# 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）

## 2.7. 臨床概要

グラクソ・スミスクライン株式会社

Sep 28 2016 16:40:45

# 臨床概要の目次


| | 項目 - 頁 |
|---|---|
| 2.7. 臨床概要 | 2.7.1 - p.1 |
| 2.7.1. 生物薬剤学試験及び関連する分析法 | 2.7.1 - p.1 |
| 2.7.1.1. 背景及び概観 | 2.7.1 - p.1 |
| 2.7.1.2. 個々の試験結果の要約 | 2.7.1 - p.2 |
| 2.7.1.3. 全試験を通しての結果の比較と解析 | 2.7.1 - p.2 |
| 2.7.1.4. 付録 | 2.7.1 - p.2 |
| 2.7.2. 臨床薬理試験 | 2.7.2 - p.1 |
| 2.7.2.1. 背景及び概観 | 2.7.2 - p.1 |
| 2.7.2.2. 個々の試験結果の要約 | 2.7.2 - p.1 |
| 2.7.2.3. 全試験を通しての結果の比較と解析 | 2.7.2 - p.17 |
| 2.7.2.4. 特別な試験 | 2.7.2 - p.21 |
| 2.7.2.5. 付録 | 2.7.2 - p.22 |
| 2.7.3. 臨床的有効性 | 2.7.3 - p.1 |
| 2.7.3.1. 背景及び概観 | 2.7.3 - p.1 |
| 2.7.3.2. 個々の試験結果の要約 | 2.7.3 - p.37 |
| 2.7.3.3. 全試験を通しての結果の比較と解析 | 2.7.3 - p.57 |
| 2.7.3.4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 | 2.7.3 - p.208 |
| 2.7.3.5. 効果の持続、耐薬性 | 2.7.3 - p.228 |
| 2.7.3.6. 付録 | 2.7.3 - p.234 |
| 2.7.4. 臨床的安全性 | 2.7.4 - p.1 |
| 2.7.4.1. 医薬品への曝露 | 2.7.4 - p.1 |
| 2.7.4.2. 有害事象 | 2.7.4 - p.58 |
| 2.7.4.3. 臨床検査値の評価 | 2.7.4 - p.224 |
| 2.7.4.4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 | 2.7.4 - p.252 |
| 2.7.4.5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 | 2.7.4 - p.320 |
| 2.7.4.6. 市販後データ | 2.7.4 - p.389 |
| 2.7.4.7. 付録 | 2.7.4 - p.418 |
| 2.7.5. 参考文献 | 2.7.5 - p.1 |
| 2.7.6. 個々の試験のまとめ | 2.7.6 - p.1 |
| HZA115199 試験 | 2.7.6 - p.10 |
| HZA114624 試験 | 2.7.6 - p.17 |

HZC112206 試験 ..... 2.7.6 - p.24
HZC112207 試験 ..... 2.7.6 - p.81
HZC102871 試験 ..... 2.7.6 - p.150
HZC102970 試験 ..... 2.7.6 - p.260
200820 試験 ..... 2.7.6 - p.363
HZC111348 試験 ..... 2.7.6 - p.435
HZC110946 試験 ..... 2.7.6 - p.455
HZC113107 試験 ..... 2.7.6 - p.474
HZC113109 試験 ..... 2.7.6 - p.497
HZC112352 試験 ..... 2.7.6 - p.526
B2C111045 試験 ..... 2.7.6 - p.555
HZC113782 試験 ..... 2.7.6 - p.592
B2C108562 試験 ..... 2.7.6 - p.941
HZA106827 試験 ..... 2.7.6 - p.954
HZA106839 試験 ..... 2.7.6 - p.982
FFA112202 試験 ..... 2.7.6 - p.1020
FFA109684 試験 ..... 2.7.6 - p.1037
FFA109685 試験 ..... 2.7.6 - p.1062
FFA109687 試験 ..... 2.7.6 - p.1088
FFA112059 試験 ..... 2.7.6 - p.1112
HZA113310 試験 ..... 2.7.6 - p.1144
B2C109575 試験 ..... 2.7.6 - p.1160
HZC114156 試験 ..... 2.7.6 - p.1195

## 2.7.1 及び 2.7.2 の略号等一覧

| 略号（略称） | 内容 |
|---|---|
| AUC | 血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| AUC(0-inf) | 投与後 0 時間から無限時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| 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(0-t) | 投与後 0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| AUC(0-t') | 被験者ごとの共通の AUC(0-t) |
| CI | 信頼区間 |
| CLcr | クレアチニンクリアランス |
| CL/F | 見かけのクリアランス |
| Cmax | 最高血漿中濃度 |
| COPD | 慢性閉塞性肺疾患 |
| Cτ | 反復投与したときの投与前の濃度 |
| CV | 変動係数 |
| CYP | チトクローム P450 |
| FF | フルチカゾンフランカルボン酸エステル |
| HPA-axis | 視床下部－下垂体－副腎皮質系 |
| ICS | 吸入ステロイド薬 |
| LLQ | 定量下限 |
| NONMEM | 非線形混合効果モデル |
| PD | 薬力学 |
| PK | 薬物動態 |
| PK/PD | 薬物動態と薬力学の関連性 |
| PPK | 母集団薬物動態 |
| QTc | 補正 QT 間隔 |
| QTc(B) | Bazett の補正式による QT 間隔 |
| QTc(F) | Fridericia の補正式よる QT 間隔 |
| SD | 標準偏差 |
| t1/2 | 消失半減期 |
| tmax | 最高血漿中濃度到達時間 |
| VI | ビランテロール |
| Vss | 定常状態の分布容積 |

## 2.7. 臨床概要

### 2.7.1. 生物薬剤学試験及び関連する分析法

#### 2.7.1.1. 背景及び概観

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。

#### 2.7.1.1.1. ヒトにおける生体試料中薬物濃度の分析法

国外で実施した試験（HZA115199 試験）で使用した血漿中 FF 及び VI 濃度の測定法の要約を表 2.7.1.1-1 に示す。

**表 2.7.1.1-1 生体試料中の薬物濃度測定法の要約**

| バリデーション報告書番号 | 臨床試験番号 | バリデーションの結果の要約 | | 試験報告書添付場所 |
|---|---|---|---|---|
| FF：GW685698 | | | | |
| 2012N155214_00 | HZA115199 | ヒト血漿 150 µL より GW685698X を固相抽出する（内標準物質：[$^{13}C$ $^{2}H_3$]GW685698）。抽出物を TurboIonSpray™ 及びマルチプルリアクションモニタリングを用いた HPLC-MS/MS 法で測定する。 | | 5.3.1.4 |
| | | Calibration model | Linear, $1/x^2$ | |
| | | LLQ | 10.0 pg/mL | |
| | | 定量範囲 | 10.0 - 1000 pg/mL | |
| | | 分析内精度 (%CV) | ≤ 12.5% | |
| | | 分析間精度 (%CV) | ≤ 10.0% | |
| | | 真度 (%Bias) | -10.4% ≤ bias ≤ 3.0% | |
| | | ヒト血漿中での安定性 | -20°C~-40°C (5 回凍結融解)<br>室温 (24 時間)<br>-20°C～-40°C (33 日間) | |
| | | 抽出物の安定性 | 2°C~8°C (72 時間) | |
| | | 希釈の妥当性 | ヒト血漿による 10 倍希釈まで | |
| VI：GW642444 | | | | |
| 2012N155215_00 | HZA115199 | ヒト血漿 200 µL より GW642444 を固相抽出する（内標準物質：[$^{2}H_{12}$]GW642444）。抽出物を TurboIonSpray™ 及びマルチプルリアクションモニタリングを用いた HPLC-MS/MS 法で測定する。 | | 5.3.1.4 |
| | | Calibration model | Linear, $1/x^2$ | |
| | | LLQ | 10.0 pg/mL | |
| | | 定量範囲 | 10.0 - 1000 pg/mL | |
| | | 分析内精度 (%CV) | ≤ 6.5% | |
| | | 分析間精度 (%CV) | ≤ 5.8% | |
| | | 真度 (%Bias) | -0.5% ≤ bias ≤ 6.7% | |
| | | ヒト血漿中での安定性 | -20°C~-40°C (5 回凍結融解)<br>室温 (24 時間)<br>-20°C～-40°C (37 日間) | |
| | | 抽出物の安定性 | 2°C~8°C (72 時間) | |
| | | 希釈の妥当性 | ヒト血漿による 10 倍希釈まで | |

#### 2.7.1.2. 個々の試験結果の要約

該当なし

#### 2.7.1.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

#### 2.7.1.4. 付録

該当なし

## 2.7.2. 臨床薬理試験

### 2.7.2.1. 背景及び概観

本項には、フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）又はビランテロールトリフェニル酢酸塩（VI）の BCRP、OATP1B1 又は 1B3 を介した輸送を検討した in vitro 試験、中国人健康被験者に FF と VI を投与した臨床薬理試験及び慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者に FF と VI を投与した臨床試験の概要を記載した。なお、FF 又は VI の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患者における FF と VI の臨床薬理試験（薬物動態及び薬物相互作用）は、気管支喘息の承認審査時に既に評価されている（1.13.1.3）。

### 2.7.2.2. 個々の試験結果の要約

#### 2.7.2.2.1. 薬物動態試験

##### 2.7.2.2.1.1. 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（1、3 及び 10 μM)又は VI（1、10 及び 100 μM）の BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 を介した輸送について検討した（2014N214870_00）。なお、媒体群で補正した efflux ratio が 2 以上の場合に BCRP の基質と判断した。

LLC-PK1-BCRP で、FF 及び VI の補正後の efflux ratio は、それぞれ 1.0～1.1 及び 1.1～1.3 であった。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。

以上のことから、FF 及び VI はいずれも、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示された。

#### 2.7.2.2.1.2. 臨床薬物動態試験

##### 2.7.2.2.1.2.1. 健康被験者における薬物動態

###### 2.7.2.2.1.2.1.1. FF/VI

気管支喘息の承認審査以降に実施された健康被験者に FF/VI を投与したときの成績を示す。

###### 2.7.2.2.1.2.1.1.1. HZA115199 試験

中国人健康被験者に FF/VI（50/25、100/25 及び 200/25 μg）を 1 日 1 回 7 日間反復吸入投与したときの FF 及び VI の薬物動態（PK）、薬力学（PD）、安全性及び忍容性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、4 期クロスオーバー試験を実施した。

16 例の被験者が組み入れられ、15 例が試験を完了した。16 例のうち 1 例はプラセボのみが投与された時点で試験を中止したため、実薬が投与された 15 例を PK 解析対象集団とした。

**FF**

中国人健康被験者に FF/VI 200/25 µg を 7 日間吸入投与したときの FF の曝露量は、中国人健康被験者に FF 200 µg を 7 日間吸入投与したときと同程度であった。

**表 2.7.2.2-1　白人、日本人、韓国人および中国人の健康被験者に FF/VI 200/25 µg 又は FF200 µg を 7 日間吸入投与したときの血漿中 FF の曝露量**

| 試験 | 投与（µg） | 人種 | N | Cmax (pg/mL) | AUCss[1] /AUC(0-24) (pg.h/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| HZA115199 | FF/VI 200/25 | 中国人 | 15 | 55.5 (49.4, 62.3) | 691 (620, 770) |
| HZA113477 | FF 200 | 中国人 | 20 | 66.9 (57.5, 77.9) | 680[2] (603, 767) |
| | | 韓国人 | 20 | 72.3 (65.9, 79.3) | 629[3] (566, 698) |
| | | 日本人 | 20 | 55.7 (46.6, 66.5) | 561[4] (454, 694) |
| | | 白人 | 19 | 41.1[2] (32.8, 51.5) | 541[5] (440, 666) |

幾何平均値（95% CI）
Data Source: HZA115199 Table 18
1. HZA115199 試験では AUCss を AUC(0-24)で示す
2. n=18, 3.n=19, 4.n=16, 5.n=9

**VI**

中国人健康被験者に FF/VI 200/25 µg を 7 日間吸入投与したときの VI の曝露量は、外国人健康被験者に VI 25 µg を 7 日間吸入投与したときと同程度であった。

**表 2.7.2.2-2　外国人および中国人の健康被験者に FF/VI を 7 日間吸入投与したときの血漿中 VI の曝露量**

| 試験 | 投与（µg） | 人種 | N | Cmax(pg/mL) | AUC(0-t') (pg.h/mL) |
|---|---|---|---|---|---|
| HZA115199 | FF/VI 50/25 | 中国人 | 15 | 155 (136,178) | 73.0 (65.4, 81.4) |
| | FF/VI 100/25 | | 15 | 151 (132, 174) | 66.4 (56.0, 78.8) |
| | FF/VI 200/25 | | 15 | 157 (136, 180) | 72.6 (63.9, 82.6) |
| HZA111789 | FF/VI 200/25 | 白人 | 9 | 247 (195, 312) | 306 (254, 369) |
| HZA113970 | FF/VI 200/25 | 白人 | 9 | 153 (56.4, 415) | 190 (99, 368) |
| HZA105548 | FF/VI 200/25 | 外国人 | 18 | 120 (91.5, 158) | 76.1 (47.1, 123) |
| HZA102936 | FF/VI 200/25 | 外国人 | 74 | 115 (102, 130) | 85.0 (71.0, 102) |

幾何平均値（95% CI）
Data Source: HZA115199 Table 19

なお、中国人健康被験者における FF/VI 50/25、100/25 及び 200/25 µg の反復投与において忍容性は良好であった。発現した有害事象の程度は全て軽度であり、死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった。

### 2.7.2.2.1.2.2.　対象患者集団（COPD）に FF/VI 又は VI の単剤を投与したときの薬物動態

COPD 患者に FF/VI 及び VI 単剤を投与したときの成績を示す。

#### 2.7.2.2.1.2.2.1. FF/VI

##### 2.7.2.2.1.2.2.1.1. HZC112206 試験

日本人を含む COPD 患者（40～85 歳）1030 例（日本人患者：42 例）に FF/VI 50/25 及び 100/25 μg、FF 単剤 100 μg 及び VI 単剤 25 μg を 1 日 1 回（朝）6 ヵ月間（24 週間）投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較評価する前期第 III 相、多施設共同、無作為化（1:1:1:1:1）、層別（喫煙状況による）、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験を実施した。投与開始後 3 ヵ月（Visit 8、投与 84 日目）及び 6 ヵ月（Visit 11、投与 168 日目）の投与前、投与後 5～20 分、0.5～1.5 時間及び 2～4 時間に血漿中 FF 及び VI 濃度測定用の血液検体をスパースサンプリング法で採取した。

**FF**

FF/VI 50/25、100/25 μg 及び FF 単剤 100 μg、を投与したときの PK 用検体を採取した被験者のうち、1 時点以上で血漿中 FF 濃度が検出された割合はそれぞれ 83、80 及び 79%であった。血漿中 FF 濃度が LLQ（10 pg/mL）未満であった割合を表 2.7.2.2-3 に示す。FF/VI 50/25 μg を投与したときの血漿中 FF 濃度はおおむね LLQ 未満であった。FF 単剤 100 μg、FF/VI 100/25 μg を投与したときの血漿中 FF 濃度は多くの検体（投与後 5 分～4 時間）で定量可能であった。また、いずれの投与群でもほとんどの被験者で投与前の血漿中 FF 濃度は LLQ 未満であった。日本人被験者においても、同様の傾向がみられた。

**表 2.7.2.2-3 COPD 患者に FF/VI 50/25 及び 100/25 μg 又は FF 単剤 100 μg を反復吸入投与したときの投与 84 及び 168 日目に血漿中 FF 濃度が LLQ（10 pg/mL）未満の検体の割合（%）（HZC112206 試験）**

| 測定日 | 時間 | FF 単剤 100 μg (N=163) | FF/VI 50/25 μg (N=170) | FF/VI 100/25 μg (N=165) |
|---|---|---|---|---|
| Day 84 | 投与前 | 84 | 96 | 87 |
| | 5-20 分 | 48 | 63 | 31 |
| | 0.5-1.5 時間 | 29 | 60 | 26 |
| | 2-4 時間 | 37 | 72 | 31 |
| Day 168 | 投与前 | 83 | 94 | 86 |
| | 5-20 分 | 38 | 60 | 35 |
| | 0.5-1.5 時間 | 29 | 51 | 19 |
| | 2-4 時間 | 27 | 65 | 24 |

Data source: HZC112206 Table 8.05

検体採取期間別の血漿中 FF 濃度（中央値）は 17 pg/mL 以下と低く、投与群（FF 単剤 100 μg 及び FF/VI 100/25 μg の間）及び採血日の間に差はみられなかった（表 2.7.2.2-4）。

**表 2.7.2.2-4　COPD 患者に FF/VI 50/25 及び 100/25 μg、FF 単剤 100 μg を反復吸入投与したときの投与 84 及び 168 日目の検体採取期間別の血漿中 FF 濃度（中央値［範囲］（pg/mL））（HZC112206 試験）**

| 測定日 | 時間 | FF 単剤 100 μg | FF/VI 50/25 μg | FF/VI 100/25 μg |
|---|---|---|---|---|
| Day 84 | 投与前 | 0.00 [0.00, 43.3] | 0.00 [0.00, 16.6] | 0.00 [0.0, 31.4] |
| | 5-20 分 | 10.75 [0.00, 63.6] | 0.00 [0.00, 28.4] | 13.30 [0.00, 45.6] |
| | 0.5-1.5 時間 | 13.55 [0.00, 71.1] | 0.00 [0.00, 30.8] | 15.10 [0.00, 74.0] |
| | 2-4 時間 | 12.25 [0.00, 45.9] | 0.00 [0.00, 22.5] | 12.50 [0.00, 38.6] |
| Day 168 | 投与前 | 0.00 [0.00, 40.0] | 0.00 [0.00, 27.4] | 0.00 [0.00, 109.5] |
| | 5-20 分 | 12.35 [0.00, 66.6] | 0.00 [0.00, 48.1] | 14.10 [0.00, 92.0] |
| | 0.5-1.5 時間 | 15.20 [0.00, 53.7] | 0.00 [0.00, 39.9] | 17.00 [0.00, 68.7] |
| | 2-4 時間 | 14.2 [0.00, 55.6] | 0.00 [0.00, 40.4] | 14.65 [0.00, 64.8] |

LLQ (10 pg/mL)未満の濃度は 0 として算出した。
Data source: HZC112206 Table 8.04

**VI**

VI 単剤 25 μg、FF/VI 50/25 及び 100/25 μg の投与後に VI の PK 分析用の検体が採取された被験者のうち、1 時点以上で血漿中 VI 濃度が検出された被験者の割合はそれぞれ 80、81 及び 81%であった。血漿中 VI 濃度が LLQ（10 pg/mL）未満であった検体の割合を表 2.7.2.2-5 に示す。VI 単剤又は FF/VI を投与したときの血漿中 VI 濃度はほとんどの検体で定量可能であった。また、いずれの投与群でもほとんどの被験者で投与前の血漿中 VI 濃度は LLQ 未満であった（表 2.7.2.2-5）。投与後 5 分～4 時間の血漿中 VI 濃度はほとんどの検体で定量可能であった。また、日本人被験者においても、同様の傾向がみられた。

**表 2.7.2.2-5　COPD 患者に FF/VI 50/25 及び 100/25 μg、VI 単剤 25 μg を反復吸入投与したときの投与 84 及び 168 日目に血漿中 VI 濃度が LLQ（10 pg/mL）未満の検体の割合（%）（HZC112206 試験）**

| 測定日 | 時間 | VI 単剤 25 μg (N=164) | FF/VI 50/25 μg (N=167) | FF/VI 100/25 μg (N=166) |
|---|---|---|---|---|
| Day 84 | 投与前 | 71 | 77 | 80 |
| | 5-20 分 | 8 | 6 | 6 |
| | 0.5-1.5 時間 | 10 | 6 | 4 |
| | 2-4 時間 | 25 | 15 | 15 |
| Day 168 | 投与前 | 71 | 80 | 68 |
| | 5-20 分 | 7 | 8 | 9 |
| | 0.5-1.5 時間 | 6 | 9 | 6 |
| | 2-4 時間 | 17 | 14 | 10 |

Data source: HZC112206 Table 8.03

検体採取期間別の血漿中 VI 濃度（中央値）は 57 pg/mL 以下と低く、投与間及び採取日間に差は認められなかった（表 2.7.2.2-6）。

**表 2.7.2.2-6　COPD 患者に FF/VI 50/25 及び 100/25 μg）、VI 単剤 25 μg を反復吸入投与したときの投与 84 及び 168 日目の検体採取期間別の血漿中 VI 濃度（中央値［範囲］（pg/mL））（HZC112206 試験）**

| 測定日 | 時間 | VI 単剤 25 μg | FF/VI 50/25 μg | FF/VI 100/25 μg |
|---|---|---|---|---|
| Day 84 | 投与前 | 0.00 [0.00, 10.2] | 0.00 [0.00, 89.3] | 0.00 [0.00, 81.20] |
| | 5-20 分 | 41.90 [0.00, 191.6] | 41.20 [0.00, 125.7] | 44.30 [0.00, 131.3] |
| | 0.5-1.5 時間 | 32.85 [0.00, 110.4] | 33.80 [0.00, 105.3] | 36.00 [0.00, 124.2] |
| | 2-4 時間 | 20.40 [0.00, 93.7] | 18.25 [0.00, 66.3] | 19.30 [0.00, 121.8] |
| Day 168 | 投与前 | 0.00 [0.00, 84.7] | 0.00 [0.00, 52.9] | 0.00 [0.00, 97.6] |
| | 5-20 分 | 46.10 [0.00, 178.0] | 49.70 [0.00, 173.0] | 56.95 [0.00, 151.2] |
| | 0.5-1.5 時間 | 36.15 [0.00, 107.5] | 38.20 [0.00, 161.0] | 40.50 [0.00, 168.2] |
| | 2-4 時間 | 18.55 [0.00, 61.8] | 20.15 [0.00, 146.0] | 20.50 [0.00, 132.0] |

LLQ (10 pg/mL)未満の濃度は 0 として算出した。
Data source: HZC112206 Table 8.02

#### 2.7.2.2.1.2.2.1.2.　HZC112207 試験

日本人を含む COPD 患者（40～85 歳）1224 例（日本人患者：47 例）に FF/VI 100/25 及び 200/25 μg、FF 単剤 100 又は 200 μg 及び VI 単剤 25 μg を 1 日 1 回（朝）6 ヵ月間（24 週間）投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較評価する前期第 III 相、多施設共同、無作為化（1:1:1:1:1:1）、層別（喫煙状況による）、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験を実施した。投与 84 日目（Visit 8）及び投与 168 日目（Visit 11）の投与前、投与後 5～20 分、0.5～1.5 時間及び 2～4 時間に、血漿中 FF 及び VI 濃度測定用の血液検体をスパースサンプリング法で採取した。

**FF**

FF 単剤 100 又は 200 μg、FF/VI 100/25 μg 又は 200/25 μg の投与後に検体が採取された被験者のうち、1 時点以上で血漿中 FF 濃度が検出された割合はそれぞれ 83、83、81 及び 85%（FF の PK 解析対象集団）であった。いずれの投与群でもほとんどの被験者で投与前の血漿中 FF 濃度は LLQ 未満であった。また、日本人被験者においても、同様の傾向がみられた。血漿中 FF 濃度が LLQ（10 pg/mL）未満であった検体の割合を表 2.7.2.2-7 に示す。

**表 2.7.2.2-7　COPD 患者に FF/VI 100/25 及び 200/25 μg、FF 単剤 100 及び 200 μg を反復吸入投与したときの投与 84 及び 168 日目に血漿中 FF 濃度が LLQ（10 pg/mL）未満の検体の割合（%）（HZC112207 試験）**

| 測定日 | 時間 | FF 単剤 100 μg (N=170) | FF 単剤 200 μg (N=168) | FF/VI 100/25 μg (N=166) | FF/VI 200/25 μg (N=174) |
|---|---|---|---|---|---|
| Day 84 | 投与前 | 85 | 67 | 87 | 67 |
| | 5-20 分 | 43 | 20 | 32 | 20 |
| | 0.5-1.5 時間 | 34 | 13 | 26 | 15 |
| | 2-4 時間 | 34 | 11 | 32 | 12 |
| Day 168 | 投与前 | 80 | 64 | 90 | 58 |
| | 5-20 分 | 41 | 18 | 43 | 17 |
| | 0.5-1.5 時間 | 28 | 13 | 29 | 11 |
| | 2-4 時間 | 34 | 10 | 31 | 10 |

Data source: HZC112207 Table 8.05

検体採取期間別の濃度（中央値）は 24 pg/mL 以下と低く、各検体採取日には FF 単剤 100 μg と FF/VI 100/25 μg の投与間及び FF 単剤 200 μg と FF/VI 200/25 μg の投与の間に差はみられなかった（表 2.7.2.2-8）。

**表 2.7.2.2-8　COPD 患者に FF/VI 100/25 及び 200/25 μg、FF 単剤 100 及び 200 μg を反復吸入投与したときの投与 84 及び 168 日目の検体採取期間別の血漿中 FF 濃度（中央値［範囲］（pg/mL））（HZC112207 試験）**

| 測定日 | 時間 | FF 単剤 100 μg | FF 単剤 200 μg | FF/VI 100/25 μg | FF/VI 200/25 μg |
|---|---|---|---|---|---|
| Day 84 | 投与前 | 0 [0, 92.3] | 0 [0, 46.6] | 0 [0, 78.2] | 0 [0, 71.4] |
| | 5-20 分 | 11.00 [0, 47.7] | 17.55 [0, 98.0] | 12.30 [0, 90.3] | 17.35 [0, 79.0] |
| | 0.5-1.5 時間 | 13.60 [0, 59.1] | 20.50 [0, 112.4] | 15.10 [0, 76.7] | 22.85 [0, 98.7] |
| | 2-4 時間 | 13.05 [0, 84.5] | 19.15 [0, 57.2] | 13.30 [0, 87.6] | 20.95 [0, 75.5] |
| Day 168 | 投与前 | 0 [0, 35.3] | 0 [0, 74.1] | 0 [0, 62.9] | 0 [0, 57.2] |
| | 5-20 分 | 11.95 [0, 63.3] | 18.20 [0, 76.8] | 12.00 [0, 52.7] | 20.20 [0, 81.1] |
| | 0.5-1.5 時間 | 14.20 [0, 88.8] | 21.20 [0, 79.5] | 14.40 [0, 43.2] | 23.15 [0, 96.2] |
| | 2-4 時間 | 12.85 [0, 79.4] | 20.70 [0, 69.5] | 13.05 [0, 37.8] | 23.85 [0, 81.4] |

LLQ (10 pg/mL)未満の濃度は 0 として算出した。
Data source: HZC112207 Table 8.04

**VI**

VI 単剤 25 μg、FF/VI 100/25 μg 又は 200/25 μg を投与後に PK 分析用の検体が採取された被験者のうち、1 時点以上で血漿中 VI 濃度が検出された割合はそれぞれ 86、80 及び 82%（VI の PK 解析対象集団）であった。血漿中 VI 濃度が LLQ（10 pg/mL）未満であった検体の割合を表 2.7.2.2-9 に示す。いずれの投与群でもほとんどの被験者で投与前の血漿中 VI 濃度は LLQ 未満であった。投与後 5 分～4 時間の血漿中 VI 濃度はほとんどの検体で定量可能であった。また、日本人被験者においても、同様の傾向がみられた。

**表 2.7.2.2-9　COPD 患者に FF/VI（100/25 及び 200/25 μg）又は VI 単剤（25 μg）を反復吸入投与したときの投与 84 及び 168 日目に血漿中 VI 濃度が LLQ（10 pg/mL）未満であった検体の割合（%）（HZC112207 試験）**

| 測定日 | 時間 | VI 単剤 25 μg (N=174) | FF/VI 100/25 μg (N=163) | FF/VI 200/25 μg (N=169) |
|---|---|---|---|---|
| Day 84 | 投与前 | 78 | 76 | 79 |
| | 5-20 分 | 12 | 5 | 13 |
| | 0.5-1.5 時間 | 11 | 8 | 11 |
| | 2-4 時間 | 21 | 12 | 15 |
| Day 168 | 投与前 | 83 | 79 | 77 |
| | 5-20 分 | 16 | 14 | 13 |
| | 0.5-1.5 時間 | 13 | 13 | 12 |
| | 2-4 時間 | 16 | 17 | 19 |

Data source: HZC112207 Table 8.03

検体採取期間別の濃度（中央値）は低く（47 pg/mL 以下）、投与間及び採取日間に差はみられなかった（表 2.7.2.2-10）。

**表 2.7.2.2-10　COPD 患者に FF/VI 100/25 及び 200/25 μg、VI 単剤 25 μg を反復吸入投与したときの 84 日目及び 168 日目の検体採取時期別の血漿中 VI 濃度（中央値［範囲］（pg/mL））（HZC112207 試験）**

| 測定日 | 時間 | VI 単剤 25 μg | FF/VI 100/25 μg | FF/VI 200/25 μg |
|---|---|---|---|---|
| Day 84 | 投与前 | 0.0 [0, 87.5] | 0 [0, 106.7] | 0 [0, 87.1] |
| | 5-20 分 | 42.15 [0, 199.1] | 44.20 [0, 249.4] | 40.80 [0, 133.4] |
| | 0.5-1.5 時間 | 28.85 [0,185.5] | 28.60 [0, 210.7] | 33.50 [0, 108.7] |
| | 2-4 時間 | 16.40 [0, 79.6] | 17.40 [0,102.6] | 18.05 [0, 137.2] |
| Day 168 | 投与前 | 0 [0, 145.0] | 0, [0, 81.8] | 0 [0, 107.8] |
| | 5-20 分 | 44.90 [0, 150.6] | 46.60 [0, 146.2] | 46.80 [0, 132.1] |
| | 0.5-1.5 時間 | 27.55 [0, 151.9] | 33.90 [0, 83.6] | 32.00 [0, 105.4] |
| | 2-4 時間 | 16.60 [0, 118.0] | 18.90 [0, 52.9] | 19.80 [0, 90.6] |

LLQ (10 pg/mL)未満の濃度は 0 として算出した。
Data source: HZC112207 Table 8.02

#### 2.7.2.2.1.2.2.1.3.　HZC111348 試験

外国人 COPD 患者 60 例（42～77 歳）に FF/VI 400/25 μg を 1 日 1 回（朝）4 週間投与したときの安全性、忍容性及び有効性をプラセボと比較する前期第 II 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験を実施した。なお、20 例はプラセボ群、40 例は FF/VI 群に無作為に割り付けた。投与 1、14 及び 28 日目に投与後 4 時間まで採血し、血漿中 FF 及び VI の PK を評価した。FF 及び VI の検体は 40 例（PK 解析対象集団）から採取した。

**FF**

FF/VI を単回及び反復投与したときの血漿中 FF 濃度はほとんどの被験者で投与後 4 時間まで定量可能であった。投与 14 及び 28 日目の投与前の血漿中 FF 濃度はほとんどの被験者（それぞれ 40 例中 32 例及び 40 例中 29 例）で確認された。投与 14 及び 28 日目の Cτ は同程度であった（範囲：10～61 pg/mL）。PK パラメータを表 2.7.2.2-11 に示す。

**表 2.7.2.2-11　COPD 患者に FF/VI 400/25 µg を単回及び反復吸入投与したときの血漿中 FF の PK パラメータ（HZC111348 試験）**

| パラメータ | 測定日 | N | n | n* | 幾何平均値 | 95% CI |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Cmax (pg/mL) | Day 1 | 40 | 38 | 0 | 25.4 | (21.7, 29.9) |
| | Day 14 | 40 | 37 | 0 | 58.8 | (50.4, 68.7) |
| | Day 28 | 40 | 37 | 1 | 60.6 | (50.8, 72.4) |
| tmax (h) [1] | Day 1 | 40 | 38 | 0 | 1.02 | (0.08, 4.00) |
| | Day 14 | 40 | 37 | 0 | 1.00 | (0.08, 4.02) |
| | Day 28 | 40 | 37 | 1 | 1.00 | (0.08, 4.03) |
| AUC(0-t) (pg･h/mL) | Day 1 | 40 | 38 | 6 | 61.1 | (46.6, 80.1) |
| | Day 14 | 40 | 37 | 1 | 191.4 | (156.0, 234.9) |
| | Day 28 | 40 | 37 | 1 | 201.7 | (166.9, 243.8) |
| AUC(0-t') (pg･h/mL) | Day 1 | 40 | 38 | 6 | 60.9 | (46.4, 79.8) |
| | Day 14 | 40 | 37 | 1 | 180.7 | (144.3, 226.3) |
| | Day 28 | 40 | 37 | 1 | 190.5 | (155.4, 233.6) |
| tlast (h) [1] | Day 1 | 40 | 38 | 0 | 4.00 | (1.00, 4.10) |
| | Day 14 | 40 | 37 | 0 | 4.00 | (0.25, 4.10) |
| | Day 28 | 40 | 37 | 1 | 4.00 | (3.92, 4.13) |
| Cτ (pg/mL) | Day 14 | 40 | 37 | 5 | 17.8 | (14.1, 22.6) |
| | Day 28 | 40 | 37 | 8 | 15.7 | (12.3, 20.0) |

N: PK 解析集団 (Days 14 及び 28 は 1 例で検体なし)
n : AUC 及び Cmax はデータ補完を含む例数, n* : NQ のため、PK パラメータが算出できなかった例数
1 : 中央値 (範囲), Cmax は LLQ (10 pg/mL)の 1/2 を、AUC は同一剤型の最小値の 1/2 を補完
Data source: HZC111348 Table 9.05, 9.08

14 及び 28 日間投与したときの AUC(0-t')の累積率はそれぞれ平均 196 及び 213%であった（表 2.7.2.2-12）。しかしながら、この累積率は投与後 4 時間までの FF の AUC から推定した値であり、真値を過大評価している可能性があると考えられた。14 及び 28 日間投与したときの累積率（指標：Cmax）はそれぞれ平均 130 及び 139%と低かった（表 2.7.2.2-12）。投与 14 日目と投与 28 日目の AUC(0-t')及び Cmax の比は 1 付近であり、90% CI はいずれも 1.0 を含んだことから、投与 14 日目までに定常状態に達したと考えられた。

**表 2.7.2.2-12　COPD 患者に FF/VI 400/25 µg を単回及び 1 日 1 回 28 日間吸入投与したときの FF の累積率の評価結果（HZC111348 試験）**

| パラメータ | 測定日の比較 | 比 (90% CI) |
|---|---|---|
| Cmax (pg/mL) | Day 14 vs Day 1 | 2.30 (1.99, 2.65) |
| | Day 28 vs Day 1 | 2.39 (1.94, 2.93) |
| | Day 28 vs Day 14 | 1.04 (0.87, 1.25) |
| AUC(0-t') (pg･h/mL) | Day 14 vs Day 1 | 2.96 (2.33, 3.76) |
| | Day 28 vs Day 1 | 3.13 (2.41, 4.05) |
| | Day 28 vs Day 14 | 1.06 (0.85, 1.31) |
| Cτ (pg/mL) | Day 28 vs Day 14 | 0.88 (0.73, 1.05) |

Data source: HZC111348 Table 9.11

**VI**

FF/VI 400/25 µg を単回及び反復投与したときの血漿中 VI 濃度はほとんどの患者でそれぞれ投与後 3 及び 4 時間まで定量可能であった。血漿中 VI の PK パラメータを表 2.7.2.2-13 に示す。

**表 2.7.2.2-13　COPD 患者に FF/VI 400/25 µg を単回及び反復吸入投与したときの血漿中 VI の PK パラメータ（HZC111348 試験）**

| パラメータ | 測定日 | N | n | n* | 幾何平均値 | 95% CI |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Cmax (pg/mL) | Day 1 | 40 | 34 | 0 | 79.3 | (64.4, 97.6) |
| | Day 14 | 40 | 33 | 1 | 105.6 | (82.0, 136.0) |
| | Day 28 | 40 | 36 | 0 | 136.6 | (118.0, 158.2) |
| tmax (h)[1] | Day 1 | 40 | 34 | 0 | 0.17 | (0.08, 0.33) |
| | Day 14 | 40 | 33 | 1 | 0.12 | (0.08, 0.75) |
| | Day 28 | 40 | 36 | 0 | 0.17 | (0.08, 0.27) |
| AUC(0-t) (pg･h/mL) | Day 1 | 40 | 34 | 4 | 67.0 | (51.6, 87.1) |
| | Day 14 | 40 | 33 | 1 | 135.9 | (112.4, 164.3) |
| | Day 28 | 40 | 36 | 0 | 162.8 | (144.0, 183.9) |
| AUC(0-t') (pg･h/mL) | Day 1 | 40 | 34 | 4 | 65.7 | (50.8, 85.0) |
| | Day 14 | 40 | 33 | 1 | 112.4 | (90.1, 140.3) |
| | Day 28 | 40 | 36 | 0 | 135.5 | (114.0, 161.1) |
| tlast (h)[1] | Day 1 | 40 | 34 | 0 | 3.00 | (0.25, 4.10) |
| | Day 14 | 40 | 33 | 1 | 4.00 | (1.50, 4.10) |
| | Day 28 | 40 | 36 | 0 | 4.00 | (3.05, 4.08) |
| Cτ (pg/mL) | Day 14 | 40 | 34 | 21 | NA | NA |
| | Day 28 | 40 | 33 | 16 | 9.07 | (7.23, 11.37) |

N: PK 解析集団 (Days 14 及び 28 は 1 例で検体なし)
n : AUC 及び Cmax に補完した例数を含む, n* : NQ のため、PK パラメータが算出できなかった例数
NA: 該当せず、1 : 中央値 (範囲), Cmax は LLQ (10 pg/mL)の 1/2 を、AUC は最小値の 1/2 を補完
Data source: HZC111348 Table 9.04, 9.07

VI を 14 及び 28 日間投与したときの累積率（指標：AUC(0-t')）はそれぞれ平均 72 及び 99%であった（表 2.7.2.2-14）。14 及び 28 日間投与したときの累積率（指標：Cmax）はそれぞれ平均 33 及び 72%であった。投与 28 日目の Cmax は投与 14 日目よりも高かった（29%）ものの、AUC(0-t')の比較では 90% CI（0.99, 1.36）が 1.0 を含み、点推定値は 1.16 であったことから、累積はわずか（20%未満）であると考えられた。

**表 2.7.2.2-14　COPD 患者に FF/VI 400/25 µg を単回及び 1 日 1 回 28 日間吸入投与したときの VI の累積率の評価結果（HZC111348 試験）**

| パラメータ | 測定日の比較 | 比 (90% CI) |
|---|---|---|
| Cmax (pg/mL) | Day 14 vs Day 1 | 1.33 (1.08, 1.63) |
| | Day 28 vs Day 1 | 1.72 (1.50, 1.96) |
| | Day 28 vs Day 14 | 1.29 (1.07, 1.57) |
| AUC(0-t') (pg･h/mL) | Day 14 vs Day 1 | 1.72 (1.36, 2.17) |
| | Day 28 vs Day 1 | 1.99 (1.64, 2.43) |
| | Day 28 vs Day 14 | 1.16 (0.99, 1.36) |

Data source: HZC111348 Table 9.10

#### 2.7.2.2.1.2.2.1.4.　HZC110946 試験

外国人 COPD 患者 54 例（44～82 歳）に FF/VI 50/25、100/25 及び 200/25 µg を 1 日 1 回（朝）4 週間投与したときの有効性、安全性、忍容性、PK 及び PD を評価する前期第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、3 期不完全ブロックのクロスオーバー試験を実施した。被験者に FF/VI の 3 用量中 2 用量及び対応するプラセボを無作為に投与した。投与 28 日目に採血を行い（投与後 24 時間まで）、定常状態における FF 及び VI の PK を評

価した。被験者 32 例（PK 解析対象集団）から、FF 及び VI の PK 用検体をそれぞれ 1343 及び 1371 検体入手した。

**FF**

FF/VI 50/25 µg 及び 100/25 µg を投与したとき、一部の被験者（それぞれ 32 例中 9 例（28%）及び 31 例中 4 例（13%））では投与後 24 時間までの血漿中 FF 濃度がすべて LLQ（10 pg/mL）未満であったものの、FF/VI 200/25 µg を投与した際には、全被験者で定量可能であった。

FF の吸収は速やかであり、tmax はいずれの用量群でも 30～58 分であった。Cmax 及び AUC(0-t)は投与量増加に伴い増加した。ほとんどの被験者では Cτ が LLQ 未満であり濃度 - 時間プロファイルの評価を打ち切ったため、AUC(0-24)は推定できなかった。また、終末相の t1/2 は正確には推定できなかった。血漿中 FF の PK パラメータを表 2.7.2.2-15 に示す。

**表 2.7.2.2-15　COPD 患者に FF/VI 50/25、100/25 及び 200/25 µg を反復吸入投与したときの投与 28 日目の血漿中 FF の PK パラメータ（HZC110946 試験）**

| パラメータ | 幾何平均値 (95% CI) | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | n* | FF/VI 50/25 µg | n | n* | FF/VI 100/25 µg | n | n* | FF/VI 200/25 µg |
| Cmax (pg/mL) | 32 | 9 | 11.5 (9.25, 14.25) | 31 | 4 | 17.9 (14.4, 22.4) | 31 | 0 | 31.9 (27.2, 37.5) |
| tmax (h) [1] | 32 | 9 | 0.48 (0.07, 5.85) | 31 | 4 | 0.97 (0.22, 15.95) | 31 | 0 | 0.50 (0.07, 3.83) |
| AUC(0-t) (pg･h/mL) | 32 | 13 | 10.7 (6.29, 18.2) | 31 | 5 | 51.0 (28.3, 92.1) | 31 | 1 | 174.9 (112.4, 272.0) |
| tlast (h)[1] | 32 | 9 | 1.95 (0.18,15.93) | 31 | 4 | 5.97 (0.97, 24.02) | 31 | 0 | 12.02 (0.53, 24.00) |

n : AUC 及び Cmax はデータ補完を含む例数, n* : NQ のため、Cmax には LLQ (10 pg/mL)の 1/2、AUC には最小値の 1/2 を補完した例数, 1: 中央値 (範囲)
Data source: HZC110946 Table 8.07, 8.09

**VI**

血漿中 VI 濃度は投与直後のみ測定可能であった。FF/VI を 1 日 1 回投与した際に VI は血漿中に速やかに吸収され、tmax（中央値）は FF の用量にかかわらず 12～14 分であった。血漿中 VI 濃度は tmax に到達後、速やかに低下した。tlast（中央値）は投与後 2～3 時間であった。濃度 - 時間プロファイルの評価を打ち切ったために全被験者での終末相の t1/2 及びほとんどの被験者での AUC(0-24)が推定できなかった。投与 28 日目に Cτ が定量可能であった検体の割合は FF/VI 50/25 及び 100/25 µg 投与ではいずれも 30 検体中 3 検体、200/25 µg 投与後では 30 検体中 4 検体のみであった。曝露量（Cmax 及び AUC(0-t)）は FF/VI の投与量にかかわらず同様であった。血漿中 VI の PK パラメータを表 2.7.2.2-16 に示す。

**表 2.7.2.2-16　COPD 患者に FF/VI 50/25、100/25 及び 200/25 µg を反復吸入投与したときの投与 28 日目の血漿中 VI の PK パラメータ（HZC110946 試験）**

| パラメータ | 幾何平均値 (95% CI) | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | n* | FF/VI 50/25 µg | n | n* | FF/VI 100/25 µg | n | n* | FF/VI 200/25 µg |
| Cmax (pg/mL) | 32 | 1 | 55.8 (45.9, 68.0) | 31 | 0 | 61.8 (52.3, 73.1) | 31 | 0 | 54.2 (46.1, 63.7) |
| tmax (h) [1] | 32 | 1 | 0.230 (0.07, 0.48) | 31 | 0 | 0.230 (0.05, 1.00) | 31 | 0 | 0.200 (0.03, 3.00) |
| AUC(0-t) (pg･h/mL) | 32 | 1 | 67.8 (41.1, 111.8) | 31 | 0 | 72.2 (43.3, 120.5) | 31 | 0 | 53.9 (32.9, 88.4) |
| tlast (h)[1] | 32 | 1 | 2.95 (0.23, 24.08) | 31 | 0 | 3.00 (0.22, 24.00) | 31 | 0 | 1.92 (0.18, 23.98) |

n : AUC 及び Cmax に補完した例数を含む, n* : NQ のため、Cmax に LLQ (10 pg/mL)の 1/2、AUC は最小値の 1/2 を補完した例数, 1: 中央値 (範囲)
Data source: HZC110946 Table 8.06, 8.08

### 2.7.2.2.1.2.2.2.　VI 単剤

#### 2.7.2.2.1.2.2.2.1.　B2C111045 試験

外国人 COPD 患者（42～80 歳）602 例に VI 単剤の 3、6.25、12.5、25 及び 50 µg をエリプタで 1 日 1 回（朝）28 日間投与したときの用量反応性、有効性及び安全性をプラセボと比較評価する後期第 II 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験を実施した。来院 4 回（1、7、14 及び 28 日目）の投与前及び投与後 2～10 分、10～30 分、30 分～2 時間及び 2～4 時間に PK 用の血液をスパースサンプリング法で採取した。

VI の 3～50 µg を投与したときの 499 例（実薬を投与した ITT 集団の 99%）から採取した PK 分析用の検体は合計 6098 検体であった。血漿中 VI 濃度が LLQ（30 pg/mL）未満の検体の割合を表 2.7.2.2-17 に示す。

**表 2.7.2.2-17　COPD 患者に VI 単剤の 3、6.25、12.5、25 及び 50 µg を単回及び反復吸入投与したときの投与 7、14 及び 28 日目に血漿中 VI 濃度が LLQ（30 pg/mL）未満であった検体の割合（%）（B2C111045 試験）**

| 測定日 | 時間 | VI 単剤 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 3 µg | 6.25 µg | 12.5 µg | 25 µg | 50 µg |
| | | LLQ (30 pg/mL)未満の検体の割合 (%) | | | | |
| Day 1 | 投与前 | 100 | 99 | 100 | 99 | 96 |
| | 2-10 分 | 97 | 97 | 78 | 40 | 19 |
| | 10-30 分 | 99 | 97 | 77 | 29 | 9 |
| | 30 分–2 時間 | 100 | 96 | 94 | 73 | 23 |
| | 2-4 時間 | 98 | 97 | 97 | 93 | 53 |
| Day 7 | 投与前 | 100 | 100 | 98 | 98 | 84 |
| Day 14 | 投与前 | 100 | 100 | 98 | 93 | 78 |
| | 0 -1 時間 | 99 | 90 | 48 | 14 | 4 |
| Day 28 | 投与前 | 100 | 100 | 100 | 92 | 79 |
| | 2-10 分 | 100 | 91 | 51 | 23 | 14 |
| | 10-30 分 | 100 | 92 | 49 | 20 | 11 |
| | 30 分–2 時間 | 100 | 100 | 87 | 44 | 13 |
| | 4-8 時間 | 99 | 100 | 95 | 73 | 20 |

Data source: B2C111045 Table 9.01

3～12.5 µg 投与群では血漿中 VI 濃度が LLQ（30 pg/mL）未満の検体の割合はいずれの採血時点及び来院時でも高かった（3 µg 群：97%以上、6.25 µg 群：90%以上、12.5 µg 群：48%以上）。25 µg 群では単回投与 30 分以降、28 日間投与では投与後 4 時間以降にほとんどの検体で LLQ 未満となった。このように LLQ 未満が多かったことから、3～25 µg 群のデータは非線形混合効果モデルにあてはめることは不十分と判断した。50 µg 群でも 39%が LLQ 未満であったが、VI をエリプタで吸入投与したときの PPK モデルを構築することを目的に非線形混合効果モデルにあてはめた。

NONMEM VI（F Flag 機能を使用）を用いて、各種モデル（1 次消失過程を伴う 0 次、1-及び 2-コンパートメントモデル）で検討した[Ahn, 2008]。VI の PK をもっとも良く記述するモデルは 0 次吸収及び 1 次消失を伴う 2-コンパートメントモデルと考えられたが、データが不十分であり、50 µg 投与後の PK プロファイルを明らかにすることはできなかった。

Cmax 及び tmax は投与 1 及び 28 日目の投与後 2～30 分の濃度－時間データから推定した（投与後 2～10 及び 10～30 分の検体で算出）。tmax がこの期間に含まれなかった際には tmax 及び Cmax は欠測値（ND）とした。全用量群ともに投与後 2～30 分に含まれなかった tmax の割合は 15%以下であった。Cmax の実測値に対して、性別、喫煙歴、$FEV_1$ の階層（スクリーニング時の可逆性）、年齢、体重及び BMI は明らかな影響を及ぼさなかった。

**表 2.7.2.2-18　COPD 患者に VI 単剤 25 及び 50 µg を単回及び反復吸入投与したときの投与後 7、14 及び 28 日の検体採取期間別の血漿中 VI 濃度（中央値［範囲］（pg/mL））（B2C111045 試験）**

| 投与量 (µg) | 例数 (N) | 測定日 | 時間 | n | n* | 中央値 | 範囲 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 25 | 100 | Day 1 | 投与前 | 99 | 98 | NQ | NQ – 43.7 |
| | | | 2-10 分 | 96 | 38 | 38.9 | NQ – 320.4 |
| | | | 10-30 分 | 99 | 29 | 47.8 | NQ – 178.9 |
| | | | 30 分– 2 時間 | 99 | 72 | NQ | NQ – 202.9 |
| | | | 2-4 時間 | 96 | 89 | NQ | NQ – 292.8 |
| | | Day 7 | 投与前 | 95 | 93 | NQ | NQ – 91.2 |
| | | Day 14 | 投与前 | 95 | 88 | NQ | NQ – 144.4 |
| | | | 0-1 時間 | 95 | 13 | 70.8 | NQ – 297.2 |
| | | Day 28 | 投与前 | 92 | 85 | NQ | NQ – 133.4 |
| | | | 2-10 分 | 90 | 21 | 69.0 | NQ – 228.1 |
| | | | 10-30 分 | 91 | 18 | 63.4 | NQ – 221.7 |
| | | | 30 分– 2 時間 | 91 | 40 | 33.7 | NQ – 300.8 |
| | | | 4-8 時間 | 92 | 67 | NQ | NQ – 354.1 |
| 50 | 99 | Day 1 | 投与前 | 97 | 93 | NQ | NQ – 98.5 |
| | | | 2-10 分 | 96 | 18 | 83.6 | NQ – 301.9 |
| | | | 10-30 分 | 96 | 9 | 103.05 | NQ – 335.9 |
| | | | 30 分– 2 時間 | 96 | 22 | 52.8 | NQ – 191.0 |
| | | | 2-4 時間 | 97 | 51 | NQ | NQ – 241.3 |
| | | Day 7 | 投与前 | 95 | 80 | NQ | NQ – 232.8 |
| | | Day 14 | 投与前 | 93 | 73 | NQ | NQ – 446.9 |
| | | | 0-1 時間 | 94 | 4 | 139.9 | NQ – 653.5 |
| | | Day 28 | 投与前 | 91 | 72 | NQ | NQ – 318.8 |
| | | | 2-10 分 | 90 | 13 | 135.5 | NQ – 705.0 |
| | | | 10-30 分 | 89 | 10 | 127.3 | NQ – 476.8 |
| | | | 30 分–2 時間 | 90 | 12 | 72.2 | NQ – 186.4 |
| | | | 4-8 時間 | 89 | 18 | 43.9 | NQ – 124.6 |

n:測定値が得られた被験者数（NQ を含む）
n*: NQ であった被験者数。0 pg/mL として中央値を算出
Data source: B2C111045 Table 9.05

**表 2.7.2.2-19　COPD 患者に VI 単剤 25 及び 50 µg を単回及び反復吸入投与したときの検体採取期間別の Cmax（B2C111045 試験）**

| 投与量 (µg) | 測定日 | N | n | n* | 幾何平均値 | 95% CI |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 25 | Day 1 | 100 | 94 | 17 | 49.2 | 42.9 – 56.5 |
| | Day 28 | 93 | 83 | 9 | 69.1 | 59.6 – 80.3 |
| 50 | Day 1 | 99 | 90 | 13 | 108.3 | 92.8 – 126.5 |
| | Day 28 | 91 | 84 | 7 | 141.8 | 116.8 – 172.3 |

n:測定値が得られた被験者数（NQ を含む）
n*: NQ であった被験者数。LLQ の 1/2 (15 pg/mL)を補完。
Data source: B2C111045 Table 9.06

#### 2.7.2.2.2. 臨床薬力学試験

##### 2.7.2.2.2.1. 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、ステロイドの吸入により全身的な副作用が発現する。そのため、COPD 患者に FF/VI を投与したときのコルチゾール濃度から薬力学作用を検討した。

###### 2.7.2.2.2.1.1. 尿中コルチゾール

COPD 患者に FF/VI を投与したとき、24 時間尿中コルチゾール排泄量に FF/VI 投与による影響はみられなかった（HZC112206 及び HZC112207 試験）。

**HZC112206 試験**

COPD 患者に FF/VI 50/25 μg 及び 100/25 μg、FF 単剤 100 μg 及び VI 単剤 25 μg 及び FF 単剤 100 μg を 1 日 1 回 24 週間投与したとき、24 時間尿中コルチゾール排泄量において FF/VI 投与による影響はみられなかった。投与 168 日目における実薬群の尿中コルチゾール排泄量のプラセボ群に対する最小二乗平均比は 9%減少～15%増加であり、有意な差はみられず、95% CI は 1 を含んでいた。投与 168 日目の尿中コルチゾール排泄量について配合剤と各成分単剤を比較したデータにおいても比の 95% CI はすべて 1 を含んでいた。

**HZC112207 試験**

実薬群（FF 100 μg、FF 200 μg、VI 25 μg、FF/VI 100/25 μg 又は FF/VI 200/25 μg）とプラセボ群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。FF/VI 100/25 μg 群と FF 100 μg 群との間、FF/VI 200/25 μg 群と FF 200 μg 群との間、更に、各 FF/VI 群と VI 25 μg 群との間でも統計学的な有意差は認められなかった。

#### 2.7.2.2.2. β2 刺激薬の PD 作用

高用量の $\beta_2$ アドレナリン受容体刺激薬を投与すると全身的な副作用（血中カリウム及びグルコースの増加、心拍数及び血圧の上昇等）が発現することが知られている。そのため、COPD 患者に FF/VI を投与したときの血中カリウム及びグルコース濃度、心拍数及び血圧から薬力学作用を検討した。

##### 2.7.2.2.2.2.1. 血中カリウム

COPD 患者に FF/VI を投与したとき、血中カリウムに対する FF/VI 投与の影響はみられなかった。

**HZC112206 試験**

投与 84 及び 168 日目で、実薬投与群ではベースライン時のカリウム（平均値）は同程度であった（4.4～4.5 mmol/L）。投与 84 日目の投与前及び投与 30 分後では、カリウムの平均値及び中央値の変化量はごくわずかであった。また、投与 168 日目でもベースライン又は投与 84 日目と同程度であった。24 週間投与におけるカリウムへの影響は示されなかった。

**HZC112207 試験**

投与 84 及び 168 日目で、実薬投与群ではベースライン時のカリウム（平均値）は同程度であった（4.5～4.6 mmol/L）。投与 84 日目の投与前及び投与 30 分後では、カリウムの平均値及び中央値の変化量はごくわずかであった。また、投与 168 日目でもベースライン又は投与 84 日目と同程度であった。24 週間投与におけるカリウムへの影響は示されなかった。

**HZC111348 試験**

血清中カリウム値に対して臨床的に意味のある影響はみられなかった。投与後 0～4 時間の血清中カリウムの最小値（投与 1 日目で-0.06 mmol/L、投与 14 日目で-0.08 mmol/L、28 日目で-0.06 mmol/L）のベースラインからの調整済平均変化量には、FF/VI 400/25 µg QD 群とプラセボ群との間でわずかな差が認められた。投与後 0～4 時間の血清中カリウムの加重平均値におけるベースラインからの調整済平均変化量についても同様の結果がみられた。投与 1 日目、14 日目及び 28 日目の血清中カリウムの最小値及び加重平均値におけるベースラインからの変化量についてのプラセボ群との調整済平均差の CI は、いずれも 0 を含んでいた。

**2.7.2.2.2.2.2. 心拍数**

COPD 患者に FF/VI を投与したとき、心拍数に FF/VI 投与による影響はみられなかった（HZC112206 及び HZC112207 試験）。

**HZC112206 試験**

治療期間を通じて心拍数にほぼ変化はみられず、ベースラインからの心拍数の最大変化量は FF/VI 投与群とプラセボ群では同程度であった。また、プラセボと比較した際の最小二乗平均値の差に統計的な有意差はみられなかった。

**HZC112207 試験**

各投与群間において心拍数にほぼ差はみられず、ベースラインからの心拍数の変化量についても各投与群で差はみられなかった。また、プラセボと比較した際の投与 84 及び 168 日目の最小二乗平均値の差に統計的な有意差はみられなかった。

**2.7.2.2.2.2.3. 血中グルコース**

COPD 患者に FF/VI を投与したとき、血中グルコースに FF/VI 投与による影響はみられなかった。

**HZC112206 試験**

投与 84 及び 168 日目で、実薬投与群ではベースライン時のグルコース（平均値）は同程度であった（5.7～5.9 mmol/L）。投与 84 日目の投与前及び投与 30 分後では、グルコースの平均値及び中央値の変化量はごくわずかであった。また、投与 168 日目でもベースライン又

は投与 84 日目と同程度であった。24 週間投与におけるグルコースへの影響は示されなかった。

**HZC112207 試験**

投与 84 及び 168 日目で、実薬投与群ではベースライン時のグルコース（平均値）は同程度であった（5.8～6.0 mmol/L）。投与 84 日目の投与前及び投与 30 分後では、グルコースの平均値及び中央値の変化量はごくわずかであった。また、投与 168 日目でもベースライン又は投与 84 日目と同程度であった。24 週間投与におけるグルコースへの影響は示されなかった。

**HZC111348 試験**

血漿中グルコースに対して臨床的に意味のある影響はみられなかった。投与後 0～4 時間の最大血漿中グルコース値（投与 1 日目で 0.13 mmol/L、投与 14 日目で 0.29 mmol/L、投与 28 日目で 0.41 mmol/L）のベースラインからの調整済平均変化量には、FF/VI 400/25 µg QD 群とプラセボ群との間でわずかな差が認められた。投与後 0～4 時間の血漿中グルコース値の加重平均値におけるベースラインからの調整済平均変化量についても同様の結果がみられた。投与 1 日目及び 14 日目の血漿中グルコース値の最大値及び加重平均値におけるベースラインからの変化量についてのプラセボ群との調整済平均差の CI は、すべて 0 を含んでいたが、投与 28 日目の最大値及び加重平均値については 0 を含んでいなかった。これは、プラセボ群のベースラインからの調整済平均変化量が減少したことによるものであり、臨床的意義はないと考えられた。

#### 2.7.2.2.2.2.4. 収縮期及び拡張期血圧

COPD 患者に FF/VI を投与したとき、収縮期及び拡張期血圧に FF/VI 投与による影響はみられなかった（HZC112206 及び HZC112207 試験）。

**HZC112206 試験**

治療期間を通じて収縮期及び拡張期血圧にほぼ変化はみられず、ベースラインからの変化量は FF/VI 投与群とプラセボ群では同程度であった。

**HZC112207 試験**

治療期間を通じて収縮期及び拡張期血圧にほぼ変化はみられず、ベースラインからの変化量は FF/VI 投与群とプラセボ群では同程度であった。

### 2.7.2.2.3. PK/PD 関係

#### 2.7.2.2.3.1. 24 時間尿中コルチゾール

PPK 解析の結果、FF の曝露量（AUC(0-24)）はアジア人以外の人種と比べて日本人では高値であることが推定されたものの、24 時間尿中コルチゾールと曝露量に関連性はみられなかった（PPK reprt; 2012N138357_00）。

また、尿中コルチゾールを 17%低下させる曝露量は 1000 pg·hr/mL と推定されている [Allen, 2013]。日本人及び白人の COPD 患者に FF/VI 100/25 µg を投与したときの FF の曝露量（AUC(0-24)）の推定値はそれぞれ 255.21 及び 176.04 pg·hr/mL であった。この値は尿中コルチゾールを 17%低下させる曝露量の約 4 分の 1 であることから、FF/VI 100/25 µg を日本人 COPD 患者に投与した際にコルチゾールが低下する可能性は低いと考えられる。

#### 2.7.2.2.3.2. 心拍数

PPK において、VI の曝露量（Cmax）はアジア人以外の人種と比べて日本人では高値であることが推定されたものの、心拍数と曝露量に関連性はみられなかった。

### 2.7.2.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

#### 2.7.2.3.1. 薬物動態試験

##### 2.7.2.3.1.1. 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）

LLC-PK1-BCRP 及び 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。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。

##### 2.7.2.3.1.2. 臨床薬物動態試験

日本人 COPD 患者を対象に FF/VI を吸入投与したとき、FF 50µg 投与時では血漿中 FF 濃度はおおむね LLQ 未満であった。FF 100 又は 200µg 投与時では、血漿中 FF 濃度は多くの検体（投与後 5 分～4 時間）で定量可能であった。一方、血漿中 VI 濃度は大多数の被験者で投与後 4 時間まで定量可能であった。

###### 2.7.2.3.1.2.1. 母集団薬物動態解析

COPD 患者に FF/VI、FF 及び VI の単剤を投与したときのデータに基づき PPK 解析を実施した（2011N122282_00）。

VI の PPK 解析では、COPD 患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験の前期第 III 相試験（3 試験：HZC110946、HZC112206 及び HZC112207 試験）及び第 II 相試験（1 試験：HZC111348 試験）を対象とした。一方、FF の PPK 解析では、前期第 III 相試験（3 試験：HZC110946、HZC112206 及び HZC112207 試験）のみを対象とし、HZC111348 試験は FF の投与量（400 µg）が治療範囲を超えていたために COPD 患者での解析データセットには含めなかった。さらに、健康被験者を対象とした無作為化、プラセボ対照試験で、PK 採血を頻回に実施した第 I 相の 1 試験（HZA102936 試験）も PPK モデルの構築及びパラメータ推定値を安定化するために使用した。本試験は、FF/VI の臨床用量を超え

る投与量（800/100 μg）を含むものの、FF 及び VI の PK プロファイルの頑健性を高める観点から選択した。これらの試験では FF/VI（800/100、200/25、100/25 及び 50/25 μg）、FF 単剤（100 及び 200 μg）又は VI 単剤（25 μg）をエリプタで 1 日 1 回朝投与した。

血漿中 FF 及び VI 濃度はいずれも高い頻度で定量不能であったことから、データ全体の尤度を高めるために LLQ 未満のデータを打ち切りデータとした。なお、データ解析には M3 法を使用したが、本法では NONMEM Version 7[Ahn, 2008]で使用可能な F_FLAG オプション及び PHI 関数が必要であった。

#### 2.7.2.3.1.2.1.1. FF

COPD 患者又は健康被験者 1307 例の 11798 サンプル（このうちの 39%は血漿中 FF 濃度が LLQ 未満）を FF の PPK 解析のデータセットとした（COPD 患者：94%）。

COPD 患者での FF の PK は 1 次吸収及び 1 次消失を有する 2-コンパートメントモデルで記述された。CL/F に対する人種のみが有意な共変量であった。

最終モデルに基づく白人の COPD 患者での CL/F は 230 L/h と推定された。東アジア人、日本人及び南アジア人被験者での FF の AUC(0-24)は白人被験者に比べて平均 23～30%高いと推定された。中央アジア人、アラブ系白人、アメリカ系先住民（アラスカ人を含む）及びその他の人種に分類された被験者では、FF の AUC(0-24)は白人被験者に比べて平均 10～26%高く、アフリカ系アメリカ人では白人被験者に比べて平均 27%低値～3%高値と推定された。日本人 COPD 患者の AUC(0-24)は他の人種と比べて平均 18～67%高値と推定された。なお、これらの人種での投与量別の被験者数は少ないことに留意する必要がある。また、FF の曝露量はいずれの人種でも HPA-axis での全身的な副作用を発現する推定曝露量（1000 pg･h/mL）[Allen, 2013]より低かった。

COPD 患者に FF を投与したときの全身曝露量の予測値を表 2.7.2.3-1 に、日本人での予測値を表 2.7.2.3-2 に示す。

**表 2.7.2.3-1 COPD 患者に FF（FF/VI 又は FF 単剤）を投与したときの人種別の FF の AUC(0-24)のモデル予測値（HZC112206、HZC112207、HZC110946 の 3 試験）**

| FF の投与量 (μg) | RACE1 | N | 幾何平均値 | 95% CI 下限 | 95% CI 上限 | CVb (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 50 | 1 | 174 | 79.05 | 71.61 | 86.49 | 49.08 |
| | 2 | 37 | 102.77 | 79.00 | 126.54 | 53.05 |
| | 3 | 16 | 81.19 | 43.13 | 119.25 | 59.41 |
| | 4 | 4 | 99.25 | 75.72 | 122.77 | 24.41 |
| 100 | 1 | 591 | 176.04 | 165.98 | 186.10 | 53.58 |
| | 2 | 111 | 223.04 | 198.14 | 247.95 | 51.55 |
| | 3 | 13 | 128.25 | 94.85 | 161.65 | 40.45 |
| | 4 | 9 | 202.34 | 140.45 | 264.24 | 40.73 |
| 200 | 1 | 362 | 319.68 | 299.78 | 339.58 | 52.29 |
| | 2 | 20 | 394.61 | 350.67 | 438.55 | 26.18 |
| | 3 | 17 | 245.42 | 207.09 | 283.75 | 34.50 |
| | 4 | 3 | 352.68 | 248.13 | 457.23 | 27.40 |

RACE1=1 -白人; RACE1=2 – 東アジア人，日本人及び南アジア人; RACE1=3 – アメリカ系アメリカ人; RACE1=4 – 中央アジア，白人－アラビア系，アメリカ系インディアン又はアラスカ系原住民及びその他
Data source: 2011N122282_00 Table 11

**表 2.7.2.3-2　日本人の COPD 患者に FF（FF/VI 又は FF 単剤）を投与したときの血漿中 FF の Cmax 及び AUC(0-24)のモデル予測値**

| FF/VI の投与量 (μg) | N | Cmax (pg/mL) | AUC(0-24) (pg･h/mL) |
|---|---|---|---|
| 50/25 | 4 | 7.60 [5.59, 11.17] | 139.36 [81.74, 200.97] |
| 100/25 | 11 | 17.06 [8.34, 36.59] | 255.21 [151.44, 422.52] |
| 100[#1] | 13 | 12.33 [3.93, 25.81] | 235.92 [100.67, 420.26] |
| 200/25 | 9 | 22.11 [12.53, 54.03] | 376.87 [255.74, 507.93] |
| 200[#1] | 11 | 25.25 [10.77, 56.40] | 409.74 [290.84, 550.42] |

幾何平均値 (95% CI)
#1: FF 単剤
Data Source: 2012N138357_00 Table 10

#### 2.7.2.3.1.2.1.2.　VI

COPD 患者又は健康被験者 1167 例の 10807 サンプル（このうちの 30%は血漿中 VI 濃度が LLQ 未満）を VI の PPK 解析のデータセットとした（COPD 患者：85%）。対象患者の 14%が東アジア人、南アジア人、日本人又は東南アジア人であった。

COPD 患者における VI の PK は 0 次吸収を有する 3-コンパートメントモデルで記述された。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。これらの共変量が曝露量に及ぼす影響を検討したところ、年齢、体重、喫煙の有無及び性別では、明らかな差はみられなかった。

COPD 患者では、加齢及び体重の減少に伴い、CL/F が低下することが推定された。CL/F は年齢が 41 歳から 84 歳に上昇すると 27%低下し、体重が 160 kg から 35 kg に減少すると 47%低下すると予測された。体重が軽い（35 kg）高齢の COPD 患者の 1 人（84 歳）では、母集団の平均的な COPD 患者（60 歳、体重 70 kg）と比べて CL/F が 35%低下すると予測された。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、調整済幾何平均値の比は 1.56 であり、VI の CL/F に対する腎機能低下の影響が小さいことと一致した。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と考えられる。

年齢、性別及び喫煙は中央コンパートメントの分布容積（V1/F）に対する有意な共変量であったものの、影響の程度はわずかであり、臨床的意義は低いと考えられた。V1/F は年齢が 41 歳から 84 歳に上昇すると 30%低下し、女性の方が男性よりも 12%低く、喫煙者では増加した。高齢（84 歳）で非喫煙者の女性 COPD 患者では、母集団の平均的な COPD 患者（男性、60 歳、体重 70 kg）と比べて V1/F が 26%低下すると予測された。また、高齢（84 歳）で喫煙者の女性 COPD 患者では、母集団の平均的な COPD 患者（男性、60 歳、体重 70 kg）と V1/F は同程度である予測された。　CL/F 及び V1/F に対して、試験が共変量の一つとして選択され（CL/F：HZC111348 試験、V1/F：HZC111348 及び HZC110946 試験）、これらの試験では曝露量が高くなると予測された［AUC(0-24)が 1.5 倍、Cmax が 2.7 倍の上昇］。これは HZC111348 試験に組み入れられた少数の COPD 患者（39 例）では、多人数の前期第Ⅲ相試験の患者（1052 例）と比べて CL/F 及び V1/F が低かったことによると考えられる。なお、試験間での差の原因は不明である。HZC111348 試験では VI の曝露量が高かっ

たものの、忍容性は良好であり、心拍数の増加はみられなかった（投与後 0～4 時間の加重平均値のプラセボとの差：0.6 bpm（95% CI：- 3.9, 5.1））。

COPD 患者に VI を投与したときの曝露量の予測値を表 2.7.2.3-3 に、日本人での予測値を表 2.7.2.3-4 に示す。人種は VI の有意な共変量ではないものの、全被験者集団と比べて日本人 COPD 患者の曝露量は高い傾向がみられた。これは日本人では体重が低く、高年齢であり、喫煙者が少なかったことに起因すると考えられた。

**表 2.7.2.3-3　COPD 患者に VI 25 µg（FF/VI 又は VI 単剤）を投与したときの血漿中 VI の Cmax 及び AUC(0-24)のモデル予測値**

| 試験 | N | Cmax (pg/mL) | AUC(0-24) (pg･h/mL) |
|---|---|---|---|
| HZC112206 | 496 | 43.2 [41.4, 45.1] | 273.7 [264.5, 283.3] |
| HZC112207 | 506 | 39.3 [37.5, 41.3] | 251.1 [243.2, 259.4] |
| HZC110946 | 50 | 49.7 [43.4, 57.1] | 249.2 [219.6, 282.8] |
| HZC111348 | 39 | 120.5 [103.8, 139.8] | 408.2 [365.3, 456.1] |
| 白人 | 903 | 42.3 [15.7, 99.7] | 257.1 [147.2, 516.2] |
| 全試験 [1] | 1091 | 43.2 [41.8, 44.6] | 265.7 [259.5, 271.9] |

幾何平均値 (95% CI)
1: 全試験 (HZC112206, HZC112207, HZC110946 及び HZC111348)
Data source: 2011N122282_00 Table 17、Attachment

**表 2.7.2.3-4　日本人の COPD 患者に VI（FF/VI 又は VI 単剤）を投与したときの血漿中 VI の Cmax 及び AUC(0-24)のモデル予測値**

| FF/VI の投与量 (µg) | N | Cmax (pg/mL) | AUC(0-24) (pg･h/mL) |
|---|---|---|---|
| 100/25 | 11 | 60.7 [28.9, 97.0] | 262.3 [174.1, 384.0] |
| 200/25 | 9 | 75.5 [47.6, 105.9] | 344.4 [231.3, 485.4] |
| 25[#1] | 13 | 46.1[17.5, 105.2] | 284.9 [180.0, 478.7] |

幾何平均値 (95% CI)
#1: VI 単剤
Data Source: 2012N138357_00 Table 12

### 2.7.2.3.1.2.2.　特別な集団における PK

#### 2.7.2.3.1.2.2.1.　性別の影響

FF/VI をエリプタで投与したときの FF 及び VI の PK に及ぼす性別の影響について、PPK 解析を用いて検討した。性別は FF の PK に影響を及ぼさなかった。一方、VI では性別が PK に影響を及ぼすものの、その程度はわずかであり、臨床的意義は小さいと考えられた。

#### 2.7.2.3.1.2.2.2.　年齢の影響

FF/VI をエリプタで投与したときの FF 及び VI の PK に及ぼす年齢の影響について、PPK 解析を用いて検討した。

COPD 患者データを基に PPK 解析を実施した結果、年齢は VI の CL/F に対して有意な共変量であることが示された。本解析では COPD 患者の年齢が 41 歳から 84 歳に上昇すると CL/F は 27%低下した。しかしながら、COPD 患者の年齢の 41 歳から 84 歳への上昇でみられた CL/F の 27%低下及び体重の 160 kg から 35 kg への低下で予測された CL/F の 47%低下

のいずれも臨床的意義のある変化である可能性は低いと考えられた。低体重（35 kg）の高齢被験者（84 歳）では VI の CL/F が平均的な COPD 患者（60 歳、体重 70 kg）に比べて 35%低いと予測されたが、この値も臨床的に問題となる可能性は低いと考えられた。VI の AUC(0-24)は健康被験者に比べて重度の腎機能低下者では有意な低下は認められないことが確認されており、VI の AUC(0-24)の調整済平均値の比が 1.56 であり、腎機能低下による VI の CL/F への影響が小さいことと一致した（1.13.1.3 の 2.7.2.3.1.4.1.）。したがって、COPD 患者での VI の CL/F に及ぼす年齢の影響は高齢者での腎機能低下が一因であると考えられる。V1/F についても、年齢が 41 歳から 84 歳に上昇すると 30%減少し、女性の方が男性よりも 12%低く、喫煙者で増加することが確認された。

#### 2.7.2.3.2. 臨床薬力学試験

吸入ステロイド及びβ2 アドレナリン受容体刺激薬投与による全身的な副作用の発現について検討したところ、コルチゾール、血中カリウム、心拍数、血中グルコース及び血圧に FF 100 µg 及び VI 25 µg が及ぼす影響はみられなかった。

#### 2.7.2.3.3. PK/PD 関係

PPK において、FF の曝露量（AUC(0-24)）又は VI の曝露量（Cmax）はアジア人以外の人種と比べて日本人では高値であることが推定されたものの、24 時間尿中コルチゾール又は心拍数と曝露量に関連性はみられなかった。

また、日本人 COPD 患者に FF/VI 100/25 µg を投与したときの FF の曝露量（AUC(0-24)）は尿中コルチゾールを 17%低下させる曝露量[Allen, 2013]の約 4 分の 1 であることから、FF/VI 100/25 µg を日本人 COPD 患者に投与した際にコルチゾールが低下する可能性は低いと考えられる。

### 2.7.2.4. 特別な試験

該当なし

## 2.7.2.5. 付録

### 表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験の一覧

| 試験番号 | 試験の種類 | 試験の目的 | 試験のデザイン | 被験者の種類 | 被験者数<br>（男/女）<br>平均年齢<br>（範囲） | 投与方法<br>（試験薬、用量、頻度、経路、期間） | 試験の進行状況<br>報告書の種類 | 試験報告書<br>添付場所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HZA115199 | PK、PD、安全性、忍容性 | 単回及び反復投与したときの、PK、PD、安全性及び忍容性の評価 | R, DB, PC, XO | 健康被験者 | 16 例 (15/1)<br>30.4 歳 (23～43) | FF/VI, 50/25 µg, OD, IH<br>FF/VI, 100/25 µg, OD, IH<br>FF/VI, 200/25 µg, OD, IH<br>プラセボ, OD, IH<br><br>各期間 7 日間 | 完了<br>（完全な報告書） | 5.3.3.1 |
| HZC112206 | 有効性、安全性、PK、PD | 24 週間の有効性、安全性、PK 及び PD の評価 | R, DB, PG, PC, S<br>（喫煙状況） | COPD 患者 | 1030 例<br>(685/345)<br>62.7 歳 (40～85) | FF/VI, 50/25 µg, OD, IH<br>FF/VI, 100/25 µg, OD, IH<br>FF, 100 µg, OD, IH<br>VI, 25 µg, OD, IH<br>プラセボ, OD, IH<br><br>24 週間 | 完了<br>（完全な報告書） | 5.3.5.1 |
| HZC112207 | 有効性、安全性、PK、PD | 24 週間の有効性、安全性、PK 及び PD の評価 | R, DB, PG, PC, S<br>（喫煙状況） | COPD 患者 | 1224 例<br>(885/339)<br>61.6 歳 (40～85) | FF/VI, 100/25 µg, OD, IH<br>FF/VI, 200/25 µg, OD, IH<br>FF, 100 µg, OD, IH<br>FF, 200 µg, OD, IH<br>VI, 25 µg, OD, IH<br>プラセボ, OD, IH<br><br>24 週間 | 完了<br>（完全な報告書） | 5.3.5.1 |
| HZC111348 | 有効性、安全性、忍容性、PK、PD | 4 週間の安全性、忍容性、PK 及び PD の評価 | R, DB, PG, PC | COPD 患者 | 60 例 (40/20)<br>63.6 歳 (42～77) | FF/VI, 400/25 µg, OD, IH<br>プラセボ, OD, IH<br><br>4 週間 | 完了<br>（完全な報告書） | 5.3.5.1 |

| 試験番号 | 試験の種類 | 試験の目的 | 試験のデザイン | 被験者の種類 | 被験者数<br>（男/女）<br>平均年齢<br>（範囲） | 投与方法<br>（試験薬/ 用量/ 頻度/ 経路/ 期間） | 試験の進行状況<br>報告書の種類 | 試験報告書<br>添付場所 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HZC110946 | 有効性、安全性、忍容性、PK、PD | 24 時間スパイロメトリー測定への影響（FEV1）、28 日間の有効性、安全性、PD 及び忍容性の評価、PK の評価 | R, DB, PC, XO（3 期不完全ブロック） | COPD 患者 | 54 例 (25/29)<br>57.9 歳 (44～82) | FF/VI, 50/25 µg, OD, IH<br>FF/VI, 100/25 µg, OD, IH<br>FF/VI, 200/25 µg, OD, IH<br>プラセボ, OD, IH<br><br>各期間 4 週間 | 完了<br>（完全な報告書） | 5.3.5.1 |
| B2C111045 | 有効性、安全性、PK、用量設定 | 用量設定、有効性及び安全性の評価、PK の評価 | R, DB, PG, PC | COPD 患者 | 602 例 (370/232)<br>61.9 歳 (42～80) | VI, 3 µg, OD, IH<br>VI, 6.25 µg, OD, IH<br>VI, 12.5 µg, OD, IH<br>VI, 25 µg, OD, IH<br>VI, 50 µg, OD, IH<br>プラセボ, OD, IH<br><br>4 週間 | 完了<br>（完全な報告書） | 5.3.5.1 |

COPD = 慢性閉塞性肺疾患、DB = 二重盲検、FF = フルチカゾンフランカルボン酸エステル、IH = 吸入、OD = 1 日 1 回、PC = プラセボ対照、PD = 薬力学、PG = 並行群間、PK = 薬物動態、R = 無作為化、S = 層別化、SD = 単回投与、VI = ビランテロールトリフェニル酢酸塩、XO =クロスオーバー
HZC110946 試験：被験者 54 例を無作為に割り付けた。不完全ブロックデザインにより、各被験者は 3 用量のうち 2 用量とプラセボの組み合わせに割り付けられた。



Oct 11 2016 08:10:23

## 表 2.7.2.5-2　薬物動態パラメータの要約

| 血漿中 FF の PK パラメータ | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 試験番号 | 試験デザイン及び目的 | 被験者数（男/女）<br>平均年齢（範囲）<br>被験者の種類 | 投与方法<br>（試験薬/ 用量/ 頻度/ 経路/ 期間） | 統計値 | パラメータ (単位) | | | |
| | | | | | Cmax<br>(pg/mL) | tmax<br>(h) | AUC(0–t)<br>(pg.h/mL) | tlast<br>(h) |
| HZA115199 | R, DB, PC, XO<br>FF/VI を単回及び反復投与したときの FF によるステロイドの薬力学的全身作用（7 日目における投与後 0～24 時間の血清コルチゾールの加重平均値）及び VI による β アドレナリン作動性の薬力学的全身作用（1 日目及び 7 日目における投与後 0～4 時間の QTc(F)の最大値及び血中カリウム濃度）<br>FF/VI を単回及び反復投与したときの FF 及び VI の薬物動態<br>FF/VI を単回及び反復投与したときの安全性及び忍容性 | 16 例 (15/1)<br>30.4 歳 (23～43)<br>健康被験者 | FF/VI, 50/25 µg, SD, IH | N<br>幾何平均値<br>95% CI | 15<br>22.6<br>(18.8, 27.1) | 15<br>0.08<br>(0.08 - 0.08) | 15<br>11.2<br>(6.19, 20.2) | ― |
| | | | FF/VI, 100/25 µg, SD, IH | N<br>幾何平均値<br>95% CI | 15<br>26.8<br>(21.4, 33.5) | 15<br>0.08<br>(0.08 - 1.50) | 15<br>48.8<br>(26.4, 90.3) | ― |
| | | | FF/VI, 200/25 µg, SD, IH | N<br>幾何平均値<br>95% CI | 15<br>36.4<br>(32.7, 40.5) | 15<br>1.00<br>(0.08 - 1.50) | 15<br>118.0<br>(106.0, 131.4) | ― |
| | | | FF/VI, 50/25 µg, OD, IH, 7 日間 | N<br>幾何平均値<br>95% CI | 15<br>30.6<br>(26.2, 35.8) | 15<br>0.08<br>(0.08 - 0.08) | 15<br>64.8<br>(46.1, 91.1) | ― |
| | | | FF/VI, 100/25 µg, OD, IH, 7 日間 | N<br>幾何平均値<br>95% CI | 15<br>43.6<br>(38.2, 49.6) | 15<br>0.08<br>(0.08 - 0.08) | 15<br>382.1<br>(312.2, 467.7) | ― |
| | | | FF/VI, 200/25 µg, OD, IH, 7 日間 | N<br>幾何平均値<br>95% CI | 15<br>55.5<br>(49.4, 62.3) | 15<br>1.00<br>(0.08 - 1.50) | 15<br>690.7<br>(619.6, 770.0) | ― |

tmax は中央値（範囲）

| 血漿中 FF の PK パラメータ | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 試験番号 | 試験デザイン及び目的 | 被験者数（男/女）<br>平均年齢（範囲）<br>被験者の種類 | 投与方法<br>（試験薬/ 用量/ 頻度/ 経路/ 期間） | 統計値 | パラメータ (単位) | | | |
| | | | | | Cmax (pg/mL) | tmax (h) | AUC(0-t) (pg.h/mL) | tlast (h) |
| HZC111348 | R, DB, PG, PC<br>FF/VI を 1 日 1 回、4 週間投与したときの安全性及び忍容性<br>FF/VI を 1 日 1 回、4 週間投与したときの、各化合物の全身薬物動態プロファイルと FF/VI の薬力学プロファイル | 60 例 (40/20)<br>63.6 歳 (42～77)<br>COPD 患者 | FF/VI, 400/25 µg, SD, IH | N<br>幾何平均値<br>95% CI | 40<br>25.4<br>(21.7, 29.9) | 40<br>1.02<br>(0.08 - 4.00) | 40<br>61.1<br>(46.6, 80.1) | 40<br>4.00<br>(1.00 - 4.10) |
| | | | FF/VI, 400/25 µg, OD, IH, 14 日間 | N<br>幾何平均値<br>95% CI | 40<br>58.8<br>(50.4, 68.7) | 40<br>1.00<br>(0.08 - 4.02) | 40<br>191.4<br>(156.0, 234.9) | 40<br>4.00<br>(0.25 - 4.10) |
| | | | FF/VI, 400/25 µg, OD, IH, 28 日間 | N<br>幾何平均値<br>95% CI | 40<br>60.6<br>(50.8, 72.4) | 40<br>1.00<br>(0.08 - 4.03) | 40<br>201.7<br>(166.9, 243.8) | 40<br>4.00<br>(3.92 - 4.13) |
| HZC110946 | R, DB, PC, XO（3 期不完全ブロック）<br>FF/VI 50/25 µg、FF/VI 100/25 µg、FF/VI 200/25 µg を、1 日 1 回、28 日間投与したときの 24 時間スパイロメトリー測定への影響（FEV1）の評価<br>FF/VI 併用時の有効性、安全性、薬力学、忍容性の評価及び各期の FF/VI の定常状態における薬物動態プロファイル | 54 例 (25/29)<br>57.9 歳 (44～82)<br>COPD 患者 | FF/VI, 50/25 µg, OD, IH, 28 日間 | N<br>幾何平均値<br>95% CI | 32<br>11.5<br>(9.25, 14.2) | 32<br>0.48<br>(0.07 - 5.85) | 32<br>10.7<br>(6.29, 18.2) | 32<br>1.95<br>(0.18 - 15.9) |
| | | | FF/VI, 100/25 µg, OD, IH, 28 日間 | N<br>幾何平均値<br>95% CI | 31<br>17.9<br>(14.4, 22.4) | 31<br>0.97<br>(0.22 - 16.0) | 31<br>51.0<br>(28.3, 92.1) | 31<br>5.97<br>(0.97 - 24.0) |
| | | | FF/VI, 200/25 µg, OD, IH, 28 日間 | N<br>幾何平均値<br>95% CI | 31<br>31.9<br>(27.2, 37.5) | 31<br>0.50<br>(0.07 - 3.83) | 31<br>174.9<br>(112.4, 272.0) | 31<br>12.02<br>(0.53 - 24.0) |

tmax, tlast は中央値（範囲）

| 血漿中 VI の PK パラメータ | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 試験番号 | 試験デザイン及び目的 | 被験者数（男/女）<br>平均年齢（範囲）<br>被験者の種類 | 投与方法（試験薬/ 用量/ 頻度/ 経路/ 期間） | 統計値 | パラメータ (単位) | | | |
| | | | | | Cmax (pg/mL) | tmax (h) | AUC(0–t) (pg.h/mL) | tlast (h) |
| HZA115199 | R, DB, PC, XO<br>FF/VI を単回及び反復投与したときの FF によるステロイドの薬力学的全身作用（7 日目における投与後 0～24 時間の血清コルチゾールの加重平均値）及び VI による β アドレナリン作動性の薬力学的全身作用（1 日目及び 7 日目における投与後 0～4 時間の QTc(F)の最大値及び血中カリウム濃度）<br>FF/VI を単回及び反復投与したときの FF 及び VI の薬物動態<br>FF/VI を単回及び反復投与したときの安全性及び忍容性 | 16 例 (15/1)<br>30.4 歳 (23～43)<br>健康被験者 | FF/VI, 50/25 µg, SD, IH | N<br>幾何平均値<br>95% CI | 15<br>144<br>(129, 160) | 15<br>0.08<br>(0.08 - 0.08) | 15<br>61.7<br>(53.8, 70.7) | — |
| | | | FF/VI, 100/25 µg, SD, IH | N<br>幾何平均値<br>95% CI | 15<br>147<br>(127, 169) | 15<br>0.08<br>(0.08 - 0.08) | 15<br>66.0<br>(58.2, 74.9) | — |
| | | | FF/VI, 200/25 µg, SD, IH | N<br>幾何平均値<br>95% CI | 15<br>155<br>(127, 188) | 15<br>0.08<br>(0.08 - 0.25) | 15<br>71.8<br>(57.2, 90.0) | — |
| | | | FF/VI, 50/25 µg, IH, OD, 7 日間 | N<br>幾何平均値<br>95% CI | 15<br>155<br>(136, 178) | 15<br>0.08<br>(0.08 - 0.08) | 15<br>94.5<br>(77.7, 115.0) | — |
| | | | FF/VI, 100/25 µg, IH, OD, 7 日間 | N<br>幾何平均値<br>95% CI | 15<br>151<br>(132, 174) | 15<br>0.08<br>(0.08 - 0.08) | 15<br>82.9<br>(67.3, 102.2) | — |
| | | | FF/VI, 200/25 µg, IH, OD, 7 日間 | N<br>幾何平均値<br>95% CI | 15<br>157<br>(136, 180) | 15<br>0.08<br>(0.08 - 0.08) | 15<br>91.9<br>(74.6, 113.2) | — |
| HZC111348 | R, DB, PG, PC<br>FF/VI を用いて 1 日 1 回、4 週間投与したときの安全性及び忍容性<br>FF/VI を 1 日 1 回、4 週間投与したときの、各化合物の全身薬物動態プロファイルと FF/VI の薬力学プロファイル | 60 例 (40/20)<br>63.6 歳 (42～77)<br>COPD 患者 | FF/VI, 400/25 µg, SD, IH | N<br>幾何平均値<br>95% CI | 40<br>79.3<br>(64.4, 97.6) | 40<br>0.17<br>(0.08 - 0.33) | 40<br>67.0<br>(51.6, 87.1) | 40<br>3.00<br>(0.25 - 4.10) |
| | | | FF/VI, 400/25 µg, SD, IH, 14 日間 | N<br>幾何平均値<br>95% CI | 40<br>105.6<br>(82.0, 136.0) | 40<br>0.12<br>(0.08 - 0.75) | 40<br>135.9<br>(112.4, 164.3) | 40<br>4.00<br>(1.50 - 4.10) |
| | | | FF/VI, 400/25 µg, SD, IH, 28 日間 | N<br>幾何平均値<br>95% CI | 40<br>136.6<br>(118.0, 158.2) | 40<br>0.17<br>(0.08 - 0.27) | 40<br>162.8<br>(144.0, 183.9) | 40<br>4.00<br>(3.05 - 4.08) |

tmax, tlast は中央値（範囲）

| 血漿中 VI の PK パラメータ | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 試験番号 | 試験デザイン及び目的 | 被験者数（男/女）<br>平均年齢（範囲）<br>被験者の種類 | 投与方法<br>（試験薬/ 用量/ 頻度/ 経路/ 期間） | 統計値 | パラメータ<br>(単位) | | | |
| | | | | | Cmax<br>(pg/mL) | tmax<br>(h) | AUC(0–t)<br>(pg.h/mL) | tlast<br>(h) |
| HZC111348 | R, DB, PG, PC<br>FF/VI を 1 日 1 回、4 週間投与したときの安全性及び忍容性<br>FF/VI を 1 日 1 回、4 週間投与したときの、各化合物の全身薬物動態プロファイルと FF/VI の薬力学プロファイル | 60 例 (40/20)<br>63.6 歳 (42～77)<br>COPD 患者 | FF/VI, 400/25 µg, SD, IH | N<br>幾何平均値<br>95% CI | 40<br>79.3<br>(64.4, 97.6) | 40<br>0.17<br>(0.08 - 0.33) | 40<br>67.0<br>(51.6, 87.1) | 40<br>3.00<br>(0.25 - 4.10) |
| | | | FF/VI, 400/25 µg, SD, IH, 14 日間 | N<br>幾何平均値<br>95% CI | 40<br>105.6<br>(82.0, 136.0) | 40<br>0.12<br>(0.08 - 0.75) | 40<br>135.9<br>(112.4, 164.3) | 40<br>4.00<br>(1.50 - 4.10) |
| | | | FF/VI, 400/25 µg, SD, IH, 28 日間 | N<br>幾何平均値<br>95% CI | 40<br>136.6<br>(118.0, 158.2) | 40<br>0.17<br>(0.08 - 0.27) | 40<br>162.8<br>(144.0, 183.9) | 40<br>4.00<br>(3.05 - 4.08) |
| HZC110946 | R, DB, PC, XO（3 期不完全ブロック）<br>FF/VI 50/25 µg、FF/VI 100/25 µg、FF/VI 200/25 µg を、1 日 1 回、28 日間投与したときの 24 時間スパイロメトリー測定への影響（FEV1）の評価<br>FF/VI 併用時の有効性、安全性、薬力学、忍容性の評価及び各期の FF/VI の定常状態における薬物動態プロファイル | 54 例 (25/29)<br>57.9 歳 (44～82)<br>COPD 患者 | FF/VI, 50/25 µg, OD, IH, 28 日間 | N<br>幾何平均値<br>95% CI | 32<br>55.8<br>(45.9, 68.0) | 32<br>0.23<br>(0.07 - 0.48) | 32<br>67.8<br>(41.1, 111.8) | 32<br>2.95<br>(0.23 - 24.1) |
| | | | FF/VI, 100/25 µg, OD, IH, 28 日間 | N<br>幾何平均値<br>95% CI | 31<br>61.8<br>(52.2, 73.1) | 31<br>0.23<br>(0.05 - 1.00) | 31<br>72.2<br>(43.3, 120.5) | 31<br>3.00<br>(0.22 - 24.0) |
| | | | FF/VI, 200/25 µg, OD, IH, 28 日間 | N<br>幾何平均値<br>95% CI | 31<br>54.2<br>(46.1, 63.7) | 31<br>0.20<br>(0.03 - 3.00) | 31<br>53.9<br>(32.9, 88.4) | 31<br>1.92<br>(0.18 - 24.0) |

tmax, tlast は中央値（範囲）

| 血漿中 VI の PK パラメータ | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 試験番号 | 試験デザイン及び目的 | 被験者数（男/女）<br>平均年齢（範囲）<br>被験者の種類 | 投与方法（試験薬/ 用量/ 頻度/ 経路/ 期間） | 統計値 | パラメータ (単位) | | | |
| | | | | | Cmax (pg/mL) | tmax (h) | AUC(0–t) (pg.h/mL) | tlast (h) |
| B2C111045 | R, DB, PG, PC<br>VI/乳糖（3, 6.25, 12.5, 25 及び 50 µg）を、1 日 1 回、28 日間投与したときの用量反応、有効性、安全性<br>母集団薬物動態学的手法を用いた VI の薬物動態プロファイル及び薬理遺伝学的研究用の血液検体の採集 | 602 例<br>(370/232)<br>61.9 歳 (42～80)<br>COPD 患者 | VI, 3 µg, SD, IH | N<br>幾何平均値<br>95% CI | NA | 99<br>0.17<br>(0.07 - 0.25) | — | — |
| | | | VI, 6.25 µg, SD, IH | N<br>幾何平均値<br>95% CI | NA | 100<br>0.42<br>(0.13 - 0.48) | — | — |
| | | | VI, 12.5 µg, SD, IH | N<br>幾何平均値<br>95% CI | NA | 101<br>0.20<br>(0.03 - 0.48) | — | — |
| | | | VI, 25 µg, SD, IH | N<br>幾何平均値<br>95% CI | 100<br>49.2<br>(42.9, 56.5) | 100<br>0.17<br>(0.03 - 0.50) | — | — |
| | | | VI, 50 µg, SD, IH | N<br>幾何平均値<br>95% CI | 99<br>108.3<br>(92.8, 126.5) | 99<br>0.19<br>(0.03 - 0.50) | — | — |
| | | | VI, 3 µg, OD, IH, 28 日間 | N<br>幾何平均値<br>95% CI | NA | NC | — | — |
| | | | VI, 6.25 µg, OD, IH, 28 日間 | N<br>幾何平均値<br>95% CI | NA | 91<br>0.17<br>(0.05 - 0.50) | — | — |
| | | | VI, 12.5 µg, OD, IH, 28 日間 | N<br>幾何平均値<br>95% CI | NA | 92<br>0.17<br>(0.03 - 0.42) | — | — |

tmax は中央値（範囲）

| 血漿中 VI の PK パラメータ | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 試験番号 | 試験デザイン及び目的 | 被験者数（男/女）<br>平均年齢（範囲）<br>被験者の種類 | 投与方法<br>（試験薬/ 用量/ 頻度/ 経路/ 期間） | 統計値 | パラメータ (単位) | | | |
| | | | | | Cmax<br>(pg/mL) | tmax<br>(h) | AUC(0–t)<br>(pg.h/mL) | tlast<br>(h) |
| | | | VI, 25 µg, OD, IH. 28 日間 | N<br>幾何平均値<br>95% CI | 93<br>69.1<br>(59.6, 80.3) | 93<br>0.17<br>(0.02 - 0.48) | — | — |
| | | | VI, 50 µg, OD, IH, 28 日間 | N<br>幾何平均値<br>95% CI | 91<br>141.8<br>(116.8, 172.3) | 91<br>0.17<br>(0.03 - 0.50) | — | — |

tmax は中央値（範囲）

NC: 定量下限値以下の濃度であったため計算せず

NA: 要約するための十分なデータなし

COPD = 慢性閉塞性肺疾患、CI = 信頼区間、DB = 二重盲検、FF = フルチカゾンフランカルボン酸エステル、IH = 吸入、OD = 1 日 1 回、PC = プラセボ対照、PG = 並行群間、R = 無作為化、SD = 単回投与、VI = ビランテロールトリフェニル酢酸塩、XO =クロスオーバー

