

## 審議結果報告書

平成 27 年 8 月 13 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] スピオルトレスピマット28 吸入、同レスピマット60 吸入  
[一 般 名] チオトロピウム臭化物水和物／オロダテロール塩酸塩  
[申 請 者 名] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社  
[申請年月日] 平成 26 年 10 月 17 日

### [審 議 結 果]

平成 27 年 8 月 3 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 8 年、原体（オロダテロール塩酸塩）は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。  
この訂正による審査結果の変更はない。

### 記

頁	行	訂正後	訂正前
64	表 45	本剤 2.5/5 $\mu$ g 群における 虚血性心疾患の発現率 21 (2.0)	本剤 2.5/5 $\mu$ g 群における 虚血性心疾患の発現率 21 (0.2)

(下線部変更)

## 審査報告書

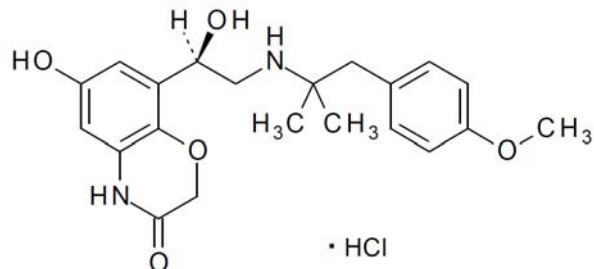
平成 27 年 7 月 23 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

[販 売 名]	スピオルトレスピマット 28 吸入、同レスピマット 60 吸入
[一 般 名]	チオトロピウム臭化物水和物／オロダテロール塩酸塩
[申 請 者 名]	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 10 月 17 日
[剤形・含量]	1 噴霧中にチオトロピウム臭化物水和物 3.124 $\mu\text{g}$ (チオトロピウムとして 2.5 $\mu\text{g}$ ) 及びオロダテロール塩酸塩 2.736 $\mu\text{g}$ (オロダテロールとして 2.5 $\mu\text{g}$ ) を含有する吸入用液剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品、(2) 新医療用配合剤
[化 学 構 造]	オロダテロール塩酸塩



分子式： $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{HCl}$

分子量：422.90

化学名：

(日本名) 6-ヒドロキシ-8-((1*R*)-1-ヒドロキシ-2-{[2-(4-メトキシフェニル)-1,1-ジメチルエチル]アミノ}エチル)-2*H*-1,4-ベンゾオキサジン-3(4*H*)-オン 一塩酸塩

(英 名) 6-Hydroxy-8-((1*R*)-1-hydroxy-2-{[2-(4-methoxyphenyl)-1,1-dimethylethyl]amino}ethyl)-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-one monohydrochloride

[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

## 審査結果

平成 27 年 7 月 23 日

[販 売 名] スピオルトレスピマット 28 吸入、同レスピマット 60 吸入  
[一 般 名] チオトロピウム臭化物水和物／オロダテロール塩酸塩  
[申 請 者 名] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社  
[申請年月日] 平成 26 年 10 月 17 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の慢性閉塞性肺疾患（COPD）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、長期投与例や高齢者における安全性、心血管系有害事象の発現状況等については、製造販売後調査において更に検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解（長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入  $\beta_2$  刺激剤の併用が必要な場合）  
[用法・用量] 通常、成人には 1 回 2 吸入（チオトロピウムとして 5  $\mu\text{g}$  及びオロダテロールとして 5  $\mu\text{g}$ ）を 1 日 1 回吸入投与する。  
[承 認 条 件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

平成 27 年 6 月 18 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	スピオルトレスピマット 28 吸入、同レスピマット 60 吸入
[一 般 名]	チオトロピウム臭化物水和物／オロダテロール塩酸塩
[申 請 者 名]	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 10 月 17 日
[剤形・含量]	1 噴霧中にチオトロピウム臭化物水和物 3.124 µg (チオトロピウムとして 2.5 µg) 及びオロダテロール塩酸塩 2.736 µg (オロダテロールとして 2.5 µg) を含有する吸入用液剤
[申請時効能・効果]	COPD (慢性閉塞性肺疾患：慢性気管支炎、肺気腫) の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解
[申請時用法・用量]	通常、成人には 1 回 2 吸入 (チオトロピウムとして 5 µg 及びオロダテロールとして 5 µg) を 1 日 1 回吸入投与する。

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

「スピオルトレスピマット 28 吸入、同レスピマット 60 吸入」（以下、「本剤」）は、ドイツ・ベーリンガーインゲルハイム社で開発された、長時間作用性抗コリン薬（以下、「LAMA」）であるチオトロピウム臭化物水和物（以下、「Tio」）及び長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬（以下、「LABA」）であるオロダテロール塩酸塩（以下、「Olo」）を有効成分とした専用吸入器（レスピマット）と組み合わせた吸入用液剤であり、慢性閉塞性肺疾患（以下、「COPD」）に対する開発が行われた。

本邦において、Tio については、専用吸入器（ハンディヘラー）を使用する吸入粉末剤「スピリーバ吸入用カプセル 18 µg」が 2004 年 10 月に、専用吸入器（レスピマット）と組み合わせた吸入液剤「スピリーバ 2.5 µg レスピマット 60 吸入」が 2010 年 1 月に、COPD に係る効能・効果で承認されている。Olo については、本邦では未承認であるが、専用吸入器（レスピマット）と組み合わせた吸入液剤が、2015 年 5 月現在、COPD に係る効能・効果で、米国等 40 カ国以上で承認されている。

COPD はタバコ煙を主とする有害物質を長期に暴露することで生じる肺の炎症性疾患であり、進行性の気流閉塞を呈し、臨床的には労作時の息切れと慢性の咳、痰を特徴とする。安定期の COPD の薬物治療の中心は気管支拡張薬であり、短時間作用性  $\beta_2$  刺激薬（以下、「SABA」）、LABA、LAMA が患者の重症度に応じて段階的に用いられている。中等症以上の COPD 患者に対する治療として、LABA 又は LAMA の定期的な使用が推奨され、単剤で治療効果が不十分な場合又は症状がより重症な場合には、2 種類以上の気管支拡張薬の併用が可能とされている（日本呼吸器学会、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 4 版 2013、以下「JRS ガイドライン」、Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2011、以下「GOLD ガイドライン 2011」）。

作用機序の異なる LAMA 及び LABA の吸入剤の併用投与は臨床現場において汎用されているが、LAMA 及び LABA の吸入配合剤は、1 つの吸入器での投与を可能とし、また、1 日 1 回投与製剤とするこ

とにより、服薬アドヒアランスや患者の利便性の向上に寄与すると考えられている。本邦では、LAMA 及び LABA の吸入配合剤として、グリコピロニウム臭化物／インダカテロールマレイン酸塩、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が COPD に係る効能・効果で承認されており、本剤は、新規の LAMA 及び LABA の配合剤として、COPD 治療の選択肢を増やすことを目的に開発された。

海外において、本剤は、COPD に係る効能・効果で米国及び欧州で 2015 年 5 月に承認されている。

本邦において、COPD に対する本剤の臨床開発は 2008 年 1 月から開始され、今般、日本を含む国際共同臨床試験等の成績に基づき製造販売承認申請が行われた。

## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

#### (1) 原薬

##### 1) 特性

原薬チオトロピウム臭化物水和物は、「スピリーバ 2.5 µg レスピマット 60 吸入」に使用されている原薬と同一であり、今回、チオトロピウム臭化物水和物に係る新たな資料は提出されていない。以下は、原薬オロダテロール塩酸塩について記載する。

原薬オロダテロール塩酸塩は白色の粉末であり、性状、融点、吸湿性、旋光度、解離定数、分配係数、結晶多形、溶解性、示差走査熱量測定 (DSC)、熱質量測定 (TG) 及び粉末 X 線回折について検討されている。原薬には、2 つの結晶形 (■、■) が認められているが、実生産における製造方法では ■ のみが生成することが確認されている。

原薬の化学構造は、核磁気共鳴スペクトル ( $^1\text{H}$ -、 $^{13}\text{C}$ -NMR)、質量スペクトル (ESI-CID)、赤外吸収スペクトル (以下、<IR>)、紫外可視吸収スペクトル (UV)、元素分析及び X 線単結晶構造解析により確認されている。原薬は 1 つの不斉炭素を有し、R 体として合成される。

##### 2) 製造方法

原薬は ■ 及び ■ を出発物質として合成される。

重要工程として、■ 及び ■ の各合成工程、並びに ■ 工程が設定されている。また、重要中間体として、■、■、■ 及び ■ が管理されている。

##### 3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (定性反応、IR、高速液体クロマトグラフィー <以下、HPLC>)、純度試験 (溶状、重金属、類縁物質 <HPLC>、残留溶媒 <ガスクロマトグラフィー [以下、GC] >、■ 及び ■)、水分、強熱残分、定量法 (HPLC)、融点が設定されている。

##### 4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	ポリエチレン製二重袋 ＋ファイバードラム	48 ヲ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		12 ヲ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレン製袋に入れ、これをファイバードラムで室温保存するとき、      ヵ月と設定された。なお、長期保存試験は      ヵ月まで継続予定である。

## (2) 製劑

### 1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 噴霧で放出される液量中に原薬チオトロピウム臭化物水和物 3.12 µg（チオトロピウムとして 2.5 µg に相当）、及び原薬オロダテロール塩酸塩 2.74 µg（オロダテロールとして 2.5 µg に相当）を含む吸入液が充填されたカートリッジと、定量噴霧式吸入用デバイス（レスピマット）から構成され、使用開始時にカートリッジをデバイスに挿入する。製剤の処方は、XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXを基本に、オロダテロール塩酸塩をXXXXXXXXXXを調整することにより開発された。製剤には、ベンザルコニウム塩化物液、エデト酸ナトリウム水和物、1 mol/L 塩酸及び精製水が添加剤として含まれる。なお、28 吸入用製剤と 60 吸入用製剤の違いは、XXXXXXXXXXであり、XXXXXXXXXX。

本剤噴霧時には、一定量の吸入液がデバイスにより計量され、ノズルにある 2 つの微細な噴霧口から噴射される。ノズルから噴射された 2 つの吸入液が互いに衝突することにより形成された霧状のエアロゾルが、患者により吸入される。なお、レスピマットは既承認品目である「スピリーバ 2.5 µg レスピマット 60 吸入」においても使用されている。

## 2) 製造方法

製剤は溶液の調製、充填及び包装からなる工程により製造される。なお、溶液の調製及び充填工程が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

### 3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（HPLC）、pH、純度試験（溶状、類縁物質＜HPLC＞、液体クロマトグラフィー質量分析法＜LC/MS＞）、XXXXXXXXXX（HPLC）、XXXXXXXXXX、定量法（HPLC）、微生物限度、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX（HPLC）、XXXXXXXXXXが設定されている。

#### 4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表2のとおりである。

表2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	製容器 ( ) +	36 ヶ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		6 ヶ月

以上より、製剤の有効期間は、製容器 ( )、及び から成るカートリッジで包装し、室温保存するとき、36 ヶ月と設定された。

### <審査の概略>

機構は、提出された資料より原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

## 3. 非臨床に関する資料

### (i) 薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

チオトロピウム臭化物水和物（以下、「Tio」）の薬理試験成績については、「スピリーバ吸入用カプセル 18 µg」の承認審査時に評価済みであり（平成 16 年 8 月 3 日付け「スピリーバ吸入用カプセル 18 µg」審査報告書参照）、本申請に際しては、効力を裏付ける試験として、オロダテロール塩酸塩（以下、「Olo」）の  $\beta_2$  受容体に対する親和性、機能活性及び選択性を検討した *in vitro* 試験成績、Olo 及び Tio/Olo の気道収縮抑制作用を検討した *in vivo* 試験成績が提出された。副次的薬理試験として、Olo の各種受容体及びトランスポーターに対する作用を検討した試験成績、安全性薬理試験として、Olo の中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響、Tio/Olo の心血管系に対する影響を検討した試験成績が提出された。

特に記載がない場合、Tio、Olo 及びホルモテロールの投与量及び濃度は遊離塩基換算量で示す。

### (1) 効力を裏付ける試験

#### 1) Olo の受容体結合及び受容体刺激作用 (4.2.1.1-11)

ヒト  $\beta_1$ 、 $\beta_2$  又は  $\beta_3$  受容体を発現させたチャイニーズハムスター卵巣細胞（以下、「CHO 細胞」）の膜標品を用いて、 $\beta$  受容体に対する Olo、ホルモテロール及びイソプレナリンの結合親和性（以下、「pKi」）が検討された。Olo は  $\beta_2$  受容体に対して高い親和性を示し、 $\beta_1$ 、 $\beta_2$  及び  $\beta_3$  受容体に対する Olo の pKi（平均値）はそれぞれ 7.33、9.14 及び 5.26 であり、ホルモテロールにおいてはそれぞれ 6.07、8.29 及び 5.58、イソプレナリンにおいてはそれぞれ 6.49、6.54 及び 5.57 であった。また、アデニル酸シクラーゼによる細胞内アデノシン 3',5'環状一リン酸塩（以下、「cAMP」）産生量を指標として、Olo、ホルモテロール及びイソプレナリンの  $\beta$  受容体刺激作用が検討された。 $\beta_1$ 、 $\beta_2$  及び  $\beta_3$  受容体刺激作用の 50%有効濃度の逆対数値（以下、「pEC<sub>50</sub>」）（平均値）は、Olo でそれぞれ 7.55、9.93 及び 6.57、ホルモテロールでそれぞれ 7.83、9.73 及び 7.60、イソプレナリンでそれぞれ 9.27、8.58 及び 7.86 であった。

#### 2) Olo 代謝物の受容体結合及び受容体刺激作用 (4.2.1.1-9、10)

ヒト  $\beta_1$  又は  $\beta_2$  受容体を発現させた CHO 細胞（膜標品又は細胞）を用いて、Olo の代謝物である CD 992、SOM 1522、CD 11249、CD 10915（いずれも 0.001 pmol/L～100 µmol/L）又は CD 12656（1 pmol/L～100 µmol/L）（「(ii) 薬物動態試験成績の概要」の項参照）のヒト  $\beta_1$ 、 $\beta_2$  受容体に対する pKi 及び  $\beta$  受

容体刺激作用が検討された。CD 992、SOM 1522、CD 11249、CD 10915 及び CD 12656 の  $\beta_2$  受容体に対する  $pK_i$  (平均値) はそれぞれ 7.16、9.37、6.36、5.91 及び 7.8 であり、 $\beta_2$  受容体に対する  $pEC_{50}$  (平均値) はそれぞれ 6.91、9.03、6.55、6.29 及び 7.9 であった。CD 992、SOM 1522、CD 11249、CD 10915 及び CD 12656 の  $\beta_1$  受容体に対する  $pK_i$  はそれぞれ 5 未満、7.65、5 未満、5 未満及び 5.9 であり、 $\beta_1$  受容体に対する  $pEC_{50}$  はそれぞれ 5 未満、7.34、5 未満、5 未満及び 6.6 であった。

以上より、Olo の代謝物のうち SOM 1522 は未変化体と同様に  $\beta_2$  受容体に対する薬理作用を有することが示唆されたが、慢性閉塞性肺疾患（以下、「COPD」）患者に Olo 40  $\mu\text{g}$  を単回吸入投与した 1222.3 試験<sup>1</sup>において、ほとんどの被験者の血漿中に SOM 1522 は検出されなかったことから、SOM 1522 が臨床使用下において薬理作用を発現する可能性は低いと考えられる旨を申請者は説明している。

### 3) *in vivo* 気道収縮抑制作用及び作用持続性

#### ① モルモットのアセチルコリン誘発気管支収縮に対する Olo の作用 (4.2.1.1-1、3、6)

麻酔下の雌雄モルモット（各群 6 例）にアセチルコリン（以下、「ACh」）8～12  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を 10 分間隔で反復静脈内投与し気管支収縮を誘発後、Olo 0.91、2.73 又は 9.14  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を単回吸入投与し呼吸流量を 60 分間測定することにより、ACh 誘発気管支収縮に対する Olo の作用が検討された。Olo 投与により、ACh 誘発気管支収縮は用量依存的に抑制され、Olo 0.91、2.73 及び 9.14  $\mu\text{g}/\text{kg}$  群における投与 10 分後の気管支収縮抑制率はそれぞれ 83、100 及び 100%であり、いずれの投与群においても収縮抑制作用は 60 分後まで持続した。

麻酔下の雌雄モルモット（各群 2 例）に ACh 8～12  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を 10 分間隔で反復静脈内投与し気管支収縮を誘発後、Olo 0.91 又は 2.73  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、ホルモテロール 0.09、0.26 又は 0.86  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を単回吸入投与し呼吸流量を 300 分間測定することにより、ACh 誘発気管支収縮に対する被験物質の作用が検討された。Olo 0.91 及び 2.73  $\mu\text{g}/\text{kg}$  群における投与 10 分後の ACh 誘発気管支収縮抑制率はそれぞれ 81 及び 100%であり、投与 300 分後の気管支収縮抑制率はそれぞれ 73 及び 100%であった。また、ホルモテロール 0.09、0.26 及び 0.86  $\mu\text{g}/\text{kg}$  群における投与 10 分後の気管支収縮抑制率はそれぞれ 13、77 及び 100%であり、投与 300 分後の気管支収縮抑制率はそれぞれ 0、0 及び 25%であった。

#### ② モルモットの ACh 誘発気管支収縮に対する Olo 代謝物の作用 (4.2.1.1-8)

麻酔下の雌雄モルモット（各群 2 例）に ACh 8～12  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を 10 分間隔で反復静脈内投与し気管支収縮を誘発後、ヒトにおいて認められた Olo の主要代謝物である CD 992（酢酸塩として 3、10 又は 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）を単回吸入投与し呼吸流量を 300 分間測定することにより、ACh 誘発気管支収縮に対する CD 992 の作用が検討された。3  $\mu\text{g}/\text{kg}$  群においては気管支収縮抑制作用は認められず、10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  及び 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  群においてはそれぞれ投与 50～60 及び 100～300 分後に最大収縮抑制作用が認められ、当該時点における収縮抑制率はそれぞれ 29 及び 46%であった。

#### ③ イヌの ACh 誘発気管支収縮に対する Olo の作用 (4.2.1.1-2、4)

麻酔下の雌雄イヌ（各群 4～6 例）に ACh 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を反復静脈内投与し気管支収縮を誘発後、Olo 1.3、2.7、5.5 若しくは 11.0  $\mu\text{g}$ 、又はホルモテロール 2.6、5.2 若しくは 10.4  $\mu\text{g}$  を単回吸入投与し呼吸流量を 180 分間測定することにより、ACh 誘発気管支収縮に対する被験物質の作用が検討された。Olo 群では、投与

<sup>1</sup> COPD 患者（36 例）を対象に、主試験では盲検下で Olo 2、5、10、20  $\mu\text{g}$  又はプラセボをクロスオーバー法により単回吸入投与し、継続試験では非盲検下で Olo 40  $\mu\text{g}$  を単回吸入投与した試験（5.3.5.1-1）。



10 又は 30 分後に最大気管支収縮抑制作用が認められ、当該時点における Olo 1.3、2.7、5.5 及び 11.0  $\mu\text{g}$  群の収縮抑制率はそれぞれ 36、54、62 及び 53%であり、投与 180 分後の収縮抑制率はそれぞれ 3、14、31 及び 20%であった。また、ホルモテロール群では、投与 5 又は 10 分後に最大気管支収縮抑制作用が認められ、当該時点におけるホルモテロール 2.6、5.2 及び 10.4  $\mu\text{g}$  群の収縮抑制率はそれぞれ 52、72 及び 53%であり、投与 180 分後の収縮抑制率はそれぞれ 16、23 及び 19%であった。

麻酔下の雌雄イヌ（各群 2～6 例）に ACh 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を反復静脈内投与し気管支収縮を誘発後、Olo 2.7 若しくは 5.5  $\mu\text{g}$ 、又はホルモテロール 5.2  $\mu\text{g}$  を単回吸入投与し呼吸流量を 24 時間測定することにより、ACh 誘発気管支収縮に対する被験物質の作用が検討された。Olo 2.7 及び 5.5  $\mu\text{g}$ 、並びにホルモテロール 5.2  $\mu\text{g}$  群における投与 30 分後の気管支収縮抑制率は、それぞれ 34、62 及び 52%であり、投与 6 時間後ではそれぞれ 16、37 及び 18%、投与 24 時間後ではそれぞれ 3、19 及び 1%であった。

#### ④ イヌの ACh 誘発気管支収縮に対する Tio 及び Olo 併用時の作用 (4.2.1.1-12、13)

麻酔下の雌雄イヌ（各群 4 例）に ACh 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を反復静脈内投与し気管支収縮を誘発後、Tio 0.8  $\mu\text{g}$  又は Olo 2.7  $\mu\text{g}$  を単剤又は併用吸入投与し呼吸流量を 180 分間測定することにより、ACh 誘発気管支収縮に対する被験物質の作用が検討された。Tio、Olo 各単剤投与群及び Tio/Olo 併用投与群それぞれにおける気管支収縮抑制率は、投与 10 分後で 17、60 及び 73%、投与 60 分後で 56、42 及び 72%、投与 120 分後で 51、23 及び 74%、投与 180 分後で 40、11 及び 75%であった。

麻酔下の雌雄イヌ（各群 3～4 例）に Tio 0.8  $\mu\text{g}$ 、Olo 2.7 又は 5.5  $\mu\text{g}$  を単剤又は併用吸入投与後、各測定時点の前に ACh 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を 15 分間隔で 2 回静脈内投与し、気管支収縮を誘発したときの呼吸流量を測定することにより、ACh 誘発気管支収縮に対する被験物質の作用が検討された。Tio/Olo 0.8/0  $\mu\text{g}$ 、0/2.7  $\mu\text{g}$ 、0.8/2.7  $\mu\text{g}$ 、0/5.5  $\mu\text{g}$ 、0.8/5.5  $\mu\text{g}$  群それぞれにおける気管支収縮抑制率は、投与 30 分後で 41、38、64、65 及び 79%、投与 6 時間後で 35、6、46、33 及び 82%、投与 12 時間後で 15、2、43、19 及び 59%、投与 24 時間後で 8、3、32、19 及び 33%であった。

#### ⑤ モルモットの ACh 誘発気管支収縮に対する Tio 及び Olo 併用時の作用 (4.2.1.1.14)

麻酔下の雌雄モルモット（各群 5～11 例）に Tio 0.08  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、Olo 0.27 又は 0.91  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を単剤又は併用吸入投与し、投与 24 時間後に ACh 2～20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を静脈内投与したときの呼吸流量を測定することにより、ACh 誘発気管支収縮に対する被験物質の作用が検討された。ACh 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  による気管支収縮率を 100%とした場合、ACh 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  により気管支収縮を誘発させたときの Tio/Olo 未投与群、0.08/0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、0/0.27  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、0/0.91  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、0.08/0.27  $\mu\text{g}/\text{kg}$  及び 0.08/0.91  $\mu\text{g}/\text{kg}$  群それぞれにおける投与 24 時間後の気管支収縮率は 43、49、34、11、9 及び 9%であった。

### (2) 副次的薬理試験

#### 1) 各種受容体への作用 (4.2.1.2-1、2)

75 種類の各種受容体及びトランスポーターに対する Olo 1  $\mu\text{mol}/\text{L}$  添加時の影響が *in vitro* で検討された。Olo は、 $\alpha_1$  受容体、 $\beta_1$  受容体、 $\beta_2$  受容体及び 5-HT<sub>2A</sub> 受容体のリガンド結合に対して阻害作用を示し、阻害率はそれぞれ 87、96、97 及び 59%であった。

$\alpha_1$  受容体及びセロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 受容体に対する Olo の作用をさらに検討するため、ウサギ胸部大動脈リング標本を用いて、フェニレフリン又はセロトニン誘発収縮に対する Olo の作用が検討された。 $\alpha_1$  受容体及び 5-HT<sub>2A</sub> 受容体に対する Olo の IC<sub>50</sub> は、それぞれ約 1  $\mu\text{mol}/\text{L}$  及び 10  $\mu\text{mol}/\text{L}$  以上であった。

申請者は、 $\alpha_1$  受容体及び 5-HT<sub>2A</sub> 受容体に対する Olo の IC<sub>50</sub> は、日本人 COPD 患者に Tio/Olo 配合剤（以下、「本剤」）5/5  $\mu\text{g}$  を 1 日 1 回 3 週間反復吸入投与した試験<sup>2</sup>における Olo の C<sub>max</sub>（12.6 pmol/L）の約 80,000 倍以上であり、臨床使用において、当該受容体阻害作用に起因する全身性の安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

### （3）安全性薬理試験

#### 1) 中枢神経系に対する Olo の影響（4.2.1.3-3）

雄性ラット（各群 4 例）に Olo 17.1、63.4 又は 483  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を単回吸入投与したときの一般症状及び行動、体温及び自発運動に対する影響が Irwin 変法により検討された。いずれの投与群においても、Olo 投与に伴う行動学的変化及び生理学的変化は認められなかった。

#### 2) 心血管系に対する影響

##### ① hERG チャネル及びモルモット乳頭筋の活動電位に対する影響（4.2.1.3-1）

hERG カリウムチャネルを発現させたヒト胚性腎細胞（以下、「HEK293 細胞」）を用いて、hERG 電流に対する Olo 0.1～30  $\mu\text{mol}/\text{L}$  の影響がホールセルパッチクランプ法により検討された。いずれの濃度においても、hERG 電流に対する影響は認められなかった。

モルモット乳頭筋を用いて、活動電位波形に対する Olo 0.1～10  $\mu\text{mol}/\text{L}$  の影響が検討された。Olo は 1  $\mu\text{mol}/\text{L}$  以上の濃度で、90%再分極時の活動電位持続時間を濃度依存的に減少させ、0.3  $\mu\text{mol}/\text{L}$  以上の濃度で、心筋収縮力を濃度依存的に増大させた。影響が認められた濃度は、日本人 COPD 患者に本剤 5/5  $\mu\text{g}$  を 1 日 1 回 3 週間反復吸入投与した試験における Olo の C<sub>max</sub>（12.6 pmol/L）のそれぞれ約 79,000 及び 24,000 倍であった。

##### ② *in vivo* 試験

##### Olo 単剤投与試験（4.2.1.3-4）

イヌ（雌雄各 2 例）に Olo 0.91、2.7 又は 9.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を単回吸入投与したときの心血管系に対する影響が検討された。Olo 2.7 及び 9.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  群において、投与前値と比較し、心拍数の増加（70 及び 78 bpm）、平均動脈血圧の低下（-21 及び -24 mmHg）及び QT 間隔の短縮（-27 及び -26 ms）が認められた。2.7  $\mu\text{g}/\text{kg}$  群における Olo の C<sub>0.083h</sub> は 181 pmol/L であり、日本人 COPD 患者に本剤 5/5  $\mu\text{g}$  を 1 日 1 回 3 週間反復吸入投与した試験における Olo の C<sub>max</sub>（12.6 pmol/L）の約 14 倍であった。

##### Tio/Olo 併用投与試験（4.2.1.3-7）

イヌ（雌雄各 2 例）に Tio/Olo 3.2/3.1、8.9/8.5 又は 26.6/26.2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を単回吸入投与したときの心血管系に対する影響が検討された。溶媒群と比較し、Tio/Olo 3.2/3.1、8.9/8.5 及び 26.6/26.2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  群における心拍数の増加はそれぞれ投与 90～120 分後、投与 30～600 分後及び投与 6～1440 分後に認められた。また、Tio/Olo 8.9/8.5 及び 26.6/26.2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  群において、心拍数の増加に伴い、平均動脈血圧の低下が認められたが、体温の低下及び ECG 波形の明らかな異常は認められなかった。3.2/3.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  群における Tio 及び Olo の C<sub>0.16h</sub> はそれぞれ 209 及び 42.5 pmol/L であり、日本人 COPD 患者に本剤 5/5  $\mu\text{g}$  を 1 日 1 回 3 週間反復吸入投与した試験における Tio 及び Olo の C<sub>max</sub>（44.5 及び 12.6 pmol/L）の約 5 及び約 3 倍であった。

<sup>2</sup> 1237.24 試験、以下同様。

### 3) 呼吸系に対する影響 (4.2.1.3-2)

雄性ラット（各群 8 例）に Olo 17.2、64.3 又は 485 µg/kg を単回吸入投与したときの呼吸機能に対する影響がプレチスモグラフィーを用いて検討された。いずれの投与群においても、呼吸数、一回換気量及び分時換気量に対する影響は認められなかった。

#### <審査の概略>

申請者は、Tio 及び Olo 併用の薬理学的意義について、以下のように説明している。

Tio は、ムスカリン性 ACh 受容体サブタイプ (M1～M3) のうち、主に M3 受容体サブタイプに対して高い親和性を示し、気道における迷走神経の緊張を軽減し、気管支収縮及び粘液の分泌を抑制する。一方、Olo は  $\beta_2$  受容体に対して高い親和性及び選択性を有し、 $\beta_2$  受容体を刺激することにより、細胞内 cAMP を増加させ、気管支平滑筋細胞の弛緩をもたらすと考えられている。また、気道において、ムスカリン性 ACh 受容体は中枢気道で多く発現している一方、 $\beta_2$  受容体は末梢気道で多く発現していることから、異なる作用機序を有する LAMA 及び LABA の併用により、気管支全体にわたって拡張作用が得られると考えられる (Dale PR et al. *Curr. Opin. Pharmacol.* 16: 31-42, 2014)。

機構は、提出された薬理試験成績及び上記の申請者の説明より、Tio 及び Olo を併用することの薬理学的意義は示唆されていると考える。

#### (ii) 薬物動態試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

Tio の薬物動態試験成績については、「スピリーバ吸入用カプセル 18 µg」の承認審査時に評価済みであり（平成 16 年 8 月 3 日付け「スピリーバ吸入用カプセル 18 µg」審査報告書参照）、本申請に際しては、Olo の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物間相互作用に関する資料として、マウス、ラット、ウサギ及びイヌにおける吸入、気管内、経口及び静脈内投与時の試験成績、並びに、Tio/Olo 併用吸入投与毒性試験におけるトキシコキネティクスの成績が提出された。Olo の薬物動態の検討には、Olo 及び Olo  $^{14}\text{C}$  標識体が用いられ、血漿中のオロダテロールは高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（以下、「HPLC-MS/MS」）（定量下限：マウス及びラット血漿 25.0 pmol/L、ウサギ及びイヌ血漿 20.0 pmol/L）により、放射能は液体シンチレーションカウンター (LSC) により、組織中放射能は定量的全身オートラジオグラフィーにより測定された。また、Tio の薬物動態の検討には、Tio 及び Tio  $^{14}\text{C}$  標識体が用いられ、血漿中のチオトロピウムは HPLC-MS/MS（定量下限：ラット及びイヌ血漿 25.0 pmol/L）により、放射能は LSC により測定された。

なお、特に記載のない限り、投与量及び濃度は遊離塩基換算量で、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

#### (1) 吸収

##### 1) 単回投与試験

##### ① Olo 単剤投与試験 (4.2.2.2-1、4.2.2.2-3、4.2.2.2-5～6、4.2.2.5-1～3、4.2.3.2-2)

マウス、ラット、ウサギ及びイヌに Olo（非標識体又は  $^{14}\text{C}$  標識体）を単回投与したときの血漿中オロダテロール及び血液中放射能の薬物動態パラメータはそれぞれ表 3 及び 4 のとおりであった。

表3 Olo（非標識体又は  $^{14}\text{C}$  標識体）を単回投与したときの血漿中オロダテロールの薬物動態パラメータ

動物種	投与量 ( $\mu\text{g/kg}$ )	例数	投与経路	$C_{\max}$ ( $\text{pmol/L}$ )	$t_{\max}^{\text{a)}$ (h)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ( $\text{pmol}\cdot\text{h/L}$ )	$t_{1/2}$ (h)	資料番号
マウス	200	雄 10 例	i.h.	21800	0.583	66700	5.69	4.2.3.2-2
	155	雄 24 例	i.v.	354000	0.0333	103000	13.2	4.2.2.2-3
	155	雄 30 例	p.o.	616	1.0	4100	1.84	4.2.2.2-3
ラット	200	雌雄各 5 例	i.h.	16400	0.583	53500	6.6	4.2.2.2-5
	155	雌雄各 4 例	i.t.	48400	0.333	93200	5.44	4.2.2.2-1
	155	雄 4 例、雌 5 例	i.v.	539000	0.033	159000	5.81	4.2.2.2-1
	155	雌雄各 4 例	p.o.	429	1.25	2770	4.41	4.2.2.2-1
ウサギ	301	雌 3 例	i.v.	1920000	0.0333	664000	14.5	4.2.2.5-3
	301	雌 2 例	p.o.	70.3	0.750	163.5	-	4.2.2.5-3
イヌ	60	雌雄各 4 例	i.h.	2225	0.333	9465	9.43	4.2.2.2-6
	30	雌雄各 2 例	i.v.	185000	0.0333	51600	17.5	4.2.2.5-2
	100	雄 1 例、雌 2 例	p.o.	2280	2.0	23000	17.6	4.2.2.5-2

平均値、－：データなし。 $C_{\max}$ ：最高濃度、 $t_{\max}$ ：最高濃度到達時間、AUC：濃度－時間曲線下面積、 $t_{1/2}$ ：消失半減期。i.h.：吸入投与、i.v.：静脈内投与、p.o.：経口投与、i.t.：気管内投与。a) 中央値。

表4 Olo  $^{14}\text{C}$  標識体を単回投与したときの血液中放射能の薬物動態パラメータ

動物種	投与量 ( $\mu\text{g/kg}$ )	例数	投与経路	$C_{\max}$ ( $\text{pmol/L}$ )	$t_{\max}^{\text{a)}$ (h)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ( $\text{pmol}\cdot\text{h/L}$ )	$t_{1/2}$ (h)	資料番号
ラット	311	雄 4 例	i.t.	186000	0.333	2210000	91.9	4.2.2.5-1
	155	雄 5 例	i.v.	628000	0.0333	1570000	39.1	4.2.2.5-1
	155	雄 5 例	p.o.	6130	1.0	116000	58.6	4.2.2.5-1
ウサギ	301	雌 3 例	i.v.	3340000	0.0333	3850000	27.5	4.2.2.5-3
	301	雌 2 例	p.o.	26050	1.0	295000	53.9	4.2.2.5-3
イヌ	30	雌雄各 2 例	i.v.	253000	0.0333	933000	62.2	4.2.2.5-2
	100	雄 1 例、雌 2 例	p.o.	6660	8.0	825000	91.8	4.2.2.5-2

平均値。 $C_{\max}$ ：最高濃度、 $t_{\max}$ ：最高濃度到達時間、AUC：濃度－時間曲線下面積、 $t_{1/2}$ ：消失半減期。i.t.：気管内投与、i.v.：静脈内投与、p.o.：経口投与。a) 中央値。

## ② Tio/Olo 併用投与試験（4.2.2.6-1～2）

ラット及びイヌに Tio/Olo を単回吸入投与したときの血漿中チオトロピウム及びオロダテロールの薬物動態パラメータは表5のとおりであり、Tio と Olo の併用投与において明らかな相互作用は認められなかった。

表5 Tio/Olo を単回吸入投与したときの血漿中チオトロピウム及びオロダテロールの薬物動態パラメータ

動物種	Tio/Olo 投与量 ( $\mu\text{g/kg}$ )	例数	チオトロピウム		オロダテロール	
			$C_{\max}(\text{pmol/L})$	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ( $\text{pmol}\cdot\text{h/L}$ )	$C_{\max}(\text{pmol/L})$	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ( $\text{pmol}\cdot\text{h/L}$ )
ラット	75/0	雌雄各 4 例	6650	16900	4380	16200
	75/75		6760	12500		
	0/75				5930	24600
イヌ	15/0	雌雄各 3 例	1750	1370	251	2190
	15/15	雌雄各 3 例	1660	1350		
	0/15	雄 3 例、雌 2 例			348	1980

平均値。 $C_{\max}$ ：最高濃度、AUC：濃度－時間曲線下面積。

## 2) 反復投与試験（トキシコキネティクス）

### ① Olo 単剤投与試験（4.2.3.2-1、4.2.3.2-5、4.2.3.2-13～14、4.2.3.4.1-1～2）

マウス 13 週間、ラット 13 週間、イヌ 13 週間及び 52 週間反復投与毒性試験、マウス 104 週間及びラット 104 週間がん原性試験において、Olo を反復吸入投与したときのトキシコキネティクスが検討された。血漿中オロダテロールの薬物動態パラメータは表6のとおりであり、投与量に比例して増加し、反復投与において明らかな蓄積性は認められなかった。また、明らかな性差は認められなかった。

