レルベア100エリプタ14吸入用
レルベア100エリプタ30吸入用

製造販売承認事項一部変更承認申請書添付資料

第２部（モジュール２）CTDの概要（サマリー）

2.5. 臨床に関する概括評価

グラクソ・スミスクライン株式会社

Oct 12 2016 06:49:08

臨床に関する概括評価の目次

頁

2.5. 臨床に関する概括評価 1
2.5.1. 製品開発の根拠 1
2.5.1.1. はじめに 1
2.5.1.2. COPD の病態及び治療 2
2.5.1.3. COPD における 1 日 1 回の ICS/LABA の開発根拠 2
2.5.1.4. 臨床開発計画 4
2.5.1.5. 規制当局によるガイダンス及び助言 8
2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価 12
2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価 13
2.5.3.1. 薬物動態 13
2.5.3.2. 薬力学 14
2.5.3.3. PK/PD 関係 15
2.5.4. 有効性の概括評価 16
2.5.4.1. 第 III 相試験で用いた用量及び投与間隔の根拠 16
2.5.4.2. FF/VI の第 III 相試験 23
2.5.4.3. COPD における有効性 27
2.5.4.4. 日本人の COPD 患者における推奨用量・用法 49
2.5.5. 安全性の概括評価 52
2.5.5.1. 曝露状況 58
2.5.5.2. 比較的よく見られる有害事象 59
2.5.5.3. 死亡及びその他の重篤な有害事象 63
2.5.5.4. 重要な有害事象 68
2.5.5.5. 妊娠 75
2.5.5.6. 特殊な患者集団 75
2.5.5.7. 臨床検査値の評価 79
2.5.5.8. その他の安全性評価項目 79
2.5.5.9. 潜在的リスクの予防、軽減、管理方法 84
2.5.5.10. 離脱症状及び反跳現象 84
2.5.5.11. 薬物乱用及び過量投与 84
2.5.5.12. 世界における市販後使用経験 85
2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論 86

2.5.6.1. 治療の妥当性 86
2.5.6.2. ベネフィットとリスク 87
2.5.6.3. 日本人の COPD 患者に対するベネフィットとリスク 91
2.5.6.4. ベネフィットとリスクのまとめ 92
2.5.7. 参考文献 93

2.5 の略号等一覧

略号（略称）	内容
ANCOVA	共分散分析
AUC_{0-24}	投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{50}	最大効果が 50%となる際の FF の血漿中濃度－時間曲線下面積
BD	1 日 2 回
BMI	ボディマス指数
C/D 比	水平陥凹乳頭径比
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	信頼区間
CL/F	吸入クリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
COPD	慢性閉塞性肺疾患
CPMP	Note for Guidance on Fixed Dose Combination Medicinal Products
CRQ-SAS	Chronic Respiratory Questionnaire Self-Administered Standardized
CSI	中核安全性情報
CSR	治験総括報告書
CTX	骨コラーゲン架橋 C-テロペプチド
CYP3A4	チトクローム P450 3A4
DB	二重盲検
DPI	ドライパウダー吸入器
ECG	心電図
ESA	Ethnic Sensitivity Assessment
EU	欧州連合
FDA	米国食品医薬品局
FEV_1	1 秒量
FF	フルチカゾンフランカルボン酸エステル
FP	フルチカゾンプロピオン酸エステル
FVC	努力性肺活量
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準
GINA	喘息管理国際指針
GLI	Global Lung Function Initiative
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
GSK	GlaxoSmithKline
GW642444H	ビランテロール α-フェニルケイ皮酸塩
GW642444M	ビランテロールトリフェニル酢酸塩
GW685698	フルチカゾンフランカルボン酸エステル
HPA	視床下部－下垂体－副腎皮質
HPA-axis	視床下部－下垂体－副腎皮質系
ICS	吸入ステロイド薬
IOP	眼圧
ISE	Integrated Summary of Efficacy
ISS	Integrated Summary of Safety
ITT	Intent-to-Treat
JRS COPD	COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン
LABA	長時間作用性 β_2 刺激薬
LAMA	長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬
LOCF	Last Observation Carried Forward
LOCSⅢ	水晶体混濁分類Ⅲ
LogMAR	最小の視角の常用対数
LS	最小二乗
MCID	臨床的に意義のある最小差
MDI	定量式吸入器
MedDRA	ICH 国際医薬用語集

略号（略称）	内容
MHLW	厚生労働省
mMRC	英国医学研究協議会の呼吸困難評価指標
MRC	英国医学研究協議会
NHANES	米国健康栄養試験調査
OD	1 日 1 回
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report/EU Periodic Safety Update Report（定期的ベネフィット・リスク評価報告）
PD	薬力学
PEF	最大呼気流量
PG	並行群間
PPK	母集団薬物動態
PK	薬物動態
PP	Per-protocol
PT	基本語
QOL	生活の質
QTc(F)	Fridericia 式で補正した QT 間隔
RAP	解析計画書
RMP	医薬品リスク管理計画書
SABA	短時間作用性 β_2 刺激薬
SALM	サルメテロール
SD	標準偏差
SE	標準誤差
SOC	器官別大分類
SP	Safety Population
UC	尿中コルチゾール
VI	ビランテロールトリフェニル酢酸塩
WHO	World Health Organization（世界保健機構）

2.5. 臨床に関する概括評価

2.5.1. 製品開発の根拠

2.5.1.1. はじめに

フルチカゾンフランカルボン酸エステル（GW685698、以下 FF）／ビランテロールトリフェニル酢酸塩（GW642444M、以下 VI）の吸入粉末剤（以下 FF/VI）は、ドライパウダー吸入器（DPI）のエリプタ®を用いて経口吸入する吸入ステロイド薬（ICS）の FF 及び長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）の VI の配合剤である。

FF/VI は国内では喘息治療薬（販売名：レルベア®エリプタ®）として 2013 年 9 月に承認されており、2015 年 11 月 9 日現在では、慢性閉塞性肺疾患（COPD）及び喘息の治療薬として、米国、カナダ及び欧州を含む 40 ヵ国以上で承認されている（米国及びカナダでの販売名：BREO™）

FF/VI の配合成分の一つである FF は、アレルギー性鼻炎治療薬として 2009 年 4 月に国内において承認され（販売名：アラミスト®点鼻液）、現在 100 ヵ国以上で承認されている。また、吸入剤としても喘息を対象に開発されており、現在[redacted]である。もう一つの配合成分である VI は、単剤としては承認されていない。

ICS と LABA の併用療法は、国内及び海外ともに COPD に対して確立された治療法であり、ガイドラインにおいても推奨されている[GOLD, 2015; JRS COPD, 2013]。COPD の病態並びに現在の治療を 2.5.1.2.に示す。

FF/VI の評価は、COPD 患者を対象とした大規模な国際臨床開発プログラムにより行われた。この中には国内から参加した国際共同試験 4 試験［12 週間の有効性と安全性を評価した試験である 200820 試験、24 週間の有効性と安全性を評価した試験である HZC112206 試験及び HZC112207 試験、心血管系疾患の既往もしくはリスクを有する中等度の COPD 患者を対象に全死因による死亡までの期間を評価した HZC113782 試験（SUMMIT 試験）］及び国内のみで行われた 1 年間の長期投与試験（HZC114156 試験）が含まれている（2.5.1.4.）。COPD に対する開発プログラムは、[redacted]独立行政法人医薬品医療機器総合機構（機構）からの助言等を含めて、開発期間中の規制当局によるガイダンス、助言（2.5.1.5.）及び該当する規制ガイドラインを考慮し、計画された（2.5.1.4.）。これらの臨床試験で得られた結果より、COPD に対する FF/VI の 1 日 1 回投与における有効性が示された。また、1 年間の FF/VI の長期投与の結果より、COPD に対する FF/VI の安全性を検討した。

国内において、2012 年 9 月 25 日に海外申請データパッケージに国内長期投与試験のデータを追加した申請データパッケージを構築し、COPD 及び喘息の適応にて FF/VI の製造販売承認申請を行った。しかし、COPD の適応に関しては、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]、[redacted]、[redacted]が[redacted]、[redacted]、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に COPD の適応を取り下げた。その後、[redacted]年[redacted]月[redacted]日の医薬品[redacted]相談[redacted]

[redacted]、[redacted]。そこで、前回 2012 年 9 月の申請データパッケージのうち一部の試験成績（COPD を対象とした臨床試験及び用法用量の設定に用いた喘息を対象とした臨床試験）に、200820 試験を中心とする試験成績を追加した新たな申請データパッケージを構築し、FF/VI 100/25 μg の製造販売承認一部変更申請を行うこととした。

2.5.1.2. COPD の病態及び治療

COPD は、有害粒子や気体に対する気道及び肺の炎症反応の亢進に関連する持続性の気流制限により特徴づけられる進行性の疾患であり、一般的に予防や治療が可能とされている。COPD の重症度は、増悪の頻度と付随する合併症と密接に関係している[GOLD, 2015]。COPD の増悪とは、日常変動を超えた、治療薬変更につながる呼吸器症状の悪化により特徴づけられる急性の事象である[GOLD, 2015]。

世界保健機関（WHO）の推計によると、中等度から重度の COPD 患者は 6,500 万人と推計されている[WHO, 2015]。2012 年の COPD による死亡者数は 300 万人以上となり、この年の世界の全死亡者数の 6%に相当する [WHO, 2015]。2002 年には COPD は主な死因の第 5 位となり、2030 年までに主な死因の第 3 位になると推測されている [WHO, 2015]。日本においては、COPD は 2014 年の主な死因の第 10 位（死亡率：12.9/100,000）、全死亡者数の 1.3%であり[MHLW, 2015]、他国に比較して低いものの、COPD による死亡者数は増加傾向にある。他国と比較して COPD の死亡率の低い理由としては、COPD に対する認知度の低さや過小診断[Fukuchi, 2004]が原因の一つの可能性がある。世界的に高い罹患率及び死亡率の原因となっている COPD は、多額の医療費を含む [Chapman, 2006; Lopez, 2006]、経済的及び社会的負荷を生み出しており、その負荷は増え続けている[GOLD, 2015]。日本でも同様に、COPD は経済的、社会的負荷を生み出しており[永井, 2012]、COPD に対する認知度、診断率が高まるにつれて、その負荷はますます大きくなるものと考えられる。

薬物治療の目標は、症状を軽減し、増悪の頻度と重症度を低下させ、健康状態と運動耐容能を改善することにある[GOLD, 2015; JRS COPD, 2013]。β_2 刺激薬のような気管支拡張剤は COPD の治療において肺機能の改善や症状管理の中心となっており、短時間作用性より長時間作用性の方が症状緩和の維持に対し、より効果的であり、使用しやすい。ICS の連用投与により、増悪の頻度が低下し、症状及び QOL が改善し、また、わずかに肺機能も改善する[GOLD, 2015]。ICS 単剤による長期間の治療は推奨されていないが、COPD を安定的に管理する場合、ICS と LABA の併用は、配合成分の単剤治療に比べ、増悪の減少と肺機能及び症状の改善に対して有効性が高い[GOLD, 2015; Ferguson, 2008; Calverley, 2007; Kardos, 2007; Sharafkhaneh, 2012; JRS COPD, 2013]。

2.5.1.3. COPD における 1 日 1 回の ICS/LABA の開発根拠

COPD に対し、ICS/LABA の併用療法は疾患の管理において配合成分の単剤治療よりも高い有効性を示しており、固定用量の配合吸入粉末剤の開発が行われている。ICS/LABA は国

際治療ガイドラインにおいて、増悪歴や重度の気流閉塞のあるCOPD患者に対する治療として確立されている[GOLD, 2015]。

アドヒアランスを改善することにより、その改善は臨床的そして経済的な改善に繋がることが報告されている。米国で33,816人のCOPDの維持治療（少なくとも2回以上、1つ以上のCOPD維持治療の処方がある）を受けているメディケア受益者の処方箋データから得られたレトロスペクティブな横断的研究の結果、アドヒアランスが低い患者と比べてアドヒアランスが高い患者ではすべての要因による入院が少なく、医療コストが低いことが示されている[Simoni-Wastila , 2012]。また、ICS/LABAである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）を3年間投与するTORCH試験に参加した6,112人の中等度から重度のCOPD患者でも、吸入治療のアドヒアランスと死亡リスク及びCOPD増悪による入院のリスクが有意に相関していることが示されている[Vestbo , 2009]。

現在、COPDの治療に使用可能なICS/LABAは、FP／SALM（アドエア®ディスカス®又はアドエア®エアゾール）、ベクロメサゾン／ホルモテロール（国内未承認）及びブデソニド／ホルモテロール（シムビコート®タービュヘイラー®）であり、いずれも1日2回の投与が必要である。一方で、2013年から2015年に承認された長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬（LAMA）/LABAであるウメクリジニウム臭化物／ビランテロールトリフェニル酢酸塩（アノーロ®エリプタ®）、グリコピロニウム臭化物／インダカテロールマレイン酸塩（ウルティブロ®吸入用カプセル）及びチオトロピウム臭化物水和物／オロダテロール塩酸物（スピオルト®レスピマット®）はいずれも1日1回投与である。

処方箋の再処方データによると、年間のICS/LABA処方のうち40～50%しか再処方されていないことが示唆されている[Delea, 2010; Hagiwara, 2010]。そのため、1日1回の新たな治療薬を提供することで、服薬遵守が改善される可能性がある。実際に、ICSの1日1回投与では1日2回投与よりも服薬遵守が高いことが示されている[Price, 2010; Toy, 2011; Wells 2013]。米国の800万人を網羅する診療報酬請求データベースを用いたCOPD吸入療法のレトロスペクティブな研究から、服薬遵守（治療開始後12ヵ月間における日数の割合で測定）が投与回数と強く相関することが示された。55,076例のCOPD患者のデータに基づくと、1日1回、1日2回、1日3回及び1日4回投与群の服薬遵守率はそれぞれ、43.3、37.0、30.2及び23.0%であった[Toy, 2011]。

COPD患者は、喘息患者と比べて症状がより持続し、治療が必要であるという認識が高いことから、管理がより容易である1日1回投与の治療を好む傾向にあり、日常的な治療が必要であるという認識が高くなると考えられる[Horne, 2013]。

また、1日1回投与を開始又は1日1回投与に変更した患者では、医療費が低いことが示されている[Toy, 2011; Guest, 2005]。Toyらの研究では、回帰分析から、1年間のアドヒアランスが医療費と相関し、服薬遵守の改善が年間コストの軽減につながることが示されている。同様に、英国のGeneral Practice Research Databaseを用いたケースコントロール研究から、プライマリケアで診療を受けている喘息患者においてICSの投与回数を1日2回から1日1回に変更することにより服薬遵守が向上した結果、医療費が減少することが示されている[Guest, 2005]。

加えて、FF/VI の COPD を対象とした臨床試験（HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102871 試験及び HZC102970 試験）の規定の来院終了後に、同意が得られた一部の被験者を対象に深層半構造化面接による質的な調査を行った。その結果、この面接に参加した被験者集団（n=42）のうち大部分で既存の吸入器［ディスカス®、定量式吸入器（MDI）及びハンディヘラー®］よりもエリプタを好むという結果が得られた[Svedsater, 2013]。FF/VI はエリプタによる 1 日 1 回投与の薬剤であるため、COPD 患者における ICS/LABA の日常的な服用でのアドヒアランスに好影響を及ぼす可能性がある。

これらの結果は、1 日 1 回投与の FF/VI が服薬遵守を改善し、疾患の管理を改善することで、既存の 1 日 2 回投与の ICS/LABA と比べて医療費全体が減少するとの仮説を支持している。しかしながら、FF/VI の第 III 相臨床開発プログラムでは、二重盲検下及び必要に応じてダブルダミー法を用いて臨床試験を行ったため、これらの試験デザインが服薬遵守の評価に影響したかは検証できていない。そのため、1 日 1 回投与の FF/VI が、実際に服薬遵守という点で患者のベネフィットとなるかは、製品が臨床の場に供され、実際に使用されるようになった際に更なる調査の必要性を検討する。

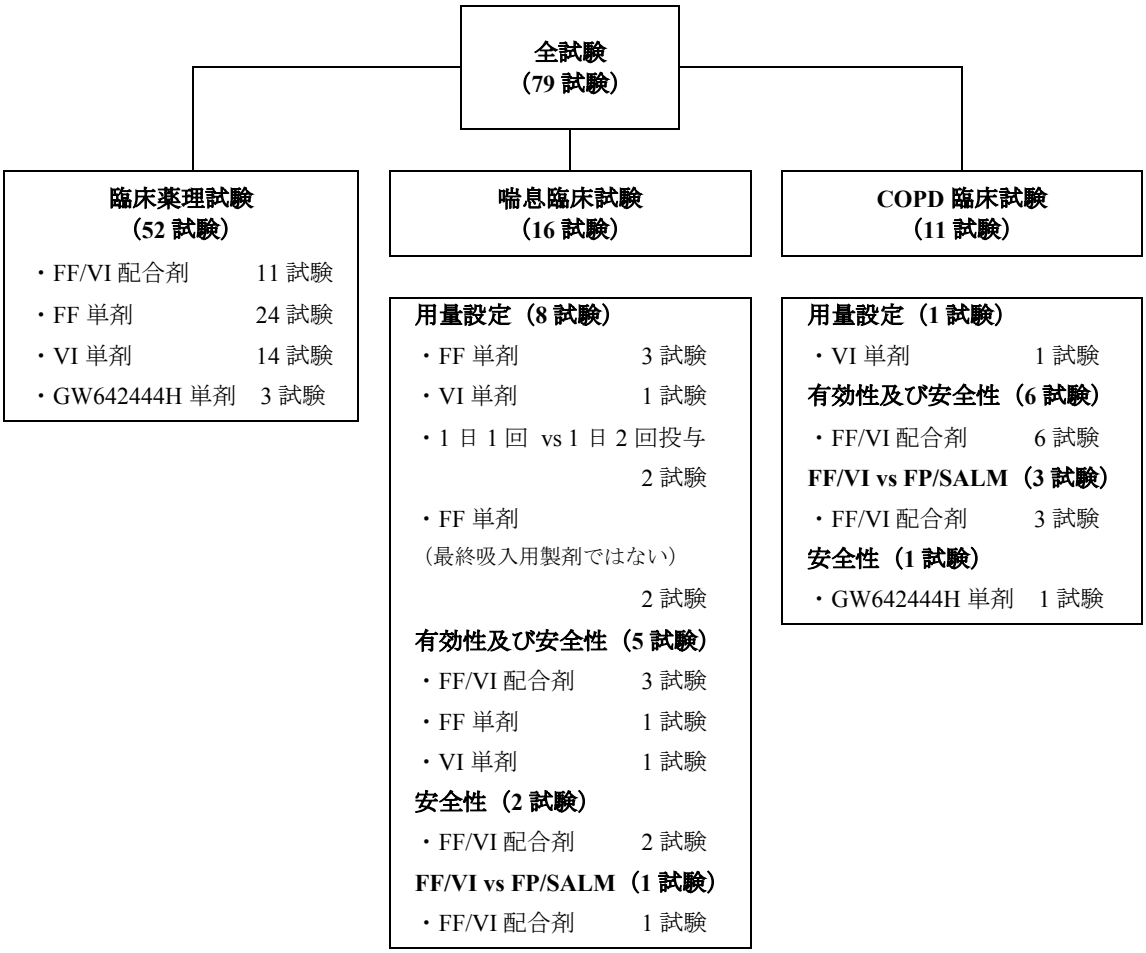
2.5.1.4. 臨床開発計画

2.5.1.4.1. 海外申請時における申請データパッケージ

2012 年の欧州での海外申請時における申請データパッケージは、Committee for Medicinal Products for Human Use（以下、CHMP）の Note for Guidance on Fixed Dose Combination Medicinal Products [CPMP/EWP/240/95 Rev 1]に適合するよう立案された。また、各臨床試験は CHMP の Note for Guidance on the Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Asthma [CPMP/EWP/2922/01]、Points to Consider on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Patients with COPD [CPMP/EWP/562/98]及び米国食品医薬局（FDA）のガイダンス案「Guidance for Industry: Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Developing Drugs for Treatment」[FDA COPD Guidance, 2007]の主要な要件を満たしていた。CHMP は、肺機能及び臨床症状は、評価項目としていずれも重要であると考えている。

海外申請時はいずれの配合成分も喘息又は COPD の適応について承認を得ていなかったことから、喘息及び COPD に対して各配合成分（FF 及び VI）の有効性、配合剤の有効性としての配合意義を明らかにすることを目指して、喘息及び COPD を同時申請するものであった。

海外申請時における申請データパッケージを図 2.5.1-1 に示す。



Note： GW642444H（ビランテロール α - フェニルケイ皮酸塩）を用いて実施した試験については、臨床に関する概括評価の項では考察していない。
FF の 2 試験（FFA20001 試験及び FFA106783 試験）においては、初期の吸入用製剤を使用しており、DPI を用いて実施していない。

図 2.5.1-1 海外申請時における海外臨床データパッケージ

2.5.1.4.2. 国内における臨床データパッケージと申請の妥当性

国内における喘息と COPD の 2012 年申請時の臨床データパッケージは、機構との対面助言（喘息：2 回、COPD：2 回）における助言に基づき（2.5.1.5.3.）、上記海外臨床データパッケージを元に、日本人での長期試験を追加したものであった。

海外申請時の臨床データパッケージの 79 試験（図 2.5.1-1）のうち、COPD を対象とした臨床試験 11 試験及び用量設定の根拠となる喘息を対象とした臨床試験 9 試験の計 20 試験を選択し、これに COPD を対象とした国内長期投与試験 1 試験（HZC114156 試験）、前回の申請後に計画された [redacted] 200820 試験、心血管系疾患の既往もしくはリスクを有する中等度の COPD 患者を対象に全死因による死亡までの期間を評価した HZC113782 試験及び臨床薬理試験 2 試験

（HZA114624 試験及び HZA115199 試験）を加えた計 25 試験を今回の申請の臨床データパッケージとした（HZA114624 試験は喘息の申請時に安全性に関しては評価済である）。なお、COPD を対象とした 1 試験（B2C108562 試験）及び臨床薬理試験 1 試験（HZA115119 試験）を参考資料とし、これを除く計 23 試験を評価資料とした。

今回、COPD の適応を申請するにあたり構築した臨床データパッケージを表 2.5.1-1 に示す。

なお、既に本剤の喘息の申請時に既提出ではあるが、臨床薬理試験より以下の知見が得られている（1.13.1.3）。国内から参加した第 III 相国際共同試験及び国内での長期投与試験の実施に先立ち、6 本の日本人健康成人での臨床薬理試験を実施した。各配合成分（FF 又は VI）として計 5 試験、FF/VI 配合剤として 1 試験実施し、日本人における FF と VI 併用時の薬物相互作用、及び白人と日本人での薬物動態及び薬力学的作用の民族差の有無について検討した。その結果、日本人で FF 及び VI を併用投与した際の薬物動態において薬物相互作用は認められなかった。また、白人及び日本人での FF 及び VI の薬物動態及び薬力学的作用を検討した結果、日本人における FF の曝露量は白人より高いものの、明らかな民族差は認められなかった。

更に、海外で実施した FF 及び VI の後期第 II 相試験の結果を参考にして選択した用量を用いた COPD に対する第 III 相国際共同試験（3 試験）に日本からも参加し、FF/VI の有効性及び安全性における民族差を評価した。その結果、第 III 相国際共同試験において、日本人被験者と全被験者集団の間で、FF/VI の有効性及び安全性に一貫性が示され、臨床的に意義のある民族差は認められなかった（2.5.4.4.及び 2.5.5.6.1.）。よって、日本人 COPD 患者に対する FF/VI の有効性及び安全性を、本臨床データパッケージ全体から得られた FF/VI の有効性及び安全性のデータを用いて評価することは可能であると判断した。更に、日本人における長期投与時の安全性を確認するために、第 III 相試験の用量として選択された用量を用いて国内長期投与試験を実施し、長期投与時の FF/VI の忍容性が確認された。

以上のことから、臨床試験 23 試験並びに臨床薬理試験 2 試験（HZA114624 試験及び HZA115199 試験）を国内における COPD の適応取得のための製造販売承認一部変更申請の臨床データパッケージ（表 2.5.1-1）とすることは妥当であると判断した。

なお、前回製造販売承認申請時以降（[redacted]年[redacted]月から[redacted]年[redacted]月）に総括報告書が完成した COPD を対象とした臨床試験（HZC113108 試験、HZC113684 試験、HZC115247 試験、RLV116974 試験、HZC115805 試験、HZC116601 試験、200109 試験及び 200110 試験）の総括報告書を 5.3.5.4.に添付した。

表 2.5.1-1　国内の臨床データパッケージに含まれる臨床試験

試験のタイプ	被験薬	試験	開発の相
COPD を対象とした臨床試験			
安全性	VI	B2C108562[1,4]	前期第 II 相
	FF/VI	HZC111348	前期第 II 相
用量設定	VI	B2C111045	後期第 II 相
有効性及び安全性（肺機能）	FF/VI	HZC112206[2]、HZC112207[2]、HZC110946	第 III 相
有効性及び安全性（増悪）	FF/VI	HZC102871、HZC102970	第 III 相
FF/VI vs FP/SALM	FF/VI	HZC113107、HZC113109、HZC112352	第 III 相
有効性及び安全性（肺機能）	FF/VI	200820[2,3]	第 III 相
有効性及び安全性（心血管系疾患の既往もしくはリスクを有する中等度の COPD 患者の死亡までの期間）	FF/VI	HZC113782[2,3]	第 III 相
国内長期安全性	FF/VI	HZC114156	第 III 相
喘息を対象とした臨床試験			
1 日 1 回 vs 1 日 2 回投与	FF	FFA112202	後期第 II 相
	VI	HZA113310	後期第 II 相
用量設定	FF	FFA109684、FFA109685、FFA109687	後期第 II 相
	VI	B2C109575	後期第 II 相
有効性及び安全性	FF	FFA112059	第 III 相
	FF/VI	HZA106827[2]	第 III 相
長期安全性	FF/VI	HZA106839[5]	第 III 相
臨床薬理試験			
用法設定	FF/VI	HZA114624	前期第 II 相
中国人 PK	FF/VI	HZA115199[4]	第 I 相

1. GW642444H（ビランテロール α-フェニルケイ皮酸塩）を用いた試験
2. 日本から参加した国際共同試験：日本人の被験者数は以下の通り。
   HZC112206 試験：42 例、HZC112207 試験：47 例、200820 試験：370 例、HZC113782 試験：141 例、HZA106827 試験：50 例
3. 前回の申請時の臨床データパッケージから新たに追加した試験
4. 参考資料
5. 眼の安全性を確認した試験

2.5.1.4.3.　医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に関する陳述

すべての試験は GlaxoSmithKline 社（GSK）の標準業務手順書に沿って行い、本標準業務手順書は、GCP の原則に適合している。すべての試験は倫理委員会又は治験審査委員会の承認を得て実施した。すべての被験者からインフォームドコンセントを取得し、ヘルシンキ宣言の試験実施時期に該当する版に沿って試験を実施した。必要に応じ、関連する保健医療当局から規制に関わる許可を取得した。

各試験総括報告書の完成前に、7 名の治験責任医師（006314、008271、008294、073738、171806、174200、226671）及び治験責任医師（179370）が委託していた治験施設支援機関（[redacted]社）にて GCP に関わる問題が確認された。また、HZA113091 試験の施設監査により、開鍵後に治験責任医師 040688 にも GCP に関わる問題が確認された。こ

の治験責任医師は、喘息におけるすべての第 III 相試験及び COPD における 2 つの第 III 相試験（HZC112207 試験及び HZC102871 試験）にも参加していた。

本申請資料中に含まれるデータはこれらの施設からのデータを ITT 集団に含んでおり、この ITT 集団を申請のための主要評価集団としている。しかし、これらの治験責任医師を除いた感度分析を実施した（2.7.3.1.5.）。

また、200820 試験においては、開鍵前に作成された解析計画書（RAP）において治験実施計画書からの逸脱等により試験から除外される治験責任医師が出た場合、これらの治験責任医師が組み入れた被験者を除いた ITT 集団を定義し、この被験者集団において追加の感度分析を主要評価項目及び副次評価項目において実施することと規定されていた。

治験責任医師 205595（施設番号 208620）に GCP に関わる問題が確認されたため、この治験責任医師より組み入れられた 19 例（1%）を除いた感度分析が行われた（2.7.3.1.5.）。この感度分析の解析結果は 200820 試験の総括報告書に記載している。また、治験責任医師 234884（施設番号 207942）に GCP に関わる問題が確認された。この治験責任医師は 4 例（002071, 002072, 002073 及び 002074）をスクリーニングしていた。この 4 例はすべて治験実施計画書の選択基準 6（疾患の重症度）への抵触によるスクリーニング脱落として報告されたため、この治験責任医師 234884 に関する感度分析は行わなかった。

2.5.1.5. 規制当局によるガイダンス及び助言

2.5.1.5.1. 欧州

FF/VI は欧州連合（EU）においては、COPD 及び 12 歳以上の気管支喘息に対して 2013 年 11 月 13 日に承認を得た。スイスにおいては、COPD 及び 12 歳以上の気管支喘息に対して 2014 年 1 月 9 日に承認を得た。FF/VI は気管支喘息に対しては FF/VI 100/25 µg 及び 200/25 µg の 2 用量で承認されているが、COPD に対しては FF/VI 100/25 µg のみ承認されている。

2.5.1.5.2. 米国

2012 年 7 月 12 日に GSK は FF/VI の COPD の適応で承認申請を行い、2013 年 5 月 10 日に承認を得た。2014 年 6 月 30 日に GSK は 12 歳以上の気管支喘息に対する追加の承認申請を行った。FDA は 2015 年 4 月 30 日に FF/VI の 18 歳以上の気管支喘息に対する適応として承認した。FF/VI は気管支喘息に対しては FF/VI 100/25 µg 及び 200/25 µg の 2 用量で承認されているが、COPD に対しては、FF/VI 100/25 µg のみ承認されている。

2.5.1.5.3. 日本

2.5.1.5.3.1. FF/VI の[redacted]（気管支喘息）

国内での FF/VI の気管支喘息の適応に係る開発計画として、主に[redacted]及び[redacted]について助言を得るため、機構と医薬品[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日、P1064）を行った。

機構からの助言の主な内容は以下の通りであった。

- [redacted]に基づく[redacted]を用いて[redacted]を[redacted]する[redacted]を実施し、[redacted]は、[redacted]場合には受け入れ可能である。
- [redacted]を示すための[redacted]、[redacted]必要がある。

上記の対面助言後、[redacted]。[redacted]及び[redacted]について助言を得るため、機構と医薬品[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日、P1704）を行った。

機構からの[redacted]の[redacted]の考え方について、以下のような助言を得た。

- [redacted]とすることについて、[redacted]であることから、[redacted]が説明でき、かつ[redacted]場合には受け入れ可能である。
- [redacted]とすることについて、[redacted]及び[redacted]において[redacted]、[redacted]こと、[redacted]から[redacted]、[redacted]と考えられることから、[redacted]と判断する。
- [redacted]において[redacted]、[redacted]が示されていること、[redacted]する予定であること等を踏まえると、[redacted]必要はない。

2.5.1.5.3.2. COPD：規制当局との相談と経緯

医薬品[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日、P1559）

国内での本剤の COPD の開発計画において、[redacted]について助言を得るため、機構と医薬品[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日、P1559）を行った。

機構からの助言の主な内容は以下の通りであった。なお、本相談の議事録は 1.13.2.1.に添付した。

（[redacted]）

- [redacted]に同意する。また、[redacted]したこと、及び[redacted]ことから、[redacted]とすることは受け入れ可能である。
- [redacted]すること、[redacted]を実施すること、及び[redacted]

[redacted]ことについて受け入れ可能である。[redacted]で、[redacted]に特段の問題はないと考える。

（予定される[redacted]）

- [redacted]としており、[redacted]することは認められない。ただし、[redacted]された場合、[redacted]することは許容できる。

（[redacted]、[redacted]）

- [redacted]、[redacted]ことになるが、[redacted]必要はない。ただし、[redacted]すること。

以上の助言に基づき、国内における本剤の COPD の開発計画において、海外の開発計画と同一の用量（FF/VI 100/25 μg 及び 200/25 μg）にて、日本人における第 III 相試験を実施することは妥当と判断し、FF/VI 100/25 μg 又は 200/25 μg の用量を用いた第 III 相国際共同試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）に日本からも参加した。また並行して国内で同一の用量を用いた本剤の長期安全性試験を実施し、2012 年 9 月 25 日に COPD 及び気管支喘息の適応に対する製造販売承認申請を行った。

[redacted]（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]、[redacted]（[redacted]）において[redacted]について、[redacted]ことから、[redacted]、[redacted]、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に COPD の適応に関する申請を取り下げ、本剤の国内開発計画を再考することとした。

医薬品[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日、P3005）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日に機構と医薬品[redacted]相談（P3005）を行った。

機構からの助言の主な内容は以下の通りであった。なお、本相談の議事録は 1.13.2.2.に添付した。

（[redacted]）

- [redacted]においては、[redacted]が、[redacted]であり、[redacted]と考えており、[redacted]

[redacted]ことを踏まえると、[redacted]と考える。なお、[redacted]について、[redacted]、[redacted]、[redacted]における[redacted]において、[redacted]ことはできない。[redacted]と考える。

([redacted]について)

機構より以下の助言を受けた。

- [redacted]ことを踏まえ、[redacted]設定する。[redacted]と設定する。なお、[redacted]ことにより、[redacted]と考える。

上記の機構の助言に対し、以下の変更を提案し、機構から了承を得た。

- [redacted]とする。
- [redacted]に関しては、[redacted]こと、[redacted]ことより、[redacted]。そのため、[redacted]が、今回提示された通り、[redacted]設定する。

([redacted]について)

上記の[redacted]に基づき、[redacted]。なお、[redacted]を提案し、機構から了承を得た。

2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価

今回の申請においては新たな製剤の承認申請は行わない。このため、新たに生物薬剤学試験に該当する試験は実施していない。

2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価

ヒト生体試料を用いた in vitro 試験、並びに健康被験者及び喘息害患における臨床薬理試験（薬物動態、薬力学及び薬物相互作用）の成績に関しては、気管支喘息の承認審査時に既に評価されており、1.13.1.3 に記載している。本項では、BCRP、OATP1B1 又は 1B3 を介した輸送を検討した in vitro 試験、慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者にフルチカゾンフランカルボン酸エステル/ビランテロールトリフェニル酢酸塩（FF/VI）配合剤を投与したときの薬物動態（PK）、薬力学（PD）作用及び母集団薬物動態（PPK）の結果を示す。

2.5.3.1. 薬物動態

2.5.3.1.1. ヒト生体試料を用いた in vitro 試験（BCRP、OATP1B1 又は 1B3 を介した輸送）

ヒト BCRP を発現させた LLC-PK1 細胞（LLC-PK1-BCRP）並びにヒト OATP1B1 又は 1B3 を発現させた HEK293 細胞（HEK293-OATP1B1 又は HEK293-OATP1B3）を用いて、[^{14}C]FF 又は VI の BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 を介した輸送について検討した結果、LLC-PK1-BCRP で FF 及び VI の efflux ratio は、それぞれ 1.0～1.1 及び 1.1～1.3 であったことから、FF 及び VI はいずれも、BCRP の基質ではないことが示された。また、HEK293-OATP1B1 又は HEK293-OATP1B3 で、FF 及び VI の細胞への取り込みは媒体群と同程度であったことから、FF 及び VI はいずれも、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示された。

2.5.3.1.2. COPD 患者における薬物動態

臨床試験 5 試験（HZC112206、HZC112207、HZC111348、HZC110946、B2C111045 試験）において、FF/VI 配合剤、FF 単剤又は VI 単剤をエリプタで日本人を含む COPD 患者に吸入投与したときの FF 及び VI の PK について検討した。日本人 COPD 患者 89 例（HZC112206 試験： 42 例、HZC112207 試験：47 例）が HZC112206 及び HZC112207 試験に組み入れられた。

COPD 患者を対象とした HZC110946、HZC112206 及び HZC112207 試験並びに健康被験者を対象とした HZA102936 試験のデータを用いて、FF の PPK 解析を実施した。VI では、COPD 患者を対象とした HZC110946、HZC112206、HZC112207 及び HZC111348 試験）のデータを用いて、PPK 解析を実施した。

FF

PPK 解析の結果、人種は FF の CL/F に対する有意な共変量であることが示された。日本人を含むアジア人 COPD 患者における FF のみかけのクリアランスは白人と比べて 19%低かった。日本人 COPD 患者の AUC(0-24)は白人と比べて平均 18～67%高く、また、日本人を含むアジア人 COPD 患者では平均 23～30%高かった。同様の傾向は健康被験者及び喘息患者でもみられた。

VI

PPK 解析の結果、CL/F に対する年齢、体重及び試験（HZC111348 試験）並びに V1/F に対する年齢、喫煙の有無、性別及び試験（HZC111348 及び HZC110946 試験）が有意な共変量であった。しかしながら、影響の程度はわずかであり、臨床的意義はないと考えられた。人種は VI の有意な共変量ではなかったものの、日本人 COPD 患者における曝露量（Cmax 及び AUC(0-24)）は他の人種と比べて高かった。これは日本人では体重が低く、年齢が高く、喫煙者が少ないことによる。

2.5.3.1.3. 特別な集団における薬物動態

FF 及び VI の PK に及ぼす年齢及び性別の影響を検討するために PPK 解析を行った。

2.5.3.1.3.1. 年齢

COPD 患者データに基づく母集団薬物動態の解析結果から、年齢は FF の有意な共変量ではなかった。VI の CL/F は加齢とともに上昇したものの、曝露量の変化の程度は軽微であり、臨床的意義は低いと考えられた。また、重度の腎機能低下者と健康被験者との間で VI の AUC(0-24)に非劣性が示され、VI の CL/F に対する腎機能低下の影響は小さかった（1.13.1.3 の 2.7.2.3.1.4.1.）。このことから、COPD 患者でみられた VI の CL/F の低下は加齢に伴う腎機能低下によるものと考えられた。

2.5.3.1.3.2. 性別

COPD 患者データに基づく母集団薬物動態の解析結果から、性別は FF の曝露量に影響を及ぼす有意な共変量ではなかった。一方、性別が VI の CL/F 及び V1/F に対する有意な共変量であったものの、その程度はわずかであり、臨床的意義はないと考えられた。