## 表 2.7.2.5-3　薬力学試験の結果のまとめ

| 試験目的 | 投与方法（試験薬/ 用量/ 頻度/ 経路/ 期間） | 結果 | |
|---|---|---|---|
| | | 評価項目 | 補足 |
| 試験番号: HZA115199 | | | |
| FF/VI を単回及び反復投与したときの FF によるステロイドの薬力学的全身作用（7 日目における投与後 0～24 時間の血清コルチゾールの加重平均値）及び VI による β アドレナリン作動性の薬力学的全身作用（1 日目及び 7 日目における投与後 0～4 時間の QTc(F)の最大値及び血中カリウム濃度）<br>FF/VI を単回及び反復投与したときの FF 及び VI の薬物動態<br>FF/VI を単回及び反復投与したときの安全性及び忍容性 | FF/VI, 50/25 µg, OD, IH<br>FF/VI, 100/25 µg, OD, IH<br>FF/VI, 200/25 µg, OD, IH<br>プラセボ, OD, IH<br><br>各期間 7 日間 | プラセボと比較した投与 7 日目の血清コルチゾールの加重平均値（0～24 時間）［比（90% CI）］<br>FF/VI, 50/25 µg: 0.956 (0.890, 1.028)<br>FF/VI, 100/25 µg: 0.848 (0.789, 0.911)<br>FF/VI, 200/25 µg: 0.751 (0.699, 0.807)<br><br>プラセボと比較した投与 1 日目の QTc(F)の最大値（0～4 時間）［差（90% CI）］<br>FF/VI, 50/25 µg: 1.42 (-1.88, 4.72)<br>FF/VI, 100/25 µg: 3.25 (-0.05, 6.55)<br>FF/VI, 200/25 µg: 0.46 (-2.84, 3.76)<br><br>プラセボと比較した投与 7 日目の QTc(F)の最大値（0～4 時間）［差（90% CI）］<br>FF/VI, 50/25 µg: 3.69 (0.60, 6.78)<br>FF/VI, 100/25 µg: 5.25 (2.16, 8.35)<br>FF/VI, 200/25 µg: 1.53 (-1.56, 4.62)<br><br>プラセボと比較した投与 1 日目の血中カリウムの加重平均値（0～4 時間）［差（90% CI）］<br>FF/VI, 50/25 µg: -0.118 (-0.192, -0.043)<br>FF/VI, 100/25 µg: -0.024 (-0.099, 0.050)<br>FF/VI, 200/25 µg: -0.058 (-0.133, 0.017)<br><br>プラセボと比較した投与 7 日目の血中カリウムの加重平均値（0～4 時間）［差（90% CI）］<br>FF/VI, 50/25 µg: -0.087 (-0.159, -0.015)<br>FF/VI, 100/25 µg: -0.041 (-0.114, 0.031)<br>FF/VI, 200/25 µg: -0.088 (-0.160, -0.015) | FF/VI 50/25 µg を 1 日 1 回 7 日間投与したとき、血清コルチゾールに影響はみられなかった。<br>FF/VI 100/25 µg 及び FF/VI 200/25 µg を 1 日 1 回 7 日間投与したときに、プラセボと比較してそれぞれ 15%、20%の血清コルチゾールの有意な低下がみられた。<br><br>FF/VI 50/25 µg、100/25 µg 及び 200/25 µg を単回投与したとき、プラセボと比較して QTc(F)の最大値に影響はみられなかった。<br>FF/VI 50/25 µg 及び 100/25 µg を 7 日間投与したとき、プラセボと比較して QTc(F)の最大値は有意に上昇したものの、変化はわずかであり、臨床的意義はなかった。<br><br>FF/VI 50/25 µg の投与 1 日目及び 7 日目、FF/VI 200/25 µg の投与 7 日目において、プラセボと比較して血中カリウムの加重平均値は有意に低下したものの、変化はわずかであり、臨床的意義はなかった。 |

| 試験目的 | 投与方法<br>（試験薬/ 用量/ 頻度/ 経路/ 期間） | 結果<br>評価項目 | 補足 |
|---|---|---|---|
| | | プラセボと比較した投与 1 日目の血中カリウムの最小値（0～4 時間）［差（90% CI）］<br>FF/VI, 50/25 µg: -0.087 (-0.188, 0.014)<br>FF/VI, 100/25 µg: 0.049 (-0.052, 0.150)<br>FF/VI, 200/25 µg: -0.001 (-0.102, 0.100)<br><br>プラセボと比較した投与 7 日目の血中カリウムの最小値（0～4 時間）［差（90% CI）］<br>FF/VI, 50/25 µg: -0.084 (-0.164, -0.003)<br>FF/VI, 100/25 µg: -0.014 (-0.094, 0.066)<br>FF/VI, 200/25 µg: -0.078 (-0.158, 0.003) | FF/VI 50/25 µg の投与 1 日目、FF/VI 100/25 µg の投与 1 及び 7 日目並びに FF/VI 200/25 µg の投与 1 及び 7 日目では、プラセボと比較して血中カリウムの最小値に影響はみられなかった。FF/VI 50/25 µg 投与 7 日目の変化はわずかであり、臨床的意義はなかった。 |
| 試験番号: HZC112206 | | | |
| FF/VI 50/25 µg、FF/VI 100/25 µg、FF 100 µg、VI 25 µg、プラセボを 1 日 1 回、24 週間投与したときの有効性及び安全性<br>FF 及び VI の母集団薬物動態学的手法を用いたの評価及び薬物動態と薬力学の関係性（関係性がある場合は FF/VI 吸入用散剤を 24 週間投与したときの FF 又は VI の全身曝露と全身薬力学の関係性） | FF/VI, 50/25 µg, OD, IH<br>FF/VI, 100/25 µg, OD, IH<br>FF, 100 µg, OD, IH<br>VI, 25 µg, OD, IH<br>プラセボ, OD, IH<br><br>24 週間 | 投与 84 日目の血中グルコースのベースラインからの変化量（mmol）［平均（標準偏差）］<br>投与前<br>FF/VI, 50/25 µg: 0.0 (1.59)<br>FF/VI, 100/25 µg: 0.1 (1.89)<br>FF, 100 µg: 0.0 (1.40)<br>VI, 25 µg: 0.0 (1.45)<br>プラセボ: 0.1 (1.45)<br><br>投与 30 分後<br>FF/VI, 50/25 µg: -0.2 (1.55)<br>FF/VI, 100/25 µg: 0.0 (1.86)<br>FF, 100 µg: -0.1 (1.33)<br>VI, 25 µg: -0.2 (1.43)<br>プラセボ: -0.1 (1.48) | 投与 84 日目の投与前及び投与後 30 分における血中グルコース値のベースラインからの変化量はわずかであるか又は全くなかった。また、投与 168 日目の血中グルコース値の値はベースライン及び投与 84 日目と同程度であった。24 週間の投与による血中グルコース値への影響は認められなかった。 |

| 試験目的 | 投与方法<br>（試験薬/ 用量/ 頻度/ 経路/ 期間） | 結果<br>評価項目 | 補足 |
|---|---|---|---|
| | | 投与 84 日目の血中グルコースの投与前からの変化量（mmol）［平均（標準偏差）］<br>投与 30 分後<br>FF/VI, 50/25 µg: -0.1 (1.04)<br>FF/VI, 100/25 µg: -0.1 (1.21)<br>FF, 100 µg: -0.2 (1.07)<br>VI, 25 µg: -0.3 (1.04)<br><br>投与 168 日目の血中グルコースのベースラインからの変化量（mmol）［平均（標準偏差）］<br>投与前<br>FF/VI, 50/25 µg: 0.0 (1.50)<br>FF/VI, 100/25 µg: -0.1 (1.85)<br>FF, 100 µg: 0.0 (1.67)<br>VI, 25 µg: 0.0 (2.06)<br>プラセボ: 0.0 (1.49)<br><br>投与 30 分後<br>FF/VI, 50/25 µg: -0.1 (1.23)<br>FF/VI, 100/25 µg: -0.1 (1.95)<br>FF, 100 µg: 0.0 (1.68)<br>VI, 25 µg: 0.0 (1.75)<br>プラセボ: -0.2 (1.38)<br><br>投与 168 日目の血中グルコースの投与前からの変化量（mmol）［平均（標準偏差）］<br>投与 30 分後<br>FF/VI, 50/25 µg: -0.1 (1.14)<br>FF/VI, 100/25 µg: -0.1 (1.02)<br>FF, 100 µg: 0.0 (1.23)<br>VI, 25 µg: 0.0 (1.04)<br>プラセボ: -0.3 (1.15) | |

| 試験目的 | 投与方法<br>（試験薬/ 用量/ 頻度/ 経路/ 期間） | 結果<br>評価項目 | 補足 |
|---|---|---|---|
| | | 投与 84 日目の血中カリウムのベースラインからの変化量（mmol）［平均（標準偏差）］<br>投与前<br>FF/VI, 50/25 µg: -0.1 (0.45)<br>FF/VI, 100/25 µg: -0.2 (0.47)<br>FF, 100 µg: -0.2 (0.46)<br>VI, 25 µg: -0.1 (0.44)<br>プラセボ: -0.1 (0.41)<br><br>投与 30 分後<br>FF/VI, 50/25 µg: 0.0 (0.40)<br>FF/VI, 100/25 µg: -0.1 (0.47)<br>FF, 100 µg: -0.1 (0.47)<br>VI, 25 µg: 0.0 (0.46)<br>プラセボ: 0.0 (0.41)<br><br>投与 84 日目の血中カリウムの投与前からの変化量（mmol）［平均（標準偏差）］<br>投与 30 分後<br>FF/VI, 50/25 µg: 0.1 (0.34)<br>FF/VI, 100/25 µg: 0.1 (0.30)<br>FF, 100 µg: 0.1 (0.30)<br>VI, 25 µg: 0.1 (0.36)<br>プラセボ: 0.1 (0.32)<br><br>投与 168 日目の血中カリウムのベースラインからの変化量（mmol）［平均（標準偏差）］<br>投与前<br>FF/VI, 50/25 µg: -0.1 (0.45)<br>FF/VI, 100/25 µg: -0.1 (0.47)<br>FF, 100 µg: -0.1 (0.45)<br>VI, 25 µg: -0.1 (0.45)<br>プラセボ: -0.1 (0.43) | 投与 84 日目の投与前及び投与後 30 分における血中カリウム値のベースラインからの変化量はわずかであるか又は全くなかった。また、投与 168 日目の血中カリウム値の値はベースライン及び投与 84 日目と同程度であった。24 週間の投与による血中カリウム値への影響は認められなかった。 |

| 試験目的 | 投与方法<br>（試験薬/ 用量/ 頻度/ 経路/ 期間） | 結果<br>評価項目 | 補足 |
|---|---|---|---|
| | | 投与 30 分後<br>FF/VI, 50/25 µg: 0.0 (0.45)<br>FF/VI, 100/25 µg: 0.0 (0.46)<br>FF, 100 µg: -0.1 (0.48)<br>VI, 25 µg: 0.0 (0.48)<br>プラセボ: 0.0 (0.47)<br><br>投与 168 日目の血中カリウムの投与前からの変化量（mmol）［平均（標準偏差）］<br>投与 30 分後<br>FF/VI, 50/25 µg: 0.1 (0.30)<br>FF/VI, 100/25 µg: 0.1 (0.30)<br>FF, 100 µg: 0.1 (0.33)<br>VI, 25 µg: 0.0 (0.32)<br>プラセボ: 0.1 (0.29) | |

| 試験目的 | 投与方法<br>（試験薬/ 用量/ 頻度/ 経路/ 期間） | 結果<br>評価項目 | 補足 |
|---|---|---|---|
| 試験番号: HZC112207 | | | |
| FF/VI 100/25 µg、FF/VI 200/25 µg、FF 100 µg、FF 200 µg、VI 25 µg、プラセボを 1 日 1 回、24 週間投与したときの有効性及び安全性<br>FF 及び VI の母集団薬物動態学的手法を用いた評価及び薬物動態と薬力学の関係性（関係性がある場合は FF/VI 吸入用散剤を 24 週間投与したときの FF 又は VI の全身曝露と全身薬力学の関係性） | FF/VI, 100/25 µg, OD, IH<br>FF/VI, 200/25 µg, OD, IH<br>FF, 100 µg, OD, IH<br>FF, 200 µg, OD, IH<br>VI, 25 µg, OD, IH<br>プラセボ, OD, IH<br><br>24 週間 | 投与 84 日目の血中グルコースのベースラインからの変化量（mmol）［平均（標準偏差）］<br>投与前<br>FF/VI, 100/25 µg: 0.1 (1.40)<br>FF/VI, 200/25 µg: 0.0 (1.94)<br>FF, 100 µg: -0.2 (1.29)<br>FF, 200 µg: -0.1 (1.40)<br>VI, 25 µg: 0.0 (1.20)<br>プラセボ: -0.2 (1.12)<br><br>投与 30 分後<br>FF/VI, 100/25 µg: 0.0 (1.42)<br>FF/VI, 200/25 µg: -0.1 (1.82)<br>FF, 100 µg: -0.3 (1.35)<br>FF, 200 µg: -0.3 (1.50)<br>VI, 25 µg: 0.0 (1.36)<br>プラセボ: -0.1 (1.18)<br><br>投与 84 日目の血中グルコースの投与前からの変化量（mmol）［平均（標準偏差）］<br>投与 30 分後<br>FF/VI, 100/25 µg: -0.1(1.43)<br>FF/VI, 200/25 µg: -0.1 (0.87)<br>FF, 100 µg: -0.1 (1.11)<br>FF, 200 µg: -0.2 (1.38)<br>VI, 25 µg: 0.1 (1.17)<br>プラセボ: 0.1 (1.06) | 投与 84 日目の投与前及び投与後 30 分における血中グルコース値のベースラインからの変化量はわずか又は全くなかった。また、投与 168 日目の血中グルコース値の値はベースライン及び投与 84 日目と同程度であった。24 週間の投与による血中グルコース値への影響は認められなかった。 |

| 試験目的 | 投与方法<br>（試験薬/ 用量/ 頻度/ 経路/ 期間） | 結果<br>評価項目 | 補足 |
|---|---|---|---|
| | | 投与 168 日目の血中グルコースのベースラインからの変化量（mmol）［平均（標準偏差）］<br>投与前<br>FF/VI, 100/25 µg: 0.1 (1.75)<br>FF/VI, 200/25 µg: 0.1 (1.99)<br>FF, 100 µg: -0.3 (1.44)<br>FF, 200 µg: 0.1 (1.70)<br>VI, 25 µg: 0.0 (1.41)<br>プラセボ: -0.2 (1.07)<br><br>投与 30 分後<br>FF/VI, 100/25 µg: 0.0 (1.71)<br>FF/VI, 200/25 µg: 0.1 (1.87)<br>FF, 100 µg: -0.1 (1.44)<br>FF, 200 µg: 0.0 (1.77)<br>VI, 25 µg: 0.0 (1.37)<br>プラセボ: -0.1 (1.31)<br><br>投与 168 日目の血中グルコースの投与前からの変化量（mmol）［平均（標準偏差）］<br>投与 30 分後<br>FF/VI, 100/25 µg: 0.0 (1.04)<br>FF/VI, 200/25 µg: 0.0 (1.18)<br>FF, 100 µg: 0.1 (1.46)<br>FF, 200 µg: -0.1 (1.18)<br>VI, 25 µg: 0.0 (1.09)<br>プラセボ: 0.1 (1.14) | |

| 試験目的 | 投与方法<br>（試験薬/ 用量/ 頻度/ 経路/ 期間） | 結果<br>評価項目 | 補足 |
|---|---|---|---|
| | | 投与 84 日目の血中カリウムのベースラインからの変化量（mmol）［平均（標準偏差）］<br>投与前<br>FF/VI, 100/25 µg: -0.1 (0.47)<br>FF/VI, 200/25 µg: 0.0 (0.47)<br>FF, 100 µg: -0.1 (0.52)<br>FF, 200 µg: -0.1 (0.48)<br>VI, 25 µg: 0.0 (0.57)<br>プラセボ: -0.2 (0.51)<br><br>投与 30 分後<br>FF/VI, 100/25 µg: 0.0 (0.44)<br>FF/VI, 200/25 µg: 0.0 (0.47)<br>FF, 100 µg: -0.1 (0.56)<br>FF, 200 µg: -0.1 (0.43)<br>VI, 25 µg: 0.0 (0.54)<br>プラセボ:-0.1 (0.66)<br><br>投与 84 日目の血中カリウムの投与前からの変化量（mmol）［平均（標準偏差）］<br>投与 30 分後<br>FF/VI, 100/25 µg: 0.1 (0.35)<br>FF/VI, 200/25 µg: 0.1 (0.36)<br>FF, 100 µg: 0.1 (0.47)<br>FF, 200 µg: 0.1 (0.34)<br>VI, 25 µg: 0.0 (0.39)<br>プラセボ:0.1 (0.51) | 投与 84 日目の投与前及び投与後 30 分における血中カリウム値のベースラインからの変化量はわずかであるか又は全くなかった。また、投与 168 日目の血中カリウム値の値はベースライン及び投与 84 日目と同程度であった。24 週間の投与による血中カリウム値への影響は認められなかった。 |

| 試験目的 | 投与方法<br>（試験薬/ 用量/ 頻度/ 経路/ 期間） | 結果<br>評価項目 | 補足 |
|---|---|---|---|
| | | 投与 168 日目の血中カリウムのベースラインからの変化量（mmol）［平均（標準偏差）］<br>投与前<br>FF/VI, 100/25 µg: -0.1 (0.45)<br>FF/VI, 200/25 µg: 0.0 (0.51)<br>FF, 100 µg: -0.1 (0.52)<br>FF, 200 µg: -0.1 (0.55)<br>VI, 25 µg: 0.0 (0.51)<br>プラセボ: -0.2 (0.48)<br><br>投与 30 分後<br>FF/VI, 100/25 µg: -0.1 (0.48)<br>FF/VI, 200/25 µg: 0.1 (0.51)<br>FF, 100 µg: -0.1 (0.51)<br>FF, 200 µg: -0.1 (0.48)<br>VI, 25 µg: 0.0 (0.53)<br>プラセボ: -0.1 (0.55)<br><br>投与 168 日目の血中カリウムの投与前からの変化量（mmol）［平均（標準偏差）］<br>投与 30 分後<br>FF/VI, 100/25 µg: 0.0 (0.40)<br>FF/VI, 200/25 µg: 0.1 (0.33)<br>FF, 100 µg: 0.0 (0.40)<br>FF, 200 µg: 0.0 (0.50)<br>VI, 25 µg: 0.1 (0.37)<br>プラセボ: 0.1 (0.40) | |

| 試験目的 | 投与方法（試験薬/ 用量/ 頻度/ 経路/ 期間） | 結果 | |
|---|---|---|---|
| | | 評価項目 | 補足 |
| 試験番号: HZC111348 | | | |
| FF/VI を 1 日 1 回、4 週間投与したときの安全性及び忍容性<br>FF/VI を 1 日 1 回、4 週間投与したときの、各化合物の全身薬物動態プロファイルと FF/VI の薬力学プロファイル | FF/VI, 400/25 µg, OD, IH<br>プラセボ, OD, IH<br><br>4 週間 | プラセボと比較した投与 1 日目の血漿中グルコースの変化量（0～4 時間、ベースラインからの変化量）（mmol/L）［差（95% CI）］<br>最大値<br>0.13 (-0.01, 0.28)<br>加重平均値<br>0.07 (-0.08, 0.23)<br><br>プラセボと比較した投与 14 日目の血漿中グルコースの変化量（0～4 時間、ベースラインからの変化量）（mmol/L）［差（95% CI）］<br>最大値<br>0.29 (-0.20, 0.78)<br>加重平均値<br>0.26 (-0.20, 0.72)<br><br>プラセボと比較した投与 28 日目の血漿中グルコースの変化量（0～4 時間、ベースラインからの変化量）（mmol/L）［差（95% CI）］<br>最大値<br>0.41 (0.17, 0.65)<br>加重平均値<br>0.32 (0.10, 0.53)<br><br>プラセボと比較した投与 1 日目の血清中カリウムの変化量（0～4 時間、ベースラインからの変化量）（mmol/L）［差（95% CI）］<br>最小値<br>-0.06 (-0.17, 0.05)<br>加重平均値<br>-0.01 (-0.13, 0.12) | FF/VI 400/25 µg を 1 日 1 回、4 週間投与したとき、血中グルコース及びカリウムに臨床的意義のある影響はみられなかった。FF/VI 400/25 µg 投与群とプラセボ投与群との間で、血中グルコースのベースラインからの変化量（調整済平均値）の最大値及び加重平均値（0～4 時間）並びに血中カリウムのベースラインからの変化量（調整済平均値）の最小値及び加重平均値ではわずかに差がみられた。 |

| 試験目的 | 投与方法<br>（試験薬/ 用量/ 頻度/ 経路/ 期間） | 結果 | |
|---|---|---|---|
| | | 評価項目 | 補足 |
| | | プラセボと比較した投与 14 日目の血清中カリウムの変化量（0～4 時間、ベースラインからの変化量）（mmol/L）［差（95% CI）］<br>最小値<br>-0.08 (-0.21, 0.05)<br>加重平均値<br>-0.07 (-0.26, 0.11)<br><br>プラセボと比較した投与 28 日目の血清中カリウムの変化量（0～4 時間、ベースラインからの変化量）（mmol/L）［差（95% CI）］<br>最小値<br>-0.06 (-0.21, 0.10)<br>加重平均値<br>-0.04 (-0.20, 0.13) | |

FF = フルチカゾンフランカルボン酸エステル、VI = ビランテロールトリフェニル酢酸塩



Oct 11 2016 08:10:23

**表 2.7.2.5-4　FF/VI 又は FF を投与したときの FF の PPK パラメータ**

| パラメータ | COPD 患者 | | |
|---|---|---|---|
| | 母集団の推定値（95% CI） | %RSE | 被験者間変動 |
| 吸入クリアランス（CL/F）<br>(L/h) | 230 (219, 242) | 0.474% | 60.6% |
| 分布容積（V2/F）<br>(L) | 1.36 FIXED | - | 179% |
| コンパートメント間のクリアランス（Q/F）<br>(L/h) | 268 (221, 324) | 1.73% | 77.3% |
| 末梢分布容積（V3/F）<br>(L) | 111 (90.9, 136) | 2.21% | 67.8% |
| 吸収速度定数（ka）<br>($h^{-1}$) | 0.0523 (0.0493, 0.0556) | -1.06% | 45.2% |

Data source: 2011N122282_00 Table 10, Table 10.8

**表 2.7.2.5-5　FF/VI 又は VI を投与したときの VI の PPK パラメータ**

| パラメータ | COPD 患者 | | |
|---|---|---|---|
| | 母集団の推定値（95% CI） | %RSE | 被験者間変動 |
| 吸入クリアランス（CL/F）<br>(L/h) | 94.6 (90.9, 98.5) | 1.06% | 44.7% |
| 分布容積（V1/F）<br>(L) | 639.0 (584.1, 699.2) | 0.990% | 33.6% |
| コンパートメント間のクリアランス（Q2/F）<br>(L/h) | 242.3 (219.2, 267.7) | 0.938% | 15.8% |
| 末梢分布容積（V2/F）<br>(L) | 177.7 (152.9, 206.4) | 1.65% | 15.8% |
| コンパートメント間のクリアランス（Q3/F）<br>(L/h) | 141.2 (125.2, 159.2) | 1.26% | 52.8% |
| 末梢分布容積（V3/F）<br>(L) | 2100.6 (1958.6, 2253.0) | 0.433% | 5.17% |
| D1<br>(h) | 0.098 (0.092, 0.105) | -1.63% | 15.8% |

Data source: 2011N122282_00 Table 16, Table 11.8

**表 2.7.2.5-6　FF/VI 又は FF を投与したときの FF の PPK パラメータに対する重要な共変量効果**

| パラメータ | 重要な共変量 | COPD 患者での作用 |
|---|---|---|
| 吸入クリアランス (CL/F) | 人種 | CL/F：<br>白人と比較して東アジア人、日本人又は南アジア系の被験者で 19%低かった。その結果、AUC(0-24)は 23～30%高かった。<br>白人と比較してアフリカ系アメリカ人被験者では 6.2%高かった。<br>白人と比較して中央アジア人、白人アラブ人、アメリカ先住民/アラスカ原住民及びその他の人種の被験者では 23%低かった。 |

Data source: 2011N122282_00

**表 2.7.2.5-7　FF/VI 又は VI を投与したときの VI の PPK パラメータに対する重要な共変量効果**

| パラメータ | 重要な共変量 | COPD 患者での作用 |
|---|---|---|
| 吸入クリアランス (CL/F) | 年齢 | CL/F は年齢が 41 歳から 84 歳まで加齢するに伴い 27%低下した |
| | 体重 | CL/F は体重が 160 kg から 35 kg まで減少するに伴い 47%低下した |
| | HZC111348 試験 | CL/F は解析において他の試験より HZC111348 試験で 37%低かった |
| 分布容積 (V1/F) | 人種 | 重要ではない |
| | 年齢 | V1/F は年齢が 41 歳から 84 歳まで加齢するに伴い 30%低下した |
| | 性別 | V1/F は女性で 12%低かった |
| | 喫煙 | V1/F は喫煙者で 34%高かった |
| | HZC111348 及び HZC110946 試験 | V1/F は HZC110946 試験で 30%低く、HZC111348 試験で 71%低かった |

Data source: 2011N122282_00

## 2.7.3 及び 2.7.4 の略号等一覧

| 略号（略称） | 内容 |
|---|---|
| ACT | 喘息コントロールテスト |
| AE | 有害事象 |
| ALP | アルカリホスファターゼ |
| ALT | アラニン・アミノトランスフェラーゼ |
| ANCOVA | 共分散分析 |
| AQLQ | Asthma Quality of Life Questionnaire |
| AST | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | 血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{0-24}$ | 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 |
| AV | 房室 |
| BD | 1 日 2 回 |
| BMI | ボディマス指数 |
| CASA-Q | 喀痰喀出障害質問票 |
| CAT | COPD アセスメントテスト |
| CCSI | Company Core Safety Information |
| C/D 比 | 水平陥凹乳頭径比 |
| CEC | 臨床評価委員会 |
| CI | 信頼区間 |
| $C_{max}$ | 最高血漿中濃度 |
| COPD | 慢性閉塞性肺疾患 |
| CRF | 症例報告書 |
| CRQ-SAS | Chronic Respiratory Questionnaire Self-Administered Standardized |
| CSR | 治験総括報告書 |
| CT | コンピュータ断層撮影 |
| CTX | 骨コラーゲン架橋 C-テロペプチド |
| CV | 変動係数 |
| CVR | 心血管系疾患の既往歴／リスク因子 |
| DB | 二重盲検 |
| DPI | ドライパウダー吸入器 |
| eCRF | 電子症例報告書 |
| EQ-5D | European Quality of Life Questionnaire 5 dimensions |
| 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 |
| FSC | FP/SALM |
| FVC | 努力性肺活量 |
| GCP | 医薬品の臨床試験の実施の基準 |
| GLI | Global Lung Function Initiative |
| GOLD | Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease |
| GP | 開業医 |
| GSK | GlaxoSmithKline |
| GW642444H | ビランテロール α-フェニルケイ皮酸塩 |
| HARP | Harmonisation for Analysis and Reporting Program |
| HPA-axis | 視床下部－下垂体－副腎皮質系 |
| HLGT | 高位グループ用語 |
| HR | ハザード比 |
| IC | 最大吸気量 |
| ICD10 | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision |
| ICH | 日米 EU 医薬品規制調和国際会議 |

| 略号（略称） | 内容 |
|---|---|
| ICS | 吸入ステロイド薬 |
| IH | 吸入投与 |
| IMS | Intercontinental Medical Statistics |
| INR | 国際標準比 |
| IOP | 眼圧 |
| ISE | Integrated Summary of Efficacy |
| ISS | Integrated Summary of Safety |
| ITT | Intent-to-Treat |
| ITT-E | ITT-Efficacy |
| ITTX | ITT Sensitivity Analysis Population |
| IU | 国際単位 |
| IV | 静脈内投与 |
| IVRS | 電話による音声応答登録システム |
| LABA | 長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬 |
| LLN | 基準値下限 |
| 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 |
| LRTI | 下気道感染 |
| LS | 最小二乗 |
| MCHC | 平均赤血球血色素濃度 |
| MCID | 臨床的に意義のある最小差 |
| MedDRA | ICH 国際医薬用語集 |
| mMRC | 英国医学研究協議会の呼吸困難評価指標 |
| MMRM | 反復測定混合モデル |
| NC | 核の色調 |
| NC | 算出せず |
| NDPI | 新規ドライパウダー吸入器 |
| NHANES | 米国健康栄養試験調査 |
| NO | 核混濁 |
| OCS | 経口ステロイド薬 |
| OD | 1 日 1 回投与 |
| 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） |
| PCR | ポリメラーゼ連鎖反応 |
| PD | 薬力学 |
| PEF | 最大呼気流量 |
| PG | 並行群間 |
| PI | Prescribing Insights |
| PK | 薬物動態 |
| PP | Per-protocol |
| PPK | 母集団薬物動態 |
| PT | 基本語 |
| PWV | 脈波伝播速度 |
| QOL | 生活の質 |
| QTc(F) | Fridericia 式で補正した QT 間隔 |
| RAP | 解析計画書 |
| RITT | Reduced Intent-to-Treat |
| RNA | リボ核酸 |
| SABA | 短時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬 |
| SAE | 重篤な有害事象 |
| SALM | サルメテロール |
| SAS | Self-Administered Standardized |

| 略号（略称） | 内容 |
|---|---|
| SD | 標準偏差 |
| SDAP | Summary Document Analysis Plan |
| SE | 標準誤差 |
| SGRQ-C | St. George's Respiratory Questionnaire-COPD |
| SMQ | 標準検索式 |
| SOC | 器官別大分類 |
| SP | Safety Population |
| UC | 尿中コルチゾール |
| ULN | 基準値上限 |
| VE | 異所性心室興奮 |
| 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） |
| γ-GTP | γ グルタミルトランスペプチダーゼ |

## 2.7.3. 臨床的有効性

### 2.7.3.1. 背景及び概観

**COPD の治療**

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は、予防及び治療が可能な疾患と定義され、個々の患者の重症度に影響を及ぼす可能性のある重大な肺以外の徴候を伴う [GOLD, 2015]。肺においては、完全には可逆的ではない慢性的な気流制限を特徴とする疾患であり、通常は進行性で、有害な粒子やガス状物質に対する肺の異常な炎症反応がみられる。COPD は健康状態悪化の主要な原因となり、そのために世界中で年間数百万人が死亡し[GOLD, 2015]、医療費や罹患率にも重大な影響を及ぼしている[Chapman, 2006; Lopez, 2006]。世界保健機関によると、2002 年時点で COPD は世界の死因の第 5 位であり、2030 年までに第 3 位になると推測されている[WHO, 2015]。

COPD に関して現在公表されているガイドラインでは、症状を軽減し、増悪の頻度及び重症度を軽減させ、健康状態及び運動耐容能を改善することが薬物療法の目標とされている[GOLD, 2015]。吸入ステロイド薬（ICS）は COPD の最も有効な抗炎症療法と考えられている。ICS の利点として考えられるのは、COPD の症状をコントロールできること、気道過敏性を軽減すること、また増悪を減少させ、肺機能をわずかであるが改善し、健康状態を改善することである。気管支拡張剤は COPD の症状を管理する上で重要であると考えられ、Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease（GOLD）ガイドラインでは、中等度から極めて重度の COPD に対しては、短時間作用性の気管支拡張剤を使用するよりも有効で便利であることから、長時間作用性吸入用気管支拡張剤を使用するよう推奨している。気管支拡張剤の利点には、症状のコントロールだけでなく、肺機能、過膨張、運動能力及び健康状態の改善も含まれる。GOLD ガイドライン[GOLD, 2015]で述べられているように、増悪を減らし、肺機能と健康状態を改善するには ICS／長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬（LABA）配合剤の方が個々の成分よりも効果があることが示されている[Ferguson, 2008; Calverley, 2007; Kardos, 2007]。COPD の治療に現在使用可能な ICS/LABA 配合剤は、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）ーアドエア®ディスカス®又はアドエア®エアゾール及びブデソニド／ホルモテロール（シムビコート®タービュヘイラー®）であるが、これらの治療薬では 1 日 2 回の投与が必要である。

#### 2.7.3.1.1. COPD に対する FF/VI の申請データパッケージ

本承認申請における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）の有効性は、国内から参加した国際共同試験を含む海外の申請データパッケージの試験成績を用いて評価する。

##### 2.7.3.1.1.1. COPD に対する臨床試験

成人の COPD 患者を対象として 14 の前期第 II 相～第 III 相試験を今回の申請データパッケージとした（表 2.7.3.1-1）。このうち、FF/VI を用いた 5 つの第 III 相試験（HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102871 試験、HZC102970 試験及び 200820 試験）が COPD の

適応のための主要な試験である。また、有効性及び安全性を補完するデータ試験としては 8 試験あり、そのうち 5 試験（HZC110946 試験、HZC113107 試験、HZC113109 試験、HZC112352 試験及び HZC113782 試験）が FF/VI を用いた試験、1 試験（B2C111045 試験）が VI を投与した試験であった。更に、安全性のみを評価する試験として、前期第 II 相試験（HZC111348 試験）と国内での長期投与試験（HZC114156 試験）を実施した。HZC111348 試験は FF/VI 400/25 μg 1 日 1 回投与をプラセボと比較して評価した試験であり、HZC114156 試験では日本人における FF/VI 長期投与時の安全性を検討した。更に、安全性の参考試験として、VI の別の製剤（ビランテロール α-フェニルケイ皮酸塩：GW642444H）を異なる吸入器（ディスカス）を用いて投与した前期第 II 相試験である B2C108562 試験を申請データパッケージの参考試験として含めた。これら 3 試験（HZC111348 試験、HZC114156 試験、B2C108562 試験）については、2.7.4.に記載する。なお、前期第 II 相試験である B2C108562 試験以降に実施した VI を用いた試験（配合剤及び単剤）ではトリフェニル酢酸塩（GW642444M）を用いた。

以上の評価試験のうち、国内から参加した国際共同試験は 3 試験である（HZC112206 試験、HZC112207 試験及び 200820 試験）。海外臨床試験の試験成績を用いて FF/VI の日本人 COPD 患者に対する有効性を評価することの妥当性を示すため、これら 3 試験（HZC112206 試験、HZC112207 試験及び 200820 試験）の結果を用いて FF/VI の有効性に対する民族差の影響について評価を行い（Ethnic Sensitivity Assessment：ESA）、日本人被験者集団の結果と日本人以外の被験者集団の結果に一貫性が認められるか否かを検討した（2.7.3.3.5.）。

有効性の主要な試験である HZC112206 試験及び HZC112207 試験は、6 ヵ月間にわたり 3 用量の FF/VI（50/25 μg、100/25 μg 及び 200/25 μg を 1 日 1 回）及び各配合成分の有効性と安全性をプラセボと比較して評価するようデザインされた。特に有効性に関しては、COPD 患者の気流閉塞の治療における VI（LABA）と FF（ICS）の併用によるそれぞれの上乗せ効果を評価するようデザインされた試験である。HZC112206 試験及び HZC112207 試験では、6 ヵ月間にわたる治療期間の安全性［24 時間尿中コルチゾール排泄量、24 時間ホルター心電図、12 誘導心電図を含む］、薬力学（PD）及び母集団薬物動態（PK）データも得た。これらの 2 試験は本質的に同一の試験であるが、唯一異なる点として、HZC112206 試験では低用量（50/25 μg）の FF/VI を使用する一方、HZC112207 試験では高用量（200/25 μg）の FF/VI を使用し、対応する用量の FF（200 μg）を単剤投与群として設定した。

HZC112206 試験及び HZC112207 試験では FF 50 μg の単剤投与群は設けなかった。これらの試験では、VI の上乗せ効果は FF 100 μg 及び FF 200 μg と対応する用量の配合剤を比較することにより評価された。FF 50 μg は効果のない用量もしくは効果の低い用量と考えられたため、この投与量における VI の上乗せ効果の評価は不要と判断し実施しなかった。

また HZC102871 試験及び HZC102970 試験は、上記試験と同じ 3 用量の FF/VI（50/25 μg、100/25 μg、200/25 μg を 1 日 1 回）を投与したときの有効性及び安全性を 1 年間にわたり VI と比較して評価するようデザインされた同一の試験である。有効性としては、増悪の既往を有する COPD 患者を対象として、中等度及び重度の増悪の年間発現率を減少させるために

FF を併用したときのベネフィットを評価した試験である。HZC102871 試験及び HZC102970 試験では 1 年間にわたる治療期間の安全性データも得た。

更に 200820 試験は、FF/VI 100/25 μg における FF 100 μg の上乗せ効果を検証するために計画された試験であり、12 週間の FF/VI（100/25 μg を 1 日 1 回）と VI（25 μg を 1 日 1 回）投与を比較し有効性及び安全性を評価・検討するデザインであった。本試験では、主要評価項目として肺機能［1 秒量（$FEV_1$）トラフ値を指標とする］を用いて有効性を評価した。また、副次評価項目及びその他の評価項目として、患者日記における救済薬の使用、中等度及び重度の COPD 増悪が最初に発現するまでの時間、COPD の症状（息切れ、咳嗽、喀痰）、St. George's Respiratory Questionnaire-Chronic Obstructive Pulmonary Disease（SGRQ-C）を用いた健康関連 QOL 及び COPD アセスメントテスト（CAT）を用いた COPD 健康状態に対する評価も行った。

一方、有効性を補完する試験として、前述のとおり、FF/VI については 5 試験を実施した。HZC110946 試験は第 III 相クロスオーバー試験であり、3 用量（50/25 μg、100/25 μg 及び 200/25 μg）の FF/VI とプラセボを比較し、有効性を補完するデータ［24 時間連続 $FEV_1$］、追加の安全性データ（24 時間血清中コルチゾール濃度及び 12 誘導心電図を含む）及び PK データ（24 時間連続）を得た。HZC113107 試験、HZC113109 試験及び HZC112352 試験は、有効性を補完するデータ（特に 24 時間 $FEV_1$ プロファイル）を得るための第 III 相試験であり、FF/VI 100/25 μg 1 日 1 回投与をそれぞれ FP/SALM 500/50 μg 1 日 2 回投与又は FP/SALM 250/50 μg 1 日 2 回投与と比較するための 12 週間肺機能試験である。HZC113782 試験は、FF/VI 100/25 μg、FF 100 μg、VI 25 μg 及びプラセボによる全死因による死亡までの期間を主要評価項目とした event-driven 試験であり、肺機能及び安全性データについても補完的に評価した。

また、LABA を単剤として評価した有効性を補完する試験の B2C111045 試験は、VI に関する後期第 II 相用量設定試験であり、有効性を補完するデータ及び安全性データが得られた。この試験の結果に基づいて、COPD に関する第 III 相試験で用いる VI の用法・用量として VI 25 μg の 1 日 1 回投与を選択した。

## 表 2.7.3.1-1　COPD の申請データパッケージ（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<br>（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） | データの併合 |
|---|---|---|---|---|
| 主要な試験 | | | | |
| HZC112206*<br>(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<br>FF/VI 100/25 群<br>FF 100 群<br>VI 25 群<br>プラセボ群 | あり |
| HZC112207*<br>(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<br>FF/VI 200/25 群<br>FF 100 群, FF 200 群<br>VI 25 群<br>プラセボ群 | |
| HZC102871<br>(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<br>FF/VI 100/25 群<br>FF/VI 200/25 群<br>VI 25 群 | あり |
| HZC102970<br>(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<br>FF/VI 100/25 群<br>FF/VI 200/25 群<br>VI 25 群 | |
| 200820*<br>(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<br>VI 25 群 | なし |
| 補完する試験 | | | | |
| HZC110946<br>(第 III 相) | 28 日間の $FEV_1$ 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 期当たり 4 週間、被験者当たり 3 期 (全例がプラセボの投与を受けた) | FF/VI 50/25 群<br>FF/VI 100/25 群<br>FF/VI 200/25 群<br>プラセボ群 | なし |
| HZC113107<br>(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、実薬対照、DB、ダブルダミー、PG 試験 | 12 週間 | FF/VI 100/25 OD 群<br>FP/SALM 500/50 BD 群 | なし |
| HZC113109,<br>(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、実薬対照、DB、ダブルダミー、PG 試験 | 12 週間 | FF/VI 100/25 OD 群<br>FP/SALM 250/50 BD 群 | なし |
| HZC112352<br>(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、実薬対照、DB、ダブルダミー、PG 試験 | 12 週間 | FF/VI 100/25 OD 群<br>FP/SALM 250/50 BD 群 | なし |
| B2C111045<br>(後期第 II 相) | ビランテロールの用量設定試験：COPD 患者を対象とした多施設共同、無作為化、反復投与、DB、PG、プラセボ対照用量設定試験 | 4 週間 | VI 3 群, VI 6.25 群<br>VI 12.5 群, VI 25 群<br>VI 50 群, プラセボ群 | なし |
| HZC113782*<br>(第 III 相) | 心血管系疾患の既往もしくはリスクを有する 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 1,000 例に達するまで | FF/VI 100/25 群<br>FF 100 群<br>VI 25 群<br>プラセボ群 | なし |
| HZC111348**<br>(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<br>プラセボ群 | なし |
| HZC114156**<br>(第 III 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、DB、PG 試験 | 52 週間 | FF/VI 100/25 群<br>FF/VI 200/25 群 | なし |
| 参考試験*** | | | | |
| B2C108562<br>(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<br>GW642444H 400 OD 群<br>SALM 50 BD 群<br>プラセボ群 | なし |

BD：1 日 2 回投与、DB：二重盲検、OD：1 日 1 回投与、PG：並行群間
*：国内から参加した国際共同試験

**：HZC111348 試験及び HZC114156 試験の結果と記述は安全性の評価のみであるため、2.7.3.には含めておらず、2.7.4.に記載する。
***：B2C108562 試験は、安全性の参考試験であり、2.7.3.には含めておらず、2.7.4.に記載する。

#### 2.7.3.1.1.2. 喘息患者を対象とした有効性及び安全性を補完する臨床試験

FF/VI の COPD の申請データパッケージの中に、有効性及び安全性のデータを補完する試験として、喘息患者を対象とした 10 臨床試験を含めた（表 2.7.3.1-2）。そのうち 5 試験では、単剤としての FF の有効性及び安全性を評価し、2 試験では市販の ICS 使用下で VI の有効性及び安全性を評価した。更に 1 試験（HZA106827 試験）では、FF/VI と FF 100 µg の有効性と安全性を比較した。更に、朝投与と夜投与を比較した一つの臨床薬理試験（HZA114624 試験）と長期投与による眼の安全性を評価した 1 試験（HZA106839）を加えた。これらの試験において FF 及び VI の投与の有効性及び安全性を立証し、選択された FF/VI の用量で COPD 患者を対象とする臨床試験を実施したことの妥当性を 2.7.3.4.で述べる。健康被験者、特殊な患者群及び喘息もしくは COPD 患者で実施されたすべての臨床薬理試験は喘息適応の審査時に評価済みである。

## 表 2.7.3.1-2　COPD の申請データパッケージ（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<br>(その他記載のない限り、1 日 1 回投与、単位 µg) | 吸入器 |
|---|---|---|---|---|
| 1 日 1 回投与 (OD)と 1 日 2 回投与 (BD）／朝投与と夜投与の比較 | | | | |
| FFA112202<br>(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 | 28 日間 | FF 200 夜投与群<br>FF 100 BD 群<br>FP 200 夜投与群<br>FP 100 BD 群<br>プラセボ群 | エリプタ; ディスカス |
| HZA113310<br>(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 | 7 日間（ウオッシュアウト 7 日間） | VI 6.25 (+ICS) BD 群<br>VI 6.25 (+ICS)夜投与群<br>VI 12.5 (+ICS)夜投与群<br>VI 25 (+ICS)夜投与群<br>プラセボ (+ICS)群 | エリプタ |
| HZA114624**<br>(前期第 II 相) | 朝投与と夜投与を比較する無作為化、反復投与、プラセボ対照、DB、臨床薬理試験 | 14 日間 | FF/VI 100/25 朝投与群<br>FF/VI 100/25 夜投与群<br>プラセボ群 | エリプタ |
| 有効性及び安全性 | | | | |
| HZA106827<br>(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<br>FF 100 夜投与群<br>プラセボ群 | エリプタ |
| FFA112059<br>(第 III 相) | FF の有効性と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 100 夜投与群<br>FP 250 BD 群<br>プラセボ群 | ディスカス; エリプタ |
| 用量設定 | | | | |
| B2C109575<br>(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<br>VI 6.25 (+ICS)夜投与群<br>VI 12.5 (+ICS)夜投与群<br>VI 25 (+ICS)夜投与群<br>VI 50 (+ICS)夜投与群<br>プラセボ (+ICS)群 | ディスカス |
| FFA109684<br>(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、プラセボ及び実薬対照試験 | 8 週間 | FF 200 夜投与群<br>FF 400 夜投与群<br>FF 600 夜投与群<br>FF 800 夜投与群<br>FP 500 BD 夜投与群<br>プラセボ群 | ディスカス; エリプタ |
| FFA109685<br>(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、プラセボ及び実薬対照試験 | 8 週間 | FF 100 夜投与群<br>FF 200 夜投与群<br>FF 300 夜投与群<br>FF 400 夜投与群<br>FP 250 BD 群<br>プラセボ群 | ディスカス; エリプタ |
| FFA109687<br>(後期第 II 相) | 無作為化、DB、PG、プラセボ及び実薬対照の、FF の用量反応、安全性及び有効性評価試験 | 8 週間 | FF 25 夜投与群<br>FF 50 夜投与群<br>FF 100 夜投与群<br>FF 200 夜投与群<br>FP 100 BD 群<br>プラセボ群 | ディスカス; エリプタ |
| 長期安全性（眼の安全性） | | | | |
| HZA106839*<br>(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<br>FF/VI 200/25 夜投与群<br>FF 100 夜投与群<br>プラセボ群 | ディスカス; エリプタ |

*: HZA106839 試験は、結果と記述は安全性の評価のみであるため、2.7.3.には含めておらず、2.7.4.に記載する。
**: HZA114624 試験の安全性の結果は喘息申請時に評価済みである。

#### 2.7.3.1.2. 被験者集団

COPD 患者を対象とした有効性に関する主要な試験では、COPD の増悪の既往がある患者もしくはない患者、そして、肺機能障害を有することが明らかな患者集団を被験者集団として選択した。COPD 患者を対象とした有効性データを補完する試験でも、同様に肺機能障害を有することが明らかな患者集団を被験者集団とした。被験者集団の COPD の現病歴は、米国胸部学会／欧州呼吸器学会[Celli, 2004]及び国内の COPD 診断と治療のためのガイドライン（JGL COPD）[JRS COPD, 2013]の定義と合致しており、スパイロメトリーの予測値は米国の全国健康栄養調査（NHANES）III の基準方程式 [Hankinson, 1999; Hankinson, 2010] 又は Global Lung Function Initiative（GLI）2012 の参照式 [Quanjer, 2012]で算出した。有効性データを補完する喘息患者を対象とした試験の被験者集団は、肺機能低下、喘息症状及び／又はサルブタモール使用に基づき、治療対象患者の代表集団として選択された。喘息の既往歴は喘息管理国際指針（GINA）の定義[GINA, 2011]に沿っており、スパイロメトリーの予測値は人種で調整した NHANES III の参照式[Hankinson, 1999]を用いて算出した。

##### 2.7.3.1.2.1. 有効性に関する主要な試験

主要な 5 試験のすべてにおいて、COPD の現病歴を有する 40 歳以上の男女を対象とした。スクリーニング時に、10 pack-years 以上の喫煙習慣又は喫煙歴を有し、サルブタモール吸入後の $FEV_1$／努力性肺活量（FVC）比が 0.70 以下[Pellegrino, 2005]、かつサルブタモール投与後における $FEV_1$ が予測値の 70%以下（200820 試験では、30%以上 70%以下）と定義される重症度の気流閉塞を示す患者を対象とした。

###### 2.7.3.1.2.1.1. HZC112206 試験及び HZC112207 試験

2.7.3.1.2.1.の基準に加えて、スクリーニング前 12 週間以内にコントロール不良な COPD 増悪のため入院した患者、スクリーニング前 6 週間以内にコントロール不良な COPD 増悪（患者自身がステロイド薬又は抗生物質を服用又は医師からの薬剤の処方が必要となった COPD の急性増悪と定義）が認められた患者、スクリーニング前 6 週間以内に抗生物質の使用が必要な下気道感染に罹患した患者は除外した。スクリーニング時には英国医学研究協議会の呼吸困難評価指標（mMRC）でスコア 2 以上の症状を有する患者を対象とした。

###### 2.7.3.1.2.1.2. HZC102970 試験及び HZC102871 試験

上述（2.7.3.1.2.1.）の基準に加えて、過去 12 ヵ月間に中等度及び重度の増悪が 1 回以上認められた患者を対象とした。

なお、中等度／重度の増悪の定義は以下のとおりとした。

- 中等度：経口ステロイド薬や抗生物質による治療が必要な COPD 症状の悪化
- 重度：入院加療が必要な COPD の症状の悪化

###### 2.7.3.1.2.1.3. 200820 試験

上述（2.7.3.1.2.1.）の基準に加えて、以下の基準を満たした患者を対象とした。

- スクリーニング前 12 ヵ月以内に、COPD の中等度及び重度の増悪が 1 回以上記録された患者（中等度／重度の増悪の定義は 2.7.3.1.2.1.2.と同じ）。
- Visit 2（無作為化時）前の 7 日間のうち 5 日以上で患者日記の症状スコア（息切れ、咳、痰及び救済薬の吸入が必要となる夜間覚醒）の合計が 4 点以上の患者

#### 2.7.3.1.2.2. 有効性を補完する試験

有効性データを補完する COPD 試験では、スクリーニング時のサルブタモール投与後の $FEV_1$/FVC 比が 0.70 以下で、スクリーニング時のサルブタモール投与後における $FEV_1$ が予測値の 70%以下（HZC113782 試験では 50%以上 70%以下）と定義される COPD の現病歴を有し、10 pack-years 以上の喫煙習慣又は喫煙歴を有する 40 歳以上の男女を対象とした。

また、有効性データを補完する喘息試験では、サルブタモール吸入後に 12%かつ 200 mL 以上の可逆性が必要とされた。また 12 歳以上の男性及び女性を組入れ対象とし、妊娠可能な女性は認められた避妊法を使用することを要件とした。

##### 2.7.3.1.2.2.1. HZC110946 試験

上述（2.7.3.1.2.2.）の基準に加えて、mMRC でスコア 2 以上の患者を対象とした。

##### 2.7.3.1.2.2.2. B2C111045 試験

スクリーニング時にサルブタモール吸入後の $FEV_1$ 値が予測値の 35%以上 70%以下であること及び 80 歳以下であることを除いて上述（2.7.3.1.2.2.）の基準を組入れ基準とした。

##### 2.7.3.1.2.2.3. HZC113107 試験、HZC113109 試験及び HZC112352 試験

HZC113107 試験においてのみ、上述（2.7.3.1.2.2.）の基準に加えて、スクリーニング（Visit 1）前の 3 年以内に COPD 治療のために入院、又は経口ステロイド薬もしくは抗生物質による治療を受けたことがある患者を対象とした。

##### 2.7.3.1.2.2.4. HZC113782 試験

上述（2.7.3.1.2.2.）の基準に加えて、心血管系疾患の既往もしくはリスクを有する患者を対象とした。

##### 2.7.3.1.2.2.5. 有効性データを補完する喘息試験

COPD の有効性データを補完する喘息試験の組入れ基準を示す（表 2.7.3.1-3）。

## 表 2.7.3.1-3　有効性データを補完する喘息試験の組入れ基準

| 試験 | 投与群<br>投与期間<br>投与経路 | 投与例数/<br>完了例数 | ベースラインの喘息治療<br>(μg/日) | 肺機能 | 喘息増悪歴 | 喘息症状／<br>救済薬の使用 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| FFA112202 | FF 200 OD, IH<br>FF 100 BD, IH<br>FP 200 OD, IH<br>FP 100 BD, IH<br>プラセボ, IH<br>クロスオーバー, 各 28 日 | FF:147/134<br>FP:43/41 | スクリーニング前 8 週以内に ICS 未使用であり、非ステロイド性の喘息長期管理薬又は SABA（短時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬）のみを使用 | $FEV_1$ の予測値に対する割合<br>40～85% | スクリーニング前 8 週以内に経口ステロイド薬（OCS）を要する又は 6 ヵ月以内に入院を要する増悪がない | 直前の 7 日間に<br>・$FEV_1$ の予測値に対する割合が 40～80%未満；喘息症状スコアが 1 以上又はサルブタモールを使用した日が 4 日以上<br>・$FEV_1$ の予測値に対する割合が 80～85%；喘息症状スコアが 1 以上又はサルブタモールを使用した日が 7 日 |
| HZA113310 | VI 6.25 OD, IH<br>VI 12.5 OD, IH<br>VI 25 OD, IH<br>VI 6.25 BD, IH<br>プラセボ, IH<br>5 期クロスオーバー, 各 7 日 | 75/72 | FP 1000 以下又は同等 | $FEV_1$ の予測値に対する割合<br>40～85% | スクリーニング前 8 週以内に OCS を要する又は 6 ヵ月以内に入院を要する増悪がない | 直前の 7 日間に $FEV_1$ の予測値に対する割合が 80～85%；喘息症状スコアが 1 以上又はサルブタモールを使用した日が 3 日以上 |
| HZA106827 | FF/VI 100/25 OD, IH<br>FF 100 OD, IH<br>プラセボ, IH<br>84 日 | 201/179<br>205/185<br>203/151 | FP 200～500、FP/SALM 200/100 又は同等 | 40～90% | スクリーニング前 12 週以内に OCS を要する又は 6 ヵ月以内に入院を要する増悪がない | 直前の 7 日間に喘息症状スコアが 1 以上及び／又はサルブタモールを使用した日が 4 日以上 |
| FFA112059 | FF 100 OD, IH<br>FP 250 BD, IH<br>プラセボ, IH<br>168 日 | 114/92<br>114/88<br>115/75 | FP 100～500 又は同等 | 40～90% | スクリーニング前 6 ヵ月以内に OCS を要する又は入院を要する増悪がない | 直前の 7 日間に喘息症状スコアが 1 以上及び／又はサルブタモールを使用した日が 4 日以上 |
| B2C109575 | VI 3 OD, IH<br>VI 6.25 OD, IH<br>VI 12.5 OD, IH<br>VI 25 OD, IH<br>VI 50 OD, IH<br>プラセボ, IH<br>28 日 | 101/84<br>101/91<br>100/88<br>101/93<br>102/97<br>102/86 | FP 1000 以下又は同等 | $FEV_1$ の予測値に対する割合<br>40～90% | スクリーニング前 4 週以内に増悪がない | 直前の 7 日間に喘息症状スコアが 1 以上又はサルブタモールを使用した日が 4 日以上 |
| FFA109684 | FF 200 OD, IH<br>FF 400 OD, IH<br>FF 600 OD, IH<br>FF 800 OD, IH<br>FP 500 BD, IH<br>プラセボ, IH<br>56 日 | 99/81<br>101/93<br>107/94<br>102/85<br>110/97<br>103/65 | FP 200 超～500 又は同等 | $FEV_1$ の予測値に対する割合<br>40～85% (朝)<br>又は<br>40～90% (夜) | スクリーニング前 12 週以内に OCS を要する又は 6 ヵ月以内に入院を要する増悪がない | 直前の 7 日間に喘息症状スコアが 1 以上又はサルブタモールを使用した日が 4 日以上 |
| FFA109685 | FF 100 OD, IH<br>FF 200 OD, IH<br>FF 300 OD, IH<br>FF 400 OD, IH<br>FP 250 BD, IH<br>プラセボ, IH<br>56 日 | 105/88<br>101/87<br>103/92<br>99/86<br>100/81<br>107/66 | FP 250 以下又は同等 | $FEV_1$ の予測値に対する割合<br>40～85% (朝)<br>又は<br>40～90% (夜) | スクリーニング前 12 週以内に OCS を要する又は 6 ヵ月以内に入院を要する増悪がない | 直前の 7 日間に喘息症状スコアが 1 以上又はサルブタモールを使用した日が 4 日以上 |
| FFA109687 | FF 25 OD, IH<br>FF 50 OD, IH<br>FF 100 OD, IH<br>FF 200 OD, IH<br>FP 100 BD, IH<br>プラセボ, IH<br>56 日 | 97/83<br>100/91<br>110/98<br>95/86<br>102/84<br>94/76 | スクリーニング前 6 週以内に ICS 未使用であり、非ステロイド性の喘息長期管理薬又は SABA のみを使用 | $FEV_1$ の予測値に対する割合<br>40～85% (朝)<br>又は<br>40～90% (夜) | スクリーニング前 12 週以内に OCS を要する又は 6 ヵ月以内に入院を要する増悪がない | 直前の 7 日間に喘息症状スコアが 1 以上又はサルブタモールを使用した日が 4 日以上 |

#### 2.7.3.1.3. 有効性試験のデザイン

##### 2.7.3.1.3.1. 有効性に関する主要な試験

有効性に関する主要な試験ではいずれの用量の FF/VI 及び各配合成分である FF 及び VI も、エリプタを用いて朝 1 日 1 回投与とした。第 III 相試験の用量設定の根拠については 2.7.3.4. に示す。

###### 2.7.3.1.3.1.1. HZC112206 試験及び HZC112207 試験

2 つの肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）は、COPD 患者に 2 用量の FF/VI、各配合成分（FF 及び VI）、又はプラセボを 1 日 1 回投与したときの有効性、安全性、忍容性、PK 及び PD プロファイルを評価するようデザインされた第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、多施設共同試験である。適格な被験者は 2 週間の単盲検（プラセボ）前観察期間に入り、その後も適格であった被験者のみを二重盲検下の 24 週間の治療期間及び 7 日間の後観察期間に移行した。増悪が認められた被験者は試験中止とした。両試験ともに、VI 25 µg の単独投与の有効性及び FF 100 µg と併用したときの VI 25 µg の効果を評価した。HZC112206 試験では、VI 25 µg と併用したときの FF 50 µg 及び 100 µg の効果も評価したが、HZC112207 試験では、VI 25 µg と併用したときの FF 100 µg 及び 200 µg の効果、並びに FF 200 µg と併用した際の VI 25 µg の効果を評価した。2.7.3.1.1.で先に述べたように、HZC112206 試験では FF 50 µg 群を設けなかったため、FF/VI 50/25 µg と FF 50 µg を比較したデータはない。

###### 2.7.3.1.3.1.2. HZC102970 試験及び HZC102871 試験

2 つの増悪試験（HZC102970 試験及び HZC102871 試験）の試験デザインは同一であり、COPD 患者を対象として 3 用量の FF/VI（50/25 µg、100/25 µg、200/25 µg の 1 日 1 回投与）を VI（25 µg の 1 日 1 回投与）と比較して評価する第 III 相、無作為化、二重盲検、並行群間、多施設共同試験である。適格な被験者は、非盲検下で FP/SALM 250/50 µg を 1 日 2 回投与する 4 週間の前観察期間に入り、その後二重盲検下の 1 年間の治療期間及び 7 日間の後観察期間に移行した。この 2 試験は、COPD 患者において配合剤の投与が、VI と比較して中等度／重度の増悪の年間発現率を減少させる効果を評価することにより FF を投与時の上乗せ効果を評価するようデザインされた試験である。

###### 2.7.3.1.3.1.3. 200820 試験

200820 試験は、FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回投与の有効性を VI 25 µg 1 日 1 回投与と比較して評価・検討すること、及び FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回投与の安全性を評価・検討することを目的とした 12 週間、第 III 相、多施設共同、無作為化（1：1）、二重盲検、並行群間比較試験であった。同意取得後、Visit 1（スクリーニング）で適格な被験者は、2 週間の単盲検でのプラセボ投与による前観察期間を開始した。Visit 2（無作為化割付け来院時）で適格と判断された被験者は、可逆性の有無に基づき層別化され、二重盲検治験薬に無作為化割付け（1：1）され、治験薬の服用を開始した。治験薬による治療期間は 12 週間であった。最終

来院（Visit 7 又は早期中止時来院）の約 7 日後に電話連絡による追跡調査を行った。本試験では、FF/VI 100/25 μg における FF 100 μg の上乗せ効果を肺機能（$FEV_1$ トラフ値を指標）において評価した。

#### 2.7.3.1.3.2. 有効性を補完する試験

##### 2.7.3.1.3.2.1. HZC110946 試験

HZC110946 試験は COPD 患者に FF/VI を 1 日 1 回朝投与したときの肺機能への効果を評価する第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、3 期の不完全ブロッククロスオーバー試験である。

本試験は喘息及び COPD 患者を対象とした第 II 相試験の結果に基づいてデザインし、3 用量の FF/VI を投与したときの 24 時間のスパイロメトリーのプロファイルを評価することを目的として実施した試験である。

被験者は 2 週間の前観察期間に入り、単盲検下でプラセボの投与を受けた。その後 14 日間のウォッシュアウト期間を間に設けた 3 回の 28 日間の治療期間を完了した。これらの治療期間後に、1 週間の安全性に関する後観察期間を完了した。この試験では、FF/VI の 50/25 μg、100/25 μg、200/25 μg を投与したときの有効性、安全性、忍容性、PK 及び PD プロファイルを 28 日間の治療期間の最終時点で評価した。各被験者には、プラセボ及び 3 用量の FF/VI のうちの 2 つが投与された。

##### 2.7.3.1.3.2.2. HZC113107 試験、HZC113109 試験及び HZC112352 試験

HZC113107 試験、HZC113109 試験及び HZC112352 試験は、COPD 患者に FF/VI を 1 日 1 回朝投与した際のスパイロメトリーのプロファイルに与える影響を FP/SALM を 1 日 2 回投与した場合の影響と比較して評価する第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、12 週間並行群間試験である。2 週間の単盲検下でのプラセボ投与による前観察期間の後、最低 5 回の来院を要する 12 週間の治療期間に無作為に割り付けた。1 週間の安全性に関する後観察期間の電話による調査も完了した。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［欧州連合（EU）における FP/SALM の COPD 承認用量］を比較し、QOL 調査票も使用した。

HZC113109 試験及び HZC112352 試験では、FF/VI 100/25 μg 1 日 1 回投与を FP/SALM 250/50 μg 1 日 2 回投与（米国及び国内における FP/SALM の COPD 承認用量）と比較して評価したが、FP/SALM の用量が異なること、24 時間尿中コルチゾール排泄量を評価したこと、QOL 調査票を使用しなかったことを除けば、HZC113107 試験と同一の試験デザインであった。

##### 2.7.3.1.3.2.3. B2C111045 試験

B2C111045 試験は、COPD 患者に 5 用量（3 μg、6.25 μg、12.5 μg、25 μg、50 μg）の VI を 1 日 1 回 28 日間投与した際の用量反応性、有効性及び安全性を評価する第 II 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量設定試験である。本試験では、プ

ラセボを用いた 2 週間の前観察期間、28 日間の二重盲検下の治療期間及び 2 週間の後観察期間を設定した。

#### 2.7.3.1.3.2.4. HZC113782 試験

HZC113782 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 患者を対象に FF/VI 100/25 µg 投与における全死因による死亡までの期間をプラセボと比較して評価する第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、event-driven 試験である。4～10 日の前観察期間終了後、適格な被験者は、FF/VI 100/25 µg 群、FF 100 µg 群、VI 25 µg 群又はプラセボ群に無作為化割付けされた。被験者の来院は、スクリーニング時、無作為化割付け時、第 4 週目、及びその後（無作為化割付け時から）12 週毎とし、1,000 例の死亡例が報告されるまで継続した。治療期間終了 1 週間後又は治験薬投与中止 1 週間後のいずれかに、電話による安全性追跡調査を行った。

#### 2.7.3.1.3.2.5. 有効性データを補完する喘息試験

有効性データを補完する喘息試験の試験デザインを示す（表 2.7.3.1-4）。

**表 2.7.3.1-4　有効性データを補完する喘息試験の試験デザイン**

| 試験 | デザイン | 前観察期間 | 治療期間 | 後観察期間 | 投与群<br>(μg；その他記載のない限りエリプタ使用、1 日 1 回、夜投与) |
|---|---|---|---|---|---|
| FFA112202 | 無作為化、<br>二重盲検、<br>クロスオーバー<br>プラセボ対照 | 2 週間 | 4 週間 [2] | 1 週間 | FF 200 (100 BD)群<br>FF 200 群<br>FP 200 (100 BD) ディスカス群<br>FP 200 ディスカス群<br>プラセボ群<br>プラセボ ディスカス群 |
| HZA113310 | 無作為化、<br>二重盲検、<br>プラセボ対照、<br>クロスオーバー | 1 週間 | 1 週間 [3] | 1 週間 | VI 6.25 群<br>VI 12.5 (6.25 BD)群<br>VI 12.5 群<br>VI 25 群<br>プラセボ群 |
| HZA106827 | 無作為化、<br>層別 [1]、<br>二重盲検、<br>プラセボ対照、<br>並行群間 | 4 週間 | 12 週間 | 2 週間 | FF/VI 100/25 群<br>FF 100 群<br>プラセボ群 |
| FFA112059 | 無作為化、<br>二重盲検、<br>ダブルダミー、<br>プラセボ対照、<br>並行群間 | 4 週間 | 24 週間 | 1 週間 | FF 100 群<br>FP 500 (250 BD) ディスカス群<br>プラセボ群<br>プラセボ ディスカス群 |
| B2C109575 | 無作為化、<br>層別 [4]、<br>二重盲検、<br>プラセボ対照、<br>並行群間 | 2 週間 | 4 週間 | 1 週間 | VI 3 群<br>VI 6.25 群<br>VI 12.5 群<br>VI 25 群<br>VI 50 群<br>プラセボ群 |
| FFA109684 | 無作為化、<br>二重盲検、<br>ダブルダミー、<br>プラセボ対照、<br>並行群間 | 4 週間 | 8 週間 | 1 週間 | FF 200 群<br>FF 400 群<br>FF 600 群<br>FF 800 群<br>FP 1000 (500 BD) ディスカス群<br>プラセボ群<br>プラセボ ディスカス群 |
| FFA109685 | 無作為化、<br>二重盲検、<br>ダブルダミー、<br>プラセボ対照、<br>並行群間 | 4 週間 | 8 週間 | 1 週間 | FF 100 群<br>FF 200 群<br>FF 300 群<br>FF 400 群<br>FP 500 (250 BD) ディスカス群<br>プラセボ群<br>プラセボ ディスカス群 |
| FFA109687 | 無作為化、<br>二重盲検、<br>ダブルダミー、<br>プラセボ対照、<br>並行群間 | 4 週間 | 8 週間 | 1 週間 | FF 25 群<br>FF 50 群<br>FF 100 群<br>FF 200 群<br>FP 200 (100 BD) ディスカス群<br>プラセボ群<br>プラセボ ディスカス群 |

1. ベースラインの喘息治療（ICS 単独又は ICS/LABA 併用）に基づき層別
2. 各治療期間の間に 2 週間のウォッシュアウト期間
3. 各治療期間の間に 1 週間のウォッシュアウト期間
4. ベースラインの FEV1 の予測値に対する割合（40～65%又は 65 超～90%）に基づき層別

#### 2.7.3.1.4. 有効性の評価項目

##### 2.7.3.1.4.1. 有効性に関する主要な試験

###### 2.7.3.1.4.1.1. HZC112206 試験及び HZC112207 試験

6 ヵ月間の肺機能を評価した HZC112206 試験及び HZC112207 試験の有効性評価項目を表 2.7.3.1-5 に要約する。

## 表 2.7.3.1-5　6ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）の有効性の評価項目

| 有効性の主要評価項目 | 有効性の副次評価項目 | 有効性のその他の評価項目 |
|---|---|---|
| 投与 168 日目 (Visit 11)の来院時に測定した投与後 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値<br><br>投与 169 日目 (Visit 12)の来院時に測定した $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量 | 投与 1 日目の $FEV_1$ ピーク値<br><br>投与 1 日目 (Visit 2)の効果発現 ($FEV_1$ 値がベースラインから 100 mL 上回る)までの時間<br><br>CRQ-SAS 呼吸困難ドメイン* | 投与 1 日目に $FEV_1$ 値がベースラインから 12%変化するまでの時間<br><br>投与 1、14、56、84 日目の投与後 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値<br><br>投与 2、7、14、28、56、84、112、140 日目の $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量<br><br>治療期間中の各週及び 24 週間の治療期間全体での 24 時間無症状期間の割合及び 24 時間救済薬未使用期間の割合#<br><br>治療期間中の各週及び 24 週間の治療期間全体での症状スコア (息切れ、咳嗽及び痰) の平均値#<br><br>治療期間中の各週及び 24 週間の治療期間全体での救済薬の 24 時間の使用回数の平均値#<br><br>治療期間中の各週及び 24 週間の治療期間全体に占める救済薬の必要な夜間覚醒のない夜間の割合#<br><br>治療期間中の各週及び 24 週間の治療期間全体での救済薬の必要な夜間覚醒の回数の平均値#<br><br>治療期間中の各週及び 24 週間の治療期間全体での朝の最大呼気流量（PEF）の平均値##<br><br>CRQ-SAS のその他のドメイン (疲労感、感情機能、疾患制御感)のスコア及び総スコア## |

Note: 試験デザインは両試験とも基本的に同じであったが、HZC112207 試験では FF/VI 50/25 µg は評価せず、代わりに FF の高用量(200 µg)の単独及び併用投与を評価したことだけが異なる。$FEV_1$ トラフ値は、投与 23 時間後及び 24 時間後の測定値の平均値と定義した。各治療期間の治療期間ベースラインは各治療期間の投与 1 日目の-30 分と-5 分の測定値の平均値と定義した。

* FDA 以外のすべての承認申請では、検出力を設定した副次評価項目としたが、FDA での申請ではその他の評価項目とした。

# 患者日記の評価項目については、治療期間全体（HZC112206 試験及び HZC112207 試験ともに 24 週間）で算出した割合／平均値の併合解析のみを実施した。

## 併合解析は行わなかった。

#### 2.7.3.1.4.1.2. HZC102970 試験及び HZC102871 試験

1 年間の喘息増悪を評価した HZC102970 試験及び HZC102871 試験の有効性評価項目を表 2.7.3.1-6 に要約する。

**表 2.7.3.1-6　　1 年間の増悪試験（HZC102970 試験及び HZC102871 試験）の有効性の評価項目**

| 有効性の主要評価項目 | 有効性の副次評価項目 | 有効性のその他の評価項目 |
|---|---|---|
| 中等度及び重度の増悪の年間発現率 | 中等度及び重度の増悪が初めて発現するまでの時間<br><br>全身性／経口ステロイド薬の必要な増悪の年間発現率<br><br>Visit 11 で測定した $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量 | 重度の増悪の年間発現率<br><br>すべての増悪 (軽度、中等度、重度)の年間発現率*<br><br>すべての中等度及び重度の増悪が発現するまでの時間<br><br>Visit 3～10 で測定した $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量<br><br>治療期間中の各 4 週間間隔及び 52 週間の治療期間全体での COPD の症状による夜間覚醒の回数の平均値#<br><br>治療期間中の各 4 週間間隔及び 52 週間の治療期間全体での COPD の症状による夜間覚醒のない夜間の割合の平均値#<br><br>治療期間中の各 4 週間間隔及び 52 週間の治療期間全体での救済薬の 24 時間の使用回数の平均値#<br><br>治療期間中の各 4 週間隔及び 52 週間の治療期間全体での 24 時間救済薬未使用期間の割合#<br><br>治療期間中の各 4 週間隔及び 52 週間の治療期間全体での呼吸困難スコアの平均値#<br><br>治療期間中の各 4 週間隔及び 52 週間の治療期間全体で 24 時間に喀痰の増加が認められた期間の割合*<br><br>治療期間中の各 4 週間隔及び 52 週間の治療期間全体で 24 時間に喀痰の黄色又は緑色が濃かった期間の割合*<br><br>医療機関の利用状況 |

Note: バイオマーカーの測定項目を除き、両試験の試験デザインは同じであった。

* 併合解析は実施しなかった。

\# 患者日記の評価項目については、治療期間全体（HZC102871 試験及び HZC102970 試験ともに 52 週間）で算出した割合／平均値の併合解析のみを実施した。

#### 2.7.3.1.4.1.3. 200820 試験

12 週間の肺機能を評価した 200820 試験の有効性評価項目を表 2.7.3.1-7 に要約する。

## 表 2.7.3.1-7　12 週間の肺機能試験（200820 試験）の有効性の評価項目

| 有効性の主要評価項目 | 有効性の副次評価項目 | 有効性のその他の評価項目 |
|---|---|---|
| 投与 84 日目(Visit 7)の来院時のトラフ $FEV_1$ のベースラインからの変化量 | 12 週間の治療期間全体で 24 時間救済薬未使用期間の割合(%)<br><br>中等度及び重度の増悪が最初に発現するまでの時間 | 全 12 週間の治療期間の各週における救済薬を 24 時間使用しなかった日数の割合(%)<br><br>治療期間の各週及び 12 週間の治療期間全体での救済薬サルブタモールの 24 時間の使用回数の平均値<br><br>治療期間の各週及び 12 週間の治療期間全体での各症状スコア（息切れ、咳、喀痰）の平均値<br><br>治療期間の各週及び 12 週間の治療期間全体での 24 時間無症状期間の割合(%)<br><br>ベースライン時に救済薬を必要とする夜間覚醒が少なくとも 1 回あった被験者における治療期間の各週及び 12 週間の治療期間全体での救済薬を必要とする夜間覚醒がみられなかった日数の割合(%)<br><br>ベースライン時に救済薬を必要とする夜間覚醒が少なくとも 1 回あった被験者の治療期間の各週及び全 12 週間における救済薬を必要とする夜間覚醒の平均回数<br><br>St. George Respiratory Questionnaire – Chronic Obstructive Pulmonary Disorder (SGRQ-C)で評価した SGRQ 総スコアのレスポンダー率<br><br>Visit 2（無作為割付け）及び Visit 7（12 週目）又は早期中止時に COPD アセスメントテスト(CAT)で評価した健康状態<br><br>SGRQ-C で評価した健康関連 QOL<br><br>（探索的な評価項目）喀痰喀出障害質問票(CASA-Q) |

#### 2.7.3.1.4.2. 有効性を補完する試験

##### 2.7.3.1.4.2.1. HZC110946 試験

28 日間クロスオーバー試験である HZC110946 試験の有効性評価項目を表 2.7.3.1-8 に要約する。

**表 2.7.3.1-8 HZC110946 試験の有効性の評価項目**

| 有効性の主要評価項目 | 有効性の副次評価項目 | 有効性のその他の評価項目 |
|---|---|---|
| 各 28 日間の治療期間終了時点 (各治療期間の 28～29 日目)における投与前及び投与後の特定の時点の $FEV_1$ から算出された、0～24 時間の連続 $FEV_1$ 値に対する時間補正の曲線下面積 (AUC)（加重平均値） | 各 28 日間の治療期間終了時点 (各治療期間の 29 日目)における来院時に測定された $FEV_1$ トラフ値の治療期間ベースラインからの変化量*<br><br>各 28 日間の治療期間終了時点 (各治療期間の 28～29 日目)の 25 時間連続 $FEV_1$ | 各 28 日間の治療期間終了時点 (各治療期間の 28 日目)で測定した 0～4 時間の $FEV_1$ ピーク値<br><br>各治療期間の 28～29 日目の 24 時間連続 $FEV_1$ に対する時間補正の AUC (加重平均値)及び各治療期間の投与 29 日目の来院時に測定した $FEV_1$ トラフ値の治療期間ベースラインからの変化量の非線形混合効果の母集団用量－反応解析<br><br>各 28 日間の治療期間終了時点（各治療期間の 28～29 日目）の非線形混合効果の母集団用量-時間-$FEV_1$ 反応解析 |

* $FEV_1$ トラフ値は、投与 23 時間後及び 24 時間後の測定値の平均値と定義した。各治療期間の治療期間ベースラインは各治療期間の投与 1 日目の-30 分と-5 分の測定値の平均値と定義した。

##### 2.7.3.1.4.2.2. HZC113107 試験、HZC113109 試験及び HZC112352 試験

12 週間の 24 時間スパイロメトリー試験である HZC113107 試験、HZC113109 試験及び HZC112352 試験の有効性評価項目を表 2.7.3.1-9 に要約する。

**表 2.7.3.1-9 HZC113107 試験、HZC113109 試験及び HZC112352 試験の有効性の評価項目**

| 有効性の主要評価項目 | 有効性の副次評価項目 | 有効性のその他の評価項目 |
|---|---|---|
| 投与 84 日目 (Visit 5)の 12 週間治療期間終了時に測定した 24 時間連続 $FEV_1$ 加重平均値のベースラインのトラフ値からの変化量 | 投与 1 日目の効果発現（$FEV_1$ 値がベースラインから 100 mL 上回る)までの時間<br><br>投与 85 日目の 12 週間治療期間終了時に得られた $FEV_1$ トラフ値 (Visit 5 の 24 時間測定の平均値)のベースラインからの変化量* | 投与 84 日目 (Visit 5)の 12 週間治療期間終了時に測定した投与前最大吸気量 (IC)のベースラインからの変化量<br><br>投与 84 日目 (Visit 5)の 12 週間治療期間終了時に測定した投与前の FVC のベースラインからの変化量<br><br>救済薬の補助的使用<br><br>救済薬未使用日数<br><br>Visit 2、Visit 5 又は早期中止時に St. George's Respiratory Questionnaire-COPD (SGRQ-C)で評価した QOL*<br><br>Visit 2、Visit 5 又は早期中止時における European Quality of Life Questionnaire 5 dimensions (EQ-5D)で評価した健康状態* |

* HZC113107 のみ

#### 2.7.3.1.4.2.3. B2C111045 試験

VI 用量設定試験である B2C111045 試験の有効性評価項目を表 2.7.3.1-10 に要約する。

**表 2.7.3.1-10 B2C111045 試験の有効性の評価項目**

| 有効性の主要評価項目 | 有効性の副次評価項目 | 有効性のその他の評価項目 |
|---|---|---|
| 28 日間の治療期間終了時点の来院時に測定した $FEV_1$ トラフ値（気管支拡張剤及び治験薬の投与前）のベースラインからの変化量 | 投与 1、28 日目の 24 時間連続 $FEV_1$ に対する時間補正の AUC（加重平均値）<br><br>投与 1 日目の $FEV_1$ 値 (0～4 時間)がベースラインから 12%以上増加するまでの時間<br><br>投与 1 日目の $FEV_1$ 値 (0～4 時間)がベースラインから 100 mL 以上増加するまでの時間* | 投与 2、14、28 日目の来院時における $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量<br><br>投与 1、14、28 日目の 4 時間連続 $FEV_1$ 加重平均値<br><br>投与 1、14、28 日目の連続 $FEV_1$ (0～24 時間)<br><br>投与 1、14、28 日目の $FEV_1$ ピーク値 (投与後 0～4 時間)<br><br>投与 1、14、28 日目の $FEV_1$ ピーク値までの時間 (0～4 時間)<br><br>投与 28 日目／29 日目の $FEV_1$ ピーク (0～4 時間)の $FEV_1$ トラフ値に対する比率*<br><br>投与 1、28 日目の $FEV_1$ (0～24 時間)がベースラインから 100 mL、130 mL 及び 12%以上増加した被験者の割合*<br><br>投与 1、14、28 日目 (0～24 時間)の連続 FVC<br><br>投与 2、14、28、29 日目の来院時の FVC トラフ値のベースラインからの変化量<br><br>治療期間の各週及び 28 日間治療期間全体での毎日の朝の PEF トラフ平均値と夜の PEF 平均値<br><br>治療期間の各週及び 28 日間治療期間全体での 24 時間救済薬未使用期間の割合<br><br>治療期間の各週及び 28 日間治療期間全体での救済薬の使用回数の平均値<br><br>治療期間の各週及び 28 日間治療期間全体での 24 時間無症状期間の割合<br><br>治療期間の各週及び 28 日間治療期間全体での症状スコアの平均値 |

*この評価項目は治験実施計画書には規定していないが、解析計画書(RAP)では事前に定義した。

#### 2.7.3.1.4.2.4. HZC113782 試験

HZC113782 試験の有効性評価項目を表 2.7.3.1-11 に要約する。

**表 2.7.3.1-11 HZC113782 試験の有効性評価項目**

| 主要評価項目 | 副次評価項目 | 有効性のその他の評価項目 |
|---|---|---|
| 全死因による死亡までの期間 | $FEV_1$ 低下率<br><br>心血管系疾患の複合的イベント発現までの期間 | 中等度／重度の COPD 増悪の年間発現率及び発現するまでの時間<br><br>COPD に関連する死亡<br><br>St.George's Respiratory Questionnaire–COPD（SGRQ-C）による QOL<br><br>EQ-5D-3L を用いた健康状態<br><br>医療資源利用状況<br><br>脈波伝播速度（PWV）<br><br>心臓血管手術<br><br>$FEV_1$ のベースラインからの変化量<br><br>FVC のベースラインからの変化量 |

#### 2.7.3.1.4.2.5. 有効性データを補完する喘息試験

有効性データを補完する喘息試験の有効性評価項目を示す（表 2.7.3.1-12）。

## 表 2.7.3.1-12　有効性データを補完する喘息試験の有効性の評価項目

| 有効性の評価項目 | FFA 112202 | HZA 113310 | HZA 106827 | FFA 112059 | B2C 109575 | FFA 109684 | FFA 109685 | FFA 109687 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $FEV_1$ トラフ値 | P | P | P | P | P/O | P/O | P/O | P/O |
| 投与 12 時間後 $FEV_1$ 値 | – | – | O | – | – | – | – | – |
| $FEV_1$ のベースラインからの増加が 12%以上かつ 200 mL 以上の被験者の割合(%) | – | O | – | – | O | – | – | – |
| $FEV_1$ (0～4 時間）の最大増加量 | – | – | – | – | O | – | – | – |
| $FEV_1$ 加重平均値 (0～24 時間) | – | S | P | – | S | – | – | – |
| $FEV_1$ 加重平均値 (0～12 時間) | – | O | – | – | – | – | – | – |
| $FEV_1$ 加重平均値 (12～24 時間) | – | O | – | – | – | – | – | – |
| $FEV_1$ 加重平均値 (0～4 時間) | – | – | O | – | – | – | – | – |
| $FEV_1$ 加重平均値 (0～2 時間) | – | – | – | – | – | – | – | – |
| 0～24 時間の各時点の $FEV_1$ 評価 | – | – | – | – | – | – | – | – |
| サルブタモール吸入エアゾール剤投与後の $FEV_1$ の差 | – | – | – | – | S | – | – | – |
| 気管支拡張剤の効果発現までの時間 | – | – | O | – | – | – | – | – |
| 24 時間救済薬未使用期間の割合(%) | – | – | S | S | S | S/O | S/O | S/O |
| 昼間の救済薬未使用の割合(%) | – | – | – | – | O | O | O | O |
| 夜間の救済薬未使用の割合(%) | – | – | – | – | O | O | O | O |
| 24 時間救済薬使用状況 | – | – | – | – | – | O | O | O |
| 24 時間無症状期間の割合(%) | – | – | S | S | S | S/O | S/O | S/O |
| 昼間の無症状の割合(%) | – | – | – | – | O | O | O | O |
| 夜間の無症状の割合(%) | – | – | – | – | O | O | O | O |
| 24 時間症状スコア | – | – | – | – | – | O | O | O |
| 覚醒しなかった夜間の割合(%) | – | – | – | – | – | – | – | – |
| 喘息症状と救済薬の使用における Global Assessment of Change | – | – | O | O | – | – | – | – |
| 朝の PEF | – | – | O | S | S/O | S/O | S/O | S/O |
| 夜の PEF | – | – | O | S | S/O | S/O | S/O | S/O |
| 予定外の医療機関の利用 | – | – | O | O | – | – | – | – |
| 喘息コントロールテスト (ACT) | – | – | O | O | – | – | – | – |
| QOL 評価［European Quality of Life Questionnaire 5 dimensions (EQ-5D)］ | – | – | – | – | – | – | – | – |
| QOL 評価［Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)］ | – | – | S | S | – | – | – | – |
| 効果不十分により試験を中止した被験者数 | – | – | S | O | O | S | S | S |
| 重度の喘息増悪の発現頻度 | – | – | O | O | – | – | – | – |
| 吸入器の使用評価 | – | – | O | – | – | – | – | – |
| 吸入器の使いやすさの評価（被験者によるアンケート） | – | – | O | – | – | – | – | – |

P =主要評価項目；S =副次評価項目；O =その他の評価項目

#### 2.7.3.1.5. 統計学的考察

本 2.7.3.で用いた統計手法として、HZC112206 試験及び HZC112207 試験の併合解析、HZC102871 試験及び HZC102970 試験の併合解析、これら 4 試験及び 200820 試験の 5 つの個別の試験で用いた統計手法について述べる。HZC112206 試験及び HZC112207 試験の併合解析、HZC102871 試験及び HZC102970 試験の併合解析の詳細は付録 2.7.3.6.3.に添付する Summary Document Analysis Plan（SDAP）に示す。個々の試験で用いた統計解析手法は各試験の Reporting and Analysis plan（RAP）に示す。

1 人以上の治験責任医師が治験実施計画書からの逸脱の問題により試験を中止しており、その治験責任医師の被験者を除外した全被験者からなる追加的な Intent-to-Treat（ITT）集団を定義した。この集団は主要評価項目及びすべての副次評価項目の追加的な感度分析のみに使用された。

監査によって特定された GCP の問題のため、治験責任医師（責任医師番号 040688）によって組み入れられたすべての被験者を除外し感度分析を行うという決定が盲検解除後に下された。この治験責任医師によって第 III 相試験の HZC112207 試験及び HZC102871 試験においてそれぞれ 13 例及び 12 例が組み入れられていた。感度分析はこれら 2 試験で実施した。個々の試験における解析及び推定結果の表示については、ITT 集団を主要な解析対象集団とする感度分析を実施する前に決定し文書化した。感度分析は主要な解析対象集団から治験実施医療機関（責任医師番号 040688）を除外して、治験実施計画書に規定されている主要評価項目、複合主要評価項目、検出力のある副次評価項目について行った。感度分析については各試験の総括報告書（CSR）に記載した。それらの結果はすべての被験者を含んだ ITT 集団での解析結果と一貫していたため、併合データにおいて感度分析は実施しなかった。

試験実施における不正行為のため、治験責任医師（責任医師番号 069159）によって組み入れられた被験者を除外し、HZC112206 試験において複合主要評価項目と副次評価項目である CRQ-SAS 呼吸困難ドメインの感度分析の実施を盲検解除前に決定した［CSR において Reduced Intent-to-Treat（RITT）集団と規定］。当該治験実施医療機関では 5 例の被験者が無作為化された。感度分析の結果は CSR に記載しており、すべての被験者を含んだ ITT 集団での解析結果と一貫していた。

また、200820 試験においては、開鍵前に作成された 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）に当該施設におけるモニタリングにより 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%）を除いた主要評価項目及び副次評価項目に関する感度分析を行うことが開鍵前に決定された。また、開鍵前に、ITT 集団は有効性、安全性及び CSR を通じた推論の主要な解析対象集団であることが決定された。この感度分析を行う解析対象集団を ITTX 集団とした。この感度分析の解析結果は 200820 試験の CSR に記載しており、主要評価項目及び副次評価項目に関して ITTX 集団での解析結果は、すべての被験者を含んだ ITT 集団での解析結果と一貫していた。

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。

#### 2.7.3.1.5.1. 解析対象集団

無作為化割付けされ、治療期間中に無作為化二重盲検治験薬の投与を少なくとも 1 回以上受けたすべての被験者から成る ITT 集団を有効性解析対象集団とした。

#### 2.7.3.1.5.2. 投与群の比較

**HZC112206 試験／HZC112207 試験**

HZC112206 試験／HZC112207 試験の個々の試験及び併合解析では、注目すべき主要な投与群間の比較として、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を以下の投与群間で比較した。

- VI とプラセボ
- FF/VI の各用量とプラセボ
- FF/VI の各用量と VI 単剤

補完のための比較として以下の投与群も比較した。

- FF の各用量とプラセボ
- FF/VI の各用量と対応する FF 単剤の用量

注目すべき主要な投与群間の比較として、投与 168 日目の投与後 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値を以下の投与群の間で比較した。

- VI とプラセボ
- FF/VI の各用量とプラセボ
- FF/VI の各用量と対応する FF 単剤の用量

補完のための比較として以下の投与群も比較した。

- FF の各用量とプラセボ
- FF/VI の各用量と VI 単剤

HZC112206 試験／HZC112207 試験の個々の試験及び併合解析では、副次評価項目に関して注目すべき主要な投与群間の比較は以下のとおりであった。

- FF/VI の各用量とプラセボ

補完のための比較として以下の投与群も比較した。

- VI とプラセボ
- FF/VI の各用量と対応する FF 単剤の用量
- FF/VI の各用量と VI 単剤
- FF の各用量とプラセボ

その他の評価項目の併合解析でも上記と同じ投与群を比較した。

**HZC102871 試験／HZC102970 試験**

HZC102871 試験／HZC102970 試験の個々の試験及び併合解析では、主要評価項目に関して注目すべき主要な投与群間の比較として次の投与群の間で「中等度及び重度の増悪の年間発現率」を比較した。

- FF/VI の各用量と VI 単剤

すべての副次評価項目及びその他の評価項目について注目すべき主要な投与群間の比較は以下のとおりであった。

- FF/VI の各用量と VI 単剤

**200820 試験**

200820 試験では、単一の投与群間の比較であるため、多重性の調整は不要であった。評価項目における投与群間の比較は以下のとおりであった。

- FF/VI と VI 単剤

#### 2.7.3.1.5.3. データ解析の一般的事項

HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102871 試験、HZC102970 試験及び 200820 試験のすべてのプログラム作成は、Harmonization and Analysis of the Reporting Program（HARP）環境下で Version 9.1.3 以降の SAS を用いて行った。

##### 2.7.3.1.5.3.1. 多施設共同試験

5 つの主要な試験のいずれの試験（HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102871 試験、HZC102970 試験及び 200820 試験）でも施設毎の無作為化は採用しなかった。無作為化のスケジュールは HZC112206 試験、HZC112207 試験及び 200820 試験では試験全体で同一であり、HZC102871 試験及び HZC102970 試験では、国により異なる無作為化スケジュールが用いられた。

**HZC112206 試験／HZC112207 試験／HZC102871 試験／HZC102970 試験**

データを解析して各 CSR にまとめる際には統計解析モデルの因子として地域を加えた。各国を地域別（米国、EU 1、EU 2、その他の地域 1、その他の地域 2）にグループ化する方法は下表に示すとおり 4 つの試験のどの試験でも同じであった（どの試験もすべての地域で実施したわけではない）。

米国は一つの地域として規定した。EU 1 及び EU 2 は欧州医薬品庁（EMA）によりレビューを受ける各国から構成される。HZC112206 試験、HZC102871 試験及び HZC102970 試験においては、単一の EU 地域が規定された。HZC112207 試験では EU 2 グループが規定され、残り 3 つの主要な試験に参加していない国が含まれた。併合解析の際には EU 1 と EU 2 は結合した。HZC112206 試験、HZC112207 試験及び HZC102871 試験においては、その他の国は「その他の地域 1」と規定された。また、HZC102970 試験では「その他の地域 2」が規定

され、当該試験にのみ参加した南アフリカ、カナダ及びオーストラリアが含まれた。「その他の地域 1」と「その他の地域 2」というグループ分けは併合解析においてもそのまま維持された（表 2.7.3.1-13）。

このグループ分けによって地域別のサブグループを決定し、試験ペア毎に有効性の主要評価項目の結果を比較したときに異なる地域でも効果に一貫性がみられるかどうかを評価した。

**表 2.7.3.1-13　地域別のグループ**
**（HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102871 試験及び HZC102970 試験）**

| 地域 | HZC112206 | HZC112207 | HZC102871 | HZC102970 |
|---|---|---|---|---|
| 米国 | ○ | ○ | ○ | ○ |
| EU 1 | ○ | ○ | ○ | ○ |
| ドイツ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| イタリア | NA | NA | ○ | ○ |
| オランダ | NA | NA | ○ | ○ |
| デンマーク | NA | NA | NA | ○ |
| スペイン | NA | NA | NA | ○ |
| スウェーデン | NA | NA | ○ | ○ |
| 英国 | NA | NA | ○ | ○ |
| エストニア | ○ | NA | ○ | NA |
| ポーランド | ○ | ○ | NA | NA |
| EU 2 | NA | ○ | NA | NA |
| チェコ共和国 | NA | ○ | NA | NA |
| ルーマニア | NA | ○ | NA | NA |
| その他 1 | ○ | ○ | ○ | ○ |
| チリ | ○ | NA | ○ | ○ |
| アルゼンチン | NA | NA | ○ | ○ |
| ペルー | NA | NA | ○ | ○ |
| メキシコ | NA | NA | ○ | ○ |
| フィリピン | ○ | NA | ○ | NA |
| 日本／韓国 | ○ | ○ | NA | NA |
| ロシア | ○ | ○ | NA | NA |
| ウクライナ | NA | ○ | NA | NA |
| その他 2 | NA | NA | ○ | ○ |
| オーストラリア | NA | NA | ○ | ○ |
| カナダ | NA | NA | ○ | ○ |
| 南アフリカ | NA | NA | ○ | ○ |

NA：該当せず

### 200820 試験

200820 試験についても、統計解析モデルの因子として地域を加え、各国を地域別 1（米国、アジア、西ヨーロッパ、東ヨーロッパ、その他）にグループ化した（表 2.7.3.1-14）。更に本試験では、地域別 2 として、「日本」「日本以外」のグループ化も行った。

**表 2.7.3.1-14　　地域別 1 のグループ（200820 試験）**

| 地域（無作為化された被験者数） | 国（無作為化された被験者数） |
|---|---|
| 米国 (170) | 米国 (170) |
| アジア (524)[1] | 日本 (372)[2]、韓国 (109)、台湾 (43) |
| 西ヨーロッパ (505) | ドイツ (141)、ブルガリア (109)、ルーマニア (149)、ポーランド (106) |
| 東ヨーロッパ (348) | ロシア (189)、ウクライナ (159) |
| その他 (75) | 南アフリカ (75) |

1. ITT 集団としては 522 例
2. ITT 集団としては 370 例

### 2.7.3.1.5.3.2.　　多重比較及び多重性

主要な 5 試験（HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102871 試験、HZC102970 試験及び 200820 試験）の個々の試験では、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。この方法では、事前に定義した階層内での検定における推測は、その階層内の前段階の検定で統計学的な有意性が得られることに依存している。

階層のいかなる段階においても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、階層の中で事前に定めたその後のすべての統計解析について詳細に記述したが、それらは厳密には推定に基づくものではない。

HZC112206 試験及び HZC112207 試験では、最も高い階層に規定された 6 つのうち 5 つの比較［投与 168 日目の $FEV_1$ 加重平均値について VI とプラセボの比較、FF/VI 100/25 µg とプラセボ及び FF 100 µg の比較（HZC112206 試験）、FF/VI 200/25 µg とプラセボ及び FF 200 µg の比較（HZC112207 試験）、投与 169 日目の $FEV_1$ トラフ値について VI とプラセボの比較、FF/VI 100/25 µg とプラセボの比較（HZC112206 試験）、FF/VI 200/25 µg とプラセボの比較（HZC112207 試験）］で 5%の有意水準で統計学的に有意な差がみられたが、もう一つの複合主要評価項目である投与 169 日目の $FEV_1$ トラフ値に関する FF/VI 100/25 µg 群と VI 25 µg 群の主要な比較（HZC112206 試験）及び FF/VI 200/25 µg 群と VI 25 µg 群の主要な比較（HZC112207 試験）では有意差はみられず、ステップダウン閉検定法の条件に適合しなかった。そのため、その後のすべての統計解析の結果を個々の CSR で記述したが、それは厳密には推定に基づくものではない。

更に、HZC102871 試験では、主要評価項目である中等度及び重度の増悪の年間発現率に関する FF/VI 200/25 µg 群と VI 25 µg 群の主要比較に有意水準 5%での統計学的に有意な差は認められず、ステップダウン閉検定法の条件に適合しなかった。そのため、その後のすべての統計解析の結果を記述したが、それは厳密には推定に基づくものではない。

HZC102970 試験では FF/VI のいずれの用量でも VI 25 µg 群に比べて有意水準 5%で統計学的に有意な差がみられた。そのため、この試験では副次評価項目に関して推論上の制限はない。

200820 試験では、副次評価項目内に設定した階層で最上位である治療期間 12 週間の 24 時間救済薬の未使用期間の割合に関する FF/VI 100/25 µg 群と VI 25 µg 群の比較において、有意水準 5%での統計学的に有意な差が認められず、ステップダウン閉検定法の条件に適合しなかった。そのため、その後のすべての統計解析の結果を記述したが、それは厳密には推

定に基づくものではない。また 200820 試験では、単一の投与群間の比較（FF/VI 100/25 µg と VI 25 µg）であるため、主要な有効性評価項目では多重性の調整は不要であった。

本資料中の全データが不明瞭にならないように、厳密な統計学的検定方針を反映せずに個々の試験の結果をすべてそのままの状態［すなわち、投与群間の差、最小二乗（LS）平均値、95%信頼区間（CI）、p 値］で報告する。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再現性のある所見が得られる場合には、個々の試験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。

併合解析では正式な多重性に関する基準は適用しなかった。

#### 2.7.3.1.5.4. データの取扱いに関する方針

併合解析のためのデータの取扱いに関する方針は、関連する主要な試験（HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102871 試験及び HZC102970 試験）の RAP に記載した方針と同じである。

CI の信頼区間はいずれの区間推定でも 95%とした。有意差検定を必要とする解析では、別途指定のない限り、有意水準を 0.05 とする両側検定を用いた。

##### 2.7.3.1.5.4.1. サブグループ及び共変量

サブグループ解析は併合解析グループ（HZC112206 試験と HZC112207 試験、HZC102871 試験と HZC102970 試験）毎に行った。サブグループのカテゴリカルデータに関する統計解析手法を 2.7.3.1.5.6.1.に述べる。

###### 2.7.3.1.5.4.1.1. 性別

有効性の主要評価項目の結果を各性別（男性／女性）について併合解析グループ毎に集計した。

###### 2.7.3.1.5.4.1.2. 年齢

有効性の主要評価項目の結果を併合解析グループ毎に年齢層別（64 歳以下、65 歳以上）に集計した。有効性の主要評価項目の結果を併合解析グループ毎に 70 歳以上の被験者についてまとめた要約表も作成した。

更に、有効性の主要評価項目に関連する治療効果に全年齢層で一貫性があるかどうかを検討するために、年齢及び年齢と投与群の交互作用を共変量とする追加モデルを各ケースに当てはめた。後者は有意水準 10%で検定した。統計学的に有意な交互作用が認められる場合には、更に検討した。

###### 2.7.3.1.5.4.1.3. 人種

有効性の主要評価項目の結果を併合解析グループ毎にアフリカ系アメリカ人／アフリカ系統、アメリカ先住民又はアラスカ先住民、アジア人、ハワイ又はその他の太平洋諸島の先住民、白人、Mixed Race という人種グループ別に集計した。

