

* 2020年11月改訂（第2版、効能変更、用法及び用量変更）
2019年12月改訂（第1版）

貯法：室温保存
有効期間：24ヵ月

* 3成分配合喘息・COPD治療剤
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ドライパウダーインヘラー

日本標準商品分類番号
87229



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

* 3成分配合喘息治療剤
* 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ドライパウダーインヘラー

*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

TRELEGY ELLIPTA

規制区分：

処方箋医薬品^{注)}
注) 注意－医師等の処方箋
により使用すること

*	100		200	
	14吸入用	30吸入用	14吸入用	30吸入用
承認番号	23100AMX00294	23100AMX00295	30200AMX00956	30200AMX00955
販売開始	2019年5月	2019年5月	2021年2月	2021年2月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 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。]
- 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。]
- 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]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

* 3.1 組成

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
有効成分	1プリスター中 フルチカゾンフランカルボン酸エステル100 μ g ウメクリジニウム臭化物 74.2 μ g（ウメクリジニウムとして62.5 μ g） ビランテロールトリフェニル酢酸塩40 μ g（ビランテロールとして25 μ g）		1プリスター中 フルチカゾンフランカルボン酸エステル200 μ g ウメクリジニウム臭化物 74.2 μ g（ウメクリジニウムとして62.5 μ g） ビランテロールトリフェニル酢酸塩40 μ g（ビランテロールとして25 μ g）	
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。

* 3.2 製剤の性状

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・性状	白色の吸入粉末剤			

* 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）

* 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]

* 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。

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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]

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）。

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。

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]

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。

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。

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]

*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

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]

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 FF・UMEC・VI配合剤投与時の血中濃度

(1) 健康成人（単回投与）

健康成人43例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・ピランテロールトリフェニル酢酸塩（以下、FF・UMEC・VI）400・250・100 μg を単回吸入投与した時の血漿中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（外国人データ）。

表1 健康成人にFF・UMEC・VI 400・250・100 μg を単回吸入投与した時の血漿中FF、UMEC及びVIの薬物動態パラメータ

測定薬物	Cmax (pg/mL)	tmax (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

* (2) 気管支喘息患者（反復投与）

気管支喘息患者にFF・UMEC・VI 100・62.5・25 μg 又は200・62.5・25 μg 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。

表2 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	Cmax (pg/mL)	AUC _{0-t} (pg·h/mL) ^{注1)}
FF・UMEC・VI 100・62.5・25 μg				
FF	日本人	36	14.3 (13.0, 15.7)	224 (204, 246)
	外国人	272	14.1 (13.5, 14.8)	225 (213, 237)
UMEC	日本人	36	41.8 (36.9, 47.3)	379 (339, 424)
	外国人	272	34.8 (33.1, 36.7)	360 (345, 375)
VI	日本人	36	150 (140, 162)	229 (202, 259)
	外国人	272	56.2 (53.7, 58.7)	271 (253, 290)
FF・UMEC・VI 200・62.5・25 μg				
FF	日本人	38	34.4 (30.9, 38.2)	563 (492, 643)
	外国人	290	30.2 (28.5, 31.9)	496 (464, 531)
UMEC	日本人	38	45.8 (40.1, 52.3)	410 (376, 448)
	外国人	288	35.3 (33.0, 37.8)	357 (342, 374)
VI	日本人	38	149 (145, 154)	217 (200, 235)
	外国人	289	55.5 (53.0, 58.0)	291 (270, 313)

幾何平均値（95%信頼区間）

注1) AUC_{0-t}：投与0時間から投与間隔（24時間）のAUC

(3) 慢性閉塞性肺疾患患者（反復投与）

慢性閉塞性肺疾患患者にFF・UMEC・VI 100・62.5・25 μg 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。

表3 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	Cmax (pg/mL)	AUC _{0-t} (pg·h/mL) ^{注1)}
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）

