

審議結果報告書

平成 25 年 9 月 2 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ウルティプロ吸入用カプセル
[一 般 名] インダカテロールマレイン酸塩/グリコピロニウム臭化物
[申 請 者 名] ノバルティス ファーマ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 24 年 11 月 7 日

[審 議 結 果]

平成 25 年 8 月 26 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。

なお、本品目は再審査期間は、本配合剤の有効成分のひとつであるグリコピロニウム単剤「シーブリ吸入用カプセル 50 μ g」の残余期間（平成 32 年 9 月 27 日まで）、製剤は毒薬又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。

審査報告書

平成 25 年 8 月 13 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]	ウルティプロ吸入用カプセル
[一 般 名]	インダカテロールマレイン酸塩/グリコピロニウム臭化物
[申 請 者 名]	ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 11 月 7 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にインダカテロールマレイン酸塩 143 μg (インダカテロールとして 110 μg) 及びグリコピロニウム臭化物 63 μg (グリコピロニウムとして 50 μg) を含有する硬カプセル剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 25 年 8 月 13 日

[販 売 名] ウルティプロ吸入用カプセル
[一 般 名] インダカテロールマレイン酸塩/グリコピロニウム臭化物
[申 請 者 名] ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 11 月 7 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、長期投与の症例や高齢者における安全性、心血管系・脳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さら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、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 β_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 1 カプセル（グリコピロニウムとして 50 μg 及びインダカテロールとして 110 μg ）を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。

審査報告 (1)

平成 25 年 7 月 11 日

I. 申請品目

[販売名]	ウルティプロ吸入用カプセル
[一般名]	インダカテロールマレイン酸塩/グリコピロニウム臭化物
[申請者名]	ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 11 月 7 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にインダカテロールマレイン酸塩 143 μg (インダカテロールとして 110 μg) 及びグリコピロニウム臭化物 63 μg (グリコピロニウムとして 50 μg) を含有する硬カプセル剤
[申請時効能・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及び安定期における増悪の抑制
[申請時用法・用量]	通常、成人には 1 回 1 カプセル (インダカテロールとして 110 μg 及びグリコピロニウムとして 50 μg) を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。

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

本剤は、ノバルティス社により開発された慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 治療剤であり、長時間作用性 β_2 刺激薬 (LABA) であるインダカテロールマレイン酸塩 (以下、「インダカテロール」) 及び長時間作用性抗コリン薬 (LAMA) であるグリコピロニウム臭化物 (以下、「グリコピロニウム」) の 2 つの有効成分を配合した吸入用製剤 (カプセル剤) である。本邦において、インダカテロール単剤 (オンブレス吸入用カプセル 150 μg) が 2011 年 7 月に、グリコピロニウム単剤 (シーブリ吸入用カプセル 50 μg) が 2012 年 9 月に、いずれも COPD に係る効能・効果で承認されている。

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 β_2 刺激薬 (SABA)、LABA、LAMA が患者の重症度に応じて段階的に用いられており、中等度以上では、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 剤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 3 版, 2009、以下「JRS ガイドライン」、Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD),, 2013、以下「GOLD ガイドライン」)。COPD 患者におけるアドヒアランスの低下の要因の一つとして吸入器の使用が難しいことが指摘されており (Restrepo RD et al. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 3: 371-384, 2008)、吸入用の気管支拡張薬を併用する場合、複数の吸入器を用いて各薬剤を投与する必要があることから、利便性の向上等を目的として、LABA と LAMA の配合剤であり、かつ 1 日 1 回投与の簡便な治療薬を提供するため、本剤の開発が行われた。

海外においては、本剤の臨床開発は[]年[]月より開始され、2013年7月現在、本剤が承認されている国又は地域はなく、欧州において承認審査中である。

本邦における本剤の臨床開発は[]年[]月より開始され、今般、国内臨床試験、日本を含む国際共同臨床試験成績等に基づき、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

原薬インダカテロールマレイン酸塩及びグリコピロニウム臭化物は、それぞれオンプレス吸入用カプセル 150 µg 及びシーブリ吸入用カプセル 50 µg に使用されている原薬と、[]の[]を除いて同じであり、今回新たな原薬の資料は提出されていない。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、原薬インダカテロールマレイン酸塩 0.143 mg (インダカテロールとして 0.110 mg に相当) 及びグリコピロニウム臭化物 0.063 mg (グリコピロニウムとして 0.050 mg に相当) を含む吸入用粉末を 1 カプセルに充填した硬カプセル剤である。製剤の処方、シーブリ吸入用カプセル 50 µg の処方を基本に、インダカテロールマレイン酸塩を添加し、添加剤の量を調整することにより開発された。製剤には、乳糖水和物及びステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。

投与に際しては、単容量型ドライパウダー吸入器である Concept 1 (ブリーズヘラー) が用いられる。キャリアーである乳糖水和物の粒子表面に付着した原薬粒子は、吸入時に吸入器内で発生する乱気流によってキャリアーから脱離し、肺に到達するよう設計されている。なお、Concept 1 は既承認品目であるオンプレス吸入用カプセル 150 µg 及びシーブリ吸入用カプセル 50 µg の投与においても使用されている。

2) 製造方法

製剤は篩過、混合、[]、[]、篩過、混合、カプセル充てん、平衡化及び包装工程からなる工程により製造される。なお、[]、[]及び[]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。また、[]後の製剤が[]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 (薄層クロマトグラフィー: TLC)、純度試験 (類縁物質<液体クロマトグラフィー: HPLC>)、乾燥減量、製剤均一性 (含量均一性試験<HPLC>)、微生物限度、空気力学的微粒子投与量 (次世代インパクター)、送達量均一性 (HPLC)、定量法 (HPLC) 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 1 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

機構は、以上の申請者の説明を了承するが、本剤中のインダカテロール配合量の妥当性については臨床試験成績も踏まえて判断することとしたい（「4. 臨床に関する資料」の項参照）。

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>

効力を裏付ける試験として、インダカテロール及びグリコピロニウム併用時の気道収縮抑制作用が *in vitro* において検討された。また、安全性薬理試験として、中枢神経系、呼吸器系及び心血管系に対する影響が検討された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 摘出モルモット気管における収縮抑制作用 (4.2.1.1-1)

摘出モルモット気管を用いて、インダカテロール及びグリコピロニウム併用時の収縮抑制作用が検討された。カルバコール (10 μ M) 処置により収縮させた摘出モルモット気管に、インダカテロール及びグリコピロニウムをいずれも $2 \times 10^{-11} \sim 2 \times 10^{-7}$ M の範囲で単独又は 1 : 1 の併用で処置したところ、いずれも気管収縮を濃度依存的に抑制し、インダカテロール及びグリコピロニウムを単独処置したときの EC₅₀ (平均値 \pm 標準誤差) はそれぞれ 4.04 ± 0.03 及び 1.34 ± 0.01 nM、併用処置したときの EC₅₀ は 0.51 ± 0.01 nM であった。併用処置における EC₅₀ は、単独処置における作用を加算した理論曲線に基づき推定された EC₅₀ 値 (0.40 ± 0.01 nM) と同程度であったことから、併用による相加作用が示唆された。

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系及び呼吸器系に対する影響 (4.2.1.3-1)

雄性ラット (各群 8 例) にインダカテロール 0.496 mg/kg、グリコピロニウム 0.168 mg/kg 又はインダカテロール/グリコピロニウム 0.405/0.115 mg/kg を単回吸入投与したときの中枢神経系に対する影響が検討された。グリコピロニウム群及びインダカテロール/グリコピロニウム群で軽度かつ一過性の散瞳が認められたが、その他、機能観察総合評価、握力、後肢開脚幅及び体温に対する影響は認められなかった。また、雄性ラット (各群 5 例) にインダカテロール 0.496 mg/kg、グリコピロニウム 0.168 mg/kg 又はインダカテロール/グリコピロニウム 0.405/0.115 mg/kg を単回吸入投与したときの呼吸器系に対する影響が検討され、呼吸機能 (換気量、呼吸数及び分時換気量) に対する影響は認められなかった。

2) 心血管系に対する影響

① *in vitro* 試験 (4.2.1.3-2)

hERG を発現させた HEK293 細胞を用いて、インダカテロール及びグリコピロニウム併用時の hERG 電流がホールセルパッチクランプ法により測定された。溶媒対照における hERG 電流の抑制率は 0.3% であったのに対し、インダカテロール 11.8 μ g/mL (30 μ M) では 90.1%、グリコピロニウム 95.5 μ g/mL (300 μ M) では 30.6% であった。インダカテロール/グリコピロニウム併用による hERG 電流の抑制率は、1.5/11.9 μ g/mL (3.75/37.5 μ M) では 42.3%、2.9/23.9 μ g/mL (7.5/75 μ M) では 62.9%、5.9/47.8 μ g/mL (15/150 μ M) では 71.6%、11.8/95.5 μ g/mL (30/300 μ M) では 82.4% であり、濃度依存的に hERG 電流の抑制が認められ

た。併用処置による抑制率はインダカテロール単独処置と比較して同程度以下であり、併用による hERG 電流の抑制に対する相乗又は相加作用は認められなかった。

② *in vivo* 試験 (4.2.1.3-3)

雄性イヌ (各群 4 例) を用いたテレメトリー試験において、インダカテロール 0.349 mg/kg、グリコピロニウム 0.149 mg/kg、インダカテロール/グリコピロニウム 0.096/0.037 又は 0.376/0.146 mg/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。インダカテロール又はグリコピロニウム投与により、心拍数の増加が認められ、投与前値に対する増加率は、インダカテロール群では投与開始後 1 時間 30 分で 110%、投与開始後 24 時間において 25%であったのに対して、グリコピロニウム群では投与開始後 1 時間 30 分までに 82%に達し、投与開始後 7 時間で投与前値まで減少した。インダカテロール群及びグリコピロニウム群のいずれにおいても PR 間隔、P 幅及び QT 間隔の短縮が認められ、QTc¹値は投与前値と比較してそれぞれ最大で 20 msec 及び 30 msec 短縮した。インダカテロール/グリコピロニウム 0.096/0.037 及び 0.376/0.146 mg/kg 投与により、心拍数の増加が認められ、投与前値に対する増加率は、投与開始後 1 時間 30 分までにそれぞれ 58%及び 240%に達し、投与開始後 24 時間においてもそれぞれ 23% 及び 97%であった。インダカテロール/グリコピロニウム 0.376/0.146 mg/kg 群において、PR 間隔、P 幅及び QT 間隔の短縮が認められ、QTc 値は投与前値と比較して最大で約 30 msec 短縮し、収縮期血圧及び拡張期血圧の低下が認められ、1 例では心室性期外収縮が認められた。インダカテロール/グリコピロニウム 0.376/0.146 mg/kg 群の心拍数の増加及び持続時間は各単剤群を上回ったことから、相加作用が示唆された。また、インダカテロール/グリコピロニウム 0.376/0.146 mg/kg と同程度の投与量である 0.380/0.126 mg/kg を反復吸入投与したイヌ反復投与毒性試験 (4.2.3.2.2~3) において、インダカテロールの C_{max} は 24.9~31.6 ng/mL、グリコピロニウム C_{max} は 10.7~22.4 ng/mL であり、健康成人 (本剤 110/50 µg 1 日 1 回投与) における C_{max} (インダカテロール 0.371 ng/mL、グリコピロニウム 0.212 ng/mL<A2106 試験>) のそれぞれ 67~85 倍及び 50~106 倍であった。

<審査の概略>

申請者は、インダカテロールとグリコピロニウムの併用の薬理的な意義について、以下のように説明している。

β₂ 刺激薬と抗コリン薬の併用については、ウシ気管を用いた *in vitro* 試験において、β₂ 刺激薬による β₂ 受容体の刺激が副交感神経節後線維末端からのアセチルコリンの放出を減少させ (Brichetto L et al. *J Appl Physiol.* 95: 735-741, 2003)、これが抗コリン薬による気管支拡張作用を増大させること (Cazzola M and Tashkin DP. *J COPD.* 6: 404-415, 2009、Cazzola M et al. *Br J Pharmacol.* 163: 4-17, 2011)、抗コリン薬単独投与ではヒスタミン誘発気管支収縮に影響しないものの、β₂ 刺激薬と併用することにより β₂ 刺激薬による気管支拡張作用を増大及び作用時間を延長させること (Meurs H et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 183: A1379, 2011)、また、モルモットにおいて異なる刺激により誘発される気管支収縮作用に対して β₂ 刺激薬と抗コリン薬が相加作用を示すこと (Rossoni G et al. *Pulm Pharmacol Ther.* 20: 250-257, 2007) が報告されており、それぞれ平滑筋弛緩に関与する異なる受容体及び経路に作用することで、β₂ 刺激薬及び抗コリン薬それぞれの気管支拡張作用が増大し、相加的な効果を発現すると考えられている。また、ヒト肺

¹ Van de Water equation の補正式から算出した。

組織における β_2 受容体の密度は末梢気道に近いほど高く、 M_3 ムスカリン受容体の密度は中枢気道に近いほど高いことが報告されていること (Carstairs JR et al. *Am Rev Respir Dis.* 132: 541-547, 1985、Mak JCW and Barnes PJ. *Am Rev Respir Dis.* 141: 1559-1568, 1990、Ikeda T et al. *Br J Pharmacol.* 166: 1804-1814, 2012) を踏まえると、肺の全領域で気管支拡張作用を得るためには、LABA と LAMA の併用が有用と考えられる。

機構は、提出された薬理試験成績及び公表文献等により得られている知見を踏まえれば、インダカテロールとグリコピロニウムを配合することによる薬理的な意義は示唆されていると考える。なお、イヌにおけるテレメトリー試験において、心血管系への影響についても配合により相加的に増強することが示されていることから、毒性試験及び臨床試験成績を踏まえて、インダカテロール及びグリコピロニウム併用時の心血管系に関する有害事象の発現リスクについて慎重に検討する必要があると考える (「3. (iii) 毒性試験成績の概要」、「4. 臨床に関する資料」の項参照)。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

吸収、代謝及び薬物相互作用に関する資料として、ラット及びイヌにおける吸入投与時の試験成績が提出された。薬物動態の検討には、インダカテロール/グリコピロニウム配合剤、インダカテロール単剤、グリコピロニウム単剤及びグリコピロニウムの標識体 (^{14}C 標識体) が用いられ、血漿中インダカテロール及びグリコピロニウム濃度は液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (LC-MS/MS) (定量下限: 0.1~0.2 及び 0.1 ng/mL) により、放射能は液体クロマトグラフィー/放射能検出法 (HPLC-RA) により測定された。

なお、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値で示している。

(1) 吸収

1) 反復投与試験 (トキシコキネティクス) (4.2.3.2-1~3、4.2.3.5.2-1)

インダカテロール/グリコピロニウム配合剤の反復投与試験として、雌雄ラット 2 週間、妊娠ラット 12 日間、雌雄イヌ 2 週間及び 13 週間吸入投与試験においてトキシコキネティクスが検討され、血漿中インダカテロール又はグリコピロニウム濃度の薬物動態パラメータは表 2 又は表 3 のとおりであった。いずれの動物も、 C_{\max} 及び AUC_{0-24} は用量に依存して増加し、性差は認められなかった。妊娠ラットでは、単剤投与よりも併用投与でインダカテロールの C_{\max} 及び AUC_{0-24} が減少する傾向が認められたが、個体間変動を考慮すると、その他の動物では単剤投与と併用投与間でインダカテロール及びグリコピロニウムの C_{\max} 及び AUC_{0-24} に大きな差は認められなかった。

表2 ラット及びイヌにインダカテロール/グリコピロニウム配合剤を反復投与したときの
血漿中インダカテロールの薬物動態パラメータ

動物種	インダカテロール/グリコピロニウムの投与量 (mg/kg)	例数	投与1日目				最終投与日			
			雄		雌		雄		雌	
			C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)						
ラット	0.4792/0	2 ^{a)}	8.88	31.2	8.30	33.6	8.74	36.5	9.17	38.8
	0.1006/0.0329	2 ^{a)}	2.71	5.22	4.00	5.47	3.36	4.39	5.09	7.94
	0.2005/0.0656	2 ^{a)}	3.42	9.27	5.25	9.98	5.38	15.9	7.52	16.2
	0.4023/0.1316	2 ^{a)}	4.42	17.4	5.65	19.9	6.35	26.2	7.75	27.7
妊娠ラット	2.70/0	3 ^{a)}	-	-	-	-	-	-	74.4	267
	0.21/0.07	3 ^{a)}	-	-	-	-	-	-	21.9	25.4
	0.64/0.21	3 ^{a)}	-	-	-	-	-	-	24.4	50.9
	2.12/0.71	3 ^{a)}	-	-	-	-	-	-	32.1	160
イヌ	0.416/0	3	55.0	198	79.3	246	20.3	109	29.4	121
	0.101/0.034	3	6.89	24.6	7.21	25.9	7.70	39.6	6.17	31.4
	0.193/0.062	3	17.2	61.0	18.5	66.9	14.5	66.0	20.8	76.1
	0.380/0.126	3	45.2	173	52.2	179	24.9	111	31.6	115
イヌ	0.343/0	3	15.3	52.5	21.3	67.5	30.5	110	29.3	95.3
	0.099/0.033	3	6.44	26.7	6.21	24.0	7.67	42.8	9.97	38.6
	0.211/0.070	3	12.9	55.8	15.0	57.7	37.6	83.1	26.2	94.1
	0.386/0.125	3	36.1	131	40.1	167	31.4	131	28.2	128

平均値

a) 各採血時点の例数、AUC₀₋₂₄は各採血時点の血漿中濃度の平均値より算出

表3 ラット及びイヌにインダカテロール/グリコピロニウム配合剤を反復投与したときの
血漿中グリコピロニウムの薬物動態パラメータ

動物種	インダカテロール/グリコピロニウムの投与量 (mg/kg)	例数	投与1日目				最終投与日			
			雄		雌		雄		雌	
			C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)						
ラット	0/0.1698	2 ^{a)}	2.59	9.95	3.10	11.2	4.70	16.4	6.20	22.0
	0.1006/0.0329	2 ^{a)}	0.920	1.57	1.12	1.54	0.884	2.55	1.64	3.36
	0.2005/0.0656	2 ^{a)}	0.971	2.06	1.66	3.89	1.02	5.74	4.22	8.09
	0.4023/0.1316	2 ^{a)}	2.14	8.87	2.56	8.44	1.64	8.80	2.45	10.0
妊娠ラット	0/0.62	3 ^{a)}	-	-	-	-	-	-	10.8	55.0
	0.21/0.07	3 ^{a)}	-	-	-	-	-	-	5.14	10.2
	0.64/0.21	3 ^{a)}	-	-	-	-	-	-	7.77	19.6
	2.12/0.71	3 ^{a)}	-	-	-	-	-	-	21.1	71.5
イヌ	0/0.123	3	9.39	19.9	13.1	26.3	9.23	27.0	7.21	25.1
	0.101/0.034	3	3.66	3.86	4.21	4.00	5.43	7.49	4.25	6.03
	0.193/0.062	3	7.48	9.54	8.54	10.7	7.41	14.1	17.0	16.8
	0.380/0.126	3	25.4	36.7	24.9	35.1	10.7	25.6	22.4	31.8
イヌ	0/0.140	3	11.8	27.6	12.0	29.6	9.40	26.0	9.11	23.3
	0.099/0.033	3	2.96	4.52	3.72	3.97	8.38	11.6	5.08	9.35
	0.211/0.070	3	5.81	10.1	7.88	9.45	15.8	18.8	14.7	20.3
	0.386/0.125	3	22.7	33.1	19.1	33.6	21.1	34.5	20.9	32.6