2.5.3.2. 薬力学

FF/VI 配合剤は ICS と LABA の配合剤であり、2 種類の薬剤の薬力学作用を検討した。

2.5.3.2.1. ステロイドの薬力学作用

ステロイドを全身投与すると HPA-axis が影響を受けることから、ステロイドの吸入及び鼻腔内投与で全身的な副作用が発現する。

日本人を含む COPD 患者を対象とした臨床試験（HZC112206 及び HZC112207 試験）において、プラセボ投与と比較して FF/VI 投与では尿中コルチゾールに対して統計学的に有意な影響はみられなかった。

2.5.3.2.2. β2 刺激薬の薬力学作用

β2 刺激薬を投与すると低カリウム血症、高血糖、血圧上昇及び心拍数増加を含む全身的な作用が発現することが知られている。これらの作用は吸入投与後の肺の局所投与、低用量及び吸入薬剤の嚥下分の初回通過代謝で制限され、反復投与ではタキフィラキシーを示す傾向がある。

日本人を含むCOPD患者を対象とした臨床試験（HZC112206及びHZC112207試験）において、プラセボ投与と比較してFF/VI投与では血中カリウム、血中グルコース、血圧及び心拍数に対して臨床的に意義のある影響はみられなかった。

2.5.3.3. PK/PD関係

FF及びVIのPK/PD関係について、ステロイド及びβ受容体刺激に起因する作用を検討した（2.7.2.2.3）。

FFでは24時間の血清中コルチゾール及び尿中コルチゾールの排泄量に及ぼす影響とFFのAUC(0-24)との関連性について検討した（2.7.2.2.3.1）。日本人COPD患者でFFの曝露量は他の人種と比べて高かったものの、Emaxモデルから推定した血清中及び尿中コルチゾールを抑制する曝露量より低かった。

VIでは心拍数（2.7.2.2.3.2）に及ぼす影響とVIの曝露量（Cmax）との関連性を評価したところ、心拍数とVIの曝露量に関連性はみられなかった。

2.5.4. 有効性の概括評価

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は進行性の気流閉塞及び繰り返し起こる増悪と関連し、どちらも症状による機能的な制約及び病状の悪化につながる。したがって、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロールトリフェニル酢酸塩（FF/VI）の臨床開発プログラムでは、有効性を肺機能パラメータのみでなく症状に関する評価項目を用いて検証することを目的として臨床試験を計画し、実施した。更に FF/VI における各配合成分の上乗せ効果を示すことも目的とした。

本承認申請における COPD 治療を適応とした FF/VI の有効性は、国内から参加した国際共同試験を含む、海外の COPD の申請データパッケージに用いた試験成績と新たに実施した国際共同試験である 200820 試験及び HZC113782 試験の成績を用いて評価する。

本概括評価では、初めに海外の臨床開発プログラムで設定した第 III 相試験で検討した各配合成分の用法及び用量の根拠について 2.5.4.1.で述べる。配合成分であるフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）及びビランテロールトリフェニル酢酸塩（VI）も単剤として COPD 治療の適応を有していない。それぞれの有効性について VI に関しては 2.5.4.3.1.に、FF に関しては 2.5.4.3.2.に示す。次に、FF/VI の配合剤としての有効性を支持する試験結果として、FF/VI における各配合成分の上乗せ効果、プラセボに対する FF/VI の有効性、そして現在市販されている吸入ステロイド薬／長時間作用性 β_2 刺激薬（ICS／LABA）の配合剤である FP/SALM を用いて FF/VI の有効性を既存薬と比較した結果を 2.5.4.3.3.で述べる。また、日本人が参加した国際共同試験の結果に基づき FF/VI の有効性における民族差を評価（Ethnic Sensitivity Assessment：ESA）した結果を、2.5.4.3.3.6.に示す。ESA より、日本人被験者集団（ただし、HZC112206 試験及び HZC112207 試験の併合データでは日本人／韓国人被験者集団）と全被験者集団の間に臨床的に意義のある民族差は認められず、FF/VI の海外申請データパッケージを通して選択された至適用量に対して日本人患者で用量調節の必要はないと考えたこと、並びに、海外申請データパッケージから得た FF/VI の有効性及び安全性のデータは日本人の COPD 患者にあてはまると判断した結論を 2.5.4.3.3.6.4.に述べる。

有効性データの詳細な要約は、2.7.3.に示す。

2.5.4.1. 第 III 相試験で用いた用量及び投与間隔の根拠

FF/VI の臨床開発プログラムにおいて、安全性プロファイルを損なうことなく、肺機能及び臨床症状に関するパラメータにおいて臨床的に許容可能なレベルの有効性を示す VI と FF の用量を喘息及び COPD の患者を対象とした臨床試験で検討した。第 III 相試験で用いる FF 及び VI の用量並びに投与間隔の根拠を示す試験や、FF/VI による朝投与と夜投与を比較した試験等、用法用量の根拠となる試験を表 2.5.4-1 に示す。VI と FF を、ドライパウダー吸入器を用いて配合剤として投与した際の 2 成分間に PK/PD 相互作用がみられなかったことから、これらの試験の安全性プロファイルも鑑みて検討し、用法・用量を決定した。

表 2.5.4-1　FF/VI の第 III 相試験で用いた FF 及び VI の用法用量の根拠となる臨床試験

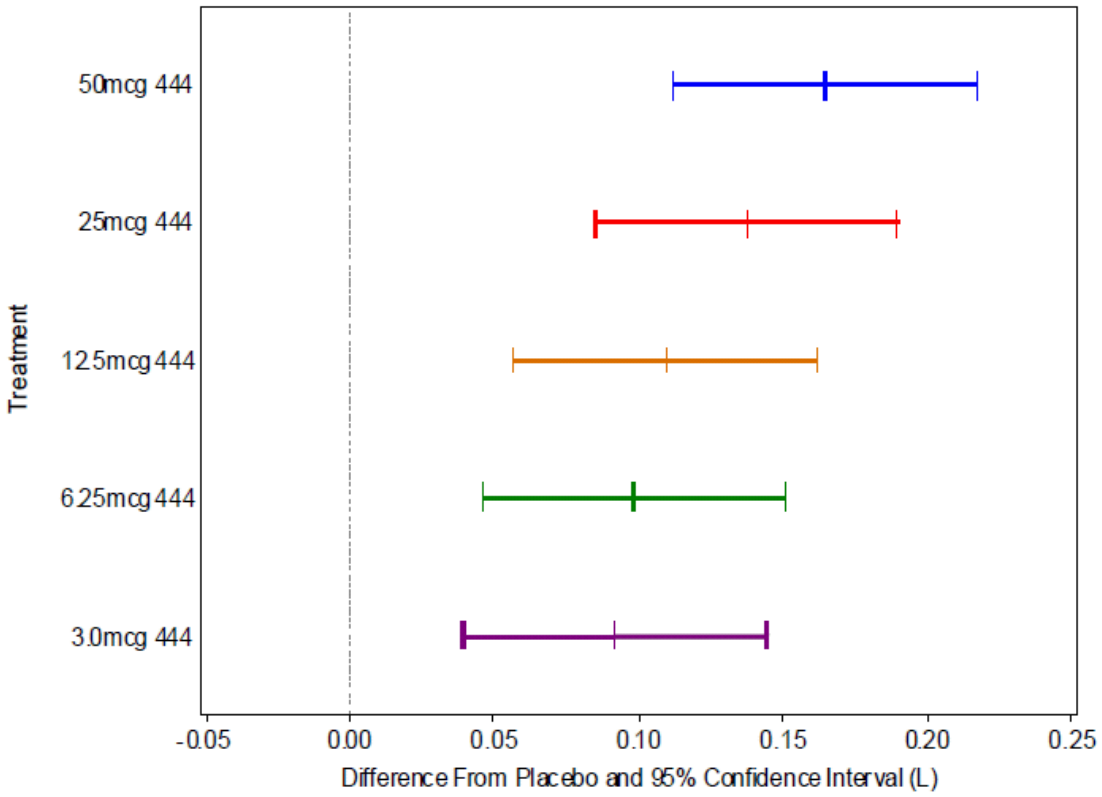
試験 期間	ベースラインの肺機能 ベースラインの治療（喘息患者対象の試験のみ）	FF 又は VI の 用量(μg)／回	他の治療と 用量(μg)
FF の有効性及び安全性; FF の用量設定（喘息患者対象）			
FFA109687 8 週間 (N=598)	FEV_1 の予測値に対する割合 40～85%（朝）又は 40～90%（夜） スクリーニング前 6 週間以内は ICS を使用せず、非ステロイド性喘息長期管理薬又は SABA を使用	FF 25 OD（夜） FF 50 OD（夜） FF 100 OD（夜） FF 200 OD（夜）	プラセボ FP 100 BD
FFA109685 8 週間 (N=615)	FEV_1 の予測値に対する割合 40～85%（朝）又は 40～90%（夜） FP ≤100 μg BD 又は同等の ICS	FF 100 OD（夜） FF 200 OD（夜） FF 300 OD（夜） FF 400 OD（夜）	プラセボ FP 250 BD
FFA109684 8 週間 (N=622)	FEV_1 の予測値に対する割合 40～85%（朝）又は 40～90%（夜） FP >100～250 μg BD 又は同等の ICS	FF 200 OD（夜） FF 400 OD（夜） FF 600 OD（夜） FF 800 OD（夜）	プラセボ FP 500 BD
VI の有効性及び安全性; VI の用量設定（喘息患者対象）			
B2C109575 [1] 28 日間 (N=607)	FEV_1 の予測値に対する割合 40～90% FP≤500 μg BD 又は同等の ICS	VI 3 OD（夜） VI 6.25 OD（夜） VI 12.5 OD（夜） VI 25 OD（夜） VI 50 OD（夜）	プラセボ
VI の有効性及び安全性; VI の用量設定（COPD 患者対象）			
B2C111045 [2] 28 日間 (N=602)	気管支拡張剤投与後の FEV_1 の予測値に対する割合 35～70% 気管支拡張剤投与後の FEV_1/FVC の比率≤0.70	VI 3 OD（朝） VI 6.25 OD（朝） VI 12.5 OD（朝） VI 25 OD（朝） VI 50 OD（朝）	プラセボ
FF の 1 日 1 回と 1 日 2 回投与の比較（喘息患者対象）			
FFA112202 28 日間 (N=190)	FEV_1 の予測値に対する割合 40～85% スクリーニング前 8 週間以内は、ICS を使用せず、非ステロイド性喘息長期管理薬又は SABA を使用	FF 200 OD（夜） FF 100 BD	プラセボ FP 200 OD（夜） FP 100 BD
VI の 1 日 1 回と 1 日 2 回投与の比較（喘息患者対象）			
HZA113310 [1] 7 日間 (N=75)	FEV_1 の予測値に対する割合 40～85% FP≤500 μg BD 又は同等の ICS	VI 6.25 BD VI 6.25 OD（夜） VI 12.5 OD（夜） VI 25 OD（夜）	プラセボ
FF/VI の朝と夜の投与の比較（喘息患者対象）			
HZA114624 14 日間 (N=26)	FEV_1 の予測値に対する割合≥60% FP 100～250 μg BD 又は同等の ICS	FF/VI 100/25 OD（朝） FF/VI 100/25 OD（夜）	プラセボ

OD= 1 日 1 回、BD= 1 日 2 回、SABA= 短時間作用性 β_2 刺激薬
N= ITT 集団の総被験者数
1. B2C109575 及び HZA113310 試験のすべての被験者は治療期間を通して ICS を併用
2. B2C111045 試験では ICS の併用可

2.5.4.1.1.　第 III 相試験で用いる VI の用量及び投与間隔の選択

第 III 相試験で検討する VI の用量 25 μg は、3.0～50 μg の用量範囲で検討した COPD 患者及び喘息患者をそれぞれ対象として検討した用量設定試験（B2C111045 試験及び B2C109575 試験）の結果に基づいて選択した。いずれの試験においても、検討された VI の用量は 3 μg、6.25 μg、12.5 μg、25 μg 及び 50 μg 1 日 1 回であった。

COPD 患者を対象とした後期第 II 相試験（B2C111045 試験）では、主要評価項目、副次評価項目及び安全性プロファイルから VI 25 µg が適切であると示され、第 III 相試験において検討する用量として 25 µg を選択した。主要評価項目の FEV_1 トラフ値では、VI の全用量においてプラセボと比較して統計学的有意差が認められたが（図 2.5.4-1）、プラセボとの群間差の調整済平均値が 130 mL 以上（本試験にて検出力を有する投与群間差）であったのは 25 µg 及び 50 µg の用量であり、これらより低用量においては認められなかった。



Source: B2C111045 CSR Figure 7.03

図 2.5.4-1　COPD 患者における投与 29 日目の FEV1 トラフ値（L）のベースラインからの変化量についてプラセボ群との調整済投与群間差（B2C111045 試験、ITT）

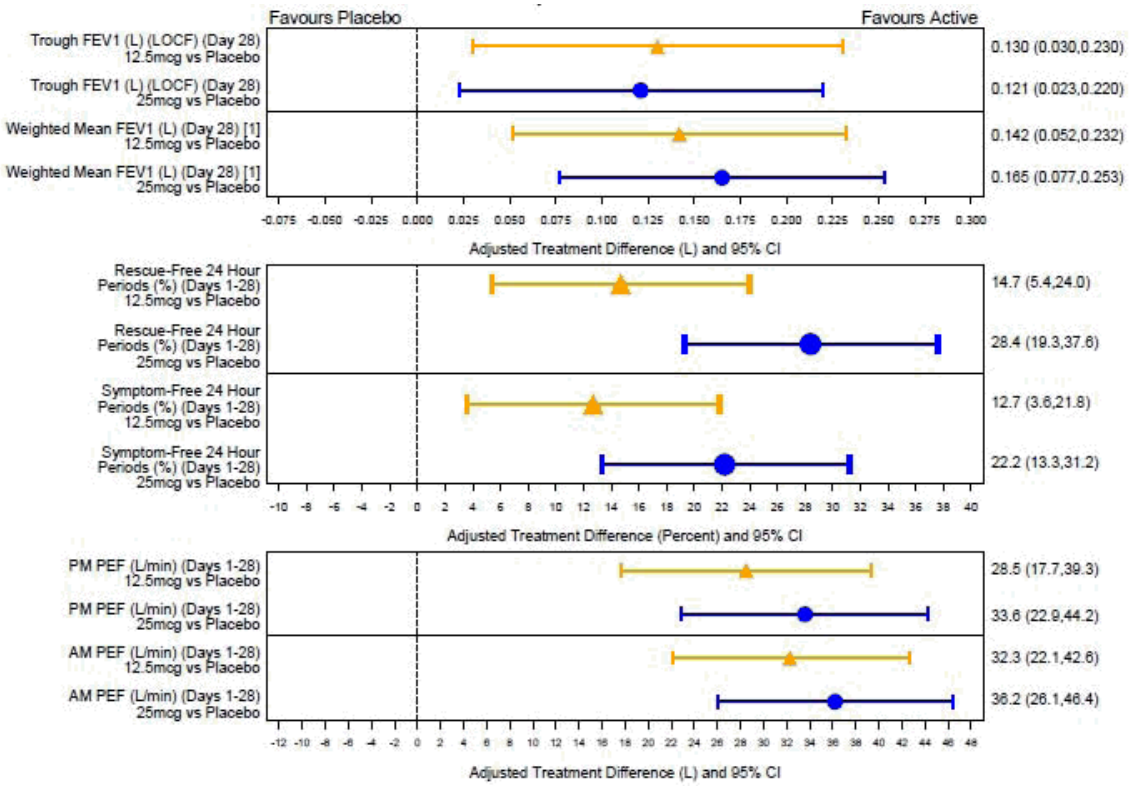
FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量及び各投与群間差（VI とプラセボの比較）が 100 mL 超となる確率を検討するため Bayesian 解析を実施した（2.7.3.4.1.2.）。COPD 患者における気管支拡張剤の治療において、FEV_1 トラフ値の臨床的に意義のある最小差は 100 mL と報告されていることから[Donohue, 2005]、100 mL を本解析の基準とした。本解析から、100 mL を超える確率は 25 µg 及び 50 µg では 90%超であったが、3 µg、6.25 µg 及び 12.5 µg では大幅に低かった（64%未満）。

更に、ベースライン時におけるサルブタモールに対する可逆性についての事後解析から、可逆性がない集団（サルブタモール投与後の FEV_1 の変化が 12%未満かつ 200 mL 未満）では、25 µg 及び 50 µg のみが FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の

プラセボとの比較において臨床的に意義のある差である 100 mL の改善を達成した［25 μg 及び 50 μg の投与群間差の調整済平均値：113 mL（95% CI: 47, 180）及び 118 mL（95% CI: 52, 183）］（2.7.3.4.1.2.）。12.5 μg に関しては、投与群間差の調整済平均値は 77 mL であった（95% CI: 11, 143）。25 μg で得られる効果に比べ 50 μg で効果の増大はみられないことから、25 μg が COPD 患者に対する適切な用量であることが示された。

VI 25 μg では、FEV_1 トラフ値の改善と同様に、投与 1 日目及び 28 日目の FEV_1 加重平均値、朝及び夜の PEF、無症状期間の割合を含む副次評価項目及びその他の有効性評価項目でも改善が認められ、12.5 μg で得られた効果よりも明らかに大きかった（2.7.3.4.1.2.）。

また、喘息患者を対象としても VI 25 μg が適切な用量であることが示されており、前述の COPD 患者におけるデータは、喘息患者における用量設定の結果からも裏付けられた。ICS 併用下の喘息患者を対象とした B2C109575 試験では、主要評価項目、副次評価項目及び安全性プロファイルから、25 μg が適切な VI の用量であることが示された。主要評価項目の FEV_1 トラフ値では、VI 3 μg 及び 6.25 μg のいずれもプラセボとの間に有意差は認められなかった。VI 12.5 μg、25 μg 及び 50 μg では、主要評価項目の FEV_1 トラフ値は同程度の改善を示し、プラセボに対し統計学的に有意な改善が認められた（2.7.3.4.1.2.）。臨床症状に関する副次評価項目である 24 時間救済薬未使用期間及び 24 時間無症状期間では、VI 25 μg は 12.5 μg に対し、ほぼ 2 倍の効果を示した（図 2.5.4-2）。更に、投与 28 日目の 24 時間全体で FEV_1 のベースラインからの改善が 12%以上かつ 200 mL 以上（一般的に受け入れられている事前に規定した気管支拡張剤に対する可逆性を表す改善度[GINA, 2011; JGL Asthma, 2009]）であった被験者の割合は、VI 12.5 μg 投与例ではいずれの時点でも 50%未満であったが、25 μg では 46～71%であった（2.7.3.4.1.2.）。これらの結果から、VI の用量としては 25 μg 以上を選択することが支持された。25 μg で得られる効果に比べ 50 μg の効果の増大はわずかであることから、VI 25 μg が喘息患者における適切な用量であることが示された。



Source: B2C109575 CSR Figure 7.1, Table 7.20, Table 7.40, Table 7.42, Table 7.44, Table 7.46

図 2.5.4-2　喘息患者における投与 28 日目の主要及び副次評価項目のベースラインからの変化量についてプラセボ群との投与群間差（B2C109575 試験、ITT）

VI の安全性に関しては、2 つの後期第 II 相用量設定試験で検討した VI のすべての用量で良好な忍容性が認められ、安全性プロファイルはプラセボと類似していた。COPD（B2C111045 試験）及び喘息（B2C109575 試験）の両試験において、有害事象の発現頻度は VI の用量に関わらず同程度であり、プラセボ群とも同程度であった。比較的よく認められた有害事象の発現頻度に用量依存的な増加はみられなかった。いずれの VI 投与群においても、血中カリウム又はグルコースの変動はいずれもプラセボ群と同様で、脈拍数又は QTc（F）間隔についても臨床的に重要な変化は認められなかった（2.7.6. B2C109575 試験、2.7.4.3.1.4.、2.7.4.4.1.5.、2.7.4.4.2.4）。

持続型喘息患者を対象とした HZA113310 試験では、VI が本質的に 1 日 1 回投与の LABA であることを確認するため、1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与を比較することにより VI の投与間隔の検討を行った（2.7.3.2.3.2.2）。投与群間差を検出することがより困難となる用量反応曲線の上部での評価を避けるため、本試験での比較は第 III 相試験の検討用量として選択した 25 μg より低い 12.5 μg 1 日 1 回を選択した。投与 7 日目の FEV_1 加重平均値（投与後 0～24 時間）は、VI 6.25 μg 1 日 2 回投与と VI 12.5 μg 1 日 1 回投与でほとんど同じであり（プラセボとの最小二乗平均値の差：それぞれ 166 mL 及び 168 mL）、総用量を 1 日 1 回で投与しても、1 日 2 回に分割投与しても改善効果は同程度であることが示された。なお、単一の評価ポイントで比較する場合、選択した時点によっては一方の投与群が他方に対し不当に有

利になる可能性があるため、1 ポイント（例えば、トラフ）ではなくそれに見合う時間間隔（例えば、24 時間）にわたる有効性を比較するには、FEV_1 加重平均値は FEV_1 トラフ値よりも適切な測定項目であった（2.7.3.4.1.1.）。

以上の COPD 患者に加えて喘息患者におけるすべてのデータから、COPD 患者に対する第 III 相試験で用いる FF/VI の配合成分としての VI の用量は、25 μg 1 日 1 回投与が適切であると選択された。

2.5.4.1.2. 第 III 相試験で用いる FF の用量及び投与間隔の選択

肺機能パラメータを評価項目として用いた短期試験では、COPD 患者に対する ICS の効果を確実に評価することはできない。そのため、COPD 患者を対象とした FF 単剤の用量設定試験は行わず、喘息患者を対象とした FF の 3 つの後期第 II 相用量設定試験と一つの 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与の比較試験から得られたデータを参考にして第 III 相試験で用いる FF の用量及び投与間隔を選択した。

ICS は喘息患者に対しても肺機能の改善に対する用量反応性は低いが、1 種類の用量ではすべての重症度の喘息患者のニーズを満たすことができないと考えられるため、持続型喘息患者に対し様々な FF の用量（25～800 μg 1 日 1 回、夜投与）を 3 つの用量設定試験にて検討した［SABA 使用下で症状のある患者を対象とした試験（FFA109687 試験）、低用量から中用量の ICS 使用下で症状のある患者を対象とした試験（FFA109684 試験及び FFA109685 試験）］（2.7.3.2.3.1.1.、2.7.3.2.3.1.3.、2.7.3.2.3.1.2.）。その結果、3 用量の FF（50 μg、100 μg 及び 200 μg）を COPD 患者に対する第 III 相試験にて評価することとした。

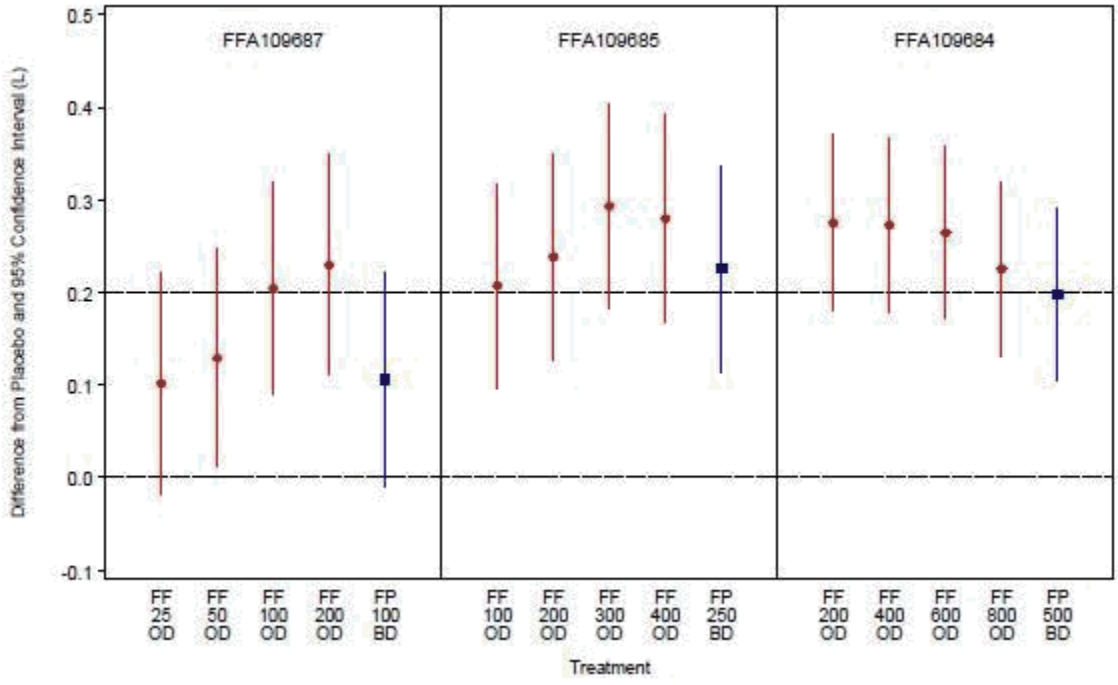
FF 800 μg では有意な尿中コルチゾール排泄量の抑制がみられたものの、600 μg までの用量で FF の良好な忍容性が認められた。

3 つの用量設定試験における FF の各用量群の FEV_1 トラフ値の結果を図 2.5.4-3 にまとめた。FF 100 μg で十分な有効性が示され、FF 200 μg においては最大に近い有効性が示された。

FFA109687 試験では、FF 50 μg で事前に規定したプラセボとの 200 mL の差を示すことはできなかったものの、その差は統計学的には有意であった［129 mL（95% CI: 11, 247）］。ベースラインの肺機能に基づき事後解析した結果、より重度の喘息患者（FEV_1≤予測値の 65%）においてプラセボと比較した FEV_1 トラフ値の改善効果は、FF 100 μg［267 mL（95% CI: 70, 463）］又は FF 200 μg［190 mL（95% CI: -6, 386）］と比べ、FF 50 μg［36 mL（95% CI: -181, 253）］では大幅に低かった。その結果、FF 50 μg は適切な用量ではないと結論づけられた。

FFA109687 試験及び FFA109685 試験の両試験において、FF 200 μg による改善効果が FF 100 μg をわずかに上回ることが認められた。更に、喘息の重症度に基づく FFA109685 試験の事後解析から、より重症の患者（FEV_1≤予測値の 65%）に対しては、FF 100 μg よりも FF200 μg において、プラセボに比べより大きな FEV_1 トラフ値の改善が認められた。FF 200 μg でみられた改善は 125 mL（95% CI: -83, 334）に達し、これは、FF 100 μg でみられた改善［67 mL（95% CI: -141, 275）］の 2 倍に近い値であった。FFA109684 試験では、FF の 200 μg と 800 μg の間に用量反応性は認められなかった。より重症の患者（FEV_1≤予測値の

65%）を対象とした事後解析でも差は認められず、200 μg から 800 μg のすべての用量で FEV_1 トラフ値が改善し、その改善は FP 500 μg 1 日 2 回と少なくとも同程度であった。



Source: ISE-Asthma Figure 3.19
LOCF= Last Observation Carried Forward
Note：解析は、ベースライン、国、性別、年齢及び投与群を共変量とした ANCOVA を用いて実施した。

図 2.5.4-3　喘息患者における投与 8 週目の FEV1 トラフ値（L）のベースラインからの変化量について（調整済平均値）プラセボ群との投与群間差（LOCF）（FFA109687 試験、FFA109685 試験及び FFA109684 試験、ITT）

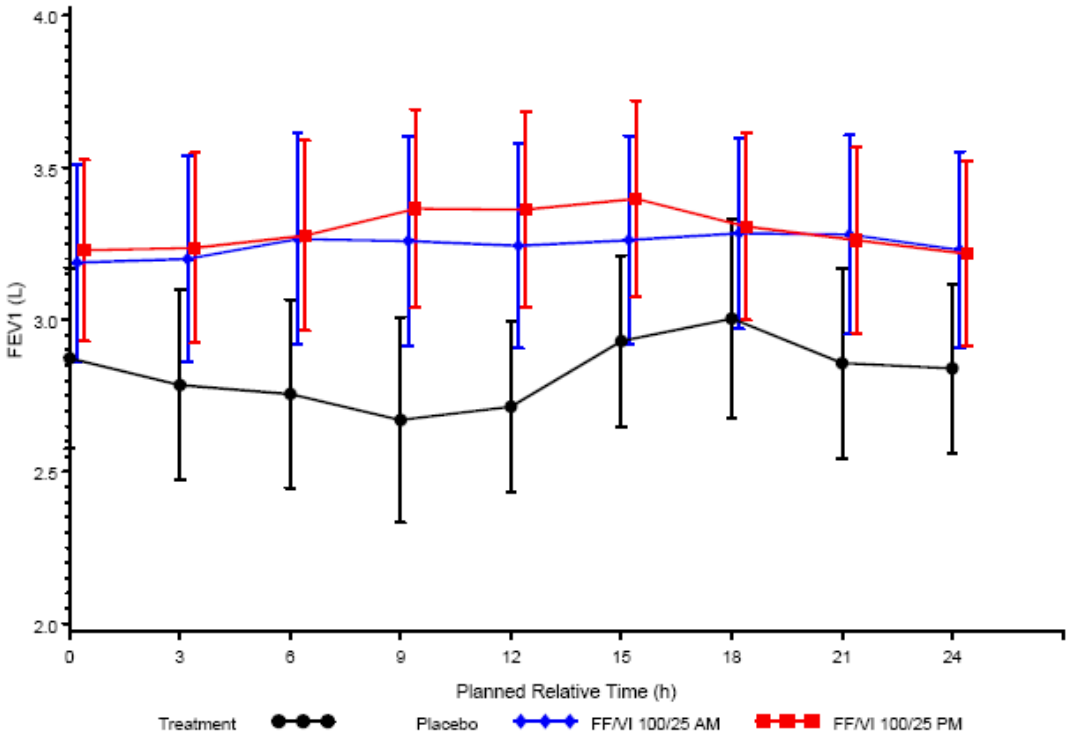
VI と同様に、FF が 1 日 1 回投与の ICS であることを確認するため、喘息患者を対象とした FFA112202 試験では 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与の比較を実施した。本試験は 1 日 2 回投与の比較対照薬である FP100 μg 1 日 2 回が、FP 200 μg 1 日 1 回と比較し、プラセボに対する FEV_1 の改善効果が数値的に優っていたことから、1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与の差を検出するのに十分な感度を有していると考えられた。本試験の FEV_1 トラフ値の結果から、FF 200 μg 1 日 1 回の FF 100 μg 1 日 2 回に対する非劣性が示された［治験実施計画書に適合した集団（PP 集団）の点推定値の差：0 mL（95% CI: -49, 49）、ITT 集団の点推定値の差：11 mL（95% CI: -35, 56）］（2.7.3.2.3.1.5.）。

一般的に、COPD 患者は気流閉塞が喘息患者に比べてより重度であり、吸入気管支拡張剤に対する可逆性が低く、ICS の肺機能に対する反応性が低いことから、FF 50 μg は COPD 患者に対して効果が低い、もしくは無効用量に相当すると考えられたが、COPD 患者における FF/VI としての FF の至適用量を明らかにするため、50 μg も含め 3 用量の FF（50 μg、100 μg 及び 200 μg）を第 III 相試験にて評価することとした（2.5.4.3.）。

2.5.4.1.3. FF/VI による朝投与と夜投与の比較

HZA114624 試験では、FF/VI 100/25 μg の朝投与及び夜投与は、投与 14 日目の投与後 0～24 時間にわたるすべての評価時点において FEV_1 の平均値が同程度であり、ともに臨床的に意義のある FEV_1 の増加を示した（図 2.5.4-4）（2.7.3.4.6.）。また、FF/VI を朝及び夜投与した際の FEV_1 の日内変動はほとんど認められず、プラセボ投与で認められた早朝（夜投与後約 6～12 時間後：3 時と 9 時頃に相当）の FEV_1 値の低下は認められなかった。これらのデータから、FF/VI は朝又は夜のいずれにおいても投与可能とする推奨用法が支持された。

喘息と COPD で気管支拡張剤に対する日内反応が異なるという根拠はないことから、喘息患者を対象に気管支拡張効果を検討した本試験結果を COPD 患者に適用することは妥当である判断した。



Source: HZA114624 CSR Figure 10.1

図 2.5.4-4 喘息患者における投与 14 日目の FEV1 の投与後 0～24 時間の推移（平均値と 95% CI のプロット）（HZA114624 試験、ITT）

2.5.4.2. FF/VI の第 III 相試験

2.5.4.2.1. デザイン、対象集団及び評価項目

FF/VI の臨床開発プログラムに基づいた第 III 相試験（表 2.5.4-2）の目的は、気流閉塞及び症状に関する評価項目（中等度及び重度の COPD 増悪の年間発現率の低下を含む）において FF/VI と各配合成分の有効性を検証することである。増悪、特に重度の増悪は、COPD の死亡率と密接に関係している。例えば、重度の COPD 増悪発症後の 1 年間の死亡率は 22～43%と報告されている[Almagro, 2002; Connors, 1996]。

第 III 相臨床試験の有効性評価項目は、国際的な COPD 治療ガイドライン（GOLD）[GOLD, 2011]、[GOLD, 2013]、国内の COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン（JGL COPD）[JRS COPD, 2009]、[JRS COPD, 2013]及び規制当局のガイダンスで推奨され受け入れられている評価指標を用いた。有効性に関する主要な試験である HZC112206 試験及び HZC112207 試験では、肺機能評価である FEV_1 加重平均値及び FEV_1 トラフ値を複合主要評価項目とした。Chronic Respiratory Disease Questionnaire – Self-Administered Standardized（CRQ-SAS）の呼吸困難ドメインも検出力のある副次評価項目として加えた。HZC102871 試験及び HZC102970 試験の主要評価項目は、中等度及び重度の COPD 増悪の年間発現率とした。200820 試験では肺機能評価として FEV_1 トラフ値を主要評価項目とした。その他の肺機能及び臨床症状に関する副次評価項目及びその他の有効性評価項目は 2.7.3.1.4.1.に示す。

有効性に関する主要な試験（HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102871 試験、HZC102970 試験及び 200820 試験）の対象患者は、ICS/LABA 配合剤の治療対象となる患者とし、COPD の病歴を有する 40 歳以上の男性及び女性被験者とした（American Thoracic Society/European Respiratory Society [Celli, 2004]の定義に準拠）。また、現在又は過去に 10 pack-years 以上の喫煙歴（COPD の主要なリスクファクター）を有し、国際的な COPD 治療ガイドライン[GOLD, 2015]及び国内の COPD ガイドライン[JRS COPD, 2013]に定められている気流閉塞の程度に準拠して、サルブタモール投与後の FEV_1／努力性肺活量（FVC）の比率（1 秒率）が 0.70 以下と定義される気流閉塞を有する患者を対象とした。更に、少なくとも中等度の気流制限（GOLD II）を有すること、つまりサルブタモール投与後の FEV_1 の測定値が予測値の 70%以下であることも組入れ条件とした。GOLD の推奨に従い、気道可逆性の程度は選択基準とはしなかった。HZC102871 試験、HZC102970 試験及び 200820 試験では、試験開始前 12 ヵ月間に中等度又は重度の増悪歴（経口ステロイド薬、抗生物質、入院を必要とする COPD 症状の悪化と定義）を 1 回以上有することも条件とした。

VI 単剤の有効性は、6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）で検証した。ICS 単剤療法は COPD 患者の治療には推奨されていないため、FF の有効性は FF/VI の VI に対する上乗せ効果にて検討し、その有効性を 6 ヵ月間の肺機能試験に加えて 1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）及び 12 週間の肺機能試験（200820 試験）で確認した。

なお、国内からは第 III 相国際共同試験のうち 3 つの肺機能試験（HZC112206 試験、HZC112207 試験及び 200820 試験）並びに、有効性を補完する試験として全死因による死亡までの期間に対する FF/VI の効果を評価する HZC113782 試験に参加した。また、国内において日本人 COPD 患者を対象とした長期投与試験（HZC114156 試験）を実施し、日本人に FF/VI を 52 週間投与した時の安全性を評価した（2.5.5.）。

また、HZC113782 試験は、心血管系疾患の既往もしくはリスクを有する及び気流閉塞の程度が比較的低い（FEV_1 が予測値の 50～70%）という条件を除けば主要な有効性試験と類似した患者集団を対象に実施された（2.7.6. HZC113782 試験）。HZC113782 試験には 16,485 例（日本人 141 例を含む）の被験者を組み入れ、全死因による死亡までの期間を評価した。

