

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
に係る
医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はグラクソ・スミスクライン株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

グラクソ・スミスクライン株式会社

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 吸入用に係る
 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	①テリルジー100エリプタ14吸入用 ②テリルジー100エリプタ30吸入用 ③テリルジー200エリプタ14吸入用 ④テリルジー200エリプタ30吸入用	有効成分	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
製造販売業者	グラクソ・スミスクライン株式会社	薬効分類	87229
提出年月		令和2年12月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
肺炎	3	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）	6	該当なし	
アナフィラキシー反応	4	喘息に関連した死亡、入院及び挿管	6		
心血管系事象	5				
1.2. 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

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁
通常の医薬品安全性監視活動		
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）		9
追加の医薬品安全性監視活動		
製造販売後データベース調査〔肺炎〕（COPD）		9
一般使用成績調査（喘息）		9
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
該当なし		

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要		頁
通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		12
追加のリスク最小化活動		
該当なし		

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和2年12月3日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都港区赤坂1丁目8番1号
氏名：グラクソ・スミスクライン株式会社
代表取締役社長 ポール・リレット

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2019年3月26日	薬効分類	87229
再審査期間	6年間	承認番号	①23100AMX00294000 ②23100AMX00295000 ③30200AMX00956000 ④30200AMX00955000
国際誕生日	2017年9月18日		
販売名	①テリルジー100 エリプタ 14 吸入用 ②テリルジー100 エリプタ 30 吸入用 ③テリルジー200 エリプタ 14 吸入用 ④テリルジー200 エリプタ 30 吸入用		
有効成分	①②③④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		
含量及び剤型	①②含量：1ブリスター中の量 フルチカゾンフランカルボン酸エステル 100 µg/ウメクリジニウム臭化物 74.2 µg (ウメクリジニウムとして 62.5 µg) /ビランテロールトリフェニル酢酸塩 40 µg (ビランテロールとして 25 µg) ③④含量：1ブリスター中の量 フルチカゾンフランカルボン酸エステル 200 µg/ウメクリジニウム臭化物 74.2 µg (ウメクリジニウムとして 62.5 µg) /ビランテロールトリフェニル酢酸塩 40 µg (ビランテロールとして 25 µg) 剤型：吸入粉末剤		
用法及び用量	①~④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		

	<p>カルボン酸エステルとして 100 µg、ウメクリジニウムとして 62.5 µg 及びビランテロールとして 25 µg) を 1 日 1 回吸入投与する。なお、<u>症状に応じてテルルジー200 エリプタ 1 吸入 (フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 200 µg、ウメクリジニウムとして 62.5 µg 及びビランテロールとして 25 µg) を 1 日 1 回吸入投与する。</u></p> <p>①②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、成人にはテルルジー100 エリプタ 1 吸入 (フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 µg、ウメクリジニウムとして 62.5 µg 及びビランテロールとして 25 µg) を 1 日 1 回吸入投与する。</p>
効能 又は 効果	<p>①~④気管支喘息 (吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β₂ 刺激剤の併用が必要な場合)</p> <p>①②慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎・肺気腫) の諸症状の緩解 (吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β₂ 刺激剤の併用が必要な場合)</p>
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。

変更の履歴	
前回提出日	令和 2 年 2 月 25 日
変更内容の概要：	<p>1. <u>気管支喘息に係る承認事項一部変更承認に伴い、品目の概要を更新。</u></p> <p>2. <u>安全性検討事項の各リスクの設定理由に気管支喘息の臨床試験からの情報を追記。</u></p> <p>3. <u>追加の医薬品安全性監視活動として気管支喘息に対する一般使用成績調査を追加。</u></p>
変更理由：	1~3. <u>気管支喘息に係る承認事項一部変更承認のため。</u>

