

審議結果報告書

平成 28 年 11 月 16 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] レルベア100エリプタ14吸入用、同100エリプタ30吸入用
[一 般 名] ビランテロールトリフェニル酢酸塩／フルチカゾンフラン
カルボン酸エステル
[申 請 者 名] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 28 年 2 月 26 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 11 月 11 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請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残余期間（平成 33 年 9 月 19 日まで）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。

審査報告書

平成 28 年 10 月 17 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] レルベア 100 エリプタ 14 吸入用、同 100 エリプタ 30 吸入用
[一 般 名] ビランテロールトリフェニル酢酸塩／フルチカゾンフランカルボン酸エステル
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 2 月 26 日
[剤形・含量] 1 ブリスター中にビランテロールトリフェニル酢酸塩を 40 μg （ビランテロールとして 25 μg ）及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルを 100 μg 含有する定量式吸入粉末剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）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。

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、吸入ステロイド剤及び長時間作動型 β_2 刺激薬に関連すると考えられる有害事象、肺炎等の発現状況については、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。

[効能又は効果]

気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）

慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）

（下線部追加）

[用法及び用量]

気管支喘息：

通常、成人にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 µg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。なお、症状に応じてレルベア 200 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 µg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 200 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。

慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解：

通常、成人にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 µg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。

（下線部追加）

[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 28 年 9 月 13 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] レルベア 100 エリプタ 14 吸入用、同 100 エリプタ 30 吸入用
- [一 般 名] ビランテロールトリフェニル酢酸塩／フルチカゾンフランカルボン酸エステル
- [申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社
- [申請年月日] 平成 28 年 2 月 26 日
- [剤形・含量] 1 ブリスター中にビランテロールトリフェニル酢酸塩を 40 μg (ビランテロールとして 25 μg) 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルを 100 μg 含有する定量式吸入粉末剤

[申請時の効能又は効果]

気管支喘息 (吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合)
慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎・肺気腫) の諸症状の緩解 (吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合)

(下線部追加)

[申請時の用法及び用量]

気管支喘息：

通常、成人にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入 (ビランテロールとして 25 μg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 μg) を 1 日 1 回吸入投与する。なお、症状に応じてレルベア 200 エリプタ 1 吸入 (ビランテロールとして 25 μg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 200 μg) を 1 日 1 回吸入投与する。

慢性閉塞性肺疾患 (慢性気管支炎・肺気腫) の諸症状の緩解：

成人にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入 (ビランテロールとして 25 μg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 μg) を 1 日 1 回吸入投与する。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
4. 非臨床薬物動態に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略....	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	7
8. 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.....	34
9. 審査報告（1）作成時における総合評価.....	35

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC _{0-24h}	Area under the concentration-time curve from time zero to 24 h	投与開始から投与開始後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	Area under the concentration-time curve from time zero to 't' (where t = the final time of detection)	投与開始から最終測定時点 (t) までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CL/F	—	見かけの全身クリアランス
C _{max}	—	最高血漿中濃度
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CV%	Coefficient of variation	変動係数
FEV ₁	Forced expiratory volume in one second	1 秒量
FF	Fluticasone furoate	フルチカゾンフランカルボン酸エステル
FVC	Forced vital capacity	努力性肺活量
GOLD ガイドライン	Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, updated 2016	—
ICS	Inhaled corticosteroid	吸入ステロイド薬
ITT	Intent-to-treat	—
JRS ガイドライン	—	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 日本呼吸器学会 編
LABA	Long-acting beta2 agonist	長時間作動型 β ₂ 刺激薬
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist	長時間作動型抗コリン薬
LOCF	Last observation carried forward	最終観測値の代入
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mMRC	modified medical research council	英国医学研究協議会の呼吸困難評価指標
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey	米国健康栄養試験調査
t _{max}	—	最高血漿中濃度到達時間
t _{1/2}	—	消失半減期
t _{last}	—	最終測定可能時間
VI	Vilanterol	ビランテロール
%FEV ₁	% predicted FEV ₁ value	予測 1 秒量に対する比率
本剤	—	レルベア 100 エリブタ
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

レルベア 100 エリプタ 14 吸入用及び同 100 エリプタ 30 吸入用は、英国 GlaxoSmithKline 社で開発された、吸入ステロイド薬（ICS）であるフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）及び長時間作動型 β_2 刺激薬（LABA）であるビランテロールトリフェニル酢酸塩（VI）を有効成分とする定量式吸入粉末剤である。本邦において、本剤は 2013 年 9 月に気管支喘息を効能・効果として承認されている。また、FF 単剤の吸入製剤は承認されていないが、点鼻薬（アラミスト点鼻液）がアレルギー性鼻炎に係る効能・効果で 2009 年に承認されている。VI については、単剤としては承認されていないが、長時間作用性抗コリン薬（LAMA）であるウメクリジニウム臭化物との吸入配合剤（アノーロ 62.5 エリプタ 7 吸入用、他）が申請者により開発され、慢性閉塞性肺疾患（COPD）に係る効能・効果で 2014 年 7 月に承認されている。

COPD の治療では、短時間作動型 β_2 刺激薬、LABA、LAMA 等の気管支拡張薬が患者の重症度に応じて段階的に使用され、短時間作動型 β_2 刺激薬の要時吸入で症状の管理が不十分な患者には、LABA 又は／及び LAMA の定期使用が推奨されている。さらに、これらの治療でも増悪を繰り返す患者には、増悪の予防を期待して ICS の追加を考慮することが推奨されている（JRS ガイドライン）。ICS/LABA 配合剤は患者の服薬遵守を改善する可能性があるとされているが（JRS ガイドライン）、本邦で承認されている ICS/LABA 配合剤はいずれも 1 日 2 回投与とされており、1 日 1 回投与が可能な ICS/LABA 配合剤である本剤の COPD に対する臨床開発が行われた。

本剤の COPD に対する臨床開発は 2008 年に開始され、2012 年 9 月に、「気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）、慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）」の効能・効果に係る製造販売承認申請が行われた。しかし、
ことから、審査の過程において、申請効能・効果は「気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）」に変更された。その後、COPD 患者を対象とした追加の国際共同試験が実施され、今般、国内外の試験成績に基づき、効能・効果及び用法・用量の変更に係る製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

海外では、本剤は COPD 治療薬として、2013 年 5 月に米国で承認されて以降、2016 年 9 月現在、40 カ国以上で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものである。「品質に関する資料」は過去の承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は過去の承認時に評価済みであり、COPD においても気管支喘息と同様の作用機序に基づくことから、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものである。「非臨床薬物動態試験に関する資料」は過去の承認時に評価済みであるとされ、過去の承認時以降に実施されたトランスポーターによる輸送を検討した試験成績が新たに提出された。

4.1 トランスポーターによる輸送に関する検討 (CTD 4.2.2.3)

BCRP (breast cancer resistance protein) を発現させたブタ近位尿細管上皮細胞、並びに OATP1B1 (organic anion transporting polypeptide 1B1) 又は OATP1B3 (organic anion transporting polypeptide 1B3) を発現させたヒト胎児由来腎臓細胞を用いて、FF 及び VI のトランスポーターによる輸送について検討された。溶媒対照群で補正した FF (1~10 µmol/L) 及び VI (1~100 µmol/L) の efflux ratio は、BCRP 発現細胞では 1.0~1.1 及び 1.1~1.3 であり、FF 及び VI はいずれも BCRP の基質ではないことが示唆された。また、FF (1~10 µmol/L) 及び VI (1~100 µmol/L) の OATP1B1 発現細胞並びに OATP1B3 発現細胞における取込み量のコントロール細胞に対する比は、それぞれ 0.9~1.1 及び 1.1~1.7 並びに 0.9~1.2 及び 0.8~1.3 であり、FF 及び VI はいずれも OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示唆された。

4.R 機構における審査の概略

FF 及び VI の薬物動態試験については過去の承認申請時に評価済みであり、新たに提出された資料からは現行の注意喚起を変更又は追加する必要はないと判断する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものである。「毒性試験に関する資料」は過去の承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

本申請は新効能及び新用量に係るものである。「生物薬剤学試験及び関連する分析法」は過去の承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

また、血漿中 FF 及び VI 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で測定された (定量下限 : FF 10.0 pg/mL、VI 10.0 pg/mL)。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として海外第Ⅱ相試験 (HZC111348 及び B2C111045 試験)、海外第Ⅲ相試験 (HZC110946 試験)、国際共同第Ⅲ相試験 (HZC112206 及び HZA112207 試験)、参考資料として健康成人を対象とした反復投与試験 (HZA115199 試験) の成績等が提出された。

なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 VI 単独投与

6.2.1.1 海外反復投与試験 (CTD 5.3.5.1 : B2C111045 試験 [2008 年 2 月~2008 年 10 月])

COPD 患者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、VI 3 µg、6.25 µg、12.5 µg、25 µg 又は 50 µg を 1 日 1 回 4 週間反復吸入投与したときの薬物動態が検討された。VI 3 µg、

6.25 µg、12.5 µg 群では定量限界未満の検体が多かったため C_{max} を算出できず、VI 25 µg 又は 50 µg 吸入投与時の薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。

表 1 COPD 患者に VI 25 µg 又は 50 µg を単回及び反復吸入投与したときの C_{max} 及び t_{max} の推定値

投与量	投与日	例数	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h)
25 µg	1 日目	100	49.2 ^{a)} [42.9, 56.5]	0.17 ^{b)} [0.03, 0.50]
	28 日目	93	69.1 ^{c)} [59.6, 80.3]	0.17 ^{d)} [0.02, 0.48]
50 µg	1 日目	99	108.3 ^{e)} [92.8, 126.5]	0.19 ^{f)} [0.03, 0.50]
	28 日目	91	141.8 ^{g)} [116.8, 172.3]	0.17 ^{h)} [0.03, 0.50]

幾何平均値 [95%信頼区間]、t_{max} は中央値 [範囲]

a) 94 例、b) 77 例、c) 83 例、d) 74 例、e) 90 例、f) 84 例、g) 84 例、h) 77 例

6.2.2 FF/VI 配合剤

6.2.2.1 海外反復投与試験 (CTD 5.3.3.1 : HZA115199 試験 [2012 年 11 月～2013 年 6 月])

健康成人を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検 4 処置 4 期クロスオーバー試験において、FF/VI 50/25 µg、100/25 µg 又は 200/25 µg を 1 日 1 回 7 日間反復吸入投与したときの薬物動態が検討された。薬物動態パラメータは表 2 のとおりであった。

表 2 健康成人に FF/VI を反復吸入投与したときの血漿中 FF 及び VI の薬物動態パラメータ

投与量	例数	FF		VI	
		C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-t} (pg·h/mL)	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-t} (pg·h/mL)
FF/VI 50/25 µg	15	31.8 ± 9.4	76.6 ± 44.6	159.6 ± 38.2	100.2 ± 35.6
FF/VI 100/25 µg	15	44.6 ± 10.2 ^{a)}	402.3 ± 121.7 ^{a)}	155.5 ± 35.8	88.0 ± 29.2
FF/VI 200/25 µg	15	56.6 ± 12.1	703.4 ± 141.6	161.4 ± 42.5	98.4 ± 39.2

平均値 ± 標準偏差

a) 14 例

6.2.2.2 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1 : HZC111348 試験 [2008 年 8 月～2009 年 2 月])

COPD 患者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、FF/VI 400/25 µg を 1 日 1 回 4 週間反復吸入投与したときの薬物動態が検討された。薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。投与 28 日目の FF 及び VI の C_{max} 及び AUC_{0-t} は投与 14 日目と大きな差は認められず、血漿中 FF 及び VI 濃度は投与 14 日目までに定常状態に達すると考えられた。

表 3 COPD 患者に FF/VI 400/25 µg を反復吸入投与したときの血漿中 FF 及び VI の薬物動態パラメータ

	投与日	例数	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (pg·h/mL)	1 日目との幾何平均の比 [90%信頼区間]	
						C _{max}	AUC _{0-t}
FF	1 日目	40	25.4 ^{a)} [21.7, 29.9]	1.0 ^{a)} [0.08, 4.00]	61.1 ^{a)} [46.6, 80.1]		
	14 日目	40	58.8 ^{b)} [50.4, 68.7]	1.0 ^{b)} [0.08, 4.02]	191.4 ^{b)} [156.0, 234.9]	2.3 [2.0, 2.7]	3.1 [2.5, 4.0]
	28 日目	40	60.6 ^{b)} [50.8, 72.4]	1.0 ^{b)} [0.08, 4.03]	201.7 ^{b)} [166.9, 243.8]	2.4 [1.9, 2.9]	3.3 [2.5, 4.3]
VI	1 日目	40	79.3 ^{c)} [64.4, 97.6]	0.17 ^{c)} [0.08, 0.33]	67.0 ^{c)} [51.6, 87.1]		
	14 日目	40	105.6 ^{d)} [82.0, 136.0]	0.12 ^{d)} [0.08, 0.75]	135.9 ^{d)} [112.4, 164.3]	1.3 [1.1, 1.6]	2.0 [1.6, 2.6]
	28 日目	40	136.6 ^{e)} [118.0, 158.2]	0.17 ^{e)} [0.08, 0.27]	162.8 ^{e)} [144.0, 183.9]	1.7 [1.5, 2.0]	2.4 [2.0, 2.9]

幾何平均値 [95%信頼区間]、t_{max} は中央値 [範囲]

a) 38 例、b) 37 例、c) 34 例、d) 33 例、e) 36 例

6.2.2.3 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1：HZC110946 試験〔2010 年 1 月～2010 年 7 月〕）

COPD 患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検 3 処置 3 期クロスオーバー試験において、FF/VI 50/25 µg、100/25 µg 又は 200/25 µg を 1 日 1 回 4 週間反復吸入投与したときの薬物動態が検討された。薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。

表 4 COPD 患者に FF/VI を反復吸入投与したときの血漿中 FF 及び VI の薬物動態パラメータ

	投与量	例数	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-t} (pg·h/mL)	t _{max} (h)
FF	50/25 µg	32	13.5 ± 7.2	28.1 ± 38.8	0.48 [0.07, 5.9]
	100/25 µg	31	20.8 ± 10.3	112.0 ± 117.9	0.97 [0.22, 16.0]
	200/25 µg	31	34.9 ± 15.3	261.8 ± 176.2	0.50 [0.07, 3.8]
VI	50/25 µg	32	63.7 ± 32.7	153.6 ± 244.3	0.23 [0.07, 0.48]
	100/25 µg	31	68.2 ± 30.1	157.0 ± 220.0	0.23 [0.05, 1.0]
	200/25 µg	31	59.8 ± 29.9	115.3 ± 163.1	0.20 [0.03, 3.0]

平均値 ± 標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

6.2.2.4 母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5：2011N122282_00 及び 5.3.3.5：2012N138357_00）

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（HZC112206 及び HZC112207 試験）、COPD 患者を対象とした海外試験（HZC110946 試験及び HZC111348 試験¹⁾）及び健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験（HZA102936 試験）から得られた血漿中 FF 濃度データ（1307 例、11798 測定点）及び血漿中 VI 濃度データ（1167 例、10807 測定点）を用いて、NONMEM（Version 7.1.2）により母集団薬物動態解析が実施された。各試験における用法・用量は、FF/VI では 50/25、100/25、200/25、400/25 及び 800/100 µg 1 日 1 回投与、FF では 100 及び 200 µg 1 日 1 回投与、VI では 25 µg 1 日 1 回投与であった。

FF について、1 次吸収及び 1 次消失過程を有する 2-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、共変量選択の結果²⁾、CL/F に対して人種が選択された。最終モデルにおける COPD 患者の FF の薬物動態パラメータ [95%信頼区間] は、CL/F：230 [219, 242] L/h、中央コンパートメントの分布容積：1.36（固定）、末梢コンパートメントの分布容積：111 [90.9, 136] L、コンパートメント間のクリアランス：268 [221, 324] L/h、吸収速度定数：0.0523 [0.0493, 0.0556] h⁻¹ と推定された。最終モデルを用いたベイズ推定により、COPD 患者に FF/VI 100/25 µg を投与したときの FF の C_{max} は 14.6 ± 10.4 pg/mL、AUC₀₋₂₄ は 211.4 ± 126.5 pg·h/mL と推測された。また、日本人 COPD 患者に FF/VI 100/25 µg を投与したときの FF の C_{max} は 19.3 ± 10.1 pg/mL、AUC₀₋₂₄ は 271.3 ± 96.8 pg·h/mL と推定され、全体集団と比べて日本人 COPD 患者で FF の曝露は高い傾向にあった。