表 2.5.4-2 COPD を対象とした FF/VI の有効性及び安全性試験

試験 期間	重要な選択基準	FF/VI 用量 (μg)	比較対照薬及び用量 (μg)
海外の臨床開発プログラムの有効性及び安全性試験			
FF/VI の有効性及び安全性、FF 及び VI の有効性及び安全性、FF/VI における FF 及び VI の上乗せ効果			
HZC112206 * 24 週間 (N=1030)	気管支拡張剤投与後 FEV_1/FVC の比率≤0.70 気管支拡張剤投与後 FEV_1 の予測値に対する割合≤70% mMRC 呼吸困難スコア≥2	50/25 OD 100/25 OD	プラセボ OD FF 100 OD VI 25 OD
HZC112207 * 24 週間 (N=1224)	気管支拡張剤投与後 FEV_1/FVC の比率≤0.70 気管支拡張剤投与後 FEV_1 の予測値に対する割合≤70% mMRC 呼吸困難スコア≥2	100/25 OD 200/25 OD	プラセボ OD FF 100 OD FF 200 OD VI 25 OD
FF/VI の有効性及び安全性、FF/VI における FF の上乗せ効果			
HZC102970 52 週間 (N=1633)	気管支拡張剤投与後 FEV_1/FVC の比率≤0.70 気管支拡張剤投与後 FEV_1 の予測値に対する割合≤70% 直近 12 ヵ月以内に中等度／重度の増悪≥1 回	50/25 OD 100/25 OD 200/25 OD	VI 25 OD
HZC102871 52 週間 (N=1622)	気管支拡張剤投与後 FEV_1/FVC の比率≤0.70 気管支拡張剤投与後 FEV_1 の予測値に対する割合≤70% 直近 12 ヵ月以内に中等度／重度の増悪≥1 回	50/25 OD 100/25 OD 200/25 OD	VI 25 OD
200820 * 12 週間 (N=1620)	気管支拡張剤投与後 FEV_1/FVC の比率≤0.70 気管支拡張剤投与後 FEV_1 の予測値に対する割合 30～70% 直近 12 ヵ月以内に全身性／経口ステロイド薬、抗生物質の投与及び／又は入院を必要とした COPD の増悪≥1 回	100/25 OD	VI 25 OD
FF/VI の有効性及び安全性			
HZC110946 各治療期間は 4 週間 (N=54)	気管支拡張剤投与後 FEV_1/FVC の比率≤0.70 気管支拡張剤投与後 FEV_1 の予測値に対する割合≤70% mMRC 呼吸困難スコア≥2	50/25 OD 100/25 OD 200/25 OD	プラセボ OD
FF/VI と FP/SALM の有効性及び安全性の比較			
HZC113107 12 週間 (N=528)	気管支拡張剤投与後 FEV_1/FVC の比率≤0.70 気管支拡張剤投与後 FEV_1 の予測値に対する割合≤70% 過去 3 年以内に入院、あるいは経口ステロイド薬又は抗生物質による COPD の治療を受けた	100/25 OD	FP/SALM 500/50 BD
HZC113109 12 週間 (N=519)	気管支拡張剤投与後 FEV_1/FVC の比率≤0.70 気管支拡張剤投与後 FEV_1 の予測値に対する割合≤70%	100/25 OD	FP/SALM 250/50 BD
HZC112352 12 週間 (N=511)	気管支拡張剤投与後 FEV_1/FVC の比率≤0.70 気管支拡張剤投与後 FEV_1 の予測値に対する割合≤70%	100/25 OD	FP/SALM 250/50 BD
FF/VI の安全性及び有効性			
HZC111348 4 週間 (N=60)	気管支拡張剤投与後 FEV_1/FVC の比率≤0.70 気管支拡張剤投与後 FEV_1 の予測値に対する割合 40～80%	400/25 OD	プラセボ OD
FF/VI の心血管系疾患の既往もしくはリスクを有する COPD 患者に対する有効性及び安全性			
HZC113782 * (N=16,485)	気管支拡張剤投与後 FEV_1/FVC の比率≤0.70 気管支拡張剤投与後 FEV_1 の予測値に対する割合≥50～≤70% 心血管系疾患の既往もしくはリスクを有する COPD 患者	100/25 OD	プラセボ OD FF 100 OD VI 25 OD
FF/VI の国内長期安全性試験			
HZC114156 52 週間 (N=187)	サルタノールインヘラー吸入後 FEV_1/FVC の比率<0.70 サルタノールインヘラー吸入後の FEV_1 の予測値に対する割合<80%	100/25 OD 200/25 OD	－

OD= 1 日 1 回、BD= 1 日 2 回、mMRC= 英国医学研究協議会の呼吸困難評価指数
1 日 1 回投与はすべて朝投与。HZC110946 は無作為化、二重盲検、クロスオーバー試験で、これを除くすべての試験は無作為化、二重盲検並行群間比較試験であった。
FEV_1 の予測値に対する割合は、NHANES III の基準方程式 [Hankinson, 1999]を用いて算出した。なお、200820 試験については Global Lung Function Initiative（GLI）2012 の参照式 [Quanjer, 2012]、HZC114156 試験については JGL COPD [JRS COPD, 2009]を用いて算出した。
N= ITT 集団の総被験者数
*：国内から参加した国際共同試験（日本人被験者数：HZC112206 N=42、HZC112207 N=47、200820 N=370、HZC113782 N=141）

本臨床開発プログラムでは、FF/VI における各配合成分の上乗せ効果を検証した。FF/VI における VI の上乗せ効果（FF/VI と FF の比較による）は日本人が含まれた 6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）で評価された。ICS 単剤による治療は COPD 治療には推奨されていないため、1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）には FF 単剤群を設けなかった。COPD 患者の肺機能（FEV_1 トラフ値）に対する ICS の効果は小さく、ICS の COPD 治療においては、COPD 増悪の減少等の臨床症状に関する評価項目における有効性が最も重要である[Rabe, 2007]。したがって、FF/VI における FF の上乗せ効果（FF/VI と VI の比較による）は、1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）における中等度及び重度の COPD 増悪の年間発現率の減少により検証された。これら 4 試験において、肺機能に対する FF/VI における FF の上乗せ効果を FF/VI と VI の比較により評価した結果、肺機能に対する効果において FF の上乗せ効果は小さく、このことは COPD 患者を対象とした他の ICS で報告された結果と一致していた[Sharafkhaneh, 2012; Ferguson, 2008]。しかし、1 年間の増悪試験には日本人が含まれておらず、前述の通り日本人が含まれた 6 ヵ月間の肺機能試験において FF/VI における FF の上乗せ効果は検証されなかったため、日本人における FF/VI における FF の上乗せ効果は検証するために 200820 試験が計画された。本試験で肺機能に対する効果おいて FF/VI における FF の上乗せ効果が日本人を含む COPD 患者で評価された。

また、1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）において、FF/VI の 3 用量（50/25 μg、100/25 μg 及び 200/25 μg）の効果を評価し、これらの試験結果に基づき FF/VI の申請用量として 100/25 μg を選択した。1 年以上の長期安全性データについてもこれらの試験にて収集した。これらの試験の試験期間は 1 年間であり、更に COPD 増悪歴のある被験者を対象に実施したため、プラセボ群は設定しなかった。

更に、COPD 患者を対象とした 3 試験（HZC113109 試験、HZC112352 試験及び HZC113107 試験）で、FF/VI 100/25 μg 1 日 1 回投与と米国、EU 及び日本での FP/SALM の市販用量の 1 日 2 回投与を比較した。2 試験（HZC113109 試験及び HZC112352 試験）では FP/SALM の米国及び日本における市販用量である 250/50 μg 1 日 2 回との比較を、1 試験（HZC113107 試験）では EU における市販用量である 500/50 μg 1 日 2 回との比較を行った。

HZC113782 試験には、FF/VI 100/25 μg 群、FF 100 μg 群、VI 25 μg 群、及びプラセボ群が設定され、各投与群の効果及び各単剤群の上乗せ効果が評価可能なデザインであった。本試験では、中等度の気流閉塞を有する被験者を対象としたことにより、プラセボ群及び FF 群の設定を可能とした。よって、FEV_1 が予測値の 50%未満の被験者は HZC113782 試験では除外し、仮に誤って組み入れられた場合は試験中止と規定した。本試験の治療期間の平均は 1.5 年を超えており、プラセボとの比較による長期の安全性データを得た。その他の有効性を補完する COPD 試験の結果は 2.7.3.に示す。

なお、これらの評価試験のうち、国内からは 6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）、12 週間の肺機能試験（200820 試験）及び HZC113782 試験に参加した。更に、日本人 COPD 患者を対象とした長期投与試験（HZC114156 試験）を実施し、FF/VI を 52 週間投与した時の安全性を評価した（2.5.5.）。

全般的に、試験期間中の治療のアドヒアランスは良好であり、HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102871 試験、HZC102970 試験及び 200820 試験の約 99%の被験者では、服薬遵守率が 80%以上であった（2.7.3.3.1.1.）。

2.5.4.2.2. 有効性解析に対する統計学的考察

HZC112206 試験及び HZC112207 試験のデザインはほぼ同様であるため、これら 2 試験のデータについて併合解析を行った。同様に、HZC102970 試験及び HZC102871 試験の 2 試験のデータについても併合した。評価項目、試験期間及び試験対象集団が異なるため、これらの 4 試験の併合は行わなかった。個々の試験間の違いを取り上げることが重要と考えられる場合を除き、2 組の主要な第 III 相試験の併合データの解析結果をそれぞれ提示した。併合データの解析結果に加え、個々の試験の結果を 2.7.3.3.2.に示す。また、主要な試験の一つである 200820 試験は試験期間及び試験対象集団が異なるため、いずれの試験とも併合せず、単独で解析結果を提示した。

すべての解析は ITT 集団を解析対象集団として行った。ITT 集団とは、無作為化され治療期間中に二重盲検治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者集団と定義した。主要な投与群間の比較及びそれを補完する投与群間の比較の詳細は 2.7.3.1.5.2.に示し、統計解析手法については 2.7.3.1.5.6.に示す。それぞれの評価項目に対して、適切な統計手法を採用した。

併合解析においては、正式な多重性に関する基準を適用しなかった。しかし、5 つの主要な試験（HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102871 試験、HZC102970 試験及び 200820 試験）では、投与群間の比較と重要な評価項目における多重性を制御するため、特定のステップダウン閉検定法を適用した。この方法は、事前に定義した階層における検定の推論はその階層内の前段階の検定で統計学的有意性が得られることに依存している。事前に定義した階層のある段階での比較や評価項目に統計学的な有意性がみられない場合には、事前に定めた階層のその後のすべての統計解析について詳細に記述したが、それらは厳密な推定に基づくものではない。2.7.3.1.5.3.2.に述べる通り、すべての試験の階層のすべてのポイントで統計学的有意性が達成されたわけではなく、したがって、いくつかの解析について報告した結果（投与群間の差、95% CI 及び p 値）は、個々の試験において厳密には推論に基づくものではなかった。しかし、本剤の臨床開発プログラムのデータを全体として考察した結果、いくつかの試験で同様に確かで再現性のある所見が得られる場合には、個々の試験での検定の厳密な階層よりも、その所見の方が重要と考えられる。したがって、本概括評価においては多重性に関する基準に言及することなく全データの報告を示している。

2.5.4.3. COPD における有効性

COPD 患者を対象とした臨床開発プログラムで検証された主要な臨床的所見は以下の通りである。

- プラセボとの比較による VI 25 µg 1 日 1 回投与の有効性

- プラセボ及び FF との比較による FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回投与の有効性：
  FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回投与により、肺機能に関する評価項目（FEV_1 の変化量）において改善がみられた。FF との比較により、FF/VI における VI の上乗せ効果が示された。
- VI との比較による FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回投与の有効性：
  FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回投与により、臨床症状に関する評価項目（中等度及び重度の増悪の減少）の改善がみられた。また、新たに実施した 12 週間投与試験において肺機能に関する評価項目（FEV_1 トラフ値）の改善がみられた。これらの VI との比較により、FF/VI における FF の上乗せ効果が示された。
- 3 用量の FF/VI（50/25 µg、100/25 µg 及び 200/25 µg）の有効性：
  FF/VI 100/25 µg は、COPD 患者において FF/VI 50/25 µg より優れた有効性を示した。FF/VI 100/25 µg に比べて FF/VI 200/25 µg のより高い有効性は明確にはみられなかった。したがって、申請用量を FF/VI 100/25 µg とした。
- 2 つの 6 ヵ月の肺機能試験において、FF/VI 100/25 µg では、CRQ-SAS 呼吸困難ドメインのスコア（臨床的に意義のある最小差には達せず）、救済薬使用及び症状スコアにおいて、プラセボに比べてわずかな改善がみられたが、これらの効果による臨床的意義は明らかではなかった。
- HZC113782 試験では、FF/VI 100/25 µg 群でプラセボ群との比較において全死因による死亡までの期間では、統計学的に有意な改善は認められなかったが、FEV_1 低下率の抑制、中等度／重度及び重度の COPD 増悪の減少そして FEV_1 値及び FVC 値のベースラインからの変化量の改善が認められた。FF/VI 100/25 µg 群では心血管系疾患の複合的イベントの発現までの期間を延長する効果は認められなかった。HZC113782 試験に組み入れられた 141 名の日本人において、プラセボ群と比較して FF/VI 100/25 µg 群、FF 100 µg 群及び VI 25 µg 群において FEV_1 値及び FVC 値のベースラインからの変化量で改善が認められた。
- FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回投与と既存薬である FP/SALM 1 日 2 回投与（市販用量）との比較：
  3 試験（HZC113107 試験、HZC113109 試験及び HZC112352 試験）の結果に一貫性はみられなかったが、FF/VI 1 日 1 回投与は、肺機能の改善効果において、FP/SALM 1 日 2 回投与と少なくとも同程度の有効性を有することが示唆された。
- 日本から参加した 2 つの 6 ヵ月の肺機能試験である第 III 相国際共同試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験：日本人 89 例、韓国人 124 例）の ESA 解析により、日本人／韓国人における有効性の結果の方向性は、日本人／韓国人以外及び全被験者集団の結果と一貫していた。また、日本から参加した 12 週間の肺機能試験（200820 試験：日本人 370 例）の ESA 解析でも、日本人における有効性の結果の方向性は、日本人以外及び全被験者集団の結果と一貫していた。これらの結果より、全被験者集団で認められた有効性の結果は日本人にもあてはまると考えられた。

2.5.4.3.1. VI の有効性

COPD 患者を対象とした後期第 II 相用量設定試験（B2C111045 試験）の結果に基づき、第 III 相試験の検証用量として VI 25 µg 1 日 1 回を選択した（2.5.4.1.1.）。

6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）の併合解析から、複合主要評価項目の FEV_1 加重平均値（投与後 0～4 時間）において、VI 25 µg ではプラセボと比べて臨床的に意義があり、かつ統計学的に有意な改善が示された［群間差 145 mL（95% CI: 108, 181）］（2.7.3.3.2.1.2.2.）。もう一つの複合主要評価項目である治療期間終了時の FEV_1 トラフ値においても、VI 25 µg ではプラセボと比べて統計学的に有意な改善が認められ［群間差 83 mL（95% CI: 46, 121）］（2.7.3.3.2.1.3.1.）、VI 25 µg の 1 日 1 回投与の有効性が裏付けられた。両試験において、CRQ-SAS 呼吸困難ドメインのスコアでは、VI 25 µg とプラセボとの間にほとんど差がみられなかったが（2.7.3.3.2.2.4.）、患者日記における咳嗽スコア（HZC112206 試験）及び息切れスコア（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）において、VI 25 µg はプラセボに比べ減少がみられた（2.7.3.3.2.3.6.3.）。同様に、救済薬平均使用回数（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）及び救済薬が必要な平均夜間覚醒回数（HZC112207 試験のみ）において、VI 25 µg ではプラセボに比べ減少がみられた（2.7.3.3.2.3.6.1.、2.7.3.3.2.3.6.2.）。

1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）は、増悪歴を有する患者を対象としたためプラセボを比較対照として設定しておらず、また、12 週間の肺機能試験（200820 試験）では FF/VI に対する FF の上乗せ効果を評価する目的であったことから、これらの試験では VI 25 µg の効果を定量評価することはできなかった。

これらのデータから、COPD に対する LABA の 1 日 1 回投与による治療として、VI の有効性が示された。

なお、HZC113782 試験では、1 年間の増悪試験と比較して気流閉塞の程度が低い被験者集団を対象としたことから、プラセボ群を設定する事が可能であり、すべての評価項目についての VI 群の評価が可能であった。

2.5.4.3.2. FF の有効性

治療ガイドラインにおける吸入ステロイド薬（ICS）の COPD 治療に対する位置づけは、気管支拡張剤への上乗せ治療である[GOLD, 2015; JRS COPD, 2013]。COPD に対する本剤の臨床開発プログラムでは、FF 単剤の効果を示すのではなく、FF/VI と VI の有効性を比較することにより FF の上乗せ効果を示すようにデザインした。

なお、HZC113782 試験では、1 年間の増悪試験と比較して気流閉塞の程度が低い被験者集団を対象としたことから、プラセボ群を設定する事が可能であり、すべての評価項目についての FF 群の評価が可能であった。

2.5.4.3.3. FF/VI の有効性

肺機能及び臨床症状に関する評価項目の検討により、FF/VI の有効性を評価した。FF/VI における VI の上乗せ効果は、FF/VI と FF の比較により評価した。FF/VI における FF の上

乗せ効果は FF/VI と VI の比較により評価した。また、FF/VI の有効性について、プラセボとの比較及び既存の ICS/LABA である FP/SALM との比較を行った。

なお、HZC113782 試験では、FF/VI 100/25 μg 群、FF 100 μg 群、VI 25 μg 群及びプラセボ群が設定され、すべての評価項目において各単剤群とプラセボ群の比較と各単剤群に対する FF/VI 群の評価が可能であった。

2.5.4.3.3.1. FF/VI の有効性における VI の上乗せ効果

1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）及び 12 週間の肺機能試験（200820 試験）では FF 群を設定しなかったことから、FF/VI に対する VI の上乗せ効果は 6 ヵ月の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）において評価した。

肺機能に関する評価項目

VI の肺機能に対する最大効果は、投与 4 時間以内に発現すると予想された。したがって、6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）では、FF/VI における VI の上乗せ効果を示すための評価指標として、FEV_1 加重平均値（投与後 0～4 時間）を主要な評価項目として選択した。両試験にて、6 ヵ月の治療期間終了時の肺機能における FF/VI と FF の比較により、FF/VI における VI 25 μg の臨床的に意義のある上乗せ効果が示された（p< 0.001、表 2.5.4-3)。また、FEV_1 トラフ値の結果から、肺機能の改善効果における VI の上乗せ効果が 24 時間持続することが確認された（表 2.5.4-3）。

表 2.5.4-3 FEV1 加重平均値及び FEV1 トラフ値の統計解析
（FF/VI と FF の比較）（HZC112206 試験／HZC112207 試験併合、ITT）

	プラセボ N=412	FF/VI 50/25 N=206	FF/VI 100/25 N=410	FF/VI 200/25 N=205	FF 100 N=410	FF 200 N=203
投与 168 日目の FEV_1 加重平均値（投与後 0～4 時間）(L)						
n[1]	412	205	409	205	409	203
n[2]	286	146	297	158	299	162
最小二乗平均値	1.291	1.503	1.484	1.480	1.336	1.311
変化量の最小二乗平均値 (SE)[3]	0.009 (0.0133)	0.220 (0.0190)	0.201 (0.0131)	0.197 (0.0184)	0.053 (0.0131)	0.028 (0.0185)
FF 単剤との比較[4]	—	—	0.148	0.169	—	—
95% CI	—	—	(0.112, 0.184)	(0.118, 0.219)	—	—
p 値	—	—	<0.001	<0.001	—	—
投与 169 日目の FEV_1 トラフ値 (L)						
n[1]	407	204	406	204	404	202
n[2]	278	144	283	153	291	155
最小二乗平均値	1.304	1.443	1.433	1.423	1.342	1.301
変化量の最小二乗平均値 (SE)[3]	0.021 (0.0137)	0.159 (0.0197)	0.149 (0.0136)	0.140 (0.0191)	0.058 (0.0135)	0.017 (0.0191)
FF 単剤との比較[4]	—	—	0.091	0.123	—	—
95% CI	—	—	(0.053, 0.129)	(0.071, 0.175)	—	—
p 値	—	—	<0.001	<0.001	—	—

Source: ISE-COPD Table3.21, Table3.38
SE: 標準誤差
1. 解析可能なデータが 1 時点以上ある例数
2. 解析可能なデータが規定評価時点にある例数
3. SE は、最小二乗平均値及び変化量の最小二乗平均値の両方に適用する。
4. FF/VI 100/25 は FF 100 と比較し、FF/VI 200/25 は FF 200 と比較した。

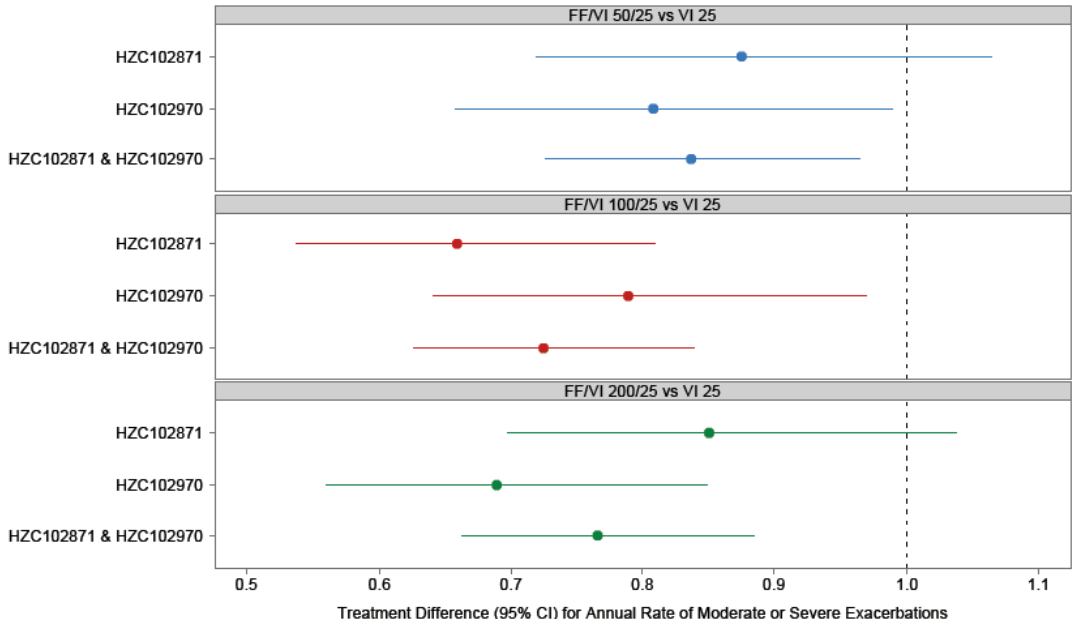
臨床症状に関する評価項目

6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）での FF との比較により、FF/VI の臨床症状（救済薬使用回数、救済薬使用が必要な夜間覚醒回数及び症状）の改善効果が認められた。FF 100 µg と比べ FF/VI 100/25 µg では、救済薬使用回数及び救済薬使用が必要な夜間覚醒回数の減少が認められた（2.7.3.3.2.3.6.1.、2.7.3.3.2.3.6.2.）。両試験において、FF 100 µg と比べ FF/VI 100/25 µg では咳嗽スコア及び息切れスコアの最小二乗平均値が低かったが、喀痰スコアについては FF/VI における VI の上乗せ効果を一貫して認めることはできなかった（2.7.3.3.2.3.6.3.）。FF 100 µg と比べ FF/VI 100/25 µg では、CRQ-SAS 呼吸困難ドメインのスコアの変化量の最小二乗平均値が高かったが（2.7.3.3.2.2.4.）、その差（HZC112206 試験及び HZC112207 試験で、それぞれ 0.24、0.36）は臨床的に意義のある差ではなかった［本スコアにおいては臨床的に意義のある最小差（MCID）は 0.5 点を超える改善であることが確立している[Schunemann, 2005]］。

2.5.4.3.3.2. FF/VI の有効性における FF の上乗せ効果

臨床症状に関する評価項目

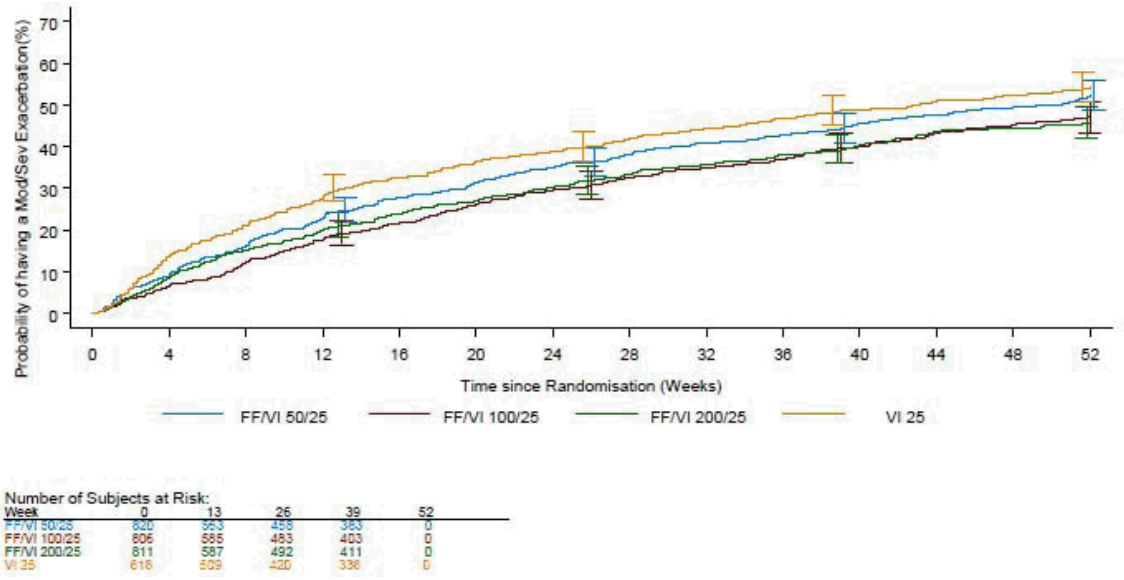
COPD 増悪の減少及び COPD に関連した症状の改善は、気流閉塞の改善と同様に重要である。したがって、本臨床開発プログラムではこれらの臨床パラメータを重要な評価として位置づけた。1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）から、臨床症状の改善（増悪の減少）という、最も重要なエビデンスが示された（2.7.3.3.2.1.4.）。FF/VI は、主要評価項目である中等度及び重度の COPD 増悪の年間発現率を VI 25 µg に比べ有意に減少させ（図 2.5.4-5）、FF/VI における FF の上乗せ効果を示しただけでなく、配合剤として重要な臨床的ベネフィットが示された。FF/VI 200/25 µg の中等度及び重度の増悪の年間発現率の減少に関する点推定値（23%、p<0.001）は、FF/VI 100/25 µg で認められた減少（27%、p<0.001）を超えるものではなく、いずれの用量の結果も FF/VI 50/25 µg で認められた減少（16%、p=0.014）より大きかった。また、この結果が両試験の個々の結果においても一貫性が認められたのは FF/VI 100/25 µg のみであった［HZC102970 試験：21%（p=0.024）、HZC102871 試験：34%（p<0.001）］。



Source: ISE-COPD Figure3.75

図 2.5.4-5　中等度及び重度の COPD 増悪の年間発現率についての投与群間差：個々の試験及び併合解析の結果（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）

併合解析及び個々の試験の解析において、副次評価項目の増悪（中等度又は重度の COPD 増悪が最初に発現するまでの時間及び全身性／経口ステロイド薬を要する COPD 増悪の年間発現率）に関する結果は、主要評価項目の結果を支持するものであった（2.7.3.3.2.2.5.、2.7.3.3.2.2.6.）。併合解析において、FF/VI 100/25 μg 及び FF/VI 200/25 μg では、中等度又は重度の COPD 増悪が最初に発現するまでの時間のリスクが VI 25 μg と比べて有意に低下した［それぞれのリスクの低下は、24%及び 25%（両投与群とも p<0.001）］（図 2.5.4-6）。FF/VI 50/25 μg でも、中等度又は重度の COPD 増悪が最初に発現するまでの時間のリスクが VI 25 μg と比べて低下したが（リスクの低下 11%）、その差は有意ではなかった（p=0.114）（2.7.3.3.2.2.5.1.）。また、FF/VI は 3 用量のすべてにおいて、全身性／経口ステロイド薬を要する COPD 増悪の年間発現率を VI 25 μg に比べて有意に低下し、最も大きい低下が認められたのは FF/VI 100/25 μg であった（30%；p<0.001）。FF/VI 200/25 μg（VI と比べ 27%の低下）では FF/VI 100/25 μg を上回る効果は認められなかったが、FF/VI 50/25 μg（VI と比べ 17%の低下）よりは大きな効果が認められた（2.7.3.3.2.2.6.）。



Number of Subjects at Risk:

Week	0	13	26	39	52
FF/VI 50/25	820	563	458	383	0
FF/VI 100/25	806	585	483	403	0
FF/VI 200/25	811	587	492	411	0
VI 25	618	509	420	336	0

Source: ISE-COPD Figure3.67

図 2.5.4-6　治療期間中に中等度及び重度の COPD 増悪が最初に発現するまでの時間に関する Kaplan-Meier 曲線（HZC102871 試験／HZC102970 試験併合、ITT）

これらのデータより、FF/VI 200/25 µg には FF/VI 100/25 µg を上回るベネフィットはないことが明らかになった。また、FF/VI 50/25 µg の有効性は FF/VI 100/25 µg よりも低いことが示された。2.5.5.で示した通り、安全性プロファイルに FF/VI 100/25 µg と 50/25 µg の違いは認められなかった。以上より、FF/VI 100/25 µg が COPD 治療における申請用量として適切であると結論付けた。

年齢、性別、人種、喫煙状況、地域、可逆性及び心血管系疾患の既往歴／リスク因子に基づくサブグループ解析では、中等度及び重度の COPD 増悪の年間発現率において FF/VI の有効性を検討した（2.7.3.3.3.）結果、治療効果がサブグループと全被験者集団で異なるというエビデンスは認められず、すべてのサブグループにおいて FF/VI の 3 用量と VI 25 µg 群の群間差は全被験者集団での結果と方向性が一致していた。以上より、すべてのサブグループにおいて中等度及び重度の増悪の発現率の低下において、FF/VI における FF の上乗せ効果があることが示された。

2 つの 1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）の結果は、12 週間の肺機能試験（200820 試験）の結果でも、改めて裏付けられた。200820 試験では、COPD の重症度及び増悪歴の基準において 2 つの 1 年間の増悪試験と類似した被験者を対象とし、副次評価項目として中等度及び重度の増悪が最初に発現するまでの時間を評価した。その結果、FF/VI 100/25 µg では VI 25 µg と比べ、中等度及び重度の増悪が最初に発現するまでの時間において 42%のリスクの低下が認められた（$p<0.001$）。この結果より、増悪に対する FF/VI における FF の上乗せ効果が投与開始後 12 週間以内でも認められ、FF の重要な臨床的ベネフィットが更に裏付けられた。

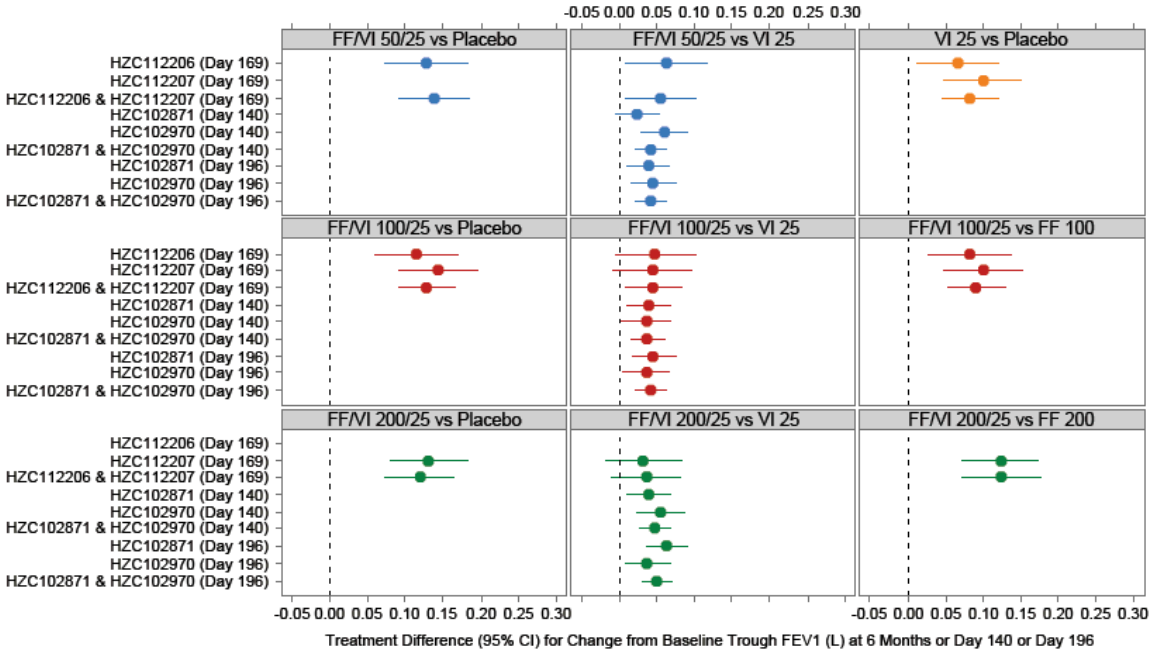
その他の臨床症状に関する評価項目（救済薬使用、夜間覚醒及び症状）においても、FF/VI における FF の上乗せ効果が示された。1 年間の増悪試験において、VI 25 µg と比べ

FF/VI では、救済薬の使用回数及び COPD による夜間覚醒回数の減少が認められた（2.7.3.3.2.3.6.1.、2.7.3.3.2.3.6.2.）。6 ヵ月間の肺機能試験でも同様に、FF/VI 100/25 μg では VI 25 μg と比べて救済薬使用回数及び救済薬使用が必要な夜間覚醒回数の減少が認められたが、FF/VI 50/25 μg 及び 200/25 μg では同様の結果は認められなかった。また、12 週間の肺機能試験（200820 試験）では、24 時間救済薬未使用期間の割合（%）において、統計学的な有意差は認められなかったが、FF/VI 100/25 μg の方が VI 25 μg より数値的に良好だった。その投与群間差は 6 ヵ月の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC11207 試験）及び 1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）で認められた投与群間差の範囲内であった。また、200820 試験では、FF/VI 100/25 μg は VI 25 μg と比べて、その他の評価項目である救済薬の使用回数の減少が認められた。（2.7.3.3.2.3.6.1.）。6 ヵ月間の肺機能試験及び 1 年間の増悪試験において、FF/VI では VI 25 μg と比べて息切れ（呼吸困難）スコアの最小二乗平均値が低かったが、咳嗽スコア及び喀痰スコアに関しては、FF/VI における FF の上乗せ効果を一貫して示すことはできなかった（2.7.3.3.2.3.6.3.）。12 週間の肺機能試験では、息切れ（呼吸困難）スコアにおいて、FF/VI 100/25 μg では VI 25 μg と比べて、数値上のわずかな低下が認められた。12 週間の期間を通して、咳嗽スコア、喀痰スコア及び救済薬使用が必要な夜間覚醒回数については、VI 25 μg 及び FF/VI 100/25 μg の両群で同様であった（2.7.3.3.2.3.6.2.）。

肺機能に関する評価項目

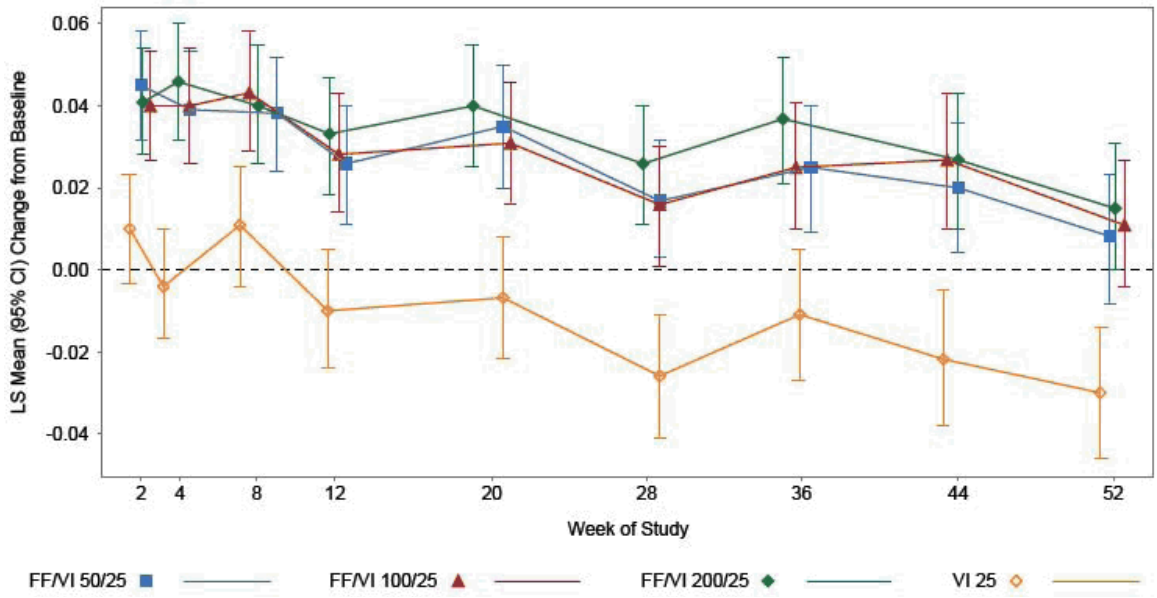
6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）、1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）及び 12 週間の肺機能試験（200820 試験）において、肺機能への効果に関し FF/VI における FF の上乗せ効果を、FEV_1 トラフ値における FF/VI と VI の比較により検討した。その結果はこれらの試験を通して一貫していた（図 2.5.4-7、図 2.5.4-9）。6 ヵ月の肺機能試験及び 1 年間の増悪試験ではその改善は小さく、統計学的な有意差を常に示すことはできなかった（2.7.3.3.2.1.3.）。200820 試験では、投与 84 日目の FEV_1 トラフ値のベースラインのからの変化量の最小二乗平均値における VI 群に対する FF/VI 群の群間差は 34mL であり、統計学的に有意な改善が認められ、FF/VI における FF の上乗せ効果が示された（p=0.001）。

なお、HZC112206 試験及び HZC112207 試験では、80 mL の FEV_1 の差を検出する検出力を有していたが、実際にみられた差（32～62 mL）はそれより小さかった。更に、それらのデータのばらつきは事前の想定より大きかった。したがって、ICS 成分の上乗せ効果は想定より小さく、検出力の算定においてはその効果を過大評価していたことが判明した。1 年間の増悪試験では、ベースライン後のすべての時点において FF/VI の 3 用量すべてで、FEV_1 トラフ値の最小二乗平均値に VI 25 μg と比べた数値上の改善が認められた（図 2.5.4-8）。治療期間 1 年間にわたり示された VI 25 μg による FEV_1 トラフ値の低下の程度は、COPD 患者で LABA に期待される治療効果の範囲内であった[Celli, 2008]。6 ヵ月間の肺機能試験及び 1 年間の増悪試験のいずれにおいても、肺機能に関する評価項目において FF/VI のすべての用量に用量反応性は示されなかった（図 2.5.4-7）。