注1) AUC_{0-t}：投与0時間から投与間隔（24時間）のAUC

16.1.2 FF単剤投与時の血中濃度

健康成人男性12例にFF 200 μg を単回及び反復吸入投与（1日目：単回投与、5～11日目：1日1回7日間投与）した時の血漿中FFの濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。血漿中FF濃度は投与後2時間（中央値）までに最高血漿中濃度（Cmax）に達した。血漿中FFの曝露量（AUC及びCmax）は200～800 μg の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（9日目）までに定常状態に達した¹⁾。

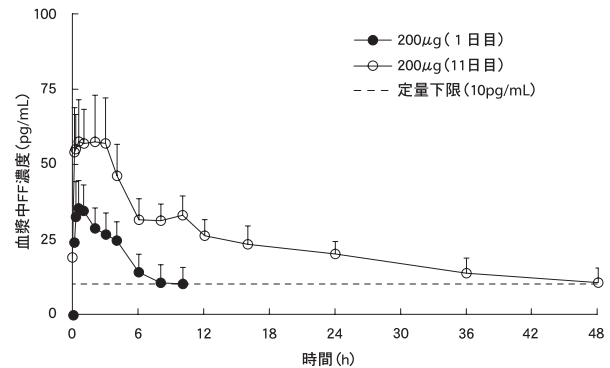


図1 健康成人男性にFF単剤の200 μg を単回及び1日1回7日間吸入投与した時の血漿中FF濃度推移（平均値+標準偏差（1及び11日目、12例））

表4 健康成人男性にFF単剤の200 μg を単回及び1日1回7日間吸入投与した時の血漿中FFの薬物動態パラメータ

投与日	Cmax (pg/mL)	tmax (h) ^{注1)}	AUC (pg·h/mL) ^{注2)}
投与初日 (1日目)	36.50 (30.72, 43.36)	0.50 (0.25-1.00)	224.6 (161.6, 312.3)
最終投与日 (11日目)	62.31 (54.28, 71.52)	2.00 (0.08-3.00)	743.8 (659.5, 838.9)

幾何平均値（95%信頼区間）、12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}）

11日目：投与0時間から投与間隔のAUC（AUC_{0-t}）

16.1.3 UMEC単剤投与時の血中濃度

健康成人男性12例にUMEC 250 μg を単回及び反復吸入投与（1日目：単回投与、4～10日目：1日1回7日間投与）した時の血漿中UMECの濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。血漿中UMEC濃度は単回投与後5分（中央値）までにCmaxに達した。その後、血漿中UMEC濃度は速やかに消失し、投与後6時間には全被験者で定量下限（0.02ng/mL）未満となった。

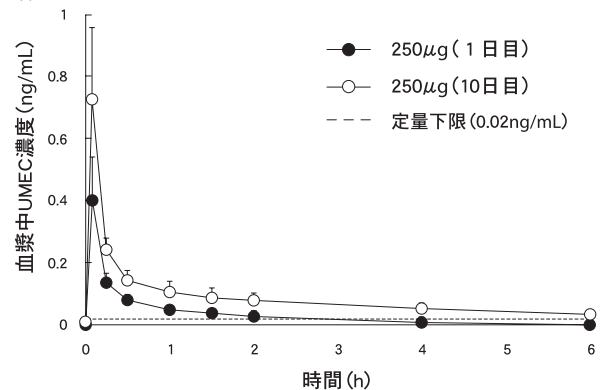


図2 健康成人男性にUMEC単剤の250 μg を単回（1日目）及び1日1回7日間（4～10日目）吸入投与した時の血漿中UMEC濃度推移（平均値+標準偏差（1日目：12例、10日目：11例））

表5 健康成人男性にUMEC単剤の250 μg を単回及び1日1回7日間吸入投与した時の血漿中UMECの薬物動態パラメータ

投与日	Cmax (ng/mL)	tmax (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 ^{注3)} (0.56, 0.86)	0.08 ^{注3)} (0.08-0.08)	1.08 ^{注4)} (0.937, 1.25)

幾何平均値（95%信頼区間）、12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（AUC_{0-t}）