VI について、0 次吸収及び 1 次消失を有する 3-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、共変量選択の結果³⁾、CL/F に対して年齢、体重及び試験（HZC111348 試験）、中央コンパートメントの分布容積に対して年齢、喫煙、性別及び試験（HZC111348 及び HZC110946 試験）が選択された。最終モデルにおける COPD 患者の VI の薬物動態パラメータ [95%信頼区間] は、CL/F：94.6 [90.9, 98.5] L/h、中央コンパートメントの分布容積：639.0 [584.1, 699.2] L、末梢コンパートメントの分布容積：177.7 [152.9, 206.4] L/h、コンパートメント間のクリアランス：242.3 [219.2, 267.7] L/h、末梢コンパートメントの分布容積：

¹⁾ HZC111348 試験は FF の解析には含めていない。

²⁾ 共変量として、バイオアベイラビリティに対する集団（健康被験者と COPD 患者）、CL/F 及び末梢コンパートメントの分布容積に対する体重、試験、年齢、人種及び性別、並びに CL/F に対する BMI が検討された。

³⁾ 共変量として、CL/F 及び中央コンパートメントの分布容積に対する試験（HZC111348 試験）、年齢、CL/F に対する体重、並びに中央コンパートメントの分布容積に対する試験（HZC110946 試験）、喫煙及び性別が検討された。

2100.6 [1958.6, 2253.0] L/h、コンパートメント間のクリアランス：141.2 [125.2, 159.2] L/h、吸入に要した時間：0.098 [0.092, 0.105] h と推定された。最終モデルを用いたベイズ推定により、COPD 患者に FF/VI 50/25 µg、100/25 µg 又は 200/25 µg を投与したときの VI の $C_{\max}$ は 45.7 ± 23.0 pg/mL、 AUC_{0-24} は 283.5 ± 134.4 pg·h/mL と推定された。また、日本人 COPD 患者に FF/VI 100/25 µg を投与したときの VI の $C_{\max}$ は 66.0 ± 25.6 pg/mL 及び AUC_{0-24} は 272.4 ± 77.6 pg·h/mL と推定され、全体集団と比べて日本人 COPD 患者で VI の曝露は高い傾向にあった。

6.2.2.5 薬力学 (CTD 5.3.3.5 : 2012N138357_00)

日本人及び外国人喘息患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (HZA106827 及び HZA106829 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 (HZA112206 及び HZA112207 試験) 等から得られた日本人患者における血漿中 FF 濃度データ (喘息：50 例、298 測定点、COPD：48 例、375 測定点) 及び血漿中 VI 濃度データ (喘息：27 例、166 測定点、COPD：37 例、287 測定点) より、母集団薬物動態解析モデル (6.2.2.4 項参照) を用いて日本人患者における薬物動態を推定し、PK/PD 解析を実施した。日本人喘息患者に FF/VI を反復投与したときの FF の曝露量と尿中コルチゾール排泄量及び VI の曝露量と心拍数の間に明確な関連は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 COPD 患者における FF 及び VI の薬物動態の民族差について

申請者は、FF 及び VI の薬物動態における民族差と安全性への影響について、以下のように説明している。

COPD 患者を対象とした母集団薬物動態解析において、喘息患者と同様に、FF 及び VI の曝露量は外国人と比較して日本人で高い傾向が認められた。そこで、薬物動態の民族差が FF/VI の安全性に及ぼす影響を検討するため、FF 及び VI の薬理作用に関連する全身的な副作用の発現について検討した。日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験 (HZA112206 及び HZA112207 試験) において、FF/VI 投与による尿中コルチゾール、血中カリウム、心拍数、血中グルコース及び血圧への影響は、日本人及び外国人のいずれでも認められなかった。また、PK/PD 解析の結果から、FF の曝露量と 24 時間尿中コルチゾール量の関連性、並びに VI の曝露量と心拍数との間に関連性は認められていないこと、また、視床下部－下垂体－副腎皮質機能に影響を及ぼし、全身的な副作用を発現する FF の推定曝露量は 1000 pg·h/mL との報告を踏まえると (Clin Pharmacokinet 2013; 52: 885-96)、外国人と比べて日本人で FF 及び VI の曝露量が高くなる傾向にあるものの、安全性上問題となる薬物動態の差異ではないと考える。

機構は、日本人 COPD 患者における本剤投与時の血漿中 FF 及び VI 濃度が外国人 COPD 患者と比較して高い傾向を示したことについて、臨床現場に適切に情報提供するとともに、製造販売後調査において FF 及び VI の全身性有害事象の発現状況を引き続き注視していく必要があると考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として海外第Ⅱ相試験 (B2C111045 試験)、海外第Ⅲ相試験 (HZA102871 試験、HZA102970 試験)、国際共同第Ⅲ相試験 (200820 試験、HZA112206 試験及び HZA112207 試験)、国内長期投与試験 (HZA114156 試験) 等の成績が提出された。

7.1 VI 単剤投与試験

7.1.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1: B2C111045 試験 [2008 年 2 月～2008 年 10 月])

COPD 患者⁴⁾ (目標例数 480 例 [各群 80 例]) を対象に、VI 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、VI 3 µg、6.25 µg、12.5 µg、25 µg、50 µg 又はプラセボを 1 日 1 回 28 日間吸入投与することと設定された。

気道可逆性⁵⁾の有無を層別因子として無作為化⁶⁾された 605 例のうち、治験薬が 1 回以上投与された 602 例 (VI 3 µg 群 99 例、VI 6.25 µg 群 101 例、VI 12.5 µg 群 101 例、VI 25 µg 群 101 例、VI 50 µg 群 99 例、プラセボ群 101 例) が ITT 集団とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。

中止例は、VI 3 µg 群 11% (11/99 例)、VI 6.25 µg 群 10% (10/101 例)、VI 12.5 µg 群 9% (9/101 例)、VI 25 µg 群 9% (9/101 例)、VI 50 µg 群 8% (8/99 例)、プラセボ群 16% (16/101 例) に認められ、主な中止理由は治験実施計画書逸脱 (VI 3 µg 群 5 例、VI 6.25 µg 群 3 例、VI 25 µg 群 3 例、VI 50 µg 群 4 例、プラセボ群 5 例)、有害事象 (VI 3 µg 群 2 例、VI 6.25 µg 群 4 例、VI 12.5 µg 群 2 例、VI 50 µg 群 1 例、プラセボ群 3 例)、医師判断 (VI 3 µg 群 1 例、VI 12.5 µg 群 3 例、VI 25 µg 群 1 例、VI 50 µg 群 2 例、プラセボ群 5 例) 等であった。

有効性の主要評価項目である投与 29 日後の FEV₁ トラフ値⁷⁾のベースラインからの変化量は表 5 のとおりであり、プラセボ群と VI 3 µg 群、VI 6.25 µg 群、VI 12.5 µg 群、VI 25 µg 群及び VI 50 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た。

表 5 投与 29 日後の FEV₁ トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団、LOCF)

	VI 3 µg 群	VI 6.25 µg 群	VI 12.5 µg 群	VI 25 µg 群	VI 50 µg 群	プラセボ群
ベースライン	1.299 ± 0.4591 (99)	1.242 ± 0.4307 (101)	1.222 ± 0.4265 (100)	1.182 ± 0.4832 (100)	1.330 ± 0.4873 (99)	1.255 ± 0.4672 (101)
投与 29 日後	1.421 ± 0.5013 (99)	1.362 ± 0.4142 (100)	1.365 ± 0.4659 (99)	1.348 ± 0.5312 (100)	1.521 ± 0.5018 (99)	1.283 ± 0.4641 (101)
ベースラインからの 変化量	0.122 ± 0.1792 (99)	0.127 ± 0.1554 (100)	0.137 ± 0.2073 (99)	0.169 ± 0.1951 (99)	0.190 ± 0.2059 (99)	0.029 ± 0.1991 (101)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a)b)}	0.092 [0.039, 0.144] p<0.001	0.098 [0.046, 0.150] p<0.001	0.110 [0.057, 0.162] p<0.001	0.137 [0.085, 0.190] p<0.001	0.165 [0.112, 0.217] p<0.001	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、ベースライン値、性別、年齢、喫煙状況 (現喫煙者・元喫煙者) 及び可逆性の有無を説明変数とした共分散分析モデル

b) 高用量からの逐次検定手順により、多重性を調整

有害事象は、VI 3 µg 群 24% (24/99 例)、VI 6.25 µg 群 32% (32/101 例)、VI 12.5 µg 群 24% (24/101 例)、VI 25 µg 群 33% (33/101 例)、VI 50 µg 群 28% (28/99 例)、プラセボ群 36% (36/101 例) に認められ、主な事象は表 6 のとおりであった。

⁴⁾ ①喫煙者又は喫煙歴が 10 pack-year 以上、②サルブタモール吸入後の FEV₁/FVC 比が 0.70 以下又は FEV₁ が NHANES III に基づき算出された予測値の 35%以上 70%以下の COPD 患者。

⁵⁾ サルブタモール吸入後の FEV₁ の 12%以上かつ 200 mL 以上の増加の場合、可逆性ありと定義された。

⁶⁾ ICS (フルチカゾンプロピオン酸エステル 1000 µg/日以下又はそれに相当する用量) を使用していた患者のうち、観察期も一定の用量で使用し、治験期間を通して一定の用量で使用を継続する被験者が無作為化された。

⁷⁾ ベースライン値は治験薬の初回投与 30 分前及び直前に測定した FEV₁ の平均値、FEV₁ トラフ値は前日の治験薬投与 23 時間後及び投与 24 時間後に測定した FEV₁ の平均値と定義された。

表 6 いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象 (ITT 集団)

	VI 3 µg 群 (99例)	VI 6.25 µg 群 (101例)	VI 12.5 µg 群 (101例)	VI 25 µg 群 (101例)	VI 50 µg 群 (99例)	プラセボ群 (101例)
頭痛	6 (6)	5 (5)	3 (3)	3 (3)	7 (7)	10 (10)
鼻咽頭炎	2 (2)	5 (5)	0	1 (<1)	0	3 (3)
下痢	2 (2)	1 (<1)	1 (<1)	3 (3)	0	1 (<1)
悪心	1 (1)	3 (3)	2 (2)	2 (2)	1 (1)	4 (4)
口腔咽頭痛	0	3 (3)	0	0	1 (1)	0
鼻閉	0	2 (2)	0	0	0	3 (3)
血中ブドウ糖増加	0	1 (<1)	3 (3)	1 (<1)	0	3 (3)
血中カリウム増加	0	1 (<1)	2 (2)	2 (2)	2 (2)	3 (3)
心室性期外収縮	0	1 (<1)	0	0	3 (3)	2 (2)

例数 (%)

死亡は、後観察期間中に VI 6.25 µg 群 1 例 (硬膜下血腫) 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、VI 3 µg 群 1 例 (血管迷走神経性失神)、VI 6.25 µg 群 1 例 (大動脈瘤)、VI 12.5 µg 群 2 例 (心房細動、肺炎/慢性閉塞性肺疾患各 1 例) に認められ、全て中止に至ったが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。なお、後観察期間中で治験薬との因果関係があると判断された重篤な有害事象は 2 例だった (VI 3 µg 群 1 例 [慢性閉塞性肺疾患]、VI 50 µg 群 1 例 [高カリウム血症])。

中止に至った有害事象は、VI 3 µg 群 3% (3/99 例、慢性閉塞性肺疾患/血管迷走神経性失神、慢性閉塞性肺疾患、心電図異常各 1 例)、VI 6.25 µg 群 4% (4/101 例、心室性期外収縮、右脚ブロック/上室性期外収縮/心電図異常 P 波/心電図 PR 短縮、硬膜下血腫、大動脈瘤各 1 例)、VI 12.5 µg 群 2% (2/101 例、心房細動、慢性閉塞性肺疾患/肺炎各 1 例)、VI 50 µg 群 1% (1/99 例、血中カリウム増加)、プラセボ群 3% (3/101 例、心室性期外収縮/第一度房室ブロック、上気道感染、頭痛/悪心/食欲不振/呼吸困難各 1 例) に認められた。

副作用 (後観察期間を含む) は、VI 3 µg 群 5% (5/99 例)、VI 6.25 µg 群 5% (5/101 例)、VI 12.5 µg 群 5% (5/101 例)、VI 25 µg 群 5% (5/101 例)、VI 50 µg 群 7% (7/99 例)、プラセボ群 10% (10/101 例) に認められた。

7.2 FF/VI 配合剤投与試験

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1: 200820 試験 [2014 年 4 月～2015 年 7 月])

COPD 患者⁸⁾ (目標例数 1582 例 [各群 791 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、VI を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国、ロシア、ドイツ、韓国等の 11 カ国で実施された。

用法・用量は、FF/VI 100/25 µg 又は VI 25 µg を 1 日 1 回 84 日間吸入投与することと設定された。

気道可逆性の有無を層別因子として無作為化された 1622 例のうち、治験薬が 1 回以上投与された 1620 例 (FF/VI 100/25 µg 群 806 例、VI 25 µg 群 814 例) が ITT 集団とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は、FF/VI 100/25 µg 群 5% (42/806 例)、VI 25 µg 群 7% (58/814 例) に認め

⁸⁾ ①喫煙者又は喫煙歴が 10 pack-year 以上、②サルブタモール吸入後の FEV₁/FVC 比が 0.70 以下、かつ FEV₁ が Global Lung Function Initiative 2012 の参照式に基づき算出された予測値の 30%以上 70%以下、③スクリーニング前 12 カ月間に全身性/経口ステロイド、抗生物質の投与又は入院を必要とした COPD 増悪歴が 1 回以上記録された、④無作為化前 7 日間のうち 5 日以上で患者日記の症状スコア (息切れ、咳嗽、喀痰及び救済薬の吸入が必要となる夜間覚醒) の合計が 4 点以上を満たす COPD 患者。

られ、主な中止理由は有害事象（FF/VI 100/25 µg 群 14 例、VI 25 µg 群 18 例）、同意撤回（FF/VI 100/25 µg 群 12 例、VI 25 µg 群 18 例）等であった。

有効性の主要評価項目である投与 84 日後の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量は表 7 のとおりであり、VI 25 µg 群と FF/VI 100/25 µg 群の対比較において、統計学的に有意な差が認められ、FF/VI 100/25 µg の VI 25 µg に対する優越性が検証された。

表 7 投与 84 日後の FEV₁ トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団)

	FF/VI 100/25 µg 群	VI 25 µg 群
全体集団		
ベースライン	1.281 ± 0.4377 (804)	1.293 ± 0.4585 (813)
投与 84 日後	1.410 ± 0.4648 (760)	1.391 ± 0.4756 (750)
ベースラインからの変化量	0.117 ± 0.2147 (759)	0.082 ± 0.2124 (749)
VI 25 µg 群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a)}	0.034 [0.014, 0.055] p=0.001	
日本人部分集団		
ベースライン	1.108 ± 0.3657 (185)	1.105 ± 0.3508 (184)
投与 84 日後	1.231 ± 0.4025 (171)	1.212 ± 0.3840 (161)
ベースラインからの変化量	0.105 ± 0.1650 (171)	0.086 ± 0.1638 (160)
VI 25 µg 群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	0.024 [-0.019, 0.068]	

平均値±標準偏差 (例数)

- a) 投与群、可逆性の有無、ベースライン値、地域、投与日、投与日とベースライン値の交互作用及び投与日と投与群の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル
- b) 投与群、可逆性の有無、ベースライン値、地域（日本・日本以外）、投与日、投与日とベースライン値の交互作用、投与日と投与群の交互作用、投与群と地域の交互作用及び投与群と地域と投与日の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル

有害事象は、FF/VI 100/25 µg 群 32% (260/806 例)、VI 25 µg 群 30% (244/814 例) に認められ、主な事象は表 8 のとおりであった。

表 8 いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象 (ITT 集団)

	FF/VI 100/25 µg 群 (806 例)	VI 25 µg 群 (814 例)
鼻咽頭炎	49 (6)	48 (6)
頭痛	29 (4)	19 (2)
慢性閉塞性肺疾患	19 (2)	33 (4)

例数 (%)

死亡は FF/VI 100/25 µg 群 1 例（慢性閉塞性肺疾患/慢性呼吸不全/肺塞栓症）、VI 25 µg 群 3 例（心筋梗塞、うっ血性心不全、大動脈解離各 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、FF/VI 100/25 µg 群 3% (27/806 例)、VI 25 µg 群 4% (35/814 例) に認められ、主な事象は慢性閉塞性肺疾患（FF/VI 100/25 µg 群 10 例、VI 25 µg 群 17 例）であった。