平均値

a) 各採血時点の例数、AUC₀₋₂₄は各採血時点の血漿中濃度の平均値より算出

(2) 代謝

1) *In vitro* 試験 (4.2.2.4-1)

グリコピロニウム ¹⁴C 標識体 (10 µM) をヒト血漿とインキュベーションしたとき、加水分解によるカルボン酸誘導体 (M9) の生成率は3.2%であったが、コントロール (リン酸緩衝液) においても M9 生成率は0.4~1.1%であったことから、M9 は酵素的な加水分解に加えて非酵素的な加水分解により生成する可能性が示唆された。また、グリコピロニウム ¹⁴C 標識体 (10 µM) をヒト腸又は肝 S9 分画とインキュベーションしたとき、M9 は生成しなかったことから、ヒト血漿中のヒトブチルコリンエステラーゼ及び

アセチルコリンエステラーゼが M9 の生成に関与していることが示唆された。

(3) 薬物間相互作用

1) 阻害及び誘導 (4.2.2.6-1~5)

ヒト肝ミクロソームを用いて、ヒト CYP2A6 及び CYP2B6 に対するインダカテロール 0.5~100 μM の阻害作用が検討された。CYP2B6 に対する K_i は 3.8 μM と算出され、CYP2A6 に対する阻害作用は認められなかった。

各種トランスポーター発現細胞を用いて、トランスポーターに対するインダカテロール 0.05~10 μM の阻害作用が検討された。ヒト OATP1B1 に対する IC_{50} は 8 μM であり、ヒト OATP1B3、OAT1 及び OAT3 に対する阻害作用は認められなかった。

各種トランスポーター発現細胞を用いて、トランスポーターに対するグリコピロニウム 0.2~200 μM の阻害作用が検討され、ヒト OATP1B1、OATP1B3、OAT1 及び OAT3 に対する阻害作用は認められなかった。

<審査の概略>

申請者は、インダカテロールとグリコピロニウムの併用により薬物間相互作用が生じる可能性について、以下のように説明している。

インダカテロール/グリコピロニウムの反復投与毒性試験（トキシコキネティクス）において、妊娠ラットでは、単剤投与よりも併用投与でインダカテロールの C_{max} 及び AUC_{0-24} が減少する傾向が認められたが、その他の動物では単剤投与と併用投与においてインダカテロール及びグリコピロニウムの C_{max} 及び AUC_{0-24} に大きな差は認められなかった。また、*in vitro* 試験の検討におけるインダカテロール及びグリコピロニウムの cytochrome P450 (CYP) 分子種又はトランスポーターに対する IC_{50} 又は K_i は、ヒトに本剤 110/50 μg を投与したときの血漿中濃度を大きく上回ることから、臨床使用時に本剤が CYP 分子種又はトランスポーターに対する阻害作用を示す可能性は低いと考えられること、主な消失経路がインダカテロールは CYP3A4 による代謝、グリコピロニウムは腎排泄であり、異なっていること、海外臨床試験（A2106 試験）において、外国人健康成人にインダカテロール 150 μg とグリコピロニウム 50 μg を併用投与又はそれぞれを単剤投与したとき、いずれの血漿中暴露量も併用投与と単剤投与間で同程度であったことから、インダカテロールとグリコピロニウム間で薬物動態学的な薬物間相互作用が生じる可能性は低いと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、インダカテロール及びグリコピロニウム併用時の薬物動態について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>

毒性試験として、反復投与毒性試験及び胚・胎児発生に関する試験が実施された。なお、いずれの試験もインダカテロール/グリコピロニウム配合剤（重量比 3 : 1）及び各単剤が用いられている。インダカテロール/グリコピロニウム配合剤の反復投与毒性試験で認められた変化は各単剤の薬理作用から予期し得るものであり、併用投与による更なる急性毒性を予見させる変化は認められなかったことから、配合

剤による単回投与毒性試験は実施されていない。

(1) 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた 2 週間吸入投与毒性試験、イヌを用いた 13 週間吸入投与毒性試験が実施された。ラット 2 週間吸入投与毒性試験における無毒性量である 0.4023/0.1316 mg/kg/日を投与したときの肺予測到達量は、ヒトに臨床吸入量 (110/50 µg) を投与したときの肺予測到達量と比較して、インダカテロール及びグリコピロニウムそれぞれ 61 及び 44 倍であった²。イヌ 13 週間吸入投与毒性試験における無毒性量である 0.386/0.125 mg/kg/日を投与したときの肺予測到達量は、ヒトに臨床吸入量 (110/50 µg) を投与したときの肺予測到達量と比較して、インダカテロール及びグリコピロニウムそれぞれ 80 及び 56 倍であった³。併用による新たな毒性所見及び毒性の増強は認められなかった。

1) ラットにおける 2 週間吸入投与毒性試験 (4.2.3.2-1)

雌雄 Wistar ラットに、インダカテロール/グリコピロニウム 0/0 (空気又は媒体⁴)、0.1006/0.0329、0.2005/0.0656、0.4023/0.1316 mg/kg/日、インダカテロール 0.4792 mg/kg/日又はグリコピロニウム 0.1698 mg/kg/日⁵が、14 日間鼻部より吸入投与され、空気対照群、媒体対照群及び高用量群では 2 週間の休薬による回復性も検討された。一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、尿検査、器官重量、剖検及び病理組織学的検査において、投与に関連した変化は認められなかった。中用量群、高用量群、グリコピロニウム群及びインダカテロール群の雌で、投与終了時に空気群及び媒体群と比較して血中尿素の軽微な増加 (15~26%) が認められたが、少数例での発現であり、尿比重の変化及び腎臓の病理組織学的変化は認められなかったこと、回復性が認められたことから、毒性学的意義は低いと判断されている。以上より、本試験の無毒性量は 0.4023/0.1316 mg/kg/日と判断されている。

2) イヌにおける 2 週間吸入投与毒性試験 (4.2.3.2-2)

雌雄ビーグル犬に、インダカテロール/グリコピロニウム 0/0 (空気又は媒体⁶)、0.101/0.034、0.193/0.062、0.380/0.126 mg/kg/日、インダカテロール 0.416 mg/kg/日又はグリコピロニウム 0.123 mg/kg/日⁷が、14 日間鼻部より吸入投与され、空気対照群、媒体対照群及び高用量群では 2 週間の休薬による回復性が検討された。一般状態の変化として、一過性の心拍数増加や軟便等が散見された。一部の個体で、投与 1 週目に心拍数の増加に起因すると考えられる一過性の体重減少及び摂餌量減少が認められた。眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査のパラメータ、器官重量及び剖検所見において、投与に関連した変化は認められなかった。すべてのインダカテロール/グリコピロニウム群で用量依存的な心拍数の増加が投与後 30 及び 60 分に認められたが、投与後 24 時間で回復し、心電図に変化は認められなかった。中用量及び高用量群で、各単剤群を上回る心拍数の増加が認められ、併用による相加作用が示された。病理組織学的検査において、高用量群及びインダカテロール群の雌雄各 1 例で、軽微又は中等度の左心室乳頭筋の線維化が認められたが、休薬後では認められず、グリコピロニウムの併用投与による増悪は

² ラット肺重量 1.5 g、ヒト肺重量 1000 g として算出した。

³ イヌ肺重量 110 g、ヒト肺重量 1000 g として算出した。

⁴ 1%のステアリン酸マグネシウムを含む乳糖。

⁵ 目標投与量はそれぞれ、0.092/0.032、0.185/0.064、0.370/0.128、0.370 及び 0.128 mg/kg/日。

⁶ 1%のステアリン酸マグネシウムを含む乳糖。

⁷ 目標投与量はそれぞれ、0.092/0.032、0.185/0.064、0.370/0.128、0.370 及び 0.128 mg/kg/日。

認められなかった。当該所見は、インダカテロールの β 受容体刺激作用に関連した既知の変化と判断されている。インダカテロール/グリコピロニウム群及びインダカテロール群で、グリコーゲン沈着が原因と考えられる肝臓門脈周辺部の軽微な細胞質希薄化が散発的に認められたが、休薬後では認められなかった。当該所見は、インダカテロールの持続的な β 受容体刺激作用によるグルカゴン受容体のダウンレギュレーションを介したグリコーゲン消費の低下、及び β 受容体を介した脂肪分解に伴う糖新生の増加により生じた変化であると判断されている。以上より、本試験の無毒性量は 0.193/0.062 mg/kg/日と判断されている。

3) イヌにおける 13 週間吸入投与毒性試験 (4.2.3.2-3)

雌雄ビーグル犬に、インダカテロール/グリコピロニウム 0/0 (空気又は媒体⁸⁾)、0.099/0.033、0.211/0.070、0.386/0.125 mg/kg/日、インダカテロール 0.343 mg/kg/日又はグリコピロニウム 0.140 mg/kg/日⁹が、13 週間鼻口部より吸入投与され、空気対照群、媒体対照群及び高用量群では 4 週間の休薬による回復性が検討された。血液学的検査、器官重量、剖検、尿検査、トロポニン T 測定及び眼科学的検査において、投与に関連する変化は認められなかった。一般状態の変化として、全投与群の雄で包皮分泌物、一部の個体で耳介又は歯肉の発赤が認められた。高用量群で休薬期間中に、グリコピロニウム群で投与期間中に体重増加量の減少が認められた。中用量、高用量群及びグリコピロニウム群で、軽度の摂餌量の減少が投与開始後 3 週間に認められた。インダカテロール/グリコピロニウム群及び各単剤群で心拍数の増加が認められたが、投与後 24 時間でほぼ回復した。中用量及び高用量群では各単剤群を上回る増加が認められたことから、併用による相加作用が示された。中用量及び高用量群の一部の雄で、軽微な血中尿素の増加が認められたが、変化の程度は小さく、それに関連する病理組織学的変化も認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断されている。病理組織学的変化として、インダカテロール/グリコピロニウム群の雌及びインダカテロール群の雌雄で、肝臓門脈周辺部の軽微な細胞質希薄化及びグリコーゲン沈着が認められたが、休薬により回復性が認められた。すべてのインダカテロール/グリコピロニウム群及び各単剤群で胸腺の絶対重量及び相対重量の減少、雄で胸腺の小型化、低用量、中用量群及びインダカテロール群で軽微から中等度の胸腺リンパ組織の萎縮が認められたが、休薬により回復性が認められた。胸腺における変化は、投与に対するストレス又は加齢に伴う胸腺退縮の発現時期のばらつきに起因する非特異的な変化の可能性があり、毒性学的意義は不明と考察されている。以上より、インダカテロール/グリコピロニウム投与により認められた変化は軽度かつ可逆的であり、病理組織学的変化の毒性学的意義も低いとされ、本試験の無毒性量は 0.386/0.125 mg/kg/日と判断されている。

(2) 生殖発生毒性試験

吸入投与による試験として、ラットにおける胚・胎児発生に関する試験が実施された。インダカテロール/グリコピロニウム投与による催奇形性は示されず、胚・胎児発生への影響は示されなかった。

1) ラット吸入投与における胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-1)

妊娠 Wistar ラットに、インダカテロール/グリコピロニウム 0/0 (空気又は媒体¹⁰)、0.21/0.07、0.64/0.21、

⁸ 1%のステアリン酸マグネシウムを含む乳糖。

⁹ 目標投与量はそれぞれ、0.092/0.032、0.185/0.064、0.370/0.128、0.370 及び 0.128 mg/kg/日。

¹⁰ 1%のステアリン酸マグネシウムを含む乳糖。

2.12/0.71 mg/kg/日、インダカテロール 2.70 mg/kg/日又はグリコピロニウム 0.62 mg/kg/日¹¹が、妊娠 6 日目から 17 日目まで鼻口部より吸入投与された。一般状態及び剖検所見において、投与に関連した変化は認められなかった。すべてのインダカテロール/グリコピロニウム群及びインダカテロール群で、体重増加量の増加が投与 4 日目（妊娠 9 日目）に認められ、補正体重（妊娠子宮重量を減じた体重）増加量の増加が同群にみられたが、グリコピロニウム群では体重、体重増加量、補正体重の減少が認められた。すべてのインダカテロール/グリコピロニウム群及びインダカテロール群の体重又は体重増加量の増加は、 β_2 刺激薬の既知の作用に基づく骨格筋量の増加に伴う変化と考察されており（Choo JJ et al. *Am J Physiol.* 263: E50-56, 1992、Emery PW et al. *Biosci Rep.* 4:83-89, 1984、Ryall JG et al. *Am J Physiol Regul Integ Comp Physiol.* 283: R1386-1394, 2002、Ryall JG et al. *J Appl Physiol.* 105:165-172, 2008）、剖検所見に異常は認められなかったことから、毒性学的意義のある変化ではないと判断されている。妊娠 9 日目に、グリコピロニウム群で摂餌量の減少が認められ、グリコピロニウムの薬理作用に基づく唾液分泌の減少に起因すると判断されている。黄体数、着床数、生存及び死亡胎児数、吸収胚数、性比、着床前死亡率及び着床後死亡率に投与に関連した変化は認められず、また、いずれの薬物投与群においても胎児体重、催奇形性、外表、内臓及び骨格異常又は骨格変異に投与に関連した影響は認められなかったことから、併用による影響はないものと判断されている。以上より、本試験の無毒性量は、母動物及び胚・胎児に対していずれも 2.12/0.71 mg/kg/日と判断されている。

<審査の概略>

申請者は、インダカテロール/グリコピロニウムの併用による心血管系への影響について以下のように説明している。

イヌを用いた心血管系に対する安全性薬理試験及び反復投与毒性試験において、インダカテロール及びグリコピロニウムの各単剤及び併用投与による可逆的な心拍数増加が認められたが、これらの変化は、 β_2 受容体を介した血管拡張と、それに付随して生じる低血圧による反射性頻脈及び M_2 受容体拮抗作用による迷走神経抑制に伴う頻脈に起因するものであり、薬理作用に由来する既知の作用である。心拍数の変化の程度及び持続時間は、インダカテロール/グリコピロニウム群で各単剤群と比較して相加的に増加したものの、平均心拍数の値は多くの場合 180 bpm 程度に留まっており、おおむね良好な忍容性を示した。また、イヌ 2 週間反復投与毒性試験において、心拍数の増加に関連すると考えられる心臓乳頭筋の病変がインダカテロール/グリコピロニウム群及びインダカテロール群で認められたが、両投与群ともに発現頻度及び重症度は同程度であり、休薬後には心臓病変は認められなかった。インダカテロール及びグリコピロニウムの併用による毒性の増強作用は認められなかったこと、イヌ反復投与毒性試験における無毒性量を踏まえると、臨床用量において十分な安全域は担保できていることから、インダカテロールとグリコピロニウムの併用により臨床的に問題となる新たな安全性上のリスクが生じる可能性は低いと考える。

機構は、以上の説明を了承し、毒性学的な観点からインダカテロール及びグリコピロニウムの配合に伴う特段の問題はないものと判断した。ただし、心拍数の増加等、心血管系に相加的な影響が認められていることから、臨床における各単剤の配合用量については、心血管系有害事象の発現状況に特に留意

¹¹ 目標投与量はそれぞれ、0.23/0.08、0.69/0.24、2.30/0.80、2.30 及び 0.80 mg/kg/日。

し、慎重に判断する必要があると考える（「4. 臨床に関する資料」の項参照）。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

評価試料として、外国人を対象として実施された製剤間のバイオアベイラビリティ比較に関する試験 1 試験（5.3.1.2-3：A2106 試験）、参考資料として 2 試験（5.3.1.2-1：A2101 試験、5.3.1.2-2：A2103 試験）等の成績が提出された。

血清中又は血漿中インダカテロール濃度及び血漿中グリコピロニウム濃度は、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法（LC/MS/MS）により測定された（血清中又は血漿中インダカテロール濃度の定量下限：10 pg/mL、血漿中グリコピロニウム濃度の定量下限：3 又は 4 pg/mL）。

なお、測定値及び薬物動態パラメータは特に記載のない限り、平均値±標準偏差で示している。

(1) 製剤間のバイオアベイラビリティの比較

1) 外国人を対象として実施された製剤間のバイオアベイラビリティ比較に関する試験（5.3.1.2-1: A2101 試験<■■■■年■■月～■■月>）（参考資料）

外国人健康成人（28 例）を対象に無作為化非盲検クロスオーバー試験が実施され、インダカテロール/グリコピロニウム配合剤、インダカテロール単剤、グリコピロニウム単剤並びにインダカテロール及びグリコピロニウム併用（インダカテロール+グリコピロニウム）投与時の薬物動態が比較された。インダカテロール/グリコピロニウム配合剤 300/100 µg、インダカテロール単剤 300 µg、グリコピロニウム単剤 100 µg 又はインダカテロール単剤 300 µg+グリコピロニウム単剤 100 µg を単回吸入投与したときの血漿中インダカテロール及びグリコピロニウムの薬物動態パラメータは、表 4 のとおりであった。各投与群の薬物動態パラメータを比較した結果は、表 5 のとおりであり、インダカテロールの暴露量は配合剤>併用>単剤の順で多く、グリコピロニウムの暴露量はいずれも同程度であった。

申請者は、配合剤投与時のインダカテロールの暴露量が単剤投与時と比較して増加した原因について、配合剤中のインダカテロールの空気力学的微粒子投与量が単剤と比較して増加していることから、肺からの吸収が増加したためと考察している（「2. 品質に関する資料」の項参照。）。

表4 外国人健康成人にインダカテロール及びグリコピロニウムの単剤、併用又は配合剤を単回吸入投与したときの薬物動態パラメータ

	インダカテロール/グリ コピロニウム配合剤 300/100 µg (27例)	インダカテロール単剤 300 µg、グリコピロニウ ム単剤 100 µg (28例)	インダカテロール単剤 300 µg+グリコピロニウ ム単剤 100 µg 併用 (27例)
血漿中インダカテロール			
C _{max} (pg/mL)	639±307	414±194	498±260
AUC _{last} (pg・h/mL)	4150±2360	3420±2270	3780±2270
AUC ₀₋₂₄ (pg・h/mL)	2030±1050	1640±954	1830±1010
T _{max} (h)	0.25 [0.25, 0.50]	0.25 [0.25, 0.50]	0.25 [0.25, 0.50]
T _{1/2} (h)	94.5±45.8 ^{a)}	88.0±38.4 ^{b)}	93.7±62.0 ^{c)}
血漿中グリコピロニウム			
C _{max} (pg/mL)	261±207	249±121	316±202
AUC _{last} (pg・h/mL)	504±198	532±171	563±195
AUC ₀₋₂₄ (pg・h/mL)	407±132	409±104	430±144
T _{max} (h)	0.08 [0.08, 0.13]	0.08 [0.08, 1.00]	0.08 [0.08, 0.13]
T _{1/2} (h)	40.0±41.7 ^{d)}	33.4±22.9 ^{e)}	37.2±11.7 ^{f)}

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値（範囲）

C_{max}：最高血漿中薬物濃度、AUC_{last}：ゼロから最終定量可能時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積、

AUC₀₋₂₄：ゼロから24時間までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積、T_{max}：最高血漿中薬物濃度到達時間、