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1. 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
肺炎	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 肺炎は、慢性閉塞性肺疾患（以下 COPD とする）患者における吸入ステロイド（以下 ICS とする）含有製剤使用時のリスクとして知られている。</p> <p>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（以下 FF とする）、ウメクリジニウム臭化物（以下 UMEC とする）及びビランテロールトリフェニル酢酸塩（以下 VI とする）の配合剤（以下 FF/UMEC/VI とする）である。COPD 患者を対象とした第 III 相臨床試験（国際共同試験；CTT116855 試験）において、肺炎の有害事象（因果関係は問わない）の発現割合は、ICS を含まない UMEC/VI 群（5%）と比較して、ICS を含む FF/UMEC/VI 群（8%）及び FF/VI 群（7%）で高かった。また、FF/UMEC/VI 群、FF/VI 群及び UMEC/VI 群において肺炎による死亡例が報告された（いずれの投与群においても 1%未満）。</p> <p>なお CTT116855 試験において、UMEC/VI 群における日本人コホートの肺炎の発現割合は、日本人以外のコホート及び全集団と同様（いずれも 5%）であったが、日本人コホートの ICS 含有製剤群における肺炎の発現割合（FF/UMEC/VI 群：18%、FF/VI 群：21%）は、日本人以外のコホート（FF/UMEC/VI 群：7%、FF/VI 群：7%）及び全集団（FF/UMEC/VI 群：8%、FF/VI 群：7%）と比較して顕著に高かった。FF/VI の海外臨床試験において、高齢、低肺機能、低 BMI、喫煙者及び肺炎の既往歴を有する患者等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。CTT116855 試験における日本人コホートでは、肺炎のリスク因子となる高齢、低 BMI 及び肺炎の既往歴を有する患者の割合が日本人以外のコホート及び全集団と比較して高かった。</p> <p><u>喘息患者においても、高用量 ICS の使用により肺炎の発現割合が増加する可能性がある。FF/VI の臨床経験により、FF/VI 200/25 µg 群では FF/VI 100/25 µg 群やプラセボ群と比較して肺炎のリスクが増加する傾向がみられた。また、喘息患者を対象とした第 III 相臨床試験（国際共同試験；205715 試験）において、治療期間中の感染性肺炎グループ（MedDRA SMQ）に該当する事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 200/31.25/25 µg 群、FF/VI 100/25 µg 群及び FF/VI 200/25 µg 群で各 2%、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg 群で 1%、FF/UMEC/VI 100/31.25/25 µg 群及び FF/UMEC/VI 200/62.5/25 µg 群で各 1%未満であった。このうち重篤な事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 200/31.25/25 µg 群で 1%、その他の群ではいずれも 1%未満であった。なお、死亡に至った肺炎の報告はなかった。</u></p> <p>以上を踏まえ、肺炎を重要な特定されたリスクとした。</p>

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、製造販売後データベース調査〔肺炎〕（COPD）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動で収集された、肺炎の発現状況を評価し、必要に応じてリスク最小化活動を検討する。</p> <p><u>COPD患者を対象に、本剤投与による肺炎の発現状況を検討するために調査を行う。</u></p> <p>また、本剤の使用、患者背景、並びに当該事象の発現に関する情報を取得可能と想定されるデータベースが存在することから、製造販売後データベース調査とする。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <p>添付文書の「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドへの記載</p> <p>【選択理由】</p> <p>使用上の注意に関する情報を医療関係者又は患者に対し提供することにより、適正使用に関する理解を促すため。</p>
アナフィラキシー反応	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の COPD 患者を対象とした第 III 相臨床試験（国際共同試験；CTT116855 試験）及び喘息患者を対象とした第 III 相臨床試験（国際共同試験；205715 試験）において、重篤な過敏症に関連する有害事象と本剤との関連性について十分な根拠は得られていない。しかしながら、本剤の有効成分を含む他の配合剤（FF/VI）に係る国内外の市販後の自発報告において、FF/VI との関連が否定できない過敏症反応及びアナフィラキシー反応関連の事象が認められているため、アナフィラキシー反応を重要な特定されたリスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動で収集された、アナフィラキシー反応の発現状況を評価し、必要に応じてリスク最小化活動を検討する。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。