中止に至った有害事象は、FF/VI 100/25 µg 群 2% (16/806 例)、VI 25 µg 群 2% (20/814 例) に認められた。

副作用は、FF/VI 100/25 µg 群 2% (20/806 例)、VI 25 µg 群 2% (16/814 例) に認められた。

7.2.2 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1: HZC112206 試験 [2009 年 10 月～2011 年 2 月])

COPD 患者⁹⁾ (目標例数 1000 例〔各群 200 例〕) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ及び VI を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国、ロシア、ドイツ、韓国等の 9 カ国で実施された。

用法・用量は、FF/VI 50/25 µg、100/25 µg、VI 25 µg、FF100 µg 又はプラセボを 1 日 1 回 168 日間吸入投与することと設定された。

喫煙状況 (現喫煙者又は元喫煙者) を層別因子として無作為化¹⁰⁾された 1031 例のうち、治験薬が 1 回以上投与された 1030 例 (FF/VI 50/25 µg 群 206 例、FF/VI 100/25 µg 群 206 例、FF100 µg 群 206 例、VI 25 µg 群 205 例、プラセボ群 207 例) が ITT 集団とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。

中止例は、FF/VI 50/25 µg 群 29% (59/206 例)、FF/VI 100/25 µg 群 27% (55/206 例)、FF100 µg 群 30% (61/206 例)、VI 25 µg 群 31% (63/205 例)、プラセボ群 33% (69/207 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (FF/VI 50/25 µg 群 17 例、FF/VI 100/25 µg 群 14 例、FF100 µg 群 23 例、VI 25 µg 群 24 例、プラセボ群 15 例)、効果不十分 (FF/VI 50/25 µg 群 12 例、FF/VI 100/25 µg 群 12 例、FF 100 µg 群 18 例、VI 25 µg 群 15 例、プラセボ群 20 例) 等であった。

有効性の主要評価項目である投与 169 日後の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量及び投与 168 日後の投与後 0～4 時間連続 FEV₁¹¹⁾加重平均値のベースラインからの変化量は、表 9 及び表 10 のとおりであった。投与 169 日後の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量について、VI 25 µg 群と FF/VI 100/25 µg 群との対比較において統計学的に有意な差は認められず、VI 25 µg に対する FF/VI 100/25 µg の優越性は検証されなかった。

⁹⁾ ①喫煙者又は喫煙歴が 10 pack-years 以上、②サルブタモール吸入後の FEV₁/FVC 比が 0.70 以下、かつ FEV₁ が NHANES III に基づき算出された予測値の 70% 以下、③ mMRC スコア 2 以上の COPD 患者。

¹⁰⁾ 来院前 7 日間のうちの 4 日以上で患者日記のすべての記入があり、観察期の服薬遵守率が 80% 以上あり、十分な規定遵守を確認できた被験者が無作為化された。

¹¹⁾ 治験薬投与前、投与 5 分、15 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間後に測定された。

表9 投与169日後のFEV₁トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団)

	FF/VI 50/25 µg 群	FF/VI 100/25 µg 群	FF 100 µg 群	VI 25 µg 群	プラセボ群
ベースライン	1.195 ± 0.4626 (205)	1.227 ± 0.4895 (206)	1.140 ± 0.4263 (206)	1.268 ± 0.4896 (205)	1.232 ± 0.4541 (207)
投与169日後	1.376 ± 0.4932 (145)	1.432 ± 0.5523 (146)	1.265 ± 0.5161 (143)	1.381 ± 0.5342 (143)	1.302 ± 0.4565 (136)
ベースラインからの 変化量	0.180 ± 0.2561 (144)	0.157 ± 0.2615 (146)	0.089 ± 0.2843 (143)	0.111 ± 0.2564 (143)	0.038 ± 0.1895 (136)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a)b)}	0.129 [0.074, 0.184] —	0.115 [0.060, 0.169] p<0.001	0.033 [−0.022, 0.088] —	0.067 [0.012, 0.121] p=0.017	
VI 25 µg 群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a)b)}	0.062 [0.008, 0.117] —	0.048 [−0.006, 0.102] p=0.082			
FF 100 µg 群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a)b)}		0.082 [0.028, 0.136] —			

平均値±標準偏差 (例数)

- a) 投与群、ベースライン値、喫煙状況（現喫煙者・元喫煙者）、投与日、医療機関のグループ、投与日とベースライン値の交互作用及び投与日と投与群の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル
- b) 投与169日後のFEV₁トラフ値 (L) のベースラインからの変化量における、FF/VI 100/25 µg 群とプラセボ群、VI 25 µg 群とプラセボ群及びFF/VI 100/25 µg 群とVI 25 µg 群、並びに投与168日後の投与後0～4時間連続FEV₁加重平均値 (L) のベースラインからの変化量における、FF/VI 100/25 µg 群とプラセボ群、VI 25 µg 群とプラセボ群及びFF/VI 100/25 µg 群とFF 100 µg 群の計6つの対比較のすべてにおいて統計学的に有意である場合にのみ、FF/VI 100/25 µg の有効性が示されたと判断し、さらにFF/VI 50/25 µg の有効性が検討され、投与169日後のFEV₁トラフ値 (L) のベースラインからの変化量における、FF/VI 50/25 µg 群とプラセボ群及びFF/VI 50/25 µg 群とVI 25 µg 群、投与168日後の投与後0～4時間連続FEV₁加重平均値 (L) のベースラインからの変化量における、FF/VI 50/25 µg 群とプラセボ群の計3つの対比較のすべてにおいて統計学的に有意である場合にのみFF/VI 50/25 µg の有効性が示されたと判断する計画により、多重性が調整された。

表10 投与168日後の投与後0～4時間連続FEV₁加重平均値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団)

	FF/VI 50/25 µg 群	FF/VI 100/25 µg 群	FF 100 µg 群	VI 25 µg 群	プラセボ群
ベースライン	1.195 ± 0.4626 (205)	1.227 ± 0.4895 (206)	1.140 ± 0.4263 (206)	1.268 ± 0.4896 (205)	1.232 ± 0.4541 (207)
投与168日後	1.439 ± 0.5096 (147)	1.479 ± 0.5465 (151)	1.274 ± 0.5371 (145)	1.409 ± 0.5268 (144)	1.297 ± 0.4436 (139)
ベースラインからの 変化量	0.239 ± 0.2630 (146)	0.205 ± 0.2246 (151)	0.098 ± 0.2875 (145)	0.139 ± 0.2203 (144)	0.029 ± 0.1881 (139)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a)b)}	0.192 [0.141, 0.243] —	0.173 [0.123, 0.224] p<0.001	0.053 [0.003, 0.104] —	0.103 [0.052, 0.153] p<0.001	
VI 25 µg 群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a)b)}	0.090 [0.039, 0.140] —	0.071 [0.021, 0.121] —			
FF 100 µg 群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a)b)}		0.120 [0.070, 0.170] p<0.001			

平均値±標準偏差 (例数)

- a) 投与群、ベースライン値、喫煙状況（現喫煙者・元喫煙者）、投与日、医療機関のグループ、投与日とベースライン値の交互作用及び投与日と投与群の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル
- b) 同 表9 注釈 b)

有害事象は、FF/VI 50/25 µg 群 55% (114/206 例)、FF/VI 100/25 µg 群 54% (54/206 例)、FF100 µg 群 60% (123/206 例)、VI 25µg 群 54% (111/205 例)、プラセボ群 48% (100/207 例) に認められ、主な事象は表11 のとおりであった。

表 11 いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象 (ITT 集団)

	FF/VI 50/25 µg 群 (206 例)	FF/VI 100/25 µg 群 (206 例)	FF 100 µg 群 (206 例)	VI 25 µg 群 (205 例)	プラセボ群 (207 例)
上気道感染	16 (8)	21 (10)	13 (6)	11 (5)	8 (4)
鼻咽頭炎	14 (7)	22 (11)	18 (9)	22 (11)	14 (7)
頭痛	12 (6)	18 (9)	17 (8)	16 (8)	5 (2)
中咽頭カンジダ症	10 (5)	6 (3)	4 (2)	2 (<1)	2 (<1)
口腔カンジダ症	8 (4)	4 (2)	2 (<1)	3 (1)	1 (<1)
背部痛	7 (3)	6 (3)	5 (2)	7 (3)	4 (2)
咳嗽	3 (1)	6 (3)	5 (2)	1 (<1)	6 (3)
下気道感染	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	4 (2)	7 (3)
口腔咽頭痛	2 (<1)	2 (<1)	6 (3)	0	3 (1)
副鼻腔炎	1 (<1)	4 (2)	7 (3)	3 (1)	2 (<1)
関節痛	1 (<1)	2 (<1)	7 (3)	2 (<1)	2 (<1)
慢性閉塞性肺疾患	0	4 (2)	2 (<1)	6 (3)	3 (1)
例数 (%)					

死亡は FF/VI 50/25 µg 群 2 例 (アルコール中毒/脳出血、胃腸出血各 1 例)、VI 25 µg 群 1 例 (心突然死) 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、FF/VI 50/25 µg 群 3% (6/206 例)、FF/VI 100/25 µg 群 5% (11/206 例)、FF 100 µg 群 8% (16/206 例)、VI 25 µg 群 7% (15/205 例)、プラセボ群 5% (11/207 例) に認められ、主な事象は慢性閉塞性肺疾患 (FF/VI 100/25 µg 群 4 例、FF 100 µg 群 2 例、VI 25 µg 群 6 例、プラセボ群 3 例)、肺炎 (FF/VI 50/25 µg 群 1 例、FF/VI 100/25 µg 群 1 例、FF 100 µg 群 2 例、VI 25 µg 群 3 例、プラセボ群 1 例) であった。

中止に至った有害事象は、FF/VI 50/25 µg 群 9% (19/206 例)、FF/VI 100/25 µg 群 9% (18/206 例)、FF 100 µg 群 12% (25/206 例)、VI 25 µg 群 13% (27/205 例)、プラセボ群 9% (19/207 例) に認められた。

副作用は FF/VI 50/25 µg 群 12% (25/206 例)、FF/VI 100/25 µg 群 9% (19/206 例)、FF 100 µg 群 10% (21/206 例)、VI 25 µg 群 9% (18/205 例)、プラセボ群 6% (13/207 例) に認められた。

7.2.3 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1: HZC112207 試験 [2009 年 10 月～2011 年 3 月])

COPD 患者¹²⁾ (目標例数 1200 例 [各群 200 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ及び VI を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国、ロシア、ドイツ、ポーランド等の 8 カ国で実施された。

用法・用量は、FF/VI 100/25 µg、200/25 µg、FF 100 µg、200 µg、VI 25 µg、又はプラセボを 1 日 1 回 168 日間吸入投与することと設定された。

喫煙状況 (現喫煙者又は元喫煙者) を層別因子として無作為化¹³⁾された 1226 例のうち、治験薬が 1 回以上投与された 1224 例 (FF/VI 100/25 µg 群 204 例、FF/VI 200/25 µg 群 205 例、FF 100 µg 群 204 例、FF 200 µg 群 203 例、VI 25 µg 群 203 例、プラセボ群 205 例) が ITT 集団とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。

中止例は、FF/VI 100/25 µg 群 29% (60/204 例)、FF/VI 200/25 µg 群 23% (47/205 例)、FF 100 µg 群 24% (49/204 例)、FF 200 µg 群 21% (43/203 例)、VI 25 µg 群 21% (42/203 例)、プラセボ群 29% (59/205 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (FF/VI 100/25 µg 群 17 例、FF/VI 200/25 µg 群 19 例、FF 100 µg

¹²⁾ ①喫煙者又は喫煙歴が 10 pack-years 以上、②サルブタモール吸入後の FEV₁/FVC 比が 0.70 以下、かつ FEV₁ が NHANES III に基づき算出された予測値の 70%以下、③mMRC スコア 2 以上の COPD 患者。

¹³⁾ 来院前 7 日間のうちの 4 日以上で患者日記のすべての記入があり、観察期の服薬遵守率が 80%以上あり、十分な規定遵守を確認できた被験者が無作為化された。

群 12 例、FF 200 µg 群 15 例、VI 25 µg 群 15 例、プラセボ群 18 例)、治験実施計画書で規定された中止基準合致 (FF/VI 100/25 µg 群 15 例、FF/VI 200/25 µg 群 12 例、FF 100 µg 群 12 例、FF 200 µg 群 7 例、VI 25 µg 群 7 例、プラセボ群 7 例) 等であった。

有効性の主要評価項目である投与 169 日後の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量及び投与 168 日後の投与後 0～4 時間連続 FEV₁ 加重平均値のベースラインからの変化量は、表 12 及び表 13 のとおりであった。投与 169 日後の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量について、VI 25 µg 群と FF/VI 200/25 µg 群との対比較において統計学的に有意な差は認められず、VI 25 µg に対する FF/VI 200/25 µg の優越性は検証されなかった。

表 12 投与 169 日後の FEV₁ トラフ値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団)

	FF/VI 100/25 µg 群	FF/VI 200/25 µg 群	FF 100 µg 群	FF 200 µg 群	VI 25 µg 群	プラセボ群
ベースライン	1.349 ± 0.5663 (203)	1.311 ± 0.5229 (205)	1.387 ± 0.4914 (203)	1.317 ± 0.4870 (203)	1.360 ± 0.4851 (202)	1.332 ± 0.4776 (205)
投与 169 日後	1.532 ± 0.5238 (138)	1.436 ± 0.5237 (153)	1.454 ± 0.5015 (149)	1.380 ± 0.5238 (155)	1.473 ± 0.4778 (151)	1.360 ± 0.4853(142)
ベースラインからの 変化量	0.164 ± 0.2243 (137)	0.145 ± 0.2549 (153)	0.034 ± 0.2405 (148)	0.012 ± 0.2593 (155)	0.109 ± 0.2536 (150)	0.006 ± 0.2659 (142)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a) b)}	0.144 [0.091, 0.197] —	0.131 [0.080, 0.183] p<0.001	0.044 [−0.008, 0.097] —	0.008 [−0.044, 0.060] —	0.100 [0.048, 0.151] p<0.001	
VI 25 µg 群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a) b)}	0.045 [−0.008, 0.097] —	0.032 [−0.019, 0.083] p=0.224				
FF 100 µg 群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a) b)}	0.100 [0.047, 0.152] —					
FF 200 µg 群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a) b)}		0.123 [0.072, 0.174] —				

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、ベースライン値、喫煙状況 (現喫煙者・元喫煙者)、投与日、医療機関のグループ、投与日とベースライン値の交互作用及び投与日と投与群の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル

b) 投与 169 日後の FEV₁ トラフ値 (L) のベースラインからの変化量における、FF/VI 200/25 µg 群とプラセボ群、VI 25 µg 群とプラセボ群及び FF/VI 200/25 µg 群と VI 25 µg 群、並びに投与 168 日後の投与後 0～4 時間連続 FEV₁ 加重平均値 (L) のベースラインからの変化量における、FF/VI 200/25 µg 群とプラセボ群、VI 25 µg 群とプラセボ群及び FF/VI 200/25 µg 群と FF 200 µg 群の計 6 つの対比較のすべてにおいて統計学的に有意である場合にのみ、FF/VI 200/25 µg の有効性が示されたと判断し、さらに FF/VI 100/25 µg の有効性が検討され、投与 169 日後の FEV₁ トラフ値 (L) のベースラインからの変化量における、FF/VI 100/25 µg 群とプラセボ群及び FF/VI 100/25 µg 群と VI 25 µg 群、投与 168 日後の投与後 0～4 時間連続 FEV₁ 加重平均値 (L) のベースラインからの変化量における、FF/VI 100/25 µg 群とプラセボ群及び FF/VI 100/25 µg 群と FF 100 µg 群の計 4 つの対比較のすべてにおいて統計学的に有意である場合にのみ FF/VI 100/25 µg の有効性が示されたと判断する計画により、多重性が調整された。

表 13 投与 168 日後の投与後 0~4 時間連続 FEV₁加重平均値 (L) のベースラインからの変化量 (ITT 集団)