表 6 Olo を反復吸入投与したときの血漿中オロダテロールの薬物動態パラメータ

	投与期間	投与量 (μg/kg)	例数	測定 時点	雄		雌		
					C <sub>max</sub> (pmol/L)	AUC <sub>0-24</sub> (pmol・h/L)	C <sub>max</sub> (pmol/L)	AUC <sub>0-24</sub> (pmol・h/L)	
マウス	13 週間	50	各時点 雌雄各 2 例	1 日目	45300	69900	45800	54300	
				87 日目	5110	12100	4320	15400	
		200		1 日目	84600	187000	62200	177000	
				87 日目	15500	35000	17600	49700	
		800		1 日目	185000	590000	168000	496000	
				87 日目	92200	150000	91200	125000	
		3200		1 日目	628000	1250000	704000	1410000	
				87 日目	254000	413000	284000	699000	
	104 週間	25	各時点 雌雄各 4 例	359 日目	2410	5750	3020	5680	
		75		359 日目	4610	15400	6650	14300	
		250		359 日目	19300	61200	28400	42800	
ラット	13 週間	50	各時点 雌雄各 4 例	1 日目	2240	7220	1540	6720	
				91 日目	1970	7820	3130	9470	
		200		1 日目	23800	58100	18000	33700	
				91 日目	16400	34800	19200	40000	
		800		1 日目	90600	201000	85200	161000	
				91 日目	87700	191000	98800	188000	
		2400		1 日目	331000	712000	315000	535000	
				91 日目	249000	533000	310000	495000	
	104 週間	25	各時点 雌雄 2～5 例	1 日目	1190	4630	895	4760	
				360 日目	1710	4620	1020	4550	
				726 日目	465	2890	564	2410	
				1 日目	5920	14800	6110	15800	
		75		360 日目	4440	16300	4830	15000	
				726 日目	2150	8720	2830	8510	
		250		1 日目	30300	62100	30900	62700	
				360 日目	20800	55100	32400	65700	
	イヌ	13 週間	5	各時点 雌雄各 4 例	1 日目	170	822	104	844
					86 日目	195	616	67.9	689
			15	各時点 雌雄各 4 例	1 日目	546	2320	648	2410
					86 日目	143	1540	258	2080
150			各時点 雌雄各 6 例	1 日目	6570	30300	5090	24900	
				86 日目	2780	18500	3060	18600	
52 週間		15	各時点 雌雄各 4 例	1 日目	197	1160	359	1930	
				358 日目	381	2160	423	3560	
		60	各時点 雌雄各 4 例	1 日目	1960	7750	2550	8500	
				358 日目	1620	7970	1490	9910	
		300	各時点 雌雄各 6 例	1 日目	13100	50200	15100	59900	
				358 日目	8990	46000	11500	50200	

平均値。 $C_{\max}$ ：最高濃度、 $AUC$ ：濃度－時間曲線下面積。

## ② Tio/Olo 併用投与試験 (4.2.3.2-7、4.2.3.2-16、4.2.3.2-18)

ラット 4 週間、イヌ 4 週間及び 13 週間反復吸入投与毒性試験において Tio/Olo を反復吸入投与したときのトキシコキネティクスが検討された。血漿中チオトロピウム及びオロダテロールの薬物動態パラメータは表 7 のとおりであり、投与量に比例して増加し、反復投与において明らかな蓄積性は認められず、各単剤投与時と明らかな違いは認められなかった。

表7 Tio/Olo を反復吸入投与したときの血漿中チオトロピウム及びオロダテロールの薬物動態パラメータ

	Tio/Olo 投与量 (μg/kg)	例数	測定 時点	チオトロピウム				オロダテロール			
				雄		雌		雄		雌	
				C <sub>max</sub> (pmol/L)	AUC <sub>0-t</sub> (pmol・ h/L)	C <sub>max</sub> (pmol/L)	AUC <sub>0-t</sub> (pmol・ h/L)	C <sub>max</sub> (pmol/L)	AUC <sub>0-t</sub> (pmol・ h/L)	C <sub>max</sub> (pmol/L)	AUC <sub>0-t</sub> (pmol・ h/L)
ラ ット	75/75	雌雄 各 1 例	1 日 目	19900	16500	10300	10600	15900	18800	8670	16800
	500/500		28 日 目	12700	29700	21800	17400	14800	44600	20800	34900
			1 日 目	413000	267000	221000	164000	192000	229000	132000	185000
			28 日 目	78500	76300	115000	115000	69800	138000	83200	173000
			2000/20 00	1 日 目	1400000	1050000	1250000	805000	727000	1100000	703000
	28 日 目			217000	204000	374000	271000	155000	280000	225000	321000
イ ヌ	5/5	雌雄 各 3～5 例	1 日 目	274	491	528	746	89.7	503	251	1080
	28 日 目		1070	2040	1300	2780	190	2560	503	3800	
	15/15		1 日 目	1630	2220	2630	2390	385	2570	575	3740
			28 日 目	2580	5590	3880	6730	747	5690	1310	7670
	150/150		1 日 目	12000	15900	24100	32000	3370	21200	7730	33200
			28 日 目	47300	44300	54100	69100	10600	48800	16100	52100
	15/15	雌雄 各 4～6 例	1 日 目	1570	1830	1370	1860	371	1960	341	1870
	86 日 目		1500	2040	2910	4290	231	1850	409	2910	
	60/60		1 日 目	6570	9120	7550	9500	1610	7340	1920	6890
			86 日 目	6140	9310	7970	9920	1550	8140	1540	7370
	300/300		1 日 目	34800	54300	49300	61700	15800	47000	14500	46600
			86 日 目	45800	51000	78300	69200	9540	43400	15500	51000

平均値。 $C_{\max}$ ：最高濃度、AUC：濃度－時間曲線下面積。

## (2) 分布

### 1) 組織内分布 (4.2.2.3-1、4.2.2.3-4)

雄性アルビノラット（各時点 1 例）に Olo  $^{14}\text{C}$  標識体  $773 \mu\text{g/kg}$  を単回気管内投与したとき、投与 5 分後には放射能は全身に分布し、特に脾臓、腎臓、下垂体、副腎、唾液腺及び肝臓において高い放射能が検出された。多くの組織では投与 2 時間後までに放射能が最高値を示したが、脾臓、脈絡叢及び付属生殖腺では投与 24 時間後に、精巣では投与 72 時間後に最高値を示した。また、雄性有色ラット（各時点 1 例）に Olo  $^{14}\text{C}$  標識体  $773 \mu\text{g/kg}$  を単回静脈内投与したとき、特に腎臓、脾臓、脈絡叢、唾液腺及び下垂体において高い放射能が検出された。多くの組織では投与 2 時間後までに放射能が最高値を示したが、付属生殖腺及び精巣では投与 24 時間後、副腎では投与 72 時間後に最高値を示した。

雄性アルビノラット（各時点 3 又は 6 例）に Olo  $^{14}\text{C}$  標識体  $309 \mu\text{g/kg}$  を 14 日間反復気管内投与したとき、多くの組織では投与 96 時間後に定常状態に達し、特に肺、脾臓、消化管及び下垂体において高い放射能が検出された。反復投与により、精巣、肝臓、脳、心臓、肺、甲状腺等で蓄積が認められ、蓄積係数 [投与 15 日後／投与 1 日後] はそれぞれ 10.5、3.1、3.1、3.1、2.9 及び 2.6 であった。

### 2) 血漿タンパク結合及び血球移行 (4.2.2.3-2、5.3.2.1-1～3)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの血漿に Olo  $^{14}\text{C}$  標識体  $1\sim 100 \text{ nmol/L}$  又は Olo  $^3\text{H}$  標識体  $0.01\sim 1 \text{ nmol/L}$  を添加したときの血漿タンパク結合率は、マウスでは  $65.1\sim 78.1\%$ 、ラットでは  $47.4\sim 56.1\%$ 、ウサギでは  $58.6\sim 59.5\%$ 、イヌでは  $55.5\sim 65.2\%$ 、ヒトでは  $56.1\sim 68.9\%$  であり、濃度によらずほぼ一定であった。また、健康成人、腎機能障害患者及び肝機能障害患者の血漿に Olo  $^3\text{H}$  標識体  $0.01 \text{ nmol/L}$  を添加したときの血漿タンパク結合率は、それぞれ  $59.8\sim 60.1\%$ 、 $63.7\%$  及び  $56.6\sim 62.8\%$  であった。

ラット、イヌ及びヒトの血液に Olo  $^{14}\text{C}$  標識体  $10 \text{ nmol/L}$  を添加したときの雌雄における血球／血漿放射能濃度比は、ラットでは 5.73 及び 4.65、イヌでは 2.97 及び 3.04、ヒトでは 2.48 及び 2.97 であり、いずれの種においても Olo の血球移行性が示唆された。

### 3) 胎児移行 (4.2.2.3-5)

妊娠 12 又は 17 日目のラット（各時点 1 例）に Olo  $^{14}\text{C}$  標識体 884  $\mu\text{g/kg}$  を単回気管内投与したとき、母体心臓血液中、胎盤中及び胎児心臓血液中の放射能濃度は投与 8 時間後までに最高値を示し、それぞれ 106、334 及び 87.6 nmol/kg であった。胎児において高い放射能が検出された組織は、肝臓 (178 nmol/kg) 及び肺 (122 nmol/kg) であり、Olo 未変化体及び代謝物が胎児へ移行する可能性が示唆された。

### (3) 代謝

#### 1) *in vitro* 試験 (5.3.2.2-2、5.3.2.2-6、5.3.2.2-12)

ヒト肝ミクロソームに Olo  $^{14}\text{C}$  標識体 50  $\mu\text{mol/L}$  を添加しインキュベーションしたとき、Olo 代謝物として SOM 1522、U4 及び U6、並びに未変化体が検出され、総放射能に対する割合はそれぞれ 5.5、0.3、1.0 及び 93.2% であった。シトクロム P450（以下、「CYP」）阻害薬、ヒト CYP 発現系及び抗 CYP 抗体を用いて Olo の代謝に関与する CYP（CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 4A11）が検討され、Olo は主に CYP2C8 及び CYP2C9 により SOM 1522 へ代謝されることが示唆された。

ラット及びヒト肝細胞に Olo  $^{14}\text{C}$  標識体 10 又は 50  $\mu\text{mol/L}$  を添加しインキュベーションしたとき、グルクロン酸抱合体である CD 992 及び M565(2)、脱メチル化体である SOM 1522、SOM 1522 のグルクロン酸抱合体である CD 11249 及び CD 10915、SOM 1522 の硫酸抱合体である CD 12656、未変化体が検出され、総放射能に対する割合（ラット及びヒト肝細胞、以下同順）は、CD 992 で 12.1 及び 10.1%、M565(2) で 1.0% 及び極微量、SOM 1522 で 1.1 及び 5.8%、CD 11249 で 15.1 及び 2.8%、CD 10915 で 0.5 及び 12.3%、CD 12656 で極微量及び 5.4%、未変化体で 64.7 及び 61.4% であった。

ヒト肝ミクロソーム、腎ミクロソーム、腸ミクロソーム又は肺ミクロソームに Olo 100  $\mu\text{mol/L}$  を添加しインキュベーションしたとき、肝及び腎ミクロソームにおいて高いグルクロン酸抱合化が認められた。ヒト UDP-グルクロン酸転移酵素（以下、「UGT」）発現系を用いて、Olo の代謝に関与する UGT（UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B15 及び 2B17）が検討され、Olo は主に UGT2B7、1A1、1A7 及び 1A9 によりグルクロン酸抱合を受け CD 992 へ代謝されることが示唆された。

ヒト肝臓又は腸サイトゾル、ヒト肝、肺又は腎 S9000 画分に SOM 1522 0.5～200  $\mu\text{mol/L}$ <sup>3</sup> を添加しインキュベーションしたとき、腸サイトゾルにおいて高い硫酸抱合化が認められた。ヒト硫酸転移酵素（以下、「SULT」）発現系を用いて、SOM 1522 の代謝に関与する SULT（SULT1A1、1A3 及び 1B1）が検討され、SOM 1522 は主に SULT1A1 及び 1A3 により硫酸抱合を受け CD 12656 へ代謝されることが示唆された。

#### 2) *in vivo* 試験 (4.2.2.4-1～4、5.3.2.2-9)

マウス（各群雌雄各 4～6 例）に Olo  $^{14}\text{C}$  標識体 1000  $\mu\text{g/kg}$  を単回静脈内又は気管内投与したとき、投与 1 及び 4 時間後の血漿中では主にグルクロン酸抱合体である CD 992 が検出された。いずれの投与経路においても、投与 48 時間後までの尿中では未変化体及び CD 992、糞中では未変化体及び SOM 1522 が検出された。

<sup>3</sup> SULT の検討では SOM 1522 0.5～100  $\mu\text{mol/L}$  が添加された。

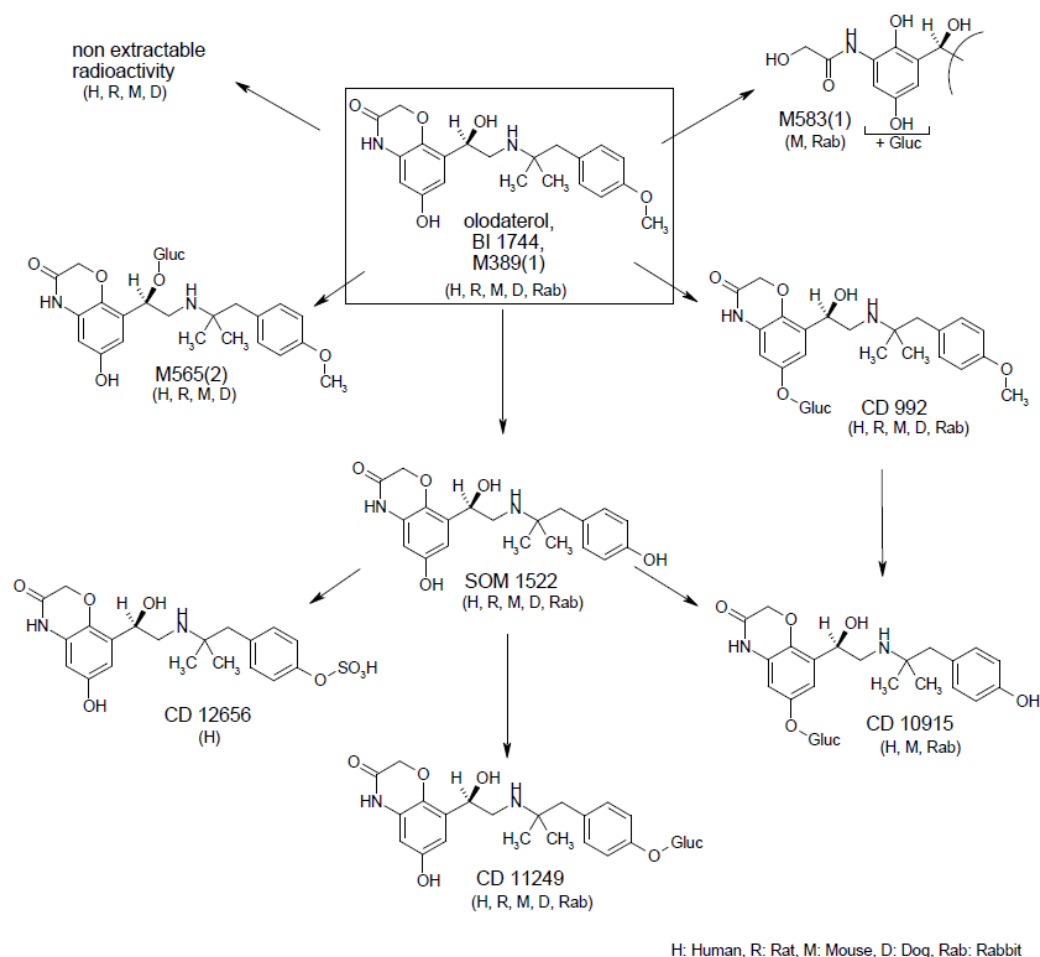
ラット（各群雌雄各 5 又は 8 例）に Olo  $^{14}\text{C}$  標識体 155  $\mu\text{g/kg}$  を単回静脈内又は気管内投与したとき、投与 20 分及び 3 時間後の血漿中では主に未変化体が検出された。いずれの投与経路においても、投与 48 時間後までの尿中では主に未変化体、糞中では主に未変化体及び SOM 1522 が検出された。

雌性ウサギ（1 又は 3 例）に Olo  $^{14}\text{C}$  標識体 301  $\mu\text{g/kg}$  を単回静脈内投与したとき、投与 1 及び 6 時間後の血漿中では主に CD 992 が検出された。投与 72 時間後までの尿中では CD 992 及び未変化体、投与 120 時間後までの糞中では未変化体及び SOM 1522 が検出された。

イヌ（雌雄各 2 例）に Olo  $^{14}\text{C}$  標識体 30  $\mu\text{g/kg}$  を単回静脈内投与したとき、投与 20 分後の血漿中では主に未変化体が検出された。投与 48 時間後までの尿中及び投与 96 時間後までの糞中のいずれにおいても、主に未変化体が検出された。

ヒト（男性 5 例）に Olo  $^{14}\text{C}$  標識体 20  $\mu\text{g}$  を単回静脈内投与したとき、投与 3.17、4 及び 6 時間後の血漿中では主に未変化体、CD 992 及び CD 10915 が検出された。投与 72 時間後までの尿中では主に未変化体及び CD 992、投与 216 時間後までの糞中では主に SOM 1522 及び未変化体が検出された。

以上の検討より、Olo の代謝経路は、図 1 のとおり推定されている。



H: ヒト, R: ラット, M: マウス, D: イヌ, Rab: ウサギ

図 1 ヒト及び動物における Olo の推定代謝経路

#### (4) 排泄



## 1) 尿中及び糞中排泄 (4.2.2.4-3、4.2.2.5-1～3、4.2.2.5-5)

マウス（各群雌雄各 4 例）に Olo  $^{14}\text{C}$  標識体 1000  $\mu\text{g/kg}$  を単回静脈内又は気管内投与したとき、投与 96 時間後までの尿中及び糞中排泄率（投与量に対する放射能の割合、以下同様）は、静脈内投与群でそれぞれ 25.8 及び 68.4%、気管内投与群でそれぞれ 13.6 及び 70.0%であった。

雄性ラット（各群 5 例）に Olo  $^{14}\text{C}$  標識体 77.7  $\mu\text{g/kg}$  を単回静脈内又は気管内投与したとき、静脈内投与群における投与 168 時間後までの尿中排泄率及び糞中排泄率はそれぞれ 23.6 及び 69.1%、気管内投与群における投与 120 時間後までの尿中排泄率及び糞中排泄率はそれぞれ 15.3 及び 79.2%であった。雄性ラット（各群 5 例）に Olo  $^{14}\text{C}$  標識体 38.8 又は 77.7  $\mu\text{g/kg}$  を単回静脈内又は気管内投与したとき、投与 6 時間後までの胆汁中排泄率はそれぞれ 39.5 及び 25.6%であった。

雌性ウサギ（2 又は 3 例）に Olo  $^{14}\text{C}$  標識体 301  $\mu\text{g/kg}$  を単回静脈内投与したとき、投与 168 時間後までの尿中及び糞中排泄率はそれぞれ 54.8 及び 42.1%であり、投与 6 時間後までの胆汁中排泄率は 16.1%であった。

イヌ（雌雄各 2 例）に Olo  $^{14}\text{C}$  標識体 30  $\mu\text{g/kg}$  を単回静脈内投与したとき、投与 168 時間後までの尿中及び糞中排泄率はそれぞれ 16.7 及び 66.3%であり、投与 4 時間後までの胆汁中排泄率は 27.0%であった。

## 2) 乳汁中排泄 (4.2.2.5-4)

授乳 12 日目のラット（5 例）に Olo  $^{14}\text{C}$  標識体 155  $\mu\text{g/kg}$  を単回静脈内投与したとき、母動物血漿中及び乳汁中放射能濃度はそれぞれ投与 1 及び 6 時間後に最高値（それぞれ 26.5 及び 169 nmol/L）を示し、Olo 未変化体及び代謝物が乳汁中へ移行する可能性が示唆された。乳汁中放射能濃度の  $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$  (2700～3890 nmol·h/kg) は血漿中放射能濃度 (402～556 nmol·h/kg) の約 7 倍であった。

## (5) 薬物動態学的薬物間相互作用

### 1) 酵素阻害及び酵素誘導 (5.3.2.2-1、5.3.2.2-10～11)

ヒト肝ミクロソームを用いて、Olo 0.1～100  $\mu\text{mol/L}$  による各 CYP 分子種（CYP 1A1/1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 4A11）に対する阻害作用が検討され、Olo の CYP2D6 に対する  $\text{IC}_{50}$  は 4.25  $\mu\text{mol/L}$ 、CYP2D6 以外の CYP 分子種に対する  $\text{IC}_{50}$  はいずれも 100  $\mu\text{mol/L}$  以上であった。ヒト肝ミクロソームを用いて、CD 992 0.1～100  $\mu\text{mol/L}$  による各 CYP 分子種（CYP 1A1/1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4）に対する阻害作用が検討され、CD 992 100  $\mu\text{mol/L}$  により CYP2D6 に対する軽微な不可逆的阻害が認められたが、CYP2D6 以外の CYP 分子種に対する阻害作用は認められなかった。

ヒト肝細胞を用いて、Olo 0.5～1000 pmol/L による各 CYP 分子種（CYP 1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4）の酵素活性及び mRNA 発現量に対する誘導作用が検討され、いずれの CYP 分子種の誘導作用も認められなかった。

申請者は、外国人 COPD 患者に Olo 5  $\mu\text{g}$  を 1 日 1 回 4 週間反復吸入投与したときの定常状態における血漿中オロダテロール及び CD 992 の  $\text{C}_{\text{max}}$  がそれぞれ 11.6 及び 10.6 pmol/L であることを踏まえると、実臨床下において CYP2D6 が阻害される可能性は低いと考える旨を説明している。

### 2) トランスポーター (5.3.2.3-1、5.3.2.3-3～5)

ヒト結腸癌由来細胞（以下、「Caco-2 細胞」）を用いて、Olo  $^{14}\text{C}$  標識体の P-糖タンパク質（以下、「P-gp」）による輸送が検討された。Olo  $^{14}\text{C}$  標識体 10  $\mu\text{mol/L}$  の見かけの透過係数比<sup>4</sup>は 43.5 であり、P-gp 阻害作用を有するシクロスポリン又はベラパミル存在下では Olo  $^{14}\text{C}$  標識体の見かけの透過係数比は約 1 であったことから、Olo は P-gp の基質であることが示唆された。また、Caco-2 細胞を用いて、ジゴキシン輸送に対する Olo 10～600  $\mu\text{mol/L}$  の阻害作用が検討された。Olo 600  $\mu\text{mol/L}$  存在下における見かけの透過係数比は 1.17 であり、両方向における見かけの  $\text{IC}_{50}$  値は 365  $\mu\text{mol/L}$  であったことから、Olo は弱い P-gp 阻害作用を有することが示唆された。

ヒト乳癌耐性タンパク質（以下、「BCRP」）発現 Madin-Darby Canine Kidney（以下、「MDCK」）II 細胞株を用いて、Olo  $^{14}\text{C}$  標識体の BCRP による輸送が検討された。BCRP 阻害作用を有する Ko143 存在下でも Olo  $^{14}\text{C}$  標識体の見かけの透過係数に変化は認められなかったことから、Olo は BCRP の基質ではないことが示唆された。また、BCRP 発現 MDCK II 細胞株を用いて、BCRP を介したエストロン 3 硫酸塩  $^3\text{H}$  標識体の取り込みに対する Olo 0.1～100  $\mu\text{mol/L}$  の阻害作用が検討された。BCRP を介したエストロン 3 硫酸塩  $^3\text{H}$  標識体の取り込みは Olo 濃度依存的に阻害され、 $\text{IC}_{50}$  は 10～100  $\mu\text{mol/L}$  と推定されたことから、Olo は BCRP 阻害作用を有することが示唆された。

ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（以下、「OATP」）2、OATP8、OATP-B、有機アニオントランスポーター（以下、「OAT」）1、OAT3、有機カチオントランスポーター（以下、「OCT」）1、OCT2 又は OCT3 を発現させたヒト胎児腎細胞由来 293 細胞（以下、「HEK293 細胞」）を用いて、Olo  $^{14}\text{C}$  標識体の各トランスポーターによる輸送が検討された。OATP2、OATP8、OATP-B、OCT2 及び OCT3 発現細胞では Olo  $^{14}\text{C}$  標識体の取り込みは認められなかったが、OAT1、OAT3 及び OCT1 発現細胞では認められたこと、OAT1、OAT3 及び OCT1 発現細胞における Olo  $^{14}\text{C}$  標識体の取り込みは OAT 阻害作用を有するプロベネシド又は OCT 阻害作用を有するコルチコステロンにより阻害されたことから、Olo は OAT1、OAT3 及び OCT1 の基質であることが示唆された。また、HEK293 細胞を用いて、上記のトランスポーターを介した各基質<sup>5</sup>の取り込みに対する Olo 0.01～100  $\mu\text{mol/L}$  の阻害作用が検討された。OCT1 を介した基質の取り込みは Olo 濃度依存的に阻害され、 $\text{IC}_{50}$  は 14.1  $\mu\text{mol/L}$  であった。OCT1 以外のトランスポーターを介した各基質の取り込みに対する Olo の阻害作用は認められなかった。

申請者は、COPD 患者に Olo 5  $\mu\text{g}$  を 1 日 1 回 4 週間反復吸入投与したときの定常状態における血漿中オロダテロールの  $\text{C}_{\text{max}}$  が 11.6  $\text{pmol/L}$  であることを踏まえると、臨床使用下において、上記の試験で影響が認められたトランスポーターの基質となる薬剤と Olo を併用したときに、臨床的に問題となる薬物間相互作用が発現する可能性は低いと考える旨を説明している。

### <審査の概略>

機構は、Olo の分布試験において、精巣における反復投与時の蓄積係数（投与 15 日後／投与 1 日後）は他の臓器と比べ高く、精巣からの放射能の消失が遅かったことを踏まえ、毒性試験及び臨床試験において、Olo の蓄積に関連する可能性のある所見及び有害事象が精巣において認められていないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

<sup>4</sup> apical 側 (A) から basolateral 側 (B) への見かけの透過係数 ( $P_{\text{app}}\text{A}\rightarrow\text{B}$ ) と B から A への見かけの透過係数 ( $P_{\text{app}}\text{B}\rightarrow\text{A}$ ) との比 ( $P_{\text{app}}\text{B}\rightarrow\text{A}/P_{\text{app}}\text{A}\rightarrow\text{B}$ )。

<sup>5</sup> 各トランスポーターに対する基質は、OAT1 がパラアミノ馬尿酸  $^3\text{H}$  標識体、OAT3 がエストロン 3 硫酸塩  $^3\text{H}$  標識体、OCT1 が 1-メチル-4-フェニルピリジニウム  $^3\text{H}$  標識体

ラット 26 週間吸入投与毒性試験 (4.2.3.2-6) では 3,400 µg/kg 群で精巣の絶対重量のわずかな減少が認められたが、病理組織学的所見を伴うものではなかった。その他の投与経路による毒性試験では、ラット 2 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-10) において、Olo 50 mg/kg 群でのみ精巣の変性性変化 (セルトリ細胞の空胞化) が認められたものの、当該所見が認められたときの暴露量 ( $C_{max}$  : 1050 nmol/L、 $AUC_{0-24}$  : 5150 nmol·h/L) は、Olo 5 µg を 4 週間反復吸入投与したときの日本人 COPD 患者における Olo の暴露量 ( $C_{max}$  : 17.9 pmol/L、 $AUC$  : 287 pmol·h/L) の約 19,000 倍以上であった。また、Olo 単剤の海外第Ⅲ相試験 4 試験 (1222.11、1222.12、1222.13 及び 1222.14 試験) における器官別大分類の生殖系及び乳房障害に分類される有害事象の発現率は、Olo 5 µg 群 2.4% (21/876 例)、Olo 10 µg 群 1.0% (9/883 例)、プラセボ群 1.0% (9/885 例) であり、大きな差異は認められなかった。以上より、本剤の臨床使用に当たり、Olo の精巣への蓄積に関連する有害事象が発現する可能性は低いと考える。

機構は、以上の回答を了承し、現時点では Olo の精巣への蓄積に起因する安全性上の特段の問題は示唆されていないと考える。

### (iii) 毒性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

Tio の毒性試験成績については、「スピリーバ吸入用カプセル 18 µg」の承認審査時に評価済みであり (平成 16 年 8 月 3 日付け「スピリーバ吸入用カプセル 18 µg」審査報告書参照)、本申請に際しては、Olo の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験 (幼若動物を用いた毒性試験) の成績、並びに、Tio/Olo 併用投与の反復投与毒性試験の成績が提出された。

なお、吸入投与時の投与量は肺到達用量<sup>6</sup>として記載し、Tio 及び Olo の投与量及び濃度は遊離塩基換算量で示す。

#### (1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1-1~12)

Olo を用いた単回投与毒性試験として、げっ歯類については、マウス及びラットにおける吸入投与毒性試験、静脈内投与毒性試験及び経口投与毒性試験が実施され、非げっ歯類については、イヌにおける反復投与毒性試験の投与期間初期のデータに基づき評価されている。また、Tio/Olo を用いた単回投与毒性試験として、マウス及びラットにおける吸入投与毒性試験が実施された。

#### 1) Olo 単剤投与試験

##### ① 吸入投与毒性試験 (4.2.3.1-1、7、4.2.3.2-14)

雌雄 NMRI マウスにそれぞれ Olo 51.7 及び 47.7 mg/kg を単回吸入投与したとき、死亡は認められず、概略の致死量は雌雄でそれぞれ 51.7 mg/kg 超及び 47.7 mg/kg 超と判断された。雌雄 Wistar ラットにそれぞれ Olo 26.6 及び 22.8 mg/kg を単回吸入投与したとき、死亡は認められず、概略の致死量は雌雄でそれぞれ 26.6 mg/kg 超及び 22.8 mg/kg 超と判断された。雌雄ビーグル犬に Olo 15、60 又は 330 µg/kg/日を 4 週間吸入投与したとき、死亡は認められず、概略の致死量は 330 µg/kg/日超と判断された。投与後の症状と

<sup>6</sup> 肺到達用量 = 被験物質濃度 (µg/L) × 毎分呼吸量 (L/分) × 噴霧時間 (分) / 体重 (kg)

して、マウス及びラットでは自発運動の低下、歩行失調、振戦、閉眼、腹式呼吸及び立毛等が認められ、イヌでは心収縮力の増大、心拍数の増加及び口腔粘膜の乾燥が認められた。

## ② 静脈内投与毒性試験 (4.2.3.1-5、11)

雌雄 NMRI マウスに Olo 10、20 又は 40 mg/kg を単回静脈内投与したとき、40 mg/kg 群で死亡が認められ、概略の致死量は 20 mg/kg 超 40 mg/kg 未満と判断された。雌雄 Wistar ラットに Olo 10、20、40 又は 80 mg/kg を単回静脈内投与したとき、80 mg/kg 群で死亡が認められ、概略の致死量は 40 mg/kg 超 80 mg/kg 未満と判断された。投与後の症状として、マウス及びラットで自発運動の低下、腹臥位、呼吸促迫及び立毛等が認められた。

## ③ 経口投与毒性試験 (4.2.3.1-6、12)

雌雄 NMRI マウスに Olo 100、316、1,000 又は 2,000 mg/kg を単回経口投与したとき、2,000 mg/kg 群で死亡が認められ、概略の致死量は 1,000 mg/kg 超 2,000 mg/kg 未満と判断された。雌雄 Wistar ラットに Olo 100、316 又は 1,000 mg/kg を単回経口投与したとき、1,000 mg/kg 群に死亡が認められ、概略の致死量は 316 mg/kg 超 1,000 mg/kg 未満と判断された。投与後の症状として、マウス及びラットで自発運動の低下及び呼吸促迫等が認められた。

## 2) Tio/Olo 併用投与試験 (4.2.3.1-2～4、8～10)

雌雄 NMRI マウスに Tio/Olo 34.8/36.6、41.9/22.3、2.5/16.4、4.5/29.2 又は 10.3/66.0 mg/kg を単回吸入投与したとき、Tio/Olo 2.5/16.4 mg/kg 群以外の投与群で死亡が認められた。

雌雄 Wistar ラットに Tio/Olo 17.9/18.8、21.2/11.3 又は 5.2/33.2 mg/kg を単回吸入投与したとき、死亡は認められなかった。投与後の症状として、マウスでは、散瞳、瞳孔強直、閉眼、自発運動低下、運動失調、呼吸困難、腹式呼吸及び粗毛等、ラットでは散瞳、瞳孔強直、自発運動低下、呼吸困難、腹式呼吸、皮膚の蒼白又は発赤、粘膜乾燥、鼻孔部の赤色痂皮形成及び粗毛等が認められた。

## (2) 反復投与毒性試験

Olo を用いた反復投与毒性試験として、マウス（13 週間）、ラット（最長 26 週間）及びイヌ（最長 52 週間）における吸入投与毒性試験が実施された。また、Tio/Olo を用いた反復投与毒性試験として、ラット（4 週間）及びイヌ（最長 13 週間）における吸入投与毒性試験が実施された。

Olo 単剤投与時には、局所毒性として、鼻腔、喉頭、気管分岐部における刺激性変化（マウス、ラット及びイヌ）、全身毒性として、体重増加、骨格筋の肥大及び変性（ラット及びイヌ）、心臓の肥大、心拍数の増加、心筋の線維化等心血管系への影響（ラット及びイヌ）、肺における肺泡マクロファージ集簇（ラット）、前立腺の萎縮（イヌ）、子宮拡張、黄体嚢胞、黄体出血等、雌性生殖器への影響（ラット）等が認められた。Tio/Olo 併用投与時には、臨床上問題となるような併用投与による各単剤の毒性の増強及び新たな毒性所見の発現は認められなかった。

Olo のラット 26 週間吸入投与毒性試験の無毒性量（200 µg/kg/日）又はイヌ 52 週間吸入投与毒性試験の無毒性量（15 µg/kg/日）における暴露量は、Olo 5 µg を 1 日 1 回 4 週間反復吸入投与したときの日本人 COPD 患者における Olo の暴露量（C<sub>max</sub> は 17.9 pmol/L、AUC は 287 pmol·h/L）と比較して、C<sub>max</sub> はラットで 712 倍、イヌで 22 倍、AUC はラットで 131 倍、イヌで 10 倍であった。

## 1) Olo 単剤投与試験

### ① マウス 13 週間吸入投与毒性試験 (4.2.3.2-1)

雌雄 CD-1 マウスに、Olo 0 (空気又は溶媒：0.01%塩化ベンザルコニウム、0.01%エチレンジアミン四酢酸ナトリウム及び 0.003%クエン酸を含有する水溶液、以下、「BAC/Na-EDTA/クエン酸水溶液」)、63、211、900 又は 3,258 µg/kg/日が、13 週間鼻口部吸入投与された。63 µg/kg/日以上投与群の雌雄で流涎、体重及び摂餌量の増加、血中カリウムの高値、血中トリグリセリドの低値、肺及び脾臓重量の増加、雌で心臓及び子宮重量の増加、211 µg/kg/日以上投与群の雄で喉頭における扁平上皮化生、雌で卵巣重量の増加、900 µg/kg/日以上投与群の雌雄で骨格筋量の増加、雌で喉頭における扁平上皮化生、3258 µg/kg/日群の雌で子宮筋層肥厚、黄体数の増加、嚢胞状子宮内膜腺の増加が認められた。また、溶媒群及び Olo 群において、喉頭における移行上皮過形成が認められた。以上より、63 µg/kg/日群で認められた所見は、病理組織学的所見を伴わなかったことから毒性学的所見とは判断されず、本試験の無毒性量は 63 µg/kg/日と判断されている。

### ② ラット 4 週間吸入投与毒性試験 (4.2.3.2-4)

雌雄 Wistar ラットに、Olo 0 (溶媒：BAC/Na-EDTA/クエン酸水溶液)、78、260 又は 1,360 µg/kg/日が 4 週間鼻口部吸入投与された。78 µg/kg/日以上投与群の雌雄で摂餌量及び体重の増加、1 回換気量の増加、血中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 及び血中アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) の高値、血中グルコースの低値、心臓重量の増加、肺における肺泡マクロファージの集簇、雄で胸腺重量の減少が認められた。また、溶媒群及び Olo 群において、喉頭における U 字軟骨領域の扁平上皮化生及び軟骨壊死、鼻腔粘膜の杯細胞数増加が認められており、1,360 µg/kg/日群において喉頭における U 字軟骨領域の軟骨壊死の重篤度及び頻度の増加が認められた。喉頭における U 字軟骨領域の軟骨の壊死を除き、4 週間の休薬により回復性が認められた。以上より、1,360 µg/kg/日群で認められた喉頭における U 字軟骨領域の軟骨壊死の重篤度及び頻度の増加に基づき、本試験の無毒性量は 260 µg/kg/日と判断されている。