#### 2.7.3.1.5.4.1.4. 喫煙状況

有効性の主要評価項目の結果を併合解析グループ毎に、スクリーニング時の喫煙習慣又は過去の喫煙歴の有無別に集計した。

#### 2.7.3.1.5.4.1.5. 地域

有効性の主要評価項目の結果を併合解析グループ毎に 2.7.3.1.5.3.1.で定義した地域別に集計した。

#### 2.7.3.1.5.4.1.6. 可逆性

有効性の主要評価項目の結果を併合解析グループ毎に可逆性の有無により集計した。被験者の症状の可逆性はスクリーニング（Visit 1）時に評価した。可逆性を判定するために、投与前のスパイロメトリーに続いて被験者自身にスペーサー／バルブ付きチャンバーを装着した定量噴霧式吸入用エアゾール剤によりサルブタモールを 4 回吸入させ、その約 10～15 分後に検査を実施した。

- 「可逆性がある」とは、サルブタモール吸入後の $FEV_1$ の 12%以上かつ 200 mL 以上の増加と定義した。
- 「可逆性がない」とは、サルブタモール吸入後の $FEV_1$ が 200 mL 未満の増加あるいは、$FEV_1$ の 200 mL 以上の増加であるが、吸入前と比較した増加率が 12%未満の増加と定義した。

#### 2.7.3.1.5.4.1.7. FEV1 の予測値に対する割合

併合解析グループ毎に有効性の主要評価項目を比較したとき、スクリーニング（Visit 1）時で評価した $FEV_1$ の予測値に対する割合が異なる場合でも治療効果に一貫性がみられるかどうかを検討するために、$FEV_1$ の予測値に対する割合及び $FEV_1$ の予測値に対する割合と投与群の交互作用を共変量とした追加モデルを各ケースに当てはめた。後者は有意水準 10%で検定した。統計学的に有意な交互作用がみられる場合には、更に検討した。

#### 2.7.3.1.5.4.1.8. 心血管系疾患の既往歴／リスク因子

有効性の主要評価項目の結果を併合解析グループ毎にスクリーニング時の心血管系疾患の既往又はリスクの有無により集計した。これは被験者がスクリーニング時に以下の既往歴又は合併症の少なくとも一つを有していることと定義した。

- 冠動脈疾患
- 心筋梗塞
- 不整脈
- うっ血性心不全
- 脳血管発作
- 高血圧
- 糖尿病
- 高コレステロール血症

#### 2.7.3.1.5.5. 対象集団

解析計画策定時の概要を併合解析グループ（HZC112206 試験／HZC112207 試験及び HZC102871 試験／HZC102970 試験）の有効性の SDAP の 9 項及び 200820 試験の RAP に詳述する。

#### 2.7.3.1.5.6. 有効性の解析

解析計画について以下に要約する。詳細は併合解析グループ（HZC112206 試験／HZC112207 試験及び HZC102871 試験／HZC102970 試験）の SDAP の 10 項及び個々の試験の RAP に記載する。

##### 2.7.3.1.5.6.1. 有効性の主要な解析

###### 2.7.3.1.5.6.1.1. 投与後 0～4 時間の FEV1 加重平均値

HZC102871 試験、HZC102970 試験及び 200820 試験ではこの評価項目は測定しなかった。

**HZC112206 試験／HZC112207 試験**

複合主要評価項目である投与 168 日目の投与後 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値を反復測定モデルで解析した。

主要解析では、試験、ベースラインの $FEV_1$、喫煙状況（層）、来院日、地域、投与群、来院日とベースラインの交互作用及び来院日と投与群の交互作用を共変量とする反復測定混合モデル（MMRM）解析を用いた。なお、日付は名目上の日付である（したがって、その日に合わせて設定された Visit に合致する）。このモデルでは、投与 1 日目、14 日目、56 日目、84 日目、168 日目に記録した投与後 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値のうち使用可能なすべての値を用いた。この解析では欠測データの直接的な補完は行わなかったが、測定で得られた欠測のない全データを用いて投与 168 日目の投与後 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値に対する治療効果を推定した。モデルに試験を含めなかったことを除き、個々の試験には同じ方法を適用した。

2 つの追加的モデル（一方は年齢及び年齢と投与群の交互作用項を有するモデルで、他方は $FEV_1$ の予測値に対する割合及び $FEV_1$ の予測値に対する割合と投与群の交互作用項を有するモデル）を当てはめることにより、年齢と投与群及び $FEV_1$ の予測値に対する割合と投与群の交互作用を検討した。

投与 168 日目に測定した投与後 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値の絶対値及びベースラインからの変化量を 2.7.3.1.5.4.1.で定義したカテゴリカルサブグループ毎に投与群別に集計した。

カテゴリカルサブグループ毎の投与群間の比較も行った。サブグループ毎の投与群間の比較では、サブグループ（主効果として主要モデルに含まれていない場合）、サブグループと投与群の交互作用項及びサブグループと投与群と来院日の交互作用項を有する追加モデルを当てはめた。このモデルから、カテゴリカルサブグループ毎に主要となる評価時点における投与群間の比較の推定値及び 95% CI を求めた。

#### 2.7.3.1.5.6.1.2. FEV1 トラフ値

**HZC112206 試験／HZC112207 試験**

複合主要評価項目である投与 169 日目の $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量を反復測定モデルで解析した。

主要解析では、投与後 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値の解析で記載した MMRM と同じモデル及び表示方法（2.7.3.1.5.6.1.1.）を用いた。来院毎に記録した $FEV_1$ トラフ値のうち利用可能なすべての値を解析に用いた。

交互作用及びサブグループの解析は、$FEV_1$ トラフ値を投与 168 日目ではなく 169 日目に測定したことを除き、$FEV_1$ 加重平均値の解析で用いた方法で行い、表示した。

**HZC102871 試験／HZC102970 試験**

副次評価項目である 12 ヵ月目（Visit 11）の $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量を集計し、上記の HZC112206 試験及び HZC112207 試験と同じ方法で解析した。

**200820 試験**

主要評価項目である投与 84 日目（Visit 7）の来院時の $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量を集計した。解析には、ベースラインの $FEV_1$、可逆性、来院日、地域、投与群、来院日とベースラインの交互作用及び来院日と投与群の交互作用を共変量とする MMRM を用いた。なお、来院日は名目上の日付である。このモデルでは、投与 2 日目、14 日目、28 日目、56 日目及び 84 日目に記録した使用可能なすべての値を用いた。この解析では欠測データの直接的な補完は行わなかったが、測定で得られた欠測のない全データを用いて投与 84 日目の $FEV_1$ トラフ値に対する治療効果を推定した。2 つの追加的モデル（一方は投与 84 日目の $FEV_1$ トラフ値を反応変数、もう一方は $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量を反応変数とする）を当てはめた。

#### 2.7.3.1.5.6.1.3. 中等度及び重度の増悪の年間発現率

**HZC112206 試験／HZC112207 試験**

中等度及び重度の増悪がみられた被験者は中止すると規定されていたため、この項目は評価しなかった。

**HZC102871 試験／HZC102970 試験**

記録された治療期間中の増悪は投与群別に要約された。治療期間中に増悪が 1 回以上みられた被験者の数及び割合、増悪の総件数、被験者の中止の原因となった増悪の件数及び割合、被験者の入院の原因となった増悪の件数及び割合、全身性／経口ステロイド薬の服用が必要となった増悪の件数及び割合、抗生物質の服用が必要となった増悪の件数及び割合、救済薬の増量が必要となった増悪の件数及び割合を示す。更に、増悪の持続期間、増悪の重症度、転帰及び主因を要約した。

この要約は 2.7.3.1.5.4.1.で定義したサブグループ別に作成した。

主要評価項目である中等度及び重度の増悪の年間発現率を、負の二項分布を仮定した一般線形モデルを用いて解析した。反応変数は、1 被験者当たりに記録された治療期間中の中等度及び重度の増悪の件数とした。説明変数は、試験、投与群、スクリーニング時の喫煙状況（層別変数）、ベースライン時の疾患の重症度（$FEV_1$ の予測値に対する割合で表示）及び地域とした。モデルには、オフセット変数として 1 被験者当たりの治療継続時間（曝露開始から終了までの時間）の対数も使用した。個々の試験では、モデルに試験の項を含まないことを除き、同じ方法を適用した。

中等度及び重度の増悪の件数について、過大な乖離度を補正したポアソン回帰モデルを用いて補完する解析を行った。応答変数及び説明変数は負の二項分布モデルと同様に設定した。モデルには、オフセット変数として 1 被験者当たりの治療継続時間（曝露開始から終了までの時間）の対数も使用した。個々の試験では、モデルに試験の項を含まないことを除き、同じ方法を適用した。

Note：中等度及び重度の増悪が再発するまでの時間はその他の評価項目とし、SDAP の 10.3.2.1 項及び個々の試験の RAP に示した、再発事象に関する Andersen-Gill モデル [Andersen, 1982]を用いて解析した。

年齢及び年齢と投与群の交互作用項を有する追加の負の二項分布モデルを当てはめることにより年齢と投与群の交互作用を評価した。$FEV_1$ の予測値に対する割合と投与群の交互作用項を有する追加の負の二項分布モデルを当てはめることにより $FEV_1$ の予測値に対する割合と投与群の交互作用を評価した（$FEV_1$ の予測値に対する割合は主要解析モデルで主効果として設定する）。

2.7.3.1.5.4.1.で定義したサブグループ毎に、サブグループ（主要モデルの主効果ではない場合）及び投与群とサブグループの交互作用項を有する別の追加の二項分布モデルを当てはめた。このモデルから、サブグループの水準毎に投与群間の差の点推定値及び 95% CI を求めた。

#### 2.7.3.1.5.6.2. 有効性の副次的解析

HZC112206 試験及び HZC112207 試験の副次評価項目である CRQ-SAS 呼吸困難ドメインの解析、200820 試験の副次評価項目である救済薬を 24 時間使用しなかった日数、中等度から重度の COPD 増悪の初回発現までの時間について以下に述べる。その他の副次評価項目及びその他の評価項目全体の解析の詳細については、併合解析データの SDAP 及び 200820 試験をはじめとする個々の試験の RAP に記載する。

##### 2.7.3.1.5.6.2.1. CRQ-SAS の呼吸困難ドメイン

**HZC112206 試験／HZC112207 試験**

要約統計量の計算及び解析は 2.7.3.1.5.6.1.2.の $FEV_1$ トラフ値と同様に実施した。詳細は SDAP に示す。

**HZC102871 試験／HZC102970 試験**

この評価項目は測定しなかった。

**200820 試験**

この評価項目は測定しなかった。

#### 2.7.3.1.5.6.2.2. 救済薬を 24 時間使用しなかった日数

**HZC112206 試験／HZC112207 試験**

24 週間の治療期間において、救済薬を 24 時間使用しなかった日数の割合を、試験、ベースライン値、喫煙状況、地域及び投与群を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて集計解析する。詳細は併合解析の SDAP 及び各個別試験の RAP に示す。

**HZC102871 試験／HZC102970 試験**

52 週間の治療期間において、救済薬を 24 時間使用しなかった日数の割合を、試験、ベースライン値、喫煙状況、地域及び投与群を共変量とした ANCOVA モデルを用いて集計解析する。詳細は併合解析の SDAP 及び各個別試験の RAP に示す。

**200820 試験**

12 週間の治療期間において、24 時間救済薬未使用期間の割合をベースライン値、スクリーニング時の可逆性の有無、地域及び投与群を共変量とした ANCOVA モデルを用いて集計解析する。詳細は RAP に示す。

#### 2.7.3.1.5.6.2.3. 中等度から重度の COPD 増悪の初回発現までの時間

**HZC112206 試験／HZC112207 試験**

この評価項目は測定しなかった。

**HZC102871 試験／HZC102970 試験**

52 週間の治療期間において、最初の中等度及び重度の COPD 増悪までの時間について、投与群、喫煙状況及びベースラインでの疾患重症度を考慮した Cox 比例ハザードモデルを用いて集計解析する。詳細は併合解析の SDAP 及び各個別試験の RAP に示す。

**200820 試験**

12 週間の治療期間において、最初の中等度及び重度の COPD 増悪までの時間について、投与群、可逆性の有無及びベースラインでの疾患重症度を考慮した Cox 比例ハザードモデルを用いて集計解析する。なお、治療期間に発現した COPD 増悪のみを解析に使用した。詳細は RAP に示す。

#### 2.7.3.1.5.6.3. 併合データの評価

上記の被験者レベルでのデータの併合に加えて、有効性の主要評価項目について 7 つの COPD 患者を対象とした第 II 相及び第 III 相の反復投与試験の総合的な評価を容易にするため、本 2.7.3.ではフォレストプロットを作成した（投与群間の比較毎に一つのフォレストプロットを作成）。

**表 -2.7.3.1-15 FEV1 トラフ値**

| フォレストプロットに並べた試験 | VI 25 群とプラセボ群 | FF/VI 50/25 群とプラセボ群 | FF/VI 100/25 群とプラセボ群 | FF/VI 200/25 群とプラセボ群 | FF/VI 50/25 群と VI 群 | FF/VI 100/25 群と VI 群 | FF/VI 200/25 群と VI 群 | FF/VI 100/25 群と FF 100 群 | FF/VI 200/25 群と FF 200 群 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 主要な試験 | | | | | | | | | |
| HZC112206 | ○ | ○ | ○ | － | ○ | ○ | － | ○ | － |
| HZC112207 | ○ | － | ○ | ○ | － | ○ | ○ | ○ | ○ |
| HZC112206 及び HZC112207 の併合 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| HZC102871 | － | － | － | － | ○ | ○ | ○ | － | － |
| HZC102970 | － | － | － | － | ○ | ○ | ○ | － | － |
| HZC102871 及び HZC102970 の併合 | － | － | － | － | ○ | ○ | ○ | － | － |
| 200820 | － | － | － | － | － | ○ | － | － | － |
| 補完する試験 | | | | | | | | | |
| B2C111045 | ○ | － | － | － | － | － | － | － | － |
| HZC110946 | － | ○ | ○ | ○ | － | － | － | － | － |

**表 -2.7.3.1-16 投与後 0～4 時間の FEV1 加重平均値**

| フォレストプロットに並べた試験 | VI 25 群とプラセボ群 | FF/VI 50/25 群とプラセボ群 | FF/VI 100/25 群とプラセボ群 | FF/VI 200/25 群とプラセボ群 | FF/VI 50/25 群と VI 群 | FF/VI 100/25 群と VI 群 | FF/VI 200/25 群と VI 群 | FF/VI 100/25 群と FF 100 群 | FF/VI 200/25 群と FF 200 群 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 主要な試験 | | | | | | | | | |
| HZC112206 | ○ | ○ | ○ | － | ○ | ○ | － | ○ | － |
| HZC112207 | ○ | － | ○ | ○ | － | ○ | ○ | ○ | ○ |
| HZC112206 及び HZC112207 の併合 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 補完する試験 | | | | | | | | | |
| B2C111045 | ○ | － | － | － | － | － | － | － | － |

**表 -2.7.3.1-17 中等度及び重度の増悪の年間発現率**

| フォレストプロットに並べた試験 | FF/VI 50/25 群と VI 群 | FF/VI 100/25 群と VI 群 | FF/VI 200/25 群と VI 群 |
|---|---|---|---|
| HZC102871 | ○ | ○ | ○ |
| HZC102970 | ○ | ○ | ○ |
| HZC102871 及び HZC102970 の併合 | ○ | ○ | ○ |

#### 2.7.3.1.5.6.4. 有効性の持続性及び耐薬性の発現

RAP に従って、救済薬の使用に加えて、試験の全期間を通した $FEV_1$ のトラフ値及び加重平均値、並びに CRQ-SAS 呼吸困難ドメインの評価の結果を解析し、有効性の持続性及び耐薬性の発現を評価した。CRQ-SAS のデータにおいてはどの時点でも臨床的に意義のある最小差（MCID）は観察されなかったため、有効性の持続性及び耐薬性の観点については考察しなかった。

### 2.7.3.2. 個々の試験結果の要約

本項では、各試験の被験者集団、曝露量及び重要な有効性の結果を記載する。

#### 2.7.3.2.1. COPD 患者を対象とした有効性に関する主要な試験

##### 2.7.3.2.1.1. HZC112206 試験

本試験は、FF/VI の 50/25 μg 及び 100/25 μg、FF 100 μg、VI 25 μg 並びにプラセボを 1 日 1 回朝エリプタで投与時の有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化（1：1：1：1：1）、層別（喫煙状況）、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験である。安全性データとしては臨床検査、バイタルサイン、有害事象／重篤な有害事象、24 時間尿中コルチゾール排泄量、24 時間ホルター心電図及び 12 誘導心電図について収集した。

合計 1,030 例の被験者がスクリーニング及び前観察期間を終了し、いずれかの投与群に無作為に割り付けられた後、治療期間中に二重盲検下の治験薬の投与を 1 回以上受けた（ITT 集団）。平均曝露日数は実薬群で 138～142 日の間であり、プラセボ群の 132 日より長かった。曝露日数の中央値はどの群でもおおむね同等であった。被験者の大半（すべての投与群で 79%以上）は 84 日より長い期間、治験薬の投与を受けていた。人口統計学的特性はどの投与群でもおおむね同等で、被験者の大半は白人及び男性であり ITT 集団の平均年齢は 63 歳であった。

また、複合主要評価項目である治療期間終了時（投与 168 日目）の投与後 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値の主要比較の結果、FF/VI 100/25 μg 群では最小二乗平均値の改善量がプラセボ群に比べて 173 mL（95% CI: 123, 224; p<0.001）大きく、肺機能の臨床的及び統計学的に顕著な改善が認められた。この評価項目では、VI 25 μg 群でもプラセボ群と比べて臨床的に意義があり、統計学的に有意な差が認められたが、最小二乗平均値の改善量は 103 mL（95% CI: 52, 153; p<0.001）であり、顕著とまでは言えない程度であった。更に、FF/VI 100/25 μg 群は、FF 100 μg 群に比べて、最小二乗平均値の改善量が 120 mL（95% CI: 70, 170; p<0.001）大きく、投与後 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値には臨床的に意義があり、統計学的に有意な改善が認められたことから、FF/VI 100/25 μg における VI の有意な上乗せ効果が示された。

もう一つの複合主要評価項目である治療期間終了時（投与 169 日目）の $FEV_1$ トラフ値の主要比較の結果、FF/VI 100/25 μg 群のベースラインからの変化量の最小二乗平均値にはプラセボ群に比べて 115 mL（95% CI: 60, 169; p<0.001）という臨床的に意義があり、統計学的に有意な改善が認められた。VI 25 μg 群とプラセボ群の間でも 67 mL（95% CI: 12, 121; p=0.017）という統計学的に有意な改善が認められた。しかし、FF/VI 100/25 μg 群と VI 25 μg 群の間の差（48 mL、95% CI: -6, 102）は統計学的に有意ではなかった（p=0.082）。

複合主要評価項目である治療期間終了時（投与 168 日目）の投与後 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値の主要比較の結果、FF/VI 50/25 μg 群の最小二乗平均値の改善量にはプラセボ群に比べて 192 mL（95% CI: 141, 243）という臨床的に意義のある増加を認め、肺機能の改善が確認された（p<0.001）。FF/VI 50/25 μg 群では、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の最小二乗平均値でもプラセボ群に比べて 129 mL（95% CI: 74, 184;

p<0.001）という臨床的に意義のある改善が認められた。FF/VI 50/25 µg 群では VI 25 µg 群と比べた場合でも改善が認められた（62 mL、95% CI: 8, 117; p=0.025）。治療期間終了時（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の最小二乗平均値について、FF/VI の 2 用量群の間で認められた、VI 25 µg 群との群間差（それぞれ 48 mL 及び 62 mL）についての 14 mL の差には臨床的な意義はないと考えられ、また、肺機能を改善する効果の点では、FF/VI の一方の用量が他方より優れているとは考えられない。したがって、この試験では、FF/VI における FF の上乗せ効果を統計学的に証明することはできなかった。COPD 患者で ICS の用量設定をするとき、肺機能の変化を指標として使用するのは最良の方法ではないと考えられていることから、有効性に関するどちらの複合主要評価項目にも FF の用量に関連した効果が認められなかったのは予想外のことではない。ばらつきが事前の予測よりも大きかったため、本試験には VI と比較したときに FF/VI で観察された程度の投与群間の差を検出するには十分な検出力がなかったために FF/VI 100/25 µg 群と VI 25 µg 群の比較で統計学的に有意な差は示されなかった。また、本試験は 80 mL の差を示す検出力があったが、観察された差は 48～62 mL であった。これは、ICS 成分の肺機能への上乗せ効果は小さいが、これらの試験デザイン時に $FEV_1$ トラフ値の改善効果を大きく予測したものと考えられる。

本試験の結果を全般的にみると、FF/VI 群の COPD 患者ではプラセボ群に比べてどちらの用量でも肺機能の顕著な改善が認められた。FF/VI の両群及び VI 25 µg 群の結果から、1 回の投与だけで急速な気管支拡張作用が現れたのは VI の作用によるものであることが確認された。効果発現までの時間（$FEV_1$ の 100 mL の増加と定義）の中央値は 16～17 分で、気管支拡張作用は 1 日 1 回投与で 6 ヵ月間持続した。$FEV_1$ トラフ値のデータから、FF/VI の 1 日 1 回投与の有効性が確認された。FF/VI の肺機能改善効果における FF の上乗せ効果は検証できなかった。

#### 2.7.3.2.1.2. HZC112207 試験

本試験は、HZC112206 試験と同一の試験デザインであり、FF/VI 100/25 µg 及び 200/25 µg、FF 100 µg 及び 200 µg、VI 25 µg 及びプラセボをエリプタで 1 日 1 回朝投与時の有効性及び安全性を評価した。安全性データとしては臨床検査、バイタルサイン、有害事象／重篤な有害事象、24 時間尿中コルチゾール排泄量、24 時間ホルター心電図及び 12 誘導心電図について収集した。合計 1,224 例の被験者がスクリーニング及び前観察期間を完了し、いずれかの投与群に無作為に割り付けられ、治療期間において二重盲検下の治験薬の投与を 1 回以上受けた（ITT 集団）。平均曝露日数はすべての投与群で 139～149 日の間であり、曝露日数の中央値はどの群でもおおむね同等であった。被験者の大半（すべての投与群で 84%以上）は 84 日より長い期間、治験薬の投与を受けていた。人口統計学的特性はどの投与群でもおおむね同等で、被験者の大半は白人及び男性であり ITT 集団の平均年齢は 62 歳であった。

複合主要評価項目である治療期間終了時（投与 168 日目）の投与後 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値の主要比較の結果、FF/VI 200/25 µg 群では最小二乗平均値の改善量がプラセボ群に比べて 209 mL（95% CI: 157, 261; p<0.001）大きく、肺機能の臨床的に意義があり、統計学的に顕著な改善が認められた。VI 25 µg 群でも、この評価項目ではプラセボ群との間に臨床的に意義があり、統計学的に有意な差がみられ、最小二乗平均値の改善量は 185 mL であった

（95% CI: 133, 237; p<0.001）。更に、FF/VI 200/25 μg 群では、FF 200 μg 群に比べて投与後 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値に臨床的に意義があり統計学的に有意な改善がみられ、その最小二乗平均値の改善量は 168 mL（95% CI: 117, 219; p<0.001）であり、FF/VI 200/25 μg の効果における VI の有意な上乗せ効果が確認された。

もう一つの複合主要評価項目である治療期間終了時（投与 169 日目）の $FEV_1$ トラフ値を評価した結果、FF/VI 200/25 μg 群のベースラインからの変化量の最小二乗平均値にはプラセボ群に比べて 131 mL（95% CI: 80, 183; p<0.001）という臨床的に意義があり、統計学的に有意な改善が認められた。また、VI 25 μg 群とプラセボ群の間にも 100 mL（95% CI: 48, 151; p<0.001）という臨床的に意義があり、統計学的に有意な改善が認められた。しかしながら FF/VI 200/25 μg 群と VI 25 μg 群の効果の差（32 mL、95% CI: -19, 83）は統計学的に有意ではなかった（p=0.224）。

複合主要評価項目である治療期間終了時（投与 168 日目）の投与後 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値の主要比較の結果、FF/VI 100/25 μg 群でも肺機能の改善がみられ、最小二乗平均値の改善量はプラセボ群に比べて 214 mL（95% CI: 161, 266; p<0.001）、FF 100 μg 群に比べて 168 mL（95% CI: 116, 220; p<0.001）大きかった。また、FF/VI 100/25 μg 群では $FEV_1$ 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はプラセボ群に比べて 144 mL（95% CI: 91, 197; p<0.001）という臨床的に意義のある改善が認められた。FF/VI 100/25 μg 群と VI 25 μg 群の間の差は 45 mL（95% CI: -8, 97; p=0.093）であった。

本試験では、FF/VI として使用したときの FF の上乗せ効果を評価するために投与 169 日目（Visit 12）の $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量を複合主要評価項目として検討したが、FF/VI における FF の上乗せ効果を統計学的に示すことはできなかった。FF/VI 200/25 μg 群では VI 25 μg 群に比べて $FEV_1$ 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に大きな改善が認められたが、その差（32 mL、95% CI: -19, 83; p=0.224）は統計学的に有意ではなかった。同様に、FF/VI 100/25 μg 群では VI 25 μg 群に比べて $FEV_1$ 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に大きな改善が認められたが、その差（45 mL、95% CI: -8, 97; p=0.093）は統計学的に有意ではなかった。

FF/VI 100/25 μg 群と VI 25 μg 群の比較では、HZC112206 試験において述べたことと同様の理由（小さな投与群間の差及び予測よりも大きなばらつき）で、統計学的な有意差は認められなかった。本試験は 80 mL の差を示す検出力があったが、観察された差は 32～45 mL であった。

本試験の結果を全般的にみると、FF/VI 群の COPD 患者ではプラセボ群に比べてどちらの用量でも肺機能の顕著な改善が認められた。FF/VI の両群及び VI 25 μg 群の結果から、1 回の投与だけで急速な気管支拡張作用が現れたのは VI の作用によるものであることが確認され、その効果発現までの時間（$FEV_1$ の 100 mL の増加と定義）の中央値は 16～17 分であり、気管支拡張作用は 6 ヵ月間 1 日 1 回投与の全期間を通して持続した。$FEV_1$ トラフ値のデータから、FF/VI の 1 日 1 回投与の有効性が確認された。FF/VI の肺機能改善効果における FF の上乗せ効果は検証されなかった。

#### 2.7.3.2.1.3. HZC102970 試験

本試験は、FF/VI の 50/25 µg、100/25 µg、200/25 µg を 1 日 1 回朝投与時の効果を VI の 25 µg と比較して評価する多施設共同、無作為化（1：1：1：1）、層別（喫煙状況）、二重盲検、並行群間試験である。安全性データとしては臨床検査、バイタルサイン、有害事象／重篤な有害事象、肺炎の発現頻度、心電図及び胸部 X 線について収集した。

合計 1,633 例の被験者を無作為化割付けし、二重盲検下の治験薬を 1 回以上投与した（ITT 集団）。二重盲検治験薬への平均曝露日数はすべての投与群で同等（VI 25 µg 群で 291.5 日、FF/VI 群で 299.3～308.8 日）であった。被験者の大半（VI 25 µg 群で 74%、FF/VI 群で 77～78%の被験者）は 273 日より長い期間、治験薬の投与を受けていた。人口統計学的特性はどの投与群でもおおむね同等で、被験者の大半は白人及び男性であり ITT 集団の平均年齢は 64 歳であった。

主要評価項目である中等度及び重度の増悪の年間発現率の主要比較の結果、FF/VI を 200/25 µg、100/25 µg、50/25 µg の用量で 52 週間にわたり 1 日 1 回朝投与した被験者で観察された中等度及び重度の増悪の年間発現率は VI 25 µg を投与した被験者に比べて以下のように統計学的に有意に低いことが確認された。

- FF/VI 200/25 µg：31%の低下（p<0.001; 95% CI: 15, 44）
- FF/VI 100/25 µg：21%の低下（p=0.024; 95% CI: 3, 36）
- FF/VI 50/25 µg：19%の低下（p=0.040; 95% CI: 1, 34）

副次評価項目である中等度及び重度の増悪の最初の発現までの時間及び全身性／経口ステロイド薬が必要となる増悪の年間発現率の結果も、主要評価項目の所見を裏付けている。

- FF/VI 200/25 µg 群及び 100/25 µg 群で観察された中等度及び重度の増悪の最初の発現までの時間に関するリスクは、VI 25 µg 群に比べてどの時点でも統計学的に有意に低かった［FF/VI 200/25 µg 群で 34%のリスク低下（p<0.001; 95% CI: 18, 46）、FF/VI 100/25 µg 群で 20%のリスク低下（p=0.036; 95% CI: 1, 34）］。重要なこととして、FF/VI 50/25 µg 群と VI 25 µg 群の間では中等度及び重度の増悪の最初の発現までの時間に統計学的に有意な差はなかった（リスク低下 13%; p=0.177; 95% CI: -6, 29）。
- FF/VI 200/25 µg 群及び 100/25 µg 群で観察された、全身性／経口ステロイド薬を必要とする増悪の年間発現率は、VI 25 µg 群に比べて統計学的に有意に低かった［低下率はそれぞれ 35%（p<0.001; 95% CI: 16, 49）、23%（p=0.041; 95% CI: 1, 40）］。また、FF/VI 50/25 µg 群では VI 25 µg 群に対して 16%（p=0.154; 95% CI: -7, 35）低下した。

4 週間の前観察期間で全被験者に非盲検の FP/SALM 250/50 µg を投与した結果、肺機能（$FEV_1$ 値で評価）はスクリーニング値よりベースライン値で改善した。投与 52 週目に FF/VI 群の $FEV_1$ トラフ値の最小二乗平均値を VI 25 µg 群の値と比較したところ、FF/VI 200/25 µg 群でも 100/25 µg 群でも統計学的に有意な差は認められなかった［それぞれ 26 mL（p=0.115; 95% CI: -6, 57）及び 24 mL（p=0.143; 95% CI: -8, 56）］。一方、FF/VI 50/25 µg 群では VI 25 µg 群に比べて改善（34 mL; p=0.034; 95% CI: 3, 66）が認められた。

52 週間の全治療期間を通じて $FEV_1$ 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は、FF/VI の 3 用量のいずれにおいても VI 25 µg 群に比べてわずかな改善しか認めなかった。全治療期間にわたる平均 $FEV_1$ トラフ値の事後（盲検解除前に事前に計画したものではない）解析の結果、ベースラインからの変化量の最小二乗平均値は VI 25 µg 群に対して、いずれの用量の FF/VI 群でも改善が確認された［VI 25 µg 群との差は FF/VI 200/25 µg 群：39 mL（p=0.001; 95% CI: 15, 63）、FF/VI 100/25 µg 群：30 mL（p=0.014; 95% CI: 6, 54）、FF/VI 50/25 µg 群：49 mL（p<0.001; 95% CI: 25, 73）］。

主要評価項目である中等度及び重度の増悪の年間発現率の場合と同じく、FF/VI 200/25 µg 群及び 100/25 µg 群ともに VI 25 µg 群に対して治療期間中の中等度及び重度の増悪の再発までの時間に関するリスクの低下が認められた［リスク低下率はそれぞれ 28%（p=0.004; 95% CI: 10, 42）及び 20%（p=0.035; 95% CI: 2, 35）］。また、その他の増悪関連の副次評価項目では、FF/VI 50/25 µg 群を VI 25 µg 群と比較したときのリスク低下率は 18%（p=0.052; 95% CI: 0, 33）であった。

主要評価項目である中等度及び重度の増悪の年間発現率の場合と同じく、FF/VI 200/25 µg 群及び 100/25 µg 群ともに軽度、中等度及び重度の増悪の年間発現率には VI 25 µg 群に比べて改善が認められた［発現率の低下率はそれぞれ 31%（p<0.001; 95% CI: 16, 44）及び 19%（p=0.034; 95% CI: 2, 34）］。また、FF/VI 50/25 µg 群を VI 25 µg 群と比較したときの低下率は 15%（p=0.094; 95% CI: -3, 30）であった。

いずれの投与群でも重度の増悪を示した被験者はほとんどなく（1 群当たり 26～35 例、6～9%）、よってモデルやデータに制限があり、重度の増悪の年間発現率は解析できなかった。

いずれの用量の FF/VI 群でも COPD の症状による夜間覚醒回数の最小二乗平均値及び救済薬のサルブタモールの使用回数の最小二乗平均値から評価された COPD の症状が VI 25 µg 群に比べて改善した。FF/VI 200/25 µg 群及び 100/25 µg 群では VI 25 µg 群に比べて呼吸困難スコアの最小二乗平均値の改善も認められた。

#### 2.7.3.2.1.4. HZC102871 試験

本試験は収集するバイオマーカー（HZC102871 試験では骨代謝の生化学的マーカーを収集したが、HZC102970 試験では COPD の新規バイオマーカーを収集した）を除いて HZC102970 試験と同一の試験デザインであった。

合計 1,622 例の被験者を無作為化割付けし、二重盲検下の治験薬を 1 回以上投与した（ITT 集団）。二重盲検治験薬への平均曝露日数は VI 25 µg 群の被験者における 299.0 日から FF/VI 群の被験者における 313.2 日の範囲であった。被験者の大半（VI 25 µg 群で 76%、FF/VI 群で 78～81%の被験者）は 273 日より長い期間、治験薬の投与を受けていた。人口統計学的特性はどの投与群でもおおむね同等で、被験者の大半は白人及び男性であり ITT 集団の平均年齢は 64 歳であった。

主要評価項目である中等度及び重度の増悪の年間発現率の主要比較の結果、FF/VI を 200/25 µg、100/25 µg、50/25 µg の用量で 52 週間にわたり 1 日 1 回朝投与した被験者で観察

された中等度及び重度の増悪の年間発現率は VI 25 μg を投与した被験者に比べて以下のように低いことが確認された。

- FF/VI 200/25 μg：15%の低下（p=0.109; 95% CI: -4, 30）
- FF/VI 100/25 μg：34%の低下（p<0.001; 95% CI: 19, 46）
- FF/VI 50/25 μg：13%の低下（p=0.181; 95% CI: -6, 28）

副次評価項目である中等度及び重度の増悪の最初の発現までの時間及び全身性／経口ステロイド薬が必要となる増悪の年間発現率の結果も、主要評価項目の所見を裏付けている。

- FF/VI 群で観察された中等度及び重度の増悪の最初の発現までの時間に関するリスクは VI 25 μg 群に比べてどの時点でも低かった［FF/VI 200/25 μg 群で 15%のリスク低下（p=0.114; 95% CI: -4, 31）、FF/VI 100/25 μg 群で 28%のリスク低下（p=0.002; 95% CI: 11, 41）、FF/VI 50/25 μg 群で 8%のリスク低下（p=0.430; 95% CI: -13, 24）］。
- FF/VI 群で観察された、全身性／経口ステロイド薬を必要とする増悪の年間発現率は VI 25 μg 群に比べて低かった［FF/VI 200/25 μg 群で 19%低下（p=0.064; 95% CI: -1, 36）、FF/VI 100/25 μg 群で 38%低下（p<0.001; 95% CI: 22, 51）、FF/VI 50/25 μg 群で 16%低下（p=0.125; 95% CI: -5, 33）］

4 週間の前観察期間で全被験者に非盲検の FP/SALM 250/50 μg を投与した結果、肺機能（$FEV_1$ 値で評価）はスクリーニング値よりベースライン値で改善した。投与 52 週目に FF/VI 群の $FEV_1$ トラフ値の最小二乗平均値を VI 25 μg 群の値と比較したところ、引き続き改善が認められた［VI 25 μg 群との差は FF/VI 200/25 μg 群が 64 mL（p<0.001; 95% CI: 33, 96）、FF/VI 100/25 μg 群が 58 mL（p<0.001; 95% CI: 27, 90）、FF/VI 50/25 μg 群が 41 mL（p=0.011; 95% CI: 9, 72）であった］。

52 週間の全治療期間を通じて $FEV_1$ 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は、3 用量の FF/VI のいずれにおいても VI 25 μg 群に比べて改善したが、最大の改善が一貫して認められたのは FF/VI 200/25 μg 群と 100/25 μg 群であった。全治療期間にわたる平均 $FEV_1$ トラフ値の事後（盲検解除前に事前に計画したものではない）解析の結果、ベースラインからの最小二乗平均変化量はいずれの FF/VI 群でも VI 25 μg 群に比べて改善が確認された［VI 25 μg 群との差は 200/25 μg 群：46 mL（p<0.001; 95% CI: 25, 68）、100/25 μg 群：45 mL（p<0.001; 95% CI: 23, 66）、FF/VI 50/25 μg 群：26 mL（p=0.019; 95% CI: 4, 47）］。

主要評価項目である中等度及び重度の増悪の年間発現率の場合と同じく、治療期間中の中等度及び重度の増悪の再発までの時間に関するリスクが VI 25 μg 群に比べて最も低く、最大の改善が認められたのは FF/VI 100/25 μg 群であった。VI 25 μg 群に対するリスク低下率は FF/VI 200/25 μg 群で 14%（p=0.129; 95% CI: -5, 30）、FF/VI 100/25 μg 群で 32%（p<0.001; 95% CI: 17, 44）、FF/VI 50/25 μg 群で 13%（p=0.165; 95% CI: -6, 28）であった。

軽度、中等度及び重度の増悪の年間発現率が VI 25 μg 群に比べて最も低く、最大の改善が認められたのは FF/VI 100/25 μg 群であった。VI 25 μg 群に対するリスク低下率は FF/VI 200/25 μg 群で 1%（p=0.904; 95% CI: -20, 19）、FF/VI 100/25 μg 群で 32%（p<0.001; 95% CI: 17, 45）、FF/VI 50/25 μg 群で 14%（p=0.130; 95% CI: -5, 30）であった。どの投与群でも重度

の増悪を示した被験者はほとんどなく（1 群当たり 30～32 例、7～8%）、重度の増悪の発現頻度が低かったため重度の増悪の年間発現率の解釈は限定的となった。

呼吸困難スコアの最小二乗平均値から評価された COPD の症状には FF/VI のいずれの用量でも VI 25 µg 群に比べてわずかな改善しか認められなかった。また、FF/VI 100/25 µg 群では COPD の症状による夜間覚醒の回数の最小二乗平均値及び救済薬のサルブタモールの使用回数の最小二乗平均値は VI 25 µg 群に比べて改善した。

#### 2.7.3.2.1.5. 200820 試験

本試験はエリプタによる FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性を VI 25 µg 1 日 1 回投与と比較して評価検討する 12 週間、第 III 相、多施設共同、無作為化（1：1）、二重盲検、並行群間比較試験である。安全性データとしては有害事象／重篤な有害事象、肺炎及び増悪の発現頻度について収集した。

合計 1,620 例の被験者を無作為化割付けし、二重盲検下で治験薬を 1 回以上投与した（ITT 集団）。治験薬への曝露状況は、両投与群とも曝露日数の中央値は 84.0 日であり同等であった。

人口統計学的特性は、VI 25 µg 群及び FF/VI 100/25 µg 群の両群で同様であった。平均年齢は 65.3 歳であり、白人（67%）及び男性（76%）が多かった。BMI の平均は 25.93kg/$m^2$ であり、わずかに過体重の傾向にあることが示された。

スクリーニング時の $FEV_1$ の予測値に対する割合及び $FEV_1$/FVC 比の平均値は、両群で同様であった。スクリーニング時の気管支拡張剤投与後の $FEV_1$ 及び $FEV_1$ の予測値に対する割合の平均値は、1.433L 及び 50.4%（範囲 30～71%）、気管支拡張剤投与後の $FEV_1$/FVC 比の平均値は 45.8%（範囲 23～70%）であり、ITT 集団は全体的に中等度から高度の気流閉塞の障害であることが示された。

また ITT 集団での可逆性（%）の平均値は 11.9%であり、両群で同様であった。

ベースライン時の $FEV_1$ の平均値は、FF/VI 100/25 µg 群及び VI 25 µg 群でそれぞれ 1.281L 及び 1.293L であり、スクリーニング時の FF/VI 100/25 µg 群及び VI 25 µg 群のそれぞれ 1.296L 及び 1.303L よりやや低かった。

スクリーニング時の%$FEV_1$ に基づく GOLD 分類に関しては、ITT 集団では全症例が GOLD 2（中等度）（53%）又は GOLD 3（重度）（47%）に分類された。また、VI 25 µg 群（46%）と比較し、FF/VI 100/25 µg 群（49%）では GOLD 3 に分類される被験者がわずかに多かった。また GOLD 患者グループに関しては、ITT 集団ではグループ D が 64%、グループ B が 28%であった。GOLD 患者グループの分布は、VI 25 µg 群及び FF/VI 100/25 µg 群とで同様であった。大部分の被験者（両群ともに 73%）では可逆性がなかった。

主要評価項目である投与 84 日目（Visit 7）の来院時における $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量において、FF/VI 100/25 µg 群は VI 25 µg 群と比較し統計学的に有意な改善（p=0.001; 95% CI: 14, 55）が認められた（最小二乗平均値の群間差は 34 mL）。この改善は、84 日間の治療期間開始初期から治療期間全体を通じて一貫して認められた。

副次評価項目の一つである治療期間全 12 週間における救済薬サルブタモール（サルタノール）を 24 時間使用しなかった日数の割合は、VI 25 µg 群（44.3%）に比べ、FF/VI 100/25 µg 群（47.1%）で高かった。しかしながら、VI 25 µg 群及び FF/VI 100/25 µg 群の群間差は 2.62%であり、統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.084; 95% CI: -0.35, 5.59）。

もう一つの副次評価項目である治療期間中に中等度及び重度の COPD の増悪が最初に発現するまでの時間について、Cox 比例ハザード解析を実施した。その結果、FF/VI 100/25 µg 群は VI 25 µg 群と比較し、治療期間中に中等度から重度の COPD 増悪を発現するリスク 42%が低下した（p<0.001; 95% CI: 22, 57）。この結果から、FF/VI における FF の重要な臨床的ベネフィット（増悪リスクの低下）が裏付けられた。

その他の有効性の評価項目では、投与期間全 12 週間における 24 時間の救済薬の使用回数の最小二乗平均値は、VI 25 µg 群（1.27 回）及び FF/VI 100/25 µg 群（1.15 回）であり、VI 25 µg 群と比べて FF/VI 100/25 µg 群で少なかった。また、患者日記の各症状スコア（息切れ、咳嗽、喀痰）は、両群で治療期間を通じて低下し、COPD における障害や不安の主な要因である呼吸困難（息切れ）のスコアについて FF/VI 100/25 µg 群では VI 25 µg 群と比べて低下が大きかった。治療期間全 12 週間における咳嗽スコア、喀痰スコア及び救済薬を必要とする夜間覚醒回数は、VI 25 µg 群及び FF/VI 100/25 µg 群で同程度であった。

SGRQ-C による SGRQ の総スコアにおける投与 84 日目のレスポンダー率（臨床的に意義のある最小差: ベースラインから 4 点以上の低下）は、FF/VI 100/25 µg 群（55%）は VI 25 µg 群（48%）と比較し高かった（オッズ比: 1.3; p=0.006; 95% CI: 1.1, 1.7）。投与 84 日目 CAT スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値では、VI 25 µg 群と比較し、FF/VI 100/25 µg 群において、有意な差は認められなかった（p=0.577; 95% CI: -0.7, 0.4）。

#### 2.7.3.2.2. COPD 患者を対象とした有効性を補完する試験

##### 2.7.3.2.2.1. HZC110946 試験

本試験は、COPD 患者に FF/VI 50/25 µg、100/25 µg、200/25 µg を 1 日 1 回朝投与時の効果をプラセボと比較して評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、3 期の不完全ブロック、クロスオーバー試験である。安全性の評価として有害事象／重篤な有害事象、COPD 増悪及び肺炎の発現頻度、臨床検査、バイタルサイン及び心電図について収集した。

被験者の大半は白人及び女性であり ITT 集団の平均年齢は 57.9 歳であった。BMI の平均値から被験者には肥満の傾向が認められた（28.03 $kg/m^2$）。28 日間の治療期間中の平均曝露期間は 4 つの投与群のいずれにおいても同程度の長さで、治験薬の曝露期間は被験者の約半数で 21～28 日間であった。

本試験の連続（0～24 時間）$FEV_1$ 及び $FEV_1$ トラフ値から、FF/VI を 28 日間投与すると 0～24 時間を通して全般的（加重平均値）に、また、連続（0～24 時間）$FEV_1$ を測定した各時点で肺機能が顕著に改善することが確認された。気管支拡張作用が 24 時間の最後まで持続したことから、試験対象の中等度／重度の COPD 患者集団に対する 1 日 1 回の投与の妥当性が裏付けられた。

ITT 集団の主要解析では、各治療期間終了時の連続 $FEV_1$ 加重平均値（0～24 時間）を 3 用量の各 FF/VI 群とプラセボ群の間で対比較した結果、FF/VI 群では、プラセボ群に比べて最小二乗平均値の投与群間の差が 220～236 mL（いずれも $p<0.001$）という $FEV_1$ の統計学的に有意な増加が認められたことから、FF/VI は 24 時間にわたり肺機能を全般的に改善することが確認された。各用量の FF/VI 群とプラセボ群との差、95% CI は以下のとおりである。

- FF/VI 50/25 µg 群：233 mL（179, 287）
- FF/VI 100/25 µg 群：220 mL（165, 275）
- FF/VI 200/25 µg 群：236 mL（181, 291）

有効性の副次評価項目の結果では、FF/VI による気管支拡張効果が、3 用量のいずれの FF/VI 群においても全時点で 25 時間（0～25 時間連続 $FEV_1$ 及び 23～24 時間 $FEV_1$ トラフ値）にわたり増大し、持続することが確認され、有効性の主要評価項目の所見を裏付けるものであった。0～25 時間連続 $FEV_1$ の最小二乗平均値は各時点でプラセボ群に比べて 147～301 mL 増加し、それに対応して来院時の $FEV_1$ トラフ値はプラセボ群に比べて 177～211 mL 増加した（いずれも $p<0.001$）。

各治療期間の投与 28 日目に測定した投与後 0～4 時間の $FEV_1$ ピーク値の解析の結果、いずれの用量の FF/VI 群でもプラセボ群に比べて 200 mL を上回る $FEV_1$ の増加が認められたことから（いずれも $p<0.001$）、3 用量の FF/VI 群の投与によって肺機能が大幅に改善されることが確認された。肺機能に関するいずれのパラメータにも FF/VI の用量反応性は認められなかった。このことは 4 週間の治療期間で、FF/VI の用量が異なってもそれに含まれる VI の用量が同じである状況では予想外のことではない。そのため、治療期間終了時の 0～24 時間の $FEV_1$ 加重平均値及び $FEV_1$ トラフ値の母集団解析並びに $FEV_1$ の時間的推移に関する PD モデリングは実施しなかった。

#### 2.7.3.2.2.2. B2C111045 試験

本試験は、COPD 患者に VI を 5 用量（3 µg、6.25 µg、12.5 µg、25 µg、50 µg）で 1 日 1 回 28 日間投与時の用量反応性、有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験である。安全性の評価として有害事象／重篤な有害事象、COPD 増悪の発現頻度、臨床検査、バイタルサイン及び心電図について収集した。

合計 605 例の被験者を無作為化割付けした。無作為化割付けした被験者のうち 3 例は治験薬を投与されなかったため、ITT 集団から除外した。人口統計学的特性は ITT 集団のいずれの投与群でもおおむね同等であった。被験者の大半は白人及び男性で、ITT 集団の平均年齢は 62 歳であった。BMI の平均値には全投与群で肥満の傾向が認められた（27.2～28.5 $kg/m^2$）。

被験者の中止例はプラセボ群の方がわずかに多かったため、28 日間の治療期間中の平均曝露期間は VI 群（27.0～27.5 日）よりもプラセボ群（26.2 日）の方がわずかに短かった。各投与群の大部分の被験者（88%以上）の治験薬への曝露期間は 15～30 日であった。

ITT 集団で投与 29 日目の来院時に測定した $FEV_1$ 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を比較したところ、5 用量のいずれにおいてもプラセボ群に比べて VI 群に

統計学的に有意な差［Last Observation Carried Forward（LOCF）解析、すべて p<0.001］が認められた。これは、補完のための Per-protocol（PP）集団解析及び MMRM 解析でも確認された。$FEV_1$ に対する効果は VI の用量の増加とともに増大したが、用量反応関係はプラトーに達しなかったことから、有効性が最大限まで達していなかった可能性がある。したがって、VI のより高い用量において有効性が高まるかどうかは不確かである。各用量の VI 群とプラセボ群との差、95% CI は以下のとおりである。

- VI 3 μg 群：92 mL（39, 144）
- VI 6.25 μg 群：98 mL（46, 150）
- VI 12.5 μg 群：110 mL（57, 162）
- VI 25 μg 群：137 mL（85, 190）
- VI 50 μg 群：165 mL（112, 217）

VI の 12.5 μg 群、25 μg 群、50 μg 群の投与 29 日の $FEV_1$ トラフ値にはプラセボを 100 mL 以上上回る臨床的に意義のある差が認められたが、差が 130 mL（検出力を設定した差）以上であったのは 25 μg 群及び 50 μg 群だけであった。

COPD 患者のうち気管支拡張剤に反応性のある部分集団（つまり可逆性のある被験者）の $FEV_1$ トラフ値を事後解析した結果、調査した用量で可逆性を示した部分集団で観察された全般的な効果は全集団に対する効果とほぼ同等であった（効果は VI 25 μg 群よりも VI 50 μg 群の方が大きかったが、すべての用量でも臨床的に意義のある変化が認められた）。しかしながら、可逆性のない集団でプラセボに比べて臨床的に意義があると推測される変化量の最小二乗平均値の 100 mL の改善が認められたのは VI 25 μg 群及び VI 50 μg 群だけであった。可逆性のある集団とは異なり、VI 50 μg 群の用量による効果の増大は望めないように考えられた。

$FEV_1$ についてはいずれの評価項目でも VI 25 μg 群及び VI 50 μg 群で臨床的に意義のある 130 mL 以上の改善が一貫して認められた。大部分の有効性パラメータの点推定値では VI 25 μg 群よりも VI 50 μg 群の方が良好であったが、この差に臨床的な意義があるかどうかは不明である。

投与 1 日目の $FEV_1$（0～4 時間）がベースラインから 100 mL 以上増加するまでの時間の中央値は低用量群（16～32 分）に比べて VI 25 μg 群及び VI 50 μg 群（ともに 6 分）の方が短かった。投与 1 日目の $FEV_1$ がベースラインから 12%以上増加するまでの時間の中央値も VI 25 μg 群及び VI 50 μg 群（低用量群の 30 分以上に対してそれぞれ 18 及び 16 分）が最も短かった。これらの結果から、効果発現が最も速いのはこの 2 用量であることが確認された。

投与 1 日目及び 28 日目の $FEV_1$（0～24 時間）のベースラインからの変化量の加重平均値を検討した結果、VI 群の最小二乗平均値のプラセボ群との差には統計学的に有意（p≤0.003）な用量依存性があることが確認された。$FEV_1$ プロファイル（MMRM 解析）でも同様の所見がみられ、作用が 24 時間持続することを示す根拠が得られた。更に、$FEV_1$ ピーク値（投与 28 日目の 0～4 時間）とトラフ値（投与 29 日目）の比の平均値はいずれの用量の VI 群でも約 1.0 であった。このことから、効果の 24 時間持続性はこの化合物の本質的な性質であり、用量相関的な性質ではないことが示唆された。

#### 2.7.3.2.2.3. HZC113107 試験

本試験は、COPD 患者に FF/VI 100/25 µg を 1 日 1 回朝投与時の肺機能に対する有効性及び安全性を FP/SALM 500/50 µg を 1 日 2 回投与時と比較して評価する多施設共同、無作為化、層別（サルブタモールによる可逆性）、二重盲検、ダブルダミー、12 週間の並行群間試験である。安全性の評価として有害事象／重篤な有害事象、臨床検査、肺炎及び COPD 増悪の発現頻度について収集した。

合計 528 例の被験者を無作為化割付けし、ITT 集団とした。人口統計学的特性は、いずれの投与群でもおおむね同等で、被験者の大半は白人（81%）及び男性（82%）であり、ITT 集団の平均年齢は約 63 歳であった。ベースラインにおいて気管支拡張剤投与後の $FEV_1$ 値の予測値に対する割合は、両投与群でほぼ同等であった。曝露時間の中央値は両投与群とも同じ（85 日）であり、両投与群の被験者の大半（90%を超える）が、指示された治療法を 90%以上遵守した。

本試験では、主要評価項目である投与 84 日目の 24 時間 $FEV_1$ 加重平均値のベースライントラフ値からの変化量を測定し、FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回群と FP/SALM 500/50 µg 1 日 2 回群で比較したが、統計学的に有意な改善は証明できなかった（95% CI: -0.018, 0.063; p=0.282）。投与 84 日目の 24 時間 $FEV_1$ 加重平均値のベースライントラフ値からの変化量の最小二乗平均値は、FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回群で 0.130 L、FP/SALM 500/50 µg 1 日 2 回群で 0.108 L であった。主要評価項目で統計学的有意性が証明されなかったため、副次評価項目やその他の評価項目に関する厳密な統計学的推論はできなかった。副次評価項目については、データをより明確にする目的で参考までに p 値を記載した。

副次評価項目である投与 1 日目の効果発現までの時間（p=0.280）にも投与 85 日目の $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量（95% CI: -0.020, 0.066; p=0.294）にも、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。効果発現までの時間の中央値は、それぞれ FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回群が投与後 16 分、FP/SALM 500/50 µg 1 日 2 回群が 28 分であった。投与 85 日目の $FEV_1$ トラフ値（Visit 5 での 24 時間の評価）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回群で 111 mL、FP/SALM 500/50 µg 1 日 2 回群で 88 mL であった。本評価項目に関しては投与群間の差に臨床的な意義はなかった。

その他の有効性の評価項目として SGRQ を用いて QOL を調査した。SGRQ 合計スコアの投与群間の差は統計学的に有意ではなかった。FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回群では 12 週間の投与後に SGRQ 合計スコアの平均値に臨床的に意義のある（4 ポイント以上の変化）改善（最小二乗平均値：-4.31）が認められたが、FP/SALM 500/50 µg 1 日 2 回群（最小二乗平均値：-2.96）では認められなかった（最小二乗平均値の差：-1.35; p=0.215; 95% CI: -3.48, 0.79）。

Visit 5 における EQ-5D の「不安／ふさぎ込み」の項目の評価結果から得られた奏効率には、FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回群に比べて FP/SALM 500/50 µg 1 日 2 回群で統計学的に有意な差が認められた（p=0.049）。その他の項目では両投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。EQ-5D の視覚的アナログ評価尺度のスコアの Visit 2 から Visit 5 までの変化量の最小二乗平均値を FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回群と FP/SALM 500/50 µg 1 日 2 回群の間で比較

したが、統計学的に有意な差は認められなかった（変化量の最小二乗平均値は 0.773、p=0.474）。

#### 2.7.3.2.2.4. HZC113109 試験

本試験は対照薬が FP/SALM 250/50 µg 1 日 2 回投与であること、安全性の評価に尿中コルチゾール排泄量測定が含まれることを除いて HZC113107 試験と同一の試験デザインであった。

人口統計学的特性は、両投与群でもおおむね同等で、被験者の大半は白人（97%）及び男性（64%）であり、ITT 集団の平均年齢は約 61 歳であった。ベースラインでは気管支拡張剤投与後の $FEV_1$ 値の予測値に対する割合は、両投与群でもほぼ同等であった。曝露期間の中央値は両投与群ともに同じ（84 日）であり、両投与群の被験者の大半（92%を超える）が、指示された治療法を 90%以上遵守した。合計 519 名の被験者を無作為化割付けした。

本試験の主要評価項目である投与 84 日目の 24 時間 $FEV_1$ 加重平均値のベースライントラフ値からの変化量は、FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回群で FP/SALM 250/50 µg 1 日 2 回群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（p<0.001; 95% CI: 0.037, 0.124）。投与 84 日目の 24 時間 $FEV_1$ 加重平均値のベースライントラフ値からの変化量の最小二乗平均値は、FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回群が 174 mL、FP/SALM 250/50 µg 1 日 2 回群が 94 mL であり、最小二乗平均値の差は 80 mL であった（95% CI: 37, 124）。これは、FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回投与の方が FP/SALM 250/50 µg 1 日 2 回投与に比べて良好であることを示している。

有効性の副次評価項目である投与 1 日目の効果発現までの時間については投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p=0.012）。投与から効果発現までの時間の中央値はそれぞれ FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回群で 15 分、FP/SALM 250/50 µg 1 日 2 回群で 30 分であった。その他の評価項目として FVC、IC 及び救済薬の使用回数を評価した。投与 84 日目の 24 時間 FVC 加重平均値のベースライントラフ値からの変化量の最小二乗平均値は FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回群で 152 mL、FP/SALM 250/50 µg 1 日 2 回群で 59 mL であった。FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回群と FP/SAL 250/50 µg 1 日 2 回群の間でのこの 24 時間 FVC 加重平均値の改善は統計学的に有意であった（p=0.003）。投与前 IC のベースラインから 12 週目（投与 84 日目）までの変化量の平均値はそれぞれ FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回群で 111 mL、FP/SALM 250/50 µg 1 日 2 回群で 66 mL であった。FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回群の投与前 IC には FP/SALM 250/50 µg 1 日 2 回群に比べて統計学的に有意な改善は認められなかった（p=0.310）。サルブタモールの補助的使用及び救済薬サルブタモールの未使用日数には両投与群間で差は認められなかった。

#### 2.7.3.2.2.5. HZC112352 試験

本試験は HZC113109 試験と同一の試験デザインであった。

合計 511 名の被験者を無作為化割付けし、ITT 集団とした。人口統計学的特性は、両投与群でもおおむね同等で、被験者の大半は白人（94%）及び男性（68%）であり、ITT 集団の平均年齢は約 62 歳であった。BMI の平均値は 27.5 $kg/m^2$ であり、わずかに肥満の傾向が認められた。ベースラインでは気管支拡張剤投与後の $FEV_1$ 値の予測値に対する割合は、両投

与群でもほぼ同等であった。曝露期間の中央値は両投与群でほぼ同じ（FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回群で 85 日、FP/SALM 250/50 µg 1 日 2 回群で 84 日）であり、両投与群の被験者の大半（90%を超える）が、指示された治療法を 90%以上遵守した。

本試験では、主要評価項目である投与 84 日目の 24 時間 $FEV_1$ 加重平均値のベースライントラフ値からの変化量を測定し、FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回群と FP/SALM 250/50 µg の 1 日 2 回群で比較したが、統計学的に有意な改善は証明できなかった（p=0.267、95% CI: -0.022, 0.080）。投与 84 日目の 24 時間 $FEV_1$ 加重平均値のベースライントラフ値からの変化量の最小二乗平均値は、FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回群で 142 mL、FP/SALM 250/50 µg 1 日 2 回群で 114 mL であった。副次評価項目は主要評価項目の下位に組み込まれている。したがって主要評価項目で統計学的有意性が証明されなかったため、副次評価項目やその他の評価項目に関する厳密な統計学的推論はできなかった。副次評価項目については、データをより明確にする目的で名目上 p 値を記載した。

副次評価項目である投与 1 日目の効果発現までの時間（p=0.526）に投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。投与から効果発現までの時間の中央値は、それぞれ FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回群が 16 分、FP/SALM 250/50 µg 1 日 2 回群が 30 分であった。投与前 IC のベースラインから 12 週目（投与 84 日目）までの変化量の最小二乗平均値はぞれぞれ、FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回群で 104 mL、FP/SALM 250/50 µg 1 日 2 回群で 72 mL であった。

その他の評価項目であるサルブタモールの補助的使用、FVC 及び FVC 加重平均値には両投与群間で差は認められなかった。

#### 2.7.3.2.2.6. HZC113782 試験

HZC113782 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 患者を対象に FF/VI 100/25 µg の生存期間に対する効果をプラセボと比較して評価する第 III 相多施設共同、無作為化、二重盲検、event-driven 試験であった。

16,590 例の被験者を無作為化割付けし、16,485 例を ITT-Efficacy（ITT-E）集団とした。ITT-E 集団は、安全性解析対象集団（無作為化割付けされ、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた被験者）から、監査結果又は他の情報により、データの完全性が損なわれた可能性が示唆されたため治験中止とした治験実施医療機関で組み入れられた被験者を除いた集団と定義した。

人口統計学的特性は、いずれの投与群でも概ね同等で、被験者の大半は男性（75%）、白人（81%）であり、BMI の平均値は 28 $kg/m^2$、平均年齢は 65 歳であった。平均喫煙歴は 41 pack-years で、53%の被験者が元喫煙者であった。気管支拡張剤投与後の $FEV_1$ 値の予測値に対する割合は 60%であり、$FEV_1$/FVC 比は 58%であった。治験薬の曝露期間の平均値はプラセボ群での 1.6 年から FF/VI 100/25 µg 群での 1.7 年の範囲内であった。治験薬の総曝露期間はプラセボ群での 6599 患者・年から FF/VI 100/25 µg 群での 7019 患者・年の範囲内であった。

本試験の主要評価項目及び副次評価項目に関する主な解析結果の図表を付録 2.7.3.6-5 に示す。

本試験では主要評価項目である全死因による死亡までの期間において統計学的に有意な改善を示すことはできなかった。FF/VI 100/25 µg 群とプラセボ群の比較において、試験期間中の死亡リスクの低下は 12.2%（95% CI: -4.2, 26.1）であった［ハザード比: 0.878; 95% CI: 0.739, 1.042; p=0.137］。主要評価項目において FF/VI 100/25 µg 群はプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められなかったため、副次評価項目及びその他の評価項目の統計解析は記述的なものとして解釈され、p 値はデータをより明確にする目的で名目上の値として記述した。

FF/VI 100/25 µg 群ではプラセボ群と比較して $FEV_1$ 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。一方、FF/VI 100/25 µg 群においては、副次評価項目である心血管系疾患の複合的イベント発現までの期間に対する効果は認められなかった。

副次評価項目である $FEV_1$ 低下率の抑制に加えて、その他の評価項目である気管支拡張剤投与後の $FEV_1$ 値及び FVC 値について投与 360 日目におけるベースラインからの変化量を解析した。$FEV_1$ 値のベースラインからの変化量について FF/VI 100/25 µg 群ではプラセボ群と比較して大きな改善が認められた（群間差：89 mL; 95% CI: 76, 102; p<0.001）。FVC 値に関して、プラセボ群と比較した FF/VI 100/25 µg 群の平均値の群間差は投与 360 日目において 61 mL（95% CI: 41, 80; p<0.001）であった。

#### 2.7.3.2.3. 喘息患者を対象とした有効性を補完する試験

##### 2.7.3.2.3.1. FF の効果を評価した試験

喘息患者にエリプタで FF 単剤を投与した第 II 相及び第 III 相試験は 6 試験（FFA112202 試験、HZA106827 試験、FFA112059 試験、FFA109684 試験、FFA109685 試験及び FFA109687 試験）実施された。用量設定試験のうち FFA109687 試験では、非ステロイド性の喘息薬物治療を受けており、喘息症状を有する患者に FF を増量する 4 用量で投与時の有効性及び安全性を評価した。FFA109685 試験では、低用量 ICS 治療（FP 100 µg、1 日 2 回投与等）にて喘息症状を有する患者を評価し、FFA109684 試験では、中用量 ICS 治療（FP 250 µg、1 日 2 回投与等）にて喘息症状を有する患者を評価した。FFA112202 試験では、FF を 1 日 1 回投与したときの有効性及び安全性を 1 日 2 回投与したときと比較して評価した。FFA112059 試験は FF 100 µg の 1 日 1 回投与及び FP 250 µg の 1 日 2 回投与をプラセボと比較する 24 週間の有効性及び安全性試験である。HZA106827 試験は FF/VI 100/25 µg、FF 100 µg 及びプラセボとの比較によって FF を 1 日 1 回投与したときの有効性及び安全性を検討した。3 つの用量設定試験（FFA109687 試験、FFA109685 試験及び FFA109684 試験）の有効性及び安全性の結果に基づいて FF の用量を設定し、COPD 及び喘息の臨床試験にて用いることとした。FFA112202 試験及び第 III 相試験の FFA112059 試験の有効性及び安全性の結果はそれぞれ、COPD 患者における FF の 1 日 1 回投与の用法と、FF 100 µg 1 日 1 回投与の有効性の根拠となった。そのため、これらの試験は補完する試験と考えられることから、2.7.3.4.で考察する FF/VI の投与により予想される結果を含めて本項で簡単に要約する。

#### 2.7.3.2.3.1.1. FFA109687 試験

本試験は、短時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬（SABA）の単剤投与又は非ステロイド性の喘息長期管理薬の投与を受けている喘息の症状のある持続型喘息患者に FF 25 μg、50 μg、100 μg 及び 200 μg を 1 日 1 回、また、FP 100 μg を 1 日 2 回投与時の有効性及び安全性をプラセボと比較して評価する 8 週間、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定試験である。安全性の評価として有害事象／重篤な有害事象、臨床検査、24 時間尿中コルチゾール排泄量、バイタルサイン及び口腔咽頭検査について収集した。

合計 601 例の患者が無作為化割付けされ、治験薬の投与を 1 回以上受けた 598 例が ITT 集団とされた。6 群の人口統計学的特性は類似していた。治験薬の曝露期間の中央値はすべての投与群で 57 日であった。過半数の患者は女性及び白人で、平均年齢は 39 歳であった。ベースラインにおける $FEV_1$ の予測値に対する割合の平均値は 67.8%であった。

主要評価項目は投与 8 週目における $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量である。主要な解析であるプラセボを含めた投与 8 週目の $FEV_1$ トラフ値における用量反応の線形性の検定において、統計学的に有意な結果が示されたことから（95% CI: 0.472, 1.559; $p<0.001$）、投与群間の更なる対比較を行った。線形性の検定はプラセボを含めなくても有意であり、本試験に用いられた用量での用量反応性が示された。LOCF 法による $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量での両側仮説検定において、FF 25 μg 群及び FP 200 μg 群（1 日用量）以外の FF の全用量群［FF 50 μg：129 mL（95% CI: 11, 247）、FF 100 μg：204 mL（95% CI: 89, 319）、FF 200 μg：230 mL（95% CI: 111, 349）］のプラセボ群に対する優越性が認められた（$p\leq0.033$）。FF 25 μg 群（101 mL; 95% CI: -18, 221）及び FP 200 μg 群（1 日用量）（106 mL; 95% CI: -10, 223）ではプラセボ群との有意差は認められなかった。

本試験では、FF 50 μg 群にプラセボ群との統計学的有意差が認められたが、治療期間終了時の $FEV_1$ トラフ値のプラセボ群との差は 129 mL であった。FF 100 μg 群及び 200 μg 群の治療期間終了時の $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの平均変化量をプラセボ群と比べたときの差は 200 mL を上回った。COPD 患者では一般的に気流閉塞の程度が大きく、吸入気管支拡張剤による可逆性が不良で、ICS による気流閉塞軽減作用への反応が低いことから、COPD 患者では FF 50 μg は効果の低い用量又は効果のない用量であると考えられる。

#### 2.7.3.2.3.1.2. FFA109685 試験

本試験は、低用量 ICS 療法を受けている喘息の症状のある持続型喘息患者を対象とした 8 週間、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間、用量設定試験（100 μg、200 μg、300 μg 及び 400 μg）である。安全性の評価として有害事象／重篤な有害事象、臨床検査、24 時間尿中コルチゾール排泄量、バイタルサイン及び口腔咽頭検査について収集した。

合計 622 例の患者が無作為化割付けされ、治験薬の投与を 1 回以上受けた 615 例が ITT 集団とされた。治験薬の曝露期間の中央値は投与群を通じて 56～57 日であった。6 群の人口統計学的特性は類似していた。大部分の患者は女性及び白人で、平均年齢は 39 歳であった。ベースラインにおける $FEV_1$ の予測値に対する割合の平均値は 67.1%であった。

主要な解析であるプラセボを含めた投与 8 週目の $FEV_1$ トラフ値における用量反応の線形性の検定において、統計学的に有意な結果が示されたことから（95% CI: 0.391, 0.900; p<0.001）、投与群間の更なる対比較を行った。LOCF 法による $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量での両側仮説検定で、FF の全用量群［FF 100 μg：207 mL（95% CI: 96, 318）、FF 200 μg：238 mL（95% CI: 127, 349）、FF 300 μg：293 mL（95% CI: 182, 404）、FF 400 μg：279 mL（95% CI: 167, 392）］のプラセボ群に対する優越性（p<0.001）が認められた。FP 500 μg 群におけるプラセボ群との調整済投与群間差は、225 mL（95% CI: 114, 337; p<0.001）であった。

#### 2.7.3.2.3.1.3. FFA109684 試験

本試験は、中用量 ICS 療法を受けている喘息の症状のある持続型喘息患者を対象とした無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間、用量設定試験（FF の 200 μg、400 μg、600 μg、800 μg）である。安全性の評価として有害事象／重篤な有害事象、臨床検査、24 時間尿中コルチゾール排泄量、バイタルサイン及び口腔咽頭検査について収集した。

合計 627 例の患者が無作為化割付けされ、治験薬の投与を 1 回以上受けた 622 例が ITT 集団とされた。治験薬の曝露期間の中央値は投与群を通じて 55～57 日であった。6 群の人口統計学的特性は類似していた。大部分の患者は女性及び白人で、平均年齢は 46 歳であった。ベースラインにおける $FEV_1$ の予測値に対する割合の平均値は 65.3%であった。

主要な解析であるプラセボを含めた投与 8 週目の $FEV_1$ トラフ値における用量反応の線形性の検定において、統計学的に有意な結果が示されたことから（95% CI: 0.112, 0.333; p<0.001）、投与群間の更なる対比較を行った。LOCF 法による $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量での両側仮説検定において、FF の全用量群［FF 200 μg：275 mL（95% CI: 180, 370）、FF 400 μg：272 mL（95% CI: 178, 367）、FF 600 μg：264 mL（95% CI: 171, 357）、FF 800 μg：225 mL（95% CI: 131, 320）］のプラセボ群に対する優越性が認められた（p<0.001）。FP 500 μg 1 日 2 回群のプラセボ群との調整済投与群間差は 198 mL（95% CI: 105, 291; p<0.001）であった。プラセボと比較したときの FF の全般的有効性が証明されたが、FF の 200 μg、400 μg、600 μg、800 μg の用量では用量反応性はみられず、200 μg 以上の用量では肺機能に対して効果が大きくなることはなかった。FF の有効性及び忍容性のプロファイルから、FF の 200 μg が中等症～重症の持続型喘息患者に対して有効であると確認された。

#### 2.7.3.2.3.1.4. FFA112202 試験

本試験は、成人及び青少年の持続型喘息患者に FF 200 μg を 1 日 1 回夜に投与時と FF 100 μg を 1 日 2 回投与時の効果の非劣性を評価する無作為化、プラセボ対照、二重盲検、クロスオーバー試験である。更に、本試験では測定の感度を確認するために FP 200 μg 1 日 1 回夜の投与群及び FP 100 μg 1 日 2 回投与群をプラセボ群と比較した。1 日 1 回投与は約 24 時間間隔で行い、1 日 2 回投与は約 12 時間間隔で行った。安全性の評価として有害事象／重篤な有害事象、臨床検査、24 時間尿中コルチゾール排泄量、バイタルサイン、喘息増悪の発現頻度及び口腔咽頭検査について収集した。各実薬群における平均曝露日数はほぼ同様で、すべての群において曝露日数の中央値は 29 日であった。

主要評価項目は、投与 28 日後の $FEV_1$ トラフ値とした。$FEV_1$ トラフ値については、ITT 集団及び PP 集団とも FF100 µg 1 日 2 回に対する FF200 µg 1 日 1 回の非劣性を評価する上で重要であった。主要評価項目に関する統計解析から、$FEV_1$ トラフ値のプラセボとの調整済投与群間差において FF 200 µg 1 日 1 回群（108 mL; 95% CI: 64, 153; p<0.001）の FF 100 µg 1 日 2 回群（98 mL; 95% CI: 54, 142; p<0.001）に対する非劣性が示された。$FEV_1$ トラフ値における FP 200 µg 1 日 1 回群 及び FP 100 µg 1 日 2 回群のプラセボ群との調整済投与群間差はそれぞれ 87 mL（95% CI: 14, 161; p=0.020）及び 132 mL（95% CI: 59, 205; p<0.001）であった。FF 200 µg 1 日 1 回群と FF 100 µg 1 日 2 回群の $FEV_1$ のベースラインからの変化量における調整済投与群間差は、ITT 集団では 11 mL（95% CI: -35, 56; p=0.641）であり、PP 集団では 0 mL（95% CI: -49, 49; p=0.996）であった。

本試験では、有効性において FF 200 µg 1 日 1 回投与群が FF 100 µg 1 日 2 回投与群に対して非劣性であることが示された。本試験の主要評価項目は一つのみ（28 日間の治療期間終了時の来院時 $FEV_1$ トラフ値の絶対値）であり、主要な比較も FF 200 µg の 1 日 1 回投与群対 FF 100 µg の 1 日 2 回投与群の一つのみであった。本試験では、1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与のいずれの FF 群も、28 日目の $FEV_1$ トラフ値（夜投与前で、救済薬としての気管支拡張剤投与前）の改善が、プラセボ群より統計学的に有意に大きいことが示された。比較として行った FP の投与（FP 100 µg 1 日 2 回投与及び FP 200 µg 1 日 1 回投与）の結果、FP 100 µg の 1 日 2 回投与群が FP 200 µg の 1 日 1 回投与群を有効性の改善において上回ったことで検出力の感度が示された。したがって、本試験では 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与との間の差を検出することが可能であった。

#### 2.7.3.2.3.1.5. FFA112059 試験

本試験は、喘息患者を対象とした 24 週間の多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、ダブルダミー、並行群間試験で、FF 100 µg 1 日 1 回投与及び FP 250 µg 1 日 2 回投与の有効性と安全性をプラセボと比較検討した。ベースライン時に FP 100～500 µg/日又はそれと同等量で治療されており、症状のある患者を対象とした。安全性評価には、有害事象及び重度の喘息増悪、口腔咽頭検査及び 24 時間尿中コルチゾール排泄量の評価が含まれていた。

合計 349 例の患者が無作為化割付けされ、治験薬の投与を 1 回以上受けた 343 例が ITT 集団とされた。治験薬の曝露期間の中央値は投与群を通じて 166～168 日であった。各群の人口統計学的特性は類似しており、大部分の患者は女性及び白人で平均年齢は 41 歳であった。ベースラインにおける $FEV_1$ の予測値に対する割合の平均値は 72.5%であった。

主要評価項目は、24 週間の治療期間終了時点における来院時 $FEV_1$ トラフ値のベースライン値からの変化量とした。24 週間の治療期間終了時において、FF 100 µg 群の $FEV_1$ トラフ値はプラセボ群に対して有意に改善した（調整済投与群間差 146 mL; 95% CI: 36, 257; p=0.009)。副次評価項目である 24 時間救済薬未使用期間の割合（調整済投与群間差 14.8%、95% CI: 6.9, 22.7; p<0.001）、24 時間無症状期間の割合（調整済投与群間差 8.9%; 95% CI: 1.1, 16.7; p=0.025）、Asthma Quality of Life Questionnaire（AQLQ）スコア合計（調整済投与群間差 0.33; 95% CI: 0.09, 0.57; p=0.007）、及び喘息コントロールテスト（ACT）スコア（調

整済投与群間差 1.4; 95% CI: 0.4, 2.5; p=0.006）に関しては、FF 100 μg 群とプラセボ群との間に有意差が認められた。副次評価項目である朝の PEF 値及び夜の PEF 値に関しては、FF 100 μg 群とプラセボ群との間に有意差は認められなかった。

#### 2.7.3.2.3.1.6. HZA106827 試験

本試験は、喘息患者を対象とした 12 週間の多施設共同、層別、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験で、FF/VI 100/25 μg、FF 100 μg 及びプラセボの 1 日 1 回夜投与の有効性及び安全性を比較検討した。安全性評価には、有害事象及び重度の喘息増悪、口腔咽頭検査、臨床検査、24 時間尿中コルチゾール排泄量、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の評価が含まれていた。

合計 610 例の患者が無作為化割付けされ、治験薬の投与を 1 回以上受けた 609 例が ITT 集団とされた。治験薬の曝露期間の中央値は投与群を通じて 84～85 日であった。3 群の人口統計学的特性は類似しており、過半数の患者は女性及び白人で平均年齢は 40 歳であった。ベースラインにおける $FEV_1$ の予測値に対する割合の平均値は 70.4%であった。

主要評価項目は、全患者の来院時 $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量及び一部の患者層で算出された $FEV_1$ 加重平均値（0～24 時間）のベースラインからの変化量であった。12 週間投与終了時の $FEV_1$ トラフ値は、FF/VI 100/25 μg 群及び FF 100 μg 群でプラセボ群に比較し有意に改善した［調整済投与群間差=172 mL（95% CI: 87, 258; p<0.001）及び 136 mL（95% CI: 51, 222; p=0.002）］。FF/VI 100/25 μg 群と FF 100 μg 群の間に統計学的有意差は認められなかった（調整済投与群間差=36 mL; 95% CI: -48, 120; p=0.405）。$FEV_1$ トラフ値と同様に、FF/VI 100/25 μg 群及び FF 100 μg 群で $FEV_1$ 加重平均値（0～24 時間）はプラセボ群に比較し有意に改善した（調整済投与群間差=302 mL［95% CI: 178, 426; p<0.001］及び 186 mL［95% CI: 62, 310; p=0.003］。FF/VI 100/25 μg 群と FF 100 μg 群の間に統計学的有意差は認められなかった（調整済投与群間差=116 mL; 95% CI: -5, 236; p=0.060）。FF/VI 100/25 μg 群は FF 100 μg 群と比較し、検出力のある副次評価項目である 24 時間救済薬未使用期間の割合（調整済投与群間差=10.6%; 95% CI: 4.3, 16.8; p<0.001）、副次評価項目である 24 時間無症状期間の割合（調整済投与群間差=12.1%; 95% CI: 6.2, 18.1; p<0.001）、朝の PEF（調整済投与群間差=14.6 L/min; 95% CI: 7.9, 21.3; p<0.001）、夜の PEF（調整済投与群間差=12.3 L/min; 95% CI: 5.8, 18.8; p<0.001）で有意に改善した。また、副次評価項目である AQLQ に関しては、FF/VI 100/25 μg 群と FF 100 μg 群の間に有意差は認められなかった。

### 2.7.3.2.3.2. VI の効果を評価した試験

COPD の第 III 相試験に用いることとした VI 25 μg の 1 日 1 回投与を選択する根拠となった、COPD 患者を対象とした VI の用量設定試験（B2C111045 試験）に加えて、持続型喘息患者を対象とした VI の第 II 相試験（ICS 併用下）を 2 つ実施した（B2C109575 試験及び HZA113310 試験）。B2C109575 試験は、B2C111045 試験で評価した用量と同じ範囲の用量の有効性及び安全性を評価する用量設定試験である。HZA113310 試験では VI を 1 日 1 回投与時の有効性及び安全性を 1 日 2 回投与時と比較して評価した。喘息患者を対象としたこの 2 試験は VI を 25 μg の用量で 1 日 1 回投与したときの有効性及び安全性並びに 1 日 1 回投与

の VI のプロファイルの根拠となった。この 2 試験は COPD の臨床データパッケージにおいても有効性データを補完する試験と考えられるため、本項で簡単に要約し、2.7.3.4.で考察する。

#### 2.7.3.2.3.2.1. B2C109575 試験

本試験は、青少年及び成人の持続型喘息患者に VI を 1 日 1 回 28 日間投与時の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、用量設定試験である。VI の 5 用量（3 μg、6.25 μg、12.5 μg、25 μg、50 μg）をプラセボと比較して評価した。安全性の評価として有害事象／重篤な有害事象、臨床検査（血清カリウム値、血漿グルコースを含む）、バイタルサイン、心電図及び喘息の増悪発現頻度について収集した。

合計 614 例の患者が無作為化割付けされ、治験薬の投与を 1 回以上受けた 607 例が ITT 集団とされた。治験薬の曝露期間の中央値は全投与群で 29 日であった。過半数の患者は女性及び白人で、平均年齢は 42 歳であった。

本試験の結果から、VI の 1 日 1 回夜投与群には肺機能の持続的で用量依存的な改善がみられ、また、12.5 μg 群、25 μg 群、50 μg 群ではプラセボ群と比較して、$FEV_1$ トラフ値及び $FEV_1$ 加重平均値の統計学的に有意な改善が認められた。主要解析である傾向性の検定では $FEV_1$ トラフ値の用量依存性が統計学的に有意であることが示された（p=0.003）。主要評価項目である各 VI の用量における $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量の両側仮説検定では、プラセボ群と比較して VI の高い 3 用量群（12.5 μg、25 μg、50 μg）の優越性が示され、投与 28 日目におけるプラセボ群に対する $FEV_1$ の増加量はそれぞれ 12.5 μg 群で 130 mL（95% CI: 30, 230; p=0.011）、25 μg 群で 121 mL（95% CI: 23, 220; p=0.016）、50 μg 群で 162 mL（95% CI: 62, 261; p=0.001）であった。また、低用量である 3 μg 群、6.25 μg 群ではプラセボと比較して有意な差はみられなかった。VI のすべての用量群について $FEV_1$ 加重平均値（0～24 時間）はプラセボ群と比較して統計学的に有意な補正された投与群間の差を示し、その差は 6.25 μg 群での 103 mL（95% CI: 14, 192; p=0.023）から 50 μg 群での 172 mL（95% CI: 84, 260; p<0.001）まで及んでいた。奏効例の解析に加えて、24 時間救済薬未使用及び 24 時間無症状期間等の副次評価項目の結果の差から、25 μg が有効性に基づく適切な用量と確認された。VI を使用してもサルブタモールによる気管支拡張作用に対する耐性の発現は認められなかった。

#### 2.7.3.2.3.2.2. HZA113310 試験

本試験は、持続型喘息患者に VI を設定した用量及び投与間隔で投与時の有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、5 期のクロスオーバー試験である。安全性の評価として有害事象／重篤な有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図及び喘息の増悪発現頻度について収集した。

合計 75 例の患者が無作為化割付けされ、治験薬の投与を 1 回以上受けたこれらの患者が ITT 集団とされた。治験薬の曝露期間の中央値は投与群を通じて 9～10 日であった。大部分の患者は女性及び白人で、平均年齢は 39 歳であった。ベースラインにおける $FEV_1$ の予測値に対する割合の平均値は 66.4%であった。

試験から得られた情報を用いてVIが有効な1日1回の吸入用LABAであることを裏付けるデータを実証し、低用量を1日2回投与と1日1回投与を比較した際の効果について情報を得た。主要な有効性の評価指標は7日間の治療期間終了時の来院時に測定した$FEV_1$トラフ値の平均値である。本試験では、持続型喘息患者に6.25 µg 1日1回、6.25 µg 1日2回、12.5 µg 1日1回及び25 µg 1日1回、7日間投与し、0～24時間の$FEV_1$加重平均値及び$FEV_1$トラフ値の両評価項目により評価した結果、プラセボに比べて統計学的に有意な肺機能の改善が認められた。$FEV_1$トラフ値の各用量のVI群とプラセボ群との差、95% CIは以下のとおりである。

- VI 6.25 µg 1日1回投与群：94 mL（49, 140）
- VI 6.25 µg 1日2回投与群：140 mL（95, 185）
- VI 12.5 µg 1日1回投与群：102 mL（57, 147）
- VI 25 µg 1日1回投与群：125 mL（80, 170）

12.5 µg 1日1回投与（168 mL; 95% CI: 130, 206）と6.25 µg 1日2回投与（166 mL; 95% CI: 128, 204）の間の0～24時間の$FEV_1$加重平均値の差はごくわずか（2 mL）であったことから、1日の総投与量が同じ場合、1日2回投与に1日1回投与を上回る利点はないことが確認された。更に、1日1回投与の用量が増加するとともに、$FEV_1$加重平均値が用量依存的に増加したことから、差を検出できるだけの感度が確認された。

#### 2.7.3.2.3.3. 投与時刻を評価した試験

喘息患者において、FF/VI 100/25 µg（承認申請用量）の朝投与と夜投与を比較した臨床薬理試験（HZA114624試験）を要約する。

##### 2.7.3.2.3.3.1. HZA114624試験

本試験は、FF/VI 100/25 µgを朝投与時と夜投与時の有効性及び安全性を評価・比較する無作為化、反復投与、プラセボ対照、二重盲検試験である。安全性の評価として有害事象及び喘息の増悪、臨床検査、バイタルサイン、12誘導心電図についてデータを収集した。

合計26例の患者が無作為化割付けされ、これらの患者がITT集団とされた。大部分の患者は男性及び白人で、平均年齢は38歳であった。ベースラインにおける$FEV_1$の予測値に対する割合の平均値は80.3%であった。

主要評価項目は投与14日目の$FEV_1$加重平均値（0～24時間）とした。$FEV_1$加重平均値（0～24時間）は、FF/VI 100/25 µgの朝投与群（調整済投与群間差377 mL; 90% CI: 293, 462）及びFF/VI 100/25 µgの夜投与群（調整済投与群間差422 mL; 90% CI: 337, 507）で、プラセボ群に比し臨床的に有意な$FEV_1$の増加を示した。夜投与群と朝投与群において$FEV_1$加重平均値（0～24時間）に差は認められなかった（調整済投与群間差-44 mL; 90% CI: -125, 36）。プラセボ群では早朝最低値が認められたが、FF/VI 100/25 µg群では認められず、FF/VIの朝投与と夜投与に日内変動が存在するというエビデンスはほとんどなかった。

### 2.7.3.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、適切な対照群を設定した 5 つの主要な COPD 試験の解析結果及び被験者レベルでデータを併合した有効性の併合解析結果も示す。これらの試験は以下のとおりである。

**主要な COPD 試験とその投与群**

主要な COPD 試験は、以下の 5 つの試験である。

- 6 ヵ月間の肺機能試験：2 試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）
- 1 年間の増悪試験：2 試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）
- 12 週間の肺機能試験：1 試験（200820 試験）

またこれらの主要な COPD 試験に含まれる投与群は表 2.7.3.3-1 のとおりである。

**表 2.7.3.3-1 主要な試験での投与群**

| 投与群 | プラセボ群 | FF 100 群 | FF 200 群 | VI 25 群 | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HZC112206 | ○ | ○ | － | ○ | ○ | ○ | － |
| HZC112207 | ○ | ○ | ○ | ○ | － | ○ | ○ |
| HZC102871 | － | － | － | ○ | ○ | ○ | ○ |
| HZC102970 | － | － | － | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 200820 | － | － | － | ○ | － | ○ | － |

**併合解析した主要な試験**

- 6 ヵ月間の肺機能試験：2 試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）
- 1 年間の増悪試験：2 試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）

**日本人の被験者集団を解析した試験**

**主要な試験**

- 6 ヵ月間の肺機能試験：2 試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）
- 12 週間の肺機能試験：1 試験（200820 試験）

**補完する試験**

- 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 患者を対象とした試験：1 試験（HZC113782 試験）

5 つの主要な COPD 試験の試験対象集団のデータを 2.7.3.3.1.に要約する。

2.7.3.3.2.に示した有効性データは、有効性の評価項目別にまとめ、はじめに個々の試験のデータ、次いで併合したデータの要約及び解析、最後に個々の試験結果及び併合解析結果の注目すべき比較に関するフォレストプロットを示す。なお、主要な試験の結果と関連のある有効性データを補完する試験の結果の比較は 2.7.3.3.4.に示す。

個々のサブグループ集団に関する有効性の主要及び副次評価項目の結果の要約は 2.7.3.3.3.に示す。サブグループは、年齢、人種、性別、喫煙状況、地域、可逆性、$FEV_1$ の予測値に対する割合及び心血管系疾患の既往歴／リスク因子（CVR）であり、その詳細については 2.7.3.1.5.4.1.で述べられている。

2.7.3.3.5.では、国内から参加した 6 ヵ月間の肺機能試験である 2 試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）を用いて日本人／韓国人の被験者集団、日本人／韓国人以外の被験者集団及び全被験者集団との比較結果を、200820 試験を用いて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との比較結果を示し、FF/VI の有効性における民族差について検討した。

本項で述べる図表は、本文中に提示する図表の他に、付録 2.7.3.6-4 に添付する海外の Integrated Summary of Efficacy（ISE）の引用図表及び付録 2.7.3.6-6 に添付する HZC113782 試験の日本人における解析結果の引用図表があり、本文から参照する。図表に示す投与群の表示は、1 日の総用量（1 日 2 回投与の治療法も含む）とした。これらの図表は以下のとおり付番し識別する。

- 本文中に示す図表：レベル 5 の項毎に整数の続き番号で示す（例：表 2.7.3.3-1、表 2.7.3.3-2、又は、図 2.7.3.3-1、図 2.7.3.3-2）。
- ISE の引用図表：3～4 桁の連続した整数で示す（例：Table 3.01、Table 3.101、又は、Figure 3.01、Figure 3.101 等）。
- HZC113782 試験の日本人における解析結果の引用図表：HZC113782 Japan の表記と図表番号で示す（例：HZC113782 Japan Table 2.001 又は HZC113782 Japan Figure 2.001 等）。

#### 2.7.3.3.1. 試験対象集団

##### 2.7.3.3.1.1. 被験者の内訳及び服薬遵守

###### 2.7.3.3.1.1.1. HZC112206 試験及び HZC112207 試験

各試験及び併合解析データセットにおける、無作為化された ITT 集団の被験者数を表 2.7.3.3-2 に要約する。

**表 2.7.3.3-2 被験者集団の要約（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

| | プラセボ群 | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 | VI 25 群 | FF 100 群 | FF 200 群 | 計 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HZC112206／HZC112207 併合 ITT | 412 | 206 | 410 | 205 | 408 | 410 | 203 | 2254 |
| HZC112206 | 207 | 206 | 206 | 0 | 205 | 206 | 0 | 1030 |
| HZC112207 | 205 | 0 | 204 | 205 | 203 | 204 | 203 | 1224 |

Source: ISE-COPD Table 3.01
被験者数 (N)

併合解析の ITT 集団において、大部分の被験者（73%）は試験を完了し、治療期間を終了した被験者の割合は各群で同程度であった（Table 3.02）。中止例数はプラセボ群で最も多く（31%）、次いで FF/VI 50/25 µg 群（29%）及び FF/VI 100/25 µg 群（28%）で多かった。FF 100 µg 群では 27%が試験を中止、VI 25 µg 群では 26%が試験を中止しており、FF/VI 200/25 µg 群（23%）と FF 200 µg 群（21%）では中止例数が少なかった。

併合解析の ITT 集団において、最も一般的な早期中止の主な理由は有害事象で、有害事象により中止となった被験者の割合は FF/VI 群（8～9%）ではプラセボ群（8%）と同程度であり、FF 100 µg、FF 200 µg 及び VI 25 µg 群では 7～10%であった。中止理由が効果不十分の

割合は、実薬群（3～6%）に比べプラセボ群（8%）でわずかに高く、効果不十分による早期中止例の大部分は COPD の増悪によるものだった。その他の理由による早期中止例の割合は低く（6%以下）、投与群全体で同程度であった（Table 3.02）。

服薬遵守はおおむね良好であり、併合解析の ITT 集団において、約 99%の被験者では服薬遵守率が 80%以上であった（Table 3.11）。

#### 2.7.3.3.1.1.2. HZC102871 試験及び HZC102970 試験

各試験及び併合解析データセットにおける、無作為化された ITT 集団の被験者数を表 2.7.3.3-3 に要約する。

**表 2.7.3.3-3 被験者集団の要約（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 | VI 25 群 | 計 |
|---|---|---|---|---|---|
| HZC102871 試験及び HZC102970 試験の併合 ITT | 820 | 806 | 811 | 818 | 3255 |
| HZC102871 | 408 | 403 | 402 | 409 | 1622 |
| HZC102970 | 412 | 403 | 409 | 409 | 1633 |

Source: ISE-COPD Table 3.71
被験者数 (N)

併合解析の ITT 集団において、大部分の被験者（74%）は試験を完了し、治療期間を終了した被験者の割合は各群で同程度であった（Table 3.72）。中止例数が最も多かったのは VI 25 µg 群（29%）であり、次いでその他の投与群（それぞれ 25%）であった。

併合解析の ITT 集団において、最も一般的な早期中止の主な理由は有害事象で、この理由により中止となった被験者の割合は投与群全体で同程度であった（6～8%）。中止理由が効果不十分の割合は、その他の投与群（3～4%）に比べ VI 25 µg 群（7%）でわずかに高かった。COPD の増悪による早期中止は、FF/VI 群全体では被験者の 2%であったのに対し、VI 25 µg 群では 4%であった。その他の理由によるすべての早期中止例の割合は低く（8%以下）、投与群全体で同程度であった（Table 3.72）。

服薬遵守はおおむね良好であり、併合解析の ITT 集団において、約 99%の被験者では服薬遵守率が 80%以上であった（Table 3.81）。

#### 2.7.3.3.1.1.3. 200820 試験

200820 試験における、無作為化された ITT 集団の被験者数は FF/VI 100/25 µg 群 806 例、VI 25 µg 群 814 例であった。

大部分の被験者は治験を完了した（FF/VI 100/25 µg 群: 95%、VI 25 µg 群: 93%）。治験を中止した被験者の割合は各群で同様であった（FF/VI 100/25 µg 群: 5%、VI 25 µg 群: 7%）。最も多かった治験中止の理由は有害事象であり、その割合は FF/VI 100/25 µg 群及び VI 25 µg 群でいずれも 2%であった。次いで多かった治験中止の理由は、同意撤回であった（FF/VI 100/25 µg 群: 1%、VI 25 µg 群: 2%）。効果不十分で治験を中止した被験者は少なかった

（FF/VI 100/25 µg 群: 1%未満、VI 25 µg 群: 1%）。その他の理由で中止した被験者も少なく、各群で同様であった（FF/VI 100/25 µg 群及び VI 25 µg 群とも 0～1%未満）。

治療期の二重盲検治験薬の服薬遵守率は、VI 25 µg 群及び FF/VI 100/25 µg 群の両群とも 99%と高かった。FF/VI 100/25 µg 群で 88%、VI 25 µg 群で 84%と高い割合で被験者の服薬遵守率が 95%以上 105%以下であった。（2.7.6. 200820 試験 表 14）。

#### 2.7.3.3.1.2. 人口統計学的特性及びベースラインの特性

##### 2.7.3.3.1.2.1. HZC112206 試験及び HZC112207 試験

併合解析の ITT 集団の結果は個々の試験の結果と同様であった。年齢又は性別に関して、2 試験の投与群にほとんど差は認められなかった。

平均年齢は 62.1 歳で、被験者の 30%は女性であった。BMI の平均は 26.3 $kg/m^2$ であり、被験者がわずかに体重超過の傾向にあることが示された（Table 3.04）。被験者の大部分は白人であった（84%）。人種及び人種の組み合わせの詳細をそれぞれ Table 3.05 及び Table 3.06 に示す。HZC112206 試験では被験者の 25%がアジア人であったのに対し、HZC112207 試験では 4%であった。人種の分類に関し 2 試験間にこれ以外の差は認められなかった。

##### 2.7.3.3.1.2.2. HZC102871 試験及び HZC102970 試験

併合解析の ITT 集団の結果は個々の試験の結果と同様であった。年齢又は性別に関して、2 試験の投与群にほとんど差は認められなかった。

平均年齢は 63.7 歳で、被験者の 43%は女性であった。BMI の平均は 26.9 $kg/m^2$ であり、被験者がわずかに体重超過の傾向にあることが示された（Table 3.74）。被験者の大部分は白人であった（85%）。人種及び人種の組み合わせの詳細をそれぞれ Table 3.75 及び Table 3.76 に示す。HZC102871 試験では被験者の 10%がアジア人であったのに対し、HZC102970 試験では 1%未満であった。人種の分類に関し 2 試験間にこれ以外の差は認められなかった。

##### 2.7.3.3.1.2.3. 200820 試験

ITT 集団での人口統計学的特性は、VI 25 µg 群及び FF/VI 100/25 µg 群の両群で同様であった。平均年齢は 65.3 歳であり、白人（67%）及び男性（76%）が多かった。BMI の平均は 25.93$kg/m^2$ であり、わずかに体重超過の傾向にあることが示された（2.7.6. 200820 試験 表 7）。

#### 2.7.3.3.1.3. COPD 及び喫煙歴

##### 2.7.3.3.1.3.1. HZC112206 試験及び HZC112207 試験

併合解析の ITT 集団において、被験者の 39%は試験参加前 1～5 年の間に COPD と診断され、30%は試験参加前 5～10 年の間に COPD と診断されていた。診断時期が参加前 1 年未満であった被験者は 10%であり、残りの 22%は COPD と診断されてから 10 年以上が経過していた。被験者の 65%は慢性気管支炎と診断され、62%は肺気腫と診断されていた。なお、慢性気管支炎と肺気腫の両方に診断されている場合もあった（Table 3.07）。

スクリーニング来院前 12 ヵ月以内に、218 例（10%）の被験者でステロイド薬又は抗生物質を使用しない COPD の増悪が 1 回発現し、25 例（1%）の被験者で 2 回、6 例（1%未満）の被験者で 3 回以上の発現が報告された（Table 3.08）。

スクリーニング来院前 12 ヵ月以内に、452 例（20%）の被験者でステロイド薬又は抗生物質による治療が必要な COPD の増悪（入院せず）が 1 回、63 例（3%）の被験者で 2 回、32 例（1%）の被験者で 3 回以上発現した。

スクリーニング前 12 ヵ月以内に 180 例（8%）の被験者で入院を要する増悪が 1 回、13 例（1%未満）の被験者で 2 回以上発現した。スクリーニング前に発現した増悪の割合及びタイプは投与群全体で同様であった。