注3) 11例

注4) 10例

16.1.4 VI単剤投与時の血中濃度

健康成人男性12例にVI 25 μg を1日1回7日間吸入投与（1日目及び7日目は空腹時投与）した時の血漿中VIの濃度推移及び薬物動態パラメータは以

下のとおりである。血漿中VI濃度は投与後5～10分までにCmaxに達した。その後、血漿中VI濃度は速やかに消失し、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¹⁾。

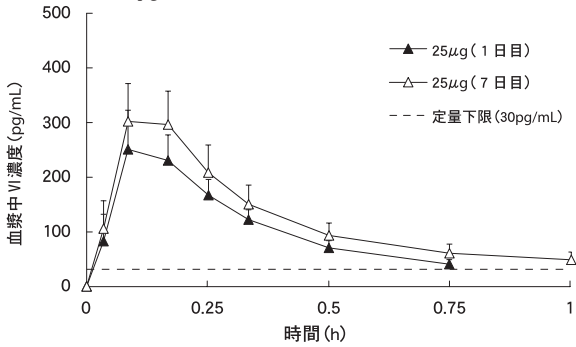


図3 健康成人男性にVI単剤の25µgを1日1回7日間吸入投与した時の血漿中VI濃度推移（平均値+標準偏差（1及び7日目、12例））

表6 健康成人男性にVI単剤の25µgを1日1回7日間吸入投与した時の血漿中VIの薬物動態パラメータ

投与日	Cmax (pg/mL)	tmax (h) (注1)	AUC ₀₋₁ (pg・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

16.2 吸収

16.2.1 FF及びVI

健康成人16例にFF・VI 800・100µgを吸入投与した時の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（外国人データ）。

16.2.2 UMEC

健康成人9例にUMEC 1000µgを吸入した時のUMECの絶対的バイオアベイラビリティは12.8%であった（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 分布容積

- 健康成人16例にFF 250µg及びVI 55µg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66l及び165Lであった（外国人データ）。
- 健康成人6例にUMEC 65µg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（外国人データ）。

16.3.2 血漿蛋白結合率

*In vitro*でのFF、UMEC及びVIのヒト血漿蛋白結合率は、それぞれ99%超、88.9%及び93.9%であった。

16.3.3 血球移行

*In vitro*でのFF（0.2～5ng/mL）、UMEC及びVI（いずれも50～500ng/mL）のヒト血液/血漿比は、それぞれ0.55～0.67、0.541～0.560及び0.73～0.81であった。

16.4 代謝

*In vitro*試験において、ヒトでFF及びVIは主にCYP3A4で代謝され、UMECは主にCYP2D6で代謝された。FFはS-フルオロメチルカルボチオエート基が加水分解された代謝物が生成する。UMECは主に酸化（他に、水酸化及びO-脱アルキル化）され、更に抱合体（グルクロン酸抱合等）が生成する。VIは主にO-脱アルキル化された代謝物が生成する。[10.参照]

16.5 排泄

16.5.1 FF

健康成人5例に¹⁴C-FF 2mgを単回経口投与した時の放射能は主に代謝物として糞中に排泄され、放射能の尿中排泄率は1%未満であった（外国人データ）。

16.5.2 UMEC

健康成人6例に¹⁴C-UMEC 65µgを単回静脈内投与した時の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約22及び58%であった（外国人データ）。

16.5.3 VI

- 健康成人16例にFF・VI 800・100µgを単回吸入投与した時の血漿中VIのみかけの消失半減期は約2.5時間であった（外国人データ）。
- 健康成人6例に¹⁴C-VI 200µgを単回経口投与した時の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約70及び30%であった（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能低下者

- 重度の腎機能低下者（CLcr：30mL/分未満）及び健康成人各9例にFF・VI 200・25µgを1日1回7日間吸入投与した時の血漿中のFFのCmax及びAUC₀₋₂₄は健康成人と比べてそれぞれ4及び9%低下し、VIのCmax及びAUC₀₋₂₄はそれぞれ8及び56%増加した（外国人データ）。