Source: ISE-COPD Figure3.70

図 2.5.4-7　投与 6 ヵ月目（140 日目、196 日目含む）の FEV1 トラフ値（L）のベースラインからの変化量について投与群間差

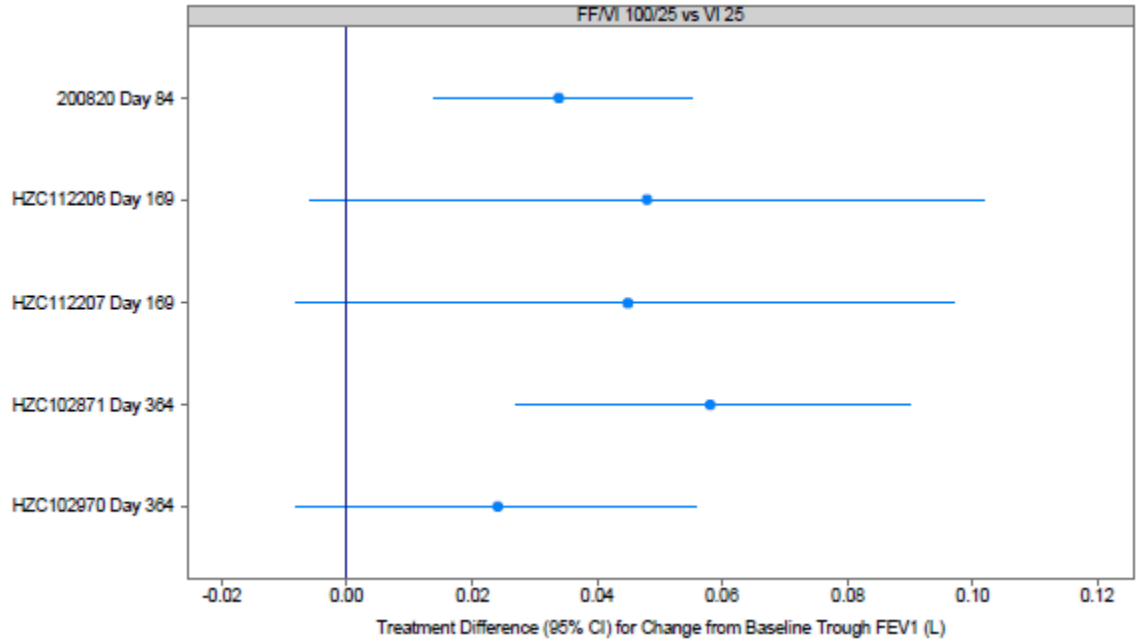


Source: ISE-COPD Figure 3.48

図 2.5.4-8　FEV1 トラフ値のベースラインからの変化量（L）の最小二乗平均値（95% CI）（HZC102871 試験／HZC102970 試験併合、ITT）

200820 試験で認められた VI 25 µg と FF/VI 100/25 µg の投与群間差（34 mL）は、200820 試験と類似のデザインであったホルモテロールとブデソニド／ホルモテロールを比較した

12 週間の臨床試験で認められた投与群間差（約 30 mL）と同程度の大きさであった [Fukuchi, 2013]。また、この投与群間差は 6 ヵ月の肺機能試験である HZC112206 試験及び HZC112207 試験、1 年間の増悪試験である HZC102871 試験及び HZC102970 試験で認められた最終評価時点の投与群間差の範囲内であった（図 2.5.4-9）。



Source: 200820 CSR Figure 9.01

図 2.5.4-9 最終評価時の FEV1 トラフ値（L）のベースラインからの変化量について投与群間差（95% CI）（主要な評価試験、ITT）

2.5.4.3.3.3. プラセボと比較した FF/VI の有効性

1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）及び 12 週間の肺機能試験（200820 試験）ではプラセボ群を設定しなかったため、プラセボと比較した FF/VI の有効性のデータで利用可能なのは 6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）のデータに限られた。

肺機能に関する評価項目

肺機能の改善効果（FEV_1 加重平均値及び FEV_1 トラフ値）をプラセボと比較することにより、FF/VI の有効性が示された。2 つの 6 ヵ月間の肺機能試験のこれらの複合主要評価項目において、FF/VI の 3 用量（50/25 µg、100/25 µg 及び 200/25 µg 1 日 1 回）では、プラセボに比べ臨床的に意義のある改善が認められた（表 2.5.4-4）。

表 2.5.4-4　FEV1 加重平均値及び FEV1 トラフ値の統計解析（FF/VI とプラセボの比較）（HZC112206 試験及び HZC112207 試験併合データ、ITT）

	プラセボ (N=412)	FF/VI 50/25 (N=206)	FF/VI 100/25 (N=410)	FF/VI 200/25 (N=205)	FF 100 (N=410)	FF 200 (N=203)
投与 168 日目の 0～4 時間 FEV_1 加重平均値 (L)						
n[1]	412	205	409	205	409	203
n[2]	286	146	297	158	299	162
最小二乗平均値	1.291	1.503	1.484	1.480	1.336	1.311
変化量の最小二乗平均値 (SE)[3]	0.009 (0.0133)	0.220 (0.0190)	0.201 (0.0131)	0.197 (0.0184)	0.053 (0.0131)	0.028 (0.0185)
プラセボとの比較	—	0.212	0.193	0.189	—	—
95% CI	—	(0.167, 0.257)	(0.156, 0.230)	(0.144, 0.233)	—	—
p 値	—	<0.001	<0.001	<0.001	—	—
投与 169 日目の FEV_1 トラフ値 (L)						
n[1]	407	204	406	204	404	202
n[2]	278	144	283	153	291	155
最小二乗平均値	1.304	1.443	1.433	1.423	1.342	1.301
変化量の最小二乗平均値 (SE)[3]	0.021 (0.0137)	0.159 (0.0197)	0.149 (0.0136)	0.140 (0.0191)	0.058 (0.0135)	0.017 (0.0191)
プラセボとの比較	—	0.138	0.129	0.119	—	—
95% CI	—	(0.092, 0.185)	(0.091, 0.167)	(0.073, 0.165)	—	—
p 値	—	<0.001	<0.001	<0.001	—	—

Source: ISE-COPD Table3.21, Table3.38
1. 解析可能なデータが一時点以上ある例数
2. 解析可能なデータが規定の評価時点にある例数
3. SE は、最小二乗平均値及び変化量の最小二乗平均値の両者に適用する。

肺機能に関する副次評価項目の結果は主要評価項目の結果を支持するものであり、3 つの FF/VI 群のすべてにおいて、FEV_1 のピーク値においてプラセボ群に比べて有意な改善が示された（2.7.3.3.2.2.2.）。また、FF/VI のすべての用量で、効果発現までの時間（FEV_1 がベースラインから 100 mL 増加するまでに要した時間）はプラセボと比較して短かった（投与 1 日目の初回投与後の中央値：16～17 分）（2.7.3.3.2.2.3.）。

年齢、性別、人種（白人と白人以外の比較）、喫煙状況（現喫煙者と元喫煙者の比較）、FEV_1 の予測値に対する割合、心血管系疾患の既往歴／リスク因子及び地域（米国と米国以外の比較、及び EU と EU 以外の比較）に基づくサブグループ解析において、FEV_1 加重平均値（0～4 時間）及び FEV_1 トラフ値に対する FF/VI の治療効果を検討した（2.7.3.3.3.）。その結果、サブグループ因子と投与群の間に有意な交互作用のエビデンスは認められず、すべてのサブグループにおける投与群間の差は全被験者集団での結果と類似していた。以上より、FF/VI がすべてのサブグループにおいて肺機能を改善させることが示された。スクリーニング時の可逆性による影響も同様に検討し（2.7.3.3.3.6.）、6 ヵ月間の肺機能試験における FEV_1 加重平均値にて、投与群との間に有意な交互作用が認められたが、FEV_1 トラフ値に関しては有意な交互作用は認められなかった。事前の想定どおり、可逆性があるサブグループでは可逆性がないグループに比べより大きな効果が示されたが、いずれのグループでも FF/VI とプラセボの比較により FF/VI の有効性が示された。1 年間の増悪試験においても、

FEV_1 トラフ値に関し同様の交互作用が認められ、可逆性がある被験者では可逆性がない被験者より大きな効果が示された。

臨床症状に関する評価項目

6 ヵ月間の肺機能試験では、臨床症状における改善効果（救済薬使用、夜間覚醒及び症状）がみられ、FF/VI はプラセボと比較して改善が認められた。両試験において、24 週間の治療期間を通じて FF/VI における救済薬平均使用回数（回数／24 時間）及び救済薬が必要な夜間覚醒の平均回数は、プラセボと比べて少なかった（2.7.3.3.2.3.6.1.、2.7.3.3.2.3.6.2.）。同様に、すべての FF/VI 群における咳嗽スコア、喀痰スコア及び息切れスコアの最小二乗平均値もプラセボ群と比べて低かった（2.7.3.3.2.3.6.3.）。

FF/VI 100/25 µg では、CRQ-SAS 呼吸困難ドメインのスコアの変化量の最小二乗平均値がプラセボと比べて高かったが（2.7.3.3.2.2.4.）、その差（HZC112206 試験及び HZC112207 試験でそれぞれ 0.30、0.24）は臨床的に意義のある差ではなかった［本スコアにおいては臨床的に意義のある最小差（MCID）は 0.5 点を超える改善であることが確立している [Schunemann, 2005]］。両試験において、事前に定義した奏効例（所定の来院時に CRQ-SAS 呼吸困難ドメインが MCID に達した被験者）の解析により、FF/VI 100/25 µg では 6 ヵ月の治療期間終了時における無効例に対する奏効例のオッズが、プラセボと比べて 2.04 倍（HZC112206 試験：95% CI: 1.31, 3.16、p=0.002）及び 1.67 倍（HZC112207 試験：95% CI: 1.09, 2.57、p=0.019）であった（2.7.3.3.2.2.4.）。

CRQ-SAS では MCID に達しなかったが（患者日記で測定した各評価項目では、MCID が定められていなかったが）、臨床症状に関する評価項目全体の結果、特に増悪、及びその他の臨床症状に関する評価項目の方向性により、これらの臨床的に重要な側面を改善するという FF/VI 100/25 µg の有効性が裏付けられた。

2.5.4.3.3.4. HZC113782 試験

HZC113782 試験では各投与群あたり 4,000 例を超える被験者が組み入れられ、FF/VI 100/25 µg 群、FF 100 µg 群、VI 25 µg 群をプラセボ群と比較することが可能であった。また、HZC113782 試験では FF/VI 100/25 µg における FF 100 µg 及び VI 25 µg の上乗せ効果も評価可能であった。全体として、肺機能及び COPD 増悪に関する評価項目において最も大きな治療効果が認められた投与群は FF/VI 100/25 µg 群であった（2.7.6. HZC113782 試験）。

2.5.4.3.3.5. 既存薬との比較

FF/VI と既存薬である FP/SALM を比較するために 3 つの試験を実施した。HZC113109 試験及び HZC112352 試験では、FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回投与と FP/SALM 250/50 µg 1 日 2 回投与（COPD に対する米国及び日本での承認用量）を比較した。HZC113107 試験では、FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回投与と FP/SALM 500/50 µg 1 日 2 回投与（COPD に対する EU での承認用量）を比較した。

これらの試験結果は一貫したものではなく、HZC113109 試験においては、FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回投与が低用量の FP/SALM 250/50 µg 1 日 2 回投与に比較して、0～24 時間の FEV_1 加

重平均値のベースライントラフ値からの変化量において有意な改善が認められたが（2.7.3.2.2.4.）、HZC112352 試験ではこの結果は再現されなかった（2.7.3.2.2.5.）。同様に、HZC113107 試験でも、FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回投与と高用量の FP/SALM 500/50 µg 1 日 2 回投与との間に統計学的な有意差が認められなかった（2.7.3.2.2.3.）。COPD 患者において、肺機能の改善効果における ICS の上乗せ効果はその用量に関わらず小さいことを考慮すると、これらの結果は予期されたことであり、肺機能の改善効果に関して VI と SALM との間にどの程度の差があるかは明確に示されなかった。しかしながら、これらの試験結果より、FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回投与は、COPD 患者における肺機能の改善効果において、FP/SALM 1 日 2 回投与と少なくとも同程度の有効性を有することが示唆された。

2.5.4.3.3.6. 日本人における FF/VI の有効性（Ethnic Sensitivity Assessment）

FF/VI の COPD に関する臨床開発プログラムのうち、国内からは 2 つの 6 ヵ月の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）、12 週間の肺機能試験（200820 試験）及び HZC113782 試験に参加した。これらのうち 3 試験（HZC112206 試験、HZC112207 試験及び 200820 試験）のデータを用いて民族差を検討した。なお、HZC112206 試験及び HZC112207 試験については 2 試験の併合解析により、「日本人／韓国人」の被験者集団と「日本人／韓国人以外」及び「全被験者集団」の比較を行った。また、試験ごとのサブグループ解析を行い、各試験の全被験者の集団である「全体集団」及び「日本人」の被験者集団の結果を比較した。200820 試験では「日本人」の被験者集団、「日本人以外」の被験者集団及び「全被験者集団」の結果を比較した。

HZC112206 試験及び HZC112207 試験の ESA 安全性併合解析対象集団は、計 2456 例であった（ITT 集団）。この集団には、日本人（89 例）及び韓国人（127 例）（B2C111045 試験の VI 25 µg 群の 3 例含む）の COPD 患者合計 216 例（9%）が含まれた。HZC112206 試験及び HZC112207 試験の ESA 有効性併合解析対象集団は、計 2254 例 であった（ITT 集団）。また、個々の試験の ITT 集団はそれぞれ 1030 例、1224 例であり、このうち日本人は HZC112206 試験では 42 例、HZC112207 試験では 47 例であった（2.7.3.3.5.2.1.）。

200820 試験の ESA 解析対象集団は、1620 例であった（ITT 集団）。この集団には日本人 370 例（23%）が含まれた（2.7.3.3.5.3.1.）。

なお、HZC113782 試験については、「日本人」及び「日本人以外」の被験者集団において FEV_1 及び FVC のベースラインからの変化量について解析を行い、その結果を記載した。HZC113782 試験には、16,485 例の被験者が組み入れられ、そのうち 141 例が日本人であった（2.7.3.3.5.4.）。

2.5.4.3.3.6.1. HZC112206 試験及び HZC112207 試験

肺機能に関する評価項目

HZC112206 試験及び HZC112207 試験の併合データにおいて、FF/VI 100/25 µg の投与により FEV_1 加重平均値（0～4 時間）及び FEV_1 トラフ値にベースラインからの改善が認められた。日本人、日本人／韓国人、日本人／韓国人以外及び全被験者集団で、同程度の改善であった（表 2.5.4-5、図 2.5.4-10）。

なお、個々の試験における日本人のデータにおいても、投与 168 日目の FEV_1 加重平均値（0～4 時間）及び投与 169 日目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量における投与群間の比較において、日本人のサブグループでは各群の被験者数が少ないため、一部の比較では全体集団と方向性が一致しなかったものの、それ以外の比較では全体集団と同様の方向性（FF/VI 群の方が良好）を示した（2.7.3.3.5.2.4.2.）。

表 2.5.4-5　FEV1 加重平均値及び FEV1 トラフ値のベースラインからの変化量（HZC112206 試験／HZC112207 試験併合、ITT）

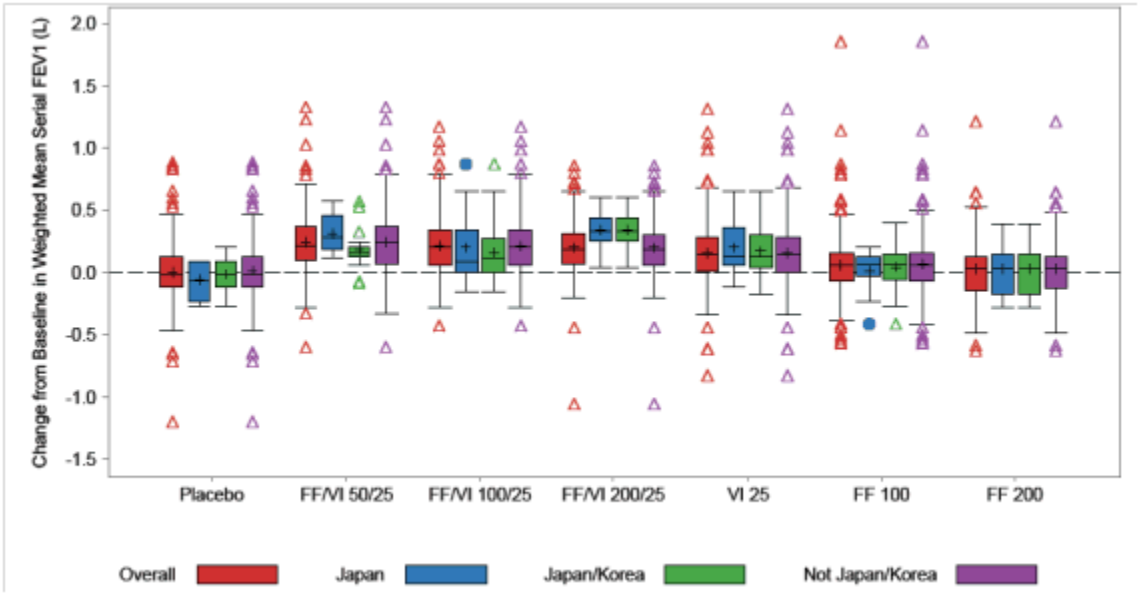
		プラセボ	FF/VI 50/25	FF/VI 100/25	FF/VI 200/25	VI 25	FF 100	FF 200
投与 168 日目の FEV_1 加重平均値（0～4 時間）のベースラインからの変化量 (L)								
日本人	n	7	4	11	8	12	12	10
	平均値 (SD)	-0.061 (0.148)	0.320 (0.194)	0.205 (0.320)	0.339 (0.166)	0.209 (0.232)	0.023 (0.180)	0.027 (0.214)
日本人／韓国人	n	25	21	28	8*	32	37	10*
	平均値 (SD)	-0.007 (0.141)	0.183 (0.155)	0.165 (0.226)	0.339 (0.166)	0.176 (0.193)	0.042 (0.165)	0.027 (0.214)
日本人／韓国人以外	n	261	125	269	150	272	262	152
	平均値 (SD)	0.010 (0.243)	0.248 (0.276)	0.218 (0.234)	0.198 (0.241)	0.159 (0.258)	0.068 (0.263)	0.026 (0.246)
全被験者集団	n	286	146	297	158	304	299	162
	平均値 (SD)	0.008 (0.236)	0.239 (0.263)	0.213 (0.234)	0.205 (0.240)	0.161 (0.252)	0.064 (0.253)	0.026 (0.244)
投与 169 日目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量 (L)								
日本人	n	7	4	11	7	12	12	10
	平均値 (SD)	-0.073 (0.153)	0.283 (0.199)	0.166 (0.297)	0.290 (0.215)	0.218 (0.195)	0.059 (0.163)	-0.027 (0.160)
日本人／韓国人	n	25	21	28	7*	32	37	10*
	平均値 (SD)	-0.015 (0.182)	0.154 (0.153)	0.116 (0.223)	0.290 (0.215)	0.150 (0.205)	0.038 (0.157)	-0.027 (0.160)
日本人／韓国人以外	n	253	123	255	146	261	254	145
	平均値 (SD)	0.025 (0.236)	0.184 (0.270)	0.165 (0.246)	0.138 (0.255)	0.105 (0.260)	0.065 (0.276)	0.015 (0.265)
全被験者集団	n	278	144	283	153	293	291	155
	平均値 (SD)	0.021 (0.232)	0.180 (0.256)	0.160 (0.244)	0.145 (0.255)	0.110 (0.255)	0.061 (0.264)	0.012 (0.259)

Source: ESA-COPD Table 3.07 (Overall), Table 3.08 (Japan), Table 3.09 (Japan/Korea, Not-Japan/Korea)、ESA-COPD Table 3.01 (Overall), Table 3.02 (Japan), Table 3.03 (Japan/Korea, Not-Japan/Korea).

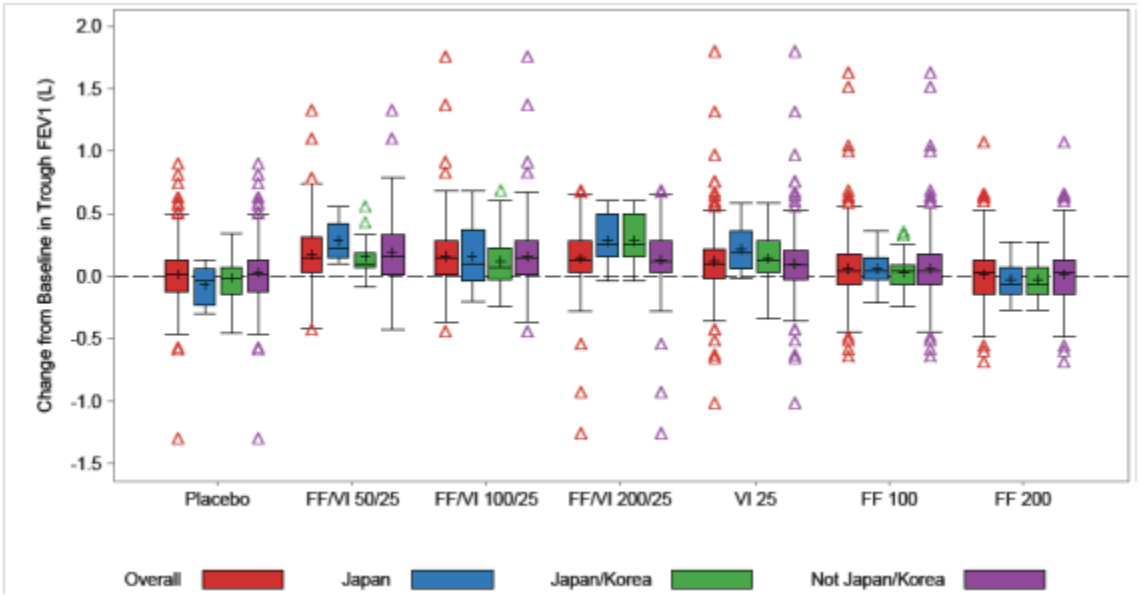
SD: 標準偏差

* 日本人被験者のみ

＜投与 168 日目の FEV_1 加重平均値（0～4 時間）のベースラインからの変化量（L）＞



＜投与 169 日目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量（L）＞



Source: ESA-COPD Figure 3.01, Figure 3.06
Note: ベースラインは投与 1 日目の投与 30 分前及び投与直前の 2 回の測定結果の平均値とした

図 2.5.4-10　FEV1 加重平均値及び FEV1 トラフ値のベースラインからの変化量（HZC112206 試験／HZC112207 試験併合、ITT）

また、投与群間の比較（群間差）において、日本人／韓国人と日本人／韓国人以外の間に、統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.5.4-6、図 2.5.4-11）。

表 2.5.4-6　投与群間の比較（群間差）に関する日本人／韓国人と日本人／韓国人以外の比較：FEV1 加重平均値及び FEV1 トラフ値のベースラインからの変化量（HZC112206 試験／HZC112207 試験併合、ITT）

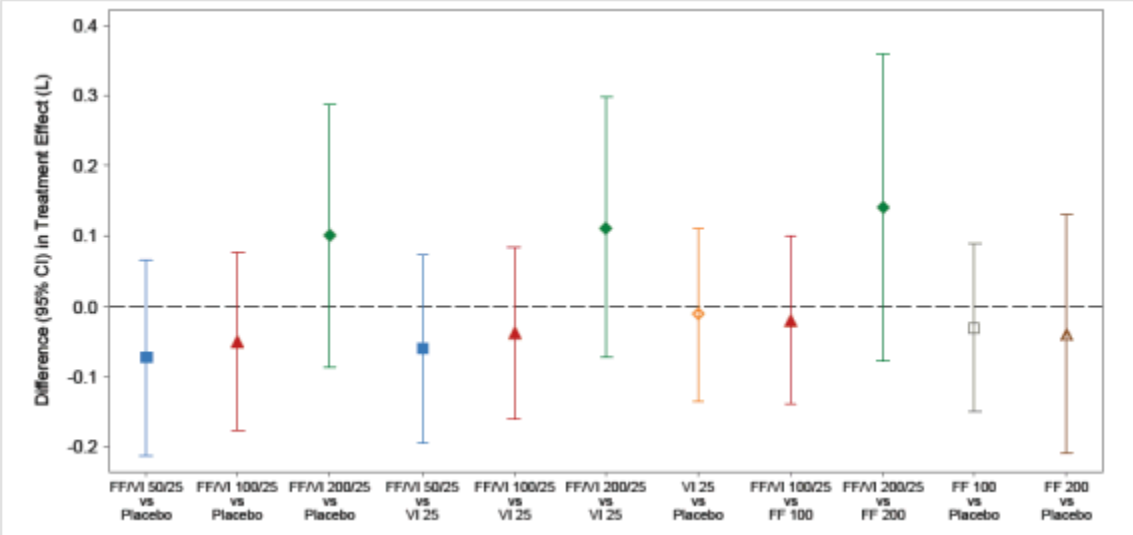
	日本人/韓国人[1]と日本人/韓国人以外[2]の差　(95% CI)	p 値
投与 168 日目の FEV_1 加重平均値（0～4 時間）のベースラインからの変化量 (L)		
FF/VI vs.プラセボ		
50/25	-0.073　(-0.213, 0.067)	0.306
100/25	-0.050　(-0.178, 0.077)	0.439
FF/VI vs. VI 25		
50/25	-0.060　(-0.196, 0.075)	0.381
100/25	-0.038　(-0.161, 0.085)	0.544
FF/VI vs. 同用量の FF		
100/25	-0.020　(-0.141, 0.101)	0.748
単剤（FF、VI） vs. プラセボ		
VI 25	-0.012　(-0.135, 0.110)	0.842
100 FF	-0.031　(-0.151, 0.090)	0.619
投与 169 日目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量 (L)		
FF/VI vs.プラセボ		
50/25	-0.014　(-0.157, 0.129)	0.848
100/25	-0.014　(-0.145, 0.117)	0.834
FF/VI vs. VI 25		
50/25	-0.038　(-0.177, 0.100)	0.585
100/25	-0.038　(-0.164, 0.087)	0.548
FF/VI vs. 同用量の FF		
200/25	0.174　(-0.054, 0.401)	0.135

Source: ESA-COPD Table 3.12, Table 3.06.

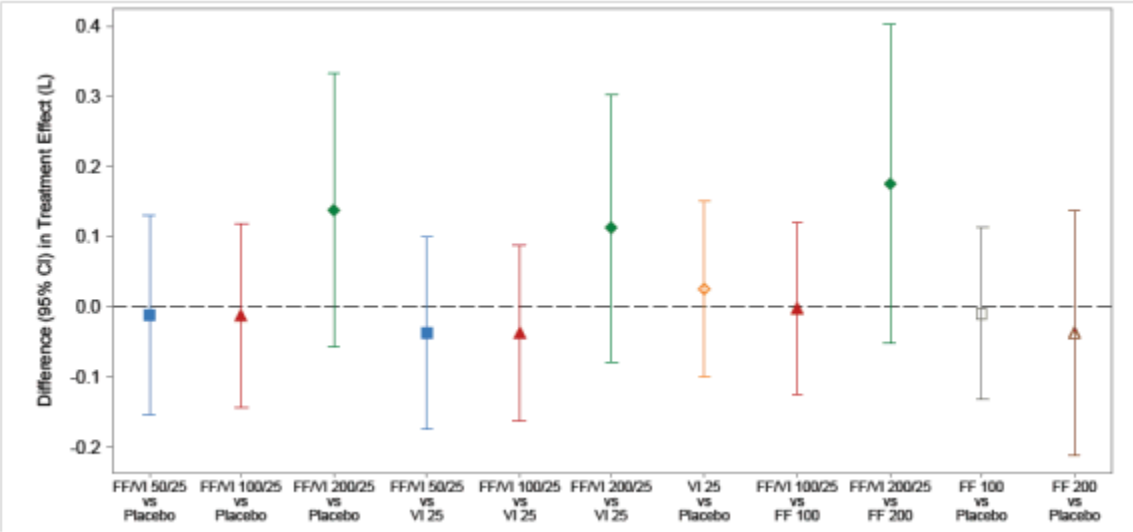
1. 日本人/韓国人：FEV_1 加重平均値：プラセボ n=25, FF/VI 50/25 n=21, FF/VI 100/25 n=28, FF/VI 200/25 n=8, VI 25 n=32, FF 100 n= 37, FF 200 n=10.、FEV_1 トラフ値：プラセボ n=25, FF/VI 50/25 n=21, FF/VI 100/25 n=28, FF/VI 200/25 n=7, VI 25 n=32, FF 100 n= 37, FF 200 n=10

2. 日本人/韓国人以外：FEV_1 加重平均値：プラセボ n=261, FF/VI 50/25 n=125, FF/VI 100/25 n=269, FF/VI 200/25 n=150, VI 25 n=272, FF 100 n= 262, FF 200 n=152.、FEV_1 トラフ値：プラセボ n=253, FF/VI 50/25 n=123, FF/VI 100/25 n=255, FF/VI 200/25 n=146, VI 25 n=261, FF 100 n= 254, FF 200 n=145

＜投与 168 日目の FEV_1 加重平均値（0～4 時間）のベースラインからの変化量（L）＞



＜投与 169 日目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量（L）＞



Source: ESA-COPD Figure 3.05, Figure 3.10

図 2.5.4-11　投与群間の比較（群間差）に関する日本人／韓国人と日本人／韓国人以外の比較：FEV1 加重平均値（0～4 時間）と FEV1 トラフ値のベースラインからの変化量（HZC112206 試験／HZC112207 試験併合、ITT）

臨床症状に関する評価項目

HZC112206 試験及び HZC112207 試験の併合データに関して、投与 168 日目の CRQ-SAS 呼吸困難ドメインのベースラインからの変化量の投与群間の比較において、日本人／韓国人と日本人／韓国人以外との間に統計学的な有意差は認められず、副次評価項目においても治療効果に民族差は示されなかった（2.7.3.3.5.2.4.1.3.）。

なお、個々の試験の日本人データに関しても、投与 168 日目の CRQ-SAS 呼吸困難ドメインのベースラインからの変化量において、全体集団との差は示されなかった（2.7.3.3.5.2.4.2.）。

2.5.4.3.3.6.2. 200820 試験

肺機能に関する評価項目

各投与群における投与 84 日目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量において、日本人の変化の方向性は、日本人以外及び全被験者集団と一貫していた。

投与 84 日目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量における VI 群と比較した FF/VI 群の投与群間差は、日本人以外及び全被験者集団と比較して日本人では数値的に小さかったものの、その差の方向性は日本人以外及び全被験者集団と一貫しており、FF/VI 群の方が数値的に良好であった（表 2.5.4-7）。

また、日本人においても日本人以外及び全被験者集団と同様に、FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量に関して、84 日間の治療期間を通じて FF/VI 群では VI 群と比べた数値上の改善が一貫して認められた（図 2.5.4-12）。

表 2.5.4-7 投与 84 日目の FEV1 トラフ値の統計解析（200820 試験：ESA 解析、ITT）

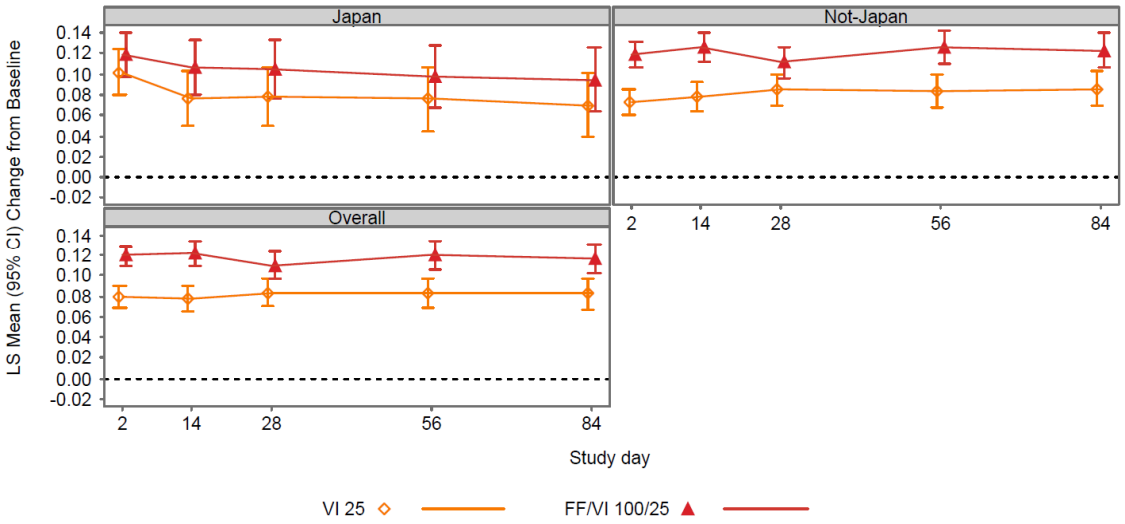
Trough FEV_1 (L)	Japan		Not-Japan		Overall	
	FF/VI 100/25 N=185	VI 25 N=185	FF/VI 100/25 N=621	VI 25 N=629	FF/VI 100/25 N=806	VI 25 N=814
Week 12						
n[1]	184	183	618	628	802	811
n[2]	171	160	588	589	759	749
LS Mean (SE)	1.382 (0.0157)	1.357 (0.0160)	1.410 (0.0085)	1.373 (0.0085)	1.404 (0.0074)	1.370 (0.0075)
LS Mean Change (SE)	0.094 (0.0157)	0.070 (0.0160)	0.123 (0.0085)	0.086 (0.0085)	0.116 (0.0074)	0.082 (0.0075)
FF/VI 100/25 vs VI 25[3]						
Difference	0.024	—	0.037	—	0.034	—
95% CI	(-0.019, 0.068)	—	(0.014, 0.061)	—	(0.014, 0.055)	—
p-value	0.274	—	0.002	—	0.001	—

Source: 200820 CSR Table 6.03, Table 6.39

Note: Overall analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment, reversibility status (stratum), Baseline (mean of the 2 assessments made 30 minutes pre-dose and immediately pre-dose on Day 1), region, day, day by Baseline and day by treatment interactions.

Note: Japan/Not-Japan analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment, reversibility status (stratum), Baseline (mean of the two assessments made 30 minutes pre-dose and immediately pre-dose on Day 1), region (Japan, Not-Japan), day, day by baseline, day by treatment, treatment by region and treatment by region by day interactions.

1. Number of subjects with analyzable data for 1 or more time points. Three subjects were missing from the VI 25 group: 2 subjects (1 subject from the Japan subgroup), with baseline data present but no post-baseline assessments; and 1 subject (from the Japan subgroup) with no baseline, but post-baseline assessments were available. Four subjects were missing from the FF/VI 100/25 group: 1 subject with records for all visits, but all values were missing for the readings (with the exception of Screening), hence no baseline and no post-baseline assessments; 2 subjects (1 subject in the Japan subgroup) with baseline data present but no post-baseline assessments; and 1 subject with reading's taken at all visits, but the reading at baseline was not eligible and hence missing, and therefore no change from baseline.
2. Number of subjects with analyzable data on Day 84 (Visit 7).
3. Please note, the sample size was not powered for formal analysis in the subset of subjects recruited in Japan or Not-Japan.



Source : 200820 CSR Figure 6.08
Note: Overall analysis was performed using a repeated measures model with covariates of treatment, reversibility status (stratum), Baseline (mean of the 2 assessments made 30 minutes pre-dose and immediately pre-dose on Day 1), region (as used in the overall analysis), day, day by baseline and day by treatment.
Note: Japan and Not-Japan analysis was performed using the same repeated measures model with region defined as Japan or Not-Japan and the additional interactions of treatment by region and treatment by region by day.

図 2.5.4-12 FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量（L）の最小二乗平均値（95% CI）（日本人、日本人以外及び全被験者集団）（200820 試験：ESA 解析、ITT）

また、投与 84 日目の VI 群と FF/VI 群の投与群間差における日本人と日本人以外の比較において、統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.5.4-8）。

表 2.5.4-8 治療効果（群間差）に関する日本人と日本人以外の比較：投与 84 日目の FEV1 トラフ値のベースラインからの変化量（L）（200820 試験：ESA 解析、ITT）

	FF/VI 100/25 N=806	VI 25 N=814
n[1]		
Japan	171	160
Not-Japan	588	589
FF/VI 100/25 vs VI 25[2]		
Difference	-0.013	—
95% CI	(-0.063, 0.036)	—
p-value	0.606	—

Source: 200820 CSR Table 6.40
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment, reversibility status (stratum), Baseline (mean of the 2 assessments made 30 minutes pre-dose and immediately pre-dose on Day 1), region (Japan, Not-Japan), day, day by Baseline, day by treatment, treatment by region and treatment by region by day interactions.
1. Number of subjects with analyzable data at Day 84 (Visit 7).
2. Please note, the study was not powered to evaluate treatment differences between the Japan and Not-Japan subgroups.

