.2 肺炎（0.9%）

[8.7 参照]

11.1.3 心房細動（0.1%）

[9.1.2 参照]

（解説）

11.1.1 アナフィラキシー反応

国内外において、本剤の有効成分を含む配合剤の使用後にアナフィラキシー反応（咽頭浮腫、気管支痙攣等）を発現したとの報告がある。

皮膚のかゆみ、蕁麻疹、紅斑、皮膚の発赤等、胃痛、吐き気、視覚異常、声のかすれ、くしゃみ、のどの痒み、息苦しさ等のアナフィラキシー反応の前駆症状がみ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。

薬剤性のアナフィラキシー反応とは、医薬品（治療用アレルゲンなども含む）などに対する急性の過敏反応により死に至りうる全身の過敏反応であり、医薬品投与直後～30分以内に発症することが多い。特徴的的症状として、急速に悪化する致命的な気道、または呼吸、または循環の異常があり、通常は皮膚と粘膜変化を伴うものとされている。また、蕁麻疹などの皮膚症状、消化器症状、呼吸困難などの呼吸器症状は、同時または引き続いて複数臓器に現れる。さらに、血圧低下が急激に起こり意識障害等を呈することをアナフィラキシー・ショックと呼び、この状態は生命の維持上危険な状態である。

参考）厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル アナフィラキシー 平成20年3月
（令和元年9月改定）

11.1.2 肺炎

COPD 患者を対象とした本剤の国際共同第Ⅲ相試験（IMPACT 試験）及び喘息患者を対象とした本剤の国際共同第Ⅲ相試験（CAPTAIN 試験）において肺炎が報告されている。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。

また、「8. 重要な基本的注意 8.7」の解説も参照すること。

11.1.3 心房細動

COPD 患者を対象とした本剤の国際共同第Ⅲ相試験（IMPACT 試験）及び喘息患者を対象とした本剤の国際共同第Ⅲ相試験（CAPTAIN 試験）において心房細動が報告されている。

本剤の配合成分であるウメクリジニウム臭化物（UMEC）の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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用		
	1%以上	1%未満
過敏症		発疹、蕁麻疹、血管性浮腫
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、鼻咽頭炎、気管支炎、尿路感染
精神神経系		頭痛、味覚異常
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

(解説)

COPD 患者を対象とした本剤の国際共同第Ⅲ相試験（IMPACT 試験）、喘息患者を対象とした本剤の国際共同第Ⅲ相試験（CAPTAIN 試験）及び国内第Ⅲ相試験（207236 試験）で認められた副作用を基に、注意喚起が必要と考えられる副作用を記載した。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

COPD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（IMPACT 試験）、喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CAPTAIN 試験）及び国内第Ⅲ相試験（207236 試験）において、本剤が投与された被験者に認められた副作用を表 3～5 に示す。

表 3 COPD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（IMPACT 試験）で認められた副作用一覧

評価症例数	4151
副作用発現症例数（発現割合）	485（11.68%）

副作用名*	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群 (N=4151) 発現例数（発現割合）	
発現例数（%）	485	（11.68%）
感染症および寄生虫症	228	（5.49%）
膿瘍	1	（0.02%）
急性副鼻腔炎	1	（0.02%）
気管支炎	3	（0.07%）
結膜炎	1	（0.02%）
膀胱炎	3	（0.07%）
憩室炎	1	（0.02%）
耳感染	2	（0.05%）
真菌感染	2	（0.05%）
胃腸炎	1	（0.02%）
歯肉炎	2	（0.05%）
感染性大腸炎	1	（0.02%）
インフルエンザ	1	（0.02%）
喉頭炎	1	（0.02%）
下気道感染	1	（0.02%）
口腔カンジダ症	101	（2.43%）
咽頭炎	4	（0.10%）
肺炎	45	（1.08%）
ブドウ球菌性肺炎	1	（0.02%）
歯髄炎	1	（0.02%）
鼻炎	5	（0.12%）
副鼻腔炎	7	（0.17%）
上気道感染	8	（0.19%）
尿路感染	3	（0.07%）
ウイルス性上気道感染	16	（0.39%）
中咽頭カンジダ症	7	（0.17%）
細菌性肺炎	1	（0.02%）
口腔真菌感染	5	（0.12%）
細菌性結膜炎	1	（0.02%）
真菌性口腔咽頭炎	1	（0.02%）
H1N1 インフルエンザ	1	（0.02%）
カンジダ感染	12	（0.29%）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	（0.05%）
基底細胞癌	1	（0.02%）
皮膚有棘細胞癌	1	（0.02%）
血液およびリンパ系障害	1	（0.02%）
貧血	1	（0.02%）
内分泌障害	1	（0.02%）
抗利尿ホルモン不適合分泌	1	（0.02%）
代謝および栄養障害	11	（0.26%）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用名*	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群 (N=4151) 発現例数（発現割合）	
糖尿病	1	(0.02%)
高血糖	2	(0.05%)
高尿酸血症	1	(0.02%)
低カリウム血症	2	(0.05%)
食欲亢進	1	(0.02%)
ビタミンD欠乏	1	(0.02%)
高脂血症	3	(0.07%)
精神障害	9	(0.22%)
激越	1	(0.02%)
不安	3	(0.07%)
うつ病	4	(0.10%)
不眠症	1	(0.02%)
神経系障害	34	(0.82%)
失声症	1	(0.02%)
糖尿病性ニューロパチー	1	(0.02%)
浮動性めまい	5	(0.12%)
味覚異常	3	(0.07%)
頭部不快感	1	(0.02%)
頭痛	15	(0.36%)
末梢性ニューロパチー	1	(0.02%)
錯感覚	1	(0.02%)
坐骨神経痛	1	(0.02%)
傾眠	2	(0.05%)
振戦	6	(0.14%)
平衡障害	1	(0.02%)
眼障害	6	(0.14%)
白内障	1	(0.02%)
眼痛	1	(0.02%)
眼瞼浮腫	1	(0.02%)
緑内障	1	(0.02%)
霧視	2	(0.05%)
耳および迷路障害	5	(0.12%)
耳鳴	1	(0.02%)
回転性めまい	3	(0.07%)
片耳難聴	1	(0.02%)
心臓障害	28	(0.67%)
急性心筋梗塞	1	(0.02%)
不安定狭心症	1	(0.02%)
心房細動	5	(0.12%)
心房粗動	3	(0.07%)
第一度房室ブロック	1	(0.02%)
左脚ブロック	1	(0.02%)
右脚ブロック	3	(0.07%)
心拡大	1	(0.02%)
冠動脈疾患	1	(0.02%)
動悸	1	(0.02%)
洞性頻脈	2	(0.05%)
上室性期外収縮	2	(0.05%)
上室性頻脈	1	(0.02%)
頻脈	4	(0.10%)
心室性期外収縮	4	(0.10%)
血管障害	5	(0.12%)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用名*	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群 (N=4151) 発現例数（発現割合）
進行性高血圧	1 (0.02%)
高血圧	3 (0.07%)
高血圧クリーゼ	1 (0.02%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	106 (2.55%)
急性呼吸不全	2 (0.05%)
気管支痙攣	2 (0.05%)
慢性閉塞性肺疾患	21 (0.51%)
咳嗽	16 (0.39%)
咽喉乾燥	2 (0.05%)
発声障害	26 (0.63%)
呼吸困難	9 (0.22%)
労作性呼吸困難	1 (0.02%)
鼻閉	1 (0.02%)
胸膜炎	1 (0.02%)
気胸	1 (0.02%)
肺高血圧症	1 (0.02%)
呼吸不全	1 (0.02%)
鼻漏	4 (0.10%)
喀痰増加	1 (0.02%)
咽喉刺激感	6 (0.14%)
咽喉絞扼感	1 (0.02%)
声帯機能障害	1 (0.02%)
喘鳴	3 (0.07%)
肺腫瘍	1 (0.02%)
咽頭紅斑	1 (0.02%)
痰貯留	1 (0.02%)
副鼻腔障害	1 (0.02%)
口腔咽頭痛	8 (0.19%)
下気道うっ血	1 (0.02%)
胃腸障害	49 (1.18%)
腹部膨満	1 (0.02%)
腹痛	1 (0.02%)
アフタ性潰瘍	1 (0.02%)
便秘	7 (0.17%)
下痢	5 (0.12%)
口内乾燥	14 (0.34%)
消化不良	1 (0.02%)
嚥下障害	3 (0.07%)
胃炎	2 (0.05%)
舌炎	1 (0.02%)
口唇乾燥	1 (0.02%)
口腔内潰瘍形成	1 (0.02%)
悪心	6 (0.14%)
食道狭窄	1 (0.02%)
口腔内不快感	1 (0.02%)
口腔内痛	1 (0.02%)
膵炎	1 (0.02%)
急性膵炎	1 (0.02%)
唾液腺結石	1 (0.02%)
口内炎	1 (0.02%)
口の錯感覚	1 (0.02%)
口腔内被膜	1 (0.02%)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用名*	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群 (N=4151) 発現例数（発現割合）
肝胆道系障害	1 (0.02%)
肝機能異常	1 (0.02%)
皮膚および皮下組織障害	18 (0.43%)
アトピー性皮膚炎	1 (0.02%)
皮膚乾燥	1 (0.02%)
斑状出血	1 (0.02%)
湿疹	1 (0.02%)
紅斑	1 (0.02%)
汗腺炎	1 (0.02%)
そう痒症	3 (0.07%)
紫斑	1 (0.02%)
発疹	2 (0.05%)
紅斑性皮疹	1 (0.02%)
全身性皮疹	1 (0.02%)
丘疹性皮疹	1 (0.02%)
皮膚病変	1 (0.02%)
蕁麻疹	1 (0.02%)
全身性そう痒症	1 (0.02%)
筋骨格系および結合組織障害	36 (0.87%)
関節痛	7 (0.17%)
背部痛	6 (0.14%)
尾骨痛	1 (0.02%)
関節硬直	1 (0.02%)
関節腫脹	1 (0.02%)
筋痙縮	12 (0.29%)
筋力低下	1 (0.02%)
筋肉痛	3 (0.07%)
頸部痛	1 (0.02%)
変形性関節症	1 (0.02%)
四肢痛	2 (0.05%)
脊柱管狭窄症	1 (0.02%)
変形性脊椎症	1 (0.02%)
頸部腫瘤	1 (0.02%)
四肢不快感	1 (0.02%)
腎および尿路障害	4 (0.10%)
排尿困難	1 (0.02%)
夜間頻尿	1 (0.02%)
尿閉	2 (0.05%)
生殖系および乳房障害	2 (0.05%)
良性前立腺肥大症	1 (0.02%)
膀胱瘤	1 (0.02%)
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (0.46%)
無力症	1 (0.02%)
胸部不快感	1 (0.02%)
胸痛	4 (0.10%)
薬剤離脱症候群	1 (0.02%)
疲労	4 (0.10%)
インフルエンザ様疾患	1 (0.02%)
末梢性浮腫	1 (0.02%)
発熱	2 (0.05%)
突然死	1 (0.02%)
口渇	3 (0.07%)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用名*	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群 (N=4151) 発現例数（発現割合）	
臨床検査	12	(0.29%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.02%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.02%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.02%)
血中クレアチニン増加	1	(0.02%)
血圧上昇	1	(0.02%)
血中尿素増加	1	(0.02%)
胸部X線異常	1	(0.02%)
心電図QT延長	1	(0.02%)
ヘマトクリット増加	1	(0.02%)
単球数増加	1	(0.02%)
赤血球数増加	1	(0.02%)
体重減少	2	(0.05%)
後骨髄球数増加	1	(0.02%)
トロポニン増加	1	(0.02%)
血中ビリルビン異常	1	(0.02%)
傷害、中毒および処置合併症	5	(0.12%)
裂傷	1	(0.02%)
ストレス骨折	1	(0.02%)
挫傷	1	(0.02%)
関節損傷	1	(0.02%)
骨盤骨折	1	(0.02%)
下肢骨折	1	(0.02%)
外科および内科処置	1	(0.02%)
白内障手術	1	(0.02%)
製品の問題	2	(0.05%)
製品の異味	2	(0.05%)