### ③ ラット 13 週間吸入投与毒性試験 (4.2.3.2-5)

雌雄 Wistar ラットに、Olo 0 (空気又は溶媒：BAC/Na-EDTA/クエン酸水溶液)、62、239、971 又は 2,833 µg/kg/日が 13 週間鼻口部吸入投与された。62 µg/kg/日以上投与群の雌雄で流涎、総白血球数の増加、血中カルシウム及びカリウムの高値、血中グルコースの低値、尿中カリウムの低値、喉頭における扁平上皮化生及び U 字軟骨領域の軟骨の壊死、雄で血中クレアチニンの高値、尿量増加、腎臓重量の減少、雌で血中 AST の高値、心臓及び脾臓重量の増加、239 µg/kg/日以上投与群の雄で血中 AST の高値、精巣上体重量の減少、971 µg/kg/日以上投与群の雌雄で血中トリグリセリドの低値、雌で摂餌量及び体重の増加、尿量増加が認められた。また、溶媒群及び Olo 群において、喉頭における U 字軟骨領域の扁平上皮化生及び軟骨壊死が認められ、971 µg/kg/日以上投与群において、これらの所見の重篤度及び頻度の増加が認められた。喉頭における U 字型軟骨領域の壊死を除き、4 週間の休薬により回復性が認められた。以上より、971 µg/kg/日以上投与群で認められた喉頭における U 字軟骨領域の扁平上皮化生及び軟骨壊死の重篤度及び頻度の増加に基づき、本試験の無毒性量は 239 µg/kg/日と判断されている。

### ④ ラット 26 週間吸入投与毒性試験 (4.2.3.2-6)

雌雄 Wistar ラットに、Olo 0（溶媒：BAC/Na-EDTA/クエン酸水溶液）、49、200 又は 3,400 µg/kg/日が 26 週間鼻口部吸入投与された。49 µg/kg/日以上以上の投与群の雌雄で摂餌量及び体重の増加、眼球突出、血中 ALT、AST 及びアルカリフォスファターゼ（以下、「ALP」）の高値、骨格筋肥大、白色脂肪組織の減少、心臓重量の増加、角膜上皮の萎縮、肺泡マクロファージの集簇、雌で喉頭における U 字軟骨領域の軟骨壊死、200 µg/kg/日以上以上の投与群の雌雄で喉頭における扁平上皮の過形成及び化生並びに上皮の萎縮等、肝小葉内のグリコーゲン蓄積量の減少、雄で喉頭における U 字型軟骨領域の軟骨壊死、3,400 µg/kg/日群の雌雄で散在性の骨格筋線維の壊死、鼻腔における上皮の過形成及び化生、炎症、気管分岐部の扁平上皮化生、雌で子宮拡張、卵巣の変色、黄体嚢胞、黄体出血が認められた。喉頭における U 字型軟骨領域の軟骨壊死を除き、4 週間の休薬により回復性が認められた。以上より、49 及び 200 µg/kg/日群で認められた所見は、Olo の薬理作用である同化作用に起因する変化や、適応性反応等の二次的变化であることから毒性学的所見とは判断されず、散在性の骨格筋線維の壊死に基づき、本試験の無毒性量は 200 µg/kg/日と判断されている。

#### ⑤ イヌ 4 週間吸入投与毒性試験（4.2.3.2-12）

雌雄ビーグル犬に、Olo 0（溶媒：BAC/Na-EDTA/クエン酸水溶液）、2.2、13.7 又は 127 µg/kg/日が 4 週間吸入投与された。2.2 µg/kg/日以上以上の投与群の雌雄で体重の増加、心拍数の増加、血中カリウムの高値、13.7 µg/kg/日以上以上の投与群の雌雄で心収縮力の増加、PR 間隔及び QT 間隔の短縮、血中リンの高値、雌で小葉辺縁性肝細胞のグリコーゲン量の増加が認められた。いずれの変化も 4 週間の休薬により回復性が認められた。認められた所見については薬理作用に関連する変化と考えられたものの、127 µg/kg/日群の雌雄で顕著な QT 間隔の短縮を伴う強度の心拍数増加が認められたことに基づき、本試験の無毒性量は 13.7 µg/kg/日と判断されている。

#### ⑥ イヌ 13 週間吸入投与毒性試験（4.2.3.2-13）

雌雄ビーグル犬に、Olo 0（空気又は溶媒：BAC/Na-EDTA/クエン酸水溶液）、4.9、15 又は 160 µg/kg/日が 13 週間吸入投与された。4.9 µg/kg/日以上以上の投与群の雌雄で体重の増加、血中クレアチニン、クレアチンキナーゼ（以下、「CK」）、尿素の高値、雄で心臓及び肺重量の減少、15 µg/kg/日以上以上の投与群の雌雄で小葉辺縁領域の肝細胞内グリコーゲン量の増加、160 µg/kg/日群の雌雄で心拍数の増加、心収縮力の増加、小葉中心領域の肝細胞内グリコーゲン量の減少、雌で血中 AST 及び ALT の高値が認められた。いずれの変化も病理組織学的所見を伴わず、4 週間の休薬により回復性が認められたことから、薬理作用に関連する変化と考えられた。なお、対照群も含め Olo 群において気管分岐部の炎症、呼吸上皮の萎縮、扁平上皮化生等の所見が認められた。以上より、本試験の無毒性量は 160 µg/kg/日と判断されている。

#### ⑦ イヌ 52 週間吸入投与毒性試験（4.2.3.2-14）

雌雄ビーグル犬に、Olo 0（溶媒：BAC/Na-EDTA/クエン酸水溶液）、15、60 又は 330 µg/kg/日が 52 週間吸入投与された。15 µg/kg/日以上以上の投与群の雌雄で体重の増加、心収縮力の増加、心拍数の増加、口腔粘膜の乾燥、血中クレアチニンの高値又は高値傾向、血中 CK の高値傾向、60 µg/kg/日以上以上の投与群の雌雄で血中心筋トロポニン I（以下、「cTnI」）の上昇、左心室乳頭筋の線維化、小葉中心領域の肝細胞内グリコーゲンの減少、小葉辺縁領域の肝細胞内グリコーゲンの増加、雄で前立腺重量の減少、前立腺の萎縮、雌で摂餌量の増加、心室性期外収縮及び心室性頻拍、330 µg/kg/日群の雄で血中 CK-MB の高値、雌で収縮期及び拡張期血圧の上昇、左心室乳頭筋の白色化が認められた。4 週間の休薬により心筋線維化、

前立腺の萎縮を除き、回復性が認められた。以上より、器質的な病変の有無に基づき、本試験の無毒性量は 15 µg/kg/日と判断されている。

## 2) Tio/Olo 併用投与試験

### ① ラット 4 週間併用吸入投与毒性試験 (4.2.3.2-7、8)

雌雄 Wistar ラットに、Tio/Olo 0/0 (溶媒：0.01%塩化ベンザルコニウム、0.01% エチレンジアミン四酢酸ナトリウム及び 1 mol/L 塩酸<pH 2.9>、以下、「BAC/Na-EDTA/塩酸水溶液」)、85.2/78.6、577/555 又は 2266/2174 µg/kg/日が 4 週間鼻口部吸入投与された。3 例に死亡が認められ、死因は肺膿瘍及び胸膜炎 (2266/2174 µg/kg/日群の雄 1 例)、餌による窒息 (577/555 及び 2266/2174 µg/kg/日群の雄各 1 例) であったが、いずれも Tio/Olo 投与に起因する可能性は低いと説明されている。生存動物の所見として、85.2/78.6 µg/kg/日以上以上の投与群の雌雄で摂餌量及び体重増加量の減少、散瞳、総白血球数の増加、プロトロンビン時間延長、尿中ナトリウム、クロライド、カリウムの低値を伴う尿量増加、尿比重減少、肺重量の増加、肺暗赤色化、気管内泡沫状物の貯留、肺のうっ血、雌で血中グルコース及びトリグリセリドの低値、577/555 µg/kg/日以上以上の投与群の雌雄で活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮、鼻腔における腹側鼻道の扁平上皮化生、雌で喉頭における披裂軟骨部上皮の扁平上皮化生、2266/2174 µg/kg/日群の雄で鼻腔における背側鼻道上皮の萎縮、喉頭における披裂軟骨部上皮の扁平上皮化生が認められた。溶媒群を含む Tio/Olo 群で、喉頭における U 字型軟骨部の軟骨壊死及び扁平上皮化生、喉頭蓋底部上皮の扁平上皮化生が認められた。

### ② イヌ 4 週間併用吸入投与毒性試験 (4.2.3.2-16)

雌雄ビーグル犬に、Tio/Olo 0/0 (溶媒：BAC/Na-EDTA/塩酸水溶液)、6.07/5.71、16.8/16.1 又は 157/152 µg/kg/日が 4 週間吸入投与された。6.07/5.71 µg/kg/日以上以上の投与群の雌雄で口腔粘膜及び鼻部の乾燥、喉頭炎、ヘマトクリット値及び網状赤血球数の低下、血中アルブミンの減少、尿量の減少、尿中ナトリウム及びカリウムの増加、小葉辺縁領域の肝細胞内グリコーゲン量の増加、16.8/16.1 µg/kg/日以上以上の投与群の雌雄で摂餌量及び体重増加量の減少、散瞳、心拍数の増加、ALP 減少、血中リンの増加、血中カリウムの増加、胸腺重量の減少、雌で血中尿素の増加、157/152 µg/kg/日群の雌雄で充血及び滲出を伴う角結膜炎、鼻炎が認められた。

### ③ イヌ 13 週間併用吸入投与毒性試験 (4.2.3.2-18)

雌雄ビーグル犬に、Tio/Olo 0/0 (溶媒：BAC/Na-EDTA/塩酸水溶液)、14/16、57/62、290/310、310/0 又は 0/290 µg/kg/日が 13 週間吸入投与された。Tio 単剤投与群では、雌雄で体重増加量の減少傾向、心収縮力の増大、心拍数の増加、口腔粘膜及び鼻部の乾燥、散瞳、眼球の乾燥、眼瞼腫脹、結膜充血、Olo 単剤投与群では、雌雄で体重増加量の増加傾向、心収縮力の増大、心拍数の増加、PR 及び QT 間隔の短縮、cTnI、CK-MB の増加、血中 CK、血中クレアチニンの増加、血中グルコースの低下、左心室乳頭筋の線維化巣、小葉辺縁領域の肝細胞内グリコーゲン量の増加が認められた。併用投与群において認められた所見は単剤投与群と同様であり、併用投与による各単剤の毒性の増強は認められなかった。

## (3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1～2)

Olo の遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、静脈内投与によるラット骨髓小核試験、並びに Olo 及び Tio/Olo を用いた反復吸入投与によるラット骨髓小核試験が実施され、静脈内投与によるラット骨髓小核試験を除き、陽性所見は示されなかった。

静脈内投与によるラット骨髓小核試験において、Olo 10 及び 40 mg/kg 群で小核を有する多染性赤血球の増加が認められたが、申請者は以下の点から、当該変化は遺伝毒性作用を示唆するものではなく、Olo の臨床使用に当たり遺伝毒性に関する特段の懸念はないと判断している。

- 造血亢進作用機序解明試験（4.2.3.3.2-2）において、Olo 40 mg/kg 投与 6 及び 24 時間後に血中エリスロポエチンの増加、投与 24 及び 48 時間後に赤血球系前駆細胞数の増加及び成熟促進、末梢血網状赤血球数の増加、脾臓における髄外造血が認められたことから、高用量の Olo 投与による著しい心拍数増加及び血圧低下により、低酸素状態が誘発され、エリスロポエチンの産生誘導、大腿骨髓の赤血球産生が促進された結果、自然発生性の小核形成率が上昇したと考えられること。
- 当該変化が認められたときの AUC (8.77  $\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ ) は、Olo 5  $\mu\text{g/日}$  を 4 週間反復吸入投与したときの日本人 COPD 患者における Olo の AUC (287  $\text{pmol}\cdot\text{h/L}$ ) の約 3 万倍であること。

#### (4) がん原性試験

Olo のがん原性試験として、マウス及びラットを用いた吸入投与によるがん原性試験が実施された。マウス及びラットを用いた試験において、雌性生殖器における増殖性の変化及び腫瘍性病変が認められたが、いずれも  $\beta_2$  刺激薬の投与により発現することが予測される変化であり、ヒトへの外挿性はないと判断されている。

##### 1) マウスがん原性試験（4.2.3.4.1-1）

雌雄 CD-1 マウスに、Olo 0（空気又は溶媒：BAC/Na-EDTA/クエン酸水溶液）、26.1、76.9 又は 255  $\mu\text{g/kg/日}$  が 104 週間鼻口部吸入投与された。76.9  $\mu\text{g/kg}$  群の雌については、死亡率が 75%に達したため、103 週目に試験は終了された。76.9  $\mu\text{g/kg/日}$  群の雌の死亡率は溶媒群に比べ高かったが、溶媒群と Olo 26.1 及び 255  $\mu\text{g/kg/日}$  群の死亡率は同程度であり、用量反応関係は認められていないことから、本薬投与に起因する死亡の可能性は低いと考察されている。Olo 投与に関連した腫瘍性病変として、子宮平滑筋肉腫（溶媒群 2/60 例、26.1  $\mu\text{g/kg/日}$  群 5/60 例、76.9  $\mu\text{g/kg/日}$  群 10/60 例、255  $\mu\text{g/kg/日}$  群 4/60 例）及び子宮平滑筋腫（溶媒群 9/60 例、26.1  $\mu\text{g/kg/日}$  群 18/60 例、76.9  $\mu\text{g/kg/日}$  群 19/60 例、255  $\mu\text{g/kg/日}$  群 22/60 例）が認められた。非腫瘍性病変として、溶媒群及び Olo 群の雌雄で喉頭における U 字型軟骨壊死、扁平上皮化生、26.1  $\mu\text{g/kg/日}$  以上の投与群の雌雄で骨格筋量の増加、心筋線維化及び空胞化、雄で左心房内血栓、雌で加齢性膈萎縮の発現率の低下、76.9  $\mu\text{g/kg/日}$  以上の投与群の雄で心筋肥大、雌で卵巣における限局性の性索又は間質過形成、255  $\mu\text{g/kg/日}$  群の雌雄で喉頭における扁平上皮化生の発現率の増加、雄で心外膜線維化、雌で限局性の黄体過形成が認められた。

##### 2) ラットがん原性試験（4.2.3.4.1-2）

雌雄 Wistar ラットに、Olo 0（空気又は溶媒：BAC/Na-EDTA/クエン酸水溶液）、25.8、75.9 又は 270  $\mu\text{g/kg/日}$  が 104 週間鼻口部吸入投与された。Olo 投与に関連した腫瘍性病変として、卵巣間膜平滑筋腫（溶媒群 0/55 例、25.8  $\mu\text{g/kg}$  群 1/55 例、75.9  $\mu\text{g/kg}$  群 0/55 例、270  $\mu\text{g/kg}$  群 4/55 例）が認められた。非腫瘍性病変として、溶媒群及び Olo 群の雌雄で喉頭における扁平上皮化生、25.8  $\mu\text{g/kg/日}$  以上の投与群の雌で卵巣嚢胞、75.9  $\mu\text{g/kg/日}$  以上の投与群の雌で卵巣間膜平滑筋過形成が認められた。



## (5) 生殖発生毒性試験

Olo の生殖発生毒性試験として、ラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用い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が実施された。Olo 投与に関連する胎児への影響として、ウサギで骨格、眼及び心血管の発生異常が認められ、胚・胎児発生に関する無毒性量における暴露量と Olo 5 µg を 4 週間反復吸入投与したときの日本人 COPD 患者における Olo の暴露量 (AUC : 287 pmol·h/L) の比は、ラットで 1,280 倍、ウサギで 634 倍であった。なお、Olo の胎盤通過性及び乳汁移行性が認められている (「(ii) 薬物動態試験成績の概要」の項参照)。

### 1) ラット受胎能及び初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1-1)

雌雄 SD ラットに、Olo 0 (溶媒 : BAC/Na-EDTA/クエン酸水溶液)、58、193 又は 3,068 µg/kg/日が、雄では交配 4 週間前から交配期間終了日まで、雌では交配 2 週間前から妊娠 7 日まで吸入投与された。3,068 µg/kg/日群の雄 1/24 例が死亡し、雌 1/24 例が切迫屠殺された。雄性親動物への影響として、58 µg/kg/日以上以上の投与群で摂餌量及び体重増加量の増加、皮膚の発赤、流延、精巣及び精巣上体重量の減少、3,068 µg/kg/日群で自発運動の低下が認められた。雌性親動物への影響として、58 µg/kg/日以上以上の投与群で摂餌量及び体重増加量の増加、193 µg/kg/日以上以上の投与群で皮膚の発赤、流延、3,068 µg/kg/日群で自発運動の低下が認められた。交配、受胎能及び妊娠への影響は認められなかった。雄性親動物において認められた精巣への影響については、病理組織学的検査で関連する所見は認められていないことから毒性学的意義はないと考察されている。以上より、親動物の一般毒性に対する無毒性量は、雌雄で認められた一般状態への影響を指標に 58 µg/kg/日、受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は 3068 µg/kg/日と判断されている。

### 2) ラット胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-1)

妊娠 SD ラットに、Olo 0 (溶媒 : BAC/Na-EDTA/クエン酸水溶液)、64、222 又は 1,054 µg/kg/日が妊娠 6 日から 17 日まで吸入投与された。母動物への影響として、64 µg/kg/日以上以上の投与群で摂餌量及び体重増加量の増加が認められた。胎児への影響として、64 µg/kg/日以上以上の投与群で体重増加、222 µg/kg/日以上以上の投与群で胸骨分節の不完全骨化が認められた。なお、222 µg/kg/日以上以上の投与群で認められた胸骨分節の不完全骨化については、以下の理由により、出生後の発達への影響を示唆する所見ではないと考察され、母動物の一般毒性及び胎児に対する無毒性量はいずれも 1,054 µg/kg/日と判断されている。

- 溶媒群における発生率が背景対照値と比較して高く、使用動物群の本所見に対する遺伝的素因が高いと推測されること。
- 発育遅延を示唆する胎児体重への影響は認められていないこと。
- 出生前後の発生に関する試験において、より高用量の Olo が投与された新生児で、骨格発達や発生異常を示唆する所見は認められていないこと。

### 3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-3)

妊娠 NZW ウサギに、Olo 0 (溶媒 : BAC/Na-EDTA/クエン酸水溶液)、289、974 又は 2,489 µg/kg/日が妊娠 6 日から 19 日まで吸入投与された。974 µg/kg/日群の 1/24 例に流産の徴候が認められたため切迫屠殺された。母動物への影響として、289 µg/kg/日以上以上の投与群で体重増加の亢進が認められた。胎児への影響として、2,489 µg/kg/日群で頭蓋骨、肋骨、長骨における非骨化領域又は不均一骨化、肋骨肥厚、胸郭

変形、肩甲骨、上腕骨、橈骨、尺骨、大腿骨、脛骨、腓骨の短縮又は湾曲、四肢屈曲、部分閉眼、口蓋裂、無頭蓋、無眼、頸胸椎及び肋骨異常、胸骨裂、胃壁破裂、網膜壁の異常、心血管系異常（上行大動脈／大動脈弓の拡張、肺動脈管狭窄、大動脈弓起始肺動脈、左心室拡大／右心室狭小、右心房狭小）、胸骨の背側性変形等の催奇形性所見が認められた。以上より、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 2,489 µg/kg/日、胎児に対する無毒性量は 974 µg/kg/日と判断されている。

#### 4) ラット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 (4.2.3.5.3-1)

妊娠 SD ラットに、Olo 0（溶媒：BAC/Na-EDTA/クエン酸水溶液）、59、297 又は 3,665 µg/kg/日が妊娠 6～20 日及び分娩 2～21 日後まで吸入投与された。母動物への影響として、59 µg/kg/日以上での投与群で体重増加の亢進、流産、3,665 µg/kg/日群で自発運動の亢進又は低下、部分閉眼が認められた。胎児への影響として、59 µg/kg/日以上での投与群で眼瞼開裂に要する日数の短縮傾向が認められたが、変化の程度はわずかであり、毒性学的意義がないと判断されている。以上より、母動物の一般毒性及び出生児に対する無毒性量はいずれも 3,665 µg/kg/日と判断されている。

### (6) 局所刺激性試験

Olo の局所刺激性試験として、皮膚刺激性試験、眼刺激性試験、並びに静脈内投与、傍静脈内投与、動脈内投与及び筋肉内投与による局所刺激性試験が実施された。Olo の局所刺激性として、眼投与時に軽度から中等度の刺激性、静脈内投与時に軽度の刺激性があると判断されている。

#### 1) ウサギ皮膚刺激性試験 (4.2.3.6-1)

雌性 NZW ウサギの皮膚に、Olo 500 mg（脱塩水でペースト状態にして皮膚に塗布）が 4 時間、経皮投与された。投与 4 時間後まで皮膚反応及び全身毒性は認められなかったことから、Olo は非刺激性及び非腐食性物質と判断されている。

#### 2) ウサギ眼刺激性試験 (4.2.3.6-2)

雌性 NZW ウサギの眼結膜嚢に、Olo 2 又は 10 mg が単回投与された。2 mg 群において結膜のうっ血、眼瞼腫脹、10 mg 群において流涙、結膜のうっ血、眼瞼腫脹、びまん性深紅色化が認められ、2 及び 10 mg 群で認められた所見はそれぞれ投与 48 及び 72 時間後までに回復した。以上より、Olo は軽度から中等度の刺激性を有すると判断されている。

#### 3) ウサギ単回静脈内及び筋肉内投与局所刺激性試験 (4.2.3.6-3)

雌性 NZW ウサギに、Olo 0（生理食塩水）、0.004 又は 0.010 mg/mL（0.5 mL）が単回耳介外側静脈内又は筋肉内投与された。0.010 mg/mL 静脈内投与群において、投与 24 及び 96 時間後に血管周囲組織における出血、壊死、顆粒球性細胞浸潤、水腫、血管における血栓形成、血管壁の壊死等の軽微な変化が認められた。また、筋肉内投与群においては、Olo 投与に関連した所見は認められなかった。

#### 4) ウサギ単回動脈内投与局所刺激性試験 (4.2.3.6-4)

雌性 NZW ウサギに、Olo 0（生理食塩水）、0.004 又は 0.010 mg/mL（0.5 mL）が単回耳介中心動脈内投与された。投与 24 及び 96 時間後において Olo 投与による局所反応は認められなかったが、投与時に 0.010 mg/mL 群の動物で苦悶が認められた。

## 5) ラット単回傍静脈内投与局所刺激性試験 (4.2.3.6-5)

雌性 Wistar ラットの右頸静脈周囲に、Olo 0 (生理食塩水)、0.004 又は 0.010 mg/mL (0.5 mL) が単回投与された。投与 24 及び 96 時間後において Olo 投与に関連した所見は認められなかった。

## (7) その他の毒性試験

### 1) 幼若動物を用いた毒性試験 (4.2.3.7.7-2)

雌雄幼若ビーグル犬 (15～19 日齢) に、Olo 0 (空気又は溶媒 : BAC/Na-EDTA/クエン酸水溶液)、120、324 又は 1,046 µg/kg/日 が 13 週間吸入投与された。324 µg/kg/日 群の雌雄各 1/5 例に死亡が認められ、雄 1 例の死因は誤嚥性可能性気管支肺炎であり、雌 1 例においては鎮静、体温低下、蒼白化及び腹部膨満が認められたが死因は不明であった。雌の死亡例について、1,046 µg/kg/日 群を含め他の投与群で同様の一般症状及び死亡は認められていないことから、Olo 投与に関連したものではないと判断されている。生存動物において、120 µg/kg/日 群の雄で体重増加の亢進、120 µg/kg/日以上 の投与群の雌雄で小葉周辺性のグリコーゲン蓄積、肝細胞密度増加、324 µg/kg/日以上 の投与群の雌で体重増加の亢進、324 µg/kg/日以上 の投与群の雌雄で平均赤血球ヘモグロビン量の低下、1,046 µg/kg/日 群の雌雄で体重増加量の減少、雄で精巣及び胸腺重量の減少が認められた。いずれの所見も 4 週間の休薬により回復性が認められた。以上より、120 µg/kg/日 群において認められた所見は、β<sub>2</sub> 刺激薬で認められる適応性変化であることから毒性学的所見とは判断されず、本試験の無毒性量は 324 µg/kg/日 と判断されている。

## <審査の概略>

### がん原性試験において認められた雌生殖器官の腫瘍性病変について

機構は、Olo のマウス吸入投与がん原性試験において認められた子宮平滑筋腫及び子宮平滑筋肉腫について、Olo を用いたがん原性試験のほぼすべての投与群で認められていることも踏まえ、ヒトにおいて当該所見に関連する可能性のある腫瘍の発現リスクについて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

Olo のマウス吸入投与がん原性試験において、当該試験の最低用量である 26.1 µg/kg 以上のすべての投与群で子宮平滑筋腫及び子宮平滑筋肉腫が認められたが、26.1 µg/kg/日 群における暴露量は、Olo 5 µg を 1 日 1 回 4 週間反復吸入投与したときの日本人 COPD 患者における Olo の暴露量 (肺到達用量 < 体表面積換算<sup>7</sup> > は 3.7 µg/m<sup>2</sup>、AUC は 287 pmol·h/L) と比較して肺到達用量で 21 倍、AUC で 20 倍であった。β<sub>1</sub> 及び β<sub>2</sub> 刺激薬であるメドロキサロールを 12 ヶ月以上マウスに投与することにより、子宮平滑筋腫及び平滑筋過形成が認められ (Jack D et al. *Toxicology*. 27: 315-320, 1983)、この子宮平滑筋腫の誘発は非選択的 β 遮断薬であるプロプラノロールにより抑制されること (Gibson JP et al. *Toxicol Pathol*. 15: 468-473, 1987) が知られており、平滑筋腫の発生は β<sub>2</sub> 受容体刺激作用と関連することが示唆されている (Greaves P. *Histopathology of preclinical toxicity studies: Interpretation and relevance in drug safety studies* 4th ed., 689-690, 2012)。また、β<sub>2</sub> 刺激薬に対するマウス子宮の感受性には系統差があり、Olo のがん原性試験で用いられた CD-1 マウスは感受性が高いと考えられていること (Gibson JP et al. *Toxicol Pathol*. 15: 468-473, 1987) 等も踏まえると、Olo のがん原性試験で認められた所見は、Olo が他の β<sub>2</sub> 刺激薬を上回る発がんリスクを有することを示唆するデータではないと考える。さらに、β<sub>2</sub> 受容体刺激による子宮組織の弛緩作用には

<sup>7</sup> 体重 50 kg として算出。

種差があり、ラットと比べマウスでは  $\beta_2$  受容体刺激による子宮組織の弛緩作用が強いとされていること（Gibson JP et al. *Toxicol Pathol.* 15: 468-473, 1987）、ヒトでは  $\beta_2$  刺激薬による子宮組織の弛緩作用はほとんど認められないことが報告されていること（Lossius K et al. *Acta Pharmacol Toxicol.* 39: 198-208, 1976、Berg-Johnsen P et al. *Acta Plarniacol. Toxicol.* 39: 209-213, 1976）を踏まえると、当該所見のヒトへの外挿性はないと考える。

また、臨床試験において、 $\beta_2$  刺激薬のクラス効果として女性生殖器における平滑筋腫の発生は認められておらず、Olo の長期投与試験においても、生殖器、乳腺及び内分泌の障害に関連する可能性のある有害事象は報告されていない。以上より、マウスで認められた子宮における腫瘍性病変は Olo の  $\beta_2$  受容体刺激作用に起因するヒトへの外挿性のない所見であり、ヒトにおける発がん若しくは腫瘍増殖促進リスクの懸念は低いと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。また、Olo の毒性プロファイルは既承認の  $\beta_2$  刺激薬と類似していること、Tio 及び Olo の配合により毒性の増強や新たな毒性の発現は認められていないことから、毒性学的な観点から、Tio 及び Olo の配合に伴う特段の問題はないと判断した。

#### 4. 臨床に関する資料

##### （i）生物薬剤学試験成績及び臨床薬理試験成績の概要

###### <提出された資料の概略>

評価資料として、健康成人を対象としたオロダテロール塩酸塩（以下、「Olo」）単回及び反復投与試験（1222.21 試験<5.3.3.1-7>、1222.7 試験<5.3.3.1-4>、1222.1 試験<5.3.3.1-1>、1222.2 試験<5.3.3.1-2>）、Olo マスバランス試験（1222.9 試験<5.3.3.1-5>）、COPD 患者を対象とした Olo 反復吸入投与試験（1222.22 試験<5.3.5.1-4>、1222.5 試験<5.3.5.1-3>）、COPD 患者を対象としたチオトロピウム臭化水合物（以下、「Tio」）／Olo 配合剤（以下、「本剤」）反復吸入投与試験（1237.24 試験<5.3.3.2-1>、1237.20 試験<5.3.5.1-15>）、特殊な集団における検討（1222.20 試験<5.3.3.3-1>、1222.35 試験<5.3.3.3-2>）、薬物間相互作用の検討（1222.47 試験<5.3.3.4-1>、1222.48 試験<5.3.3.4-2>）及び薬力学試験（1222.8 試験<5.3.4.1-1>）等の成績が提出された。

血漿中及び尿中のオロダテロール濃度、代謝物（SOM 1522）濃度、チオトロピウム濃度は、高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（HPLC-MS/MS 法）により測定された（定量下限：血漿中オロダテロール濃度 2.0 pg/mL、尿中オロダテロール濃度 10.0 pg/mL、血漿中 SOM 1522 濃度 10.0 pg/mL、尿中 SOM 1522 濃度 100 pg/mL、血漿中チオトロピウム濃度 1.0 pg/mL、尿中チオトロピウム濃度 10.0 pg/mL）。また、オロダテロールのグルクロン酸抱合体である CD 992 濃度は、 $\beta$ -グルクロニダーゼ処理前後のオロダテロール測定値の差から算出された。

なお、特に記載のない限り、投与量及び濃度は遊離塩基換算量で、測定値及び薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

##### （1）健康成人における検討

###### 1) Olo 単剤投与

###### ① 国内 Olo 反復吸入投与試験（5.3.3.1-7：1222.21 試験<2008 年 1 月～5 月>）

健康成人（各群 12 例<Olo 9 例、プラセボ 3 例>）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増試験において、Olo 5、10 又は 20  $\mu$ g を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの血漿中未変化体及び

CD 992 の薬物動態パラメータは表 8 のとおりであり、未変化体の  $C_{\max}$  及び AUC は投与量に比例して増加した。

表 8 日本人健康成人に Olo を 14 日間反復吸入投与したときの未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータ

投与量	測定時点	例数	$C_{\max}$ (pg/mL)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-24}$ (pg·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (pg·h/mL)
未変化体							
5 µg	初回投与後	7	2.89 ± 0.67	0.167 (0.167-0.367)	—	—	1.27 ± 0.87
	定常状態時	9	3.43 ± 0.82	0.500 (0.167-0.500)	—	—	7.85 ± 8.25
10 µg	初回投与後	9	5.65 ± 1.69	0.167 (0.167-0.500)	—	—	15.4 ± 12.4
	定常状態時	9	7.48 ± 3.06	0.333 (0.167-0.333)	—	90.2 ± 15.7 <sup>a)</sup>	72.9 ± 37.4
20 µg	初回投与後	9	11.4 ± 4.04	0.333 (0.167-0.333)	20.0 ± 8.80 <sup>c)</sup>	—	50.6 ± 29.4
	定常状態時	9	13.8 ± 5.98	0.333 (0.167-0.500)	36.9 ± 9.63 <sup>b)</sup>	138 ± 37.7 <sup>b)</sup>	128 ± 47.6
CD 992							
5 µg	初回投与後	6	0.80 ± 0.65	0.417 (0.333-1.00)	—	—	0.24 ± 0.25
	定常状態時	9	1.55 ± 0.45	1.00 (0.333-2.00)	—	—	2.79 ± 2.21
10 µg	初回投与後	9	2.35 ± 1.21	2.00 (0.333-4.00)	—	—	8.48 ± 7.58
	定常状態時	9	3.19 ± 1.64	4.00 (0.333-12.0)	—	—	37.0 ± 26.4
20 µg	初回投与後	9	6.29 ± 2.54	4.00 (2.00-6.00)	—	—	45.2 ± 25.9
	定常状態時	9	10.0 ± 4.06	2.00 (1.00-4.00)	—	104 ± 57.8 <sup>b)</sup>	101 ± 54.8

平均値 ± 標準偏差、 $t_{\max}$  は中央値（最小値－最大値）。 $C_{\max}$ ：最高血漿中濃度、 $t_{\max}$ ：最高血漿中濃度到達時間、AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積。—：未算出。a) 7 例、b) 8 例、c) 6 例。

## ② 海外 Olo 単回静脈内投与試験（5.3.3.1-4：1222.7 試験＜2006 年 10 月～2007 年 2 月＞）

健康成人（各群 8 例＜Olo 6 例、プラセボ 2 例＞）を対象としたプラセボ対照無作為化単盲検用量漸増試験において、Olo 0.5～25 µg を単回静脈内投与したときの血漿中未変化体及び CD 992 の薬物動態パラメータは表 9 のとおりであり、未変化体の  $C_{\max}$  及び AUC は投与量に比例して増加した。血漿中 CD 992 濃度は、血漿中未変化体濃度と比べ低値を示し、血漿中 SOM 1522 は検出されなかった。

表 9 外国人健康成人に Olo を単回静脈内投与したときの未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータ

投与量 (点滴時間)	例数	$C_{\max}$ (pg/mL)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-24}$ (pg·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (pg·h/mL)
未変化体						
0.5 µg (30 分)	6	5.29 ± 0.41	0.359 (0.233-0.483)	—	—	—
2.5 µg (30 分)	6	24.7 ± 1.97	0.483 (0.250-0.483)	—	11.6 ± 1.14	—
5 µg (30 分)	6	48.0 ± 3.35 <sup>a)</sup>	0.483 (0.483-0.500) <sup>a)</sup>	—	25.3 ± 1.60 <sup>a)</sup>	—
10 µg (30 分)	6	89.0 ± 14.6	0.483 (0.483-0.483)	—	51.3 ± 9.15	—
15 µg (30 分)	6	135 ± 20.6	0.483 (0.483-0.500)	16.4 ± 3.66 <sup>a)</sup>	101 ± 19.3	160 ± 30.2 <sup>a)</sup>
20 µg (3 時間)	6	32.2 ± 4.19	2.98 (2.98-3.10)	7.63 ± 2.22 <sup>a)</sup>	111 ± 10.7	136 ± 19.1 <sup>a)</sup>
25 µg (3 時間)	6	44.0 ± 3.56	2.98 (0.500-3.05)	13.4 ± 5.87	157 ± 25.3	217 ± 46.1
25 µg (3 時間)	6	52.0 ± 7.96 <sup>a)</sup>	2.98 (2.98-2.98) <sup>a)</sup>	15.0 ± 5.93 <sup>a)</sup>	202 ± 45.3 <sup>a)</sup>	282 ± 54.9 <sup>a)</sup>
CD 992 <sup>b)</sup>						
25 µg (3 時間)	6	33.3 ± 4.79 <sup>a)</sup>	3.05 (2.98-3.17) <sup>a)</sup>	—	147 ± 12.2 <sup>a)</sup>	—

平均値 ± 標準偏差、 $t_{\max}$  は中央値（最小値－最大値）。 $C_{\max}$ ：最高血漿中濃度、 $t_{\max}$ ：最高血漿中濃度到達時間、AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積。—：未算出。a) 5 例、b) 25 µg 群のみ測定された。

## ③ 海外 Olo 単回吸入投与試験（5.3.3.1-1：1222.1 試験＜2005 年 2 月～7 月＞）

健康成人（各群 8 例＜Olo 6 例、プラセボ 2 例＞）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増試験において、Olo 0.5～70 µg を単回吸入投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 10 のとおりであり<sup>8)</sup>、 $C_{\max}$  及び AUC は投与量に比例して増加した。血漿中には未変化体のみが検出された。

<sup>8)</sup> Olo 0.5～5 µg 投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータは算出できなかった。

表 10 外国人健康成人に Olo を単回吸入投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

投与量	例数	C <sub>max</sub> (pg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-tz</sub> (pg·h/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (pg·h/mL)
10 µg	6	3.71 ± 0.84	0.333 (0.167-0.500)	—	4.03 ± 2.66	—
15 µg	6	5.40 ± 2.54	0.367 (0.200-0.533)	—	14.8 ± 15.5	—
20 µg	6	6.38 ± 3.97	0.350 (0.183-0.850)	—	15.5 ± 17.3	—
30 µg	6	19.7 ± 9.44	0.275 (0.167-0.500)	24.5 ± 26.0	80.7 ± 39.5	158 ± 111
40 µg	6	18.3 ± 13.2	0.367 (0.117-0.517)	18.5 ± 9.28	119 ± 99.1	178 ± 125
50 µg	6	27.0 ± 6.92	0.292 (0.200-0.550)	51.1 ± 50.0	205 ± 101	451 ± 339
60 µg	6	34.5 ± 17.1	0.292 (0.217-0.550)	42.3 ± 16.3	241 ± 96.1	431 ± 204
70 µg	5	36.6 ± 21.0	0.233 (0.217-0.383)	25.4 ± 13.9	266 ± 186	386 ± 242