以上のとおり、200820 試験における FEV_1 トラフ値に関する結果は、日本人と日本人以外及び全被験者集団において、ベースラインからの変化量の投与群間差に関しては方向性が一貫しており、VI 群と比べた FF/VI 群のベースラインからの変化量の数値上の改善は治療期間を通じて同様に認められた。また、FEV_1 トラフ値の投与群間の比較において、日本人と日本人以外との間に統計学的に有意な差は認められなかった。したがって、全被験者集団における FEV_1 トラフ値に関する投与群間の比較結果は、日本人にもあてはまるものと考えられる。

臨床症状に関する評価項目

200820 試験でのベースライン時及び治療期間 12 週間にわたる 24 時間救済薬未使用期間の割合は、日本人は日本人以外及び全被験者集団と比べて数値的に高かった。また、治療期間 12 週間にわたる 24 時間救済薬未使用期間の割合において、日本人で認められた結果の方向性（VI 群と比べて FF/VI 群の方が数値的に良好）は、日本人以外及び全被験者集団と一貫していた（2.7.3.3.5.3.4.2.）。

また、中等度及び重度の増悪が最初に発現するまでの時間のリスクに関して、日本人の FF/VI 群では、VI 群と比べて臨床的に意義のある低下を示し、その方向性は日本人以外及び全被験者集団と一貫していた（表 2.5.4-9）。また、中等度及び重度の増悪が最初に発現するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線においても、日本人でも FF/VI では VI と比べて増悪の発現までの時間が長く、日本人以外及び全被験者集団と一貫していた（図 2.5.4-13）。これらの結果により、全被験者集団で示された中等度及び重度の増悪が最初に発現するまでの時間のリスクに関する FF/VI の重要な臨床的ベネフィットは、日本人にもあてはまると考えられる。

表 2.5.4-9　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に関する統計解析（200820 試験：ESA 解析、ITT）

	Japan		Not-Japan		Overall	
	FF/VI 100/25 N=185	VI 25 N=185	FF/VI 100/25 N=621	VI 25 N=629	FF/VI 100/25 N=806	VI 25 N=814
Number of Subjects with Event, n (%)	26 (14)	37 (20)	43 (7)	77 (12)	69 (9)	114 (14)
Number of Subjects Censored, n (%)	159 (86)	148 (80)	578 (93)	552 (88)	737 (91)	700 (86)
FF/VI 100/25 vs VI 25[1]						
Hazard Ratio	0.65	—	0.54	—	0.58	—
95% CI	(0.39, 1.07)	—	(0.37, 0.78)	—	(0.43, 0.78)	—
p-value	0.101	—	0.001	—	<0.001	—

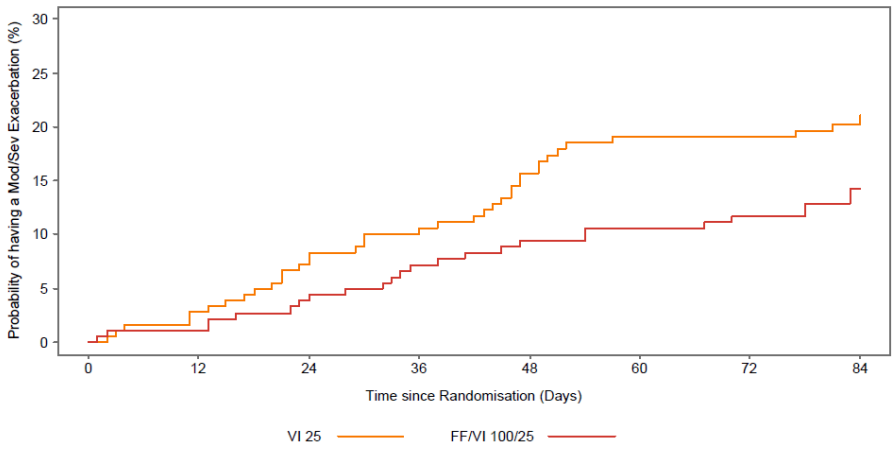
Source: 200820 CSR Table 6.19, Table 6.45

Note: Overall analysis hazard ratios and CIs are from a Cox proportional hazards model with covariates of treatment, reversibility status and baseline disease severity (percent predicted FEV_1 at screening).

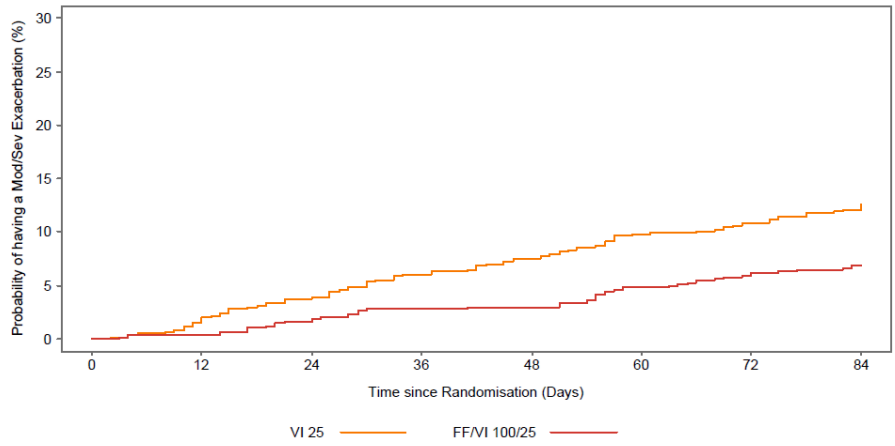
Note: Japan/Not-Japan analysis hazard ratios and CIs are from a Cox proportional hazards model with covariates of treatment, reversibility status, baseline disease severity (percent predicted FEV_1 at screening), region (Japan, Not Japan) and region by treatment interaction.

1. Please note, the sample size was not powered for formal analysis in the subset of subjects recruited in Japan.

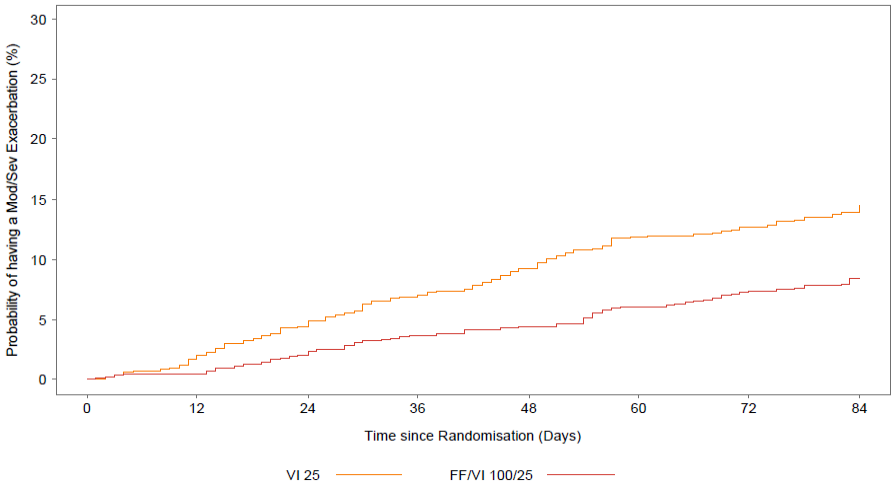
日本人



日本人以外



全被験者集団



Source : 200820 CSR Figure 6.06, Figure 6.12
Note: All subjects who have not experienced an exacerbation during the double-blind treatment period are considered censored.

図 2.5.4-13　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に関する Kaplan-Meier 曲線（日本人、日本人以外及び全被験者集団）（200820 試験：ESA 解析、ITT）

2.5.4.3.3.6.3. HZC113782 試験

肺機能に関する評価項目

反復測定分析において、気管支拡張剤投与後の FEV_1 値の改善は、日本人、日本人以外で同様にプラセボ群又は他の実薬対照群と比較して FF/VI 100/25 μg 群で大きかった。

日本人における投与 360 日目の気管支拡張剤投与後の FEV_1 値のベースラインからの変化量にて、FF/VI 100/25 μg 群はプラセボ群と比較して大きな改善が認められ（群間差：123 mL; p=0.040）、更に FF 100 μg 群及び VI 25 μg 群と比較しても、大きな改善が認められた（FF 100 μg 群に対する群間差：86 mL; p=0.144、VI 25 μg 群に対する群間差：58 mL; p=0.323）。気管支拡張剤投与後の FEV_1 値の調整済平均値では、FF 100 μg 群及び VI 25 μg 群の値はプラセボ群よりも高かった（プラセボ群に対する群間差：FF 100 μg 群 37 mL; p=0.549、VI 25 μg 群 65 mL; p=0.289）。

日本人以外において、投与 360 日目の気管支拡張剤投与後の FEV_1 値のベースラインからの変化量では、FF/VI 100/25 μg 群はプラセボ群、FF 100 μg 群及び VI 25 μg 群と比較して大きな改善が認められた（プラセボ群に対する群間差：88 mL, p<0.001、FF 100 μg 群に対する群間差：40 mL; p<0.001、VI 25 μg 群に対する群間差：26 mL; p<0.001）。気管支拡張剤投与後の FEV_1 値の調整済平均値では、FF 100 μg 群及び VI 25 μg 群の値はプラセボ群よりも高かった（プラセボ群に対する群間差：FF 100 μg 群 49 mL; p<0.001、VI 25 μg 群 63 mL; p<0.001）。

日本人において投与 360 日目の FVC のベースラインからの変化量では、すべての実薬対照群（FF/VI 100/25 μg 群、FF 100 μg 群及び VI 25 μg 群）はプラセボ群と比較して数値的な改善が認められ、その群間差は FF 100 μg 群（118 mL; p=0.223）が最も大きく、次いで VI 25 μg 群（72 mL; p=0.451）、FF/VI 100/25 μg 群（62 mL; p=0.508）であった。

日本人以外における投与 360 日目の FVC のベースラインからの変化量では、 FF/VI 100/25 μg 群はプラセボ群、FF 100 μg 群及び VI 25 μg 群に比較して改善が認められた（プラセボ群に対する群間差：61 mL; p<0.001、FF 100 μg 群に対する群間差：26 mL; p=0.009、VI 25 μg 群に対する群間差：10 mL; p=0.332）。

2.5.4.3.3.6.4. 有効性に関する民族差の評価の結論

FF/VI の COPD 治療における民族差の検討を行った結果、HZC112206 試験及び HZC112207 試験の併合データ、及び 200820 試験で、主要評価項目及び副次評価項目において日本人（又は日本人/韓国人）の被験者集団及び日本人以外（又は日本人/韓国人以外）の被験者集団でそれぞれ投与群間の比較を行ったところ、日本人と日本人以外（又は日本人/韓国人と日本人/韓国人以外）との間に統計学的に有意な差は認められなかった。したがって、これら 3 試験の民族差の検討の結果より、日本人の被験者において全被験者集団で認められた有効性の結果と同様の有効性が期待できるとの評価は可能と判断した。

2.5.4.4. 日本人の COPD 患者における推奨用量・用法

国内の COPD の治療として推奨される現行の臨床アプローチでは、民族差の影響を評価し、分析が行われている。日本と主な欧米諸国の間で、疾患特性の理解、特定のクラスの薬

物療法の使用法のみならず、COPD の治療管理へのアプローチはおおむね一致している。現在臨床に供されている ICS 及び LABA の国内における COPD に対する治療法は、欧米と同じ治療法が推奨されている。したがって、FF/VI を含む 1 日 1 回投与の ICS/LABA 配合剤についても、日本の COPD 患者の治療において、欧米と同様な臨床的役割を果たすと考えられる。

FF/VI の ESA 解析の結果より、COPD を対象とした臨床開発プログラム（有効性及び安全性）において、日本人被験者で評価した FF/VI 及び各配合成分に関連する結果の大部分は、全被験者集団で認められた結果と、以下の通りおおむね一致していた（2.7.3.3.5.、2.7.4.5.1.11.）。

- COPD 患者における FF/VI 100/25 μg の有効性では、日本人被験者における FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量（投与 24 週間後及び 12 週間後）及び FEV_1 加重平均値のベースラインからの変化量（投与 24 週間後）は、全被験者集団の変化量とおおむね同様であった。
- HZC112206 試験及び HZC112207 試験併合解析の結果、日本人及び日本人／韓国人の COPD 患者を対象とした CRQ-SAS 呼吸困難ドメインの結果は、全被験者集団の結果と同様であった。
- 200820 試験における、中等度及び重度の増悪が最初に発現するまでの時間のリスクに関して、日本人における VI 群と比べた FF/VI 群の増悪発現のリスクは臨床的に意義のある低下を示し、その方向性は日本人以外及び全被験者集団と一貫していた。
- COPD 患者における FF/VI 100/25 μg の忍容性は、日本人被験者と全被験者集団で同様であり、おおむね良好であった。
- 有害事象の頻度は、日本人及び日本人／韓国人と日本人以外及び日本人／韓国人以外で、同様の傾向が認められた。日本人及び日本人／韓国人で比較的よくみられた有害事象は、それぞれの全被験者集団で比較的よくみられた有害事象とおおむね同様であった。なお、日本人被験者において、すべての投与群で、全被験者集団の同じ投与群と比較して有害事象の発現頻度が高かったが、プラセボ群でも有害事象の発現頻度は高かったため、FF/VI の投与に関連するものではないと考えられた。
- 日本人及び日本人／韓国人の少数の被験者にて重篤な有害事象が報告されたが、その発現頻度は申請データパッケージを構成する臨床試験で認められた重篤な有害事象と同程度の低さであった。国内から参加した 6 ヵ月の肺機能試験である第 III 相国際共同試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）及び国内で実施された 1 年間の長期安全性試験（HZC114156 試験）では日本人の死亡例の報告はなく、12 週間の肺機能試験（200820 試験）において 2 例の日本人の死亡が報告された（VI 25 μg 群の 2 例、1%未満）。これらの結果は申請データパッケージを構成する臨床試験でみられた死亡率が比較的低いものであったことと一致していた。
- 注目すべき有害事象として、肺炎と ICS の使用との関連性が示されている。ESA 安全性併合解析では、肺炎が 32 例に報告され、そのうち 5 例（プラセボ群、FF/VI 100/25 μg 群及び VI 25 μg 群で各 1 例、FF 200 μg 群で 2 例）は日本人であった。200820 試験では、肺炎が 14 例に報告され、そのうち 9 例は日本人であった（VI 25 μg 群で 5

例、FF/VI 100/25 μg 群で 4 例）。国内の COPD 患者を対象とした長期安全性試験（HZC114156 試験）において、肺炎の発現頻度は、FF/V1 100/25 μg 群で 10%、FF/VI 200/25 μg 群で 15%であった。

FF/VI の PK にいくつかの民族差が認められたものの、以上の通り、FF/VI の有効性又は安全性に臨床的に意義のある違いをもたらすものではなく、ESA における全被験者集団の有効性及び安全性の結果は、日本人被験者にもあてはまると考える。

したがって、FF/VI の臨床開発プログラムに基づく海外申請データパッケージを通して選択された至適用量に対して、日本人の患者について用量調節の必要性はないと考える。日本人被験者と全被験者集団の間に有効性及び安全性に一貫性が示され、臨床的に意義のある民族差は認められなかったことから、これらの臨床試験及び FF/VI の臨床開発プログラム全体から得た有効性及び安全性のデータは、日本人の COPD 患者にあてはまると考える。加えて、日本人の COPD における安全性については、国内にて実施した長期安全性試験において、FF/VI の 52 週間投与の忍容性が確認された。

以上のことから、COPD 患者に対する本剤の用法・用量は、国内外で同一の用量を使用することが妥当であると考え、「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。」とした。

2.5.5. 安全性の概括評価

本邦における FF/VI の COPD 適応追加を目的とした安全性の概括評価を本項に示す。

安全性の評価には、COPD 患者を対象とした海外臨床試験 13 試験及び日本人 COPD 患者を対象とした国内長期試験 1 試験を用いた。なお、海外臨床試験には日本人が参加した国際共同試験 4 試験が含まれる。そのうちの 1 試験は、心血管系疾患の既往もしくはリスクを有する中等度の COPD 患者を対象とした大規模臨床試験である。

また、本邦での喘息適応承認時に用いた喘息患者を対象とした臨床試験のうち、用法・用量の設定及び眼の安全性を評価する目的の 9 試験において、FF/VI の安全性について確認した。

海外臨床試験の結果により、日本人の安全性を評価する妥当性については、日本人及び韓国人とそれ以外の集団の民族学的要因を検討した ESA レポートをもとに報告され、再申請のために実施した日本人が参加した FF/VI における FF の上乗せ効果を検証する国際共同試験（200820 試験：12 週間の肺機能試験）でも確認されている（2.5.1.4.2.）。

本邦における FF/VI の COPD 適応追加のため､安全性の評価に用いた試験を表 2.5.5-1 及び表 2.5.5-2 に示す。

FF/VI は ICS/LABA の配合剤であり、ICS/LABA の薬理学的作用はよく認知されている。

ICS 関連の既知の作用には、視床下部－下垂体－副腎皮質系（HPA-axis）への影響（副腎抑制、血清コルチゾール減少、クッシング症候群）、口腔咽頭への局所作用（カンジダ症、嗄声、刺激／炎症、咳嗽）、及び眼への作用（白内障、眼圧上昇、緑内障）等がある。

なお、骨障害（骨粗鬆症、骨折、骨塩量減少）及び肺炎については、COPD における ICS 治療に関連していると考えられている。

LABA 関連の既知の作用には、心血管系への影響（心拍数増加、QT 間隔延長、心律動異常、動悸、心筋虚血）、代謝系への影響（カリウム低値、グルコース増加）、及び神経系への影響（振戦）等がある。安全性データの要約は 2.7.4.に示す。

COPD の患者において、FF/VI の安全性プロファイルは、ICS/LABA のクラスエフェクト（薬剤のカテゴリーに共通の作用）とおおむね一致していた。それらのデータは、COPD 患者に対し FF/VI 100/25 μg を安全に投与できることを示している。

FF/VI の COPD 適応追加の申請データパッケージから得られた主要な安全性の所見を以下に示す。

- 発現頻度の高い有害事象は、頭痛、鼻咽頭炎、上気道感染及び口腔／中咽頭カンジダ症であった。これらの有害事象において、明確な用量反応性は認められなかった。また、いずれの事象も、ICS 又は LABA による治療で既に報告されているものか、COPD 患者で一般的に報告されるものであった。
- 発現頻度の高い死亡に至った有害事象は、高齢者の集団で一般的に報告される事象（心臓障害、悪性腫瘍）又は COPD 患者で一般的に報告される事象［慢性閉塞性肺疾患（増悪）、呼吸器関連の事象、肺炎］であった。心血管系に起因する死亡に至った有害

事象について、VI を含む群では VI を含まない群と比べ、曝露量で調整した発現頻度の上昇は認められなかった。

- 心血管系疾患の既往もしくはリスクを有する中等度の COPD 患者を対象とした臨床試験において、VI を含む投与群（FF/VI 100/25 μg 群又は VI 25 μg 群）で心血管系事象の発現頻度及び曝露量で調整した発現頻度に上昇はみられなかった。
- 1 年間の増悪試験において、VI 単剤と比べ FF/VI のすべての用量で、肺炎の発現頻度が高かった。肺炎の発現頻度は、VI 25 μg 群の 3%と比べ、FF/VI 50/25 μg 群、100/25 μg 群及び 200/25 μg 群では、それぞれ 6%、6%及び 7%であった。FF/VI での肺炎の発現頻度は、FP/SALM 投与患者を対象とした類似デザインの 1 年間の増悪試験での発現頻度と同程度であった。
  - VI と比較した際の FF/VI 投与患者における肺炎の危険因子は、現喫煙者、肺炎の既往歴、BMI が 25 kg/m^2 未満、及び FEV_1 が予測値の 50%未満であった。
  - 重篤な肺炎の発現頻度は、VI 25 μg 群の 1%未満と比べ、FF/VI の各投与群では 3%であった。FF/VI による重篤な肺炎の実際の発現頻度は、FP/SALM 投与患者を対象とした類似デザインの 1 年間の増悪試験での発現頻度と同等であった。
  - 1 年間の増悪試験中に、死亡に至った肺炎の報告が 9 例あった。そのうち 7 例は治療期間中の FF/VI 200/25 μg 群に、1 例は治療期間中の FF/VI 100/25 μg 群に、1 例は後観察期間中の VI 群に報告された。死亡に至った有害事象の例数が少なかったため、死亡に至った肺炎の危険因子を特定することはできなかった。
- 心血管系疾患の既往もしくはリスクを有する中等度の COPD 患者を対象とした臨床試験において、FF/VI 100/25 μg 群とプラセボ群の比較において肺炎の発現頻度に意義のある差は認められなかった。
- 日本人を対象とした 1 年間の国内長期投与試験（非対照試験）において、肺炎は FF/VI 100/25 μg 群で 10%（6 例）、FF/VI 200/25 μg 群で 15%（19 例）と FF/VI 200/25 μg 群に多くみられた。
- 1 年間の増悪試験において、骨障害の発現頻度は、VI 群（1%）より FF/VI 群（いずれも 3%）で高かったが、用量反応性のエビデンスは認められなかった。ステロイド薬の使用と一般的に関連して発生する骨折（例えば、脊椎圧迫／胸腰椎骨折、股関節及び寛骨臼骨折）の発現頻度はすべての投与群において 1%未満であった。
- 心血管系疾患の既往もしくはリスクを有する中等度の COPD 患者を対象とした臨床試験において、骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折の曝露量で調整した発現頻度は FF を含む投与群（FF/VI 100/25 μg 群又は FF 100 μg 群）と、FF を含まない投与群（VI 25 μg 群又はプラセボ群）で同程度であった。
- ICS の使用と関連するその他の全身への影響（HPA-axis への影響、眼への作用）の発現頻度は、各投与群を通じて同程度であった。
- 心血管系パラメータ（バイタルサイン、ECG 及びホルター心電図）に及ぼす FF/VI（又は VI）の影響についてエビデンスは認められず、QTc 延長に関するエビデンスも認められなかった。

- 日本人集団 370 例が参加した 12 週間投与の肺機能試験において、日本人集団に最も多く見られた鼻咽頭炎は、FF/VI の薬理学的作用に関連する事象ではなく、すべてが治験薬との関連なしと判断された。その他の 6 ヵ月間の肺機能試験及び 1 年間の国内長期試験においても、日本人の集団のほとんどの投与群（プラセボ群を含めた）において最も多くみられた有害事象は鼻咽頭炎であった。
- 日本人が参加した国際共同試験の主要な 3 試験において、有害事象全体のプロファイルに、日本人集団及び全被験者集団で特記すべき違いはみられなかった。
- 国内長期投与試験（非対照試験）において、日本人の COPD 患者に対する FF/VI の海外臨床開発プログラムの推奨用量（FF/VI 100/25 μg）及び用法（1 日 1 回）での 52 週間投与時の忍容性が確認された。

表 2.5.5-1　安全性を評価する試験（COPD を対象とした臨床試験）

試験番号	試験の種類	治療期間	投与群 （その他記載のない限り、1 日 1 回投与、単位 μg、エリプタ®使用）	資料の種類
主要な試験				
HZC112206 * (第 III 相)	24 週間にわたり有効性及び安全性を評価する無作為化、DB、PG、プラセボ対照試験	24 週間	FF/VI 50/25 群 FF/VI 100/25 群 FF 100 群 VI 25 群 プラセボ群	評価
HZC112207 * (第 III 相)	24 週間にわたり有効性及び安全性を評価する無作為化、DB、PG、プラセボ対照試験	24 週間	FF/VI 100/25 群 FF/VI 200/25 群 FF 100 群, FF 200 群 VI 25 群 プラセボ群	
HZC102871 (第 III 相)	52 週間にわたり、中等度／重度の増悪の年間発現率を含む有効性及び安全性を評価する無作為化、DB、PG 試験	52 週間	FF/VI 50/25 群 FF/VI 100/25 群 FF/VI 200/25 群 VI 25 群	
HZC102970 (第 III 相)	52 週間にわたり、中等度／重度の増悪の年間発現率を含む有効性及び安全性を評価する無作為化、DB、PG 試験	52 週間	FF/VI 50/25 群 FF/VI 100/25 群 FF/VI 200/25 群 VI 25 群	
200820 * (第 III 相)	12 週間にわたり有効性及び安全性を評価する無作為化、DB、PG 試験	12 週間	FF/VI 100/25 群 VI 25 群	
HZC114156 (第 III 相)	安全性及び忍容性：COPD 患者を対象とした無作為化、DB、PG 試験	52 週間	FF/VI 100/25 群 FF/VI 200/25 群	
補完する試験				
HZC110946 (第 III 相)	28 日連続 FEV_1 クロスオーバー試験：COPD 患者を対象とした 4 週間後の 24 時間スパイロメトリーへの作用 (FEV_1)を評価する無作為化、DB、プラセボ対照、 3 期の不完全ブロック試験	1 期あたり 4 週間、被験者あたり 3 期 (全例がプラセボの投与を受けた)	FF/VI 50/25 群 FF/VI 100/25 群 FF/VI 200/25 群 プラセボ群	評価
HZC113107 (第 III 相)	24 時間連続スパイロメトリー試験：COPD 患者を対象とした多施設共同、無作為化、DB、ダブルダミー、PG 試験	12 週間	FF/VI 100/25 OD 群 FP/SALM 500/50 BD 群	
HZC113109 (第 III 相)	24 時間連続スパイロメトリー試験：COPD 患者を対象とした多施設共同、無作為化、DB、ダブルダミー、PG 試験	12 週間	FF/VI 100/25 OD 群 FP/SALM 250/50 BD 群	
HZC112352 (第 III 相)	24 時間連続スパイロメトリー試験：COPD 患者を対象とした多施設共同、無作為化、DB、ダブルダミー、PG 試験	12 週間	FF/VI 100/25 OD 群 FP/SALM 250/50 BD 群	
B2C111045 (後期第 II 相)	VI の用量設定試験：COPD 患者を対象とした多施設共同、無作為化、反復投与、DB、PG、用量設定試験	4 週間	VI 3 群, VI 6.25 群 VI 12.5 群, VI 25 群 VI 50 群, プラセボ群	
HZC111348 (前期第 II 相)	安全性及び忍容性：COPD 患者を対象とした多施設共同、無作為化、プラセボ対照、DB、PG 試験	4 週間	FF/VI 400/25 OD 群 プラセボ群	
HZC113782 * (第 III 相)	心血管系疾患の既往もしくはリスクを有する中等度の COPD 患者の全死因による死亡までの期間を評価する無作為化、プラセボ対照、DB、PG 試験	死亡例数が 1000 例に達するまで	FF/VI 100/25 群 FF 100 群 VI 25 群 プラセボ群	
VI の塩違いである GW642444H（ビランテロール α-フェニルケイ皮酸塩）を用いた試験				
B2C108562 (前期第 II 相)	安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学試験：COPD 患者を対象とした多施設共同、無作為化、プラセボ対照、DB、PG 試験	15 日間	GW642444H 100 OD 群** GW642444H 400 OD 群** SALM 50 BD 群** プラセボ群**	参考

DB：二重盲検、PG：並行群間
*：本邦から参加した国際共同試験
**：ディスカス®使用

表 2.5.5-2　安全性を評価する試験（喘息を対象とした臨床試験*）

試験番号	試験の種類	治療期間	投与群 （単位 μg）	資料の種類
1 日 1 回投与（OD）と 1 日 2 回投与（BD）				
FFA112202 (後期第 II 相)	1 日 1 回の FF と 1 日 2 回の FF の非劣性を検証する無作為化、DB、クロスオーバー、プラセボ対照試験	各 28 日間	FF 200 夜投与群 FF 100 BD 群 FP 200 夜投与群 FP 100 BD 群 プラセボ群	評価
HZA113310 (後期第 II 相)	VI の有効性と安全性を評価する無作為化、DB、クロスオーバー、プラセボ対照試験	各 7 日間	VI 6.25 (+ICS) BD 群 VI 6.25 (+ICS)夜投与群 VI 12.5 (+ICS)夜投与群 VI 25 (+ICS)夜投与群 プラセボ (+ICS)群	
有効性及び安全性				
HZA106827 (第 III 相)	FF/VI の有効性と安全性を評価する層別化、無作為化、DB、PG、プラセボ対照試験	12 週間	FF/VI 100/25 夜投与群 FF 100 夜投与群 プラセボ群	評価
FFA112059 (第 III 相)	FF の有効性と安全性を評価する無作為化、DB、PG、ダブルダミー、プラセボ対照試験	24 週間	FF 100 夜投与群 FP 250 BD 群 プラセボ群	
用量設定				
B2C109575 (後期第 II 相)	VI の用量反応性、安全性、有効性を評価する無作為化、層別化、DB、PG、プラセボ対照試験	28 日間	VI 3 (+ICS)夜投与群 VI 6.25 (+ICS)夜投与群 VI 12.5 (+ICS)夜投与群 VI 25 (+ICS)夜投与群 VI 50 (+ICS)夜投与群 プラセボ (+ICS)群	評価
FFA109684 (後期第 II 相)	FF の用量反応性、安全性、有効性を評価する無作為化、DB、PG、ダブルダミー、プラセボ及び実薬対照試験	8 週間	FF 200 夜投与群 FF 400 夜投与群 FF 600 夜投与群 FF 800 夜投与群 FP 500 BD 群 プラセボ群	
FFA109685 (後期第 II 相)	FF の用量反応性、安全性、有効性を評価する無作為化、DB、PG、ダブルダミー、プラセボ及び実薬対照試験	8 週間	FF 100 夜投与群 FF 200 夜投与群 FF 300 夜投与群 FF 400 夜投与群 FP 250 BD 群 プラセボ群	
FFA109687 (後期第 II 相)	FF の用量反応性、安全性、有効性を評価する無作為化、DB、PG、ダブルダミー、プラセボ及び実薬対照試験	8 週間	FF 25 夜投与群 FF 50 夜投与群 FF 100 夜投与群 FF 200 夜投与群 FP 100 BD 群 プラセボ群	
長期安全性（眼の安全性）				
HZA106839 (第 III 相)	無作為化、DB、PG、ダブルダミー、実薬対照試験	52 週間	FF/VI 100/25 夜投与群 FF/VI 200/25 夜投与群 FP 500 BD 群	評価

DB：二重盲検、PG：並行群間
＊：喘息を対象とした臨床試験の結果は、すべて喘息適応申請時に審査済みである。

COPD を対象とした評価資料である海外臨床試験 12 試験[1]及び国内で実施した長期投与試験 1 試験の計 13 試験において、COPD 患者における FF/VI の安全性プロファイルを裏付けるデータを示した。

[1] VI の塩違いである GW642444H（ビランテロール α-フェニルケイ皮酸塩）を用いた B2C108562 試験（参考資料）は含めない。結果は 2.7.4.4.6.に記載した。

海外臨床第 III 相 5 試験（HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102871 試験、HZC102970 試験及び 200820 試験）及び国内で実施した長期投与試験 1 試験（HZC114156 試験）を安全性の主要な試験とし、その他 6 試験（HZC110946 試験、HZC111348 試験、B2C111045 試験、HZC112352 試験、HZC113107 試験及び HZC113109 試験）は安全性データを補完する試験とした。また、心血管系疾患の既往もしくはリスクを有する中等度の COPD 患者を対象とした臨床試験である HZC113782 試験も対象集団が他試験と異なるため、安全性データを補完する試験とした。（表 2.5.5-1）

COPD 患者に対する FF/VI の安全性の評価は、臨床試験をグループに分けて実施した（表 2.5.5-3）。

表 2.5.5-3　　臨床試験のグループ分け

臨床試験のタイプ	薬剤	試験番号
併合対象とする試験		
6 ヵ月間の肺機能試験の併合	FF/VI	HZC112206, HZC112207
1 年間の増悪試験の併合	FF/VI	HZC102871, HZC102970
7 試験併合(補完する臨床試験を含む)[1]		
6 ヵ月間の肺機能試験	FF/VI	HZC112206, HZC112207
1 年間の増悪試験	FF/VI	HZC102871, HZC102970
補完する 4 週間の試験		
クロスオーバー試験	FF/VI	HZC110946
高用量 FF/VI 試験	FF/VI	HZC111348
VI 用量設定試験	VI	B2C111045
併合対象としない臨床試験		
12 週間の FP/SALM 実薬対照試験	FF/VI	HZC112352, HZC113107, HZC113109
12 週間の肺機能試験	FF/VI	200820
国内長期投与試験	FF/VI	HZC114156
心血管系疾患の既往もしくはリスクを有する中等度の COPD 患者を対象とした臨床試験	FF/VI	HZC113782

1. 有害事象の全般的プロファイルを把握するために、補完する評価試験のデータを含めて併合した。

主要な評価試験においては、各試験のデザイン及び対象集団が異なるため、6 ヵ月間の肺機能試験 2 試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）の併合結果と 1 年間の増悪試験 2 試験（HZC102970 試験及び HZC102871 試験）の併合結果に基づき安全性データの報告を行った。FF の上乗せ効果を検証する 12 週間の肺機能試験（200820 試験）及び国内長期試験（HZC114156 試験）は併合対象とはせず、単独で試験の結果を示した。

各試験で曝露量、投与群、ベースライン及び被験者集団が異なるためデータの解釈に交絡が生じるが、上記併合対象とした主要評価 4 試験にデータを補完する 3 試験（HZC110946 試験、HZC111348 試験及び B2C111045 試験）を加えた 7 試験の有害事象データについても併合を行った。HZC113107 試験、HZC113109 試験及び HZC112352 試験は特殊な比較対照薬群（FP/SALM 群）を設定していたこと、更に安全性併合解析から除外するよう FDA から助言されたため、併合対象とはしなかった。

心血管系疾患の既往もしくはリスクを有する中等度の COPD 患者を対象とした HZC113782 試験は、16000 例以上の被験者が参加した大規模臨床試験であり他試験の併合結果に影響を及ぼすことから、併合対象とはしなかった。

2.5.5.1. 曝露状況

特に言及しない場合、安全性データの解析は無作為割付けされ、治療期間中に治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者の集団（ITT 集団、HZC113782 試験は SP 集団）で実施した。

安全性の評価資料である COPD 患者を対象とした試験（HZC113782 試験を除く）では、9500 例以上の被験者に治験薬が投与され、ITT が構成された。このうち、5000 例以上の被験者に様々な用量の FF/VI が投与された（2.7.4.1.2.）。なお、これらの例数には、クロスオーバーの HZC110946 試験で、2 用量の FF/VI の投与を受けた 54 例が含まれる。

これらの臨床試験に参加した日本人被験者数は 646 例で、そのうち 402 例に FF/VI が投与された。海外臨床試験の HZC112206 試験、HZC112207 試験及び 200820 試験に日本人が参加し、HZC112206 試験及び HZC112207 試験では合計 89 例の日本人被験者のうち 30 例に、200820 試験では合計 370 例の日本人被験者のうち 185 例に FF/VI が投与された。また、国内長期安全性試験の HZC114156 試験では、187 例すべての日本人被験者に FF/VI が投与された（表 2.5.5-4）。

表 2.5.5-4 COPD 患者を対象とした臨床試験の投与被験者数

被験者数 （日本人被験者数）	FF/VI 50/25 群	FF/VI 100/25 群	FF/VI 200/25 群	FF/VI 400/25 群	VI 群	FF 群	その他すべての投与群
併合対象 7 試験							
HZC102871, HZC102970 HZC112206, HZC112207 HZC110946 HZC111348 B2C111045	1060 (5)	1249 (15)	1047 (10)	40 (-)	1727 (17)	613 (28)	584 (14)
併合対象としない試験							
HZC112352 HZC113107 HZC113109 [a]	—	785 (-)	—	—	—	—	773 (-)
200820 [b]	—	806 (185)	—	—	814 (185)	—	—
HZC114156 [c]	—	60 (60)	127 (127)	—	—	—	—

Source: ISS-COPD Table 1.01, ISS-COPD 1.2.3, ESA-COPD Table 16, 200820 CSR Table 5.01, Table 5.36, HZC114156 CSR Table 5.06

HZC113782 試験の投与被験者数は含まれない。

FF 群：FF100 μg 及び FF200 μg を投与

COPD クロスオーバーHZC110946 試験の被験者は、受けたそれぞれの投与群に含まれている。計 54 例が、FF/VI 治療を少なくとも 1 回受けた。

被験者を重複して集計している場合がある（2 試験以上に参加した被験者は 2 回以上カウントされている）

a. 12 週間の FP/SALM 実薬対照試験

b. 12 週間の肺機能試験

c. 国内長期試験

なお、心血管系疾患の既往もしくはリスクを有する中等度の COPD 患者を対象とした HZC113782 試験では、16568 例の被験者に治験薬が投与された。そのうち日本人被験者は 141 例であった（2.7.4.1.2.3.1、2.7.4.5.1.12.1.）。本試験には約 16500 例が無作為割付けされ、うち約 4000 例が FF/VI 100/25 群に割付けられた。

併合対象とした主要評価 4 試験では、5509 例中 2508 例（46%）の被験者が 65 歳以上であった（表 2.7.4.1-5、表 2.7.4.1-7）。

海外臨床試験（HZC113782 試験を除く）において、合計 1867 例が FF/VI の各用量（50/25 μg、100/25 μg、200/25 μg）が 48 週間を超えて投与され、そのうち 686 例が 52 週間を超えて投与された（2.7.4.1.2.1.）。また、VI 25 μg を 381 例が 48～52 週間、209 例が 52 週間を超えて投与された。

国内長期投与試験（HZC114156 試験）において、FF/VI の投与を受けたのは FF/VI 100/25 μg 群で 60 例及び FF/VI 200/25 μg 群で 127 例、曝露期間の平均日数（±SD）は、100/25 μg 群で 323.8 日（±90.33）及び FF/VI 200/25 μg 群で 326.7 日（±90.05）であった。

HZC113782 試験は 1000 例の死亡が報告されるまで治験薬の投与を継続する試験であり、平均曝露期間は投与群を通して 1.6 年から 1.7 年、総曝露量は 6614 患者・年から 7038 患者・年であり、49～53%の被験者に治験薬が 18 ヵ月以上投与された（2.7.4.1.2.3.1）。

以上より、本臨床データパッケージにおける投与例数は、安全性を評価する上で COPD 患者に対する FF/VI の承認のために十分な例数であると考えられた。

なお、喘息適応承認のために用いた喘息患者の試験（用法・用量の設定及び眼の安全性を評価する目的の 9 試験）の概要及び安全性の結果は、2.7.4.5.9.に要約して示した。

2.5.5.2. 比較的よく見られる有害事象

海外臨床試験のデータの併合は 6 ヵ月間の肺機能試験と 1 年間の増悪試験とで別々に行い、これらの併合結果から主要な安全性データを得た。それぞれの併合解析においてすべての投与群の曝露量は同程度であったため、本項では曝露量で調整したデータは示さない。

比較的よく見られる有害事象については、併合対象の主要な 4 試験（HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102970 試験及び HZC102871 試験）に基づき検討した。12 週間の肺機能試験（200820 試験）及びその他の試験において、さらなる安全性の問題は特定されなかった。

6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）において、FF/VI、FF 又は VI の投与群で発現頻度が 3%以上かつプラセボ群より 1%を超えて高い有害事象の要約を表 2.5.5-5 に、1 年間の増悪試験（HZC102970 試験及び HZC102871 試験）のいずれかの投与群で発現頻度が 3%以上の有害事象の要約を表 2.5.5-6 に示す。発現頻度の高い有害事象は、頭痛、鼻咽頭炎、上気道感染、及び口腔／中咽頭カンジダ症であった。

FF/VI 群の高血圧の発現頻度は HZC112206 試験及び HZC112207 試験では、いずれも 1%以下とプラセボ群とほぼ同様で（表 2.5.5-5）、HZC102970 試験及び HZC102871 試験ではいずれも 3～4%とほぼ同様であった（表 2.5.5-6）。下痢、尿路感染、呼吸困難、悪心、四肢痛、浮動性めまい、下気道感染及び末梢性浮腫はすべて一般的な背景的事象で、投与群全体で著しい差を示さず、プラセボ対照試験ではプラセボ群の発現頻度と同等もしくはそれ以下の発現頻度であった。