	FF/VI 100/25 µg 群	FF/VI 200/25 µg 群	FF 100 µg 群	FF 200 µg 群	VI 25 µg 群	プラセボ群
ベースライン	1.349 ± 0.5663 (203)	1.311 ± 0.5229 (205)	1.387 ± 0.4914 (203)	1.317 ± 0.4870 (203)	1.360 ± 0.4851 (202)	1.332 ± 0.4776 (205)
投与 168 日後	1.588 ± 0.5155 (147)	1.499 ± 0.5398 (158)	1.443 ± 0.5046 (155)	1.399 ± 0.5152 (162)	1.534 ± 0.5038 (161)	1.342 ± 0.4993 (147)
ベースラインからの 変化量	0.221 ± 0.2433 (146)	0.205 ± 0.2397 (158)	0.033 ± 0.2106 (154)	0.026 ± 0.2436 (162)	0.181 ± 0.2767 (160)	-0.012 ± 0.2723 (147)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a) b)}	0.214 [0.161, 0.266] —	0.209 [0.157, 0.261] p<0.001	0.046 [-0.006, 0.098] —	0.041 [-0.011, 0.093] —	0.185 [0.133, 0.237] p<0.001	
VI 25 µg 群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a) b)}	0.029 [-0.023, 0.081] —	0.024 [-0.027, 0.075] —				
FF 100 µg 群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a) b)}	0.168 [0.116, 0.220] —					
FF 200 µg 群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a) b)}		0.168 [0.117, 0.219] p<0.001				

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、ベースライン値、喫煙状況 (現喫煙者・元喫煙者)、投与日、医療機関のグループ、投与日とベースライン値の交互作用及び投与日と投与群の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合モデル

b) 同 表 12 注釈 b)

有害事象は、FF/VI 100/25 µg 群 45% (92/204 例)、FF/VI 200/25 µg 群 45% (93/205 例)、FF 100 µg 群 38% (78/204 例)、FF 200 µg 群 47% (96/203 例)、VI 25 µg 群 42% (85/203 例)、プラセボ群 47% (96/205 例) に認められ、主な事象は表 14 のとおりであった。

表 14 いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象 (ITT 集団)

	FF/VI 100/25 µg 群 (204 例)	FF/VI 200/25 µg 群 (205 例)	FF 100 µg 群 (204 例)	FF 200 µg 群 (203 例)	VI 25 µg 群 (203 例)	プラセボ群 (205 例)
鼻咽頭炎	13 (6)	13 (6)	14 (7)	20 (10)	19 (9)	17 (8)
頭痛	11 (5)	15 (7)	13 (6)	11 (5)	20 (10)	15 (7)
上気道炎	8 (4)	7 (3)	3 (1)	5 (2)	9 (4)	5 (2)
口腔カンジダ症	8 (4)	4 (2)	5 (2)	5 (2)	2 (<1)	2 (<1)
背部痛	4 (2)	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (1)	6 (3)
中咽頭カンジダ症	3 (1)	4 (2)	0	7 (3)	1 (<1)	3 (1)
高血圧	3 (1)	1 (<1)	3 (1)	7 (3)	0	3 (1)

例数 (%)

死亡は FF/VI 100/25 µg 群 1 例 (血栓性脳卒中)、FF/VI 200/25 µg 群 1 例 (心筋梗塞)、VI 25 µg 群 2 例 (アナフィラキシー反応、偶発的中毒各 1 例)、プラセボ群 1 例 (心筋虚血) 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、FF/VI 100/25 µg 群 6% (12/204 例)、FF/VI 200/25 µg 群 7% (15/205 例)、FF 100 µg 群 3% (6/204 例)、FF 200 µg 群 5% (10/203 例)、VI 25 µg 群 8% (16/203 例)、プラセボ群 5% (10/205 例) に認められ、主な事象は慢性閉塞性肺疾患 (FF/VI 100/25 µg 群 5 例、FF/VI 200/25 µg 群 5 例、FF 200 µg 群 2 例、VI 25 µg 群 5 例、プラセボ群 5 例)、肺炎 (FF/VI 200/25 µg 群 3 例、FF 200 µg 群 2 例、VI 25 µg 群 2 例) であった。

中止に至った有害事象は、FF/VI 100/25 µg 群 10% (20/204 例)、FF/VI 200/25 µg 群 11% (23/205 例)、FF 100 µg 群 7% (14/204 例)、FF 200 µg 群 7% (15/203 例)、VI 25 µg 群 7% (14/203 例)、プラセボ群 11% (23/205 例) に認められた。

副作用は、FF/VI 100/25 µg 群 10% (21/204 例)、FF/VI 200/25 µg 群 9% (18/205 例)、FF 100 µg 群 6% (13/204 例)、FF 200 µg 群 13% (27/203 例)、VI 25 µg 群 6% (13/203 例)、プラセボ群 10% (20/205 例) に認められた。

7.2.4 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1:HZC102871 試験 [2009 年 9 月～2011 年 10 月])

COPD 患者¹⁴⁾ (目標例数 1560 例 [各群 390 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、VI 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、FF/VI 50/25 µg、100/25 µg、200/25 µg 又は VI 25 µg を 1 日 1 回 52 週間吸入投与することと設定された。

喫煙状況 (現喫煙者又は元喫煙者) を層別因子として無作為化された 1626 例のうち、治験薬が 1 回以上投与された 1622 例 (FF/VI 50/25 µg 群 408 例、FF/VI 100/25 µg 群 403 例、FF/VI 200/25 µg 群 402 例、VI 25 µg 群 409 例) が ITT 集団とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は、FF/VI 50/25 µg 群 23% (93/408 例)、FF/VI 100/25 µg 群 23% (91/403 例)、FF/VI 200/25 µg 群 25% (101/402 例)、VI 25 µg 群 28% (115/409 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (FF/VI 50/25 µg 群 25 例、FF/VI 100/25 µg 群 29 例、FF/VI 200/25 µg 群 31 例、VI 25 µg 群 22 例)、同意撤回 (FF/VI 50/25 µg 群 18 例、FF/VI 100/25 µg 群 17 例、FF/VI 200/25 µg 群 22 例、VI 25 µg 群 34 例) 等であった。

有効性の主要評価項目である中等度及び重度の増悪¹⁵⁾の年間発現率 (回/年) は表 15、Kaplan-Meier 曲線は図 1 のとおりであり、VI 25 µg 群と FF/VI 200/25 µg 群、FF/VI 100/25 µg 群及び FF/VI 50/25 µg 群のいずれの対比較においても統計学的に有意な差は認められなかった。

表 15 中等度及び重度の増悪の年間発現率 (回/年、ITT 集団)

	FF/VI 50/25 µg 群	FF/VI 100/25 µg 群	FF/VI 200/25 µg 群	VI 25 µg 群
年間発現率	0.92 (404)	0.70 (401)	0.90 (398)	1.05 (407)
VI 25 µg 群との比 [95%信頼区間] ^{a)}	0.87 [0.72, 1.06]	0.66 [0.54, 0.81]	0.85 [0.70, 1.04]	
p 値 ^{a) b)}	—	—	p=0.109	

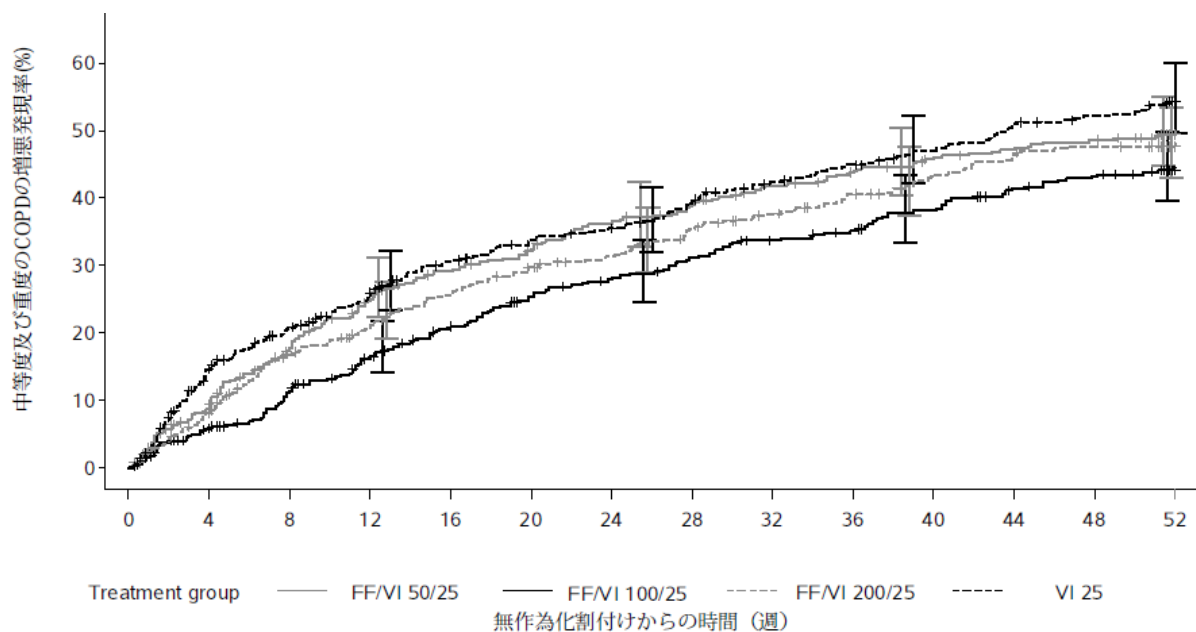
最小二乗平均値 (例数)

a) 投与群、喫煙状況 (現喫煙者・元喫煙者)、ベースラインの%FEV₁ 及び医療機関のグループを説明変数、治療期間の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデル

b) FF/VI 200/25 µg 群と VI 25 µg 群の対比較において統計学的に有意である場合に、FF/VI 100/25 µg の有効性が検討され、FF/VI 100/25 µg 群と VI 25 µg 群の対比較において統計学的に有意である場合に FF/VI 50/25 µg の有効性が検討される計画により、検定の多重性が調整された

¹⁴⁾ ①喫煙者又は喫煙歴が 10 pack-year 以上、②サルブタモール吸入後の FEV₁/FVC 比が 0.70 以下、かつ FEV₁ が NHANES III に基づき算出された予測値の 70%以下、③スクリーニング前 12 カ月間に、全身性/経口ステロイド、抗生物質の投与又は入院を必要とした COPD 増悪歴が 1 回以上記録された COPD 患者。

¹⁵⁾ COPD 増悪は、①主要症状 (呼吸困難、喀痰の量、膿性痰 [色]) の 2 つ以上が 2 日以上連続で悪化した場合、又は②1 つの主要症状及びその他の症状 (咽頭痛、感冒 [鼻汁、鼻閉]、他の原因を有さない発熱 [口腔温 37.5℃超]、咳嗽増加、喘鳴増加) が 2 日以上連続で悪化した場合と定義された。また、中等度の増悪は経口ステロイド又は抗生物質の投与を要する COPD の症状悪化と定義され、重度の増悪は入院を要する COPD の症状悪化と定義された。



Number of Subjects at Risk:					
Week	0	13	26	39	52
FF/VI 50/25	408	281	232	195	0
FF/VI 100/25	403	299	249	209	0
FF/VI 200/25	402	287	241	196	0
VI 25	409	268	224	176	0

図1 初回の中等度及び重度のCOPDの増悪をイベントとしたKaplan-Meier曲線 (ITT集団)

有害事象は、FF/VI 50/25 µg 群 75% (304/408 例)、FF/VI 100/25 µg 群 75% (301/403 例)、FF/VI 200/25 µg 群 72% (288/402 例)、VI 25 µg 群 69% (281/409 例) に認められ、主な事象は表 16 のとおりであった。

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 (ITT 集団)

	FF/VI 50/25 µg 群 (408 例)	FF/VI 100/25 µg 群 (403 例)	FF/VI 200/25 µg 群 (402 例)	VI 25 µg 群 (409 例)
鼻咽頭炎	58 (14)	60 (15)	76 (19)	54 (13)
上気道感染	47 (12)	51 (13)	39 (10)	47 (11)
口腔カンジダ症	39 (10)	34 (8)	36 (9)	21 (5)
肺炎	28 (7)	25 (6)	26 (6)	12 (3)
慢性閉塞性肺疾患	27 (7)	26 (6)	30 (7)	28 (7)
頭痛	27 (7)	25 (6)	34 (8)	30 (7)
背部痛	21 (5)	24 (6)	20 (5)	30 (7)
副鼻腔炎	21 (5)	22 (5)	13 (3)	17 (4)
咳嗽	21 (5)	16 (4)	13 (3)	14 (3)
尿路感染	17 (4)	10 (2)	17 (4)	7 (2)
発熱	17 (4)	10 (2)	8 (2)	5 (1)
高血圧	15 (4)	20 (5)	13 (3)	6 (1)
気管支炎	14 (3)	21 (5)	24 (6)	20 (5)
悪心	14 (3)	7 (2)	10 (2)	10 (2)
中咽頭カンジダ症	14 (3)	7 (2)	6 (1)	2 (<1)
関節痛	13 (3)	16 (4)	13 (3)	13 (3)
呼吸困難	13 (3)	6 (1)	4 (<1)	10 (2)
浮動性めまい	13 (3)	5 (1)	3 (<1)	9 (2)
下痢	12 (3)	8 (2)	15 (4)	15 (4)
インフルエンザ	10 (2)	13 (3)	13 (3)	21 (5)
鼻炎	9 (2)	10 (2)	15 (4)	6 (1)
咽頭炎	8 (2)	14 (3)	16 (4)	14 (3)
口腔咽頭痛	7 (2)	14 (3)	13 (3)	13 (3)
四肢痛	5 (1)	11 (3)	6 (1)	11 (3)

例数 (%)

死亡は、FF/VI 50/25 µg 群 7 例（死亡、椎間板突出、意識消失、心筋梗塞、急性リンパ性白血病、出血性ショック、慢性閉塞性肺疾患/細菌性尿路感染各 1 例）、FF/VI 100/25 µg 群 5 例（心停止、心筋梗塞、腹痛、急性呼吸不全/慢性閉塞性肺疾患、急性呼吸不全各 1 例）、FF/VI 200/25 µg 群 13 例（肺炎 4 例、慢性閉塞性肺疾患 3 例、慢性閉塞性肺疾患/肺炎 1 例、不安定狭心症/肺炎/敗血症性ショック 1 例、心筋梗塞、冠動脈血栓症、大動脈瘤破裂、転移性膀胱癌各 1 例）、VI 25 µg 群 4 例（心不全、急性冠動脈症候群、下腹部痛、不整脈/心肺停止各 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、FF/VI 50/25 µg 群 16%（65/408 例）、FF/VI 100/25 µg 群 14%（56/403 例）、FF/VI 200/25 µg 群 16%（63/402 例）、VI 25 µg 群 15%（60/409 例）に認められ、主な事象は慢性閉塞性肺疾患（FF/VI 50/25 µg 群 27 例、FF/VI 100/25 µg 群 26 例、FF/VI 200/25 µg 群 30 例、VI 25 µg 群 28 例）、肺炎（FF/VI 50/25 µg 群 12 例、FF/VI 100/25 µg 群 9 例、FF/VI 200/25 µg 群 12 例、VI 25 µg 群 2 例）であった。

中止に至った有害事象は FF/VI 50/25 µg 群 6%（26/408 例）、FF/VI 100/25 µg 群 7%（29/403 例）、FF/VI 200/25 µg 群 7%（30/402 例）、VI 25 µg 群 5%（22/409 例）に認められた。

副作用は FF/VI 50/25 µg 群 21%（85/408 例）、FF/VI 100/25 µg 群 16%（64/403 例）、FF/VI 200/25 µg 群 15%（60/402 例）、VI 25 µg 群 12%（50/409 例）に認められた。

7.2.5 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1: HZC102970 試験〔2009 年 9 月～2011 年 10 月〕）

COPD 患者¹⁶⁾（目標例数 1560 例〔各群 390 例〕）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、VI 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、FF/VI 50/25 µg、100/25 µg、200/25 µg 又は VI 25 µg を 1 日 1 回 52 週間吸入投与することと設定された。

喫煙状況（現喫煙者又は元喫煙者）を層別因子として無作為化された 1635 例のうち、治験薬が 1 回以上投与された 1633 例（FF/VI 50/25 µg 群 412 例、FF/VI 100/25 µg 群 403 例、FF/VI 200/25 µg 群 409 例、VI 25 µg 群 409 例）が ITT 集団とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は、FF/VI 50/25 µg 群 26%（109/412 例）、FF/VI 100/25 µg 群 28%（112/403 例）、FF/VI 200/25 µg 群 25%（103/409 例）、VI 25 µg 群 31%（125/409 例）に認められ、主な中止理由は、有害事象（FF/VI 50/25 µg 群 32 例、FF/VI 100/25 µg 群 35 例、FF/VI 200/25 µg 群 30 例、VI 25 µg 群 25 例）、同意撤回（FF/VI 50/25 µg 群 22 例、FF/VI 100/25 µg 群 25 例、FF/VI 200/25 µg 群 25 例、VI 25 µg 群 30 例）等であった。