T_{1/2}：消失半減期

a) 18例、b) 17例、c) 19例、d) 13例、e) 9例、f) 11例

表5 外国人健康成人にインダカテロール及びグリコピロニウムの単剤、併用又は配合剤を単回吸入投与したときの薬物動態パラメータ

	配合剤/単剤	配合剤/併用	併用/単剤
血漿中インダカテロール			
C _{max}	1.49 [1.37, 1.62]	1.26 [1.16, 1.37]	1.18 [1.09, 1.29]
AUC _{last}	1.25 [1.13, 1.37]	1.09 [0.99, 1.21]	1.14 [1.03, 1.26]
AUC ₀₋₂₄	1.25 [1.18, 1.32]	1.11 [1.05, 1.17]	1.12 [1.06, 1.19]
血漿中グリコピロニウム			
C _{max}	0.93 [0.78, 1.11]	0.81 [0.68, 0.96]	1.15 [0.97, 1.37]
AUC _{last}	0.92 [0.78, 1.10]	0.92 [0.77, 1.09]	1.01 [0.85, 1.20]
AUC ₀₋₂₄	0.98 [0.85, 1.12]	0.98 [0.85, 1.12]	1.00 [0.87, 1.15]

幾何平均比 [90%信頼区間]

2) 外国人を対象として実施された製剤間のバイオアベイラビリティ比較に関する試験（5.3.1.2-2: A2103 試験< 年 月 >）（参考資料）

外国人健康成人（42例）を対象に無作為化非盲検クロスオーバー試験が実施され、インダカテロール/グリコピロニウム配合剤、インダカテロール単剤、グリコピロニウム単剤投与時の薬物動態が比較された。インダカテロール/グリコピロニウム配合剤 110/50 µg、インダカテロール単剤 150 µg 又はグリコピロニウム単剤 50 µg を1日1回14日間反復吸入投与したときの血漿中インダカテロール及びグリコピロニウムの薬物動態パラメータは、表6のとおりであった。単剤に対する配合剤の薬物動態パラメータの幾何平均比 [90%信頼区間] は、インダカテロールでは C_{max} : 1.24 [1.16, 1.32]、AUC_{tau} : 1.08 [1.04, 1.13]、グリコピロニウムでは C_{max} : 1.42 [1.26, 1.61]、AUC_{tau} : 1.34 [1.26, 1.42] であった。

申請者は、配合剤投与時のグリコピロニウムの暴露量が単剤と比較して配合剤で増加したことについて、本試験で使用したグリコピロニウム単剤の空気力学的微粒子投与量が他の試験で使用した製剤に比べて低かったことから、肺に到達するグリコピロニウムが減少したことにより、グリコピロニウム単剤投与時の暴露量が減少したと考察している。

表6 外国人健康成人にインダカテロール及びグリコピロニウムの単剤又は配合剤を反復吸入投与したときの薬物動態パラメータ

	インダカテロール/グリ コピロニウム配合剤 110/50 µg (38例)	インダカテロール単剤 150 µg、グリコピロニウ ム単剤 50 µg (39例)
血漿中インダカテロール		
AUC _{tau} (pg・h/mL)	2160±528	2010±548
C _{max} (pg/mL)	394±100	322±106
C _{min} (pg/mL)	59.8±17.8	51.4±17.9
T _{max} (h)	0.25 [0.25, 0.25]	0.25 [0.25, 0.50]
血漿中グリコピロニウム		
AUC _{tau} (pg・h/mL)	525±129	396±144
C _{max} (pg/mL)	167±75.6	117±57.3
C _{min} (pg/mL)	13.6±3.79	10.1±4.56
T _{max} (h)	0.08 [0.08, 0.08]	0.08 [0.08, 0.25]

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値（範囲）

3) 外国人を対象として実施された製剤間のバイオアベイラビリティ比較に関する試験 (5.3.1.2-3: A2106 試験< 年 月 年 月 >)

外国人健康成人（24例）を対象に無作為化非盲検クロスオーバー試験が実施され、インダカテロール/グリコピロニウム配合剤、インダカテロール単剤、グリコピロニウム単剤並びにインダカテロール及びグリコピロニウム併用（インダカテロール+グリコピロニウム）投与時の薬物動態が比較された。インダカテロール/グリコピロニウム配合剤 110/50 µg、インダカテロール単剤 150 µg、グリコピロニウム単剤 50 µg 又はインダカテロール単剤 150 µg+グリコピロニウム単剤 50 µg を1日1回14日間反復吸入投与したときの血漿中インダカテロール及びグリコピロニウムの薬物動態パラメータは、表7のとおりであり、薬物動態パラメータの幾何平均比 [90%信頼区間] は、表8のとおりであった。配合剤投与時のインダカテロールの暴露量は、併用及び単剤投与時よりも減少し、グリコピロニウムの暴露量はいずれも同程度であった。

表7 外国人健康成人にインダカテロール及びグリコピロニウムの単剤、併用又は配合剤を反復吸入投与したときの薬物動態パラメータ

	インダカテロール/グ リコピロニウム配合剤 110/50 µg (23例)	インダカテロール 150 µg 単剤、グリコピロニ ウム 50 µg 単剤 (24例)	インダカテロール単剤 150 µg+グリコピロニウ ム単剤 50 µg 併用 (22例)
血漿中インダカテロール			
AUC _{tau} (pg・h/mL)	2020±592	2620±657	2570±649
C _{max} (pg/mL)	371±119	455±132	478±156
C _{min} (pg/mL)	54.7±15.0	65.6±16.5	67.0±15.7
T _{max} (h)	0.25 [0.08, 0.27]	0.25 [0.25, 0.25]	0.25 [0.23, 0.53]
血漿中グリコピロニウム			
AUC _{tau} (pg・h/mL)	567±246	558±228	585±218
C _{max} (pg/mL)	212±134	216±148	238±144
C _{min} (pg/mL)	14.2±6.39	14.9±5.24	14.2±4.52
T _{max} (h)	0.08 [0.08, 0.25]	0.08 [0.08, 0.18]	0.08 [0.07, 0.17]

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値（範囲）

表8 外国人健康成人にインダカテロール及びグリコピロニウムの単剤、併用又は配合剤を反復吸入投与したときの薬物動態パラメータ

	配合剤/単剤	配合剤/併用	併用/単剤
血漿中インダカテロール			
AUC _{tau}	0.77 [0.72, 0.82]	0.78 [0.73, 0.83]	0.98 [0.92, 1.05]
C _{max}	0.81 [0.74, 0.90]	0.78 [0.71, 0.86]	1.04 [0.94, 1.14]
血漿中グリコピロニウム			
AUC _{tau}	1.01 [0.94, 1.09]	0.96 [0.89, 1.04]	1.05 [0.98, 1.14]
C _{max}	1.00 [0.85, 1.17]	0.91 [0.78, 1.07]	1.10 [0.93, 1.29]

幾何平均比 [90%信頼区間]

申請者は、各試験におけるインダカテロールの肺からの吸収量及び消化管からの吸収量について空気力学的微粒子投与量より表9のとおり推定しており¹²、これに基づき、A2101 試験においては、配合剤中のインダカテロールの空気力学的微粒子投与量が単剤に比べ増加したことにより肺からの吸収が増加したため、配合剤投与時のインダカテロールの暴露量が単剤投与時と比較して増加し、A2106 試験においては、配合剤中のインダカテロール含量を減量したことにより空気力学的微粒子投与量は単剤と同様になったものの、全体の送達量が減少し消化管からの吸収量が減少したため、配合剤投与時のインダカテロールの暴露量が単剤投与時よりも減少した可能性があるとして説明している。

表9 インダカテロールの全身への移行量（推定値）

試験	製剤	表示量 (μg)	送達量 (μg)	肺での 吸収量 (μg)	消化管で の吸収量 (μg)	全身への 移行量 (μg)	全身への 移行量比	相対的バイオ アベイラ ビリティ
A2101 試験	配合剤	300					1.18	1.25
	単剤	300						
A2103 試験	配合剤	110					0.98	1.08
	単剤	150						
A2106 試験	配合剤	110					0.84	0.77
	単剤	150						

(ii) 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、日本人及び外国人健康成人を対象とした単回投与試験（5.3.3.1-1：A1101 試験）、日本人及び外国人 COPD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1：A2303 試験）及び薬力学試験（5.3.4.1-2：NVA237A2110 試験）の成績が提出された。参考資料として、外国人健康成人を対象とした薬物相互作用の検討に関する試験（5.3.3.4-1：QAB149B2107 試験）、外国人健康成人及び COPD 患者を対象とした薬力学試験（5.3.4.1-1：A2105 試験、5.3.5.1-7：A2203 試験）等の成績が提出された。

(1) 健康成人における検討

1) 日本人及び外国人健康成人を対象とした単回投与試験（5.3.3.1-1: A1101 試験< 年 月 >）

日本人及び外国人健康成人（日本人及び外国人各 24 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、本剤を単回吸入投与したときの薬物動態が検討された。本剤（インダカテロール/グリコピロニウム）110/50 μg 又は 220/100 μg を単回吸入投与したときの血漿中インダカテロール及びグリコピロニウムの薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった。外国人に対する日本人の薬物動態パラメータの幾何平均比 [90%信頼区間] は、本剤 110/50 μg 及び 220/100 μg それぞれで、インダカテロールでは、 C_{max} : 1.26 [0.77, 2.07] 及び 1.22 [0.75, 2.01]、 AUC_{last} : 1.14 [0.57, 2.27] 及び 1.34 [0.67, 2.68]、グリコピロニウムでは、 C_{max} : 1.78 [0.77, 4.11] 及び 1.92 [0.83, 4.45]、 AUC_{last} : 1.39 [0.80, 2.41] 及び 1.19 [0.68, 2.08] であった。

¹² 全身への移行量=空気力学的微粒子投与量+ (送達量-空気力学的微粒子投与量)×バイオアベイラビリティ。空気力学的微粒子投与量：空気力学的粒子径 5 μm 以下の微粒子量、送達量：吸入器から放出された粉末量、バイオアベイラビリティ：24%（肺では代謝を受けないため、肺でのバイオアベイラビリティは 100%と仮定）。

表 10 日本人又は外国人に本薬を単回投与したときの薬物動態パラメータ

	日本人		外国人	
	本薬 110/50 μg (8 例)	本薬 220/100 μg (8 例)	本薬 110/50 μg (8 例)	本薬 220/100 μg (8 例)
血漿中インダカテロール				
C_{\max} (pg/mL)	309 \pm 75.4	620 \pm 158	257 \pm 101	511 \pm 149
AUC_{last} (pg \cdot h/mL)	731 \pm 243	2440 \pm 589	748 \pm 487	1860 \pm 600
AUC_{0-24} (pg \cdot h/mL)	703 \pm 177	1570 \pm 312	614 \pm 234	1450 \pm 493
T_{\max} (h)	0.25 [0.25, 0.25]	0.25 [0.25, 0.25]	0.25 [0.25, 0.25]	0.25 [0.25, 0.50]
血漿中グリコピロニウム				
C_{\max} (pg/mL)	186 \pm 83.4	389 \pm 166	101 \pm 46.8	203 \pm 106
AUC_{last} (pg \cdot h/mL)	196 \pm 70.6	419 \pm 106	139 \pm 53.3	352 \pm 88.6
AUC_{0-24} (pg \cdot h/mL)	200 \pm 65.6	419 \pm 106	147 \pm 48.0	352 \pm 88.6
T_{\max} (h)	0.083 [0.083, 0.083]	0.083 [0.083, 0.083]	0.083 [0.083, 0.083]	0.083 [0.083, 0.083]

平均値 \pm 標準偏差、 t_{\max} は中央値（範囲）

(2) 患者における検討

1) COPD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: A2303 試験<2010年9月~2012年2月>)

中等症又は重症の日本人及び外国人 COPD 患者 (2144 例、日本人 182 例を含む) を対象とした、プラセボ及び実薬を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験において、一部の患者 (計 67 例、日本人 16 例を含む) より得られた、本剤 (インダカテロール/グリコピロニウム) 110/50 μg を 1 日 1 回 26 週間吸入投与したときの投与開始後 29 日及び 85 日における血漿中薬物濃度データ (投与前から投与後 4 時間までの各 5 点、インダカテロール 648 測定点、グリコピロニウム 631 測定点) を用いて、母集団薬物動態解析により、反復吸入投与時の薬物動態が検討された。

インダカテロール及びグリコピロニウムともに、1 次吸収及び 1 次消失を含む 2-コンパートメントモデルが用いられ、共変量選択の結果¹³、インダカテロール及びグリコピロニウムともに、F に対して除脂肪体重 (LBW)¹⁴が選択された。LBW が 55.44 kg (本試験の PK 解析対象集団の LBW 中央値である 170 cm の男性の体重 70 kg に相当) の COPD 患者と比較して、LBW が 48 kg (25 パーセンタイル値である 170 cm の男性の体重 56 kg に相当) 及び 62 kg (75 パーセンタイル値である 170 cm の男性の体重 86 kg に相当) の COPD 患者における AUC_{tau} は、インダカテロールではそれぞれ約 12%増加及び約 10%減少、グリコピロニウムではそれぞれ約 19%増加並びに約 19%減少すると推定された。また、本試験の PK 解析対象集団¹⁵における日本人及び外国人 COPD 患者の LBW の中央値であるそれぞれ 50.2 kg 及び 56.5 kg の COPD 患者に本剤 110/50 μg を反復吸入投与したときの薬物動態パラメータ [95%信頼区間] は、インダカテロールでは、 C_{\max} : 225 [221, 228] 及び 206 [203, 209] pg/mL、 AUC_{tau} : 2.76 [2.72, 2.80] 及び 2.50 [2.47, 2.53] pg \cdot h/mL、グリコピロニウムでは、 C_{\max} : 114 [46.6, 273] 及び 92.7 [39.5, 230] pg/mL、 AUC_{tau} : 535 [263, 1140] 及び 454 [242, 933] pg \cdot h/mL と推定された。

インダカテロール単剤 150 μg 及びグリコピロニウム単剤 50 μg を吸入投与した COPD 患者より得られた血漿中薬物濃度データを含む計 190 例 (日本人 46 例を含む) 2526 測定値を用いて、母集団薬物動態解析を実施したところ、グリコピロニウムでは単剤と配合剤で大きな差は認められなかったものの、配合剤におけるインダカテロールの AUC_{tau} は単剤投与と比較して 16.4%減少すると推定された。

(3) 薬物相互作用の検討

¹³ 共変量として、CL/F、Vc/F 及び F に対する年齢、性別、LBW、FEV₁、人種 (日本人と外国人)、COPD 患者の重症度、喫煙歴、ステロイド使用の有無、GFR (グリコピロニウムの F に対してのみ) の影響が検討された。

¹⁴ 男性の LBW = (1.1 \times 体重) - 0.0128 \times [(体重)² / (身長/100)²]。女性の LBW = (1.07 \times 体重) - 0.0148 \times [(体重)² / (身長/100)²]

¹⁵ 本剤群 67 例、インダカテロール群 61 例、グリコピロニウム群 62 例、チオトロピウム群 19 例、プラセボ群 27 例。

1) インダカテロール単剤に対するリトナビルの影響 (5.3.3.4-1: QAB149B2107 試験< 年 月 >) (参考資料)

外国人健康成人 (18 例) を対象に、インダカテロール単剤 300 µg を単回吸入投与した 15~21 日後より、CYP3A4 及び P-糖タンパク (P-gp) に対する阻害作用を有するリトナビル 300 mg を 1 日 2 回 8 日間反復経口投与し、リトナビル投与後 2 日にインダカテロール単剤 300 µg を単回吸入投与したときの、インダカテロールの薬物動態が検討された。インダカテロール単剤投与に対するリトナビル併用時の薬物動態パラメータの幾何平均比 [90%信頼区間] は、 C_{max} : 1.08 [0.99, 1.18]、 AUC_{last} : 1.77 [1.60, 1.97]、 AUC_{inf} : 1.58 [1.43, 1.74] であり、 T_{max} は単剤投与及び併用投与でそれぞれ 0.26 及び 0.66 時間、 $T_{1/2}$ は単剤投与及び併用投与でそれぞれ 70.5 及び 64.0 時間であった。

申請者は、ケトコナゾール (CYP3A4 及び P-gp 阻害剤)、ベラパミル (P-gp 阻害剤) 及びエリスロマイシン (CYP3A4 阻害剤) との併用試験 (「オンブレス吸入用カプセル 150 µg」 審査報告書参照) と同様に、リトナビル併用時の C_{max} 、 AUC_{0-24} 及び AUC_{inf} の増加はインダカテロール単剤投与時と比べていずれも 2 倍以内であり、国内外臨床試験においてインダカテロール単剤は 150~600 µg の範囲で良好な忍容性が確認されていることを踏まえると、本剤とリトナビルとの薬物相互作用による安全性への影響は小さいと考えること、また、上記の薬剤と同様に添付文書においてリトナビルとの薬物相互作用に関する注意喚起を行う予定である旨を説明している。

(4) 薬力学試験

<健康成人における検討>

1) インダカテロール/グリコピロニウム配合剤による心拍数と QT 間隔に及ぼす影響 (5.3.4.1-1: A2105 試験< 年 月 ~ 年 月 >) (参考資料)

外国人健康成人 (50 例) を対象にプラセボ及び実薬を対照とした無作為化二重盲検 5 剤 3 期クロスオーバー試験が実施され、本剤 (インダカテロール/グリコピロニウム) 110/50 µg、インダカテロール単剤 150 µg、グリコピロニウム単剤 50 µg、サルメテロール 50 µg 又はプラセボを 1 時間間隔で計 4 回吸入投与したときの心拍数及び QT 間隔への影響が検討された。各投与期の休薬期間は 14~21 日と設定された。

心拍数のベースラインからの変化量について、本剤投与期とプラセボ投与期との差の最大値 [両側 90% 信頼区間] は 5.69 [2.71, 8.66] bpm であり、24 時間の平均値 [両側 90% 信頼区間] は 0.62 [-0.95, 2.18] bpm であった。また、本剤投与期とインダカテロール単剤、グリコピロニウム単剤及びサルメテロールの各投与期との差の最大値 [両側 90% 信頼区間] は、それぞれ -0.19 [-3.17, 2.79]、5.20 [2.20, 8.21]、-2.07 [-5.15, 1.00] bpm であり、24 時間の平均値 [両側 90% 信頼区間] は、それぞれ -3.33 [-4.89, -1.76]、1.78 [0.20, 3.37] 及び -6.83 [-8.47, -5.20] bpm であった。

また、QTcF のベースラインからの変化量について、本剤投与期とプラセボ投与期との差の最大値 [両側 90% 信頼区間] は 4.62 [0.40, 8.85] ms であり、本剤投与期とインダカテロール単剤、グリコピロニウム単剤及びサルメテロールの各投与期との差の最大値 [両側 90% 信頼区間] は、それぞれ 4.88 [0.59, 9.17]、6.42 [2.05, 10.79] 及び 2.12 [-2.28, 6.51] ms であった。

以上より、本薬により心拍数及び QT 間隔に対して臨床的に問題となる影響を及ぼさないと考察されている。

2) グリコピロニウム単剤による QT 間隔への影響 (5.3.4.1-2: NVA237A2110 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

外国人健康成人（73例）を対象にプラセボ及びモキシフロキサシンを対照とした無作為化3剤3期クロスオーバー試験が実施され、二重盲検下でグリコピロニウム単剤 400 µg 又はプラセボを単回吸入投与、又は非盲検下でモキシフロキサシン 400 mg（陽性対照）を単回経口投与したときの QT 間隔への影響が検討された。

ベースラインからの QTcF 変化量の本剤投与期とプラセボ投与期との差の平均値 [両側 90%信頼区間] は、最大で 2.97 [1.13, 4.80] ms であり、投与後の全測定時点で平均値の差の推定値は 5 ms 未満であり、両側 90%信頼区間の上限値は 10 ms 未満であったことから、グリコピロニウム単剤の吸入投与により QTc 間隔の延長は認められなかった。なお、モキシフロキサシン投与期とプラセボ投与期との差の平均値 [両側 90%信頼区間] は、最大で 11.35 [9.45, 13.26] ms であった。