- 重度の腎機能低下者（CLcr：30mL/分未満）及び健康成人各9例にUMEC・VI 125・25µgを単回吸入投与した時のUMECのCmax及びAUC₀₋₂₄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、VIのCmax及びAUC₀₋₁の平均値はそれぞれ3及び21%増加した²⁾（外国人データ）。

16.6.2 肝機能低下者

- 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FF・VI 200・25µg、重度の肝機能低下者（Child-Pughスコア：C）8例にFF・VI 100・12.5µgを1日1回7日間吸入投与した時のFF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FF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FF・VI 200・25µg、重度の肝機能低下者（Child-Pughスコア：C）にFF・VI 100・12.5µgを7日間投与した時のVIのCmax及びAUCは健康成人と同様であった（外国人データ）。[9.3.1参照]
- 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UMEC・VI 125・25µgを単回吸入投与した時のUMECのCmax及びAUC₀₋₁の平均値は健康成人と比べてそれぞれ15及び6%低下し、VIのCmax及びAUC₀₋₁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UMEC・VIを投与する試験は実施されていない³⁾（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

健康成人18例にFF・VI 200・25µgとCYP3A4阻害薬であるケトコナゾール400mg（経口）を反復併用投与した時の薬物相互作用を検討した。その結果、併用投与時のFFのCmax及びAUC₀₋₂₄はそれぞれ33及び36%増加し、VIのCmax及びAUC₀₋₁はそれぞれ22及び65%増加した⁴⁾（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.2 その他の薬剤

健康成人16例にUMEC・VI 500・25µgとCYP3A4阻害作用及びP-gp阻害作用を有するペラパミル240mg（経口）を反復併用投与した時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Cmax及びAUC₀₋₁の平均値はそれぞれ11%低下及び37%増加し、VIのCmax及びAUC₀₋₂₄の平均値はそれぞれ5及び14%増加した⁵⁾（外国人データ）。

注) 本剤の承認された通常用量は、FF・UMEC・VI 100・62.5・25µg 1日1回吸入投与であり、気管支喘息における最大投与量はFF・UMEC・VI 200・62.5・25µg 1日1回吸入投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈気管支喘息〉

* 17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CAPTAIN試験）

CAPTAIN試験は、成人気管支喘息患者2436例（日本人患者229例を含む）を対象にFF・UMEC・VI 100・62.5・25µg及びFF・UMEC・VI 200・62.5・25µgを1日1回吸入投与した時の有効性及び安全性をFF・VI 100・25µg及びFF・VI 200・25µgの1日1回吸入投与と比較検討する最短24週～最長52週間（治療期間可変）の無作為化二重盲検並行群間比較試験である。被験者は、5週間の前観察期間（フルチカゾンプロピオン酸エステル・サロメテロール 250・50µgの1日2回の3週間吸入投与及びFF・VI 100・25µgの1日1回の2週間吸入投与）の後に無作為化された。

なお、本試験の対象は、Asthma Control Questionnaire-6（ACQ-6）スコア1.5点以上、FEV₁の予測値に対する割合が85%未満（スクリーニング時）であり、過去12ヵ月間に喘息の急性症状がみられ、中用量～高用量のICS・LABAで治療中の成人気管支喘息患者とした。COPDと診断されている患者は除外した。

投与24週後のトラフ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、投与4週後から改善がみられ、投与24週後には統計学的に有意な改善がみられた（110mL及び92mL、いずれもp<0.001）。

表1 投与24週後のトラフFEV₁のベースラインからの平均変化量（L）（ITT集団）

	FF・UMEC・VI 100・62.5・25 µg群	FF・VI 100・25 µg群	FF・UMEC・VI 200・62.5・25 µg群	FF・VI 200・25 µg群
ベースライン	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	2.210± 0.7396 (390)	2.050± 0.6835 (381)	2.157± 0.7423 (391)	2.075± 0.7392 (385)
変化量	0.130± 0.3701 (390)	0.024± 0.2972 (379)	0.171± 0.3195 (391)	0.079± 0.2985 (385)
FF・VI 100・25µg群との差 ^{注1)} [95%信頼区間] p値	0.110 [0.066, 0.153] p<0.001			
FF・VI 200・25µg群との差 ^{注2)} [95%信頼区間] p値			0.092 [0.049, 0.135] p<0.001	