有効性の主要評価項目である中等度及び重度の増悪¹⁷⁾の年間発現率は表 17、Kaplan-Meier 曲線は図 2 のとおりであり、VI 25 µg 群と FF/VI 50/25 µg 群、FF/VI 100/25 µg 群及び FF/VI 200/25 µg 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。

¹⁶⁾ ①喫煙者又は喫煙歴が 10 pack-year 以上、②サルブタモール吸入後の FEV₁/FVC 比が 0.70 以下、かつ FEV₁ が NHANESⅢに基づき算出された予測値の 70%以下、③スクリーニング前 12 カ月間に、全身性/経口ステロイド、抗生物質の投与又は入院を必要とした COPD 増悪歴が 1 回以上記録された COPD 患者。

¹⁷⁾ COPD 増悪は、①主要症状（呼吸困難、喀痰の量、膿性痰〔色〕）の 2 つ以上が 2 日以上連続で悪化した場合、又は②1 つの主要症状及びその他の症状（咽頭痛、感冒〔鼻汁、鼻閉〕、他の原因を有さない発熱〔口腔温 37.5℃超〕、咳嗽増加、喘鳴増加）が 2 日以上連続で悪化した場合と定義された。また、中等度の増悪は経口ステロイド又は抗生物質の投与を要する COPD の症状悪化と定義され、重度の増悪は入院を要する COPD の症状悪化と定義された。

表 17 中等度及び重度の増悪の年間発現率 (回/年、ITT 集団)

	FF/VI 50/25 µg 群	FF/VI 100/25 µg 群	FF/VI 200/25 µg 群	VI 25 µg 群
年間発現率	0.92 (411)	0.90 (401)	0.79 (407)	1.14 (402)
VI 25 µg 群との比 [95%信頼区間] ^{a)}	0.81 [0.66, 0.99]	0.79 [0.64, 0.97]	0.69 [0.56, 0.85]	
p 値 ^{a) b)}	p=0.040	p=0.024	p<0.001	

最小二乗平均値 (例数)

- a) 投与群、喫煙状況 (現喫煙者・元喫煙者)、ベースラインの%FEV₁ 及び医療機関のグループを説明変数とし、治療期間の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデル
- b) FF/VI 200/25 µg 群と VI 25 µg 群の対比較において統計学的に有意である場合に、FF/VI 100/25 µg の有効性が検討され、FF/VI 100/25 µg 群と VI 25 µg 群の対比較において統計学的に有意である場合に FF/VI 50/25 µg の有効性が検討される計画により、検定の多重性が調整された

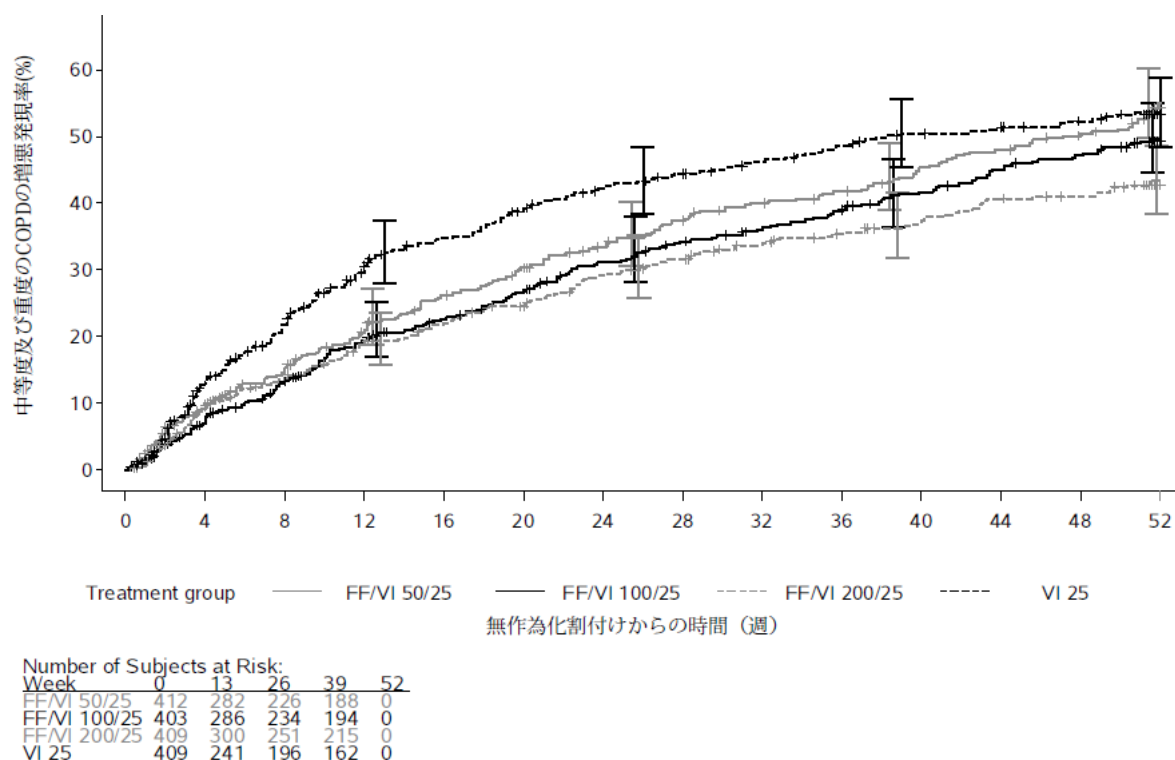


図 2 初回の中等度及び重度の COPD の増悪をイベントとした Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)

有害事象は、FF/VI 50/25 µg 群 77% (316/412 例)、FF/VI 100/25 µg 群 79% (320/403 例)、FF/VI 200/25 µg 群 82% (334/409 例)、VI 25 µg 群 72% (294/409 例) に認められ、主な事象は表 18 のとおりであった。

表 18 いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象 (ITT 集団)

	FF/VI 50/25 µg 群 (412 例)	FF/VI 100/25 µg 群 (403 例)	FF/VI 200/25 µg 群 (409 例)	VI 25 µg 群 (409 例)
鼻咽頭炎	54 (13)	68 (17)	82 (20)	58 (14)
口腔カンジダ症	39 (9)	39 (10)	40 (10)	29 (7)
上気道感染	37 (9)	39 (10)	36 (9)	31 (8)
頭痛	34 (8)	32 (8)	33 (8)	30 (7)
気管支炎	27 (7)	17 (4)	23 (6)	22 (5)
副鼻腔炎	26 (6)	20 (5)	27 (7)	19 (5)
慢性閉塞性肺疾患	26 (6)	30 (7)	23 (6)	25 (6)
口腔咽頭痛	23 (6)	17 (4)	26 (6)	18 (4)
背部痛	19 (5)	30 (7)	17 (4)	23 (6)
肺炎	18 (4)	24 (6)	19 (5)	11 (3)
インフルエンザ	18 (4)	14 (3)	18 (4)	6 (1)
中咽頭カンジダ症	15 (4)	11 (3)	5 (1)	3 (<1)
咳嗽	14 (3)	15 (4)	22 (5)	20 (5)
鼻炎	14 (3)	5 (1)	10 (2)	12 (3)
呼吸困難	12 (3)	14 (3)	11 (3)	17 (4)
末梢性浮腫	12 (3)	12 (3)	8 (2)	16 (4)
高血圧	12 (3)	10 (2)	15 (4)	16 (4)
下痢	10 (2)	14 (3)	15 (4)	4 (<1)
悪心	10 (2)	11 (3)	9 (2)	11 (3)
咽頭炎	10 (2)	10 (2)	13 (3)	12 (3)
四肢痛	10 (2)	7 (2)	11 (3)	11 (3)
浮動性めまい	9 (2)	7 (2)	11 (3)	11 (3)
下気道感染	7 (2)	12 (3)	7 (2)	14 (3)
尿路感染	7 (2)	10 (2)	12 (3)	8 (2)
関節痛	6 (1)	20 (5)	13 (3)	17 (4)
発熱	4 (<1)	12 (3)	12 (3)	5 (1)

例数 (%)

死亡は、FF/VI 50/25 µg 群 7 例（扁平上皮癌、心筋梗塞、慢性閉塞性肺疾患、急性心筋梗塞、胃腸管転移/神経内分泌腫瘍、扁平上皮癌病期不明、心停止各 1 例）、FF/VI 100/25 µg 群 3 例（心停止、慢性閉塞性肺疾患/肺炎、胆石症各 1 例）、VI 25 µg 群 4 例（転移性扁平上皮癌、動脈硬化症、慢性閉塞性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患/下気道感染各 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、FF/VI 50/25 µg 群 17% (71/412 例)、FF/VI 100/25 µg 群 17% (67/403 例)、FF/VI 200/25 µg 群 15% (61/409 例)、VI 25 µg 群 16% (66/409 例) に認められ、主な重篤な有害事象は慢性閉塞性肺疾患 (FF/VI 50/25 µg 群 26 例、FF/VI 100/25 µg 群 29 例、FF/VI 200/25 µg 群 23 例、VI 25 µg 群 25 例)、肺炎 (FF/VI 50/25 µg 群 10 例、FF/VI 100/25 µg 群 12 例、FF/VI 200/25 µg 群 9 例、VI 25 µg 群 6 例) であった。

中止に至った有害事象は FF/VI 50/25 µg 群 7% (30/412 例)、FF/VI 100/25 µg 群 9% (36/403 例)、FF/VI 200/25 µg 群 8% (32/409 例)、VI 25 µg 群 6% (25/409 例) に認められた。

副作用は FF/VI 50/25 µg 群 20% (84/412 例)、FF/VI 100/25 µg 群 17% (70/403 例)、FF/VI 200/25 µg 群 20% (80/409 例)、VI 25 µg 群 15% (63/409 例) に認められた。

7.2.6 国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2: HZC114156 試験 [2010 年 8 月～2012 年 1 月])

日本人 COPD 患者¹⁸⁾ (目標例数 150 例 [FF/VI 100/25µg 群 50 例、FF/VI 200/25µg 群 100 例]) を対象に、本剤の安全性を検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

¹⁸⁾ ①喫煙歴が 10 pack-year 以上、②サルブタモール吸入後の FEV₁/FVC 比が 70%未満、かつ%FEV₁ が 80%未満の患者。

用法・用量は、FF/VI 100/25 µg 又は FF/VI 200/50 µg を 1 日 1 回 52 週間吸入投与することと設定された。

総投与症例 187 例（FF/VI 100/25 µg 60 例、FF/VI 200/25 µg 127 例）が ITT 集団とされ、安全性解析対象集団とされた。中止例は、FF/VI 100/25 µg 群 18%（11/60 例）、FF/VI 200/25 µg 群 17%（21/127 例）に認められ、主な中止理由は、有害事象（FF/VI 100/25 µg 群 7 例、FF/VI 200/25 µg 群 12 例）、治験実施計画書で規定された中止基準に合致（FF/VI 100/25 µg 群 3 例、FF/VI 200/25 µg 群 2 例）等であった。

有害事象は、FF/VI 100/25 µg 群 90%（54/60 例）、FF/VI 200/25 µg 群 91%（115/127 例）に認められ、主な事象は表 19 のとおりであった。

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（ITT 集団）

	FF/VI 100/25 µg 群 (60 例)	FF/VI 200/25 µg 群 (127 例)
鼻咽頭炎	18 (30)	54 (43)
上気道の炎症	8 (13)	12 (9)
発声障害	6 (10)	8 (6)
気管支炎	5 (8)	9 (7)
肺炎	4 (7)	15 (12)
背部痛	4 (7)	13 (10)
咽頭炎	4 (7)	7 (6)
湿疹	4 (7)	6 (5)
便秘	3 (5)	4 (3)
高血圧	2 (3)	6 (5)
喀痰増加	2 (3)	5 (4)
鼻出血	2 (3)	4 (3)
尿中遊離コルチゾール減少	2 (3)	4 (3)
慢性閉塞性肺疾患	2 (3)	3 (2)
回転性めまい	2 (3)	3 (2)
白内障	2 (3)	3 (2)
胃炎	2 (3)	2 (2)
インフルエンザ	2 (3)	1 (<1)
消化不良	2 (3)	1 (<1)
変形性脊椎症	2 (3)	1 (<1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (3)	1 (<1)
糖尿病	2 (3)	1 (<1)
皮脂欠乏性湿疹	2 (3)	0
血圧上昇	2 (3)	0
節足動物咬傷	2 (3)	0
末梢性ニューロパチー	2 (3)	0
動悸	2 (3)	0
胃食道逆流性疾患	1 (2)	6 (5)
上気道感染	1 (2)	5 (4)
発熱	1 (2)	4 (3)
口腔カンジダ症	0	10 (8)
口腔咽頭不快感	0	4 (3)
上腹部痛	0	4 (3)

例数 (%)

死亡は FF/VI 200/25 µg 群 1 例（多臓器不全）に認められたが、治験薬投与中止後に発現した事象であり、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、FF/VI 100/25 µg 群 17%（10/60 例）、FF/VI 200/25 µg 群 18%（23/127 例）に認められ、主な事象は肺炎（FF/VI 100/25 µg 群 3 例、FF/VI 200/25 µg 群 8 例）、慢性閉塞性肺疾患（FF/VI 100/25 µg 群 2 例、FF/VI 200/25 µg 群 3 例）等であった。

中止に至った有害事象は FF/VI 100/25 µg 群 13%（8/60 例）、FF/VI 200/25 µg 群 10%（13/127 例）に認められた。

副作用は FF/VI 100/25 µg 群 20% (12/60 例)、FF/VI 200/25 µg 群 24% (30/127 例) に認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 第Ⅲ相試験における用法・用量の設定について

申請者は、COPD 患者を対象とした第Ⅲ相試験における FF 及び VI 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。

COPD 患者は喘息患者に比べて気流閉塞がより重度であり、ICS の肺機能に対する反応性が低いことが知られている (Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 418-24)。したがって、肺機能を指標とした試験では、COPD 患者における FF の用量反応性を評価することは困難と考え、COPD 患者を対象とした FF 単剤の用量設定試験を行わず、喘息患者を対象とした臨床試験の成績を参考として、COPD 患者を対象とした第Ⅲ相試験における FF の用法・用量を検討した。喘息患者を対象とした臨床試験では、FF 100 µg 又は 200 µg の 1 日 1 回投与が適切な用法・用量と考えられたことから (平成 25 年 7 月 19 日付け審査報告書「レルベア 100 エリプタ 14 吸入用、他」参照)、さらに低用量の FF 投与群として FF 50 µg を追加し、COPD 患者を対象とした第Ⅲ相試験で検討する FF の用法・用量として 50 µg、100 µg 及び 200 µg の 1 日 1 回投与を選択した。

また、COPD 患者を対象に VI 単剤 (3～50 µg 1 日 1 回投与) の用量反応性を検討した海外第Ⅱ相試験 (B2C111045 試験) において、主要評価項目である FEV₁ トラフ値の変化量について、プラセボとの群間差が当該試験にて検出力を有する差である 130 mL 以上であったのは VI 25 µg 群及び VI 50 µg 群であったこと、さらに表 20 のとおり、気道可逆性の有無別の部分集団解析において、可逆性のない集団 (サルブタモール投与後の FEV₁ の変化が 12%未満かつ 200 mL 未満) では VI 25 µg 群と VI 50 µg 群の結果は同等であったことから、第Ⅲ相試験で検討する VI の用量として 25 µg を選択した。なお、喘息患者を対象として VI の投与回数を検討した海外 HZA113310 試験において、VI の 1 日 2 回投与に 1 日 1 回投与を上回る利点は認められなかったことを踏まえ (平成 25 年 7 月 19 日付け審査報告書「レルベア 100 エリプタ 14 吸入用、他」参照)、COPD 患者を対象とする第Ⅲ相試験で検討する VI の用法を、FF と同様に 1 日 1 回とすることは可能と考えた。

表 20 投与 29 日後の FEV₁ 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 (B2C111045 試験)