<患者における検討>

1) インダカテロール/グリコピロニウム配合剤による心拍数と QT 間隔に及ぼす影響 (5.3.5.1-7: A2203 試験<2007年11月~2008年7月>) (参考資料)

中等症又は重症の外国人 COPD 患者（257例<各群 50~53例>）を対象に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、本剤（インダカテロール/グリコピロニウム）150/100、300/100、600/100 µg、インダカテロール単剤 300 µg 又はプラセボを1日1回14日間反復吸入投与したときの心拍数及び QT 間隔への影響が検討された。

投与14日目におけるベースラインからの24時間の平均心拍数の変化量のプラセボ群との差 [両側 98.3%信頼区間] は、本剤 600/100 µg 群: -0.28 ± 1.29 [-3.41, 2.84] bpm、300/100 µg 群: 0.62 ± 1.26 [-2.42, 3.66] bpm、150/100 µg 群: -0.40 ± 1.27 [-3.48, 2.68] bpm、インダカテロール単剤 300 µg 群: 0.07 ± 1.27 [-2.44, 2.59] bpm であり、本剤のいずれの群も、両側 98.3%信頼区間が事前に規定した ± 5 bpm の範囲に含まれたことから、プラセボに対して差がないことが示された。

また、投与1、7及び14日目に測定された QTcF のベースラインからの変化量のプラセボ群との差の最大値 [両側 95%信頼区間] は、本剤 600/100 µg 群、300/100 µg 群、150/100 µg 群及びインダカテロール単剤 300 µg 群でそれぞれ 6.25 [1.42, 11.07]、2.84 [-1.36, 7.04]、4.75 [0.53, 8.96] 及び 4.70 [0.75, 8.65] ms であり、本剤 600/100 µg 群で変化量が大きかった。

<審査の概略>

(1) 薬物動態の人種差について

機構は、本剤（インダカテロール/グリコピロニウム）投与時の日本人と外国人における薬物動態の差異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。

A1101 試験において、日本人及び外国人健康成人に本剤 110/50 µg 又は 220/100 µg を単回吸入投与したときの血漿中インダカテロール濃度の AUC_{0-24} 及び C_{max} の外国人に対する日本人の幾何平均比はそれぞれ 1.11~1.22 及び 1.22~1.26 であり、血漿中グリコピロニウム濃度の AUC_{0-24} 及び C_{max} の外国人に対する日本人の幾何平均比はそれぞれ 1.19~1.33 及び 1.78~1.92 であった。いずれも外国人と比較して日本人で高い傾向が認められたものの、当該結果は各単剤を単回吸入投与したときの結果（インダカテロール単剤: 1.03~1.05 及び 1.06~1.12、グリコピロニウム単剤: 1.23~1.34 及び 1.76~1.84）と類似してい

た。また、A2303 試験における母集団薬物動態解析において、LBW がバイオアベイラビリティに影響を及ぼすことが示唆されており、A1101 試験の日本人及び外国人健康成人の LBW の平均値[95%信頼区間] はそれぞれ 53.0 [50.8, 55.1] kg 及び 58.6 [55.6, 61.5] kg であったことから、外国人と比較して日本人で高い暴露量を示したのは、日本人の LBW が外国人に比べ小さかったことが要因の一つと考えられた。なお、本剤投与時の日本人と外国人の薬物動態に差異が認められたものの、既承認の各単剤における結果と類似しており、インダカテロール及びグリコピロニウム各単剤の開発において、いずれも日本人を組み入れた国際共同試験を実施して日本人における有効性及び安全性を評価していることから、本剤の国際共同試験についても日本から参加することは可能と判断した。

機構は、外国人と比較して日本人の血漿中暴露量が高い傾向を示したことについて、インダカテロールとグリコピロニウム間の薬物動態学的な薬物相互作用に起因する可能性は低いと考えられること（「3. (ii) 薬物動態試験成績の概要」の項参照）、また、既承認の各単剤でも同程度の人種差が認められているものの、有効性及び安全性プロファイルには特段の人種差は示唆されていないことから、臨床上大きな問題となる差異ではないと判断した。

(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>

有効性及び安全性の評価資料として、COPD 患者（日本人を含む）を対象として本剤の有効性（各単剤に対する上乗せ効果）及び安全性を検討した国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1：A2303 試験）、日本人 COPD 患者を対象として本剤の有効性及び安全性を検討した国内長期投与試験（5.3.5.1-9：A1301 試験）、外国人 COPD 患者を対象として本剤の有効性及び安全性を検討した海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2：A2304 試験、5.3.5.1-5：A2307 試験、5.3.5.1-10：A2326 試験<参考資料>）等の成績が提出された。

(1) 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: A2303 試験<2010年9月～2012年2月>）

中等症又は重症の日本人及び外国人 COPD 患者¹⁶（目標症例数 2138 例<実薬群各 475 例、プラセボ群 238 例>）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ、インダカテロール、グリコピロニウム及びチオトロピウム（非盲検）を対照とした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、二重盲検下で本剤（インダカテロール/グリコピロニウム）110/50 µg、インダカテロール 150 µg、グリコピロニウム 50 µg 又はプラセボを、もしくは非盲検下でチオトロピウム 18 µg を 1 日 1 回吸入投与することと設定され、投与期間は 26 週間と設定された。なお、試験期間中はスクリーニング時 1 ヶ月前から同一用量の吸入ステロイド薬（ICS）の併用、レスキュー薬として SABA の使用が可能と設定された。

喫煙状況（喫煙中又は過去に喫煙）及び ICS 使用の有無を層別因子として、本剤群、インダカテロール群、グリコピロニウム群、チオトロピウム群又はプラセボ群のいずれかに 2：2：2：2：1 で無作為化された 2144 例（本剤群 475 例、インダカテロール群 477 例、グリコピロニウム群 475 例、チオトロピウム群 483 例、プラセボ群 234 例）のうち、治験薬が投与された 2135 例（本剤群 474 例、インダカテロー

¹⁶ 40 歳以上の成人で、① GOLD ガイドラインにより中等症又は重症と診断、② 10 pack-years 以上の喫煙歴、③ スクリーニング開始時の気管支拡張薬投与後の FEV₁ が予測正常値の 30%以上 80%未満、かつ気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC が 0.7 未満、④ スクリーニング期の電子患者日誌データの総スコアが 1 以上の日が無作為化時より前の 7 日間に 4 日間以上、を満たす COPD 患者。

ル群 476 例、グリコピロニウム群 473 例、チオトロピウム群 480 例、プラセボ群 232 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、本剤群 8.0% (38/475 例)、インダカテロール群 11.7% (56/477 例)、グリコピロニウム群 11.2% (53/475 例)、チオトロピウム群 8.7% (42/483 例)、プラセボ群 19.2% (45/234 例) であり、主な中止理由は同意撤回 (本剤群 2.5% <12/475 例>、インダカテロール群 2.7% <13/477 例>、グリコピロニウム群 4.6% <22/475 例>、チオトロピウム群 2.3% <11/483 例>、プラセボ群 5.6% <13/234 例>) 等であった。

無作為化された 2144 例中 182 例 (本剤群 42 例、インダカテロール群 41 例、グリコピロニウム群 40 例、チオトロピウム群 40 例、プラセボ群 19 例) が日本人であり、全例に治験薬が投与された。日本人部分集団における中止例は、本剤群 7.1% (3/42 例)、インダカテロール群 9.8% (4/41 例)、グリコピロニウム群 15.0% (6/40 例)、チオトロピウム群 10.0% (4/40 例)、プラセボ群 26.3% (5/19 例) であり、主な中止理由は有害事象 (本剤群 4.8% <2/42 例>、インダカテロール群 9.8% <4/41 例>、チオトロピウム群 7.5% <3/40 例>、プラセボ群 15.8% <3/19 例>) 等であった。

有効性の主要評価項目である投与後 26 週におけるトラフ FEV₁ (投与 23 時間 15 分後及び 23 時間 45 分後の FEV₁ の平均値) は表 11 のとおりであり、本剤群とインダカテロール群、本剤群とグリコピロニウム群との対比較において、いずれも統計学的に有意であり、本剤のインダカテロール及びグリコピロニウムに対する優越性が検証された。また、日本人部分集団における成績は表 12 のとおりであった。

表 11 投与後 26 週のトラフ FEV₁ (L) (FAS, LOCF)

	本剤群	インダカテロール群	グリコピロニウム群	チオトロピウム群	プラセボ群
ベースライン	1.29±0.48 (444)	1.29±0.46 (435)	1.28±0.46 (429)	1.27±0.50 (448)	1.29±0.49 (193)
投与後 26 週	1.45±0.50 (444)	1.38±0.50 (435)	1.35±0.47 (429)	1.36±0.52 (448)	1.23±0.48 (193)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	0.20 [0.17, 0.24]	0.13 [0.10, 0.16]	0.12 [0.08, 0.15]	0.13 [0.09, 0.16]	/
片側調整 p 値 ^{a), b)}	p<0.001	p<0.001	p<0.001	-	
本剤群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	/	0.07 [0.05, 0.10]	0.09 [0.06, 0.11]	0.08 [0.05, 0.10]	
片側調整 p 値 ^{a), b)}		p<0.001	p<0.001	-	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、ベースライン FEV₁、可逆性検査 (投与開始前 14 日) における 2 種類の短時間作用性気管支拡張薬吸入前の FEV₁ 及び吸入後 60 分の FEV₁、ベースラインの喫煙状況 (喫煙中又は過去に喫煙)、ベースライン ICS の使用の有無、地域及び地域の入れ子となる治験実施医療機関 (変量効果) を説明変数とした混合効果モデル

b) プラセボ群と本剤群、インダカテロール群及びグリコピロニウム群との各対比較における検定の有意水準は $\alpha/3$ とし (ステージ 1)、ステージ 1 がすべて有意となった場合は、本剤群とインダカテロール群及びグリコピロニウム群との各対比較における検定の有意水準は $\alpha/2$ とする (ステージ 2) 手順とされた。ただし、ステージ 1 の対比較において、すべてが統計学的に有意とならなかった場合にも、ステージ 2 への移行が可能とされ、ステージ 1 又はステージ 2 で有意とならなかった対比較に対し、統計学的に有意となった対比較へ割り当てられていた有意水準を、事前に決められたルールに従い再配分する方法により多重性が調整された (Bretz F et al. *Statist. Med.* 28: 586-604, 2009)

表 12 投与後 26 週のトラフ FEV₁ (L) (日本人部分集団、LOCF)

	本剤群	インダカテロール群	グリコピロニウム群	チオトロピウム群	プラセボ群
ベースライン	1.36±0.41 (40)	1.28±0.45 (39)	1.34±0.49 (36)	1.21±0.46 (37)	1.28±0.32 (15)
投与後 26 週	1.54±0.44 (40)	1.38±0.50 (39)	1.41±0.42 (36)	1.30±0.52 (37)	1.18±0.30 (15)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	0.28 [0.19, 0.38]	0.20 [0.10, 0.29]	0.18 [0.08, 0.27]	0.20 [0.10, 0.29]	/
本剤群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	/	0.09 [0.02, 0.16]	0.10 [0.03, 0.18]	0.09 [0.02, 0.16]	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、ベースライン FEV₁、可逆性検査 (投与開始前 14 日) における 2 種類の短時間作用性気管支拡張薬吸入前の FEV₁ 及び吸入後 60 分の FEV₁、ベースラインの喫煙状況 (喫煙中又は過去に喫煙)、ベースライン ICS の使用の有無及び治験実施医療機関 (変量効果) を説明変数とした混合効果モデル

安全性解析対象集団における有害事象は、本剤群 55.1% (261/474 例)、インダカテロール群 61.1%

(291/476 例)、グリコピロニウム群 61.3% (290/473 例)、チオトロピウム群 57.3% (275/480 例)、プラセボ群 57.8% (134/232 例) に認められ、主な事象は表 13 のとおりであった。死亡例は、本剤群 1 例 (結腸癌)、インダカテロール群 3 例 (心肺停止、心不全、脳の悪性新生物各 1 例)、グリコピロニウム群 2 例 (結腸癌、心停止各 1 例)、チオトロピウム群 3 例 (肺炎、慢性閉塞性肺疾患、直腸新生物各 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 (死亡を含む) は、本剤群 4.6% (22/474 例)、インダカテロール群 5.5% (26/476 例)、グリコピロニウム群 6.1% (29/473 例)、チオトロピウム群 4.0% (19/480 例)、プラセボ群 5.6% (13/232 例) に認められ、いずれかの群で 3 例以上の発現が認められた重篤な有害事象は、慢性閉塞性肺疾患 (本剤群 2.1% <10/474 例>、インダカテロール群 3.2% <15/476 例>、グリコピロニウム群 1.9% <9/473 例>、チオトロピウム群 1.5% <7/480 例>、プラセボ群 3.0% <7/232 例>)、肺炎 (本剤群 0.4% <2/474 例>、インダカテロール群 0.4% <2/476 例>、グリコピロニウム群 0.6% <3/473 例>、チオトロピウム群 0.6% <3/480 例>、プラセボ群 1.3% <3/232 例>)、気管支炎 (本剤群 0.2% <1/474 例>、インダカテロール群 0.4% <2/476 例>、グリコピロニウム群 0.6% <3/473 例>、チオトロピウム群 0.2% <1/480 例>)、心不全 (インダカテロール群 0.6% <3/476 例>) であった。中止に至った有害事象は、本剤群 1.3% (6/474 例)、インダカテロール群 5.0% (24/476 例)、グリコピロニウム群 3.0% (14/473 例)、チオトロピウム群 2.1% (10/480 例)、プラセボ群 4.3% (10/232 例) に認められた。

安全性解析対象集団における副作用は、本剤群 5.7% (27/474 例)、インダカテロール群 9.0% (43/476 例)、グリコピロニウム群 5.9% (28/473 例)、チオトロピウム群 5.0% (24/480 例)、プラセボ群 3.4% (8/232 例) に認められ、本剤群で最も多く認められた事象は咳嗽 (本剤群 2.5% <12/474 例>、インダカテロール群 5.5% <26/476 例>、グリコピロニウム群 0.8% <4/473 例>、チオトロピウム群 1.0% <5/480 例>) であった。

表 13 いずれかの群で 3%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	本剤群 (474 例)	インダカテロール群 (476 例)	グリコピロニウム群 (473 例)	チオトロピウム群 (480 例)	プラセボ群 (232 例)
慢性閉塞性肺疾患	137 (28.9)	153 (32.1)	150 (31.7)	138 (28.8)	91 (39.2)
鼻咽頭炎	31 (6.5)	35 (7.4)	46 (9.7)	40 (8.3)	23 (9.9)
咳嗽	26 (5.5)	38 (8.0)	18 (3.8)	21 (4.4)	8 (3.4)
上気道感染	20 (4.2)	32 (6.7)	20 (4.2)	24 (5.0)	13 (5.6)
口腔咽頭痛	17 (3.6)	7 (1.5)	10 (2.1)	10 (2.1)	7 (3.0)
ウイルス性上気道感染	15 (3.2)	11 (2.3)	13 (2.7)	12 (2.5)	7 (3.0)
気管支炎	11 (2.3)	12 (2.5)	11 (2.3)	8 (1.7)	7 (3.0)
細菌性上気道感染	10 (2.1)	13 (2.7)	15 (3.2)	22 (4.6)	13 (5.6)
下気道感染	9 (1.9)	15 (3.2)	7 (1.5)	12 (2.5)	5 (2.2)
背部痛	8 (1.7)	11 (2.3)	17 (3.6)	8 (1.7)	5 (2.2)
下痢	4 (0.8)	6 (1.3)	6 (1.3)	2 (0.4)	7 (3.0)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、本剤群 50.0% (21/42 例)、インダカテロール群 65.9% (27/41 例)、グリコピロニウム群 60.0% (24/40 例)、チオトロピウム群 77.5% (31/40 例)、プラセボ群 63.2% (12/19 例) に認められ、主な事象は表 14 のとおりであった。死亡例は、インダカテロール群 1 例 (心不全) 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 (死亡を含む) は、本剤群 1 例 (肺炎/慢性閉塞性肺疾患)、インダカテロール群 5 例 (慢性閉塞性肺疾患、肝膿瘍/腸間膜脂肪炎、慢性閉塞性肺疾患/血中アルブミン減少/貧血/肺炎/肺性心/心不全、脊椎圧迫骨折/外傷性頭蓋内出血、喉頭癌各 1 例)、グリコピロニウム群 2 例 (蜂巣炎、結腸ポリープ各 1 例)、チオトロピウム群 1 例 (兎径ヘルニア)、プラセボ群 2 例 (肺炎、肝の悪性新生物各 1 例) に認められた。中止に至った有害事象は、本剤群 4.8% (2/42 例)、インダカテロール群 9.8% (4/41 例)、チオトロピウム群 7.5% (3/40 例)、プラセボ群 15.8%

(3/19 例) に認められた。

日本人部分集団における副作用は、本剤群 16.7% (7/42 例)、インダカテロール群 12.2% (5/41 例)、グリコピロニウム群 10.0% (4/40 例)、チオトロピウム群 12.5% (5/40 例) に認められ、最も多く認められた事象は咳嗽 (本剤群 2.4% <1/42 例>、インダカテロール群 4.9% <2/41 例>) であった。

表 14 いずれかの群で 2 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	本剤群 (42 例)	インダカテロール群 (41 例)	グリコピロニウム群 (40 例)	チオトロピウム群 (40 例)	プラセボ群 (19 例)
慢性閉塞性肺疾患	5 (11.9)	7 (17.1)	6 (15.0)	10 (25.0)	6 (31.6)
鼻咽頭炎	4 (9.5)	10 (24.4)	9 (22.5)	9 (22.5)	5 (26.3)
便秘	2 (4.8)	2 (4.9)	3 (7.5)	0	0
咳嗽	2 (4.8)	2 (4.9)	0	0	0
口渇	2 (4.8)	0	1 (2.5)	0	0
湿性咳嗽	2 (4.8)	0	0	0	0
湿疹	2 (4.8)	0	1 (2.5)	0	0
上気道感染	1 (2.4)	1 (2.4)	0	2 (5.0)	1 (5.3)
気管支炎	1 (2.4)	0	0	3 (7.5)	1 (5.3)
胃食道逆流性疾患	0	2 (4.9)	1 (2.5)	0	0
筋肉痛	0	1 (2.4)	2 (5.0)	0	0
背部痛	0	0	3 (7.5)	0	0
蜂巣炎	0	0	2 (5.0)	0	0
咯血	0	0	1 (2.5)	3 (7.5)	0

例数 (%)

(2) 日本人患者を対象とした試験

1) 国内長期投与試験 (5.3.5.1-9: A1301 試験<2011 年 1 月~2012 年 9 月>)

中等症又は重症の日本人 COPD 患者¹⁷ (目標症例数 160 例<本剤群 120 例、チオトロピウム群 40 例>) を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討するため、チオトロピウムを対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 110/50 µg 又はチオトロピウム 18 µg を 1 日 1 回吸入投与することと設定され、投与期間は 52 週間と設定された。なお、試験期間中はスクリーニング時 1 ヶ月前から同一用量の ICS の併用、レスキュー薬として SABA の使用が可能と設定された。

