

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)

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

TRELEGY ELLIPTA



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インヘラー

貯 法：室温保存

使用期限：包装に表示

注 意：「取扱い上の注意」の項参照

	14吸入用	30吸入用
承認番号	23100AMX00294	23100AMX00295
薬価収載	2019年5月	
販売開始	2019年5月	
国際誕生	2017年9月	

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 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。]
- (3) 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。]
- (4) 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。]

【組成・性状】

	テリルジー100エリプタ		
	14吸入用、30吸入用		
	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
1 プリスター中の量	100 μ g	74.2 μ g (ウメクリジニウムとして62.5 μ g)	40 μ g (ピランテロールとして25 μ g)
添加物	乳糖水和物 ¹⁾ 、ステアリン酸マグネシウム		
性状	本品は定量式吸入粉末剤で、プリスターの内容物は白色の粉末である。		

注) 夾雑物として乳蛋白を含む

【効能・効果】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)**効能・効果に関連する使用上の注意**

- (1) 本剤は慢性閉塞性肺疾患の症状の長期管理に用いること。
- (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。

【用法・用量】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及びピランテロールとして25 μ g)を1日1回吸入投与する。**用法・用量に関連する使用上の注意**

患者に対し、本剤の過度の使用により不整脈、心停止等の重篤な副作用が発現する危険性があることを理解させ、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。(「重要な基本的注意」、「過量投与」の項参照)

【使用上の注意】**1. 慎重投与**(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 結核性疾患又は感染症の患者[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) 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。]
- (3) 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。]
- (4) 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。]
- (5) 高血圧の患者[血圧を上昇させるおそれがある。]
- (6) 糖尿病の患者[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。血糖値をモニタリングするなど慎重に投与すること。]
- (7) 前立腺肥大のある患者[排尿障害が発現するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は気管支喘息治療を目的とした薬剤ではないため、気管支喘息治療の目的には使用しないこと。なお、気管支喘息を合併した慢性閉塞性肺疾患患者に本剤を適用する場合には、気管支喘息の管理が十分行われるよう注意すること。
- (2) 本剤の投与期間中に発現する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。
- (3) 用法・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。
- (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。
- (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。
- (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。

- (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。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (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・用量を超過して投与しないよう注意すること。〔「過量投与」の項参照〕

3. 相互作用

フルチカゾンフランカルボン酸エステル及びピ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。ウメクリジニウム臭化物は、主としてCYP2D6で代謝される。

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	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/ピ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ピ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ピランテロールの血中濃度が上昇する可能性がある。〔「薬物動態」の項参照〕
β遮断薬	ピランテロールの作用が减弱するおそれがある。	β受容体においてピ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	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。〔「薬物動態」の項参照〕

4. 副作用

第Ⅲ相国際共同試験(投与期間：52週)において、本剤が投与された総症例4151例中485例(11.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、口腔カンジダ症101例(2.4%)、肺炎45例(1.1%)、発声障害26例(0.6%)であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- アナフィラキシー反応：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(頻度不明[※])ので、観察を十分に行い、異常が認め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。
- 肺炎(1.1%)：肺炎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、適切な処置を行うこと。
- 心房細動(0.1%)：心房細動が発現することがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明 [※]
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、気管支炎、尿路感染	鼻咽頭炎

	1%以上	1%未満	頻度不明 [※]
精神神経系		頭痛	
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	

発現頻度は、承認時の主要な臨床試験の結果に基づき算出した。

注) 頻度算出の対象試験以外で認められた副作用は頻度不明とした。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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、ピ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。〕
- 授乳中の婦人に対しては、患者に対する本剤の重要性を考慮した上で授乳の中止あるいは本剤の投与を中止すること。〔他のβ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ピ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)。〕

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

7. 過量投与

徴候・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/ピランテロール 800/100μg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/ピランテロールトリフェニル酢酸塩 500/100μg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。〔「薬物動態」の項参照〕