可逆性の有無		VI 3 µg 群	VI 6.25 µg 群	VI 12.5 µg 群	VI 25 µg 群	VI 50 µg 群	プラセボ群
あり	ベースラインからの変化量	0.154 (36)	0.167 (33)	0.180 (34)	0.192 (36)	0.263 (34)	0.0017 (39)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	0.137 [0.052, 0.223]	0.150 [0.062, 0.238]	0.162 [0.076, 0.249]	0.175 [0.089, 0.260]	0.246 [0.159, 0.333]	
なし	ベースラインからの変化量	0.101 (63)	0.105 (67)	0.116 (65)	0.152 (63)	0.156 (65)	0.039 (62)
	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	0.063 [−0.004, 0.129]	0.067 [0.001, 0.132]	0.077 [0.011, 0.143]	0.113 [0.047, 0.180]	0.118 [0.052, 0.183]	

最小二乗平均値 (例数)

a) 投与群、ベースライン値、性別、年齢、喫煙状況 (現喫煙者・元喫煙者)、可逆性の有無及び投与群と可逆性の有無の交互作用を説明変数とした共分散分析モデル

以上の検討より、海外第Ⅲ相試験 (HZA102871 試験及び HZA102970 試験) における用法・用量は FF/VI 50/25 µg、100/25 µg、200/25 µg 及び VI 25 µg を 1 日 1 回吸入投与することと設定され、試験が実施された。その結果、FF/VI 100/25 µg は VI 25 µg と比較し中等度及び重度の COPD 増悪の年間発現率を低下さ

せる傾向が認められたこと、FF/VI 200/25 µg は COPD 増悪の抑制に関して FF/VI 100/25 µg を上回る効果は認められず、FF/VI 50/25 µg は FF/VI 100/25 µg より効果が小さいことが認められた。よって、これらの成績を踏まえ、国際共同第Ⅲ相試験（200820 試験）における用法・用量として、FF/VI 100/25 µg 及び VI 25 µg の 1 日 1 回吸入投与を設定した。

機構は、申請者の説明を了承し、COPD 患者を対象とした第Ⅲ相試験における FF/VI の配合成分としての FF の用法・用量を 50 µg、100 µg 及び 200 µg の 1 日 1 回投与を選択し、VI の用法・用量として 25 µg の 1 日 1 回投与を選択したことは許容可能と判断する。また、COPD 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験の成績等に基づき、日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験（200820 試験）における FF/VI の用法・用量として FF/VI 100/25 µg の 1 日 1 回投与を選択したことは理解できる。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 国際共同第Ⅲ相試験における有効性について

申請者は、日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験（HZC112206 試験、HZC112207 試験及び 200820 試験）に基づき、本剤の有効性について、以下のように説明している。

HZC112206 試験では VI 25 µg に対する FF 50 µg 及び 100 µg の上乗せ効果について、HZC112207 試験では VI 25 µg に対する FF 100 µg 及び 200 µg の上乗せ効果について、FEV₁ トラフ値及び投与後 FEV₁ 加重平均値を主要評価項目として検討した結果、いずれの試験でも VI に対する FF の上乗せ効果は示されなかった（7.2.2 及び 7.2.3 参照）。この要因について、次のように考察した。

COPD 患者を対象にフルチカゾンプロピオン酸エステル（FP）/サルメテロール（SALM）配合剤の有効性及び安全性を検討した海外 SFCA3006 試験及び海外 SFCA3007 試験の成績を参考として、HZC112206 試験及び HZC112207 試験の計画を立案した。SFCA3006 試験及び SFCA3007 試験では、投与 6 カ月後における FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量について、FP/SALM 群と SALM 群の群間差が 67 及び 69 mL であったこと（Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 1084-91、Chest 2003; 124: 834-43）等を踏まえ、HZC112206 試験及び HZC112207 試験における FEV₁ トラフ値の変化量について、FF/VI 群と VI 群の群間差を 80 mL と推定して試験を実施した。しかし、HZC112206 試験及び HZC112207 試験と比較して、SFCA3006 試験及び SFCA3007 試験では可逆性を有する患者の割合が高いこと（HZC112206 試験 34%、HZC112207 試験 29%に対し SFCA3006 試験 54%、SFCA3007 試験 55%）、表 21 のとおり、HZC112206 試験及び HZC112207 試験の部分集団解析において可逆性の有無により VI 群と FF/VI 群の群間差に影響すると示唆されていること等を踏まえると、SFCA3006 試験及び SFCA3007 試験は FF の上乗せ効果が高く見込まれる集団が多く組み入れられた試験であったと考えられ、HZC112206 試験及び HZC112207 試験における群間差の設定は過大であり、両試験では検出力の担保が十分ではなかった可能性があると考ええる。

表 21 投与 169 日後の FEV₁ 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
(HZC112206 試験及び HZC112207 試験併合解析)

可逆性の有無		FF/VI 50/25 µg 群	FF/VI 100/25 µg 群	FF/VI 200/25 µg 群
あり	ベースラインからの変化量	0.213 (73)	0.207 (122)	0.211 (54)
	VI 25 µg 群との差	0.087	0.081	0.085
	[95%信頼区間] ^{a)}	[0.009, 0.165]	[0.014, 0.148]	[0.002, 0.169]
なし	ベースラインからの変化量	0.126 (90)	0.125 (190)	0.104 (102)
	VI 25 µg 群との差	0.028	0.027	0.006
	[95%信頼区間] ^{a)}	[-0.030, 0.085]	[-0.018, 0.072]	[-0.049, 0.061]

最小二乗平均値 (例数)

a) 試験、投与群、ベースライン値、喫煙状況 (現喫煙者・元喫煙者)、投与日、地域、可逆性の有無、投与日とベースライン値の交互作用、投与日と投与群の交互作用及び可逆性の有無と投与群の交互作用、可逆性の有無と投与日と投与群の交互作用を説明変数とした反復測定混合モデル

200820 試験では、HZC112206 試験及び HZC112207 試験の結果に基づき、FEV₁ トラフ値の変化量について、FF/VI 群と VI 群の群間差を 40 mL、残差標準偏差を 230 mL と推定して試験を実施し、その結果、VI に対する FF/VI の優越性が検証された (7.2.1 の項参照)。さらに、ホルモテロールフマル酸塩水和物 (FOR) 及びブデソニド (BUD) の配合剤の COPD 患者における有効性を検討した臨床試験において、投与 3 カ月後の FEV₁ トラフ値の変化量について、FOR 群と FOR/BUD 群の群間差は約 30 mL であること (Respirology 2013; 18: 866-73) 等を踏まえると、200820 試験で認められた VI 群と FF/VI 群の群間差 34 mL は、既に承認されている配合剤と同程度であると考ええる。

また、200820 試験において、副次評価項目である中等度及び重度の増悪¹⁹⁾が最初に発現するまでの時間に関する解析結果は、表 22 及び図 3 のとおりであり、VI 25 µg 群と FF/VI 100/25 µg 群の対比較においてリスクの低下が認められており、VI に対する FF の上乗せ効果の臨床的意義は示唆されているものと考ええる。

表 22 中等度及び重度の COPD 増悪の発現状況^{a)} (ITT 集団) (200820 試験)

		FF/VI 100/25 µg 群 (806 例)	VI 25 µg 群 (814 例)
全体集団	増悪例数	69 (9)	114 (14)
	非増悪例数	737 (91)	700 (86)
	ハザード比 [95%信頼区間] ^{b)}	0.58 [0.43, 0.78]	
		FF/VI 100/25 µg 群 (185 例)	VI 25 µg 群 (185 例)
日本人部分集団	増悪例数	26 (14)	37 (20)
	非増悪例数	159 (86)	148 (80)
	ハザード比 [95%信頼区間] ^{c)}	0.65 [0.39, 1.07]	

例数 (%)

a) 200820 試験では、1 つ目の副次評価項目である治療期間全 12 週間における救済薬を 24 時間使用しなかった日数の割合に関する FF/VI 100/25 µg 群と VI 25 µg 群の比較に関して、有意水準 5%での統計学的に有意な差が認められず、ステップダウン閉検定法の条件に適合しなかった。そのため、2 つ目の副次評価項目 (中等度及び重度の COPD の増悪が最初に発現するまでの時間) 及びその他の評価項目の統計学的な解析結果は記述的な解釈である。

b) 投与群、可逆性の有無、%FEV₁ を説明変数とした Cox 回帰モデル

c) 投与群、可逆性の有無、%FEV₁、地域 (日本・日本以外)、投与群と地域の交互作用を説明変数とした Cox 回帰モデル

¹⁹⁾ COPD 増悪は、追加治療を要する症状悪化と定義された。また、中等度の増悪は全身性ステロイド又は抗生物質の投与を要する COPD の症状悪化と定義され、重度の増悪は入院を要する COPD の症状悪化と定義された。

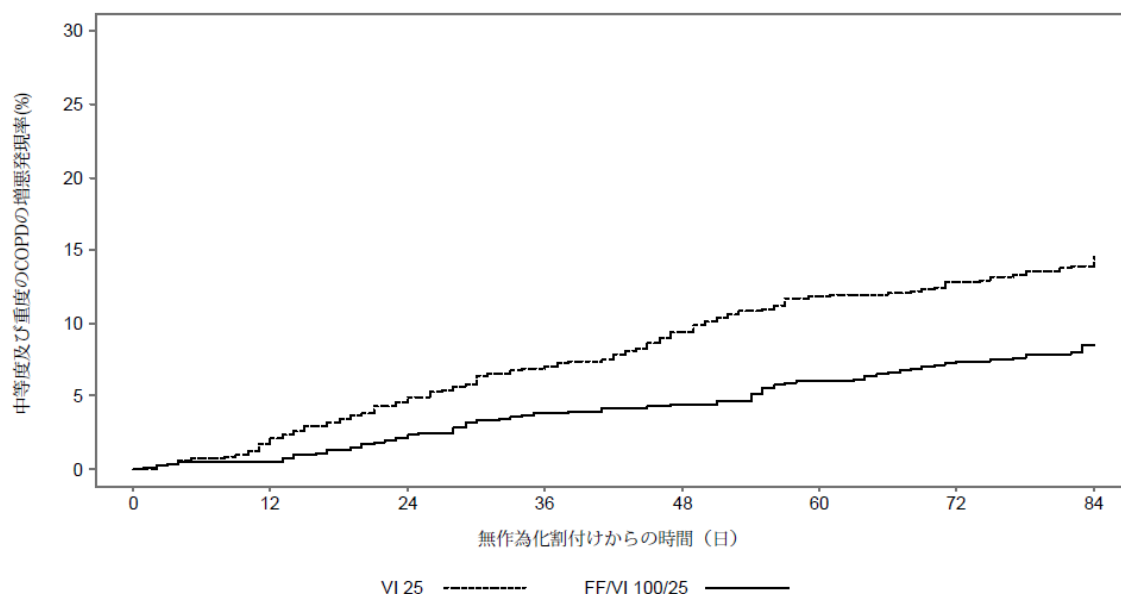


図3 初回の中等度及び重度のCOPDの増悪をイベントとしたKaplan-Meier曲線（ITT集団）（200820試験）

さらに、COPD患者を対象にVI又はFF/VIを1年間投与した海外HZC102871試験及び海外HZC102970試験では、副次評価項目である投与52週後のFEV₁トラフ値の変化量について、表23のとおり、FF/VI群は一貫してVI群を上回っており、この結果からもVIに対するFFの上乗せ効果は支持されるものと考ええる。

表23 投与52週後のFEV₁トラフ値（L）のベースラインからの変化量（HZC102871試験及びHZC102970試験）

		FF/VI 50/25 µg 群	FF/VI 100/25 µg 群	FF/VI 200/25 µg 群	VI 25 µg 群
HZC102871 試験	ベースラインからの 変化量	0.000 ± 0.2165 (308)	0.017 ± 0.1995 (310)	0.032 ± 0.2022 (289)	-0.040 ± 0.2171 (291)
	VI 25 µg 群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	0.041 [0.009, 0.072]	0.058 [0.027, 0.090]	0.064 [0.033, 0.096]	
HZC102970 試験	ベースラインからの 変化量	0.021 ± 0.2185 (304)	0.000 ± 0.2041 (287)	0.006 ± 0.2069 (300)	-0.017 ± 0.2205 (276)
	VI 25 µg 群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	0.034 [0.003, 0.066]	0.024 [-0.008, 0.056]	0.026 [-0.006, 0.057]	

平均値±標準偏差（例数）

a) 投与群、喫煙状況（現喫煙者・元喫煙者）、ベースライン値、医療機関のグループ、投与週、投与週とベースライン値の交互作用及び投与週と投与群の交互作用を説明変数とした反復測定混合モデル

機構は、以下のように考える。

ICS/LABA 配合剤の有効性評価では、COPD に対する薬物療法の基本である LABA に対する ICS の上乗せ効果が示されることが重要である。日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験（200820 試験）では、主要評価項目である FEV₁ トラフ値の変化量について、VI 25 µg に対する FF/VI 100/25 µg の優越性が検証されたことから、本剤の有効性は示されている。また、VI 25 µg と FF/VI 100/25 µg の対比較において認められた群間差は、既に承認されている ICS/LABA 配合剤の臨床試験で認められた群間差と同程度であったことを踏まえると、臨床的に許容可能である。さらに、200820 試験では、副次評価項目である初回の増悪までの期間について、VI 25 µg と比較して FF/VI 100/25 µg で延長する傾向が示されていることから、本剤の臨床的意義は期待できると考える。なお、HZC112206 試験及び HZC112207 試験では、本剤の有効性は検証されなかったものの、申請者の説明のとおり、例数設計における仮説として設定された群間差が過

大であり、検出力が不足していた可能性があること、認められた群間差は表 24 のとおり、200820 試験と同様の傾向を示していること等を踏まえると、HZC112206 試験及び HZC112207 試験の結果は、200820 試験で検証された本剤の有効性を否定するものではない。

表 24 FEV₁トラフ値 (L) のベースラインからの変化量における FF/VI 100/25 µg 群と VI 25 µg 群との群間差

	HZC112206 試験 ^{a)}	HZC112207 試験 ^{a)}	200820 試験 ^{b)}
例数 (FF/VI 100/25 µg 群/VI 25 µg 群)	146/143	137/150	759/749
FF/VI 100/25 µg 群と VI 25 µg 群との差 [95%信頼区間]	0.048 [-0.006, 0.102]	0.045 [-0.008, 0.097]	0.034 [0.014, 0.055]

a) 評価時点：投与 169 日後

b) 評価時点：投与 84 日後

以上を踏まえると、COPD 患者における VI に対する FF の上乘せ効果は期待できると評価することは可能である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.2.2 全体集団と日本人部分集団の結果の一貫性について

申請者は、日本人を含む国際共同試験（200820 試験）における全体集団と日本人部分集団の結果について、以下のように説明している。

200820 試験では、主要評価項目である FEV₁トラフ値の変化量について、表 7 のとおり、日本人部分集団の結果は全体集団の結果と概ね一致していた（7.2.1 参照）。200820 試験の副次評価項目である中等度及び重度の増悪が最初に発現するまでの時間に関しても、表 22 のとおり、日本人部分集団の結果は全体集団の結果と概ね一致していた（7.R.2.1 参照）。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：平均 65.3 歳、日本人部分集団：平均 71.2 歳）、男性の割合（全体集団：76%、日本人部分集団：94%）、体重（全体集団：平均 73.3kg、日本人部分集団：平均 59.8 kg）、BMI（全体集団：平均 25.9 kg/m²、日本人部分集団：平均 22.3 kg/m²）、GOLD 2 の割合（全体集団：53%、日本人部分集団：60%）等であった。これらの因子別の部分集団解析を実施した結果、表 25 のとおり、体重及び BMI は本剤の有効性評価に影響する可能性が示唆されたものの、その他の因子については各部分集団間で相違は認められなかった。なお、日本人部分集団における FF/VI 100/25 µg 群と VI 25 µg 群との差（24 mL）は全体集団における差（34 mL）より数値的に小さく、体重及び BMI の差が日本人部分集団における有効性評価に影響した可能性はあるものの、その影響は限定的であると考ええる。

表 25 投与 84 日後の FEV₁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（200820 試験）

背景因子		例数 (FF/VI 100/25 µg 群 /VI 25 µg 群)	FF/VI 100/25 µg 群と VI 25 µg 群との差 [95%信頼区間]
年齢	65 歳未満	362/328	0.037 [0.006, 0.067]
	65 歳以上	397/421	0.027 [0.000, 0.055]
性別	男性	570/581	0.029 [0.006, 0.053]
	女性	189/168	0.050 [0.008, 0.092]
体重	70 kg 未満	367/339	0.015 [-0.015, 0.045]
	70 kg 以上	392/410	0.054 [0.026, 0.082]
BMI	25 kg/m ² 未満	370/363	0.015 [-0.015, 0.044]
	25 kg/m ² 以上	389/386	0.053 [0.024, 0.082]
GOLD 分類	GOLD 2	394/410	0.039 [0.010, 0.067]
	GOLD 3	365/339	0.032 [0.002, 0.062]