併合解析の ITT 集団の被験者の平均喫煙歴は 44.1 pack-years であった（Table 3.09）。被験者の喫煙歴は投与群全体で同様であり、被験者の 54%が現喫煙者、46%が元喫煙者であった。人口統計学的データと同じく、COPD 及び喫煙歴の併合解析用データから得られた結果は個々の試験の結果と同様であった。

#### 2.7.3.3.1.3.2. HZC102871 試験及び HZC102970 試験

併合解析の ITT 集団において、被験者の 35%は試験参加前 1～5 年の間に COPD と診断され、32%は試験参加前 5～10 年の間に COPD と診断されていた。診断時期が参加前 1 年未満であった被験者は 6%であり、残りの 27%は COPD と診断されてから 10 年以上が経過していた。被験者の 67%は慢性気管支炎と診断され、56%は肺気腫と診断されていた。なお、慢性気管支炎と肺気腫の両方に診断されている場合もあった（Table 3.77）。

スクリーニング来院前 12 ヵ月以内に、309 例（9%）の被験者でステロイド薬又は抗生物質を使用しない COPD の増悪が 1 回発現し、140 例（4%）の被験者で 2 回、114 例（4%）の被験者で 3 回以上の発現が報告された（Table 3.78）。

スクリーニング前 12 ヵ月以内に、1992 例（61%）の被験者でステロイド薬又は抗生物質による治療が必要な COPD の増悪（入院せず）が 1 回、693 例（21%）の被験者で 2 回、320 例（10%）の被験者で 3 回以上発現した。

スクリーニング前 12 ヵ月以内に 547 例（17%）の被験者で入院を要する増悪が 1 回、115 例（4%）の被験者で 2 回以上発現した。2 試験全体で、3 例（VI 25 µg 群にて 1 例及び FF/VI 200/25 µg 群にて 2 例）を除く全例でスクリーニング前 12 ヵ月以内にステロイド薬又は抗生物質の使用又は入院を要する増悪が発現した。スクリーニング前に発現した増悪の割合（%）及びタイプは投与群全体で同様であった。

併合解析の ITT 集団の被験者の平均喫煙歴は 46.2 pack-years であった（Table 3.79）。被験者の喫煙歴は投与群全体で同様であり、被験者の 44%が現喫煙者、56%が元喫煙者であった。人口統計学的データと同じく、COPD 及び喫煙歴の併合解析データセットから得られた結果は個々の試験の結果と同様であった。

#### 2.7.3.3.1.3.3. 200820 試験

ITT 集団において、被験者の 37%は試験参加前 1 年～5 年の間に COPD と診断され、32%は 5～10 年の間に COPD と診断されていた。診断時期が参加前 1 年未満であった被験者は

7%であった。診断時期については両群で同様であった。COPD の病型の分類では、1,035 例（64%）が慢性気管支炎型、1,064 例（66%）が肺気腫型であった（両病型を有する被験者を含む）。スクリーニング来院前 1 年間の COPD 増悪歴に関しては、73%の被験者では入院を必要とする増悪歴は有していなかったものの、81%の被験者は抗菌薬及び／又は全身性ステロイド薬の投与を必要（入院治療は含まない）とする増悪歴を有していた（2.7.6. 200820 試験 表 9）。

スクリーニング時の喫煙歴に関しては、1 日の平均喫煙本数は 22.9 本、平均喫煙年数は 38.1 年であった。平均喫煙量は 43.9 pack- years であり、55%の被験者が元喫煙者であった（2.7.6. 200820 試験 表 10）。喫煙歴及びスクリーニング時の喫煙状況に関して、VI 25 μg 群及び FF/VI 100/25 μg 群の両群で同様であった。

#### 2.7.3.3.1.4. スクリーニング時及びベースラインにおける肺機能

##### 2.7.3.3.1.4.1. HZC112206 試験及び HZC112207 試験

併合解析の ITT 集団のスクリーニング時及びベースラインにおける肺機能データを Table 3.10 に要約する。スクリーニング時の $FEV_1$ の予測値に対する割合及び $FEV_1$/FVC 比の平均値は投与群全体で同程度であった。スクリーニング時の気管支拡張剤投与後の $FEV_1$ の予測値に対する割合の平均値は 48.1%（範囲 14～87%）、及び気管支拡張剤投与後の $FEV_1$/FVC 比の平均値は 47.2%（範囲 17～88%）であり（治験実施計画書で規定された組入れ基準を超える被験者を除く）、ITT 集団は全体的に中等度から非常に重度の気流閉塞の障害があることが示された（2 試験全体で、気管支拡張剤投与後の $FEV_1$ の予測値に対する割合の基準を超えたのは 6 例、$FEV_1$/FVC 比の基準を超えたのは 4 例）。ITT 集団の可逆性（%）（すなわち、サルブタモール 400 μg 吸入後の $FEV_1$ の変化の割合）の平均値は 13.8%であった。可逆性の割合の平均値は FF/VI 200/25 μg 群の 10.3%から FF/VI 50/25 μg 群の 16.5%までの範囲であった。投与群全体ではベースライン $FEV_1$ に偏りが認められた。ベースラインにおける気管支拡張剤投与前の $FEV_1$ の平均の最低値は FF/VI 50/25 μg 群の 1.195 L で、それに対し平均の最高値は FF 200 μg 群の 1.317 L であった（表 2.7.3.3-4）。

**表 2.7.3.3-4　スクリーニング時及びベースラインにおける肺機能の要約（HZC112206 試験／HZC112207 試験併合、ITT）**

| | 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) | FF100 群 (N=410) | FF 200 群 (N=203) | 計 (N=2254) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| スクリーニング時の気管支拡張剤投与後の $FEV_1$ の予測値に対する割合 (%) | | | | | | | | |
| n | 408 | 205 | 407 | 203 | 408 | 407 | 202 | 2240 |
| 平均値 (SD) | 48.4 (12.57) | 48.4 (12.66) | 48.0 (12.55) | 47.1 (12.76) | 49.2 (12.48) | 47.7 (12.47) | 47.1 (11.98) | 48.1 (12.51) |
| 中央値 | 48.4 | 49.9 | 48.0 | 48.4 | 50.5 | 47.7 | 46.4 | 48.8 |
| 最小値－最大値 | 17－70 | 17－72 | 14－83 | 17－87 | 14－70 | 17－77 | 23－70 | 14－87 |
| スクリーニング時の気管支拡張剤投与後の $FEV_1$/FVC (%) | | | | | | | | |
| n | 408 | 205 | 407 | 203 | 408 | 407 | 202 | 2240 |
| 平均値 (SD) | 46.7 (11.24) | 47.3 (11.52) | 47.6 (11.14) | 45.9 (11.48) | 48.3 (11.49) | 46.9 (11.35) | 46.6 (10.68) | 47.2 (11.29) |
| 中央値 | 45.8 | 47.7 | 47.9 | 45.5 | 48.8 | 47.3 | 46.6 | 47.2 |
| 最小値－最大値 | 20－70 | 25－69 | 21－70 | 17－74 | 23－74 | 18－70 | 22－88 | 17－88 |
| スクリーニング時の気管支拡張剤投与後の $FEV_1$ 可逆性 (%) | | | | | | | | |
| n | 408 | 204 | 404 | 198 | 405 | 405 | 201 | 2225 |
| 平均値 (SD) | 15.0 (14.40) | 16.5 (17.17) | 13.9 (16.16) | 10.3 (13.77) | 13.6 (15.80) | 13.7 (17.39) | 12.4 (14.19) | 13.8 (15.80) |
| 中央値 | 12.5 | 13.7 | 11.0 | 9.3 | 11.1 | 11.5 | 9.8 | 11.3 |
| 最小値－最大値 | -36－74 | -13－89 | -38－100 | -36－74 | -32－113 | -41－152 | -25－64 | -41－152 |
| ベースラインにおける気管支拡張剤投与前の $FEV_1$ (L) | | | | | | | | |
| n | 412 | 205 | 409 | 205 | 407 | 409 | 203 | 2250 |
| 平均値 (SD) | 1.281 (0.4681) | 1.195 (0.4626) | 1.287 (0.5319) | 1.311 (0.5229) | 1.314 (0.4889) | 1.262 (0.4756) | 1.317 (0.4870) | 1.283 (0.4921) |
| 中央値 | 1.248 | 1.160 | 1.190 | 1.215 | 1.250 | 1.220 | 1.265 | 1.223 |
| 最小値－最大値 | 0.36－2.94 | 0.31－2.61 | 0.33－4.14 | 0.38－3.24 | 0.39－2.93 | 0.32－3.16 | 0.43－2.94 | 0.31－4.14 |

Source: ISE-COPD Table 3.10

統計解析モデルにおいてベースラインの調整は、ベースライン $FEV_1$ を共変量として $FEV_1$ の解析に含めるように事前に RAP で規定した。

HZC112206 試験では、治療期間を完了した被験者及び治療期間終了前に試験を中止した被験者のベースライン $FEV_1$ の平均値は、VI 25 μg 群及び FF/VI 50/25 μg 群で同程度であった。しかしながら、プラセボ群、FF 100 μg 群及び FF/VI 100/25 μg 群の試験を中止した被験者は、これらの群の治療期間を完了した被験者に比べ、ベースライン $FEV_1$ の平均値が低かった。

HZC112207 試験において、プラセボ群、FF 100 μg 群、FF 200 μg 群及び FF/VI 100/25 μg 群の治療期間を中止した被験者は、これらの群の試験を完了した被験者に比べベースライン $FEV_1$ の平均値が低かった。対照的に、VI 25 μg 群及び FF/VI 200/25 μg 群の治療期間を完了した被験者のベースライン $FEV_1$ の平均値は、これらの群の試験を中止した被験者より低かった。

#### 2.7.3.3.1.4.2. HZC102871 試験及び HZC102970 試験

併合解析の ITT 集団のスクリーニング時及びベースラインにおける肺機能データを Table 3.80 に要約する。スクリーニング時の $FEV_1$ の予測値に対する割合及び $FEV_1$/FVC 比の平均値は、投与群全体で同程度であった。スクリーニング時の気管支拡張剤投与後の $FEV_1$ の予測値に対する割合の平均値は 45.4%（範囲 12～91%）、及び気管支拡張剤投与後の $FEV_1$/FVC 比の平均値は 45.5%（範囲 17～81%）であり（治験実施計画書で規定された組入れ基準を超える被験者を除く）、ITT 集団は全体的に中等度から非常に重度の気流閉塞の障害であることが示された（2 試験全体で、気管支拡張剤投与後の $FEV_1$ の予測値に対する割合の基準を超えたのは 4 例、$FEV_1$/FVC 比の基準を超えたのは 3 例）。可逆性（%）の平均値は FF/VI 50/25 µg 群の 14.4%から FF/VI 100/25 µg 群の 14.7%までの範囲であった。個々の試験において、ほとんどの被験者でスクリーニング時に可逆性がないことが示された。HZC102871 試験において、VI 25 µg 群の被験者の 69%、及び FF/VI 群の被験者の 70～73%では可逆性がなかった。HZC102970 試験では、VI 25 µg 群の被験者の 69%及び FF/VI 群の被験者の 68～70%では可逆性がなかった。これらのデータは併合解析用集団と一致しており、同集団では VI 25 µg 群の被験者の 69%及び FF/VI 群の被験者の 69～71%では可逆性がなかった（Table 3.73）。

肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）とは対照的に、投与群全体でベースライン時の気管支拡張剤投与前の $FEV_1$ に偏りは認められなかった（表 2.7.3.3-5）。

**表 2.7.3.3-5　スクリーニング時及びベースラインにおける肺機能の要約（HZC102871 試験／HZC102970 試験併合、ITT）**

| | 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) | 計 (N=3255) |
|---|---|---|---|---|---|
| スクリーニング時の気管支拡張剤投与後の $FEV_1$ の予測値に対する割合 (%) | | | | | |
| n | 813 | 799 | 803 | 810 | 3225 |
| 平均値 | 45.4 | 46.0 | 45.2 | 45.2 | 45.4 |
| SD | 13.56 | 13.42 | 13.43 | 13.03 | 13.36 |
| 中央値 | 45.5 | 46.5 | 44.8 | 45.8 | 45.6 |
| 最小値－最大値 | 12－91 | 13－70 | 16－73 | 16－70 | 12－91 |
| スクリーニング時の気管支拡張剤投与後の $FEV_1$/FVC (%) | | | | | |
| n | 813 | 799 | 803 | 810 | 3225 |
| 平均値 | 45.8 | 46.2 | 45.0 | 45.2 | 45.5 |
| SD | 11.87 | 11.64 | 11.35 | 11.60 | 11.62 |
| 中央値 | 45.2 | 45.9 | 45.1 | 44.7 | 45.2 |
| 最小値－最大値 | 19－70 | 19－81 | 17－70 | 18－70 | 17－81 |
| スクリーニング時の気管支拡張剤投与後の $FEV_1$ 可逆性 (%) | | | | | |
| n | 808 | 798 | 799 | 806 | 3211 |
| 平均値 | 14.4 | 14.7 | 14.6 | 14.5 | 14.5 |
| SD | 15.41 | 15.54 | 18.54 | 16.62 | 16.56 |
| 中央値 | 12.4 | 12.2 | 11.9 | 13.0 | 12.2 |
| 最小値－最大値 | -51－129 | -40－135 | -38－313 | -65－212 | -65－313 |
| ベースラインにおける気管支拡張剤投与前の $FEV_1$ (L) | | | | | |
| n | 815 | 802 | 805 | 809 | 3231 |
| 平均値 | 1.228 | 1.239 | 1.222 | 1.222 | 1.228 |
| SD | 0.5096 | 0.4967 | 0.4948 | 0.5004 | 0.5003 |
| 中央値 | 1.160 | 1.160 | 1.160 | 1.140 | 1.160 |
| 最小値－最大値 | 0.25－3.55 | 0.35－3.54 | 0.39－3.28 | 0.32－3.49 | 0.25－3.55 |

Source: ISE-COPD Table 3.80

### 2.7.3.3.1.4.3.　200820 試験

ITT 集団のスクリーニング時及びベースラインにおける肺機能データを表 2.7.3.3-6 に要約する。スクリーニング時の $FEV_1$ の予測値に対する割合及び $FEV_1$/FVC 比の平均値は、両群で同様であった。スクリーニング時の気管支拡張剤投与後の $FEV_1$ の予測値に対する割合の平均値は 50.4%（範囲 30～71%）、気管支拡張剤投与後の $FEV_1$/FVC 比の平均値は 45.8%（範囲 23～70%）であり、ITT 集団は全体的に中等度から重度の気流閉塞の障害であることが示された。ITT 集団での可逆性（%）の平均値は 11.9%であり、両群で同様であった。スクリーニング時及びベースラインにおける肺機能に関しては、両群で同様であった。

## 表 2.7.3.3-6　スクリーニング時及びベースラインにおける肺機能の要約（200820 試験、ITT)

| | FF/VI 100/25 N=806 | VI 25 N=814 | Total N=1620 |
|---|---|---|---|
| Screening | | | |
| Pre-bronchodilator $FEV_1$ (L) | | | |
| n | 806 | 814 | 1620 |
| Mean | 1.296 | 1.303 | 1.300 |
| SD | 0.4170 | 0.4321 | 0.4245 |
| Median | 1.240 | 1.240 | 1.240 |
| Min.－Max. | 0.52－3.09 | 0.45－3.00 | 0.45－3.09 |
| Post-bronchodilator $FEV_1$ (L) | | | |
| n | 806 | 814 | 1620 |
| Mean | 1.427 | 1.438 | 1.433 |
| SD | 0.4137 | 0.4311 | 0.4224 |
| Median | 1.380 | 1.380 | 1.380 |
| Min.－Max. | 0.61－3.21 | 0.47－3.00 | 0.47－3.21 |
| Pre-bronchodilator FVC (L) | | | |
| n | 806 | 814 | 1620 |
| Mean | 2.957 | 2.971 | 2.964 |
| SD | 0.7768 | 0.7759 | 0.7762 |
| Median | 2.900 | 2.880 | 2.890 |
| Min.－Max. | 1.23－6.23 | 1.04－5.61 | 1.04－6.23 |
| Post-bronchodilator FVC (L) | | | |
| n | 806 | 814 | 1620 |
| Mean | 3.163 | 3.179 | 3.171 |
| SD | 0.8017 | 0.7995 | 0.8004 |
| Median | 3.125 | 3.135 | 3.130 |
| Min.－Max. | 1.24－6.59 | 1.01－5.88 | 1.01－-6.59 |
| Percent predicted pre-bronchodilator $FEV_1$ (Quanjer) (%) | | | |
| n | 806 | 814 | 1620 |
| Mean | 45.7 | 45.7 | 45.7 |
| SD | 10.92 | 10.86 | 10.89 |
| Median | 45.2 | 45.6 | 45.4 |
| Min.- Max. | 22－90 | 21－71 | 21－90 |
| Percent predicted post-bronchodilator $FEV_1$ (Quanjer) (%) | | | |
| n | 806 | 814 | 1620 |
| Mean | 50.3 | 50.5 | 50.4 |
| SD | 10.33 | 10.33 | 10.32 |
| Median | 50.4 | 51.4 | 50.9 |
| Min.－Max. | 30－70 | 30－71 | 30－71 |
| Post-bronchodilator $FEV_1$/FVC (%) | | | |
| n | 806 | 814 | 1620 |
| Mean | 45.8 | 45.9 | 45.8 |
| SD | 10.01 | 10.19 | 10.10 |
| Median | 45.0 | 46.0 | 45.0 |
| Min.－Max. | 24－68 | 23－70 | 23－70 |
| Percent Reversibility $FEV_1$ (%) | | | |
| n | 806 | 814 | 1620 |
| Mean | 11.7 | 12.1 | 11.9 |
| SD | 12.34 | 12.49 | 12.41 |
| Median | 9.5 | 10.1 | 9.7 |
| Min.－Max. | -33－91 | -25－64 | -33－91 |

**表 2.7.3.3-6　スクリーニング時及びベースラインにおける肺機能の要約（200820 試験、ITT)（続き）**

| | FF/VI 100/25 N=806 | VI 25 N=814 | Total N=1620 |
|---|---|---|---|
| $FEV_1$ Reversibility (mL) | | | |
| n | 806 | 814 | 1620 |
| Mean | 131.1 | 135.1 | 133.1 |
| SD | 136.18 | 141.75 | 138.97 |
| Median | 110.0 | 120.0 | 120.0 |
| Min.－Max. | -980－670 | -390－980 | -980－980 |
| Baseline | | | |
| Baseline $FEV_1$ (L)[1] | | | |
| n | 804 | 813 | 1617 |
| Mean | 1.281 | 1.293 | 1.287 |
| SD | 0.4377 | 0.4585 | 0.4482 |
| Median | 1.230 | 1.210 | 1.215 |
| Min.－Max. | 0.48－3.54 | 0.41－2.95 | 0.41－3.54 |
| Baseline FVC (L) [1] | | | |
| n | 804 | 813 | 1617 |
| Mean | 2.938 | 2.949 | 2.943 |
| SD | 0.7879 | 0.7765 | 0.7820 |
| Median | 2.870 | 2.855 | 2.860 |
| Min.－Max. | 1.27－6.33 | 0.86－5.81 | 0.86－6.33 |

Source: 200820 CSR Table 5.23
1. Baseline is the mean of the two $FEV_1$ or FVC assessments made 30 minutes and immediately pre-dose on Day 1.

スクリーニング時の%$FEV_1$に基づく GOLD 分類に関しては、ITT 集団では全例が GOLD 2（中等度）（53%）又は GOLD 3（重度）（47%）に分類された。また、VI 25 µg 群（46%）と比較し、FF/VI 100/25 µg 群（49%）では GOLD 3 に分類される被験者がわずかに多かった。また GOLD 患者グループに関しては、ITT 集団ではグループ D（リスク、症状レベルがともに高い）が 64%、グループ B（リスクが低く、症状レベルが高い）が 28%であった。GOLD 患者グループの分布は、両群で同様であった。大部分の被験者（両群ともに 73%）では可逆性がなかった（表 2.7.3.3-7）。

**表 2.7.3.3-7　GOLD カテゴリーによるスクリーニング時の FEV1 予測値及び可逆性（200820 試験、ITT)**

| | FF/VI 100/25 N=806 | VI 25 N=814 | Total N=1620 |
|---|---|---|---|
| GOLD classification | | | |
| n | 806 | 814 | 1620 |
| GOLD 1: $FEV_1 \geq 80$ % | 0 | 0 | 0 |
| GOLD 2: 50 % ≤ $FEV_1$ < 80 % | 411 (51) | 443 (54) | 854 (53) |
| GOLD 3: 30 % ≤ $FEV_1$ < 50 % | 395 (49) | 371 (46) | 766 (47) |
| GOLD 4: $FEV_1$ <30 % | 0 | 0 | 0 |
| GOLD Patient Group | | | |
| n | 806 | 814 | 1620 |
| A | 35 (4) | 43 (5) | 78 (5) |
| B | 222 (28) | 226 (28) | 448 (28) |
| C | 35 (4) | 29 (4) | 64 (4) |
| D | 514 (64) | 515 (63) | 1029 (64) |
| missing | 0 | 1 (<1)[1] | 1 (<1)[1] |
| Reversibility[2] | | | |
| n | 806 | 814 | 1620 |
| Reversible | 218 (27) | 218 (27) | 436 (27) |
| Non-reversible | 588 (73) | 596 (73) | 1184 (73) |

Source: 200820 CSR Table 5.24

1. The missing subject (Subject 4511) had no baseline chronic obstructive pulmonary disease assessment test assessment, which is required to derive the GOLD patient group classification.
2. Reversible is an increase in $FEV_1$ of ≥12% and ≥200mL following administration of albuterol (salbutamol). Non-reversible is an increase in $FEV_1$ of <200mL or a ≥200mL increase that is <12% from pre-albuterol (salbutamol) $FEV_1$.

### 2.7.3.3.2.　全有効性試験の結果の比較検討

本項には、主要な試験（HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102871 試験、HZC102970 試験及び 200820 試験）の有効性の結果を示す。配合剤の ICS 成分の用量設定は、申請データパッケージにおいて、FF/VI の 3 用量（50/25 μg、100/25 μg 及び 200/25 μg 1 日 1 回）を用いて、200820 試験を除く 4 つの主要な試験全体で評価を行った。

本項では、結果を評価項目別にまとめ、試験グループ別［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）］に検討した。2 つの試験グループ（6 ヵ月間の肺機能試験及び 1 年間の増悪試験）の結果は、個々の試験の結果と比較するために、各試験のデータを示し、次いで併合データの要約及び統計解析結果を示す。

2.7.3.1.1.1.で述べたとおり、申請データパッケージにおいて FF 50 μg 群は設定しなかった。

なお、COPD 患者を対象とした有効性データを補完する 6 試験（HZC110946 試験、B2C111045 試験、HZC113107 試験、HZC113109 試験、HZC112352 試験及び HZC113782 試験）の結果を、治療効果の一貫性を述べるために、主要な試験の結果とともに 2.7.3.3.4.で示した。

#### 2.7.3.3.2.1.　有効性の主要評価項目の結果

2.7.3.1.4.1.で述べたとおり、有効性の主要評価項目を以下に示す。

- 6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

    - 投与 168 日目の $FEV_1$ 加重平均値（0～4 時間）（治療期間中の最終来院）
      Note：1 年間の増悪試験（HZC102871 及び HZC102970 試験）では $FEV_1$ 加重平均値（0～4 時間）の評価は行わなかった。
    - 投与 169 日目（朝の治験薬最終投与の翌日）の $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量（気管支拡張剤投与前及び治験薬投与前）
      Note：1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）においては、来院時の $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量は副次評価項目であるが、本項にて結果の検討を行う。
- 1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）
    - 中等度及び重度の増悪の年間発現率（増悪した場合は試験中止のため、HZC112206 試験及び HZC112207 試験では評価項目ではない）
- 12 週間の肺機能試験（200820 試験）
    - 投与 84 日目（Visit 7）の $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量

**＜有効性の主要評価項目の結果から得られた重要な所見＞**

5 つの主要な試験から得られた重要な所見を以下に示す。

**$FEV_1$ 加重平均値（投与後 0～4 時間）**

- 2 つの 6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）において、複合主要評価項目である 6 ヵ月間の治療期間終了時の $FEV_1$ 加重平均値（投与後 0～4 時間）について、以下のことが示された。
    - FF/VI の 3 用量（50/25 μg、100/25 μg 及び 200/25 μg 1 日 1 回）はすべてプラセボを対照として有効性が認められ、特に FF/VI 100/25 μg 1 日 1 回ではプラセボに比べ改善が認められた（最小二乗平均値の群間差は各試験で 173 mL 及び 214 mL）。
    - VI 25 μg 1 日 1 回はプラセボより有効性が高かった（最小二乗平均値の群間差は各試験で 103 mL 及び 185 mL）。
    - FF/VI における VI 25 μg の上乗せ効果を、FF/VI 100/25 μg 群と 200/25 μg 群とそれぞれの FF（100 μg 又は 200 μg 1 日 1 回）群との結果を比較することで評価した。FF/VI 100/25 μg 1 日 1 回では FF 100 μg 1 日 1 回に比べ改善が認められた（最小二乗平均値の群間差は各試験で 120 mL 及び 168 mL）。
    - これら 2 試験の併合解析の結果は個々の試験の結果と同様であった。

**$FEV_1$ トラフ値**

- 2 つの 6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）において、複合主要評価項目である 6 ヵ月間の治療期間終了時の $FEV_1$ トラフ値について、以下のことが示された。

- FF/VI の 3 用量はすべてプラセボより有効性が高く、特に FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回ではプラセボに比べ改善が認められた（最小二乗平均値の群間差は各試験で 115 mL 及び 144 mL）。
- 気流閉塞の改善は主に VI の作用によるものであった。FF/VI 100/25 µg 及び 200/25 µg の 1 日 1 回投与群と VI 25 µg 1 日 1 回投与群間の結果を比較することで評価した FF（100 µg 及び 200 µg の 1 日 1 回）の FF/VI に対する上乗せ効果は小さかったが、一貫性が認められた。特に、FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回では VI 25 µg 1 日 1 回に比べ改善が認められた（最小二乗平均値の群間差は各試験で 48 mL 及び 45 mL）。
- VI 25 µg 1 日 1 回投与の 24 時間の効果の持続が認められた（$FEV_1$ トラフ値の最小二乗平均値のプラセボと VI 25 µg の群間差は各試験で 67 mL 及び 100 mL、FF/VI 100/25 µg と FF 100 µg の群間差は各試験で 82 mL 及び 100 mL）。
- これら 2 試験の併合解析の結果は個々の試験の結果と同様であった。

- 12 週間の肺機能試験（200820 試験）において、肺機能に関する FF/VI 100/25 µg における FF の上乗せ効果について以下のことが示された。
  - FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回投与では VI 25 µg 1 日 1 回投与に比べ、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統計学的に有意な改善が認められた（最小二乗平均値の群間差は 34 mL）。
  - FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回投与では VI 25 µg 1 日 1 回投与と比べ、$FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量において、全ての評価時点で統計学的に有意な改善が一貫して認められた。

- 2 つの 1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）において、副次評価項目である 1 年間の治療期間終了時の $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量に関し、気流閉塞の軽減に対する FF/VI における FF の上乗せ効果を裏付けるエビデンスが得られた。特に、FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回投与では VI 25 µg 1 日 1 回投与と比べ改善が認められた（最小二乗平均値の群間差は各試験で 58 mL 及び 24 mL）。1 年間にわたる各被験者の治療期間中の $FEV_1$ トラフ値の事後解析の結果からも、FF/VI における FF の上乗せ効果を裏付けるさらなるエビデンスが得られた。

- 2 つの 6 ヵ月間の肺機能試験及び 2 つの 1 年間の増悪試験において、肺機能の評価項目に関し、FF/VI の用量全体で用量反応相関は認められなかった。

**中等度及び重度の COPD 増悪の年間発現率**

- 1 年間の増悪試験（HZC102970 試験及び HZC102871 試験）の両試験では、FF/VI の 3 用量（1 日 1 回）はすべて VI 25 µg 1 日 1 回より中等度及び重度の COPD 増悪の年間発現率（症状に関する主要評価項目）を低下させ、FF/VI のベネフィット及

び FF/VI の FF による上乗せ効果が示された。FF/VI の 3 用量すべてにおいて、2 試験を通じて VI 25 µg 1 日 1 回と比べ中等度及び重度の増悪の年間発現率が 13～34%低下した。特に、VI 25 µg 1 日 1 回投与と比べ FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回投与では、中等度及び重度の COPD 増悪の年間発現率が各試験で 34%及び 21%低下した。

- 中等度及び重度の COPD 増悪の年間発現率に関して、これらの試験からは、FF/VI 50/25 µg 1 日 1 回投与では FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回投与に比べ有効性が低いことが示された。一方、FF/VI 200/25 µg 1 日 1 回投与では FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回投与と比べ有効性が高まるベネフィットは認められなかった。

#### 2.7.3.3.2.1.1. データの考察

有効性に関する主要な結果の解釈に関して、HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102871 試験、HZC102970 試験及び 200820 試験の解析で実施した特定のステップダウン閉検定法については 2.7.3.1.5.3.2 に述べられている。

また、2.7.3.3.1.4.1.で述べたとおり、HZC112206 試験及び HZC112207 試験では、投与群全体でベースライン $FEV_1$ の値に偏りが認められ、HZC112206 試験では FF 100 µg 群及び FF/VI 50/25 µg 群の平均値が、また HZC112207 試験では FF 200 µg 群及び FF/VI 200/25 µg 群の平均値が低かった。どちらの試験でもベースライン $FEV_1$ 値に差がみられたが、ベースラインの調整は、個々の試験の RAP で事前に規定し統計解析モデルに組み込まれた。更に、中止例の影響に対する結果の頑健性を評価するため、事前に規定した様々な感度分析を実施した。個々の試験において、感度分析の結果からは、事前に規定した主要な解析と同様の結論が示された。したがって、併合解析用データセットについては $FEV_1$ に関する感度分析を行わなかった。

#### 2.7.3.3.2.1.2. FEV1 加重平均値（0～4 時間）（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

HZC12206 試験及び HZC112207 試験の両試験に関しては、0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値は複合主要評価項目のうちの一つであった。本評価項目は、FF/VI における VI の上乗せ効果を評価するために設定した。投与後 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値は、投与 1 日目（無作為化日）、投与 14、56、84 日目、及び投与 168 日目（治療期間の最終投与）の来院時に評価された。主要評価時点は投与 168 日目（Vist 11、治療期間の最終来院）であった。

本評価項目に関して、注目すべき主要な投与群間の比較は 2.7.3.1.5.2.に示す。

##### 2.7.3.3.2.1.2.1. 個々の臨床試験の結果

HZC112206 試験及び HZC112207 試験の投与 168 日目の 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値の結果を表 2.7.3.3-8 に示す。

両試験において FF/VI（50/25 µg、100/25 µg 及び 200/25 µg）並びに VI 25 µg 群では、プラセボ群と比べ投与 168 日目に投与後 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値に臨床的に意義のある改善が認められた。HZC112206 試験において、FF/VI 50/25 µg 群及び FF/VI 100/25 µg 群では、プラセボ群と比べそれぞれ 192 mL（$p<0.001$）及び 173 mL（$p<0.001$）の最小二乗平均値の改

善が認められた。HZC112207 試験では、FF/VI 100/25 µg 群及び FF/VI 200/25 µg 群では、プラセボ群と比べそれぞれ 214 mL（p<0.001）及び 209 mL（p<0.001）の最小二乗平均値の改善が認められた。HZC112206 及び HZC112207 試験において、VI 25 µg 群とプラセボ群間の最小二乗平均値の改善量は、それぞれ 103 mL（p<0.001）及び 185 mL（p<0.001）であった。2.7.3.3.2.1.3.1.に示したとおり $FEV_1$ トラフ値における FF の上乗せ効果は統計学的に有意ではなく小さかったが、治療効果は FF/VI の全用量で一貫しており、COPD 患者集団における他の ICS で報告されたこととかけ離れたものではなかった[Hanania, 2003; Tashkin, 2008a]。HZC112206 試験及び HZC112207 試験において、$FEV_1$ 加重平均値について FF/VI 群と VI 25 µg 群間及び FF 群とプラセボ群間の比較を行った。これらの比較は主要な投与群間の比較とは規定していなかったが、$FEV_1$ 加重平均値についての FF/VI 群と VI 25 µg 群の比較の結果から FF の肺機能に対する治療効果が示された。HZC112206 試験において、FF/VI 50/25 µg 群及び FF/VI 100/25 µg 群では、VI 25 µg 群と比較してそれぞれ 90 mL 及び 71 mL の改善が認められ（両者とも p≤0.006）、プラセボ群と比べた FF 100 µg 群も同様であった（53 mL、p=0.040）。HZC112207 試験において、FF/VI 100/25 µg 群及び 200/25 µg 群では、VI 25 µg 群と比較してそれぞれ 29 mL 及び 24 mL の改善が認められ、FF 100 µg 群及び 200 µg 群では、プラセボ群と比べそれぞれ 46 mL 及び 41 mL の改善が認められたが、すべて p≥0.085 であった。

HZC112206 試験及び HZC112207 試験の両試験において、投与 168 日目に、FF/VI 群では、それぞれ対応する FF 群と比較して投与後 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値に臨床的に意義のある改善が認められ、FF/VI に対する VI の上乗せ効果が示された。HZC112206 試験において、FF/VI 100/25 µg 群では、FF 100 µg 群と比べ 120 mL の最小二乗平均値の改善が認められた（p<0.001）。HZC112207 試験において、FF/VI 100/25 µg 群及び 200/25 µg 群の両方で、FF 100 µg 群及び 200 µg 群と比べ 168 mL の最小二乗平均値の改善が認められた（両方とも p<0.001）。

**表 2.7.3.3-8　投与 168 日目の 0～4 時間の FEV1 加重平均値（L）の統計解析**
**：個々の試験の結果（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

| 投与 168 日目 | プラセボ群 | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 | VI 25 群 | FF 100 群 | FF 200 群 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HZC112206 | | | | | | | |
| N | 207 | 206 | 206 | — | 205 | 206 | — |
| n[1] | 207 | 205 | 206 | — | 205 | 206 | — |
| n[2] | 139 | 146 | 151 | — | 144 | 145 | — |
| 最小二乗平均値 | 1.238 | 1.430 | 1.412 | — | 1.341 | 1.292 | — |
| 変化量の最小二乗平均値 | 0.026 | 0.218 | 0.200 | — | 0.129 | 0.080 | — |
| SE[3] | 0.0184 | 0.0181 | 0.0179 | — | 0.0182 | 0.0182 | — |
| プラセボ群との差 | — | 0.192 | 0.173 | — | 0.103 | 0.053 | — |
| 95% CI | — | 0.141, 0.243 | 0.123, 0.224 | — | 0.052, 0.153 | 0.003, 0.104 | — |
| p 値 | — | <0.001 | <0.001 | — | <0.001 | 0.040 | — |
| VI 25 群との差 | — | 0.090 | 0.071 | — | — | — | — |
| 95% CI | — | 0.039, 0.140 | 0.021, 0.121 | — | — | — | — |
| p 値 | — | <0.001 | 0.006 | — | — | — | — |
| FF 100 群との差 | — | — | 0.120 | — | — | — | — |
| 95% CI | — | — | (0.070, 0.170) | — | — | — | — |
| p 値 | — | — | <0.001 | — | — | — | — |
| HZC112207 | | | | | | | |
| N | 205 | — | 204 | 205 | 203 | 204 | 203 |
| n[1] | 205 | — | 203 | 205 | 202 | 203 | 203 |
| n[2] | 147 | — | 146 | 158 | 160 | 154 | 162 |
| 最小二乗平均値 | 1.331 | — | 1.545 | 1.540 | 1.516 | 1.377 | 1.372 |
| 変化量の最小二乗平均値 | -0.012 | — | 0.202 | 0.197 | 0.173 | 0.034 | 0.029 |
| SE[3] | 0.0189 | — | 0.0190 | 0.0184 | 0.0184 | 0.0187 | 0.0185 |
| プラセボ群との差 | — | — | 0.214 | 0.209 | 0.185 | 0.046 | 0.041 |
| 95% CI | — | — | 0.161, 0.266 | 0.157, 0.261 | 0.133, 0.237 | -0.006, 0.098 | -0.011, 0.093 |
| p 値 | — | — | <0.001 | <0.001 | <0.001 | 0.085 | 0.123 |
| VI 25 群との差 | — | — | 0.029 | 0.024 | — | — | — |
| 95% CI | — | — | -0.023, 0.081 | -0.027, 0.075 | — | — | — |
| p 値 | — | — | 0.274 | 0.357 | — | — | — |
| FF 100 群との差 | — | — | 0.168 | — | — | — | — |
| 95% CI | — | — | 0.116, 0.220 | — | — | — | — |
| p 値 | — | — | <0.001 | — | — | — | — |
| FF 200 群との差 | — | — | — | 0.168 | — | — | — |
| 95% CI | — | — | — | 0.117, 0.219 | — | — | — |
| p 値 | — | — | — | <0.001 | — | — | — |

Source: HZC112206 CSR Table 6.05, HZC112207 CSR Table 6.05
SE：標準誤差
1. 解析可能なデータが 1 時点以上ある被験者数
2. 評価時点に解析可能なデータがある被験者数
3. 標準誤差（SE）は、最小二乗平均値と変化量の最小二乗平均値の両方に適用

#### 2.7.3.3.2.1.2.2. 併合解析の結果

HZC112206 試験及び HZC112207 試験の併合解析において、投与 1、14、56、84 日目、及び投与 168 日目の 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値の絶対値及びベースラインからの変化量のデータの要約を Table 3.12 に示す。併合データの統計解析結果を Table 3.21 に示す。Figure 3.10、Figure 3.11 及び Figure 3.12 には、0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値（L）の最小二乗平均値、プラセボ群との最小二乗平均値の投与群間差、及び単剤群との最小二乗平均値の投与群間差をそれぞれ示す。

Figure 3.72、Figure 3.73 及び Figure 3.74 には、HZC112206 試験及び HZC112207 試験の投与 1、14 日目及び投与 168 日目の 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値のベースラインからの変化量の投与群間の差についてフォレストプロットを示す（個々の試験及び併合解析ごと）。

表 2.7.3.3-9 に投与 168 日目の 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値に関する併合データの統計解析結果を要約する。併合解析結果は HZC112206 試験及び HZC112207 試験それぞれの結果と同様であり、以下が示された。

- FF/VI 群（50/25 μg、100/25 μg 及び 200/25 μg）及び VI 25 μg 群では、プラセボ群と比べて臨床的に意義があり、統計学的に有意な投与後 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値の改善が認められた。
- FF/VI 100/25 μg 群及び 200/25 μg 群では、それぞれの対応する FF 群と比べて臨床的に意義があり、統計学的に有意な投与後 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値の改善が認められ、肺機能に対する相対的な FF/VI における VI の上乗せ効果が示された。
- 主要な比較とは規定していなかったが、FF/VI 50/25 μg 群及び 100/25 μg 群では VI 25 μg 群と比較して、$FEV_1$ 加重平均値の投与後 0～4 時間の改善が認められ（$p<0.05$）、わずかではあるが肺機能に対する FF の効果のエビデンスが示された。FF/VI 200/25 μg 群と VI 25 μg 群間の差の p 値は 0.052 であった。
- FF/VI 50/25 μg 群、100/25 μg 群及び 200/25 μg 群間の用量反応のエビデンスは認められなかった。

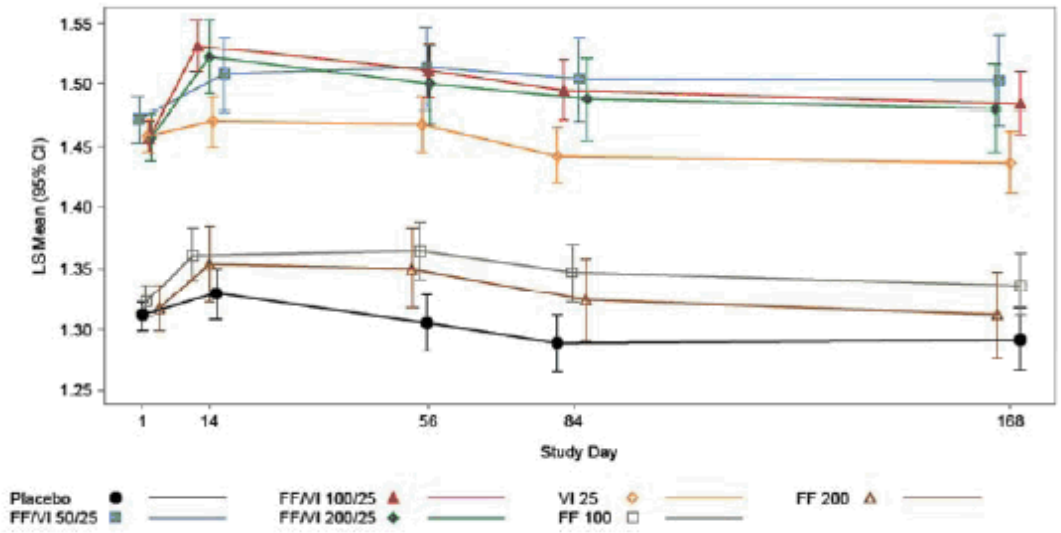
**表 2.7.3.3-9　投与 168 日目の 0～4 時間の FEV1 加重平均値（L）の統計解析**
**併合解析の結果（HZC112206 試験／HZC112207 試験併合、ITT）**

| 投与 168 日目 | 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) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n[1] | 412 | 205 | 409 | 205 | 407 | 409 | 203 |
| n[2] | 286 | 146 | 297 | 158 | 304 | 299 | 162 |
| 最小二乗平均値 | 1.291 | 1.503 | 1.484 | 1.480 | 1.436 | 1.336 | 1.311 |
| 変化量の最小二乗平均値 | 0.009 | 0.220 | 0.201 | 0.197 | 0.153 | 0.053 | 0.028 |
| SE[3] | 0.0133 | 0.0190 | 0.0131 | 0.0184 | 0.0130 | 0.0131 | 0.0185 |
| プラセボ群との差 | — | 0.212 | 0.193 | 0.189 | 0.145 | 0.045 | 0.020 |
| 95% CI | — | 0.167, 0.257 | 0.156, 0.230 | 0.144, 0.233 | 0.108, 0.181 | 0.008, 0.082 | -0.025, 0.065 |
| p 値 | — | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | 0.016 | 0.385 |
| VI 25 群との差 | — | 0.067 | 0.048 | 0.044 | — | — | — |
| 95% CI | — | 0.022, 0.112 | 0.012, 0.084 | 0.000, 0.088 | — | — | — |
| p 値 | — | 0.004 | 0.009 | 0.052 | — | — | — |
| FF 100 群との差 | — | — | 0.148 | — | — | — | — |
| 95% CI | — | — | 0.112, 0.184 | — | — | — | — |
| p 値 | — | — | <0.001 | — | — | — | — |
| FF 200 群との差 | — | — | — | 0.169 | — | — | — |
| 95% CI | — | — | — | 0.118, 0.219 | — | — | — |
| p 値 | — | — | — | <0.001 | — | — | — |

Source: ISE-COPD Table 3.21

1. 解析可能なデータが 1 時点以上ある被験者数
2. 評価時点に解析可能なデータがある被験者数
3. SE は、最小二乗平均値と変化量の最小二乗平均値の両方に適用

投与 1 日目以降、FF/VI 100/25 μg 群及び FF/VI 200/25 μg 群では、0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値の最小二乗平均値はそれぞれの FF 群と比べて大きな改善が認められ（図 2.7.3.3-1）、FF/VI に対する VI の上乗せ効果が示された。




Source: ISE-COPD Figure 3.10

**図 2.7.3.3-1　0～4 時間の FEV1 加重平均値（L）の最小二乗平均値（95% CI）：併合解析の結果（HZC112206 試験及び HZC112207 試験併合、ITT）**

### 2.7.3.3.2.1.3.　FEV1 トラフ値（HZC112206 試験/HZC112207 試験、HZC102871 試験/HZC102970 試験及び 200820 試験）

$FEV_1$ トラフ値は、HZC112206 試験及び HZC112207 試験では複合主要評価項目であり、HZC102871 試験及び HZC102970 試験では副次評価項目、200820 試験では主要評価項目であった。$FEV_1$ トラフ値は、肺機能に対する FF/VI における FF の上乗せ効果並びに VI の 24 時間にわたる効果を評価するために設定した。しかし、COPD 患者における肺機能の改善に ICS のベネフィットはわずかであることは認識されている。

本評価項目に関して、注目すべき主要な投与群間の比較は 2.7.3.1.5.2.に示した。

#### 2.7.3.3.2.1.3.1.　HZC112206 試験及び HZC112207 試験

$FEV_1$ トラフ値は各来院時に評価し、無作為化及び初回投与日の翌日に開始して最終来院（投与 169 日目）まで行った。$FEV_1$ トラフ値は、前日の投与 23 時間後及び 24 時間後に測定した $FEV_1$ の平均値と定義した。

#### 個々の臨床試験の結果

HZC112206 試験及び HZC112207 試験それぞれについて、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の統計解析結果を表 2.7.3.3-10 に示す。検定の階層順に結果を示す。

HZC112206 試験では、FF/VI 100/25 µg 群及び VI 25 µg 群で、投与 169 日目に、プラセボと比べ $FEV_1$ 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はそれぞれ 115 mL 及び 67 mL であり、統計学的に有意な改善が認められた。しかしながら、48 mL の数値上の改

善は認めたものの、FF/VI 100/25 μg 群では、VI 25 μg 群と比較して $FEV_1$ 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に統計学的に有意な改善は認められなかった。

HZC112207 試験では、FF/VI 200/25 μg 群及び VI 25 μg 群で、投与 169 日目に、プラセボと比べ $FEV_1$ 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はそれぞれ 131 mL 及び 100 mL であり、統計学的に有意な改善が認められた。しかしながら、32 mL の数値上の改善は認めたものの、FF/VI 200/25 μg 群では、VI 25 μg 群と比較して $FEV_1$ 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に統計学的に有意な改善は認められなかった。

HZC112206 試験では、FF/VI 50/25 μg 群で、投与 169 日目に、プラセボ群（$p<0.001$）及び VI 25 μg 群（$p=0.025$）の両群と比較して $FEV_1$ 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改善が認められた。また、主要な投与群間の比較とは規定していなかったが、FF/VI 100/25 μg 群でも FF 100 μg 群と比べ $FEV_1$ 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改善が認められた（$p=0.003$）。

HZC112207 試験では、FF/VI 100/25 μg 群で、投与 169 日目に、プラセボ群と比較して $FEV_1$ 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改善が認められた（$p<0.001$）。また、主要な投与群間の比較とは規定していなかったが、FF/VI 100/25 μg 及び 200/25 μg 群の両群で、FF 100 μg 及び 200 μg 群それぞれと比較し $FEV_1$ 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改善が認められた（$p<0.001$）。VI 25 μg 群と比べた FF/VI 100/25 μg 群の改善量は 45 mL であった（$p=0.093$）。

**表 2.7.3.3-10　投与 169 日目の FEV1 トラフ値（L）のベースラインからの変化量の統計解析：個々の試験の結果（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

| 投与 169 日目 | プラセボ群 | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 | VI 25 群 | FF 100 群 | FF 200 群 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HZC112206 | | | | | | | |
| N | 207 | 206 | 206 | — | 205 | 206 | — |
| n[1] | 205 | 204 | 206 | — | 202 | 202 | — |
| n[2] | 136 | 144 | 146 | — | 143 | 143 | — |
| 最小二乗平均値 | 1.249 | 1.378 | 1.364 | — | 1.316 | 1.282 | — |
| 変化量の最小二乗平均値 | 0.037 | 0.166 | 0.151 | — | 0.103 | 0.070 | — |
| SE[3] | 0.0199 | 0.0196 | 0.0194 | — | 0.0196 | 0.0196 | — |
| プラセボ群との差 | — | 0.129 | 0.115 | — | 0.067 | 0.033 | — |
| 95% CI | — | 0.074, 0.184 | 0.060, 0.169 | — | 0.012, 0.121 | -0.022, 0.088 | — |
| p 値 | — | <0.001 | <0.001 | — | 0.017 | 0.241 | — |
| VI 25 群との差 | — | 0.062 | 0.048 | — | — | — | — |
| 95% CI | — | 0.008, 0.117 | -0.006, 0.102 | — | — | — | — |
| p 値 | — | 0.025 | 0.082 | — | — | — | — |
| FF 100 群との差 | — | — | 0.082 | — | — | — | — |
| 95% CI | — | — | 0.028, 0.136 | — | — | — | — |
| p 値 | — | — | 0.003 | — | — | — | — |
| HZC112207 | | | | | | | |
| N | 205 | — | 204 | 205 | 203 | 204 | 203 |
| n[1] | 202 | — | 200 | 204 | 202 | 202 | 202 |
| n[2] | 142 | — | 137 | 153 | 150 | 148 | 155 |
| 最小二乗平均値 | 1.347 | — | 1.492 | 1.479 | 1.447 | 1.392 | 1.356 |
| 変化量の最小二乗平均値 | 0.004 | — | 0.148 | 0.135 | 0.103 | 0.048 | 0.012 |
| SE[3] | 0.0189 | — | 0.0191 | 0.0185 | 0.0185 | 0.0187 | 0.0185 |
| プラセボ群との差 | — | — | 0.144 | 0.131 | 0.100 | 0.044 | 0.008 |
| 95% CI | — | — | 0.091, 0.197 | 0.080, 0.183 | 0.048, 0.151 | -0.008, 0.097 | -0.044, 0.060 |
| p 値 | — | — | <0.001 | <0.001 | <0.001 | 0.095 | 0.756 |
| VI 25 群との差 | — | — | 0.045 | 0.032 | — | — | — |
| 95% CI | — | — | -0.008, 0.097 | -0.019, 0.083 | — | — | — |
| p 値 | — | — | 0.093 | 0.224 | — | — | — |
| FF 100 群との差 | — | — | 0.100 | — | — | — | — |
| 95% CI | — | — | 0.047, 0.152 | — | — | — | — |
| p 値 | — | — | <0.001 | — | — | — | — |
| FF 200 群との差 | — | — | — | 0.123 | — | — | — |
| 95% CI | — | — | — | 0.072, 0.174 | — | — | — |
| p 値 | — | — | — | <0.001 | — | — | — |

Source: HZC112206 CSR Table 6.19, HZC112207 CSR Table 6.17

1. 解析可能なデータが 1 時点以上ある被験者数
2. 評価時点に解析可能なデータがある被験者数
3. SE は、最小二乗平均値と変化量の最小二乗平均値の両方に適用

**併合解析の結果**

HZC112206 試験及び HZC112207 試験について、投与 169 日目の $FEV_1$ トラフ値の併合した要約及び統計解析結果をそれぞれ Table 3.29 及び Table 3.38 に示す。$FEV_1$ トラフ値（L）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値、プラセボ群との最小二乗平均値の投与群間差、及び単剤投与群との最小二乗平均値の投与群間差をそれぞれ Figure 3.15、Figure 3.16 及び Figure 3.17 に示す。

Figure 3.69 及び Figure 3.70 には、HZC112206 試験及び HZC112207 試験の投与 28 日目及び投与 169 日目の $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量の投与群間の差についてフォレストプロットをそれぞれ示す（個々の試験及び併合解析ごと）。

HZC112206 試験及び HZC112207 試験併合データにおける投与 169 日目の $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量についての統計解析結果の要約を表 2.7.3.3-11 に示す。併合解析結果は HZC112206 試験及び HZC112207 試験それぞれの結果と同様であり、以下が示された。

- FF/VI の 3 群すべて及び VI 25 µg 群では、プラセボ群と比べ $FEV_1$ 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に統計学的に有意な改善が認められた。改善量は FF/VI 50/25 µg 群、100/25 µg 群及び 200/25 µg 群全体で概して同様であり、それぞれ 138 mL、129 mL 及び 119 mL であった。
- HZC112206 試験の結果と同じく、併合解析からは、FF/VI 50/25 µg 群で VI 25 µg 群と比較し 55 mL の改善が認められた（p=0.020）。
- FF/VI 100/25 µg 群では、VI 25 µg 群と比べ 46 mL の改善が認められたが（p=0.017）、個々の試験においては FF/VI 100/25 µg 群と VI 25 µg 群間で認められた改善（45～48 mL）の p 値はそれぞれ 0.082 及び 0.093 であった。
- HZC112207 試験の結果と同じく、併合解析からは、FF/VI 200/25 µg で VI 25 µg と比べ 36 mL の改善が認められたが、統計学的には有意ではなかった（p=0.124）。
- 主要な投与群間の比較とは規定していなかったが、FF/VI 100/25 µg 群及び 200/25 µg 群でもそれぞれの対応する FF 群と比較して、それぞれ 91 mL 及び 123 mL の改善が認められた（p<0.001）。
- いずれの FF/VI 群間にも用量反応相関は認められなかった。

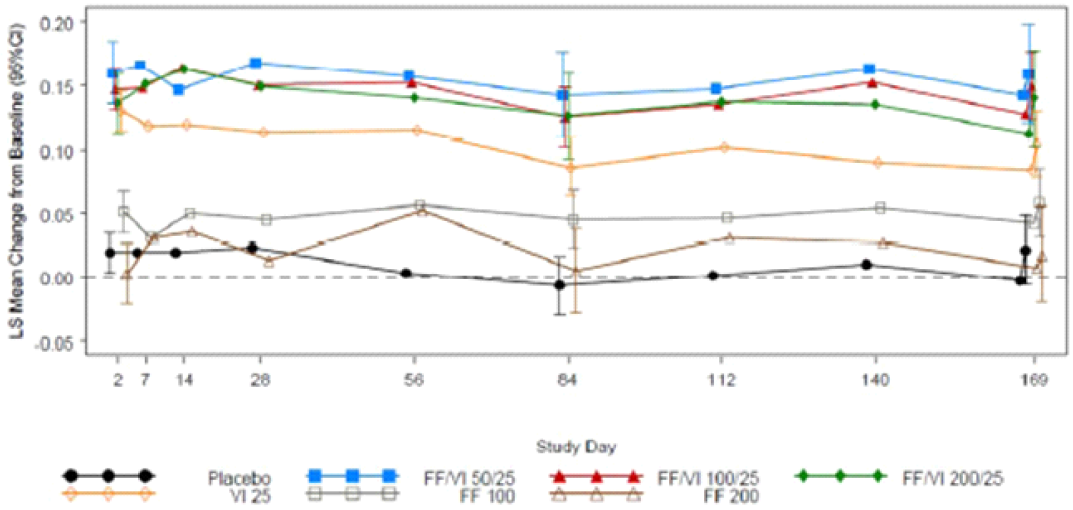
**表 2.7.3.3-11　投与 169 日目の FEV1 トラフ値（L）のベースラインからの変化量の統計解析：併合解析の結果（HZC112206 試験／HZC112207 試験併合、ITT）**

| 投与 169 日目 | 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) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n[1] | 407 | 204 | 406 | 204 | 404 | 404 | 202 |
| n[2] | 278 | 144 | 283 | 153 | 293 | 291 | 155 |
| 最小二乗平均値 | 1.304 | 1.443 | 1.433 | 1.423 | 1.387 | 1.342 | 1.301 |
| 変化量の最小二乗平均値 | 0.021 | 0.159 | 0.149 | 0.140 | 0.104 | 0.058 | 0.017 |
| SE[3] | 0.0137 | 0.0197 | 0.0136 | 0.0191 | 0.0134 | 0.0135 | 0.0191 |
| プラセボ群との差 | — | 0.138 | 0.129 | 0.119 | 0.083 | 0.038 | -0.004 |
| 95% CI | — | 0.092, 0.185 | 0.091, 0.167 | 0.073, 0.165 | 0.046, 0.121 | 0.000, 0.075 | -0.050, 0.043 |
| p 値 | — | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | 0.050 | 0.880 |
| VI 25 群との差 | — | 0.055 | 0.046 | 0.036 | — | — | — |
| 95% CI | — | 0.009, 0.102 | 0.008, 0.083 | -0.010, 0.082 | — | — | — |
| p 値 | — | 0.020 | 0.017 | 0.124 | — | — | — |
| FF 100 群との差 | — | — | 0.091 | — | — | — | — |
| 95% CI | — | — | 0.053, 0.129 | — | — | — | — |
| p 値 | — | — | <0.001 | — | — | — | — |
| FF 200 群との差 | — | — | — | 0.123 | — | — | — |
| 95% CI | — | — | — | 0.071, 0.175 | — | — | — |
| p 値 | — | — | — | <0.001 | — | — | — |

Source: ISE-COPD Table 3.38

1. 解析可能なデータが 1 時点以上ある被験者数
2. 評価時点に解析可能なデータがある被験者数
3. SE は、最小二乗平均値と変化量の最小二乗平均値の両方に適用

6 ヵ月間の治療期間を通して、すべての FF/VI 群ではプラセボ群、FF 群及び VI 群と比べ $FEV_1$ 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に数値上の改善が一貫して認められた（図 2.7.3.3-2）。




Source: ISE-COPD Figure 3.15

**図 2.7.3.3-2　FEV1 トラフ値（L）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（95% CI）：併合解析の結果（HZC112206 試験／HZC112207 試験併合、ITT）**

### 2.7.3.3.2.1.3.2.　HZC102871 試験及び HZC102970 試験

各来院時の投与前に $FEV_1$ トラフ値を測定した。両試験において、52 週間の治療期間終了時（Visit 11）の来院時の $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量は副次評価項目であり、Visit 3～10 の $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量はその他の評価項目であった。Visit 3～10 の結果は 2.7.3.5.2.1.に示す。

**個々の試験の結果**

HZC102871 試験及び HZC102970 試験について、投与 52 週目の $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量の統計解析の結果を表 2.7.3.3-12 に示す。

HZC102871 試験及び HZC102970 試験の両試験において、4 週間の前観察期間中に、すべての被験者は非盲検の FP/SALM 250/50 µg 1 日 2 回の投与を受けた。肺機能（$FEV_1$ の値で評価）は、スクリーニング時（気管支拡張剤投与前）からベースライン（無作為化来院の投与前）までの間で改善した。例えば HZC102871 試験では、スクリーニング時の気管支拡張剤投与前の $FEV_1$ は、VI 25 µg 群では 1.120 L、FF/VI 群では、1.141～1.159 L の範囲であった。ベースラインにおいては、VI 25 µg 群の $FEV_1$ は 1.204 L で、FF/VI 群では 1.217～1.234 L の範囲であった。同様に HZC102970 試験では、スクリーニング時の気管支拡張剤投与前の $FEV_1$ は、VI 25 µg 群では 1.172 L、FF/VI 群では 1.131～1.152 L の範囲であった。ベースラインにおいては、VI 25 µg 群の $FEV_1$ は 1.241 L で、FF/VI 群では 1.219～1.261 L の範囲であった。

投与 52 週目に、HZC102871 試験及び HZC102970 試験の両試験において、FF/VI 群の 3 群すべてでベースラインと比較した $FEV_1$ トラフ値の最小二乗平均値に数値上の改善が認められたが、VI 25 μg 群では $FEV_1$ トラフ値の低下が認められた（それぞれ、-40 mL 及び -19 mL）。52 週間にわたる治療期間中の VI 25 μg 群での $FEV_1$ トラフ値の低下の程度は、LABA による治療を受けた COPD 患者で予測される範囲内であった[Celli, 2008]。
HZC102871 試験での FF/VI 群は VI 25 μg 群と比較した改善量の範囲は、41～64 mL であり（p≤0.011）、FF/VI に対する FF の上乗せ効果が認められた。HZC102970 試験の投与 52 週目においては、FF/VI 100/25 μg 群及び 200/25 μg 群で、VI 25 μg 群と比較して $FEV_1$ トラフ値の最小二乗平均値に数値上の改善が認められた（それぞれ 24 mL 及び 26 mL）が、統計学的に有意な差ではなかった（p≥0.115）。FF/VI 50/25 μg 群では、VI 25 μg 群と比較して 34 mL の改善が認められた（p=0.034）。これらの FF/VI と VI 間の $FEV_1$ トラフ値の差は、同様の COPD 患者集団における他の ICS について報告されているものとかけ離れたものではなかった[Sharafkhaneh, 2012; Ferguson, 2008]。

**表 2.7.3.3-12　投与 52 週目（Visit 11）の FEV1 トラフ値（L）のベースラインからの変化量の統計解析：個々の試験の結果（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| 投与 52 週目 | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 | VI 25 群 |
|---|---|---|---|---|
| HZC102871 | | | | |
| N | 408 | 403 | 402 | 409 |
| n[1] | 395 | 388 | 387 | 392 |
| n[2] | 308 | 310 | 289 | 291 |
| 最小二乗平均値 (SE) | 1.220 (0.0112) | 1.238 (0.0112) | 1.244 (0.0114) | 1. 180 (0.0114) |
| 変化量の最小二乗平均値 (SE) | 0.000 (0.0112) | 0.018 (0.0112) | 0.024 (0.0114) | -0.040 (0.0114) |
| VI 25 群との差 | | | | |
| 差 | 0.041 | 0.058 | 0.064 | — |
| 95% CI | 0.009,0.072 | 0.027,0.090 | 0.033,0.096 | — |
| p 値 | 0.011 | <0.001 | <0.001 | — |
| HZC102970 | | | | |
| N | 412 | 403 | 409 | 409 |
| n[1] | 387 | 381 | 391 | 387 |
| n[2] | 304 | 287 | 300 | 276 |
| 最小二乗平均値 (SE) | 1.253 (0.0113) | 1.242 (0.0115) | 1.244 (0.0113) | 1.219 (0.0116) |
| 変化量の最小二乗平均値 (SE) | 0.015 (0.0113) | 0.005 (0.0115) | 0.006 (0.0113) | -0.019 (0.0116) |
| VI 25 群との差 | | | | |
| 差 | 0.034 | 0.024 | 0.026 | — |
| 95% CI | 0.003,0.066 | -0.008,0.056 | -0.006,0.057 | — |
| p 値 | 0.034 | 0.143 | 0.115 | — |

Source: HZC102871 CSR Table 6.17, HZC102970 CSR Table 6.17
投与群、スクリーニング時の喫煙状況（層）、ベースライン（投与 1 日目の投与前）、施設グループ、週、ベースラインと週の交互作用、及び週と投与群の交互作用を共変量とし反復測定モデルを用いて解析
1. 解析可能なデータが 1 時点以上ある被験者数
2. 評価時点に解析可能なデータがある被験者数

**各被験者の治療期間を通じて平均した FEV1 トラフ値の事後解析**

HZC102871 試験及び HZC102970 試験において、各被験者の治療期間中の $FEV_1$ トラフ値の平均値の事後解析（盲検解除前には計画されていなかった）として、共分散分析（ANCOVA）を行った（表 2.7.3.3-13）。ベースラインからの変化量の最小二乗平均値について、HZC102871 試験の VI 25 µg 群では-9 mL、FF/VI 群では 17～37 mL の改善が認められ、HZC102970 試験の VI 25 µg 群では-6 mL、FF/VI 群では 24～43 mL の改善が認められた。VI 25 µg 群と比べ FF/VI 50/25 µg 群、100/25 µg 群及び 200/25 µg 群において、$FEV_1$ 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に数値上の改善が認められ、HZC102871 試験ではそれぞれ 26 mL（p=0.019）、45 mL（p<0.001）及び 46 mL（p<0.001）であり、HZC102970 試験ではそれぞれ 49 mL（p<0.001）、30 mL（p=0.014）及び 39 mL（p=0.001）であった。これらの結果からも、FF/VI に対する FF の上乗せ効果を裏付けるエビデンスが示された。

**表 2.7.3.3-13　各被験者の治療期間中の FEV1 トラフ値（L）平均値の統計解析：個々の試験の結果（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 | VI 25 群 |
|---|---|---|---|---|
| HZC102871 | | | | |
| N | 408 | 403 | 402 | 409 |
| n | 395 | 388 | 387 | 392 |
| 最小二乗平均値 (SE) | 1.237 (0.0078) | 1.256 (0.0078) | 1.258 (0.0078) | 1.211 (0.0078) |
| 変化量の最小二乗平均値 (SE) | 0.017 (0.0078) | 0.036 (0.0078) | 0.037 (0.0078) | -0.009 (0.0078) |
| VI 25 群との差 | | | | |
| 差 | 0.026 | 0.045 | 0.046 | ― |
| 95% CI | 0.004,0.047 | 0.023,0.066 | 0.025,0.068 | ― |
| p 値 | 0.019 | <0.001 | <0.001 | ― |
| HZC102970 | | | | |
| N | 412 | 403 | 409 | 409 |
| n | 387 | 381 | 391 | 387 |
| 最小二乗平均値 (SE) | 1.281 (0.0087) | 1.262 (0.0087) | 1.271 (0.0086) | 1.232 (0.0087) |
| 変化量の最小二乗平均値 (SE) | 0.043 (0.0087) | 0.024 (0.0087) | 0.033 (0.0086) | -0.006 (0.0087) |
| VI 25 群との差 | | | | |
| 差 | 0.049 | 0.030 | 0.039 | ― |
| 95% CI | 0.025,0.073 | 0.006,0.054 | 0.015,0.063 | ― |
| p 値 | <0.001 | 0.014 | 0.001 | ― |

Source: HZC102871 CSR Table 6.47, HZC102970 CSR Table 6.46
投与群、スクリーニング時の喫煙状況（層）、ベースライン（投与 1 日目の投与前）、施設グループを共変量とし ANCOVA モデルを用いて解析

**併合解析の結果**

HZC102871 試験及び HZC102970 試験について、投与 52 週目の $FEV_1$ トラフ値を併合した結果をそれぞれ Table 3.82 及び Table 3.91 に示す。

HZC102871 試験及び HZC102970 試験併合データにおける投与 52 週目の $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの平均変化量の統計解析結果を表 2.7.3.3-14 に要約する。併合解析では、

VI 25 μg 群と比べ、FF/VI 群で投与 52 週目の $FEV_1$ トラフ値に有意に高い改善が認められ、その差は 38～46 mL（すべての比較について p<0.001）の範囲であった。個々の試験の結果と同じく、併合解析の結果でも FF/VI 対する FF の上乗せ効果が示された。

**表 2.7.3.3-14　投与 52 週目（Visit 11）の FEV1 トラフ値（L）のベースラインからの平均変化量の統計解析：併合解析の結果（HZC102871 試験／HZC102970 試験併合、ITT）**

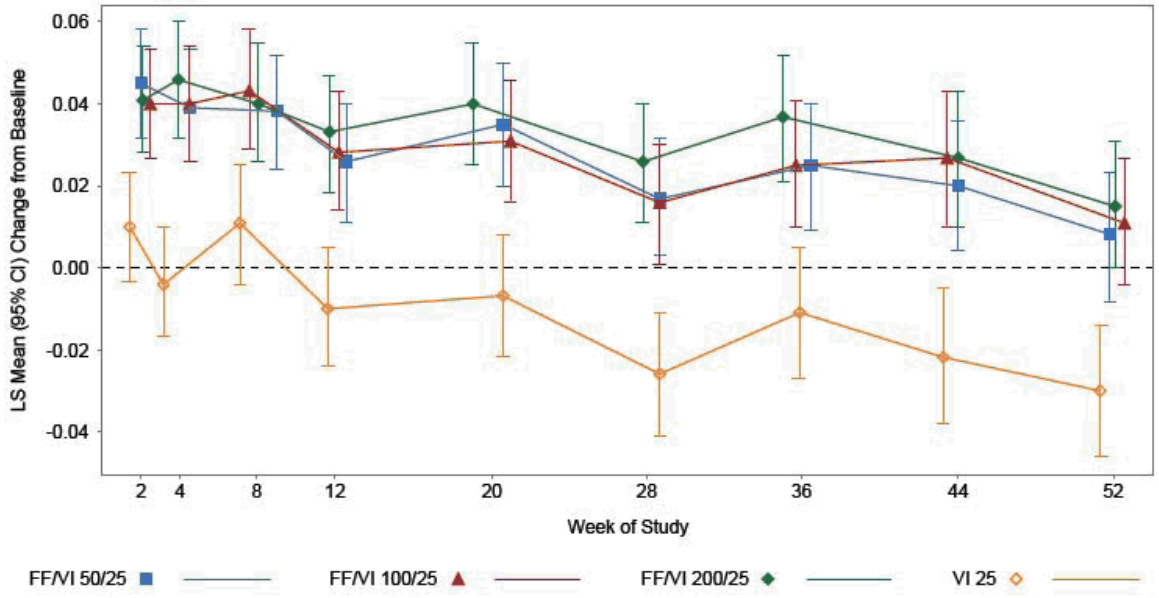
| 投与 52 週目 | FF/VI 50/25 群 (N=820) | FF/VI 100/25 群 (N=806) | FF/VI 200/25 群 (N=811) | VI 25 群 (N=818) |
|---|---|---|---|---|
| n[1] | 782 | 769 | 778 | 779 |
| n[2] | 612 | 597 | 589 | 567 |
| 最小二乗平均値 (SE) | 1.236 (0.0079) | 1.240 (0.0080) | 1.244 (0.0080) | 1.198 (0.0081) |
| 変化量の最小二乗平均値 (SE) | 0.008 (0.0079) | 0.011 (0.0080) | 0.015 (0.0080) | -0.030 (0.0081) |
| VI 25 群との差 | | | | |
| 差 | 0.038 | 0.042 | 0.046 | ― |
| 95% CI | 0.016, 0.060 | 0.019, 0.064 | 0.023, 0.068 | ― |
| p 値 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | ― |

Source: ISE-COPD Table 3.91

試験、投与群、スクリーニング時の喫煙状況、ベースラインの $FEV_1$、日、地域、週、日とベースラインの交互作用、及び日と投与群の交互作用を共変量とし反復測定モデルを用いて解析

1. 解析可能なデータが 1 時点以上ある被験者数
2. 評価時点に解析可能なデータがある被験者数

HZC102871 試験及び HZC102970 試験の併合データにおいて、1 年間の治療期間にわたる $FEV_1$ トラフ値（L）のベースラインからの変化量に関し、ベースラインからの変化量の最小二乗平均値及び VI 25 μg 群と投与群間の差の最小二乗平均値をそれぞれ図 2.7.3.3-3 及び Figure 3.49 に示す。




Source: ISE-COPD Figure 3.48
投与群、スクリーニング時の喫煙状況（層）、ベースライン（投与 1 日目の投与前）、施設グループ、週、週とベースラインの交互作用、及び週と投与群の交互作用を共変量とし反復測定モデルを用いて解析

**図 2.7.3.3-3　FEV1 トラフ値（L）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（95% CI）：併合解析の結果（HZC102871 試験／HZC102970 試験併合、ITT）**

#### 2.7.3.3.2.1.3.3.　200820 試験

200820 試験の $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量の統計解析結果を表 2.7.3.3-15 に示す。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 FF/VI 100/25 µg 群と VI 25 µg 群との投与群間差の最小二乗平均値は 34 mL であり、統計学的に有意な差（p=0.001; 95% CI: 14, 55）が認められた。

この ITT 集団における解析結果は、GCP 問題に関する感度分析及びその他の感度分析においても一貫していた。

以上の結果より、FF/VI 100/25 µg における FF 100 µg の上乗せ効果が示された。

**表 2.7.3.3-15　投与 84 日目の FEV1 トラフ値（L）のベースラインからの変化量の統計解析（200820 試験、ITT)**

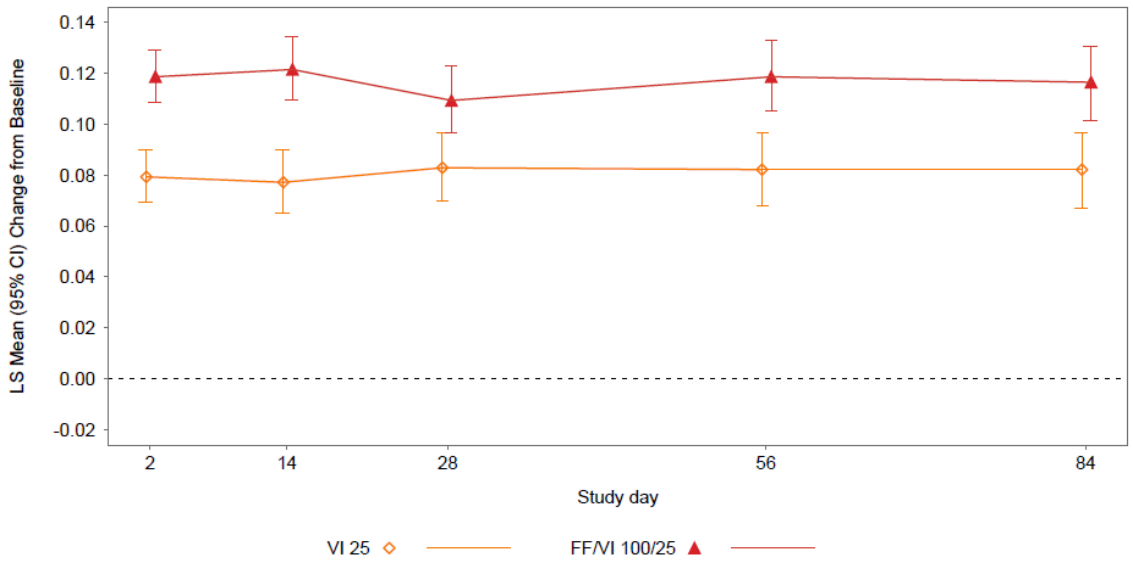
| | FF/VI 100/25 N=806 | VI 25 N=814 |
|---|---|---|
| Day 84 (Visit 7) | | |
| n[1] | 802 | 811 |
| n[2] | 759 | 749 |
| LS Mean (SE) | 1.404 (0.0074) | 1.370 (0.0075) |
| LS Mean Change (SE) | 0.116 (0.0074) | 0.082 (0.0075) |
| FF/VI 100/25 vs VI 25 | | |
| Difference | 0.034 | |
| 95% CI | 0.014, 0.055 | |
| p-value | 0.001 | |

Source: 200820 CSR Table 6.03

Note: 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, Day, Day by Baseline and Day by treatment interactions.

1. Number of subjects with analysable data for one or more time points. Three subjects were missing from the VI 25 group, 2 subjects with baseline data present but no post-baseline assessments and 1 subject with no baseline, but post-baseline assessments were available. In the FF/VI 100/25 group, 1 subject with records for all visits in the PFT dataset, but all values were missing for the readings (with the exception of Screening), hence no baseline and no post-baseline assessments, 2 subjects 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 analysable data at the given time point.

治療期間 84 日間の $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量における最小二乗平均値を図 2.7.3.3-4 に示す。84 日間の治療期間のすべての評価時点において FF/VI 100/25 µg 群では VI 25 µg 群と比べて良好な改善が認められ、その投与群間差は全期間を通じて一貫していた。




Source: 200820 CSR Figure 6.03

**図 2.7.3.3-4　FEV1 トラフ値（L）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（200820 試験、ITT)**

#### 2.7.3.3.2.1.3.4. 5 試験の FEV1 トラフ値の結果の比較

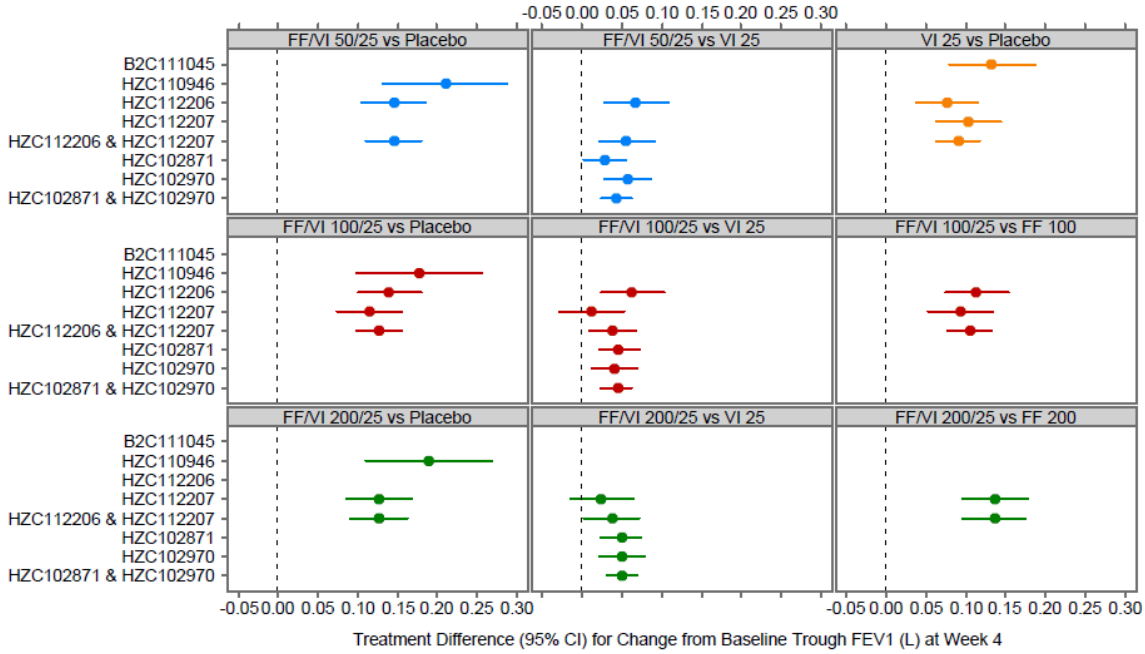
前述したとおり、$FEV_1$ トラフ値は、肺機能における FF/VI に対する FF の上乗せ効果を評価するために設定した評価項目である。これは、2 つの 6 ヵ月間の肺機能試験及び 12 週間の肺機能試験では検出力を有する（複合）主要評価項目であり、2 つの 1 年間の増悪試験では、検出力を有さない副次評価項目であった。

フォレストプロットは、HZC112206 試験及び HZC112207 試験（個々の試験及び併合解析別）並びに HZC102871 試験及び HZC102970 試験（個々の試験及び併合解析別）に関する $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量をこれら 4 試験の共通の評価時点である投与 4 週目（図 2.7.3.3-5）、投与 6 ヵ月目（HZC112206 試験及び HZC112207 試験では 6 ヵ月目、HZC102871 試験及び HZC102970 試験では 5 ヵ月目と 7 ヵ月目）（図 2.7.3.3-6）、投与 1 年目（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）（図 2.7.3.3-7）の別に示した。更に 12 週間の肺機能試験である 200820 試験を加え、5 試験の最終評価時のベースラインからの変化量を図 2.7.3.3-8 で示した。

補完する試験である HZC110946 試験、B2C111045 試験及び HZC113107 試験の $FEV_1$ トラフ値の結果の比較は 2.7.3.3.4.2.で検討する。

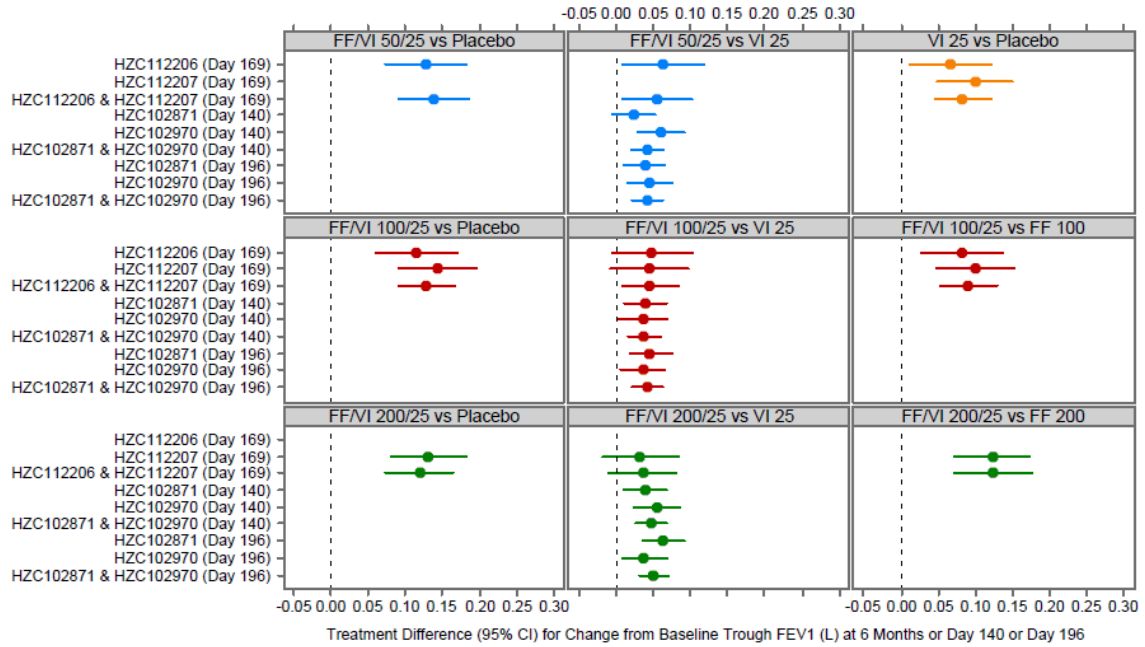
図 2.7.3.3-5、図 2.7.3.3-6、図 2.7.3.3-7 及び図 2.7.3.3-8 のフォレストプロットから以下のことが示された。

- HZC112206 試験及び HZC112207 試験ではすべての実薬群（FF/VI 群及び VI 群）で、投与 4 週目及び投与 6 ヵ月目の $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量にプラセボ群と比べ統計学的に有意な改善が認められた。
- 常に統計学的に有意であったわけではないが、FF/VI 群の 3 群すべてで、投与 4 週目、投与 6 ヵ月目及び投与 1 年目まで、VI 25 µg 群と比べ終始一貫して数値的に優る $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの改善が認められた。
- 200820 試験では、投与 84 日目（最終評価時）の $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量において FF/VI 100/25 µg 群と VI 25 µg 群の投与群間差は 34 mL であり、その差は他の 4 試験の最終評価時で認められた差の範囲（24 mL～58 mL）に含まれていた。



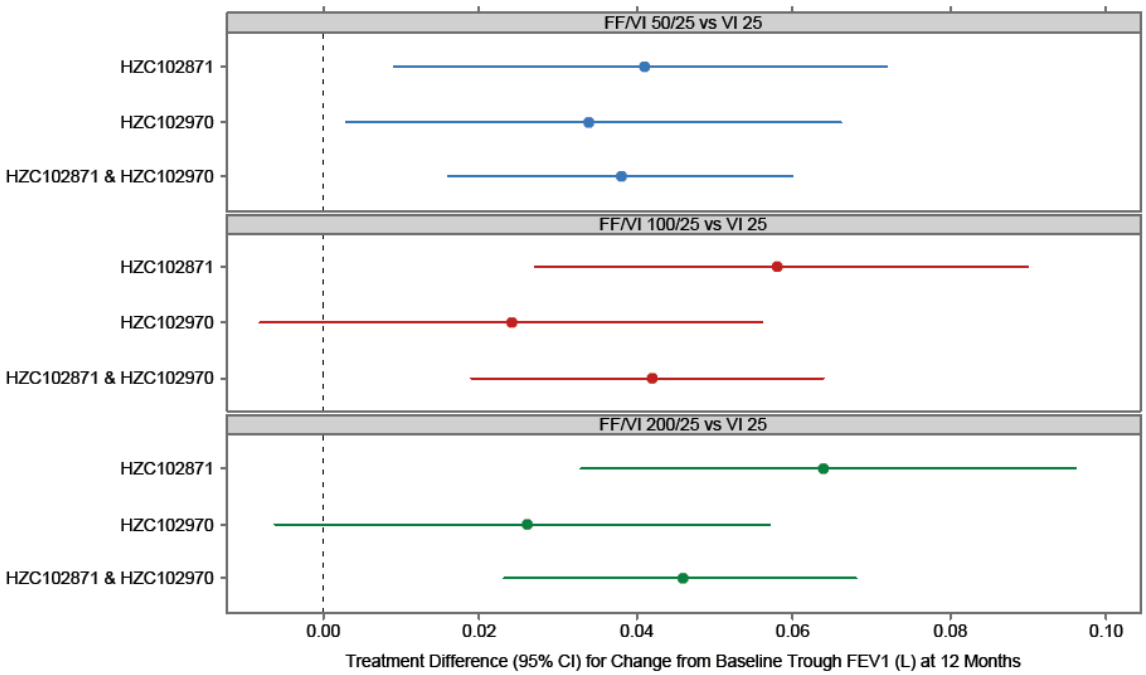

Source: ISE-COPD Figure 3.69

**図 2.7.3.3-5　投与 4 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投与群間の差（95% CI）を示したフォレストプロット**



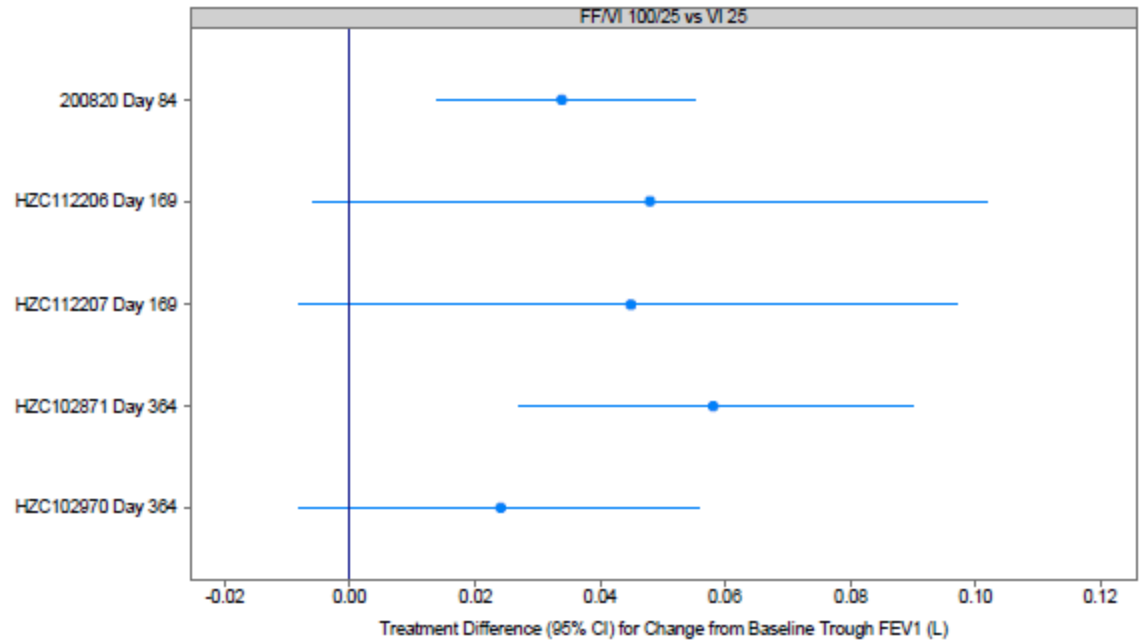

Source: ISE-COPD Figure 3.70
HZC102871 試験は投与 5 ヵ月目、HZC102970 試験は投与 7 ヵ月目の $FEV_1$ トラフ値

**図 2.7.3.3-6　投与 6 ヵ月目の FEV1 トラフ値（L)のベースラインからの変化量について投与群間の差（95% CI）を示したフォレストプロット**




Source: ISE-COPD Figure 3.71

**図 2.7.3.3-7　投与 1 年目の FEV1 トラフ値（L)のベースラインからの変化量について投与群間の差（95% CI）を示したフォレストプロット**




Source: 200820 CSR Figure 9.01

**図 2.7.3.3-8　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の差（95% CI）を示したフォレストプロット**

#### 2.7.3.3.2.1.4. 中等度及び重度の増悪の年間発現率

##### 2.7.3.3.2.1.4.1. HZC102871 試験及び HZC102970 試験

中等度及び重度の増悪の年間発現率は、HZC102871 試験及び HZC102970 試験の主要評価項目であった。本評価項目は、症状に関する評価項目に対する FF/VI の効果に占める FF の上乗せ効果を VI 25 μg と比べて評価するよう計画された。HZC102871 試験及び HZC102970 試験の両試験では、本評価項目についての注目すべき主要な比較は、VI 25 μg 単剤と FF/VI の各用量（200/25 μg、100/25 μg 及び 50/25 μg）の対比較であった。

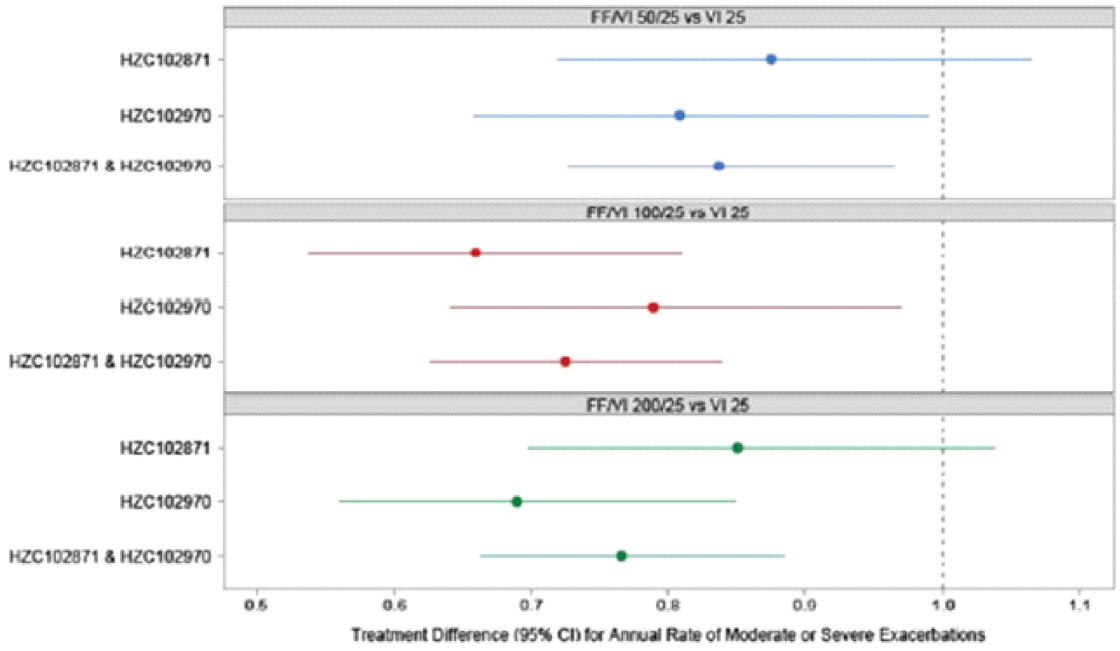
**個々の試験の結果**

HZC102871 試験では、全用量の FF/VI 群で、VI 25 μg 群と比べ中等度及び重度の増悪の年間発現率の最小二乗平均値に数値上の改善が認められ、FF/VI 200/25 μg 群、100/25 μg 群及び 50/25 μg 群での減少はそれぞれ、15%（p=0.109）、34%（p<0.001）及び 13%（p=0.181）であった（表 2.7.3.3-16、図 2.7.3.3-9）。HZC102970 試験では、全用量の FF/VI 群で、VI 25 μg 群と比べ、中等度及び重度の増悪の年間発現率の最小二乗平均値に統計学的に有意な改善が認められ、FF/VI 200/25 μg 群、100/25 μg 群及び 50/25 μg 群での減少はそれぞれ、31%（p<0.001）、21%（p=0.024）及び 19%（p=0.040）であった（表 2.7.3.3-16、図 2.7.3.3-9）。

**表 2.7.3.3-16　　中等度及び重度の増悪の負の二項モデルを用いた統計解析**
**：個々の試験の結果（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 | VI 25 群 |
|---|---|---|---|---|
| HZC102871 | | | | |
| N | 408 | 403 | 402 | 409 |
| n | 404 | 401 | 398 | 407 |
| 年間発現率の最小二乗平均値 | 0.92 | 0.70 | 0.90 | 1.05 |
| VI 25 群との比較 | | | | |
| 比率 | 0.87 | 0.66 | 0.85 | — |
| 95% CI | 0.72, 1.06 | 0.54, 0.81 | 0.70, 1.04 | — |
| p 値 | 0.181 | <0.001 | 0.109 | — |
| 減少率 (%) | 13 | 34 | 15 | — |
| 95% CI | -6, 28 | 19, 46 | -4, 30 | — |
| HZC102970 | | | | |
| N | 412 | 403 | 409 | 409 |
| n | 411 | 401 | 407 | 402 |
| 年間発現率の最小二乗平均値 | 0.92 | 0.90 | 0.79 | 1.14 |
| VI 25 群との比較 | | | | |
| 比率 | 0.81 | 0.79 | 0.69 | — |
| 95% CI | 0.66, 0.99 | 0.64, 0.97 | 0.56, 0.85 | — |
| p 値 | 0.040 | 0.024 | <0.001 | — |
| 減少率 (%) | 19 | 21 | 31 | — |
| 95% CI | 1, 34 | 3, 36 | 15, 44 | — |

Source: HZC102871 CSR Table 6.01, HZC102970 CSR Table 6.01
投与群、スクリーニング時の喫煙状況（層）、ベースラインの疾患重症度（投与 1 日目の投与前の $FEV_1$ の予測値に対する割合）及び施設グループを共変量とし、治療期間の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデルを用いて解析




Source: ISE-COPD Figure 3.75

**図 2.7.3.3-9　　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／HZC102970 試験併合、ITT）**

HZC102871 試験及び HZC102970 試験の両試験における中等度及び重度の増悪のポアソン分析（ITT 集団）の結果から、負の二項モデルを用いた解析結果が裏付けられた。ポアソン分析では、HZC102871 試験において中等度及び重度の増悪の年間発現率に数値上の減少が示され、FF/VI 200/25 µg 群、100/25 µg 群及び 50/25 µg 群での減少はそれぞれ、14%（p=0.116; 95% CI: -4, 28）、31%（p<0.001; 95% CI: 16, 43）及び 12%（p=0.148; 95% CI: -5, 27）であった。HZC102970 試験では、ポアソン分析により中等度及び重度の増悪の年間発現率に統計学的に有意な減少が示され、FF/VI 200/25 µg、100/25 µg 及び 50/25 µg 群での減少はそれぞれ、28%（p<0.001; 95% CI: 13, 40）、19%（p=0.023; 95% CI: 3, 33）及び 18%（p=0.037; 95% CI: 1, 31）であった。

**併合解析の結果**

HZC102871 試験及び HZC102970 試験における、中等度及び重度の COPD の増悪の年間発現率について、併合した要約及び統計解析結果をそれぞれ Table 3.99 及び Table 3.112 に示す。併合解析用データの負の二項分析に関する、中等度及び重度の COPD の増悪の年間発現率の投与群間の差を Figure 3.58 に図示する。

HZC102871 試験及び HZC102970 試験の併合データに関する、中等度及び重度の COPD の増悪の年間発現率の負の二項モデルを用いた解析結果をまとめて表 2.7.3.3-17 に示す。HZC102871 試験及び HZC102970 試験における、中等度及び重度の COPD の増悪の年間発現率の投与群間差についてフォレストプロットを図 2.7.3.3-9 に示す（個々の試験及び併合解析別）。表 2.7.3.3-17 及び図 2.7.3.3-9 に示すとおり、併合解析からは、FF/VI の 3 用量すべ

てにおいて、VI 25 µg 単剤と比べ中等度及び重度の COPD の増悪の年間発現率の最小二乗平均値に有意な減少が認められ（p≤0.014）、FF/VI 100/25 µg 群での減少が最も大きかった（27%, p<0.001）。FF/VI 50/25 µg 群での減少率（16%, p=0.014）は FF/VI 100/25 µg 群より小さく、また FF/VI の 100/25 µg に対する 200/25 µg の効果の優位性は認められなかった。

**表 2.7.3.3-17　治療期間中に発現した中等度及び重度の COPD 増悪の負の二項モデルを用いた統計解析：併合解析の結果**

**（HZC102871 試験／HZC102970 試験併合、ITT）**

| | 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) |
|---|---|---|---|---|
| n | 815 | 802 | 805 | 809 |
| 年間発現率の最小二乗平均値 | 0.93 | 0.81 | 0.85 | 1.11 |
| VI 25 群との比較 | | | | |
| 比率 | 0.84 | 0.73 | 0.77 | — |
| 95% CI | 0.73, 0.96 | 0.63, 0.84 | 0.66, 0.88 | — |
| p 値 | 0.014 | <0.001 | <0.001 | — |
| 減少率 (%) | 16 | 27 | 23 | — |
| 95% CI | 4, 27 | 16, 37 | 12, 34 | — |

Source: ISE-COPD Table 3.112
試験、投与群、スクリーニング時の喫煙状況（層）、ベースラインの疾患重症度（投与 1 日目の投与前の $FEV_1$ の予測値に対する割合）及び地域を共変量とし、治療期間の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデルを用いて解析

HZC102871 試験及び HZC102970 試験の併合データにおける治療期間中に発現した中等度及び重度の COPD の増悪（ITT 集団を使用）のポアソン分析（Table 3.113）の結果から、上の表 2.7.3.3-17 に示す併合データの負の二項分析の結果が裏付けられた。併合データの負の二項分析及びポアソン分析による中等度及び重度の COPD の増悪の年間発現率の投与群間差を Figure 3.59 に示す。

### 2.7.3.3.2.2.　有効性の副次評価項目の結果

2.7.3.1.5.6.2.に示したとおり、有効性の副次評価項目は以下のとおりである。

- 6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）
  - 投与 1 日目の $FEV_1$ ピーク値
  - 投与 1 日目（Visit 2）における効果発現までの時間（$FEV_1$ がベースラインより 100 mL 増加）
  - CRQ-SAS 呼吸困難ドメイン
    Notes:
    - 本評価項目は、米国でその他の評価項目とみなした以外は、検出力を有する副次評価項目とみなした。
    - 臨床的に意義のある最小差（MCID）の 0.5 は、呼吸困難ドメインスコアの平均値用及び他の 3 ドメインそれぞれのスコア平均値（疲労感、感情機能、疾患制御感）用として設定した[Schunemann, 2005]。

- 1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）
  - 中等度及び重度の増悪が最初に発現するまでの時間
  - 全身性／経口ステロイド薬を要する増悪の年間発現率
  - 朝の投与前 $FEV_1$（すなわち、$FEV_1$ トラフ値）