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

副作用発現頻度は、FF・UMEC・VI 100・62.5・25 μ g群で7.1% (29/406例)、FF・UMEC・VI 200・62.5・25 μ g群で4.7% (19/408例)であった。主な副作用は、FF・UMEC・VI 100・62.5・25 μ g群では発声障害1.0% (4/406例)、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% (各2/406例)であった。FF・UMEC・VI 200・62.5・25 μ g群では、発声障害0.7% (3/408例)及び胸部不快感0.5% (2/408例)であった。

***17.1.2 国内第Ⅲ相試験 (207236試験)**

207236試験は、日本人気管支喘息患者111例を対象に、FF・UMEC・VI 100・62.5・25 μ g及びFF・UMEC・VI 200・62.5・25 μ gの1日1回吸入投与を52週間行った時の長期安全性を評価する非盲検試験であった。副作用発現頻度は、14.4% (16/111例)であった。主な副作用は、味覚異常6.3% (7/111例)及び発声障害3.6% (4/111例)であった。投与52週後のトラフFEV₁のベースラインからの改善は下表のとおりであった。

表2 投与52週後のトラフFEV₁のベースラインからの平均変化量 (L) (ITT集団)

ベースライン	2.335±0.7115 (111)
投与52週後	2.529±0.7413 (105)
変化量	0.165±0.2941 (105)

平均値±標準偏差 (例数)

<慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎・肺気腫)>

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験 (IMPACT試験)

慢性閉塞性肺疾患患者10355例 (日本人患者378例を含む)を対象に実施した二重盲検比較試験において、FF・UMEC・VIを1日1回52週間投与した時の中等度^{注1)}又は重度^{注2)}の慢性閉塞性肺疾患の年間増悪発現率は下表のとおりであった⁹⁾。

なお、本試験の対象は、COPD Assessment Test (CAT) スコアが10点以上、気流閉塞 (FEV₁/FVC比: 0.70未満、FEV₁: 予測値の80%未満)がみられ、過去12ヵ月間に中等度又は重度の増悪歴のある慢性閉塞性肺疾患患者とした。喘息と診断されている患者は除外したが、既往歴のある患者は組み入れ可能とした。

注) 中等度の増悪: 全身性ステロイド薬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

表3 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)	0.91 (4145)	1.07 (4133)	1.21 (2069)
[95%信頼区間]	[0.87, 0.95]	[1.02, 1.12]	[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

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⁷⁾。

日本人 (378例)における中等度又は重度の慢性閉塞性肺疾患の増悪発現のリスク (年間発現率) は下表のとおりであった。

表4 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

	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
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) 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

副作用発現頻度は、本剤投与群で11.7% (485/4151例)であった。主な副作用は、口腔カンジダ症2.4% (101/4151例)、肺炎1.1% (45/4151例)、発声障害0.6% (26/4151例)であった。

17.3 その他

17.3.1 心電図に対する影響

- 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]
- 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⁸⁾ (外国人データ)。[10.2, 13.1参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

FFは合成コルチコステロイドの一種であり、炎症性サイトカイン産生の抑制、抗炎症蛋白発現の促進、上皮細胞の保護及び好酸球浸潤の抑制等の作用を介して抗炎症作用を示す⁹⁾。

UMECは長時間作用性の選択的ムスカリン受容体拮抗薬であり、気管支平滑筋に存在するムスカリン受容体へのアセチルコリンの結合を競合的に阻害することにより気管支平滑筋収縮を抑制する。