機構は、以下のように考える。

日本人を含む国際共同試験（200820 試験）の有効性評価において、全体集団と日本人部分集団との間で同様の傾向が確認され、背景因子別の部分集団解析の結果を踏まえても、全体集団と日本人部分集団の間で本質的な差異は示唆されていないと考える。よって、200820 試験の成績に基づき、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と考える。

7.R.3 安全性について

申請者は、COPD 患者に対する FF/VI の安全性について、以下のように説明している。

COPD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 3 試験（HZC112206 試験、HZC112207 試験及び 200820 試験）及び海外第Ⅲ相試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）を併合した成績（以下、5 試験併合データ）における主な有害事象は表 26 のとおりであった。発現率の高かった主な事象は、鼻咽頭炎、上気道感染、口腔カンジダ症、頭痛、慢性閉塞性肺疾患等であった。

表 26 いずれかの群で 100 人・年あたり 3 例以上の発現が認められた有害事象の、曝露期間で調整された発現率（5 試験併合データ）

	FF/VI 50/25 µg 群 (1026 例)	FF/VI 100/25 µg 群 (2022 例)	FF/VI 200/25 µg 群 (1016 例)	FF 100 µg 群 (410 例)	FF 200 µg 群 (203 例)	VI 25 µg 群 (2040 例)	プラセボ群 (412 例)
総曝露期間（人・年）	766	1013	767	157	80	1002	154
鼻咽頭炎	16.5	20.8	22.2	20.4	25.1	20.0	20.2
上気道感染	13.1	13.4	10.7	10.2	6.3	11.3	8.5
口腔カンジダ症	11.2	9.1	10.4	4.5	6.3	6.1	2.0
頭痛	9.5	11.4	10.7	19.1	13.8	11.5	13.0
慢性閉塞性肺疾患	6.9	8.3	7.6	1.3	2.5	9.7	5.2
肺炎	6.4	5.7	6.4	3.2	3.8	3.5	2.0
副鼻腔炎	6.3	5.2	5.5	5.7	1.3	4.4	2.0
背部痛	6.1	7.8	5.1	3.8	2.5	7.1	6.5
気管支炎	5.4	5.1	6.3	3.8	3.8	5.6	2.0
中咽頭カンジダ症	5.1	2.7	2.0	2.6	8.8	0.8	3.3
咳嗽	5.0	4.2	4.6	3.2	0	4.0	5.2
口腔咽頭痛	4.2	3.7	5.5	3.8	5.0	4.0	3.3
高血圧	3.9	3.9	3.8	4.5	8.8	2.9	4.6
インフルエンザ	3.7	3.3	4.3	1.9	3.8	3.6	0.7
呼吸困難	3.4	2.6	2.0	1.3	0	3.4	0
尿路感染	3.3	2.2	3.8	1.9	1.3	1.8	0.7
下痢	3.0	2.8	4.3	2.6	1.3	3.3	2.6
鼻炎	3.0	1.9	3.4	3.2	3.8	3.1	2.6
関節痛	2.6	4.6	3.7	5.1	2.5	3.8	1.3
咽頭炎	2.5	3.3	4.0	1.3	3.8	3.7	1.3
下気道感染	2.0	2.0	1.6	1.9	2.5	2.8	7.2

例数（曝露期間で調整された 100 人・年あたりの発現率）

国内長期投与試験（HZC114156 試験）では、発現率の高い事象は鼻咽頭炎、上気道の炎症、発声障害、気管支炎等であり（7.2.6 の項参照）、認められた主な事象は、5 試験併合データと同様であった。

また、日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験 3 試験（HZC112206 試験、HZC112207 試験及び 200820 試験）を併合した成績（3 試験併合データ）における本剤の安全性の概要は、表 27 のとおりであった。日本人集団では症例数が限られており結果の解釈に注意が必要であるが、発現状況は全体集団と概ね同様であった。

表 27 本剤投与時の安全性の概略 (3 試験併合データ)

		FF/VI 50/25 µg 群 (206 例)	FF/VI 100/25 µg 群 (1216 例)	FF/VI 200/25 µg 群 (205 例)	FF 100 µg 群 (410 例)	FF 200 µg 群 (203 例)	VI 25 µg 群 (1222 例)	プラセボ群 (412 例)
全体 集団	全有害事象	114 (55)	463 (38)	93 (45)	201 (49)	96 (47)	440 (36)	196 (48)
	重篤な有害事象	6 (3)	50 (4)	15 (7)	22 (5)	10 (5)	66 (5)	21 (5)
	死亡	2 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0	6 (<1)	1 (<1)
	中止に至った有害事象	19 (9)	54 (4)	23 (11)	39 (10)	15 (7)	61 (5)	42 (10)
	副作用	25 (12)	60 (5)	18 (9)	34 (8)	27 (13)	47 (4)	33 (8)
		FF/VI 50/25 µg 群 (5 例)	FF/VI 100/25 µg 群 (200 例)	FF/VI 200/25 µg 群 (10 例)	FF 100 µg 群 (14 例)	FF 200 µg 群 (14 例)	VI 25 µg 群 (202 例)	プラセボ群 (14 例)
日本 人 集 団	全有害事象	3 (60)	101 (51)	9 (90)	9 (64)	10 (71)	90 (45)	10 (71)
	重篤な有害事象	0	12 (6)	2 (20)	1 (7)	2 (14)	14 (7)	0
	死亡	0	0	0	0	0	2 (<1)	0
	中止に至った有害事象	0	9 (5)	2 (20)	0	3 (21)	14 (7)	4 (29)
	副作用	0	7 (4)	3 (30)	3 (21)	3 (21)	3 (1)	2 (14)

例数 (%)

7.R.3.1 FFに関連する有害事象について

申請者は、ICSに関連する有害事象の発現状況について、以下のように説明している。

7.R.3.1.1 肺炎について

申請者は、本剤投与時の肺炎の発現状況について、以下のように説明している。

投与期間が1年間の海外第Ⅲ相試験2試験（HZC102970試験及びHZC102871試験）の併合解析において、VI群と比較してFF/VI群で肺炎の発現率が高い傾向が認められた（FF/VI 50/25 µg 群 6%〔48/820 例〕、FF/VI 100/25 µg 群 6%〔51/806 例〕、FF/VI 200/25 µg 群 7%〔55/811 例〕、VI 群 3%〔27/818 例〕）。また、重篤な肺炎の発現率は、VI 25 µg 群の1%未満に対し、FF/VI 各用量群では3%であった。VI群と比較してFF/VI群で肺炎の発現率が高い傾向が認められた要因について、FF/VI群における肺炎の危険因子をVI群と比較することにより検討したところ、喫煙者、肺炎の既往、BMI 25 kg/m² 未満、及び%FEV₁ 50% 未満の患者が危険因子として見い出された。なお、HZC102970試験及びHZC102871試験の併合解析において、FF/VIで認められた肺炎の発現率は6~7%であり、類似の試験デザインで実施されたFP/SALMの1年間の臨床試験（Respir Med 2008; 102: 1099-108、COPD 2009; 6: 320-9）における発現率（7%）と同程度であったことから、肺炎の発現リスクはFF/VIとFP/SALMで同程度と考える。

国内長期投与試験（HZC114156試験）では、FF/VI 100/25 µg 群で7%（4/60 例）、FF/VI 200/25 µg 群で12%（15/127 例）に肺炎の発現が認められた。また、日本人を含む国際共同試験（200820試験）では、FF/VI 100/25 µg 群で1%未満（7/806 例）、VI群で1%未満（7/814 例）に肺炎が認められ、さらに、全体集団と比較して日本人集団で肺炎の発現率が高い傾向が認められた（日本人集団：FF/VI 100/25 µg 群 2%〔4/185 例〕、VI 群 3%〔5/185 例〕）。しかし、200820試験で肺炎を発現した日本人 COPD 患者（9 例）は、肺炎を発現した非日本人患者（5 例）と比較して、年齢が高く（日本人：74.4 歳、非日本人：65.2 歳）、BMI が低く（日本人：BMI 20.3 kg/m²、非日本人：BMI 33.5 kg/m²）、肺炎の既往歴ありの割合が高い（日本人：78%〔7/9 例〕、非日本人：17%〔1/6 例〕）等の危険因子について差が認められており、このことが、日本人 COPD 患者において肺炎の発現率が高い一因となったと考える。

機構は、以下のように考える。

COPD 患者を対象とした臨床試験において FF の用量に依存した肺炎の発現率の上昇が観察されたことから、本剤投与時の肺炎の発現リスクは示唆されており、本剤を COPD 患者に対して使用する場合、肺炎の発現に注意する必要がある。特に、日本人を含む国際共同試験（200820 試験）の日本人部分集団では、全体集団と比較して、本剤投与時の肺炎の発現率が高い傾向が認められており、日本人 COPD 患者では肺炎のリスクが外国人より高まる可能性も否定できないことから、製造販売後調査等において、肺炎の発現状況やリスク因子等について引き続き検討するとともに、新たな情報が得られた場合には、臨床現場へ適宜情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3.1.2 副腎皮質機能、眼及び骨障害等について

申請者は、本剤投与時の FF による視床下部－下垂体－副腎皮質機能（以下、HPA-axis）への影響、眼障害及び骨障害の発現状況について、以下のように説明している。

7.R.3.1.2.1 HPA-axis への影響について

尿中コルチゾールの解析が可能な国際共同試験 2 試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）の併合解析において、投与終了時の 24 時間尿中コルチゾール排泄量のベースラインに対する比〔幾何平均（CV%）〕は、FF/VI 50/25 µg 群 0.92（92）、FF/VI 100/25 µg 群 1.07（88）、FF/VI 200/25 µg 群 0.99（97）、FF 100 µg 群 0.84（98）、FF 200 µg 群 0.89（98）、VI 25 µg 群 0.90（108）、プラセボ群 0.96（95）であり、大きな変化は認められなかった。また、HPA-axis 関連事象として、尿中遊離コルチゾール減少（FF/VI 50/25 µg 群 1%未満〔1/206 例〕、プラセボ群 1%未満〔2/412 例〕）が認められたのみであり、本剤が HPA-axis 機能に対して臨床的に問題となる影響を及ぼすリスクは低いと考える。

国内長期投与試験（HZC114156 試験）における、投与 52 週後の 24 時間尿中コルチゾール排泄量のベースラインからの変化量〔幾何平均（CV%）〕は、FF/VI 100/25 µg 群で 0.89 nmol（37）、FF/VI 200/25 µg 群で 0.86 nmol（53）であり、大きな減少は認められなかった。また、HPA-axis 関連事象としては、尿中遊離コルチゾール減少（FF/VI 100/25 µg 群 3%〔2/60 例〕、200/25 µg 群 3%〔4/127 例〕）、尿中遊離コルチゾール増加（FF/VI 100/25 µg 群 2%〔1/60 例〕）、尿中クレアチニン減少（FF/VI 100/25 µg 群 2%〔1/60 例〕）が認められたが、いずれの事象も軽度であり、本剤を日本人に長期投与した場合でも HPA-axis 機能に対して臨床的に問題となる影響を及ぼすリスクは低いと考える。

7.R.3.1.2.2 眼障害について

投与期間が 1 年間の海外第Ⅲ相試験 2 試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）の併合解析において、眼への作用に関連する有害事象の発現率は表 28 のとおりであり、発現率は低く、各投与群の発現率も同程度であった。

また、国内長期投与試験（HZC114156 試験）における、眼への作用に関連する有害事象の発現率は、FF/VI 100/25 µg 群 5%（3/60 例、白内障 3 例）、FF/VI 200/25 µg 群 2%（3/127 例、白内障 3 例）であり、海外第Ⅲ相試験と比較し発現率が高い傾向であったが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されている。

以上より、本剤が眼に対して臨床的に問題となる影響を及ぼすリスクは低いと考える。

表 28 眼障害に関連する有害事象（H2C102871 試験及び H2C102970 試験併合データ）

	FF/VI 50/25 µg 群 (820 例)	FF/VI 100/25 µg 群 (806 例)	FF/VI 200/25 µg 群 (811 例)	VI 25 µg 群 (818 例)
全有害事象	7 (<1)	12 (1)	7 (<1)	9 (1)
白内障	5 (<1)	5 (<1)	2 (<1)	5 (<1)
白内障手術	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	2 (<1)
嚢下白内障	1 (<1)	0	0	0
緑内障	0	4 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
眼痛	0	1 (<1)	2 (<1)	0
眼圧上昇	0	1 (<1)	0	0
高眼圧症	0	0	1 (<1)	0

例数 (%)

7.R.3.1.2.3 骨障害について

投与期間が 1 年間の海外第Ⅲ相試験 2 試験（H2C102871 試験及び H2C102970 試験）の併合解析において、骨障害の発現率は表 29 のとおりであり、すべての投与群を通じて低かったが、FF/VI 群では VI 群に比べ発現率が高い傾向が認められた。また、治験薬の投与開始から初回の骨障害の発現までの時間を解析した結果、FF/VI 群では VI 群に比べてリスクの上昇が認められた（図 4）。認められた骨折の大部分は外傷性骨折であり、ステロイド薬の全身投与に関連して発生するとされる骨折（脊椎圧迫骨折、手首関節骨折、股関節部骨折及び寛骨臼骨折）の発現率は、いずれの投与群においても 1%未満であった。

また、国内長期投与試験（H2C114156 試験）の骨障害の発現率は、FF/VI 100/25 µg 群 2%（1/60 例、脊椎圧迫骨折 1 例）、FF/VI 200/25 µg 群 2%（2/127 例、足関節部骨折、骨粗鬆症各 1 例）であり、海外第Ⅲ相試験と同程度であった。

以上より、臨床試験で骨障害に関連する有害事象の発現が認められていることを考慮し、製造販売後調査等において骨障害の発現状況について引続き検討することとする。

表 29 骨障害に関連する有害事象（H2C102871 試験及び H2C102970 試験併合データ）

	FF/VI 50/25 µg 群 (820 例)	FF/VI 100/25 µg 群 (806 例)	FF/VI 200/25 µg 群 (811 例)	VI 25 µg 群 (818 例)
全有害事象	24 (3)	27 (3)	21 (3)	9 (1)
足骨折	5 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
骨粗鬆症	5 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
肋骨骨折	3 (<1)	6 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
骨減少症	3 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0
骨格損傷	2 (<1)	6 (<1)	4 (<1)	0
股関節部骨折	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
手首関節骨折	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
橈骨骨折	1 (<1)	2 (<1)	0	0
胸椎骨折	1 (<1)	1 (<1)	0	0
足関節部骨折	1 (<1)	0	0	0
膝蓋骨骨折	1 (<1)	0	0	0
上腕骨骨折	0	2 (<1)	0	0
脊椎圧迫骨折	0	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
鎖骨骨折	0	1 (<1)	0	0
骨盤骨折	0	1 (<1)	0	0
手骨折	0	0	2 (<1)	0
大腿骨骨折	0	0	1 (<1)	0
下肢骨折	0	0	1 (<1)	0
胸骨骨折	0	0	1 (<1)	0
ストレス骨折	0	0	1 (<1)	0
脛骨骨折	0	0	1 (<1)	0
寛骨臼骨折	0	0	0	1 (<1)
肩甲骨骨折	0	0	0	1 (<1)

例数 (%)