発現頻度の高い有害事象は、ICS 又は LABA 治療で既に報告されているもの、もしくは COPD 患者で一般的に報告されているものであった。

肺炎に関するより詳細な検討は 2.5.5.4.4.に示す。発現頻度の高い有害事象に関して、明確な用量反応性は認められなかった（図 2.5.5-1 及び図 2.5.5-2）。

表 2.5.5-5　有害事象（いずれかの実薬投与群で 3%以上かつプラセボ群より 1%を超えて発現頻度が高い事象）（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）

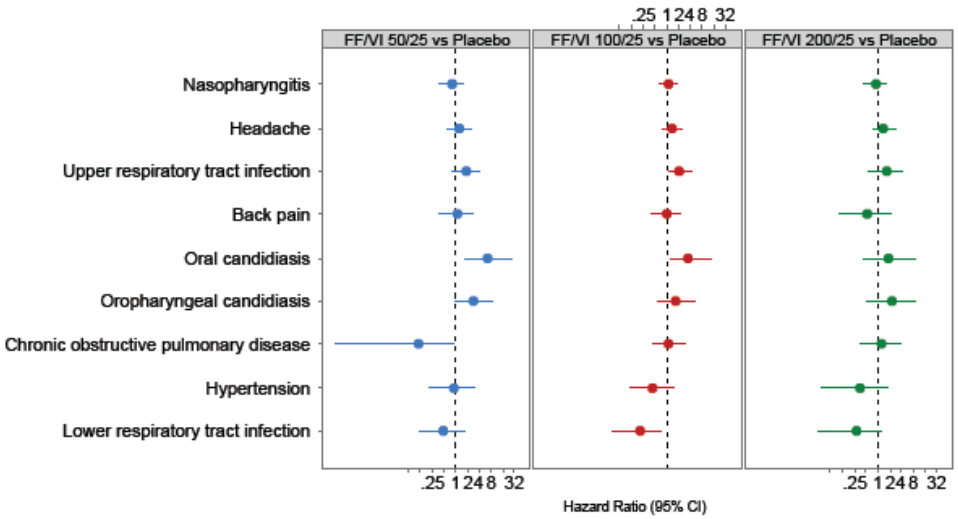
基本語(PT)	プラセボ群 (N=412)	FF/VI 50/25 群 (N=206)	FF/VI 100/25 群 (N=410)	FF/VI 200/25 群 (N=205)	VI 25 群 (N=408)	FF 100 群 (N=410)	FF 200 群 (N=203)
鼻咽頭炎	31 (8)	14 (7)	35 (9)	13 (6)	41 (10)	32 (8)	20 (10)
頭痛	20 (5)	12 (6)	29 (7)	15 (7)	36 (9)	30 (7)	11 (5)
上気道感染	13 (3)	16 (8)	29 (7)	7 (3)	20 (5)	16 (4)	5 (2)
口腔カンジダ症	3 (<1)	8 (4)	12 (3)	4 (2)	5 (1)	7 (2)	5 (2)
中咽頭カンジダ症	5 (1)	10 (5)	9 (2)	4 (2)	3 (<1)	4 (<1)	7 (3)
高血圧	7 (2)	3 (1)	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	7 (2)	7 (3)

n (%)
MedDRA/J Ver. 14.1
Source : ISS-COPD Table 2.49

表 2.5.5-6　有害事象（いずれかの投与群で 3%以上）（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）

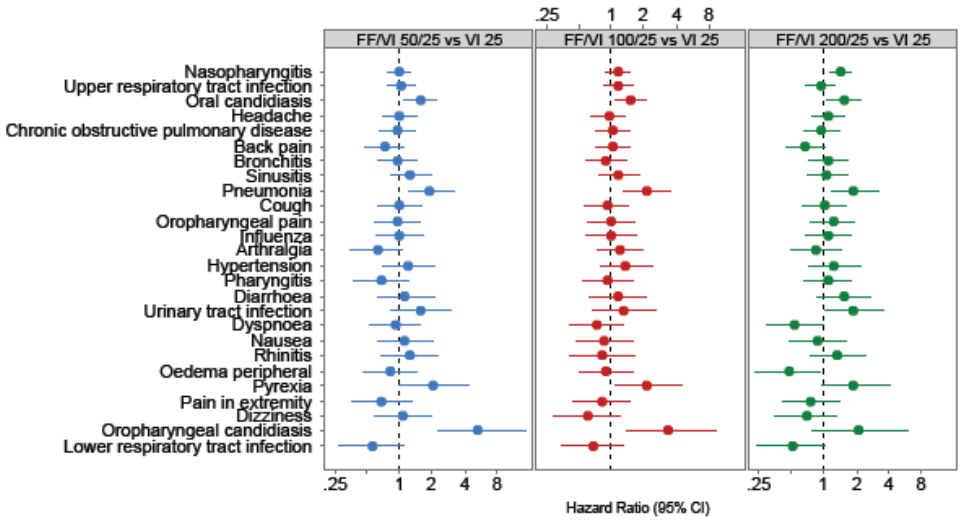
基本語(PT)	FF/VI 50/25 群 (N=820)	FF/VI 100/25 群 (N=806)	FF/VI 200/25 群 (N=811)	VI 25 群 (N=818)
鼻咽頭炎	112 (14)	128 (16)	158 (19)	112 (14)
上気道感染	84 (10)	90 (11)	75 (9)	78 (10)
口腔カンジダ症	78 (10)	73 (9)	76 (9)	50 (6)
頭痛	61 (7)	57 (7)	67 (8)	60 (7)
慢性閉塞性肺疾患	53 (6)	56 (7)	53 (7)	53 (6)
背部痛	40 (5)	54 (7)	37 (5)	53 (6)
気管支炎	41 (5)	38 (5)	47 (6)	42 (5)
副鼻腔炎	47 (6)	42 (5)	40 (5)	36 (4)
肺炎	46 (6)	49 (6)	45 (6)	23 (3)
咳嗽	35 (4)	31 (4)	35 (4)	34 (4)
口腔咽頭痛	30 (4)	31 (4)	39 (5)	31 (4)
インフルエンザ	28 (3)	27 (3)	31 (4)	27 (3)
関節痛	19 (2)	36 (4)	26 (3)	30 (4)
高血圧	27 (3)	30 (4)	28 (3)	22 (3)
咽頭炎	18 (2)	24 (3)	29 (4)	26 (3)
下痢	22 (3)	22 (3)	30 (4)	19 (2)
尿路感染	24 (3)	20 (2)	29 (4)	15 (2)
呼吸困難	25 (3)	20 (2)	15 (2)	27 (3)
悪心	24 (3)	18 (2)	19 (2)	21 (3)
鼻炎	23 (3)	15 (2)	25 (3)	18 (2)
末梢性浮腫	21 (3)	22 (3)	12 (1)	25 (3)
発熱	21 (3)	22 (3)	20 (2)	10 (1)
四肢痛	15 (2)	18 (2)	17 (2)	22 (3)
浮動性めまい	22 (3)	12 (1)	14 (2)	20 (2)
中咽頭カンジダ症	29 (4)	18 (2)	11 (1)	5 (<1)
下気道感染	12 (1)	14 (2)	11 (1)	21 (3)

n (%)
MedDRA/J Ver. 14.1
Source: ISS-COPD Table 2.130



Source: ISS-COPD Figure 2.39
Y 軸：上から鼻咽頭炎、頭痛、上気道感染、背部痛、口腔カンジダ症、中咽頭カンジダ症、慢性閉塞性肺疾患、高血圧、下気道感染
X 軸：ハザード比（95% CI）
Note: スクリーニング時の治療と喫煙状況を共変量とし、試験ごとに層別した Cox 比例ハザードモデルを用いて解析。
Note: 1 より大きいハザード比は、両群比較における最初の投与群（左側の群）のリスク上昇を示す。

図 2.5.5-1　治療期間中の有害事象（いずれかの投与群で 3%以上）のハザード比（95% CI）（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）



Source: ISS-COPD Figure 2.40
Y 軸：上から鼻咽頭炎、上気道感染、口腔カンジダ症、頭痛、慢性閉塞性肺疾患、背部痛、気管支炎、副鼻腔炎、肺炎、咳嗽、口腔咽頭痛、インフルエンザ、関節痛、高血圧、咽頭炎、下痢、尿路感染、呼吸困難、悪心、鼻炎、末梢性浮腫、発熱、四肢痛、浮動性めまい、中咽頭カンジダ症、下気道感染
X 軸：ハザード比（95% CI）
Note: スクリーニング時の治療と喫煙状況を共変量とし、試験ごとに層別した Cox 比例ハザードモデルを用いて解析。
Note: 1 より大きいハザード比は、両群比較における最初の投与群（左側の群）のリスク上昇を示す。

図 2.5.5-2　治療期間中の有害事象（いずれかの投与群で 3%以上）のハザード比（95% CI）（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）

12 週間の肺機能試験（200820 試験）で、最も発現頻度が高かった有害事象は鼻咽頭炎（FF/VI 100/25 μg 群、VI 25 μg 群各 6%）、次いで慢性閉塞性肺疾患　（FF/VI 100/25 μg 群 2%、VI 25 μg 群 4%）、頭痛（FF/VI 100/25 μg 群 4%、VI 25 μg 群 2%）であった。

日本人被験者においては、国内で実施された 1 年間の長期投与試験（HZC114156 試験）で、発現頻度が高い有害事象は、FF/VI 100/25 μg 群で鼻咽頭炎（30%）、上気道の炎症（13%）、発声障害（10%）、気管支炎（8%）等、FF/VI 200/25 μg 群で鼻咽頭炎（43%）、肺炎（PT）（12%）、背部痛（10%）、上気道の炎症（9%）、口腔カンジダ症（8%）等で、いずれも海外の 1 年間の増悪試験（HZC102970 試験及び HZC102871 試験）でみられた有害事象であり、新たな安全性上の懸念はみられなかった。このうち、FF/VI 200/25 μg 群で FF/VI 100/25 μg 群より多くみられた有害事象は鼻咽頭炎（FF/VI 100/25 μg 群：30%、FF/VI 200/25 μg 群：43%）、肺炎（PT）（同 7%、12%）、背部痛（7%、10%）、口腔カンジダ症（0%、8%）であった（表 2.7.4.2-12）。

12 週間の肺機能試験（200820 試験）においても、日本人被験者 370 例の最も発現頻度が高かった有害事象は、1 年間の長期投与試験と同様に鼻咽頭炎（FF/VI 100/25 μg 群：17%、VI 25 μg 群：14%）、次いで気管支炎（各 4%）であり、新たな安全性上の懸念はみられなかった。（表 2.7.4.5-31）。

心血管系疾患の既往もしくはリスクを有する中等度の COPD 患者を対象とした HZC113782 試験で、最も発現頻度が高かった有害事象は投与群を通して慢性閉塞性肺疾患（FF/VI 100/25 μg 群 22%～プラセボ群 27%）であり、その他の有害事象の発現頻度も投与群を通して同程度であった（2.7.4.2.1.1.2.6.1.）。また、日本人被験者（141 例）において、発現頻度が高かった有害事象は、鼻咽頭炎と慢性閉塞性肺疾患であり、日本人部分集団の有害事象のプロファイルで新たな安全性上の懸念はみられなかった（2.7.4.5.1.12.4.）。

2.5.5.3. 死亡及びその他の重篤な有害事象

2.5.5.3.1. 死亡

海外臨床試験（HZC113782 試験を除く）の治療期間中又は後観察期間中の死亡例は、全体で 72 例（1%未満）であった。中等度から重度の COPD 患者集団における、この死亡の発現頻度は予想の範囲内であった。

7 試験併合全体で 65 例が死亡に至った有害事象を発現し、その内訳は 6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）では 11 例、1 年間の増悪試験（HZC102970 試験及び HZC102871 試験）では 53 例、B2C111045 試験では 1 例であった（2.7.4.2.1.2.5.）。12 週間の肺機能試験（200820 試験）では、治療期間中に VI 25 μg 群で 3 例、FF/VI 100/25 μg 群で 1 例が死亡した（2.7.4.2.1.2.3.）。更に、FP/SALM 群との比較試験において、治療期間中に 2 例（HZC113109 試験の FP/SALM 群で 1 例、HZC112352 試験の FF/VI 群で 1 例）、後観察期間中に FF/VI 群で 1 例（HZC113107 試験）の死亡例があった（2.7.4.2.1.2.6.3.）。

7 試験併合において（2.7.4.2.1.2.5.）、死亡に至った有害事象の発現頻度はすべての実薬投与群とプラセボ群を通じて同程度であった（2%以下）。なお、プラセボに対する曝露は短

期間であること（6 ヵ月間肺機能試験ともしくはそれより短期間の試験のみがプラセボ群を設定）、そして死亡例の大部分（COPD 併合試験において 65 例中 53 例）は、増悪歴のある、より重度の患者集団を組み入れた 1 年間の増悪試験で発現したことには留意が必要である。

死亡に至った有害事象でよく見られた事象は、高齢の被験者集団で一般的に報告される事象（心臓障害、悪性腫瘍）又は COPD 患者で一般的に報告されている事象［慢性閉塞性肺疾患（増悪）、呼吸器関連の事象、肺炎］であった。FF/VI 200/25 μg 群で発現した肺炎による死亡 7 例を除き（死亡に至った有害事象名として慢性閉塞性肺疾患が PT として記録されていた死亡例 1 例についても、この被験者の電子症例報告書の肺炎用ページにて死亡に至った肺炎との記録があったため肺炎による死亡例に含めた）、投与群を通して死亡に至った事象の発現頻度に注目すべき差は認められなかった。肺炎による死亡についての検討結果は、2.5.5.4.4.に示す。いずれかの投与群で 2 例以上発現した死亡に至った有害事象をまとめて表 2.5.5-7 に、すべての死亡に至った有害事象をまとめて表 2.7.4.2-42 に示した。全体として、投与群を通して見られた死亡に至った事象の発現頻度の差は、試験ごとの患者集団の違い、そして 1 年間の増悪試験では VI を含む群のみが設定された事実に起因すると考えられ、特定の事象又は事象のグループに起因して生じたものではないと考えられた。

表 2.5.5-7　治療期間中又は後観察期間中の死亡に至った有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）の要約（COPD 併合試験）

器官別大分類 基本語(PT)	プラセボ群 (N=584)	FF/VI 50/25 群 (N=1060)	FF/VI 100/25 群 (N=1249)	FF/VI 200/25 群 (N=1047)	VI 25 群 (N=1327)	FF 100 群 (N=410)	FF 200 群 (N=203)
有害事象発現例数 (%) [曝露量で調整した発現頻度(例/1000 人・年)]	2 (<1) [12.0]	18 (2) [23.4]	12 (<1) [14.3]	15 (1) [19.5]	16 (1) [19.3]	1 (<1) [6.4]	0
心臓障害	1 (<1) [6.0]	5 (<1) [6.5]	4 (<1) [4.8]	4 (<1) [5.2]	5 (<1) [6.0]	0	0
心筋梗塞	0	2 (<1) [2.6]	1 (<1) [1.2]	2 (<1) [2.6]	1 (<1) [1.2]	0	0
心停止	0	1 (<1) [1.3]	2 (<1) [2.4]	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3 (<1) [3.9]	3 (<1) [3.6]	5 (<1) [6.5]	3 (<1) [3.6]	1 (<1) [6.4]	0
慢性閉塞性肺疾患	0	3 (<1) [3.9]	2 (<1) [2.4]	4 (<1) [5.2][1]	3 (<1) [3.6]	0	0
急性呼吸不全	0	0	2 (<1) [2.4]	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	1 (<1) [1.3]	1 (<1) [1.2]	6 (<1) [7.8]	3 (<1) [3.6]	0	0
肺炎	0	0	1 (<1) [1.2]	6 (<1) [7.8]	1 (<1) [1.2]	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	4 (<1) [5.2]	1 (<1) [1.2]	2 (<1) [2.6]	1 (<1) [1.2]	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (<1) [6.0]	1 (<1) [1.3]	1 (<1) [1.2]	0	2 (<1) [2.4]	0	0
神経系障害	0	3 (<1) [3.9]	1 (<1) [1.2]	0	0	0	0

Source : 表 2.7.4.2-42
MedDRA/J Ver. 14.1
HZC112206、HZC112207、HZC102871、HZC102970、HZC110946、HZC111348 及び B2C111045 試験の併合データ
Note : 各群の被験者数が少ないため、VI 3、VI 6.25、VI 12.5 及び VI 50 及び FF/VI 400/25 群は示していない。これらの投与群で報告があった死亡例は 1 例のみで、B2C111045 試験の VI 6.25 群で、硬膜下血腫に起因する死亡が 1 例（1% [131.6]未満）あった。
Note : 曝露量で調整した発現例数は、1000 人・年当たりの発現例数を示した。曝露量で調整した発現頻度は(1000×有害事象発現例数) / (総曝露日数 / 365.25)により求めた
1. 治療期間中に死亡に至った有害事象名として慢性閉塞性肺疾患（PT）が記録された症例が 1 例いた。この被験者では、肺炎による死亡に至った有害事象報告が電子症例報告書になかったにも関わらず、肺炎に関するページには死亡に至った肺炎との記録があった。

心血管系に起因する死亡に至った事象（SOC が心臓障害の事象だけでなく、血管障害である事象、死亡、心突然死、突然死、脳出血、脳血管発作、意識消失及び血栓性脳卒中を含む）を発現した被験者の割合は、すべての投与群を通じて同程度であった（0～1%未満）（表 2.7.4.2-43）。COPD 併合試験の FF/VI 群及び VI 25 μg 群において、心血管系に起因する死亡に至った事象の発現例数は多かったが、このことは、試験内容の違い（すなわち、1 年間の増悪試験の被験者は、6 ヵ月間試験及び 4 週間試験の被験者と比べ投与期間が長い）、及び 6 ヵ月と 4 週間の試験に組み入れられた被験者数に比べ 1 年間の試験の被験者数が多いことに起因している。プラセボ群（12.0 例/1000 人・年）との比較で VI を含む群（6.5～11.7 例/1000 人・年）では、心血管系に起因する死亡に至った事象の曝露量で調整した発現頻度の上昇は認められなかった（2.7.4.2.1.2.5.）。

12 週間の肺機能試験（200820 試験）においては、FF/VI 100/25 μg 群で慢性閉塞性肺疾患、慢性呼吸不全及び肺塞栓症により 1 例が、VI 25 μg 群では、うっ血性心不全により 1 例、大動脈解離により 1 例、心筋梗塞により 1 例が治療期間中に死亡したが、いずれも治験薬との関連はなしと判断された。

日本人被験者については、国内長期投与試験（HZC114156 試験）において、FF/VI 200/25 μg 群の 1 例が多臓器不全のため死亡した。本被験者は治験薬投与開始 7 日後に発現した間質性肺疾患のため入院、治験薬投与開始 14 日目に治験薬投与を中止、その翌日に治験を中止した。治療により間質性肺疾患は軽快したが、治験薬投与中止後 27 日目に多臓器不全を発症し、その 5 日後に死亡に至った。治験責任医師は、多臓器不全と治験薬との関連はなしと判断した。

日本から参加した COPD を対象とする第 III 相国際共同試験（HZC112206 試験、HZC112207 試験及び 200820 試験）の日本人被験者の死亡例は、12 週間の肺機能試験（200820 試験）における VI 25 μg 群の 2 例（うっ血性心不全 1 例、大動脈解離 1 例）のみで、いずれの事象も治験薬との関連はなしと判断された。

なお、海外で実施された COPD を対象とする第 III 相国際共同試験（HZC102871 試験）において、ペルーより参加した日本人（人種）で 1 例（FF/VI 200/25 μg 群）が肺炎及び呼吸不全により、1 例（FF/VI 50/25 μg 群）が慢性閉塞性肺疾患及び細菌性尿路感染により死亡した。

心血管系疾患の既往もしくはリスクを有する中等度の COPD 患者を対象とした HZC113782 試験での治療期間中の死亡に至った有害事象の発現頻度は、FF 100 μg 群及び FF/VI 100/25 μg 群は 4%、プラセボ群及び VI 25 μg 群は 5%であった。いずれかの投与群で発現頻度が 1%以上の SOC は「心臓障害」及び「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」のみであった。個々の死亡に至った有害事象（PT）の発現頻度は、各投与群で 1%未満であった。（2.7.4.2.1.2.6.1.）なお、日本人被験者の治療期間中に死亡に至った有害事象は 4 例（FF 100 μg 群 2 例：急性心不全、呼吸不全、プラセボ群 2 例：結腸癌、直腸癌及び多臓器不全）であった（2.7.4.5.1.12.4.）。

2.5.5.3.2. 重篤な有害事象

主要な 4 試験のデザイン及び対象集団が異なるため、6 ヵ月間の肺機能試験 2 本（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）及び 1 年間の増悪試験 2 本（HZC102970 試験及び HZC102871 試験）を別々に併合した結果に基づいて安全性データを示した。

併合 7 試験の個々の試験の曝露期間、投与群、ベースライン及び被験者集団が異なるため、7 試験の有害事象データの併合には交絡が生じる。

6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）における重篤な有害事象の発現頻度は、FF/VI 50/25 µg 群（3%）で最も低く、FF/VI 100/25 µg、FF/VI 200/25 µg 群及び VI 25 µg 群（それぞれ、6%、7%及び 8%）ではプラセボ群（5%）より高かったが、FF 100 µg、FF 200 µg の両群はプラセボに対して同程度（5%）であった（2.7.4.2.1.3.1.）。発現頻度が最も高かった重篤な有害事象は慢性閉塞性肺疾患で、VI 25 µg 群の発現頻度（3%）は他の投与群（0～2%）及びプラセボ（2%）に比べ、わずかに高かった。次いで発現頻度が高かった重篤な有害事象は肺炎で、すべての実薬投与群とプラセボ群（1%未満～1%）で同程度の発現頻度であった。他の個々の重篤な有害事象はすべて 2 例以下の報告で、投与群間の差は認められなかった。

1 年間の増悪試験（HZC102970 試験及び HZC102871 試験）において、重篤な有害事象の治療期間中の発現頻度は、FF/VI のすべての投与群（15～17%）及び VI 25 µg 群（15%）で同程度であった（2.7.4.2.1.3.2.）。慢性閉塞性肺疾患及び肺炎は最も発現頻度が高い重篤な有害事象であった。慢性閉塞性肺疾患の発現頻度は、FF/VI 群（6～7%）と VI 25 µg 群（6%）とで同程度であった。肺炎の発現頻度は、VI 25 µg 群（1%未満）に比べ、FF/VI 群（3%）全体で高かった。肺炎については、2.5.5.4.4.で更に検討する。他の重篤な有害事象の発現頻度はいずれの投与群においても被験者の 1%未満であった。

12 週間の肺機能試験（200820 試験）においても、治療期間中の重篤な有害事象の発現頻度は（FF/VI 100/25 µg 群：3%、VI 25 µg 群：4%）で同程度であった。最も発現頻度が高かった重篤な有害事象は、慢性閉塞性肺疾患（FF/VI 100/25 µg 群：1%、VI 25 µg 群：2%）、次いで肺炎（PT）（各 1%未満）であった。

HZC110946 試験、HZC111348 試験及び B2C111045 試験では計 10 例の重篤な有害事象が報告され、そのうち 5 例は治療期間中に発現した［HZC111348 試験において FF/VI 400/25 µg で 1 例（潰瘍性大腸炎）、B2C111045 試験では VI 3～12.5 µg 群で 4 例］（2.7.4.2.1.3.6.2.）。FF/VI と FP/SALM を比較した 3 試験（HZC112352 試験、HZC113107 試験及び HZC113109 試験）において、重篤な有害事象の治療期間中の発現頻度は低く（いずれの投与群でも 3%以下）、報告された重篤な有害事象のタイプは 2 つの治療群においておおむね同様であった（2.7.4.2.1.3.6.3.）。

国内長期投与試験（HZC114156 試験）の重篤な有害事象の発現頻度は、治療期間及び後観察期間中の FF/VI 100/25 µg 群 17%（10 例）、FF/VI 200/25 µg 群 18%（23 例）と両群で同様であった。2 例以上に発現した重篤な有害事象は、FF/VI 100/25 µg では肺炎（PT）（3 例、5%）及び慢性閉塞性肺疾患（2 例、3%）、FF/VI 200/25 µg 群では肺炎（PT）（8 例、6%）、慢性閉塞性肺疾患（3 例、2%）、胃癌及び脱水（各 2 例、2%）であった（表 2.7.4.2-49）。また、治験薬と関連がある重篤な有害事象は、FF/VI 100/25 µg 群では気管支肺炎の 1 例

（2%）、FF/VI 200/25 μg 群では肺炎（PT）、肺真菌症及び慢性閉塞性肺疾患（各 1 例、1%未満）であった（2.7.4.2.1.3.4.）。

心血管系疾患の既往もしくはリスクを有する中等度の COPD 患者を対象とした HZC113782 試験で発現頻度が 1%以上の重篤な有害事象は、慢性閉塞性肺疾患及び肺炎であった。曝露量で調整した慢性閉塞性肺疾患の発現頻度（発現例数）は、プラセボ群（5.4 例/100 人・年）より FF/VI 100/25 μg 群（3.4 例/100 人・年）で低く、肺炎の曝露量で調整した発現例数は、FF/VI 100/25 μg 群（2.0 例/100 人・年）とプラセボ群（1.9 例/100 人・年）で同程度であったが、VI 25 μg 群（1.4 例/100 人・年）では低かった。（2.7.4.2.1.3.6.1.）

2.5.5.4. 重要な有害事象

2.5.5.4.1. 中止に至った有害事象

有害事象による中止例数は少なく、中止に至った有害事象のタイプに特定のパターンは認められなかった（2.7.4.2.1.4.1.1.～2.7.4.2.1.4.1.6.）。

日本人被験者を対象とした国内長期投与試験（HZC114156 試験）の中止に至った有害事象も同様で、その発現頻度は FF/VI 100/25 μg 群で 13%（8 例）、FF/VI 200/25 μg 群で 10%（13 例）と両群で同様であった。2 例以上に発現した事象は、FF/VI 100/25 μg 群では肺炎（PT）及び慢性閉塞性肺疾患（各 2 例、3%）、FF/VI 200/25 μg 群では肺炎（PT）、胃癌及び発声障害（各 2 例、2%）であった（表 2.7.4.2-59）。

2.5.5.4.2. 既知の薬理学的作用に関連した特に注目すべき有害事象

ステロイド薬又は β_2 刺激薬の既知の薬理学的作用と副作用プロファイルに基づき、心血管系作用、グルコースへの作用、カリウムへの作用、振戦、過敏症、骨障害、局所性ステロイド作用（口腔カンジダ症、嗄声等）、眼への作用、肺炎と下気道感染及び全身性ステロイド作用（HPA-axis への影響）を注目すべき有害事象として定義した。これらにグループ化された、すべての有害事象（PT）を特別に評価した。

併合対象の主要な 4 試験（HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102970 試験及び HZC102871 試験）において、局所性ステロイド作用（中咽頭カンジダ症、口腔カンジダ症及びカンジダ症を含む）の発現頻度が、プラセボ群（図 2.5.5-3）又は VI 群（図 2.5.5-4）より FF/VI 群の方が高い傾向があったが、用量依存性があるというエビデンスは認められなかった。

FF/VI と FP/SALM を比較した 3 試験における局所性ステロイド作用の発現頻度は、FF/VI 群（1～4%）より FP/SALM 群（4～8%）で高かった（2.7.4.2.1.4.2.6.3.）。12 週間の肺機能試験（200820 試験）では、局所性ステロイド作用の発現頻度は、FF/VI 100/25 μg 群で 2%、VI 25 μg 群で 1%、最も多くみられたのは口腔カンジダ症、次いで口腔咽頭痛であったが、いずれも両群ともに 1%未満であった。（2.7.4.2.1.4.2.3.）

心血管系疾患の既往もしくはリスクを有する中等度の COPD 患者を対象とした HZC113782 試験において、局所性ステロイド作用に関する曝露量で調整した有害事象の発現頻度は、FF を含まない投与群（VI 25 μg 群 2.5 例/100 人・年、プラセボ群 2.7 例/100 人・

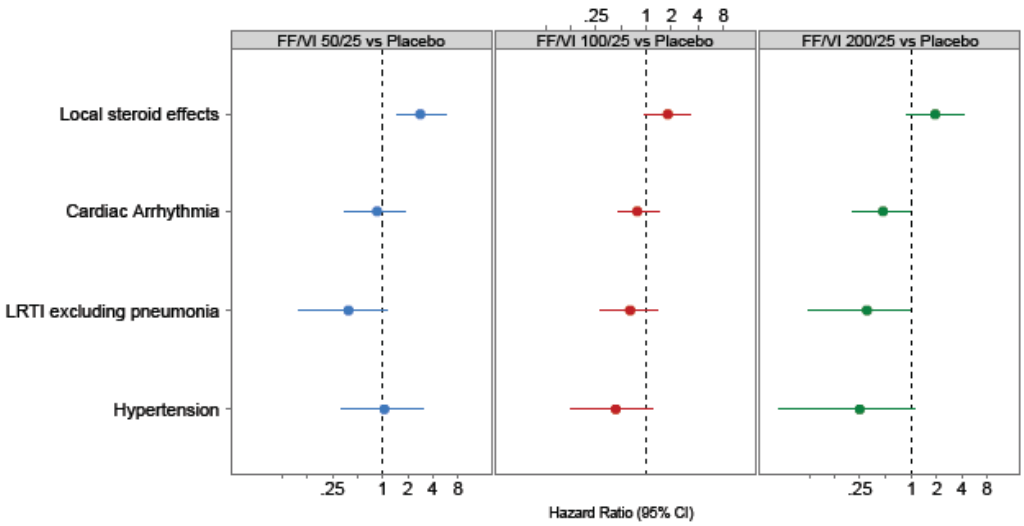
年）に比べ、FF を含む投与群（FF 100 μg 群 3.9 例/100 人・年、FF/VI 100/25 μg 群 4.2 例/100 人・年）と数値的にわずかに高かった（2.7.4.2.1.4.2.6.1.）。

肺炎に関する検討は 2.5.5.4.4.に、骨障害に関する検討は 2.5.5.4.3.に示す。肺炎を除く下気道感染に係る解析結果からプラセボ（図 2.5.5-3）又は VI（図 2.5.5-4）と比べ FF/VI でのこれらの事象に関するリスク上昇のエビデンスは認められなかった。

6 ヵ月間試験及び 1 年間試験の両併合試験において、β アドレナリン受容体刺激に関連した注目すべき個々の有害事象の発現頻度は、すべての投与群を通じて低かった。COPD 併合試験における心血管系作用［不整脈（3～7%）、高血圧（2～4%）、心虚血（1%未満～3%）、心不全（0～3%）、QT 延長（0～1%未満）、突然死（0～1%未満）］の発現頻度は、すべての投与群を通じて同程度であった（表 2.7.4.2-75）。血圧、頻脈、動悸又は他の不整脈に関する有害事象の発現頻度が上昇する兆候は見られなかった。すべての投与群を通じて振戦の発現頻度は同程度であった（0～1%未満）。比較的よく見られた（いずれかの投与群で被験者の 3%以上）心血管系事象（6 ヵ月間の試験では不整脈及び高血圧、1 年間の試験では不整脈、心不全、心虚血及び高血圧）に係る解析結果からは、プラセボ（図 2.5.5-3）又は VI（図 2.5.5-4）と比べ FF/VI におけるこれらの事象のリスク上昇は認められなかった。全体として、LABA の影響を示唆する個別の有害事象の発現頻度はすべての投与群にて同程度であった。しかしながら、1 年間試験ではすべての投与群が VI 25 μg に曝露しているため、これらの影響を 1 年間試験で解釈するのは困難である。FF/VI と FP/SALM を比較した 3 試験（HZC113107、HZC113109 及び HZC112352 試験）における、心血管系作用の注目すべき有害事象の発現頻度は、FF/VI 群でそれぞれ 3%、2%、及び 2%、FP/SALM 群で 1%未満、3%及び 1%未満であった（2.7.4.2.1.4.2.6.3.）。心血管系作用の有害事象としては、胸痛、高血圧、動悸、心房細動、及び頻脈がいずれかの群で 2 例以上に報告された。12 週間の肺機能試験（200820 試験）の心血管系作用の有害事象の発現頻度は FF/VI 100/25 μg 群で 3%、VI 25 μg 群で 2%、そのうち最も発現頻度が高かった事象は、高血圧であった（FF/VI 100/25 μg 群：1%、VI 25 μg 群：1%）。

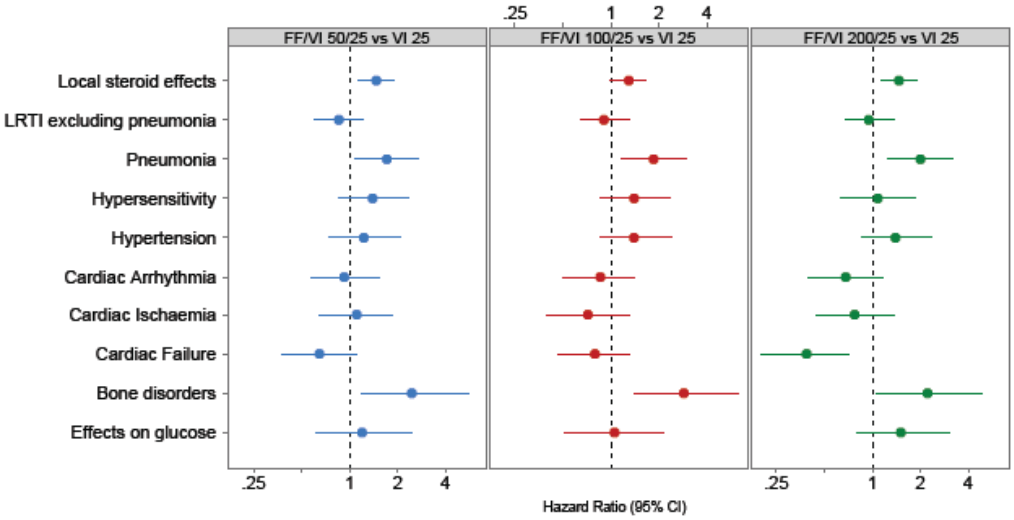
心血管系疾患の既往もしくはリスクを有する中等度の COPD 患者を対象とした HZC113782 試験の心血管系作用の注目すべき有害事象については、2.5.5.8.1.に示す。

そう痒症、発疹等の過敏症に関連した事象の発現頻度は、6 ヵ月間の試験の実薬投与群（1%未満～2%）及びプラセボ群（1%未満）で低く（2.7.4.2.1.4.2.1.）、1 年間試験の FF/VI 群（4～5%）及び VI 25 μg 群（3%）ではやや高かった（2.7.4.2.1.4.2.2.）。FF 又は VI に起因する薬剤関連性過敏症のリスクの上昇及びアナフィラキシー反応の報告は認められなかった。



Source: ISS-COPD Figure 2.41
Y 軸：上から局所性ステロイド作用、不整脈、肺炎を除く下気道感染、高血圧
X 軸：ハザード比（95% CI）
Note：スクリーニング時の治療と喫煙状況を共変量とし、試験ごとに層別した Cox 比例ハザードモデルを用いて解析。
Note：1 より大きいハザード比は、両群比較における最初の投与群（左側の群）のリスク上昇を示す。

図 2.5.5-3　治療期間中の注目すべき有害事象のグループ／サブグループ（いずれかの群で 3%以上）ごとのハザード比（95% CI）（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）



Source: ISS-COPD Figure 2.42
Y 軸：上から局所性ステロイド作用、肺炎を除く下気道感染、肺炎、過敏症、高血圧、不整脈、心虚血、心不全、骨障害、グルコースへの作用
X 軸：ハザード比（95% CI）
Note：スクリーニング時の治療と喫煙状況を共変量とし、試験ごとに層別した Cox 比例ハザードモデルを用いて解析。
Note：1 より大きいハザード比は、両群比較における最初の投与群（左側の群）のリスク上昇を示す。

図 2.5.5-4　治療期間中の注目すべき有害事象のグループ／サブグループ（いずれかの群で 3%以上）ごとのハザード比（95% CI）（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）

国内長期投与試験（HZC114156 試験）の肺炎及び骨障害以外の注目すべき有害事象（グループ）の発現頻度は、局所性ステロイド作用が FF/VI 100/25 µg 群で 13%（8 例）、FF/VI 200/25 µg 群で 14%（18 例）、発声障害は FF/VI 100/25 µg 群で高く（100/25 µg 群 10%、200/25 µg 群 6%）、口腔カンジダ症は FF/VI 100/25 µg 群ではみられず、FF/VI 200/25 µg 群で 8%（10 例）であった。心血管系作用は FF/VI 100/25 µg 群が 15%（9 例）で、FF/VI 200/25 µg 群で 10%（13 例）、過敏症では FF/VI 100/25 µg 群が 2%（1 例）、FF/VI 200/25 µg 群が 9%（11 例）であった（表 2.7.4.2-74）。

肺炎に関する検討は 2.5.5.4.4.に示す。

2.5.5.4.3. 骨障害

骨密度の低下及びそれに引き続く骨折のリスクはステロイド薬の潜在的なリスクである。これまでの報告を見ると、成人 COPD 患者を対象とした試験では、骨塩量及び骨折に対する ICS の直接的な影響に関して、多様なエビデンスが得られている。ICS を投与された COPD 患者では骨折リスクがわずかに高くなる可能性があるが、個々の試験を通じて一貫した結果は得られていない [Lehouck, 2011; Weldon, 2009; Christensson, 2008]。

1 年間の増悪試験における骨障害の発現頻度は、VI 25 µg 群では 1%であるのに対し、各 FF/VI 群では 3%であった（2.7.4.2.1.4.2.2.）。骨障害に関する解析により、FF を含む群では VI 25 µg 群に比べ骨障害発現までの期間のリスクの上昇が認められた（付録 2.7.4.7-6 ISS -