*ICH 国際医薬用語集日本語版バージョン 20.0 (MedDRA/J version 20.0) の器官別大分類及び基本語を使用

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表4 喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CAPTAIN試験）で認められた副作用一覧

評価症例数	814
副作用発現症例数（発現割合）	48（5.9%）

副作用名*	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群 (N=406)		FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群 (N=408)	
	発現例数	（発現割合）	発現例数	（発現割合）
発現例数（%）	29	（7.1%）	19	（4.7%）
感染症および寄生虫症	10	（2.5%）	5	（1.2%）
口腔カンジダ症	2	（0.5%）	1	（0.2%）
気管支炎	0	（0.0%）	1	（0.2%）
上咽頭炎	2	（0.5%）	1	（0.2%）
喉頭炎	0	（0.0%）	1	（0.2%）
上気道感染	2	（0.5%）	0	（0.0%）
下気道感染	1	（0.2%）	0	（0.0%）
中咽頭カンジダ症	1	（0.2%）	0	（0.0%）
肺炎	1	（0.2%）	0	（0.0%）
蜂巣炎	0	（0.0%）	1	（0.2%）
膀胱炎	0	（0.0%）	1	（0.2%）
鼻炎	1	（0.2%）	0	（0.0%）
副鼻腔炎	1	（0.2%）	0	（0.0%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	（2.0%）	6	（1.5%）
発声障害	4	（1.0%）	3	（0.7%）
口腔咽頭痛	2	（0.5%）	1	（0.2%）
咳嗽	2	（0.5%）	0	（0.0%）
湿性咳嗽	0	（0.0%）	1	（0.2%）
鼻漏	1	（0.2%）	0	（0.0%）
咽喉刺激感	0	（0.0%）	1	（0.2%）
声帯の炎症	1	（0.2%）	0	（0.0%）
神経系障害	3	（0.7%）	2	（0.5%）
頭痛	1	（0.2%）	1	（0.2%）
味覚不全	1	（0.2%）	1	（0.2%）
浮動性めまい	1	（0.2%）	0	（0.0%）
心臓障害	1	（0.2%）	2	（0.5%）
動悸	1	（0.2%）	0	（0.02%）
頻脈	0	（0.0%）	1	（0.2%）
心房細動	0	（0.0%）	1	（0.2%）
胃腸障害	3	（0.7%）	2	（0.5%）
口内乾燥	1	（0.2%）	1	（0.2%）
腹痛	0	（0.0%）	1	（0.2%）
悪心	1	（0.2%）	0	（0.0%）
レッチング	1	（0.2%）	0	（0.0%）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用名*	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群 (N=406)		FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群 (N=408)	
	発現例数	(発現割合)	発現例数	(発現割合)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.2%)	2	(0.5%)
胸部不快感	1	(0.2%)	2	(0.5%)
疲労	0	(0.0%)	1	(0.2%)
臨床検査	4	(1.0%)	1	(0.2%)
体重増加	1	(0.2%)	1	(0.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.2%)	0	(0.0%)
好酸球数増加	1	(0.2%)	0	(0.0%)
心拍数増加	1	(0.2%)	0	(0.0%)
精神障害	2	(0.5%)	0	(0.0%)
激越	1	(0.2%)	0	(0.0%)
パニック反応	1	(0.2%)	0	(0.0%)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.2%)	0	(0.0%)
発疹	1	(0.2%)	0	(0.0%)
免疫系障害	1	(0.2%)	0	(0.0%)
薬物過敏症	1	(0.2%)	0	(0.0%)
血管障害	1	(0.2%)	0	(0.0%)
高血圧	1	(0.2%)	0	(0.0%)
代謝および栄養障害	1	(0.2%)	0	(0.0%)
2型糖尿病	1	(0.2%)	0	(0.0%)

*ICH 国際医薬用語集日本語版バージョン 21.1 (MedDRA/J version 21.1) の器官別大分類及び基本語を使用

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表5 喘息患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（207236試験）で認められた副作用一覧

評価症例数	111
副作用発現症例数（発現割合）	16（14.4%）

副作用名*	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 群 (N=47) 発現例数 (発現割合)	FF/UMEC/VI SW 群** (N=9) 発現例数 (発現割合)	FF/UMEC/VI 200/62.5/25 群 (N=55) 発現例数 (発現割合)	全体 (N=111) 発現例数 (発現割合)
発現例数 (%)	6 (12.8%)	2 (22.2%)	8 (14.5%)	16 (14.4%)
神経系障害	2 (4.3%)	1 (11.1%)	4 (7.3%)	7 (6.3%)
味覚異常	2 (4.3%)	1 (11.1%)	4 (7.3%)	7 (6.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (6.4%)	0 (0.0%)	3 (5.5%)	6 (5.4%)
発声障害	2 (4.3%)	0 (0.0%)	2 (3.6%)	4 (3.6%)
口腔咽頭不快感	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	2 (1.8%)
臨床検査	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (1.8%)	2 (1.8%)
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (0.9%)
好酸球数増加	0 (0.0%)	1 (11.1%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
心臓障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (0.9%)
動悸	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (0.9%)
感染症および寄生虫症	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
食道カンジダ症	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (0.9%)
骨粗鬆症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.8%)	1 (0.9%)