VIは長時間作用性吸入 β_2 刺激剤であり、アデニル酸シクラーゼを活性化し細胞内の環状アデノシン一リン酸を増加させることで、気管支平滑筋を弛緩させる。

18.2 抗炎症作用

ヒト末梢血単核球を用いた*in vitro*併用試験において、VIはFFのTNF- α 誘発IL-8放出抑制作用を増強した。

FFはラットの卵白アルブミン誘発肺好酸球増加症モデル等の複数のアレルギー疾患モデルにおける症状を抑制した⁹⁾。

18.3 UMECのムスカリン受容体への作用

UMECは*in vitro*ですべてのムスカリン受容体サブタイプ (M1~M5受容体) に対して高い親和性を示し、UMECのM3受容体に対する拮抗作用は緩徐な回復性を示した。

18.4 気管支収縮に対する作用

UMECはモルモットへの単回気管内投与により、アセチルコリン誘発気管支収縮に対して長時間持続性の抑制作用を示した。

VIはモルモットへの単回噴霧投与によりヒスタミン誘発気管支収縮を持続的に抑制した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

〈フルチカゾンフランカルボン酸エステル〉

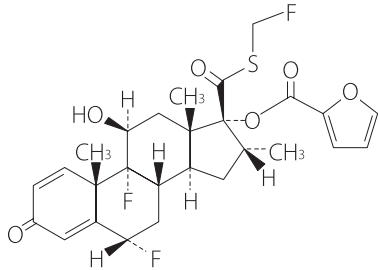
一般的名称：フルチカゾンフランカルボン酸エステル (Fluticasone Furoate)

化学名：6 α ,9-Difluoro-17 β -[(fluoromethylsulfanyl)carbonyl]-11 β -hydroxy-16 α -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 α -yl furan-2-carboxylate

分子式：C₂₇H₃₉F₃O₆S

分子量：538.58

化学構造式：



性状：白色の粉末である。

〈ウメクリジニウム臭化物〉

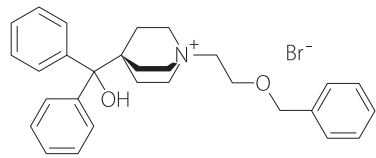
一般的名称：ウメクリジニウム臭化物 (Umeclidinium Bromide)

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

分子式：C₂₉H₃₄BrNO₂

分子量：508.49

化学構造式：



性状：白色の粉末である。

〈ビランテロールトリフェニル酢酸塩〉

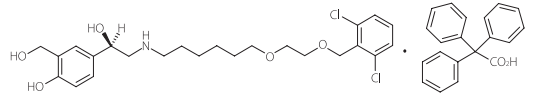
一般的名称：ビランテロールトリフェニル酢酸塩 (Vilanterol Trifenatate)

化学名：4-[(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-Dichlorobenzoyloxy)ethoxy]hexyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol mono(2,2,2-triphenylacetate)

分子式：C₂₄H₃₃Cl₂NO₅ · C₂₀H₁₆O₂

分子量：774.77

化学構造式：



性状：白色の粉末である。

21. 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。

* 22. 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

23. 主要文献

- 1) Nakahara N, et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2013 ; 51 (8) : 660-671
- 2) Mehta R, et al. : Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2015 ; 10 : 15-23
- 3) Mehta R, et al. : Clin Ther. 2014 ; 36 (7) : 1016-1027
- 4) Kempford R, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2013 ; 75 (6) : 1478-1487
- 5) Mehta R, et al. : Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2013 ; 8 : 159-167
- 6) Lipson DA, et al. : N Engl J Med. 2018 ; 378 : 1671-1680
- 7) Dmitrienko A, et al. : Biometrical J. 2008 ; 50 (5) : 667-677
- 8) Kelleher D, et al. : Pulm Pharmacol Ther. 2014 ; 29 (1) : 49-57
- 9) McCormack PL, et al. : Drugs. 2007 ; 67 : 1905-1915

24. 文献請求先及び問い合わせ先

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

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)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都港区赤坂1-8-1

<http://jp.gsk.com>