COPD Figure 2.32）。骨折全体の発現頻度は、すべての投与群を通じて低かったが、VI 25 µg 群（1%未満）に比べるとすべての FF/VI 群での発現頻度（各 2%）は高かった。FF/VI 50/25 µg、FF/VI 100/25 µg 及び VI 25 µg 群における大部分の骨折は外傷に起因（治験責任医師の判断）したが［各群それぞれ 11/15（73%）、13/19（68%）及び 6/8（75%）］、FF/VI 200/25 µg 群では骨折の大部分［8/13（62%）］が非外傷性であった。しかしながら、ステロイド薬の使用と一般的に関連して発生する骨折（例えば、脊椎圧迫／胸腰椎骨折、股関節及び寛骨臼骨折）の発現頻度はすべての投与群にて被験者の 1%未満であった（2.7.4.2.1.4.2.2.）。

HZC102871 試験において、骨吸収［骨コラーゲン架橋 C-テロペプチド（CTX）］及び骨形成（オステオカルシン）の 2 つのバイオケミカルマーカーについて評価を行った（2.7.4.4.5.1.）。CTX におけるベースラインと試験終了時の比較あるいは投与群間の比較では、一貫した変化は認められなかった。FF/VI 200/25 µg 群では、統計学的に有意な血清オステオカルシンの減少（9%）が認められた。VI 25 µg 群では FF/VI 群より経口ステロイド薬の治療を必要とする増悪の発現が多かったことは注目すべき点ではあるが、本試験では FF/VI と骨折リスクとの関係を明確にすることはできなかった。

1 年間の国内長期投与試験（HZC114156 試験）の骨障害の発現頻度は、FF/VI 100/25 µg 群で 2%（1 例、脊椎圧迫骨折）、FF/VI 200/25 µg で 2%（2 例、足関節部骨折、骨粗鬆症）であった（表 2.7.4.2-74）。

心血管系疾患の既往もしくはリスクを有する中等度の COPD 患者を対象とした HZC113782 試験で、曝露量で調整した骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折の発現頻度は、FF を含む投与群（FF/VI 100/25 µg 群 1.6/100 人・年、FF 100 µg 群 1.5/100 人・年）と FF を含まない投与群（VI 25 µg 群 1.6 例/100 人・年、プラセボ群 1.3 例/100 人・年）で同程度であった。（2.7.4.2.1.4.2.6.1.）

GSK は、海外で実施中の骨密度試験及び製造販売後の調査において、FF/VI の承認用量での骨密度や骨折に対する影響を評価することを計画している。また、医薬品リスク管理計画書（RMP）案では、副腎皮質ステロイド剤の全身作用として骨障害の調査を含めた、特定使用成績調査（長期）を実施することが予定されている。

なお、現行の添付文書では使用上の注意の「重要な基本的注意」において、骨密度の低下について記載し注意喚起を行っている。

2.5.5.4.4. 肺炎

COPD 患者において、肺炎はよくみられる合併症である。肺炎発現の危険因子には、COPD 患者に対する治療とは独立して、高齢（特に 65 歳超）であること、FEV_1 の予測値に対する割合が低いこと（特に予測値の 30%未満）、1 年以内の COPD 増悪歴、英国医学研究協議会（MRC）の呼吸困難評価指標が悪いこと（特にグレード分類が 4 及び 5）、及び BMI の低値等がある[Crim, 2009]。

FP/SALM[Calverley, 2007; Ferguson, 2008; Anzueto, 2009]やブデソニド／ホルモテロール[Sharafkhaneh, 2012]等の ICS/LABA 配合剤を COPD 患者に使用することで、肺炎リスクが上

昇するとの報告があり、これらのエビデンスからステロイドが関連する影響であることが示唆されている[Calverley, 2007]。

ICS 投与により肺炎が増加する機序は不明である。一方、COPD の増悪はしばしば感染と関連して発症することが一般的に認識されている。このように、ICS を含む治療により COPD の一方の側面である感染性による合併症（すなわち、増悪）の発現頻度が低下するが、もう一方の側面（すなわち、肺炎）が上昇するという明らかな矛盾が存在している。ICS が、気道における局所の免疫機構を低下させるという仮説を立てることは可能であるが、肺炎を生じた同一患者において中咽頭カンジダ症を合併して発症した報告がないことは注目すべき点である[Crim, 2009]。肺炎の経過においては好中球が主要なエフェクター細胞であることが認識されており、いくつかの報告より、おそらく好中球の走化性を低下させる作用によって[Llewellyn-Jones, 1994]、ICS を含む治療により COPD 患者における喀痰中の好中球増加を抑える可能性が示唆されている[Barnes, 2006; Yildiz, 2000]。しかしながら、SALM 等の LABA は、気道上皮[Bloemen, 1997]又は毛細血管内皮[Bolton, 1997]への好中球の結合能を低下させること、あるいは好中球の活性酸素産生能の抑制[Ottonello, 1996]により、好中球の機能を変化させることが示されてきたが、これらの気管支拡張剤による肺炎の増加は観察されていない[Calverley, 2007]。反対に、ICS である FP は好中球の活性酸素産生能を抑制しないことが示されているが[Llewellyn-Jones, 1994]、肺炎事象の増加と関連している。いずれにしても吸入剤を含む全身に吸収されるステロイド薬は感染症のリスクを増加させる可能性、そして感染病原体に対する宿主反応を低下させる可能性がある免疫抑制剤として知られている。

1 年間の増悪試験（HZC102970 及び HZC102871 試験）において、VI 群（3%）に比べ、FF/VI のすべての用量群で入院を含む肺炎発現頻度の上昇（範囲：6～7%）が観察されたが、明確な FF の用量依存的な傾向は認められなかった（2.7.4.2.1.4.3.2.）。重篤な肺炎（すなわち、入院が必要もしくは入院期間が延長）の発現頻度は、各 FF/VI 群では 3%であったのに対し、VI 25 μg 群では 1%未満であった（表 2.7.4.2-83）。そこで、FF/VI 投与を受けた COPD 患者における肺炎の危険因子を VI 投与と比較することにより検討した（2.7.4.2.1.4.3.2.）。その結果、現喫煙者、肺炎の既往歴がある患者、BMI が 25 kg/m^2 未満の患者、及び FEV_1 が予測値の 50%未満の患者層が危険因子として見出された。また、BMI が 21 kg/m^2 以下の被験者でもリスクの上昇が認められた。

日本人被験者を対象とした長期投与試験（HZC114156 試験）において、FF/VI 100/25 μg 投与例の 10%（6/60 例）、FF/VI 200/25 μg 投与例の 15%（19/127 例）に肺炎の報告があり、そのうちそれぞれ 4 例（7%）、9 例（7%）が重篤な有害事象として報告された（2.7.4.2.1.4.3.4.）。対照群を設定していないため、これらのデータの解釈は困難であるが、これらの肺炎の発現頻度は、他の ICS/LABA の日本人 COPD 患者を対象とした 1 年間の長期投与試験［FP/SALM 500/50 μg（COPD 適応では未承認）及びブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物の長期投与試験］における発現頻度と同程度であった[シムビコートタービュヘイラー30 吸入、同 60 吸入審査報告書, 2012]。

また、12 週間の肺機能試験（200820 試験）における日本人被験者の肺炎の発現頻度は、FF/VI 100/25 μg 投与群で 2%、VI 25 μg 群では 3%で、全被験者集団（両群とも 1%未満）よ

り多くみられたが、他の試験から得られている肺炎のリスクと同程度で、新たな懸念を与えるものではなかった。

1 年間の増悪試験（HZC102970 及び HZC102871 試験）においても、アジア人における肺炎の発現頻度は高く、肺炎の有害事象報告があったのは、VI 投与を受けた 3 例（7%）及び FF/VI 投与を受けた 5～8 例（13～18%）であった。データが限られているため、アジア人以外の患者集団と比べ、アジア人患者集団の肺炎に対するリスクが異なるかどうかを評価するのは困難である。

FF/VI での肺炎発現頻度（6～7%）は、類似デザインの FP/SALM 投与患者での 1 年間の試験での発現頻度（7%）と同程度であった[Ferguson, 2008; Anzueto, 2009]。重篤な肺炎の割合は、FP/SALM（58.9%）より FF/VI（36.9～50.0%）の方が低かった。しかしながら、重篤な肺炎の割合は SALM（70.4%）に比べ VI 25 µg の方がかなり低く（28.6%）、ICS/LABA 配合剤とそれに対応する LABA とのハザード比は、SALM に対する FP/SALM（1.6）より、VI 25 µg に対する FF/VI（FF/VI 50/25 µg、100/25 µg 及び 200/25 µg でそれぞれ、2.8、3.0 及び 2.7）の方が高かった。したがって、FF/VI での重篤な肺炎のリスクは、FP/SALM と同程度と思われる。

1 年間の増悪試験において死亡に至った肺炎の報告が 9 例あった。そのうち 7 例は FF/VI 200/25 µg の治療期間中に報告され、1 例は FF/VI 100/25 µg の治療期間中、1 例は VI の後観察期間中に報告された。FF/VI 200/25 µg 群の 7 例はすべて 1 試験（HZC102871 試験）で観察され、うち 4 例はフィリピンの 1 施設からの報告であった。1 ヵ所の施設に死亡例が集中した理由は不明である。死亡に至った事象の例数が少なかったため、死亡に至った肺炎の危険因子を特定することはできなかった。

1 年間の FP/SALM の増悪試験では[Ferguson, 2008; Anzueto, 2009]、死亡に至った肺炎の報告は FP/SALM 250/50 µg 1 日 2 回投与群においては 1 例、SALM 群においては 0 例であった。

COPD 患者を対象として 3 年間の FP/SALM による全死因死亡率を検討した試験（TORCH）では[Crim, 2009]、死亡に至った肺炎の報告はプラセボ群において 7 例であり、それに対して FP/SALM 500/50 µg 1 日 2 回投与群においては 8 例であった。FF/VI 200/25 µg 群にて死亡に至った肺炎のシグナルが強まった理由は不明である。

心血管系疾患の既往もしくはリスクを有する中等度の COPD 患者を対象とした HZC113782 試験において、肺炎の発現頻度は FF/VI 100/25 µg 群とプラセボ群で意義のある差はみられなかった。曝露量で調整した肺炎の発現頻度は、FF/VI 100/25 µg 群（3.9 例/100 人・年）、FF 100 µg 群（4.2 例/100 人・年）及びプラセボ群（3.8 例/100 人・年）で同様であった。これらの結果を考慮し、中等度の気流閉塞を有する患者に対する肺炎のリスクについては、検討する必要がある。また、VI 25 µg 群における曝露量で調整した肺炎の発現頻度は、2.8 例/100 人・年と他の実薬群及びプラセボ群より低かった。(2.7.4.2.1.4.3.6.1)

全体として、他の ICS/LABA 配合剤と同様に、COPD 患者を対象とした FF/VI の臨床試験にて、FF/VI の治療期間中の被験者において肺炎リスクの上昇が観察され、それらの肺炎はしばしば入院を必要とし、時に死亡に至るものであった。これらのリスクは、肺炎と同様に入院と死亡のリスクがある COPD 増悪が FF/VI により減少することと併せて理解する必要が

ある。例えば、重度の COPD 増悪に続く 1 年間の死亡率は、22～43%の間であると報告されている[Almagro, 2002; Connors, 1996]。

肺炎は RMP 案において、重要な特定されたリスクとして設定されている。このため、追加の医薬品安全性監視活動として、肺炎に関する特定使用成績調査（長期）を計画している。また、海外において実施中の COPD 患者を対象とした有効性評価試験のデータにより、他の COPD 治療と比べた重篤な肺炎のリスクと発現頻度の評価が可能と考えられる[Bakerly, 2015]。

2.5.5.5. 妊娠

COPD の患者集団は一般的に高齢であるため、妊娠中の被験者の FF/VI の曝露は限られる。本データパッケージ内の COPD を対象とした臨床試験では妊娠例はなかった。

また、授乳中の女性に対する FF/VI のデータはない。

2.5.5.6. 特殊な患者集団

喘息を対象とした腎機能低下者及び肝機能低下者における安全性試験（喘息適応の審査時に評価済み）の結果、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン又は心電図に臨床的に問題となる差は認められなかった。

中等度の肝機能低下者において、血清コルチゾールの低下が観察された。

COPD 患者における FF/VI の安全性を、年齢、性別、人種、肺機能の可逆性、FEV_1 の予測値に対する割合（GOLD 分類）、心血管系疾患の既往歴／危険因子、BMI、肺炎の既往歴、喫煙状況、及び地域に基づくサブグループについて評価した。2.7.4.5.に示すように、評価したサブグループにおいて、いくつかの有害事象の発現頻度に差が認められたが、発現頻度の高い個々の有害事象に関しては、サブグループと全体集団とで同様であった。

全般的に肺炎を除き、サブグループ解析において、有害事象プロファイルに差はみられなかった。1 年間の増悪試験において、VI と比べ FF/VI では、アジア人被験者、現喫煙者、重度の COPD 患者（GOLD ステージ III）、肺炎の既往歴のある被験者（既往歴のない被験者に対し）、BMI が低い（25 kg/m^2 未満）被験者（BMI が 25 kg/m^2 以上の被験者に対し）の集団に、肺炎の発現頻度が高くみられた。

転倒に関連した事象、心血管系の事象、脳血管系の事象及び感染は、高齢者でよく見られる事象であることから、この年齢層において特に注目すべき事象である。高齢の被験者集団におけるこれらの事象に係る解析は、EU の薬事規制要件にしたがって実施したものであり、有害事象の評価から得られた何らかのシグナルに対応して実施したものではない。本解析結果から 64 歳以下と 65～74 歳の年齢分類のいずれにおいても、中枢神経系（錯乱／錐体外路）の有害事象、転倒に関連した有害事象、心血管系の有害事象、脳血管系の有害事象及び感染症の発現頻度が投与群を通じて同程度であることが示された。しかしながら、75～84 歳及び 85 歳以上の年齢分類の被験者数が非常に少なかったため、これらの年齢層では投与群を通じて意味のある比較はできなかった。

2.5.5.6.1. 日本人における FF/VI の Ethnic Sensitivity Assessment（ESA）

日本人 COPD 患者における FF/VI の安全性プロファイル検討のため、ESA 解析としてサブグループ解析を行った。

HZC112206 試験には日本及び韓国、HZC112207 試験には日本、B2C111045 試験には韓国から参加した被験者が含まれる。本 ESA 解析では日本人／韓国人と全被験者集団における安全性を比較するため、これら 3 試験の安全性併合データのサブグループ解析（ESA 安全性併合解析）を行った。

また、200820 試験において、日本人、日本人以外及び全被験者集団における安全性を比較するため、サブグループ解析を行った。

2.5.5.6.1.1. ESA 安全性解析

ESA 安全性の併合解析は、日本人及び日本人／韓国人、日本人／韓国人以外及び全被験者集団を対象に HZC112206 試験及び HZC112207 試験並びに B2C111045 試験の併合解析としたが、ホルター心電図、尿中コルチゾールは、それら試験の一部の施設の集団を用いた。なお、安全性評価項目は、有害事象、注目すべき安全性評価項目として肺炎、尿中コルチゾール排泄量（UC 集団）、ECG を評価した。

200820 試験の ESA 解析は、日本人、日本人以外及び全被験者集団を対象に有害事象、注目すべき安全性評価項目として肺炎について評価した。

2.5.5.6.1.2. 解析対象集団

ESA 安全性併合解析対象集団は合計で 2456 例であった。このうち 213 例が HZC112206 及び HZC112207 試験の日本又は韓国からの被験者、3 例が B2C111045 試験の韓国からの被験者であった（表 2.7.4.5-18）。

200820 試験の ESA 解析対象集団は合計で 1620 例であった。このうち 370 例が日本からの被験者であった（表 2.5.5-4）。

2.5.5.6.1.3. 人口統計学的特性

ESA 安全性併合解析対象集団において、日本人及び日本人／韓国人は、日本人／韓国人以外又は全被験者集団よりも、平均年齢が高く、男性の割合が多く、これらの傾向は日本及び韓国における COPD 患者のプロファイルと一致していた。

また、日本人及び日本人／韓国人は、日本人／韓国人以外及び全被験者集団よりも低身長、低体重、低 BMI であった（表 2.7.4.5-19）。

同様に 200820 試験でも、日本人では、日本人以外及び全被験者集団と比べて、平均年齢は高く、男性の割合が多く、低身長、低体重及び低 BMI であった（表 2.7.4.5-28）。

2.5.5.6.1.4. 有害事象

ESA 安全性併合解析対象集団ではバラツキはあるものの、全体的に日本人、日本人／韓国人、全被験者集団の曝露期間の平均値はいずれの群でも同程度であったが、プラセボ群の曝露期間はやや短い傾向であった。また、各群の日本人、日本人／韓国人、全被験者集団の曝

露期間の平均値は同程度であった（表 2.7.4. 5-20）。また、同様に 200820 試験の日本人、日本人以外及び全被験者集団の平均曝露期間はいずれの投与群でも同程度であった（表 2.7.4.5-29）。

ESA 安全性併合解析対象集団において、日本人、日本人／韓国人の主な有害事象は全被験者集団と同様であった。

ESA 安全性の併合解析において、日本人（日本人／韓国人）では、治療期間中の有害事象が全被験者集団に比べて多いという傾向が、プラセボ群及びすべての実薬群において認められた（表 2.7.4.5-21）。200820 試験においても同様で、いずれの投与群でも日本人の治療期間中の有害事象発現頻度は、日本人以外及び全被験者集団と比べて高かった（表 2.7.4.5-30）。

日本人集団に特に多くみられた有害事象は、ESA 安全性併合解析では FF/VI 50/25 μg 群を除く実薬群及びプラセボ群において（表 2.7.4.5-22）、200820 試験では FF/VI 100/25 μg 群、VI 25 μg 群のいずれの群においても、鼻咽頭炎であった（表 2.7.4.5-31）。これら日本人集団の鼻咽頭炎は、併合解析ではほとんどが（2.7.4.5.1.11.1.1.4.）、200820 試験ではすべてが治験薬との関連はなしと判断された（表 2.7.4.5-32）。

200820 試験においては、治験薬との関連がある有害事象の発現頻度は FF/VI 100/25 μg 群、VI 25 μg 群のいずれの投与群でも低く、日本人、日本人以外、全被験者集団のいずれの集団においても同様であった。また、治療期間中の重篤な有害事象の発現頻度は、日本人集団の VI 25 μg 群で高く、FF/VI 100/25 μg 群では、日本人以外、全被験者集団と同様であり、いずれの投与群においても、発現頻度が高い重篤な有害事象は慢性閉塞性肺疾患であった。治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象の発現頻度も、日本人集団の VI 25 μg 群で高く、FF/VI 100/25 μg 群では、日本人以外、全被験者集団と同様であった。いずれの投与群においても、発現頻度が高い治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象は慢性閉塞性肺疾患で、日本人、日本人以外及び全被験者集団で同様であった。その他、日本人集団で 2 例以上にみられた治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象は VI 25 μg 群の肺炎であった(4 例、2%）。

ICS と口腔カンジダ症の関連性はよく知られている。ESA 安全性併合解析において、口腔カンジダ症が発現した被験者は日本人（プラセボ群 1 例、FF/VI 100/25 μg 群 2 例、FF 100 μg 群 1 例）、日本人／韓国人（プラセボ群 1 例、FF/VI 100/25 μg 群 2 例、VI 25 μg 群 1 例、FF 100 μg 群 1 例）及び全被験者集団のいずれの集団でも少数であった。日本人、日本人／韓国人及び全被験者集団のいずれにおいても、FF/VI 又は FF の用量との関連は認められなかった。全被験者集団と比較し、日本人、日本人／韓国人で口腔カンジダ症の発現傾向に違いは認められなかった（表 2.7.4.5-22）。なお、200820 試験においても、口腔カンジダ症の発現頻度は、日本人、日本人以外、全被験者集団で同様で、FF/VI 100/25 μg 群、VI 25 μg 群のいずれも 2%以下であった（表 2.7.4.5-36）。

2.5.5.6.1.5. 肺炎

ESA 安全性併合解析対象集団において特に注目すべき有害事象としての肺炎が認められた被験者は 32 例であり、そのうち 9 例は日本人（プラセボ群、FF/VI 100/25 μg 群、VI 25 μg 群各 1 例、FF 200 μg 群 2 例）又は韓国人（FF/VI 50/25 μg 群 1 例、FF/VI 100/25 μg 群 2 例、FF 100 μg 群 1 例）であった。これらのうち 3 例（FF 200 μg 群の日本人、FF 100 μg 群及び FF/VI 100/25 μg 群の韓国人）は重篤な有害事象であった。3 例とも回復し、治験責任医師により治験薬との関連はないと判定された。

200820 試験においては、治療期間中に肺炎が 14 例報告され、そのうち 9 例が日本人であった。日本人の肺炎を発現した被験者数は両群で同程度であり（FF/VI 100/25 μg 群 4 例、VI 25 μg 群 5 例）、日本人以外及び全被験者集団でも同様に両群で同程度であった（表 2.7.4.5-37）。

国内長期投与試験（HZC114156 試験）では FF/VI 100/25 μg 群の 10%、FF/VI 200/25 μg 群の 15%で肺炎が報告されたが、対照群がないため、これらのデータの解釈は困難である。少数例から得たデータであるため、アジア人とアジア人以外の COPD 患者における肺炎リスクの差異を評価することは困難である。

2.5.5.6.1.6. 尿中コルチゾール排泄量

ESA UC 解析対象集団において、全被験者集団と同様に、日本人／韓国人、日本人／韓国人以外では、FF/VI 群、FF 群又は、VI 群とプラセボ群との間に、24 時間尿中コルチゾール排泄量の統計的有意差又は臨床的に重要な差は認められなかった。日本人／韓国人と日本人／韓国人以外の間に、有意な民族差は認められなかった（表 2.7.4.5-24）。

2.5.5.6.1.7. 心電図

ESA 安全性併合解析対象集団において、日本人、日本人／韓国人においても、全被験者集団と同様に、FF/VI、VI 又は FF が心電図に臨床的に重要な影響を及ぼすという所見は得られなかった（表 2.7.4.5-25）。

2.5.5.6.1.8. ESA 安全性のまとめ

ESA 安全性併合解析対象集団において、日本人、日本人／韓国人のすべての群において、大部分の被験者が治療期間中に有害事象を発現しており、有害事象のプロファイルは類似していた。日本人、日本人／韓国人、日本人／韓国人以外、全被験者集団における 6 ヵ月間の FF/VI（全 3 用量）1 日 1 回投与では、尿中コルチゾール排泄量にプラセボ群との差異は認められなかった。したがって、COPD を有する日本人、日本人／韓国人、全被験者集団において、FF/VI 投与後の HPA-axis 機能の抑制は認められなかった（2.7.4.5.1.11.1.1.7.）。

200820 試験においても、日本人患者で評価した FF/VI の安全性の結果は、日本人以外及び全被験者集団で認められた結果とおおむね一致していた（2.7.4.5.1.11.1.2.7.）。

以上より、日本人集団の安全性の評価は、本データパッケージの試験の安全性評価によって可能であると判断した。

2.5.5.7. 臨床検査値の評価

血液学的及び生化学的検査において、臨床検査値の異常変動の検討結果により、FF/VI 又は各配合成分（FF 及び VI）の作用で正常範囲外へ臨床検査値の変動が生じる傾向はみられなかった（2.7.4.3.5.）。

全体として、COPD の臨床開発プログラムでは、臨床的に問題となる可能性のある FF/VI 又は VI に関連した肝機能検査の変化は観察されなかった（2.7.4.3.2.）。少数例で発現した肝機能異常の経過は概して一過性であるか、合併症又は併用薬のために複雑で判断が難しいものであった。

喘息の臨床開発プログラムと同様に、ステロイド薬及び／又は β_2 刺激薬による既知の薬理学的作用により、高血糖及び低カリウム血症が生じる可能性があるため、COPD プログラムでもグルコース及びカリウムへの作用を特にモニターした。COPD を対象とした FF/VI の試験では、これらの臨床検査値の評価によりグルコース又はカリウムへの作用は認められなかった（2.7.4.3.1.）。

日本人被験者における臨床検査値の評価は、国内長期投与試験（HZC114156 試験）で実施され、グルコース値の推移に関しては、全体的に被験者ごとの変動にバラツキがみられたが、治験期間を通して、グルコースの平均値に変動はみられなかった。また、カリウムも治験期間を通して、平均値に変動はみられなかった（2.7.4.3.1.3.）。治療期間を通して、その他の臨床検査項目についても明らかな変動がみられなかった（2.7.4.3.5.3.）。

なお、尿中及び血清コルチゾールデータは 2.5.5.8.2.に示す。

2.5.5.8. その他の安全性評価項目

2.5.5.8.1. 心血管系のモニタリング

LABA 投与は、頻脈、不整脈及び QT 延長等の心血管系の影響と関連している。

VI 及び FF/VI の心血管系の安全性プロファイルは、LABA の既知の薬理作用と広範囲にわたり一致した。バイタルサインのデータを 2.7.4.4.1.に、心電図のデータを 2.7.4.4.2.に、そしてホルター心電図のデータを 2.7.4.4.3.にまとめて示す。心血管系の注目すべき有害事象についての検討は 2.5.5.4.2.に示した。

COPD 患者は多くの心血管系合併性に罹患しているため、喘息患者より心血管系作用におけるリスクが高いと考えられる。実際に、併合対象の主要な 4 試験において被験者の 45～48%が血管障害を合併し（最もよく見られたのは高血圧）、また 10～16%が心臓障害を合併していた（最もよく見られたのは冠動脈疾患）（2.7.4.1.3.8.）。

1 年間の増悪試験（HZC102970 試験及び HZC102871 試験）ではプラセボ群は設定しなかったため、参加したすべての被験者は VI の投与を受けていた。したがって、これらの試験から心血管系作用に対する VI の影響について結論を下すのは困難である。プラセボ群を設定した 6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）では、24 時間ホルター心電図の測定を行った。これらの試験にいて臨床的に重要と考えられる異常は、VI を含まない群では FF 単剤群 6～14%、プラセボ群 10%、そして VI を含む群では FF/VI 配合剤の 3 群で 13～15%、VI 25 μg 群で 11%の頻度で発現し、その頻度は各群を通じて同様であった

（2.7.4.4.3.1.）。そのうち、発現頻度が最も高かったのは心室性不整脈（最もよく見られたのは非持続性心室性頻脈）であり、その発現頻度は VI を含む投与群とプラセボ群で同程度であった。

国内長期投与試験（HZC114156 試験）における治療期間の 12 誘導心電図所見は、両群ともスクリーニング時とほとんど変化はみられなかった。臨床的に重要な異常所見は 3 例で、いずれも軽度の事象で、FF/VI 100/25 μg 群では投与 52 週目に心房細動、FF/VI 200/25 μg 群では投与 12 週目に心室性期外収縮、投与 52 週目に左脚ブロックがみられた（2.7.4.4.2.3.）。

心拍数において臨床的に意義のある影響は観察されなかった。6 ヵ月間の肺機能試験における心電図の評価から得られた心拍数の反復測定分析からは、いずれの時点においても投与群間で統計学的有意差はほとんど認められなかった。統計学的有意差を認めた場合でも、その差は 1～2 bpm で、臨床的に重要とは考えられなかった（2.7.4.4.2.1.2.）。1 年間の増悪試験におけるすべての投与群のすべての時点で、心拍数の最小二乗平均値はベースライン値から減少し［VI 25 μg 群の投与 196 日目のベースラインからの変化量（0.2 bpm）を除く］、その差は-1.3～-0.1 bpm であった（2.7.4.4.2.2.2.）。

6 ヵ月間の肺機能試験において、QTc(F) 間隔のベースラインからの最大変化量の平均値は、プラセボ群（10.3 msec）とすべての実薬投与群（9.4～10.4 msec）で同程度であった（2.7.4.4.2.1.1.）。FF/VI 配合剤に関する QT/QTc 試験（喘息承認時に審査済み）にて FF/VI 配合剤の臨床最大用量の 4 倍量（800/100 μg）を 7 日間投与したときの QTc(F) は投与後 1 時間まで影響がみられなかった。同時刻でのプラセボとの差の最大平均値は投与後 30 分の 9.6 msec（90% CI：7.2, 12.0）であった。90% CI の上限値が 10 msec 超の時点はこの時点のみであり、その後の QTc(F) のプラセボとの差は速やかに減少した。

以上、これらのデータにより、VI 25 μg の安全性プロファイルがこのクラスエフェクトと一致していることが確認された。

更に、心血管系疾患の既往もしくはリスクを有する中等度の COPD 患者を対象とした臨床試験（HZC113782 試験）により、当該患者集団における FF/VI の安全性に関する追加データを得た。心血管系疾患の既往もしくはリスクを有する患者集団において、VI を含む投与群（FF/VI 100/25 μg 群又は VI 25 μg 群）で心血管系事象[2]の発現頻度、並びに曝露量で調整した発現頻度に上昇はみられなかった。本試験の結果では、心血管系疾患の既往もしくはリスク及び中等度の気流閉塞を有する COPD 患者において、FF/VI による治療は、死亡率もしくは心血管系イベントに影響を与えなかった。（2.7.4.2.1.4.2.6.1.)

2.5.5.8.2. HPA-axis

ステロイド薬の投与により HPA-axis 機能のパラメータが変化することが一般的に知られており、重要な指標として FF/VI の投与を受けた被験者において HPA-axis 機能を観察した。なお、喘息の添付文書では「重要な基本的注意」の項で、副腎皮質機能抑制等の全身性ステロイド作用を生じる可能性に関する注意を喚起している。

---

[2] 心血管系事象：MedDRA SMQs のうち高血圧、不整脈、心不全、虚血性心疾患、中枢神経系出血および脳血管性疾患の全事象を評価した。

海外の臨床開発プログラムでは、24 時間血清及び尿中コルチゾール排泄量の測定結果を検討した。24 時間血清コルチゾールのプロファイルは、24 時間尿中ホルモン排泄プロファイルと比べて代謝の影響による測定値の変動が小さく不適切な検体収集の可能性も少ないので、より信頼性の高い副腎ホルモン分泌の測定法として受け入れられている[Bernstein, 2007]。

全体として、COPD 患者のデータでは、24 時間血清コルチゾール及び尿中コルチゾールの排泄量に FF/VI 投与の影響は認められなかった（2.7.4.3.3.及び 2.7.4.3.4.）。最終モデルに基づくと、AUC_{50} の平均値は血清コルチゾール及び尿中コルチゾールモデルで同程度であり、それぞれ 1556 及び 1686 pg･hr/mL と推定された。これらの AUC_{50} は喘息患者に最大臨床用量 200/25 μg（495 pg･hr/mL）を投与した FF の $AUC_{0\text{-}24}$ と比べて約 3 倍高かった。血清コルチゾール及び尿中コルチゾールの PK/PD モデルによると FF の $AUC_{0\text{-}24}$ が 495 pg･hr/mL であってもコルチゾールは低下しないと考えられる。モデルに基づくと 24 時間血清コルチゾール又は 24 時間尿中コルチゾールの排泄量がそれぞれ 20 及び 17%低下する FF の $AUC_{0\text{-}24}$ は 1000 pg･h/mL と推定された（喘息承認時に審査済み）。

HZC110946 試験で各治療期間の投与 28 日目に 24 時間血清コルチゾールを測定した（2.7.4.3.4.）。その結果、24 時間血清コルチゾールの加重平均値はプラセボ群より FF/VI 群で低かったが（プラセボ群との差：FF/VI 50/25 μg 群で 4%、100/25 μg 群で 2%、200/25 μg 群で 11%）、統計学的な有意差はなかった。また、プラセボ群より FF/VI 群の血清コルチゾールの加重平均値が低かったことは、臨床的に重要ではないと考えられた。

6 ヵ月間肺機能試験（HZC112206 及び HZC112207 試験）において、実薬投与群の 24 時間尿中コルチゾール排泄量はプラセボとの間に統計学的な有意差が認められなかった（2.7.4.3.3.1.）。2 つの FP/SALM 比較対照薬試験の（HZC113109 及び HZC112352 試験）において、FF/VI 100/25 μg1 日 1 回投与と FP/SALM 250/50 μg 1 日 2 回投与間の尿中コルチゾール排泄量に統計学的な有意差は認められなかった（2.7.4.3.3.3.）。

国内長期投与試験（HZC114156 試験）では、FF/VI 100/25 μg 群、FF/VI 200/25 μg 群ともに投与 52 週目における 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に特記すべき変化はみられなかった。同様に、24 時間尿中クレアチニン排泄量も、特記すべき変化はみられなかった。関連する有害事象としては、尿中遊離コルチゾール減少が FF/VI 100/25 μg 群で 3%（2 例）、FF/VI 200/25 μg 群で 3%（4 例）、尿中遊離コルチゾール増加が FF/VI 100/25 μg 群で 2%（1 例）に報告された。また、尿中クレアチニン減少が FF/VI 100/25 μg 群で 2%（1 例）に報告された（2.7.4.3.3.2.）。

2.5.5.8.3. 眼への作用

ステロイド薬の使用により、白内障、眼圧上昇及び緑内障等の眼への作用が報告されてきた。眼への作用（注目すべき有害事象）の報告は喘息患者で 1%未満であった。白内障及び緑内障の高齢者での発現頻度は一般的に高いため[Calverley, 2007]、信頼性の高い眼への作用に対する評価は、この薬剤に関連する影響を評価するのに適していると考えられる喘息患者を対象とした長期安全性試験（HZA106839 試験）で行った。

FP 500 μg 1 日 2 回投与と比較した FF/VI の眼に対する安全性を、持続型喘息を対象とした 1 年間試験で評価した。試験期間が 1 年間であったため、本試験にプラセボ群を設定するこ

とは不適切であった。スクリーニング時、投与 28 週目及び投与 52 週目に眼科検査を集中的に実施した［視力（LogMAR を使用）、水晶体混濁分類 III（LOCS III）によるグレード、眼圧、水平陥凹乳頭径比（C/D 比）］。その結果、FF/VI 100/25 µg、FF/VI 200/25 µg 及び FP 500 µg1 日 2 回投与の間に、眼科測定に関する差は見られなかった（2.7.4.5.9.）。従って、FF/VI 100/25 µg および FF/VI 200/25 µg には、明らかな眼への作用はないことが示された。FF/VI でみられた結果は、FP 500 µg 1 日 2 回投与で観察された結果と同様であった。

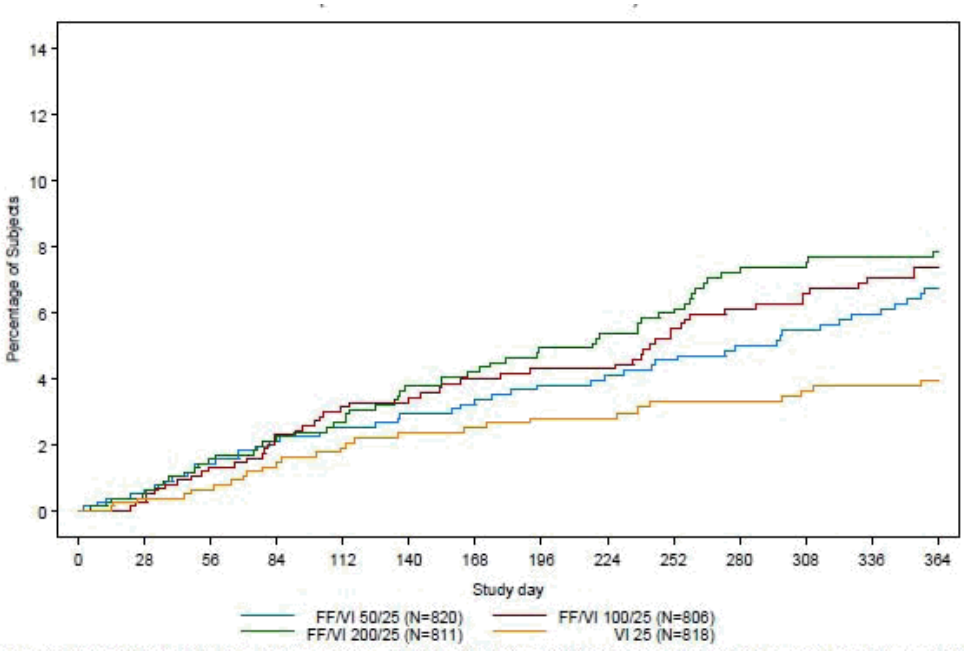
COPD 患者を対象とした海外臨床試験では、すべての投与群を通じて眼への作用の発現頻度は低く同程度であった（2.7.4.2.1.4.2.）。白内障及び緑内障の報告は、いずれの投与群においても被験者の 1%未満であった。FF/VI 100/25 µg にて、眼圧上昇の報告が 1 例あった。

2.5.5.8.4. 長期投与時の安全性

治療継続時間が経過するにつれて有害事象プロファイルに差が現れるか判断し、治験薬への曝露量の増加と関連して発現する新規有害事象を特定するために、1 年間の増悪試験（HZC102970 試験及び HZC102871 試験）において、発現が 6 ヵ月以内の有害事象プロファイルとそれ以降に発現した有害事象プロファイルを比較した。1 年間までの治療期間中、有害事象プロファイルの変化のエビデンスは認められなかった。また、6 ヵ月以降の有害事象の種類と発現頻度は、6 ヵ月以内の報告と概して同様であった（表 2.7.4.2-34）。また、国内長期試験（HZC114156 試験）において、発現が 6 ヵ月以内の有害事象プロファイルとそれ以降に発現した有害事象プロファイルを比較した結果、海外長期 2 試験と同様に 6 ヵ月以降の有害事象の種類と発現頻度は、6 ヵ月以内の報告と概して同様であった（表 2.7.4.2-35、表 2.7.4.2-36）。

HZC102970 試験及び HZC102871 試験において、すべての群を通して、最初の肺炎発現までの時間に予想外の傾向は認められなかった（図 2.5.5-5 及び 2.7.4.2.1.4.3.2.）。ただし、肺炎の事象数が少ないためデータの解釈は限定される。

日本人 COPD 患者を対象とした国内長期投与試験（HZC114156 試験）において、肺炎の発現頻度は 6 ヵ月以内と 6 ヵ月以降で同様であった（表 2.7.4.2-37、表 2.7.4.2-38）。



Source: ISS-COPD Figure 2.33

図 2.5.5-5　治療期間中の最初の肺炎発現までの時間の Kaplan-Meier 曲線（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）

1 年間試験（HZC102970 及び HZC102871 試験）における血液学及び血液生化学パラメータ、バイタルサイン又は心電図について、試験期間がより短い試験における各評価結果と比較した結果、臨床的に重要な差は認められなかった。

心血管系疾患の既往もしくはリスクを有する中等度の COPD 患者を対象とした HZC113782 試験は、FF/VI に関して初めて実施されたプラセボを対照とした長期試験である。

長期安全性を評価するために、1 年間の増悪試験（HZC102970 及び HZC102871 試験）とは異なり、有害事象を 6 ヵ月時点で区切って評価しなかったが、HZC113782 試験における治験薬の総曝露期間が 27496 患者・年に及ぶことから、本試験における安全性プロファイルに関するデータを示す。

肺炎に関しては、過去に実施したより高度の気流閉塞を有する COPD 患者を対象とした 1 年間投与試験では、FF/VI 100/25 μg 群の肺炎の発現頻度が VI 25 μg 群に比べて約 2 倍高かった[Dransfield, 2013]。一方、HZC113782 試験では、FF/VI 100/25 μg 群とプラセボ群との比較において肺炎の発現頻度に対して意義のある差はみられなかったが、曝露量で調整した VI 25 μg 群（2.8 例/100 人・年）の肺炎の発現例数は他の実薬投与群及びプラセボ群（3.8～4.2 例/100 人・年）よりも低かった。VI 単剤群の曝露量で調整した肺炎の発現頻度が低かった理由は不明であるが、肺炎の危険因子の一つに高度の気流閉塞が知られており[Crim, 2009]、本試験の組入れ対象が中等度の気流閉塞を有する被験者であったことに鑑みると、気流閉塞の程度が一因であった可能性が推察された。

また骨障害に関しても、より高度の気流閉塞を有するCOPD患者を対象とした1年間投与試験では、VI 25 μg群（1.1%）に比べFF/VI 100/25 μg群（3.3%）で骨折を含む骨障害の発現頻度の上昇が認められた[Dransfield, 2013]が、HZC113782試験ではこの所見は認められず、注目すべき有害事象である骨ミネラル農度の減少及び関連した骨折の曝露量で調整した発現頻度は、FFを含む投与群（FF 100 μg群1.5例/100人・年、FF/VI 100/25 μg群1.6例/100人・年）と他の投与群（プラセボ群1.3例/100人・年、VI 25 μg群1.6例/100人・年）で同程度であった。（2.7.4.2.1.1.4.3.)