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub>は中央値（最小値－最大値）。C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、t<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間、AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積。—：未算出。

#### ④ 海外 Olo 反復吸入投与試験（5.3.3.1-2：1222.2 試験＜2006 年 1 月～9 月＞）

健康成人（各群 12 例＜Olo 9 例、プラセボ 3 例＞）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増試験において、Olo 2.5、10 又は 30 µg を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの血漿中未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータは表 11 のとおりであり<sup>9</sup>、血漿中未変化体濃度は投与 10 日後までに定常状態に到達し、C<sub>max</sub> 及び AUC は投与量に比例して増加した。血漿中グルクロン酸抱合体は投与 2 時間後から検出され、投与 10～13 日後に定常状態に到達した。血漿中 SOM 1522 は検出されなかった。

表 11 外国人健康成人に Olo を 14 日間反復吸入投与したときの未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータ

投与量	測定時点	例数	C <sub>max</sub> (pg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-24</sub> (pg·h/mL)	AUC <sub>0-tz</sub> (pg·h/mL)
未変化体							
10 µg	初回投与後	9	4.24 ± 1.10 <sup>a)</sup>	0.333 (0.150-0.333) <sup>a)</sup>	1.91 ± 0.66 <sup>a)</sup>	—	5.50 ± 4.11 <sup>a)</sup>
	定常状態時	9	6.08 ± 3.55 <sup>b)</sup>	0.342 (0.333-1.00) <sup>b)</sup>	45.7 ± 59.2 <sup>b)</sup>	82.7 ± 22.7 <sup>c)</sup>	47.3 ± 40.6 <sup>b)</sup>
30 µg	初回投与後	9	9.76 ± 5.15	0.167 (0.083-0.500)	9.02 ± 8.32	—	39.5 ± 37.3
	定常状態時	9	11.6 ± 4.79	0.333 (0.167-0.667)	47.8 ± 17.8	132 ± 42.1	132 ± 42.1
グルクロン酸抱合体							
30 µg	初回投与後	9	8.69 ± 2.27	2.00 (2.00-4.00)	9.19 ± 5.27	—	68.6 ± 26.9
	定常状態時	9	11.0 ± 3.65	2.00 (1.00-4.02)	—	95.5 ± 32.6	—

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub>は中央値（最小値－最大値）。C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、t<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間、AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積。—：未算出。a) 7 例、b) 8 例、c) 4 例

#### ⑤ ヒトにおける Olo のマスバランス試験（5.3.3.1-5：1222.9 試験＜2008 年 2 月～4 月＞）

健康成人（各群 6 例）を対象とした非盲検試験において、Olo のマスバランスが検討された。Olo <sup>14</sup>C 標識体 20 又は 40 µg を 3 時間かけて単回点滴静脈内投与又は単回経口投与したときの血漿中未変化体の C<sub>max</sub> はそれぞれ 123 及び 7.63 pmol/L、AUC<sub>0-tz</sub> はそれぞれ 763 及び 17.1 pmol·h/L、t<sub>max</sub>（中央値）はそれぞれ 2.98 及び 1.00 時間であり、静脈内投与群における血漿中未変化体の t<sub>1/2</sub> は 23.9 時間であった。また、投与量に対する尿中排泄率（fe<sub>0-tz</sub>）は、静脈内投与後 38 時間において 19.0%であった。

静脈内投与群及び経口投与群における血漿中グルクロン酸抱合体の C<sub>max</sub> はそれぞれ 33.1 及び 50.3 pmol/L、AUC<sub>0-tz</sub> はそれぞれ 184 及び 275 pmol·h/L、t<sub>max</sub>（中央値）はそれぞれ 3.07 及び 2.00 時間、t<sub>1/2</sub> はそれぞれ 16.9 及び 2.63 時間であった。血漿中未変化体に対するグルクロン酸抱合体の C<sub>max</sub> 及び AUC の比は、静脈内投与群ではそれぞれ 0.262 及び 0.206、経口投与群ではそれぞれ 6.48 及び 18.3 であった。

尿中及び糞中における投与量当たりの総放射能回収率は、静脈内投与群ではそれぞれ 42.5 及び 53.0%、経口投与群ではそれぞれ 8.9 及び 84.4%であった。尿糞中において、Olo のグルクロン酸抱合体である CD

<sup>9</sup> Olo 2.5 µg 投与時の血漿中未変化体及び血漿中グルクロン酸抱合体、並びに Olo 10 µg 投与時の血漿中グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータは算出できなかった。

992 及び M565(2)、脱メチル化体である SOM 1522、SOM 1522 のグルクロン酸抱合体である CD 11249 及び CD 10915、SOM 1522 の硫酸抱合体である CD 12656 の 6 種類の代謝物が検出された。

## (2) COPD 患者における検討

### 1) Olo 単剤投与

#### ① 国内 Olo 反復吸入投与試験 (5.3.5.1-4 : 1222.22 試験<2009 年 1 月～2010 年 3 月>)

COPD 患者(各群 79～86 例)を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、Olo 2、5 又は 10 µg を 1 日 1 回 4 週間反復吸入投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータが検討された。Olo 5 及び 10 µg 群それぞれにおける血漿中未変化体の薬物動態パラメータは、 $C_{max}$  が 6.91 及び 15.0 pg/mL (67 及び 78 例)、 $t_{max}$  (中央値) が 0.333 及び 0.300 時間 (67 及び 78 例)、 $AUC_{0-tz}$  が 12.7 及び 28.7 pg·h/mL (67 及び 78 例)、 $AUC_{0-24}$  が 111 及び 173 pg·h/mL (27 及び 62 例) であった。Olo 2 µg 群における血漿中未変化体の薬物動態パラメータは算出できなかった。

#### ② 海外 Olo 反復吸入投与試験 (5.3.5.1-3 : 1222.5 試験<2007 年 3 月～2008 年 1 月>)

COPD 患者(各群 79～86 例)を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、Olo 2、5、10 又は 20 µg を 1 日 1 回 4 週間反復吸入投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータが検討された。Olo 5、10 及び 20 µg 群それぞれにおける血漿中未変化体の薬物動態パラメータは、 $C_{max}$  が 4.47、8.54 及び 19.4 pg/mL (46、72 及び 72 例)、 $t_{max}$  (中央値) が 0.192、0.200 及び 0.200 時間 (46、72 及び 72 例)、 $AUC_{0-tz}$  が 7.99、27.0 及び 52.3 pg·h/mL (39、69 及び 72 例) であった。Olo 2 µg 群における血漿中未変化体の薬物動態パラメータは算出できなかった。

### 2) Tio/Olo 配合剤投与

#### ① 国内反復吸入投与試験 (5.3.3.2-1 : 1237.24 試験<2012 年 10 月～2013 年 3 月>)

COPD 患者(各群 16 例)を対象とした非盲検試験において、本剤 (Tio/Olo) 2.5/5 又は 5/5 µg を 1 日 1 回 3 週間反復吸入投与したときの血漿中チオトロピウム及びオロダテロールの薬物動態パラメータが検討された。本剤 2.5/5 及び 5/5 µg 群それぞれにおける血漿中チオトロピウムの薬物動態パラメータは、 $C_{max}$  が 7.15 及び 21.8 pg/mL (14 及び 13 例)、 $t_{max}$  (中央値) が 0.1 及び 0.1 時間 (14 及び 13 例)、 $AUC_{0-tz}$  が 11.7 及び 25.4 pg·h/mL (13 及び 12 例) であり、血漿中オロダテロールの薬物動態パラメータは、 $C_{max}$  が 3.63 及び 4.85 pg/mL (15 及び 13 例)、 $t_{max}$  (中央値) が 0.217 及び 0.183 時間 (15 及び 13 例)、 $AUC_{0-tz}$  が 8.72 及び 10.4 pg·h/mL (14 及び 12 例) であった。

#### ② 海外反復吸入投与試験 (5.3.5.1-15 : 1237.20 試験<2012 年 3 月～2013 年 8 月>)

COPD 患者(各群 136～139 例)を対象とした不完備ブロック配置による無作為化二重盲検 4 期クロスオーバー試験において、本剤 2.5/5 又は 5/5 µg、Tio 2.5 又は 5 µg、Olo 5 µg を 1 日 1 回 3 週間反復吸入投与したときの血漿中チオトロピウム及びオロダテロールの薬物動態パラメータは表 12 のとおりであった。単剤投与に対する併用投与時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-tz}$  の調整済み幾何平均の比 [90%信頼区間] は、本剤 2.5/5 µg と Tio 2.5 µg の比較ではそれぞれ 0.98 [0.74, 1.28] 及び 0.99 [0.56, 1.73]、本剤 5/5 µg と Tio 5 µg の比較ではそれぞれ 1.17 [0.91, 1.51] 及び 1.09 [0.71, 1.65]、本剤 2.5/5 µg と Olo 5 µg の比較ではそれぞれ 1.12 [0.89, 1.41] 及び 0.98 [0.76, 1.26]、本剤 5/5 µg と Olo 5 µg の比較ではそれぞれ 1.32 [1.06, 1.65] 及び 1.17 [0.94, 1.47] であった。

表 12 COPD 患者に本剤、Tio 又は Olo を反復吸入投与したときの薬物動態パラメータ

		本剤 2.5/5 µg (36 例)	本剤 5/5 µg (35 例)	Tio 2.5 µg (35 例)	Tio 5 µg (35 例)	Olo 5 µg (35 例)
チオトロピウム	C <sub>max</sub> (pg/mL)	6.15	15.3	6.07	12.5	
	t <sub>max</sub> (時間)	0.083	0.083	0.117	0.083	
	AUC <sub>0-tz</sub> (pg·h/mL)	14.9	47.8	13.6	45.0	
	AUC <sub>t</sub> (pg·h/mL)	—	72.9 <sup>a)</sup>	—	66.1 <sup>b)</sup>	
オロダテロール	C <sub>max</sub> (pg/mL)	3.66	4.22			3.12
	t <sub>max</sub> (時間)	0.167	0.167			0.167
	AUC <sub>0-tz</sub> (pg·h/mL)	34.3	40.6			32.8
	AUC <sub>t</sub> (pg·h/mL)	36.8 <sup>c)</sup>	40.6			32.8

平均値、t<sub>max</sub> は中央値。C<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度、t<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度到達時間、AUC : 血漿中濃度－時間曲線下面積。— : 未算出。a) 19 例、b) 20 例、c) 33 例。

### (3) 特殊な集団における検討

#### 1) 肝機能障害患者における薬物動態 (5.3.3.3-1 : 1222.20 試験<2009 年 7 月～12 月>)

軽度 (8 例、Child Pugh スコア 5～6) 及び中等度 (8 例、Child Pugh スコア 7～9) の外国人肝機能障害患者、並びに年齢、性別及び体重を肝機能障害患者とマッチングさせた外国人健康成人 (16 例) を対象とした非盲検試験において、Olo を単回吸入投与したときの薬物動態が検討された。健康成人には Olo 30 µg を、軽度及び中等度肝機能障害患者には Olo 20 µg をそれぞれ単回吸入投与したとき、血漿中オロダテロールの薬物動態パラメータは、C<sub>max</sub> (投与量で補正した C<sub>max</sub>) が 12.4、9.75 及び 8.28 pg/mL (0.412、0.488 及び 0.414 pg/mL/µg) (15、8 及び 7 例)、t<sub>max</sub> (中央値) が 0.217、0.200 及び 0.367 時間 (15、8 及び 7 例)、t<sub>1/2</sub><sup>10</sup> が 9.47 及び 5.38 時間 (14 及び 8 例)、AUC<sub>0-4</sub> (投与量で補正した AUC<sub>0-4</sub>) が 26.2、17.0 及び 18.1 pg·h/mL (0.874、0.849 及び 0.906 pg·h/mL/µg) (15、8 及び 6 例)、AUC<sub>0-∞</sub><sup>11</sup> (投与量で補正した AUC<sub>0-∞</sub>) が 86.1 及び 39.1 pg·h/mL (2.87 及び 1.95 pg·h/mL/µg) (14 及び 8 例) であった。健康成人に対する肝機能障害患者の投与量で補正した C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-4</sub> の幾何平均の比 [90%信頼区間] は、軽度肝機能障害患者ではそれぞれ 1.12 [0.84, 1.51] 及び 0.97 [0.75, 1.25]、中等度肝機能障害患者ではそれぞれ 0.99 [0.73, 1.35] 及び 1.05 [0.79, 1.40] であり、肝機能障害患者における暴露量の増加は認められなかった。

#### 2) 腎機能障害患者における薬物動態 (5.3.3.3-2 : 1222.35 試験<2009 年 8 月～12 月>)

重度 (クレアチニンクリアランス : 30 mL/min 未満) の外国人腎機能障害患者 (8 例)、並びに年齢、性別及び体重を腎機能障害患者とマッチングさせた外国人健康成人 (14 例、クレアチニンクリアランス : 80 mL/min 超) を対象とした非盲検試験において、Olo 30 µg を単回吸入投与したときの薬物動態が検討された。健康成人及び重度腎機能障害患者それぞれにおける血漿中オロダテロールの薬物動態パラメータは、C<sub>max</sub> が 8.94 及び 14.1 pg/mL (13 及び 7 例)、t<sub>max</sub> (中央値) が 0.233 及び 0.383 時間 (13 及び 7 例)、t<sub>1/2</sub> が 19.3 及び 15.2 時間 (13 及び 7 例)、AUC<sub>0-4</sub> が 18.4 及び 26.8 pg·h/mL (13 及び 7 例)、AUC<sub>0-∞</sub> が 98.8 及び 106 pg·h/mL (13 及び 7 例) であった。健康成人に対する重度腎機能障害患者の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-4</sub> の幾何平均の比 [90%信頼区間] はそれぞれ 1.37 [0.84, 2.22] 及び 1.35 [0.94, 1.95] であった。

### (4) 薬物間相互作用の検討

<sup>10</sup> 中等度肝機能障害患者については未算出。

<sup>11</sup> 中等度肝機能障害患者については未算出。



### 1) Olo に対するケトコナゾールの影響 (5.3.3.4-1 : 1222.47 試験<2010 年 5 月～8 月>)

健康成人 (32 例) を対象とした海外非盲検試験において、Olo と P-gp 阻害作用を有するケトコナゾールとの薬物動態学的相互作用が検討された。用法・用量は、第 1 投与期には Olo 10 µg を 1 日 1 回 8 日間反復吸入投与、第 2 投与期には Olo 10 µg を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与し、第 2 投与期では Olo 投与 1 時間前にケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与することと設定された。

Olo 単剤投与時及びケトコナゾール併用投与時それぞれにおける血漿中オロダテロールの薬物動態パラメータは、 $C_{max}$  が 3.41 及び 5.47 pg/mL (26 及び 31 例)、 $t_{max}$  (中央値) が 0.250 及び 0.333 時間 (26 及び 31 例)、 $AUC_{0-1}$  が 2.85 及び 4.49 pg·h/mL (24 及び 31 例)、 $AUC_{0-tz}$  が 10.4 及び 34.4 pg·h/mL (26 及び 31 例) であり、Olo 単剤投与に対するケトコナゾール併用投与時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-1}$  の幾何平均の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.66 [1.54, 1.80] 及び 1.68 [1.56, 1.82] であった (対数変換後の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-1}$  に対する、投与群を固定効果、被験者を変量効果とした分散分析モデル)。ケトコナゾールは P-gp 阻害作用に加え、CYP2C8 及び 2C9、並びに UGT1A1、1A9 及び 2B7 阻害作用も有することから、P-gp、CYP 及び UGT 阻害作用を有する薬剤との併用により、オロダテロールの暴露量が上昇する可能性が示唆された。

### 2) Olo に対するフルコナゾールの影響 (5.3.3.4-2 : 1222.48 試験<2010 年 5 月～7 月>)

健康成人 (35 例) を対象とした海外非盲検試験において、Olo と CYP2C9 阻害作用を有するフルコナゾールとの薬物動態学的相互作用が検討された。用法・用量は、第 1 投与期には Olo 10 µg を 1 日 1 回 8 日間反復吸入投与、第 2 投与期には Olo 10 µg を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与し、第 2 投与期では Olo 投与 1 時間前にフルコナゾールを 1 日目のみ 800 mg、2 日目以降 400 mg を 1 日 1 回経口投与することと設定された。

Olo 単剤投与時及びフルコナゾール併用投与時それぞれにおける血漿中オロダテロールの薬物動態パラメータは、 $C_{max}$  が 5.70 及び 6.00 pg/mL (30 及び 32 例)、 $t_{max}$  (中央値) が 0.250 及び 0.250 時間 (30 及び 32 例)、 $AUC_{0-6}$  が 20.9 及び 22.9 pg·h/mL (24 及び 28 例)、 $AUC_{0-tz}$  が 39.3 及び 53.8 pg·h/mL (31 及び 32 例) であり、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-6}$  の幾何平均の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.09 [1.02, 1.17] 及び 1.13 [1.06, 1.21] であった (対数変換後の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-6}$  に対する、投与群を固定効果、被験者を変量効果とした分散分析モデル)。

## (5) 薬力学試験

### 1) 健康成人を対象とした Olo の海外 TQT 試験 (5.3.4.1-1 : 1222.8 試験<2007 年 6 月～10 月>)

健康成人 (24 例) を対象としたプラセボ及びモキシフロキサシン対照無作為化二重盲検 6 期クロスオーバー試験において、Olo が QT/QTc 間隔に及ぼす影響が検討された。用法・用量は、各投与期の間に 13 日間以上の休薬期間を設定し、Olo 10、20、30、50 µg 若しくはプラセボを単回吸入投与、又は陽性対照としてモキシフロキサシン 400 mg を非盲検下で単回経口投与することと設定された。

QTc 間隔 (QTcI)<sup>12</sup> のベースラインからの変化量について、Olo 10、20、30 及び 50 µg 投与とプラセボ投与との差 (調整済み平均値 [両側 90%信頼区間]) は最大でそれぞれ 2.1 [-1.4, 5.5]、6.3 [2.3, 10.2]、7.7 [3.7, 11.8] 及び 8.6 [4.7, 12.6] msec (投与順序、投与期、投与群、投与群と時間との交互作用、投与期と時間との交互作用及び投与期ベースライン値を固定効果、投与順序内でネストになった被験者を変

<sup>12</sup> 被験者毎の心拍数で補正された QT 間隔。

量効果、時間を繰り返し効果とした反復測定混合効果モデル)であり、20 µg 以上の Olo 投与により、両側 90%信頼区間の上限が 10 msec を超え、10 msec を超えた時間での用量依存的な延長が認められた。また、QTcI のベースラインからの変化量について、モキシフロキサシン投与とプラセボ投与との差(調整済み平均値[両側 90%信頼区間])は最大で 15.0 [11.7, 18.3] (投与 2 時間後)であった。なお、Olo 10、20、30 又は 50 µg を単回吸入投与したときの血漿中オロダテロールの薬物動態パラメータは、 $C_{max}$  がそれぞれ 3.56、5.90、11.0 及び 18.6 pg/mL (17、24、22 及び 24 例)、 $AUC_{0-tz}$  がそれぞれ未算出、17.7、35.5 及び 60.8 pg·h/mL (一、23、22 及び 24 例)であった。

なお、Tio の海外 TQT 試験 (205.302 試験)<sup>13</sup>において、Tio 18 又は 54 µg の投与により QT 間隔の延長は認められなかったこと、Tio、Olo 間の薬物間相互作用を検討した試験 (1237.20 試験) 結果より、Tio、Olo 間で薬物間相互作用が起こる可能性は低いと考えられたことから、申請者は、本剤での TQT 試験は不要と考えた旨を説明している。

## <審査の概略>

### (1) Olo の薬物動態の民族差について

申請者は、Olo の薬物動態の民族差について、以下のように説明している。

日本人健康成人に Olo 5~20 µg を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-1}$  (投与量で補正したすべての投与群の幾何平均。以下同様) はそれぞれ 0.661 pg/mL/µg 及び 0.554 pg·h/mL/µg、外国人健康成人に Olo 2.5~30 µg を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-1}$  はそれぞれ 0.448 pg/mL/µg 及び 0.367 pg·h/mL/µg であり、外国人健康成人と比較して日本人健康成人における暴露量は約 50%高いことが示された。また、日本人 COPD 患者に Olo 5 又は 10 µg を 1 日 1 回 4 週間反復吸入投与したときの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-1}$  はそれぞれ 1.30 pg/mL/µg 及び 1.07 pg·h/mL/µg、外国人 COPD 患者に Olo 2~20 µg を 1 日 1 回 4 週間反復吸入したときの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-1}$  はそれぞれ 0.745 pg/mL/µg 及び 0.587 pg·h/mL/µg であり、健康成人における結果と同様に、外国人 COPD 患者と比較して日本人 COPD 患者における暴露量は約 70~80%高いことが示された。各臨床試験における患者背景について、日本人と外国人で体重に差異が認められたことから、体重及び投与量で補正した暴露量を比較したところ、外国人に対する日本人の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-1}$  の幾何平均の比は、健康成人でそれぞれ 1.09 及び 1.12、COPD 患者でそれぞれ 1.27 及び 1.34 であり、健康成人における Olo の薬物動態の民族差は概ね体重で説明可能であったものの、COPD 患者において認められた民族差には体重以外の因子も関与している可能性が示唆された。しかしながら、国内第Ⅱ相試験 (1222.22 試験) 及び海外第Ⅱ相試験 (1222.5 試験) において、両試験に共通して設定された 10 µg 以下の投与群では、血中カリウム値、心拍数、QT 間隔、血圧等の薬力学的指標に民族差は認められなかったことから、Olo 吸入投与時の薬物動態の民族差は臨床的に問題となる差ではないと考える。

機構は、COPD 患者において認められた Olo の薬物動態の民族差に関連する体重以外の因子については不明であるものの、認められた民族差は臨床的に問題となる差ではないとの申請者の説明は受け入れ可能であり、海外臨床試験成績を利用する上で、薬物動態の観点から特段の問題はないと判断した。

<sup>13</sup> 健康成人 (56 例) を対象に、Tio 18、54 µg 若しくはプラセボをハンディヘラー (以下、「HH」) で 1 日 1 回 12 日間反復吸入投与 (Tio HH 18 µg はレスピマットでの Tio 5 µg 相当量)、又は陽性対照としてモキシフロキサシン 400 mg を非盲検下で単回経口投与したプラセボ及びモキシフロキサシン対照無作為化二重盲検 3 期クロスオーバー試験 (5.3.4.1-2)

## (2) 肝機能障害及び腎機能障害の影響について

機構は、重度腎機能障害患者における薬物動態が検討された 1222.35 試験において、Olo の暴露量の増加が認められていること、Tio は腎排泄型の薬剤であることから、本剤投与時の薬物動態に対する腎機能障害の影響について、臨床試験における安全性成績等を踏まえ説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

1222.35 試験において、有害事象は健康成人で 13.6% (3/22 例) に認められたが、いずれも軽度又は中等度であり、転帰は回復であった。重度腎機能障害患者では有害事象は認められなかった。また、Olo 単剤の海外第Ⅲ相試験 (1222.11、1222.12、1222.13 及び 1222.14 試験) 併合データにおける腎機能障害の程度別の有害事象発現率は、腎機能正常患者で 71.7% (1013/1413 例)、軽度腎機能障害患者で 70.2% (937/1334 例)、中等度腎機能障害患者で 72.8% (235/323 例)、重度腎機能障害患者で 71.4% (15/21 例) であり、腎機能障害の程度による差は認められなかった。本剤の国際共同第Ⅲ相試験 (1237.5 及び 1237.6 試験) 併合データにおける腎機能障害の程度別の有害事象発現率は、腎機能正常患者で 72.4% (1543/2131 例)、軽度腎機能障害患者で 74.4% (1644/2210 例)、中等度腎機能障害患者で 80.0% (569/711 例)、重度腎機能障害患者で 91.7% (11/12 例) であり、中等度及び重度腎機能障害患者では腎機能正常患者及び軽度腎機能障害患者と比べ、有害事象発現率が高い傾向が認められたものの、本剤群における有害事象発現率は Tio、Olo 各単剤群と同程度であった。重度腎機能障害患者の例数は少なく厳密な比較は困難であるが、腎機能障害患者において本剤の安全性プロファイルが大きく異なる傾向は認められないことから、腎機能障害患者において本剤の用量調節を行う必要はないと考える。

機構は、Olo の代謝過程及び排泄経路を踏まえ、肝機能障害患者を対象とした 1222.20 試験において、肝機能障害患者で血漿中オロダテロール濃度の上昇が認められなかった要因について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

健康成人に Olo 30～70 µg を単回吸入投与したときの投与量で調整した  $AUC_{0-\infty}$  (1222.1 試験) と Olo 20 µg を単回静脈内投与したときの投与量で調整した  $AUC_{0-\infty}$  (1222.9 試験) の比較により、Olo 吸入投与後の絶対的バイオアベイラビリティは約 30% と推定されたこと、健康成人に Olo 2.5～30 µg を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの尿中未変化体排泄率は 5～7% であったこと (1222.2 試験) を踏まえると、Olo は肝排泄型薬物と考えられる。

一般的に、肝機能障害患者では、肝血流量の減少、タンパク結合率の上昇及び肝代謝酵素の機能低下等により肝クリアランスが低下するため、肝排泄型薬物の暴露量は上昇すると考えられる。しかしながら、オロダテロールの肝抽出率<sup>14</sup>は 0.25～0.44 であり、肝血流量の影響を受けにくいと考えられること、肝機能障害患者を対象とした 1222.20 試験において、肝機能障害の程度によるオロダテロールのタンパク結合率の変動は認められなかったこと、オロダテロールの代謝に関与する CYP2C9 及び UGT の代謝機能は肝機能障害による影響を受けないと報告されていること (Villeneuve JP et al. *Curr Drug Metab.* 5: 273-282, 2004、George J et al. *Hepatology.* 21: 120-128, 1995、Pacifci GM et al. *Br J Clin Pharmacol.* 30: 427-435, 1990) を踏まえると、1222.20 試験において Olo の薬物動態が肝機能障害による影響を受けなかった要因として、オロダテロールの肝クリアランスが肝機能障害の影響を受けにくい特性を有することによる可能性があ

<sup>14</sup> 肝クリアランス / (肝血流量 × 血液 / 血漿中濃度比) により算出された。

ると考える。以上の特性及び 1222.20 試験成績も踏まえ、肝機能障害患者において本剤の用量調節を行う必要はないと考える。

機構は、中等度までの肝機能障害又は腎機能障害を有する患者に対して Olo の用量調節の必要はないとする申請者の説明は受け入れ可能と考えるものの、臨床試験において肝機能障害又は腎機能障害患者への本剤の投与経験は限られていることから、肝機能障害又は腎機能障害患者における本剤の安全性については、製造販売後調査等において引き続き検討する必要があると考える。

### (3) 薬物間相互作用について

申請者は、ケトコナゾールとの薬物間相互作用を検討した試験（1222.47 試験）において、Olo の暴露量の上昇は 1.7 倍程度であったこと、COPD 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（1222.5 試験）において、血清カリウム濃度の低下は Olo 10 µg 以下の投与群では認められず、有害事象発現率も投与群間で同程度であったことから、P-gp、CYP 及び UGT 阻害作用を有する薬剤との相互作用について注意喚起する必要はないと考える旨を説明している。

機構は、以上の説明を了承するが、臨床試験における薬物間相互作用に関する安全性情報は限られていることから、製造販売後調査において、使用実態下における P-gp、CYP 及び UGT 阻害作用を有する薬剤との併用時の安全性について引き続き検討する必要があると考える。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

Olo の有効性及び安全性の評価資料として、ブリッジング試験として実施された、COPD 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（1222.22 試験<5.3.5.1-4>）、ブリッジング対象試験とされた、COPD 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（1222.5 試験<5.3.5.1-3>）、COPD 患者を対象に Olo 単剤の有効性及び安全性が検討された海外後期第Ⅱ相試験（1222.26 試験<5.3.5.4-4>）並びに海外第Ⅲ相試験（1222.11 試験<5.3.5.1-5>、1222.12 試験<5.3.5.1-6>、1222.13 試験<5.3.5.1-7>及び 1222.14 試験<5.3.5.1-8>）等の成績が提出された。また、Tio/Olo 配合剤（本剤）の有効性及び安全性の評価資料として、COPD 患者を対象に本剤の有効性及び安全性が検討された日本を含む国際共同第Ⅲ相試験（1237.5 試験<5.3.5.1-12>、1237.6 試験<5.3.5.1-13>）、COPD 患者を対象とした国内長期投与試験（1237.22 試験<5.3.5.1-14>）等の成績が提出された。

なお、特に記載のない限り、投与量は遊離塩基換算量で示す。

### (1) Olo 単剤投与試験

#### 1) 国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1-4 : 1222.22 試験<2009 年 1 月～2010 年 3 月>）（国内ブリッジング試験）

COPD 患者<sup>15</sup>（目標例数 320 例<各群 80 例>）を対象に、Olo の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、Olo 2 µg、5 µg、10 µg 又はプラセボを 1 日 1 回 4 週間吸入投与することと設定された。

<sup>15</sup> COPD と診断され、①スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の 1 秒量（以下、「FEV<sub>1</sub>」）の予測値（日本呼吸器学会肺生理専門委員会報告の予測式に基づく）に対する割合が 30%以上 80%未満（GOLDⅡ～Ⅲ）、②スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の FEV<sub>1</sub>/努力性肺活量（以下、「FVC」）が 70%未満、③40 歳以上、④10 pack-years（〔喫煙本数/日/20〕×喫煙年数）を超える喫煙歴を有する喫煙者又は元喫煙者、を満たし、症状が比較的安定している患者。

無作為化された 328 例（Olo 2 µg 群 84 例、Olo 5 µg 群 79 例、Olo 10 µg 群 86 例、プラセボ群 79 例）全例が FAS（Full Analysis Set）及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、Olo 2 µg 群 2.4%（2/84 例）、Olo 5 µg 群 3.8%（3/79 例）、Olo 10 µg 群 5.8%（5/86 例）、プラセボ群 6.3%（5/79 例）に認められた。

有効性の主要評価項目である投与 4 週後における 1 秒量（以下、「FEV<sub>1</sub>」）トラフ値<sup>16</sup>のベースラインからの変化量は表 13 のとおりであり、Olo 2 µg 群、Olo 5 µg 群及び Olo 10 µg 群とプラセボ群との各対比較において、いずれも統計学的に有意な差が認められた。

表 13 投与 4 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値（L）のベースラインからの変化量（FAS、WOCF）

	Olo 2 µg 群	Olo 5 µg 群	Olo 10 µg 群	プラセボ群
ベースライン	1.215 ± 0.509 (84)	1.171 ± 0.420 (79)	1.178 ± 0.431 (86)	1.177 ± 0.378 (79)
投与 4 週後	1.275 ± 0.504 (84)	1.273 ± 0.444 (79)	1.281 ± 0.436 (86)	1.147 ± 0.361 (79)
変化量	0.059 ± 0.145 (84)	0.102 ± 0.121 (79)	0.103 ± 0.146 (86)	-0.030 ± 0.117 (79)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] a), p 値 a), b)	0.091 [0.051, 0.131] p<0.0001	0.132 [0.091, 0.172] p<0.0001	0.132 [0.092, 0.172] p<0.0001	

平均値 ± 標準偏差（例数）

a) 投与群及びベースライン値を固定効果、施設を変量効果とした線形混合効果モデル

b) 高用量から順に階層が設定されたステップダウン法により、検定の多重性が調整された。

有害事象は、Olo 2 µg 群 33.3%（28/84 例）、Olo 5 µg 群 31.6%（25/79 例）、Olo 10 µg 群 41.9%（36/86 例）、プラセボ群 35.4%（28/79 例）に認められ、いずれかの群で 2%以上認められた有害事象は表 14 のとおりであった。死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は、Olo 2 µg 群 3.6%（3/84 例＜狭心症、白内障、COPD 各 1 例＞）、Olo 5 µg 群 1.3%（1/79 例＜COPD＞）、Olo 10 µg 群 3.5%（3/86 例＜帯状疱疹、手骨折、メニエール病各 1 例＞）、プラセボ群 2.5%（2/79 例＜気胸、インフルエンザ/COPD 各 1 例＞）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、Olo 2 µg 群 1.2%（1/84 例）、Olo 5 µg 群 1.3%（1/79 例）、Olo 10 µg 群 3.5%（3/86 例）、プラセボ群 5.1%（4/79 例）に認められた。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（以下、「副作用」）は、Olo 2 µg 群 2.4%（2/84 例）、Olo 5 µg 群 6.3%（5/79 例）、Olo 10 µg 群 7.0%（6/86 例）、プラセボ群 3.8%（3/79 例）に認められた。

表 14 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	Olo 2 µg 群 (84 例)	Olo 5 µg 群 (79 例)	Olo 10 µg 群 (86 例)	プラセボ群 (79 例)
鼻咽頭炎	9 (10.7)	3 (3.8)	5 (5.8)	3 (3.8)
慢性閉塞肺疾患	3 (3.6)	3 (3.8)	1 (1.2)	3 (3.8)
肺炎	1 (1.2)	2 (2.5)	0	0
下痢	1 (1.2)	2 (2.5)	1 (1.2)	0
発声障害	0	2 (2.5)	0	1 (1.3)
失神	0	2 (2.5)	0	0
悪心	0	1 (1.3)	2 (2.3)	1 (1.3)
好酸球増加症	2 (2.4)	0	0	0
浮動性めまい	0	0	2 (2.3)	1 (1.3)
白内障	2 (2.4)	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	4 (5.1)

例数 (%)

<sup>16</sup> ベースライン値は治験薬の初回吸入 1 時間前及び 10 分前に測定された FEV<sub>1</sub> の平均値、FEV<sub>1</sub> トラフ値は治験薬吸入翌日の治験薬吸入 1 時間前及び 10 分前に測定された FEV<sub>1</sub> の平均値と定義された。

## 2) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-3 : 1222.5 試験<2007 年 3 月～2008 年 1 月>) (海外ブリッジング対象試験)

COPD 患者<sup>17</sup> (目標例数 400 例<各群 80 例>) を対象に、Olo の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、Olo 2 µg、5 µg、10 µg、20 µg 又はプラセボを 1 日 1 回 4 週間吸入投与することと設定された。

無作為化された 405 例 (Olo 2 µg 群 81 例、Olo 5 µg 群 80 例、Olo 10 µg 群 86 例、Olo 20 µg 群 79 例、プラセボ群 79 例) 全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、Olo 2 µg 群 1.2% (1/81 例)、Olo 5 µg 群 8.8% (7/80 例)、Olo 10 µg 群 1.2% (1/86 例)、Olo 20 µg 群 3.8% (3/79 例)、プラセボ群 6.3% (5/79 例) に認められた。

有効性の主要評価項目である投与 4 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値<sup>18</sup>のベースラインからの変化量は表 15 のとおりであり、Olo 2 µg 群、Olo 5 µg 群、Olo 10 µg 群及び Olo 20 µg 群とプラセボ群との各対比較において、いずれも統計学的に有意な差が認められた。

表 15 投与 4 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (FAS、WOCF)

	Olo 2 µg 群	Olo 5 µg 群	Olo 10 µg 群	Olo 20 µg 群	プラセボ群
ベースライン	1 228 ± 0.459 (81)	1 294 ± 0.484 (80)	1 281 ± 0.511 (86)	1 236 ± 0.503 (79)	1 225 ± 0.437 (79)
投与 4 週後	1 263 ± 0.460 (81)	1 366 ± 0.513 (80)	1 381 ± 0.569 (86)	1 343 ± 0.527 (79)	1 200 ± 0.445 (79)
変化量	0.035 ± 0.158 (81)	0.072 ± 0.188 (80)	0.100 ± 0.229 (86)	0.107 ± 0.161 (79)	-0.025 ± 0.139 (79)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> 、p 値 <sup>a), b)</sup>	0.061 [0.008, 0.113] p=0.0233	0.097 [0.044, 0.149] p=0.0003	0.123 [0.072, 0.175] p<0.0001	0.132 [0.080, 0.185] p<0.0001	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群及びベースライン値を固定効果、施設を変量効果とした線形混合効果モデル

b) 高用量から順に階層が設定されたステップダウン法により、検定の多重性が調整された。

有害事象は、Olo 2 µg 群 37.0% (30/81 例)、Olo 5 µg 群 41.3% (33/80 例)、Olo 10 µg 群 30.2% (26/86 例)、Olo 20 µg 群 38.0% (30/79 例)、プラセボ群 36.7% (29/79 例) に認められ、いずれかの群で 2%以上認められた有害事象は表 16 のとおりであった。死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は、Olo 2 µg 群 2.5% (2/81 例<肺の悪性新生物、交通事故/胸水各 1 例>)、Olo 5 µg 群 2.5% (2/80 例<憩室炎、転倒/股関節部骨折各 1 例>)、Olo 10 µg 群 2.3% (2/86 例<気管支炎/COPD、上腕骨骨折各 1 例>)、Olo 20 µg 群 2.5% (2/79 例<COPD/上気道感染、上部消化管出血各 1 例>) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、Olo 2 µg 群 1.2% (1/81 例)、Olo 5 µg 群 6.3% (5/80 例)、Olo 20 µg 群 2.5% (2/79 例)、プラセボ群 1.3% (1/79 例) に認められた。