処置：本剤の過量投与時の特異的な解毒剤はない。対症療法を行うとともに、必要に応じて患者をモニターすること。

8. 適用上の注意

- 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)。医療従事者は、患者に正しい使用方法を十分に説明すること。
- 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嘔声の予防のため)。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。

【薬物動態】

1. FF/UMEC/VI投与時の血中濃度

- 健康成人
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) 400/250/100μg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(外国人データ)。

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

(2) 慢性閉塞性肺疾患患者

日本人及び外国人の慢性閉塞性肺疾患患者にFF/UMEC/VI 100/62.5/25 μ gを反復吸入投与したときの曝露量の推定値(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ときの血漿中の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-t} (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)

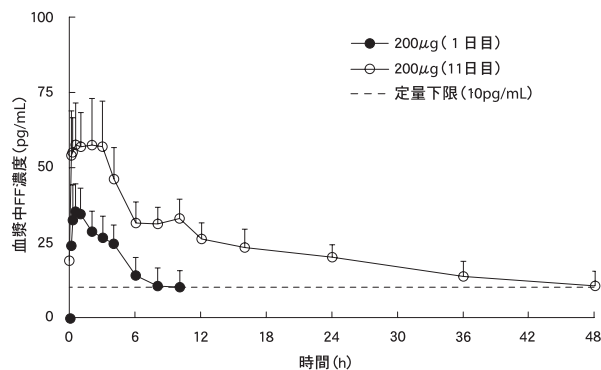
幾何平均値 (95%信頼区間)

AUC_{0-t}: 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

健康成人

日本人健康成人男性12例にFF 200 μ g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)したとき^{注1)}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(C_{max})に達した。血漿中FFの曝露量(AUC及びC_{max})は200~800 μ g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⁾。



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

日本人健康成人男性にFF単剤の200 μ gを単回及び1日1回7日間吸入投与したときの血漿中FFの薬物動態パラメータ

投与日	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (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)

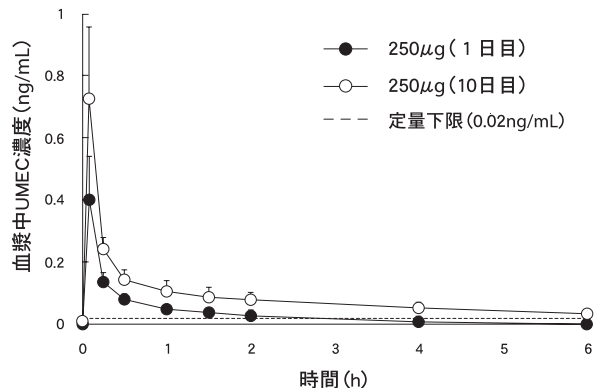
幾何平均値 (95%信頼区間)、12例

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})

日本人健康成人男性12例にUMEC 250 μ g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)したとき^{注1)}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C_{max}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。



日本人健康成人男性にUMEC単剤の250 μ gを単回(1日目)及び1日1回7日間(4~10日目)吸入投与したときの血漿中UMEC濃度推移(平均値+標準偏差、1日目:12例、10日目:11例)

日本人健康成人男性にUMEC単剤の250 μ g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)

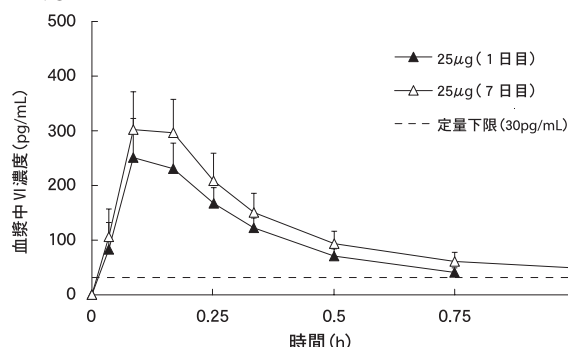
幾何平均値 (95%信頼区間)、12例(*11例、**10例)

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 (AUC_{0-t})