- 12 週間の肺機能試験（200820 試験）
  - 救済薬 24 時間未使用期間：治療期間 12 週間にわたる割合（%）
  - 中等度及び重度の増悪が最初に発現するまでの時間

HZC112206 試験、HZC112207 試験及び 200820 試験では、COPD の増悪の発現率は安全性の評価項目とした。中等度及び重度の COPD の増悪を発現した被験者も試験を継続できた HZC102871 試験、HZC102970 試験及び 200820 試験と異なり、HZC112206 試験及び HZC112207 試験では、治験実施計画書で中等度及び重度の COPD の増悪が発現したいかなる被験者も試験を中止すると規定した。HZC112206 試験及び HZC112207 試験では、中等度及び重度の増悪が最初に発現するまでの時間は評価項目ではなかったが、HZC112206 試験及び HZC112207 試験の併合解析用データセットとして本パラメータの解析を行った。本併合解析の結果は 2.7.3.3.2.2.5.3.に要約する。

HZC102871 試験及び HZC102970 試験の朝の投与前 $FEV_1$ の結果（すなわち、$FEV_1$ トラフ値）は 2.7.3.3.2.1.3.2.に要約する。

有効性の副次評価結果の解釈に関して、HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102871 試験、HZC102970 試験及び 200820 試験の解析で実施した特定のステップダウン閉検定法については 2.7.3.1.5.3.2.（多重比較及び多重性）で述べた。

#### 2.7.3.3.2.2.1. 有効性の副次評価項目の結果から得られた重要な所見

5 つの主要な試験で得られた以下に要約する重要な所見は、本項に示したより詳細なデータで裏付けられた。

#### $FEV_1$ ピーク値

6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）の両試験の結果から、投与 1 日目の初回投与後の $FEV_1$ 増加に FF/VI に対する VI 25 μg の上乗せ効果が確認された。各試験で、プラセボと比べた $FEV_1$ ピーク値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の範囲は FF/VI の 3 群（50/25 μg、100/25 μg 及び 200/25 μg 1 日 1 回）全体で 139～152 mL で、VI 25 μg 1 日 1 回群では 142 mL 及び 147 mL であった。更に両試験とも、$FEV_1$ ピーク値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、FF 100 μg 群と比べ FF/VI 100/25 μg 群で高かった。両試験とも、FF/VI 群と VI 25 μg 群間又は FF 100 μg 群、200 μg 群とプラセボ群間の投与 1 日目の $FEV_1$ ピーク値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値に差は認められなかった。

**効果発現までの時間**

6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）の両試験の結果からは、FF/VI の 3 群すべて及び VI 25 μg 群で効果発現までの時間（$FEV_1$ が 100 mL 増加するまでの時間）では、投与 1 日目の初回投与後の（実際の）中央値は 16～17 分であり、FF/VI 100/25 μg 投与での効果発現までの時間の中央値は 16 分であった。FF/VI 群と VI 25 μg 群間又は FF 群とプラセボ群間に効果発現までの時間の差は認められなかった。

**CRQ-SAS 呼吸困難ドメイン**

6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）の両試験の結果から、6 ヵ月間の治療期間終了時に、FF/VI 100/25 μg 群とプラセボ群間及び FF/VI 100/25 μg 群と FF 100 μg 群間に CRQ-SAS 呼吸困難ドメインスコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値の差が示された。しかしながら、両試験において、CRQ-SAS 呼吸困難ドメインスコアの平均値は、いずれの投与群間の比較も前述の MCID（0.5 ポイントを超える改善）には達しなかった。両試験において、事前に規定した奏効例解析（すなわち、規定の来院時に CRQ-SAS 呼吸困難ドメインが MCID に達した被験者）からは、6 ヵ月間の治療期間終了時に、FF/VI 100/25 μg 群ではプラセボ群と比較して、無効例と比べた奏効例のオッズが 2.04 倍（HZC112206 試験）及び 1.67 倍（HZC112207 試験）大きいことが示された。

**中等度及び重度の増悪が最初に発現するまでの時間**

1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）の両試験からは、VI 25 μg 群との比較により、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のリスクに対する FF/VI における FF の上乗せ効果が確認された。FF/VI の 3 用量群すべてで、VI 25 μg 群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のリスクが低下した。特に、FF/VI 100/25 μg 群では、VI 25 μg 群と比べて 28%及び 20%のリスク低下が認められた。併合解析の結果からは、FF/VI 50/25 μg 群（VI との比較）の低下率は FF/VI 100/25 μg 群で認められた低下率の 1/2 より低く、また FF/VI 100/25 μg に対して 200/25 μg に効果の優越性は認められなかった。

12 週間の肺機能試験（200820 試験）の結果から、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のリスクにおいて、FF/VI 100/25 μg 群では VI 25 μg 群と比べて 42%のリスクの低下が認められた。

**全身性／経口ステロイド薬を要する増悪の年間発現率**

1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）の両試験からは、FF/VI の 3 用量すべてで、VI 25 μg 単剤投与と比べ全身性／経口ステロイド薬を要する増悪の年間発現率の低下が認められた。特に、FF/VI 100/25 μg 群では、VI 25 μg 群と比べて 38%及び 23%の低下が認められた。併合解析の結果からは、FF/VI 50/25 μg 群（VI との比較）の低下率は FF/VI 100/25 μg 群の低下率の半分近くであり、また FF/VI 100/25 μg に対して 200/25 μg の効果に差は認められなかった。

**24 時間救済薬未使用期間：治療期間 12 週間にわたる割合（%）**

12 週間の肺機能試験（200820 試験）の結果から、治療期間 12 週間にわたる救済薬 24 時間未使用期間の割合は、VI 25 µg 群（44.3%）に比べ、FF/VI 100/25 µg 群（47.1%）で数値的に高かった。FF/VI 100/25 µg 群及び VI 25 µg 群の投与群間差は 2.62%であり、統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.084; 95% CI: -0.35, 5.59）。

### 2.7.3.3.2.2.2. 投与 1 日目の FEV1 ピーク値（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

投与 1 日目の $FEV_1$ ピーク値は、HZC112206 試験及び HZC112207 試験では有効性の副次評価項目とした。投与 1 日目投与後の $FEV_1$ ピーク値は、規定された測定時点である投与後 5、15 及び 30 分並びに 1、2 及び 4 時間に記録した $FEV_1$ の最大値とした。

**個々の試験の結果**

HZC112206 試験及び HZC112207 試験の各試験について、各群の投与 1 日目の投与後 $FEV_1$ ピーク値及びベースラインからの変化量の統計解析結果を表 2.7.3.3-18 に示す。

両試験において、FF/VI 群（50/25 µg、100/25 µg 及び 200/25 µg）及び VI 25 µg 群ではプラセボ群と比べ臨床的に意義のある差が認められ、FF/VI 100/25 µg 群及び 200/25 µg 群ではそれぞれの対応する FF 群と比べて臨床的に意義のある差が認められた。$FEV_1$ ピーク値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、FF/VI の 3 群及び VI 25 µg 群で高かった。プラセボとの差は、FF/VI 群全体では 139～152 mL の範囲で、VI 25 µg 群では 142 mL 及び 147 mL であった（すべての p 値<0.001）。更に両試験では、$FEV_1$ ピーク値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、FF 100 µg 群と比べ FF/VI 100/25 µg 群で高かった（127～128 mL, p<0.001）。HZC112207 試験においては、$FEV_1$ ピーク値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、FF 200 µg 群と比べ FF/VI 200/25 µg 群で高かった（134 mL, p<0.001）。

両試験では、FF/VI 群と VI 25 µg 群間又は FF 100 µg 群、200 µg 群とプラセボ群間に投与 1 日目の $FEV_1$ ピーク値の最小二乗平均値の差は認められなかった。投与 1 日目の $FEV_1$ への効果は LABA である VI に由来するためこの結果は予期できないものではない。

HZC112206 試験及び HZC112207 試験の両試験の結果から、投与 1 日目の初回投与後の $FEV_1$ の増加に FF/VI において VI 25 µg の上乗せ効果が確認された。

**表 2.7.3.3-18　投与 1 日目の FEV1（L）ピーク値の統計解析**
**：個々の試験の結果（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

| 投与 1 日目 | プラセボ群 | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 | VI 25 群 | FF 100 群 | FF 200 群 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HZC112206 | | | | | | | |
| N | 207 | 206 | 206 | — | 205 | 206 | — |
| n | 207 | 205 | 206 | — | 205 | 206 | — |
| 最小二乗平均値 | 1.318 | 1.466 | 1.457 | — | 1.460 | 1.330 | — |
| 変化量の最小二乗平均値 | 0.106 | 0.253 | 0.245 | — | 0.247 | 0.118 | — |
| SE[1] | 0.0098 | 0.0099 | 0.0099 | — | 0.0099 | 0.0099 | — |
| プラセボ群との差 | — | 0.148 | 0.139 | — | 0.142 | 0.012 | — |
| 95% CI | — | 0.120, 0.175 | 0.112, 0.166 | — | 0.114, 0.169 | -0.015, 0.039 | — |
| p 値 | — | <0.001 | <0.001 | — | <0.001 | 0.393 | — |
| VI 25 群との差 | — | 0.006 | -0.003 | — | — | — | — |
| 95% CI | — | -0.022, 0.033 | -0.030, 0.025 | — | — | — | — |
| p 値 | — | 0.672 | 0.844 | — | — | — | — |
| FF 100 群との差 | — | — | 0.127 | — | — | — | — |
| 95% CI | — | — | 0.100, 0.154 | — | — | — | — |
| p 値 | — | — | <0.001 | — | — | — | — |
| HZC112207 | | | | | | | |
| N | 205 | — | 204 | 205 | 203 | 204 | 203 |
| n | 204 | — | 203 | 205 | 201 | 203 | 202 |
| 最小二乗平均値 | 1.461 | — | 1.613 | 1.601 | 1.607 | 1.485 | 1.468 |
| 変化量の最小二乗平均値 | 0.120 | — | 0.272 | 0.261 | 0.267 | 0.144 | 0.127 |
| SE[1] | 0.0108 | — | 0.0109 | 0.0108 | 0.0109 | 0.0109 | 0.0109 |
| プラセボ群との差 | — | — | 0.152 | 0.141 | 0.147 | 0.024 | 0.007 |
| 95% CI | — | — | 0.122, 0.182 | 0.111, 0.171 | 0.117, 0.177 | -0.006, 0.055 | -0.023, 0.037 |
| p 値 | — | — | <0.001 | <0.001 | <0.001 | 0.111 | 0.635 |
| VI 25 群との差 | — | — | 0.005 | -0.006 | — | — | — |
| 95% CI | — | — | -0.025, 0.036 | -0.036, 0.024 | — | — | — |
| p 値 | — | — | 0.725 | 0.699 | — | — | — |
| FF 100 群との差 | — | — | 0.128 | — | — | — | — |
| 95% CI | — | — | 0.098, 0.158 | — | — | — | — |
| p 値 | — | — | <0.001 | — | — | — | — |
| FF 200 群との差 | — | — | — | 0.134 | — | — | — |
| 95% CI | — | — | — | 0.104, 0.164 | — | — | — |
| p 値 | — | — | — | <0.001 | — | — | — |

Source: HZC112206 CSR Table 6.42, HZC112207 CSR Table 6.36
1. SE は、最小二乗平均値と変化量の最小二乗平均値の両方に適用

**併合解析の結果**

HZC112206 試験及び HZC112207 試験の各群に関する投与 1 日目の投与後 $FEV_1$ ピーク値及びベースラインからの変化量を併合した要約を Table 3.51 に示し、統計解析の結果を Table 3.52 に示す。

個々の試験の結果と同じく併合解析の結果から、FF/VI の 3 群及び VI 25 μg 群では $FEV_1$ ピーク値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値がプラセボ群に比べ高く、臨床的に意義のある差が示された。プラセボとの差は、FF/VI 群全体では 137 mL（95% CI: 110, 163）～151 mL（95% CI: 125, 177）で、VI 25 μg 群では 143 mL（95% CI: 123, 164）であった（すべて $p<0.001$）。更に併合解析の結果からは、FF/VI 100/25 μg 群及び 200/25 μg 群でそれぞれの対応する FF 群と比べ $FEV_1$ ピーク値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値が高かった［それぞれ 129 mL（95% CI: 109, 150）及び 132 mL（95% CI: 103, 161）；両群とも $p<0.001$］。

個々の試験の結果と同じく、投与 1 日目投与後の $FEV_1$ への効果は LABA である VI に由来することから、FF/VI 群と VI 25 μg 群間又は FF 100 μg 群、200 μg 群とプラセボ群間の投与 1 日目の $FEV_1$ ピーク値の最小二乗平均値に差は認められなかった。

HZC112206 試験及び HZC112207 試験の個々の結果と同様に、併合解析の結果から、投与 1 日目の初回投与後の $FEV_1$ の増加に FF/VI において VI 25 μg の上乗せ効果が確認された。

#### 2.7.3.3.2.2.3. 投与 1 日目における効果発現までの時間（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

投与 1 日目における効果発現までの時間は、$FEV_1$ がベースラインから 100 mL 増加するまでの時間と定義し、これは HZC112206 試験及び HZC112207 試験の副次評価項目であった。

**個々の試験の結果**

HZC112206 試験及び HZC112207 試験の投与 1 日目における効果発現までの時間について、各試験の規定された測定時点である投与後 5、15 及び 30 分並びに 1、2、4 時間において、$FEV_1$ がベースラインから初めて 100 mL 以上増加した被験者数とその割合（%）を表 2.7.3.3-19 に示す。

両試験ともに、FF/VI 群（50/25 μg、100/25 μg 及び 200/25 μg）及び VI 25 μg 群の被験者の 85%以上で、投与後 5 分から 4 時間以内の間に $FEV_1$ がベースラインから初めて 100 mL 以上増加し、これらの投与群それぞれの被験者の少なくとも 38%では投与後 5 分以内に 100 mL 以上増加した。プラセボ群、FF 100 μg 群及び FF 200 μg 群の 40%を超える被験者では、投与後の規定された（投与後 4 時間まで）いずれの時点においても $FEV_1$ の 100 mL の増加は認められなかった。

**表 2.7.3.3-19　投与 1 日目の投与後 0～4 時間の FEV1（L）がベースラインから 100 mL 増加するまでの時間の要約**

**：個々の試験の結果（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

| 投与 1 日目 | プラセボ群 | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 | VI 25 群 | FF 100 群 | FF 200 群 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HZC112206 | | | | | | | |
| N | 207 | 206 | 206 | — | 205 | 206 | — |
| n | 207 | 205 | 206 | — | 205 | 206 | — |
| 5 分後 | 15 (7) | 85 (41) | 88 (43) | — | 92 (45) | 16 (8) | — |
| 15 分後 | 20 (10) | 34 (17) | 39 (19) | — | 29 (14) | 14 (7) | — |
| 30 分後 | 11 (5) | 22 (11) | 13 (6) | — | 22 (11) | 5 (2) | — |
| 1 時間後 | 12 (6) | 12 (6) | 16 (8) | — | 12 (6) | 18 (9) | — |
| 2 時間後 | 14 (7) | 14 (7) | 9 (4) | — | 12 (6) | 22 (11) | — |
| 4 時間後 | 18 (9) | 7 (3) | 10 (5) | — | 8 (4) | 22 (11) | — |
| 打ちきり例 [1] | 117 (57) | 31 (15) | 31 (15) | — | 30 (15) | 109 (53) | — |
| HZC112207 | | | | | | | |
| N | 205 | — | 204 | 205 | 203 | 204 | 203 |
| n | 204 | — | 203 | 205 | 201 | 203 | 202 |
| 5 分後 | 24 (12) | — | 87 (43) | 86 (42) | 77 (38) | 21 (10) | 19 (9) |
| 15 分後 | 11 (5) | — | 35 (17) | 29 (14) | 52 (26) | 16 (8) | 20 (10) |
| 30 分後 | 10 (5) | — | 17 (8) | 21 (10) | 12 (6) | 19 (9) | 15 (7) |
| 1 時間後 | 21 (10) | — | 19 (9) | 14 (7) | 16 (8) | 23 (11) | 14 (7) |
| 2 時間後 | 19 (9) | — | 8 (4) | 16 (8) | 11 (5) | 18 (9) | 27 (13) |
| 4 時間後 | 16 (8) | — | 6 (3) | 11 (5) | 12 (6) | 21 (10) | 11 (5) |
| 打ちきり例 [1] | 103 (50) | — | 31 (15) | 28 (14) | 21 (10) | 85 (42) | 96 (48) |

n (%)

Source: HZC112206 CSR Table 6.43, HZC112207 CSR Table 6.37

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 回の測定の平均値と規定

1. 打ち切り例は投与 1 日目に投与後 $FEV_1$ を少なくとも 1 回測定したが、4 時間までの規定された $FEV_1$ 測定時点のいずれにおいてもベースラインから 100 mL 以上増加しなかった被験者と規定

HZC112206 試験及び HZC112207 試験の両試験において、効果発現までの時間の（実際の）中央値は VI 25 μg とすべての FF/VI 群では投与後 16～17 分であった（表 2.7.3.3-20）。$FEV_1$ が 100 mL 増加するまでの時間のプラセボとの差の p 値（ログランク分析）は VI 25 μg とすべての FF/VI 群で 0.001 未満であり、FF/VI 100/25 μg 群、200/25 μg 群とそれぞれの対応する FF 100 μg 群、FF 200 μg 群間の差も同様であった。FF/VI 群と VI 25 μg 群間、又は FF 群とプラセボ群間に効果発現までの時間の差は認められなかった。

**表 2.7.3.3-20　投与 1 日目の投与後 0～4 時間の FEV1（L）がベースラインから 100 mL 以上増加するまでの時間のログランク分析**
**：個々の試験の結果（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

| 投与 1 日目 | プラセボ群 | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 | VI 25 群 | FF 100 群 | FF 200 群 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HZC112206 | | | | | | | |
| N | 207 | 206 | 206 | — | 205 | 206 | — |
| n | 207 | 205 | 206 | — | 205 | 206 | — |
| 事象数, n (%) | 90 (43) | 174 (85) | 175 (85) | — | 175 (85) | 97 (47) | — |
| 打ちきり例 [1], n (%) | 117 (57) | 31 (15) | 31 (15) | — | 30 (15) | 109 (53) | — |
| 時間の中央値 (分) | NA | 17 | 17 | — | 16 | NA | — |
| プラセボ群との比較 | | | | | | | |
| p 値 | — | <0.001 | <0.001 | — | <0.001 | 0.697 | — |
| VI 25 群との比較 | | | | | | | |
| p 値 | — | 0.762 | 0.848 | — | — | — | — |
| FF 100 群との比較 | | | | | | | |
| p 値 | — | — | <0.001 | — | — | — | — |
| HZC112207 | | | | | | | |
| N | 205 | — | 204 | 205 | 203 | 204 | 203 |
| n | 204 | — | 203 | 205 | 201 | 203 | 202 |
| 事象数, n (%) | 101 (50) | — | 172 (85) | 177 (86) | 180 (90) | 118 (58) | 106 (52) |
| 打ちきり例 [1], n (%) | 103 (50) | — | 31 (15) | 28 (14) | 21 (10) | 85 (42) | 96 (48) |
| 時間の中央値 (分) | NA | — | 16 | 17 | 17 | 231 | 242 |
| プラセボ群との比較 | | | | | | | |
| p 値 | — | — | <0.001 | <0.001 | <0.001 | 0.086 | 0.538 |
| VI 25 群との比較 | | | | | | | |
| p 値 | — | — | 0.777 | 0.427 | — | — | — |
| FF 100 群との比較 | | | | | | | |
| p 値 | — | — | <0.001 | — | — | — | — |
| FF 200 群との比較 | | | | | | | |
| p 値 | — | — | — | <0.001 | — | — | — |

Source: HZC112206 CSR Table 6.44, HZC112207 CSR Table 6.38
NA:該当なし
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 回の測定の平均値と規定
1. 打ち切り例は投与 1 日目に投与後 $FEV_1$ を少なくとも 1 回測定したが、4 時間までの規定された $FEV_1$ 測定時点のいずれにおいてもベースラインから 100 mL 以上増加しなかった被験者と規定、被験者の 50%超が打ち切りの場合、100 mL 増加するまでの時間の中央値は示していない

**併合解析の結果**

HZC112206 試験及び HZC112207 試験の併合データにおいて、投与後 5、15、及び 30 分並びに 1、2 及び 4 時間の規定された評価時点で最初に $FEV_1$ がベースラインから 100 mL 以上増加した被験者数及び割合（%）を Table 3.53 に要約する。投与 1 日目の投与後 0～4 時間の $FEV_1$ がベースラインから 100 mL 以上増加するまでの時間のログランク分析を Table 3.54 に示す。$FEV_1$ がベースラインから 100 mL 以上増加するまでの時間の Kaplan-Meier 推定値を投与群別に Figure 3.24 に示す。

Table 3.53 に示したとおり、併合解析の結果は、個々の試験の結果に一致した。FF/VI 群（50/25 µg、100/25 µg 及び 200/25 µg）並びに VI 25 µg 群では被験者の 85%以上で、投与後 5 分以内から 4 時間までに $FEV_1$ がベースラインから初めて 100 mL 以上増加し、これら各群

の 40%を超える被験者で投与 5 分以内に 100 mL 以上増加した。プラセボ群、FF 100 µg 群及び 200 µg 群の被験者の 47%以上では、投与後の規定された（投与後 4 時間まで）いずれの時点においても $FEV_1$ の 100 mL の増加は認められなかった。

更に、HZC112206 試験及び HZC112207 試験の併合データにおいて、$FEV_1$ がベースラインから 100 mL 増加するまでの時間のログランク分析の結果は、個々の試験の結果に一致した（Table 3.54）。効果発現までの時間の（実際の）中央値は、VI 25 µg とすべての FF/VI 群では投与後 16～17 分で、FF/VI 100/25 µg 群では、効果発現までの時間の中央値は 16 分であった。プラセボとの差の p 値（ログランク分析）は VI 25 µg 群及びすべての FF/VI 群で 0.001 未満であり、FF/VI 100/25 µg 群、200/25 µg 群とそれぞれの対応する FF 100 µg 群、200 µg 群間の差も同様であった。FF/VI 群と VI 25 µg 群間、又は FF 群とプラセボ群間に効果発現までの時間の差は認められなかった。

#### 2.7.3.3.2.2.4. CRQ-SAS 呼吸困難ドメイン（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

HZC112206 試験及び HZC112207 試験において、CRQ-SAS の呼吸困難ドメインは、米国でその他の評価項目とみなした以外は、副次評価項目かつ検出力を有する評価項目として規定した。この文書の記入に際しては、被験者は自分の経験を 1（非常に息苦しかった）から 7（まったく息苦しくなかった）まで 7 ポイントのスケールで、投与 1 日目（ベースライン）、投与 28、56、84 日目並びに投与 168 日目に評価した。

**個々の試験の結果**

HZC112206 試験及び HZC112207 試験の両試験における投与 168 日目の CRQ-SAS 呼吸困難ドメインスコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値の差は、FF/VI 100/25 µg 群とプラセボ群間（HZC112206 試験：0.30, p=0.014, 95% CI: 0.06, 0.54、HZC112207 試験：0.24, p=0.029, 95% CI: 0.02, 0.46）及び FF/VI 100/25 µg 群と FF 100 µg 群間（HZC112206 試験：0.24; p=0.044, 95% CI: 0.01, 0.48、HZC112207 試験：0.36, p=0.001, 95% CI: 0.14, 0.57）に認められた。その他の比較について、p 値は>0.05 であった。両試験において、CRQ-SAS 呼吸困難ドメインスコアの平均値についてのいずれの投与群間の比較においても MCID（0.5 ポイントを超える改善）は認められなかった。

HZC112206 試験において、投与 28 日目及び投与 56 日目のプラセボと比べた改善の程度は、FF/VI 50/25 µg 群と 100/25 µg 群で同程度であった。投与 84 日目以降、プラセボ群と比べた効果の程度は、FF/VI 100/25 µg 群の方が FF/VI 50/25 µg 群より大きかった。HZC112207 試験では、6 ヵ月間の治療期間を通して、FF/VI 200/25 µg のプラセボ及び配合成分に対する改善と比べ、FF/VI 100/25 µg でのプラセボ及び配合成分に対する改善の程度がより高いことが示された。

HZC112206 試験及び HZC112207 試験の両試験において、事前に規定した奏効例解析に従い CRQ-SAS 呼吸困難ドメインの解析を行った。規定の来院時に CRQ-SAS 呼吸困難ドメインのベースラインからの変化量に MCID（0.5 ポイントを超える改善）が認められた場合は、その被験者を奏効例に分類した。規定の来院時に結果を得られなかった被験者では、それ以前の奏効状態を解析に用いた。これらの試験の投与 168 日目における無効例と比べた奏効例

のオッズは、FF/VI 100/25 µg 群ではプラセボ群と比べ 2.04 倍（HZC112206 試験：p=0.002, 95% CI: 1.31, 3.16）及び 1.67 倍（HZC112207 試験：p=0.019, 95% CI: 1.09, 2.57）であった。更に、HZC112206 試験において、VI 25 µg 群のオッズはプラセボ群と比べ 1.57 倍（p=0.045, 95% CI: 1.01, 2.44）であった。両試験のその他の比較について、p 値はすべて>0.05 であった。

**併合解析の結果**

HZC112206 試験及び HZC112207 試験の CRQ-SAS 呼吸困難ドメインの絶対値及びベースラインからの変化量について、併合した要約統計量を Table 3.49 に示す。Figure 3.21、Figure 3.22 及び Figure 3.23 には、ベースラインからの変化量の最小二乗平均値、プラセボと投与群間の差及び配合剤群と単剤群の投与群間の差をそれぞれ示す。

HZC112206 試験及び HZC112207 試験から得られる投与 28、56、84 日目及び投与 168 日目の CRQ-SAS 呼吸困難ドメインの併合統計解析結果を Table 3.50 に示す。投与 168 日目の個々の試験の結果と同じく、併合解析結果からは、FF/VI 100/25 µg 群とプラセボ群間（0.27, p<0.001, 95% CI: 0.11, 0.43）及び FF/VI 100/25 µg 群と FF 100 µg 群間（0.30, p<0.001, 95% CI: 0.14, 0.46）で、CRQ-SAS 呼吸困難スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値に差が認められた。個々の試験と異なり、併合解析では、FF/VI 50/25 µg 群とプラセボ群間（0.21, p=0.041, 95% CI: 0.01, 0.41）及び FF/VI 100/25 µg 群と VI 25 µg 群間（0.17, p=0.040, 95% CI: 0.01, 0.32）で、ベースラインからの変化量の最小二乗平均値に差が認められた。併合解析での効果の程度は個々の試験とかわらなかったことから、有意差は併合解析での比較においてサンプルのサイズが大きくなったこと（及び SE 平均が小さくなったこと）に起因する。その他の比較について、p 値は>0.05 であった。

個々の試験の結果と同様に、CRQ-SAS 呼吸困難ドメインスコアの平均値についてのどの投与群間の比較においても MCID（0.5 ポイントを超える改善）は認められなかった。

#### 2.7.3.3.2.2.5. 中等度及び重度の増悪が最初に発現するまでの時間（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、HZC112206 試験及び HZC112207 試験、200820 試験）

中等度及び重度の増悪が最初に発現するまでの時間は、2 つの 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）での副次評価項目であった。HZC112206 試験及び HZC112207 試験の評価項目ではなかったが、HZC112206 試験及び HZC112207 試験の併合解析を行い、結果を本項に示す。

##### 2.7.3.3.2.2.5.1. HZC102871 試験及び HZC102970 試験

**個々の試験の結果**

HZC102970 試験において、FF/VI 100/25 µg 及び 200/25 µg では VI 25 µg に比べて、どの時点においても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統計学的学に有意な低下が認められた［FF/VI 100/25 µg：20%のリスク低下（p=0.036）及び FF/VI 200/25 µg：34%のリスク低下（p<0.001）］。FF/VI 50/25 µg 群と VI 25 µg 群間に、治療期間中に中等度及び重度の増悪が最初に発現するまでの時間に関するリスクの数値上の減少が認

められたが、統計学的に有意な差ではなかった（13%のリスク低下、p=0.177）（表 2.7.3.3-21、図 2.7.3.3-10）。

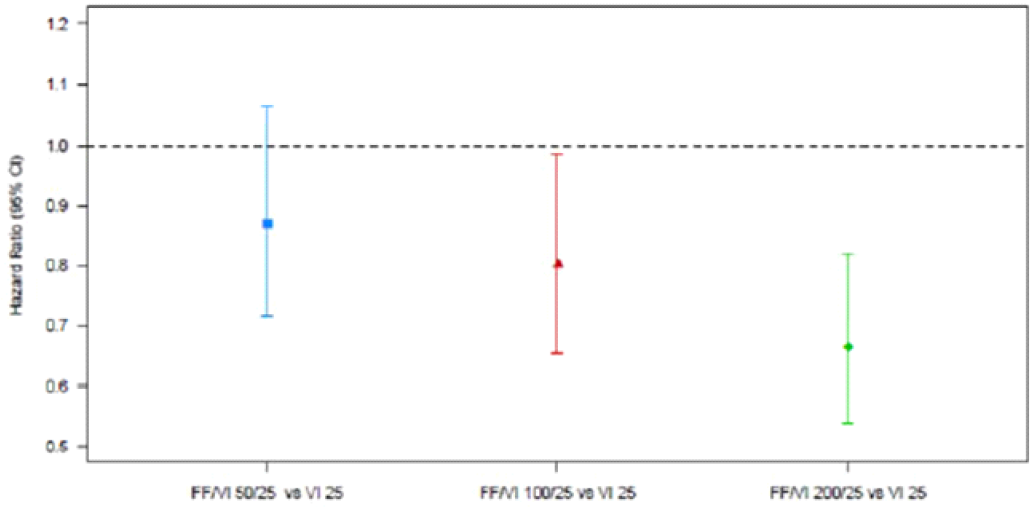
HZC102871 試験において、FF/VI の 3 用量群すべてで VI 25 µg 群と比較して、どの時点においても中等度及び重度の増悪が最初に発現するまでの時間のリスクの数値上の低下が認められ、最も高い改善は FF/VI 100/25 µg 群［28%のリスク低下（p=0.002）］で認められた（表 2.7.3.3-21、図 2.7.3.3-11）。VI 25 µg 群と比較したリスクの低下は FF/VI 50/25 µg 群では 8%（p=0.430）、FF/VI 200/25 µg 群では 15%（p=0.114）であった。

HZC102970 試験及び HZC102871 試験の中等度から重度の増悪の最初の発現までの時間に関する Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ図 2.7.3.3-12 及び図 2.7.3.3-13 に示す。

**表 2.7.3.3-21　治療期間中に中等度及び重度の増悪が最初に発現するまでの時間の統計解析：個々の試験の結果（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

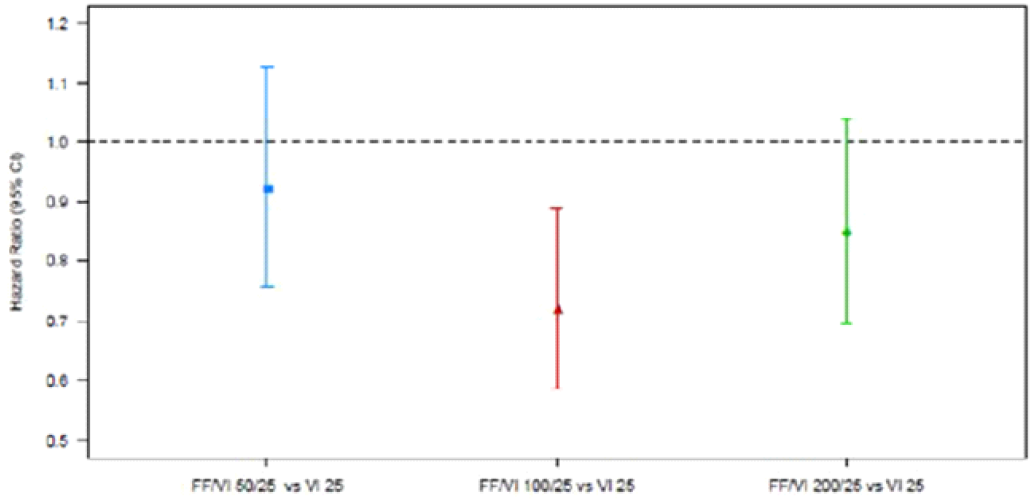
| | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 | VI 25 群 |
|---|---|---|---|---|
| HZC102871 | | | | |
| N | 408 | 403 | 402 | 409 |
| n | 404 | 401 | 398 | 407 |
| VI 25 群との比較 | | | | |
| ハザード比 | 0.92 | 0.72 | 0.85 | — |
| 95% CI | 0.76, 1.13 | 0.59, 0.89 | 0.69, 1.04 | — |
| p 値 | 0.430 | 0.002 | 0.114 | — |
| HZC102970 | | | | |
| N | 412 | 403 | 409 | 409 |
| n | 411 | 401 | 407 | 402 |
| VI 25 群との比較 | | | | |
| ハザード比 | 0.87 | 0.80 | 0.66 | — |
| 95% CI | 0.71, 1.06 | 0.66, 0.99 | 0.54, 0.82 | — |
| p 値 | 0.177 | 0.036 | <0.001 | — |

Source: HZC102871 CSR Table 6.12, HZC102970 CSR Table 6.12



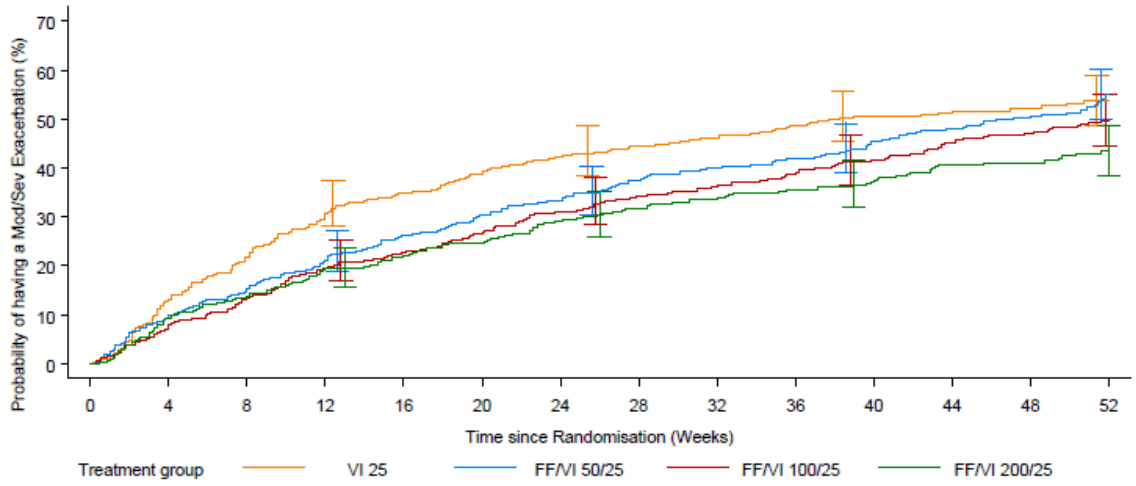

Source: HZC102970 CSR Figure 6.04
投与群、スクリーニング時の喫煙状況（層）、ベースラインの疾患重症度（投与 1 日目の投与前の $FEV_1$ の予測値に対する割合）及び施設グループを共変量とし、Cox 比例ハザードモデルを用いて解析

**図 2.7.3.3-10　中等度及び重度の増悪が最初に発現するまでの時間のハザード比：個々の試験の結果（HZC102970 試験、ITT）**




Source: HZC102871 CSR Figure 6.04
投与群、スクリーニング時の喫煙状況（層）、ベースラインの疾患重症度（投与 1 日目の投与前の $FEV_1$ の予測値に対する割合）及び施設グループを共変量とし、Cox 比例ハザードモデルを用いて解析

**図 2.7.3.3-11　中等度及び重度の増悪が最初に発現するまでの時間のハザード比：個々の試験の結果（HZC102871 試験、ITT）**

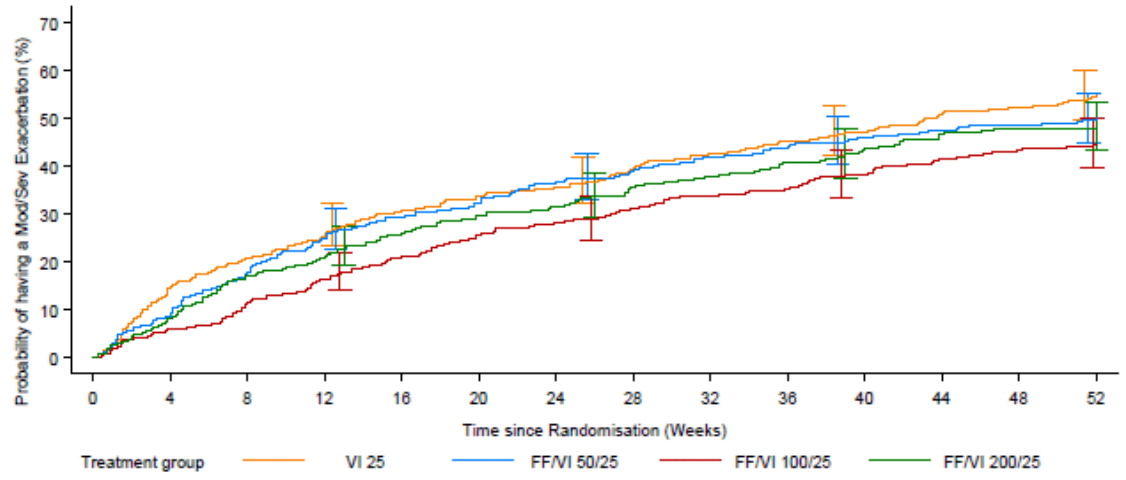



Number of Subjects at Risk:

| Week | 0 | 13 | 26 | 39 | 52 |
|---|---|---|---|---|---|
| VI 25 | 409 | 241 | 196 | 162 | 0 |
| FF/VI 50/25 | 412 | 282 | 226 | 188 | 0 |
| FF/VI 100/25 | 403 | 286 | 234 | 194 | 0 |
| FF/VI 200/25 | 409 | 300 | 251 | 215 | 0 |

Source: HZC102970 CSR Figure 6.03
CI は投与 13、26、39 及び 52 週目のみ記載

**図 2.7.3.3-12　　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：個々の試験の結果（HZC102970 試験、ITT）**




Number of Subjects at Risk:

| Week | 0 | 13 | 26 | 39 | 52 |
|---|---|---|---|---|---|
| VI 25 | 409 | 268 | 224 | 176 | 0 |
| FF/VI 50/25 | 408 | 281 | 232 | 195 | 0 |
| FF/VI 100/25 | 403 | 299 | 249 | 209 | 0 |
| FF/VI 200/25 | 402 | 287 | 241 | 196 | 0 |

Source: HZC102871 CSR Figure 6.03
CI は投与 13、26、39 及び 52 週目のみ記載

**図 2.7.3.3-13　　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：個々の試験の結果（HZC102871 試験、ITT）**

**併合解析の結果**

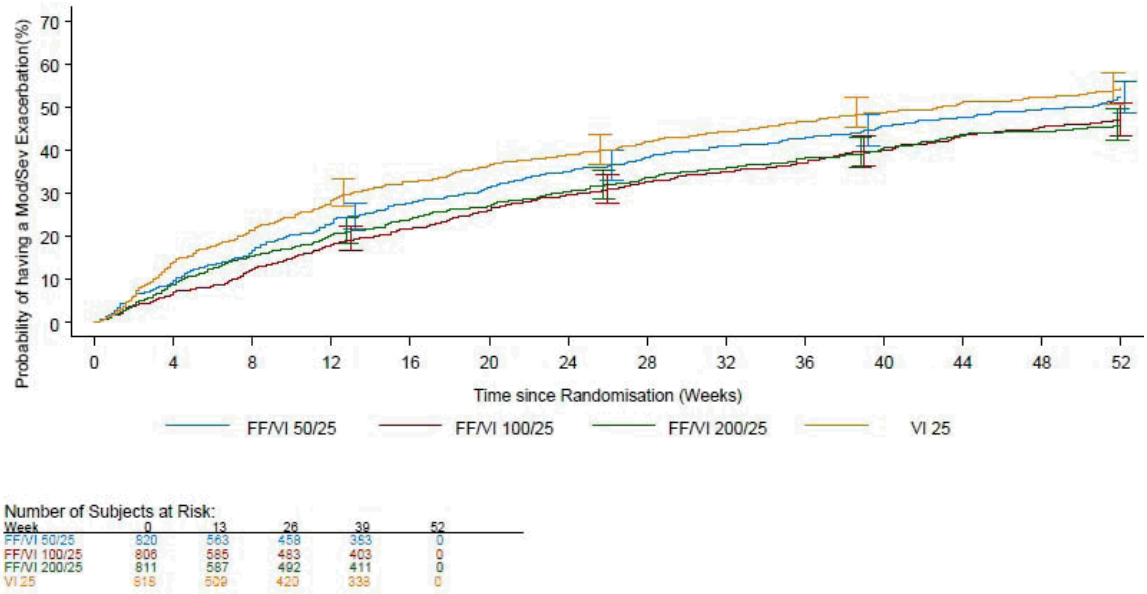
HZC102871 試験及び HZC102970 試験の併合データにおける、治療期間中に中等度及び重度の増悪が最初に発現するまでの時間についての統計解析結果を表 2.7.3.3-22 に示す。図 2.7.3.3-14 は Kaplan-Meier 曲線による中等度及び重度の増悪が最初に発現するまでの時間のハザード比の投与群間の差を示す。

併合解析の結果では、FF/VI 100/25 μg 群及び 200/25 μg 群は VI 25 μg 群と比較して、中等度及び重度の増悪が最初に発現するまでの時間のリスクに統計学的学に有意な低下が認められた［それぞれ 24%及び 25%のリスク低下（両方とも P<0.001）］。FF/VI 50/25 μg は VI 25 μg と比較して、中等度及び重度の増悪が最初に発現するまでの時間に関するリスクの数値上の減少が認められたが、統計学的に有意な差ではなかった（p=0.114）。

**表 2.7.3.3-22　治療期間中に中等度及び重度の増悪が最初に発現するまでの時間の統計解析：併合解析の結果（HZC102871 試験／HZC102970 試験併合、ITT）**

| | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 | VI 25 群 |
|---|---|---|---|---|
| N | 820 | 806 | 811 | 818 |
| n | 815 | 802 | 805 | 809 |
| VI 25 群との比較 | | | | |
| ハザード比 | 0.89 | 0.76 | 0.75 | — |
| 95% CI | 0.78, 1.03 | 0.66, 0.88 | 0.65, 0.87 | — |
| p 値 | 0.114 | <0.001 | <0.001 | — |

Source: ISE-COPD Table 3.123
増悪が最初に発現するまでの時間は Kaplan-Meier 推定を用いて要約
全体のハザード比、CI 及び p 値は試験毎に層別化し、投与群、スクリーニング時の喫煙状況、ベースラインの疾患重症度（投与 1 日目の投与前の $FEV_1$ 予測値に対する割合）及び地域を項とした Cox 比例ハザードモデルを用いて解析




Source: ISE-COPD: Figure 3.67
CI は投与 13、26、39 及び 52 週目のみ記載

**図 2.7.3.3-14　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（HZC102871 試験及び HZC102970 試験併合、ITT）**

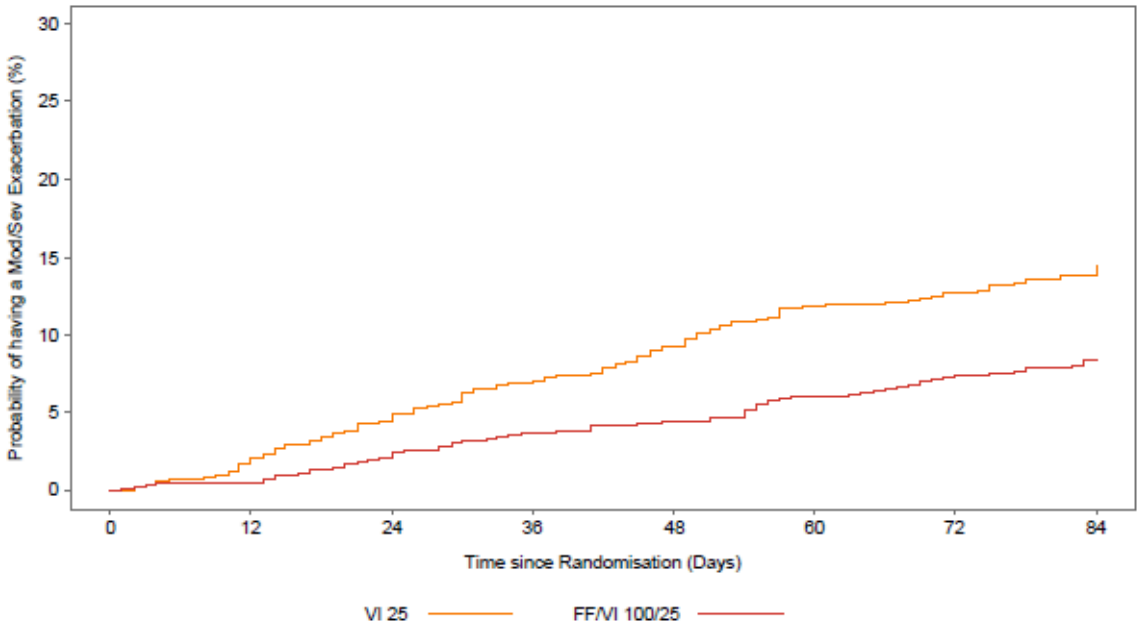
#### 2.7.3.3.2.2.5.2. 200820 試験

200820 試験における治療期間中に中等度及び重度の増悪が最初に発現するまでの時間についての統計解析結果を表 2.7.3.3-23 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-15 に示す。FF/VI 100/25 µg 群では、VI 25 µg 群と比べて、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の低下が認められた（42%のリスク低下、p <0.001）。

**表 2.7.3.3-23 治療期間中に中等度及び重度の増悪が最初に発現するまでの時間の統計解析（200820 試験、ITT）**

| | FF/VI 100/25 N=806 | VI 25 N=814 |
|---|---|---|
| Number of Subjects with Event | 69 (9) | 114 (14) |
| Number of Subjects Censored | 737 (91) | 700 (86) |
| FF/VI 100/25 vs VI 25 | | |
| Hazard Ratio | 0.58 | |
| 95% CI | 0.43, 0.78 | |
| p-value | <0.001 | |

Source: 200820 CSR Table 6.19
Note: Analysis performed using a Cox proportional hazards model, with terms for treatment, reversibility status and %predicted $FEV_1$ at screening.




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

**図 2.7.3.3-15 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（200820 試験、ITT）**

#### 2.7.3.3.2.2.5.3. HZC112206 試験及び HZC112207 試験

HZC112206 試験及び HZC112207 試験の治験実施計画書では、中等度及び重度の COPD の増悪が発現した場合、被験者は試験を中止するよう規定した。更に、試験参加前 1 年以内の増悪歴は必須とはしなかった。しかし、これらの試験では、増悪は安全性の評価項目とした

が、HZC112206 試験及び HZC112207 試験の併合解析用データセットにおいて、中等度及び重度の COPD の増悪が治療期間中に最初に発現するまでの時間の解析を行った。Table 3.48 に統計解析結果を示す。中等度及び重度の COPD の増悪が治療期間中に最初に発現するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線を Figure 3.20 に示す。

治療期間中に発現した中等度及び重度の COPD の増悪の要約を Table 3.46 に示し、後観察期間に発現した中等度及び重度の COPD の増悪の要約を Table 3.47 に示す。併合解析対象集団の増悪発現被験者数、増悪のタイプ及び増悪の期間は、個別の試験と同様であった。

HZC112206 試験及び HZC112207 試験を合わせた投与群全体で中等度及び重度の増悪を発現したのは被験者はわずか 5～10%であった（Table 3.46）。プラセボ群と比べ実薬群では 10～60%のハザード比の低下が認められ、FF/VI 50/25 µg 群とプラセボ群間（0.4; p=0.006, 95% CI: 0.2, 0.8,）及び FF/VI 50/25 µg 群と VI 25 µg 群間（0.4; p=0.015, 95% CI: 0.2, 0.8,）のハザード比に統計学的有意差が認められた。しかし、これらの試験で増悪を発現したのはごく少数の被験者のみであり、これまで個別の試験、既承認薬のいずれにおいても増悪に関連する評価項目に関し FF/VI 50/25 µg 群で認められた程度のリスク低下が認められたことはないことから、FF/VI 50/25 µg で認められたことに臨床的な有意性があるとみなすのは困難である。なお、他の比較はすべて統計学的有意水準には達しなかった（Table 3.48）。

#### 2.7.3.3.2.2.6. 全身性／経口ステロイド薬を要する増悪の年間発現率（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）

**個々の試験の結果**

HZC102970 試験では、FF/VI 100/25 µg 群及び 200/25 µg 群で、VI 25 µg 群と比べ全身性／経口ステロイド薬を要する COPD の増悪の年間発現率において統計学的に有意な低下が認められた［それぞれ、23%の低下（p=0.041）及び 35%の低下（p<0.001）］。VI 25 µg 群と比べ FF/VI 50/25 µg 群では 16%の低下が認められた（p=0.154）（表 2.7.3.3-24）。

HZC102871 試験では、FF/VI 100/25 µg 群では、VI 25 µg 群と比べ全身性／経口ステロイド薬を要する COPD の増悪の年間発現率の低下が認められた［38%の低下（p<0.001）］。VI 25 µg 群と比べた FF/VI 200/25 µg 群及び 50/25 µg 群での低下率は、それぞれ 19%（p=0.064）及び 16%（p=0.125）であった（表 2.7.3.3-24）。

**表 2.7.3.3-24　全身性／経口ステロイド薬を要する COPD の増悪の年間発現率の負の二項モデルを用いた統計解析**
**：個々の試験の結果（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 | VI 25 群 |
|---|---|---|---|---|
| HZC102871 | | | | |
| N | 408 | 403 | 402 | 409 |
| n | 404 | 401 | 398 | 407 |
| 年間発現率の最小二乗平均値 | 0.71 | 0.52 | 0.68 | 0.84 |
| VI 25 群との比較 | | | | |
| 比率 | 0.84 | 0.62 | 0.81 | — |
| 95% CI | 0.67, 1.05 | 0.49, 0.78 | 0.64, 1.01 | — |
| p 値 | 0.125 | <0.001 | 0.064 | — |
| 年間発現率の低下 (%) | 16 | 38 | 19 | — |
| 95% CI | -5, 33 | 22, 51 | -1, 36 | — |
| HZC102970 | | | | |
| N | 412 | 403 | 409 | 409 |
| n | 411 | 401 | 407 | 402 |
| 年間発現率の最小二乗平均値 | 0.72 | 0.66 | 0.56 | 0.86 |
| VI 25 群との比較 | | | | |
| 比率 | 0.84 | 0.77 | 0.65 | — |
| 95% CI | 0.65, 1.07 | 0.60, 0.99 | 0.51, 0.84 | — |
| p 値 | 0.154 | 0.041 | <0.001 | — |
| 年間発現率の低下 (%) | 16 | 23 | 35 | — |
| 95% CI | -7, 35 | 1, 40 | 16, 49 | — |

Source: HZC102871 CSR Table 6.13, HZC102970 CSR Table 6.13
投与群、スクリーニング時の喫煙状況（層）、ベースラインの疾患重症度（投与 1 日目の投与前の $FEV_1$ の予測値に対する割合）及び施設グループを共変量とし、治療期間の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデルを用いて解析

**併合解析の結果**

HZC102871 試験及び HZC102970 試験の併合データにおいて、全身性／経口ステロイド薬を要する中等度及び重度の COPD の増悪の年間発現率の統計解析結果を表 2.7.3.3-25 に示す。併合解析用データでの全身性／経口ステロイド薬を要する COPD の増悪の年間発現率の投与群間差を Figure 3.58 に示す。

併合解析からは、FF/VI の 3 群すべてで VI 25 μg 群と比べ全身性／経口ステロイド薬を要する COPD の増悪の年間発現率に有意な低下が認められ、最も大きな低下は FF/VI 100/25 μg 群で認められた（30%; p<0.001）（表 2.7.3.3-25）。FF/VI 50/25 μg の低下率（VI との比較）は FF/VI 100/25 μg の低下率のおよそ半分であり、また、FF/VI 100/25 μg に対する 200/25 μg の効果に違いは認められなかった。

**表 2.7.3.3-25　全身性／経口ステロイド薬を要する COPD の増悪の年間発現率の負の二項モデルを用いた統計解析**
**：併合解析の結果（HZC102871 試験／HZC102970 試験併合、ITT）**

| | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 | VI 25 群 |
|---|---|---|---|---|
| N | 820 | 806 | 811 | 818 |
| n | 815 | 802 | 805 | 809 |
| 年間発現率の最小二乗平均値 | 0.73 | 0.61 | 0.64 | 0.87 |
| VI 25 群との比較 | | | | |
| 比率 | 0.83 | 0.70 | 0.73 | — |
| 95% CI | 0.71, 0.99 | 0.59, 0.83 | 0.62, 0.86 | — |
| p 値 | 0.033 | <0.001 | <0.001 | — |
| 年間発現率の低下 (%) | 17 | 30 | 27 | — |
| 95% CI | 1, 29 | 17, 41 | 14, 38 | — |

Source: ISE-COPD Table 3.124
投与群、スクリーニング時の喫煙状況（層）、ベースラインの疾患重症度（投与 1 日目の投与前の $FEV_1$ の予測値に対する割合）及び地域を共変量とし、治療期間の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデルを用いて解析

### 2.7.3.3.2.2.7.　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（200820 試験）

200820 試験における、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関する統計解析結果を表 2.7.3.3-26 に示す。

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関して、FF/VI 100/25 μg 群及び VI 25 μg 群の群間差は 2.62%であり、数値的に FF/VI 100/25 μg 群の方が良好であったものの、統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.084; 95% CI: -0.35, 5.59）。

**表 2.7.3.3-26　24 時間救済薬未使用期間の割合に関する統計解析**
**（200820 試験、ITT）**

| | FF/VI 100/25 N=806 | VI 25 N=814 |
|---|---|---|
| Week 1-12 | | |
| n | 801 | 802 |
| LS Mean (SE) | 47.03 (1.070) | 44.41 (1.069) |
| FF/VI 100/25 vs VI 25 | | |
| Difference | 2.62 | |
| 95% CI | -0.35, 5.59 | |
| p-value | 0.084 | |

Source Data: 200820 CSR Table 6.14
Note: Analysis performed using an ANCOVA model with covariates of treatment, baseline (Week -1), reversibility status (stratum) and region.

#### 2.7.3.3.2.3. その他の有効性の結果

2.7.3.1.4.で記載したように、その他の有効性評価項目は以下のとおりである。

| 試験 | その他の評価項目 |
|---|---|
| 6ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験） | 投与 1 日目に $FEV_1$ がベースラインから 12%増加するまでの時間<br><br>投与 1、14、56 日目及び投与 84 日目の投与後 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値（図 2.7.3.3-1 に示す併合解析の結果）<br><br>投与 2、7、14、28、56、84、112 日目及び投与 140 日目の $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量 （図 2.7.3.3-2 に示す併合解析の結果）<br><br>治療期間中の各週及び 24 週間の治療期間全体における 24 時間無症状期間の割合<br><br>治療期間中の各週及び 24 週間の治療期間全体における 24 時間救済薬未使用期間の割合<br><br>治療期間中の各週及び 24 週間の治療期間全体での症状スコア（息切れ、咳嗽及び喀痰）の平均値<br><br>治療期間中の各週及び 24 週間の治療期間全体での救済薬の 24 時間の使用回数の平均値<br><br>治療期間の各週及び 24 週間の治療期間全体における、救済薬が必要な夜間覚醒がない割合<br><br>治療期間中の各週及び 24 週間の治療期間全体での救済薬の必要な夜間覚醒の回数の平均値<br><br>治療期間中の各週及び 24 週間の治療期間全体での朝の PEF の平均値 [1]<br><br>CRQ-SAS のその他のドメイン（疲労感、感情機能、支配感）のスコア及び総スコア |
| 1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験） | 重度の増悪の年間発現率<br><br>すべての増悪（軽度、中等度及び重度）の年間発現率<br><br>すべての中等度及び重度の増悪が再発するまでの時間<br><br>Visit 3～10 における $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量<br><br>治療期間中の各 4 週間ごと及び 52 週間の治療期間全体における COPD の症状による夜間覚醒の回数の平均値及び夜間覚醒のない夜間の割合の平均値<br><br>治療期間中の各 4 週間ごと及び 52 週間の治療期間全体における救済薬の使用回数の平均値<br><br>治療期間中の各 4 週間ごと及び 52 週間の治療期間全体における救済薬未使用日数の割合<br><br>治療期間中の各 4 週間ごと及び 52 週間の治療期間全体における呼吸困難スコアの平均値<br><br>治療期間中の各 4 週間ごと及び 52 週間の治療期間全体における喀痰量が増加した期間の割合<br><br>治療期間中の各 4 週間ごと及び 52 週間の治療期間全体における喀痰の黄色／緑色が濃かった期間の割合 |

| 試験 | その他の評価項目 |
|---|---|
| 12 週間の肺機能試験（200820 試験） | 全 12 週間の治療期間の各週における救済薬を 24 時間使用しなかった日数の割合<br><br>治療期間の各週及び全 12 週間における救済薬を 24 時間に使用した平均回数<br><br>治療期間の各週及び全 12 週間における各症状スコア（息切れ、咳嗽及び喀痰）の平均値<br><br>治療期間の各週及び全 12 週間における 24 時間無症状の日数の割合<br><br>ベースライン時に救済薬を必要とする夜間覚醒が少なくとも 1 回あった被験者の治療期間の各週及び全 12 週間における救済薬を必要とする夜間覚醒がみられなかった日数の割合<br><br>ベースライン時に救済薬を必要とする夜間覚醒が少なくとも 1 回あった被験者の治療期間の各週及び全 12 週間における救済薬を必要とする夜間覚醒の平均回数<br><br>St. George Respiratory Questionnaire – Chronic Obstructive Pulmonary Disorder（SGRQ-C）で評価した SGRQ 総スコアのレスポンダー率<br><br>Visit 2（無作為化割付け）及び Visit 7（12 週目）又は早期中止時に COPD アセスメントテスト（CAT）で評価した健康状態 |

1. 結果は個々の CSR にのみ記載

上記のその他の有効性評価項目の解釈に関して、HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102871 試験、HZC102970 試験及び 200820 試験の解析で実施した特定のステップダウン閉検定法については 2.7.3.1.5.3.2.（多重比較及び多重性）を参照のこと。

#### 2.7.3.3.2.3.1. その他の有効性評価項目からの重要な所見

以下に示す 5 つの主要な試験全体から得られた重要な所見は、本項に示したより詳細なデータで裏付けられた。

**$FEV_1$ が 12%以上増加するまでの時間**

- 2 つの 6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）の結果からは、FF/VI（50/25 μg、100/25 μg 及び 200/25 μg）群及び VI 25 μg 群の 70%以上の被験者では、投与後 5 分から 4 時間以内で初めて $FEV_1$ がベースラインから 12%以上増加した。一方、プラセボ群、FF 100 μg 群及び FF 200 μg 群の被験者の 64%以上ではいずれの投与後の予定時点（投与後 4 時間まで）においても $FEV_1$ は 12%以上増加しなかった。

**COPD の増悪**

**重度の増悪の年間発現率**

- 1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）の両試験において、1 年間の治療期間中、重度の COPD の増悪を発現した被験者はわずかであった（投与群全体で 7～9%）。

**すべての中等度及び重度の増悪が再発するまでの時間**

- 1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）の両試験において、主要評価項目（中等度及び重度の COPD の増悪の年間発現率）の結果と同様に、FF/VI 100/25 μg 群では、VI 25 μg 群と比べ中等度及び重度の増悪が治療期間中に再発するまでの時間のリスクが低下した（32%及び 20%の低下）。

**すべての増悪（軽度、中等度、重度）の年間発現率**

- 1 年間の増悪試験の両試験において、主要評価項目（中等度及び重度の COPD の増悪の年間発現率）の結果と同様に、FF/VI 100/25 μg 群では、VI 25 μg 群と比べ、すべての増悪の年間発現率が一貫して低かった（31%及び 19%の低下）。

**患者日記の評価項目**

**救済薬の使用回数**

- 6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）の両試験において、24 時間の救済薬の使用回数は、プラセボ群、FF 100 μg 群及び VI 25 μg 群と比べ FF/VI 100/25 μg 群で少なく、1 年間の増悪試験の両試験では、VI 25 μg 群と比べて FF/VI 100/25 μg 群で少なかった。
- 12 週間の肺機能試験（200820 試験）において、治療期間 12 週間にわたる 24 時間の救済薬の使用回数の最小二乗平均値は、FF/VI 100/25 μg 群では 1.15 回、VI 25 μg 群では 1.27 回であり、FF/VI 100/25 μg 群で少なかった。

**夜間覚醒**

- 6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）の両試験において、FF/VI 100/25 μg 群では、プラセボ群、VI 25 μg 群及び FF 100 μg 群と比べ、救済薬の使用が必要な夜間覚醒の平均回数（回数／24 時間）が少なかった。
- 1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）の両試験において、FF/VI 100/25 μg 群では、VI 25 μg 群と比べ、COPD の症状による夜間覚醒の平均回数（回数／24 時間）が少なかった。
- 12 週間の肺機能試験（200820 試験）において、救済薬の使用が必要な夜間覚醒の平均回数（回数／24 時間）の最小二乗平均値は、FF/VI 100/25 μg 群及び VI 25 μg 群で同程度であった。

**COPD の症状**

- 6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）の両試験の 6 ヵ月間にわたる治療期間において：
  - 両試験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は、プラセボ群と比べ FF/VI 100/25 μg 群で低かった。
  - 両試験における咳嗽スコアの最小二乗平均値は、FF 100 μg 群と比べ FF/VI 100/25 μg 群で低かったが、FF/VI 100/25 μg 群と VI 25 μg 群間には咳嗽スコアの平均値の差は認められなかった。

- HZC112206 試験における喀痰スコアの最小二乗平均値は、FF/VI 100/25 μg 群と VI 25 μg 群間及び FF/VI 100/25 μg 群と FF 100 μg 群間で同程度であったが、HZC112207 試験においては、VI 25 μg 群と比べ、FF/VI 100/25 μg 群では喀痰スコアの最小二乗平均値が低く、FF 100 μg 群と比べた FF/VI 100/25 μg 群でも同様であった。
- 両試験における息切れスコアの最小二乗平均値は、FF 100 μg 群及び VI 25 μg 群と比べ FF/VI 100/25 μg 群では低かった。

- 1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）において：
  - 1 年間の治療期間にわたって平均した場合、両試験において、呼吸困難スコアの最小二乗平均値の減少度は、VI 25 μg 群と比べ FF/VI 100/25 μg 群で低かった。
  - 1 年間の治療期間にわたって平均した場合、HZC102871 試験においては 24 時間にわたり喀痰が増加した期間の割合の平均値は、VI 25 μg 群と比べ FF/VI 100/25 μg 群でわずかに高かったが、HZC102970 試験では、24 時間にわたり喀痰が増加した期間の割合の平均値は、FF/VI 100/25 μg 群と比べ VI 25 μg 群で高かった。
  - 1 年間の治療期間にわたって平均した場合、HZC102871 試験では、24 時間の間に喀痰の黄色又は緑色が濃かった期間の割合の平均値は、VI 25 μg 群と比べ FF/VI 100/25 μg 群で高かったが、HZC102970 試験では、24 時間の間に喀痰の黄色又は緑色が濃かった期間の割合の平均値は、FF/VI 100/25 μg 群と比べ VI 25 μg 群で高かった。

- 12 週間の肺機能試験（200820 試験）において：
  - 治療期間 12 週間にわたる息切れスコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、FF/VI 100/25 μg 群では VI 25 μg 群と比べて低かった。
  - 治療期間 12 週間にわたる咳嗽スコア、喀痰スコア及び症状スコアの合計のベースラインからの変化量の最小二乗平均値において、FF/VI 100/25 μg 群及び VI 25 μg 群は同様であった。

**CRQ-SAS 合計スコア**

- 6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）の両試験では、副次評価項目である CRQ-SAS 呼吸困難ドメインスコアの結果と同じく、CRQ-SAS 合計スコアの平均値の投与群間の差はいずれも MCID（0.5 ポイントを超える改善）には達しなかった。

**SGRQ の総スコアのレスポンダー率**

- 12 週間の肺機能試験（200820 試験）において、SGRQ-C で評価した SGRQ の総スコアの投与 84 日目のベースラインからの変化量は、FF/VI 100/25 μg 群で-6.07、VI 25 μg 群で-5.33 であり、両群で 5 以上の低下が認められた。レスポンダー率［ベースラインから 4 点以上低下した被験者の割合（臨床的に意義のある最小差）］は、FF/VI 100/25 μg

群では 55%、VI 25 μg 群では 48%であり、VI 25 μg 群と比べた FF/VI 100/25 μg 群のオッズ比は 1.3 であった。

### 2.7.3.3.2.3.2. 投与 1 日目に FEV1 がベースラインから 12%増加するまでの時間（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）では、投与 1 日目に $FEV_1$ がベースラインから 12%増加するまでの時間をその他の有効性評価項目とした。投与 1 日目に $FEV_1$ がベースラインから 12%増加するまでの時間に関するデータの併合は行わなかった。

**個々の試験の結果**

各試験の投与 1 日目の規定した投与後 5、15 及び 30 分並びに投与後 1、2、及び 4 時間において、はじめて $FEV_1$ がベースラインから 12%以上増加した被験者数及び割合を表 2.7.3.3-27 に要約する。

両試験において、FF/VI 群（50/25 μg、100/25 μg 及び 200/25 μg）及び VI 25 μg 群の 70%以上の被験者では、投与後 5 分以内から 4 時間までの時点ではじめて $FEV_1$ がベースラインから 12%以上増加し、投与後 5 分以内及び 15 分以内に FF/VI 群又は VI 25 μg 群の少なくとも 26%及び 41%で 12%以上の増加が認められた。プラセボ群、FF 100 μg 群及び FF 200 μg 群の 64%以上の被験者では、いずれの投与後の規定された時点（投与後 4 時間まで）においても $FEV_1$ の 12%以上の増加に達しなかった。

**表 2.7.3.3-27 投与 1 日目の投与後 0～4 時間の FEV1 がベースラインから 12%以上増加するまでの時間についての要約**
**：個々の試験の結果（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

| 投与 1 日目 | プラセボ群 | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 | VI 25 群 | FF 100 群 | FF 200 群 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HZC112206 | | | | | | | |
| N | 207 | 206 | 206 | — | 205 | 206 | — |
| n | 207 | 205 | 206 | — | 205 | 206 | — |
| 5 分後 | 9 (4) | 67 (33) | 61 (30) | — | 64 (31) | 5 (2) | — |
| 15 分後 | 8 (4) | 30 (15) | 27 (13) | — | 29 (14) | 9 (4) | — |
| 30 分後 | 7 (3) | 15 (7) | 13 (6) | — | 19 (9) | 5 (2) | — |
| 1 時間後 | 13 (6) | 21 (10) | 17 (8) | — | 18 (9) | 11 (5) | — |
| 2 時間後 | 11 (5) | 14 (7) | 18 (9) | — | 13 (6) | 21 (10) | — |
| 4 時間後 | 17 (8) | 5 (2) | 13 (6) | — | 13 (6) | 24 (12) | — |
| 打ちきり例 [1] | 142 (69) | 53 (26) | 57 (28) | — | 49 (24) | 131 (64) | — |
| HZC112207 | | | | | | | |
| N | 205 | — | 204 | 205 | 203 | 204 | 203 |
| n | 204 | — | 203 | 205 | 201 | 203 | 202 |
| 5 分後 | 8 (4) | — | 54 (27) | 56 (27) | 53 (26) | 9 (4) | 7 (3) |
| 15 分後 | 8 (4) | — | 36 (18) | 28 (14) | 35 (17) | 4 (2) | 10 (5) |
| 30 分後 | 7 (3) | — | 17 (8) | 16 (8) | 13 (6) | 14 (7) | 11 (5) |
| 1 時間後 | 9 (4) | — | 27 (13) | 14 (7) | 22 (11) | 11 (5) | 10 (5) |
| 2 時間後 | 14 (7) | — | 9 (4) | 17 (8) | 8 (4) | 14 (7) | 22 (11) |
| 4 時間後 | 17 (8) | — | 9 (4) | 13 (6) | 17 (8) | 19 (9) | 10 (5) |
| 打ちきり例 [1] | 141 (69) | — | 51 (25) | 61 (30) | 53 (26) | 132 (65) | 132 (65) |

n(%)
Source: HZC112206 CSR Table 6.45, HZC112207 CSR Table 6.39
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 回の測定の平均値と規定
1. 打ち切り例は投与 1 日目に投与後 $FEV_1$ を少なくとも 1 回測定したが、4 時間までの規定された $FEV_1$ 測定時点のいずれにおいてもベースラインから 12%以上増加しなかった被験者と規定

HZC112206 試験及び HZC112207 試験の両試験の VI 25 μg 群とすべての FF/VI 群において、$FEV_1$ が 12%増加するまでの時間の中央値は、投与後 30～61 分であり（表 2.7.3.3-28）、プラセボとの差の p 値は<0.001 であった。FF/VI 100/25 μg 群、200/25 μg 群とそれぞれ対応する FF 100 μg 群、200 μg 群間の差も同様であった。FF/VI 群と VI 25 μg 群間、又は FF 群とプラセボ群間に、$FEV_1$ がベースラインから 12%以上増加するまでの時間の差は認められなかった。

**表 2.7.3.3-28　投与 1 日目の投与後 0～4 時間の FEV1 がベースラインから 12%以上増加するまでの時間のログランク分析**
**：個々の試験の結果（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

| 投与 1 日目 | プラセボ群 | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 | VI 25 群 | FF 100 群 | FF 200 群 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HZC112206 | | | | | | | |
| N | 207 | 206 | 206 | — | 205 | 206 | — |
| n | 207 | 205 | 206 | — | 205 | 206 | — |
| 事象数, n (%) | 65 (31) | 152 (74) | 149 (72) | — | 156 (76) | 75 (36) | — |
| 打ちきり例 [1], n (%) | 142 (69) | 53 (26) | 57 (28) | — | 49 (24) | 131 (64) | — |
| 時間の中央値 (分) | NA | 30 | 59 | — | 32 | NA | — |
| プラセボ群との比較 | | | | | | | |
| p 値 | — | <0.001 | <0.001 | — | <0.001 | 0.357 | — |
| VI 25 群との比較 | | | | | | | |
| p 値 | — | 0.989 | 0.366 | — | — | — | — |
| FF 100 群との比較 | | | | | | | |
| p 値 | — | — | <0.001 | — | — | — | — |
| HZC112207 | | | | | | | |
| N | 205 | — | 204 | 205 | 203 | 204 | 203 |
| n | 204 | — | 203 | 205 | 201 | 203 | 202 |
| 事象数, n (%) | 63 (31) | — | 152 (75) | 144 (70) | 148 (74) | 71 (35) | 70 (35) |
| 打ちきり例 [1], n (%) | 141 (69) | — | 51 (25) | 61 (30) | 53 (26) | 132 (65) | 132 (65) |
| 時間の中央値 (分) | NA | — | 33 | 61 | 35 | NA | NA |
| プラセボ群との比較 | | | | | | | |
| p 値 | — | — | <0.001 | <0.001 | <0.001 | 0.305 | 0.336 |
| VI 25 群との比較 | | | | | | | |
| p 値 | — | — | 0.615 | 0.542 | — | — | — |
| FF 100 群との比較 | | | | | | | |
| p 値 | — | — | <0.001 | — | — | — | — |
| FF 200 群との比較 | | | | | | | |
| p 値 | — | — | — | <0.001 | — | — | — |

Source: HZC112206 CSR Table 6.46, HZC112207 CSR Table 6.40
NA: 該当なし
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 回の測定の平均値と規定
1. 打ち切り例は投与 1 日目に投与後 $FEV_1$ を少なくとも 1 回測定したが、4 時間までの規定された $FEV_1$ 測定時点のいずれにおいてもベースラインから 12%以上増加しなかった被験者と規定。50%を超える被験者が打ち切りとなった場合、$FEV_1$ が 12%増加するまでの時間の中央値は示していない。

#### 2.7.3.3.2.3.3. 重度の増悪の年間発現率（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）

**個々の試験の結果**

HZC102970 試験の 4 群全体で、重度の増悪を発現した被験者はわずかであった（1 群あたり 26～35 例、6～9%）。HZC102970 試験では、モデル及びデータの限界から、重度の増悪の年間発現率の解析は行わなかった。同様に、HZC102871 試験の 4 群全体でも、重度の増悪を発現した被験者はわずかであった（1 群あたり 30～32 例、7～8%）。重度の増悪の発現頻度が低いため、重度の増悪の年間発現率の解釈には限界がある。

HZC102970 試験の RAP に従い、重度の増悪の年間発現率は主要評価項目の解析と同じ方法で解析する予定であった。しかしデータが少なかったため、この方法では解析できないことが判明した。そこで本解析は、重度の増悪が最初に発現するまでの時間についての事後（前もって盲検解除前には計画されていなかった）解析を実施することとした。その結果、VI 25 µg 群と比べ、FF/VI 200/25 µg 及び 50/25 µg 群で 18%（p=0.476, ハザード比の 95% CI: 0.48, 1.41）及び 7%（p=0.782, 95% CI: 0.55, 1.57）のリスク低下が認められ、FF/VI 100/25 µg 群では 29%（p=0.318, 95% CI: 0.78, 2.13）のリスク上昇が認められた。

HZC102871 試験において、VI 25 µg 群と比べ、FF/VI の 3 用量すべてで重度の増悪の年間発現率の最小二乗平均値に数値上の改善が認められ、FF/VI 200/25 µg 群、100/25 µg 群及び 50/25 µg 群での低下はそれぞれ、21%（p=0.422, 95% CI: -40, 55）、28%（p=0.254, 95% CI: -27, 59）及び 28%（p=0.259, 95% CI: -28, 59）であった。HZC102970 試験と同様に、HZC102871 試験においても重度の増悪が最初に発現するまでの時間について事後解析を行った。その結果、VI 25 µg 群に比べ FF/VI 200/25 µg 群、100/25 µg 群及び 50/25 µg 群ではそれぞれ、0%（p=0.990, ハザード比の 95% CI: 0.61, 1.63）、3%（p=0.911, 95% CI: 0.59, 1.60）及び 0%（p=0.998, 95% CI: 0.61, 1.63）のリスク低下が認められた。

**併合解析の結果**

HZC102871 試験及び HZC102970 試験を併合した治療期間中の重度の COPD の増悪の年間発現率の統計解析結果を Table 3.125 に、投与群間差を Figure 3.58 に示す。

52 週間の治療期間中の重度の COPD の増悪の年間発現率の最小二乗平均値は低く、4 群（FF/VI 200/25 µg 群、100/25 µg 群、50/25 µg 群及び VI 25 µg 群）で同程度であった（0.08～0.10）。FF/VI 50/25 µg 群及び 200/25 µg 群では、VI 25 µg 群と比べ重度の COPD の増悪の年間発現率にそれぞれ 18%（p=0.313, 95% CI: -21, 45）及び 20%（p=0.280, 95% CI: -20, 46）の低下が認められ、FF/VI 100/25 µg 群では、VI 25 µg 群と比べ 8%（p=0.695, 95% CI: -37, 37）の低下が認められた（Table 3.125）。

#### 2.7.3.3.2.3.4. すべての中等度及び重度の増悪が再発するまでの時間（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）

1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）では、すべての中等度及び重度の増悪が再発するまでの時間を、その他の評価項目とした。再発事象については Andersen-Gill モデルを用いて解析した[Andersen, 1982]。

**個々の試験の結果**

HZC102970 試験では、主要評価項目（中等度及び重度の増悪の年間発現率）の結果と同じく、FF/VI 200/25 μg 及び 100/25 μg の両群で、VI 25 μg 群と比べ、治療期間中にすべての中等度及び重度の増悪が再発するまでの時間のリスク低下に改善［それぞれ 28%（p=0.004）及び 20%（p=0.035）のリスク低下］が認められた（表 2.7.3.3-29）。VI 25 μg 群と比べ FF/VI 50/25 μg 群では 18%のリスク低下（p=0.052）が認められた。HZC102871 試験では、主要評価項目（中等度及び重度の増悪の年間発現率）の結果と同じく、FF/VI 100/25 μg 群で、VI 25 μg 群と比べ治療期間中にすべての中等度及び重度の増悪が再発するまでの時間のリスク低下に数値上の改善が認められた［32%（p<0.001）のリスク低下］。FF/VI 200/25 μg 群及び 50/25 μg 群ではそれぞれ 14%（p=0.129）及び 13%（p=0.165）のリスク低下が認められた。

**表 2.7.3.3-29　治療期間中に中等度及び重度の各増悪が再発するまでの時間の統計解析：個々の試験の結果（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI200/25 群 | VI 25 群 |
|---|---|---|---|---|
| HZC102871 | | | | |
| N | 408 | 403 | 402 | 409 |
| n | 404 | 401 | 398 | 407 |
| VI 25 群との比較 | | | | |
| ハザード比 | 0.87 | 0.68 | 0.86 | ― |
| 95% CI | 0.72, 1.06 | 0.56, 0.83 | 0.70, 1.05 | ― |
| p 値 | 0.165 | <0.001 | 0.129 | ― |
| HZC102970 | | | | |
| N | 412 | 403 | 409 | 409 |
| n | 411 | 401 | 407 | 401 |
| VI 25 群との比較 | | | | |
| ハザード比 | 0.82 | 0.80 | 0.72 | ― |
| 95% CI | 0.67, 1.00 | 0.65, 0.98 | 0.58, 0.90 | ― |
| p 値 | 0.052 | 0.035 | 0.004 | ― |

Source: HZC102871 CSR Table 6.28, HZC102970 CSR Table 6.28
投与群、スクリーニング時の喫煙状況（層）、ベースラインの疾患重症度（投与 1 日目の投与前の $FEV_1$ の予測値に対する割合）及び施設グループを共変量とし、再発事象について Andersen-Gill モデルによりハザード比、CI 及び p 値を算出した。

**併合解析の結果**

HZC102871 試験及び HZC102970 試験の併合データにおいて、治療期間中に中等度及び重度の COPD の増悪が再発するまでの時間についての統計解析結果（Andersen-Gill）を Table 3.126 に示す。併合解析では、FF/VI の 3 群すべてで、VI 25 μg 群と比べ、治療期間中に中等度及び重度の COPD の増悪が再発するまでの時間のリスクが有意に低下し、FF/VI 100/25 μg 群では 26%（p<0.001, ハザード比の 95% CI: 0.64, 0.86）及び FF/VI 200/25 μg 群では 22%（p＝0.001, 95% CI: 0.67, 0.91）で最大の低下が認められた。FF/VI 50/25 μg 群では 16%（p＝0.015, 95% CI: 0.73, 0.97）の低下が認められた。

#### 2.7.3.3.2.3.5. すべての増悪の年間発現率（軽度、中等度及び重度）（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）

1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）では、すべての増悪の年間発現率（軽度、中等度及び重度）はその他の評価項目とした。個々の試験結果を以下に要約する。本評価項目に関しては、併合解析は行わなかった。

**個々の試験の結果**

両試験において 1 回以上の増悪の発現頻度は投与群全体で同程度であった。HZC102970 試験及び HZC102871 試験の VI 25 µg 群はそれぞれ、54%と 53%、及び FF/VI 群はそれぞれ、47～53%と 46～51%であった。HZC102970 試験で増悪の総発現回数が少なかったのは FF/VI 200/25 µg 群（394 回）及び 100/25 µg 群（414 回）であった。その他の群では、VI 25 µg 群（510 回）及び FF/VI 50/25 µg 群（460 回）であった。HZC102871 試験で増悪の総発現回数が最も少なかったのは FF/VI 100/25 µg 群（323 回）であった。その他の群では、VI 25 µg 群（441 回）、FF/VI 50/25 µg 群（396 回）及び FF/VI 200/25 µg 群（435 回）であった。

HZC102970 試験では、主要評価項目（中等度及び重度の増悪の年間発現率）と同じく、FF/VI 200/25 µg 群及び 100/25 µg 群で、VI 25 µg 群と比べ治療期間中のすべての増悪の年間発現率（軽度、中等度及び重度）にそれぞれ 31%（p<0.001）及び 19%（p=0.034）の数値上の改善が認められた（表 2.7.3.3-30）。FF/VI 50/25 µg 群の効果はあまり明確ではなく、年間発現率の低下は 15%（p=0.094）であった。HZC102871 試験では、主要評価項目（中等度及び重度の増悪の年間発現率）と同じく、FF/VI 100/25 µg 群で、VI 25 µg 群と比べ治療期間中のすべての増悪の年間発現率（軽度、中等度及び重度）に数値上の改善が認められ、年間発現率の低下は 32%であった（p<0.001）。FF/VI 50/25 µg 群では、VI 25 µg 群と比べたリスク低下は 14%であった（p=0.130）。FF/VI 200/25 µg 群では低下は認められなかった（1%; p=0.904）（表 2.7.3.3-30）。

**表 2.7.3.3-30　軽度、中等度及び重度の増悪の負の二項モデルの統計解析：個々の試験の結果（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 | VI25 群 |
|---|---|---|---|---|
| HZC102871 | | | | |
| N | 408 | 403 | 402 | 409 |
| n | 404 | 401 | 398 | 407 |
| 年間発現率の最小二乗平均値 | 1.17 | 0.92 | 1.35 | 1.37 |
| VI 25 群との比較 | | | | |
| 比率 | 0.86 | 0.68 | 0.99 | — |
| 95% CI | 0.70, 1.05 | 0.55, 0.83 | 0.81, 1.20 | — |
| p 値 | 0.130 | <0.001 | 0.904 | — |
| 年間発現率の低下 (%) | 14 | 32 | 1 | — |
| 95% CI | -5, 30 | 17, 45 | -20, 19 | — |
| HZC102970 | | | | |
| N | 412 | 403 | 409 | 409 |
| n | 411 | 401 | 407 | 402 |
| 年間発現率の最小二乗平均値 | 1.31 | 1.25 | 1.06 | 1.55 |
| VI 25 群との比較 | | | | |
| 比率 | 0.85 | 0.81 | 0.69 | — |
| 95% CI | 0.70, 1.03 | 0.66, 0.98 | 0.56, 0.84 | — |
| p 値 | 0.094 | 0.034 | <0.001 | — |
| 年間発現率の低下 (%) | 15 | 19 | 31 | — |
| 95% CI | -3, 30 | 2, 34 | 16, 44 | — |

Source: HZC102871 CSR Table 6.21, HZC102970 CSR Table 6.21
投与群、スクリーニング時の喫煙状況（層）、ベースラインの疾患重症度（投与 1 日目の投与前の $FEV_1$ の予測値に対する割合）及び施設グループを共変量とし、治療期間の対数をオフセット変数とした負の二項回帰モデルを用いて解析

HZC102970 試験では、すべての FF/VI 群で、VI 25 μg 群と比べ増悪の総発現回数が少なかった。軽度、中等度及び重度の増悪の割合は VI 25 μg 群を含む投与群全体で同程度であり、増悪の多くは中等度で（63～68%）、軽度は 25～28%、重度は 7～10%であった。HZC102871 試験において、重度の増悪の割合（8～11%）は投与群全体で同程度であった。FF/VI 200/25 μg 群では、VI 25 μg 群（軽度：18%、中等度：71%）及び他の FF/VI 群（軽度：19～22%; 中等度：67～71%）と比べて、軽度の増悪の割合が高く（30%）、中等度の増悪の割合が低かった（62%）。

### 2.7.3.3.2.3.6.　患者日記の評価項目（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、HZC102871 試験及び HZC102970 試験、200820 試験）

#### 2.7.3.3.2.3.6.1.　救済薬の使用状況

6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）並びに 1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）では、救済薬の使用回数及び 24 時間救済薬未使用期間の割合はその他の有効性評価項目とした。12 週間の肺機能試験（200820 試験）では救済薬の使用回数及び各週における 24 時間救済薬未使用期間の割合はその他の有効性評価項目とし、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副次評価項目とした（2.7.3.2.1.5.）。

**救済薬の使用回数**

**6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）**

**個々の試験の結果**

HZC112206 試験及び HZC112207 試験それぞれにおける、投与 1～24 週にわたる救済薬の平均使用回数（回数／24 時間）の投与群間の差についての統計解析結果を表 2.7.3.3-31 に要約する。HZC112206 試験のベースラインの救済薬平均使用回数（回数／24 時間）は、FF/VI 100/25 μg 群（1.72 回）で最も少なく、ついで FF/VI 50/25 μg 群（1.84 回）で、残りの群では全体的に同程度であった（1.94～1.96 回）。HZC112207 試験のベースラインの救済薬平均使用回数は、FF 200 μg 群（1.59 回）が最も少なく、FF/VI 100/25 μg 群（1.97 回）が最も多く、他の群では 1.71～1.88 回の範囲であった。

HZC112206 試験及び HZC112207 試験の両試験において、24 週間の治療期間全体にわたる救済薬平均使用回数（回数／24 時間）は、FF/VI 群及び VI 25 μg 群ではプラセボ群と比べて少なかった（$p<0.001$）。更に両試験において、救済薬平均使用回数は、FF/VI 100/25 μg 群では VI 25 μg 群と比べて少なかった（$p\leq0.012$）が、FF/VI 50/25 μg 群と VI 25 μg 群間（HZC112206 試験）又は FF/VI 200/25 μg 群と VI 25 μg 群間（HZC112207 試験）には差は認められなかった。両試験において、救済薬平均使用回数は、FF/VI 100/25 μg 群で FF 100 μg 群と比べ少なく（$p<0.001$）、また HZC112207 試験では、FF/VI 200/25 μg 群で FF 200 μg 群と比べ少なかった（$p=0.002$）。FF 群に関しては、HZC112206 試験では、FF 100 μg 群の 24 週間の治療期間にわたる救済薬平均使用回数はプラセボ群と比べ少なかったが（$p<0.001$）、HZC112207 試験では、FF 100 μg 群あるいは 200 μg 群とプラセボ群の間に差は認められなかった（$p\geq0.111$）（表 2.7.3.3-31）。

**表 2.7.3.3-31　救済薬の平均使用回数（回数／24 時間）についての統計解析（投与群間の差）**

**：個々の試験の結果（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

| 投与 1 週目～24 週目 | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 | VI 25 群 | FF 100 群 | FF 200 群 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| HZC112206 | | | | | | |
| N | 206 | 206 | ― | 205 | 206 | ― |
| n | 200 | 199 | ― | 201 | 200 | ― |
| プラセボ群との差 | -0.72 | -0.89 | ― | -0.55 | -0.36 | ― |
| p 値 | <0.001 | <0.001 | ― | <0.001 | <0.001 | ― |
| VI 25 群との差 | -0.17 | -0.34 | ― | ― | ― | ― |
| p 値 | 0.097 | 0.001 | ― | ― | ― | ― |
| FF 100 群との差 | ― | -0.53 | ― | ― | ― | ― |
| p 値 | ― | <0.001 | ― | ― | ― | ― |
| HZC112207 | | | | | | |
| N | ― | 204 | 205 | 203 | 204 | 203 |
| n | ― | 198 | 201 | 199 | 198 | 199 |
| プラセボ群との差 | ― | -0.71 | -0.49 | -0.43 | -0.17 | -0.15 |
| p 値 | ― | <0.001 | <0.001 | <0.001 | 0.111 | 0.155 |
| VI 25 群との差 | ― | -0.27 | -0.06 | ― | ― | ― |
| p 値 | ― | 0.012 | 0.576 | ― | ― | ― |
| FF 100 群との差 | ― | -0.53 | ― | ― | ― | ― |
| p 値 | ― | <0.001 | ― | ― | ― | ― |
| FF 200 群との差 | ― | ― | -0.34 | ― | ― | ― |
| p 値 | ― | ― | 0.002 | ― | ― | ― |

Source: HZC112206 CSR Table 6.59, HZC112207 CSR Table 6.53

**併合解析の結果**

HZC112206 試験及び HZC112207 試験における救済薬平均使用回数（回数／24 時間）を併合した要約及び統計解析をそれぞれ Table 3.56 及び Table 3.57 に示す。併合解析の結果は個々の試験の結果と同様であった。

**1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）**

**個々の試験の結果**

HZC102871 試験及び HZC102970 試験それぞれにおける、投与 1～52 週間にわたる救済薬平均使用回数（回数／24 時間）の投与群間の差について統計解析した結果を表 2.7.3.3-32 に要約する。HZC102970 試験のベースラインの救済薬平均使用回数（回数／24 時間）は、FF/VI 50/25 μg 群（2.19 回）及び 200/25 μg 群（2.23 回）と比べ FF/VI 100/25 μg 群（1.96 回）及び VI 25 μg 群（2.01 回）で少なかった。HZC102871 試験のベースラインの救済薬平均使用回数（回数／24 時間）は、FF/VI 100/25 μg 群（2.08 回）と比べ FF/VI 50/25 μg 群（1.88 回）、FF/VI 200/25 μg 群（1.91 回）及び VI 25 μg 群（1.95 回）で少なかった。

52 週間の治療期間にわたって平均した場合、両試験における救済薬使用回数／24 時間は HZC102970 試験（平均の範囲：-0.26～-0.33 回／24 時間、p≤0.004）及び HZC102871 試験（平均の範囲：-0.10～-0.17 回／24 時間、FF/VI 100/25 μg 群と VI 25 μg 群との比較では

p=0.052; 他の比較はすべて p≥0.055）において、VI 25 µg 群と比べ FF/VI の 3 群すべてで数値上低かった。

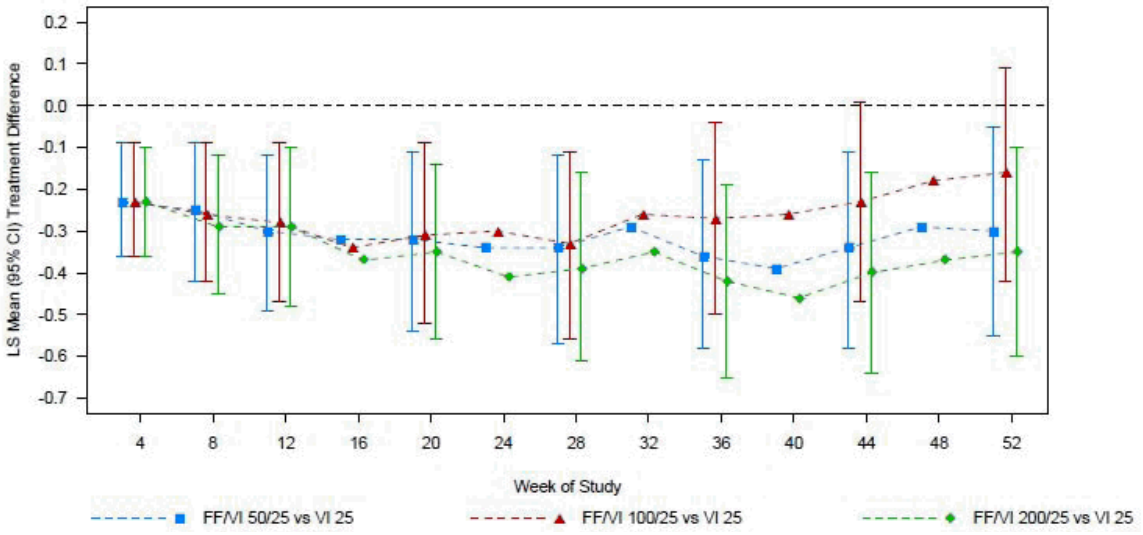
**表 2.7.3.3-32　IVRS 患者日記における救済薬の平均使用回数（回数／24 時間）についての統計解析（投与群間の差）：個々の試験の結果（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT)**

| 投与 1 週目～52 週目 | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 |
|---|---|---|---|
| HZC102871 | | | |
| N | 408 | 403 | 402 |
| n | 406 | 398 | 401 |
| VI 25 群との差 | -0.10 | -0.17 | -0.17 |
| p 値 | 0.237 | 0.052 | 0.055 |
| HZC102970 | | | |
| N | 412 | 403 | 409 |
| n | 412 | 401 | 408 |
| VI 25 群との差 | -0.30 | -0.26 | -0.33 |
| p 値 | <0.001 | 0.004 | <0.001 |

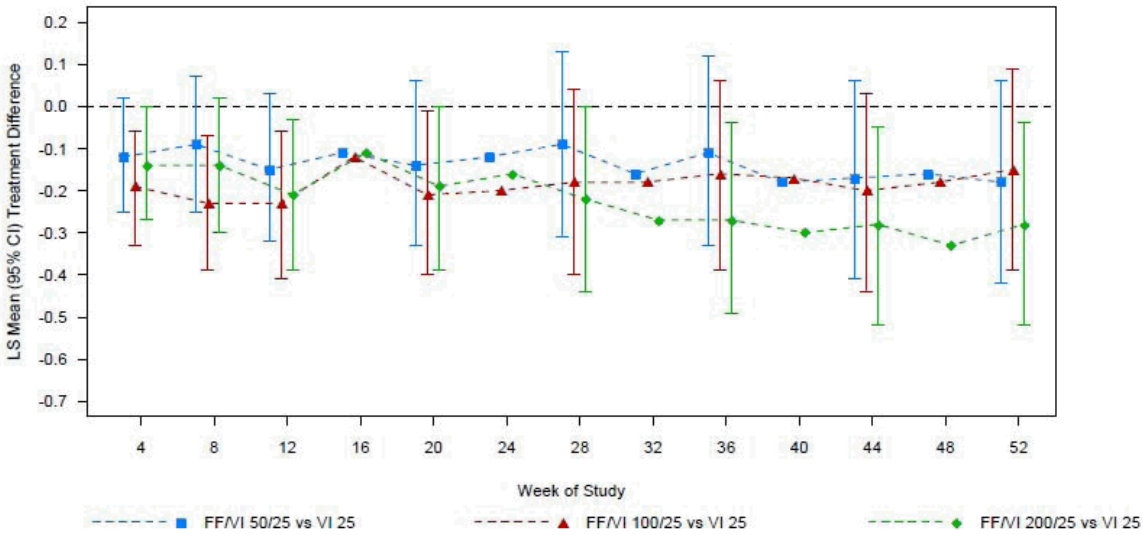
Source: HZC102871 CSR Table 6.35, HZC102970 CSR Table 6.35

図 2.7.3.3-16 に示すとおり、両試験の治療期間をとおして、VI 25 µg 群と比べ FF/VI の 3 群すべてで救済薬使用回数／24 時間の最小二乗平均値が終始一貫して低かった。HZC102970 試験では、4 週間毎に区切った各治療期間全体で、VI 25 µg 群と比べ全用量の FF/VI 群で救済薬使用回数が減少しているというエビデンスが認められた。HZC102871 試験では、VI 25 µg 群と比べ FF/VI の各用量群において数値上の減少が認められたが、HZC102970 試験に比べるとあまり明確ではなかった。

HZC102970 試験




HZC102871 試験




Source: HZC102970 CSR Figure 6.14, HZC102871 CSR Figure 6.14.
投与群、スクリーニング時の喫煙状況（層）、ベースライン（投与-1 週目）、施設グループ、インターバル及びインターバルとベースラインの交互作用、インターバルと投与群の交互作用を共変量とし反復測定モデルを用いて解析した。4 週間の各インターバルの終了時点に対し評価項目の値をプロットした。

**図 2.7.3.3-16　IVRS 患者日記における救済薬の平均使用回数（回数／24 時間）についての VI 25 µg 群との投与群間の差（95% CI）の最小二乗平均値、4 週間間隔：個々の試験の結果（HZC102970 試験及び HZC102871 試験、ITT）**

**併合解析の結果**

HZC102871 試験及び HZC102970 試験の併合データを用いて、IVRS（電話による音声応答登録システム）患者日記における救済薬の平均使用回数（回数／24 時間）の要約及び解析を Table 3.128 及び Table 3.129 にそれぞれ示す。併合解析のベースライン（投与-1 週目）の救済薬平均使用回数は 4 群全体で同程度であり、FF/VI 50/25 µg 群（2.04 回）、FF/VI

100/25 μg 群（2.02 回）、FF/VI 200/25 μg 群（2.07 回）及び VI 25 μg 群（1.98 回）であった（Table 3.128）。投与 1～52 週にわたる救済薬の平均使用回数は、VI 25 μg 群と比べ FF/VI 群では有意に少なく、FF/VI 50/25 μg 群（-0.20 回; 95% CI: -0.32, -0.08）、FF/VI 100/25 μg 群（-0.21 回; 95% CI: -0.34, -0.09）、FF/VI 200/25 μg 群（-0.25 回; 95% CI: -0.38, -0.13）であった（すべて p≤0.001）（Table 3.129）。

**12 週間の肺機能試験（200820 試験）**

200820 試験における、治療期間 12 週間にわたる救済薬を 24 時間に使用した回数の統計解析結果を表 2.7.3.3-33 に示す。前観察期 2 週目（ベースライン）における救済薬を 24 時間に使用した平均回数は、VI 25 μg 群（1.84 回）及び FF/VI 100/25 μg 群（1.83 回）であり両群とも同程度であった。投与 12 週時点を除くすべての評価時点において、救済薬を 24 時間に使用した平均回数のベースラインからの減少は、VI 25 μg 群と比べて FF/VI 100/25 μg 群で数値的に大きかったが、投与 12 週時点では同程度（FF/VI 100/25 μg 群：-0.70 回、VI 25 μg 群：-0.71 回）であった。治療期間 12 週間にわたる救済薬を 24 時間に使用した回数の最小二乗平均値は、両群ともに減少し、VI 25 μg 群（1.27 回）及び FF/VI 100/25 μg 群（1.15 回）であり、FF/VI 100/25 μg 群の方が良好であった（群間差-0.12 回; p =0.020; 95% CI：-0.21, -0.02）。

**表 2.7.3.3-33　救済薬の平均使用回数（回数／24 時間）についての統計解析（投与群間の差）（200820 試験、ITT）**

| | FF/VI 100/25 N=806 | VI 25 N=814 |
|---|---|---|
| Week 1-12 | | |
| n | 801 | 802 |
| LS Mean (SE) | 1.15 (0.035) | 1.27 (0.035) |
| FF/VI 100/25 vs VI 25 | | |
| Difference | -0.12 | |
| 95% CI | -0.21, -0.02 | |
| p-value | 0.020 | |

Source:200820 CSR Table 6.22
Note: Analysis performed using an ANCOVA model with covariates of treatment, baseline (Week -1), reversibility status (stratum) and region.