2.5.5.9. 潜在的リスクの予防、軽減、管理方法

本申請のデータパッケージで特定されたFF/VI治療のリスクは肺炎である。また、ICSと関連する可能性がある潜在的リスクには骨塩量減少、小児喘息患者における成長遅延がある。LABAと関連する可能性がある潜在的リスクには、重篤な心血管系事象及び喘息に関連した挿管と死亡がある。

GSKでは、主要なリスクである肺炎に重点を置き、肺炎のリスク、特に入院を要する肺炎について特徴を明らかにするため、いくつかの試験を実施中又は計画中であり、これらの試験から肺炎にかかわる追加の安全性情報を得る予定である。

また、RMP 案で、肺炎は重要な特定されたリスクであり、実施中の試験及び調査により、評価を継続していく。なお、実施中のCOPD患者を対象とした有効性評価試験の結果は、他の COPD 治療と比較した重篤な肺炎のリスク及び発現頻度の評価に役立つと考えている。

骨障害はRMP案において重要な潜在的リスクであり、実施中の試験において有害事象として報告された骨折をもとに、評価を継続していく予定である。また、潜在的なリスクである骨密度の低下は、製造販売後の調査において、承認用量での骨密度の低下と骨折への影響について評価を継続していく予定である。

潜在的なリスクである重篤な心血管系疾患への影響は、心血管系疾患の既往もしくはリスクを有する中等度のCOPD患者を対象とした臨床試験（HZC113782）で検討された。その結果、FF/VIにおいてプラセボ群と比較し重篤な心血管系事象のリスクの増加は認められなかった。

2.5.5.10. 離脱症状及び反跳現象

治療の中止に際して他の適切な薬剤が使用されない場合、治験薬投与中止により予想される作用は、原疾患の兆候及び症状が増すことである（「反跳効果」）。FF/VIの臨床試験には、治験薬投与中止後の有害事象と中止の影響を評価するため、後観察期間を設定した。2.7.4.5.7.に示すとおり、後観察期間の有害事象の頻度が上昇しなかったことから、FF/VIの中止に続く反跳効果の兆候は認められなかった。しかしながら、この時点で被験者はCOPD治療薬を代替処方されているため、後観察期間の有害事象データに関する判断は困難である。

2.5.5.11. 薬物乱用及び過量投与

FF又はVIにて乱用が予想される事も乱用されたという事実もなく、また既存のLABA又はICSでも乱用の懸念は認められていない。

海外臨床試験及び国内長期試験のいずれにおいても、偶発的な FF/VI の過量投与の報告はなかった（2.7.4.5.5.）。現在までに行われた FF/VI の単回及び反復投与試験では、単回投与で 800/100 μg まで、反復投与で 400/25 μg まで実施されており、それらの用量の忍容性は概して良好であった。FF の単回及び反復投与試験では、単回投与で 4000 μg まで、反復では最高 2000 μg で 14 日間の投与が行われた。VI の単回及び反復投与試験では、エリプタを用いて最高 100 μg の用量にて、最大 14 日間の投与が行われた（喘息承認時に審査済み）。

FF/VI を過量投与すると、他の β_2 刺激薬の過量投与で報告されているものと類似した影響や、吸入ステロイド薬のクラスエフェクトの同様の影響等の、各配合成分の作用に起因する兆候や症状が発現すると考えられる。

FF/VI の過量投与の治療に推奨される医薬品又は非薬物的治療はなく、過量投与に対する治療の管理は補助的であり、あくまでも医師の臨床的判断に基づき治療を行う。心選択性の β 遮断薬は、唯一、補助的治療に反応しない臨床的に深刻な VI の過量投与に考慮されるべき薬剤である。なお、気管支痙攣の既往がある患者に対しては、心選択性の β 遮断薬は慎重に使用すべきである。

2.5.5.12. 世界における市販後使用経験

本剤は、米国で 2013 年 5 月 10 日に COPD の適応で初めて承認された。喘息の適応は、米国で 2015 年 4 月 30 日に承認された。本剤は欧州連合加盟国で 2013 年 11 月 13 日に喘息及び COPD の適応で承認された。本剤は現在、米国、全ての欧州連合加盟国及びその他 40 ヵ国以上の国で承認を受けている（2015 年 11 月 9 日時点）。

本剤の投与量として、COPD に対して 100/25 μg、喘息に対して 100/25 μg 及び 200/25 μg が承認を受けている。

GlaxoSmithKline 社が治験依頼者となった臨床試験における累積使用者数は [redacted] 人と推定される（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日をデータロック日とする PBRER 参照）。

[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点の市販後での累積使用者数は [redacted] 人・年と推定される（2013 年第 4 四半期の販売開始以降の累積）。

過去 2 年間の市販後期間において、ICS/LABA に起因する以下の有害事象が自発報告より同定され、[redacted]。

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

臨床試験データ及び市販後 2 年間における症例報告を確認した結果、臨床開発プログラム期間中に特定された安全上の所見と比較して、承認された適応における製品のベネフィット／リスクのプロファイルを変更する重要な安全上の所見は見出されなかった。

2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1. 治療の妥当性

薬物療法による COPD の治療目標は、症状をコントロールし、COPD の増悪の予防や QOL を改善させることなどである。そのため、治療薬の服薬遵守を向上させ、より良好な状態で COPD の症状をコントロールすることが重要である。また、治療薬の服薬遵守の悪さが COPD の増悪の要因の一つであると考えられ、COPD の増悪は救急外来及び入院による治療が必要になる場合が多い。服薬遵守を高いレベルで維持し、COPD の増悪を予防することは、医療経済的にも重要である。

慢性疾患を中心に、内服薬などでは既に 1 日 1 回投与の薬剤が多く使用されており、服薬遵守向上の意味でも今後ますます使用が進んでいくものと思われる。COPD は比較的高齢者に多い疾患であり、高血圧、糖尿病、脂質異常症などの慢性疾患を併発している場合が非常に多い。そのため、COPD の治療についても、薬剤数及び服薬回数が少ない治療薬を選択することで患者の負担が減ることはより望ましい形であると考えられる。また、複数の治療薬が処方されている場合、他剤と服薬のタイミングを揃え服薬忘れを防ぐために、1 日 1 回投与の内服薬に対して 1 日 1 回投与の吸入薬を選択することで、良好な服薬遵守の維持が期待できると思われる。

COPD において、吸入ステロイド薬（ICS）及び長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）の配合剤による治療は、薬理学的に両剤の相乗作用が得られやすいと考えられている。更に、配合剤にすることによる薬剤数及び吸入回数の減少は服薬遵守の向上につながる。そのため、各配合成分による治療よりも ICS/LABA による治療の方がより効果的であるとされている。現在、ICS/LABA の使用は、COPD においては増悪の既往歴又は重度の気流制限を有する COPD 患者に対する治療として、国際的な治療ガイドライン及び本邦のガイドラインにおいて推奨されている[GOLD, 2015; JRS COPD, 2013]。

現在市販されている COPD を適応症として持つ ICS/LABA は、いずれも 1 日 2 回の投与を必要とする。1 日 1 回投与にすることで服薬回数が少なくなり、患者の負担を軽減することができる。市販品のデータから、投与回数の減少で服薬遵守が改善することが示唆されており、それゆえ、1 日 1 回投与は服薬遵守を改善し、疾患のコントロールの改善や医療費の削減につながる可能性がある[Price, 2010; Toy, 2011; Guest, 2005]。また、それぞれの患者にあった投薬スケジュールを立てることが服薬遵守の改善にもつながるという観点からも、本邦において 1 日 1 回投与の ICS/LABA を開発する意義があると考える。

FF/VI は 1 日 1 回投与の ICS/LABA として COPD 患者を対象とした臨床試験において、臨床的に意義のある有効性が検証され、良好な安全性及び忍容性プロファイルが示された。本申請では、日本人が参加した国際共同治験を含む海外申請データパッケージに、新たに実施した 12 週間の肺機能による有効性を検証した国際共同治験である 200820 試験及び日本人の長期投与試験を加え、本邦の申請データパッケージとした。以下に、FF/VI による全被験者集団でのベネフィットとリスクを考察するとともに、民族差の影響を検討することにより、日本人被験者におけるベネフィットとリスクについて考察した。

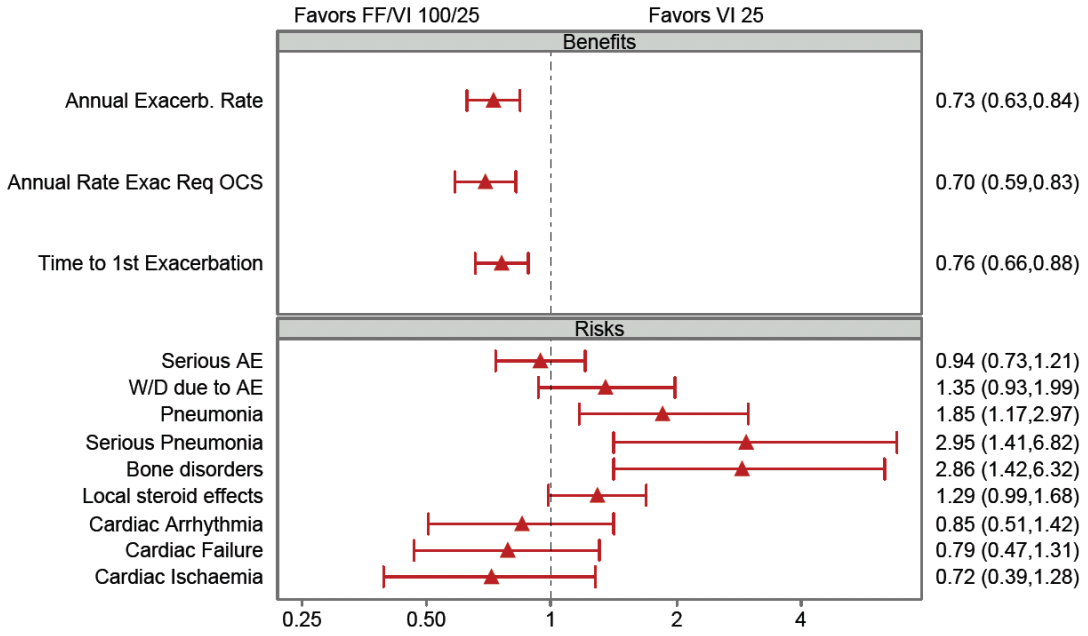
2.5.6.2. ベネフィットとリスク

COPD の管理目標は、気流閉塞及び症状の軽減と増悪の減少である。特に重度の増悪は COPD による死亡の原因となる。

増悪歴のある COPD 患者において、FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回投与は、VI 25 µg 1 日 1 回投与と比較して、中等度及び重度の COPD の増悪の年間発現率を低下させた。また、中等度又は重度の増悪の最初の発現までの時間に関するリスクを低下させ、全身及び経口ステロイド薬による治療を必要とする増悪の年間発現率も低下させた。

また、FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回投与は、フルチカゾンプロピオン酸エステル／サルメテロール（FP/SALM） 250/50 µg 1 日 2 回投与（本邦及び米国での COPD に対する承認用量）と比較して、肺機能において同等又はより優れた改善を示し、FP/SALM 500/50 µg 1 日 2 回投与（EU での COPD に対する承認用量）とは同等であった。これらの結果から、FF/VI 1 日 1 回投与は、COPD 患者に対して、ICS/LABA としての現時点の標準治療である FP/SALM 1 日 2 回投与と少なくとも同等の有効性を有することが示された。

本臨床開発プログラムで計画した臨床試験において、FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回投与の安全性が確認された。投与期間が 1 年間の HZC102970 試験及び HZC102871 試験の結果の併合解析より、COPD における重要な安全性上の懸念は、肺炎及び骨障害であると考えられた（図 2.5.6-1）。

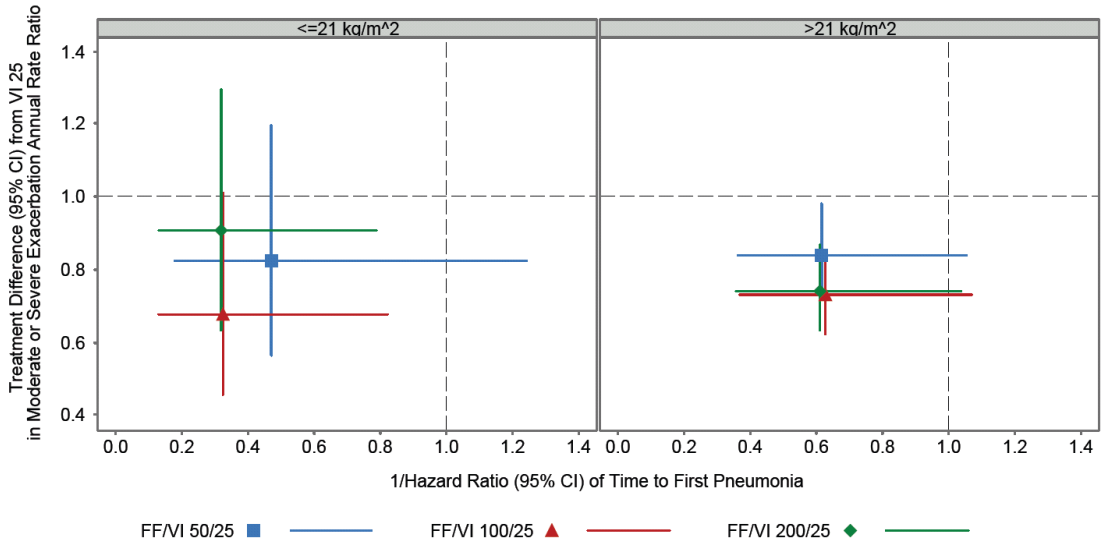


Source: ISS-COPD Figure 2.46

図 2.5.6-1 VI 25 µg と比較した FF/VI 100/25 µg のベネフィットとリスク（HZC102970 試験及び HZC102871 試験）

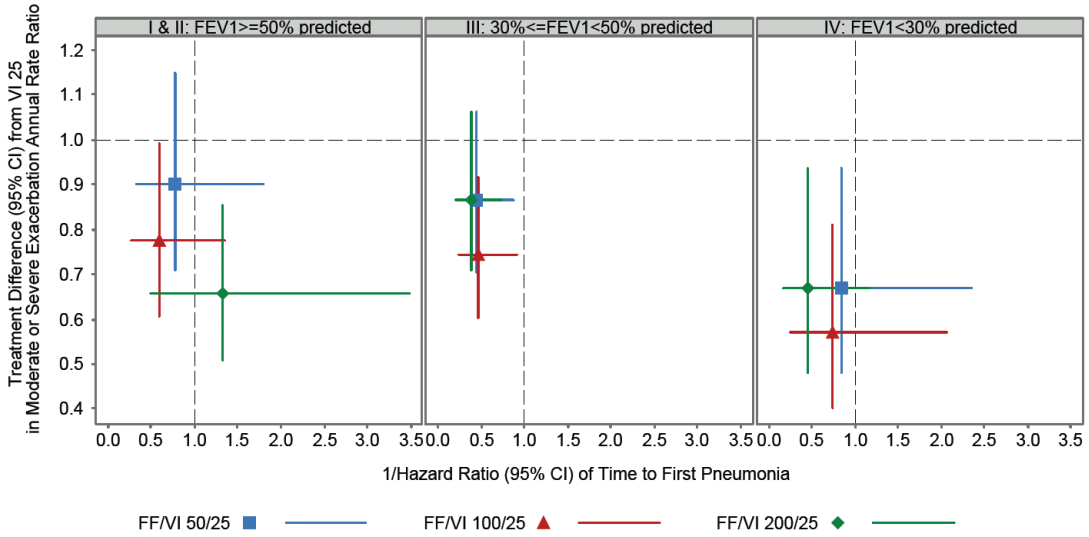
増悪歴を有する被験者における併合解析（HZC102970 試験及び HZC102871 試験の併合解析）より、FF/VI 群では VI 25 µg 群と比較して肺炎のリスクの上昇が認められている。臨床

試験で認められた肺炎の一部は、入院を必要とし重篤な有害事象と判定され、死亡例も少数に認められた。これらの肺炎及び重篤な肺炎の発現頻度は、これまで FP/SALM の投与により報告されてきたものと同程度であった。肺炎のリスクを検討する際、リスクとなりうる入院及び死亡の原因となる中等度及び重度の COPD の増悪の発現率を低下させるという FF/VI によるベネフィットとのバランスを考慮する必要がある。COPD 患者で、治療中に発現する肺炎について VI と比較して FF/VI で最も強く関係するリスク因子は、低 BMI（25 kg/m^2 未満、又は COPD での死亡の複合スコアで用いた閾値である 21 kg/m^2 未満）及び低い肺機能（FEV_1 が予測値の 50%未満）であったが、これらのリスク因子を有する患者においても、FF/VI 100/25 µg 群では VI 25 µg 群と比較して中等度及び重度の COPD の増悪の発現率の低下が認められた。低 BMI と低 FEV_1 のそれぞれのリスク因子について、VI 25 µg 群に対する 3 用量の FF/VI 群を比較した際の肺炎が最初に発現するまでの期間のハザード比の逆数に対する、中等度／重度の増悪の発現率のリスク低下（95% CI）をプロットした結果を、図 2.5.6-2 及び図 2.5.6-3 に示す。



Source: ISS-COPD Figure 2.38

図 2.5.6-2　VI 25 µg 群に対する 3 用量の FF/VI 群を比較した際の肺炎が最初に発現するまでの期間のハザード比の逆数に対する中等度／重度の増悪の年間発現率の治療群間の差（95% CI）（BMI 別）（HZC102970 試験及び HZC102871 試験）



Source: ISS-COPD Figure 2.37

図 2.5.6-3　VI 25 μg 群に対する 3 用量の FF/VI 群を比較した際の肺炎が最初に発現するまでの期間のハザード比の逆数に対する中等度／重度の増悪の年間発現率の治療群間の差（95% CI）（GOLD 分類別）（HZC102970 試験及び HZC102871 試験）

肺炎による死亡は、申請用量に相当する FF/VI 100/25 μg 群では 1 例であった。FF/VI 200/25 μg 群で 7 例、VI 25 μg 群で 1 例であり、いずれの投与群の発現頻度も 1%未満であった。しかしながら、FF/VI の投与により COPD の増悪の発現率は有意な低下が認められており（2.5.4.3.3.2.）、COPD の増悪による死亡リスクを考慮すると、肺炎のリスクより FF/VI の治療によるベネフィットの方が大きいと考えられた。

また、増悪歴を有する被験者を対象とした 12 週間の肺機能試験（200820 試験）では、肺炎のリスクに関して新たな懸念点は認められなかった。

HZC113782 試験（SUMMIT 試験）は、中等度の気流制限を有する被験者を対象とし、FF/VI 100/25 μg 群とプラセボ群、FF 100 μg 群及び VI 25 μg 群を比較した。FF/VI 100/25 μg 群では、肺炎又は暴露量で調整した肺炎について、プラセボ群と比べて発現頻度の上昇は見られなかった。過去に実施した FF/VI の COPD 増悪試験では、より重度の COPD で FF/VI の肺炎のリスクが認められている患者集団が対象であったが、SUMMIT 試験では中等度の COPD 患者を対象としており、肺炎のリスクがより低いことが知られている患者集団が対象であった。

肺炎は医薬品リスク管理計画書（RMP）（案）において、重要な特定されたリスクとされている。このため、追加の医薬品安全性監視活動として、肺炎に関する特定使用成績調査（長期）を計画している（1.11）。

また、海外において実施中の COPD 患者を対象とした有効性評価試験のデータにより、他の COPD 治療と比べた重篤な肺炎のリスクと発現頻度の評価が可能となると考えられる [Barkley, 2015]。

また、骨障害では、特に骨折が VI 25 μg 群よりも FF/VI 群で多く報告された。しかし、ステロイド薬の使用に関連する骨折（例えば、脊椎圧迫／胸腰椎骨折、股関節部及び寛骨臼骨折）の発現頻度は、すべての投与群で 1%未満であり、これらの発現頻度は低いことから、ベネフィットとリスクのバランスは良好であると考えられた。第Ⅲ相の複数の臨床試験は、FF/VI の骨密度への影響を検討するデザインではなかった。COPD 患者での骨密度の減少には種々の自然経過での要因（高齢、不動性、減食など）も考えられるが、吸入ステロイドの全身への吸収又は増悪の治療に伴う全身性ステロイドの投与についても、潜在的な要因である。このような背景のため、ICS である FF の潜在的な骨に対する薬理学的影響が懸念されており、このリスクを評価するための骨密度試験が海外にて進行中である。なお、現行の添付文書では使用上の注意の「重要な基本的注意」において、骨密度の低下について記載し注意喚起を行っている。吸入副腎皮質ステロイド剤は全身への吸収は経口剤に比べて低いものの骨に影響を与える可能性があるため、RMP（案）では副腎皮質ステロイド剤の全身作用としての骨障害の調査を含めた、特定使用成績調査（長期）を実施することが予定されている（1.11）。

FF/VI の心血管系の安全性プロファイルは、LABA の既知の薬理作用と広範囲にわたり一致した（2.5.5.8.）。COPD 患者では心血管系疾患のリスクが高いにもかかわらず、VI を含まない投与群と比較して、FF/VI 群では心血管系の事象の発現頻度の上昇は認められなかった。VI を含まない投与群と VI を含む投与群の比較についても、特に、心血管系の有害事象による可能性がある死亡に至った事象の増加は認められなかった。更に、心血管系の疾患の既往又はリスク因子の有無により、有効性及び安全性プロファイルに違いは認められなかった（2.7.3.3.3.8.1., 2.7.4.5.1.8）。

大規模試験である SUMMIT 試験は心血管系疾患の既往又は重大なリスクを有する中等度の COPD 患者を対象に FF/VI の効果を評価する目的でデザインされた。安全性の評価としては、VI が含まれている治療群での心血管系のイベント又は有害事象により、潜在的リスクを明らかにする目的があった。SUMMIT 試験の結果より、心血管系リスクと考えられる有害事象、重篤な有害事象又は好ましくない心血管系イベントに関して、FF/VI 又は VI ではプラセボと比べて心血管系リスクの上昇は認められなかった。

したがって、COPD 患者において、基礎疾患としての心血管系疾患の有無によるリスクの増加はなく、ベネフィットとリスクのバランスは良好であると考えられた。

HPA-axis 機能への影響について、各用量の FF/VI 群において、24 時間血清中コルチゾール及び尿中コルチゾールの排泄量に影響はみられなかった（2.5.5.9.）。そのため、FF/VI 100/25 μg 及び FF/VI 200/25 μg が HPA-axis 機能に問題となるような影響を及ぼすリスクは低いと考えられた。

中等度又は重度の肝障害患者に FF/VI を投与したとき、健康被験者に比べて FF の全身曝露量が増加する。また、強力な CYP3A4 阻害薬と FF/VI を併用した患者でも、非併用時と比べて FF 及び VI の全身曝露量が増加する可能性がある。しかしながら、これらの患者においても有効性が期待でき、FF/VI の投与によるベネフィットはそのリスクを上回ると考えら

れる。なお、これらの患者では副腎皮質ステロイド及びLABAによる全身性の作用が発現する可能性が高くなるおそれがあり、留意が必要である。

これまでに示した通り、COPDの治療に対するベネフィットとリスクの考察から、ICS/LABAによる治療を必要とするCOPD患者において、FF/VIの使用を推奨することは妥当と考えられる。なお、FF/VI 100/25 µg 1日1回投与は、同量のFF又はVIの単剤投与に比べて大きなベネフィットを有し、そのリスクに大きな違いはなかった。また、FF/VI 100/25 µg 1日1回投与は、FP/SALM 250/50 µg又は500/50 µg 1日2回投与と少なくとも同程度の肺機能における有効性を有することが示されたことから、FF/VI 100/25 µgによる治療は、FP/SALMと同様に、COPDの長期管理の目標達成に寄与できると考えられる。

2.5.6.3. 日本人のCOPD患者に対するベネフィットとリスク

HZC112206試験及びHZC112207試験のESA有効性併合解析において、日本人及び日本人／韓国人の結果とそれ以外の集団及び全被験者集団の結果は同様であり、一貫性が認められた（2.5.4.3.3.6.1.）。ESA安全性併合解析において、日本人、日本人／韓国人のすべての投与群において、大部分の被験者が治療期間中に有害事象を発現していたものの、有害事象のプロファイルは全被験者集団と類似していた（2.5.5.6.1.4.）。また、200820試験における有効性のESA解析でも、日本人における有効性の結果の方向性は、日本人以外及び全被験者集団と一貫していた。（2.5.4.3.3.6.2）。また安全性においても、有害事象のプロファイルは日本人と日本人以外において類似していた（2.5.5.6.1.4.）。更に、国内長期投与試験（HZC114156試験）における主な有害事象は、いずれも海外で実施された1年間の増悪試験（HZC102970試験及びHZC102871試験）でみられた有害事象と同様であり、新たな安全性上の懸念はみられなかった（2.5.5.2.）。なお、国内長期投与試験（HZC114156試験）において肺炎がFF/VI 100/25 µg群で10%、FF/VI 200/25 µg群で15%にみられたが、他のICS/LABAの日本人COPD患者を対象とした1年間の長期投与試験［FP/SALM 500/50 µg（COPD適応では未承認）及びブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物の長期投与試験］における発現頻度と同程度であった（2.5.5.4.4.）。

以上のことから、日本人被験者と全被験者集団の間に臨床的に意義のあるFF/VIの民族差は認められず、FF/VIの臨床開発プログラム全体の有効性及び安全性の結果は、日本人集団にもあてはまるものであると考えられ、FF/VIのベネフィットとリスクの評価についても同様に、FF/VIの臨床開発プログラム全体から評価したものを日本人集団に適用することが妥当であると判断した。

したがって、本邦においても申請用量を海外と同じ用量（FF/VI 100/25 µg）にすることが妥当であると考える。

また、FF/VIの長期投与時の忍容性も確認され、FF/VIの安全性プロファイルは、既存のICS/LABAであるFP/SALMで認められているものと大きな違いはなかった。ICSの薬理学的作用として知られているコルチゾールに対する作用について、FFを吸入投与した際の曝露量は、白人と比較して日本人で高かったが、FF/VI 100/25 µgを投与した際の24時間尿中コルチゾール排泄量にほとんど影響はみられず、FF/VI 100/25 µgがコルチゾールに対して臨床的に問題となるような影響を及ぼすリスクは低いと考えられた。そのため、本剤の使用に

際しては、既存の ICS/LABA と同様な安全性面での注意を払う必要はあるものの、新たに特別な注意を払う必要はないと考える。また、本剤の有効性及び安全性のプロファイルは、日本人集団と全被験者集団でおおむね一致していたことから、国内外の添付文書においては同様の注意喚起を行うことが適当であると考える。なお、肺炎については、本剤において特に注意が必要と考えられため現行の喘息の効能・効果の添付文書に以下の追記を行う予定である。

- 使用上の注意の「副作用」の「重大な副作用」の項において、肺炎の項を追加し、肺炎の発現頻度及び注意喚起を記載

2.5.6.4. ベネフィットとリスクのまとめ

COPD の FF/VI 臨床開発プログラムにおける臨床試験成績より、COPD 患者において、FF/VI 100/25 μg の 1 日 1 回投与による肺機能の改善が示され、中等度及び重度の増悪の減少などの臨床症状に関するベネフィットも確認された。FF/VI の安全性プロファイルは、ICS/LABA のクラスエフェクトとおおむね一致しており、長期投与時の忍容性も確認された。

FF/VI は、COPD の症状をコントロールし、長期管理における治療目標を達成することができる有効な薬剤と考えられ、本邦で初めて ICS/LABA として 1 日 1 回投与という簡便な投与方法を提供できる。服薬回数が少なくなることで患者の負担も減り、利便性が高くなること、また、同じタイミングで服薬可能な 1 日 1 回投与の内服薬との併用では服薬忘れの防止にもつながることが期待できるため、FF/VI はより簡便に服薬遵守を向上させることができると推測され、患者にとって十分なベネフィットを有すると考える。また、服薬遵守の向上は、COPD の症状のコントロールを更に強化し、増悪の予防にもつながるため、FF/VI の医療経済的なベネフィットは高いことが期待される。

以上のことから、COPD 患者に対する FF/VI 100/25 μg 1 日 1 回投与のベネフィットはそのリスクを大きく上回るものであり、FF/VI の本邦への導入意義は高いものと考える。

2.5.7. 参考文献

2.5.で引用した文献を以下に示す。

Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echaguen A, et al. Mortality after hospitalization for COPD. Chest 2002; 121:1441-48.

Anzueto A, Ferguson GT, Feldman G, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50) on COPD exacerbations and impact on patient outcomes. COPD 2009; 6(5):320-9.

Bakerly ND, Woodcock A, New JP, et al. The Salford Lung Study protocol: a pragmatic, randomised phase III real-world effectiveness trial in chronic obstructive pulmonary disease. Respir Res. 2015 Sep;16(101):1-5.

Barnes NC, Qiu YS, Pavord ID, et al. Antiinflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173(7):736-43.

Bernstein DI, Allen DB. Evaluation of tests of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function used to measure effects of inhaled corticosteroids. Ann Allergy Asthma Immunol 2007; 98(2): 118-27.

Bloemen PG, van den Tweel MC, Henricks PA, et al. Increased cAMP levels in stimulated neutrophils inhibit their adhesion to human bronchial epithelial cells. Am J Physiol 1997; 272 (4 pt1): L580-7.

Bolton PB, Lefevre P, McDonald DM. Salmeterol reduces early and late-phase plasma leakage and leukocyte adhesion in rat airways. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155(4):1428-35.

Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Eng J Med 2007;356(8):775-89.

Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004; 23(6):932-46.

Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178(4):332-8.

Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2006;27(1):188-207.

Christensson C, Thoren A, Lindberg B. Safety of inhaled budesonide: clinical manifestations of systemic corticosteroid-related adverse effects. Drug Safety 2008; 31(11):965-88.

Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154:959-67.

CPMP/EWP/240/95 Rev.1. Guideline on fixed combination medicinal products. London. 2008 Feb 21.

CPMP/EWP/2922/01. Note for guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of asthma. London. 2002 Nov 21.

CPMP/EWP/562/98. Points to consider on clinical investigation of medicinal products in the chronic treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). London. 1999 May 19.

Crim C, Calverley PM, Anderson JA, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. Eur Respir J 2009; 34(3):641-7.

Delea TE, Hagiwara M, Stempel DA, et al. Adding salmeterol to fluticasone propionate of increasing the dose of fluticasone propionate in patients with asthma. Allergy Asthma Proc 2010; 31(3):211-8.

Donohue JF. Minimal clinically important differences in COPD lung function. Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2005; 2(1):111-24.

Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. Lancet Respir Med. 2013;1:210-23.

FDA COPD Guidance. Guidance for Industry Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Developing Drugs for Treatment. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) . 2007 Nov.

Ferguson GT, Anzueto A, Fei R, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50 μg) or salmeterol (50 μg) on COPD exacerbations. Resp Med. 2008;102:1099-108.

Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, et al. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. Respirology. 2004;9(4):458-65.

Fukuchi Y, Samoro R, Fassakhov R, et al. Budesonide/formoterol via Turbuhaler® versus formoterol via Turbuhaler® in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: phase III multinational study results. Respirology. 2013 Jul;18(5):866-73.

Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). 2011;Available from www.ginasthma.org.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD). 2011; Available from www.goldcopd.org.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD). 2013;Available from www.goldcopd.org.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD). 2015;Available from www.goldcopd.org.

Guest JF, Davie AM, Ruiz FJ, et al. Switching asthma patients to a once-daily inhaled steroid improves compliance and reduces healthcare costs. Primary Care Respiratory J 2005; 14(2):88-98.

Hagiwara M, Delea TE, Stanford RH, et al. Stepping down to fluticasone propionate or a lower dose of fluticasone propionate/salmeterol combination in asthma patients recently initiating combination therapy. Allergy Asthma Proc 2010; 31(3):203-10.

Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general US population. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159:179-87.

Horne R. Is once enough? Understanding the preferences of COPD and asthma patients for once- versus twice-daily treatment. Prim Care Respir J. 2013;22(2):140-2.

Kardos P, Wencker M, Glaab T, et al. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. Am J Resp Crit Care Med. 2007;175(2):144-9.

Lehouck A, Boonen S, Decramer, M et al. COPD, bone metabolism, and osteoporosis. Chest. 2011;139:648-57.

Llewellyn-Jones CG, Hill SL, Stockley RA. Effect of fluticasone propionate on neutrophil chemotaxis, superoxide generation, and extracellular proteolytic activity in vitro. Thorax 1994; 49(3): 207-12.

Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. Eur Respir J. 2006;27(2):397-412.

Ottonello L, Morone P, Dapino P, et al. Inhibitory effect of salmeterol on teh respiratory burst of adherent human neutrophils. Clin Exp Immunol 1996; 106(1):97-102.

Price D, Robertson A, Bullen K, et al. Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of momentasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study. BMC Pulmonary Med 2010;10(1):1-9.

Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. Eur Respir J. 2012;40:1324-43.

Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176(6): 532-55.

Schunemann HJ, Puhan M, Goldstein R, et al. Measurement properties and interpretability of the chronic resiratory disease questionnaire (CRQ). COPD 2005; 2(1):81-9.

Sharafkhaneh A, Southard JG, Goldman M, et al. Effect of budesonide/formoterol pMDI on COPD exacerbations: a double-blind, randomized study. Respir Med 2012;106(2):257-68.

Simoni-Wastila L, Wei YJ, Qian J, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease maintenance medication adherence with all-cause hospitalization and spending in a Medicare population. Am J Geriatr Pharmacother. 2012;10(3):201-10.

Svedsater H, Dale P, Garrill K, et al. Qualitative assessment of attributes and ease of use of the ELLIPTA™ dry powder inhaler for delivery of maintenance therapy for asthma and COPD. BMC Pulm Med. 2013;13(72):1-14.

Toy EL, Beaulieu NU, McHale JM, et al. Treatment of COPD: relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. Respir Med 2011; 105(3):435-41.

Vestbo J, Anderson JA, Calverley PMA, et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. Thorax. 2009;64:939-43.

Weldon D. The effects of corticosteroids on bone growth and bone density. Ann. Allergy Asthma Immunol 2009; 103(1):3-11.

Wells KE, Peterson EL, Ahmedani BK, et al. Real-world effects of once vs greater daily inhaled corticosteroid dosing on medication adherence. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013 Sep;111(3):216-20.

WHO. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Burden of COPD. WHO. 2015;. Available from www.who.int/.

Yildiz F, Kaur AC, Ilgazli A, et al. Inhaled corticosteroids may reduce neutrophilic inflammation in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Respiration 2000; 67(1):71-76.

厚生労働省（MHLW）. 人口動態調査 平成 26 年 厚生労働省. Available at URL (平成 27 年 9 月 3 日): http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei14/index.html. 2015:.

シムビコートタービュヘイラー30 吸入、同 60 吸入審査報告書. (ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物). 平成 24 年 7 月 10 日. 2012;Available on request.

喘息予防・管理ガイドライン(JGL Asthma) 2009 作成委員. In: 喘息予防・管理ガイドライン 2009. 1 ed. 東京:協和企画; 2009 Oct 29:Available on request.

永井 厚志, DiBonaventura MC, Goren A, et al. 日本の COPD に関する疾病負担の実態. - National Health and Wellness Survey (NHWS) より-. 呼吸. 2012;31 (7):659-68.

日本呼吸器学会(JRS) COPD ガイドライン 第 3 版作成委員会. In: COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン. 3 ed. 東京:株式会社メディカルレビュー社;

2009:Available on request.

日本呼吸器学会(JRS) COPD ガイドライン 第 4 版作成委員会. In: COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン. 4 ed. 東京:株式会社メディカルレビュー社; 2013 Jun 10:Available on request.

GlaxoSmithKline Document Number JM2006/00110/00 Study ID SCO100648. GW815SF の慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）に対する臨床評価-慢性閉塞性肺疾患を対象とした GW815SF50/500 µg の長期投与試験-. Report Date 29-Jan-2007.