日本人健康成人男性12例にVI 25 μ g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)したとき^{注1)}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C_{max}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⁾。



日本人健康成人男性にVI単剤の25 μ gを1日1回7日間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)

日本人健康成人男性にVI単剤の25 μ gを1日1回7日間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·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

3. 絶対的バイオアベイラビリティ

- 健康成人16例にFF/VI 800/100 μ gを吸入投与したとき^{注1)}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)。
- 健康成人9例にUMEC 1000 μ gを吸入したとき^{注1)}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)。

4. 分布

- FF及びVIの*in vitro*でのヒト血漿蛋白結合率は、それぞれ99%超及び93.9%と高く、UMECの*in vitro*でのヒト血漿蛋白結合率は88.9%であった。また、FF、UMEC及びVIの血球結合は低かった。
- 健康成人16例にFF 250 μ g及びVI 55 μ gを静脈内投与したとき^{注1)}の定常状態における分布容積の幾何平均値はそれぞれ661及び165Lと大きかった(外国人データ)。
- 健康成人6例にUMEC 65 μ gを静脈内投与したとき^{注1)}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)。

5. 代謝

- (1) *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。
- (2) 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。

6. 排泄

- (1) 日本人健康成人16例にFF/M 800/50 μ gを単回吸入投与したとき^{注1)}の血漿中FFのみかけの消失半減期は約27時間であった。外国人健康成人16例にFF/M 800/100 μ gを単回吸入投与したとき^{注1)}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。外国人健康成人5例に¹⁴C-FF 2mgを単回経口投与した際^{注1)}に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。外国人健康成人6例に¹⁴C-VI 200 μ gを単回経口投与した際^{注1)}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約70及び30%であった。
- (2) 健康成人6例に¹⁴C-UMEC 65 μ gを単回静脈内投与した際^{注1)}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各々約22及び58%であった(外国人データ)。

7. 薬物相互作用

- (1) FF 800 μ gとVI 100 μ gを併用吸入投与した際^{注1)}に臨床的な薬物相互作用は確認されていない。
- (2) UMEC 125 μ gとVI 25 μ gを併用吸入投与した際^{注1)}の薬物動態に薬物相互作用は認められていない。
- (3) 健康成人18例にFF/M 200/25 μ g^{注1)}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ときの薬物相互作用を検討した。その結果、併用投与時のFFのAUC₀₋₂₄及びC_{max}はそれぞれ36及び33%増加し、VIのAUC₀₋₁及びC_{max}はそれぞれ65及び22%増加した(外国人データ)²⁾。
- (4) 健康成人16例にUMEC/M 500/25 μ g^{注1)}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AUC₀₋₁の平均値はそれぞれ11%低下及び37%増加し、VIのC_{max}及びAUC₀₋₂の平均値はそれぞれ5及び14%増加した(外国人データ)³⁾。

8. 特別な母集団

- (1) 腎機能低下者
 重度の腎機能低下者(C_{Lcr}: 30mL/分未満) 9例にFF/M 200/25 μ gを1日1回7日間吸入投与したとき^{注1)}の血漿中のFFのC_{max}及びAUC₀₋₂₄はそれぞれ4及び9%低下し、VIのC_{max}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(C_{Lcr}: 30mL/分未満) 9例にUMEC/M 125/25 μ gを単回吸入投与したときのUMEC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、VIのC_{max}及びAUC₀₋₁の平均値はそれぞれ3及び21%増加した(外国人データ)⁴⁾。
- (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)各9例にFF/M 200/25 μ g、重度の肝機能低下者(Child-Pughスコア:C) 8例にFF/M 100/12.5 μ gを1日1回7日間吸入投与したとき^{注1)}のFFのAUC₀₋₂₄は健康成人に比べて最大約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/M 200/25 μ g、重度の肝機能低下者(Child-Pughスコア:C)にFF/M 100/12.5 μ gを7日間投与したときのVIのC_{max}及びAUCは健康成人と同様であった(外国人データ)。
 中等度の肝機能低下者(Child-Pughスコア:B) 9例にUMEC/M 125/25 μ gを単回吸入投与したとき^{注1)}のUMECのC_{max}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C_{max}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/Mを投与する試験は実施されていない(外国人データ)⁵⁾。