**24 時間救済薬未使用期間の割合**

**6 ヵ月の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）**

**個々の試験の結果**

ベースライン（投与-1 週目）及び投与 1～24 週目の 24 時間救済薬未使用期間の割合の結果を表 2.7.3.3-34 に要約する。

HZC112206 試験のベースラインの救済薬未使用日数の割合の平均値は、投与群全体で 34.1～40.9%であり、プラセボ群及び VI 25 μg 群の割合が低かった（それぞれ 34.1%及び 33.7%）。HZC112207 試験のベースラインの救済薬未使用日数の割合の平均値は、投与群全体で 31.9～40.7%であり、FF/VI 100/25 μg 群の割合が最も低かった（31.9%）。両試験の 24 週間の治療期間にわたる 24 時間救済薬未使用期間の割合の平均値は、プラセボ群の被験者

ではベースラインから基本的に変動せず、また HZC112207 試験の FF 100 μg 群及び FF 200 μg 群の被験者でも同様に変化しなかった。両試験の 24 週間の治療期間にわたる救済薬未使用日数の割合の平均値は、VI 25 μg 群（43.2%及び 43.5%）、FF 群（40.0～44.0%）及びプラセボ群（33.0 及び 39.5%）と比べ FF/VI 群（48.9～56.5%）では高かった。

**表 2.7.3.3-34　　24 時間救済薬の未使用期間の割合（%）**
**：個々の試験の結果（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

| | プラセボ群 | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 | VI 25 群 | FF 100 群 | FF 200 群 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HZC112206 | | | | | | | |
| N | 207 | 206 | 206 | — | 205 | 206 | — |
| 投与 -1 週目 (ベースライン) | | | | | | | |
| n | 206 | 202 | 201 | — | 204 | 203 | — |
| 平均値 | 34.1 | 36.4 | 40.9 | — | 33.7 | 35.6 | — |
| 投与 1 週目～24 週目 | | | | | | | |
| n | 201 | 204 | 204 | — | 202 | 203 | — |
| 平均値 | 33.0 | 49.1 | 56.5 | — | 43.2 | 40.0 | — |
| HZC112207 | | | | | | | |
| N | 205 | — | 204 | 205 | 203 | 204 | 203 |
| 投与 -1 週目 (ベースライン) | | | | | | | |
| n | 205 | — | 201 | 202 | 201 | 201 | 200 |
| 平均値 | 37.4 | — | 31.9 | 38.8 | 35.7 | 38.2 | 40.7 |
| 投与 1 週目～24 週目 | | | | | | | |
| n | 200 | — | 201 | 204 | 201 | 200 | 200 |
| 平均値 | 39.5 | — | 48.9 | 51.3 | 43.5 | 40.0 | 44.0 |

Source: HZC112206 CSR Table 6.57, HZC112207 CSR Table 6.51

**併合解析の結果**

HZC112206 試験及び HZC112207 試験の投与 1～24 週にわたる 24 時間救済薬未使用期間の割合を併合解析した結果を Table 3.55 に要約する。併合解析の結果は個々の試験の結果と同様であった。

**1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）**
**個々の試験の結果**

HZC102970 試験におけるベースライン時の 24 時間救済薬未使用期間の割合は、FF/VI 100/25 μg 群（39.04%）及び VI 25 μg 群（37.18%）と比べ、FF/VI 50/25 μg 群（34.42%）及び FF/VI 200/25 μg 群（33.77%）で低かったが、HZC102871 試験におけるベースライン時（投与-1 週目）の 24 時間救済薬未使用期間の割合の平均値は、FF/VI 200/25 μg 群（39.21%）と比べ、VI 25 μg 群（35.81%）、FF/VI 50/25 μg 群（36.49%）及び FF/VI 100/25 μg 群（36.39%）で低かった。

HZC102970 試験では、52 週間の治療期間にわたって平均した場合、24 時間救済薬未使用期間の割合が FF/VI 100/25 μg 群及び 200/25 μg 群で高く（それぞれ 39.31%及び 38.48%）、FF/VI 50/25 μg 群（34.35%）及び VI 25 μg 群（34.24%）で低かったが（表 2.7.3.3-35）、HZC102871 試験では、4 群全体で同程度であった。HZC102970 試験では、FF/VI 50/25 μg 群

（範囲 33.13～36.03%）及び VI 25 µg 群（範囲 34.24～38.06%）と比べ、FF/VI 100/25 µg 群及び 200/25 µg 群で、24 時間救済薬未使用期間の割合の 4 週間平均値が一貫して高かった（FF/VI 100/25 µg 群：範囲 38.68～42.81%; FF/VI 200/25 µg 群：範囲 37.76～42.26%）。それに対して、HZC102871 試験においては、この割合の 4 週間平均値を群間で検討した場合には、一貫した傾向は認められなかった。

**表 2.7.3.3-35　IVRS 患者日記における 24 時間救済薬未使用期間の割合（%）：個々の試験の結果（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 | VI 25 群 |
|---|---|---|---|---|
| HZC102871 | | | | |
| N | 408 | 403 | 402 | 409 |
| 投与 -1 週目 (ベースライン) | | | | |
| n | 407 | 399 | 401 | 408 |
| 平均値 | 36.49 | 36.39 | 39.21 | 35.81 |
| 投与 1 週目～52 週目 | | | | |
| n | 406 | 402 | 402 | 408 |
| 平均値 | 38.73 | 39.15 | 39.43 | 37.83 |
| HZC102970 | | | | |
| N | 412 | 403 | 409 | 409 |
| 投与 -1 週目 (ベースライン) | | | | |
| n | 412 | 403 | 409 | 408 |
| 平均値 | 34.42 | 39.04 | 33.77 | 37.18 |
| 投与 1 週目～52 週目 | | | | |
| n | 412 | 401 | 408 | 407 |
| 平均値 | 34.35 | 39.31 | 38.48 | 34.24 |

Source: HZC102871 CSR Table 6.37, HZC102970 CSR Table 6.37
治療期間を完了していなくても被験者は投与 1～52 週の評価に含まれた。

### 併合解析の結果

HZC102871 試験及び HZC102970 試験の併合データについて、IVRS 患者日記における 24 時間救済薬未使用期間の割合を Table 3.127 に要約する。併合解析においてベースライン（投与-1 週目）の 24 時間救済薬未使用期間の割合の平均値は 4 群全体で同程度であり、FF/VI 50/25 µg 群（35.5%）、FF/VI 100/25 µg 群（37.7%）、FF/VI 200/25 µg 群（36.5%）及び VI 25 µg 群（36.5%）であった。投与 1～52 週にわたり、IVRS 患者日記における 24 時間救済薬未使用期間の割合の平均値は、VI 25 µg 群では基本的に変動せず（36.0%）、また VI 25 µg 群と比べ FF/VI 群では高かった。FF/VI 100/25 µg 群及び 200/25 µg 群ではそれぞれ 39.2%及び 38.9%で、FF/VI 50/25 µg 群では 36.5%であった。

### 12 週間の肺機能試験（200820 試験）

治療期間 12 週間の各週における 24 時間救済薬未使用期間の割合は、VI 25 µg 群及び FF/VI 100/25 µg 群の両群ともに、前観察期 1 週目及び前観察期 2 週目（ベースライン）においては同程度であった（2.7.6. 200820 試験 表 17）。24 時間救済薬未使用期間の割合は、両群ともにベースラインからの増加が各週で認められ、投与 12 週を除きベースライン以降の各週では FF/VI 100/25 µg 群の方が VI 25 µg 群と比べて数値的に大きかった。投与 12 週にお

いては、24 時間救済薬未使用期間の割合の平均値は、両群ともにベースラインと比べて19.9%高かった（2.7.6. 200820 試験 15.3 項）。

#### 2.7.3.3.2.3.6.2. 夜間覚醒

HZC112206 試験、HZC112207 試験及び 200820 試験では、救済薬が必要な夜間覚醒がない割合をその他の評価項目とした。HZC102871 試験及び HZC102970 試験では、COPD の症状による夜間覚醒がない割合をその他の評価項目とした。この評価項目は治験実施計画書には規定しなかったが（治験実施計画書改訂第 1 版）、RAP には規定した。

また、HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102871 試験、HZC102970 試験及び 200820 試験では、救済薬を必要とする夜間覚醒の回数をその他の評価項目とした。

**救済薬を必要とする夜間覚醒がない割合**

**6 ヵ月の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）**

**個々の試験の結果**

HZC112206 試験及び HZC112207 試験それぞれに関して、投与-1 週目（ベースライン）、24 週間の治療期間全体にわたる、救済薬を必要とする夜間覚醒がない割合の要約統計量を表 2.7.3.3-36 に示す。

HZC112206 試験のベースラインにおける、救済薬を必要とする夜間覚醒がない割合の平均値は、他の群と比べ FF/VI 50/25 µg 群とプラセボ群ではやや割合が高かったのを除くと、投与群全体で同程度であった。HZC112207 試験のベースラインにおける割合は、FF/VI 群及び VI 25 µg 群全体で同程度であり、FF 100 µg 群、200 µg 群及びプラセボ群ではわずかに高かった。

24 週間の治療期間にわたり、救済薬を必要とする夜間覚醒がない割合の平均値は、両試験のプラセボ群、及び HZC112207 試験の FF 100 µg 群と FF 200 µg 群では比較的変動がみられなかったが、両試験の FF/VI 群と VI 25 µg 群及び HZC112206 試験の FF 100 µg 群ではベースラインに比べ高かった。

**表 2.7.3.3-36　救済薬を必要とする夜間覚醒がない割合（%）**
**：個々の試験の結果（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

| | プラセボ群 | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 | VI 25 群 | FF 100 群 | FF 200 群 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HZC112206 | | | | | | | |
| N | 207 | 206 | 206 | — | 205 | 206 | — |
| 投与 -1 週目 (ベースライン) | | | | | | | |
| n | 206 | 202 | 200 | — | 204 | 204 | — |
| 平均値 | 75.7 | 74.3 | 72.7 | — | 72.8 | 71.8 | — |
| 投与 1 週目～24 週目 | | | | | | | |
| n | 201 | 204 | 204 | — | 202 | 203 | — |
| 平均値 | 77.1 | 83.4 | 83.8 | — | 78.9 | 80.3 | — |
| HZC112207 | | | | | | | |
| N | 205 | — | 204 | 205 | 203 | 204 | 203 |
| 投与 -1 週目 (ベースライン) | | | | | | | |
| n | 203 | — | 201 | 202 | 201 | 202 | 200 |
| 平均値 | 78.5 | — | 72.7 | 74.4 | 74.7 | 78.0 | 78.4 |
| 投与 1 週目～24 週目 | | | | | | | |
| n | 199 | — | 201 | 203 | 201 | 201 | 198 |
| 平均値 | 77.4 | — | 83.6 | 81.2 | 81.0 | 79.6 | 78.6 |

Source: HZC112206 CSR Table 6.60, HZC112207 CSR Table 6.54

**併合解析の結果**

HZC112206 試験及び HZC112207 試験の併合データを用いて、投与-1 週目（ベースライン）及び 24 週間の治療期間全体にわたる、救済薬を必要とする夜間覚醒がない割合の要約統計量を Table 3.58 に示す。併合解析の結果は、個々の試験の結果と同様であった。

**1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）**

**個々の試験の結果**

ベースラインの COPD の症状による夜間覚醒がない割合は、HZC102970 試験の投与群全体では 70.04～71.27%で、HZC102871 試験の投与群全体では 71.22～74.79%であった（表 2.7.3.3-37）。

52 週間の治療期間にわたって平均した場合、COPD の症状による夜間覚醒がない割合の平均値は、HZC102970 試験では、VI 25 μg 群（70.48%）と比べ FF/VI の 3 群すべてで高く（範囲 73.29～75.87%）、一方 HZC102871 試験では、VI 25 μg 群（75.53%）より平均値が高かったのは FF/VI 100/25 μg 群（80.31%）のみであった。

HZC102970 試験では、治療期間をとおして、VI 25 μg 群（範囲 69.92～73.87%）と比べ、FF/VI 群（範囲 72.15～78.60%）では、COPD の症状による夜間覚醒がない割合の 4 週間平均値が一貫して高かった。HZC102871 試験においては、VI 25 μg 群（範囲 73.55～77.42%）と比べ、FF/VI 100/25 μg 群では、COPD の症状による夜間覚醒がない割合の 4 週間平均値が一貫して高かった（範囲 76.39～84.00%）。概して、FF/VI 50/25 μg 群（範囲 72.84～78.21%）及び FF/VI 200/25 μg 群（範囲 73.47～77.79%）における COPD の症状による夜間覚醒がない割合の 4 週間平均値は、VI 25 μg 群と同等もしくは低かった。

**表 2.7.3.3-37　IVRS 患者日記における COPD の症状による夜間覚醒がない割合（%）：個々の試験の結果（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 | VI 25 群 |
|---|---|---|---|---|
| HZC102871 | | | | |
| N | 408 | 403 | 402 | 409 |
| 投与 -1 週目 (ベースライン) | | | | |
| n | 407 | 399 | 401 | 408 |
| 平均値 | 71.22 | 73.45 | 72.39 | 74.79 |
| 投与 1 週目～52 週目 | | | | |
| n | 406 | 402 | 402 | 408 |
| 平均値 | 74.28 | 80.31 | 75.16 | 75.53 |
| HZC102970 | | | | |
| N | 412 | 403 | 409 | 409 |
| 投与 -1 週目 (ベースライン) | | | | |
| n | 412 | 403 | 409 | 408 |
| 平均値 | 71.27 | 70.04 | 71.09 | 70.92 |
| 投与 1 週目～52 週目 | | | | |
| n | 412 | 401 | 408 | 407 |
| 平均値 | 75.34 | 73.29 | 75.87 | 70.48 |

Source: HZC102871 CSR Table 6.33, HZC102970 CSR Table 6.33
治療期間を完了していなくても被験者は投与 1～52 週の評価に含まれた。

**併合解析の結果**

HZC102871 試験及び HZC102970 試験の併合データを用いて、IVRS 患者日記における COPD の症状による夜間覚醒がない割合を Table 3.130 に要約する。併合解析のベースライン（投与-1 週目）における、IVRS 患者日記における夜間覚醒がない割合の平均値は、概して 4 群全体で同程度であり、FF/VI 50/25 μg 群（71.2%）、FF/VI 100/25 μg 群（71.7%）、FF/VI 200/25 μg 群（71.7%）及び VI 25 μg 群（72.9%）であった。このことは、すべての被験者が前観察期間に FP/SALM 250/50 μg 1 日 2 回の投与を受けていたことに起因すると考えられる。投与 1～52 週にわたる、COPD の症状による夜間覚醒がない割合の平均値は、VI 25 μg 群（73.0%）と比べ、FF/VI の 3 群すべてで高かった［FF/VI 50/25 μg 群（74.8%）、FF/VI 100/25 μg 群（76.8%）、FF/VI 200/25 μg 群（75.5%）］。なお、VI 25 μg 群では COPD の症状による夜間覚醒がない割合の平均値はベースラインから基本的に変動しなかった。

**12 週間の肺機能試験（200820 試験）**

200820 試験における、ベースライン時に救済薬を必要とする夜間覚醒が少なくとも 1 回あった被験者でのベースライン及び治療期間 12 週間にわたる救済薬を必要とする夜間覚醒がない日数の割合（%）を表 2.7.3.3-38 に示す。救済薬を必要とする夜間覚醒がない日数の割合の平均値は、ベースラインでは VI 25 μg 群（32.7%）及び FF/VI 100/25 μg 群（33.4%）の両群で同程度であった。治療期間 12 週間にわたる救済薬を必要とする夜間覚醒がない日数の割合は増加が認められたが、両群間の差に関しては明らかな傾向は認められなかった。治療期間 12 週間にわたる救済薬を必要とする夜間覚醒がない日数の割合は、VI 25 μg 群（56.9%）と比べて FF/VI 100/25 μg 群（58.7%）で数値的に高かった。

**表 2.7.3.3-38　救済薬を必要とする夜間覚醒がない割合（%）**

**（200820 試験、ITT）**

| | | FF/VI 100/25 N=806 | VI 25 N=814 |
|---|---|---|---|
| Week -1 (Baseline) | | | |
| No Night-Time Awakenings | n | 385 | 387 |
| | Mean | 33.4 | 32.7 |
| | SD | 32.06 | 32.31 |
| | Median | 28.6 | 28.6 |
| | Min. | 0 | 0 |
| | Max. | 86 | 86 |
| Week 1-12 | | | |
| No Night-Time Awakenings | n | 383 | 383 |
| | Mean | 58.7 | 56.9 |
| | SD | 36.95 | 37.14 |
| | Median | 69.9 | 65.1 |
| | Min. | 0 | 0 |
| | Max. | 100 | 100 |

Source: 200820 CSR Table 6.35

**夜間覚醒の回数**

**6 ヵ月の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）**

**個々の試験の結果**

両試験のベースラインにおける、救済薬が必要な夜間覚醒の平均回数（回数／24 時間）は、プラセボ群で（HZC112207 試験では FF 200 µg 群も）最も低かった。表 2.7.3.3-39 に示すとおり、24 週間にわたり、救済薬を必要とする夜間覚醒の回数はプラセボ群と比べ FF/VI 群で少なく（p≤0.001）、また HZC112207 試験では、プラセボ群と比べ FF 100 µg 群及び VI 25 µg 群で少なかった（p=0.012）。更に、HZC112206 試験の FF/VI 50/25 µg 群と VI 25 µg 群間及び両試験の FF/VI 100/25 µg 群と VI 25 µg 群間における救済薬を必要とする夜間覚醒の回数の差は-0.08 回であった（FF/VI 50/25 µg vs. VI 25 µg, p=0.061; FF/VI 100/25 µg vs. VI 25 µg, p=0.040 及び 0.062）。両試験における FF/VI 100/25 µg 群と FF 100 µg 群間の差は-0.08 回であった（p=0.040 及び 0.062）。HZC112207 試験における FF/VI 200/25 µg 群と FF 200 µg 群間の差は-0.11 であった（p=0.013）。

更に、ベースラインの期間に救済薬を必要とする夜間覚醒が少なくとも 1 回あった被験者を対象とした、救済薬を必要とする夜間覚醒の平均回数の解析結果は、ITT 集団における本パラメータの全体的解析の結果と同様であった。

**表 2.7.3.3-39　救済薬を必要とする夜間覚醒の平均回数の統計解析（回数／24 時間）投与群間の差**

**：個々の試験の結果（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

| | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 | VI 25 群 | FF 100 群 | FF 200 群 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| HZC112206 | | | | | | |
| N | 206 | 206 | — | 205 | 206 | — |
| n | 200 | 198 | — | 201 | 201 | — |
| プラセボ群との差 | -0.13 | -0.14 | — | -0.06 | -0.06 | — |
| p 値 | 0.001 | <0.001 | — | 0.155 | 0.156 | — |
| FF 100 群との差 | — | -0.08 | — | — | — | — |
| p 値 | — | 0.040 | — | — | — | — |
| VI 25 群との差 | -0.08 | -0.08 | — | — | — | — |
| p 値 | 0.061 | 0.040 | — | — | — | — |
| HZC112207 | | | | | | |
| N | — | 204 | 205 | 203 | 204 | 203 |
| n | — | 198 | 201 | 199 | 199 | 197 |
| プラセボ群との差 | — | -0.20 | -0.15 | -0.11 | -0.11 | -0.03 |
| p 値 | — | <0.001 | 0.001 | 0.012 | 0.012 | 0.461 |
| FF 100 群との差 | — | -0.08 | — | — | — | — |
| p 値 | — | 0.062 | — | — | — | — |
| FF 200 群との差 | — | — | -0.11 | — | — | — |
| p 値 | — | — | 0.013 | — | — | — |
| VI 25 群との差 | — | -0.08 | -0.03 | — | — | — |
| p 値 | — | 0.062 | 0.469 | — | — | — |

Source: HZC112206 CSR Table 6.62, HZC112207 CSR Table 6.56

**併合解析の結果**

HZC112206 試験及び HZC112207 試験において、24 週間の治療期間全体にわたる、救済薬を必要とする夜間覚醒の平均回数を併合した要約及び解析結果をそれぞれ Table 3.59 及び Table 3.60 に示す。併合解析の結果は個々の試験の結果と同様であった。

**1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）**

**個々の試験の結果**

HZC102970 試験のベースラインにおける COPD の症状による夜間覚醒の平均回数は 4 群全体で同程度であり（0.47～0.51 回）、HZC102871 試験においては、他の 3 群（0.42～0.45）と比べ FF/VI 50/25 μg 群（0.50）でやや高かった。

HZC102871 試験では、52 週間の治療期間にわたって平均した場合、VI 25 μg 群に対し FF/VI 100/25 μg 群で、COPD の症状による夜間覚醒の回数の最小二乗平均値に数値上の低下が認められた（24 時間あたりの覚醒回数の差は-0.07 回, p=0.021）（表 2.7.3.3-40）。VI 25 μg 群と比べ FF/VI 50/25 μg 群（-0.01 回）あるいは 200/25 μg 群（-0.03 回）では数値上の低下は認められなかった。対象をベースライン期間に 1 回以上の夜間覚醒があった被験者に限定した感度分析では、VI 25 μg 群と比較して FF/VI 100/25 μg 群だけに 52 週間の治療期間にわたる数値上の低下が認められた（-0.12; p=0.093）。

HZC102970 試験では、52 週間の治療期間にわたって平均した場合、VI 25 μg 群と比べ FF/VI の 3 群すべてで COPD の症状による夜間覚醒回数の最小二乗平均値の数値上の低下が認められた（24 時間あたりの覚醒の平均回数の範囲：-0.08～-0.12 回, p≤0.020）（表 2.7.3.3-40）。対象をベースライン期間に 1 回以上の夜間覚醒があった被験者に限定した感度分析では、VI 25 μg 群と比較して FF/VI の 3 群すべてに 24 時間あたり-0.08～-0.18 回の範囲で覚醒回数の数値上の減少が認められた。52 週間の治療期間にわたる覚醒回数の減少は、FF/VI 50/25 μg、100/25 μg 群及び 200/25 μg 群でそれぞれ、-0.14（p=0.048）、-0.08（p=0.277）及び-0.18（p=0.013）であった。

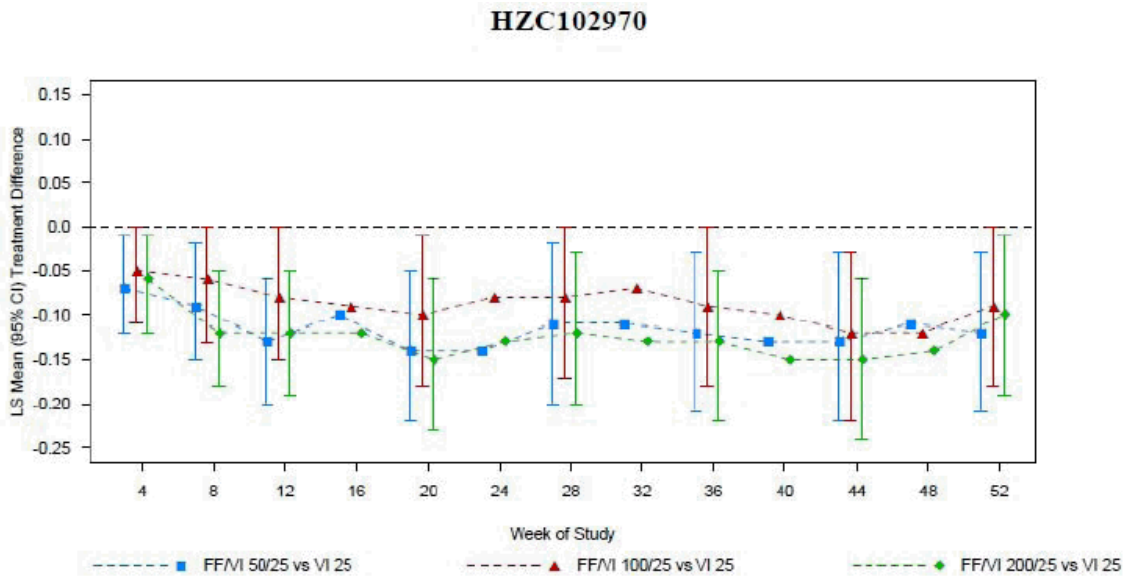
**表 2.7.3.3-40　IVRS 患者日記における COPD の症状による夜間覚醒の平均回数（回数／24 時間）投与群間の差**
**：個々の試験の結果（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

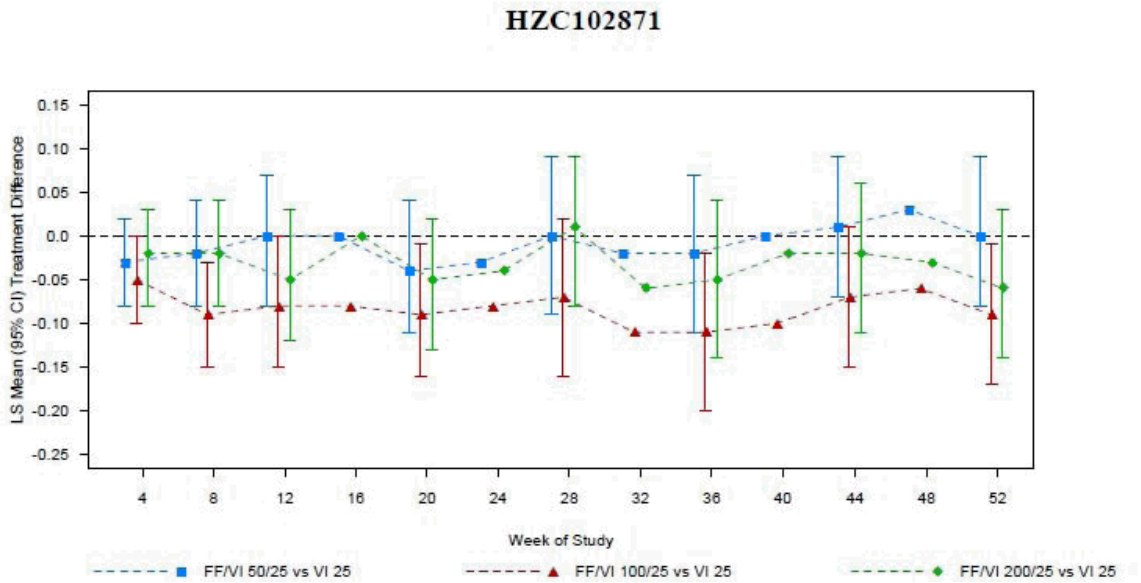
| | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 |
|---|---|---|---|
| HZC102871 | | | |
| N | 408 | 403 | 402 |
| n | 406 | 398 | 401 |
| VI 25 群との差 | -0.01 | -0.07 | -0.03 |
| p 値 | 0.639 | 0.021 | 0.393 |
| HZC102970 | | | |
| N | 412 | 403 | 409 |
| n | 412 | 401 | 408 |
| VI 25 群との差 | -0.10 | -0.08 | -0.12 |
| p 値 | 0.003 | 0.020 | <0.001 |

Source: HZC102871 CSR Tables 6.30, HZC102970 CSR Tables 6.30
投与群、スクリーニング時の喫煙状況（層）、ベースライン（投与-1 週目）及び施設グループを共変量とし、ANCOVA モデルを用いて解析した。
治療期間を完了していなくても被験者は投与 1～52 週の評価に含まれた。

HZC102970 試験の FF/VI の 3 群では、VI 25 μg 群と比べ、24 時間あたりの覚醒回数の最小二乗平均値が治療期間をとおして一貫して低かった［FF/VI 50/25 μg 群の範囲：-0.07～-0.14 回（p≤0.024）、FF/VI 100/25 μg 群の範囲：-0.05～-0.12 回（p≤0.125）、及び FF/VI 200/25 μg 群の範囲：-0.06～-0.15 回（p≤0.038）］。HZC102871 試験の治療期間のほとんどの時点で、VI 25 μg 群と比べ FF/VI 100/25 μg 群では 24 時間あたりの覚醒回数の最小二乗平均値の数値上の低下が認められ、その範囲は-0.05～-0.11 であった（p 値の範囲：0.005～0.145）。

夜間覚醒の平均回数の 4 週間間隔の解析を図 2.7.3.3-17 に示す。




Souce: HZC102970 CSR Figure 6.12, HZC102871 CSR Figure 6.12
投与群、スクリーニング時の喫煙状況（層）、ベースライン（投与-1 週目）、施設グループ、インターバル及びインターバルとベースラインの交互作用、インターバルと投与群の交互作用を共変量とし反復測定モデルを用いて解析した。4 週間の各インターバルの終了時点に対し評価項目の値をプロットした。

**図 2.7.3.3-17　IVRS 患者日記における COPD の症状による夜間覚醒の平均回数（回数／24 時間）の最小二乗平均値（95% CI）、4 週間間隔（投与群間の差）：個々の試験の結果（HZC102970 試験及び HZC102871 試験、ITT）**

**併合解析の結果**

HZC102970 試験及び HZC102871 試験の併合解析用データの、IVRS 患者日記における COPD の症状による夜間覚醒の平均回数の要約及び解析をそれぞれ Table 3.131 及び Table 3.132 に示す。併合解析のベースライン（投与-1 週目）における IVRS 患者日記における夜

間覚醒の平均回数は、4 群全体で概して同程度であり、その値は、FF/VI 50/25 μg 群 0.48 回、FF/VI 100/25 μg 群 0.47 回、FF/VI 200/25 μg 群 0.48 回及び VI 25 μg 群 0.45 回であった（Table 3.131）。投与 1～52 週にわたる、COPD の症状による夜間覚醒の回数の最小二乗平均値は、VI 25 μg 群と比べ FF/VI の 3 群すべてで有意に低く、その値は、FF/VI 50/25 μg 群（-0.06, p=0.011）、FF/VI 100/25 μg 群（-0.08, p=0.001）及び FF/VI 200/25 μg 群（-0.07, p=0.002）であった（Table 3.132）。

Table 3.133 に示すとおり、HZC102871 試験及び HZC102970 試験の併合解析では、VI 25 μg 投与群と比べ FF/VI の 3 群すべてで、ベースライン（投与-1 週目）の期間に夜間覚醒が少なくとも 1 回あった被験者において、投与 1～52 週にわたり、IVRS 患者日記における夜間覚醒回数の最小二乗平均値の数値上の減少（範囲：-0.06～-0.09 回）が認められた。しかしながら、その差は有意ではなかった（p≥0.067）。治療期間中に夜間覚醒が少なくとも 1 回あったのは各群の被験者の 50%未満であり、本解析用の被験者数は減少している。効果の程度は全体での解析と同程度である。

**12 週間の肺機能試験（200820 試験）**

200820 試験におけるベースライン時に救済薬を必要とする夜間覚醒が少なとも 1 回あった被験者における治療期間 12 週間にわたる救済薬を必要とする夜間覚醒の解析結果を表 2.7.3.3-41 に示す。

ベースライン時の救済薬を必要とする夜間覚醒の平均回数は、VI 25 μg 群（1.0 回）及び FF/VI 100/25 μg 群（1.0 回）の両群ともに同じであった。その後治療の経過とともに VI 25 μg 群及び FF/VI 100/25 μg 群で夜間覚醒は減少したが、その投与群間差はほとんどなかった。治療期間 12 週間にわたる救済薬を必要とする夜間覚醒の回数の最小二乗平均値は、VI 25 μg 群（0.7 回）及び FF/VI 100/25 μg 群（0.6 回）であり、両群で同程度であった（-0.02, p=0.653）。

**表 2.7.3.3-41　救済薬を必要とする夜間覚醒の平均回数の統計解析（回数／24 時間）（200820 試験、ITT）**

| | FF/VI 100/25 N=806 | VI 25 N=814 |
|---|---|---|
| Week 1-12 | | |
| n | 383 | 383 |
| LS Mean (SE) | 0.63 (0.030) | 0.65 (0.030) |
| FF/VI 100/25 vs VI 25 | | |
| Difference | -0.02 | |
| 95% CI | -0.10, 0.06 | |
| p-value | 0.653 | |

Source: 200820 CSR Table 6.37
Note: Analysis performed using an ANCOVA model with covariates of treatment, baseline (Week -1), reversibility status (stratum) and region.

#### 2.7.3.3.2.3.6.3. 患者日記の COPD の症状の評価（HZC112206 試験/HZC112207 試験、HZC102871 試験/HZC102970 試験及び 200820 試験）

HZC112206 試験、HZC112207 試験及び 200820 試験では、治療期間中の各週及び治療期間にわたる 24 時間無症状期間の割合、及び症状スコア（息切れ、咳嗽及び喀痰）の各週及び治療期間にわたる平均値をその他の評価項目とした。

HZC102871 試験及び HZC102970 試験では、呼吸困難スコアの平均値、喀痰量が増加した日の割合、及び喀痰の黄色／緑色が濃かった日の割合をその他の評価項目とした。

**24 時間総合無症状期間の割合**

**6 ヵ月の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）**

被験者は、スクリーニング来院から Visit 12（投与 169 日目）又は早期中止まで、毎朝各症状の評価を患者日記に記録した。被験者は息切れの評価について、5 ポイントのスケールで行った（0=息切れなし～4=安静時も息切れあり）。咳嗽及び喀痰の各症状の評価については、4 ポイントのスケールで行った（0=なし～3=重度）。

**個々の試験の結果**

両試験のデータからは、各群のベースライン時に多くの被験者には症状があり、各投与群で 4 週間の治療期間全体にわたる 24 時間総合（3 症状を合わせた）無症状期間の割合は低い（平均値：1.8～5.0%）ことが示された。表 2.7.3.3-42 に示すように、HZC112206 試験では、24 週間の治療期間にわたり、FF/VI 50/25 µg 群及び VI 25 µg 群で、他の実薬群（7.0%及び 8.4%）及びプラセボ群（6.1%）と比べ無症状日数の割合の平均値（それぞれ 9.7%及び 10.1%）が高かった。HZC112207 試験では、24 週間の治療期間にわたり、FF/VI 100/25 µg 群では他の実薬群（4.2～6.0%）及びプラセボ群（3.7%）に比べ無症状日数の割合の平均値（6.8%）が高かった。

**表 2.7.3.3-42　24 時間総合無症状期間の割合（%）：個々の試験の結果（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

| | プラセボ群 | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 | VI 25 群 | FF 100 群 | FF 200 群 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HZC112206 | | | | | | | |
| N | 207 | 206 | 206 | — | 205 | 206 | — |
| 投与 -1 週目 (ベースライン) | | | | | | | |
| n | 206 | 202 | 202 | — | 204 | 203 | — |
| 平均値 | 3.0 | 1.8 | 5.0 | — | 5.0 | 2.8 | — |
| 投与 1 週目～24 週目 | | | | | | | |
| n | 201 | 204 | 204 | — | 202 | 203 | — |
| 平均値 | 6.1 | 9.7 | 8.4 | — | 10.1 | 7.0 | — |
| HZC112207 | | | | | | | |
| N | 205 | — | 204 | 205 | 203 | 204 | 203 |
| 投与 -1 週目 (ベースライン) | | | | | | | |
| n | 205 | — | 204 | 204 | 203 | 203 | 201 |
| 平均値 | 3.1 | — | 2.6 | 2.3 | 1.8 | 3.1 | 2.9 |
| 投与 1 週目～24 週目 | | | | | | | |
| n | 200 | — | 201 | 204 | 201 | 201 | 201 |
| 平均値 | 3.7 | — | 6.8 | 6.0 | 4.5 | 4.2 | 5.5 |

Source: HZC112206 CSR Table 6.56, HZC112207 CSR Table 6.50

### 併合解析の結果

HZC112206 試験及び HZC112207 試験の 24 週間の治療期間全体にわたる 24 時間無症状期間の割合の併合解析結果の要約を Table 3.62 に示す。併合解析の結果は、個々の試験の結果と同様であった。

### 12 週間の肺機能試験（200820 試験）

ベースライン時及び治療期間 12 週間にわたる 24 時間無症状期間の割合を表 2.7.3.3-43 に示す。

ベースライン時における 24 時間無症状期間の割合は、VI 25 μg 群（0.1%）及び FF/VI 100/25 μg 群（0.1%）であり、両群ともに低かった。治療期間 12 週間にわたる 24 時間無症状期間の割合は、両群ともに増加した。治療期間 12 週間にわたる 24 時間無症状期間の割合は VI 25 μg 群（3.1%）と比べて FF/VI 100/25 μg 群（2.7%）において、わずかに低かった。

**表 2.7.3.3-43　24 時間総合無症状期間の割合（%）（200820 試験、ITT）**

| | | FF/VI 100/25 N=806 | VI 25 N=814 |
|---|---|---|---|
| Week -1 (Baseline) | | | |
| Symptom-Free 24hr Periods | n | 805 | 812 |
| | Mean | 0.1 | 0.1 |
| | SD | 1.12 | 1.00 |
| | Median | 0.0 | 0.0 |
| | Min. | 0 | 0 |
| | Max. | 14 | 14 |
| Week 1-12 | | | |
| Symptom-Free 24hr Periods | n | 803 | 805 |
| | Mean | 2.7 | 3.1 |
| | SD | 11.02 | 11.93 |
| | Median | 0.0 | 0.0 |
| | Min. | 0 | 0 |
| | Max. | 90 | 100 |

Source: 200820 CSR Table 6.31

**個々の症状スコア**

**6 ヵ月の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）**

個々の症状スコア（咳嗽、喀痰及び息切れ）に関するデータの併合は行わなかった。

HZC112206 試験及び HZC112207 試験の両試験のベースラインにおいて、各個別症状（咳嗽、喀痰及び息切れ）の平均スコアはすべての投与群で同程度であった。表 2.7.3.3-44 に示すとおり、24 週間にわたり、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は、プラセボ群と比べすべての FF/VI 群で低かった（p≤0.021）。

また、それぞれの対応する FF 群と比べ FF/VI 群では咳嗽スコアが低かった（p≤0.046）。両試験において、FF/VI 群と VI 25 µg 群間、又は FF 100 µg 群（HZC112207 試験では FF 200 µg 群においても）とプラセボ群間に咳嗽スコアの差は認められなかった。VI 25 µg 群とプラセボ群間の比較結果は試験全体で一定でなく、差が認められたのは HZC112206 試験のみであった（p=0.010）。

HZC112206 試験では、24 週間の治療期間にわたって、FF/VI 群と VI 25 µg 群間、又は FF/VI 100/25 µg 群と FF 100 µg 群間に喀痰スコアの差は認められなかった。HZC112207 試験では、VI 25 µg 群と比べ FF/VI の両群で、喀痰スコアの最小二乗平均値の低下が認められ（p≤0.034）、FF 100 µg 群と比べた FF/VI 100/25 µg 群（p=0.012）でも同様であった。投与群間で他に差は認められなかった。

表 2.7.3.3-44 で示すように、HZC112207 試験の FF 100 µg 群を除き（p=0.085）、24 週間の治療期間にわたる息切れの平均スコアは、プラセボ群と比べ FF 群及び VI 25 µg 群で低かった（p≤0.045）。両試験において、FF/VI 群では、それぞれの対応する FF 群と比べ、息切れスコアのより大きな低下が認められた（p≤0.002）。両試験において、FF/VI 100/25 µg 群では、VI 25 µg 群と比べ息切れスコアのより大きな低下が認められ（p≤0.049）、HZC112207 試験においては、VI 25 µg 群と比べ FF/VI 200/25 µg 群でも同スコアのより大きな低下が認められた（p=0.019）。HZC112206 試験では、FF/VI 50/25 µg 群と VI 25 µg 群間に 24 週間の治療期間にわたり息切れスコアの差は認められなかった。

**表 2.7.3.3-44　投与 1～24 週にわたる症状スコアの平均値の統計解析：個々の試験の結果（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

| 投与 1 週目～24 週目 | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 | VI 25 群 | FF 100 群 | FF 200 群 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 咳嗽スコア (スケール 0-3)平均値の投与群間差 (p-値) | | | | | | |
| HZC112206 | | | | | | |
| N | 206 | 206 | ― | 205 | 206 | ― |
| n | 200 | 201 | ― | 201 | 200 | ― |
| プラセボ群との比較 | -0.21 (<0.001) | -0.20 (<0.001) | ― | -0.13 (0.010) | -0.09 (0.083) | ― |
| VI 25 群との比較 | -0.08 (0.086) | -0.07 (0.150) | ― | ― | ― | ― |
| FF 100 群との比較 | ― | -0.11 (0.024) | ― | ― | ― | ― |
| HZC112207 | | | | | | |
| N | ― | 204 | 205 | 203 | 204 | 203 |
| n | ― | 201 | 203 | 201 | 200 | 200 |
| プラセボ群との比較 | ― | -0.13 (0.008) | -0.15 (0.001) | -0.07 (0.147) | -0.03 (0.555) | -0.06 (0.237) |
| VI 25 群との比較 | ― | -0.06 (0.220) | -0.08 (0.082) | ― | ― | ― |
| FF 100 群との比較 | ― | -0.10 (0.037) | ― | ― | ― | ― |
| FF 200 群との比較 | ― | ― | -0.09 (0.046) | ― | ― | ― |
| 喀痰スコア (スケール 0-3)平均値の投与群間差 (p-値) | | | | | | |
| HZC112206 | | | | | | |
| N | 206 | 206 | ― | 205 | 206 | ― |
| n | 199 | 201 | ― | 199 | 200 | ― |
| プラセボ群との比較 | -0.13 (0.005) | -0.11 (0.021) | ― | -0.05 (0.252) | -0.07 (0.125) | ― |
| VI 25 群との比較 | -0.08 (0.097) | -0.06 (0.247) | ― | ― | ― | ― |
| FF 100 群との比較 | ― | -0.04 (0.444) | ― | ― | ― | ― |
| HZC112207 | | | | | | |
| N | ― | 204 | 205 | 203 | 204 | 203 |
| n | ― | 201 | 202 | 201 | 199 | 200 |
| プラセボ群との比較 | ― | -0.14 (0.002) | -0.12 (0.009) | -0.02 (0.615) | -0.03 (0.502) | -0.07 (0.098) |
| VI 25 群との比較 | ― | -0.12 (0.007) | -0.09 (0.034) | ― | ― | ― |
| FF 100 群との比較 | ― | -0.11 (0.012) | ― | ― | ― | ― |
| FF 200 群との比較 | ― | ― | -0.04 (0.339) | ― | ― | ― |
| 息切れスコア (スケール 0-3)平均値の投与群間差 (p-値) | | | | | | |
| HZC112206 | | | | | | |
| N | 206 | 206 | ― | 205 | 206 | ― |
| n | 200 | 201 | ― | 201 | 201 | ― |
| プラセボ群との比較 | -0.30 (<0.001) | -0.31 (<0.001) | ― | -0.19 (0.001) | -0.12 (0.045) | ― |
| VI 25 群との比較 | -0.11 (0.080) | -0.12 (0.049) | ― | ― | ― | ― |
| FF 100 群との比較 | ― | -0.19 (0.002) | ― | ― | ― | ― |
| HZC112207 | | | | | | |
| N | ― | 204 | 205 | 203 | 204 | 203 |
| n | ― | 201 | 203 | 201 | 200 | 199 |
| プラセボ群との比較 | ― | -0.31 (<0.001) | -0.32 (<0.001) | -0.19 (<0.001) | -0.09 (0.085) | -0.13 (0.022) |
| VI 25 群との比較 | ― | -0.12 (0.030) | -0.13 (0.019) | ― | ― | ― |
| FF 100 群との比較 | ― | -0.21 (<0.001) | ― | ― | ― | ― |
| FF 200 群との比較 | ― | ― | -0.19 (<0.001) | ― | ― | ― |

Source: HZC112206 CSR Table 6.49, Table 6.52, Table 6.55, HZC112207 CSR Table 6.43, Table 6.46, Table 6.49

### 12 週間の肺機能試験（200820 試験）

患者日記による治療期間 12 週間にわたる各症状スコアの平均値の統計解析結果を表 2.7.3.3-45 に示す。

ベースラインにおける息切れスコアは、VI 25 μg 群（2.09）及び FF/VI 100/25 μg 群（2.11）の両群で同程度であった。12 週間の治療期間の経過とともに息切れスコアは低下し、その傾向は VI 25 μg 群と比べて FF/VI 100/25 μg 群の方が大きかった。治療期間 12 週間にわたるベースラインからの変化量の最小二乗平均値の FF/VI 100/25 μg 群及び VI 25 μg 群の群間差は-0.06 であった（p＝0.043）。

ベースラインにおける咳嗽スコアは、VI 25 μg 群（1.79）及び FF/VI 100/25 μg 群（1.79）の両群で同じであった。12 週間の治療期間の経過とともに咳嗽スコアは低下し、その傾向は VI 25 μg 群及び FF/VI 100/25 μg 群で同程度であった。治療期間 12 週間にわたるベースラインからの変化量の最小二乗平均値の FF/VI 100/25 μg 群及び VI 25 μg 群の群間差は 0.01 であった（p＝0.643）。

ベースラインにおける喀痰スコアは、VI 25 μg 群（1.64）及び FF/VI 100/25 μg 群（1.66）の両群で同程度であった。12 週間の治療期間の経過とともに喀痰スコアは低下し、VI 25 μg 群及び FF/VI 100/25 μg 群で同程度であった。治療期間 12 週間にわたるベースラインからの変化量の最小二乗平均値の FF/VI 100/25 μg 群及び VI 25 μg 群の群間差は 0.01 であった（p＝0.696）。

ベースラインにおける症状スコアの合計は、VI 25 μg 群（5.52）及び FF/VI 100/25 μg 群（5.56）と両群とも同程度であった。12 週間の治療期間の経過とともに症状スコアの合計は低下し、VI 25 μg 群及び FF/VI 100/25 μg 群において同程度であった。治療期間 12 週間にわたるベースラインからの変化量の最小二乗平均値の FF/VI 100/25 μg 群及び VI 25 μg 群の群間差は-0.04 であった（p＝0.564）。

**表 2.7.3.3-45　治療期間 12 週間の症状スコアの平均値の統計解析（200820 試験、ITT）**

| | FF/VI 100/25 N=806 | VI 25 N=814 |
|---|---|---|
| Breathlessness[1] | | |
| Week 1-12 | | |
| n | 803 | 804 |
| LS Mean (SE) | 1.63 (0.020) | 1.69 (0.020) |
| FF/VI 100/25 vs VI 25 | | |
| Difference | -0.06 | |
| 95% CI | -0.11, 0.00 | |
| p-value | 0.043 | |
| Cough[2] | | |
| Week 1-12 | | |
| n | 803 | 804 |
| LS Mean (SE) | 1.50 (0.018) | 1.49 (0.018) |
| FF/VI 100/25 vs VI 25 | | |
| Difference | 0.01 | |
| 95% CI | -0.04, 0.06 | |
| p-value | 0.643 | |
| Sputum[3] | | |
| Week 1-12 | | |
| n | 803 | 804 |
| LS Mean (SE) | 1.43 (0.018) | 1.42 (0.018) |
| FF/VI 100/25 vs VI 25 | | |
| Difference | 0.01 | |
| 95% CI | -0.04, 0.06 | |
| p-value | 0.696 | |
| Total Symptom Score | | |
| Week 1-12 | | |
| n | 803 | 804 |
| LS Mean (SE) | 4.56 (0.047) | 4.60 (0.047) |
| FF/VI 100/25 vs VI 25 | | |
| Difference | -0.04 | |
| 95% CI | -0.17, 0.09 | |
| p-value | 0.564 | |

Source: 200820 CSR Table 6.24, Table 6.26, Table 6.28, Table 6.30
Note: Analysis performed using an ANCOVA model with covariates of treatment, baseline (Week -1), reversibility status (stratum) and region.

1. Breathlessness was assessed on the following scale: 0 = Not breathless at rest or on exertion; 1 = Not breathless at rest, but breathless on moderate exertion (e.g., walking quickly, climbing stairs); 2 = Not breathless at rest, but breathless on mild exertion (e.g., walking on the level); 3 = Not breathless at rest, but breathless on minimal exertion (e.g., getting washed or dressed); 4 = Breathless at rest (e.g., sitting down reading or watching television).
2. Cough was assessed on the following scale: 0 = No cough; 1 = Mild cough (e.g., some coughing mostly in the morning); 2 = Moderate cough (e.g., coughing in the morning and sometimes during the day); 3 = Severe cough (e.g., coughing in the morning and throughout the day).
3. Sputum production was assessed on the following scale: 0 = None; 1 = Mild sputum production (e.g., only in the morning); 2 = Moderate sputum production (e.g., in the morning and sometimes during the day); 3 = Severe sputum production (e.g., throughout the whole day).

### 呼吸困難スコアの平均値

### 1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）

HZC102871 試験及び HZC102970 試験では、各治療インターバルの 4 週間、及び 52 週間の治療期間にわたり平均した呼吸困難スコアの平均値はその他の評価項目とした。被験者は自分の経験を 5 ポイントのスケール（-2～2）で評価し、スケールは、-2（いつもよりずっ

と悪い）、-1（いつもより悪い）、0（いつもどおり）、1（いつもより良い）、及び 2（いつもよりずっと良い）とした。

**個々の試験の結果**

両試験において、52 週間の治療期間にわたって平均した場合、VI 25 µg 群と比べ FF/VI 100/25 µg 群（-0.08 及び-0.11; p≤0.0190）及び 200/25 µg 群（-0.11 及び-0.12; p<0.001）では呼吸困難スコアの最小二乗平均値の低下が認められた。HZC102970 試験にでは、FF/VI 50/25 µg 群で VI 25 µg 群と比べた呼吸困難スコアの最小二乗平均値の低下は-0.05 であったが（p=0.126）、一方で HZC102871 試験では、-0.11 の低下が認められた（p<0.001）（表 2.7.3.3-46）。

**表 2.7.3.3-46　投与 1～52 週にわたる呼吸困難スコアの平均値の統計解析（投与群間の差）：個々の試験の結果（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| 投与 1 週目～52 週目 | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 |
|---|---|---|---|
| HZC102871 | | | |
| N | 408 | 403 | 402 |
| n | 406 | 399 | 401 |
| VI 25 群との差 | -0.11 | -0.08 | -0.11 |
| p 値 | <0.001 | 0.019 | <0.001 |
| HZC102970 | | | |
| N | 412 | 403 | 409 |
| n | 412 | 401 | 408 |
| VI 25 群との差 | -0.05 | -0.11 | -0.12 |
| p 値 | 0.126 | <0.001 | <0.001 |

Source: HZC102871 CSR Table 6.39, HZC102970 CSR Table 6.39
投与群、スクリーニング時の喫煙状況（層）、ベースライン（投与-1 週目）及び施設グループを共変量とし ANCOVA モデルを用いて解析した。
治療期間を完了していなくても被験者は投与 1～52 週の評価に含まれた。
呼吸困難スコアの範囲（-2～2）：-2=いつもよりずっと悪い、-1=いつもより悪い、0=いつもどおり、1=いつもより良い、2=いつもよりずっと良い

**併合解析の結果**

HZC102970 試験及び HZC102871 試験の併合データを用いて、IVRS 患者日記における呼吸困難スコアの平均値の要約及び統計解析結果をそれぞれ Table 3.134 及び Table 3.135 に示す。併合解析用データのベースライン（投与-1 週目）において、呼吸困難スコアの平均値は 4 群全体で低く、概して同程度であり、その値は FF/VI 50/25 µg 群-0.21、FF/VI 100/25 µg 群-0.27、FF/VI 200/25 µg 群-0.24、及び VI 25 µg 群-0.27 であった（Table 3.134）。投与 1～52 週にわたり、VI 25 µg 群と比べ FF/VI の 3 群すべての被験者では、呼吸困難スコアの最小二乗平均値が有意に低く、その値は、FF/VI 50/25 µg 群-0.08、FF/VI 100/25 µg 群-0.09 及び FF/VI 200/25 µg 群-0.11 であった（すべての投与群で p<0.001）（Table 3.135）。

**24 時間の間に喀痰が増加した期間の割合及び 24 時間の間に喀痰の黄色又は緑色が濃かった期間の割合**

**1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）**

HZC102970 試験及び HZC102871 試験では、各治療インターバルの 4 週間、及び 52 週間の治療期間全体にわたる、24 時間の間に喀痰が増加した期間の割合、及び 24 時間の間に喀痰の黄色又は緑色が濃かった期間の割合は、その他の評価項目とした。毎朝、被験者は IVRS 患者日記を用いて症状の報告を行った。喀痰量の評価は 2 ポイントのスケール（0～1）で行い、喀痰量：0＝通常の喀痰量、及び 1＝喀痰量増加とした。喀痰の色の評価は 2 ポイントのスケールで行い（0～1）、0＝いつもの喀痰の色、及び 1＝黄色又は緑色が濃いとした。

個々の試験の結果を以下に要約する。併合解析用データでの要約又は統計解析は行っていない。

**個々の試験の結果**

ベースラインにおける 24 時間の間に喀痰が増加した期間の割合は、HZC102970 試験では、FF/VI 50/25 μg 群の 7.89%から FF/VI 200/25 μg 群の 9.51%までの範囲であり、HZC102871 試験では、FF/VI 50/25 μg 群の 7.56%から FF/VI 100/25 μg 群の 10.09%までの範囲であった。52 週間の治療期間にわたって平均した場合、24 時間の間に喀痰が増加した割合の平均値が最も高かったのは、HZC102970 試験では VI 25 μg 群（9.69%）で、FF/VI の 3 群の平均値は低かった（7.20～8.59%）。一方、HZC102871 試験では、24 時間の間に喀痰が増加した割合の平均値が最も高かったのは、FF/VI 200/25 μg 群で（8.06%）、VI 25 μg 群（7.68%）及び残りの FF/VI の 2 群（7.58～7.71%）では低かった（表 2.7.3.3-47）。

ベースラインにおける、24 時間の間に喀痰の黄色又は緑色が濃かった期間の割合は、HZC102970 試験では、VI 25 μg 群の 3.72%から FF/VI 100/25 μg 群の 4.95%までの範囲であり、HZC102871 試験では、VI 25 μg 群の 2.64%から FF/VI 50/25 μg 群の 4.77%までの範囲であった。52 週間の治療期間にわたって平均した場合、24 時間の間に喀痰の黄色又は緑色が濃かった期間の割合の平均値が最も高かったのは、HZC102970 試験では VI 25 μg 群（4.45%）で、FF/VI 群の平均値は低かった（3.43～4.08%）。一方、HZC102871 試験では、24 時間の間に喀痰の喀痰の黄色又は緑色が濃かった期間の割合の平均値が最も高かったのは FF/VI 100/25 μg 群（4.20%）で、VI 25 μg 群（3.58%）、FF/VI 50/25 μg 群（3.97%）及び 200/25 μg 群（3.95%）では低かった（表 2.7.3.3-47）。

いずれの試験においても、各治療インターバルの 4 週間の要約からは、一貫した治療効果を示す傾向は認められなかった。

**表 2.7.3.3-47　24 時間の間に喀痰が増加した期間の割合（%）、24 時間の間に喀痰の黄色又は緑色が濃かった期間の割合（%）**
**：個々の試験の結果（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 | VI 25 群 |
|---|---|---|---|---|
| 24 時間の間に喀痰が増加した期間の割合 (%) | | | | |
| HZC102871 | N=408 | N=403 | N=402 | N=409 |
| ベースライン | | | | |
| n | 407 | 400 | 401 | 408 |
| 平均値 | 7.56 | 10.09 | 8.05 | 7.73 |
| 投与 1 週目～52 週目 | | | | |
| n | 406 | 402 | 402 | 408 |
| 平均値 | 7.58 | 7.71 | 8.06 | 7.68 |
| HZC102970 | N=412 | N=403 | N=409 | N=409 |
| ベースライン | | | | |
| n | 412 | 403 | 409 | 408 |
| 平均値 | 7.89 | 9.16 | 9.51 | 8.93 |
| 投与 1 週目～52 週目 | | | | |
| n | 412 | 401 | 408 | 408 |
| 平均値 | 7.92 | 8.59 | 7.20 | 9.69 |
| 24 時間に喀痰の黄色又は緑色が濃かった期間の割合 (%) | | | | |
| HZC102871 | N=408 | N=403 | N=402 | N=409 |
| ベースライン | | | | |
| n | 407 | 400 | 401 | 408 |
| 平均値 | 4.77 | 4.15 | 3.95 | 2.64 |
| 投与 1 週目～52 週目 | | | | |
| n | 406 | 402 | 402 | 408 |
| 平均値 | 3.97 | 4.20 | 3.95 | 3.58 |
| HZC102970 | N=412 | N=403 | N=409 | N=409 |
| ベースライン | | | | |
| n | 412 | 403 | 409 | 408 |
| 平均値 | 3.89 | 4.95 | 4.27 | 3.72 |
| 投与 1 週目～52 週目 | | | | |
| n | 412 | 401 | 408 | 408 |
| 平均値 | 3.43 | 4.08 | 4.05 | 4.45 |

Source: HZC102871 CSR Table 6.41, Table 6.42, HZC102970 CSR Table 6.41, Table 6.42
ベースラインは投与-1 週目
治療期間を完了していなくても被験者は投与 1～52 週の評価に含まれた。
喀痰量の評価は 2 ポイントのスケールで行った（0～1）：0＝通常の喀痰量、1＝喀痰量増加
喀痰の色の評価は 2 ポイントのスケールで行った（0～1）：0＝いつもの喀痰の色、1＝黄色又は緑色が濃い

### 2.7.3.3.2.3.7.　CRQ-SAS 総スコア（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

CRQ-SAS 質問票を用いたのは HZC112206 試験及び HZC112207 試験のみであった。これらの試験では、CRQ-SAS 総スコアはその他の評価項目であった。HZC102871 試験及び HZC102970 試験では、CRQ-SAS は評価されなかった。

### 6 ヵ月の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

### 個々の試験の結果

HZC112206 試験において、統計解析からは、投与 28 日目、56 日目及び投与 84 日目に、FF/VI 50/25 μg 群とプラセボ群間に差が認められたが（p≤0.041）、投与 168 日目には認められなかった。FF/VI 100/25 μg 群とプラセボ群間及び FF/VI 100/25 μg 群と FF 100 μg 群間に差

が認められたのは、投与 84 日目及び投与 168 日のみであった（p≤0.011）。FF/VI 50/25 µg 群及び 100/25 µg 群とプラセボ群との差のすべての最小二乗平均値は、0.10～0.25 の範囲であった。いずれの時点においても FF 100 µg 群及び VI 25 µg 群とプラセボ群との間に差は認められなかった。

HZC112207 試験において、統計解析からは、すべての時点で FF/VI 100/25 µg とプラセボ群間及び FF/VI 100/25 µg と FF100 µg 群の間に総スコアの差が認められ（p≤0.018）、投与 84 日目には、FF/VI 100/25 µg 群と VI 25 µg 群の間にも差が認められた。また、FF/VI 200/25 µg 群とプラセボ群の間では投与 56 日目にのみ、FF/VI 200/25 µg 群と FF 200 µg 群の間では投与 28 日目にのみ差が認められた。FF/VI 100/25 µg 群及び 200/25 µg 群とプラセボ群とのすべての差の最小二乗平均値は、0.06～0.24 の範囲であった。

両試験について、CRQ-SAS 総スコアの平均値が MCID（0.5 ポイントを超える改善）に達した投与群間の比較はなかった。

**併合解析の結果**

CRQ-SAS 総スコアの要約を Table 3.63 に示す。投与 28、56、84 日目及び投与 168 日目の CRQ-SAS 総スコアの統計解析結果を Table 3.64 に示す。併合解析の結果は、個々の試験の結果と同様であった。

### 2.7.3.3.2.3.8. St. George's Respiratory Questionnaire – Chronic Obstructive Pulmonary Disorder（SGRQ-C）総スコアのレスポンダー率（200820 試験）

SGRQ-C を用いて評価したのは 200820 試験のみであった。SGRQ-C の評価を用いた SGRQ の総スコアのレスポンダー率はその他の有効性評価項目であった。SGRQ 合計スコアのベースラインからの 4 点以上の減少（MCID）をレスポンダーとして定義した。

**12 週間の肺機能試験（200820 試験）**

投与 84 日目における SGRQ の総スコアのベースラインからの変化量の平均値は VI 25 µg 群及び FF/VI 100/25 µg 群の両群ともに 5 点を超えて減少した（FF/VI 100/25 µg 群: -6.07 点、VI 25 µg 群: -5.33 点）（2.7.6. 200820 試験 表 36）。ベースライン及び投与後ともに測定値のある被験者における投与 84 日目のレスポンダー率を表 2.7.3.3-48 に示す。SGRQ の総スコアにおけるレスポンダー率は、VI 25 µg 群（48%）と比べて FF/VI 100/25 µg 群（55%）の方が高かった（オッズ比：1.3, p =0.006）。

**表 2.7.3.3-48　投与 84 日目における SGRQ 総スコアのレスポンダー率に関する統計解析－ベースライン及び投与後ともに測定値のある集団－（200820 試験、ITT）**

| | FF/VI 100/25 N=806 | VI 25 N=814 |
|---|---|---|
| Week 12 | | |
| n | 737 | 730 |
| Responder[1], n（%） | 408 (55) | 351 (48) |
| Non-responder[2], n（%） | 329 (45) | 379 (52) |
| FF/VI 100/25 vs VI 25 | | |
| Odds Ratio | 1.3 | |
| 95% CI | 1.1, 1.7 | |
| p-value | 0.006 | |

Source: 200820 CSR Table 8.10
Note: Analysis used logistic regression with covariates of treatment, baseline SGRQ total score (score on Day1), reversibility status (stratum) and region.
1. Response is defined as an SGRQ total score of 4 units below baseline (score on Day 1) or lower.
2. Non-response is defined as a SGRQ total score higher than 4 units below baseline, or a missing change from baseline in SGRQ total score. Early withdrawals are classified as non-response.

### 2.7.3.3.2.3.9.　COPD アセスメントテスト（CAT）（200820 試験）

COPD の健康状態について CAT を用いて評価したのは 200820 試験のみであった。

#### 12 週間の肺機能試験（200820 試験）

CAT は、その他の有効性評価項目であった。投与 84 日目の CAT スコアの解析結果を表 2.7.3.3-49 に示す。投与 84 日目における CAT スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、VI 25 μg 群で-2.8、FF/VI 100/25 μg 群で-3.0 であり（群間差：-0.2, p=0.577）、両群ともに MCID である 2 点を超えていた。

**表 2.7.3.3-49　CAT スコアの統計解析（200820 試験、ITT）**

| | FF/VI 100/25 N=806 | VI 25 N=814 |
|---|---|---|
| Week 12 | | |
| n | 764 | 754 |
| LS Mean (SE) | 15.2 (0.20) | 15.3 (0.21) |
| LS Mean Change (SE) | -3.0 (0.20) | -2.8 (0.21) |
| FF/VI 100/25 vs VI 25 | | |
| Difference | -0.2 | |
| 95% CI | -0.7, 0.4 | |
| p-value | 0.577 | |

Source: 200820 CSR Table 8.13
Note: Analysis performed using an ANCOVA model with covariates of treatment, baseline (score on Day 1), reversibility status (stratum) and region.

### 2.7.3.3.3.　部分集団における結果の比較

部分集団の解析に使用したサブグループの詳細は 2.7.3.1.5.4.1.に示す。すべてのサブグループ解析は、無作為化され治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者から成る ITT 集団を解析対象集団とした。サブグループ別の被験者数の要約について、HZC112206 試験及び

HZC112207 試験は表 2.7.3.3-50 に、増悪試験の HZC102871 試験及び HZC102970 試験については表 2.7.3.3-51 に示す。各サブグループの人口統計学的データは、2.7.4.1.3.4.に示す。

6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）では、0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値及び $FEV_1$ トラフ値について、連続共変量及びカテゴリー共変量と投与群間の交互作用の p 値をそれぞれ Table 3.65～Table 3.66 及び Table 3.67～Table 3.68 に示す。

1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）では、中等度及び重度の増悪の年間発現率について、連続及びカテゴリー交互作用の要約をそれぞれ Table 3.121 及び Table 3.122 に示す。$FEV_1$ トラフ値について、連続共変量と投与群間の交互作用の p 値を Table 3.136 に示し、カテゴリカルサブグループと投与群間の交互作用の p 値を Table 3.137 に示す。

有意水準を 10%として（$p \leq 0.10$）統計学的に有意な交互作用を示した。

COPD のプログラムでは、同じ内容の試験を 2 組実施した（2.7.3.1.2.1.）。サブグループが最大でも 2 因子から成り、各サブグループの水準に分類される被験者の割合に大きな偏りがみられない場合は、各サブグループの水準毎の主要な投与群間の比較について推定することが可能である。各水準に分類される被験者の割合に偏りがあるサブグループ（年齢等）、又は 2 種類を超えるサブグループ（人種等）については、正式な解析を行ったが、被験者数が少ない水準が存在するため推定力は劣る。そのため、こうしたサブグループの結果は、サブグループ全水準にわたり、治療効果の傾向及び程度に一貫性がみられるかどうかを示した。

各サブグループにおける投与群間の差（可能な場合）の図を、HZC112206 試験及び HZC112207 試験については Figure 3.13～Figure 3.14、Figure 3.18～Figure 3.19、Figure 3.25～Figure 3.38 に、HZC102871 試験及び HZC102970 試験については Figure 3.50～Figure 3.57 及び Figure 3.60～Figure 3.66 に図示する。

なお 200820 試験については、サブグループ解析は実施していない。

**表 2.7.3.3-50　サブグループ別の被験者数の要約（HZC112206 試験／HZC112207 試験併合、ITT）**

| | 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) | 計 (N=2254) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別 | | | | | | | | |
| n | 412 | 206 | 410 | 205 | 408 | 410 | 203 | 2254 |
| 女性 | 119 (29) | 71 (34) | 129 (31) | 68 (33) | 117 (29) | 128 (31) | 52 (26) | 684 (30) |
| 男性 | 293 (71) | 135 (66) | 281 (69) | 137 (67) | 291 (71) | 282 (69) | 151 (74) | 1570 (70) |
| 年齢の部分集団 | | | | | | | | |
| n | 412 | 206 | 410 | 205 | 408 | 410 | 203 | 2254 |
| 64 歳以下 | 252 (61) | 114 (55) | 242 (59) | 131 (64) | 228 (56) | 244 (60) | 128 (63) | 1339 (59) |
| 65 歳以上 | 160 (39) | 92 (45) | 168 (41) | 74 (36) | 180 (44) | 166 (40) | 75 (37) | 915 (41) |
| 70 歳以上 | 85 (21) | 53 (26) | 84 (20) | 37 (18) | 100 (25) | 91 (22) | 44 (22) | 494 (22) |
| 人種の部分集団 | | | | | | | | |
| n | 412 | 206 | 410 | 205 | 408 | 410 | 203 | 2254 |
| アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統 | 7 (2) | 6 (3) | 13 (3) | 2 (<1) | 10 (2) | 5 (1) | 5 (2) | 48 (2) |
| アメリカ先住民又はアラスカ先住民 | 1 (<1) | 1 (<1) | 3 (<1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 6 (<1) |
| アジア人 | 52 (13) | 43 (21) | 54 (13) | 11 (5) | 61 (15) | 69 (17) | 14 (7) | 304 (13) |
| ハワイ先住民又は他の太平洋諸島の先住民 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 白人 | 352 (85) | 156 (76) | 340 (83) | 192 (94) | 337 (83) | 336 (82) | 183 (90) | 1896 (84) |
| Mixed Race | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 喫煙歴 | | | | | | | | |
| n | 412 | 206 | 410 | 205 | 408 | 410 | 203 | 2254 |
| 喫煙者 | 220 (53) | 111 (54) | 220 (54) | 112 (55) | 222 (54) | 225 (55) | 112 (55) | 1222 (54) |
| 喫煙歴あり | 192 (47) | 95 (46) | 190 (46) | 93 (45) | 186 (46) | 185 (45) | 91 (45) | 1032 (46) |

**表 2.7.3.3-50　サブグループ別の被験者数の要約（HZC112206 試験／HZC112207 試験併合、ITT）（続き）**

| | 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) | 計 (N=2254) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 地域 | | | | | | | | |
| n | 412 | 206 | 410 | 205 | 408 | 410 | 203 | 2254 |
| 米国 | 129 (31) | 82 (40) | 151 (37) | 42 (20) | 131 (32) | 122 (30) | 51 (25) | 708 (31) |
| 欧州 | 186 (45) | 57 (28) | 166 (40) | 130 (63) | 178 (44) | 175 (43) | 116 (57) | 1008 (45) |
| その他 1 | 97 (24) | 67 (33) | 93 (23) | 33 (16) | 99 (24) | 113 (28) | 36 (18) | 538 (24) |
| 可逆性の部分集団 | | | | | | | | |
| n | 408 | 204 | 404 | 198 | 405 | 405 | 201 | 2225 |
| 可逆性なし | 270 (66) | 131 (64) | 280 (69) | 144 (73) | 281 (69) | 277 (68) | 147 (73) | 1530 (69) |
| 可逆性あり | 138 (34) | 73 (36) | 124 (31) | 54 (27) | 124 (31) | 128 (32) | 54 (27) | 695 (31) |
| 心血管系疾患の既往歴／リスク因子の部分集団 | | | | | | | | |
| n | 412 | 206 | 410 | 205 | 408 | 410 | 203 | 2254 |
| あり | 257 (62) | 127 (62) | 239 (58) | 126 (61) | 241 (59) | 247 (60) | 122 (60) | 1359 (60) |
| なし | 155 (38) | 79 (38) | 171 (42) | 79 (39) | 167 (41) | 163 (40) | 81 (40) | 895 (40) |

n (%)
Source: ISE-COPD Table 3.03
Note: "Other 1" region includes the following countries: Chile, Argentina, Peru, Mexico, Philippines, Japan/Korea, Russia, Ukraine.

**表 2.7.3.3-51　サブグループ別の被験者数の要約**
**（HZC102871 試験／HZC102970 試験併合、ITT）**

| | 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) | 計 (N=3255) |
|---|---|---|---|---|---|
| 性別 | | | | | |
| n | 820 | 806 | 811 | 818 | 3255 |
| 女性 | 344 (42) | 353 (44) | 344 (42) | 344 (42) | 1385 (43) |
| 男性 | 476 (58) | 453 (56) | 467 (58) | 474 (58) | 1870 (57) |
| 年齢の部分集団 | | | | | |
| n | 820 | 806 | 811 | 818 | 3255 |
| 64 歳以下 | 421 (51) | 398 (49) | 419 (52) | 424 (52) | 1662 (51) |
| 65 歳以上 | 399 (49) | 408 (51) | 392 (48) | 394 (48) | 1593 (49) |
| 70 歳以上 | 209 (25) | 225 (28) | 222 (27) | 231 (28) | 887 (27) |
| 人種の部分集団 | | | | | |
| n | 820 | 806 | 810 | 817 | 3253 |
| アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統 | 22 (3) | 13 (2) | 18 (2) | 18 (2) | 71 (2) |
| アメリカ先住民又はアラスカ先住民 | 28 (3) | 25 (3) | 28 (3) | 26 (3) | 107 (3) |
| アジア人 | 40 (5) | 42 (5) | 44 (5) | 42 (5) | 168 (5) |
| ハワイ先住民又は他の太平洋諸島の先住民 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| 白人 | 692 (84) | 685 (85) | 681 (84) | 688 (84) | 2746 (84) |
| Mixed Race | 38 (5) | 41 (5) | 38 (5) | 43 (5) | 160 (5) |
| 喫煙歴 | | | | | |
| n | 820 | 806 | 811 | 818 | 3255 |
| 喫煙者 | 364 (44) | 359 (45) | 352 (43) | 364 (44) | 1439 (44) |
| 喫煙歴あり | 456 (56) | 447 (55) | 459 (57) | 454 (56) | 1816 (56) |
| 地域 | | | | | |
| n | 820 | 806 | 811 | 818 | 3255 |
| 米国 | 278 (34) | 275 (34) | 276 (34) | 279 (34) | 1108 (34) |
| 欧州 | 218 (27) | 208 (26) | 207 (26) | 215 (26) | 848 (26) |
| その他 1 | 172 (21) | 178 (22) | 174 (21) | 172 (21) | 696 (21) |
| その他 2 | 152 (19) | 145 (18) | 154 (19) | 152 (19) | 603 (19) |
| 米国と米国以外との比較 | | | | | |
| n | 820 | 806 | 811 | 818 | 3255 |
| 米国 | 278 (34) | 275 (34) | 276 (34) | 279 (34) | 1108 (34) |
| 米国以外 | 542 (66) | 531 (66) | 535 (66) | 539 (66) | 2147 (66) |
| 可逆性の部分集団 | | | | | |
| n | 808 | 798 | 799 | 806 | 3211 |
| 可逆性なし | 563 (70) | 550 (69) | 571 (71) | 555 (69) | 2239 (70) |
| 可逆性あり | 245 (30) | 248 (31) | 228 (29) | 251 (31) | 972 (30) |
| 心血管系疾患の既往歴／リスク因子の部分集団 | | | | | |
| n | 820 | 806 | 811 | 818 | 3255 |
| あり | 501 (61) | 499 (62) | 506 (62) | 503 (61) | 2009 (62) |
| なし | 319 (39) | 307 (38) | 305 (38) | 315 (39) | 1246 (38) |

n (%)
Source: ISE-COPD Table 3.73
Note: "Other 1" region includes the following countries: Chile, Argentina, Peru, Mexico, Philippines
" Other 2" region includes the following countries: Australia, Canada, South Africa

#### 2.7.3.3.3.1. 年齢別の有効性の主要評価

##### 2.7.3.3.3.1.1. FEV1 加重平均値

**HZC112206 試験及び HZC112207 試験**

HZC112206 試験及び HZC112207 試験併合データにおける、0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値及び 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値のベースラインからの変化量について、2 つの年齢（64 歳以下、65 歳以上）のサブグループ別に Table 3.14 に要約する。70 歳以上のサブグループについての要約を Table 3.15 に示す。年齢別（64 歳以下、65 歳以上）の統計解析結果を Table 3.23 に示す。

投与 168 日目に投与群と年齢との間（Table 3.65）、あるいは年齢グループとの間（Table 3.67）に統計学的に有意な交互作用は認められず、いずれの年齢グループでも、主要な投与群間の比較である FF/VI 群とプラセボ群、VI 群とプラセボ群、FF/VI 群と FF 群の間で、有効性が認められた。投与 168 日目の最小二乗平均値について、投与群間の差を年齢別（64 歳以下、65 歳以上）に Figure 3.26 に示す。

70 歳以上の被験者サブグループに対して正式な解析は実施しなかった。各群でのベースライントラフ値からの平均変化量は、概して 64 歳以下及び 65 歳以上の各サブグループの場合と同様であった。

##### 2.7.3.3.3.1.2. FEV1 トラフ値

**HZC112206 試験及び HZC112207 試験**

HZC112206 試験及び HZC112207 試験併合データの $FEV_1$ トラフ値について、年齢（64 歳以下、65 歳以上）のサブグループ別に Table 3.31 に要約し、70 歳以上のサブグループについては Table 3.32 に要約する。年齢別（64 歳以下、65 歳以上）の統計解析結果を Table 3.40 に示す。

投与 169 日目に投与群と年齢との間（Table 3.66）、あるいは年齢グループとの間（Table 3.68）に統計学的に有意な交互作用は認められなかったが、投与 169 日目の最小二乗平均値について、投与群間の差を年齢（64 歳以下、65 歳以上）のサブグループ（Figure 3.33）で検討した結果、64 歳以下のグループと比較して 65 歳以上のグループにおいて、FF/VI 200/25 µg 群でプラセボ群又は単剤群と比べて大きな治療効果が認められた。その他の 2 つの FF/VI 群ではその逆の傾向が認められた。しかし、いずれの年齢グループでも、いずれの用量の FF/VI 群及び VI 群についてもプラセボ群と比べて有効性が認められた。

投与 169 日目の最小二乗平均値について、投与群間の差を年齢別（64 歳以下、65 歳以上）に Figure 3.33 に示す。

70 歳以上の被験者サブグループに対して正式な解析は実施しなかった。しかし、このサブグループでも 65 歳以上のサブグループと同様のベースラインからの平均変化量が認められた。

**HZC102871 試験及び HZC102970 試験**

HZC102871 試験及び HZC102970 試験併合データにおける $FEV_1$ トラフ値について、年齢（64 歳以下、65 歳以上）のサブグループ別に Table 3.84 に要約し、70 歳以上のサブグルー

プについての要約を Table 3.85 に示す。年齢別（64 歳以下、65 歳以上）の統計解析結果を Table 3.93 に示す。

投与 52 週目に投与群と年齢との間（Table 3.136）、あるいは年齢グループとの間（Table 3.137）に統計学的に有意な交互作用は認められなかった。65 歳以上の被験者では、FF/VI の効果の程度はいずれの用量でも VI に比べて大きかったが、64 歳以下の年齢グループでも治療効果の傾向は同様であった。投与 52 週目の最小二乗平均値について、投与群間の差を年齢別（64 歳以下、65 歳以上）に Figure 3.52 に示す。

70 歳以上の被験者サブグループに対して正式な解析は実施しなかった。しかし、このサブグループでも 65 歳以上のサブグループと同様のベースラインからの平均変化量が認められた。

#### 2.7.3.3.3.1.3. 中等度及び重度の COPD の増悪の年間発現率

**HZC102871 試験及び HZC102970 試験**

HZC102871 試験及び HZC102970 試験併合データの治療期間中の中等度及び重度の COPD の増悪について、年齢（64 歳以下、65 歳以上）のサブグループ別に Table 3.101 に要約し、70 歳以上のサブグループについての要約を Table 3.102 に示す。統計解析結果を Table 3.115 に示す。70 歳以上の被験者サブグループに対して正式な解析は実施しなかった。

投与群と年齢との間（Table 3.121）、あるいは年齢グループとの間（Table 3.122）に統計学的に有意な交互作用は認められなかった。64 歳以下の被験者では、FF/VI の効果の程度はいずれの用量でも VI に比べて大きかったが、65 歳以上の年齢グループでも治療効果の傾向は同様であった。年間発現率比を年齢別（64 歳以下、65 歳以上）に Figure 3.61 に示す。

#### 2.7.3.3.3.2. 人種別の有効性の主要評価

有効性の主要評価項目の結果を、主要な試験のペア毎に、アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統、アメリカ先住民又はアラスカ先住民、アジア人、ハワイ又はその他の太平洋諸島の先住民、白人、Mixed Race という人種グループ別にまとめた要約表を作成した。

#### 2.7.3.3.3.2.1. FEV1 加重平均値

**HZC112206 試験及び HZC112207 試験**

HZC112206 試験及び HZC112207 試験併合データの 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値について、人種サブグループ別に Table 3.16 に要約し、統計解析結果を Table 3.24 に示す。アフリカ系アメリカ人及びアメリカ先住民のサブグループは被験者数が少数のため、これらのサブグループで意味のある比較はできない。

投与 168 日目に、投与群と人種（白人かその他の全人種の併合グループか）との間に統計学的に有意な交互作用は認められなかった（Table 3.67）。白人及びアジア人の人種サブグループでは、結果はすべての主要な投与群間の比較で一貫しており、主要な解析全体と一致した。

投与 168 日目の最小二乗平均値について、投与群間の差を人種サブグループ別に Figure 3.27 に示す。

#### 2.7.3.3.3.2.2. FEV1 トラフ値

**HZC112206 試験及び HZC112207 試験**

HZC112206 試験及び HZC112207 試験併合データの $FEV_1$ トラフ値について、人種サブグループ別に Table 3.33 に要約し、統計解析結果を Table 3.41 に示す。アフリカ系アメリカ人及びアメリカ先住民のサブグループは被験者数が少数のため、これらのサブグループで意味のある比較はできない。

投与 169 日目に、投与群と人種（白人かその他の全人種の併合グループか）との間に統計学的に有意な交互作用は認められなかった（Table 3.68）。白人及びアジア人の人種サブグループでは、結果はすべての主要な投与群間の比較で一貫しており、主要な解析全体と一致した。投与 169 日目の最小二乗平均値について、投与群間の差を人種サブグループ別に Figure 3.34 に示す。

**HZC102871 試験及び HZC102970 試験**

HZC102871 試験及び HZC102970 試験併合データの $FEV_1$ トラフ値について、人種サブグループ別に Table 3.86 に要約し、統計解析結果を Table 3.94 に示す。

投与 52 週目の $FEV_1$ トラフ値について、投与群と人種（白人かその他の全人種の併合グループか）との間に統計学的に有意な交互作用は認められなかった（Table 3.137）。白人以外のすべての人種グループは被験者数が少数のため、これらのサブグループとの意味のある比較はできない。このことは、Figure 3.53 で投与 52 週目の最小二乗平均値の投与群間の差の CI の幅で示される。白人サブグループの結果は、全体の解析結果と一致した。

#### 2.7.3.3.3.2.3. 中等度及び重度の増悪の年間発現率

**HZC102871 試験及び HZC102970 試験**

HZC102871 試験及び HZC102970 試験併合データの中等度及び重度の増悪の年間発現率について、人種サブグループ別に Table 3.103 に要約し、統計解析結果を Table 3.116 に示す。治療と人種（白人かその他の全人種の併合グループか）との間に統計学的に有意な交互作用は認められなかった（Table 3.122）。白人以外のすべての人種グループは被験者数が少数のため、これらのサブグループで意味のある比較はできなかった。このことは、Figure 3.62 で年間発現率比の CI 幅により示される。白人サブグループの結果は、全体の解析結果と一致した。

### 2.7.3.3.3.3. 性別の有効性の主要評価

#### 2.7.3.3.3.3.1. FEV1 加重平均値

**HZC112206 試験及び HZC112207 試験**

HZC112206 試験及び HZC112207 試験併合データの 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値及び 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値のベースラインからの変化量について、性別のサブグループ別に Table 3.13 に要約し、統計解析結果を Table 3.22 に示す。

投与 168 日目に、投与群と性別との間に統計学的に有意な交互作用は認められなかった（Table 3.67）。各用量の FF/VI 群とプラセボ群、VI 群とプラセボ群の間でみられる効果の程度は、概して女性のほうが男性より大きかったが、主要な投与群間の比較である FF/VI 群とプラセボ群、VI 群とプラセボ群、FF/VI 群と FF 群の間で、男女ともに有効性が認められた。投与 168 日目の最小二乗平均値について、投与群間の差を性別毎に Figure 3.25 に示す。

#### 2.7.3.3.3.3.2. FEV1 トラフ値

**HZC112206 試験及び HZC112207 試験**

HZC112206 試験及び HZC112207 試験併合データの $FEV_1$ トラフ値について、性別のサブグループ別に Table 3.30 に要約し、統計解析結果を Table 3.39 に示す。

投与 169 日目に、投与群と性別との間に統計学的に有意な交互作用は認められなかった（Table 3.68）。各用量の FF/VI 群とプラセボ群、VI 群とプラセボ群の間でみられる効果の程度は、概して女性のほうが男性より大きかったが、主要な投与群間の比較である FF/VI 群とプラセボ群、VI 群とプラセボ群の間に、両グループで有効性が認められた。$FEV_1$ トラフ値に及ぼす FF の上乗せ効果は、いずれのサブグループでも小さかった。投与 169 日目の最小二乗平均値について、投与群間の差を性別毎に Figure 3.32 に示す。

**HZC102871 試験及び HZC102970 試験**

HZC102871 試験及び HZC102970 試験併合データの $FEV_1$ トラフ値について、性別のサブグループ別に Table 3.83 に要約し、統計解析結果を Table 3.92 に示す。

投与 52 週目に投与群と性別との間に統計学的に有意な交互作用は認められなかった（Table 3.137）。概して、男性のほうが女性よりも、FF/VI の効果の程度がいずれの用量でも VI に比べてわずかに大きかった。FF/VI 100/25 µg 群及び FF/VI 200/25 µg 群で、男女とも有効性が認められた。投与 52 週目の最小二乗平均値について、投与群間の差を Figure 3.51 に示す。

#### 2.7.3.3.3.3.3. 中等度及び重度の増悪の年間発現率

**HZC102871 試験及び HZC102970 試験**

HZC102871 試験及び HZC102970 試験併合データの中等度及び重度の増悪の年間発現率について、性別サブグループ別に Table 3.100 に要約し、統計解析結果を Table 3.114 に示す。

投与群と性別との間に統計学的に有意な交互作用は認められなかった（Table 3.122）。男女とも、FF/VI のいずれの用量でも VI と比べて傾向として同様の効果が認められ、FF/VI 100/25 µg 群及び FF/VI 200/25 µg 群で男女とも有効性が認められた。年間発現率比を性別毎に Figure 3.60 に示す。

#### 2.7.3.3.3.4. 喫煙状況別の有効性の主要評価

##### 2.7.3.3.3.4.1. FEV1 加重平均値

**HZC112206 試験及び HZC112207 試験**

HZC112206 試験及び HZC112207 試験併合データの 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値及び 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値のベースラインからの変化量について、喫煙状況別に Table 3.19 に要約し、統計解析結果を Table 3.27 に示す。

投与 168 日目に、投与群と喫煙状況との間に統計学的に有意な交互作用は認められなかった（Table 3.67）。主要な投与群間の比較である FF/VI 群とプラセボ群、VI 群とプラセボ群、FF/VI 群と FF 群の間で、現喫煙者及び元喫煙者とも有効性が認められた。投与 168 日目の最小二乗平均値について、投与群間の差を喫煙状況別に Figure 3.30 に示す。

##### 2.7.3.3.3.4.2. FEV1 トラフ値

**HZC112206 試験及び HZC112207 試験**

HZC112206 試験及び HZC112207 試験併合データの $FEV_1$ トラフ値について、喫煙状況別に Table 3.36 に要約し、統計解析結果を Table 3.44 に示す。

投与 169 日目に、投与群と喫煙状況との間に統計学的に有意な交互作用は認められなかった（Table 3.68）。主要な投与群間の比較である FF/VI 群とプラセボ群、VI 群とプラセボ群の間で、元喫煙者及び現喫煙者とも有効性が認められた。元喫煙者では、FF/VI 50/25 μg 群及び 200/25 μg 群と VI 群の間でも統計学的に有意な効果が認められたが、現喫煙者では認められなかった。VI に対する FF/VI 100/25 μg の効果の程度は両サブグループで同様であった。投与 169 日目の最小二乗平均値について、投与群間の差を喫煙状況別に Figure 3.37 に示す。

**HZC102871 試験及び HZC102970 試験**

HZC102871 試験及び HZC102970 試験併合データの $FEV_1$ トラフ値について喫煙状況別に Table 3.89 に要約し、統計解析結果を Table 3.97 に示す。

投与 52 週目に、投与群と喫煙状況との間に統計学的に有意な交互作用が認められた（p=0.032、Table 3.137）。現喫煙者より元喫煙者のほうが、VI に対する FF/VI の効果の程度がいずれの用量でも大きかった。元喫煙者では、FF/VI 50/25 μg、100/25 μg、200/25 μg の各群と VI 群との投与群間の比較で認められた差は、それぞれ 0.052 L、0.064 L、0.073 L であった。現喫煙者では、同じ比較で認められた差は、それぞれ 0.020 L、0.013 L、0.009 L であった。この効果は概していずれの時点においても同様であった。

投与 52 週目の最小二乗平均値について、投与群間の差を喫煙状況別に Figure 3.56 に示す。

##### 2.7.3.3.3.4.3. 中等度及び重度の増悪の年間発現率

中等度及び重度の増悪の年間発現率を喫煙状況別に Table 3.106 に要約し、統計解析結果を Table 3.119 に示す。

投与群と喫煙状況との間に統計学的に有意な交互作用は認められなかった（Table 3.122）。元喫煙者と現喫煙者で、傾向として同様の効果が認められ、FF/VI 100/25 μg 群の両サブグループで有効性が認められた。

年間発現率比を喫煙状況別に Figure 3.65 に示す。

#### 2.7.3.3.3.5. 地域別の有効性の主要評価

地域［米国、EU1、EU2、その他の地域 1、その他の地域 2］の定義の詳細は SDAP の 7.1 項及び本概要の 2.7.3.1.5.3.に記載する。併合解析では、EU1 と EU2 を 1 つの EU 地域として併合した。その他の地域 2 は HZC102871 試験及び HZC102970 試験の併合解析でのみ定義する。

##### 2.7.3.3.3.5.1. FEV1 加重平均値

**HZC112206 試験及び HZC112207 試験**

HZC112206 試験及び HZC112207 試験併合データの 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値及び 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値のベースラインからの変化量について、地域別に Table 3.17 に要約し、統計解析結果を Table 3.25 に示す。0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値を米国と米国以外の地域について Table 3.69 に要約する。

投与 168 日目に投与群と地域（米国か米国以外の地域か）との間、あるいは投与 168 日目に投与群と地域（EU か EU 以外の地域か）との間に統計学的に有意な交互作用は認められなかった（Table 3.67）。プラセボ群と比べた場合、低用量の FF/VI 50/25 µg 群及び FF/VI 100/25 µg 群では、全 3 地域とも同程度の有効性が認められた。FF/VI 200/25 µg 群は、米国地域でプラセボ群との投与群間の差がより小さいことが示唆されるが、効果の傾向はその他の地域と同様である。

投与 168 日目の最小二乗平均値について、投与群間の差を地域別に Figure 3.28 に示す。

##### 2.7.3.3.3.5.2. FEV1 トラフ値

**HZC112206 試験及び HZC112207 試験**

HZC112206 試験及び HZC112207 試験併合データの $FEV_1$ トラフ値について、地域別に Table 3.34 に要約し、統計解析結果を Table 3.42 に示す。$FEV_1$ トラフ値を地域別（米国と米国以外の地域）に Table 3.70 に要約する。

投与 169 日目に投与群と地域（米国か米国以外の地域か）の間、あるいは投与 169 日目に投与群と地域（EU か EU 以外か）の間に統計学的に有意な交互作用は認められなかった（Table 3.68）。低用量群（FF/VI 50/25 µg 群及び FF/VI 100/25 µg 群）では、全 4 地域とも同程度の有効性が認められた。FF/VI 200/25 µg 群は、米国地域で治療効果がより小さいことが示唆されるが、効果の傾向はその他の地域と同じである。

投与 169 日目の最小二乗平均値について、投与群間の差を地域別に Figure 3.35 に示す。

**HZC102871 試験及び HZC102970 試験**

HZC102871 試験及び HZC102970 試験併合データの $FEV_1$ トラフ値について、地域別に Table 3.87 に要約し、統計解析結果を Table 3.95 に示す。$FEV_1$ トラフ値を地域別（米国と米国以外の地域）に Table 3.138 に要約する。

投与 52 週目に投与群と地域との間に統計学的に有意な交互作用は認められなかった（Table 3.137）。全 4 地域とも同程度の有効性が認められ、各地域の結果は全体の解析結果と一致した。

投与 52 週目の最小二乗平均値について、投与群間の差を地域別に Figure 3.54 に示す。

#### 2.7.3.3.3.5.3. 中等度及び重度の増悪の年間発現率

**HZC102871 試験及び HZC102970 試験**

HZC102871 試験及び HZC102970 試験併合データの中等度及び重度の増悪の年間発現率について、地域別に Table 3.104 に要約し、統計解析結果を Table 3.117 に示す。治療期間中の中等度及び重度の COPD の増悪を地域別（米国と米国以外の地域）に Table 3.108 に要約する。

投与群と地域との間に統計学的に有意な交互作用は認められなかった（Table 3.122）。全 4 地域とも同程度の有効性が認められ、各地域の結果は全体の解析結果と一致した。

年間発現率比を地域別に Figure 3.63 に示す。

### 2.7.3.3.3.6. 可逆性別の有効性の主要評価

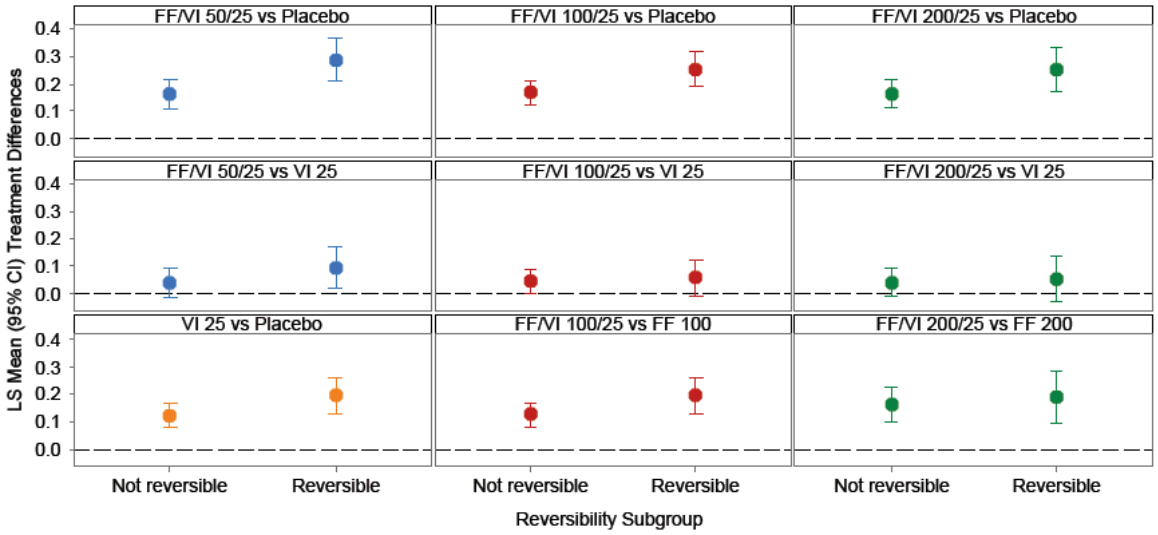
#### 2.7.3.3.3.6.1. FEV1 加重平均値

**HZC112206 試験及び HZC112207 試験**

HZC112206 試験及び HZC112207 試験の 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値及び 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値のベースラインからの変化量について、可逆性のサブグループ別に Table 3.18 に要約し、統計解析結果を Table 3.26 に示す。

投与 168 日目に投与群と可逆性の有無との間に 10%水準で統計学的に有意な交互作用が認められた（p=0.098、Table 3.67）。可逆性がある被験者のほうが可逆性がない被験者よりも、効果の程度がいずれの投与群間の比較でも大きかった。この効果は概していずれの時点においても同様であった。可逆性がある被験者及び可逆性がない被験者とも、主要な投与群間の比較である FF/VI 群とプラセボ群、VI 群とプラセボ群、FF/VI 群と FF 群の間で、有効性が認められた。

投与 168 日目の最小二乗平均値について、投与群間の差を可逆性のサブグループ別に図 2.7.3.3-18 に示す。




Source: ISE-COPD: Figure 3.29

**図 2.7.3.3-18　投与 168 日目の 0～4 時間 FEV1 加重平均値（L）の最小二乗平均値の投与群間の差（95% CI）：可逆性のサブグループ別**

**（HZC112206 試験／HZC112207 試験併合、ITT）**

### 2.7.3.3.3.6.2.　FEV1 トラフ値

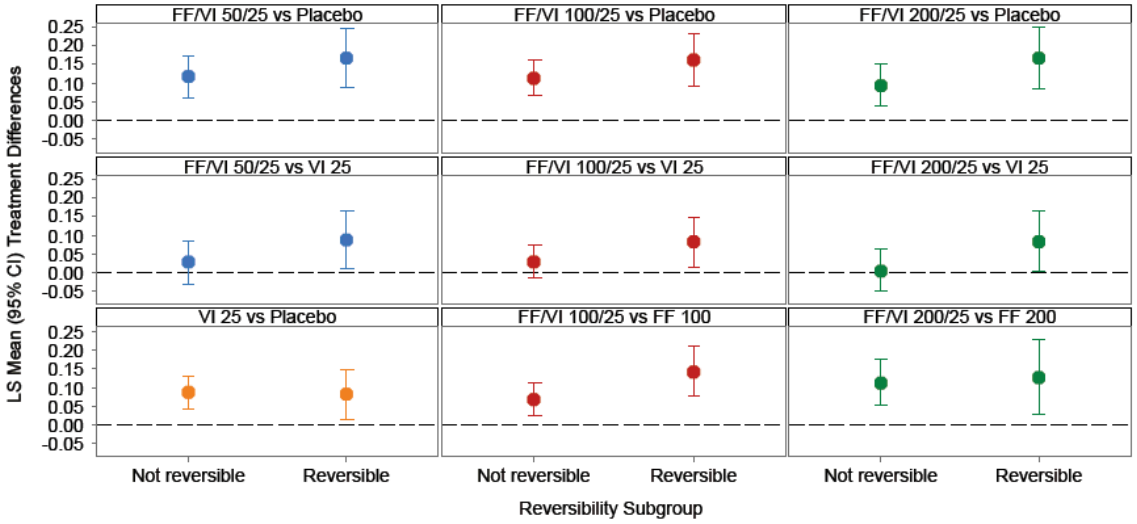
予想したとおり、5 つの主要な試験のいずれにおいても、$FEV_1$ トラフ値のベースラインからの平均変化量は、可逆性があるサブグループのほうが治療期間中の規定の時点の大半で高かった。差の大きさは、予想したとおりであり、2.7.3.2.2.2.で考察したように可逆性がある被験者及び可逆性がない被験者を対象とした B2C111045 試験のデータに対して過去に実施した事後解析で認められたとおりであった。概して、可逆性がある被験者は実薬投与に対してわずかに高い反応性を示した。