喫煙状況 (喫煙中又は過去に喫煙) 及び ICS 使用の有無を層別因子として、本剤群又はチオトロピウム群のいずれかに 3 : 1 で無作為化された 160 例 (本剤群 121 例、チオトロピウム群 39 例) のうち、治験薬が投与された 158 例 (本剤群 119 例、チオトロピウム群 39 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、本剤群 14.0% (17/121 例)、チオトロピウム群 2.6% (1/39 例) であり、主な中止理由は有害事象 (本剤群 9.1% <11/121 例>) 等であった。

有効性の評価項目である投与前 FEV₁ (投与 45 分前及び 15 分前の FEV₁ の平均値) の推移は、表 15 のとおりであった。

¹⁷ 40 歳以上の成人で、① GOLD ガイドラインにより中等症又は重症と診断、② 10 pack-years 以上の喫煙歴、③ スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の FEV₁ が予測正常値の 30%以上 80%未満、かつ気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC が 0.7 未満、を満たす COPD 患者。

表 15 投与前 FEV₁ (L) の推移 (FAS)

	ベースライン	投与後 12 週	投与後 24 週	投与後 36 週	投与後 52 週
本剤群	1.31±0.47 (119)	1.52±0.50 (113)	1.50±0.50 (113)	1.49±0.51 (105)	1.50±0.50 (104)
	-	0.21±0.17 (113)	0.20±0.17 (113)	0.18±0.16 (105)	0.19±0.18 (104)
チオトロピウム群	1.40±0.37 (39)	1.53±0.39 (38)	1.50±0.42 (37)	1.47±0.41 (37)	1.44±0.44 (37)
	-	0.14±0.16 (38)	0.12±0.14 (37)	0.082±0.15 (37)	0.052±0.17 (37)

平均値±標準偏差 (例数)、下段：ベースラインからの変化量

有害事象は、本剤群 84.9% (101/119 例)、チオトロピウム群 71.8% (28/39 例) に認められ、主な事象は表 16 のとおりであった。死亡例は、本剤群 1 例 (不整脈原性右室異形成症) に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬投与中止後に本剤群 1 例 (くも膜下出血) に死亡が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象 (死亡を含む) は、本剤群 16.0% (19/119 例)、チオトロピウム群 5.1% (2/39 例) に認められ、いずれかの群で 3 例以上の発現が認められた重篤な有害事象は、慢性閉塞性肺疾患 (本剤群 3.4% <4/119 例>)、結腸ポリープ (本剤群 2.5% <3/119 例>) であった。中止に至った有害事象は、本剤群 9.2% (11/119 例) に認められた。

副作用は、本剤群 20.2% (24/119 例)、チオトロピウム群 12.8% (5/39 例) に認められ、最も多く認められた事象は口内乾燥及び発声障害 (いずれも本剤群 2.5% <3/119 例>) であった。

表 16 いずれかの群で 3%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	本剤群 (119 例)	チオトロピウム群 (39 例)
鼻咽頭炎	40 (33.6)	12 (30.8)
慢性閉塞性肺疾患	32 (26.9)	8 (20.5)
上気道感染	9 (7.6)	6 (15.4)
肺炎	9 (7.6)	1 (2.6)
背部痛	6 (5.0)	1 (2.6)
気管支炎	5 (4.2)	3 (7.7)
咽頭炎	5 (4.2)	1 (2.6)
発声障害	5 (4.2)	1 (2.6)
不眠症	4 (3.4)	2 (5.1)
頭痛	4 (3.4)	1 (2.6)
結腸ポリープ	4 (3.4)	0
下痢	3 (2.5)	2 (5.1)
インフルエンザ	2 (1.7)	2 (5.1)
発疹	2 (1.7)	2 (5.1)
肋骨骨折	0	3 (7.7)
胃炎	0	2 (5.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	2 (5.1)

例数 (%)

(3) 外国人患者を対象とした試験

1) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2: A2304 試験 <2010 年 4 月～2012 年 7 月>)

重症又は最重症の外国人 COPD 患者¹⁸ (目標症例数 2198 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、グリコピロニウム及びチオトロピウムを対照とした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、二重盲検下で本剤 110/50 µg 又はグリコピロニウム 50 µg を、もしくは非盲検下でチオトロピウム 18 µg を 1 日 1 回吸入投与することと設定され、投与期間は 64 週間 (最長 76 週間) と設定さ

¹⁸ 40 歳以上の成人で、① GOLD ガイドラインにより重症又は最重症と診断、② 10 pack-years 以上の喫煙歴、③ スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の FEV₁ が予測正常値の 50%未満、かつ気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC が 0.7 未満、④ 全身性ステロイド又は抗菌薬の投与 (又はその両方) を要する COPD 増悪を過去 12 ヶ月に 1 回以上発現、を満たす COPD 患者。

れた。なお、試験期間中はスクリーニング時 1 ヶ月前から同一用量の ICS の併用、レスキュー薬として SABA の使用が可能と設定された。

喫煙状況（喫煙中又は過去に喫煙）及び ICS 使用の有無を層別因子として、本剤群、グリコピロニウム群又はチオトロピウム群のいずれかに 1 : 1 : 1 で無作為化された 2224 例（本剤群 741 例、グリコピロニウム群 741 例、チオトロピウム群 742 例）のうち、治験薬が投与され、GCP 不遵守施設（1 施設）の症例（10 例）を除いた 2206 例（本剤群 729 例、グリコピロニウム群 740 例、チオトロピウム群 737 例）が安全性解析対象集団（modified safety set、mSAF）とされ、他試験と同時期に重複して登録された 1 例を除いた 2205 例（本剤群 729 例、グリコピロニウム群 739 例、チオトロピウム群 737 例）が mFAS(modified FAS) とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤群 23.1%（171/741 例）、グリコピロニウム群 27.4%（203/741 例）、チオトロピウム群 24.7%（183/742 例）であり、主な中止理由は有害事象（本剤群 8.0%<59/741 例>、グリコピロニウム群 9.0%<67/741 例>、チオトロピウム群 6.3%<47/742 例>）等であった。

有効性の主要評価項目である中等度又は重度の COPD 増悪¹⁹回数は表 17 のとおりであり、本剤群とグリコピロニウム群との対比較において、発現率の 95%信頼区間の上限値が 1 を下回ったことから、本剤のグリコピロニウムに対する優越性が検証された。

表 17 中等度又は重度の COPD 増悪回数（mFAS）

	本剤群 (729 例)	グリコピロニウム群 (739 例)	チオトロピウム群 (737 例)	本剤群/グリコピロニウム群 発現率の比 [95%信頼区間] ^{a)}
総増悪回数（回）	812	900	898	
総治療年数（人年）	866.9	841.0	848.8	
増悪発生率（回/人年）	0.94	1.07	1.06	0.88 [0.77, 0.99]

a) 投与群、ベースラインの喫煙状況（喫煙中又は過去に喫煙）、ベースライン ICS の使用の有無、国を固定効果、ベースラインの総臨床症状スコア、ベースラインの COPD 増悪歴（試験組入れ前 1 年間の COPD 増悪回数）、可逆性検査（投与 14 日目）における 2 種類の短時間作用性気管支拡張薬吸入前の FEV₁ 及び吸入後 60 分の FEV₁ を説明変数、治療年数の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

有効性の副次評価項目である投与前 FEV₁（投与 45 分前及び 15 分前の FEV₁ の平均値）の推移は、表 18 のとおりであった。

表 18 投与前 FEV₁（L）の推移（mFAS）

	ベースライン	投与後 12 週	投与後 26 週	投与後 38 週	投与後 52 週	投与後 64 週
本剤群	0.90±0.30 (711)	1.10±0.38 (624)	1.08±0.38 (604)	1.09±0.39 (593)	1.07±0.39 (558)	1.06±0.38 (550)
	-	0.18±0.22 (624)	0.16±0.20 (604)	0.17±0.22 (593)	0.14±0.21 (558)	0.13±0.22 (550)
グリコピロニウム群	0.90±0.31 (712)	1.01±0.36 (621)	1.00±0.36 (577)	1.01±0.36 (548)	0.99±0.36 (538)	0.99±0.35 (502)
	-	0.10±0.20 (621)	0.09±0.22 (577)	0.09±0.21 (548)	0.07±0.21 (538)	0.06±0.21 (502)
チオトロピウム群	0.90±0.30 (695)	1.01±0.35 (619)	1.00±0.36 (599)	1.00±0.36 (580)	0.98±0.35 (547)	0.98±0.35 (526)
	-	0.10±0.17 (619)	0.09±0.18 (599)	0.08±0.19 (580)	0.07±0.20 (547)	0.07±0.20 (526)

平均値±標準偏差（例数）、下段：ベースラインからの変化量

有害事象は、本剤群 93.0%（678/729 例）、グリコピロニウム群 93.8%（694/740 例）、チオトロピウム群 93.1%（686/737 例）に認められ、主な事象は表 19 のとおりであった。死亡例は、本剤群 3.2%（23/729 例）、グリコピロニウム群 3.0%（22/740 例）、チオトロピウム群 3.4%（25/737 例）に認められ、最も多く

¹⁹ 主症状（呼吸困難・痰量・膿性痰）のうち 2 つ以上の症状の悪化、又は主症状のうち 1 つ及び副症状（咽喉痛・感冒・他に原因のない発熱・咳嗽・喘鳴）のいずれか 1 つの悪化が 2 日以上継続して認められた場合、COPD 増悪と定義され、全身性ステロイド又は抗菌薬の投与、あるいはその両方を要する場合を中等度、さらに入院（救急外来室での 24 時間以上の集中治療を含む）を要した場合を重度とされた。

認められた死因は慢性閉塞性肺疾患（本剤群 1.0%<7/729 例>、グリコピロニウム群 0.4%<3/740 例>、チオトロピウム群 0.4%<3/737 例>）であった。本剤群の死亡例のうち、急性呼吸不全の 1 例については治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象（死亡を含む）は、本剤群 22.9%（167/729 例）、グリコピロニウム群 24.2%（179/740 例）、チオトロピウム群 22.4%（165/737 例）に認められ、主な重篤な有害事象は、表 20 のとおりであった。本剤群では 7 例（慢性閉塞性肺疾患 2 例、良性前立腺肥大、急性冠動脈症候群/肺うっ血/急性呼吸不全、心房細動/冠動脈疾患、扁平上皮癌/喉頭癌、閉塞隅角緑内障各 1 例）が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、本剤群 10.8%（79/729 例）、グリコピロニウム群 11.6%（86/740 例）、チオトロピウム群 9.1%（67/737 例）に認められた。

副作用は、本剤群 7.8%（57/729 例）、グリコピロニウム群 7.6%（56/740 例）、チオトロピウム群 5.4%（40/737 例）に認められた。

表 19 いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象（mSAF）

事象名	本剤群 (729 例)	グリコピロニウム群 (740 例)	チオトロピウム群 (737 例)
慢性閉塞性肺疾患	636 (87.2)	651 (88.0)	642 (87.1)
細菌性上気道感染	132 (18.1)	133 (18.0)	115 (15.6)
鼻咽頭炎	98 (13.4)	81 (10.9)	90 (12.2)
ウイルス性上気道感染	74 (10.2)	77 (10.4)	75 (10.2)
下気道感染	58 (8.0)	83 (11.2)	77 (10.4)
咳嗽	41 (5.6)	39 (5.3)	25 (3.4)
気管支炎	35 (4.8)	38 (5.1)	30 (4.1)
肺炎	33 (4.5)	36 (4.9)	34 (4.6)
高血圧	32 (4.4)	22 (3.0)	26 (3.5)
頭痛	30 (4.1)	33 (4.5)	40 (5.4)
上気道感染	28 (3.8)	25 (3.4)	28 (3.8)
発熱	27 (3.7)	25 (3.4)	24 (3.3)
尿路感染	27 (3.7)	20 (2.7)	15 (2.0)
口腔咽頭痛	26 (3.6)	32 (4.3)	29 (3.9)
呼吸困難	25 (3.4)	44 (5.9)	35 (4.7)
背部痛	25 (3.4)	34 (4.6)	36 (4.9)
インフルエンザ	23 (3.2)	22 (3.0)	19 (2.6)
末梢性浮腫	23 (3.2)	18 (2.4)	17 (2.3)

例数 (%)

表 20 いずれかの群で 1%以上の発現が認められた重篤な有害事象（mSAF）

事象名	本剤群 (729 例)	グリコピロニウム群 (740 例)	チオトロピウム群 (737 例)
慢性閉塞性肺疾患	107 (14.7)	116 (15.7)	87 (11.8)
肺炎	23 (3.2)	25 (3.4)	24 (3.3)
細菌性上気道感染	20 (2.7)	20 (2.7)	10 (1.4)
下気道感染	14 (1.9)	24 (3.2)	13 (1.8)
急性呼吸不全	7 (1.0)	6 (0.8)	1 (0.1)

例数 (%)

2) 海外長期投与試験（5.3.5.1-5: A2307 試験<2010 年 4 月～2011 年 12 月>）

中等症又は重症の外国人 COPD 患者²⁰（目標症例数 339 例<本剤群 226 例、プラセボ群 113 例>）を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討するため、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。

²⁰ 40 歳以上の成人で、① GOLD ガイドラインにより中等症又は重症と診断、② 10 pack-years 以上の喫煙歴、③ スクリーニング開始時の気管支拡張薬投与後の FEV₁ が予測正常値の 30%以上 80%未満、かつ気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC が 0.7 未満、④ スクリーニング期の電子患者日誌データの総スコアが 1 以上の日が無作為化時より前の 7 日間に 4 日間以上、を満たす COPD 患者。

用法・用量は、本剤 110/50 µg 又はプラセボを 1 日 1 回吸入投与することと設定され、投与期間は 52 週間と設定された。なお、試験期間中はスクリーニング時 1 ヶ月前から同一用量の ICS の併用、レスキュー薬として SABA の使用が可能と設定された。

喫煙状況（喫煙中又は過去に喫煙）を層別因子として、本剤群又はプラセボ群のいずれかに 2 : 1 で無作為化された 339 例（本剤群 226 例、プラセボ群 113 例）のうち、治験薬が投与された 338 例（本剤群 225 例、プラセボ群 113 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、本剤群 14.2% (32/226 例)、プラセボ群 21.2% (24/113 例) であり、主な中止理由は同意撤回（本剤群 4.9% <11/226 例>、プラセボ群 5.3% <6/113 例>）等であった。

有効性の評価項目である投与後 52 週の投与前 FEV₁（投与 45 分前及び 15 分前に測定した FEV₁ の平均値）は表 21 のとおりであった。

表 21 投与後 52 週の投与前 FEV₁ (L) (FAS)

	本剤群	プラセボ群	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
ベースライン	1.43±0.56 (225)	1.47±0.54 (113)	-
投与後 52 週	1.57±0.60 (191)	1.46±0.54 (88)	0.19 [0.13, 0.25]

平均値±標準偏差

a) 投与群、ベースラインの喫煙状況（喫煙中又は過去に喫煙）、ベースライン ICS の使用の有無、国、ベースライン FEV₁、可逆性検査（投与 14 日目）における 2 種類の短時間作用性気管支拡張薬吸入前の FEV₁ 及び吸入後 60 分の FEV₁ 及び国の入れ子となる治験実施医療機関（変量効果）を説明変数とした混合効果モデル

有害事象は、本剤群 57.8% (130/225 例)、プラセボ群 56.6% (64/113 例) に認められ、主な事象は表 22 のとおりであった。死亡例は、本剤群 4 例（慢性閉塞性肺疾患/上気道感染、肺炎/心停止、突然死/心筋虚血、慢性閉塞性肺疾患各 1 例）、プラセボ群 1 例（交通事故）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（死亡を含む）は、本剤群 16.4% (37/225 例)、プラセボ群 10.6% (12/113 例) に認められ、いずれかの群で 3 例以上の発現が認められた重篤な有害事象は、慢性閉塞性肺疾患（本剤群 5.3% <12/225 例>、プラセボ群 3.5% <4/113 例>）、肺炎（本剤群 3.6% <8/225 例>）であった。中止に至った有害事象は、本剤群 5.8% (13/225 例)、プラセボ群 6.2% (7/113 例) に認められた。

副作用は、本剤群 5.3% (12/225 例)、プラセボ群 7.1% (8/113 例) に認められた。

表 22 いずれかの群で 3%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	本剤群 (225 例)	プラセボ群 (113 例)
慢性閉塞性肺疾患	63 (28.0)	29 (25.7)
ウイルス性上気道感染	18 (8.0)	15 (13.3)
咳嗽	18 (8.0)	7 (6.2)
下気道感染	15 (6.7)	4 (3.5)
上気道感染	12 (5.3)	9 (8.0)
細菌性上気道感染	11 (4.9)	5 (4.4)
発熱	10 (4.4)	1 (0.9)
頭痛	8 (3.6)	3 (2.7)
肺炎	8 (3.6)	0
副鼻腔炎	7 (3.1)	1 (0.9)
浮動性めまい	7 (3.1)	1 (0.9)
高血圧	4 (1.8)	6 (5.3)

例数 (%)

3) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-10: A2326 試験<2012 年 5 月~12 月>) (参考資料)

中等症又は重症の外国人 COPD 患者²¹（目標症例数 184 例<各群 92 例>）を対象に、インダカテロール単剤及びグリコピロニウム単剤の併用投与を対照とした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、14 日間の導入期（非盲検下でインダカテロール単剤 150 µg 及びグリコピロニウム単剤 50 µg を 1 日 1 回投与）後に、二重盲検下で本剤（インダカテロール/グリコピロニウム）110/50 µg 又はインダカテロール単剤 150 µg 及びグリコピロニウム単剤 50 µg（以下、併用投与群）を 1 日 1 回吸入投与することと設定され、投与期間は 28 日間と設定された。なお、試験期間中はスクリーニング時 1 ヶ月前から同一用量の ICS の併用、レスキュー薬として SABA の使用が可能と設定された。

喫煙状況（喫煙中又は過去に喫煙）及び ICS 使用の有無を層別因子として、本剤群又は併用投与群のいずれかに 1 : 1 で無作為化された 193 例（本剤群 90 例、併用投与群 103 例）が FAS 及び安全性解析対象集団とされた。プロトコル逸脱の 12 例を除いた 181 例（本剤群 84 例、併用投与群 97 例）が PPS (Per Protocol Set) とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤群 3.3% (3/90 例)、併用投与群 2.9% (3/103 例) であり、主な中止理由は測定機器の不具合（本剤群 2.2%<2/90 例>、併用投与群 1.0%<1/103 例>）等であった。

有効性の主要評価項目である投与後 28 日のトラフ FEV₁（投与 23 時間 15 分後及び 23 時間 45 分後の FEV₁ の平均値）は表 23 のとおりであり、群間差の 95%信頼区間の下限値が非劣性マージンとして事前に設定した -0.1 L²²を上回った。

表 23 投与後 28 日のトラフ FEV₁ (L) (PPS, LOCF)

	本剤群 (84 例)	併用投与群 (97 例)	群間差 [95%信頼区間]
ベースライン	1.460±0.526 (81)	1.432±0.473 (96)	
投与後 28 日	1.462±0.497 (81)	1.439±0.481 (96)	-0.005 [-0.051, 0.040] ²⁾
変化量	0.001±0.172 (81)	0.007±0.164 (96)	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、ベースライン FEV₁、FEV₁ 可逆性成分（短時間作用性気管支拡張薬吸入前の FEV₁ 及び吸入後の FEV₁）、ベースラインの喫煙状況（喫煙中又は過去に喫煙）、ベースライン ICS の使用の有無、国、治験実施医療機関（国にネストされた変数効果）を説明変数とした混合効果モデル