副作用は、Olo 2 µg 群 4.9% (4/81 例)、Olo 5 µg 群 3.8% (3/80 例)、Olo 10 µg 群 2.3% (2/86 例)、Olo 20 µg 群 1.3% (1/79 例)、プラセボ群 6.3% (5/79 例) に認められた。

<sup>17</sup> COPD と診断され、①スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の FEV<sub>1</sub> の予測値に対する割合が 30%以上 80%未満 (GOLDⅡ～Ⅲ)、②スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の FEV<sub>1</sub>/FVC が 70%未満、③40 歳以上、④10 pack-years を超える喫煙歴を有する喫煙者又は元喫煙者、を満たし、症状が比較的安定している患者。

<sup>18</sup> ベースラインは治験薬の初回吸入 1 時間前及び 10 分前に測定された FEV<sub>1</sub> の平均値、FEV<sub>1</sub> トラフ値は治験薬吸入翌日の治験薬吸入 1 時間前及び 10 分前に測定された FEV<sub>1</sub> の平均値と定義された。

表 16 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	Olo 2 µg 群 (81 例)	Olo 5 µg 群 (80 例)	Olo 10 µg 群 (86 例)	Olo 20 µg 群 (79 例)	プラセボ群 (79 例)
鼻咽頭炎	2 (2.5)	6 (7.5)	4 (4.7)	2 (2.5)	1 (1.3)
咳嗽	4 (4.9)	6 (7.5)	2 (2.3)	2 (2.5)	2 (2.5)
気管支炎	1 (1.2)	3 (3.8)	2 (2.3)	0	0
慢性閉塞性肺疾患	3 (3.7)	2 (2.5)	4 (4.7)	2 (2.5)	2 (2.5)
上気道感染	0	2 (2.5)	1 (1.2)	4 (5.1)	1 (1.3)
呼吸困難	3 (3.7)	2 (2.5)	0	3 (3.8)	6 (7.6)
転倒	0	2 (2.5)	1 (1.2)	0	0
尿路感染	1 (1.2)	2 (2.5)	0	0	0
頭痛	3 (3.7)	1 (1.3)	3 (3.5)	1 (1.3)	4 (5.1)
浮動性めまい	2 (2.5)	1 (1.3)	2 (2.3)	0	1 (1.3)
心電図 QT 延長	1 (1.2)	1 (1.3)	0	2 (2.5)	0
湿性咳嗽	1 (1.2)	1 (1.3)	2 (2.3)	0	0
咽喉頭疼痛	0	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (2.5)	1 (1.3)
下痢	2 (2.5)	1 (1.3)	1 (1.2)	0	1 (1.3)
筋痙攣	1 (1.2)	1 (1.3)	0	2 (2.5)	0
関節痛	2 (2.5)	1 (1.3)	0	0	0
口内乾燥	2 (2.5)	0	1 (1.2)	0	0
四肢痛	2 (2.5)	0	1 (1.2)	0	0
気道うっ血	2 (2.5)	0	0	1 (1.3)	0
嘔吐	2 (2.5)	0	0	0	0
滑液包炎	2 (2.5)	0	0	0	1 (1.3)

例数 (%)

### 3) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-5 : 1222.11 試験<2008 年 11 月~2010 年 9 月>)

COPD 患者<sup>19</sup> (目標例数 600 例<各群 200 例>) を対象に、Olo の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、Olo 5 µg、10 µg 又はプラセボを 1 日 1 回 48 週間吸入投与することと設定された。

登録時における Tio 併用の有無を層別因子として無作為化された 625 例のうち、治験薬が投与された 624 例 (Olo 5 µg 群 208 例、Olo 10 µg 群 207 例、プラセボ群 209 例) が安全性解析対象集団とされ、そのうち 4 例<sup>20</sup>を除く 620 例 (Olo 5 µg 群 206 例、Olo 10 µg 群 206 例、プラセボ群 208 例) が FAS 及び有効性解析対象集団とされた。中止例は、Olo 5 µg 群 16.8% (35/208 例)、Olo 10 µg 群 16.9% (35/207 例)、プラセボ群 23.9% (50/209 例) に認められた。

有効性の同時主要評価項目である投与 12 週後における FEV<sub>1</sub>AUC<sub>0-3</sub><sup>21</sup>及び FEV<sub>1</sub> トラフ値<sup>22</sup>のベースラインからの変化量は表 17 のとおりであり、いずれの評価項目についても、Olo 5 µg 群及び 10 µg 群とプラセボ群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する Olo 5 µg 及び 10 µg の優越性が検証された。

<sup>19</sup> COPD と診断され、①スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の FEV<sub>1</sub> の予測値に対する割合が 80%未満、②スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の FEV<sub>1</sub>/FVC が 70%未満、③40 歳以上、④10 pack-years を超える喫煙歴を有する喫煙者又は元喫煙者、を満たし、症状が比較的安定している患者。

<sup>20</sup> 治験薬投与を受けたものの、ベースライン値又は投与後の主要評価項目の測定値がない被験者。

<sup>21</sup> 台形公式を用いて、0~3 時間における FEV<sub>1</sub> 曲線下面積を算出し、単位時間当たりの面積に調整した値。

<sup>22</sup> ベースライン値は治験薬の初回吸入 1 時間前及び 10 分前に測定された FEV<sub>1</sub> の平均値、FEV<sub>1</sub> トラフ値は治験薬吸入翌日の治験薬吸入 1 時間前及び 10 分前に測定された FEV<sub>1</sub> の平均値と定義された。

表 17 投与 12 週後の FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3</sub> 及び FEV<sub>1</sub> トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (FAS、WOOF)

	Olo 5 µg 群	Olo 10 µg 群	プラセボ群
FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-3</sub>			
ベースライン	1.123 ± 0.459 (206)	1.156 ± 0.471 (206)	1.138 ± 0.468 (208)
投与 12 週後	1.287 ± 0.491 (192)	1.344 ± 0.513 (192)	1.147 ± 0.473 (188)
変化量	0.167 ± 0.185 (192)	0.171 ± 0.199 (192)	-0.002 ± 0.169 (188)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> 、p 値 <sup>a), b)</sup>	0.164 [0.120, 0.209] p<0.0001	0.155 [0.111, 0.199] p<0.0001	
FEV <sub>1</sub> トラフ値			
ベースライン	1.123 ± 0.459 (206)	1.156 ± 0.471 (206)	1.138 ± 0.468 (208)
投与 12 週後	1.170 ± 0.478 (191)	1.229 ± 0.490 (192)	1.110 ± 0.456 (188)
変化量	0.051 ± 0.169 (191)	0.057 ± 0.180 (192)	-0.039 ± 0.156 (188)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> 、p 値 <sup>a), b)</sup>	0.084 [0.040, 0.129] p=0.0002	0.080 [0.037, 0.124] p=0.0003	

平均値±標準偏差 (例数)

- a) 投与群、Tio 併用の有無、投与日、投与群と投与日の交互作用、投与群と Tio 併用の有無の交互作用、Tio 併用の有無と投与日の交互作用、投与群と Tio 併用の有無と投与日の交互作用、ベースライン値及びベースラインと投与日の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とし、被験者内に spatial power 共分散構造を仮定した反復測定混合モデル (MMRM)
- b) 投与 12 週後の FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3</sub> 及び FEV<sub>1</sub> トラフ値における Olo 10 µg 群とプラセボ群、投与 12 週後の FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3</sub> 及び FEV<sub>1</sub> トラフ値における Olo 5 µg 群とプラセボ群との各対比較順に階層が設定されたステップダウン法により、検定の多重性が調整された

有害事象は、Olo 5 µg 群 72.6% (151/208 例)、Olo 10 µg 群 70.5% (146/207 例)、プラセボ群 74.2% (155/209 例) に認められ、いずれかの群で 2%以上認められた有害事象は表 18 のとおりであった。

死亡例は、Olo 5 µg 群 5 例 (肺感染、急性呼吸不全、呼吸不全、肺炎<sup>23</sup>、多臓器不全/糖尿病/低蛋白血症/心不全/COPD/呼吸不全<sup>23</sup> 各 1 例)、Olo 10 µg 群 2 例 (小細胞肺癌、小腸閉塞<sup>23</sup> 各 1 例)、プラセボ群 3 例 (大動脈瘤、多臓器不全<sup>23</sup>、不明<sup>23</sup> 各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、Olo 5 µg 群 18.8% (39/208 例)、Olo 10 µg 群 20.8% (43/207 例)、プラセボ群 16.3% (34/209 例) に認められ、主な事象は、COPD (Olo 5 µg 群 4.8% <10/208 例>、Olo 10 µg 群 8.7% <18/207 例>、プラセボ群 6.7% <14/209 例>) 等であった。このうち、Olo 10 µg 群 1 例 (心房細動) は治験薬との因果関係が否定されず<sup>24</sup>、転帰は小細胞肺癌 (因果関係は否定) による死亡であった。

中止に至った有害事象は、Olo 5 µg 群 7.2% (15/208 例)、Olo 10 µg 群 7.7% (16/207 例)、プラセボ群 9.6% (20/209 例) に認められた。

副作用は、Olo 5 µg 群 7.7% (16/208 例)、Olo 10 µg 群 4.8% (10/207 例)、プラセボ群 9.1% (19/209 例) に認められた。

<sup>23</sup> 治験薬投与期間終了後又は試験終了後に認められた。

<sup>24</sup> 4 ヶ月後に心房細動が発現したが、基礎疾患に脂質代謝異常、末梢血管疾患があり、治験依頼者は心房細動の原因は既往症によるものと判断した。



表 18 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	Olo 5 µg 群 (208 例)	Olo 10 µg 群 (207 例)	プラセボ群 (209 例)
慢性閉塞性肺疾患	50 (24.0)	67 (32.4)	71 (34.0)
上気道感染	21 (10.1)	13 (6.3)	15 (7.2)
鼻咽頭炎	21 (10.1)	13 (6.3)	13 (6.2)
咳嗽	14 (6.7)	7 (3.4)	8 (3.8)
気管支炎	11 (5.3)	6 (2.9)	8 (3.8)
呼吸困難	10 (4.8)	4 (1.9)	11 (5.3)
尿路感染	9 (4.3)	5 (2.4)	4 (1.9)
下痢	9 (4.3)	4 (1.9)	7 (3.3)
浮動性めまい	7 (3.4)	4 (1.9)	4 (1.9)
関節痛	7 (3.4)	1 (0.5)	2 (1.0)
咽頭炎	6 (2.9)	1 (0.5)	0
喀痰増加	6 (2.9)	5 (2.4)	3 (1.4)
良性前立腺肥大症	6 (2.9)	2 (1.0)	2 (1.0)
鼻閉	5 (2.4)	0	0
悪心	5 (2.4)	7 (3.4)	4 (1.9)
下気道感染	5 (2.4)	0	3 (1.4)
転倒	5 (2.4)	2 (1.0)	2 (1.0)
背部痛	4 (1.9)	7 (3.4)	4 (1.9)
肺炎	3 (1.4)	3 (1.4)	6 (2.9)
高血圧	3 (1.4)	8 (3.9)	12 (5.7)
便秘	3 (1.4)	6 (2.9)	7 (3.3)
末梢性浮腫	3 (1.4)	5 (2.4)	0
胸痛	2 (1.0)	3 (1.4)	6 (2.9)
副鼻腔炎	1 (0.5)	7 (3.4)	8 (3.8)
不眠症	1 (0.5)	6 (2.9)	6 (2.9)
斑状出血	1 (0.5)	5 (2.4)	3 (1.4)
白内障	0	2 (1.0)	6 (2.9)

例数 (%)

#### 4) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-6：1222.12 試験＜2009 年 2 月～2010 年 9 月＞）

COPD 患者<sup>19</sup>（目標例数 600 例＜各群 200 例＞）を対象に、Olo の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験は、COPD 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（1222.11 試験）と同一の試験デザインで実施された。

無作為化された 644 例のうち、治験薬が投与された 642 例（Olo 5 µg 群 209 例、Olo 10 µg 群 217 例、プラセボ群 216 例）が安全性解析対象集団とされ、そのうち 5 例<sup>20</sup>を除く 637 例（Olo 5 µg 群 207 例、Olo 10 µg 群 215 例、プラセボ群 215 例）が FAS 及び有効性解析対象集団とされた。中止例は、Olo 5 µg 群 11.5%（24/209 例）、Olo 10 µg 群 16.6%（36/217 例）、プラセボ群 19.0%（41/216 例）に認められた。

有効性の同時主要評価項目である投与 12 週間における FEV<sub>1</sub>AUC<sub>0-3</sub> 及び FEV<sub>1</sub> トラフ値のベースラインからの変化量は表 19 のとおりであり、Olo 5 µg 群及び 10 µg 群とプラセボ群との各対比較において、FEV<sub>1</sub>AUC<sub>0-3</sub> については統計学的に有意な差が認められたが、FEV<sub>1</sub> トラフ値については統計学的に有意な差は認められなかった。

表 19 投与 12 週後の FEV<sub>1</sub>AUC<sub>0-3</sub> 及び FEV<sub>1</sub> トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (FAS、WOCF)

	Olo 5 µg 群	Olo 10 µg 群	プラセボ群
FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-3</sub>			
ベースライン	1.163 ± 0.465 (207)	1.134 ± 0.505 (215)	1.157 ± 0.526 (215)
投与 12 週後	1.328 ± 0.516 (196)	1.293 ± 0.545 (201)	1.173 ± 0.525 (197)
変化量	0.158 ± 0.204 (196)	0.151 ± 0.170 (201)	0.008 ± 0.197 (197)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> 、p 値 <sup>a), b)</sup>	0.134 [0.090, 0.177] p<0.0001	0.130 [0.087, 0.172] p<0.0001	
FEV <sub>1</sub> トラフ値			
ベースライン	1.163 ± 0.465 (207)	1.134 ± 0.505 (215)	1.157 ± 0.526 (215)
投与 12 週後	1.213 ± 0.493 (196)	1.185 ± 0.530 (200)	1.157 ± 0.515 (194)
変化量	0.043 ± 0.180 (196)	0.045 ± 0.155 (200)	-0.002 ± 0.200 (194)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> 、p 値 <sup>a), b)</sup>	0.033 [-0.013, 0.080]	0.045 [-0.001, 0.090] p=0.0563	

平均値±標準偏差 (例数)

a) モデルについては同表 17 注釈 a)

b) 多重性については同表 17 注釈 b)

有害事象は、Olo 5 µg 群 67.9% (142/209 例)、Olo 10 µg 群 75.1% (163/217 例)、プラセボ群 67.6% (146/216 例) に認められ、いずれかの群で 2%以上認められた有害事象は表 20 のとおりであった。

死亡例は、Olo 5 µg 群 1 例 (死亡<sup>25</sup>)、Olo 10 µg 群 6 例 (呼吸不全、レジオネラ菌性肺炎、小細胞肺癌、心突然死、呼吸不全<sup>25</sup>、腎機能障害<sup>25</sup> 各 1 例)、プラセボ群 3 例 (肺炎、肺臓炎/閉塞性気道障害/肺泡含気亢進<sup>25</sup>、死亡<sup>25</sup> 各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、Olo 5 µg 群 15.3% (32/209 例)、Olo 10 µg 群 17.1% (37/217 例)、プラセボ群 14.8% (32/216 例) に認められ、主な事象は COPD (Olo 5 µg 群 3.3%<7/209 例>、Olo 10 µg 群 5.5%<12/217 例>、プラセボ群 5.6%<12/216 例>)、肺炎 (Olo 5 µg 群 1.4%<3/209 例>、Olo 10 µg 群 2.3%<5/217 例>、プラセボ群 1.9%<4/216 例>) 等であった。このうち、Olo 5 µg 群 2 例 (心室性頻脈、胸痛各 1 例)、Olo 10 µg 群 1 例 (呼吸不全)、プラセボ群 2 例 (ブドウ球菌性敗血症、心房細動各 1 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。

中止に至った有害事象は、Olo 5 µg 群 4.3% (9/209 例)、Olo 10 µg 群 8.8% (19/217 例)、プラセボ群 8.8% (19/216 例) に認められた。

副作用は、Olo 5 µg 群 8.6% (18/209 例)、Olo 10 µg 群 7.4% (16/217 例)、プラセボ群 8.3% (18/216 例) に認められた。

<sup>25</sup> 治験薬投与期間終了後又は試験終了後に認められた。

表 20 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	Olo 5 µg 群 (209 例)	Olo 10 µg 群 (217 例)	プラセボ群 (216 例)
慢性閉塞性肺疾患	46 (22.0)	59 (27.2)	55 (25.5)
上気道感染	20 (9.6)	22 (10.1)	17 (7.9)
鼻咽頭炎	19 (9.1)	25 (11.5)	18 (8.3)
咳嗽	10 (4.8)	3 (1.4)	4 (1.9)
背部痛	8 (3.8)	8 (3.7)	3 (1.4)
高血圧	8 (3.8)	5 (2.3)	7 (3.2)
気管支炎	7 (3.3)	7 (3.2)	6 (2.8)
頭痛	7 (3.3)	4 (1.8)	11 (5.1)
心室性期外収縮	6 (2.9)	7 (3.2)	2 (0.9)
浮動性めまい	6 (2.9)	6 (2.8)	6 (2.8)
呼吸困難	5 (2.4)	4 (1.8)	4 (1.9)
肺炎	4 (1.9)	9 (4.1)	5 (2.3)
下痢	4 (1.9)	6 (2.8)	4 (1.9)
口腔咽頭痛	4 (1.9)	5 (2.3)	3 (1.4)
副鼻腔炎	3 (1.4)	6 (2.8)	7 (3.2)
尿路感染	3 (1.4)	5 (2.3)	0
副鼻腔うっ血	2 (1.0)	5 (2.3)	4 (1.9)
悪心	2 (1.0)	5 (2.3)	3 (1.4)
鼻閉	1 (0.5)	0	5 (2.3)
便秘	0	5 (2.3)	3 (1.4)
呼吸不全	0	5 (2.3)	2 (0.9)

例数 (%)

## 5) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-7 : 1222.13 試験＜2009 年 2 月～2010 年 12 月＞）

COPD 患者<sup>26</sup>（目標例数 860 例＜各群 215 例＞）を対象に、Olo の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、Olo 5 µg 若しくは Olo 10 µg を 1 日 1 回、又はホルモテロールフマル酸塩水和物<sup>27</sup>（以下、ForJ）12 µg 1 日 2 回を、ダブルダミー法により 48 週間吸入投与<sup>28</sup>することと設定された。

登録時における Tio 併用の有無を層別因子として無作為化された 906 例のうち、治験薬が投与された 904 例（Olo 5 µg 群 227 例、Olo 10 µg 群 225 例、For 群 227 例、プラセボ群 225 例）が安全性解析対象集団とされ、そのうち 19 例<sup>29</sup>を除く 885 例（Olo 5 µg 群 222 例、Olo 10 µg 群 223 例、For 群 223 例、プラセボ群 217 例）が FAS 及び有効性解析対象集団とされた。中止例は、Olo 5 µg 群 15.9%（36/227 例）、Olo 10 µg 群 17.3%（39/225 例）、For 群 18.9%（43/227 例）、プラセボ群 25.3%（57/225 例）に認められた。

有効性の同時主要評価項目である投与 24 週後における FEV<sub>1</sub>AUC<sub>0-3</sub><sup>30</sup>及び FEV<sub>1</sub> トラフ値<sup>31</sup>のベースラインからの変化量は表 21 のとおりであり、いずれの評価項目についても、Olo 5 µg 群及び 10 µg 群とプラセボ群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する Olo 5 µg 及び 10 µg の優越性が検証された。

<sup>26</sup> COPD と診断され、①スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の FEV<sub>1</sub> の予測値に対する割合が 80%未満、②スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の FEV<sub>1</sub>/FVC が 70%未満、③40 歳以上、④10 pack-years を超える喫煙歴を有する喫煙者又は元喫煙者、を満たし、症状が比較的安定している患者。

<sup>27</sup> Foradil Aerolizer。ホルモテロールフマル酸塩水和物を吸入器内の分量ユニットで量り取られる量として 12 µg 含有する。

<sup>28</sup> Olo 及び For はそれぞれレスピマット及び Aerolizer を用いて投与された。

<sup>29</sup> 服薬遵守に問題があった、又はベースライン値若しくは投与後の同時主要評価項目の測定値がない被験者。

<sup>30</sup> 台形公式を用いて、0～3 時間における FEV<sub>1</sub> 曲線下面積を算出し、単位時間当たりの面積に調整した値。

<sup>31</sup> ベースライン値は治験薬の初回吸入 1 時間前及び 10 分前に測定された FEV<sub>1</sub> の平均値、FEV<sub>1</sub> トラフ値は治験薬吸入翌日の治験薬吸入 10 分前に測定された FEV<sub>1</sub> と定義された。

表 21 投与 24 週後の FEV<sub>1</sub>AUC<sub>0-3</sub> 及び FEV<sub>1</sub> トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (FAS、WOOF)

	Olo 5 µg 群	Olo 10 µg 群	For 群	プラセボ群
FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-3</sub>				
ベースライン	1.240 ± 0.486 (222)	1.174 ± 0.513 (223)	1.223 ± 0.462 (223)	1.178 ± 0.474 (217)
投与 24 週後	1.403 ± 0.542 (204)	1.331 ± 0.544 (199)	1.410 ± 0.505 (196)	1.195 ± 0.466 (177)
変化量	0.144 ± 0.237 (204)	0.157 ± 0.208 (199)	0.170 ± 0.232 (196)	-0.000 ± 0.243 (177)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a), b)</sup> 、p 値 <sup>a), b)</sup>	0.151 [0.110, 0.193] p<0.0001	0.165 [0.124, 0.206] p<0.0001	0.177 [0.136, 0.218] p<0.0001	
FEV <sub>1</sub> トラフ値				
ベースライン	1.240 ± 0.486 (222)	1.174 ± 0.513 (223)	1.223 ± 0.462 (223)	1.178 ± 0.474 (217)
投与 24 週後	1.281 ± 0.519 (200)	1.211 ± 0.520 (198)	1.246 ± 0.475 (194)	1.148 ± 0.452 (174)
変化量	0.024 ± 0.207 (200)	0.034 ± 0.197 (198)	0.004 ± 0.206 (194)	-0.044 ± 0.234 (174)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a), b)</sup> 、p 値 <sup>a), b)</sup>	0.078 [0.037, 0.118] p=0.0002	0.085 [0.044, 0.125] p<0.0001	0.054 [0.014, 0.095] p=0.0088	

平均値±標準偏差 (例数)

- a) 投与群、Tio 併用の有無、投与日、投与群と投与日の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と投与日の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とし、被験者内で spatial power 共分散構造を仮定した反復測定混合モデル (MMRM)
- b) 投与 24 週後の FEV<sub>1</sub>AUC<sub>0-3</sub> 及び FEV<sub>1</sub> トラフ値における Olo 10 µg 群とプラセボ群、投与 24 週後の FEV<sub>1</sub>AUC<sub>0-3</sub> 及び FEV<sub>1</sub> トラフ値における Olo 5 µg 群とプラセボ群との各対比較順に階層が設定されたステップダウン法により、検定の多重性が調整された

有害事象は、Olo 5 µg 群 70.5% (160/227 例)、Olo 10 µg 群 72.9% (164/225 例)、For 群 65.6% (149/227 例)、プラセボ群 68.0% (153/225 例) に認められ、いずれかの群で 2%以上認められた有害事象は表 22 のとおりであった。

死亡例は Olo 5 µg 群 5 例 (肺の悪性新生物、急性呼吸不全/COPD、COPD、心肺停止<sup>32</sup>、COPD<sup>32</sup> 各 1 例)、Olo 10 µg 群 6 例 (肺炎 2 例、肺炎/急性呼吸不全、肺腺癌、食道扁平上皮癌/気管食道瘻、自殺既遂 各 1 例)、For 群 6 例 (肺腺癌、心不全、大動脈瘤破裂、突然死、呼吸不全<sup>32</sup>、心臓死<sup>32</sup> 各 1 例)、プラセボ群 8 例 (心筋梗塞、心肺停止、突然死、急性呼吸不全/COPD、死亡、急性心筋梗塞<sup>32</sup>、急性呼吸不全/COPD/咯血<sup>32</sup>、死亡<sup>32</sup> 各 1 例) に認められ、プラセボ群 1 例 (心筋梗塞) を除き、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、Olo 5 µg 群 14.5% (33/227 例)、Olo 10 µg 群 11.6% (26/225 例)、For 群 14.5% (33/227 例)、プラセボ群 13.8% (31/225 例) に認められ、主な事象は COPD (Olo 5 µg 群 4.4%<10/227 例>、Olo 10 µg 群 5.8%<13/225 例>、For 群 4.0%<9/227 例>、プラセボ群 4.0%<9/225 例>)、肺炎 (Olo 5 µg 群 2.2%<5/227 例>、Olo 10 µg 群 3.1%<7/225 例>、For 群 1.3%<3/227 例>、プラセボ群 1.3%<3/225 例>) 等であった。このうち、Olo 5 µg 群 4 例 (COPD 3 例、肺炎 1 例)、For 群 2 例 (心房細動、心電図 QT 延長/心電図 T 波逆転/胸痛 各 1 例)、プラセボ群 1 例 (心筋梗塞) は治験薬との因果関係が否定されなかった。

中止に至った有害事象は、Olo 5 µg 群 6.6% (15/227 例)、Olo 10 µg 群 6.7% (15/225 例)、For 群 8.4% (19/227 例)、プラセボ群 7.1% (16/225 例) に認められた。

副作用は、Olo 5 µg 群 7.0% (16/227 例)、Olo 10 µg 群 5.3% (12/225 例)、For 群 11.0% (25/227 例)、プラセボ群 7.6% (17/225 例) に認められた。

<sup>32</sup> 治験薬投与期間終了後又は試験終了後に認められた。

表 22 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	Olo 5 µg 群 (227 例)	Olo 10 µg 群 (225 例)	For 群 (227 例)	プラセボ群 (225 例)
慢性閉塞性肺疾患	77 (33.9)	75 (33.3)	62 (27.3)	60 (26.7)
鼻咽頭炎	22 (9.7)	25 (11.1)	23 (10.1)	15 (6.7)
上気道感染	17 (7.5)	12 (5.3)	11 (4.8)	15 (6.7)
気管支炎	10 (4.4)	8 (3.6)	5 (2.2)	9 (4.0)
呼吸困難	9 (4.0)	13 (5.8)	6 (2.6)	11 (4.9)
背部痛	9 (4.0)	6 (2.7)	9 (4.0)	8 (3.6)
肺炎	8 (3.5)	10 (4.4)	5 (2.2)	6 (2.7)
インフルエンザ	8 (3.5)	3 (1.3)	5 (2.2)	7 (3.1)
尿路感染	8 (3.5)	3 (1.3)	0	1 (0.4)
咳嗽	7 (3.1)	13 (5.8)	13 (5.7)	7 (3.1)
高血圧	6 (2.6)	6 (2.7)	2 (0.9)	5 (2.2)
関節痛	6 (2.6)	5 (2.2)	2 (0.9)	2 (0.9)
頭痛	5 (2.2)	11 (4.9)	6 (2.6)	8 (3.6)
胃腸炎	5 (2.2)	2 (0.9)	8 (3.5)	7 (3.1)
筋肉痛	5 (2.2)	1 (0.4)	3 (1.3)	3 (1.3)
発熱	4 (1.8)	5 (2.2)	3 (1.3)	5 (2.2)
筋痙縮	4 (1.8)	3 (1.3)	6 (2.6)	2 (0.9)
浮動性めまい	3 (1.3)	7 (3.1)	3 (1.3)	6 (2.7)
下痢	3 (1.3)	3 (1.3)	7 (3.1)	6 (2.7)
胸痛	2 (0.9)	7 (3.1)	6 (2.6)	3 (1.3)
消化不良	0	3 (1.3)	5 (2.2)	2 (0.9)
胃炎	0	1 (0.4)	2 (0.9)	5 (2.2)

例数 (%)

## 6) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-8：1222.14 試験＜2009 年 1 月～2010 年 12 月＞）

COPD 患者<sup>26</sup>（目標例数 860 例＜各群 215 例＞）を対象に、Olo の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験は、COPD 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（1222.13 試験）と同一の試験デザインで実施された。

無作為化された 937 例のうち、治験薬が投与された 934 例（Olo 5 µg 群 232 例、Olo 10 µg 群 234 例、For 群 233 例、プラセボ群 235 例）が安全性解析対象集団とされ、そのうち 6 例<sup>29</sup>を除く 928 例（Olo 5 µg 群 230 例、Olo 10 µg 群 233 例、For 群 232 例、プラセボ群 233 例）が FAS 及び有効性解析対象集団とされた。中止例は、Olo 5 µg 群 16.0%（37/232 例）、Olo 10 µg 群 15.4%（36/234 例）、For 群 17.2%（40/233 例）、プラセボ群 21.7%（51/235 例）に認められた。

有効性の同時主要評価項目である投与 24 週後における FEV<sub>1</sub>AUC<sub>0-3</sub> 及び FEV<sub>1</sub> トラフ値のベースラインからの変化量は表 23 のとおりであり、いずれの評価項目についても、Olo 5 µg 群及び 10 µg 群とプラセボ群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する Olo 5 µg 及び 10 µg の優越性が検証された。

表 23 投与 24 週後の FEV<sub>1</sub>AUC<sub>0-3</sub> 及び FEV<sub>1</sub> トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (FAS、WOCF)

	Olo 5 µg 群	Olo 10 µg 群	For 群	プラセボ群
FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-3</sub>				
ベースライン	1.225 ± 0.457 (230)	1.221 ± 0.446 (233)	1.167 ± 0.453 (232)	1.232 ± 0.485 (233)
投与 24 週後	1.350 ± 0.499 (210)	1.374 ± 0.478 (212)	1.328 ± 0.501 (209)	1.231 ± 0.462 (198)
変化量	0.124 ± 0.245 (210)	0.146 ± 0.207 (212)	0.148 ± 0.226 (209)	-0.013 ± 0.201 (198)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> 、p 値 <sup>a), b)</sup>	0.129 [0.091, 0.167] p<0.0001	0.154 [0.116, 1.191] p<0.0001	0.150 [0.112, 0.188] p<0.0001	
FEV <sub>1</sub> トラフ値				
ベースライン	1.225 ± 0.457 (230)	1.221 ± 0.446 (233)	1.167 ± 0.453 (232)	1.232 ± 0.485 (233)
投与 24 週後	1.228 ± 0.492 (209)	1.253 ± 0.459 (211)	1.175 ± 0.468 (208)	1.191 ± 0.458 (198)
変化量	0.004 ± 0.241 (209)	0.022 ± 0.202 (211)	-0.001 ± 0.210 (208)	-0.052 ± 0.211 (198)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> 、p 値 <sup>a), b)</sup>	0.053 [0.015, 0.090] p=0.0055	0.069 [0.032, 0.106] p=0.0003	0.042 [0.005, 0.080] p=0.0270	

平均値±標準偏差 (例数)

a) モデルについては同表 21 注釈 a)

b) 多重性については同表 21 注釈 b)

有害事象は、Olo 5 µg 群 72.8% (169/232 例)、Olo 10 µg 群 72.2% (169/234 例)、For 群 72.5% (169/233 例)、プラセボ群 73.6% (173/235 例) に認められ、いずれかの群で 2%以上認められた有害事象は表 24 のとおりであった。

死亡例は Olo 5 µg 群 9 例 (心肺停止、COPD、心房細動/心不全/呼吸困難/末梢性浮腫、心突然死、呼吸不全、肝の悪性新生物、COPD/栄養障害、肺炎/敗血症/心肺停止/多臓器不全<sup>33</sup>、急性心筋梗塞<sup>33</sup> 各 1 例)、Olo 10 µg 群 7 例 (うっ血性心不全、肺転移、肺の悪性新生物、喉頭癌、COPD、死亡、膝癌<sup>33</sup> 各 1 例)、For 群 7 例 (心停止/呼吸困難、COPD、死亡、アナフィラキシーショック/節足動物刺傷、肺炎/敗血症/多臓器不全、不整脈/心筋梗塞、誤嚥性肺炎<sup>33</sup> 各 1 例)、プラセボ群 9 例 (COPD 2 例、急性心不全、COPD/呼吸不全、死亡、脳血管発作、交通事故<sup>33</sup>、敗血症性ショック<sup>33</sup>、心筋梗塞<sup>33</sup> 各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、Olo 5 µg 群 14.7% (34/232 例)、Olo 10 µg 群 17.5% (41/234 例)、For 群 15.5% (36/233 例)、プラセボ群 20.4% (48/235 例) に認められ、主な事象は COPD (Olo 5 µg 群 6.0% < 14/232 例>、Olo 10 µg 群 7.3% < 17/234 例>、For 群 7.7% < 18/233 例>、プラセボ群 7.7% < 18/235 例>)、肺炎 (Olo 5 µg 群 0.9% < 2/232 例>、Olo 10 µg 群 3.0% < 7/234 例>、For 群 1.7% < 4/233 例>、プラセボ群 0.9% < 2/235 例>) 等であった。このうち、Olo 10 µg 群 2 例 (急性心筋梗塞、浮動性めまい<sup>34</sup> 各 1 例)、For 群 5 例 (COPD 3 例、感染による COPD の増悪、心室性期外収縮各 1 例)、プラセボ群 4 例 (心房細動、心筋梗塞/急性冠動脈症候群/不安定狭心症<sup>33</sup>、肺結核<sup>33</sup>、気胸各 1 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。

中止に至った有害事象は、Olo 5 µg 群 6.5% (15/232 例)、Olo 10 µg 群 6.8% (16/234 例)、For 群 7.3% (17/233 例)、プラセボ群 8.1% (19/235 例) に認められた。

副作用は、Olo 5 µg 群 5.2% (12/232 例)、Olo 10 µg 群 6.0% (14/234 例)、For 群 11.2% (26/233 例)、プラセボ群 10.6% (25/235 例) に認められた。

<sup>33</sup> 治験薬投与期間終了後又は試験終了後に認められた。<sup>34</sup> 治験薬の最終投与 12 日後から試験終了までに認められた。

表 24 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	Olo 5 $\mu$ g 群 (232 例)	Olo 10 $\mu$ g 群 (234 例)	For 群 (233 例)	プラセボ群 (235 例)
慢性閉塞性肺疾患	54 (23.3)	65 (27.8)	69 (29.6)	69 (29.4)
鼻咽頭炎	37 (15.9)	28 (12.0)	23 (9.9)	22 (9.4)
上気道感染	14 (6.0)	15 (6.4)	21 (9.0)	19 (8.1)
気管支炎	13 (5.6)	10 (4.3)	8 (3.4)	9 (3.8)
呼吸困難	11 (4.7)	4 (1.7)	19 (8.2)	11 (4.7)
頭痛	10 (4.3)	11 (4.7)	9 (3.9)	10 (4.3)
背部痛	10 (4.3)	7 (3.0)	9 (3.9)	9 (3.8)
下痢	9 (3.9)	9 (3.8)	4 (1.7)	5 (2.1)
発熱	6 (2.6)	13 (5.6)	9 (3.9)	8 (3.4)
肺炎	6 (2.6)	12 (5.1)	9 (3.9)	7 (3.0)
咳嗽	6 (2.6)	12 (5.1)	14 (6.0)	16 (6.8)
高血圧	6 (2.6)	7 (3.0)	6 (2.6)	6 (2.6)
口腔咽頭痛	6 (2.6)	6 (2.6)	3 (1.3)	5 (2.1)
気道感染	6 (2.6)	5 (2.1)	4 (1.7)	2 (0.9)
腹痛	6 (2.6)	1 (0.4)	3 (1.3)	3 (1.3)
胸痛	5 (2.2)	3 (1.3)	7 (3.0)	5 (2.1)
消化不良	5 (2.2)	3 (1.3)	3 (1.3)	3 (1.3)
筋肉痛	4 (1.7)	8 (3.4)	2 (0.9)	1 (0.4)
インフルエンザ	3 (1.3)	5 (2.1)	6 (2.6)	4 (1.7)
四肢痛	3 (1.3)	3 (1.3)	5 (2.1)	4 (1.7)
尿路感染	2 (0.9)	3 (1.3)	5 (2.1)	4 (1.7)
心室性期外収縮	2 (0.9)	0	5 (2.1)	2 (0.9)
筋骨格痛	1 (0.4)	6 (2.6)	3 (1.3)	3 (1.3)
便秘	1 (0.4)	5 (2.1)	2 (0.9)	2 (0.9)