*ICH 国際医薬用語集日本語版バージョン 22.0 (MedDRA/J version 22.0) の器官別大分類及び基本語を使用

**SW : 24 週時に FF/UMEC/VI 100/62.5/25 から FF/UMEC/VI 200/62.5/25 に用量変更した群

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 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・100 μ g 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・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。[8.8、17.3.1 参照]

（解説）

用法・用量を超えて本剤を過量に投与した場合には、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）及び 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、筋痙攣等）が発現又は増悪する可能性があり、低カリウム血症、高血糖、心室性不整脈あるいは心停止等、重篤な症状が発現する可能性がある。また、全身性ステロイド剤を投与した場合と同様に全身性の作用が発現する可能性がある。

また、本剤の有効成分を含む配合剤の過量投与において、QT 間隔延長が認められている。その機序としては、過量投与でビランテロールトリフェニル酢酸塩（VI）が β_1 受容体を刺激する可能性が考えられている。本剤の過量投与により、心血管系への影響（頻脈、不整脈、動悸等）が危惧されるため、1 日 1 回を超えて投与しないよう患者を指導すること。

「8. 重要な基本的注意 8.8」の解説も参照すること。

過量投与時の対応：

本剤が過量投与された場合には、症状の発現に注意し、患者の状態を確認しながら適切な処置を行うこと。また、本剤の配合成分に対する解毒剤はない。症状があらわれた場合は本剤の投与を中止し、対症療法を行うこと。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 吸入前

- (1) 患者に使用説明書を渡し、使用方法を十分に説明すること。
- (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。

14.1.2 吸入時

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）。

14.1.3 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。

（解説）

14.1.1 本剤の効果をを得るためには、正しい使用方法を十分に理解することが必要である。患者に使用説明書を渡し、使用方法を十分に説明すること。また、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。

14.1.2 本剤は吸入薬である。専用の吸入器を使用し、正しく吸入するよう患者を指導すること。

＜フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）＞

内服した場合、効果を発現する前に FF の大部分が肝臓において、S-フルオロメチルカルボチオエート基が加水分解した不活性物質に代謝されるため、本剤は吸入にて投与すること。

＜ビランテロールトリフェニル酢酸塩（VI）＞

内服した場合、効果を発現する前に初回通過代謝を受け、未変化体に比べて β_1 及び β_2 受容体刺激作用が極めて低い O-脱アルキル化体が生成されるため、本剤は吸入にて投与すること。

＜ウメクリジニウム臭化物（UMEC）＞

UMEC 1000 μ g を内服した臨床試験では血中の UMEC 濃度は検出限界以下であり、UMEC を内服してもほとんど吸収されないため、本剤は吸入にて投与すること。

14.1.3 うがいを行うことにより口腔内や咽喉頭に付着した余剰なステロイドを取り除き、口腔咽頭カンジダ症や嗄声の発現率が減少することが期待される^{40, 41)}。うがいが困難な場合は口腔内をすすぐよう指導すること。

さらに、食事摂取前の吸入や朝晩の歯磨き前の吸入が吸入のコンプライアンスを高め、口腔内のカンジダ発症の予防につながるかもしれないとの報告^{41, 42)}がある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 安全性薬理試験

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

試験項目	動物種/系統	方法/観察項目	投与方法	投与量又は濃度	試験結果
中枢及び末梢神経系	ラット/ Wistar Han	一般症状及び行動観察（48時間観察） ・多次元の行動観察法	皮下	4及び10mg/kg	影響なし
	イヌ/ beagle	一般症状及び行動観察 ・多次元の行動観察法（48時間観察） ・心拍数・直腸温・呼吸数（24時間観察）	皮下	4及び10mg/kg	影響なし
呼吸系	ラット/ Sprague Dawley	呼吸機能試験（240分間観察） ・プレチスモグラフ法（呼吸数、最大呼気流量、最大吸気流量、呼気時間、1回換気量及び分時換気量）	皮下	4及び10mg/kg	影響なし
心血管系	ラット/ Sprague Dawley	循環動態試験（14日間観察） ・テレメトリー法（血圧・心拍数・体温・自発運動量）	皮下	4mg/kg	軽度で持続的な血圧上昇、心拍数減少、体温低下及び自発運動量低下
	イヌ/ beagle	循環動態試験（4時間観察） ・テレメトリー法（血圧・脈圧・心拍数・心電図）	静脈内	0.03及び0.1mg/kg	影響なし
心血管系	イヌ/ beagle	プルキンエ線維活動電位 ・細胞内記録 [活動電位持続時間（APD ₆₀ 及びAPD ₉₀ ）、最大脱分極速度、活動電位高及び静止膜電位]	<i>in vitro</i>	220、660及び2200pg/mL	影響なし

ウメクリジニウム臭化物：

試験項目	動物種/系統	方法/観察項目	投与方法	投与量又は濃度	試験結果
中枢及び末梢神経系	ラット/ Sprague Dawley	行動観察（機能観察総合評価）、自発運動量及び直腸温	吸入	36、322、1994µg/kg	322、1994：中等度の瞳孔散大
心血管系	HEK-293細胞	hERG テール電流	<i>in vitro</i>	1、3、10、48.997µM	IC ₂₅ 、IC ₅₀ 、IC ₇₅ ：2.65、9.41、33.4µM
	イヌ/ beagle	心血管系パラメータ	静脈内	0.3、3、10µg/kg	10：脈圧の軽度低下、心拍数増加、PR間隔延長、RR間隔短縮、独立P波

IX. 非臨床試験に関する項目

試験項目	動物種/系統	方法/観察項目	投与方法	投与量又は濃度	試験結果
呼吸系	ラット/Sprague Dawley	呼吸パラメータ	吸入	36、215、2260 µg/kg	215、2260 : 1 回換気量低下、呼吸数増加

ビランテロールトリフェニル酢酸塩 :

試験項目	動物種/系統	方法/観察項目	投与方法	投与量又は濃度	試験結果
中枢及び末梢神経系	ラット/Sprague Dawley	一般症状及び行動、自発運動量並びに体温	吸入	36、612、34399 µg/kg	自発運動量低下、体温低下
呼吸系	ラット/Sprague Dawley	呼吸パラメータ	吸入	36.02、718.13、36327.03 µg/kg	影響なし
心血管系	HEK-293 細胞	hERG テール電流	<i>in vitro</i>	0.31、1.02、3.1、10.2、30.7 µM	IC ₂₅ 、IC ₅₀ 、IC ₇₅ : 2.0、4.8、12.6 µM
	イヌプルキンエ線維	心筋の電気生理学的パラメータ	<i>in vitro</i>	1、10、100 µM	濃度依存的な活動電位振幅、最大脱分極速度、活動電位持続時間 (APD ₆₀ 及び APD ₉₀) の低下
	イヌ/beagle	心血管系パラメータ	静脈内	0.1、0.3、1 µg/kg	1 : 血圧の軽度低下、0.3-1 : 心拍数増加、0.1 : 非常に軽度の QT 及び QTc 間隔の延長

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 :

試験項目	動物種/系統	方法/観察項目	投与方法	投与量又は濃度	試験結果
心血管系	イヌ/beagle	心血管系パラメータ	静脈内	0.3/0.3 µg/kg	平均血圧、収縮期血圧、拡張期血圧の上昇、心拍数増加

(3) その他の薬理試験

(参考情報)

フルチカゾンフランカルボン酸エステル :

雄 Sprague Dawley ラットに麻酔下でフルチカゾンフランカルボン酸エステル 10 及び 100 µg を 3 日間気管内投与し、最終投与の約 24 時間後に胸腺を摘出して重量を測定した結果、用量依存的に胸腺を退縮させ、その作用強度はフルチカゾンプロピオン酸エステルと同程度であった。

ウメクリジニウム臭化物 :