	<p>添付文書の「禁忌」「重大な副作用」「<u>その他の副作用</u>」の項及び患者向医薬品ガイドへの記載</p> <p>【選択理由】</p> <p>使用上の注意に関する情報を医療関係者又は患者に対し提供することにより、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>心血管系事象</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の COPD 患者を対象とした第 III 相臨床試験（国際共同試験；CTT116855 試験）及び喘息患者を対象とした第 III 相臨床試験（国際共同試験；205715 試験）において、心血管系事象と本剤との関連性について十分な根拠は得られていないが、本剤の有効成分である UMEC を含む他の配合剤（UMEC/VI）及び UMEC 単剤に係る以下の安全性情報に基づき、心血管系事象を重要な特定されたリスクとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● COPD 患者を対象とした UMEC 並びに UMEC/VI の国内外の第 III 相臨床試験において、プラセボ群と比べて、UMEC 群で不整脈に関連する事象（心房細動、期外収縮、洞性頻脈、上室性期外収縮、上室性頻脈、心室性期外収縮等）の発現割合が高かった。 ● 外国人健康成人に UMEC/VI 500/100 µg を 1 日 1 回 10 日間吸入投与したとき QT 間隔の延長が認められた。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● <u>追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査（喘息）を実施する。</u> <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動で収集された、心血管系事象の発現状況を評価し、必要に応じてリスク最小化活動を検討する。</p> <p><u>喘息患者を対象に、使用実態下での心血管系事象の発現状況について詳細情報を収集するため、一般使用成績調査を実施する。</u></p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <p>添付文書の「重要な基本的注意」「特定の背景を有する患者に関する注意」「相互作用」「重大な副作用」「<u>その他の副作用</u>」「過量投与」の項及び患者向医薬品ガイドへの記載</p> <p>【選択理由】</p> <p>使用上の注意に関する情報を医療関係者又は患者に対し提供することにより、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク	
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）	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の臨床試験において特段の懸念は示されていないが、経口副腎皮質ステロイド剤は、コルチゾール産生の減少をもたらす視床下部-下垂体-副腎系に影響を及ぼすことが知られている。副腎皮質ステロイド薬の吸入剤は経口剤に比べて全身への吸収は低いですが、副腎皮質機能、骨、眼等へ影響を与える可能性があるため、潜在的リスクとする。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動で収集された、副腎皮質ステロイド剤の全身作用に係る事象の発現状況を評価し、必要に応じてリスク最小化活動を検討する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <p>添付文書の「重要な基本的注意」「併用注意」「過量投与」の項及び患者向医薬品ガイドへの記載</p> <p>【選択理由】</p> <p>使用上の注意に関する情報を医療関係者又は患者に対し提供することにより、適正使用に関する理解を促すため。</p>
喘息に関連した死亡、入院及び挿管	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>LABA であるサルメテロールについて米国で実施された喘息患者を対象とした臨床試験において、プラセボと比べサルメテロール投与患者で喘息に関連する入院や合併症の増加が認められた。</p> <p>本剤では本リスクは認められていないものの、<u>喘息患者及び喘息を合併している COPD 患者において喘息の管理が十分行われるように注意喚起するため、重要な潜在的リスクとした。</u></p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動で収集された、喘息に関連した死亡、入院及び挿管に係る事象の発現状況を評価し、必要に応じてリスク最小化活動を検討する。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <p>添付文書の「重要な基本的注意」の項及び患者向医薬品ガイドへの記載</p> <p>【選択理由】</p> <p>使用上の注意に関する情報を医療関係者又は患者に対し提供することにより、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>重要な不足情報</p>	
<p>該当なし</p>	

1.2. 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 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）	
追加の医薬品安全性監視活動	
製造販売後データベース調査〔肺炎〕（COPD）	
	<p>【安全性検討事項】 肺炎</p> <p>【目的】 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。</p> <p>【実施計画】（以下計画中） データソース：MDV データベース 調査デザイン：コホートデザイン 対象コホート：COPD 患者 曝露群：本剤処方患者 対照群：本剤以外の ICS/LAMA/LABA 処方患者 アウトカム定義に用いるデータ項目： ・肺炎：ICD-10 コード、治療薬処方、入院等の診療及び処置 （なお、アウトカム定義の詳細はバリデーション研究を踏まえて検討する）</p> <p>【実施計画の根拠】 本剤の使用と当該事象の発生に関する情報が取得可能と想定されるデータベースが存在するため</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 計画中</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 計画中</p>
一般使用成績調査（喘息）	
	<p>【安全性検討事項】 心血管系事象</p> <p>【目的】 本調査は、気管支喘息を対象とした本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集、評価することを目的とし実施する。</p>

【実施計画案】

調査期間：2年6ヵ月（登録期間は1年3ヵ月）

目標症例数：300例（登録）

実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は1年間。

【実施計画の根拠】

心血管系事象は本剤の医薬品リスク管理計画書における重要な特定されたリスクであり、喘息に対する国内長期臨床試験（12ヵ月間）における発現割合は4.5%であった。仮に真のリスクが閾値の2倍以上存在した場合に閾値4.5%に対する検出力が80%以上となるよう推定精度を担保した上で、製造販売後調査における発現割合を確認するためには222例の安全性解析対象症例が必要となることから、300例の一般使用成績調査において検討が可能であると考え。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・安全性定期報告時：安全性情報及び有効性情報について包括的な検討を行うため。
- ・再審査申請時：回収された全ての調査票の固定データより得られた集計解析結果に基づき、最終報告書を作成・提出する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

- 節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。
- ・安全性検討事項について、本剤による副作用としての発現割合、好発時期やリスク要因が明確になった場合には、必要に応じて添付文書や資材の改訂要否を検討する。
 - ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
 - ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の策定要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
該当なし

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
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）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査（COPD）	該当なし	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済（2020年1月20日提出）
製造販売後データベース調査〔肺炎〕（COPD）	計画中	計画中	計画中	計画中
一般使用成績調査（喘息）	300例	安全性定期報告時、再審査申請時	計画中	再審査申請時

5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
該当なし				

5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査（COPD）	販売開始から6ヵ月後	終了