有害事象は、本剤群 25.6% (23/90 例)、併用投与群 25.2% (26/103 例) に認められ、いずれかの群で 3%以上の発現が認められた事象は、鼻咽頭炎（本剤群 7.8%<7/90 例>、併用投与群 5.8%<6/103 例>）、慢性閉塞性肺疾患（本剤群 4.4%<4/90 例>、併用投与群 1.9%<2/103 例>）、咳嗽（本剤群 4.4%<4/90 例>、併用投与群 1.9%<2/103 例>）であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 4.4% (4/90 例)、併用投与群 5.8% (6/103 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた重篤な有害事象は、肺炎（本剤群 2.2%<2/90 例>）、気管支癌（併用投与群 1.9%<2/103 例>）であったが、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、本剤群 1.1% (1/90 例)、併用投与群 1.0% (1/103 例) に認められた。

副作用は、本剤群 6.7% (6/90 例)、併用投与群 1.9% (2/103 例) に認められた。

²¹ 40 歳以上の成人で、① GOLD ガイドラインにより中等症又は重症と診断、② 10 pack-years 以上の喫煙歴、③ 導入期開始時の気管支拡張薬投与後の FEV₁ が予測正常値の 30%以上 80%未満、かつ気管支拡張薬投与後の FEV₁/FVC が 0.7 未満、④ 導入期の臨床症状の総スコア（患者日誌データ）が 1 以上の日が 3 日間以上、を満たす COPD 患者。

²² 海外 A2204 試験におけるトラフ FEV₁ について、本剤 300/50 µg とプラセボ群との群間差 226 mL の 95%信頼区間の下限値である 192 mL の約半分を目安に 100 mL (-0.1 L) と設定された。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、国際共同試験として実施された検証的試験（A2303 試験）において、全体集団と日本人部分集団で異なる傾向が認められた背景因子が有効性評価に影響を及ぼした可能性について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

検証的試験（A2303 試験）において、全体集団と日本人部分集団で異なる傾向が認められた背景因子は、年齢（全体集団 63.9 歳、日本人部分集団 69.3 歳）、男性の割合（全体集団 75.4%、日本人部分集団 96.2%）、BMI（全体集団 25.9 kg/m²、日本人部分集団 22.7 kg/m²）、COPD の罹病期間（全体集団 6.3 年、日本人部分集団 3.7 年）、COPD 重症度が重症の患者の割合（全体集団 36.3%、日本人部分集団 22.5%）、ベースライン時に ICS を使用していた患者の割合（全体集団 57.5%、日本人部分集団 27.5%）、ベースライン時に喫煙中であった患者の割合（全体集団 39.7%、日本人部分集団 23.6%）であった。これらの因子に加え、気管支拡張薬投与後の FEV₁ の可逆性（5%以下：全体集団 18.7%、日本人部分集団 12.6%、5%超 12%以下：全体集団 18.4%、日本人部分集団 21.4%、12%超：全体集団 62.9%、日本人部分集団 65.9%）及び各前治療薬の使用の有無（ICS/LABA：全体集団 38.8%、日本人部分集団 19.8%、LABA：全体集団 12.5%、日本人部分集団 15.9%、LAMA：全体集団 31.4%、日本人部分集団 58.8%、無治療：全体集団 23.5%、日本人部分集団 21.0%等）も因子とし、それぞれ部分集団と投与群との交互作用項を含む混合効果モデルに基づく部分集団解析を行った結果は、表 24 のとおりであった。日本人部分集団では、一部の部分集団の症例数が少なかったことから、混合効果モデルによる群間比較の結果の一部が算出できなかったものの、全体集団、日本人部分集団ともに、投与群間差の最小二乗平均はプラセボ群と比較して本剤群で大きく、各単剤群との比較においても、大部分の部分集団で本剤群のほうが大きかった。なお、全体集団では、FEV₁ の可逆性が 5%以下の部分集団において、投与群間差の最小二乗平均 [95%信頼区間] が 0.07 [-0.01, 0.15] L と、他の部分集団と比較して差が小さく、可逆性の低い患者では治療反応性が低い可能性が示唆されたが、日本人部分集団と全体集団で FEV₁ 可逆性別の部分集団解析の結果は同様であった。

以上より、全体集団と日本人部分集団で各部分集団における本剤群とプラセボ群、本剤群と各単剤群の群間差の傾向はおおむね一致していたことから、全体集団と日本人部分集団で異なる傾向が認められた背景因子による有効性評価への影響は小さいと考える。

表 24 投与 26 週後におけるトラフ FEV₁ (L) の各患者背景因子別の混合効果モデル^{a)}に基づく部分集団解析結果
(A2303 試験、全体集団及び日本人部分集団)

背景因子		本剤群 vs	全体集団		日本人部分集団	
			例数 本剤群/対照群	本剤群との群間差 [95%信頼区間]	例数 本剤群/対照群	本剤群との群間差 [95%信頼区間]
年齢	65 歳未満	プラセボ群	231/92	0.20 [0.16, 0.25]	8/2	0.31 [0.07, 0.56]
		インダカテロール群	231/230	0.07 [0.03, 0.10]	8/5	-0.11 [-0.29, 0.07]
		グリコピロニウム群	231/214	0.10 [0.06, 0.14]	8/11	0.11 [-0.03, 0.26]
	65 歳以上 75 歳未満	プラセボ群	150/76	0.21 [0.15, 0.26]	16/11	0.23 [0.11, 0.35]
		インダカテロール群	150/159	0.07 [0.03, 0.12]	16/28	0.06 [-0.04, 0.16]
		グリコピロニウム群	150/152	0.07 [0.03, 0.12]	16/13	0.07 [-0.04, 0.19]
	75 歳以上	プラセボ群	61/23	0.18 [0.08, 0.27]	16/2	0.38 [0.15, 0.61]
		インダカテロール群	61/46	0.09 [0.02, 0.17]	16/6	0.21 [0.06, 0.35]
		グリコピロニウム群	61/58	0.07 [-0.00, 0.14]	16/12	0.14 [0.02, 0.26]
性別	男性	プラセボ群	343/140	0.20 [0.16, 0.24]	-	-
		インダカテロール群	343/329	0.07 [0.04, 0.10]	-	-
		グリコピロニウム群	343/323	0.08 [0.05, 0.11]	-	-
	女性	プラセボ群	99/51	0.22 [0.15, 0.29]	-	-
		インダカテロール群	99/106	0.09 [0.03, 0.14]	-	-
		グリコピロニウム群	99/101	0.10 [0.04, 0.16]	-	-
COPD 重症度	中等症	プラセボ群	288/133	0.24 [0.20, 0.28]	31/12	0.31 [0.21, 0.42]
		インダカテロール群	288/267	0.06 [0.03, 0.10]	31/29	0.08 [0.00, 0.16]
		グリコピロニウム群	288/272	0.09 [0.06, 0.13]	31/33	0.12 [0.04, 0.20]
	重症	プラセボ群	154/58	0.12 [0.06, 0.18]	9/3	0.16 [-0.05, 0.37]
		インダカテロール群	154/168	0.08 [0.04, 0.13]	9/10	0.09 [-0.05, 0.24]
		グリコピロニウム群	154/152	0.08 [0.03, 0.12]	9/3	0.03 [-0.18, 0.24]
喫煙 状況	過去に喫煙	プラセボ群	264/116	0.21 [0.16, 0.25]	29/14	0.29 [0.19, 0.39]
		インダカテロール群	264/270	0.09 [0.06, 0.12]	29/29	0.12 [0.04, 0.20]
		グリコピロニウム群	264/251	0.08 [0.05, 0.12]	29/28	0.10 [0.01, 0.18]
	喫煙中	プラセボ群	178/75	0.20 [0.14, 0.25]	11/1	0.29 [-0.04, 0.61]
		インダカテロール群	178/165	0.04 [0.00, 0.09]	11/10	-0.01 [-0.15, 0.12]
		グリコピロニウム群	178/173	0.09 [0.05, 0.13]	11/8	0.14 [-0.01, 0.29]
ベース ライン 時の ICS 使用	なし	プラセボ群	188/79	0.24 [0.19, 0.29]	29/11	0.29 [0.18, 0.40]
		インダカテロール群	188/191	0.06 [0.02, 0.10]	29/28	0.09 [0.00, 0.17]
		グリコピロニウム群	188/178	0.12 [0.08, 0.16]	29/25	0.13 [0.05, 0.22]
	あり	プラセボ群	254/112	0.18 [0.13, 0.22]	11/4	0.27 [0.09, 0.45]
		インダカテロール群	254/244	0.09 [0.05, 0.12]	11/11	0.09 [-0.05, 0.22]
		グリコピロニウム群	254/246	0.06 [0.03, 0.10]	11/11	0.04 [-0.09, 0.18]
BMI	30kg/m ² 以下	プラセボ群	362/157	0.19 [0.15, 0.23]	39/15	0.28 [0.19, 0.37]
		インダカテロール群	362/342	0.07 [0.04, 0.10]	39/37	0.09 [0.03, 0.16]
		グリコピロニウム群	362/343	0.08 [0.05, 0.11]	39/35	0.09 [0.03, 0.16]
	30kg/m ² 超	プラセボ群	80/34	0.27 [0.19, 0.35]	-	-
		インダカテロール群	80/93	0.08 [0.02, 0.14]	1/2	0.12 [-0.23, 0.47]
		グリコピロニウム群	80/81	0.11 [0.05, 0.17]	1/1	0.37 [-0.05, 0.79]
FEV ₁ 可逆性	5%以下	プラセボ群	75/34	0.07 [-0.01, 0.15]	-	-
		インダカテロール群	75/82	0.04 [-0.03, 0.10]	4/5	0.01 [-0.20, 0.22]
		グリコピロニウム群	75/83	0.05 [-0.01, 0.11]	4/8	0.14 [-0.05, 0.33]
	5%超 12%以下	プラセボ群	82/42	0.29 [0.21, 0.36]	-	-
		インダカテロール群	82/83	0.09 [0.03, 0.15]	9/9	0.08 [-0.07, 0.22]
		グリコピロニウム群	82/81	0.06 [-0.00, 0.12]	9/9	0.04 [-0.11, 0.18]
	12%超	プラセボ群	285/115	0.21 [0.17, 0.25]	-	-
		インダカテロール群	285/270	0.08 [0.04, 0.11]	27/25	0.10 [0.01, 0.18]
		グリコピロニウム群	285/260	0.10 [0.07, 0.14]	27/19	0.09 [0.00, 0.19]

次ページに続く

表 24 投与 26 週後におけるトラフ FEV₁ (L) の各患者背景因子別の混合効果モデル^{a)}に基づく部分集団解析結果
(A2303 試験、全体集団及び日本人部分集団)

背景因子	本剤群 vs	全体集団		日本人部分集団		
		例数 本剤群/対照群	本剤群との群間差 [95%信頼区間]	例数 本剤群/対照群	本剤群との群間差 [95%信頼区間]	
前治療薬	ICS/LABA	プラセボ群	184/70	0.19 [0.13, 0.25]	10/4	0.23 [0.00, 0.46]
		インダカテロール群	184/161	0.13 [0.09, 0.18]	10/6	0.12 [-0.07, 0.31]
		グリコピロニウム群	184/156	0.07 [0.02, 0.11]	10/7	-0.06 [-0.26, 0.15]
	LABA	プラセボ群	49/17	0.25 [0.13, 0.36]	7/3	0.26 [-0.00, 0.52]
		インダカテロール群	49/63	0.06 [-0.02, 0.14]	7/4	0.36 [0.12, 0.60]
		グリコピロニウム群	49/56	0.07 [-0.01, 0.15]	7/4	0.10 [-0.12, 0.32]
	LAMA	プラセボ群	138/55	0.22 [0.17, 0.28]	19/7	0.36 [0.23, 0.48]
		インダカテロール群	138/139	0.09 [0.05, 0.13]	19/26	0.11 [0.03, 0.20]
		グリコピロニウム群	138/138	0.10 [0.05, 0.14]	19/25	0.14 [0.05, 0.22]
	無治療	プラセボ群	112/53	0.17 [0.10, 0.24]	10/3	0.19 [-0.11, 0.48]
		インダカテロール群	112/107	0.03 [-0.02, 0.09]	10/9	-0.13 [-0.34, 0.08]
		グリコピロニウム群	112/114	0.06 [0.01, 0.12]	10/6	0.04 [-0.21, 0.29]

- : 因子別の被験者数が少なく、推定不能

a) 前治療薬以外の部分集団解析：投与群、ベースライン FEV₁、可逆性検査（投与開始前 14 日）における 2 種類の短時間作用性気管支拡張薬吸入前の FEV₁ 及び吸入後 60 分の FEV₁、ベースラインの喫煙状況（喫煙中又は過去に喫煙）、ベースライン ICS の使用の有無、地域及び地域の子入れ子となる治験実施医療機関（変量効果）、各部分集団の因子及び各部分集団の因子と投与群との交互作用項を説明変数とした混合効果モデル

b) 前治療薬の部分集団解析：投与群、ベースライン FEV₁、可逆性検査（投与開始前 14 日）における 2 種類の短時間作用性気管支拡張薬吸入前の FEV₁ 及び吸入後 60 分の FEV₁、ベースラインの喫煙状況（喫煙中又は過去に喫煙）、ベースライン ICS の使用の有無、地域及び地域の子入れ子となる治験実施医療機関（変量効果）を説明変数とした、前治療薬別の混合効果モデル

機構は、本剤の有効性について、以下のように考える。

本剤の配合成分であるインダカテロール及びグリコピロニウム各単剤の日本人 COPD 患者における有効性は国際共同試験の成績に基づき評価されており、各単剤の有効性及び安全性プロファイルに大きな人種差は認められていないこと、両剤の併用による薬物動態学的相互作用は認められておらず、本剤投与時の日本人におけるインダカテロール及びグリコピロニウムの血漿中暴露量はいずれも外国人に比べて高かったものの、各単剤で認められた差異と大きな違いはなかったこと（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<資料の概略>」の項参照）から、国際共同試験（A2303 試験）成績に基づき、日本人 COPD 患者における本剤の有効性を評価することは可能であると判断した。

また、主要評価項目がトラフ FEV₁ と設定された A2303 試験成績（<資料の概略>の項参照）について、インダカテロール及びグリコピロニウム各単剤に対する本剤の優越性が示されており、本剤群及び各単剤群とプラセボ群との群間差及び本剤群と各単剤群との群間差について、全体集団と日本人部分集団でほぼ同様であったこと、さらに、全体集団と日本人部分集団で差異が認められた患者背景因子別の部分集団解析結果についても確認した結果、各部分集団における傾向は全体集団の主要解析結果とおおむね同様であったことから、本剤の日本人 COPD 患者における有効性は示されたと判断した。

(2) 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、国際共同 A2303 試験、及び海外 A2307 試験の投与 6 ヶ月時点のカットオフデータを用いた Core 6 ヶ月併合集団（総被験者数 1044 例）、海外 A2307 試験を用いた Core 12 ヶ月併合集団（総被験者数 338 例）、並びに国際共同 A2303 試験、海外 A2313 試験、海外 A2307 試験及び国内 A1301 試験の投与 6 ヶ月時点のカットオフデータを用いた Major 6 ヶ月併合集団（総被験者数 3153 例）、増悪評価集団（海外 A2304 試験）等に基づき、以下のように説明している。

Major 6 ヶ月併合集団において、単剤及び類薬を含むいずれかの群で発現率が 3%以上認められた有害

事象は、表 25 のとおりであった。発現率が最も高かった有害事象はいずれの群も慢性閉塞性肺疾患であり、発現率はプラセボ群と比較して、いずれの群も同程度であった。次いで本剤群で発現率が高かった有害事象は、鼻咽頭炎、咳嗽、上気道感染及び頭痛であった。単剤群との比較では、インダカテロール群より本剤群で発現率が高かった有害事象は鼻咽頭炎であり、グリコピロニウム群より本剤群で発現率が高い有害事象は認められず、単剤と比較して明らかに発現率が高い有害事象は認められなかった。本剤群の咳嗽の発現率は、インダカテロール群より低く、グリコピロニウム群と同程度であった。また、チオトロピウム群との比較では、本剤群で発現率が高かった有害事象は認められず、フルチカゾン/サルメテロール群との比較で、本剤群で発現率が高かった有害事象は、咳嗽、上気道感染、ウイルス性上気道感染、細菌性上気道感染、背部痛及び下気道感染であった。

重篤な有害事象は、本剤群 5.5% (59/1076 例)、インダカテロール群 5.5% (26/476 例)、グリコピロニウム群 6.1% (29/473 例)、チオトロピウム群 3.9% (20/519 例)、フルチカゾン/サルメテロール群 5.3% (14/264 例)、プラセボ群 5.5% (19/345 例) に認められた。最も多く認められた事象は、慢性閉塞性肺疾患 (本剤群 1.6% <17/1076 例>、インダカテロール群 3.2% <15/476 例>、グリコピロニウム群 1.9% <9/473 例>、チオトロピウム群 1.3% <7/519 例>、フルチカゾン/サルメテロール群 1.1% <3/264 例>、プラセボ群 2.6% <9/345 例>) であり、その他に多く認められた事象 (0.5%以上) は、肺炎 (本剤群 0.4% <4/1076 例>、インダカテロール群 0.4% <2/476 例>、グリコピロニウム群 0.6% <3/473 例>、チオトロピウム群 0.6% <3/519 例>、フルチカゾン/サルメテロール群 0.8% <2/264 例>、プラセボ群 0.9% <3/345 例>)、気管支炎 (本剤群 0.1% <1/1076 例>、インダカテロール群 0.4% <2/476 例>、グリコピロニウム群 0.6% <3/473 例>、チオトロピウム群 0.2% <1/519 例>、フルチカゾン/サルメテロール群 0.4% <1/264 例>)、心不全 (インダカテロール群 0.6% <3/476 例>) 及び肝の悪性新生物 (プラセボ 0.6% <2/345 例>) であった。

中止に至った有害事象は、本剤群 3.4% (37/1076 例)、インダカテロール群 5.0% (24/476 例)、グリコピロニウム群 3.0% (14/473 例)、チオトロピウム群 1.9% (10/519 例)、フルチカゾン/サルメテロール群 10.2% (27/264 例)、プラセボ群 4.6% (16/345 例) に認められた。最も多く認められた事象は、慢性閉塞性肺疾患 (本剤群 1.6% <17/1076 例>、インダカテロール群 1.5% <7/476 例>、グリコピロニウム群 0.6% <3/473 例>、チオトロピウム群 1.3% <7/519 例>、フルチカゾン/サルメテロール群 7.6% <20/264 例>、プラセボ群 1.4% <5/345 例>) であった。

表 25 いずれかの群で3%以上認められた有害事象 (Major 6 ヶ月併合集団)

事象名	本剤群 (1076 例)	インダカテロー ル群 (476 例)	グリコピロニウ ム群 (473 例)	チオトロピウム 群 (519 例)	フルチカゾン/サ ルメテロール群 (264 例)	プラセボ群 (345 例)
合計	593 (55.1)	291 (61.1)	290 (61.3)	295 (56.8)	159 (60.2)	190 (55.1)
慢性閉塞性肺疾患	248 (23.0)	153 (32.1)	150 (31.7)	143 (27.6)	62 (23.5)	112 (32.5)
鼻咽頭炎	91 (8.5)	35 (7.4)	46 (9.7)	47 (9.1)	29 (11.0)	23 (6.7)
咳嗽	43 (4.0)	38 (8.0)	18 (3.8)	22 (4.2)	5 (1.9)	9 (2.6)
上気道感染	40 (3.7)	32 (6.7)	20 (4.2)	28 (5.4)	3 (1.1)	18 (5.2)
頭痛	30 (2.8)	13 (2.7)	10 (2.1)	12 (2.3)	10 (3.8)	5 (1.4)
ウイルス性上気道感染	27 (2.5)	11 (2.3)	13 (2.7)	12 (2.3)	3 (1.1)	19 (5.5)
細菌性上気道感染	26 (2.4)	13 (2.7)	15 (3.2)	22 (4.2)	2 (0.8)	18 (5.2)
背部痛	23 (2.1)	11 (2.3)	17 (3.6)	8 (1.5)	3 (1.1)	5 (1.4)
下気道感染	21 (2.0)	15 (3.2)	7 (1.5)	12 (2.3)	2 (0.8)	8 (2.3)
筋痙縮	7 (0.7)	6 (1.3)	3 (0.6)	3 (0.6)	10 (3.8)	0