例数 (%)

## (2) Tio/Olo 配合剤投与試験

### 1) 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-12：1237.5 試験＜2011 年 9 月～2013 年 9 月＞）

COPD 患者<sup>35</sup>（目標例数 2500 例＜各群 500 例＞）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、日本、米国、中国、ドイツを含む 25 カ国で実施された。

用法・用量は、本剤（Tio/Olo）2.5/5  $\mu$ g、本剤 5/5  $\mu$ g、Tio 2.5  $\mu$ g、Tio 5  $\mu$ g 又は Olo 5  $\mu$ g を 1 日 1 回 52 週間吸入投与することと設定された。

無作為化された 2624 例（本剤 2.5/5  $\mu$ g 群 522 例、本剤 5/5  $\mu$ g 群 522 例、Tio 2.5  $\mu$ g 群 525 例、Tio 5  $\mu$ g 群 527 例、Olo 5  $\mu$ g 群 528 例）全例が安全性解析対象集団とされ、そのうち 2 例<sup>36</sup>を除く 2622 例（本剤 2.5/5  $\mu$ g 群 522 例、本剤 5/5  $\mu$ g 群 522 例、Tio 2.5  $\mu$ g 群 524 例、Tio 5  $\mu$ g 群 526 例、Olo 5  $\mu$ g 群 528 例）が FAS 及び有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤 2.5/5  $\mu$ g 群 11.5%（60/522 例）、本剤 5/5  $\mu$ g 群 10.7%（56/522 例）、Tio 2.5  $\mu$ g 群 14.7%（77/525 例）、Tio 5  $\mu$ g 群 13.7%（72/527 例）、Olo 5  $\mu$ g 群 18.4%（97/528 例）に認められた。

FAS における日本人部分集団は、204 例（本剤 2.5/5  $\mu$ g 群 35 例、本剤 5/5  $\mu$ g 群 45 例、Tio 2.5  $\mu$ g 群 33 例、Tio 5  $\mu$ g 群 38 例、Olo 5  $\mu$ g 群 53 例）であった。日本人部分集団における中止例は、本剤 2.5/5  $\mu$ g 群 11.4%（4/35 例）、本剤 5/5  $\mu$ g 群 13.3%（6/45 例）、Tio 2.5  $\mu$ g 群 15.2%（5/33 例）、Tio 5  $\mu$ g 群 7.9%（3/38 例）、Olo 5  $\mu$ g 群 17.0%（9/53 例）に認められた。

<sup>35</sup> COPD と診断され、①スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の FEV<sub>1</sub> の予測値に対する割合が 80%未満（GOLDⅡ～Ⅳ）、②気管支拡張薬投与後の FEV<sub>1</sub>/FVC が 70%未満、③40 歳以上、④10 pack-years を超える喫煙歴を有する喫煙者又は元喫煙者、を満たし、症状が比較的安定している患者。

<sup>36</sup> Tio、Olo 又は本剤の他の臨床試験にも組み入れられていることが判明した被験者。

有効性の同時主要評価項目として、投与 24 週後における FEV<sub>1</sub>AUC<sub>0-3</sub><sup>37</sup>及び FEV<sub>1</sub> トラフ値<sup>38</sup>のベースラインからの変化量が設定され、さらに、本試験と同一の試験デザインで実施された 1237.6 試験との併合データにおいて、投与 24 週後における St George's Respiratory Questionnaire（以下、「SGRQ」）総スコア<sup>39</sup>が設定された（「3）1237.5 及び 1237.6 試験の併合解析」の項参照）。

有効性の同時主要評価項目である投与 24 週後における FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3</sub> 及び FEV<sub>1</sub> トラフ値のベースラインからの変化量は表 25 のとおりであり、本剤 5/5 µg 群と Olo 5 µg 群、本剤 5/5 µg 群と Tio 5 µg 群との各対比較において、また、本剤 2.5/5 µg 群と Olo 5 µg 群、本剤 2.5/5 µg 群と Tio 2.5 µg 群との各対比較において、いずれも統計学的に有意な差が認められ、Olo 5 µg、Tio 5 及び 2.5 µg に対する本剤 5/5 µg 及び 2.5/5 µg の優越性が検証された。

表 25 投与 24 週後の FEV<sub>1</sub>AUC<sub>0-3</sub> 及び FEV<sub>1</sub> トラフ値（L）のベースラインからの変化量（FAS、WOCF）

	本剤 2.5/5 µg 群	本剤 5/5 µg 群	Tio 2.5 µg 群	Tio 5 µg 群	Olo 5 µg 群
FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-3</sub>					
ベースライン	1.172 ± 0.467 (521)	1.110 ± 0.462 (522)	1.203 ± 0.493 (524)	1.148 ± 0.491 (526)	1.159 ± 0.519 (525)
投与 24 週後	1.408 ± 0.513 (491)	1.363 ± 0.517 (498)	1.359 ± 0.515 (488)	1.298 ± 0.527 (489)	1.314 ± 0.575 (475)
変化量	0.241 ± 0.218 (491)	0.258 ± 0.211 (498)	0.146 ± 0.229 (488)	0.140 ± 0.188 (489)	0.138 ± 0.207 (475)
本剤 5/5 µg 群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> 、p 値 <sup>a),b)</sup>				0.117 [0.094, 0.140] p<0.0001	0.123 [0.100, 0.146] p<0.0001
本剤 2.5/5 µg 群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> 、p 値 <sup>a),b)</sup>			0.093 [0.070, 0.116] p<0.0001		0.109 [0.086, 0.132] p<0.0001
FEV <sub>1</sub> トラフ値					
ベースライン	1.172 ± 0.467 (521)	1.110 ± 0.462 (522)	1.203 ± 0.493 (524)	1.148 ± 0.491 (526)	1.159 ± 0.519 (525)
投与 24 週後	1.260 ± 0.487 (491)	1.223 ± 0.491 (498)	1.257 ± 0.493 (488)	1.210 ± 0.500 (489)	1.212 ± 0.541 (476)
変化量	0.093 ± 0.203 (491)	0.118 ± 0.183 (498)	0.044 ± 0.214 (488)	0.052 ± 0.176 (489)	0.035 ± 0.180 (476)
本剤 5/5 µg 群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> 、p 値 <sup>a),b)</sup>				0.071 [0.047, 0.094] p<0.0001	0.082 [0.059, 0.106] p<0.0001
本剤 2.5/5 µg 群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> 、p 値 <sup>a),b)</sup>			0.029 [0.005, 0.052] p=0.0174		0.058 [0.034, 0.081] p<0.0001

平均値±標準偏差（例数）

- a) 投与群、投与日、投与群と投与日の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と投与日の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とし、被験者内で spatial power 共分散構造を仮定した反復測定混合モデル（MMRM）
- b) 投与 24 週後の FEV<sub>1</sub>AUC<sub>0-3</sub> における本剤 5/5 µg 群と Olo 5 µg 群、本剤 5/5 µg 群と Tio 5 µg 群、投与 24 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値における本剤 5/5 µg 群と Olo 5 µg 群、本剤 5/5 µg 群と Tio 5 µg 群、併合データの投与 24 週後の SGRQ 総スコアにおける本剤 5/5 µg 群と Olo 5 µg 群、本剤 5/5 µg 群と Tio 5 µg 群、投与 24 週後の FEV<sub>1</sub>AUC<sub>0-3</sub> における本剤 2.5/5 µg 群と Olo 5 µg 群、本剤 2.5/5 µg 群と Tio 2.5 µg 群、投与 24 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値における本剤 2.5/5 µg 群と Olo 5 µg 群、本剤 2.5/5 µg 群と Tio 2.5 µg 群、併合データの投与 24 週後の SGRQ 総スコアにおける本剤 2.5/5 µg 群と Olo 5 µg 群、本剤 2.5/5 µg 群と Tio 2.5 µg 群との各対比較の順に階層が設定されたステップダウン法により、検定の多重性が調整された

日本人部分集団における投与 24 週後の FEV<sub>1</sub>AUC<sub>0-3</sub> 及び FEV<sub>1</sub> トラフ値は表 26 のとおりであった。

<sup>37</sup> 台形公式を用いて、0～3 時間における FEV<sub>1</sub> 曲線下面積を算出し、単位時間当たりの面積に調整した値

<sup>38</sup> ベースライン値は治験薬の初回吸入 1 時間前及び 10 分前に測定された FEV<sub>1</sub> の平均値、FEV<sub>1</sub> トラフ値は治験薬吸入翌日の治験薬吸入 1 時間前及び 10 分前に測定された FEV<sub>1</sub> の平均値と定義された

<sup>39</sup> SGRQ 総スコアは、いずれも 8 項目の質問から構成される症状スコアと活動及び影響スコアの 2 パートの合計スコアとして算出された



表 26 投与 24 週後の FEV<sub>1</sub>AUC<sub>0-3</sub> 及び FEV<sub>1</sub> トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (日本人部分集団、WOCF)

	本剤 2.5/5 µg 群	本剤 5/5 µg 群	Tio 2.5 µg 群	Tio 5 µg 群	Olo 5 µg 群
FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-3</sub>					
ベースライン	1.102 ± 0.424 (35)	0.989 ± 0.394 (45)	1.209 ± 0.462 (33)	1.070 ± 0.432 (38)	1.094 ± 0.486 (53)
投与 24 週後	1.311 ± 0.487 (32)	1.307 ± 0.458 (42)	1.364 ± 0.494 (30)	1.194 ± 0.440 (38)	1.290 ± 0.545 (48)
変化量	0.235 ± 0.190 (32)	0.315 ± 0.169 (42)	0.154 ± 0.191 (30)	0.125 ± 0.134 (38)	0.158 ± 0.273 (48)
本剤 5/5 µg 群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>				0.184 [0.112, 0.256]	0.155 [0.087, 0.222]
本剤 2.5/5 µg 群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>			0.079 [-0.002, 0.160]		0.076 [0.003, 0.148]
FEV <sub>1</sub> トラフ値					
ベースライン	1.102 ± 0.424 (35)	0.989 ± 0.394 (45)	1.209 ± 0.462 (33)	1.070 ± 0.432 (38)	1.094 ± 0.486 (53)
投与 24 週後	1.206 ± 0.471 (32)	1.199 ± 0.438 (42)	1.271 ± 0.486 (30)	1.125 ± 0.434 (38)	1.214 ± 0.524 (48)
変化量	0.130 ± 0.157 (32)	0.207 ± 0.147 (42)	0.061 ± 0.149 (30)	0.055 ± 0.143 (38)	0.083 ± 0.240 (48)
本剤 5/5 µg 群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>				0.152 [0.085, 0.218]	0.134 [0.072, 0.196]
本剤 2.5/5 µg 群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>			0.066 [-0.008, 0.141]		0.043 [-0.023, 0.110]

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) 投与群、投与日、投与群と投与日の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と投与日の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とし、被験者内で spatial power 共分散構造を仮定した反復測定混合モデル (MMRM)

有害事象は、本剤 2.5/5 µg 群 75.7% (395/522 例)、本剤 5/5 µg 群 74.1% (387/522 例)、Tio 2.5 µg 群 71.2% (374/525 例)、Tio 5 µg 群 72.3% (381/527 例)、Olo 5 µg 群 73.9% (390/528 例) に認められ、いずれかの群において 2%以上認められた有害事象は表 27 のとおりであった。

死亡例は、本剤 2.5/5 µg 群 10 例 (心肺停止、多形性神経膠芽細胞腫、急性膵炎、食道癌、心室細動、遠隔転移を伴う肺癌、肺腫瘍、死亡、呼吸不全<sup>40</sup>、肺炎<sup>40</sup> 各 1 例)、本剤 5/5 µg 群 10 例 (肺腫瘍、末梢血管障害、心肺不全、心停止、脳新生物、突然死、心肺停止、出血性卒中、死亡、呼吸不全<sup>40</sup> 各 1 例)、Tio 2.5 µg 群 11 例 (心不全 2 例、急性膵炎、気管支癌、肺水腫、吐血、脳血管発作、呼吸不全、傷害<sup>40</sup>、肺炎<sup>40</sup>、死亡<sup>40</sup> 各 1 例)、Tio 5 µg 群 12 例 (肺の悪性新生物 4 例<sup>41</sup>、多臓器不全、腎癌、筋萎縮性側索硬化症、COPD、急性心不全、多臓器不全、死亡、処置後敗血症<sup>40</sup> 各 1 例)、Olo 5 µg 群 5 例 (食道癌、脳梗塞、冠動脈硬化症、COPD、肺の悪性新生物<sup>40</sup> 各 1 例) に認められ、Tio 2.5 µg 群の急性膵炎 1 例を除いて治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤 2.5/5 µg 群 15.5% (81/522 例)、本剤 5/5 µg 群 16.7% (87/522 例)、Tio 2.5 µg 群 12.6% (66/525 例)、Tio 5 µg 群 15.0% (79/527 例)、Olo 5 µg 群 14.2% (75/528 例) に認められ、主な事象は COPD (本剤 2.5/5 µg 群 3.8% < 20/522 例>、本剤 5/5 µg 群 6.9% < 36/522 例>、Tio 2.5 µg 群 4.8% < 25/525 例>、Tio 5 µg 群 4.6% < 24/527 例>、Olo 5 µg 群 5.1% < 27/528 例>)、肺炎 (本剤 2.5/5 µg 群 1.9% < 10/522 例>、本剤 5/5 µg 群 1.7% < 9/522 例>、Tio 2.5 µg 群 1.0% < 5/525 例>、Tio 5 µg 群 0.9% < 5/527 例>、Olo 5 µg 群 1.5% < 8/528 例>) 等であった。このうち、本剤 2.5/5 µg 群 4 例 (自殺念慮、慢性心不全、尿閉、良性前立腺肥大症各 1 例)、本剤 5/5 µg 群 5 例 (急性心筋梗塞、急性呼吸不全/COPD、COPD、良性前立腺肥大症、大腿骨頸部骨折各 1 例)、Tio 2.5 µg 群 2 例 (急性膵炎、脳血管発作各 1 例)、Tio 5 µg 群 4 例 (脳梗塞、痛風、心房細動、尿路閉塞各 1 例)、Olo 5 µg 群 2 例 (錯乱状態、COPD 各 1 例) は治験薬との因果関係が否定されなかった。

中止に至った有害事象は、本剤 2.5/5 µg 群 5.6% (29/522 例)、本剤 5/5 µg 群 7.1% (37/522 例)、Tio 2.5 µg 群 7.0% (37/525 例)、Tio 5 µg 群 8.0% (42/527 例)、Olo 5 µg 群 9.3% (49/528 例) に認められた。

<sup>40</sup> 治験薬投与期間終了後又は試験終了後に認められた。<sup>41</sup> うち 2 例は、治験薬投与期間終了後又は試験終了後に認められた。

副作用は、本剤 2.5/5 µg 群 5.7% (30/522 例)、本剤 5/5 µg 群 6.9% (36/522 例)、Tio 2.5 µg 群 4.6% (24/525 例)、Tio 5 µg 群 4.7% (25/527 例)、Olo 5 µg 群 6.1% (32/528 例) に認められた。

表 27 いずれかの群において 2%以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤 2.5/5 µg 群 (522 例)	本剤 5/5 µg 群 (522 例)	Tio 2.5 µg 群 (525 例)	Tio 5 µg 群 (527 例)	Olo 5 µg 群 (528 例)
慢性閉塞性肺疾患	153 (29.3)	170 (32.6)	169 (32.2)	175 (33.2)	182 (34.5)
鼻咽頭炎	64 (12.3)	67 (12.8)	64 (12.2)	67 (12.7)	65 (12.3)
上気道感染	40 (7.7)	25 (4.8)	30 (5.7)	30 (5.7)	24 (4.5)
肺炎	20 (3.8)	19 (3.6)	11 (2.1)	19 (3.6)	22 (4.2)
高血圧	16 (3.1)	18 (3.4)	18 (3.4)	19 (3.6)	22 (4.2)
呼吸困難	15 (2.9)	17 (3.3)	20 (3.8)	22 (4.2)	18 (3.4)
気管支炎	14 (2.7)	17 (3.3)	11 (2.1)	14 (2.7)	11 (2.1)
咳嗽	14 (2.7)	16 (3.1)	19 (3.6)	20 (3.8)	14 (2.7)
インフルエンザ	13 (2.5)	15 (2.9)	14 (2.7)	10 (1.9)	12 (2.3)
頭痛	15 (2.9)	14 (2.7)	12 (2.3)	16 (3.0)	16 (3.0)
背部痛	20 (3.8)	13 (2.5)	10 (1.9)	11 (2.1)	20 (3.8)
下痢	16 (3.1)	12 (2.3)	11 (2.1)	13 (2.5)	18 (3.4)
口内乾燥	6 (1.1)	11 (2.1)	5 (1.0)	8 (1.5)	3 (0.6)
尿路感染	13 (2.5)	9 (1.7)	10 (1.9)	14 (2.7)	10 (1.9)
胸痛	7 (1.3)	5 (1.0)	4 (0.8)	12 (2.3)	7 (1.3)
便秘	11 (2.1)	4 (0.8)	8 (1.5)	7 (1.3)	7 (1.3)
鼻漏	2 (0.4)	0	5 (1.0)	3 (0.6)	11 (2.1)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、本剤 2.5/5 µg 群 85.7% (30/35 例)、本剤 5/5 µg 群 82.2% (37/45 例)、Tio 2.5 µg 群 72.7% (24/33 例)、Tio 5 µg 群 78.9% (30/38 例)、Olo 5 µg 群 83.0% (44/53 例) に認められ、いずれかの群で 3 例以上認められた事象は表 28 のとおりであった。

死亡例は本剤 5/5 µg 群 1 例 (突然死) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤 2.5/5 µg 群 31.4% (11/35 例<胃癌、肺炎/器質化肺炎、気管支炎、膀胱癌、胃癌/リンパ節転移、前立腺癌、急性心不全、慢性心不全、COPD、鼠径ヘルニア、直腸潰瘍各 1 例>)、本剤 5/5 µg 群 20.0% (9/45 例<COPD 3 例、肺炎/インフルエンザ、肺炎/気管支炎、硬膜外膿瘍/ヘルペス後神経痛、肺炎球菌性肺炎、小細胞肺癌、突然死各 1 例>)、Tio 2.5 µg 群 9.1% (3/33 例<肺炎、COPD、脾管拡張/急性脾炎/慢性脾炎/胆管拡張各 1 例>)、Tio 5 µg 群 23.7% (9/38 例<肺炎、気管支炎、気管支肺炎、感染による COPD の増悪、胃癌、肺の悪性新生物/中枢神経系転移、心筋虚血、大腸ポリープ、関節炎各 1 例>)、Olo 5 µg 群 15.1% (8/53 例<COPD、肺炎各 3 例、前立腺特異性抗原増加、脳挫傷/頸椎骨折/転倒/橈骨骨折/頭蓋骨骨折/胸椎骨折各 1 例>) に認められた。このうち、本剤 2.5/5 µg 群 1 例 (慢性心不全) は治験薬との因果関係が否定されなかった。

中止に至った有害事象は、本剤 2.5/5 µg 群 11.4% (4/35 例)、本剤 5/5 µg 群 13.3% (6/45 例)、Tio 2.5 µg 群 6.1% (2/33 例)、Tio 5 µg 群 7.9% (3/38 例)、Olo 5 µg 群 11.3% (6/53 例) に認められた。

副作用は、本剤 2.5/5 µg 群 11.4% (4/35 例)、本剤 5/5 µg 群 8.9% (4/45 例)、Tio 2.5 µg 群 3.0% (1/33 例)、Tio 5 µg 群 7.9% (3/38 例)、Olo 5 µg 群 7.5% (4/53 例) に認められた。

表 28 いずれかの群で 3 例以上の発現が認められた有害事象（日本人部分集団）

事象名	本剤 2.5/5 µg 群 (43 例)	本剤 5/5 µg 群 (34 例)	Tio 2.5 µg 群 (39 例)	Tio 5 µg 群 (38 例)	Olo 5 µg 群 (55 例)
慢性閉塞性肺疾患	6 (17.1)	15 (33.3)	5 (15.2)	6 (15.8)	13 (24.5)
鼻咽頭炎	10 (28.6)	14 (31.1)	9 (27.3)	10 (26.3)	14 (26.4)
気管支炎	4 (11.4)	7 (15.6)	1 (3.0)	5 (13.2)	4 (7.5)
肺炎	2 (5.7)	4 (8.9)	1 (3.0)	2 (5.3)	4 (7.5)
下痢	1 (2.9)	3 (6.7)	1 (3.0)	1 (2.6)	4 (7.5)
口内乾燥	0	3 (6.7)	0	0	1 (1.9)
上気道の炎症	2 (5.7)	2 (4.4)	3 (9.1)	0	7 (13.2)
便秘	4 (11.4)	1 (2.2)	1 (3.0)	1 (2.6)	4 (7.5)
不眠症	2 (5.7)	1 (2.2)	1 (3.0)	1 (2.6)	3 (5.7)
嘔吐	1 (2.9)	1 (2.2)	0	3 (7.9)	0
インフルエンザ	0	1 (2.2)	3 (9.1)	1 (2.6)	0
齲歯	0	1 (2.2)	1 (3.0)	0	3 (5.7)
そう痒症	3 (8.6)	0	0	1 (2.6)	1 (1.9)
高血圧	2 (5.7)	0	2 (6.1)	2 (5.3)	3 (5.7)
浮動性めまい	0	0	0	0	3 (5.7)

例数 (%)

## 2) 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-13：1237.6 試験＜2011 年 9 月～2013 年 11 月＞）

COPD 患者<sup>35</sup>（目標例数 2500 例＜各群 500 例＞）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、日本、米国、中国、ドイツを含む 24 カ国で実施された。

本試験は、COPD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（1237.5 試験）と同一の試験デザインで実施された。

無作為化された 2539 例のうち、治験薬が投与された 2538 例（本剤 2.5/5 µg 群 508 例、本剤 5/5 µg 群 507 例、Tio 2.5 µg 群 507 例、Tio 5 µg 群 506 例、Olo 5 µg 群 510 例）が安全性解析対象集団とされ、そのうちベースライン値及び治験薬投与中の有効性に関する測定値を 1 点以上有する 2528 例（本剤 2.5/5 µg 群 508 例、本剤 5/5 µg 群 505 例、Tio 2.5 µg 群 505 例、Tio 5 µg 群 503 例、Olo 5 µg 群 507 例）が FAS 及び有効性解析集団とされた。中止例は、本剤 2.5/5 µg 群 12.4%（63/508 例）、本剤 5/5 µg 群 15.2%（77/507 例）、Tio 2.5 µg 群 19.3%（98/507 例）、Tio 5 µg 群 19.0%（96/506 例）、Olo 5 µg 群 19.2%（98/510 例）に認められた。

FAS における日本人部分集団は、209 例（本剤 2.5/5 µg 群 43 例、本剤 5/5 µg 群 34 例、Tio 2.5 µg 群 39 例、Tio 5 µg 群 38 例、Olo 5 µg 群 55 例）であった。日本人部分集団における中止例は、本剤 2.5/5 µg 群 7.0%（3/43 例）、本剤 5/5 µg 群 17.6%（6/34 例）、Tio 2.5 µg 群 15.4%（6/39 例）、Tio 5 µg 群 15.8%（6/38 例）、Olo 5 µg 群 14.5%（8/55 例）に認められた。

有効性の同時主要評価項目である投与 24 週後における FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3</sub> 及び FEV<sub>1</sub> トラフ値のベースラインからの変化量は表 29 のとおりであり、本剤 5/5 µg 群と Olo 5 µg 群、本剤 5/5 µg 群と Tio 5 µg 群との各対比較において、また、本剤 2.5/5 µg 群と Olo 5 µg 群、本剤 2.5/5 µg 群と Tio 2.5 µg 群との各対比較において、いずれも統計学的に有意な差が認められ、Olo 5 µg、Tio 5 及び 2.5 µg に対する本剤 5/5 µg 及び本剤 2.5/5 µg の優越性が検証された。

表 29 投与 24 週後の FEV<sub>1</sub>AUC<sub>0-3</sub> 及び FEV<sub>1</sub> トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (FAS、WOCF)

	本剤 2.5/5 µg 群	本剤 5/5 µg 群	Tio 2.5 µg 群	Tio 5 µg 群	Olo 5 µg 群
FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-3</sub>					
ベースライン	1.150 ± 0.458 (506)	1.154 ± 0.516 (502)	1.127 ± 0.487 (504)	1.146 ± 0.499 (500)	1.173 ± 0.490 (507)
投与 24 週後	1.417 ± 0.522 (466)	1.413 ± 0.569 (455)	1.259 ± 0.506 (453)	1.307 ± 0.555 (460)	1.325 ± 0.527 (452)
変化量	0.256 ± 0.245 (466)	0.271 ± 0.240 (455)	0.126 ± 0.214 (453)	0.166 ± 0.222 (460)	0.139 ± 0.210 (452)
本剤 5/5 µg 群との差 [95%信頼区間] a)、p 値 a)、b)				0.103 [0.078, 0.127] p<0.0001	0.132 [0.108, 0.157] p<0.0001
本剤 2.5/5 µg 群との差 [95%信頼区間] a)、p 値 a)、b)			0.131 [0.106, 0.155] p<0.0001		0.121 [0.096, 0.145] p<0.0001
FEV <sub>1</sub> トラフ値					
ベースライン	1.150 ± 0.458 (506)	1.154 ± 0.516 (502)	1.127 ± 0.487 (504)	1.146 ± 0.499 (500)	1.173 ± 0.490 (507)
投与 24 週後	1.270 ± 0.488 (467)	1.265 ± 0.530 (455)	1.178 ± 0.486 (453)	1.213 ± 0.526 (460)	1.219 ± 0.505 (452)
変化量	0.110 ± 0.212 (467)	0.123 ± 0.213 (455)	0.045 ± 0.206 (453)	0.073 ± 0.199 (460)	0.033 ± 0.196 (452)
本剤 5/5 µg 群との差 [95%信頼区間] a)、p 値 a)、b)				0.050 [0.024, 0.075] p=0.0001	0.088 [0.063, 0.113] p<0.0001
本剤 2.5/5 µg 群との差 [95%信頼区間] a)、p 値 a)、b)			0.062 [0.037, 0.087] p<0.0001		0.067 [0.042, 0.092] p<0.0001

平均値±標準偏差 (例数)

a) モデルについては同表 25 注釈 a)

b) 多重性については同表 25 注釈 b)

日本人部分集団における投与 24 週後の FEV<sub>1</sub>AUC<sub>0-3</sub> 及び FEV<sub>1</sub> トラフ値は表 30 のとおりであった。表 30 投与 24 週後の FEV<sub>1</sub>AUC<sub>0-3</sub> 及び FEV<sub>1</sub> トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (日本人部分集団、WOCF)

	本剤 2.5/5 µg 群	本剤 5/5 µg 群	Tio 2.5 µg 群	Tio 5 µg 群	Olo 5 µg 群
FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-3</sub>					
ベースライン	1.158 ± 0.473 (43)	1.185 ± 0.588 (34)	1.057 ± 0.402 (39)	1.146 ± 0.507 (37)	1.207 ± 0.418 (54)
投与 24 週後	1.382 ± 0.561 (40)	1.414 ± 0.530 (30)	1.215 ± 0.407 (35)	1.361 ± 0.550 (36)	1.369 ± 0.394 (49)
変化量	0.230 ± 0.177 (40)	0.279 ± 0.203 (30)	0.164 ± 0.132 (35)	0.201 ± 0.145 (36)	0.138 ± 0.209 (49)
本剤 5/5 µg 群との差 [95%信頼区間] a)				0.078 [0.006, 0.150]	0.143 [0.076, 0.211]
本剤 2.5/5 µg 群との差 [95%信頼区間] a)			0.064 [-0.003, 0.132]		0.097 [0.035, 0.159]
FEV <sub>1</sub> トラフ値					
ベースライン	1.158 ± 0.473 (43)	1.185 ± 0.588 (34)	1.057 ± 0.402 (39)	1.146 ± 0.507 (37)	1.207 ± 0.418 (54)
投与 24 週後	1.288 ± 0.546 (40)	1.311 ± 0.507 (30)	1.151 ± 0.399 (35)	1.290 ± 0.555 (36)	1.286 ± 0.390 (49)
変化量	0.137 ± 0.160 (40)	0.176 ± 0.161 (30)	0.100 ± 0.125 (35)	0.129 ± 0.145 (36)	0.055 ± 0.203 (49)
本剤 5/5 µg 群との差 [95%信頼区間] a)				0.059 [-0.014, 0.131]	0.124 [0.056, 0.192]
本剤 2.5/5 µg 群との差 [95%信頼区間] a)			0.034 [-0.034, 0.102]		0.075 [0.012, 0.137]

平均値±標準偏差 (例数)

a) モデルについては同表 26 注釈 a)

有害事象は、本剤 2.5/5 µg 群 73.6% (374/508 例)、本剤 5/5 µg 群 73.8% (374/507 例)、Tio 2.5 µg 群 75.7% (384/507 例)、Tio 5 µg 群 74.3% (376/506 例)、Olo 5 µg 群 79.4% (405/510 例) に認められ、いずれかの群で 2%以上認められた有害事象は表 31 のとおりであった。

死亡例は、本剤 2.5/5 µg 群 8 例 (心室細動、肺塞栓症、肺炎、急性心筋梗塞、COPD、心停止、敗血症

性ショック<sup>42</sup>、急性腎不全<sup>42</sup>各1例)、本剤 5/5 µg 群 11 例 (COPD 2 例<sup>43</sup>、小細胞肺癌、遠隔転移を伴う前立腺癌、胆道性敗血症、肺水腫、溺死、大動脈瘤破裂、呼吸困難、肺の悪性新生物<sup>42</sup>、心肺不全<sup>42</sup>各1例)、Tio 2.5 µg 群 5 例 (心肺停止、腭癌、COPD、死亡、心停止<sup>42</sup>各1例)、Tio 5 µg 群 11 例 (頭蓋内出血、心停止、小細胞肺癌、突然死、COPD、前立腺癌、呼吸不全、大腿骨頸部骨折<sup>42</sup>、死亡<sup>42</sup>、心肺停止<sup>42</sup>、心筋梗塞<sup>42</sup>各1例)、Olo 5 µg 群 13 例 (脳出血、死亡 2 例<sup>43</sup>、ショック、心停止、多臓器不全、心不全、急性心不全、イレウス、COPD、譫妄、穿孔性十二指腸潰瘍<sup>42</sup>各1例) に認められ、本剤 5/5 µg 群 1 例 (大動脈瘤破裂) 及び Tio 5 µg 群 1 例 (死亡<sup>42</sup>) を除いて治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤 2.5/5 µg 群 17.1% (87/508 例)、本剤 5/5 µg 群 16.2% (82/507 例)、Tio 2.5 µg 群 17.8% (90/507 例)、Tio 5 µg 群 18.4% (93/506 例)、Olo 5 µg 群 20.8% (106/510 例) に認められ、主な事象は COPD (本剤 2.5/5 µg 群 5.9% <30/508 例>、本剤 5/5 µg 群 6.5% <33/507 例>、Tio 2.5 µg 群 7.3% <37/507 例>、Tio 5 µg 群 6.5% <33/506 例>、Olo 5 µg 群 8.0% <41/510 例>)、肺炎 (本剤 2.5/5 µg 群 1.8% <9/508 例>、本剤 5/5 µg 群 1.8% <9/507 例>、Tio 2.5 µg 群 1.2% <6/507 例>、Tio 5 µg 群 0.4% <2/506 例>、Olo 5 µg 群 1.2% <6/510 例>) 等であった。このうち、本剤 2.5/5 µg 群 3 例 (心筋梗塞、COPD/腎炎、COPD 各1例)、本剤 5/5 µg 群 5 例 (COPD、期外収縮、大動脈瘤破裂、良性前立腺肥大症、肺炎各1例)、Tio 2.5 µg 群 3 例 (肺の悪性新生物、十二指腸潰瘍出血、COPD 各1例)、Tio 5 µg 群 6 例 (急性多発ニューロパチー、心房細動、COPD/良性前立腺肥大症、排尿困難、良性前立腺肥大症、胸部不快感各1例)、Olo 5 µg 群 1 例 (狭心症) は治験薬との因果関係が否定されなかった。

中止に至った有害事象は、本剤 2.5/5 µg 群 5.5% (28/508 例)、本剤 5/5 µg 群 7.7% (39/507 例)、Tio 2.5 µg 群 10.5% (53/507 例)、Tio 5 µg 群 10.1% (51/506 例)、Olo 5 µg 群 10.6% (54/510 例) に認められた。

副作用は、本剤 2.5/5 µg 群 6.3% (32/508 例)、本剤 5/5 µg 群 7.3% (37/507 例)、Tio 2.5 µg 群 7.5% (38/507 例)、Tio 5 µg 群 7.5% (38/506 例)、Olo 5 µg 群 7.3% (37/510 例) に認められた。

<sup>42</sup> 治験薬投与期間終了後又は試験終了後に認められた。

<sup>43</sup> うち 1 例は治験薬投与期間終了後又は試験終了後に認められた。

表 31 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤 2.5/5 µg 群 (508 例)	本剤 5/5 µg 群 (507 例)	Tio 2.5 µg 群 (507 例)	Tio 5 µg 群 (506 例)	Olo 5 µg 群 (510 例)
慢性閉塞性肺疾患	148 (29.1)	162 (32.0)	183 (36.1)	165 (32.6)	188 (36.9)
鼻咽頭炎	70 (13.8)	61 (12.0)	59 (11.6)	54 (10.7)	66 (12.9)
上気道感染	29 (5.7)	29 (5.7)	31 (6.1)	27 (5.3)	32 (6.3)
咳嗽	29 (5.7)	24 (4.7)	27 (5.3)	25 (4.9)	17 (3.3)
背部痛	20 (3.9)	24 (4.7)	13 (2.6)	8 (1.6)	15 (2.9)
呼吸困難	22 (4.3)	22 (4.3)	24 (4.7)	29 (5.7)	20 (3.9)
インフルエンザ	15 (3.0)	16 (3.2)	11 (2.2)	12 (2.4)	13 (2.5)
肺炎	11 (2.2)	15 (3.0)	13 (2.6)	7 (1.4)	14 (2.7)
気管支炎	14 (2.8)	14 (2.8)	12 (2.4)	9 (1.8)	22 (4.3)
頭痛	15 (3.0)	13 (2.6)	11 (2.2)	25 (4.9)	15 (2.9)
尿路感染	10 (2.0)	13 (2.6)	8 (1.6)	16 (3.2)	3 (0.6)
高血圧	19 (3.7)	12 (2.4)	10 (2.0)	11 (2.2)	26 (5.2)
下痢	13 (2.6)	12 (2.4)	12 (2.4)	14 (2.8)	15 (2.9)
副鼻腔炎	11 (2.2)	11 (2.2)	12 (2.4)	5 (1.0)	10 (2.0)
転倒	6 (1.2)	10 (2.0)	6 (1.2)	8 (1.6)	8 (1.6)
便秘	11 (2.2)	9 (1.8)	9 (1.8)	9 (1.8)	9 (1.8)
関節痛	11 (2.2)	9 (1.8)	6 (1.2)	7 (1.4)	5 (1.0)
浮動性めまい	10 (2.0)	9 (1.8)	8 (1.6)	7 (1.4)	7 (1.4)
悪心	9 (1.8)	9 (1.8)	2 (0.4)	13 (2.6)	2 (0.4)
胸痛	8 (1.6)	9 (1.8)	13 (2.6)	10 (2.0)	10 (2.0)
末梢性浮腫	8 (1.6)	9 (1.8)	4 (0.8)	8 (1.6)	10 (2.0)
鼻炎	6 (1.2)	8 (1.6)	10 (2.0)	7 (1.4)	4 (0.8)
腹痛	4 (0.8)	6 (1.2)	11 (2.2)	6 (1.2)	3 (0.6)
口内乾燥	7 (1.4)	5 (1.0)	9 (1.8)	11 (2.2)	7 (1.4)
口腔咽頭痛	11 (2.2)	4 (0.8)	11 (2.2)	11 (2.2)	7 (1.4)
不眠症	8 (1.6)	4 (0.8)	3 (0.6)	7 (1.4)	12 (2.4)
咽頭炎	5 (1.0)	4 (0.8)	4 (0.8)	10 (2.0)	9 (1.8)
筋痙攣	9 (1.8)	3 (0.6)	5 (1.0)	4 (0.8)	12 (2.4)
胃腸炎	4 (0.8)	3 (0.6)	7 (1.4)	7 (1.4)	10 (2.0)
四肢痛	12 (2.4)	2 (0.4)	12 (2.4)	8 (1.6)	1 (0.2)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、本剤 2.5/5 µg 群 83.7% (36/43 例)、本剤 5/5 µg 群 79.4% (27/34 例)、Tio 2.5 µg 群 79.5% (31/39 例)、Tio 5 µg 群 86.8% (33/38 例)、Olo 5 µg 群 85.5% (47/55 例) に認められ、いずれかの群で 3 例以上認められた事象は表 32 のとおりであった。