46 種類の受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する結合親和性を *in vitro* で検討したときに、ウメクリジニウム臭化物は 1000nM でモルモット κ オピオイド受容体、ラット σ (非選択性) 受容体、ラット L 型 Ca²⁺チャネル (ベラパミルサイト)、ラット Na⁺チャネル (site 2) 及びヒトドパミントランスポーターのリガンド結合に対してのみ阻害作用を示し、その Ki はそれぞれ 69、220、330、170 及び 780nM であった。

ビランテロールトリフェニル酢酸塩 :

57 種類の受容体及びトランスポーターに対する結合親和性を *in vitro* で検討したときに、ビランテロール酢酸塩は 1000nM でヒトセロトニン 5-HT_{1A} 受容体、モルモットシグマ受容体及びヒトセロトニントランスポーターのリガンド結合に対してのみ弱い阻害作用を示し、その pKi* はそれぞれ 6.3、6.7 及び 7.1 であった。

*pKi : Ki (阻害定数) の値の常用対数の絶対値

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

動物種	投与経路、期間	投与量 (mg/kg/日)
ラット	経口、7日間	FF：1000、1500、2000
ラット	経口、2/14日間 ^a	FF：0 ^b 、2000
ラット	吸入（鼻口部）、2/14日間 ^a	FF：0 ^c 、4.36
イヌ	吸入（鼻口部）、7日間	FF：38.8、88.0 (μg/kg/日)

FF：フルチカゾンフランカルボン酸エステル

a：各群の約半数例をおのおの試験3日及び15日に剖検

b：1% (w/w) ポリソルベート80添加0.5% (w/w) HPMC水溶液 c：乳糖

ラットに単回経口及び吸入投与ならびにイヌにフルチカゾンフランカルボン酸エステルを7日間吸入投与したときに観察された変化は、体重減少、リンパ球枯渇又はトリグリセリド/コレステロールの増加などの典型的なグルココルチコイドの影響であった。ラットに経口投与したときの概略の致死量は雄で2000mg/kgを超える量、雌で2000mg/kg、吸入投与では雌雄ともに4.36mg/kgを超えると推定された。また、イヌに吸入投与したときの概略の致死量は88.0μg/kg超と推定された。

ウメクリジニウム臭化物：

動物種	投与経路、期間	投与量 (μg/kg/日)	概略の致死量 (μg/kg)
ラット	吸入、7日間	UMEC ^a ：0、325、1082、3418	>3418
イヌ	吸入、14日間	UMEC ^b ：314、961、3430	>3430

UMEC：ウメクリジニウム臭化物

a：8% w/w セロビオースオクタアセテート (COA) 添加乳糖を媒体

b：1% w/w ステアリン酸マグネシウム (MgSt) 添加乳糖を媒体

ラット及びイヌにウメクリジニウム臭化物を短期間反復吸入投与した際に、ラットでは死亡及び一般状態への影響はみられなかったが、体重減少及び体重増加抑制が認められた。イヌでは、投与開始初期に死亡はみられなかったが、全投薬群で口渇及び摂餌量の減少を伴う体重減少、961μg/kg/日以上群では浅速呼吸及び苦悶、3430μg/kg/日群では咳及び腹式呼吸などが観察された。単回吸入投与による概略の致死量は、ラットでは3418μg/kg/日超、イヌでは3430μg/kg/日超と推定された。

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

動物種	投与経路、期間	投与量 (μg/kg/日)	概略の致死量 (μg/kg)
ラット	吸入、14日間	VI ^a ：0、56、625、34422	>34422
イヌ	吸入、4週間	VI ^a ：0、10、123→64、 132→2010→135→1220→571	>2010

VI：ビランテロールトリフェニル酢酸塩

a：媒体は15%新規添加剤（その後、開発中止）添加乳糖

ラット及びイヌにビランテロールトリフェニル酢酸塩を短期間反復吸入投与した際に、ラットでは体重増加及び気道上皮の変性、再生、過形成、化生などを伴った炎症性変化が観察された。イヌでは耳介、鼻、歯肉を含む体表の血管拡張、流涎、過剰運動性、攻撃行動、心拍数の増加、苦悶反応などがみられ、高用量群では呼吸異常、軽度な体重増加量の高値もみられた。単回吸入投与による概略の致死量は、ラットでは34422μg/kg超、イヌでは2010μg/kg超と推定された。

IX. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

動物種	投与経路、期間	投与量 (µg/kg/日)
ラット	吸入 (鼻口部)、1 ヶ月	FF : 0 ^a 、6.9、17.6、71.7
ラット	吸入 (鼻口部)、1 ヶ月	FF : 0 (空気)、0 ^a 、6.5、19.5、72.0
ラット	吸入 (鼻口部)、3 ヶ月	FF : 0 ^a 、4.3、8.5、24.3
ラット	吸入 (鼻口部)、6 ヶ月	FF : 0 ^a 、3.2、8.3、20.3
イヌ	吸入 (鼻口部)、1 ヶ月	FF : 0 ^a 、10.57、30.59、104.6
イヌ	吸入 (鼻口部)、3 ヶ月	FF : 0 ^a 、11.3、33.0、64.7
イヌ	吸入 (鼻口部)、9 ヶ月	FF : 0 ^a 、13.3、30.1、59.6

FF：フルチカゾンフランカルボン酸エステル

a：乳糖を媒体

ラット及びイヌに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結果、未変化体の曝露量 (C_{max} 及び AUC) はおおむね投与量増加に伴い増加し、性差及び反復投与による蓄積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投与により、グルココルチコイドの大量曝露により予想された変化として体重変動、赤血球パラメータの変動、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などが認められた。さらにイヌではクッシング様症状なども観察された。しかし、気道には投与に関連した特記所見はみられず、鼻粘膜に有害作用も認められなかった。また、いずれの反復投与毒性試験においても、無毒性量は求められなかったが、観察された変化は休薬により消失するもので、各試験の最低投与量群の変化はいずれも軽微なものであった。

ウメクリジニウム臭化物：

動物種	投与経路、期間	投与量 (µg/kg/日)	無毒性量 (µg/kg/日)
ラット	吸入、13 週間	UMEC ^a : 0、38、102、288、924	288
ラット	吸入、26 週間	UMEC ^a : 0、87.1、289、987	87.1
イヌ	吸入、13 週間	UMEC ^a : 0、40.7、187、1070	1070
イヌ	吸入、39 週間	UMEC ^a : 0、109、421、1002	109

UMEC：ウメクリジニウム臭化物

a：1% w/w MgSt 添加乳糖を媒体

ラット及びイヌにウメクリジニウム臭化物をそれぞれ最長 26 及び 39 週間吸入投与 (ラットは鼻口部吸入投与、イヌは経口咽頭チューブによる吸入投与) した結果、ラットでは投与に関連した一般状態への影響はみられなかったが、イヌでは薬理作用に関連した影響として、口渇、鼻端乾燥及び涙液量減少が認められた。イヌでは対照群を含む全群で頸部腫脹がみられ、投薬群でその発現頻度及び各動物における発現回数が高かった。さらに、109µg/kg/日以上群では薬理作用から予想される脈拍数/心拍数の増加がみられ、これに伴い呼吸性洞性不整脈の消失が観察された。病理組織学的検査での主要所見は、ラット及びイヌともに上気道における刺激性変化であり、ラット 26 週間投与試験の 987µg/kg/日群の雄でわずかに肺のマクロファージ集簇の発現頻度・程度の増加が認められた。6 週間の休薬によりいずれの変化にも回復傾向が認められた。また、イヌ 39 週間吸入投与試験では冠動脈外側に中等度の壊死性動脈炎が 421µg/kg/日群の雄 1 例及び 1002µg/kg/日群の雌 1 例にみられ、1002µg/kg/日群の雌 1 例では肺細動脈に単核炎症細胞浸潤が観察された。

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

動物種	投与経路、期間	投与量 (µg/kg/日)	無毒性量 (µg/kg/日)
ラット	吸入、13 週間	VI ^a : 0、56.2、657.9、10392.6、38845.1	657.9
ラット	吸入、26 週間	VI ^a : 0、57.7、537、2674、10253	♂10253、♀57.7
イヌ	吸入、13 週間	VI ^a : 0、9.31、66.0、501 ^b	9.31
イヌ	吸入、26 週間	VI ^a : 0、9.55、62.5、510 ^c	62.5

VI：ビランテロールトリフェニル酢酸塩

a：乳糖を媒体 b：投与開始3日間は120µg/kg/日 c：投与開始3日間は122µg/kg/日

ラット及びイヌにビランテロールトリフェニル酢酸塩を反復吸入投与（鼻口部吸入投与）した結果、未変化体の曝露量（AUC 及び C_{max}）はおおむね投与量増加に伴い増加し、性差及び反復投与による蓄積は認められなかった。