例数 (%)

また、全試験の併合集団²³における死亡例は 84 例に認められ、本剤群 1.2% (29/2321 例)、インダカテロール群 0.3% (2/791 例)、グリコピロニウム群 1.7% (23/1334 例)、チオトロピウム群 2.1% (28/1339 例)、フルチカゾン/サルメテロール群 0.4% (1/264 例)、プラセボ群 0.2% (1/663 例) に認められた。ほとんどの死亡例は重症及び最重症の COPD 患者を対象とした長期投与試験である A2304 試験で認められており (70 例)、死亡率は、本剤群 (3.2% <23/729 例>)、グリコピロニウム群 (3.0% <22/740 例>)、チオトロピウム群 (3.4% <25/737 例>) であった。いずれの群も死因として「心血管系」及び「呼吸器系」が多かったものの、投与群間で差は認められなかった。

①心血管系・脳血管系 (CCV) イベントについて

申請者は、各安全性評価集団に基づき、本剤の心血管系・脳血管系 (cardio- and cerebrovascular, CCV) イベントについて、以下のように説明している。

Core 12 ヶ月併合集団における本剤の CCV イベントの発現率は、本剤群 5.3% (12/225 例)、プラセボ群 2.7% (3/113 例) であった。重篤な CCV イベントの発現率は、2.2% (5/225 例)、プラセボ群 0% であり、本剤群で認められた事象は、うっ血性心不全/洞性頻脈、うっ血性心不全/冠動脈疾患、心筋虚血、上室性頻脈、一過性脳虚血発作各 1 例であった。

Major 6 ヶ月併合集団における CCV イベントの発現率は、本剤群 1.8% (19/1076 例)、インダカテロール群 2.5% (12/476 例)、グリコピロニウム群 3.0% (14/473 例)、チオトロピウム群 1.7% (9/519 例)、フルチカゾン/サルメテロール群 2.3% (6/264 例)、プラセボ群 2.6% (9/345 例) であった。重篤な CCV イベントの発現率は、本剤群 0.6% (6/1076 例)、インダカテロール群 0.8% (4/476 例)、グリコピロニウム群 1.3% (6/473 例)、チオトロピウム群 0.6% (3/519 例)、フルチカゾン/サルメテロール群 1.1% (3/264 例)、プラセボ群 0.3% (1/345 例) であり、本剤群で認められた事象は、狭心症/心房細動/冠動脈狭窄、急性心筋梗塞、血栓性脳梗塞、心筋虚血、頸動脈狭窄、一過性脳虚血発作各 1 例であった。

増悪評価集団 (A2304 試験) における CCV イベントの発現率は、本剤群 6.0% (44/729 例)、グリコピロニウム群 6.8% (50/740 例)、チオトロピウム群 6.8% (50/737 例) であった。重篤な CCV イベントの発現率は、本剤群 3.2% (23/729 例)、グリコピロニウム群 3.2% (24/740 例)、チオトロピウム群 3.4% (25/737 例) であり、本剤群で最も発現率が高かった事象は、心房細動 (本剤群 6 例、グリコピロニウム群 3 例、チオトロピウム群 4 例) であった。

さらに、国内 A1301 試験における重篤な CCV イベントの発現率は、本剤群 2.5% (3/119 例)、チオトロピウム群 0% (0/39 例) であり、本剤群で認められた事象は、血栓性脳梗塞、脳梗塞、くも膜下出血各 1 例であった。

また、各安全性評価集団における重篤な CCV イベントのうち、判定委員会により主要な心血管系イベント (major adverse cardiovascular events, MACE) と判定された事象の割合は表 26 のとおりであった。

²³ A2303 試験、A2307 試験、A2313 試験、A2304 試験、A1301 試験、A2305 試験、A1101 試験、A2101 試験、A2103 試験、A2106 試験、A2105 試験、A2203 試験、A2204 試験の 13 試験。

表 26 判定委員会により判定された MACE に関連する有害事象

	Core 6 ヶ月併合集団		Core 12 ヶ月併合集団		Major 6 ヶ月併合集団						増悪評価集団			国内 A1301 試験	
	本剤群 (699 例)	プラセボ群 (345 例)	本剤群 (225 例)	プラセボ群 (113 例)	本剤群 (1076 例)	インダカテロール群 (476 例)	グリコピロニウム群 (473 例)	チオトロピウム群 (519 例)	フルチカゾン/サルメテロール群 (264 例)	プラセボ (345 例)	本剤群 (729 例)	グリコピロニウム群 (740 例)	チオトロピウム群 (737 例)	本剤群 (119 例)	チオトロピウム群 (39 例)
重篤な CCV イベント	2 (0.3)	1 (0.3)	5 (2.2)	0	6 (0.6)	6 (1.3)	7 (1.5)	4 (0.8)	3 (1.1)	1 (0.3)	27 (3.7)	25 (3.4)	26 (3.5)	3 (2.5)	0
MACE (合計)	1 (0.1)	0	2 (0.9)	0	3 (0.3)	2 (0.4)	3 (0.6)	3 (0.6)	1 (0.4)	0	10 (1.4)	15 (2.0)	8 (1.1)	3 (2.5)	0
非致死性の虚血性発作	1 (0.1)	0	1 (0.4)	0	2 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.4)	1 (0.4)	0	4 (0.5)	4 (0.5)	2 (0.3)	0	0
冠動脈再建	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	2 (0.4)	0	0	2 (0.3)	4 (0.5)	2 (0.3)	0	0
非致死性の心筋梗塞	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	4 (0.5)	6 (0.8)	2 (0.3)	0	0
非致死性の脳卒中	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.5)	0
入院を要する心不全	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.4)	0	2 (0.3)	3 (0.4)	3 (0.4)	0	0
Non-MACE	1 (0.1)	1 (0.3)	4 (1.8)	0	4 (0.4)	4 (0.8)	6 (1.3)	3 (0.6)	3 (1.1)	1 (0.3)	19 (2.6)	14 (1.9)	20 (2.7)	0	0

例数 (%)

機構は、Core 12 ヶ月併合集団において CCV イベントの発現率がプラセボ群と比較して本剤群で高く (本剤群 5.3%、プラセボ群 2.7%)、重篤な CCV イベントが本剤群のみで認められ、プラセボ群で認められていないこと、国内 A1301 試験においても、重篤な CCV イベントが本剤群のみで認められ、チオトロピウム群で認められていないこと、さらに増悪評価集団 (A2304 試験) において CCV イベントの「その他の虚血性心疾患 (standardised MedDRA queries、SMQ)」の重篤な有害事象について暴露期間で調整した発現件数はチオトロピウム群 (2 件/100 人年) と比較して本剤群 (10 件/100 人年) で高い傾向 (相対リスク [95%信頼区間]: 4.9 [1.07, ∞]) が認められていることを踏まえ、各配合単剤と比較し本剤の長期投与により重篤な CCV イベントの発現リスクが上昇する可能性は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。

Core 12 ヶ月併合集団において、本剤群のみで重篤な CCV イベントが認められたが、CCV リスク因子²⁴を有する被験者の割合がプラセボ群と比較し本剤群で高かったこと (心血管系疾患の既往歴: 本剤群 12.4% <28/225 例>、プラセボ群 9.7% <11/113 例>、2 型糖尿病: 本剤群 12.4% <28/225 例>、プラセボ群 8.0% <9/113 例>等)、また、CCV イベントの併発が多くなるとされる COPD 重症例 (JRS ガイドライン) の割合も本剤群で高かったこと (本剤群 31.1%、プラセボ群 18.6%) から、患者背景の群間の偏りが一因と考えられた。また、本剤群で認められた重篤な CCV イベントは 5 例 7 件 (うっ血性心不全/洞性頻脈、うっ血性心不全/冠動脈疾患、心筋虚血、上室性頻脈、一過性脳虚血発作各 1 例) であり、うちうっ血性心不全 1 件及び一過性脳虚血発作 1 件は MACE と判定されたが、5 例とも治験薬との因果関係は否定されており、CCV 関連疾患又は CCV イベント発現のリスク因子の既往・合併、又は COPD 重症度が重症の被験者であったことから、本剤の CCV イベント発現のリスクを示唆するものではないと考える。

²⁴ 年齢 65 歳以上、BMI 30kg/m² 超、喫煙中、ベースライン時の高血圧、高脂血症、糖尿病及び CCV 疾患。

国内 A1301 試験においても本剤群のみで重篤な CCV イベントが認められたが、CCV イベント発現のリスク因子の無い被験者の割合がチオトロピウム群と比較して本剤群で低く（本剤群 5.0%<6/119 例>、チオトロピウム群 15.4%<6/39 例>）、ベースラインでの COPD 重症度が重症の被験者の割合が本剤群で高かった（本剤 40.3%<48/119 例>、チオトロピウム群 25.6%<10/39 例>）ことから、患者背景の群間の偏りが一因と考えられ、また、割り付けられた被験者数及び非盲検下における検討であったことも影響を及ぼした可能性が考えられる。また、本剤群で CCV 又は CCV に関連する重篤な有害事象が認められた 4 例（血栓性脳梗塞、脳梗塞、くも膜下出血及び不整脈原性右室異形成症各 1 例）は、いずれも COPD 重症例であり、CCV イベント発現のリスク因子又は CCV 関連疾患の既往歴・合併症を有していたこと、不整脈原性右室異形成症の 1 例を除いて治験薬との因果関係は否定されており、不整脈原性右室異形成症の症例についても治験薬との直接的な関連性を強く示唆するものではないと考えられたことから、本剤の CCV イベント発現のリスクを示唆するものではないと考える。

また、増悪評価集団（A2304 試験）において、重篤な CCV イベントの有害事象発現率は各投与群で同程度であった（本剤群 3.2%、グリコピロニウム群 3.2%、チオトロピウム群 3.4%）ものの、SMQ 別で「その他の虚血性心疾患」に分類される CCV イベントの重篤な有害事象の暴露期間で調整した発現件数は、本剤群 10 件/100 人年、チオトロピウム群 2 件/100 人年、相対リスク比（本剤/チオトロピウム [95%信頼区間]）は 4.895 [1.07, ∞] であり、本剤群で高い傾向が認められた。より包括的な評価として「心筋梗塞」と「その他の虚血性心疾患」を併合した虚血性疾患で検討した場合には、その重篤な有害事象の発現件数は、本剤群 15 件/100 人年、グリコピロニウム群 18 件/100 人年、チオトロピウム群 8 件/100 人年であり、相対リスク比 [95%信頼区間] は本剤/グリコピロニウムで 0.81 [0.41, 1.61]、本剤/チオトロピウムで 1.84 [0.78, 4.33] であり、チオトロピウムとの相対リスク比の 95%信頼区間の下限値は 1 を超えなかった。

以上より、国内外臨床試験において、各配合単剤と比較し本剤の長期投与により重篤な CCV イベント発現のリスクが上昇する可能性は示唆されていないと考える。ただし、増悪評価集団において虚血性心疾患の有害事象及び重篤な有害事象の発現に投与群間差は認められなかったものの、「その他の虚血性心疾患（SMQ）」に分類される重篤な有害事象の暴露期間で調整した発現件数はチオトロピウム群に比べ本剤群で多かったこと、インダカテロール 150 µg 単剤においても、「その他の虚血性心疾患（SMQ）」の有害事象の発現件数はプラセボ群と比較し本剤群で多かったこと（「オンブレス吸入用カプセル 150 µg」申請資料参照）から、「虚血性心疾患」を重要な特定されたリスクと判断している。また、インダカテロールの β 受容体刺激作用により脈拍上昇、血圧上昇等の心血管系症状を引き起こす可能性が考えられること、グリコピロニウム単剤で心房細動及び心房粗動の再発の発現例が認められていることを踏まえ、心房細動、心筋梗塞、不整脈（頻脈性不整脈及び徐脈性不整脈）、心不全及び脳血管イベントを重要な潜在的リスクと判断し、CCV イベントについて製造販売後も継続的に情報収集し、添付文書においても各単剤と同様に注意喚起する。

機構は、一部の臨床試験において本剤群とプラセボ群又は本剤群とチオトロピウム群との間で重篤な CCV イベントの発現率の差異が認められたことについて、例数が少なく明確に結論することは困難であるものの、CCV イベント発現のリスク因子を有する被験者の割合に群間で偏りが認められたこと、重篤な CCV イベントの発現例の多くは既往等のリスク因子を有していたこと、その発現率はプラセボ群を大きく上回らず、Major 6 ヶ月併合集団及び増悪評価集団においてチオトロピウム群及び各単剤群とほぼ同

程度であったことも踏まえれば、本剤投与による重篤な CCV イベントの発現リスクについて各単剤及び類薬との大きな相違は示唆されていないと考えられ、臨床上許容可能と考える。しかしながら、本剤の長期投与例数は限られていること、また、インダカテロールは β 受容体刺激作用による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)、増悪評価集団 (A2304 試験) において CCV イベントの「その他の虚血性心疾患 (SMQ)」の重篤な有害事象について暴露期間で調整した発現件数はチオトロピウム群と比較して本剤群で高い傾向が認められ、インダカテロール単剤においても同様の傾向が認められていること、非臨床試験ではインダカテロールとグリコピロニウムの併用により心血管系に対する相加的な作用が示されていることから、本剤投与時の CCV イベントの発現状況については、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、CCV 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。

②年齢、体重による影響について

機構は、本剤投与時の CCV イベント、 β_2 刺激作用及び抗コリン作用に関連した有害事象の発現状況について、年齢別、特に高齢者において異なる傾向が認められないか、類薬との比較も踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、Major 6 ヶ月併合集団の安全性成績に基づき、以下のように説明した。

Major 6 ヶ月併合集団における各年齢別の CCV イベント、 β_2 刺激作用又は抗コリン作用に関連する可能性がある事象 (糖尿病及び高血糖、緑内障及び高眼圧症、尿閉及び膀胱閉塞、口内乾燥、便秘、振戦・筋痙縮及び筋骨格痛、高血圧、低血圧及び末梢血管拡張、失神、低カリウム血症) の本剤群及び対照群における発現率は表 27 のとおりであった。本剤群における全有害事象の発現率は、75 歳以上の部分集団で高くなる傾向が認められたものの、他の投与群と比較し大きな差異は認められず、個々の事象において年齢が高くなるに伴い発現率が上昇する傾向は認められなかったことから、本剤の高齢者における安全性に特段の懸念は示唆されていないと考える。

表 27 CCV イベント、 β_2 刺激作用又は抗コリン作用に関連した有害事象の年齢別発現状況 (Major 6 ヶ月併合集団)

	年齢区分	本剤群 (1076 例)	インダカテロ ール群 (476 例)	グリコピロニ ウム群 (473 例)	チオトロピウ ム群 (519 例)	フルチカゾン /サルメテロ ール群 (264 例)	プラセボ群 (345 例)
有害事象	65 歳未満	293/546 (53.7)	148/249 (59.4)	141/233 (60.5)	148/272 (54.4)	81/150 (54.0)	90/174 (51.7)
	65 歳以上 75 歳未満	217/397 (54.7)	103/173 (59.5)	108/173 (62.4)	106/176 (60.2)	64/95 (67.4)	81/135 (60.0)
	75 歳以上	83/133 (62.4)	40/54 (74.1)	41/67 (61.2)	41/71 (57.7)	14/19 (73.7)	19/36 (52.8)
CCV イベント	65 歳未満	11/546 (2.0)	3/249 (1.2)	3/233 (1.3)	5/272 (1.8)	3/150 (2.0)	4/174 (2.3)
	65 歳以上 75 歳未満	5/397 (1.3)	6/173 (3.5)	6/173 (3.5)	2/176 (1.1)	2/95 (2.1)	4/135 (3.0)
	75 歳以上	3/133 (2.3)	3/54 (5.6)	5/67 (7.5)	2/71 (2.8)	1/19 (5.3)	1/36 (2.8)
糖尿病及び高血糖	65 歳未満	4/546 (0.7)	2/249 (0.8)	1/233 (0.4)	0/272 (0)	0/150 (0)	3/174 (1.7)
	65 歳以上 75 歳未満	0/397 (0)	1/173 (0.6)	2/173 (1.2)	0/176 (0)	1/95 (1.1)	1/135 (0.7)
	75 歳以上	1/133 (0.8)	0/54 (0)	1/67 (1.5)	1/71 (1.4)	0/19 (0)	1/36 (2.8)
緑内障及び高眼圧症	65 歳未満	0/546 (0)	0/249 (0)	0/233 (0)	0/272 (0)	0/150 (0)	0/174 (0)
	65 歳以上 75 歳未満	2/397 (0.5)	0/173 (0)	0/173 (0)	0/176 (0)	0/95 (0)	0/135 (0)
	75 歳以上	0/133 (0)	0/54 (0)	0/67 (0)	0/71 (0)	0/19 (0)	0/36 (0)
尿閉及び膀胱閉塞	65 歳未満	1/546 (0.2)	0/249 (0)	0/233 (0)	0/272 (0)	0/150 (0)	0/174 (0)
	65 歳以上 75 歳未満	4/397 (1.0)	1/173 (0.6)	1/173 (0.6)	2/176 (1.1)	0/95 (0)	0/135 (0)
	75 歳以上	2/133 (1.5)	0/54 (0)	1/67 (1.5)	2/71 (2.8)	0/19 (0)	0/36 (0)
口内乾燥	65 歳未満	4/546 (0.7)	1/249 (0.4)	4/233 (1.7)	1/272 (0.4)	0/150 (0)	1/174 (0.6)
	65 歳以上 75 歳未満	4/397 (1.0)	1/173 (0.6)	1/173 (0.6)	6/176 (3.4)	1/95 (1.1)	0/135 (0)
	75 歳以上	0/133 (0)	0/54 (0)	1/67 (1.5)	1/71 (1.4)	0/19 (0)	0/36 (0)
便秘	65 歳未満	2/546 (0.4)	2/249 (0.8)	2/233 (0.9)	2/272 (0.7)	0/150 (0)	1/174 (0.6)
	65 歳以上 75 歳未満	4/397 (1.0)	3/173 (1.7)	1/173 (0.6)	2/176 (1.1)	0/95 (0)	1/135 (0.7)
	75 歳以上	1/133 (0.8)	3/54 (5.6)	4/67 (6.0)	1/71 (1.4)	0/19 (0)	1/36 (2.8)
振戦	65 歳未満	0/546 (0)	1/249 (0.4)	0/233 (0)	0/272 (0)	1/150 (0.7)	0/174 (0)
	65 歳以上 75 歳未満	0/397 (0)	0/173 (0)	0/173 (0)	0/176 (0)	0/95 (0)	0/135 (0)
	75 歳以上	0/133 (0)	0/54 (0)	0/67 (0)	0/71 (0)	0/19 (0)	0/36 (0)
筋痙縮	65 歳未満	4/546 (0.7)	2/249 (0.8)	3/233 (1.3)	2/272 (0.7)	8/150 (5.3)	0/174 (0)
	65 歳以上 75 歳未満	3/397 (0.8)	3/173 (1.7)	0/173 (0)	2/176 (1.1)	1/95 (1.1)	0/135 (0)
	75 歳以上	0/133 (0)	1/54 (1.9)	0/67 (0)	0/71 (0)	1/19 (5.3)	0/36 (0)
筋骨格痛	65 歳未満	6/546 (1.1)	4/249 (1.6)	0/233 (0)	1/272 (0.4)	1/150 (0.7)	1/174 (0.6)
	65 歳以上 75 歳未満	4/397 (1.0)	0/173 (0)	0/173 (0)	2/176 (1.1)	2/95 (2.1)	0/135 (0)
	75 歳以上	0/133 (0)	0/54 (0)	0/67 (0)	0/71 (0)	0/19 (0)	0/36 (0)
高血圧	65 歳未満	16/546 (2.9)	4/249 (1.6)	5/233 (2.1)	7/272 (2.6)	3/150 (2.0)	2/174 (1.1)
	65 歳以上 75 歳未満	4/397 (1.0)	5/173 (2.9)	3/173 (1.7)	3/176 (1.7)	2/95 (2.1)	6/135 (4.4)
	75 歳以上	3/133 (2.3)	0/54 (0)	1/67 (1.5)	2/71 (2.8)	0/19 (0)	1/36 (2.8)
低血圧及び末梢血管拡張	65 歳未満	0/546 (0)	1/249 (0.4)	0/233 (0)	0/272 (0)	1/150 (0.7)	0/174 (0)
	65 歳以上 75 歳未満	1/397 (0.3)	2/173 (1.2)	1/173 (0.6)	0/176 (0)	0/95 (0)	0/135 (0)
	75 歳以上	0/133 (0)	1/54 (1.9)	0/67 (0)	0/71 (0)	0/19 (0)	0/36 (0)
失神	65 歳未満	1/546 (0.2)	0/249 (0)	0/233 (0)	0/272 (0)	1/150 (0.7)	0/174 (0)
	65 歳以上 75 歳未満	1/397 (0.3)	0/173 (0)	2/173 (1.2)	0/176 (0)	0/95 (0)	0/135 (0)
	75 歳以上	0/133 (0)	0/54 (0)	0/67 (0)	0/71 (0)	0/19 (0)	0/36 (0)
低カリウム血症	65 歳未満	0/546 (0)	0/249 (0)	0/233 (0)	0/272 (0)	0/150 (0)	0/174 (0)
	65 歳以上 75 歳未満	1/397 (0.3)	1/173 (0.6)	1/173 (0.6)	0/176 (0)	0/95 (0)	3/135 (2.2)
	75 歳以上	0/133 (0)	0/54 (0)	1/67 (1.5)	1/71 (1.4)	0/19 (0)	0/36 (0)