死亡例は本剤 5/5 µg 群 1 例（大動脈瘤破裂）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象は、本剤 2.5/5 µg 群 16.3% (7/43 例＜腰部脊柱管狭窄症、肺炎、肺の悪性新生物、直腸癌、腰部脊柱管狭窄症/脊椎炎性脊髄症、声帯ポリープ、メレナ各 1 例＞)、本剤 5/5 µg 群 17.6% (6/34 例＜COPD 2 例、気管支炎、大動脈瘤破裂、高炭酸ガス血症、肺肉芽種各 1 例＞)、Tio 2.5 µg 群 10.3% (4/39 例＜胃腸炎/腱断裂、インフルエンザ、胃癌、肺の悪性新生物各 1 例＞)、Tio 5 µg 群 13.2% (5/38 例＜気管支炎/鎮痛剤喘息症候群/鼻茸/腎血管炎、胃腸炎、汗腺腫瘍、抗好中球細胞質抗体陽性血管炎、COPD 各 1 例＞)、Olo 5 µg 群 14.5% (8/55 例＜肺炎 3 例、COPD、インフルエンザ、白内障、肺炎/COPD/心不全/肺塞栓症、腸間膜動脈狭窄各 1 例＞) に認められた。このうち、本剤 5/5 µg 群 1 例（大動脈瘤破裂）、Tio 2.5 µg 群 1 例（肺の悪性新生物）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

中止に至った有害事象は、本剤 2.5/5 µg 群 7.0% (3/43 例)、本剤 5/5 µg 群 11.8% (4/34 例)、Tio 2.5 µg 群 7.7% (3/39 例)、Tio 5 µg 群 7.9% (3/38 例)、Olo 5 µg 群 5.5% (3/55 例) に認められた。

副作用は、本剤 2.5/5 µg 群 7.0% (3/43 例)、本剤 5/5 µg 群 14.7% (5/34 例)、Tio 2.5 µg 群 10.3% (4/39 例)、Tio 5 µg 群 2.6% (1/38 例)、Olo 5 µg 群 10.9% (6/55 例) に認められた。

表 32 いずれかの群で 3 例以上の発現が認められた有害事象（日本人部分集団）

事象名	本剤 2.5/5 µg 群 (43 例)	本剤 5/5 µg 群 (34 例)	Tio 2.5 µg 群 (39 例)	Tio 5 µg 群 (38 例)	Olo 5 µg 群 (55 例)
鼻咽頭炎	10 (23.3)	10 (29.4)	14 (35.9)	5 (13.2)	14 (25.5)
気管支炎	1 (2.3)	5 (14.7)	0	4 (10.5)	5 (9.1)
慢性閉塞性肺疾患	3 (7.0)	4 (11.8)	9 (23.1)	7 (18.4)	8 (14.5)
不眠症	0	2 (5.9)	0	2 (5.3)	3 (5.5)
背部痛	2 (4.7)	1 (2.9)	1 (2.6)	1 (2.6)	3 (5.5)
胃腸炎	2 (4.7)	1 (2.9)	3 (7.7)	1 (2.6)	1 (1.8)
高血圧	1 (2.3)	1 (2.9)	0	1 (2.6)	4 (7.3)
糖尿病	1 (2.3)	1 (2.9)	3 (7.7)	0	1 (1.8)
上気道感染	0	1 (2.9)	2 (5.1)	2 (5.3)	6 (10.9)
便秘	3 (7.0)	0	1 (2.6)	3 (7.9)	3 (5.5)
口腔咽頭痛	2 (4.7)	0	1 (2.6)	3 (7.9)	0
インフルエンザ	2 (4.7)	0	2 (5.1)	2 (5.3)	3 (5.5)
肺炎	2 (4.7)	0	1 (2.6)	0	5 (9.1)
接触性皮膚炎	0	0	0	4 (10.5)	1 (1.8)

例数 (%)

### 3) 1237.5 及び 1237.6 試験の併合解析 (5.3.5.3-3)

1237.5 及び 1237.6 試験の併合データにおいて同時主要評価項目として設定された、投与 24 週後における SGRQ 総スコアは表 33 のとおりであり、本剤 5/5 µg 群と Olo 5 µg 群及び Tio 5 µg 群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められたが、本剤 2.5/5 µg 群と Olo 5 µg 群及び Tio 2.5 µg 群との各対比較においては、統計学的に有意な差が認められなかった。

表 33 投与 24 週後の SGRQ 総スコア (FAS、WOCF)

	本剤 2.5/5 µg 群	本剤 5/5 µg 群	Tio 2.5 µg 群	Tio 5 µg 群	Olo 5 µg 群
ベースライン	43.841 ± 17.831 (990)	44.225 ± 17.921 (979)	43.300 ± 17.789 (960)	43.298 ± 18.138 (955)	42.849 ± 18.312 (954)
投与 24 週後	37.586 ± 18.576 (947)	37.314 ± 18.004 (940)	37.532 ± 17.378 (921)	37.604 ± 18.275 (910)	37.341 ± 18.474 (897)
本剤 5/5 µg 群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> 、p 値 <sup>a), b)</sup>				-1.233 [-2.313, -0.153] p=0.0252	-1.693 [-2.778, -0.608] p=0.0022
本剤 2.5/5 µg 群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> 、p 値 <sup>a), b)</sup>			-0.456 [-1.531, 0.618]		-1.031 [-2.113, 0.052] p=0.0620

平均値±標準偏差 (例数)

a) モデルについては同表 25 注釈 a)

b) 多重性については同表 25 注釈 b)

日本人部分集団における投与 24 週後の SGRQ 総スコアは表 34 のとおりであった。

表 34 投与 24 週後の SGRQ 総スコア (日本人部分集団、WOCF)

	本剤 2.5/5 µg 群	本剤 5/5 µg 群	Tio 2.5 µg 群	Tio 5 µg 群	Olo 5 µg 群
ベースライン	34.336 ± 16.744 (76)	36.374 ± 15.082 (76)	32.277 ± 15.985 (68)	34.791 ± 16.373 (74)	31.463 ± 14.986 (103)
投与 24 週後	28.570 ± 14.420 (73)	29.217 ± 16.232 (71)	29.835 ± 16.297 (65)	31.325 ± 17.774 (73)	27.359 ± 15.672 (97)
本剤 5/5 µg 群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>				-3.604 [-6.712, -0.497]	-3.331 [-6.334, -0.328]
本剤 2.5/5 µg 群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>			-2.947 [-6.132, 0.238]		-1.973 [-4.891, 0.945]

平均値±標準偏差 (例数)

a) モデルについては同表 26 注釈 a)

#### 4) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-14 : 1237.22 試験<2012 年 2 月～2013 年 9 月>)

COPD 患者<sup>44</sup> (目標例数 120 例<各群 40 例>) を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討するため、実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 2.5/5 µg、本剤 5/5 µg、Olo 5 µg を 1 日 1 回 52 週間吸入投与することと設定された。

無作為化された 122 例 (本剤 2.5/5 µg 群 40 例、本剤 5/5 µg 群 41 例、Olo 5 µg 群 41 例) 全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤 2.5/5 µg 群 5.0% (2/40 例)、本剤 5/5 µg 群 4.9% (2/41 例)、Olo 5 µg 群 19.5% (8/41 例) に認められた。

有害事象は、本剤 2.5/5 µg 群 75.0% (30/40 例)、本剤 5/5 µg 群 85.4% (35/41 例)、Olo 5 µg 群 80.5% (33/41 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象は表 35 のとおりであった。

死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤 2.5/5 µg 群 15.0% (6/40 例)、本剤 5/5 µg 群 7.3% (3/41 例)、Olo 5 µg 群 12.2% (5/41 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上認められた事象は、COPD (本剤 2.5/5 µg 群 7.5%<3/40 例>、本剤 5/5 µg 群 4.9%<2/41 例>、Olo 5 µg 群 4.9%<2/41 例>) であった。このうち、Olo 5 µg 群 1 例 (間質性肺疾患) は治験薬との因果関係が否定されなかった。

中止に至った有害事象は、本剤 2.5/5 µg 群 2.5% (1/40 例)、本剤 5/5 µg 群 4.9% (2/41 例)、Olo 5 µg 群 14.6% (6/41 例) に認められた。

副作用は、本剤 2.5/5 µg 群 5.0% (2/40 例)、本剤 5/5 µg 群 7.3% (3/41 例)、Olo 5 µg 群 4.9% (2/41 例) に認められた。

表 35 いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤 2.5/5 µg 群 (40 例)	本剤 5/5 µg 群 (41 例)	Olo 5 µg 群 (41 例)
鼻咽頭炎	11 (27.5)	11 (26.8)	17 (41.5)
慢性閉塞性肺疾患	7 (17.5)	9 (22.0)	6 (14.6)
気管支炎	5 (12.5)	6 (14.6)	3 (7.3)
便秘	1 (2.5)	4 (9.8)	3 (7.3)
胃腸炎	3 (7.5)	2 (4.9)	0
咽頭炎	3 (7.5)	2 (4.9)	1 (2.4)
高尿酸血症	2 (5.0)	2 (4.9)	0
湿疹	2 (5.0)	2 (4.9)	0
背部痛	2 (5.0)	2 (4.9)	1 (2.4)
アレルギー性鼻炎	0	2 (4.9)	1 (2.4)
感染性皮膚嚢腫	0	2 (4.9)	1 (2.4)
高血圧	0	2 (4.9)	0
筋骨格硬直	2 (5.0)	1 (2.4)	0
上気道感染	1 (2.5)	1 (2.4)	2 (4.9)
上腹部痛	1 (2.5)	1 (2.4)	2 (4.9)
下痢	1 (2.5)	1 (2.4)	2 (4.9)
肺炎	0	1 (2.4)	2 (4.9)
良性前立腺肥大症	0	1 (2.4)	2 (4.9)
変形性脊椎症	2 (5.0)	0	1 (2.4)
口腔ヘルペス	2 (5.0)	0	0
関節周囲炎	2 (5.0)	0	0
胃炎	0	0	2 (4.9)

例数 (%)

<sup>44</sup> COPD と診断され、①スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の FEV<sub>1</sub> の予測値に対する割合が 80%未満 (GOLDⅡ～Ⅳ)、②気管支拡張薬投与後の FEV<sub>1</sub>/FVC が 70%未満、③40 歳以上、④10 pack-years を超える喫煙歴を有する喫煙者又は元喫煙者、を満たし、症状が比較的安定している患者。



また、FEV<sub>1</sub>トラフ値<sup>45</sup>のベースラインからの変化量は表 36 のとおりであった。

表 36 FEV<sub>1</sub>トラフ値のベースラインからの変化量 (FAS、WOCF)

	本剤 2.5/5 µg 群	本剤 5/5 µg 群	Olo 5 µg 群
投与 12 週後	0.198 ± 0.179 (40)	0.259 ± 0.132 (41)	0.106 ± 0.146 (38)
投与 24 週後	0.206 ± 0.210 (40)	0.185 ± 0.165 (40)	0.093 ± 0.153 (37)
投与 52 週後	0.168 ± 0.193 (39)	0.143 ± 0.157 (39)	0.075 ± 0.156 (34)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

## < 審査の概略 >

### (1) 有効性について

申請者は、本剤の申請臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

本剤については、Olo 単剤及び既承認の LAMA である Tio それぞれに対する上乗せ効果を検討した日本を含む国際共同第Ⅲ相試験 (1237.5 試験及び 1237.6 試験) 等に基づき、本邦における本剤の申請臨床データパッケージを構築する計画とした。また、Olo 単剤は本邦では未承認であるため、本邦における Olo 単剤の有効性及び安全性については、国内第Ⅱ相試験 (1222.22 試験) 及び海外第Ⅱ相試験 (1222.5 試験) をそれぞれブリッジング試験及びブリッジング対象試験と位置付け、ブリッジングが成立した場合には、海外第Ⅲ相試験を用いて説明する計画とし、当該データを本剤における Olo の用法・用量設定根拠として補完的に利用することとした。

国内外において COPD の定義、診断基準、及び薬剤の種類、用量等を含む COPD の治療体系等に大きな相違はないこと、本剤の薬物動態プロファイルについて、日本人と外国人で臨床的に問題となる差はないと考えられたこと (「(i) 生物薬剤学試験成績及び臨床薬理試験成績の概要< 審査の概略 > (1) Olo の薬物動態の民族差について」の項参照) 等から、Olo 単剤については、ICH E5 ガイドライン (「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」平成 10 年 8 月 11 日付け医薬審第 672 号) に基づき、海外臨床試験成績を活用すること、また、本剤については、「国際共同治験に関する基本的考え方」(平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号) に基づき、国際共同第Ⅲ相試験 (1237.5 試験及び 1237.6 試験) を検証的試験として用いることは可能と考えた。

### 1) Olo 単剤の有効性について

申請者は、海外第Ⅲ相試験の成績を外挿し、日本人 COPD 患者における Olo 単剤の有効性を評価することについて、以下のように説明している。

ブリッジング試験である国内第Ⅱ相試験 (1222.22 試験) 及びブリッジング対象試験である海外第Ⅱ相試験 (1222.5 試験) における投与 4 週後の FEV<sub>1</sub>トラフ値のベースラインからの変化量は、表 37 のとおりであった。いずれの投与群においても、プラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められたが、国内外試験ともに、Olo 2 µg 群における FEV<sub>1</sub>トラフ値のベースラインからの変化量は 5 及び 10 µg 群と比べ小さかった。

<sup>45</sup> ベースライン値は治験薬の初回吸入 1 時間前及び 10 分前に測定された FEV<sub>1</sub> の平均値、FEV<sub>1</sub>トラフ値は治験薬吸入翌日の治験薬吸入 1 時間前及び 10 分前に測定された FEV<sub>1</sub> の平均値と定義された。

表 37 投与 4 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値 (L) のベースラインからの変化量

	Olo 2 µg	Olo 5 µg	Olo 10 µg	Olo 20 µg	プラセボ群
国内第Ⅱ相試験 (1222.22 試験) <sup>a)</sup>	0.059 ± 0.145 (84) 0.091 [0.051, 0.131]	0.102 ± 0.121 (79) 0.132 [0.091, 0.172]	0.103 ± 0.146 (86) 0.132 [0.092, 0.172]		−0.030 ± 0.117 (79)
海外第Ⅱ相試験 (1222.5 試験) <sup>a)</sup>	0.035 ± 0.158 (81) 0.061 [0.008, 0.113]	0.072 ± 0.188 (80) 0.097 [0.044, 0.149]	0.100 ± 0.229 (86) 0.123 [0.072, 0.175]	0.107 ± 0.161 (79) 0.132 [0.080, 0.185]	−0.025 ± 0.139 (79)

上段：ベースラインからの変化量、平均値±標準偏差（例数）、下段：プラセボ群との差 [95%信頼区間]

a) 投与群及びベースライン値を固定効果、施設を変量効果とした線形混合効果モデル

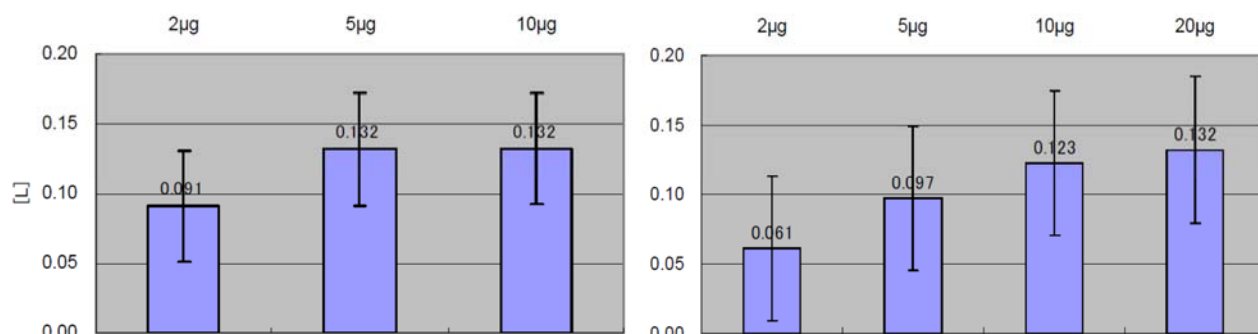


図 2 国内第Ⅱ相試験（左）、海外第Ⅱ相試験（右）における投与 4 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値 (L) のベースラインからの変化量（プラセボ群との差＜平均値及び 95%信頼区間＞）

安全性について、国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅱ相試験における有害事象の発現率は、国内第Ⅱ相試験では、Olo 2 µg 群 33.3% (28/84 例)、Olo 5 µg 群 31.6% (25/79 例)、Olo 10 µg 群 41.9% (36/86 例)、プラセボ群 35.4% (28/79 例)、海外第Ⅱ相試験では、Olo 2 µg 群 37.0% (30/81 例)、Olo 5 µg 群 41.3% (33/80 例)、Olo 10 µg 群 30.2% (26/86 例)、Olo 20 µg 群 38.0% (30/79 例)、プラセボ群 36.7% (29/79 例) と 2 試験間で同様で、発現した事象の種類も類似しており、いずれの試験でも 10 µg までの Olo の安全性プロファイルに明らかな用量反応関係は認められなかった。

また、国内第Ⅱ相試験及び海外第Ⅱ相試験における試験対象集団の被験者背景について比較したところ、男性被験者の割合、年齢、体重等の背景因子について異なる傾向が認められたが、FEV<sub>1</sub> トラフ値のベースラインからの変化量について、これらの因子別の部分集団解析を実施したところ、国内外試験ともに、各部分集団間で FEV<sub>1</sub> トラフ値のベースラインからの変化量に明らかな相違は認められず、これらの因子の相違が有効性評価に影響を及ぼした可能性は低いと考えられた。

以上より、海外第Ⅲ相試験の全体成績等を日本人 COPD 患者に外挿することは可能であると判断した。

さらに申請者は、海外第Ⅲ相試験（1222.11、1222.12、1222.13 及び 1222.14 試験）成績に基づき、Olo 単剤の有効性及び本剤における Olo の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

各試験の主要評価項目の一つである、投与 12～24 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値のベースラインからの変化量について、1222.11、1222.13 及び 1222.14 試験では Olo 5 µg 群及び Olo 10 µg 群のいずれの用量においてもプラセボ群との各対比較において統計学的に有意な差が認められたが、1222.12 試験では Olo 5 µg 群及び Olo 10 µg 群のいずれの用量においてもプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められなかった。しかしながら、当該 4 試験におけるプラセボ群との差は Olo 5 µg 群で 33～84 mL、Olo 10 µg 群で 45～80 mL であり（＜提出された資料の概略＞の項参照）、5 µg と 10 µg の気管支拡張効果は同程度であった。なお、もう一つの主要評価項目である FEV<sub>1</sub>AUC<sub>0-3</sub> のベースラインからの変化量についても、

同様の結果が得られた。また、既承認の LABA であるホルモテロールを対照として設定した 1222.13 及び 1222.14 試験において、投与 24 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値のベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、Olo 5 µg 群（78 及び 53 mL）とホルモテロール群（54 及び 42 mL）で同程度であった（＜提出された資料の概略＞の項参照）。さらに、安全性についても、2 用量間で明らかな差異は認められなかったこと（「（2）安全性について」の項参照）から、本剤における Olo の用量は 5 µg とすることが適切と考える。

Olo の用法については、以上の試験において、投与 24 時間後に測定された FEV<sub>1</sub> トラフ値について一貫した肺機能の改善が認められたこと等から、Tio と同様に 1 日 1 回投与とすることは可能と考えた。

以上より、本剤における Olo の用法・用量として、5 µg 1 日 1 回投与が適切であり、国内外第Ⅱ相試験において、有効性について同様の傾向が認められたことを踏まえると、5 µg 1 日 1 回投与は、日本人 COPD 患者に対しても適切であると考ええる。

機構は、以上の説明を了承し、Olo 単剤の海外第Ⅲ相試験成績等を日本人 COPD 患者に外挿して評価することは可能であると判断した。また、海外第Ⅲ相試験（1222.11、1222.12、1222.13 及び 1222.14 試験）成績に基づき、日本人 COPD 患者も含め、本剤における Olo の用法・用量を 5 µg 1 日 1 回投与とすることは可能と判断した。

## 2) 本剤の有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験（1237.5 及び 1237.6 試験）における主要評価項目として設定された投与 24 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値のベースラインからの変化量について、表 38 のとおり、全体集団において Tio、Olo 各単剤に対する本剤 2.5/5 µg 及び 5/5 µg の優越性が示され、もう一つの主要評価項目である FEV<sub>1</sub>AUC<sub>0-3</sub> のベースラインからの変化量についても、同様の結果が得られたことから、COPD 患者に対する本剤の有効性は示されていると考える。また、いずれの国際共同試験においても全体集団と日本人部分集団で一貫した結果が得られたことから、当該試験成績に基づき、日本人 COPD 患者における有効性を評価することは可能と考える。なお、1237.5 及び 1237.6 試験の併合データにおける主要評価項目として設定された投与 24 週後の SGRQ 総スコアについては、本剤 5/5 µg 群では Tio、Olo 各単剤との対比較において統計学的に有意な差が認められたが、本剤 2.5/5 µg では統計学的に有意な差が認められなかった（＜提出された資料の概略＞の項参照）。

表 38 1237.5 及び 1237.6 試験における投与 24 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値 (L) のベースラインからの変化量

	1237.5 試験			1237.6 試験		
	Tio 2.5 µg 群	Tio 5 µg 群	Olo.5 µg 群	Tio 2.5 µg 群	Tio 5 µg 群	Olo.5 µg 群
全体集団						
本剤 2.5/5 µg 群との差 [95%信頼区間] a)、p 値 a)、b)	0.029 [0.005, 0.052] p=0.0174		0.058 [0.034, 0.081] p<0.0001	0.062 [0.037, 0.087] p<0.0001		0.067 [0.042, 0.092] p<0.0001
本剤 5/5 µg 群との差 [95%信頼区間] a)、p 値 a)、b)		0.071 [0.047, 0.094] p<0.0001	0.082 [0.059, 0.106] p<0.0001		0.050 [0.024, 0.075] p=0.0001	0.088 [0.063, 0.113] p<0.0001
日本人部分集団						
本剤 2.5/5 µg 群との差 [95%信頼区間] a)	0.066 [-0.008, 0.141]		0.043 [-0.023, 0.110]	0.034 [-0.034, 0.102]		0.075 [0.012, 0.137]
本剤 5/5 µg 群との差 [95%信頼区間] a)		0.152 [0.085, 0.218]	0.134 [0.072, 0.196]		0.059 [-0.014, 0.131]	0.124 [0.056, 0.192]

a) モデルについては同表 25 注釈 a)

b) 多重性については同表 25 注釈 b)

また、1237.5 及び 1237.6 試験における全体集団及び日本人部分集団の被験者背景を比較したところ、以下の因子の分布について異なる傾向が認められたが、1237.5 及び 1237.6 試験の併合データに基づき、FEV<sub>1</sub> トラフ値のベースラインからの変化量についてこれらの因子別の部分集団解析を実施した結果、表 39 のとおり、いずれの試験においても各集団間で明らかな相違は認められず、これらの因子の分布の相違が有効性評価に影響を及ぼした可能性は低いと考えられた。

- ・ 年齢（全体集団：64.2 歳<1237.5 試験>、63.8 歳<1237.6 試験>、日本人部分集団：69.3 歳<1237.5 試験>、68.9 歳<1237.6 試験>、以下同順）
- ・ 男性被験者の割合（全体集団：73.7%、72.0%、日本人部分集団：95.1%、91.9%）
- ・ 現喫煙者の割合（全体集団：37.5%、36.4%、日本人部分集団：17.2%、18.7%）
- ・ GOLD 分類 Stage II/III/IV の割合（全体集団：Stage II 50.2%、Stage III 39.1%、Stage IV 10.7%<以上 1237.5 試験>、Stage II 50.1%、Stage III 37.9%、Stage IV 11.8%<以上 1237.6 試験>、日本人部分集団：Stage II 55.9%、Stage III 36.8%、Stage IV 7.4%<以上 1237.5 試験>、Stage II 63.6%、Stage III 30.6%、Stage IV 5.7%<以上 1237.6 試験>）
- ・ 前治療薬として LAMA 使用率（全体集団：36.5%、34.7%、日本人部分集団：62.7%、66.5%）
- ・ 前治療薬として SAMA 使用率（全体集団：10.3%、15.6%、日本人部分集団：2.9%、1.0%）
- ・ 前治療薬として LABA 使用率（全体集団：48.1%、44.6%、日本人部分集団：28.9%、25.4%）

表 39 投与 24 週後の FEV<sub>1</sub> トラフ値 (L) のベースラインからの変化量の部分集団解析結果

		例数 (本剤 2.5/5 µg 群/ Tio 2.5 µg 群/Olo 5 µg 群)	本剤 2.5/5 µg 群と Tio 2.5 µg 群との差 [95%信頼区間]	本剤 2.5/5 µg 群と Olo 5 µg 群との差 [95%信頼区間]	例数 (本剤 5/5 µg 群/ Tio 5 µg 群/Olo 5 µg 群)	本剤 5/5 µg 群と Tio 5 µg 群との差 [95%信頼区間]	本剤 5/5 µg 群と Olo 5 µg 群との差 [95%信頼区間]
性別	男性	752/746/753	0.048 [0.027, 0.069]	0.071 [0.050, 0.092]	724/745/753	0.060 [0.039, 0.081]	0.088 [0.067, 0.109]
	女性	266/272/269	0.035 [0.006, 0.064]	0.039 [0.010, 0.068]	293/273/269	0.060 [0.031, 0.088]	0.076 [0.047, 0.104]
年齢	65 歳未満	528/528/515	0.055 [0.029, 0.081]	0.076 [0.049, 0.102]	520/529/515	0.070 [0.044, 0.097]	0.100 [0.073, 0.127]
	65 歳以上 75 歳未満	387/374/399	0.037 [0.012, 0.062]	0.041 [0.017, 0.066]	403/380/399	0.058 [0.033, 0.083]	0.062 [0.037, 0.087]
	75 歳以上	103/116/108	0.023 [-0.018, 0.063]	0.071 [0.030, 0.112]	94/109/108	0.014 [-0.028, 0.056]	0.089 [0.047, 0.132]
体重	50 kg 未満	64/54/43	0.063 [0.005, 0.120]	0.094 [0.033, 0.155]	55/53/43	0.059 [-0.000, 0.118]	0.110 [0.047, 0.173]
	50 kg 以上 70 kg 未満	401/410/429	0.050 [0.024, 0.075]	0.072 [0.047, 0.097]	437/405/429	0.037 [0.012, 0.062]	0.087 [0.062, 0.112]
	70 kg 以上	540/544/537	0.040 [0.015, 0.065]	0.053 [0.028, 0.078]	511/553/537	0.081 [0.056, 0.106]	0.085 [0.059, 0.110]
喫煙歴	既喫煙者	652/635/652	0.059 [0.038, 0.079]	0.054 [0.034, 0.074]	619/655/652	0.044 [0.024, 0.065]	0.069 [0.049, 0.089]
	喫煙者	366/383/370	0.022 [-0.009, 0.053]	0.078 [0.047, 0.110]	398/363/370	0.086 [0.055, 0.117]	0.111 [0.081, 0.142]
GOLD 分類	II	514/513/526	0.045 [0.019, 0.071]	0.052 [0.026, 0.078]	496/512/526	0.069 [0.042, 0.095]	0.083 [0.057, 0.109]
	III~IV	503/503/496	0.045 [0.023, 0.067]	0.073 [0.051, 0.095]	521/505/496	0.052 [0.030, 0.073]	0.087 [0.065, 0.109]
LABA 使用	無	533/548/539	0.060 [0.037, 0.084]	0.063 [0.039, 0.087]	535/570/539	0.070 [0.046, 0.093]	0.090 [0.067, 0.114]
	有	485/470/483	0.027 [0.002, 0.052]	0.062 [0.038, 0.087]	482/448/483	0.049 [0.024, 0.075]	0.078 [0.053, 0.103]
LAMA 使用	無	619/672/664	0.038 [0.016, 0.061]	0.057 [0.034, 0.079]	641/675/664	0.063 [0.041, 0.085]	0.084 [0.062, 0.106]
	有	399/346/358	0.057 [0.030, 0.083]	0.072 [0.046, 0.099]	376/343/358	0.054 [0.028, 0.081]	0.086 [0.060, 0.113]
SAMA 使用	無	884/878/890	0.045 [0.026, 0.063]	0.061 [0.042, 0.079]	895/889/890	0.058 [0.040, 0.077]	0.085 [0.067, 0.104]
	有	134/140/132	0.046 [-0.001, 0.093]	0.075 [0.028, 0.122]	122/129/132	0.065 [0.016, 0.114]	0.077 [0.029, 0.126]

機構は、下記の点等から、国際共同第Ⅲ相試験（1237.5 及び 1237.6 試験）において、COPD 患者に対する本剤の有効性は示されており、また、当該試験成績に基づき、日本人 COPD 患者における本剤の有効性は期待できると判断した。

- FEV<sub>1</sub> トラフ値のベースラインからの変化量について、Tio 2.5 及び 5 µg、Olo 5 µg に対する本剤 2.5/5 µg 及び 5/5 µg の優越性が示されたこと。
- FEV<sub>1</sub> トラフ値のベースラインからの変化量について、全体集団における成績と日本人部分集団における成績との一貫性が確認され、全体集団と日本人部分集団で分布に差異が認められた被験者背景因子別の部分集団解析においても、本剤の有効性評価に影響を及ぼす可能性のある背景因子は認められなかったこと。また、Tio 及び Olo 投与時の暴露量についても、日本人と外国人で臨床上問題となる差異は認められなかったこと（平成 21 年 11 月 10 日付け「スピリーバ 2.5 µg レスピマット 60 吸入」審査報告書、及び「(i) 生物薬剤学試験成績及び臨床薬理試験成績の概要<審査の概略> (1) Olo の薬物動態の民族差について」の項参照）。

## (2) 安全性について

申請者は、Olo 単剤の海外第Ⅲ相試験 4 試験（1222.11、1222.12、1222.13 及び 1222.14 試験、以下「Olo 単剤併合データ」）、並びに本剤の国際共同第Ⅲ相試験 2 試験及び国内第Ⅲ相試験（1237.5、1237.6 及び 1237.22 試験、以下「本剤併合データ」）に基づき、Olo 単剤及び本剤の安全性について、以下のように説明している。

Olo 単剤併合データ及び本剤併合データにおける主な有害事象はそれぞれ表 40、及び表 42 のとおりであり、プラセボ群、各単剤群及び本剤群における発現状況に大きな違いは認められなかった。

Olo 単剤併合データにおける有害事象の概要は表 41 のとおりであった。死亡例について、主な死因は、COPD の増悪等を含む呼吸器系有害事象が Olo 5 µg 群 8 例、Olo 10 µg 群 3 例、For 群 2 例、プラセボ群 4 例、肺癌等を含む良性又は悪性新生物が Olo 5 µg 群 2 例、Olo 10 µg 群 7 例、For 群 1 例等であった。重篤な有害事象（死亡を含む）について、主な事象は、COPD の増悪等を含む呼吸器系有害事象が Olo 5 µg 群 5.5%（48/876 例）、Olo 10 µg 群 7.9%（70/883 例）、For 群 6.7%（31/460 例）、プラセボ群 7.2%（64/885 例）、肺炎等を含む感染症が Olo 5 µg 群 3.9%（34/876 例）、Olo 10 µg 群 3.6%（32/883 例）、For 群 2.8%（13/460 例）、プラセボ群 3.5%（31/885 例）等であった。

本剤併合データにおける有害事象の概要は表 43 のとおりであった。死亡例について、主な死因は、肺癌等を含む良性又は悪性新生物が本剤 2.5/5 µg 群 3 例、本剤 5/5 µg 群 4 例、Tio 2.5 µg 群 2 例、Tio 5 µg 群 7 例、Olo 5 µg 群 1 例、COPD の増悪等を含む呼吸器系有害事象が本剤 2.5/5 µg 群 4 例、本剤 5/5 µg 群 4 例、Tio 2.5 µg 群 4 例、Tio 5 µg 群 6 例、Olo 5 µg 群 2 例等であった。重篤な有害事象（死亡を含む）について、主な事象は、COPD の増悪等を含む呼吸器系有害事象が本剤 2.5/5 µg 群 5.9%（63/1070 例）、本剤 5/5 µg 群 7.5%（80/1070 例）、Tio 2.5 µg 群 7.2%（74/1032 例）、Tio 5 µg 群 6.7%（69/1033 例）、Olo 5 µg 群 7.0%（75/1079 例）、肺炎等を含む感染症が本剤 2.5/5 µg 群 2.9%（31/1070 例）、本剤 5/5 µg 群 3.3%（35/1070 例）、Tio 2.5 µg 群 2.2%（23/1032 例）、Tio 5 µg 群 2.2%（23/1033 例）、Olo 5 µg 群 3.6%（39/1079 例）等であった。

表 40 Olo 単剤併合データにおいていずれかの群で 2%以上認められた有害事象

	Olo 5 µg 群 (876 例)	Olo 10 µg 群 (883 例)	For 群 (460 例)	プラセボ群 (885 例)
合計	622 (71.0)	642 (72.7)	318 (69.1)	627 (70.8)
慢性閉塞性肺疾患	227 (25.9)	266 (30.1)	131 (28.5)	255 (28.8)
鼻咽頭炎	99 (11.3)	91 (10.3)	46 (10.0)	68 (7.7)
上気道感染	72 (8.2)	62 (7.0)	32 (7.0)	66 (7.5)
気管支炎	41 (4.7)	31 (3.5)	13 (2.8)	32 (3.6)
咳嗽	37 (4.2)	35 (4.0)	27 (5.9)	35 (4.0)
呼吸困難	35 (4.0)	25 (2.8)	25 (5.4)	37 (4.2)
背部痛	31 (3.5)	28 (3.2)	18(3.9)	24 (2.7)
頭痛	25 (2.9)	30 (3.4)	15 (3.3)	32 (3.6)
下痢	25 (2.9)	22 (2.5)	11 (2.4)	22 (2.5)
高血圧	23 (2.6)	26 (2.9)	8 (1.7)	30 (3.4)
肺炎	22 (2.5)	35 (4.0)	14 (3.0)	24 (2.7)
尿路感染	22 (2.5)	16 (1.8)	5 (1.1)	9 (1.0)
浮動性めまい	20 (2.3)	18 (2.0)	7 (1.5)	19 (2.1)
関節痛	18 (2.1)	14 (1.6)	6 (1.3)	7 (0.8)
インフルエンザ	16 (1.8)	9 (1.0)	11 (2.4)	16 (1.8)
発熱	12 (1.4)	20 (2.3)	12 (2.6)	17 (1.9)
筋痙攣	12 (1.4)	8 (0.9)	10 (2.2)	11 (1.2)
胸痛	11 (1.3)	16 (1.8)	13 (2.8)	16 (1.8)
胃腸炎	10 (1.1)	8 (0.9)	10 (2.2)	11 (1.2)
副鼻腔炎	8 (0.9)	20 (2.3)	1 (0.2)	21 (2.4)
便秘	5 (0.6)	19 (2.2)	3 (0.7)	15 (1.7)

例数 (%)

表 41 Olo 単剤併合データにおける有害事象の概要

	Olo 5 µg 群 (876 例)	Olo 10 µg 群 (883 例)	For 群 (460 例)	プラセボ群 (885 例)
すべての有害事象	622 (71.0)	642 (72.7)	318 (69.1)	627 (70.8)
治験薬と関連がある有害事象	63 (7.2)	52 (5.9)	52 (11.3)	79 (8.9)
治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象	54 (6.2)	66 (7.5)	37 (8.0)	74 (8.4)
重篤な有害事象 (死亡を含む)	138 (15.8)	147 (16.6)	69 (15.0)	145 (16.4)
死亡に至った有害事象	13 (1.5)	17 (1.9)	10 (2.2)	13 (1.5)