ラットでは投与可能最大量である 38845.1µg/kg/日までのビランテロールトリフェニル酢酸塩を 13 週間投与しても、投与と関連する一般状態の変化は認められなかった。イヌではビランテロールトリフェニル酢酸塩の投与に関連した主な所見として、血管拡張、心拍数増加及び流涎が認められた。

4 週間吸入投与試験（単回試験として記載）では、中及び高用量群の数例でしばしば苦悶反応又は投与検体への曝露忌避がみられたが、これらの動物の気道に刺激性変化は認められず、本反応の原因は不明であった。

フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

動物種	投与経路、期間	投与量 (µg/kg/日)
イヌ	吸入、13 週間	FF : UMEC : VI 0:0:0、26:32:6、59:73:15、64:0:0、0:73:0、0:0:14

FF：フルチカゾンフランカルボン酸エステル 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

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、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。

(3) 遺伝毒性試験

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験及びラットの静脈内投与による骨髄小核試験により遺伝毒性を検討した結果、いずれの試験においても陰性を示したことから、フルチカゾンフランカルボン酸エステルは遺伝毒性を有していないと判断した。

ウメクリジニウム臭化物：

ウメクリジニウム臭化物を用いた細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験及びラット小核試験において、遺伝子突然変異及び染色体異常を示さなかったことから、ウメクリジニウム臭化物は遺伝毒性を有していないと判断した。

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

ビランテロール α -フェニルケイ皮酸塩を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験) において突然変異誘発性を示さなかった。マウスリンフォーマ TK 試験では S9-mix 存在下において細胞毒性を示す高濃度でのみ陽性反応がみられた。また、シリアンハムスター胚細胞形質転換試験、ラット小核試験及び不定期 DNA 合成試験においても遺伝毒性を示さなかったことから、ビランテロールはヒトに対して遺伝毒性を有していないと判断した。

(4) がん原性試験

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

マウス及びラットにおおのフルチカゾンフランカルボン酸エステルの 18.8 及び 8.61 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ までを 104 週間反復吸入投与したがん原性試験では、いずれの動物種においても明らかな体重増加量の低値がみられ、雌ラットで 3.19 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の投与により生存率の低下がみられた。マウスにおいて、中用量群 (6.09 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) の雄に細気管支肺胞腺腫の発現頻度の軽度な増加がみられたが、その発現頻度に用量相関性はみられず、マウスにおける同一腫瘍の発現頻度施設背景値にきわめて近いものであったことから、偶発的なものと判断した。したがって、マウス及びラットともに、フルチカゾンフランカルボン酸エステル投与に起因すると考えられる腫瘍性病変の発現頻度の増加は認められず、フルチカゾンフランカルボン酸エステルはがん原性を有していないと判断した。

ウメクリジニウム臭化物：

マウスでは雌雄でそれぞれ 200 及び 533/295 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (投与 1~66 週/67 週以降) まで、ラットでは 276/137 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (投与 1~72 週/73 週以降) までのウメクリジニウム臭化物を 104 週間吸入投与したところ、いずれの動物種においても生存率に投与に関連する影響はみられず、投与に関連した腫瘍性病変の発現頻度の増加は認められなかった。非腫瘍性病変として、マウス及びラットともに上気道の刺激性変化及び鼻腔の上皮組織及び上皮粘膜腺に好酸性封入体の発現頻度の増加がみられ、ラットではハーダー腺のボルフィリン増加が認められた。

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

マウス及びラットにそれぞれビランテロールトリフェニル酢酸塩の 29500 及び 657 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ までを最長 104 週間反復吸入投与したところ、ビランテロールトリフェニル酢酸塩投与に関連する腫瘍性変化及び非腫瘍性変化 (増殖性/非増殖性変化) が、両動物種の雌生殖器官 (卵巣、子宮及び膈) に認められ、ラットでは早期死亡に関連する下垂体腺腫の発現頻度増加が、マウスでは鼻腔に非腫瘍性変化が観察された。これらの試験で観察された下垂体腫瘍及び雌性生殖器における増殖性の変化は、 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いるもので、その他にビランテロールトリフェニル酢酸塩投与に関連した腫瘍の発現は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

試験系	動物種/系統	投与経路、期間	投与量 (µg/kg/日)	無毒性量 (µg/kg/日)
受胎能及び 胚・胎児発生	ラット /Wistar Han	吸入（鼻口部）、交配 28 日前～交配期間～剖検	FF ^a : 0、6.6、12.9、29.4	雄受胎能及び胚・胎児発生 : 29.4
	ラット /Wistar Han	吸入（鼻口部）、交配 2 週前～妊娠 17 日	FF ^a : 0、11、23、91	雌受胎能・生殖能及び胚・胎児発生 : 23
胚・胎児発生	ウサギ /New Zealand White	吸入（鼻口部）、妊娠 8～20 日	FF ^a : 0、1.77、3.19、8.12	母動物の生殖能及び胚・胎児発生 : 8.12
出生前・後発生 及び母体機能	ラット /Wistar Han	吸入（鼻口部）、妊娠 6～20 日及び分娩 2～21 日	FF ^a : 0、5.5、15.7、27.2	母動物の生殖能及び次世代の出生前・後発生 : 27.2

FF : フルチカゾンフランカルボン酸エステル

a : 乳糖を媒体

ラットの雄受胎能に関する試験では、29.4µg/kg/日までの吸入投与によっても交尾能及び受胎能に及ぼす影響はみられなかった。また、交配させた無処置雌ラットにおける胚・胎児発生に対する影響も認められなかった。

ラットの雌受胎能及び胚・胎児発生に関する試験では、91µg/kg/日の吸入投与により、体重減少及び摂餌量の低値、性周期延長が認められたが、交尾能及び受胎能にフルチカゾンフランカルボン酸エステルの影響はみられなかった。胚・胎児では、91µg/kg/日群で胸骨不完全骨化の発現率の増加がみられたが、胎児の外表面・骨格・内臓奇形は認められなかった。

ウサギの吸入投与による胚・胎児発生に関する試験では、8.12µg/kg/日までの吸入投与により、投与初期に全投薬群で体重減少がみられたが、胚・胎児発生に対するフルチカゾンフランカルボン酸エステルの影響は認められなかった。

ラットの出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験では、27.2µg/kg/日までの吸入投与によっても、15.7µg/kg/日以上群の母動物に体重増加量及び摂餌量の一時的な低値がみられたのみで、母動物の生殖能ならびに次世代の発生、発育、発達及び生殖能に対する影響は認められなかった。

ウメクリジニウム臭化物：

試験系	動物種/系統	投与経路、期間	投与量 (µg/kg/日)	無毒性量 (µg/kg/日)
雄受胎能	ラット	皮下、49～53 日間	UMEC ^a : 0、30、60、180	雄受胎能 : 180
雌受胎能及び 初期胚発生	ラット	吸入、交配 14 日前～妊娠 7 日	UMEC ^b : 0、3.37、29.1、100、294	雌受胎能・初期胚発生 : 294
胚・胎児発生	ラット	吸入、妊娠 6～17 日	UMEC ^b : 0、31.7、96.9、278	母動物の生殖能及び胚・胎児発生 : 278
	ウサギ	吸入、妊娠 7～19 日	UMEC ^b : 0、28.5、88.9、306	母動物の生殖能及び胚・胎児発生 : 306
出生前・後発生 及び母体機能	ラット	皮下、妊娠 6 日～分娩 20 日	UMEC ^a : 0、10、60、180	母動物の生殖能 : 180 次世代の出生前・後発生 : 60

UMEC : ウメクリジニウム臭化物

a : 生理食塩液を媒体 b : 1% w/w MgSt 添加乳糖を媒体

ラットの受胎能及び初期胚発生に関する試験において、雄ラットにウメクリジニウム臭化物を 180µg/kg/日まで皮下投与したが交尾能及び受胎能への影響はみられず、雌ラットに 294µg/kg/日まで吸入投与したが受胎能及び初期胚発生への影響は認められなかった。