#### HZC112206 試験及び HZC112207 試験

HZC112206 試験及び HZC112207 試験併合データの $FEV_1$ トラフ値について、可逆性のサブグループ別に Table 3.35 に要約し、統計解析結果を Table 3.43 に示す。

投与 169 日目に、投与群と可逆性の有無との間に統計学的に有意な交互作用は認められなかった（Table 3.68）。すべての投与群間の比較において、可逆性があるサブグループのほうが効果の程度が大きい傾向が認められたが、治療効果の傾向は、可逆性がある被験者と可逆性がない被験者で同様であった。主要な投与群間の比較である FF/VI 群とプラセボ群、VI 群とプラセボ群の間で、可逆性がある被験者及び可逆性がない被験者ともに有効性が認められた。$FEV_1$ トラフ値に及ぼす FF の上乗せ効果は、可逆性がないサブグループで小さかった。

投与 169 日目の最小二乗平均値について、投与群間の差を可逆性のサブグループ別に図 2.7.3.3-19 に示す。




Source: ISE-COPD Figure 3.36

**図 2.7.3.3-19　投与 169 日目の FEV1 トラフ値（L）の最小二乗平均値の投与群間の差（95% CI）：可逆性のサブグループ別**

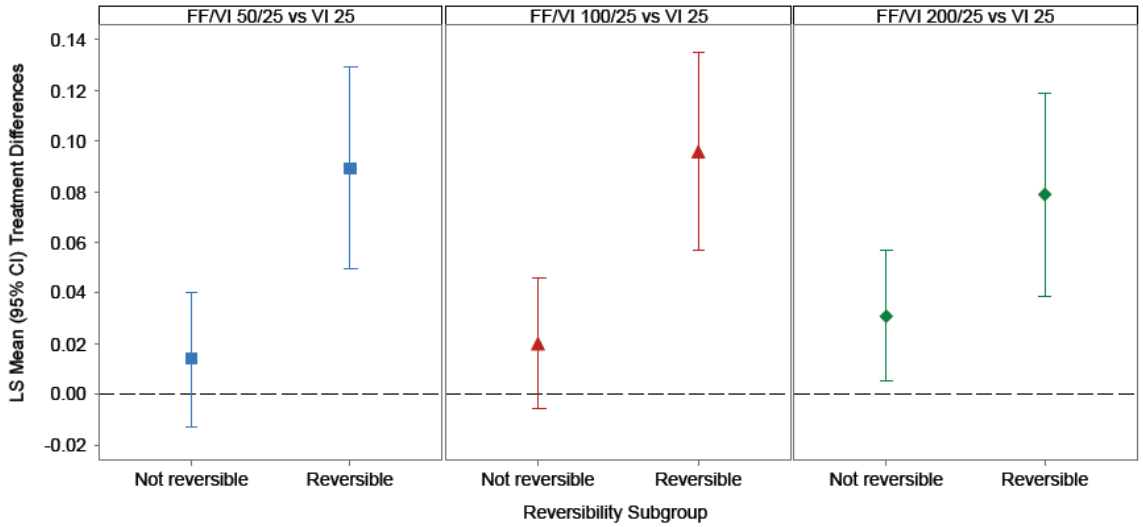
**（HZC112206 試験／HZC112207 試験併合、ITT）**

**HZC102871 試験及び HZC102970 試験**

HZC102871 試験及び HZC102970 試験併合データの $FEV_1$ トラフ値について、可逆性のサブグループ別に Table 3.88 に要約し、統計解析結果を Table 3.96 に示す。

投与 52 週目に投与群と可逆性の有無との間に統計学的に有意な交互作用が認められた（p=0.005、Table 3.137）。すべての投与群間の比較において、可逆性がある被験者のほうが効果の程度が大きかった。可逆性がある被験者では、投与 169 日目に FF/VI 50/25 µg、100/25 µg、200/25 µg の各群と VI 群との投与群間の比較で認められた差は、それぞれ 0.089 L、0.096 L、0.079 L であった。可逆性がない被験者では、投与 169 日目に同じ比較で認められた差は、それぞれ 0.014 L、0.020 L、0.031 L であった。この効果はいずれの時点においても一貫していた。

投与 52 週目の最小二乗平均値について、投与群間の差を可逆性のサブグループ別に図 2.7.3.3-20 に示す。




Source: ISE-COPD Figure 3.55

**図 2.7.3.3-20 投与 52 週目の FEV1 トラフ値（L）の最小二乗平均値の投与群間の差（95% CI）：可逆性のサブグループ別（HZC102871 試験及び HZC102970 試験併合、ITT）**

#### 2.7.3.3.3.6.3. 中等度及び重度の増悪の年間発現率

#### HZC102871 試験及び HZC102970 試験

中等度及び重度の増悪の年間発現率について、可逆性のサブグループ別に Table 3.105 に要約し、統計解析結果を Table 3.118 に示す。

投与群と可逆性のサブグループとの間に統計学的に有意な交互作用は認められなかったが（Table 3.122）、年間発現率比を可逆性のサブグループ別に検討した結果（Figure 3.64）、可逆性がない被験者よりも可逆性がある被験者で、VI 群と比べて FF/VI 200/25 µg 群に大きな治療効果が認められた。FF/VI 100/25 µg 群では逆の結果が見られ、FF/VI 50/25 µg 群では両サブグループで VI 群と数値的に同等の結果が得られた。

年間発現率比を可逆性の有無別に Figure 3.64 に示す。

#### 2.7.3.3.3.6.4. 可逆性別の効果発現までの時間

#### HZC112206 試験及び HZC112207 試験

投与 1 日目の投与後 0～4 時間の $FEV_1$ 値がベースラインから 100 mL 以上増加するまでの時間について、可逆性のサブグループ別に Table 3.143 に要約する。

可逆性があるサブグループでは、VI 25 µg を含む投与群の 52～60%の被験者で投与後 5 分以内に効果発現が認められたのに対し、プラセボ群及び FF 群では 9～15%であった。可逆性がないサブグループは、VI 25 µg を含む投与群の 33～37%の被験者で投与後 5 分以内に効果発現が認められたのに対し、プラセボ群及び FF 群では 7～10%であった。可逆性がないサブグループの VI を含む投与群では、50～54%の被験者で投与後 15 分以内に効果発現が認められた。

#### 2.7.3.3.3.7. FEV1 の予測値に対する割合別の有効性の主要評価

$FEV_1$ の予測値に対する割合が異なる場合でも治療効果に一貫性が認められるかどうかを、有効性の主要評価項目について試験ペア毎に検討した。HZC102871 試験及び HZC102970 試験の併合解析で、$FEV_1$ トラフ値との統計学的に有意な交互作用が認められた。検討したその他の評価項目についてはいずれも、統計学的に有意な交互作用は認められなかった。

##### 2.7.3.3.3.7.1. FEV1 トラフ値

**HZC102871 試験及び HZC102970 試験**

投与 52 週目に治療とスクリーニング時の $FEV_1$ の予測値に対する割合の間に統計学的に有意な連続交互作用が認められた（p=0.009、Table 3.136）。

この交互作用を更に検討し、$FEV_1$ トラフ値を GOLD 分類別に Table 3.140 に要約し、統計解析結果を Table 3.141 に示す。GOLD 分類のⅠ及びⅡは、解析を行うには被験者数が少ないため結合した。

GOLD ステージⅠ/Ⅱでは、FF/VI 50/25 μg、100/25 μg、200/25 μg の各群と VI 25 μg 群を比較したときの最小二乗平均値の差は、それぞれ 0.048 L、0.079 L、0.078 L であった。GOLD ステージⅢでは、それぞれ 0.040 L、0.031 L、0.036 L、GOLD ステージⅣでは、それぞれ -0.015 L、-0.032 L、-0.003 L であった。

#### 2.7.3.3.3.8. 心血管系疾患の既往歴／リスク因子（CVR）別の有効性の主要評価

##### 2.7.3.3.3.8.1. FEV1 加重平均値

**HZC112206 試験及び HZC112207 試験**

HZC112206 試験及び HZC112207 併合データの 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値について、CVR のサブグループ別に Table 3.20 に要約し、統計解析を Table 3.28 に示す。

投与 168 日目に投与群と CVR サブグループとの間に 10%水準で統計学的に有意な交互作用が認められた（p=0.090、Table 3.67）。CVR の既往歴のない被験者のほうが CVR の既往歴のある被験者よりも、FF/VI 200/25 μg 群とプラセボ群及び VI 25 μg 群との間に認められる効果が小さかった。しかし、他の 2 用量ではこれらの効果の程度は両サブグループとも同程度であった。CVR の既往歴のある被験者とない被験者で、同程度の効果が VI 群とプラセボ群との間に認められた。

投与 168 日目の最小二乗平均値について、投与群間の差を CVR のサブグループ別に Figure 3.31 に示す。

##### 2.7.3.3.3.8.2. FEV1 トラフ値

**HZC112206 試験及び HZC112207 試験**

HZC112206 試験及び HZC112207 試験併合データの $FEV_1$ トラフ値について、CVR の有無別に Table 3.37 に要約し、統計解析結果を Table 3.45 に示す。

投与 169 日目に投与群と CVR との間に統計学的に有意な交互作用は認められなかった（Table 3.68）。主要な投与群間の比較である FF/VI 群とプラセボ群、VI 群とプラセボ群の

間で、両グループとも有効性が認められた。$FEV_1$ トラフ値に及ぼす FF の上乗せ効果は、両サブグループとも小さい傾向であった。投与 169 日目の最小二乗済平均値について、投与群間の差を CVR の有無別に Figure 3.38 に示す。

**HZC102871 試験及び HZC102970 試験**

HZC102871 試験及び HZC102970 試験併合データ $FEV_1$ トラフ値について、CVR の有無別に Table 3.90 に要約し、統計解析結果を Table 3.98 に示す。

投与 52 週目に、投与群と CVR との間に統計学的に有意な交互作用は認められなかった（Table 3.137）。両サブグループで同程度の効果がみられ、各サブグループの結果は全体の解析結果と一致した。

投与 52 週目の最小二乗平均値について、投与群間の差を CVR の有無別に Figure 3.57 に示す。

#### 2.7.3.3.3.8.3. 中等度及び重度の増悪の年間発現率

**HZC102871 試験及び HZC102970 試験**

中等度及び重度の増悪の年間発現率について、CVR のサブグループ別に Table 3.107 に要約し、統計解析結果を Table 3.120 に示す。

投与群と CVR サブグループとの間に統計学的に有意な交互作用は認められなかった（Table 3.122）。両サブグループとも、傾向として同様の効果がみられ、CVR「あり」及び「なし」のサブグループで、FF/VI 100/25 μg 群及び FF/VI 200/25 μg 群ともに VI 群に比べて有効性が認められた。

年間発現率比を CVR のサブグループ別に Figure 3.66 に示す。

### 2.7.3.3.4. 主要な試験及び補完する試験を通して認められた肺機能に対する効果の一貫性

2.7.3.1.2.2.で述べたとおり、COPD 患者を対象とした 6 試験（HZC110946 試験、B2C111045 試験、HZC113107 試験、HZC113109 試験、HZC112352 試験及び HZC113782 試験）を補完する試験として扱う。

これらのうち 5 試験（HZC110946 試験、HZC113107 試験、HZC113109 試験、HZC112352 試験及び B2C111045 試験）の結果により、FF/VI 100/25 μg の投与及び VI 25 μg の投与の肺機能に対する効果の一貫性が更に裏付けられた。評価項目である FEV1 加重平均値及び FEV1 トラフ値の結果を本項に要約する。

B2C111045 試験で用いた VI 用量のうち、VI 25 μg が唯一、第Ⅲ相試験において評価された。したがって、本項では VI 25 μg 1 日 1 回群及びプラセボ群の結果のみを考察する。なお、B2C111045 試験では、治療期間を含む試験期間中に ICS（FP 1000 μg/日以下又はそれに相当する一定用量）を併用することを可能とした。ベースライン時に、VI 25 μg 群の 23%、プラセボ群の 33%の被験者が ICS を使用していた。最も使用頻度が高い ICS は FP 及びブデソニドであった。

補完する試験の HZC113107 試験、HZC113109 試験及び HZC112352 試験と主要な試験との間に共通の投与群間の比較はないため、本項ではこれらの 3 つの補完する試験の $FEV_1$ 加重平均値と補完する試験の一つである HZC113107 試験の $FEV_1$ トラフ値を単純に集計した。HZC113782 試験で得られた補完的な肺機能検査値についての要約は 2.7.3.3.4.3.に示した。

#### 2.7.3.3.4.1. FEV1 加重平均値

補完する試験である HZC110946 試験及び B2C111045 試験では、$FEV_1$ 加重平均値を評価した。HZC110946 試験の有効性の主要評価項目は、各 28 日間の治療期間終了時点（投与 28～29 日目）に測定した 0～24 時間の $FEV_1$ 加重平均値であった。また B2C111045 試験の副次評価項目は、投与 1 日目及び投与 28 日目の 0～24 時間の $FEV_1$ 加重平均値であった。これらの 2 つの試験では 0～24 時間の $FEV_1$ 加重平均値を評価した一方、主要な試験である HZC112206 試験及び HZC112207 試験では 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値を評価したため、0～24 時間の $FEV_1$ 加重平均値の結果はここでは要約しないが、HZC110946 試験及び B2C111045 の各試験の全般的な結果を、2.7.3.2.2.1.及び 2.7.3.2.2.2.にそれぞれ簡単に要約した。

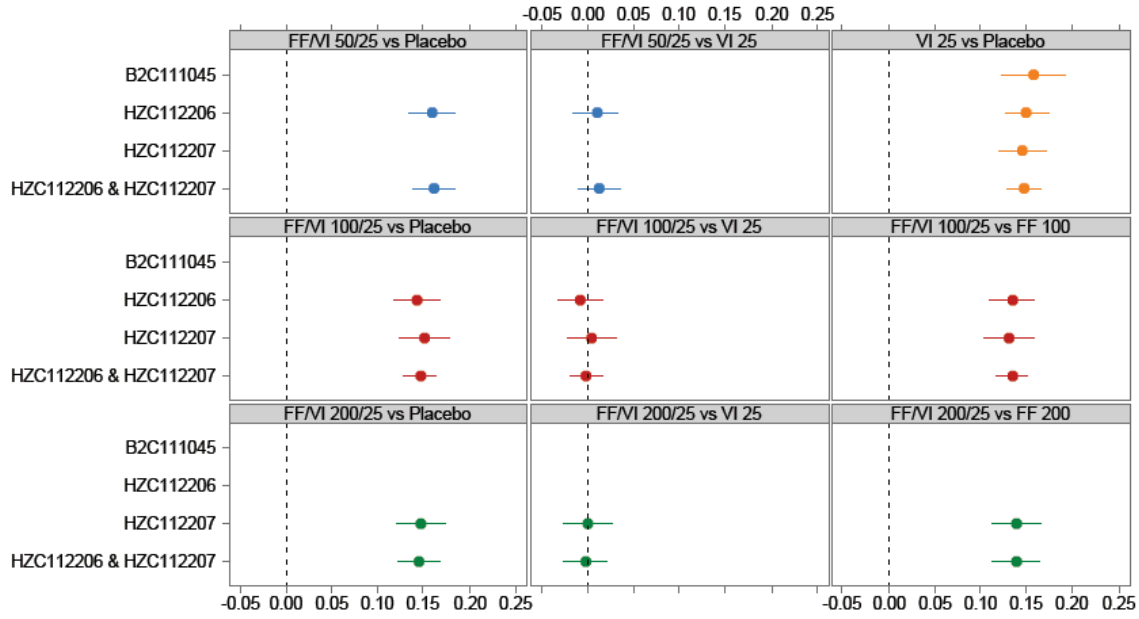
B2C111045 試験では、その他の評価項目として、投与 1、14 日目及び投与 28 日目の投与後 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値を評価し、HZC112206 試験及び HZC112207 試験では、複合主要評価項目として投与 168 日目の投与後 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値を評価した。そのため、本項の比較では、これらの 3 試験に共通する、2 回の測定時点（投与 1 日目及び投与 14 日目）及び VI 25 µg 群、プラセボ群の結果を示す。

##### 2.7.3.3.4.1.1. VI の用量設定試験（B2C111045 試験）－補完する試験 B2C111045 試験

HZC112206 試験及び HZC112207 試験（個々の試験及び併合解析の結果）並びに B2C111045 試験における投与 1 日目及び投与 14 日目の 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値について、投与群間の差のフォレストプロットを図 2.7.3.3-21 に示す。投与 1 日目及び投与 14 日目の各図の右上に示すように、3 つの試験のいずれも VI 25 µg 1 日 1 回群ではプラセボ群に比べて、初回投与後及び 1 日 1 回の 14 日間投与後の 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値が統計学的に大きく改善することが一貫して認められた。

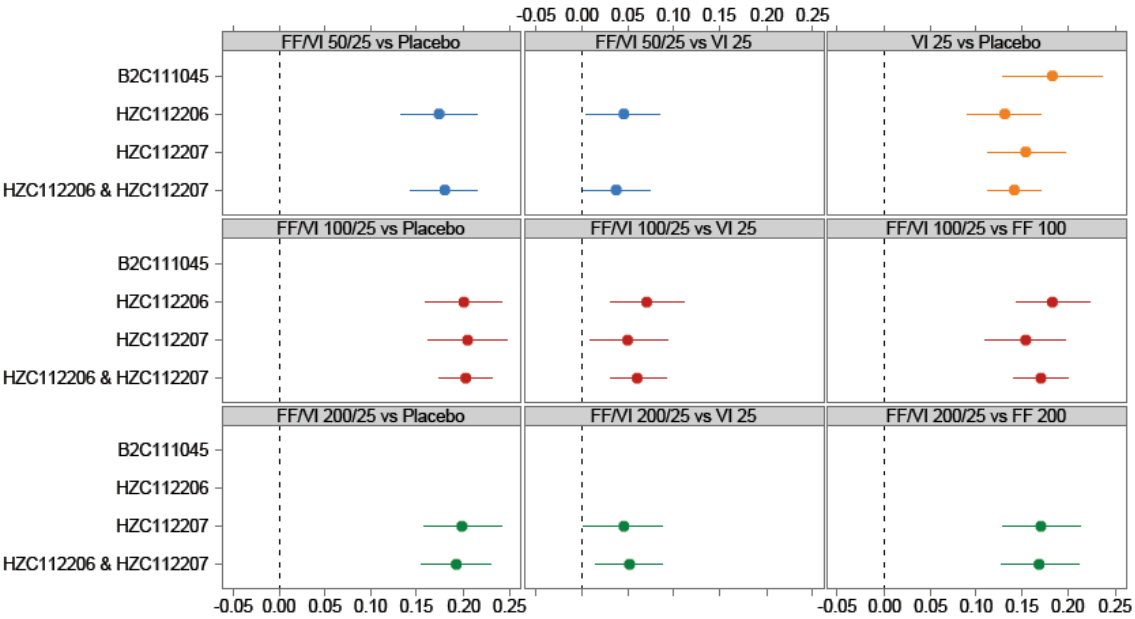
B2C111045 試験では、投与 1 日目及び投与 14 日目における 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、VI 25 µg 群でプラセボ群に比べて大きく改善し、それぞれ 158 mL、182 mL であった（$p<0.001$）。これらの結果は主要な試験の HZC112206 試験及び HZC112207 試験で認められた結果を支持するものである。HZC112206 試験では、投与 1 日目及び投与 14 日目の $FEV_1$ 加重平均値（0～4 時間）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、VI 25 µg 群でプラセボ群に比べて大きく改善し、それぞれ 150 mL、130 mL であり（$p<0.001$）、HZC112207 試験では、及びそれぞれ 146 mL、154 mL であった（$p<0.001$）。

Day 1




Source: ISE-COPD Figure 3.72

Day 14




Source: ISE-COPD Figure 3.73

**図 2.7.3.3-21　投与 1 日目及び投与 14 日目における 0～4 時間 FEV1 加重平均値（L）の投与群間の差（95% CI）のフォレストプロット**

### 2.7.3.3.4.1.2.　FF/VI と FP/SALM の比較試験（HZC113107 試験、HZC113109 試験及び HZC112352 試験）－補完する試験

2.7.3.1.4.2.2.で述べたように、FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回群を FP/SALM 500/50 µg 1 日 2 回群（HZC113107 試験）又は FP/SALM 250/50 µg 1 日 2 回群（HZC113109 試験及び HZC112352

試験）と比較した 3 つの補完する試験では、投与 84 日目（Visit 5）に測定した 0-24 時間の $FEV_1$ 加重平均値のベースライン値からの変化量を主要評価項目とした。

HZC113107 試験及び HZC112352 試験の結果から、FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回群と、FP/SALM 500/25 µg 1 日 2 回群（HZC113107 試験）又は FP/SALM 250/50 µg 1 日 2 回群（HZC112352 試験）との間に、肺機能に関して統計学的有意差は認められなかった（投与 84 日目に測定した 0-24 時間の $FEV_1$ 加重平均値のベースライン値からの変化量の最小二乗平均値で評価）（表 2.7.3.3-52）。HZC113109 試験では、肺機能に関して統計学的有意差が認められたが、この結果は HZC112352 試験の結果とは一致しなかった。

FF/VI 群と FP/SALM 群との比較に関する統計学的有意差はこの 3 試験間で異なったが、3 試験のいずれにおいても FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回群で一貫性のある臨床的に意義のある肺機能の改善（投与 84 日目に測定した 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の最小二乗平均値で評価）が認められ、HZC113107 試験、HZC113109 試験及び HZC112352 試験で、それぞれ 130 mL、174 mL 及び 142 mL であった（表 2.7.3.3-52）。

**表 2.7.3.3-52　投与 84 日目の 0-24 時間 FEV1 加重平均値（L）の統計解析: 個々の試験の結果（HZC113107 試験、HZC113109 試験及び HZC112352 試験、ITT)**

| 投与 84 日目 | FF/VI 100/25 OD 群 | FP/SALM 250/50 BD 群 | FP/SALM 500/50 BD 群 |
|---|---|---|---|
| HZC113107 | N=266 | — | N=262 |
| n | 224 | — | 233 |
| 最小二乗平均値 (SE) | 1.417 (0.0148) | — | 1.395 (0.0145) |
| 変化量の最小二乗平均値 (SE) | 0.130 (0.0148) | — | 0.108 (0.0145) |
| FF/VI 群　対　FP/SALM 500/50 群の比較 | 0.022 | | |
| 95% CI | -0.018, 0.063 | | |
| p 値 | 0.282 | | |
| HZC113109 | N=260 | N=259 | — |
| n | 228 | 213 | — |
| 最小二乗平均値 (SE) | 1.513 (0.0153) | 1.433 (0.0158) | — |
| 変化量の最小二乗平均値 (SE) | 0.174 (0.0153) | 0.094 (0.0158) | — |
| FP/SALM 250/50 群との比較 | 0.080 | | — |
| 95% CI | 0.037, 0.124 | | |
| p 値 | <0.001 | | |
| HZC112352 | N=259 | N=252 | — |
| n | 219 | 217 | — |
| 最小二乗平均値 (SE) | 1.475 (0.0182) | 1.447 (0.0183) | — |
| 変化量の最小二乗平均値 (SE) | 0.142 (0.0182) | 0.114 (0.0183) | — |
| FP/SALM 250/50 群との比較 | 0.029 | | — |
| 95% CI | -0.022, 0.080 | | — |
| p 値 | 0.267 | | — |

Source: HZC113107 CSR Table 7.02, HZC113109 CSR Table 7.02, HZC112352 Table 7.02

主要な試験の HZC112206 試験及び HZC112207 試験では、FF/VI 100/25 µg 群における投与 84 日目の 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値のベースライン値からの変化量の最小二乗平均値は、それぞれ 218 mL 及び 216 mL であった。

### 2.7.3.3.4.2. FEV1 トラフ値

$FEV_1$ トラフ値は、補完する試験の HZC110946 試験、B2C111045 試験及び HZC113107 試験で評価した。各 28 日間の治療期間終了時点（HZC110946 試験では治験薬投与期間 3 期の各投与 29 日目）の来院時（気管支拡張薬及び治験薬の投与前）に測定した $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量を、HZC110946 試験では副次評価項目とし、B2C111045 試験では有効性の主要評価項目とした。HZC113107 試験では投与 85 日目の治療期間終了時の来院時に測定された $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量を副次評価項目とした。

3 試験のいずれでも、ベースラインの $FEV_1$ 値は、投与 1 日目の投与 30 分前及び投与直前（HZC110946 試験及び HZC113107 試験では 5 分前）の 2 回の測定の平均値と規定した。HZC110946 試験及び B2C111045 試験では、$FEV_1$ トラフ値は、投与 28 日目の投与 23 時間後及び 24 時間後に測定した $FEV_1$ 値の平均値と定義した。HZC113107 試験では、$FEV_1$ トラフ値は投与 84 日目の 24 時間後に測定した $FEV_1$ 値と定義した。これらの 3 試験のベースラインの定義は、主要な試験である 2 つの肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）のベースラインの定義（投与 1 日目の投与 30 分前及び 5 分前の測定の平均値）と同様であった。HZC112206 試験及び HZC112207 試験では、$FEV_1$ トラフ値は 1 日前の朝投与の 23 時間後及び 24 時間後に測定した $FEV_1$ 値の平均値を用いて算出した。したがって、複合主要評価項目である $FEV_1$ トラフ値は投与 169 日目に測定した。

主要な試験である 2 つの 1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）及び 200820 試験において $FEV_1$ トラフ値を評価したが、いずれの試験でもプラセボとの比較は行わなかった。したがって、本項ではこれらの 3 試験と補完する試験の HZC110946 試験及び B2C111045 試験の間で $FEV_1$ トラフ値の結果は比較しなかった。

本項における比較では、HZC110946 試験及び B2C111045 試験の評価時点に近い時点で評価するため、HZC112206 試験及び HZC112207 試験の投与 28 日目の来院時に測定した $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量の結果を要約する。

HZC112206 試験及び HZC112207 試験（個々の試験及び併合解析の結果）並びに HZC110946 試験及び B2C111045 試験について、投与 28 日目の $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量についてのフォレストプロットを 2.7.3.3.2.1.3.4.の図 2.7.3.3-5 に示す。このプロットは 4 試験のいずれにおいても、$FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量がプラセボ群と比べて VI 25 µg 1 日 1 回群で有意に大きな改善が一貫して認められており、VI 25 µg の 24 時間の効果が 4 週間の治療期間の最後まで持続したことを示している。またフォレストプロットでは、FF/VI 群をプラセボ群と比較した 3 試験（HZC112206 試験、HZC112207 試験及び HZC110946 試験）のいずれにおいても、FF/VI の 3 群いずれもプラセボ群と比べて、投与 28 日目の $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量に有意に大きな改善が認められた。詳細は以下の 2.7.3.3.4.2.1.及び 2.7.3.3.4.2.2.に示す。

本項の序論で述べたように、補完する試験の HZC113107 試験と主要な試験との間に共通の投与群間の比較がないため、本項では HZC113107 試験の $FEV_1$ トラフ値の結果を単純に集計した。

#### 2.7.3.3.4.2.1. 28 日間の FEV1 クロスオーバー試験（HZC110946 試験）－補完する試験

HZC110946 試験では、対比較により、投与 29 日目の $FEV_1$ トラフ値の最小二乗平均値のプラセボ群との差は、FF/VI の 3 用量（50/25 µg 1 日 1 回群、100/25 µg 1 日 1 回群、200/25 µg 1 日 1 回群）でそれぞれ 211 mL、177 mL、189 mL で、いずれも統計学的な有意な改善が認められた（いずれも p<0.001）。これらの結果は主要な試験の HZC112206 試験及び HZC112207 試験で認められた結果を支持しており、HZC110946 試験で認められた改善のほうが大きかった。HZC112206 試験では、FF/VI 50/25 µg 群及び 100/25 µg 群でプラセボ群と比べて投与 28 日目の $FEV_1$ 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に改善が認められ、その改善量はそれぞれ 145 mL、139 mL であった（いずれも p<0.001）。HZC112207 試験では、FF/VI 100/25 µg 群及び 200/25 µg 群でプラセボ群と比べて投与 28 日目の $FEV_1$ 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に改善が認められ、その改善量はそれぞれ 115 mL、127 mL であった（いずれも p<0.001）。

#### 2.7.3.3.4.2.2. VI の用量設定試験（B2C111045 試験）－補完する試験

2 つの類似した評価時点（B2C111045 試験では投与 29 日目、HZC112206 試験及び HZC112207 試験では投与 28 日目）と、これらの 3 試験に共通する 2 つの群（VI 25 µg 群及びプラセボ群）について結果を示す。

B2C111045 試験の主要解析では投与 29 日目の $FEV_1$ トラフ値について ANCOVA を用い、欠測値は LOCF で補完したが、本項では主要な試験と比較するために MMRM を用いた補助的解析の結果を示す。投与 29 日目の $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量について、MMRM 解析の結果は LOCF による ANCOVA の結果と一致した。

B2C111045 試験では、投与 29 日目のプラセボ群と比べた VI 25 µg 群の $FEV_1$ トラフ値は 133 mL であり、臨床的及び統計学的に有意な改善が認められた（p<0.001）。これらの結果は主要な試験の HZC112206 試験及び HZC112207 試験で認められた結果を支持するものであり、B2C111045 試験で認められた改善のほうが大きかった。HZC112206 試験では、VI 25 µg 群でプラセボ群と比べて投与 28 日目の $FEV_1$ 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に改善が認められ、その改善量は 76 mL であった（p<0.001）。HZC112207 試験では、VI 25 µg 群でプラセボ群と比べて投与 28 日目の $FEV_1$ 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に改善が認められ、その改善量は 103 mL であった（p<0.001）。

#### 2.7.3.3.4.2.3. FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回と FP/SALM 500/50 µg 1 日 2 回の比較試験（HZC113107 試験）－補完する試験

2.7.3.1.4.2.2.で述べたように、FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回群を FP/SALM 500/50 µg 1 日 2 回群と比較した HZC113107 試験では、投与 85 日目の治療期間終了時に測定した $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量を副次評価項目とした。

FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回群と FP/SALM 500/50 µg 1 日 2 回群との比較で有意差が認められなかったが、本試験では FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回群で、臨床的に意義のある肺機能の改善が認められ、その改善量は 111 mL であった（2.7.3.2.2.3.）。

主要な試験の HZC112206 試験及び HZC112207 試験では、FF/VI 100/25 µg 群で、投与 84 日目に測定した $FEV_1$ 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は、それぞれ 135 mL、115 mL であった。

#### 2.7.3.3.4.3. HZC113782 試験（補完的な肺機能検査値）

HZC113782 試験では、その他の評価項目として投与 360 日目の気管支拡張剤投与後の $FEV_1$ 値及び FVC 値のベースラインからの変化量について解析（反復測定分析）を行った。

気管支拡張剤投与後の $FEV_1$ 値では、FF/VI 100/25 µg 群はプラセボ群及び他の実薬群と比較して大きな改善が認められた。ベースラインからの変化量における FF/VI 100/25 µg 群との治療群間差は、プラセボ群で 89 mL（p<0.001; 95% CI: 76, 102）、FF 100 µg 群で 40mL（p<0.001; 95% CI: 27, 53）そして VI 25 µg 群で 26 mL（p<0.001; 95% CI: 13, 39）であった。気管支拡張剤投与後の FVC 値のベースラインからの変化量における FF/VI 100/25 µg 群との投与群間差は、プラセボ群で 61 mL (p<0.001; 95% CI: 41, 80)、FF 100 µg 群で 25 mL (p=0.011; 95% CI: 6, 45)、そして VI 25 µg 群で 9 mL (p=0.341; 95% CI: -10, 29)であった。

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

FF/VI の COPD 治療における有効性について、以下の方法を用いて、比較し、民族差について検討した（Ethnic Sensitivity Assessment：ESA）。

- HZC112206 試験及び HZC112207 試験（ESA 有効性併合解析）：日本人／韓国人の被験者集団の結果と、日本人／韓国人以外の被験者集団及び全被験者集団の結果の比較を行った。
- 200820 試験：日本人の被験者集団の結果と、日本人以外の被験者集団及び全被験者集団の結果の比較を行った。

HZC112206 試験及び HZC112207 試験に関しては、併合解析に加えて試験毎のサブグループ解析も行い、試験毎に「日本人」の被験者集団及び「全体集団」（各試験の全被験者の集団）の結果を比較した。

なお、HZC113782 試験については、補完的なデータとして $FEV_1$ 値及び FVC 値に関する日本人の被験者集団の結果と、日本人以外の被験者集団の結果の比較を示した。

#### 2.7.3.3.5.1. ESA 解析に用いた臨床試験並びに解析方法

日本人の COPD 患者における FF/VI の有効性及び安全性に関する情報は、日本から参加した第Ⅲ相国際共同試験である HZC112206 試験、HZC112207 試験及び 200820 試験で収集した。また安全性に関しては B2C111045 試験からも韓国人の COPD 患者の情報を収集した。

ESA の解析に用いた臨床試験を表 2.7.3.3-53 に、ESA 解析で併合した臨床試験の投与群と有効性及び安全性解析に含まれる試験を表 2.7.3.3-54 に、ESA 有効性解析に含まれた有効性評価項目を表 2.7.3.3-55 に示す。

**表 2.7.3.3-53　　ESA 解析に用いた臨床試験**

| | HZC112206 | HZC112207 | B2C111045 | 200820 | HZC113782[1] |
|---|---|---|---|---|---|
| 地域（国） | チリ、エストニア、ドイツ、日本、韓国、フィリピン、ポーランド、ロシア、米国 | チェコ、ドイツ、日本、ポーランド、ルーマニア、ロシア、ウクライナ、米国 | 米国、カナダ、デンマーク、エストニア、ドイツ、ポーランド、ロシア、スロバキア、アルゼンチン、チリ、韓国、メキシコ、ペルー、フィリピン | ブルガリア、ドイツ、日本、韓国、ポーランド、ルーマニア、ロシア、南アフリカ、台湾、ウクライナ、米国 | 43 カ国[2] |
| 無作為化例／ITT 集団 | 1030 例／1030 例 | 1224 例／1224 例 | 602 例／602 例 | 1622 例／1620 例 | 16,590 例／16,485 例 |
| 試験デザイン | 第 III 相、多施設共同、無作為化（1:1:1:1:1）、層別（喫煙状況）、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験 | 第 III 相、多施設共同、無作為化（1:1:1:1:1:1）、層別化（喫煙状況）、プラセボ対照、二重盲検、並行群間試験 | 第 IIb 相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間、用量設定試験 | 第 III 相、多施設共同、無作為化（1:1）、層別化（可逆性の有無）、二重盲検、並行群間試験 | 第 III 相、多施設共同、無作為化（1:1:1:1）、二重盲検、並行群間、event-driven 試験 |
| 投与群 | FF/VI 50/25 µg<br>FF/VI 100/25 µg<br>FF 100 µg<br>VI 25 µg<br>プラセボ<br>（1 日 1 回朝 1 吸入） | FF/VI 100/25 µg<br>FF/VI 200/25 µg<br>FF 100 µg<br>FF 200 µg<br>VI 25 µg<br>プラセボ<br>（1 日 1 回朝 1 吸入） | VI 3 µg<br>VI 6.25 µg<br>VI 12.5 µg<br>VI 25 µg<br>VI 50 µg<br>プラセボ<br>（1 日 1 回朝 1 吸入） | FF/VI 100/25 µg<br>VI 25 µg<br>（1 日 1 回朝 1 吸入） | FF/VI 100/25 µg<br>FF 100 µg<br>VI 25 µg<br>プラセボ<br>（1 日 1 回朝 1 吸入） |
| 治療期間 | 24 週間（6 ヵ月間） | 24 週間（6 ヵ月間） | 4 週間 | 12 週間（3 ヵ月間） | 1000 例の死亡例が報告されるまで |

1. HZC113782 試験については、補完的なデータとして $FEV_1$ 値及び FVC 値に関する日本人の被験者集団の結果と、日本人以外の被験者集団の結果の比較を示した 。
2. 中国、インドネシア、インド、日本、韓国、マレーシア、フィリピン、台湾、タイ、ベトナム、オーストリア、ベルギー、ブルガリア、チェコ共和国、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、ラトビア、オランダ、ポーランド、ルーマニア、スロバキア、スペイン、英国、クロアチア、ボスニア・ヘルツェゴヴィナ、ベラルーシ、ジョージア、イスラエル、マケドニア、ロシア連邦、セルビア、トルコ、ウクライナ、アルゼンチン、オーストラリア、カナダ、チリ、コロンビア、メキシコ、南アフリカ、米国

**表 2.7.3.3-54　ESA 解析で併合した臨床試験と投与群**

| 試験名 | 投与群 | ESA 有効性解析 | ESA 安全性解析 |
|---|---|---|---|
| HZC112206 | FF/VI 50/25 μg<br>FF/VI 100/25 μg<br>FF 100 μg<br>VI 25 μg<br>プラセボ | ○ | ○ |
| HZC112207 | FF/VI 100/25 μg<br>FF/VI 200/25 μg<br>FF 100 μg<br>FF 200 μg<br>VI 25 μg<br>プラセボ | ○ | ○ |
| B2C111045 | VI 25 μg<br>プラセボ | － | ○ |

**表 2.7.3.3-55　ESA 有効性解析に含まれた有効性評価項目**

| 試験名 | 有効性評価項目 | 評価時点 |
|---|---|---|
| HZC112206／<br>HZC112207<br>（2 試験併合解析） | 有効性の主要評価項目 | |
| | 投与 168 日目の $FEV_1$ 加重平均値（投与後 0～4 時間） | 主要な測定時点：168 日目<br>その他の測定時点：1、14、56 及び 84 日目 |
| | 投与 169 日目の $FEV_1$ トラフ値 | 主要な測定時点：169 日目<br>その他の測定時点：2、7、14、28、56、84、112、140 及び 168 日目 |
| | 有効性の副次評価項目 | |
| | 投与 168 日目の CRQ-SAS 呼吸困難ドメイン | 主要な測定時点：168 日目<br>その他の測定時点：1 日目（ベースライン）、28、56 及び 84 日目 |
| 200820 | 有効性の主要評価項目 | |
| | 投与 84 日目の $FEV_1$ トラフ値 | 主要な測定時点：84 日目<br>その他の測定時点：2、14、28、56 日目 |
| | 有効性の副次評価項目 | |
| | 救済薬を 24 時間使用しなかった日数：治療期間全 12 週における割合（%） | 1－84 日目 |
| | 中等度及び重度の増悪が最初に発現するまでの時間 | ― |

6 ヵ月の肺機能を評価した HZC112206 試験及び HZC112207 試験の試験デザインは同様であり、日本人／韓国人の COPD 患者における安全性について、当該 2 試験のデータの併合解析にて検討した（ESA 安全性併合解析）。また、安全性についてはデータを最大限に活用するため、HZC112206 試験及び HZC112207 試験に加えて、B2C111045 試験の関連する 2 群（プラセボ群、VI 25 μg 群）のデータを含めた併合解析にて検討した（ESA 安全性併合解析）。人口統計学的特性は、ESA 安全性併合解析対象集団にて示した。これらの併合データを用いてサブグループ解析を行い、「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」の結果を比較した。

HZC112206 試験及び HZC11207 試験の個々の試験のサブグループ解析においては、日本の被験者集団を「日本人」とし、各試験の全被験者の集団を「全体集団」と表記し、試験毎に「日本人」及び「全体集団」の結果を比較した。

一方、200820 試験については、12 週間の肺機能を評価した試験であり、投与期間も HZC112206 試験及び HZC112207 試験と比べて短いことから、これらの試験と併合せず、単独で ESA 解析を実施し、「日本人」、「日本人以外」及び「全被験者集団」の結果を比較した。

HZC112206 試験及び HZC112207 試験（ESA 有効性併合解析）では、有効性評価項目に関し、要約統計量及びベースラインからの変化量のボックスプロットを、日本人、日本人／韓国人、日本人／韓国人以外、及び全被験者集団に分け、投与群別に表示した。

統計解析は MMRM を用いて行い、試験、ベースラインの $FEV_1$ 値、喫煙状況（層別化）、来院日、サブグループ（日本人／韓国人、日本人／韓国人以外）、投与群、来院日とベースラインとの交互作用、来院日と投与群との交互作用、投与群とサブグループとの交互作用、サブグループと投与群と来院日との交互作用を共変量とした。

投与群毎の最小二乗平均及び最小二乗平均のベースラインからの変化量については、2 地域のそれぞれについて算出し、SE と共に表示した。投与群の比較に関しては、評価時点の投与群間差の推定値、その 95% CI、p 値も地域毎に表示した。また、治療効果のサブグループ間差も 95% CI と共に表示した。交互作用に関しては p 値も表示した。

また、HZC112206 試験及び HZC112207 試験の個々の試験における主要評価項目及び副次評価項目に関し、ベースラインからの変化量を日本人、全体集団に分け、投与群別に表示した。

日本人の主要評価項目の統計解析は投与群、スクリーニング時の喫煙状況、ベースラインの $FEV_1$ 値、来院日、来院日とベースラインとの交互作用、来院日と投与群の交互作用項を因子とした反復測定モデルを用いた（全体集団での統計解析では、施設グループも反復測定モデルの因子に含んだ）。投与群毎の最小二乗平均及び最小二乗平均のベースラインからの変化量については、試験毎に日本人及び全体集団について算出し、SE と共に表示した。投与群の比較に関しては、評価時点の投与群間差の推定値、その 95% CI、p 値もサブグループ毎に表示した。

200820 試験では、主要評価項目及び副次評価項目に関し、要約統計量を日本人、日本人以外に分け、投与群別に表示した。また、主要評価項目に関してベースラインからの変化量のボックスプロットを日本人、日本人以外に分け、投与群別に表示した。

主要評価項目の統計解析は MMRM を用いて行い、ベースラインの $FEV_1$ 値、可逆性の有無（層別化）、来院日、サブグループ（日本人及び日本人以外）、投与群、来院日とベースラインとの交互作用、来院日と投与群との交互作用、投与群とサブグループとの交互作用、サブグループと投与群と来院日との交互作用を共変量とした。

投与群毎の最小二乗平均及び最小二乗平均のベースラインからの変化量については、2 サブグループのそれぞれについて算出し、SE と共に表示した。投与群の比較に関しては、評価時点の投与群間差の推定値、その 95% CI、p 値もサブグループ毎に表示した。また、治療効果のサブグループ間差も 95% CI と共に表示した。

#### 2.7.3.3.5.2. HZC112206 試験及び HZC112207 試験

##### 2.7.3.3.5.2.1. 被験者集団

HZC112206 試験及び HZC112207 試験の ESA 併合解析に含まれた各投与群の被験者数を表 2.7.3.3-56 に示す。

ESA 有効性併合解析の対象集団では、スクリーニング及び前観察期間を完了した計 2,254 例が各投与群に無作為化割付けされ、治療期間中に二重盲検下で治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた（ITT 集団）。この集団には、日本人（89 例）及び韓国人（124 例）の COPD 患者合計 213 例（9%）が含まれた。

ESA 安全性併合解析の対象集団は、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。

**表 2.7.3.3-56　ESA 有効性及び安全性解析に含まれた各投与群の被験者数（%）**
**（HZC112206 試験／HZC112207 試験：ESA 有効性併合解析）**

| | プラセボ | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 | VI 25 群 | FF 100 群 | FF 200 群 | 計 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ESA 有効性併合解析及び ESA 安全性併合解析： HZC112206 試験及び HZC112207 試験 | | | | | | | | |
| 全被験者集団 | 412 | 206 | 410 | 205 | 408 | 410 | 203 | 2254 |
| 日本人 | 14 (3%) | 5 (2%) | 15 (4%) | 10 (5%) | 17 (4%) | 14 (3%) | 14 (7%) | 89 (4%) |
| 日本人／韓国人 | 40 (10%) | 27 (13%) | 35 (9%) | 10 (5%) | 43 (11%) | 44 (11%) | 14 (7%) | 213 (9%) |
| 日本人／韓国人以外 | 372 (90%) | 179 (87%) | 375 (91%) | 195 (95%) | 365 (89%) | 366 (89%) | 189 (93%) | 2041 (91%) |
| ESA 安全性併合解析：B2C111045 試験、HZC112206 試験及び HZC112207 試験 | | | | | | | | |
| 全被験者集団 | 513 | 206 | 410 | 205 | 509 | 410 | 203 | 2456 |
| 日本人 | 14 (3%) | 5 (2%) | 15 (4%) | 10 (5%) | 17 (3%) | 14 (3%) | 14 (7%) | 89 (4%) |
| 日本人／韓国人 | 40 (8%) | 27 (13%) | 35 (9%) | 10 (5%) | 46 (9%) | 44 (11%) | 14 (7%) | 216 (9%) |
| 日本人／韓国人以外 | 473 (92%) | 179 (87%) | 375 (91%) | 195 (95%) | 463 (91%) | 366 (89%) | 189 (93%) | 2240 (91%) |

Source: ESA-COPD Table 1.01

また、試験毎の解析は、全体集団及び日本人ともに ITT 集団を対象とした。HZC112206 試験においては全体集団 1030 例のうち、日本人は 42 例（プラセボ群：6 例、FF/VI 50/25 μg 群：5 例、FF/VI 100/25 μg 群：8 例、VI 25 μg 群：13 例、FF 100 μg 群：10 例）であった。HZC112207 試験においては全体集団 1224 例のうち、日本人は 47 例（プラセボ群：8 例、FF/VI 100/25 μg 群：7 例、FF/VI 200/25 μg 群：10 例、VI 25 μg 群：4 例、FF 100 μg 群：4 例、FF 200 μg 群：14 例）であった。

#### 2.7.3.3.5.2.2.　人口統計学的特性

HZC112206 試験及び HZC112207 試験の併合データの人口統計学的特性を ESA 有効性解析の対象集団を対象として、表 2.7.3.3-57 に示す。

HZC112206 試験及び HZC112207 試験の併合解析では、日本人及び日本人／韓国人では、日本人／韓国人以外及び全被験者集団よりも平均して年齢が高く、男性の割合が高かった。日本人及び日本人／韓国人で年齢や男性の割合が高かったことは、COPD 患者に関する既知のプロファイルと一致する。また、日本人及び日本人／韓国人では、平均体重、BMI 及び身長は、日本人／韓国人以外及び全被験者集団よりも概して低かった。

**表 2.7.3.3-57　人口統計学的特性の要約**
**（HZC112206 試験／HZC112207 試験：ESA 有効性併合解析）**

| | 日本人<br>N = 89 | 日本人／<br>韓国人<br>N = 216 | 日本人／<br>韓国人以外<br>N = 2240 | 全被験者集団<br>N = 2456 |
|---|---|---|---|---|
| 年齢<br>（歳） | 69.4<br>(7.21) | 68.9<br>(7.08) | 61.4<br>(8.69) | 62.1<br>(8.82) |
| 男性／女性 (%) | 98% / 2% | 99% / 1% | 66% / 34% | 69% / 31% |
| 体重<br>(kg) | 58.7<br>(12.97) | 61.5<br>(12.20) | 77.6[1]<br>(18.90) | 76.2[2]<br>(18.96) |
| 身長<br>(cm) | 162.7<br>(7.16) | 163.8<br>(6.45) | 169.7<br>(9.16) | 169.2<br>(9.11) |
| BMI<br>($kg/m^2$) | 22.0<br>(3.77) | 22.8<br>(3.75) | 26.8[1]<br>(5.82) | 26.5[2]<br>(5.78) |
| 民族 (%)<br>非ヒスパニック／ラテン系 | 100% | 100% | 97% | 97% |
| 人種[3]、n (%) | | | | |
| アジア-日本系統 | 89 (100%) | 89 (41%) | 3 (<1%) | 92 (4%) |
| アジア-東アジア系統 | 0 | 127 (59%) | 1 (<1%) | 128 (5%) |
| アジア-中央／南アジア系統 | 0 | 0 | 1 (<1%) | 1 (<1%) |
| アジア-東南アジア系統 | 0 | 0 | 100 (4%) | 100 (4%) |
| 白人-白人／白色人種／ヨーロッパ系統 | 0 | 0 | 2051 (92%) | 2051 (84%) |
| 白人-アラブ／北アフリカ系統 | 0 | 0 | 19 (≤1%) | 19 (≤1%) |
| アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統 | 0 | 0 | 55 (2%) | 55 (2%) |
| アメリカ先住民又はアラスカ先住民 | 0 | 0 | 8 (<1%) | 8 (<1%) |
| Mixed Race | 0 | 0 | 2 (<1%) | 2 (<1%) |

Source: ESA-COPD Table 1.01, Table 1.05 (Overall), Table 1.06 (Japan), Table 1.07 (Japan/Korea, Not-Japan/Korea); ISE-COPD Table 3.06; B2C111045 Table 6.14.
平均値（SD）
1. n=2239
2. n=2455
3. 人種データは各試験（B2C111045, HZC112206, HZC112207）の Lisiting から算出した

また、個々の試験毎の人口統計学的特性は、両試験で共通して、日本人の年齢及び男性の割合は全体集団よりも高く、日本人の身長、体重及び BMI は全体集団よりも概して低かった（付録 2.7.3.6-7 表 1、表 2）。

### 2.7.3.3.5.2.3.　ベースラインの肺機能

ESA 有効性併合解析におけるスクリーニング時及びベースラインの肺機能を表 2.7.3.3-58 に示す。

ESA 有効性併合解析において、日本人及び日本人／韓国人の $FEV_1$ 絶対値（スクリーニング時の気管支拡張薬投与前、投与後及びベースラインの $FEV_1$）は、日本人／韓国人以外及び全被験者集団よりも低かった。

日本人及び日本人／韓国人の $FEV_1$ 予測値（スクリーニング時の気管支拡張薬投与前後の $FEV_1$）に対する割合は、日本人／韓国人以外及び全被験者集団の値と一致していた。

スクリーニング時において、日本人及び日本人／韓国人の $FEV_1$ 可逆性（絶対値）の平均値及び $FEV_1$ 可逆性の割合の平均値は、全被験者集団及び日本人／韓国人以外よりもわずかに高い傾向が認められた。しかし、これらの指標においては、いずれの集団でも著しいばら

つきが認められた。肺機能が「可逆性あり」（$FEV_1$ の 12%以上かつ 200 mL 以上の増加）に分類された被験者の割合は、日本人（31%）及び日本人／韓国人（34%）と、全被験者集団（31%）及び日本人／韓国人以外（31%）とで一致した。

**表 2.7.3.3-58　スクリーニング時及びベースラインの肺機能検査（HZC112206 試験／HZC112207 試験：ESA 有効性併合解析）**

| | 日本人 N=89 | 日本人／韓国人 N=213 | 日本人／韓国人以外 N=2041 | 全被験者集団 N=2254 |
|---|---|---|---|---|
| 気管支拡張薬投与後の $FEV_1$/FVC（%） | 42.0 (9.99) [24－66][1] | 43.0 (10.72) [23－69][1] | 47.6 (11.26) [17－88][1] | 47.2 (11.29) [17－88][1] |
| 気管支拡張薬投与前の $FEV_1$（L） | 1.11 (0.42) | 1.15 (0.39) | 1.32 (0.49) | 1.30 (0.48) |
| 気管支拡張薬投与前の $FEV_1$ 予測値（%） | 43.6 (14.39) | 43.9 (13.10) | 43.0 (12.96) | 43.1 (12.97) |
| 気管支拡張薬投与後の $FEV_1$（L） | 1.28 (0.45) | 1.31 (0.40) | 1.47 (0.49) | 1.45 (0.48) |
| 気管支拡張薬投与後の $FEV_1$ 予測値（%） | 49.8 (14.05) [18－77][1] | 50.2 (12.94) [18－77][1] | 47.9 (12.44) [14－87][1] | 48.1 (12.51) [14－87][1] |
| 気管支拡張薬投与前の FVC（L） | 2.63 (0.69) | 2.74 (0.64) | 2.85 (0.87) | 2.84 (0.85) |
| 気管支拡張薬投与後の FVC（L） | 3.01 (0.70) | 3.06 (0.63) | 3.13 (0.91) | 3.12 (0.89) |
| ベースラインの $FEV_1$（L） | 1.08 (0.42) | 1.11 (0.39) | 1.30 (0.50) | 1.28 (0.49) |
| ベースラインの FVC（L） | 2.60 (0.69) | 2.70 (0.64) | 2.85 (0.87) | 2.83 (0.85) |
| $FEV_1$ 可逆性（mL） | 163.6 (140.63) | 167.8 (133.75) | 146.3 (172.95) | 148.3 (169.70) |
| $FEV_1$ 可逆性の割合（%） | 16.7 (15.19) | 16.4 (14.09) | 13.5 (15.94) | 13.8 (15.80) |
| 可逆性[3]<br>n<br>可逆性あり[2]<br>可逆性なし | <br>88<br>27 (31)<br>61 (69) | <br>212<br>73 (34)<br>139 (66) | <br>2012[4]<br>622 (31)<br>1390 (69) | <br>2224[4]<br>695 (31)<br>1529 (69) |

Source: ESA- COPD Table 1.01, Table 1.08 (Overall), Table 1.09 (Japan), Table 1.10 (Japan/Korea, Not-Japan/Korea); HZC112206 CSR Table 12; Listing 6.01; HZC112207 CSR Table 12; Listing 6.01.
平均値（SD）
Note: すべての結果はベースラインを除いてスクリーニング時に測定され、ベースラインとは、1 日目の治験薬投与前 30 分間に行う 2 回の測定の平均値と定義した。

1. 最小値－最大値
2. 「可逆性」とは、サルブタモール投与後の FEV1 の 12%以上かつ 200 mL 以上の増加と定義する。
3. 「可逆性」は、個々の試験、HZC112206 試験及び HZC112207 試験の List 6.01（FEV1 及び FVC の原データ）から算定され、脚注 2 で述べた基準に基づいた
4. スクリーニングとベースラインの両 Visit を有する被験者を含めた

また、個々の試験での日本人のスクリーニング時及びベースラインの肺機能検査結果を付録 2.7.3.6.-7 表 3 及び表 4 に示す。日本人のそれぞれの投与群における $FEV_1$ 絶対値（スクリーニング時の気管支拡張薬投与前、投与後及びベースラインの $FEV_1$）の平均値は、両試験ともに一部の投与群を除き全体集団よりも低かった。スクリーニング時における日本人の

$FEV_1$ 可逆性（絶対値）の平均値及び $FEV_1$ 可逆性の割合の平均値においては、各投与群における被験者数が少なかったことも影響し、投与群毎に大きなばらつきがみられた。

#### 2.7.3.3.5.2.4. 有効性に関する ESA 解析結果

##### 2.7.3.3.5.2.4.1. ESA 有効性併合解析の結果

本項のすべての有効性の比較は、HZC112206 試験及び HZC112207 試験を併合した ESA 有効性併合解析の結果に基づき行った。

###### 2.7.3.3.5.2.4.1.1. FEV1 加重平均値（投与後 0～4 時間）

HZC112206 試験及び HZC112207 試験を併合した ESA 有効性併合解析を行った。

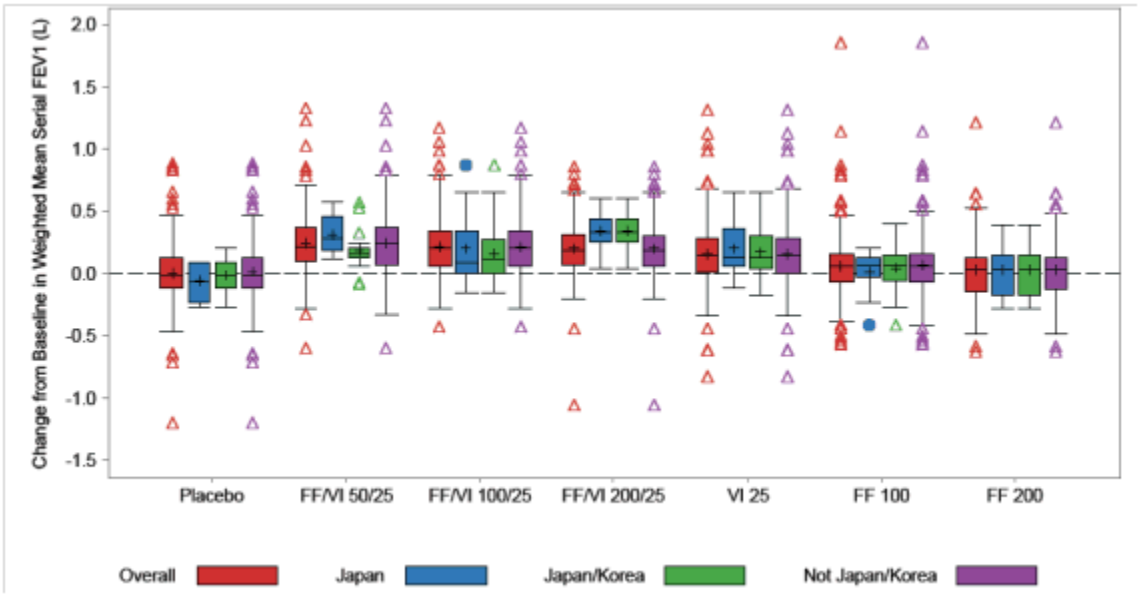
**投与 168 日目のベースラインからの変化量**

各投与群における投与 168 日目の $FEV_1$ 加重平均値（投与後 0～4 時間）のベースラインからの変化量は、日本人／韓国人と日本人／韓国人以外とでおおむね同様であった（表 2.7.3.3-59、図 2.7.3.3-22）。日本人／韓国人と日本人／韓国人以外におけるベースラインからの平均変化量は、プラセボ群でそれぞれ-7 mL、10 mL であったが、FF 100 µg 群及び FF 200 µg 群ではいずれも 100 mL 未満であり（日本人／韓国人：42 mL、27 mL、日本人／韓国人以外：68 mL、26 mL）、FF/VI の 3 群（50/25 µg 群、100/25 µg 群、200/25 µg 群）及び VI 25 µg 群では 150 mL 超であった（日本人／韓国人：165～339 mL、日本人／韓国人以外：159～248 mL）。

**表 2.7.3.3-59　投与 168 日目の FEV1 加重平均値（投与後 0～4 時間）のベースラインからの変化量（L）の要約（HZC112206 試験／HZC112207 試験：ESA 有効性併合解析）**

| | | プラセボ | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 | VI 25 群 | FF 100 群 | FF 200 群 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 全被験者集団 | n | 286 | 146 | 297 | 158 | 304 | 299 | 162 |
| | 平均値 | 0.008 | 0.239 | 0.213 | 0.205 | 0.161 | 0.064 | 0.026 |
| | (SD) | (0.236) | (0.263) | (0.234) | (0.240) | (0.252) | (0.253) | (0.244) |
| | 中央値 | -0.014 | 0.215 | 0.200 | 0.192 | 0.146 | 0.055 | 0.025 |
| | Min－Max | -1.19－0.89 | -0.59－1.34 | -0.42－1.18 | -1.06－0.86 | -0.83－1.32 | -0.57－1.87 | -0.63－1.22 |
| 日本人 | n | 7 | 4 | 11 | 8 | 12 | 12 | 10 |
| | 平均値 | -0.061 | 0.320 | 0.205 | 0.339 | 0.209 | 0.023 | 0.027 |
| | (SD) | (0.148) | (0.194) | (0.320) | (0.166) | (0.232) | (0.180) | (0.214) |
| | 中央値 | -0.067 | 0.290 | 0.084 | 0.326 | 0.129 | 0.079 | 0.033 |
| | Min－Max | -0.26－0.09 | 0.12－0.58 | -0.15－0.87 | 0.05－0.60 | -0.11－0.66 | -0.41－0.20 | -0.28－0.39 |
| 日本人/韓国人 | n | 25 | 21 | 28 | 8* | 32 | 37 | 10* |
| | 平均値 | -0.007 | 0.183 | 0.165 | 0.339 | 0.176 | 0.042 | 0.027 |
| | (SD) | (0.141) | (0.155) | (0.226) | (0.166) | (0.193) | (0.165) | (0.214) |
| | 中央値 | -0.014 | 0.160 | 0.119 | 0.326 | 0.136 | 0.071 | 0.033 |
| | Min－Max | -0.26－0.21 | -0.09－0.58 | -0.15－0.87 | 0.05－0.60 | -0.16－0.66 | -0.41－0.41 | -0.28－0.39 |
| 日本人/韓国人以外 | n | 261 | 125 | 269 | 150 | 272 | 262 | 152 |
| | 平均値 | 0.010 | 0.248 | 0.218 | 0.198 | 0.159 | 0.068 | 0.026 |
| | (SD) | (0.243) | (0.276) | (0.234) | (0.241) | (0.258) | (0.263) | (0.246) |
| | 中央値 | -0.014 | 0.243 | 0.203 | 0.184 | 0.147 | 0.053 | 0.025 |
| | Min－Max | -1.19－0.89 | -0.59－1.34 | -0.42－1.18 | -1.06－0.86 | -0.83－1.32 | -0.57－1.87 | -0.63－1.22 |

Source: ESA-COPD Table 3.07 (Overall), Table 3.08 (Japan), Table 3.09 (Japan/Korea, Not-Japan/Korea)
* 日本からの被験者のみ




Source: ESA-COPD Figure 3.06
Notes: 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 2.7.3.3-22　投与 168 日目の FEV1 加重平均値（投与後 0～4 時間）のベースラインからの変化量（L）（HZC112206 試験／HZC112207 試験：ESA 有効性併合解析）**

**投与群間の比較**

**FF/VI とプラセボの比較：**

全被験者集団及び日本人／韓国人以外において、FF/VI 全 3 群（50/25 μg 群、100/25 μg 群、200/25 μg 群）の投与 168 日目の $FEV_1$ 加重平均値のベースラインからの増加は、プラセボ群と比較して統計学的に有意であった（平均値の群間差≥185 mL、p<0.001）（表 2.7.3.3-60）。また、日本人／韓国人でも、FF/VI 群の変化量はプラセボ群と比較して統計学的に有意であり（平均値の群間差≥145 mL、p≤0.027）、日本人／韓国人以外とおおむね同様であった。

**表 2.7.3.3-60　FF/VI とプラセボとの比較：投与 168 日目の FEV1 加重平均値のベースラインからの変化量（L）（HZC112206 試験／HZC112207 試験：ESA 有効性併合解析）**

| | 日本人／韓国人 | | | | 日本人／韓国人以外 | | | | 全被験者集団 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n FF/VI | n プラセボ | 最小二乗平均値の群間差 (95% CI) | p 値 | n FF/VI | n プラセボ | 最小二乗平均値の群間差 (95% CI) | p 値 | n FF/VI | n プラセボ | 最小二乗平均値の群間差 (95% CI) | p 値 |
| FF/VI 50/25 群 vs. プラセボ群 | 21 | 25 | 0.148 (0.017, 0.279) | 0.027 | 125 | 261 | 0.221 (0.172, 0.270) | <0.001 | 146 | 286 | 0.212 (0.167, 0.257) | <0.001 |
| FF/VI 100/25 群 vs. プラセボ群 | 28 | 25 | 0.145 (0.023, 0.267) | 0.019 | 269 | 261 | 0.195 (0.157, 0.234) | <0.001 | 297 | 286 | 0.193 (0.156, 0.230) | <0.001 |
| FF/VI 200/25 群 vs. プラセボ群 | 8* | 25 | 0.285 (0.102, 0.468) | 0.002 | 150 | 261 | 0.185 (0.139, 0.231) | <0.001 | 158 | 286 | 0.189 (0.144, 0.233) | <0.001 |

Source: ESA-COPD Table 3.10 (Overall), Table 3.11 (Japan/Korea, Not-Japan/Korea)
* 日本の被験者のみ

**FF/VI と VI の比較：**

全被験者集団及び日本人／韓国人以外において、FF/VI 50/25 μg 群及び FF/VI 100/25 μg 群の投与 168 日目の $FEV_1$ 加重平均値のベースラインからの増加は、VI 25 μg 群と比較して統計学的に有意であった（平均値の群間差≥48 mL、p≤0.010）。しかし、FF/VI 200/25 μg 群のベースラインからの増加には、VI 25 μg 群と比較して統計学的な有意差は認められなかった（全被験者集団の平均値の群間差＝44 mL、p＝0.052）。VI 25 μg 群と比較した FF/VI 全 3 群の変化量は、日本人／韓国人及び日本人／韓国人以外でおおむね同様であった。

**表 2.7.3.3-61　FF/VI と VI との比較：投与 168 日目の FEV1 加重平均値のベースラインからの変化量（L）（HZC112206 試験／HZC112207 試験：ESA 有効性併合解析）**

| | 日本人／韓国人 | | | | 日本人／韓国人以外 | | | | 全被験者集団 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n FF/VI | n VI | 最小二乗平均値の群間差 (95% CI) | p 値 | n FF/VI | n VI | 最小二乗平均値の群間差 (95% CI) | p 値 | n FF/VI | n VI | 最小二乗平均値の群間差 (95% CI) | p 値 |
| FF/VI 50/25 群 vs. VI 25 群 | 21 | 32 | 0.015 (-0.111, 0.141) | 0.814 | 125 | 272 | 0.076 (0.027, 0.124) | 0.002 | 146 | 304 | 0.067 (0.022, 0.112) | 0.004 |
| FF/VI 100/25 群 vs. VI 25 群 | 28 | 32 | 0.012 (-0.104, 0.129) | 0.837 | 269 | 272 | 0.050 (0.012, 0.088) | 0.010 | 297 | 304 | 0.048 (0.012, 0.084) | 0.009 |
| FF/VI 200/25 群 vs. VI 25 群 | 8* | 32 | 0.152 (-0.028, 0.332) | 0.097 | 150 | 272 | 0.040 (-0.006, 0.086) | 0.090 | 158 | 304 | 0.044 (0.000, 0.088) | 0.052 |

Source:ESA-COPD Table 3.10 (overall), Table 3.11 (Japan/Korea, Not-Japan/Korea)
* 日本の被験者のみ

**FF/VI と FF の比較：**

全被験者集団及び日本人／韓国人以外において、FF/VI 100/25 μg 群の投与 168 日目の $FEV_1$ 加重平均値のベースラインからの増加は、FF 100 μg 群と比較して統計学的に有意であった（平均値の群間差≥148 mL、p<0.001）。また、日本人／韓国人でも、FF/VI 100/25 μg 群の変化量は FF 100 μg 群と比較して統計学的に有意であり（平均値の群間差≥128 mL、p≤0.029）、日本人／韓国人以外とおおむね同様であった。

**表 2.7.3.3-62　FF/VI と FF の比較：投与 168 日目の FEV1 加重平均値のベースラインからの変化量（L）（HZC112206 試験／HZC112207 試験：ESA 有効性併合解析）**

| | 日本人／韓国人 | | | | 日本人／韓国人以外 | | | | 全被験者集団 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n FF/VI 群 | n FF 群 | 最小二乗平均値の群間差 (95% CI) | p 値 | n FF/VI 群 | n FF 群 | 最小二乗平均値の群間差 (95% CI) | p 値 | n FF/VI 群 | n FF 群 | 最小二乗平均値の群間差 (95% CI) | p 値 |
| FF/VI 100/25 群 vs. FF 100 群 | 28 | 37 | 0.128 (0.013, 0.242) | 0.029 | 269 | 262 | 0.148 (0.109, 0.186) | <0.001 | 297 | 299 | 0.148 (0.112, 0.184) | <0.001 |
| FF/VI 200/25 群 vs. FF 200 群 | 8* | 10 | 0.304 (0.090, 0.517) | 0.005 | 150 | 152 | 0.162 (0.110, 0.215) | <0.001 | 158 | 162 | 0.169 (0.118, 0.219) | <0.001 |

Source: ESA-COPD Table 3.10 (Overall), Table 3.11 (Japan/Korea, Not-Japan/Korea).
* 日本の被験者のみ

**単剤（FF 及び VI）とプラセボの比較：**

全被験者集団及び日本人／韓国人以外において、VI 25 μg 群及び FF 100 μg 群の投与 168 日目の $FEV_1$ 加重平均値のベースラインからの増加は、プラセボ群と比較して統計学的に有意であった（平均値の群間差≥45 mL、p≤0.016）。FF 200 μg 群のベースラインからの増加には、プラセボ群と比べて有意差は認められなかった。また、日本人／韓国人において、VI 25 μg 群のベースラインからの増加はプラセボ群と比較して統計学的に有意であった（平均値の群間差＝133 mL、p＝0.025）。プラセボ群と比較した各単剤群（VI 25 μg、FF 100 μg、FF 200 μg）の変化量は、日本人／韓国人及び日本人／韓国人以外でおおむね同様であった。

**表 2.7.3.3-63　単剤（FF 及び VI）とプラセボとの比較：投与 168 日目の FEV1 加重平均値のベースラインからの変化量（L）（HZC112206 試験／HZC112207 試験：ESA 有効性併合解析）**

| | 日本人／韓国人 | | | | 日本人／韓国人以外 | | | | 全被験者集団 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n 単剤群 | n プラセボ群 | 最小二乗平均値の群間差 (95% CI) | p 値 | n 単剤群 | n プラセボ群 | 最小二乗平均値の群間差 (95% CI) | p 値 | n 単剤群 | n プラセボ群 | 最小二乗平均値の群間差 (95% CI) | p 値 |
| VI 25 群 vs. プラセボ群 | 32 | 25 | 0.133 (0.016, 0.249) | 0.025 | 272 | 261 | 0.145 (0.107, 0.184) | <0.001 | 304 | 286 | 0.145 (0.108, 0.181) | <0.001 |
| FF 100 群 vs. プラセボ群 | 37 | 25 | 0.017 (-0.097, 0.132) | 0.768 | 262 | 261 | 0.048 (0.009, 0.087) | 0.015 | 299 | 286 | 0.045 (0.008, 0.082) | 0.016 |
| FF 200 群 vs. プラセボ群 | 10* | 25 | -0.018 (-0.183, 0.146) | 0.826 | 152 | 261 | 0.023 (-0.024, 0.069) | 0.342 | 162 | 286 | 0.020 (-0.025, 0.065) | 0.385 |

Source: ESA-COPD Table 3.10 (Overall), Table 3.11 (Japan/Korea, Not-Japan/Korea)
* 日本の被験者のみ

**日本人／韓国人と日本人／韓国人以外における治療効果の比較**

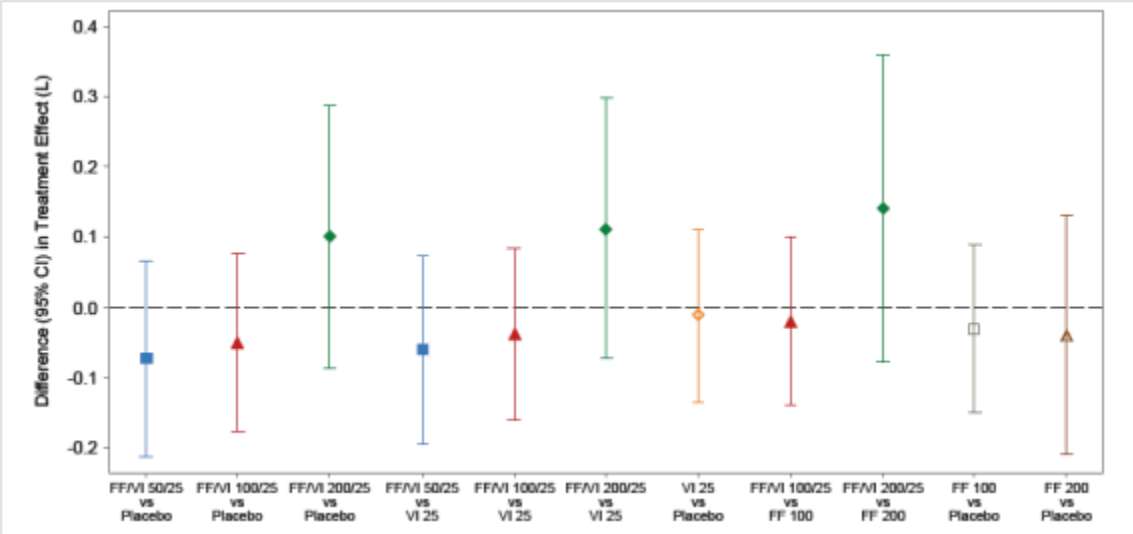
前述した投与群間の比較（群間差）において、日本人／韓国人と日本人／韓国人以外の間に、統計学的に有意な差は認められなかった。

**表 2.7.3.3-64　治療効果（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：投与 168 日目の FEV1 加重平均値のベースラインからの変化量（L）（HZC112206 試験／HZC112207 試験：ESA 有効性併合解析）**

| | サブグループ間差　(95% CI) | p 値<br>日本人／韓国人 [1] vs.<br>日本人／韓国人以外 [2] |
|---|---|---|
| FF/VI 群 vs.プラセボ群 | | |
| 50/25 | -0.073　(-0.213, 0.067) | 0.306 |
| 100/25 | -0.050　(-0.178, 0.077) | 0.439 |
| 200/25 | 0.100　(-0.089, 0.289) | 0.298 |
| FF/VI 群 vs. VI 25 群 | | |
| 50/25 | -0.060　(-0.196, 0.075) | 0.381 |
| 100/25 | -0.038　(-0.161, 0.085) | 0.544 |
| 200/25 | 0.112　(-0.073, 0.298) | 0.234 |
| FF/VI 群 vs. 同用量の FF 群 | | |
| 100/25 | -0.020　(-0.141, 0.101) | 0.748 |
| 200/25 | 0.141　(-0.079, 0.361) | 0.209 |
| 単剤（FF 及び VI）群 vs. プラセボ群 | | |
| VI 25 | -0.012　(-0.135, 0.110) | 0.842 |
| 100 FF | -0.031　(-0.151, 0.090) | 0.619 |
| 200 FF | -0.041　(-0.212, 0.130) | 0.638 |

Source: ESA-COPD Table 3.12

1. 日本／韓国 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.
2. 日本／韓国以外 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.




Source: ESA-COPD Figure 3.10

**図 2.7.3.3-23　治療効果（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：投与 168 日目の FEV1 加重平均値のベースラインからの変化量（L）（HZC112206 試験／HZC112207 試験：ESA 有効性併合解析）**

以上のとおり、$FEV_1$ 加重平均値（投与後 0～4 時間）に関する投与群間の比較結果は、日本人／韓国人と日本人／韓国人以外においておおむね同様であることが確認された。しかし、日本人／韓国人は少数であり、投与群の比較において、日本人／韓国人では日本人／韓国人以外より見掛け上大きな効果を示す傾向がわずかに認められた。特に、FF/VI 200/25 µg 群をプラセボ群、VI 25 µg 群及び FF 200 µg 群と比較した時に、日本人／韓国人では日本人／韓国人以外に比べてその傾向が認められた。前述のとおり、この傾向は日本人／韓国人と日本人／韓国人以外のいずれの比較においても統計学的に有意な差は認められなかった。日本人／韓国人の FF/VI 200/25 µg 群（n＝8）と FF 200 µg 群（n＝10）の結果については、投与 168 日目の評価時点のデータを入手できた被験者がごく少数であったため、解釈には注意が必要であった。

したがって、評価項目とした $FEV_1$ 加重平均値の投与群間の比較において、日本人／韓国人と日本人／韓国人以外の間に統計学的に有意な差は認められなかった。よって、全被験者集団における投与群間の比較結果は、日本人／韓国人の被験者にもあてはまるものである。

#### 2.7.3.3.5.2.4.1.2. FEV1 トラフ値

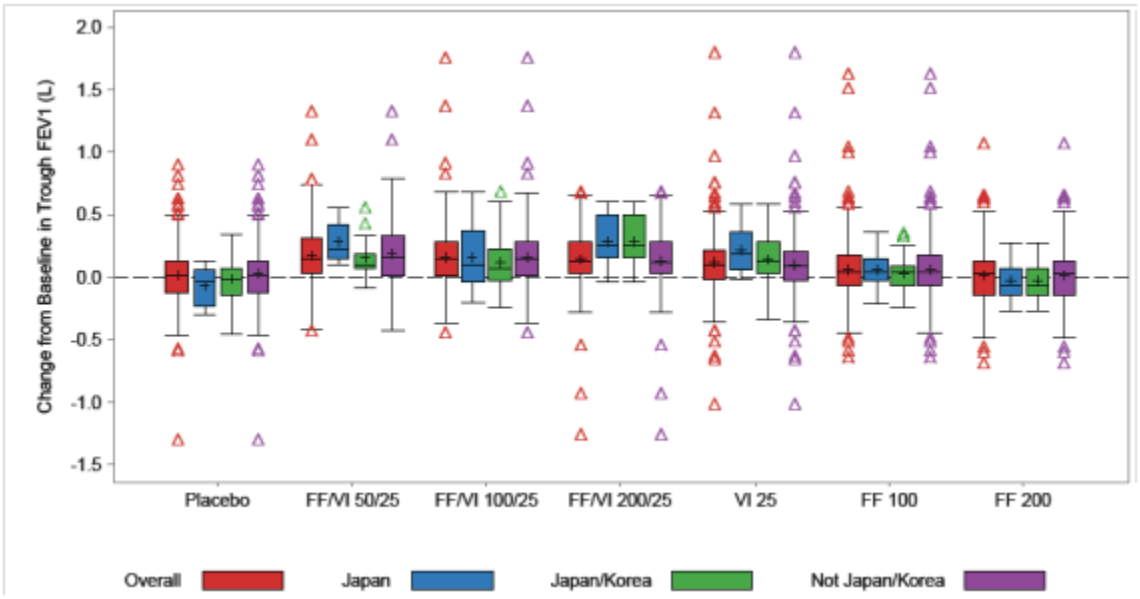
**投与 169 日目のベースラインからの変化量**

各投与群における投与 169 日目の $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量は、日本人／韓国人と日本人／韓国人以外とでおおむね同様であった。プラセボ群ではベースラインからの変化量は日本人／韓国人及び日本人／韓国人以外でそれぞれ-15 mL、25 mL であったが、FF 200 µg 群及び 100 µg 群では 100 mL 未満であり（日本人／韓国人：-27 mL～38 mL、日本人／韓国人以外：15 mL～65 mL）、FF/VI の 3 群（50/25 µg 群、100/25 µg 群、200/25 µg 群）と VI 25 µg 群は 100 mL 超であった（日本人／韓国人：116 mL～290 mL、日本人／韓国人以外：105 mL～184 mL）。

**表 2.7.3.3-65　投与 169 日目の FEV1 トラフ値のベースラインからの変化量（L）の要約（HZC112206 試験／HZC112207 試験：ESA 有効性併合解析）**

| | | プラセボ | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 | VI 25 群 | FF 100 群 | FF 200 群 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 全被験者集団 | n | 278 | 144 | 283 | 153 | 293 | 291 | 155 |
| | 平均値 | 0.021 | 0.180 | 0.160 | 0.145 | 0.110 | 0.061 | 0.012 |
| | (SD) | (0.232) | (0.256) | (0.244) | (0.255) | (0.255) | (0.264) | (0.259) |
| | 中央値 | 0.015 | 0.148 | 0.140 | 0.125 | 0.100 | 0.040 | 0.025 |
| | Min－Max | -1.30－0.91 | -0.43－1.34 | -0.44－1.76 | -1.26－0.69 | -1.02－1.80 | -0.65－1.64 | -0.68－1.07 |
| 日本人 | n | 7 | 4 | 11 | 7 | 12 | 12 | 10 |
| | 平均値 | -0.073 | 0.283 | 0.166 | 0.290 | 0.218 | 0.059 | -0.027 |
| | (SD) | (0.153) | (0.199) | (0.297) | (0.215) | (0.195) | (0.163) | (0.160) |
| | 中央値 | -0.040 | 0.230 | 0.100 | 0.265 | 0.183 | 0.053 | -0.070 |
| | Min－Max | -0.30－0.13 | 0.11－0.57 | -0.20－0.70 | -0.04－0.60 | -0.01－0.60 | -0.22－0.36 | -0.28－0.28 |
| 日本人／韓国人 | n | 25 | 21 | 28 | 7* | 32 | 37 | 10* |
| | 平均値 | -0.015 | 0.154 | 0.116 | 0.290 | 0.150 | 0.038 | -0.027 |
| | (SD) | (0.182) | (0.153) | (0.223) | (0.215) | (0.205) | (0.157) | (0.160) |
| | 中央値 | -0.010 | 0.105 | 0.078 | 0.265 | 0.138 | 0.040 | -0.070 |
| | Min－Max | -0.46－0.35 | -0.09－0.57 | -0.25－0.70 | -0.04－0.60 | -0.35－0.60 | -0.24－0.36 | -0.28－0.28 |
| 日本人／韓国人以外 | n | 253 | 123 | 255 | 146 | 261 | 254 | 145 |
| | 平均値 | 0.025 | 0.184 | 0.165 | 0.138 | 0.105 | 0.065 | 0.015 |
| | (SD) | (0.236) | (0.270) | (0.246) | (0.255) | (0.260) | (0.276) | (0.265) |
| | 中央値 | 0.015 | 0.165 | 0.150 | 0.123 | 0.090 | 0.040 | 0.030 |
| | Min－Max | -1.30－0.91 | -0.43－1.34 | -0.44－1.76 | -1.26－0.69 | -1.02－1.80 | -0.65－1.64 | -0.68－1.07 |

Source: ESA-COPD Table 3.01 (Overall), Table 3.02 (Japan), Table 3.03 (Japan/Korea, Not-Japan/Korea).
* 日本の被験者のみ




Source: ESA-COPD Figure 3.01
Notes: 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 2.7.3.3-24　投与 169 日目の FEV1 トラフ値のベースラインからの変化量（L）（HZC112206 試験／HZC112207 試験：ESA 有効性併合解析）**

**投与群間の比較**

**FF/VI とプラセボの比較：**

全被験者集団及び日本人／韓国人以外において、FF/VI の 3 群（50/25 μg 群、100/25 μg 群、200/25 μg 群）の投与 169 日目の $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの増加は、プラセボ群と比較して統計学的に有意であった（平均値の群間差≥112 mL、$p<0.001$）。日本人／韓国人でも、FF/VI 200/25 μg 群のベースラインからの増加はプラセボ群と比較して統計学的に有意であった（平均値の群間差＝248 mL、$p=0.010$）。プラセボ群と比較した FF/VI 各 3 群の変化量は、日本人／韓国人及び日本人／韓国人以外でおおむね同様であった。

**表 2.7.3.3-66　FF/VI とプラセボの比較：投与 169 日目の FEV1 トラフ値のベースラインからの変化量（L）（HZC112206 試験／HZC112207 試験：ESA 有効性併合解析）**

| | 日本人/韓国人 | | | | 日本人/韓国人以外 | | | | 全被験者集団 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n FF/VI 群 | n プラセボ群 | Mean Diff (95% CI) | p 値 | n FF/VI 群 | n プラセボ群 | Mean Diff (95% CI) | p 値 | n FF/VI 群 | n プラセボ群 | Mean Diff (95% CI) | p 値 |
| FF/VI 50/25 vs. Placebo | 21 | 25 | 0.127 (-0.007, 0.261) | 0.064 | 123 | 253 | 0.141 (0.091, 0.191) | <0.001 | 144 | 278 | 0.138 (0.092, 0.185) | <0.001 |
| FF/VI 100/25 vs. Placebo | 28 | 25 | 0.115 (-0.010, 0.239) | 0.071 | 255 | 253 | 0.129 (0.089, 0.168) | <0.001 | 283 | 278 | 0.129 (0.091, 0.167) | <0.001 |
| FF/VI 200/25 vs. Placebo | 7* | 25 | 0.248 (0.059, 0.438) | 0.010 | 146 | 253 | 0.112 (0.065, 0.160) | <0.001 | 153 | 278 | 0.119 (0.073, 0.165) | <0.001 |

Source: ESA-COPD Table 3.04 (overall), Table 3.05 (Japan/Korea, Not-Japan/Korea)
* 日本の被験者のみ
Mean Diff=Adjusted Mean Difference

**FF/VI と FF の比較：**

全被験者集団及び日本人／韓国人以外において、FF/VI 100/25 μg 群及び FF/VI 200/25 μg 群の投与 169 日目の $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの増加は、同用量の FF 群と比較して統計学的に有意であった（平均値の群間差≥90 mL、p<0.001）。日本人／韓国人では、FF/VI 200/25 μg 群の変化量に、FF 200 群と比較して統計学的に有意な増加が認められた（平均値の群間差=287 mL、p=0.011）。同用量の FF 群と比較した FF/VI 群の変化量は、日本人／韓国人以外とおおむね同様であった。

**FF/VI と VI の比較：**

全被験者集団及び日本人／韓国人以外において、FF/VI 50/25 μg 群及び 100/25 μg 群の投与 169 日目の $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの増加は、VI 25 μg 群と比較して統計学的に有意であった（平均値の群間差≥46 mL、p≤0.020）。しかし、FF/VI 200/25 μg 群のベースラインからの増加には、VI 25 μg 群と比較して統計学的な有意差は認められなかった（全被験者集団の平均値の群間差=36 mL、p=0.124）。VI 25 μg 群と比較した FF/VI 全 3 群の変化量は、日本人／韓国人及び日本人／韓国人以外でおおむね同様であった。

**表 2.7.3.3-67　FF/VI と VI の比較：投与 169 日目の FEV1 トラフ値のベースラインからの変化量（L）（HZC112206 試験／HZC112207 試験：ESA 有効性併合解析）**

| | 日本人／韓国人 | | | | 日本人／韓国人以外 | | | | 全被験者集団 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n FF/VI 群 | n VI 25 群 | Mean Diff (95% CI) | p 値 | n FF/VI 群 | n VI 25 群 | Mean Diff (95% CI) | p 値 | n FF/VI 群 | n VI 25 群 | Mean Diff (95% CI) | p 値 |
| FF/VI 50/25 vs. VI 25 | 21 | 32 | 0.022 (-0.107, 0.151) | 0.742 | 123 | 261 | 0.060 (0.010, 0.110) | 0.019 | 144 | 293 | 0.055 (0.009, 0.102) | 0.020 |
| FF/VI 100/25 vs. VI 25 | 28 | 32 | 0.010 (-0.109, 0.129) | 0.873 | 255 | 261 | 0.048 (0.009, 0.088) | 0.017 | 283 | 293 | 0.046 (0.008, 0.083) | 0.017 |
| FF/VI 200/25 vs. VI 25 | 7* | 32 | 0.143 (-0.043, 0.330) | 0.131 | 146 | 261 | 0.032 (-0.016, 0.079) | 0.189 | 153 | 293 | 0.036 (-0.010, 0.082) | 0.124 |

Source: ESA-COPD Table 3.04 (Overall), Table 3.05 (Japan/Korea, Not-Japan/Korea)
* 日本の被験者のみ
Mean Diff=Adjusted Mean Difference

**VI とプラセボとの比較：**

全被験者集団及び日本人／韓国人以外において、VI 25 μg 群の投与 169 日目の $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの増加は、プラセボ群と比較して統計学的に有意であった（平均値の群間差≥81 mL、p<0.001）。プラセボ群と比較した VI 25 μg 群の変化量は、日本人／韓国人及び日本人／韓国人以外でおおむね同様であった。

**表 2.7.3.3-68　VI とプラセボの比較：投与 169 日目の FEV1 トラフ値のベースラインからの変化量（L）（HZC112206 試験／HZC112207 試験：ESA 有効性併合解析）**

| | 日本人/韓国人 | | | | 日本人/韓国人以外 | | | | 全被験者集団 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n VI 群 | n プラセボ群 | Mean Diff (95% CI) | p 値 | n VI 群 | n プラセボ群 | Mean Diff (95% CI) | p 値 | n VI 群 | n プラセボ群 | Mean Diff (95% CI) | p 値 |
| VI 25 vs. Placebo | 32 | 25 | 0.105 (-0.014, 0.224) | 0.084 | 261 | 253 | 0.081 (0.041, 0.120) | <0.001 | 293 | 278 | 0.083 (0.046, 0.121) | <0.001 |

Source: ESA-COPD Table 3.04 (overall), Table 3.05 (Japan/Korea, Not-Japan/Korea)
Mean Diff=Adjusted Mean Difference

**FF とプラセボとの比較：**

全被験者集団において、FF 100 μg 群の投与 169 日目の $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの増加はプラセボ群より大きく、その差は統計学的に有意であった（平均値の群間差＝38 mL、p=0.050）。日本人／韓国人以外でも FF 100 μg 群の投与 169 日目の $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの増加には同様の群間差が認められたが、統計学的な有意差は認められなかった（平均値の群間差＝39 mL、p=0.054）。また、全被験者集団及び人／韓国人以外においては、FF 200 μg 群の投与 169 日目の $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの増加にはプラセボ群と比較して統計学的な有意差は認められなかった。プラセボ群と比較した FF 群（FF 100 μg 群、FF 200 μg 群）の変化量は、日本人／韓国人と日本人／韓国人以外で同様であった。

**表 2.7.3.3-69　　FF とプラセボの比較：投与 169 日目の FEV1 トラフ値のベースラインからの変化量（L）（HZC112206 試験／HZC112207 試験：ESA 有効性併合解析）**

| | 日本人/韓国人 | | | | 日本人/韓国人以外 | | | | 全被験者集団 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n FF 群 | n プラセボ群 | Mean Diff (95% CI) | p 値 | n FF 群 | n プラセボ群 | Mean Diff (95% CI) | p 値 | n FF 群 | n プラセボ群 | Mean Diff (95% CI) | p 値 |
| FF100 vs. Placebo | 37 | 25 | 0.029 (-0.089, 0.146) | 0.631 | 254 | 253 | 0.039 (-0.001, 0.079) | 0.054 | 291 | 278 | 0.038 (0.000, 0.075) | 0.050 |
| FF 200 vs. Placebo | 10* | 25 | -0.039 (-0.208, 0.131) | 0.653 | 145 | 253 | -0.001 (-0.049, 0.047) | 0.957 | 155 | 278 | -0.004 (-0.050, 0.043) | 0.880 |

Source: ESA-COPD Table 3.04 (Overall), Table 3.05 (Japan/Korea, Not-Japan/Korea)
* 日本の被験者のみ
Mean Diff=Adjusted Mean Difference

**日本／韓国と日本人／韓国人以外における治療効果の比較**

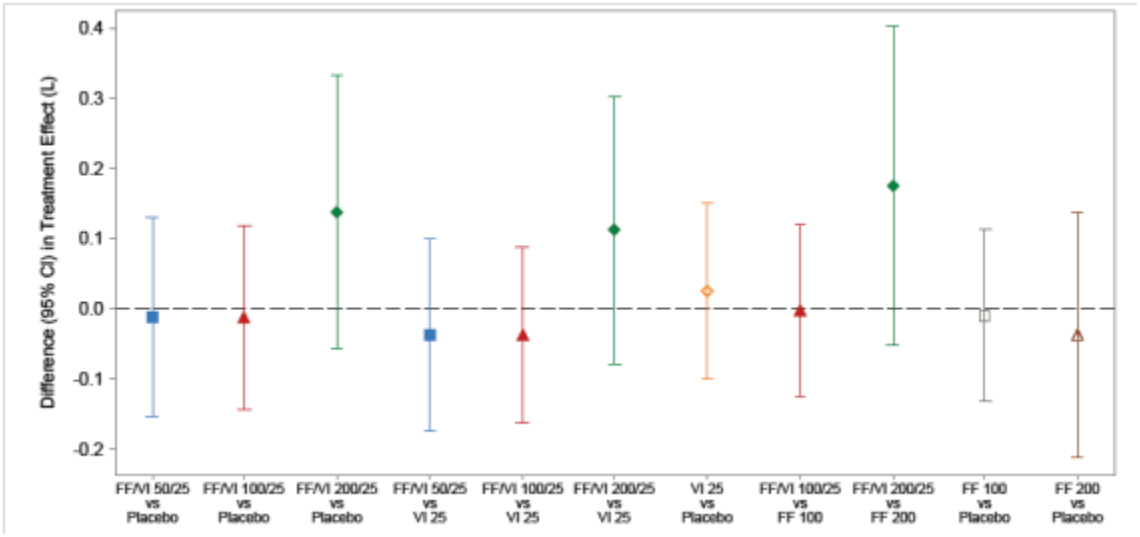
前述した投与群間の比較（群間差）において、日本人／韓国人と日本人／韓国人以外との間に、統計学的に有意な差は認められなかった。

**表 2.7.3.3-70　治療効果（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：投与 169 日目の FEV1 トラフ値のベースラインからの変化量（L）（HZC112206 試験／HZC112207 試験：ESA 有効性併合解析）**

| | 投与群間差 (95% CI) | 日本人/韓国人[1] vs. 日本人/韓国人以外[2] p 値 |
|---|---|---|
| FF/VI 群 vs プラセボ群 | | |
| FF/VI 50/25 vs プラセボ | -0.014<br>(-0.157, 0.129) | 0.848 |
| FF/VI 100/25 vs プラセボ | -0.014<br>(-0.145, 0.117) | 0.834 |
| FF/VI 200/25 vs プラセボ | 0.136<br>(-0.059, 0.331) | 0.172 |
| 単剤群 vs プラセボ群 | | |
| Vl 25 vs プラセボ | 0.024<br>(-0.101, 0.150) | 0.702 |
| FF 100 vs プラセボ | -0.010<br>(-0.134, 0.113) | 0.868 |
| FF 200 vs プラセボ | -0.038<br>(-0.213, 0.138) | 0.675 |
| FF/VI 群 vs VI 25 群 | | |
| FF/VI 50/25 vs VI 25 | -0.038<br>(-0.177, 0.100) | 0.585 |
| FF/VI 100/25 vs VI 25 | -0.038<br>(-0.164, 0.087) | 0.548 |
| FF/VI 200/25 vs VI 25 | 0.112<br>(-0.080, 0.303) | 0.254 |
| FF/VI 群 vs 同用量の FF 群 | | |
| FF/VI 100/25 vs FF 100 | -0.003<br>(-0.127, 0.120) | 0.956 |
| FF/VI 200/25 vs FF 200 | 0.174<br>(-0.054, 0.401) | 0.135 |

Source: ESA-COPD Table 3.06.

1. 日本／韓国 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／韓国以外 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.