表 42 本剤併合データにおいていずれかの群で 2%以上認められた有害事象

	本剤 2.5/5 µg 群 (1070 例)	本剤 5/5 µg 群 (1070 例)	Tio 2.5 µg 群 (1032 例)	Tio 5 µg 群 (1033 例)	Olo 5 µg 群 (1079 例)
合計	799 (74.7)	796 (74.4)	758 (73.4)	757 (73.3)	828 (76.7)
慢性閉塞性肺疾患	308 (28.8)	341 (31.9)	352 (34.1)	340 (32.9)	376 (34.8)
鼻咽頭炎	145 (13.6)	139 (13.0)	123 (11.9)	121 (11.7)	148 (13.7)
上気道感染	70 (6.5)	55 (5.1)	61 (5.9)	57 (5.5)	58 (5.4)
咳嗽	43 (4.0)	41 (3.8)	46 (4.5)	45 (4.4)	31 (2.9)
呼吸困難	37 (3.5)	39 (3.6)	44 (4.3)	51 (4.9)	38 (3.5)
背部痛	42 (3.9)	39 (3.6)	23 (2.2)	19 (1.8)	36 (3.3)
肺炎	31 (2.9)	35 (3.3)	24 (2.3)	26 (2.5)	38 (3.5)
気管支炎	33 (3.1)	37 (3.5)	23 (2.2)	23 (2.2)	36 (3.3)
インフルエンザ	29 (2.7)	31 (2.9)	25 (2.4)	22 (2.1)	25 (2.3)
高血圧	35 (3.3)	32 (3.0)	28 (2.7)	30 (2.9)	48 (4.4)
頭痛	30 (2.8)	28 (2.6)	23 (2.2)	41 (4.0)	31 (2.9)
下痢	30 (2.8)	25 (2.3)	23 (2.2)	27 (2.6)	35 (3.2)
口腔咽頭痛	21 (2.0)	10 (0.9)	17 (1.6)	16 (1.5)	17 (1.6)
尿路感染	23 (2.1)	22 (2.1)	18 (1.7)	30 (2.9)	13 (1.2)
副鼻腔炎	19 (1.8)	21 (2.0)	22 (2.1)	13 (1.3)	18 (1.7)
胸痛	15 (1.4)	14 (1.3)	17 (1.6)	22 (2.1)	17 (1.6)
便秘	23 (2.1)	17 (1.6)	17 (1.6)	16 (1.5)	19 (1.8)

例数 (%)

表 43 本剤併合データにおける全体集団及び日本人部分集団の有害事象の概要

		本剤 2.5/5 µg 群 (1070 例)	本剤 5/5 µg 群 (1070 例)	Tio 2.5 µg 群 (1032 例)	Tio 5 µg 群 (1033 例)	Olo 5 µg 群 (1079 例)
全体集団	すべての有害事象	799 (74.7)	796 (74.4)	758 (73.4)	757 (73.3)	828 (76.7)
	治験薬と関連がある有害事象	64 (6.0)	76 (7.1)	62 (6.0)	63 (6.1)	71 (6.6)
	治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象	58 (5.4)	78 (7.3)	90 (8.7)	93 (9.0)	109 (10.1)
	重篤な有害事象 (死亡を含む)	174 (16.3)	172 (16.1)	156 (15.1)	172 (16.7)	186 (17.2)
	死亡に至った有害事象	14 (1.3)	18 (1.7)	12 (1.2)	17 (1.6)	14 (1.3)
		本剤 2.5/5 µg 群 (118 例)	本剤 5/5 µg 群 (120 例)	Tio 2.5 µg 群 (72 例)	Tio 5 µg 群 (76 例)	Olo 5 µg 群 (149 例)
日本人部分集団	すべての有害事象	96 (81.4)	99 (82.5)	55 (76.4)	63 (82.9)	124 (83.2)
	治験薬と関連がある有害事象	9 (7.6)	12 (10.0)	5 (6.9)	4 (5.3)	12 (8.1)
	治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象	8 (6.8)	12 (10.0)	5 (6.9)	6 (7.9)	15 (10.1)
	重篤な有害事象 (死亡を含む)	24 (20.3)	18 (15.0)	7 (9.7)	14 (18.4)	21 (14.1)
	死亡に至った有害事象	0	2 (1.7)	0	0	0

例数 (%)

本剤併合データにおける日本人部分集団における有害事象の概要は表 43 のとおりであり、日本人で認

められた主な事象は鼻咽頭炎（本剤 2.5/5 µg 群 26.3%＜31/118 例＞、本剤 5/5 µg 群 29.2%＜35/120 例＞、Tio 2.5 µg 群 31.9%＜23/72 例＞、Tio 5 µg 群 19.7%＜15/76 例＞、Olo 5 µg 群 30.2%＜45/149 例＞）、慢性閉塞性肺疾患（本剤 2.5/5 µg 群 13.6%＜16/118 例＞、本剤 5/5 µg 群 23.3%＜28/120 例＞、Tio 2.5 µg 群 19.4%＜14/72 例＞、Tio 5 µg 群 17.1%＜13/76 例＞、Olo 5 µg 群 18.1%＜27/149 例＞）、気管支炎（本剤 2.5/5 µg 群 8.5%＜10/118 例＞、本剤 5/5 µg 群 15.0%＜18/120 例＞、Tio 2.5 µg 群 1.4%＜1/72 例＞、Tio 5 µg 群 11.8%＜9/76 例＞、Olo 5 µg 群 8.1%＜12/149 例＞）等であった。

日本人例数は限られており詳細な比較は困難であるものの、日本人部分集団における有害事象の発現状況は全体集団と同様の傾向であった。

さらに申請者は、LAMA 及び LABA のクラス効果と考えられる心血管系有害事象の発現状況、並びに LAMA 及び LABA に関連する有害事象の発現状況について、Olo 単剤併合データ及び本剤併合データに基づき、以下のように説明している。

## 1) LAMA 及び LABA に関連する有害事象について

### ① 心血管系有害事象について

心血管系有害事象として、不整脈、トルサードドポアント／QT 延長、虚血性心疾患、心不全、脳血管障害、高血圧の発現状況について検討した。

Olo 単剤併合データ及び本剤併合データにおける心血管系有害事象及び重篤な心血管系有害事象の発現状況は表 44 及び表 45 のとおりであり、いずれの事象の発現率も投与群間で大きく異なる傾向は認められなかった。重篤な心血管系有害事象の発現率は、Olo 単剤群、本剤群等のいずれの投与群においても 3%以下であった。

表 44 Olo 単剤併合データにおける心血管系有害事象の発現状況

	Olo 5 µg 群 (876 例)	Olo 10 µg 群 (883 例)	For 群 (460 例)	プラセボ群 (885 例)
心血管系有害事象	101 (11.5)	101 (11.4)	43 (9.3)	111 (12.5)
不整脈	57 (6.5)	52 (5.9)	28 (6.1)	48 (5.4)
トルサードドポアント／QT 延長	11 (1.3)	4 (0.5)	5 (1.1)	6 (0.7)
虚血性心疾患	14 (1.6)	26 (2.9)	7 (1.5)	22 (2.5)
心不全	11 (1.3)	7 (0.8)	1 (0.2)	5 (0.6)
脳血管障害	7 (0.8)	7 (0.8)	1 (0.2)	15 (1.7)
高血圧	27 (3.1)	30 (3.4)	10 (2.2)	36 (4.1)
重篤な心血管系有害事象	26 (3.0)	20 (2.3)	9 (2.0)	37 (4.2)
不整脈	10 (1.1)	7 (0.8)	7 (1.5)	9 (1.0)
トルサードドポアント／QT 延長	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0
虚血性心疾患	6 (0.7)	12 (1.4)	3 (0.7)	14 (1.6)
心不全	8 (0.9)	4 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.2)
脳血管障害	5 (0.6)	3 (0.3)	0	12 (1.4)
高血圧	2 (0.2)	1 (0.1)	0	2 (0.2)

例数 (%)



表 45 本剤併合データにおける心血管系有害事象の発現状況

	本剤 2.5/5 µg 群 (1070 例)	本剤 5/5 µg 群 (1070 例)	Tio 2.5µg 群 (1032 例)	Tio 5µg 群 (1033 例)	Olo 5 µg 群 (1079 例)
心血管系有害事象	117 (10.9)	105 (9.8)	109 (10.6)	104 (10.1)	125 (11.6)
不整脈	52 (4.9)	42 (3.9)	49 (4.7)	47 (4.5)	42 (3.9)
トルサードポアント/QT 延長	3 (0.3)	5 (0.5)	3 (0.3)	3 (0.3)	5 (0.5)
虚血性心疾患	21 (0.2)	22 (2.1)	23 (2.2)	22 (2.1)	27 (2.5)
心不全	9 (0.8)	6 (0.6)	8 (0.8)	8 (0.8)	12 (1.1)
脳血管障害	10 (0.9)	8 (0.7)	12 (1.2)	9 (0.9)	11 (1.0)
高血圧	42 (3.9)	38 (3.6)	34 (3.3)	35 (3.4)	53 (4.9)
重篤な心血管系有害事象	26 (2.4)	28 (2.6)	23 (2.2)	28 (2.7)	30 (2.8)
不整脈	9 (0.8)	8 (0.7)	6 (0.6)	8 (0.8)	7 (0.6)
トルサードポアント/QT 延長	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)
虚血性心疾患	8 (0.7)	13 (1.2)	7 (0.7)	11 (1.1)	10 (0.9)
心不全	3 (0.3)	3 (0.3)	5 (0.5)	5 (0.5)	4 (0.4)
脳血管障害	7 (0.7)	5 (0.5)	6 (0.6)	6 (0.6)	9 (0.8)
高血圧	1 (0.1)	0	0	4 (0.4)	2 (0.2)

例数 (%)

本剤併合データの日本人部分集団における心血管系有害事象及び重篤な心血管系有害事象の発現状況は、全体集団と類似していた。日本人部分集団において、心血管系有害事象は本剤 2.5/5 µg 群 11.0% (13/118 例)、本剤 5/5 µg 群 6.7% (8/120 例)、Tio 2.5 µg 群 12.5% (9/72 例)、Tio 5 µg 群 7.9% (6/76 例)、Olo 5 µg 群 11.4% (17/149 例) に認められ、主に認められたのは高血圧 (本剤 2.5/5 µg 群 4.2% < 5/118 例>、本剤 5/5 µg 群 2.5% < 3/120 例>、Tio 2.5 µg 群 5.6% < 4/72 例>、Tio 5 µg 群 5.3% < 4/76 例>、Olo 5 µg 群 5.4% < 8/149 例>) であった。重篤な心血管系有害事象は本剤 2.5/5 µg 群 3 例 (慢性心不全、急性心筋梗塞、急性心不全)、本剤 5/5 µg 群 3 例 (大動脈瘤破裂、慢性心不全/急性心不全、突然死)、Tio 5 µg 群 1 例 (心筋虚血)、Olo 5 µg 群 1 例 (心不全) に認められた。

また、ベースラインにおける糖尿病、脂質異常症等の心血管リスク因子又は心血管系疾患の合併症の有無別の部分集団解析を実施し、心血管系有害事象の発現とリスク因子の関連について検討を行ったところ、心血管系有害事象を発現した症例が少ないため厳密な比較は困難であるものの、リスク因子又は合併症を有する部分集団において重篤な心血管系有害事象の発現率が高い傾向が認められた。しかしながら、各単剤群と比べ、本剤群での発現率が明らかに増加する傾向は認められなかった。

本剤併合データにおいて認められた主な心電図関連の有害事象は、QT 延長 (本剤 2.5/5 µg 群 0.3% < 3/1070 例>、本剤 5/5 µg 群 0.3% < 3/1070 例>、Tio 2.5 µg 群 0.2% < 2/1032 例>、Tio 5 µg 群 0.3% < 3/1033 例>、Olo 5 µg 群 0.2% < 2/1079 例>)、T 波逆転 (本剤 2.5/5 µg 群 0.1% < 1/1070 例>、本剤 5/5 µg 群 0.1% < 1/1070 例>、Tio 2.5 µg 群 0.1% < 1/1032 例>、Olo 5 µg 群 0.3% < 3/1079 例>) 等であり、投与群や投与期間で一定の傾向は認められず、日本人部分集団における発現状況は全体集団と類似していた。

また、本剤併合データにおける投与時期別 (0~3 カ月、4~6 カ月、7~9 カ月、10~12 カ月、13 カ月以降) の心血管系有害事象の発現状況は表 46 のとおりであり、いずれの投与群においても、長期投与により発現率が増加する傾向は認められなかった。

表 46 本剤併合データにおける投与時期別の心血管系有害事象の発現状況

	本剤 2.5/5 µg 群 (1070 例)	本剤 5/5 µg 群 (1070 例)	Tio 2.5 µg 群 (1032 例)	Tio 5 µg 群 (1033 例)	Olo 5 µg 群 (1079 例)
0～3 ヶ月	38/1070 (3.6)	31/1070 (2.9)	43/1032 (4.2)	50/1033 (4.8)	50/1079 (4.6)
4～6 ヶ月	36/1046 (3.4)	35/1036 (3.4)	37/984 (3.8)	27/980 (2.8)	39/1018 (3.8)
7～9 ヶ月	20/1012 (2.0)	14/1001 (1.4)	14/935 (1.5)	14/933 (1.5)	13/952 (1.4)
10～12 ヶ月	25/973 (2.6)	26/959 (2.7)	17/889 (1.9)	17/900 (1.9)	20/922 (2.2)
13 ヶ月以降	8/951 (0.8)	8/939 (0.9)	7/865 (0.8)	6/870 (0.7)	14/886 (1.6)

例数 (%)

さらに、Olo 単剤併合データ及び本剤併合データそれぞれについて、主要な心血管イベント（Major Adverse Cardiac Event、以下「MACE」）の検討を行った。表 47 及び表 48 のとおり、いずれの投与群においても MACE の発現率は低く、Olo、Tio 各単剤群と比較して本剤群での発現率が増加する傾向及びプラセボ群と比較して Olo 単剤群での発現率が増加する傾向は認められなかった。本剤併合データの日本人部分集団において、MACE は本剤 2.5/5 µg 群 2.5%（3/118 例）、本剤 5/5 µg 群 2.5%（3/120 例）、Tio 2.5 µg 群 2.8%（2/72 例）、Tio 5 µg 群 0%（0/76 例）、Olo 5 µg 群 1.3%（2/149 例）に認められ、全体集団と大きな違いは認められなかった。MACE による死亡は、本剤 5/5 µg 群の 2 例に認められた。

表 47 Olo 単剤併合データにおける MACE の発現状況

	Olo 5 µg 群 (876 例)	Olo 10 µg 群 (883 例)	For 群 (460 例)	プラセボ群 (885 例)
MACE	10 (1.1)	16 (1.8)	9 (2.0)	24 (2.7)
心臓障害	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.7)	3 (0.3)
血管障害	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
心筋梗塞	4 (0.5)	12 (1.4)	4 (0.9)	9 (1.0)
脳卒中	3 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.2)	11 (1.2)
突然死	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
心突然死	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
Fetal MACE	3 (0.3)	2 (0.2)	5 (1.1)	6 (0.7)
心臓障害	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.7)	3 (0.3)
血管障害	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
心筋梗塞	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
脳卒中	0	0	0	1 (0.1)
突然死	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)
心突然死	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0
死亡	0	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.2)

例数 (%)

表 48 本剤併合データにおける MACE の発現状況

	本剤 2.5/5 µg 群 (1070 例)	本剤 5/5 µg 群 (1070 例)	Tio 2.5 µg 群 (1032 例)	Tio 5 µg 群 (1033 例)	Olo 5 µg 群 (1079 例)
MACE	22 (2.1)	24 (2.2)	21 (2.0)	19 (1.8)	26 (2.4)
心臓障害	5 (0.5)	3 (0.3)	4 (0.4)	3 (0.3)	4 (0.4)
血管障害	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
心筋梗塞	14 (1.3)	11 (1.0)	10 (1.0)	8 (0.8)	11 (1.0)
脳卒中	4 (0.4)	7 (0.7)	7 (0.7)	7 (0.7)	10 (0.9)
突然死	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
Fetal MACE	5 (0.5)	7 (0.7)	5 (0.5)	5 (0.5)	7 (0.6)
心臓障害	5 (0.5)	3 (0.3)	4 (0.4)	3 (0.3)	4 (0.4)
血管障害	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
心筋梗塞	1 (0.1)	0	0	0	0
脳卒中	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)
突然死	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
死亡	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)

例数 (%)

## ② LABA に関連する有害事象について

心血管系有害事象以外の LABA に関連する有害事象として、代謝及び栄養障害＜低カリウム血症、高血糖及び乳酸アシドーシス＞、筋骨格系及び結合組織障害＜関節痛・筋肉痛・筋力低下、筋痙縮及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加＞、神経系障害＜浮動性めまい、振戦、痙攣及び睡眠障害＞、精神障害＜落ち着きのなさ及び神経過敏＞の発現状況について検討した。

Olo 単剤併合データ及び本剤併合データにおける LABA に関連する有害事象の発現状況は表 49 及び表 50 のとおりであり、いずれの事象の発現率も投与群間で大きく異なる傾向は認められなかった。

本剤併合データの日本人部分集団において、LABA に関連する有害事象は本剤 2.5/5 µg 群 24.6% (29/118 例)、本剤 5/5 µg 群 15.0% (18/120 例)、Tio 2.5 µg 群 16.7% (12/72 例)、Tio 5 µg 群 15.8% (12/76 例)、Olo 5 µg 群 18.8% (28/149 例) に認められ、全体集団と大きな違いは認められなかった。

表 49 Olo 単剤併合データにおける LABA に関連する有害事象の発現状況

	Olo 5 µg 群 (876 例)	Olo 10 µg 群 (883 例)	For 群 (460 例)	プラセボ群 (885 例)
合計	144 (16.4)	145 (16.4)	72 (16.3)	118 (13.3)
代謝及び栄養障害	17 (1.9)	16 (1.8)	4 (0.9)	17 (1.3)
筋骨格系及び結合組織障害	108 (12.3)	104 (11.8)	61 (13.3)	84 (9.5)
神経系障害	35 (4.0)	43 (4.9)	15 (3.3)	31 (3.5)
精神障害	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.2)

例数 (%)

表 50 本剤併合データにおける LABA に関連する有害事象の発現状況

	本剤 2.5/5 µg 群 (1070 例)	本剤 5/5 µg 群 (1070 例)	Tio 2.5 µg 群 (1032 例)	Tio 5 µg 群 (1033 例)	Olo 5 µg 群 (1079 例)
合計	205 (19.2)	178 (16.6)	152 (14.7)	157 (15.2)	174 (16.1)
代謝及び栄養障害	28 (2.6)	21 (2.0)	30 (2.9)	28 (2.7)	21 (1.9)
筋骨格系及び結合組織障害	144 (13.5)	134 (12.5)	102 (9.9)	104 (10.1)	121 (11.2)
神経系障害	53 (5.0)	41 (3.8)	32 (3.1)	39 (3.8)	50 (4.6)
精神障害	3 (0.3)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)

例数 (%)

## ③ LAMA に関連する有害事象について

心血管系有害事象以外の LAMA に関連する有害事象として、眼障害＜緑内障、霧視及び水晶体障害＞、胃腸障害＜口内乾燥、口内炎、歯肉炎、便秘及び腸閉塞＞、腎及び尿路障害＜尿閉及び前立腺障害＞、皮膚及び皮下組織障害＜皮膚乾燥＞の発現状況について検討した。

本剤併合データにおける LAMA に関連する有害事象の発現状況は表 51 のとおりであり、いずれの事象の発現率も投与群間で大きく異なる傾向は認められなかった。

本剤併合データの日本人部分集団において、LAMA に関連する有害事象は本剤 2.5/5 µg 群 13.6% (16/118 例)、本剤 5/5 µg 群 12.5% (15/120 例)、Tio 2.5 µg 群 12.5% (9/72 例)、Tio 5 µg 群 13.2% (10/76 例)、Olo 5 µg 群 13.4% (20/149 例) に認められ、全体集団と大きな違いは認められなかった。

表 51 本剤併合データにおける LAMA に関連する有害事象の発現状況

	本剤 2.5/5 µg 群 (1070 例)	本剤 5/5 µg 群 (1070 例)	Tio 2.5 µg 群 (1032 例)	Tio 5 µg 群 (1033 例)	Olo 5 µg 群 (1079 例)
合計	79 (7.4)	82 (7.7)	73 (7.1)	81 (7.8)	76 (7.0)
眼障害	17 (1.6)	17 (1.6)	15 (1.5)	16 (1.5)	22 (2.0)
胃腸障害	42 (3.9)	43 (4.0)	35 (3.4)	43 (4.2)	39 (3.6)
腎及び尿路障害	19 (1.8)	19 (1.8)	16 (1.6)	19 (1.8)	17 (1.6)
皮膚及び皮下組織障害	4 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.3)	3 (0.3)	0

例数 (%)

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績より、本剤投与による心血管系有害事象の発現リスクが、Tio、Olo 各単剤を上回る傾向は示されておらず、また、Olo 単剤投与による当該リスクがプラセボ及び既承認の LABA である For を上回る傾向も示されていないことも踏まえれば、本剤投与による心血管系有害事象の発現リスクについて、Tio、Olo 各単剤及び類薬との大きな相違は示唆されていない。しかしながら、 $\beta_2$  刺激薬は  $\beta$  受容体刺激作用による心血管系への潜在的なリスクを有し、抗コリン薬の吸入投与により心血管系イベントによる死亡等のリスクが上昇することが報告されていること (Singh S et al. *JAMA*. 300: 1439-1450, 2008、Singh S et al. *BMJ*. 342.d3215(online), 2011) を踏まえると、LAMA 及び LABA の併用投与により心血管系有害事象の発現リスクが上昇する可能性は否定できないことから、本剤投与時の心血管系有害事象の発現状況について、国内外の製造販売後の安全性情報等を十分に集積した上で、リスク因子の有無等の背景因子との関連も含めて、引き続き慎重に検討する必要があると考える。心血管系有害事象以外の LAMA 及び LABA に関連する有害事象についても、現時点では特段の懸念は示唆されていないが、製造販売後調査等において、使用実態下における発現状況を更に検討する必要があると考える。また、添付文書においても類薬と同様に、心血管系有害事象並びに LAMA 及び LABA に関連する有害事象の発現リスクに関する注意喚起を行うことが適切と考える。

## 2) 年齢及び体重による安全性への影響について

機構は、本邦における COPD 患者は高齢かつ低体重の患者が比較的多いことから、年齢別、体重別の有害事象の発現状況を示し、高齢者又は低体重患者における本剤の安全性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤併合データにおける年齢別の有害事象の発現状況は表 52 のとおりであり、有害事象、重篤な有害事象等の発現率は 75 歳以上の高齢者で高い傾向が認められたが、各投与群間では大きく異なる傾向は認められなかったことから、患者の加齢に伴う疾患の増加によるものと考えられた。心血管系有害事象、LABA に関連する有害事象及び LAMA に関連する有害事象の発現率は、各年齢区分、各投与群間で大きく異なる傾向は認められなかった。

また、本剤併合データにおける体重別の有害事象の発現状況は表 53 のとおりであり、有害事象、重篤な有害事象等の発現率は 50 kg 未満の低体重患者で高い傾向が認められ、本剤 5/5 µg 群では重篤な有害事象の発現率が 50 kg 未満の低体重患者で高い傾向が認められた。心血管系有害事象、LABA に関連する有害事象及び LAMA に関連する有害事象の発現率は、各体重区分、各投与群間で大きく異なる傾向は認められなかった。

表 52 本剤併合データにおける年齢別の有害事象発現状況

	年齢区分	本剤 2.5/5 µg 群 (1070 例)	本剤 5/5 µg 群 (1070 例)	Tio 2.5 µg 群 (1032 例)	Tio 5 µg 群 (1033 例)	Olo 5 µg 群 (1079 例)
有害事象	65 歳未満	395/545 (72.5)	389/538 (72.3)	389/534 (72.8)	376/540 (69.6)	394/527 (74.8)
	65 歳以上 75 歳未満	303/409 (74.1)	322/427 (75.4)	281/379 (74.1)	290/383 (75.7)	334/427 (78.2)
	75 歳以上	101/116 (87.1)	85/105 (81.0)	88/119 (73.9)	91/110 (82.7)	100/125 (80.0)
重篤な有害事象	65 歳未満	79/545 (14.5)	75/538 (13.9)	69/534 (12.9)	67/540 (12.4)	84/527 (15.9)
	65 歳以上 75 歳未満	68/409 (16.6)	68/427 (15.9)	69/379 (18.2)	76/383 (19.8)	68/427 (15.9)
	75 歳以上	27/116 (23.3)	29/105 (27.6)	18/119 (15.1)	29/110 (26.4)	34/125 (27.2)
中止に至った有害事象	65 歳未満	26/545 (4.8)	22/538 (4.1)	44/534 (8.2)	34/540 (6.3)	47/527 (8.9)
	65 歳以上 75 歳未満	23/409 (5.6)	44/427 (10.3)	31/379 (8.2)	46/383 (12.0)	44/427 (10.3)
	75 歳以上	9/116 (7.8)	12/105 (11.4)	15/119 (12.6)	13/110 (11.8)	18/125 (14.4)
心血管系有害事象	65 歳未満	52/545 (9.5)	53/538 (9.9)	46/534 (8.6)	53/540 (9.8)	45/527 (8.5)
	65 歳以上 75 歳未満	44/409 (10.8)	37/427 (8.7)	47/379 (12.4)	36/383 (9.4)	59/427 (13.8)
	75 歳以上	21/116 (18.1)	15/105 (14.3)	16/119 (13.4)	15/110 (13.6)	21/125 (16.8)
LAMA に関連する有害事象	65 歳未満	33/545 (6.1)	29/538 (5.4)	22/534 (4.1)	23/540 (4.3)	32/527 (6.1)
	65 歳以上 75 歳未満	33/409 (8.1)	40/427 (9.4)	37/379 (9.8)	40/383 (10.4)	34/427 (8.0)
	75 歳以上	13/116 (11.2)	13/105 (12.4)	14/119 (11.8)	18/110 (16.4)	10/125 (8.0)
LABA に関連する有害事象	65 歳未満	91/545 (16.7)	87/538 (16.2)	68/534 (12.7)	73/540 (13.5)	78/527 (14.8)
	65 歳以上 75 歳未満	83/409 (20.3)	71/427 (16.6)	68/379 (17.9)	68/383 (17.8)	70/427 (16.4)
	75 歳以上	31/116 (26.7)	20/105 (19.0)	16/119 (13.4)	16/110 (14.5)	26/125 (20.8)

例数 (%)

表 53 本剤併合データにおける体重別の有害事象発現状況

	体重区分	本剤 2.5/5 µg 群 (1070 例)	本剤 5/5 µg 群 (1070 例)	Tio 2.5 µg 群 (1032 例)	Tio 5 µg 群 (1033 例)	Olo 5 µg 群 (1079 例)
有害事象	50 kg 未満	57/72 (79.2)	49/62 (79.0)	41/54 (75.9)	48/54 (88.9)	43/52 (82.7)
	50 kg 以上 70 kg 未満	329/430 (76.5)	350/467 (74.9)	305/415 (73.5)	286/412 (69.4)	364/460 (79.1)
	70 kg 以上	403/553 (72.9)	386/527 (73.2)	405/553 (73.2)	418/560 (74.6)	410/554 (74.0)
重篤な有害事象	50 kg 未満	10/72 (13.9)	20/62 (32.3)	7/54 (13.0)	11/54 (20.4)	10/52 (19.2)
	50 kg 以上 70 kg 未満	72/430 (16.7)	64/467 (13.7)	62/415 (14.9)	59/412 (14.3)	83/460 (18.0)
	70 kg 以上	89/553 (16.1)	86/527 (16.3)	87/553 (15.7)	99/560 (17.7)	91/554 (16.4)
中止に至った有害事象	50 kg 未満	1/72 (1.4)	9/62 (14.5)	7/54 (13.0)	6/54 (11.1)	7/52 (13.5)
	50 kg 以上 70 kg 未満	21/430 (4.9)	36/467 (7.7)	39/415 (9.4)	34/412 (8.3)	51/460 (11.1)
	70 kg 以上	36/553 (6.5)	33/527 (6.3)	44/553 (8.0)	50/560 (8.9)	50/554 (9.0)
心血管系有害事象	50 kg 未満	5/72 (6.9)	12/62 (19.4)	8/54 (14.8)	3/54 (5.6)	8/52 (15.4)
	50 kg 以上 70 kg 未満	41/430 (9.5)	35/467 (7.5)	38/415 (9.2)	47/412 (11.4)	52/460 (11.3)
	70 kg 以上	70/553 (12.7)	56/527 (10.6)	63/553 (11.4)	52/560 (9.3)	64/554 (11.6)
LAMA に関連する有害事象	50 kg 未満	10/72 (13.9)	8/62 (12.9)	5/54 (9.3)	6/54 (11.1)	6/52 (11.5)
	50 kg 以上 70 kg 未満	29/430 (6.7)	35/467 (7.5)	31/415 (7.5)	36/412 (8.7)	36/460 (7.8)
	70 kg 以上	39/553 (7.1)	38/527 (7.2)	37/553 (6.7)	38/560 (6.8)	34/554 (6.1)
LABA に関連する有害事象	50 kg 未満	16/72 (22.2)	12/62 (19.4)	7/54 (13.0)	11/54 (20.4)	6/52 (11.5)
	50 kg 以上 70 kg 未満	71/430 (16.5)	71/467 (15.2)	66/415 (15.9)	51/412 (12.4)	71/460 (15.4)
	70 kg 以上	115/553 (20.8)	93/527 (17.6)	77/553 (13.9)	94/560 (16.8)	94/554 (17.0)

例数 (%)

機構は、年齢別及び体重別の安全性について、例数が十分に集積されておらず明確な判断は困難であるものの、本剤群の 75 歳以上の部分集団及び 50 kg 未満の部分集団において、他の年齢及び体重の集団に比べ有害事象、重篤な有害事象等の発現率が高い傾向が認められていること、さらに、本邦における COPD 患者は高齢者が多く、一般に高齢者では比較的低体重の患者や、心血管系有害事象等に対するリスク因子を有する患者も多いと想定され、本剤投与による全身性有害事象が発現しやすい可能性も否定できない

と考えることから、高齢者（特に低体重の患者、心血管リスク因子又は心血管系疾患の合併症を有する患者）における安全性について、製造販売後調査等において更に検討する必要があると考える。

### (3) 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。

「(1) 2) 本剤の有効性について」の項に記載のとおり、日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験（1237.5 及び 1237.6 試験）において、主要評価項目である FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3</sub> 及び FEV<sub>1</sub> トラフ値のベースラインからの変化量について、Tio、Olo 各単剤に対する本剤 2.5/5 µg 及び 5/5 µg の優越性が示されたが、これらの評価項目において、本剤 5/5 µg は、本剤 2.5/5 µg と比べ数値上一貫して優れていた。また、「(2) 安全性について」の項に記載のとおり、2 用量間の安全性プロファイルは類似しており、本剤の安全性プロファイルが Tio、Olo 各単剤と比較して大きく異なる傾向も認められなかった。Tio 単剤は 5 µg の用量で COPD 治療薬として国内外で広く使用されており、現在までに安全性上の大きな懸念は示唆されていないこと、本剤 5/5 µg は臨床試験において Tio 単剤と同様の安全性プロファイルを示していることも踏まえると、本剤 2.5/5 µg と比べ有効性で上回る本剤 5/5 µg を COPD 患者に対する本剤の用量として設定することは妥当と考える。

機構は、提出された臨床試験成績及び上記の申請者の説明を踏まえ、本剤の用法・用量について、申請のとおり、本剤 1 回 2 吸入（チオトロピウムとして 5 µg 及びオロダテロールとして 5 µg）を 1 日 1 回吸入投与と設定することは可能と判断した。

### (4) 効能・効果について

機構は、本剤の使用方法については、患者の状態によっては初期治療として本剤の投与が必要となる場合もあると考えられるが、国内ガイドライン等において基本的には患者の重症度を判断した上で段階的に治療を増強していくことが推奨されていること、また、LAMA と LABA の長期併用による重篤な心血管系有害事象の発現リスク等が十分に明らかにされていないことも踏まえると、本剤が一律に COPD 患者に使用されることは適切ではなく、LAMA 及び LABA の併用治療が必要な場合に限り使用される薬剤として位置付けるべきと考える。したがって、効能・効果に「長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β<sub>2</sub> 刺激剤の併用が必要な場合」を付記した上で、既承認の LAMA 及び LABA の配合剤と同様に、以下のとおり記載整備する必要があると考える。

[効能・効果]                      ~~COPD~~（慢性閉塞性肺疾患）（慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解（長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β<sub>2</sub> 刺激剤の併用が必要な場合）

（申請時効能・効果より取消線部削除、下線部追記）

### (5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の使用実態下において、本剤の長期使用時の安全性及び有効性を確認することを目的とした製造販売後調査の実施を予定している。

機構は、「(2) 安全性について」の項における議論を踏まえ、長期投与の症例や高齢者における安全

性、LAMA 及び LABA において発現する可能性のある心血管系有害事象、LAMA 及び LABA に関連する有害事象の発現状況等について、製造販売後調査において更に検討する必要があると考える。

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

#### **1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断**

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

#### **2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断**

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

### **Ⅳ. 総合評価**

提出された資料から、本剤の COPD に対する有効性、並びにチオトロピウム臭化物水和物及びオロダテロール塩酸塩の配合意義は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は LAMA/LABA の配合吸入剤として、COPD の治療において新たな選択肢を提供するものであると考える。製造販売後調査において、長期投与例や高齢者における安全性、心血管系有害事象の発現状況等について更に検討する必要があると考える。

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

## 審査報告 (2)

平成 27 年 7 月 22 日

### I. 申請品目

[販 売 名] スピオルトレスピマット 28 吸入、同レスピマット 60 吸入  
[一 般 名] チオトロピウム臭化物水和物／オロダテロール塩酸塩  
[申 請 者 名] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社  
[申請年月日] 平成 26 年 10 月 17 日

### II. 審査内容

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

#### (1) 有効性、効能・効果及び用法・用量について

「スピオルトレスピマット 28 吸入、同レスピマット 60 吸入」（以下、「本剤」）の有効性、効能・効果及び用法・用量について、審査報告 (1) に記載した機構の判断は、専門委員より支持された。

#### (2) 安全性及び医薬品リスク管理計画（案）について

本剤の安全性について、審査報告 (1) に記載した機構の判断は、専門委員により支持され、専門委員からも既承認の LAMA 及び LABA における報告を踏まえると、本剤においても心血管系有害事象の発現リスクに留意が必要であり、心血管系有害事象の発現の可能性について添付文書等で注意喚起するとともに、その発現状況について製造販売後調査等において引き続き慎重に検討する必要がある旨の指摘がなされた。また、心血管系有害事象以外の LAMA 及び LABA に関連する有害事象についても、製造販売後調査等において、使用実態下における発現状況を更に検討する必要がある旨の指摘がなされた。

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞ (5) 製造販売後の検討事項について」の項における検討、専門委員からの意見及び類薬における安全性情報を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 54 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 55 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 54 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"><li>心不全、心房細動、期外収縮</li><li>イレウス</li><li>閉塞隅角緑内障</li><li>アナフィラキシー</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>心障害（心筋虚血、不整脈）</li><li>喘息に関連した挿管および死亡</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>なし</li></ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"><li>使用実態下における有効性の確認</li></ul>		



表 55 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> <li>特定使用成績調査（長期使用）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査に基づく情報提供</li> </ul>

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう指示した。

申請者は、表 56 のとおり、COPD 患者を対象に、観察期間を 1 年間、目標症例数を 1000 例とする特定使用成績調査を実施し、心血管系有害事象並びに抗コリン作用及び  $\beta_2$  刺激作用に関連する有害事象を重点調査項目として、臨床試験で検討例数が限られている長期投与例や高齢者等における情報が適切に集積できるよう配慮した上で、使用実態下での安全性を検討すること等を説明した。

表 56 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集
調査方法	連続調査方式
対象患者	COPD 患者
観察期間	1 年
予定症例数	1000 例
重点調査項目	心血管系事象、抗コリン作用に関連する事象、 $\beta_2$ 刺激作用に関連する事象
主な調査項目	患者背景（COPD の重症度、喫煙歴、年齢、合併症等） 本剤の投与状況 前治療歴 併用薬剤・併用療法 有効性評価 有害事象

機構は、本調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

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

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-4、5.3.5.1-12、5.3.5.1-13、5.3.5.1-14）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として各々通知した。

〈改善すべき事項〉

#### 実施医療機関

- 治験実施計画書からの逸脱（尿検査の未実施）

#### 治験依頼者

- 治験実施計画書からの逸脱（尿検査の未実施）に関し、モニタリングで適切な時期に把握していなかった。

#### IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本剤は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、原体（オロダテロール塩酸塩）は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]	慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解（長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 $\beta_2$ 刺激剤の併用が必要な場合）
[用法・用量]	通常、成人には1回2吸入（チオトロピウムとして5 $\mu\text{g}$ 及びオロダテロールとして5 $\mu\text{g}$ ）を1日1回吸入投与する。
[承認条件]	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。