IX. 非臨床試験に関する項目

胚・胎児発生に関する試験において、ラット及びウサギにウメクリジニウム臭化物をそれぞれ 278 及び 306 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ まで吸入投与したが、いずれの動物種においても胚・胎児発生に対する影響はみられなかった。出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、ウメクリジニウム臭化物を 180 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ まで皮下投与したところ、F₀ 母動物の妊娠及び分娩並びに F₁ 出生児の生存性に対する悪影響はみられなかったが、母体毒性（体重増加量及び摂餌量の低下）が観察された 180 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 群で、生後 7～21 日に出生児体重のわずかな低値が観察された。その他に、出生前・後の発生への影響は認められなかった。

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

試験系	動物種/系統	投与経路、期間	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)
雄受胎能	ラット /Sprague Dawley	吸入、交配 14 日前～ 交配期間～試験 54/57 日	VI ^a : 0、62、824、 31508	雄受胎能 : 31508
雌受胎能及び 初期胚発生	ラット /Sprague Dawley	吸入、交配 15 日前～ 妊娠 6 日	VI ^a : 0、49.4、664、 37112	雌受胎能・初期胚発生 : 37112
胚・胎児発生	ラット /Sprague Dawley	吸入、妊娠 6～17 日	VI ^a : 0、45.4、613、 33733	母動物及び胚・胎児発生 : 33733
	ウサギ /New Zealand White	吸入、妊娠 7～19 日	VI ^a : 0、62.7、591、 5740	母動物 : 5740 胚・胎児発生 : <62.7
	ウサギ /New Zealand White	皮下、妊娠 7～19 日	VI ^b : 0、3、7、30、 300	母動物 : 300 胚・胎児発生 : 30
出生前・後発生 及び母体機能	ラット /Sprague Dawley	経口、妊娠 6 日～分 娩 20 日	VI ^c : 0、300、3000、 10000	母動物の生殖能及び次世 代の出生前・後発生 : 10000

VI : ビランテロールトリフェニル酢酸塩

a : 乳糖を媒体 b : PEG 400 及び 8% 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin 溶液の 1 : 4 混合液を媒体

c : 1% w/v メチルセルロース溶液を媒体

ラットの雄受胎能に関する試験では、ビランテロールトリフェニル酢酸塩を 31508 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ まで吸入投与したが、交尾能及び受胎能に影響は認められなかった。

ラットの雌受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、ビランテロールトリフェニル酢酸塩を 37112 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ まで吸入投与したが、性周期、交尾能、受胎能及び剖検所見にビランテロールトリフェニル酢酸塩投与による影響はみられず、胎児に対する影響も観察されなかった。

ラットの胚・胎児発生に関する試験では、ビランテロールトリフェニル酢酸塩を 33733 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ まで吸入投与したが、母動物の黄体数、着床数、胎盤重量及び剖検所見に投与による影響は認められず、催奇形性を含め胎児に対する悪影響も観察されなかった。

ウサギの胚・胎児発生に関する試験では、ビランテロールトリフェニル酢酸塩の 5740 及び 300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ までをそれぞれ吸入及び皮下投与した結果、62.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上の群及び 300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 群に、眼瞼開存・部分/点状開存、口蓋裂、前・後肢の屈曲/異常回転、胸骨分節癒合、前頭骨骨化異常などの β_2 刺激薬により発現することが知られている異常が低頻度ではあるが観察された。また、いずれの試験においても高用量群に胎児体重の低値とそれに関連する骨格変異として胸骨分節・骨端・中手骨/趾骨/前肢中手骨の不完全骨化又は低骨化、肋軟骨結合部の異常、距骨の未骨化、胸椎椎体の未骨化などが観察された。

(6) 局所刺激性試験

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

ウサギを用いてフルチカゾンフランカルボン酸エステル原薬の皮膚一次刺激性及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルの0.05%点鼻用水性懸濁液の眼粘膜刺激性を評価したが、刺激性なしと判定された。

ウメクリジニウム臭化物：

ヒト角膜上皮モデル (*in vitro*) において、ウメクリジニウム臭化物は軽度～中等度の眼刺激性を有するものと判定された。

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

ヒト表皮及び角膜上皮モデル (*in vitro*) において、ビランテロールトリフェニル酢酸塩は明らかな刺激性を示さなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 皮膚感作性試験

ウメクリジニウム臭化物：

マウス耳介塗布によるマウス局所リンパ節試験において、ウメクリジニウム臭化物は感作性物質に該当しないことが示された。

ビランテロールトリフェニル酢酸塩：

マウス耳介塗布によるマウス局所リンパ節試験において、ビランテロールトリフェニル酢酸塩は感作性物質に該当しないことが示された。

2) 抗原性試験

フルチカゾンフランカルボン酸エステル：

モルモットを用いたフルチカゾンフランカルボン酸エステル吸入投与による能動的全身性アナフィラキシー反応試験において、抗原性は認められなかった。

3) フルチカゾンフランカルボン酸エステルのげっ歯類の切歯及び臼歯への影響に関する組織学的検討：

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トリフェニル酢酸塩の併用によるラット 13 週間吸入投与試験において、フルチカゾンフランカルボン酸エステル投与群（フルチカゾンフランカルボン酸エステル単独及び併用群：フルチカゾンフランカルボン酸エステルの 7.85µg/kg/日以上）の雌雄の上顎切歯に肉眼的及び組織学的な変化（切歯の蒼白化、エナメル芽細胞層の空胞化、変性及び構造異常ならびに象牙芽細胞層の構造異常）が観察されたことから、先に実施した反復吸入投与試験で得られた病理標本を用いて、レトロスペクティブに歯の組織学的評価を実施した。その結果、フルチカゾンフランカルボン酸エステルのラット 8 週間吸入投与試験及びフルチカゾンプロピオン酸エステルのラット 13 週間吸入投与試験の標本に同様の変化が観察された。

4) ビランテロールトリフェニル酢酸塩の雌ラットにおける性ホルモン及び性周期への影響に関する検討：

マウス及びラットの反復吸入投与試験において、雌の生殖器官（おもに卵巣、子宮及び乳腺）にビランテロールトリフェニル酢酸塩投与と関連する変化が観察されたことから、雌ラットにおける性ホルモン及び性周期への影響に関する検討を実施した。ビランテロールトリフェニル酢酸塩の2週間投与により、一部の動物で黄体ホルモン、卵巣刺激ホルモン及びプロラクチンレベルの軽度な高値がみられたが、性周期に影響は認められなかった。病理組織学的検査では、50000µg/kg/日群で出血性嚢胞が卵巣内に観察されたが、これらの動物に性周期、黄体及び卵巣発育の異常はみられず、性ホルモンレベルにも明らかな変化はみられなかった。6 ヶ月間投与後には、エストラジオールレベルの高値とともに不整性周期又は不規則な排卵と持続性膺上皮角化を示す動物の割合が増加し、膺上皮表層の角化亢進を伴った過形成及び分泌物を貯留した乳腺腺房の発達の発現頻度及び程度の軽度な増加がみられた。さらに、ビランテロールトリフェニル酢酸塩群では出血性嚢胞（14 日間投与群にも発現）の用量相関的な発現頻度の増加がみられ、子宮腺の扁

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

平上皮化生及び乳腺上皮の過形成（1000 μ g/kg/日群の 1 例）が観察された。これらの変化はビランテロールトリフェニル酢酸塩の長期投与により卵胞嚢胞が形成された結果、エストラジオールが上昇し、これによりプロラクチンの上昇、エストラジオール/プロゲステロン比及びテストステロン/エストラジオール比の変動などの二次的なホルモン変化が生じたことによるものと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：フルチカゾンフランカルボン酸エステル 該当しない

ウメクリジニウム臭化物 劇薬

ビランテロールトリフェニル酢酸塩 劇薬

2. 有効期間

有効期間：24 ヶ月

包装トレイ開封後は6週間以内に使用すること。

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 吸入前

(1) 患者に使用説明書を渡し、使用方法を十分に説明すること。

(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。

14.1.2 吸入時

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）。

14.1.3 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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

患者向け説明書：「XⅢ. 備考 その他の関連資料」の項参照

X. 管理的事項に関する項目

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：同一の3成分〔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（UMEC）/ビランテロール（VI）〕配合吸入剤はなし。