例数 (%)

機構は、Major 6 ヶ月併合集団における CCV イベント、 β_2 刺激作用及び抗コリン作用に関連した有害事象の発現状況について、体重別の部分集団解析も提示し、特に低体重患者において異なる傾向が認められ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。

Major 6 ヶ月併合集団における体重別の CCV イベント、 β_2 刺激作用又は抗コリン作用に関連する可能性がある事象の発現率は表 28 のとおりであり、低体重の被験者数は少ないものの、低体重 (50 kg 未満) の被験者で本剤群における全有害事象発現率が高くなる傾向が認められた。しかしながら、個々の事象において低体重の部分集団で発現率が特に高くなる有害事象は確認されなかったことから、低体重患者

において安全性上、特段懸念するものは示唆されていないと考える。

表 28 重篤な有害事象、中止に至った有害事象、CCV イベント、 β_2 刺激作用又は抗コリン作用に関連した有害事象の体重別発現状況 (Major 6 ヶ月併合集団)

	体重区分	本剤群 (1076 例)	インダカテロ ール群 (476 例)	グリコピロニ ウム群 (473 例)	チオトロピウ ム群 (519 例)	フルチカゾ ン/サルメテ ロール群 (264 例)	プラセボ群 (345 例)
有害事象	50 kg 未満	48/65 (73.8)	16/29 (55.2)	21/31 (67.7)	31/51 (60.8)	6/9 (66.7)	14/25 (56.0)
	50 kg 以上 75 kg 未満	312/568 (54.9)	145/246 (58.9)	159/257 (61.9)	146/251 (58.2)	61/109 (56.0)	96/171 (56.1)
	75 kg 以上	233/443 (52.6)	130/201 (64.7)	110/185 (59.5)	118/216 (54.6)	92/146 (63.0)	80/149 (53.7)
重篤な有 害事象	50 kg 未満	2/65 (3.1)	4/29 (13.8)	1/31 (3.2)	0/51 (0)	1/9 (11.1)	0/25(0)
	50 kg 以上 75 kg 未満	31/568 (5.5)	11/246 (4.5)	19/257 (7.4)	10/251 (4.0)	2/109 (1.8)	11/171 (6.4)
	75 kg 以上	26/443 (5.9)	11/201 (5.5)	9/185 (4.9)	10/216 (4.6)	11/146 (7.5)	8/149 (5.4)
中止に至 った有害 事象	50 kg 未満	1/65 (1.5)	3/29 (10.3)	0/31 (0)	0/51 (0)	1/9 (11.1)	2/25 (8.0)
	50 kg 以上 75 kg 未満	20/568 (3.5)	10/246 (4.1)	9/257 (3.5)	6/251 (2.4)	11/109 (10.1)	8/171 (4.7)
	75 kg 以上	16/443 (3.6)	11/201 (5.5)	5/185 (2.7)	4/216 (1.9)	15/146 (10.3)	6/149 (4.0)
CCV イベ ント	50 kg 未満	1/65 (1.5)	0/29 (0)	2/31 (6.5)	0/51 (0)	0/9 (0)	0/25 (0)
	50 kg 以上 75 kg 未満	11/568 (1.9)	8/246 (3.3)	7/257 (2.7)	4/251 (1.6)	2/109 (1.8)	5/171 (2.9)
	75 kg 以上	7/443 (1.6)	4/201 (2.0)	5/185 (2.7)	5/216 (2.3)	4/146 (2.7)	4/149 (2.7)
糖尿病及 び高血糖	50 kg 未満	1/65 (1.5)	0/29 (0)	0/31 (0)	0/51 (0)	0/9 (0)	1/25 (4.0)
	50 kg 以上 75 kg 未満	2/568 (0.4)	0/246 (0)	2/257 (0.8)	0/251 (0)	0/109 (0)	1/171 (0.6)
	75 kg 以上	2/443 (0.5)	3/201 (1.5)	2/185 (1.1)	1/216 (0.5)	1/146 (0.7)	3/149 (2.0)
緑内障及 び高眼圧 症	50 kg 未満	0/65 (0)	0/29 (0)	0/31 (0)	0/51 (0)	0/9 (0)	0/25 (0)
	50 kg 以上 75 kg 未満	1/568 (0.2)	0/246 (0)	0/257 (0)	0/251 (0)	0/109 (0)	0/171 (0)
	75 kg 以上	1/443 (0.2)	0/201 (0)	0/185 (0)	0/216 (0)	0/146 (0)	0/149 (0)
尿閉及び 膀胱閉塞	50 kg 未満	0/65 (0)	0/29 (0)	0/31 (0)	1/51 (2.0)	0/9 (0)	0/25 (0)
	50 kg 以上 75 kg 未満	4/568 (0.7)	0/246 (0)	1/257 (0.4)	1/251 (0.4)	0/109 (0)	0/171 (0)
	75 kg 以上	3/443 (0.7)	1/201 (0.5)	1/185 (0.5)	2/216 (0.9)	0/146 (0)	0/149 (0)
口内乾燥	50 kg 未満	1/65 (1.5)	0/29 (0)	0/31 (0)	2/51 (3.9)	0/9 (0)	1/25 (4.0)
	50 kg 以上 75 kg 未満	4/568 (0.7)	1/246 (0.4)	2/257 (0.8)	5/251 (2.0)	1/109 (0.9)	0/171 (0)
	75 kg 以上	3/443 (0.7)	1/201 (0.5)	4/185 (2.2)	1/216 (0.5)	0/146 (0)	0/149 (0)
便秘	50 kg 未満	1/65 (1.5)	0/29 (0)	0/31 (0)	2/51 (3.9)	0/9 (0)	2/25 (8.0)
	50 kg 以上 75 kg 未満	3/568 (0.5)	6/246 (2.4)	5/257 (1.9)	2/251 (0.8)	0/109 (0)	1/171 (0.6)
	75 kg 以上	3/443 (0.7)	2/201 (1.0)	2/185 (1.1)	1/216 (0.5)	0/146 (0)	0/149 (0)
振戦	50 kg 未満	0/65 (0)	0/29 (0)	0/31 (0)	0/51 (0)	0/9 (0)	0/25 (0)
	50 kg 以上 75 kg 未満	0/568 (0)	0/246 (0)	0/257 (0)	0/251 (0)	1/109 (0.9)	0/171 (0)
	75 kg 以上	0/443 (0)	1/201 (0.5)	0/185 (0)	0/216 (0)	0/146 (0)	0/149 (0)
筋痙縮	50 kg 未満	0/65 (0)	0/29 (0)	0/31 (0)	1/51 (2.0)	2/9 (22.2)	0/25 (0)
	50 kg 以上 75 kg 未満	3/568 (0.5)	4/246 (1.6)	2/257 (0.8)	1/251 (0.4)	3/109 (2.8)	0/171 (0)
	75 kg 以上	4/443 (0.9)	2/201 (1.0)	1/185 (0.5)	2/216 (0.9)	5/146 (3.4)	0/149 (0)
筋骨格痛	50 kg 未満	2/65 (3.1)	1/29 (3.4)	0/31 (0)	2/51 (3.9)	0/9 (0)	0/25 (0)
	50 kg 以上 75 kg 未満	5/568 (0.9)	1/246 (0.4)	0/257 (0)	1/251 (0.4)	0/109 (0)	0/171 (0)
	75 kg 以上	3/443 (0.7)	2/201 (1.0)	0/185 (0)	0/216 (0)	3/146 (2.1)	1/149 (0.7)
高血圧	50 kg 未満	3/65 (4.6)	0/29 (0)	1/31 (3.2)	1/51 (2.0)	0/9 (0)	0/25 (0)
	50 kg 以上 75 kg 未満	14/568 (2.5)	5/246 (2.0)	4/257 (1.6)	4/251 (1.6)	3/109 (2.8)	5/171 (2.9)
	75 kg 以上	6/443 (1.4)	4/201 (2.0)	4/185 (2.2)	7/216 (3.2)	2/146 (1.4)	4/149 (2.7)
低血圧及 び末梢血 管拡張	50 kg 未満	0/65 (0)	0/29 (0)	0/31 (0)	0/51 (0)	0/9 (0)	0/25 (0)
	50 kg 以上 75 kg 未満	1/568 (0.2)	3/246 (1.2)	0/257 (0)	0/251 (0)	1/109 (0.9)	0/171 (0)
	75 kg 以上	0/443 (0)	1/201 (0.5)	1/185 (0.5)	0/216 (0)	0/146 (0)	0/149 (0)
失神	50 kg 未満	0/65 (0)	0/29 (0)	0/31 (0)	0/51 (0)	0/9 (0)	0/25 (0)
	50 kg 以上 75 kg 未満	1/568 (0.2)	0/246 (0)	2/257 (0.8)	0/251 (0)	1/109 (0.9)	0/171 (0)
	75 kg 以上	1/443 (0.2)	0/201 (0)	0/185 (0)	0/216 (0)	0/146 (0)	0/149 (0)
低カリウ ム血症	50 kg 未満	0/65 (0)	0/29 (0)	0/31 (0)	0/51 (0)	0/9 (0)	0/25 (0)
	50 kg 以上 75 kg 未満	1/568 (0.2)	0/246 (0)	1/257 (0.4)	0/251 (0)	0/109 (0)	3/171 (1.8)
	75 kg 以上	0/443 (0)	1/201 (0.5)	1/185 (0.5)	1/216 (0.5)	0/146 (0)	0/149 (0)

例数 (%)

機構は、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軽体重の患者や、CCV のリスク因子を有する患者も多いと想定され、本剤の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、CCV リスク因子を有する患者）における安全性について、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

(3) 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量について以下のように考える。

インダカテロールについては、配合剤として投与した場合の空気力学的微粒子投与量が同一用量を単剤で投与した場合よりも高くなることが示されたことから、本剤中のインダカテロールの配合用量は単剤の承認用量（150 µg/回）とほぼ同様の空気力学的微粒子投与量が得られる用量として 110 µg と設定されているが（「2. 品質に関する資料」の項参照）、海外 A2326 試験において本剤（インダカテロール/グリコピロニウム）110/50 µg 投与時とインダカテロール単剤 150 µg 及びグリコピロニウム単剤 50 µg 併用時の有効性は同様であることが示されていることから、単剤と配合剤におけるインダカテロールの用量の差異が臨床上影響を及ぼす可能性は低いと考える。

また、A2303 試験において各単剤に対する本剤の優越性が検証され、全体集団と日本人集団でほぼ同様の成績であったこと、非臨床試験においてインダカテロールとグリコピロニウムの併用における心血管系への相加的な作用が認められているものの、臨床試験成績において本剤による重篤な CCV の発現リスクが各単剤及び類薬を上回る傾向は示唆されていないと考えられ、その他の安全性プロファイルについても各単剤及び類薬と比較し新たな問題は示唆されていないと考えられることから、本剤の用法・用量をインダカテロールとして 110 µg 及びグリコピロニウムとして 50 µg を 1 日 1 回吸入すると設定することに特段の問題はないと判断した。

(4) 臨床的位置づけについて

申請者は、本剤の臨床的位置づけについて、以下のように説明している。

JRS ガイドライン等において、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 剤以上の気管支拡張薬の併用が可能とされており、LAMA 及び LABA の併用は臨床現場において汎用されている一方で、複数の吸入用の気管支拡張薬を併用する場合、異なる吸入器を用いて各薬剤を投与する必要があり、COPD 患者における治療アドヒアランスの低下の要因の一つとして吸入器の使用が難しいことが指摘されていること（Restrepo RD et al. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 3: 371-384, 2008）から、本剤により 1 日 1 回で LABA と LAMA の吸入投与が可能となることにより、患者の負担が軽減され、アドヒアランスの向上が期待できる。

また、本剤の具体的な使用方法としては、本剤の臨床試験成績及び文献情報に基づき、長時間作用性気管支拡張薬の単剤を使用しているが COPD 症状の改善が認められない又はより重症化した患者における本剤への切り替え、LABA と LAMA を併用している患者で本剤への切り替えにより治療アドヒアランスが向上し、症状の改善が期待できる場合、症状が強い又は疾患が進行した状態で COPD と診断された新規患者における初期治療等が想定される。また、JRS ガイドラインでは、高度（Ⅲ期）の気流閉塞を有する COPD 増悪リスクが高い患者には長時間作用性気管支拡張薬と ICS の併用が推奨されているものの、ICS 投与では肺炎等の感染症の発現リスクがあることを踏まえると、LABA と ICS の併用治療中の患者で COPD 増悪リスクが低い場合にも、本剤への切り替えが考えられる。

機構は、本剤は 1 日 1 回で LABA と LAMA が同一製剤により投与可能となる点等において患者の利便

性、アドヒアランスの向上に寄与し得ると考えられ、COPD の治療における新たな選択肢を提供するもの
と考える。なお、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、JRS 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、LABA と LAMA の長期併用による重篤
な CCV イベント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、単剤による治療が可
能な軽症例等に本剤が使用されることがないように、適切に情報提供する必要があると考える（「(5) 効能・
効果について」の項参照）。

(5) 効果・効能について

機構は、申請時効能・効果は「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
く諸症状の緩解及び安定期における増悪の抑制」と設定されているが、上述のとおり、JRS ガイドライン
等において COPD 治療で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、LABA と LAMA の長期併用による重篤な CCV イベント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、LABA
及び LAMA 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ことから、効
能・効果に「長時間作用型吸入ムスカリン受容体拮抗剤及び長時間作用型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な
場合」等を付記する必要があると考える。

また、安定期における増悪の抑制について、本剤のような気管支拡張薬では、COPD の増悪の抑制は気
管支拡張作用による COPD の諸症状の緩解に伴って認められる効果と考えられることから、別効能とし
て記載する必要はないと考える。

以上より、本剤の効能・効果を下記のとおりとすることが適切と考えるが、専門協議での議論を踏ま
えて最終的に判断することとしたい。

[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
の緩解及び安定期における増悪の抑制（長時間作用型吸入ムスカリン受容体拮
抗剤及び長時間作用型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）
(申請時効能・効果より下線部追記、取消線部削除)

(6) 製造販売後調査等について

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、製造販売後調査において、臨床試験にお
いて検討例数が限られている長期投与の症例や高齢者における安全性、また、CCV 関連有害事象等につ
いても背景因子との関連も含め、さら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

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（5.3.3.1-1、5.3.5.1-1、5.3.5.1-3、5.3.5.1-9）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（前治療薬に係る規定の不遵守）が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、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判断した。

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 1 日 1 回投与が可能な LABA/LAMA の配合吸入剤であり、COPD の治療における新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。安全性については、配合成分であるインダカテロール及びグリコピロニウム各単剤と比較し、新たなリスクは示唆されていないと考えるが、製造販売後調査において、臨床試験で検討例数が限られている長期投与の症例や高齢者における安全性、また、CCV 関連有害事象の発現状況等についてさら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 25 年 8 月 9 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ウルティプロ吸入用カプセル
[一 般 名]	インダカテロールマレイン酸塩/グリコピロニウム臭化物
[申 請 者 名]	ノバルティス ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 11 月 7 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 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持された。なお、長期投与時の安全性、高齢者における安全性等について臨床試験における情報は十分ではないこと、専門委員からも特に心血管系・脳血管系（cardio- and cerebrovascular, CCV）有害事象の発現リスクについて製造販売後調査においてさらに情報を集積し検討する必要がある旨の指摘がなされたことを踏まえ、製造販売後調査については、以下のような対応を行った。

(1) 製造販売後調査について

機構は、製造販売後調査において、CCV 関連有害事象、 β_2 刺激作用及び抗コリン作用に関連する有害事象等に関する適切な重点調査項目を設定した上で、長期投与時の安全性、高齢者における安全性等について検討するよう指示した。

申請者は、観察期間を 1 年、登録予定症例数を 1000 例とする長期特定使用成績調査を実施し、CCV 関連有害事象、 β_2 刺激作用及び抗コリン作用に関連する有害事象、並びにインダカテロールマレイン酸塩（以下、「インダカテロール」）の製造販売後調査で重点調査項目とした咳嗽を重点調査項目として、長期投与時の安全性、高齢者における安全性等について、患者背景因子との関連も含めて検討すること、また、配合成分であるインダカテロール及びグリコピロニウム臭化物（以下、「グリコピロニウム」）各単剤の製造販売後調査結果との比較も踏まえて検討すること等を説明した。

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

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本剤を承認して差し支えないと判断する。再審査期間は、本配合剤の有効成分のひとつであるグリコピロニウム単剤「シーブリ吸入用カプセル 50 μg 」の残余期間（平成 32 年 9 月 27 日まで）、製剤は毒薬又及び劇薬のいずれ

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 β_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1カプセル（グリコピロニウムとして 50 μg 及びインダカテロールとして 110 μg ）を1日1回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入する。