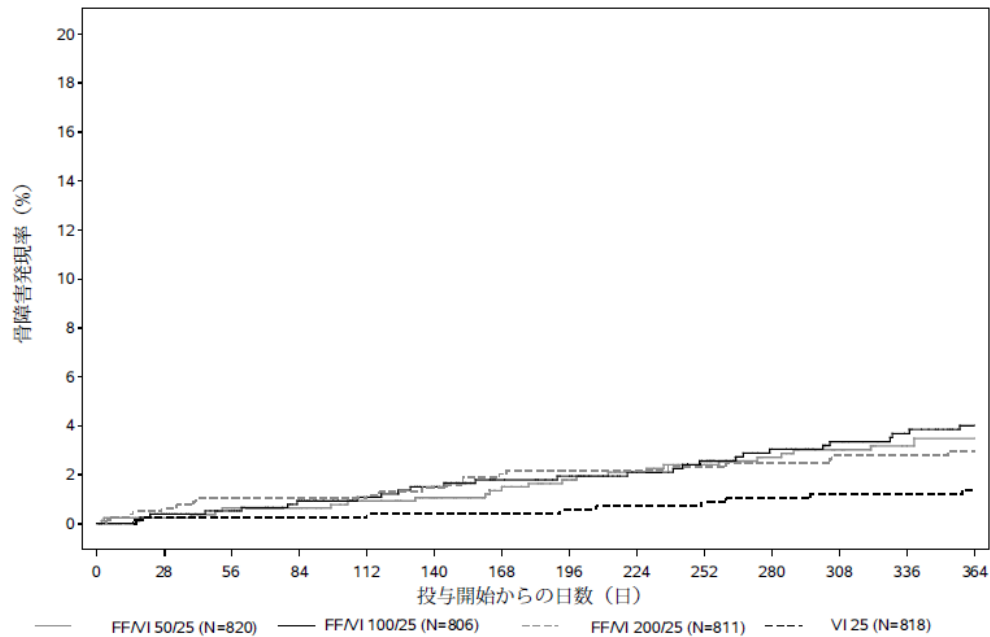


図4 初回の骨障害をイベントとした Kaplan-Meier 曲線（HZC102871 試験及び HZC102970 試験併合解析）

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、VI 群と比較して FF/VI 群で骨折の発現率が高いことが認められていることや、COPD 患者には高齢者が多く、骨粗鬆症のリスクが高いと報告されていること（GOLD ガイドライン）を踏まえると、本剤を COPD 患者に対して使用する場合、骨障害の発現に注意する必要がある。また、現時点で得られているデータからは、HPA-axis 又は眼への影響について特段の懸念は示唆されていないものの、日本人 COPD 患者では本剤投与時の FF の曝露量が外国人に比較して高くなる傾向が示唆されていること（6.2.2.4 参照）を踏まえると、骨障害も含めた ICS に関連する有害事象については、製造販売後調査等において安全性情報を十分に集積した上で、更なる安全対策の必要性について引き続き検討する必要がある。

7.R.3.2 VI に関連する有害事象について

申請者は、 β_2 刺激薬に関連した有害事象の発現状況について以下のように説明している。

5 試験併合データにおける β_2 刺激薬に関連した有害事象（心血管系有害事象、血糖値関連事象、低カリウム血症関連事象及び振戦）の発現状況は、表 30 のとおりであり、いずれの事象も各投与群において同程度の発現率であった。

表 30 曝露期間で調整された β_2 刺激薬関連の主な有害事象（5 試験併合データ）

	FF/VI 50/25 μg 群 (1026 例)	FF/VI 100/25 μg 群 (2022 例)	FF/VI 200/25 μg 群 (1016 例)	FF 100 μg 群 (410 例)	FF 200 μg 群 (203 例)	VI 25 μg 群 (2040 例)	プラセボ群 (412 例)
総曝露期間（人・年）	766	1013	767	157	80	1002	154
心血管系有害事象 ^{a)}	18.0	15.8	15.7	24.8	27.6	15.5	29.9
血糖値関連事象 ^{b)}	5.9	4.2	5.6	6.4	3.8	4.5	3.3
低カリウム血症関連事象 ^{c)}	0.7	0.1	0.4	0.6	0	0.9	0.7
振戦	0.1	0.3	0.3	0.6	0	0.2	0.7

例数（曝露期間で調整された 100 人・年あたりの発現率）

a) 不整脈、高血圧、心虚血、心不全及び脳卒中

b) 高血糖／糖尿病の発症（Standardized MedDRA Queries）

c) 血中カリウム減少、低カリウム血症等

心血管系疾患の既往又はリスクを有する中等度の COPD 患者を対象とした国際共同試験（HZC113782 試験）における β_2 刺激薬に関連した有害事象の発現状況は、表 31 のとおりであり、いずれの事象も各投与群において同程度の発現率であった。

表 31 曝露期間で調整された β_2 刺激薬関連の主な有害事象の発現率（HZC113782 試験）

	FF/VI 100/25 μg 群 (4140 例)	FF 100 μg 群 (4157 例)	VI 25 μg 群 (4140 例)	プラセボ群 (4131 例)
総曝露期間（人・年）	7038	6889	6955	6614
心血管系有害事象 ^{a)}	16.3	15.7	15.7	16.4
血糖値関連事象 ^{b)}	2.3	2.6	2.3	2.7
低カリウム血症関連事象 ^{c)}	0.5	0.3	0.4	0.3
振戦	0.2	0.2	0.2	0.2

例数（曝露期間で調整された 100 人・年あたりの発現率）

a) 不整脈（Standardized MedDRA Queries, SMQ）、高血圧（SMQ）、心不全（SMQ）、虚血性心疾患（SMQ）、中枢神経系出血及び脳血管性疾患（SMQ）

b) 高血糖／糖尿病の発症（SMQ）

c) 血中カリウム減少等

国内長期投与試験（HZC114156 試験）における β_2 刺激薬関連の主な有害事象は、心血管系有害事象²⁰⁾（FF/VI 100/25 μg 群 15%〔9/60 例〕、FF/VI 200/25 μg 群 10%〔13/127 例〕）、血糖値関連事象（FF/VI 100/25 μg 群 3%〔2/60 例〕、FF/VI 200/25 μg 群 1%未満〔1/127 例〕）等であり、5 試験併合データ等の結果と同様であった。

機構は、以下のように考える。

現時点で得られているデータからは、 β_2 刺激薬関連事象について特段の懸念は示唆されていない。しかし、COPD 患者には心血管系疾患のリスクが高いと考えられる高齢者が多いことから、製造販売後調査等において、 β_2 刺激薬関連の有害事象の発現リスクについて、引き続き検討する必要がある。

7.R.3.3 年齢の影響

申請者は、COPD 患者では高齢者が比較的多いことを踏まえ、本剤の高齢者における安全性について、以下のように説明している。

投与期間が 1 年間の海外第Ⅲ相試験 2 試験（HZC102871 試験及び HZC102790 試験）の併合解析において、ICS 及び LABA に関連する有害事象の発現状況について、65 歳未満の部分集団と 65 歳以上の部分集団を比較した結果は表 32 のとおりであった。眼障害の発現率については 65 歳以上の部分集団において

²⁰⁾ 不整脈、高血圧、血圧上昇、動悸、狭心症、頻脈、心室性期外収縮、心房細動等

高い傾向が認められたが、これは白内障及び白内障手術が影響しており、加齢に伴い白内障のリスクが高まることが原因と考えられ、本剤に起因するものではないと考える。眼障害以外の事象については、65歳未満の部分集団と65歳以上の部分集団とで発現率に意義のある差は認められず、高齢者におけるこれらの有害事象発現に本剤投与の明らかな影響は認められなかった。

国内長期投与試験（HZC114156試験）において、重篤な有害事象の発現率は、65歳未満と比較し65歳以上の部分集団で高い傾向が認められたが（65歳未満7例、65歳以上26例）、65歳以上の部分集団で認められた重篤な有害事象の大部分について治験薬との因果関係は否定されており、加齢に伴う事象であったと推測されることから、本剤投与時の高齢者における安全性について臨床的な問題はないと考える。

表 32 ICS 及び β_2 刺激薬に関連した有害事象の年齢別発現状況（HZC102871 試験及び HZC102970 試験併合データ）

		FF/VI 50/25 群 (820 例)	FF/VI 100/25 μ g 群 (806 例)	FF/VI 200/25 μ g 群 (811 例)	VI 25 μ g 群 (818 例)
肺炎	65 歳未満	24/421 (6)	24/398 (6)	30/419 (7)	14/424 (3)
	65 歳以上	24/399 (6)	27/408 (7)	25/392 (6)	13/394 (3)
副腎機能抑制	65 歳未満	0/421	0/398	0/419	0/424
	65 歳以上	0/399	0/408	0/392	0/394
眼障害	65 歳未満	4/421 (<1)	4/398 (1)	1/419 (<1)	6/424 (1)
	65 歳以上	3/399 (<1)	8/408 (2)	6/392 (2)	3/394 (<1)
骨障害	65 歳未満	17/421 (4)	16/398 (4)	11/419 (3)	3/424 (<1)
	65 歳以上	7/399 (2)	11/408 (3)	10/392 (3)	6/394 (2)
心血管系作用 ^{a)}	65 歳未満	52/421 (12)	50/398 (13)	41/419 (10)	48/424 (11)
	65 歳以上	56/399 (14)	47/408 (12)	44/392 (11)	51/394 (13)
血糖値関連事象 ^{b)}	65 歳未満	9/421 (2)	8/398 (2)	9/419 (2)	8/424 (2)
	65 歳以上	9/399 (2)	7/408 (2)	13/392 (3)	6/394 (2)
低カリウム血症関連事象 ^{c)}	65 歳未満	1/421 (<1)	0/398	1/419 (<1)	2/424 (<1)
	65 歳以上	4/399 (1)	1/408 (<1)	1/392 (<1)	6/394 (2)
振戦	65 歳未満	1/421 (<1)	1/398 (<1)	1/419 (<1)	0/424
	65 歳以上	0/399	1/408 (<1)	1/392 (<1)	3/394 (<1)

例数 (%)

a) 高血圧、不整脈、心虚血、心不全

b) 高血糖、糖尿病、血中ブドウ糖増加等

c) 低カリウム血症、血中カリウム減少

機構は、以下のように考える。

本邦の COPD 患者には高齢者が多く、また、高齢者では生理機能の低下等により本剤の全身曝露に影響を及ぼす可能性も否定できないことから、製造販売後調査において、高齢者における安全性について引き続き検討する必要がある。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

COPD に対する薬物療法の目標は、症状を軽減し、増悪の頻度及び重症度を軽減させ、健康状態及び運動耐容能を改善させることとされている。気管支拡張剤は COPD の症状を管理する上で重要であり、特に、中等度から極めて重度の COPD に対しては長時間作用型気管支拡張剤を使用するよう推奨されている。また、ICS は有効な抗炎症療法と考えられており、症状をコントロールできること、気道過敏性を軽減すること、増悪を減少させ、肺機能をわずかであるが改善することが利点としてあげられる。現在のガイドラインでは、増悪を減らし、肺機能と健康状態を改善するには、ICS 及び LABA の併用療法が、個々の配合成分を単独で投与するよりも効果があるとされている（GOLD ガイドライン）。しかし、ICS は潜在的に肺炎や骨折等の発現リスクを有していることに留意する必要がある、重症又は最重症の COPD 患

者以外には推奨されていないこと（GOLD ガイドライン）を踏まえると、本剤は LABA 及び ICS の併用療法が必要な場合に限り使用される薬剤として位置付けられると考える。

機構は、以下のように考える。

国内外の診療ガイドラインでは、気流閉塞が重度であり増悪を繰り返す COPD 患者に対して LABA 及び ICS の併用が推奨されており（JRS ガイドライン、GOLD ガイドライン）、本剤は LABA 及び ICS の併用投与が必要な場合に限り使用される薬剤として位置付けられるとする申請者の説明は受入れ可能と判断する。ただし、本剤の使用に際しては、肺炎や骨折等の有害事象の発現リスクに留意する必要があることから、個々の患者の状態に応じて慎重に選択されることが重要である。

7.R.5 効能・効果について

機構は、7.R.2、7.R.3 及び 7.R.4 の項における検討より、本剤の効能・効果について、申請のとおり、「慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）」と設定することは可能と判断した。

7.R.6 用法・用量について

機構は、7.R.1、7.R.2 及び 7.R.3 の項における検討より、以下の理由から、本剤の COPD に対する用法・用量は、申請のとおり、FF/VI 100/25 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。

- ・ 日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験（200820 試験）において、VI 25 μg に対する FF/VI 100/25 μg の優越性が示されたこと
- ・ 全体集団と日本人集団の成績は類似しており、日本人 COPD 患者においても FF/VI 100/25 μg の有効性は期待できると考えること
- ・ ICS に関連する有害事象（肺炎、副腎皮質機能への影響、眼障害、骨障害）等の発現に注意は必要であるものの、FF/VI 100/25 μg 1 日 1 回投与時の安全性プロファイルに関して、臨床的に大きな問題は示唆されていないと考えること

7.R.7 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、本剤の長期使用時も含めた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、7.R.3 の項における検討より、高齢者における安全性、ICS に関連する有害事象（肺炎、副腎皮質機能への影響、眼障害、骨障害等）及び LABA に関連する有害事象（心血管系有害事象等）の発現状況について、製造販売後調査で更に検討する必要があると考える。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1 200820、CTD 5.3.5.1 HZC113782）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の 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、COPD 患者に対して、1 日 1 回投与が可能な ICS/LABA 配合剤として新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また、臨床試験における日本人 COPD 患者の評価例数は限られていることから、肺炎を含む ICS に関連する有害事象、LABA に関連する有害事象、高齢者における安全性等について、さらに情報収集していく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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 28 年 10 月 14 日

申請品目

〔販 売 名〕	レルベア 100 エリプタ 14 吸入用、同 100 エリプタ 30 吸入用
〔一 般 名〕	ビランテロールトリフェニル酢酸塩／フルチカゾンフランカルボン酸エステル
〔申 請 者〕	グラクソ・スミスクライン株式会社
〔申請年月日〕	平成 28 年 2 月 26 日

1. 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。

1.1 有効性、効能・効果及び用法・用量について

専門協議では、審査報告（1）に記載したレルベア 100 エリプタ 14 吸入用及び同 100 エリプタ 30 吸入用（以下、「本剤」）の有効性、臨床的位置付け及び効能・効果に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見も出された。

- ・ 本剤は、効能・効果のとおり、吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合に限り使用される薬剤と位置付けられる。したがって、吸入ステロイド剤を含まない他の治療法（長時間作動型 β_2 刺激薬と長時間作用性抗コリン薬の併用等）の適否が検討されないまま、安易に本剤が使用されることのないよう、適切な患者選択がなされるためには、適正使用の遵守を徹底していくことが重要である。

機構は、効能・効果を踏まえた適正使用に必要な情報を医療現場に提供することは製造販売業者の責務と考えており、本剤の適正使用に関する申請者の考えを確認した。申請者は、本剤の投与対象が適切に選択されるよう医療関係者向け資材等にて対応する予定であると回答した。

1.2 安全性及び医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の安全性及び製造販売後の安全対策に関する機構の判断は支持された。

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討等を踏まえ、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 33 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 34 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 33 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
- 肺炎 - アナフィラキシー反応	- 喘息に関連した死亡、入院及び挿管 - 重篤な心血管系事象 - 副腎皮質ステロイド剤の全身作用（副腎皮質機能抑制、骨障害、眼障害等）	該当なし
有効性に関する検討事項		
- 長期投与における有効性 - 本剤 100/25 µg の臨床的位置付け（喘息のみに関する検討事項）		

表 34 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
- 喘息に対する特定使用成績調査（長期） - COPD に対する特定使用成績調査（長期）	該当なし

下線部：今回追加部分

また機構は、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 35 のとおり、COPD 患者を対象に、観察期間を 1 年間、目標例数を 1000 例とする特定使用成績調査を実施し、肺炎、副腎皮質ステロイド剤の全身作用（副腎皮質機能抑制、骨障害、眼障害等）及び心血管系事象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検討することなどを説明した。

表 35 COPD に対する特定使用成績調査（長期）計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における長期の安全性及び有効性に関する情報収集、評価
調査方法	中央登録方式
対象患者	COPD 患者
観察期間	1 年間
予定症例数	1000 例
主な調査項目	- 重点調査項目：肺炎、副腎皮質ステロイド剤の全身作用（副腎皮質機能抑制、骨障害、眼障害等）及び心血管系事象 - 患者背景（病期分類、罹病期間、喫煙歴、合併症、既往歴等） - COPD に対する前治療薬剤 - 本剤の投与状況 - 併用薬剤、併用療法 - 有害事象 - 有効性評価（呼吸機能検査、COPD の増悪等）

2. 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、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であるものの、既に付与されている再審査期間の残余期間が 4 年以上であることから、再審査期間は残余期間（平成 33 年 9 月 19 日まで）と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

気管支喘息（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）

慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）

（下線部追加）

[用法及び用量]

気管支喘息：

通常、成人にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 µg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。なお、症状に応じてレルベア 200 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 µg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 200 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。

慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎・肺気腫）の諸症状の緩解：

通常、成人にはレルベア 100 エリプタ 1 吸入（ビランテロールとして 25 µg 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 µg）を 1 日 1 回吸入投与する。

（下線部追加）

[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。

以上