各成分を含有する製品は、以下のとおりである。

FF：アニュイティエリプタ、アラミスト点鼻液

UMEC：エンクラッセエリプタ

UMEC/VI：アノーロエリプタ

FF/VI：レルベアエリプタ

同効薬：（COPD治療剤）ビレーズトリ™エアロスフィア®、（3成分配合喘息治療剤）エナジア™吸入用カプセル等

7. 国際誕生年月日

2017年9月18日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
テリルジー100 エリプタ14吸入用	2019年3月26日	23100AMX00294000	2019年5月22日	2019年5月22日
テリルジー100 エリプタ30吸入用	2019年3月26日	23100AMX00295000	2019年5月22日	2019年5月22日
テリルジー200 エリプタ14吸入用	2020年11月27日	30200AMX00956000	2021年2月18日	2021年2月18日
テリルジー200 エリプタ30吸入用	2020年11月27日	30200AMX00955000	2021年2月18日	2021年2月18日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

テリルジー100エリプタ

2020年11月27日 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）

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

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）：6年（2019年3月26日～2025年3月25日）

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）：既に付与されている再審査期間の残余期間（2020年11月27日～2025年3月25日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販 売 名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT 番号 (9桁)	レセプト電算処理 システム用コード
テリルジー100 エ リプタ 14 吸入用	2290804G1022	2290804G1022	126788401	622678801
テリルジー100 エ リプタ 30 吸入用	2290804G2029	2290804G2029	126789101	622678901
テリルジー200 エ リプタ 14 吸入用	2290804G3025	2290804G3025	128402701	622840201
テリルジー200 エ リプタ 30 吸入用	2290804G4021	2290804G4021	128403401	622840301

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 一般社団法人日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会：喘息予防・管理ガイドライン 2018. 協和企画, 2018
- 2) 日本呼吸器学会 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 第 5 版 2018. メディカルレビュー社, 2018
- 3) 承認時評価資料：海外第 I 相試験（200587 試験）
- 4) 承認時参考資料：海外第 I 相試験（CTT116415 試験）
- 5) レルベア承認時評価資料：国内第 I 相試験（HZA112018 試験）
- 6) アノーロ承認時評価資料：国内第 I 相試験（AC4113377 試験）
- 7) レルベア承認時評価資料：国内第 I 相試験（DB1112017 試験）
- 8) レルベア承認時評価資料：海外第 I 相試験（HZA102936 試験）
- 9) アノーロ承認時評価資料：海外第 I 相試験（DB2114635 試験）
- 10) 承認時評価資料：海外第 II b 相試験（200699 試験）
- 11) 承認時評価資料：海外第 II b 相試験（205832 試験）
- 12) 承認時評価資料：国際共同第 III 相試験（205715 試験）
- 13) 承認時評価資料：第 III 相国際共同試験（CTT116855 試験）
- 14) Dmitrienko A, et al. : Biometrical J. 2008 ; 50 (5) : 667-677. (PMID : 18932130)
- 15) 承認時評価資料：第 III 相国際共同試験（200812 試験）
- 16) 承認時参考資料：海外第 III 相試験（CTT116853 試験）
- 17) 承認時評価資料：国内第 III 相試験（207236 試験）
- 18) 稲垣直樹：Progress in Medicine. 2007 ; 27 (6) : 1282-1288.
- 19) 稲垣直樹：アレルギー・免疫. 2007 ; 14 (5) : 658-674.
- 20) Derendorf H, et al. : Allergy. 2008 ; 63 (10) : 1292-1300. (PMID : 18782107)
- 21) McCormack PL, et al. : Drugs. 2007 ; 67 : 1905-1915. (PMID : 17722960)
- 22) Salmon M, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2013 ; 345 : 260-270. (PMID : 23435542)
- 23) Slack RJ, et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2013 ; 344 (1) : 218-230. (PMID : 23131596)
- 24) レルベア承認時評価資料：海外第 I 相試験（HZA105548 試験）
- 25) レルベア承認時評価資料：海外第 I 相試験（DB2113950 試験）
- 26) レルベア承認時評価資料：海外第 I 相試験（HZA102934 試験）
- 27) アノーロ承認時申請資料：海外第 I 相試験（AC4112008 試験）
- 28) レルベア承認時評価資料：海外第 I 相試験（FFR10008 試験）
- 29) アノーロ承認時申請資料：海外第 I 相試験（AC4112014 試験）
- 30) レルベア承認時評価資料：海外第 I 相試験（B2C106181 試験）
- 31) レルベア承認時評価資料：海外第 I 相試験（HZA113970 試験）
- 32) アノーロ承認時申請資料：海外第 I 相試験（DB2114636 試験）
- 33) レルベア承認時評価資料：海外第 I 相試験（HZA111789 試験）
- 34) アノーロ承認時申請資料：海外第 I 相試験（DB2114637 試験）
- 35) 猪熊茂子 ほか：アレルギーの臨床. 1990 ; 10 (10) : 727-729.
- 36) van den Berge M, et al. : Allergy. 2010 ; 65 : 1531-1535. (PMID : 20560909)
- 37) Woodcock A, et al. : Respir Res. 2011 ; 12 : 160. (PMID : 22188590)
- 38) Sterling R, et al. : Respir Med. 2012 ; 106 (8) : 1110-1115. (PMID : 22520084)
- 39) Kelleher D, et al. : Pulm Pharmacol Ther. 2014 ; 29 (1) : 49-57. (PMID : 25020273)
- 40) 中川武正：呼吸と循環. 1996 ; 44 (1) : 65-69.
- 41) 長坂行雄 ほか：総合臨床. 1995 ; 44 (9) : 2226-2230.

42) 大田健：服薬指導 Q&A シリーズ 吸入ステロイド編 医薬ジャーナル社. 2005 : p.80.

2. その他の参考文献

- 200587 試験 : Brealey N, et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2015 ; 53 (9) : 753-764. (PMID : 26227101)
- CTT116415 試験 : Brealey N, et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2015 ; 53 (9) : 753-764. (PMID : 26227101)
- HZA112018 試験 : Nakahara N, et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2013 ; 51 (8) : 660-671. (PMID : 23735179)
- DB1112017 試験 : Nakahara N, et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2013 ; 51 (8) : 660-671. (PMID : 23735179)
- HZA102936 試験 : Kempsford R, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2014 ; 77 (3) : 466-479. (PMID : 24093504)
- DB2114635 試験 : Kelleher D, et al. : Pulm Pharmacol Ther. 2014 ; 29 (1) : 49-57. (PMID : 25020273)
- 205832 試験 : Kerwin E, et al. : Respir Res. 2020 ; 21 (1) : 148. (PMID : 32532275)
- 205715 試験 : Lee LA, et al. : Lancet Respir Med. 2021 ; 9 (1) : 69-84. (PMID : 32918892)
- CTT116855 試験 : Lipson DA, et al. : N Engl J Med. 2018 ; 378 (18) : 1671-1680. (PMID : 29668352)
- Kato M, et al. : Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019 ; 14 : 2849-2861. (PMID : 31839705)
- 200812 試験 : Bremner PR, et al. : Respir Res. 2018 ; 19 (1) : 19. (PMID : 29370819)
- CTT116853 試験 : Lipson DA, et al. : Am J Respir Crit Care Med. 2017 ; 196 (4) : 438-446. (PMID : 28375647)
- HZA105548 試験 : Kempsford R, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2013 ; 75 (6) : 1478-1487. (PMID : 23116485)
- DB2113950 試験 : Mehta R, et al. : Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2013 ; 8 : 159-167. (PMID : 23569370)
- HZA102934 試験 : Allen A, et al. : J Bioequiv Availab. 2013 ; 5 (4) : 165-173.
- FFR10008 試験 : Hughes SC, et al. : Drug Metab Dispos. 2008 ; 36 (11) : 2337-2344. (PMID : 18694910)
- B2C106181 試験 : Harrell AW, et al. ; Drug Metab Dispos. 2013 ; 41 (1) : 89-100. (PMID : 23043183)
- HZA113970 試験 : Allen A, et al. : Clin Ther. 2012 ; 34 (12) : 2316-2332. (PMID : 23200625)
- DB2114636 試験 : Mehta R, et al. : Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015 ; 10 : 15-23. (PMID : 25565796)
- HZA111789 試験 : Allen A, et al. : Clin Ther. 2012 ; 34 (12) : 2316-2332. (PMID : 23200625)
- DB2114637 試験 : Mehta R, et al. : Clin Ther. 2014 ; 36 (7) : 1016-1027. (PMID : 24947493)

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）の適応では、米国において2017年9月18日、欧州において2017年11月15日に承認を取得した。また、気管支喘息の適応では、米国において2020年9月9日に承認を取得した。2020年9月時点で、COPDの適応では、世界の44の国で承認され、気管支喘息の適応では、米国のみ承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

テリルジー100 エリプタ

○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）

テリルジー200 エリプタ

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）

6. 用法及び用量

〈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 μ g、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。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 μ g、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。