9. 心電図に対する影響

- (1) 健康成人73例にFF/M 200/25 μ g又はFF/M 800/100 μ gを1日1回7日間、反復吸入投与したとき^{注1)}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)は、FF/M 200/25 μ g群の投与後30分で4.5(6.9)msec、FF/M 800/100 μ g群の投与後30分で9.6(12.0)msecであった(外国人データ)。
- (2) 健康成人103例にUMEC/M 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とき^{注1)}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、それぞれUMEC/M 125/25 μ g投与後10分で4.3(6.4)

msec、UMEC/M 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(外国人データ)⁶⁾。

注) 本剤の承認用量はFF/UMEC/M 100/62.5/25 μ g 1日1回吸入投与である。

【臨床成績】

第III相国際共同臨床試験(日本人を含む)

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/Mを1日1回52週間投与した時の中等度^{注1)}又は重度^{注1)}の慢性閉塞性肺疾患の増悪発現のリスク(年間増悪発現率)は下表のとおりであった⁷⁾。

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

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/M 100/62.5/25 μ g群	FF/M 100/25 μ g群	UMEC/M 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)	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/M群又はUMEC/M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⁸⁾

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。

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/M 100/62.5/25 μ g群	FF/M 100/25 μ g群	UMEC/M 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)	0.90 (149)	1.07 (149)	1.42 (80)
[95%信頼区間]	[0.71, 1.15]	[0.83, 1.37]	[1.04, 1.92]
FF/M群又はUMEC/M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

【薬効薬理】

FFは合成コルチコステロイドの一種である。FFは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、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アレルギー疾患モデルにおける症状を抑制する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、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す。UMECは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。*In vitro*でUMECのM3受容体に対する作用は緩徐な回復性を示し、UMECの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は長時間作用性吸入β₂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リン酸を増加させることで、気管支平滑筋を弛緩させる。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。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。

【有効成分に関する理化学的知見】

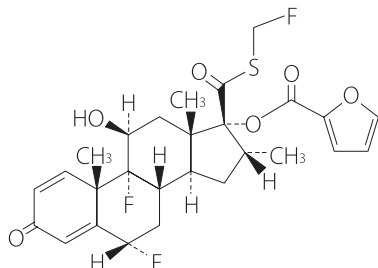
一般名：フルチカゾンフランカルボン酸エステル
(Fluticasone Furoate)

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

分子式：C₂₇H₂₉F₃O₆S

分子量：538.58

構造式：



性 状：白色の粉末である。

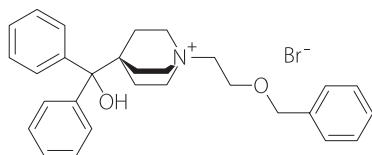
一般名：ウメクリジニウム臭化物
(Umeclidinium Bromide)

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

構造式：



性 状：白色の粉末である。

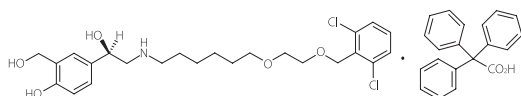
一般名：ビランテロールトリフェニル酢酸塩
(Vilanterol Trifenatate)

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

分子式：C₂₄H₃₃Cl₂NO₅ · C₂₀H₁₆O₂

分子量：774.77

構造式：



性 状：白色の粉末である。

【取扱い上の注意】

薬剤交付時

- (1) 患者に使用説明書を渡し、使用方法を指導すること。
- (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。

【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。

【包 装】

テリルジー100エリプタ14吸入用× 1

テリルジー100エリプタ30吸入用× 1

【主要文献】

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

【資料請求先】

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)

製造販売元（輸入）
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>