〈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 μ g、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。

米国：改訂年月（2020年9月）

販売名	TRELEGY ELLIPTA
剤形・規格	Inhalation powder: 2 foil blister strips of powder formulation for oral inhalation. One strip contains fluticasone furoate 100 or 200 mcg per blister and the other contains umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg per blister.
効能又は効果	TRELEGY ELLIPTA is a combination of fluticasone furoate, an inhaled corticosteroid (ICS); umeclidinium, an anticholinergic; and vilanterol, a long-acting beta ₂ -adrenergic agonist (LABA), indicated for: <ul style="list-style-type: none"> • the maintenance treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). • the maintenance treatment of asthma in patients aged 18 years and older. Limitations of use: Not indicated for relief of acute bronchospasm.
用法及び用量	<ul style="list-style-type: none"> • For oral inhalation only. • Maintenance treatment of COPD: 1 actuation of TRELEGY ELLIPTA 100/62.5/25 mcg once daily administered by oral inhalation. • Maintenance treatment of asthma: 1 actuation of TRELEGY ELLIPTA 100/62.5/25 mcg or TRELEGY ELLIPTA 200/62.5/25 mcg once daily administered by oral inhalation. After inhalation, rinse the 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.

英国：改訂年月（2020年9月）

販売名	Trelegy Ellipta
剤形・規格	Trelegy Ellipta 92 micrograms /55 micrograms /22 micrograms inhalation powder, pre-dispensed 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). 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).
効能又は効果	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 β_2 -agonist or a combination of a long-acting β_2 -agonist and a long-acting muscarinic antagonist. Trelegy Ellipta should not be used in patients with asthma since it has not been studied in this patient population. 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).
用法及び用量	The recommended and maximum dose is one inhalation of Trelegy Ellipta 92/55/22 micrograms once daily, at the same time each day. Trelegy Ellipta is for inhalation use only. After inhalation, patients should rinse their mouth with water without swallowing.

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（米国の添付文書、オーストラリアの分類）

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びオーストラリアの分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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）。

出 典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2020年9月)</p>	<p>Pregnancy <u>Risk Summary</u> 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. 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 4.5 and 40 times the maximum recommended human daily inhalation doses (MRHDID) of 200 and 25 mcg, respectively in adults. Umeclidinium administered via inhalation or subcutaneously to pregnant rats and rabbits was not associated with adverse effect on embryofetal development at exposures approximately 40 and 150 times, respectively, the human exposure at the MRHDID of 62.5 mcg. 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. <u>Clinical Considerations</u> <i>Disease-Associated Maternal and/or Embryofetal Risk:</i> In women with poorly or moderately controlled asthma, there is an increased risk of several perinatal outcomes such as pre-eclampsia in the mother and prematurity, low birth weight, and small for gestational age in the neonate. Pregnant women should be closely monitored and medication adjusted as necessary to maintain optimal control of asthma. <i>Labor or Delivery:</i> 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.</p> <p>Lactation <u>Risk Summary</u> 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 was detected in the plasma of offspring of lactating rats treated with umeclidinium, suggesting its presence in maternal milk. 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.</p>
<p>オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy) (2020年9月)</p>	<p>Category : B3 Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.</p>

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出 典	記載内容
米国の添付文書 (2020年9月)	Pediatric Use TRELEGY ELLIPTA is not indicated for use in children and adolescents. The safety and efficacy in pediatric patients (aged 17 years and younger) have not been established.
英国の SPC (2020年9月)	<i>Paediatric population</i> There is no relevant use of Trelegy Ellipta in the paediatric population (under 18 years of age) for the indication of COPD.

XIII. 備考

その他の関連資料

吸入器(エリプタ®)をご使用になる方へ



《お願い》 お薬がムダになってしまうので、
吸入するとき以外はカバーを開けないでください

表示の見方 カウンターの表示を確認してください

- 30** 薬の残りの使用回数が表示されます。
未使用の状態では、最大使用回数*が表示されています。
- 9** 薬の残りが「9」以下になると、左側が赤色に変わります。
- 0** 薬がなくなり、カウンターが「0」になった後に
カバーを開けると、カウンター表示が赤色に変わります。
*「7」「14」「30」の3種類があります

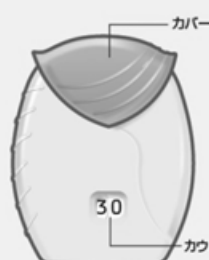
用法・用量

主治医から指示された用法・用量に従ってください。
(なるべく同じ時間帯に)1日1回1吸入してください。

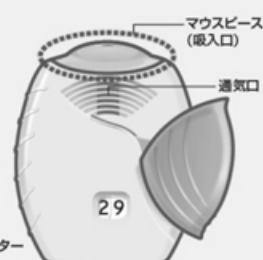
注意事項

- 包装トレイは使用開始直前に開封してください。
- 包装トレイ開封後は6週間以内に使用してください。薬が残った場合、保管しないで廃棄してください。
- 高温多湿を避けて、室温で保管してください。
- カバーを開けるときに重さ(抵抗)を感じることや、きしみ音がすることがあります。
これは、吸入器の内部で薬がセットされるとき音で、故障ではありません。
- カバーを開けてから吸入するまで、振ったり叩いたりしないでください。

カバーを閉じた状態



カバーを開けた状態



● エリプタには、薬剤が7回分、14回分、30回分充填された3種類のタイプがありますので、使用前にご確認ください。

薬の吸入は裏面の使用説明書をよく読んでから行ってください

よくあるQ&A

Q. カバーを誤って開けた場合、薬はどうなりますか？

A. カバーを開ける毎に、1回分の薬がセットされます。そのまま吸入せずにカバーを閉じると、薬は内部に格納されるので、その1回分を再び使用することはできません。次回カバーを開けたときは、新しい薬がセットされるので、一度に2回分を吸入することはありません。

Q. 吸入を忘れた場合は、どのようにすればよいですか？

A. 通常通りに吸入できなかった場合は、気が付いた時点で、速やかに1回分を吸入してください。次の日からは、通常の時間帯に1日1回1吸入してください。吸入を忘れていた場合でも、1日1回を超えて吸入しない、一度に2回分を吸入しないよう、注意しましょう。

Q. 吸入した感覚はどのような感じでしょうか？

A. 薬が吸入されるとわずかな甘みや粉の感覚を口の中に感じます。しかし、薬の量がごくわずかであるため、甘みを感じない(吸入感を得られない)場合もあります。また、体調などによっても、甘みを感じない場合もあります。うまく吸入できているか不安な場合は、カバーを閉じずにそのまま追加で1~2回吸入を繰り返してください。

Q. 廃棄はどのようにすればよいですか？

A. 外側の容器はプラスチック製で、内部にはアルミシートが入っています。
分解せずに地方自治体により定められた廃棄物処理法に従い、廃棄してください。

パソコン、携帯電話から動画による吸入方法などもご覧いただけます。

▶ <http://kusurigsk.jp/pc/index.html>

2次元コードが読み取れない場合は、
インターネットに上記アドレスを直接ご入力ください。



エリプタの使い方のお問い合わせは
カスタマー・ケア・センター

TEL: 0120-562-306

(9:00~17:45/土日祝日および当社休業日を除く)

グラクソ・スミスクライン株式会社

吸入器(エリプタ®)の使い方



《お願い》 お薬がムダになってしまうので、吸入するとき以外はカバーを開けないでください

1



「カチッ」と音がするまでカバーを開ける

吸入の準備完了です。カウンターの数が1つ減ったことを確認してください。カバーを開け、吸入せずに閉じた場合、その1回分は吸入できません。

※カバーを開けるとときに「カチッ」という音が聞こえにくい場合がありますが、カウンターが1つ減っていれば薬はセットされています

2



「フーツ」と息を吐き出す

無理をしない程度に息を吐き出してください。マウスピース(吸入口)に息を吹きかけないよう、注意してください。

3



マウスピース(吸入口)全体をしっかりとわえ「スーーーーツ」と深く吸い込む

肺の奥まで空気を送り届けるイメージで強めに吸い込んでください。



4



吸入器から口を離し少なくとも3～4秒以上、息を止める

5



ゆっくりと息を吐き、いつも通りに呼吸する

吸入後は吸入器(エリプタ)のカバーを開けてください。

6



吸入後はうがいをする

のどや口の中に残っている薬を、洗い流しましょう。うがいは、副作用の予防になります。

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