Source: ESA-COPD Figure 3.05

**図 2.7.3.3-25　治療効果（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：投与 169 日目の FEV1 トラフ値のベースラインからの変化量（L）（HZC112206 試験／HZC112207 試験：ESA 有効性併合解析）**

以上のとおり、HZC112206 試験及び HZC112207 の併合解析における $FEV_1$ トラフ値に関する投与群間の比較結果は、日本人／韓国人と日本人／韓国人以外においておおむね同様であった。しかし、少数の投与群の比較において、日本人／韓国人では日本人／韓国人以外より見掛け上大きな効果を示す傾向がわずかに認められた。特に、FF/VI 200/25 µg 群をプラセボ群、VI 25 µg 群及び FF 200 µg 群と比較した時に、日本人／韓国人では日本人／韓国人以外と比べてその傾向が認められた。前述のとおり、この傾向は日本人／韓国人と日本人／韓国人以外のいずれの比較においても統計学的に有意な差は認められなかった。日本人／韓国人の FF/VI 200/25 µg 群（n＝7）と FF 200 µg 群（n＝10）の結果については、投与 169 日目の評価時点のデータを入手できた被験者がごく少数であったため、解釈には注意が必要である。

したがって、評価項目とした $FEV_1$ トラフ値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に有意な差は認められなかったことから、全被験者集団における投与群間の比較結果は、日本人／韓国人の被験者にあてはまるものである。

### 2.7.3.3.5.2.4.1.3.　CRQ-SAS 呼吸困難ドメイン

HZC112206 試験及び HZC112207 試験の併合解析における全被験者集団において、投与 168 日目の呼吸困難ドメインのベースラインからの変化量を群間で比較したところ、FF/VI 50/25 群とプラセボ群（平均値の群間差＝0.21、p＝0.041）、FF/VI 100/25µg 群とプラセボ群（平均値の群間差＝0.27、p<0.001）、FF/VI 100/25 µg 群と VI 25 µg 群（平均値の群間差＝0.17、p＝0.040）及び FF/VI 100/25 µg 群と FF 100 µg 群（平均値の群間差＝0.30、p<0.001）

の間に統計学的に有意な改善が認められた。全被験者集団におけるその他の群間比較には、有意差はみられなかった（p>0.05）。

日本人／韓国人以外における、投与 168 日目の呼吸困難ドメインのベースラインからの変化量を群間で比較したところ、FF/VI 100/25 μg 群とプラセボ群（平均値の群間差＝0.25、p＝0.003）及び FF/VI 100/25 μg 群と FF 100 μg 群（平均値の群間差＝0.30、p<0.001）の間に統計学的に有意な改善が認められた。日本人／韓国人以外におけるその他の投与群間の比較では、統計学的な有意差はみられなかった。

一方、日本人／韓国人では、投与 168 日目における呼吸器困難ドメインのベースラインからの変化量の群間比較のすべてにおいて、p 値は 0.05 超であった。

なお、全被験者集団、日本人／韓国人以外又は日本人／韓国人におけるいずれの群間比較でも、投与 168 日目の CRQ-SAS 呼吸困難ドメイン平均スコアで MCID とした 0.5 超の差は認められなかった。

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、治療効果に民族差は示されなかった。したがって、全被験者集団における投与群間の比較結果は、日本人／韓国人の被験者にあてはまるものである。

#### 2.7.3.3.5.2.4.2. 個々の試験の結果

HZC112206 試験及び HZC112207 試験の個々の試験毎に、主要評価項目及び副次評価項目について日本人と全体集団で対比した結果を以下に示す。

ただし、HZC112206 試験では日本人は 1030 例中 42 例（4%：各投与群で 5～13 例）、HZC112207 試験では日本人は 1224 例中 47 例（4%：各投与群で 4～14 例）であり、日本人被験者数が少ないため、結果の解釈には注意が必要である。

#### 2.7.3.3.5.2.4.2.1. HZC112206 試験

**主要評価項目**

**投与 168 日目の FEV1 加重平均値（投与後 0～4 時間）**

日本人及び全体集団における投与 168 日目の $FEV_1$ 加重平均値（投与後 0～4 時間）のベースラインからの変化量の要約を付録 2.7.3.6-7 表 5 に、統計解析結果を付録 2.7.3.6-7 表 6 に示す。投与 168 日目の $FEV_1$ 加重平均値（投与後 0～4 時間）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値に関して、日本人におけるプラセボ群、VI 25 μg 群及び FF 100 μg 群と比較した FF/VI の 2 群（50/25 μg 群及び 100/25 μg 群）の投与群間差の方向性は、全体集団と同様（FF/VI 群の方が良好）であった。

**投与 169 日目の FEV1 トラフ値**

日本人及び全体集団における投与 169 日目の $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量の要約を付録 2.7.3.6-7 表 7 に、統計解析結果を付録 2.7.3.6-7 表 8 に示す。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の最小二乗平均値に関して、日本人におけるプラセボ群、VI 25 µg 群及び FF 100 µg 群と比較した FF/VI の 2 群（50/25 µg 群及び 100/25 µg 群）の投与群間差の方向性は、VI 25 µg 群と FF/VI 100/25 µg 群との比較を除き、全体集団と同様（FF/VI 群の方が良好）であった。

**副次評価項目**

**CRQ-SAS 呼吸困難ドメイン**

日本人及び全体集団における投与 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要約を付録 2.7.3.6-7 表 9 に、統計解析結果を付録 2.7.3.6-7 表 10 に示す。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最小二乗平均値に関して、日本人におけるプラセボ群、VI 25 µg 群及び FF 100 µg 群と比較した FF/VI の 2 群（50/25 µg 群及び 100/25 µg 群）の投与群間差の方向性は、全体集団と同様（FF/VI 群の方が良好）であった。

**投与 1 日目の FEV1 ピーク値**

日本人及び全体集団における投与 1 日目の $FEV_1$ ピーク値のベースラインからの変化量の要約を付録 2.7.3.6-7 表 11 に、統計解析結果を付録 2.7.3.6-7 表 12 に示す。投与 1 日目の $FEV_1$ ピーク値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値に関して、日本人におけるプラセボ群、VI 25 µg 群及び FF 100 µg 群と比較した FF/VI の 2 群（50/25 µg 群及び 100/25 µg 群）の投与群間差の方向性は、VI 25 µg 群と FF/VI 100/25 µg 群との比較においては日本人（FF/VI 100/25 µg 群の方が良好）と全体集団（VI 群の方が良好）で一致しなかったものの、他の比較では全体集団と同様（FF/VI 群の方が良好）であった。

**投与 1 日目の投与後 0～4 時間の FEV1 がベースラインから 100 mL 増加するまでの時間**

日本人及び全体集団における投与 1 日目の投与後 0～4 時間の $FEV_1$ がベースラインから 100 mL 増加するまでの時間の要約を付録 2.7.3.6-7 表 13 に、ログランク分析の結果を付録 2.7.3.6-7 表 14 に示す。日本人の各投与群の被験者数は少なく意義のある解釈は困難であったが、日本人と全体集団で大きな傾向の違いはみられなかった。

#### 2.7.3.3.5.2.4.2.2. HZC112207 試験

**主要評価項目**

**投与 168 日目の FEV1 加重平均値（投与後 0～4 時間）**

日本人及び全体集団における投与 168 日目の $FEV_1$ 加重平均値（投与後 0～4 時間）のベースラインからの変化量の要約を付録 2.7.3.6-7 表 15 に、統計解析結果を付録 2.7.3.6-7 表 16 に示す。投与 168 日目の $FEV_1$ 加重平均値（投与後 0～4 時間）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値に関して、日本人におけるプラセボ群、VI 25 µg 群、FF 100 µg 群及び FF 200 µg 群と比較した FF/VI の 2 群（100/25 µg 群及び 200/25 µg 群）の投与群間差の方向性は、VI 25 µg 群と FF/VI 100/25 µg 群との比較を除き、全体集団と同様（FF/VI 群の方が良好）であった。

**投与 169 日目の FEV1 トラフ値**

日本人及び全体集団における投与 169 日目のトラフ $FEV_1$ 値のベースラインからの変化量の要約を付録 2.7.3.6-7 表 17 に、統計解析結果を付録 2.7.3.6-7 表 18 に示す。投与 169 日目のトラフ $FEV_1$ 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値に関して、日本人におけるプラセボ群、VI 25 µg 群、FF 100 µg 群及び FF 200 µg 群と比較した FF/VI の 2 群（100/25 µg 群及び 200/25 µg 群）の投与群間差の方向性は、VI 25 µg 群との比較では全体集団と一致しなかったものの、他の比較では全体集団と同様（FF/VI 群の方が良好）であった。

**副次評価項目**

**CRQ-SAS 呼吸困難ドメイン**

日本人及び全体集団における投与 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要約を付録 2.7.3.6-7 表 19 に、統計解析結果を付録 2.7.3.6-7 表 20 に示す。CRQ-SAS 呼吸困難ドメインのベースラインからの変化量の最小二乗平均値に関して、日本人におけるプラセボ群、VI 25 µg 群、FF 100 µg 群及び FF 200 µg 群と比較した FF/VI の 2 群（100/25 µg 群及び 200/25 µg 群）の投与群間差の方向性は、全体集団と同様（FF/VI 群の方が良好）であった。

**投与 1 日目の FEV1 ピーク値**

日本人及び全体集団における投与 1 日目の $FEV_1$ ピーク値のベースラインからの変化量の要約を付録 2.7.3.6-7 表 21 に、統計解析結果を付録 2.7.3.6-7 表 22 に示す。$FEV_1$ ピーク値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値に関して、日本人におけるプラセボ群、VI 25 µg 群及び FF 100 µg 群と比較した FF/VI の 2 群（100/25 µg 群及び 200/25 µg 群）の投与群間差の方向性は、FF/VI 100/25 µg 群及び VI 25 µg 群との比較では全体集団と一致しなかったものの、他の比較では全体集団と概ね同様（FF/VI 群の方が良好）であった。

**投与 1 日目の投与後 0～4 時間の FEV1 がベースラインから 100 mL 増加するまでの時間**

日本人及び全体集団における投与 1 日目の投与後 0～4 時間の $FEV_1$ がベースラインから 100 mL 増加するまでの時間の要約を付録 2.7.3.6-7 表 23 に、ログランク分析の結果を付録 2.7.3.6-7 表 24 に示す。日本人の各投与群の被験者数は少なく、意義のある解釈は困難であった。日本人と全体集団の対比において、FF/VI 200/25 µg 群では大きな傾向の違いはみられなかった。

### 2.7.3.3.5.3. 200820 試験

#### 2.7.3.3.5.3.1. 被験者集団

200820 試験の ESA 解析に含まれた日本人各投与群の被験者数を表 2.7.3.3-71 に示す。

200820 試験の全被験者集団として合計 1620 例が各投与群に無作為化割付けされ、治療期間中に二重盲検下で治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた（ITT 集団）。この集団には、日本人の被験者が合計 370 例（23%）含まれた。日本人における FF/VI 100/25 µg 群は 806 例中

185 例（23%）であり、VI 25 μg 群は 814 例中 185 例（23%）であり、両群でその割合は同様であり、全被験者集団と一貫していた。

**表 2.7.3.3-71　　ESA 解析に含まれた被験者数（200820 試験、ITT）**

| | Number (%) of Subjects | | |
|---|---|---|---|
| | FF/VI 100/25 | VI 25 | Total |
| Overall | 806 | 814 | 1620 |
| Japan | 185 (23) | 185 (23) | 370 (23) |
| Not-Japan | 621 (77) | 629 (77) | 1250 (77) |

Source: 200820 CSR Table 5.37

### 2.7.3.3.5.3.2.　　人口統計学的特性

200820 試験での日本人、日本人以外及び全被験者集団の人口統計学的特性を表 2.7.3.3-72 に示す。

200820 試験における日本人は、日本人以外及び全被験者集団よりも平均年齢が高く、男性の割合が高かった。また、日本人では体重、BMI 及び身長の平均値は、日本人以外及び全被験者集団よりも低かった。日本人における人口統計学的特性は両群で同様であった。

**表 2.7.3.3-72　人口統計学的特性の要約（200820 試験、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 |
| Age (yrs) | | | | | | |
| n | 185 | 185 | 621 | 629 | 806 | 814 |
| Mean | 71.4 | 71.0 | 63.4 | 63.7 | 65.3 | 65.4 |
| SD | 7.33 | 7.38 | 8.07 | 8.80 | 8.58 | 9.02 |
| Median | 72.0 | 71.0 | 64.0 | 64.0 | 65.0 | 66.0 |
| Min－Max | 44－86 | 49－89 | 41－88 | 40－83 | 41－88 | 40－89 |
| Sex, n (%) | | | | | | |
| n | 185 | 185 | 621 | 629 | 806 | 814 |
| Female | 12 (6) | 9 (5) | 189 (30) | 180 (29) | 201 (25) | 189 (23) |
| Male | 173 (94) | 176 (95) | 432 (70) | 449 (71) | 605 (75) | 625 (77) |
| Ethnicity, n (%) | | | | | | |
| n | 185 | 185 | 621 | 629 | 806 | 814 |
| Hispanic or Latino | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Not Hispanic or Latino | 185 (100) | 185 (100) | 621 (100) | 629 (100) | 806 (100) | 814 (100) |
| Height (cm) | | | | | | |
| n | 185 | 185 | 621 | 629 | 806 | 814 |
| Mean | 163.6 | 163.8 | 168.8 | 168.8 | 167.6 | 167.7 |
| SD | 6.89 | 6.61 | 8.77 | 8.66 | 8.66 | 8.50 |
| Median | 163.0 | 163.0 | 169.0 | 169.0 | 167.0 | 168.0 |
| Min－Max | 142－180 | 147－180 | 143－198 | 145－191 | 142－198 | 145－191 |
| Weight (kg) | | | | | | |
| n | 185 | 185 | 621 | 629 | 806 | 814 |
| Mean | 59.81 | 59.88 | 77.08 | 77.39 | 73.11 | 73.41 |
| SD | 11.089 | 11.480 | 17.499 | 18.444 | 17.798 | 18.615 |
| Median | 59.40 | 59.00 | 76.00 | 75.90 | 70.00 | 71.05 |
| Min－Max | 34.5－93.7 | 38.3－101.0 | 39.5－160.0 | 35.4－161.9 | 34.5－160.0 | 35.4－161.9 |
| BMI ($kg/m^2$) | | | | | | |
| n | 185 | 185 | 621 | 629 | 806 | 814 |
| Mean | 22.27 | 22.22 | 26.98 | 27.05 | 25.90 | 25.95 |
| SD | 3.340 | 3.423 | 5.453 | 5.727 | 5.421 | 5.664 |
| Median | 22.15 | 22.51 | 26.37 | 26.26 | 25.13 | 25.22 |
| Min－Max | 13.5－31.4 | 15.2－34.5 | 15.3－55.1 | 14.3－55.7 | 13.5－55.1 | 14.3－55.7 |

Source: 200820 CSR Table 5.11, Table 5.39

### 2.7.3.3.5.3.3.　ベースラインの肺機能

200820 試験での日本人、日本人以外及び全被験者集団のスクリーニング時及びベースラインの肺機能を表 2.7.3.3-73 に示す。

日本人の $FEV_1$ 絶対値（スクリーニング時の気管支拡張薬投与前、投与後及びベースラインの $FEV_1$）及び $FEV_1$/FVC 比は、日本人以外及び全被験者集団よりもわずかに低かった。

スクリーニング時の $FEV_1$ 可逆性の平均値に関しては、日本人の FF/VI 100/25 μg 群（133.3 mL）と比べて、日本人の VI 25 μg 群（143.2 mL）が高かったが、日本人の FF/VI 100/25 μg 群のスクリーニング時の $FEV_1$ 可逆性の平均値は日本人以外及び全被験者集団と一貫していた。日本人のスクリーニング時の肺機能は、日本人以外及び全被験者集団と同様に、全体的に中等度から非常に重度の気流閉塞を有することが示された。

肺機能が「可逆性あり」（$FEV_1$ の 12%以上かつ 200 mL 以上の増加）に分類された被験者の割合は、日本人においては FF/VI 100/25 μg 群（28%）及び VI 25 μg 群（27%）で同様であり、日本人以外及び全被験者集団と一貫していた。

**表 2.7.3.3-73　スクリーニング時及びベースラインの肺機能（200820 試験、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 |
| Screening | | | | | | |
| Pre-bronchodilator $FEV_1$ (L) | | | | | | |
| n | 185 | 185 | 621 | 629 | 806 | 814 |
| Mean | 1.146 | 1.150 | 1.341 | 1.348 | 1.296 | 1.303 |
| SD | 0.3443 | 0.3382 | 0.4265 | 0.4464 | 0.4170 | 0.4321 |
| Median | 1.120 | 1.100 | 1.270 | 1.290 | 1.240 | 1.240 |
| Min－Max | 0.55－2.19 | 0.60－2.47 | 0.52－3.09 | 0.45－3.00 | 0.52－3.09 | 0.45－3.00 |
| Post-bronchodilator $FEV_1$ (L) | | | | | | |
| n | 185 | 185 | 621 | 629 | 806 | 814 |
| Mean | 1.280 | 1.293 | 1.471 | 1.481 | 1.427 | 1.438 |
| SD | 0.3452 | 0.3216 | 0.4224 | 0.4498 | 0.4137 | 0.4311 |
| Median | 1.250 | 1.270 | 1.420 | 1.430 | 1.380 | 1.380 |
| Min－Max | 0.61－2.13 | 0.67－2.40 | 0.63－3.21 | 0.47－3.00 | 0.61－3.21 | 0.47－3.00 |
| Pre-bronchodilator FVC (L) | | | | | | |
| n | 185 | 185 | 621 | 629 | 806 | 814 |
| Mean | 2.900 | 2.917 | 2.974 | 2.986 | 2.957 | 2.971 |
| SD | 0.6414 | 0.6100 | 0.8125 | 0.8181 | 0.7768 | 0.7759 |
| Median | 2.890 | 2.860 | 2.900 | 2.880 | 2.900 | 2.880 |
| Min－Max | 1.23－4.68 | 1.17－4.85 | 1.29－6.23 | 1.04－5.61 | 1.23－6.23 | 1.04－5.61 |
| Post-bronchodilator FVC (L) | | | | | | |
| n | 185 | 185 | 621 | 629 | 806 | 814 |
| Mean | 3.128 | 3.166 | 3.174 | 3.183 | 3.163 | 3.179 |
| SD | 0.6618 | 0.6059 | 0.8391 | 0.8485 | 0.8017 | 0.7995 |
| Median | 3.130 | 3.140 | 3.120 | 3.120 | 3.125 | 3.135 |
| Min－Max | 1.24－4.81 | 1.60－5.26 | 1.32－6.59 | 1.01－5.88 | 1.24－6.59 | 1.01－5.88 |
| Percent predicted pre-bronchodilator $FEV_1$ (%) | | | | | | |
| n | 185 | 185 | 621 | 629 | 806 | 814 |
| Mean | 46.6 | 46.5 | 45.4 | 45.5 | 45.7 | 45.7 |
| SD | 11.14 | 10.87 | 10.84 | 10.86 | 10.92 | 10.86 |
| Median | 45.6 | 47.2 | 45.1 | 45.3 | 45.2 | 45.6 |
| Min－Max | 25－70 | 25－71 | 22－90 | 21－71 | 22－90 | 21－71 |
| Percent predicted post-bronchodilator $FEV_1$ (%) | | | | | | |
| n | 185 | 185 | 621 | 629 | 806 | 814 |
| Mean | 52.1 | 52.4 | 49.8 | 50.0 | 50.3 | 50.5 |
| SD | 11.00 | 10.21 | 10.07 | 10.31 | 10.33 | 10.33 |
| Median | 53.1 | 54.0 | 49.6 | 50.3 | 50.4 | 51.4 |
| Min－Max | 30－70 | 31－70 | 30－70 | 30－71 | 30－70 | 30－71 |
| Post-bronchodilator $FEV_1$/FVC (%) | | | | | | |
| n | 185 | 185 | 621 | 629 | 806 | 814 |
| Mean | 41.3 | 41.3 | 47.2 | 47.2 | 45.8 | 45.9 |
| SD | 8.91 | 8.68 | 9.93 | 10.21 | 10.01 | 10.19 |
| Median | 40.0 | 40.0 | 47.0 | 47.0 | 45.0 | 46.0 |
| Min－Max | 24－65 | 23－64 | 25－68 | 23－70 | 24－68 | 23－70 |
| Percent Reversibility $FEV_1$ (%) | | | | | | |
| n | 185 | 185 | 621 | 629 | 806 | 814 |
| Mean | 13.0 | 14.1 | 11.4 | 11.5 | 11.7 | 12.1 |
| SD | 10.85 | 10.85 | 12.73 | 12.88 | 12.34 | 12.49 |
| Median | 10.5 | 12.2 | 9.2 | 9.0 | 9.5 | 10.1 |
| Min－Max | -9－49 | -16－62 | -33－91 | -25－64 | -33－91 | -25－64 |

**表 2.7.3.3-73　スクリーニング時及びベースラインの肺機能（200820 試験、ITT）（続き）**

| | 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 |
| FEV1 Reversibility (mL) | | | | | | |
| n | 185 | 185 | 621 | 629 | 806 | 814 |
| Mean | 133.3 | 143.2 | 130.4 | 132.7 | 131.1 | 135.1 |
| SD | 104.21 | 105.92 | 144.40 | 150.66 | 136.18 | 141.75 |
| Median | 120.0 | 140.0 | 110.0 | 120.0 | 110.0 | 120.0 |
| Min－Max | -120－460 | -240－460 | -980－670 | -390－980 | -980－670 | -390－980 |
| Baseline | | | | | | |
| Baseline $FEV_1$ (L)[1] | | | | | | |
| n | 185 | 184 | 619 | 629 | 804 | 813 |
| Mean | 1.108 | 1.105 | 1.333 | 1.347 | 1.281 | 1.293 |
| SD | 0.3657 | 0.3508 | 0.4443 | 0.4719 | 0.4377 | 0.4585 |
| Median | 1.030 | 1.068 | 1.285 | 1.275 | 1.230 | 1.210 |
| Min－Max | 0.53－2.36 | 0.54－2.45 | 0.48－3.54 | 0.41－2.95 | 0.48－3.54 | 0.41－2.95 |
| Baseline FVC (L)[1] | | | | | | |
| n | 185 | 184 | 619 | 629 | 804 | 813 |
| Mean | 2.837 | 2.853 | 2.968 | 2.977 | 2.938 | 2.949 |
| SD | 0.6708 | 0.6064 | 0.8177 | 0.8180 | 0.7879 | 0.7765 |
| Median | 2.825 | 2.738 | 2.915 | 2.885 | 2.870 | 2.855 |
| Min－Max | 1.27－4.71 | 1.50－4.59 | 1.30－6.33 | 0.86－5.81 | 1.27－6.33 | 0.86－5.81 |
| Reversibility[2] | | | | | | |
| n | 185 | 185 | 621 | 629 | 806 | 814 |
| Reversible | 52 (28) | 50 (27) | 166 (27) | 168 (27) | 218 (27) | 218 (27) |
| Non-reversible | 133 (72) | 135 (73) | 455 (73) | 461 (73) | 588 (73) | 596 (73) |

Source: 200820 CSR Table 5.23, Table 5.24, Table 5.44, Table 5.45

1. Baseline is the mean of the 2 $FEV_1$ or FVC assessments made 30 min and immediately pre-dose on Day 1.

2. Reversible is an increase in $FEV_1$ of ≥12% and ≥200 mL following administration of albuterol (salbutamol). Non reversible is an increase in $FEV_1$ of <200 mL or a ≥200 mL increase that is <12% from pre albuterol (salbutamol) $FEV_1$.

### 2.7.3.3.5.3.4. 有効性に関する ESA 解析結果

すべての有効性の比較は、200820 試験の ESA 有効性解析の結果に基づき行った。

#### 2.7.3.3.5.3.4.1. FEV1 トラフ値

**投与 84 日目のベースラインからの変化量**

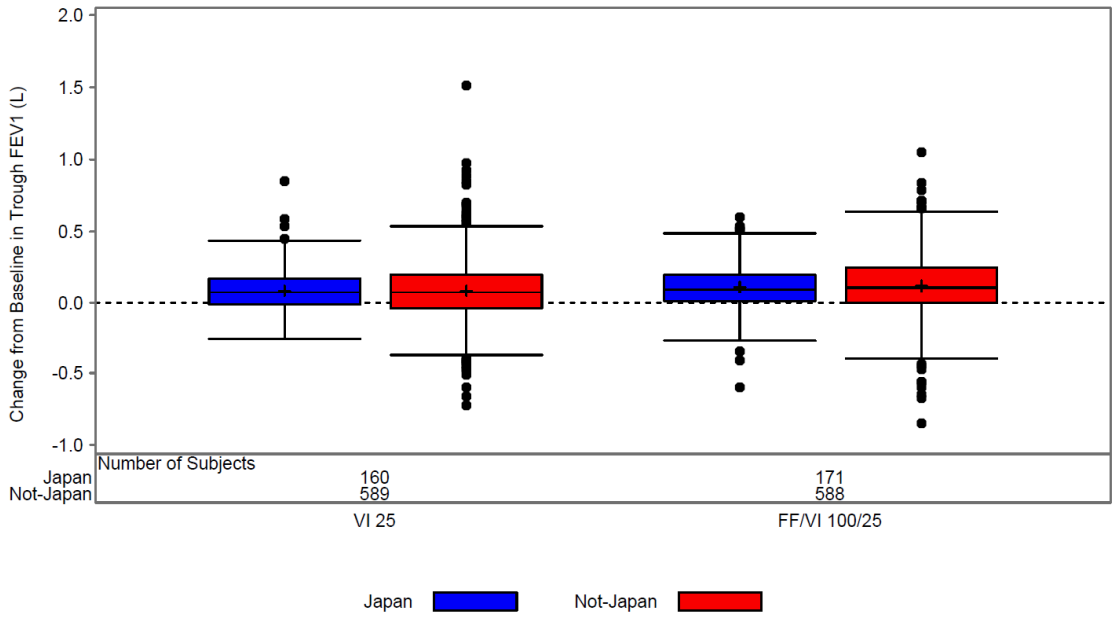
200820 試験の ESA 解析における、投与 84 日目の $FEV_1$ トラフ値及びベースラインからの変化量の要約を表 2.7.3.3-74 及び図 2.7.3.3-26 に示す。

日本人における投与 84 日目の $FEV_1$ トラフ値の平均値は、日本人以外及び全被験者集団と比べてわずかに低かった。投与 84 日目の FEV1 トラフ値のベースラインからの変化量は、VI 25 µg 群では日本人及び日本人以外でそれぞれ 86 mL、81 mL であり、FF/VI 100/25 µg 群では日本人及び日本人以外でそれぞれ 105 mL、121 mL であった。

**表 2.7.3.3-74　投与 84 日目の FEV1 トラフ値及びベースラインからの変化量（L）の要約（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 |
| Day 84 | | | | | | | |
| Trough $FEV_1$ | n | 171 | 161 | 589 | 589 | 760 | 750 |
| | Mean | 1.231 | 1.212 | 1.462 | 1.441 | 1.410 | 1.391 |
| | SD | 0.4025 | 0.3840 | 0.4691 | 0.4865 | 0.4648 | 0.4756 |
| | Median | 1.155 | 1.155 | 1.400 | 1.380 | 1.350 | 1.320 |
| | Min | 0.51 | 0.52 | 0.53 | 0.43 | 0.51 | 0.43 |
| | Max | 2.63 | 2.56 | 3.74 | 3.06 | 3.74 | 3.06 |
| Change from Baseline | n | 171 | 160 | 588 | 589 | 759 | 749 |
| | Mean | 0.105 | 0.086 | 0.121 | 0.081 | 0.117 | 0.082 |
| | SD | 0.1650 | 0.1638 | 0.2271 | 0.2239 | 0.2147 | 0.2124 |
| | Median | 0.090 | 0.068 | 0.105 | 0.070 | 0.100 | 0.070 |
| | Min | -0.60 | -0.25 | -0.85 | -0.73 | -0.85 | -0.73 |
| | Max | 0.60 | 0.84 | 1.06 | 1.51 | 1.06 | 1.51 |

Source: 200820 CSR Table 6.01, Table 6.38
Note: Baseline is defined as the mean of the two assessments made 30 minutes pre-dose and immediately pre-dose on Day 1.




Source: 200820 CSR Figure 6.07
Note: Baseline is defined as the mean of the two assessments made 30 minutes pre-dose and immediately pre-dose on Day 1.

**図 2.7.3.3-26　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）**

**投与群間（FF/VI 100/25 µg 群と VI 25 µg 群）の比較：**

200820 試験の ESA 解析における $FEV_1$ トラフ値の統計解析結果を表 2.7.3.3-75 に、$FEV_1$ 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を図 2.7.3.3-27 に示す。

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の最小二乗平均値において、日本人の FF/VI 100/25 µg 群では VI 25 µg 群と比べ数値上の改善が認められた。また、VI 25 µg 群と比較した FF/VI 100/25 µg 群の投与群間差の方向性は、日本人（24mL）と日本人以外（37mL）及び全被験者集団（34mL）で一貫していた（表 2.7.3.3-75）。

また、日本人における $FEV_1$ 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に関して、12 週間の治療期間を通じて FF/VI 100/25 µg 群では VI 25 µg 群と比べた数値上の改善が一貫して認められた。この結果は、日本人と日本人以外及び全被験者集団で同様であった（図 2.7.3.3-27）。

**表 2.7.3.3-75　投与 84 日目の FEV1 トラフ値の統計解析**
**（200820 試験：ESA 解析、ITT）**

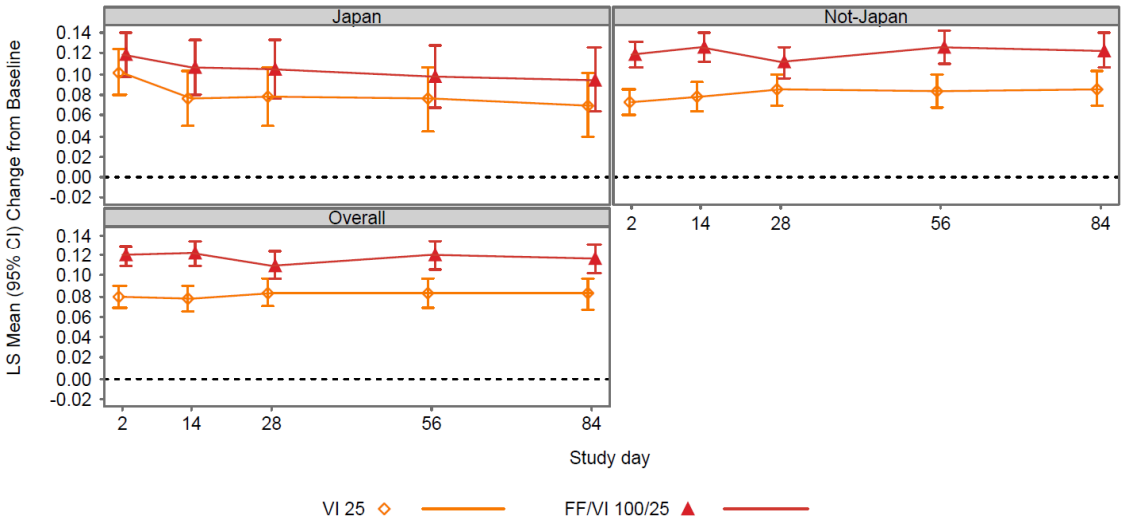
| Trough $FEV_1$ (L) | Japan | | Not-Japan | | Overall | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | FF/VI 100/25 N=185 | VI 25 N=185 | FF/VI 100/25 N=621 | VI 25 N=629 | FF/VI 100/25 N=806 | VI 25 N=814 |
| Week 12 | | | | | | |
| n[1] | 184 | 183 | 618 | 628 | 802 | 811 |
| n[2] | 171 | 160 | 588 | 589 | 759 | 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 2.7.3.3-27　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）（日本人、日本人以外及び全被験者集団）（200820 試験:ESA 解析、ITT）**

**日本人と日本人以外における治療効果の比較**

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治療効果（群間差）に関する日本人と日本人以外の比較を表 2.7.3.3-76 に示す。

投与 84 日目の VI 25 µg 群と FF/VI 100/25 µg 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 2.7.3.3-76　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 (Japan vs Not-Japan) | -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.

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方向性が一貫しており、VI 25 µg 群と比べた FF/VI 100/25 µg 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。$FEV_1$ 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 $FEV_1$ トラフ値の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。

#### 2.7.3.3.5.3.4.2. 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（%）

200820 試験での治療期間 12 週間にわたる 24 時間救済薬未使用期間の割合を表 2.7.3.3-77 に、解析結果の要約を表 2.7.3.3-78 に示す。

治療期間中の 24 時間救済薬未使用期間の割合は、ベースライン及び治療期間 12 週間において、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、日本人における治療期間中の 24 時間救済薬未使用期間の割合は、VI 25 µg 群と比べて FF/VI 100/25 µg 群の方が数値的に高く、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 2.7.3.3-77）。

治療期間中の 24 時間救済薬未使用期間の割合の最小二乗平均値の投与群間差は、日本人と日本人以外及び全被験者集団で一貫して FF/VI 100/25 µg 群の方が良好であった（表 2.7.3.3-78）。

**表 2.7.3.3-77 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（%）（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 |
| Week -1 (Baseline) | | | | | | | |
| Rescue-free 24-hours periods (%) | n | 185 | 185 | 620 | 627 | 805 | 812 |
| | Mean | 62.7 | 61.9 | 19.9 | 20.0 | 29.7 | 29.5 |
| | SD | 44.35 | 43.15 | 34.23 | 34.29 | 40.95 | 40.48 |
| | Median | 100.0 | 85.7 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | Min | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Max | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| Week 1-12 | | | | | | | |
| Rescue-free 24-hours periods (%) | n | 184 | 183 | 617 | 620 | 801 | 803 |
| | Mean | 76.7 | 71.7 | 38.3 | 36.2 | 47.1 | 44.3 |
| | SD | 35.40 | 37.16 | 39.83 | 38.56 | 42.05 | 41.03 |
| | Median | 98.8 | 94.0 | 21.4 | 21.2 | 40.5 | 36.1 |
| | Min | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Max | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |

Source: 200820 CSR Table 6.12, Table 6.41

**表 2.7.3.3-78　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 |
| n | 184 | 183 | 617 | 619 | 801 | 802 |
| LS Mean (SE) | 54.76 (2.336) | 50.57 (2.334) | 44.72 (1.235) | 42.60 (1.233) | 47.03 (1.070) | 44.41 (1.069) |
| FF/VI 100/25 vs VI 25 | | | | | | |
| Difference | 4.19 | — | 2.12 | — | 2.62 | — |
| 95% CI | -2.00, 10.39 | — | -1.26, 5.49 | — | -0.35, 5.59 | — |
| p-value | 0.184 | — | 0.219 | — | 0.084 | — |

Source: 200820 CSR Table 6.14, Table 6.42
Note: Overall analysis performed using an ANCOVA model with covariates of treatment, baseline (Week -1), reversibility status (stratum), and region (Japan, Not-Japan) and region by treatment interaction.
Note: Japan/Not-Japan analysis performed using an ANCOVA model with covariates of treatment, reversibility status (stratum), baseline (Week -1) and region.
1. Please note, the sample size was not powered for formal analysis in the subset of subjects recruited in Japan.

### 2.7.3.3.5.3.4.3. 中等度及び重度の増悪が最初に発現するまでの時間

200820 試験での中等度及び重度の COPD の増悪が最初に発現するまでの時間に関する解析の要約を表 2.7.3.3-79 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-28 に示す。

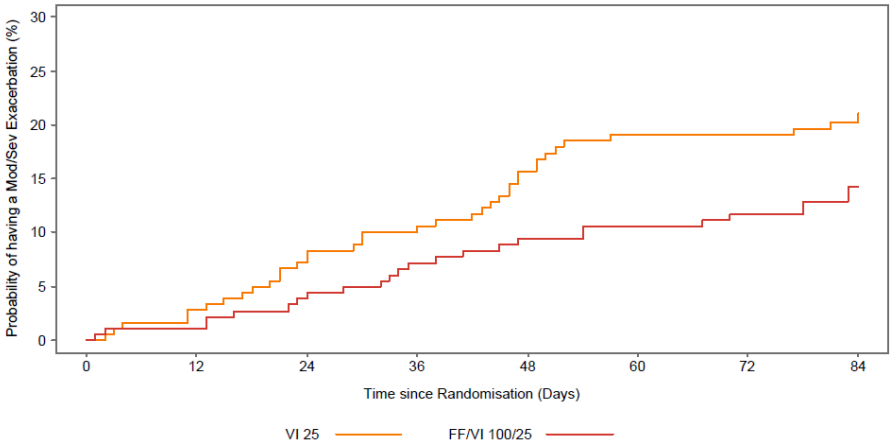
中等度及び重度の増悪が最初に発現するまでの時間のリスクにおいて、日本人の FF/VI 100/25 μg 群では、VI 25 μg 群と比べて 35%のリスクの低下が認められ、この結果の方向性は日本人以外及び全被験者集団と一貫していた。また、中等度及び重度の増悪が最初に発現するまでの時間に関する Kaplan-Meier 曲線においても、FF/VI 100/25 μg 群では増悪の発現までの時間が VI 25 μg 群と比べて長く、この結果の方向性は日本人以外及び全被験者集団と一貫していた（図 2.7.3.3-28）。

**表 2.7.3.3-79　中等度及び重度の増悪が最初に発現するまでの時間の統計解析（200820 試験：ESA 解析：ESA 解析、ITT）**

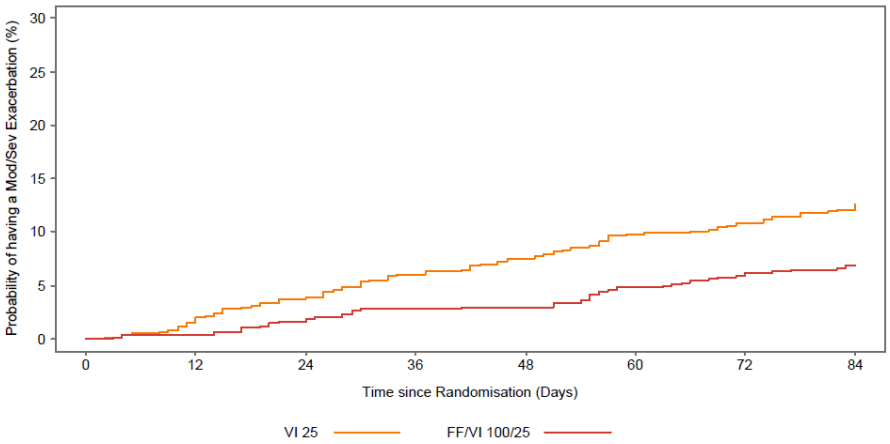
| | Japan | | Not-Japan | | Overall | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | FF/VI 100/25 N=185 | VI 25 N=185 | FF/VI 100/25 N=621 | VI 25 N=629 | FF/VI 100/25 N=806 | VI 25 N=814 |
| Number of Subjects with Event, n (%) | 26 (14) | 37 (20) | 43 (7) | 77 (12) | 69 (9) | 114 (14) |
| Number of Subjects Censored, 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 | 0.089 | — | 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.

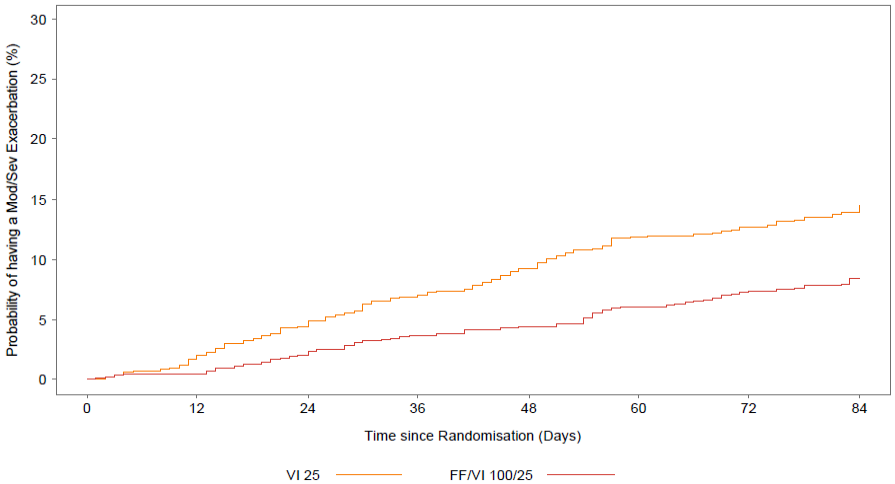
日本人




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 2.7.3.3-28　　中等度及び重度の増悪が最初に発現するまでの時間に関する Kaplan-Meier 曲線（日本人及び日本人以外）（200820 試験：ESA 解析、ITT）**

#### 2.7.3.3.5.4. HZC113782 試験

日本人の COPD 患者における FF/VI の有効性及び安全性に関する情報は、HZC112206 試験、HZC112207 試験及び 200820 試験に加えて HZC113782 試験においても収集した。本試験には、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。組み入れられた日本人の人口統計学的特性は、FF/VI 群の喫煙歴（平均 pack-years）が高いことを除き、各投与群を通じて同様であった（付録 2.7.3.6-6 HZC113782 Japan Table 1.005 及び HZC113782 Japan Table 1.010）。

##### 2.7.3.3.5.4.1. 気管支拡張剤投与後の FEV1 値

日本人及び日本人以外の各来院時の気管支拡張剤投与後の $FEV_1$ 値の要約を付録 2.7.3.6-6 HZC113782 Japan Table 2.001 及び HZC113782 Japan Table 2.002 に示す。日本人及び日本人以外の経時的な $FEV_1$ 値のベースラインからの変化量の調整済平均値の推移を付録 2.7.3.6-6 HZC113782 Japan Figure 2.001 及び HZC113782 Japan Figure 2.002 に示す。

反復測定分析において投与 360 日目の気管支拡張剤投与後の $FEV_1$ 値の改善は、日本人、日本人以外のいずれにおいてもプラセボ群及び他の実薬対照群と比較して FF/VI 100/25 µg 群で大きかった。

日本人の投与 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は、FF/VI 100/25 µg 群で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; 95% CI: 5, 241）、更に FF/VI 100/25 µg 群では 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 $FEV_1$ 値の平均値における 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（FF 100 µg 群のプラセボ群に対する群間差：37 mL; p=0.549、VI 25 µg 群のプラセボ群に対する群間差：65 mL; p=0.289）（表 2.7.3.3-80）。日本人以外の投与 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は、FF/VI 100/25 µg 群ではプラセボ群、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; 95% CI: 75, 102、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 $FEV_1$ 値の平均値における 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（FF 100 µg 群のプラセボ群に対する群間差：49 mL; p<0.001、VI 25 µg 群のプラセボ群に対する群間差：63 mL; p<0.001）（表 2.7.3.3-80）。

**表 2.7.3.3-80　投与 360 日目の気管支拡張剤投与後の FEV1 値（mL）の統計解析**

**（HZC113782 試験、ITT-E、日本人及び日本人以外）**

| | Placebo | FF 100 | VI 25 | FF/VI 100/25 |
|---|---|---|---|---|
| Japan Subgroup | | | | |
| N | 34 | 36 | 35 | 36 |
| Number of subjects with data at Day 360 | 25 | 27 | 27 | 34 |
| Baseline raw mean (SD) | 1478 (306) | 1404 (333) | 1375 (287) | 1474 (295) |
| Adjusted mean (SE) | 1327 (44) | 1364 (43) | 1393 (42) | 1451 (40) |
| Adjusted mean change (SE) | -78 (44) | -41 (43) | -13 (42) | 45 (40) |
| Active vs. placebo | | | | |
| Difference (SE) | - | 37 (62) | 65 (61) | 123 (60) |
| 95% CI | - | -85, 159 | -56, 187 | 5, 241 |
| p-value | - | 0.549 | 0.289 | 0.040 |
| FF/VI vs. component | | | | |
| Difference (SE) | - | 86 (59) | 58 (58) | - |
| 95% CI | - | -30, 203 | -58, 174 | - |
| p-value | - | 0.144 | 0.323 | - |
| Not Japan Subgroup | | | | |
| N | 4077 | 4099 | 4083 | 4085 |
| Number of subjects with data at Day 360 | 3254 | 3425 | 3411 | 3471 |
| Baseline raw mean (SD) | 1698 (420) | 1696 (422) | 1692 (416) | 1696 (427) |
| Adjusted mean (SE) | 1650 (5) | 1699 (5) | 1713 (5) | 1739 (5) |
| Adjusted mean change (SE) | -39 (5) | 10 (5) | 24 (5) | 50 (5) |
| Active vs. placebo | | | | |
| Difference (SE) | - | 49 (7) | 63 (7) | 88 (7) |
| 95% CI | - | 36, 62 | 49, 76 | 75, 102 |
| p-value | - | <0.001 | <0.001 | <0.001 |
| FF/VI vs. component | | | | |
| Difference (SE) | - | 40 (7) | 26 (7) | - |
| 95% CI | - | 27, 53 | 13, 39 | - |
| p-value | - | <0.001 | <0.001 | - |

Source: HZC113782 CSR Japan specific Appendix Table 2.005, Table 2.006
Note: From mixed model repeated measures adjusted for age, gender, baseline $FEV_1$, visit, treatment group by visit, and baseline $FEV_1$ by visit.

### 2.7.3.3.5.4.2.　気管支拡張剤投与後の FVC 値

日本人及び日本人以外の各来院時の気管支拡張剤投与後の FVC 値の要約を付録 2.7.3.6-6 HZC113782 Japan Table 2.003 及び HZC113782 Japan Table 2.004 に示す。日本人及び日本人以外の経時的な FVC 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の推移を付録 2.7.3.6-6 HZC113782 Japan Figure 2.003 及び HZC113782 Japan Figure 2.004 に示す。

日本人の投与 360 日目の FVC のベースラインからの変化量は、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、プラセボ群に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。日本人以外の投与 360 日目の FVC のベースラインからの変化量は、 FF/VI 100/25 µg 群でプラセボ群、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; 95% CI: 41, 81、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）。

**表 2.7.3.3-81　投与 360 日目の気管支拡張剤投与後の FVC 値（mL）の統計解析（HZC113782 試験、ITT-E、日本人及び日本人以外）**

| | Placebo | FF 100 | VI 25 | FF/VI 100/25 |
|---|---|---|---|---|
| Japan Subgroup | | | | |
| N | 34 | 36 | 35 | 36 |
| Number of subjects with data at Day 360 | 25 | 27 | 27 | 34 |
| Baseline raw mean (SD) | 2958 (664) | 2967 (635) | 3027 (626) | 2944 (440) |
| Adjusted mean (SE) | 2825 (69) | 2943 (67) | 2897 (66) | 2887 (62) |
| Adjusted mean change (SE) | -129 (69) | -12 (67) | -57 (66) | -68 (62) |
| Active vs. placebo | | | | |
| Difference (SE) | - | 118 (96) | 72 (95) | 62 (93) |
| 95% CI | - | -72, 307 | -117, 261 | -122, 245 |
| p-value | - | 0.223 | 0.451 | 0.508 |
| FF/VI vs. component | | | | |
| Difference (SE) | - | -56 (91) | -11 (90) | - |
| 95% CI | - | -237, 125 | -189, 168 | - |
| p-value | - | 0.541 | 0.907 | - |
| Not Japan Subgroup | | | | |
| N | 4077 | 4099 | 4083 | 4085 |
| Number of subjects with data at Day 360 | 3253 | 3425 | 3411 | 3472 |
| Baseline raw mean (SD) | 2914 (745) | 2929 (758) | 2920 (744) | 2937 (764) |
| Adjusted mean (SE) | 2849 (7) | 2883 (7) | 2900 (7) | 2909 (7) |
| Adjusted mean change (SE) | -70 (7) | -35 (7) | -18 (7) | -9 (7) |
| Active vs. placebo | | | | |
| Difference (SE) | - | 35 (10) | 51 (10) | 61 (10) |
| 95% CI | - | 15, 55 | 31, 71 | 41, 81 |
| p-value | - | <0.001 | <0.001 | <0.001 |
| FF/VI vs. component | | | | |
| Difference (SE) | - | 26 (10) | 10 (10) | - |
| 95% CI | - | 6, 45 | -10, 29 | - |
| p-value | - | 0.009 | 0.332 | - |

Source: HZC113782 CSR Japan specific AppendixTable 2.007, Table 2.008
Note: From mixed model repeated measures adjusted for age, gender, baseline FVC, visit, treatment group by visit, and baseline FVC by visit.

### 2.7.3.3.5.5.　有効性に関する ESA の結論

FF/VI の COPD 治療における有効性について、日本から参加した第Ⅲ相国際共同試験である HZC112206 試験及び HZC112207 試験の併合解析及び 200820 試験の結果を主として用い、日本人（HZC112206 試験及び HZC112207 試験の併合解析：日本人/韓国人）の被験者集団の結果と、日本人以外（HZC112206 試験及び HZC112207 試験の併合解析：日本人/韓国人以外）の被験者集団及び全被験者集団の結果の比較を行い、民族差について検討した（ESA 有効性解析）。

HZC112206 試験及び HZC112207 試験のデータの併合した ESA 解析において、日本人／韓国人の被験者集団及び日本人／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、二つの主要評価項目である $FEV_1$ 加重平均値（投与後 0～4 時間）と $FEV_1$ トラフ値、及び副次評価項目である CRQ-SAS 呼吸困難ドメインの結果は同様であった。更に、これらの評価項目に関する投与群間の比較（群間差）には、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。

200820 試験の ESA 解析において、主要評価項目（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）に関して、日本人で得られた結果は日本人以外及び全被験者集団と方

向性が一貫しており、VI 25 μg 群と FF/VI 100/25 μg 群の投与群間の比較（群間差）についても日本人と日本人以外では統計学的に有意な差は認められなかった。副次評価項目である治療期間中の 24 時間救済薬未使用期間の割合に関して、日本人で得られた結果は日本人以外及び全被験者集団と方向性が一貫していた。また、同じく副次評価項目である中等度から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も、日本人で得られた結果は、日本人以外及び全被験者集団と方向性は一貫しており、全被験者集団で認められた VI と比べた 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た。

したがって、これら 3 試験の有効性の ESA 解析の結果より、日本人の被験者において本開発プログラムの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であると判断した。

### 2.7.3.4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

FF/VI の適切な用量を設定する目的で、COPD 患者に加えて喘息患者を対象とした別々の後期第 II 相試験を参考にして、FF 及び VI の用量を個々に選択した。エリプタで併用投与したときの FF と VI の間に PK/PD の相互作用は認められなかったため、第 III 相試験では配合剤における VI の用量設定は必要ないとみなした。COPD 患者を対象とした FF の用量設定試験は行わず、喘息患者を対象とした用量設定試験を利用して、COPD 患者を対象とした FF/VI の第 III 相試験において評価する FF の用量を選択するための情報を得た。COPD 患者における適切な用量を決定するために、第 III 相試験において FF/VI として 3 用量の FF を検討した。

本項では、初めに VI について行われた投与間隔及び用量選択の決定に関連するデータを示し、続いて FF についても同様のデータを示し、配合剤の用量の決定について結論を述べる。

#### 2.7.3.4.1. 第 III 相試験で用いる VI の投与間隔及び用量の選択

第 III 相試験で用いる VI の投与間隔及び用量は、喘息患者を対象として投与間隔（1 日 1 回と 1 日 2 回の比較）を検討した試験（HZA113310 試験）、COPD 患者及び喘息患者を対象として用量を検討した 2 つの後期第 II 相用量設定試験（B2C111045 試験及び B2C109575 試験）から得られたデータを参考にして、VI 25 μg 1 日 1 回を FF/VI の第 III 相試験で検討する適切な用量として選択した。

##### 2.7.3.4.1.1. 1 日 1 回投与

**HZA113310 試験**

持続型喘息患者に対する第 II 相試験（HZA113310 試験）の結果を参考にして 1 日 1 回投与を選択した（2.7.3.2.3.2.2.）。本試験では、VI 6.25 μg 1 日 1 回、VI 12.5 μg 1 日 1 回、VI 25 μg 1 日 1 回及び VI 6.25 μg 1 日 2 回を 7 日間投与し、投与後 0～24 時間の $FEV_1$ 加重平均値及び $FEV_1$ トラフ値の両評価項目について検討し、いずれの用量でもプラセボに比べて統計学的に有意な肺機能の改善が認められた。1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与の相対的な効果を比較するためには、$FEV_1$ 加重平均値のほうが $FEV_1$ トラフ値より良好な指標である。この理由は薬剤を 1 日 2 回投与する場合 24 時間に 2 つのトラフができるからである。また、用量反応が最大に達している場合、本来の 1 日 1 回投与の至適用量について誤った結論を導く可能性がある。そのため、VI 25 μg 1 日 1 回投与と VI 12.5 μg 1 日 2 回投与の比較ではなく、1 日 1 回の投与量に関して用量反応が確実に最大に達していない低用量の VI 12.5 μg 1 日 1 回群と VI 6.25 μg 1 日 2 回群との比較を行った。本試験では、VI 12.5 μg 1 日 1 回群（最小二乗平均値のプラセボ群との差 168 mL）と VI 6.25 μg 1 日 2 回群（最小二乗平均値のプラセボ群との差 166 mL）の間で投与後 0～24 時間の $FEV_1$ 加重平均値の差はごくわずかであったことから、1 日の総投与量が同じ場合、1 日 2 回投与に 1 日 1 回投与を上回るベネフィットはないことが確認された（表 2.7.3.4-1）。

**表 2.7.3.4-1　投与 7 日目の来院時 24 時間 FEV1（L）の加重平均値の統計解析（HZA113310 試験、ITT）**

| | プラセボ群 (N=74) | VI | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 6.25 OD 群 N=73 | 6.25 BD 群 N=74 | 12.5 OD 群 N=73 | 25 OD 群 N=73 |
| n | 74 | 73 | 74 | 73 | 73 |
| 最小二乗平均値 (SE) | 2.467 (0.0617) | 2.621 (0.0617) | 2.633 (0.0617) | 2.636 (0.0617) | 2.652 (0.0617) |
| 変化量の最小二乗平均値 (SE) | 0.028 (0.0195) | 0.181 (0.0195) | 0.194 (0.0195) | 0.196 (0.0195) | 0.213 (0.0195) |
| プラセボ群との比較 | | | | | |
| 最小二乗平均値の差 | － | 0.153 | 0.166 | 0.168 | 0.185 |
| 95% CI | － | 0.115, 0.192 | 0.128, 0.204 | 0.130, 0.206 | 0.146, 0.223 |
| p 値 | － | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

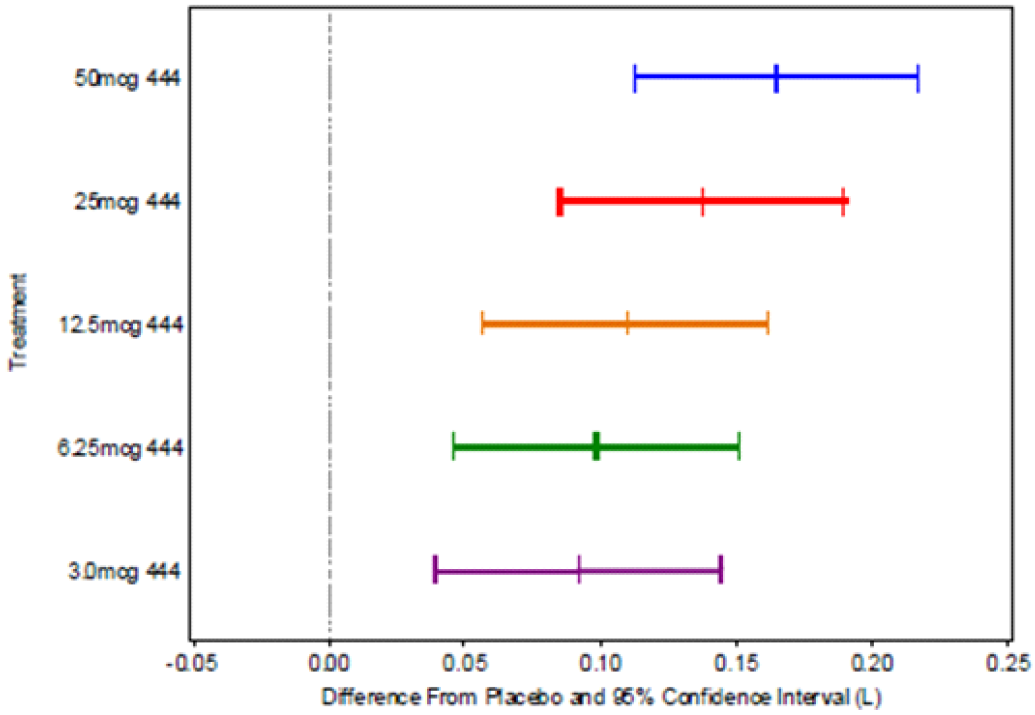
Source: HZA113310 CSR Table 6.7
Note: 投与群、期間、性別、年齢を固定効果とする混合モデルの ANCOVA を用いて解析した。被験者は変量効果として組み込み、期間のベースライン $FEV_1$ 値は 2 変量の応答の一部としている。期間のベースライン値のモデルは投与群により影響されない。

### 2.7.3.4.1.2.　COPD 及び喘息患者に対する後期第 II 相用量設定試験

#### B2C111045 試験

COPD 患者を対象とした後期第 II 相試験（B2C111045 試験）の結果を参考にして、第 III 相試験で検討する VI の用量として 25 μg を選択した。本試験では VI の各用量（3 μg、6.25 μg、12.5 μg、25 μg、50 μg）を検討しており、主要評価項目である $FEV_1$ トラフ値はすべての用量で、プラセボとの統計学的有意差が認められたが、主要及び副次評価項目並びに安全性プロファイルから 25 μg が適切な用量であった（2.7.3.2.2.2.）。

投与 29 日目に測定した $FEV_1$ トラフ値（L）のベースラインからの変化量のプラセボ群との調整済投与群間の差を図 2.7.3.4-1 に示す。投与 28 日目の投与 23～24 時間後に測定した VI 25 μg 群及び VI 50 μg 群の $FEV_1$ 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（有効性の主要評価項目）が、プラセボ群と比べてそれぞれ 137 mL、165 mL と臨床的に意義のある値を示し、ともに 130 mL（検出力を設定した差）以上であった。ただし、本試験では最高有効用量は示されなかった。




Source: B2C111045 CSR Figure7.03

**図 2.7.3.4-1　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のプラセボ群との調整済投与群間の差（B2C111045 試験、ITT）**

更に、Bayesian 解析を実施し、$FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量と各投与群間差（VI 群とプラセボ群の比較）が 100 mL 及び 130 mL を超える確率を検討した。$FEV_1$ トラフ値において、COPD 患者を対象とした気管支拡張剤療法による推測上の MCID は 100 mL と報告されているため[Donohue, 2005]、100 mL を本解析の基準に設定した。この解析において、プラセボ群との差が 130 mL を超える確率は、VI 25 µg 群及び VI 50 µg 群（それぞれ 61%、90%）では VI 3 µg 群、VI 6.25 µg 群、VI 12.5 µg 群（それぞれ 7%、11%、22%）より高いことが示され、VI 25 µg 及び VI 50 µg の用量が更に裏付けられた。同様に、プラセボ群との差が 100 mL を超える確率は、VI 25 µg 群及び VI 50 µg 群で 90%を超えたが、VI 3 µg 群、VI 6.25 µg 群及び VI 12.5 µg 群では大幅に低かった（64%未満）。

$FEV_1$ トラフ値の改善と同じく、投与 1 日目及び投与 28 日目の $FEV_1$ 加重平均値、朝及び夜の PEF、24 時間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、VI 25 µg 群及び VI 50 µg 群では VI 12.5 µg 群よりも明らかに大きな改善が認められた。

また、B2C111045 試験では用量の増加に伴い有効性の増加が認められ、VI 50 µg 群で最大の効果が認められた。有効性の主要評価項目に関して明らかなプラトーは認められなかったことから、50 µg 以上に用量を上げることにより、更なる有効性が得られるかどうかは不明

である。更に、大部分の有効性の評価項目の点推定値では VI 25 μg 群よりも VI 50 μg 群が優位であったが、この差についての臨床的な意義は明らかではなかった。

$FEV_1$ トラフ値に関してベースライン時の ICS 併用と投与群との間に統計学的に有意な交互作用は認められなかったことから（p>0.10）、ICS 使用者と ICS 非使用者で用量反応関係は同様であることが示唆される。

投与群とサルブタモールに対する可逆性との間に統計学的に有意な交互作用は認められなかった（p>0.10）が、ベースラインにおける被験者のサルブタモールに対する可逆性に基づく事後解析を実施した。その結果、可逆性がない集団（サルブタモール吸入後の $FEV_1$ の変化が 12%未満かつ 200 mL 未満）では、VI 25 μg 群及び VI 50 μg 群のみで、$FEV_1$ 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がプラセボ群と比べて臨床的に意義のある 100 mL の改善が得られ、プラセボ群との差は、それぞれ 113 mL（95% CI: 47, 180）、118 mL（95% CI: 52, 183）であった。これに対して、VI 12.5 μg 群ではプラセボ群との差は 77 mL（95% CI: 11, 143）であった。VI 25 μg 群と比較したときの VI 50 μg 群による効果の増大はみられないことからも、25 μg が COPD 患者に対する適切な用量であることが示唆された（表 2.7.3.4-2）。

**表 2.7.3.4-2　FEV1 トラフ値（L）の統計解析（LOCF）スクリーニング時の可逆性の有無別、交互作用項を含めたモデル（B2C111045 試験、ITT）**

| 投与 29 日目 | プラセボ群 N=101 | VI 3.0 群 N=99 | VI 6.25 群 N=101 | VI 12.5 群 N=101 | VI 25 群 N=101 | VI 50 群 N=99 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| スクリーニング時に可逆性がある被験者 | | | | | | |
| n | 39 | 36 | 33 | 34 | 36 | 34 |
| 最小二乗平均値 (SE) | 1.272 (0.0302) | 1.409 (0.0315) | 1.422 (0.0329) | 1.435 (0.0323) | 1.447 (0.0314) | 1.518 (0.0324) |
| 変化量の最小二乗平均値 (SE) | 0.017 (0.0302) | 0.154 (0.0315) | 0.167 (0.0329) | 0.180 (0.0323) | 0.192 (0.0314) | 0.263 (0.0324) |
| プラセボ群との比較 | | | | | | |
| 差 | — | 0.137 | 0.150 | 0.162 | 0.175 | 0.246 |
| 95% CI | — | 0.052, 0.223 | 0.062, 0.238 | 0.076, 0.249 | 0.089, 0.260 | 0.159, 0.333 |
| スクリーニング時に可逆性がない被験者 | | | | | | |
| n | 62 | 63 | 67 | 65 | 63 | 65 |
| 最小二乗平均値 (SE) | 1.294 (0.0240) | 1.357 (0.0238) | 1.360 (0.0231) | 1.371 (0.0234) | 1.407 (0.0238) | 1.411 (0.0234) |
| 変化量の最小二乗平均値 (SE) | 0.039 (0.0240) | 0.101 (0.0238) | 0.105 (0.0231) | 0.116 (0.0234) | 0.152 (0.0238) | 0.156 (0.0234) |
| プラセボ群との比較 | | | | | | |
| 差 | — | 0.063 | 0.067 | 0.077 | 0.113 | 0.118 |
| 95% CI | — | -0.004, 0.129 | 0.001, 0.132 | 0.011, 0.143 | 0.047, 0.180 | 0.052, 0.183 |

Source:ISE-COPD Table 48

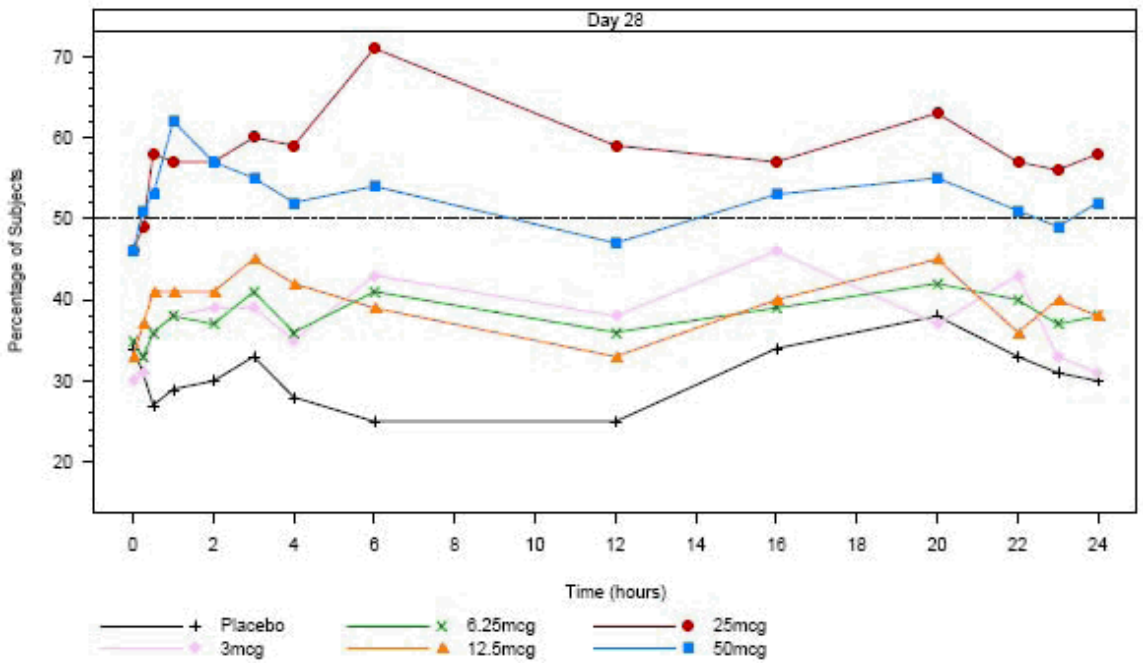
### B2C109575 試験

B2C111045 試験と同じ用量段階の VI を検討した、喘息を対象とした後期第 II 相試験 B2C109575 試験（2.7.3.2.3.2.1.）でも、25 μg が第 III 相試験にて検討する適切な VI の用量であることが裏付けられた。主要評価項目である $FEV_1$ トラフ値では、VI の 12.5 μg 群と 25 μg 群との間に差はみられなかったが、24 時間救済薬未使用期間の割合、24 時間無症状期間の

割合等の副次評価項目で大きな差が認められ、24 時間無症状期間及び 24 時間救済薬未使用期間の割合を増加させる効果は VI 25 µg 群で VI 12.5 µg 群の約 2 倍であった。プラセボ群と比べて VI 12.5 µg 群では 24 時間救済薬未使用期間の割合が 14.7%、24 時間無症状期間の割合が 12.7%増加し、VI 25 µg 群では 28.4%（24 時間救済薬未使用期間の割合）及び 22.2%（24 時間無症状期間の割合）の増加が認められた。

更に、事後解析では、治療期間終了時（投与 28 日目）に測定された投与後 0～24 時間の $FEV_1$ のベースラインからの増加が 200 mL 以上かつ 12%以上である被験者の割合は、VI 25 µg 群で VI 12.5 µg 群より顕著に高かった（VI 12.5 µg 群：33～45%、VI 25 µg 群：46～71%）。投与 28 日目の 0～24 時間をみると、VI 25 µg 群でのみ、被験者の大部分（50%超）が投与 30 分後から投与 24 時間後の各評価時点で、$FEV_1$ の 200 mL 以上かつ 12%以上の改善を維持していた（図 2.7.3.4-2）。

これらの 2 試験で認められた結果から、喘息患者と同様に COPD 患者についても VI 25 µg が適切な用量であることが確認された。




Source: B2C109575 CSR Figure 7.109

**図 2.7.3.4-2　FEV1 値（L）がベースラインから 200 mL 以上かつ 12%以上増加した被験者の割合　投与 28 日目の 0～24 時間（B2C109575 試験、ITT）**

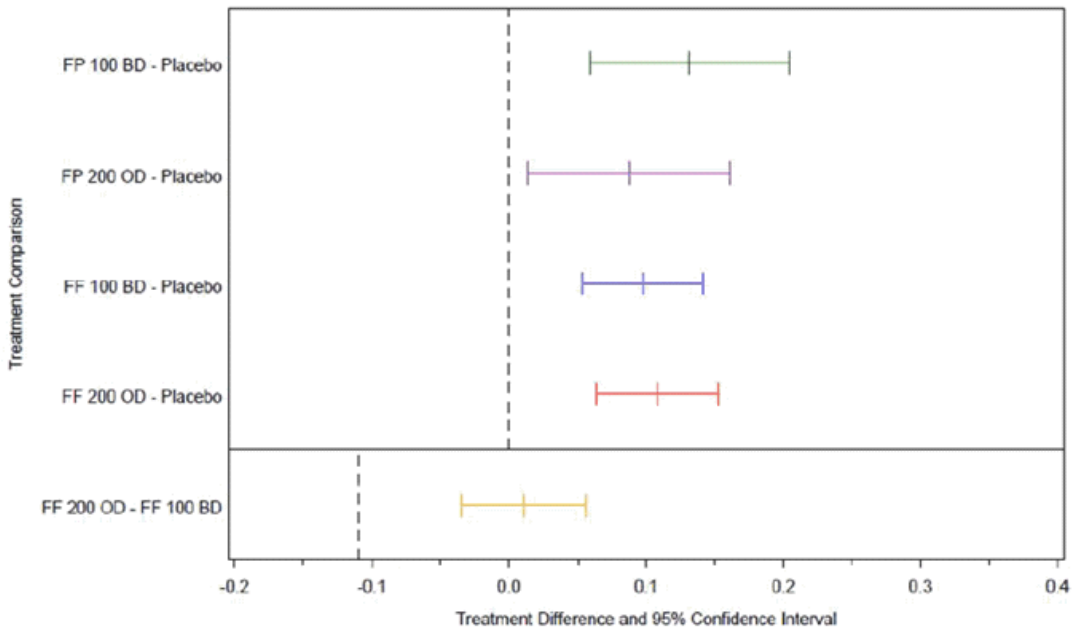
### 2.7.3.4.2.　第 III 相試験で用いる FF の用量及び投与間隔の選択

第 III 相試験で用いる FF の用量及び投与間隔は、喘息を対象とした 3 つの後期第 II 相用量設定試験と、喘息を対象とした 1 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選択した。COPD 患者は ICS による気管支拡張作用はごくわずかしか示されないことから、COPD を対象とした FF の用量設定試験は行わなかった。

これら 4 試験すべてのデータを考慮して、COPD を対象とした FF/VI の第 III 相試験で検討する用量として、FF 100 µg 及び FF 200 µg を選択し、FF 50 µg は効果が低い又は効果がないと考えられるものの第 III 相試験で検討する用量に含めた。

#### 2.7.3.4.2.1. 1 日 1 回投与

喘息患者を対象として FF 200 µg の 1 日 1 回夜投与と FF 100 µg の 1 日 2 回投与を検討する二重盲検クロスオーバー試験（FFA112202 試験）の結果、有効性について FF 200 µg の 1 日 1 回投与が FF 100 µg の 1 日 2 回投与に対して非劣性であることが示された。具体的に、FF 200 µg 1 日 1 回群と FF 100 µg 1 日 2 回群の投与 28 日目の $FEV_1$ トラフ値の投与群間差の最小二乗平均値の点推定値は、ITT 集団で 11 mL（95% CI: -35, 56）、PP 集団で 0 mL（95% CI: -49, 49）であり、あらかじめ設定した FF 200 µg 1 日 1 回群と FF 100 µg 1 日 2 回群の $FEV_1$ トラフ値の平均の差の信頼区間（0.025、片側有意水準）の下限値が非劣性の限界値（-110mL）を上回っていた。更に、FFA112202 試験では、FP 100 µg 1 日 2 回投与（1 日 2 回投与として市販されている対照薬）で、FP 200 µg 1 日 1 回投与と比べて $FEV_1$ トラフ値に数値的に優位な改善（44 mL）が認められたことから、投与間隔の差を示す感度があることも示された（図 2.7.3.4-3）。1 日の総投与量が同じ場合、1 日 2 回投与に 1 日 1 回投与を上回る利点はないことが確認されたことから、1 日 1 回の投与間隔が適切であると判断した（2.7.3.2.3.1.4.）。




Source: FFA112202 CSR Figure 7.5

**図 2.7.3.4-3 投与 28 日目の FEV1 トラフ値の調整済投与群間差（FFA112202 試験、ITT）**

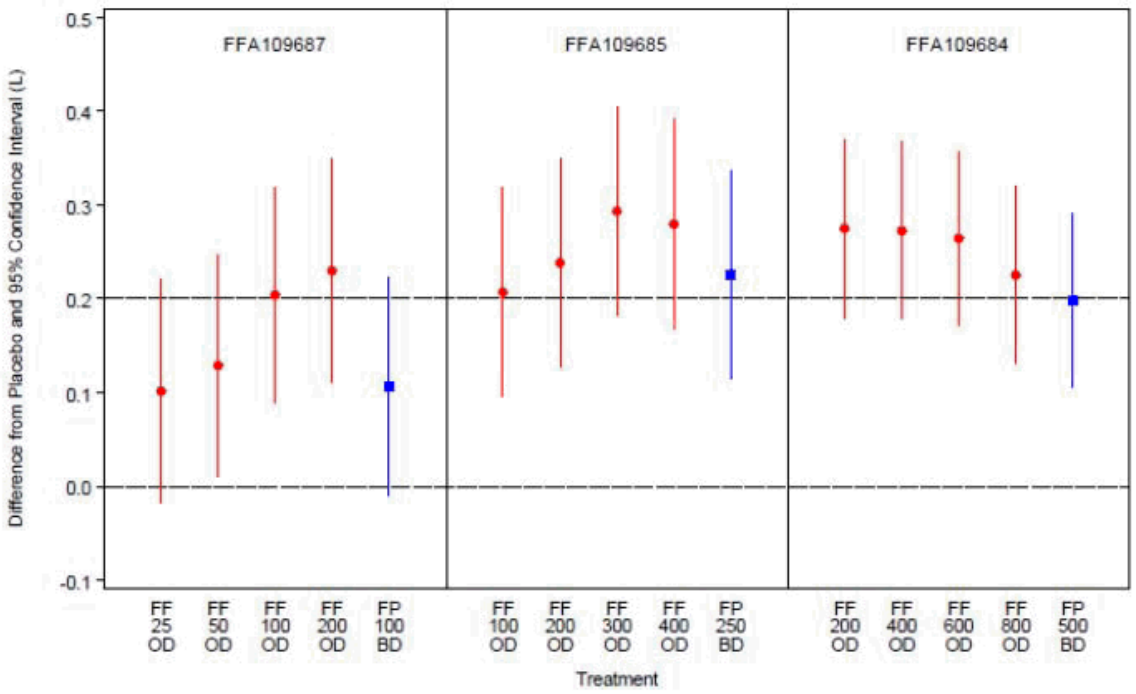
#### 2.7.3.4.2.2. 用量の選択

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（FFA109687試験、FFA109685試験及びFFA109684試験）を用いて、COPD患者を対象とした第III相試験においてFF/VIとして評価するべきFFの用量設定を行った。これら3つの試験では、FF（25～800 µg 1日1回）及びFP（100 µg、250 µg、500 µg 1日2回）の用量を検討した。各試験の用量は各試験に組み入れた被験者集団のベースライン時の重症度に基づき決定した（表2.7.3.4-3）。重症度はベースライン時の喘息治療に基づき定義した。FF 200 µgは3 つのすべての用量設定試験に用いられたため（FFA109687 試験では最高用量、FFA109685 試験では中用量、FFA109864 試験では最低用量として使用）、すべての喘息の重症度で評価された。

**表 2.7.3.4-3 ベースラインの喘息治療薬及び投与群（FFA109687 試験、FFA109685 試験及び FFA109684 試験、ITT）**

| 試験 | ベースラインの喘息治療 | FF 群 (µg OD) | FP 群 (µg BD) |
|---|---|---|---|
| FFA109687 | ICS 以外の喘息長期管理薬又は SABA の単独使用 | 25, 50, 100, 200 | 100 |
| FFA109685 | 低用量の ICS | 100, 200, 300, 400 | 250 |
| FFA109684 | 中用量の ICS | 200, 400, 600, 800 | 500 |

3つの用量設定試験の主要評価項目である$FEV_1$トラフ値のベースラインからの変化量をプラセボと比較した結果を図 2.7.3.4-4 に示す。また、用量反応性を更に明確にするため、3つのFF用量設定試験それぞれでベースラインにおける$FEV_1$予測値に対する割合別に$FEV_1$トラフ値を事後解析した（盲検解除前には計画していなかったが、B2C109575試験の治験実施計画書で事前に規定していた予測値に対する割合65%というカットポイントを用いて解析を行った）。これにより、投与群に対する反応に及ぼすベースラインの$FEV_1$の影響を評価した。これらのデータを表 2.7.3.4-4 に示す。




Source: ISE-COPD Figure 3.76
Note: ベースライン、国、性別、年齢及び投与群を共変量とした ANCOVA を用いて解析した。

**図 2.7.3.4-4　3 つの FF の用量設定試験（FFA109684 試験、FFA109685 試験及び FFA109687 試験）における投与 8 週目の FEV1 トラフ値（LOCF）のベースラインからの変化量（L）の調整済投与群間差**

FFA109687 試験において、FF 100 µg 1 日 1 回群及び FF 200 µg 1 日 1 回群における $FEV_1$ トラフ値は、プラセボとの差 200 mL の事前規定値を満たし、ベースラインからの平均増加量はプラセボと比較して統計学的に有意であった。FF 25 µg 1 日 1 回群及び FP 100 µg 1 日 2 回群では、いずれもプラセボと比較して統計学的に有意な差を示さなかった。FF 50 µg 1 日 1 回群では、プラセボとの差が 200 mL という事前規定値は満たさなかった（129 mL; 95% CI: 11, 247）が、プラセボと比較して統計学的に有意であった（p=0.033）。ベースラインの肺機能により事後解析した結果、ベースラインの $FEV_1$ の予測値に対する割合が 65%以下の肺機能であった被験者では、プラセボと比較して FF 25 µg 及び FF 50 µg の $FEV_1$ の改善量（それぞれ、69 mL 及び 36 mL）は、FF 100 µg 及び FF 200 µg の改善量（それぞれ、267 mL 及び 190 mL）よりも大幅に低かった。このことから、FF 50 µg は ICS/LABA による治療が必要な持続型喘息患者には適していないと考えられ、喘息を対象とした FF/VI の第 III 相試験における適切な最小有効用量は FF 100 µg であると判断した。FFA109687 試験では、市販製剤である FP 100 µg 1 日 2 回の $FEV_1$ トラフ値にプラセボと比べ統計学的に有意な改善は認められなかった（106 mL; p=0.074; 95% CI: -10, 223）（2.7.3.2.3.1.1.）。

FFA109685 試験では、FF の全用量（100～400 µg）の $FEV_1$ トラフ値でプラセボに比べ有意な臨床的改善がみられたが、用量反応性はみられなかった。FF 100 µg 及び FF 200 µg の 1 日 1 回投与における治療期間終了時の $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの平均変化量のプラセボとの差［それぞれ、207 mL（95% CI: 96, 318）及び 238 mL（95% CI: 127, 349）］は、

FP 250 μg 1 日 2 回投与のプラセボとの差（225 mL、95% CI: 114, 337）と同程度であった。ベースラインの喘息重症度に基づいた本試験の事後解析によると、重症度の高い被験者（$FEV_1$≤予測値の 65%）における $FEV_1$ のプラセボとの比較において、FF の高用量（200 μg、300 μg 及び 400 μg）は FF 100 μg（67 mL）に比べ、より大きな改善が得られた（それぞれ、125 mL、291 mL 及び 225 mL）（2.7.3.2.3.1.2.）。したがって、FF 200 μg は重症度の高い喘息患者に対して FF 100 μg よりも適切な用量であると考えられた。

FFA109684 試験では、FF の全用量（200～800 μg）の $FEV_1$ トラフ値でプラセボに比べ有意な改善が認められたが、200 μg から 800 μg の間に用量反応性は認められなかった。FF のすべての用量で、少なくとも FP 500 μg 1 日 2 回と同様の $FEV_1$ の改善が得られた。ベースラインの喘息重症度に基づいた事後解析によると、重症度の高い被験者（$FEV_1$≤予測値の 65%）における $FEV_1$ のプラセボとの比較において、FF 200 μg では 289 mL の改善が得られたが、200 μg を超える用量では更なる付加的な効果は得られなかった（244～256 mL）（2.7.3.2.3.1.3.）。FFA109685 試験及び FFA109684 試験の全被験者及び $FEV_1$ が予測値の 65%以下の被験者の両データを考慮すると、FF 200 μg と比較して 200 μg を超える用量で効果の増加はみられず、FF 200 μg は重症度の高い患者に適切な用量であると判断した。

**表 2.7.3.4-4　喘息の重症度別にみた投与 8 週目の FEV1 トラフ値（L）（LOCF）のベースラインからの変化量の統計解析（ITT）**

| | プラセボ群 | FF 25 群 | FF 50 群 | FF 100 群 | FF 200 群 | FF 300 群 | FF 400 群 | FF 600 群 | FF 800 群 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| FFA109684 試験 (投与 8 週目) | | | | | | | | | |
| ベースラインの $FEV_1$ の予測値に対する割合が≤65% | | | | | | | | | |
| n | 42 | — | — | — | 47 | — | 39 | 50 | 37 |
| 最小二乗平均値 | 2.154 | — | — | — | 2.443 | — | 2.399 | 2.398 | 2.409 |
| 変化量の最小二乗平均値 (SE) | 0.018 (0.0555) | — | — | — | 0.307 (0.0529) | — | 0.263 (0.0578) | 0.262 (0.0514) | 0.273 (0.0597) |
| プラセボ群との比較 | | | | | | | | | |
| 差 | — | — | — | — | 0.289 | — | 0.246 | 0.244 | 0.256 |
| 95% CI | — | — | — | — | 0.146, 0.433 | — | 0.094, 0.397 | 0.103, 0.386 | 0.103, 0.408 |
| ベースラインの $FEV_1$ の予測値に対する割合が>65% | | | | | | | | | |
| n | 61 | — | — | — | 51 | — | 62 | 57 | 64 |
| 最小二乗平均値 | 2.048 | — | — | — | 2.305 | — | 2.341 | 2.322 | 2.263 |
| 変化量の最小二乗平均値 (SE) | -0.088 (0.0457) | — | — | — | 0.169 (0.0496) | — | 0.205 (0.0454) | 0.186 (0.0475) | 0.127 (0.0447) |
| プラセボ群との比較 | | | | | | | | | |
| 差 | — | — | — | — | 0.257 | — | 0.293 | 0.274 | 0.215 |
| 95% CI | — | — | — | — | 0.129, 0.385 | — | 0.171, 0.415 | 0.150, 0.399 | 0.095, 0.336 |
| FFA109685 試験 (投与 8 週目) | | | | | | | | | |
| ベースラインの $FEV_1$ の予測値に対する割合が≤65% | | | | | | | | | |
| n | 30 | — | — | 29 | 29 | 29 | 21 | — | — |
| 最小二乗平均値 | 2.369 | — | — | 2.436 | 2.494 | 2.659 | 2.594 | — | — |
| 変化量の最小二乗平均値 (SE) | 0.089 (0.0777) | — | — | 0.156 (0.0783) | 0.214 (0.0780) | 0.380 (0.0785) | 0.314 (0.0902) | — | — |
| プラセボ群との比較 | | | | | | | | | |
| 差 | — | — | — | 0.067 | 0.125 | 0.291 | 0.225 | — | — |
| 95% CI | — | — | — | -0.141, 0.275 | -0.083, 0.334 | 0.082, 0.499 | -0.004, 0.453 | — | — |

## 表 2.7.3.4-4　喘息の重症度別にみた投与 8 週目の FEV1 トラフ値（L）（LOCF）のベースラインからの変化量の統計解析（ITT）（続き）

| | プラセボ群 | FF 25 群 | FF 50 群 | FF 100 群 | FF 200 群 | FF 300 群 | FF 400 群 | FF 600 群 | FF 800 群 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| FFA109685 試験 (投与 8 週目) (続き) | | | | | | | | | |
| ベースラインの $FEV_1$ の予測値に対する割合が>65% | | | | | | | | | |
| n | 76 | — | — | 73 | 72 | 73 | 76 | — | — |
| 最小二乗平均値 | 2.157 | — | — | 2.415 | 2.437 | 2.451 | 2.463 | — | — |
| 変化量の最小二乗平均値 (SE) | -0.123 (0.0471) | — | — | 0.136 (0.0484) | 0.157 (0.0482) | 0.171 (0.0478) | 0.183 (0.0471) | — | — |
| プラセボ群との比較 | | | | | | | | | |
| 差 | — | — | — | 0.258 | 0.280 | 0.294 | 0.306 | — | — |
| 95% CI | — | — | — | 0.128, 0.389 | 0.149, 0.411 | 0.164, 0.425 | 0.176, 0.436 | — | — |
| FFA109687 試験 (投与 8 週目) | | | | | | | | | |
| ベースラインの $FEV_1$ の予測値に対する割合が≤65% | | | | | | | | | |
| n | 33 | 26 | 24 | 35 | 35 | — | — | — | — |
| 最小二乗平均値 | 2.648 | 2.718 | 2.684 | 2.915 | 2.838 | — | — | — | — |
| 変化量の最小二乗平均値 (SE) | 0.270 (0.0754) | 0.340 (0.0825) | 0.306 (0.0857) | 0.537 (0.0711) | 0.460 (0.0723) | — | — | — | — |
| プラセボ群との比較 | | | | | | | | | |
| 差 | — | 0.069 | 0.036 | 0.267 | 0.190 | — | — | — | — |
| 95% CI | — | -0.143, 0.282 | -0.181, 0.253 | 0.070, 0.463 | -0.006, 0.386 | — | — | — | — |
| ベースラインの $FEV_1$ の予測値に対する割合が>65% | | | | | | | | | |
| n | 60 | 68 | 73 | 74 | 59 | — | — | — | — |
| 最小二乗平均値 | 2.449 | 2.566 | 2.623 | 2.625 | 2.702 | — | — | — | — |
| 変化量の最小二乗平均値 (SE) | 0.071 (0.0537) | 0.188 (0.0511) | 0.245 (0.0489) | 0.247 (0.0484) | 0.324 (0.0539) | — | — | — | — |
| プラセボ群との比較 | | | | | | | | | |
| 差 | — | 0.117 | 0.174 | 0.176 | 0.253 | — | — | — | — |
| 95% CI | — | -0.025, 0.260 | 0.034, 0.314 | 0.037, 0.316 | 0.105, 0.401 | — | — | — | — |

Source: ISE-Asthma Table 3.01, Table 3.02, Table 3.03

一般的に、COPD 患者は気流閉塞が喘息患者に比べてより高度であり、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。

#### 2.7.3.4.3. COPD 患者を対象とした VI 25 μg の有効性の立証

2.7.3.3.2.1.で要約したように、VI 25 μg の有効性（肺機能で評価）は、2 つの主要な試験である 6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）の複合主要評価項目の一つである投与後 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値［LABA（すなわち VI）の気管支拡張作用を評価するために設定した評価項目］の結果により確認された。これらの試験では、プラセボ群と比べて VI 25 μg 群では、投与 168 日目の投与後 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値の最小二乗平均値の改善量はそれぞれ 103 mL（95% CI: 52, 153, p<0.001）及び 185 mL（95% CI: 133, 237, p<0.001）であった。

HZC112206 試験及び HZC112207 試験ではその他の複合主要評価項目である $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量の結果から、VI 25 μg の 24 時間の効果持続性も確認された。これらの試験では、プラセボ群と比べて VI 25 μg 群では、投与 169 日目の $FEV_1$ トラフ値の最小二乗平均値の改善量は、それぞれ 67 mL（95% CI: 12, 121, p=0.017）及び 100 mL（95% CI: 48, 151, p<0.001）であった。

#### 2.7.3.4.4. COPD 患者を対象とした FF の有効性の立証

FF の有効性は COPD 患者に対して FF としてベネフィットは示さず、FF/VI に対する FF の上乗せ効果を示すことで評価した。

喘息患者を対象として実施した 2 つの有効性を補完する第 III 相試験の結果により FF の有効性が確認された。FFA112059 試験及び HZA106827 試験（2.7.3.2.3.1.5.及び 2.7.3.2.3.1.6.）では、プラセボと比較して FF 100 μg が肺機能及び症状の評価項目のいずれに対しても優れているという同様の有効性を示した。FF 100 μg 1 日 1 回群の $FEV_1$ トラフ値に対する効果は、FFA112059 試験における FP 250 μg 1 日 2 回群でみられた治療効果と同等であった。

#### 2.7.3.4.5. FF/VI における各配合成分の上乗せ効果

##### 2.7.3.4.5.1. FF/VI における VI 25 μg の上乗せ効果

FF/VI における VI の上乗せ効果を示すために、5 つの主要な試験のうちの 2 試験［6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）］において肺機能に対する効果（投与後 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値で評価）を FF/VI 群と FF 群の間で比較した。2.7.3.3.2.1.2.で要約したように、6 ヵ月間の治療期間終了時に、FF 100 μg 群と比べた FF/VI 100/25 μg 群の最小二乗平均値の改善量は HZC112206 試験及び HZC112207 試験でそれぞれ 120 mL（95% CI: 70, 170、p<0.001）、168 mL（95% CI: 116, 220, p<0.001）であった。したが

って、両試験の結果では一貫して FF/VI 100/25 μg において VI 25 μg の肺機能の改善に対する上乗せ効果が示された。

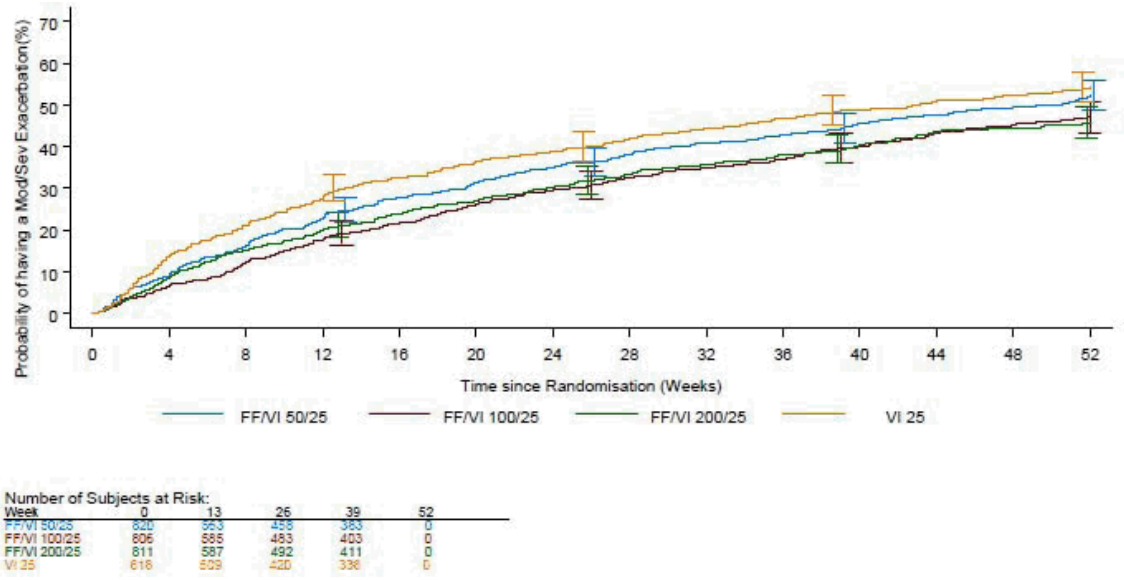
#### 2.7.3.4.5.2. FF/VI における FF の上乗せ効果と FF 100 μg の用量選択

COPD 患者の肺機能に対する ICS の効果はわずかであるが、ICS の最も重要な効果は、COPD の増悪の減少等症状の評価項目に対する効果である。したがって、1 年間の増悪試験（HZC102970 試験及び HZC102871 試験）において、FF/VI に対するさまざまな FF の用量の上乗せ効果を評価することが最も重要であると考えた。これらの試験のデータは FF が FF/VI に寄与することを示し、主に中等度及び重度の COPD の増悪の年間発現率の低下が認められた。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短縮、全身性ステロイド薬を必要とする中等度及び重度の増悪の減少、同時に肺機能（$FEV_1$ トラフ値）のわずかな改善により、この結果は裏付けられた。

2.7.3.3.2.1.4.で要約したように、COPD の増悪の減少の観点から、これらの 2 つの 1 年間の増悪試験（HZC102970 試験及び HZC102871 試験）では、FF/VI の 3 用量のいずれも VI 25 μg と比べて、中等度及び重度の COPD の増悪の年間発現率（症状の主要評価項目）を低下させたことから、FF/VI のベネフィット及び FF/VI における FF の上乗せ効果が示された。両試験とも、FF/VI の 3 用量のいずれも VI 25 μg と比べて中等度及び重度の増悪の年間発現率を 13～34%低下させた。ただし、これらの結果が両試験で同様に $p<0.05$ を示したのは FF/VI 100/25 μg 群のみであった（HZC102970 試験及び HZC102871 試験でそれぞれ 21%及び 34%）。これらの試験のデータ（併合解析用データを含む）から、FF/VI 200/25 μg の投与には FF/VI 100/25 μg と比べて中等度及び重度の増悪発現率を更に低下させる効果は認められず、また、FF/VI 50/25 μg は FF/VI 100/25 μg より効果が小さかった。

個々の試験及び併合解析用データ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短縮（図 2.7.3.4-5）及び全身性ステロイド薬の投与を必要とする増悪の発現率の低下も、FF/VI 50/25 μg より FF/VI 100/25 μg を選択する根拠となった。

更に FF/VI 100/25 μg を用いた 12 週間の試験である 200820 試験においても、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、FF/VI 100/25 μg 群では VI 25 μg 群と比べて、リスクの低下が認められた（42%のリスク低下、$p<0.001$; 95% CI: 22, 57）。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、FF/VI 100/25 μg 群では FF の上乗せ効果及び重要な臨床的ベネフィットが治療期間を通じて認められた（図 2.7.3.4-6）。

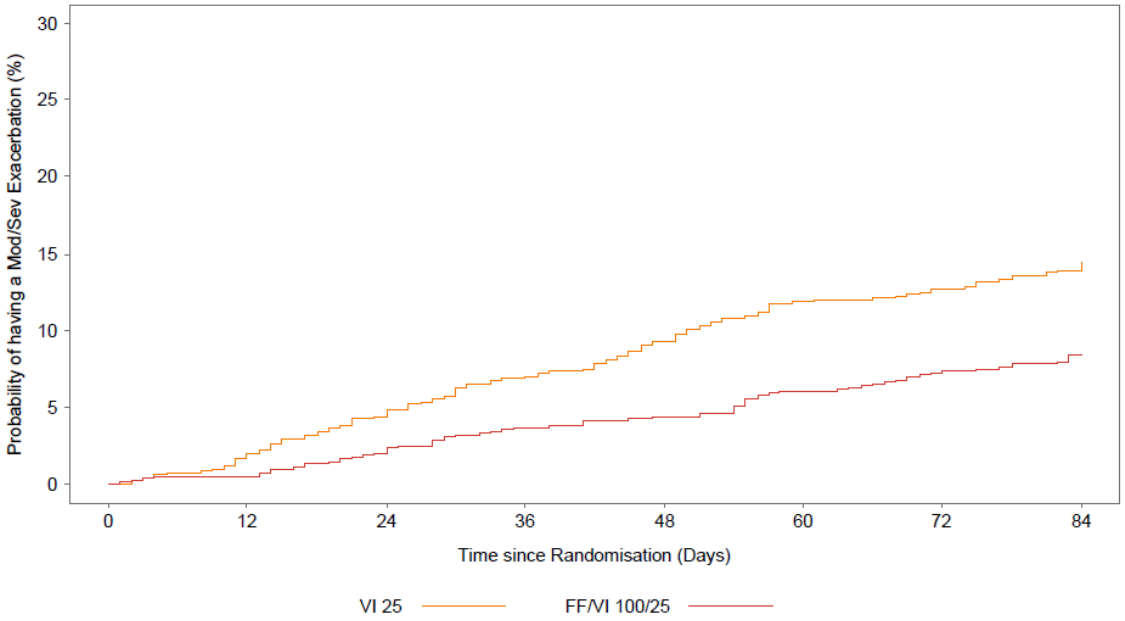



Number of Subjects at Risk:

| Week | 0 | 13 | 26 | 39 | 52 |
|---|---|---|---|---|---|
| FF/VI 50/25 | 820 | 563 | 458 | 383 | 0 |
| FF/VI 100/25 | 806 | 565 | 483 | 403 | 0 |
| FF/VI 200/25 | 811 | 587 | 492 | 411 | 0 |
| VI 25 | 618 | 509 | 420 | 338 | 0 |

Source: ISE-COPD Figure 3.67

**図 2.7.3.4-5　治療期間中の中等度及び重度の COPD の増悪が最初に発現するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）**




Source: 200820 CSR Figure 6.06

**図 2.7.3.4-6　治療期間中の中等度及び重度の COPD の増悪が最初に発現するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線（200820 試験、ITT）**

肺機能に関しては、5 つの主要な試験（HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102970 試験、HZC102871 試験及び 200820 試験）において、$FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量の結果を FF/VI 群と VI 25 µg 群で比較することにより FF/VI における FF の上乗せ効果を評価した。これらの 5 試験では、VI 25 µg 群と比較したときの $FEV_1$ トラフ値に関する治療効果の点推定値の程度及び傾向は、FF/VI の全用量において一致した（6 ヵ月間の肺機能試験全体で範囲は 32～62 mL、1 年間の増悪試験では 24～64 mL、12 週間の肺機能試験では 34 mL）。

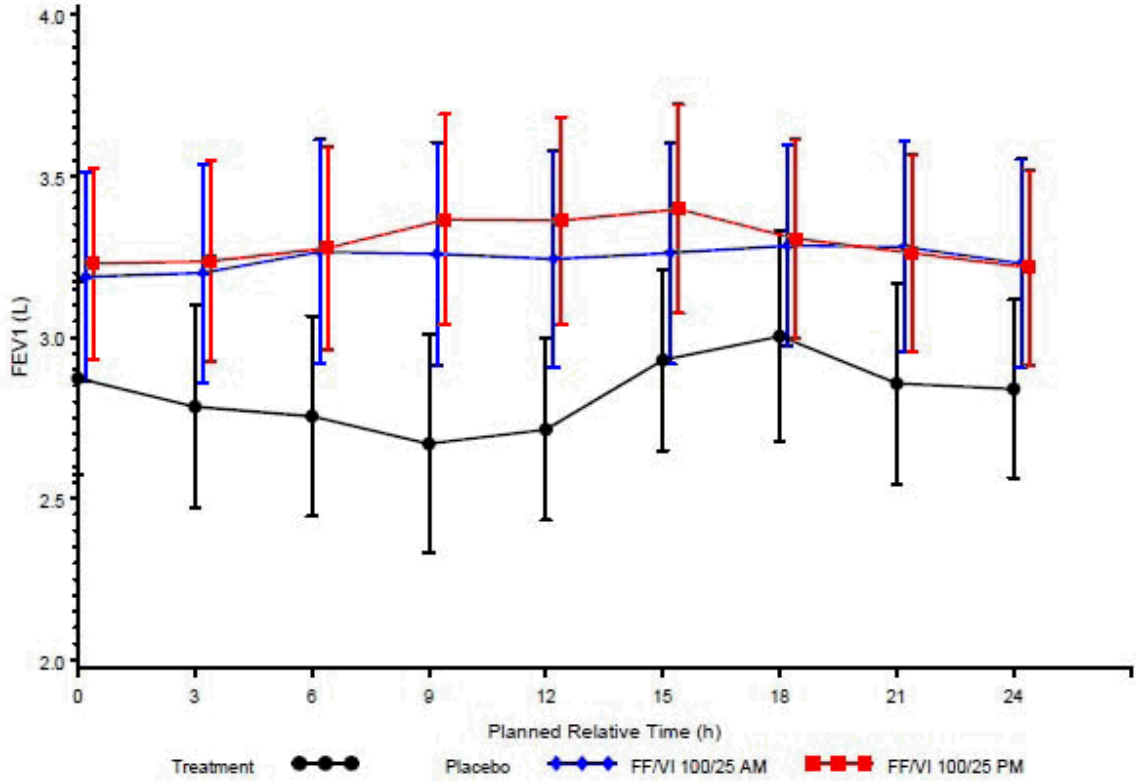
6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）の併合解析では、6 ヵ月間の治療期間終了時に、FF/VI 100/25 µg 群は VI 25 µg 群と比べて $FEV_1$ トラフ値の最小二乗平均値に 46 mL の改善が認められた（p=0.017: 95% CI: 8, 83）（2.7.3.3.2.1.3.1.）。また、2 つの 1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）の併合解析では、1 年間の治療期間終了時に、FF/VI 100/25 µg 群は VI 25 µg 群と比べて $FEV_1$ トラフ値の最小二乗平均値に 42 mL の改善が認められた（p<0.001; 95% CI: 19, 64）（2.7.3.3.2.1.3.2.）。更に 200820 試験でも、FF/VI 100/25 µg 群は VI 25 µg 群と比べて $FEV_1$ トラフ値の最小二乗平均値に 34 mL の改善が認められた（p=0.001; 95% CI：14, 55）（2.7.3.3.2.1.3.3.）。これらの 5 試験の結果は、肺機能に及ぼす FF/VI における FF の上乗せ効果を示し、その効果は COPD 患者に対して他の ICS/LABA（アドエア、シムビコート等）で報告されている結果と同様であった [Hanania, 2003; Tashkin, 2008; Ferguson, 2008; Sharafkhaneh, 2012; Fukuchi, 2013]。

肺機能で評価したとき FF/VI の 3 用量で FF の用量反応性は認められなかった［投与後 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）、$FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量（HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102970 試験及び HZC102871 試験）］。

したがって、COPD 患者を対象とした第 III 相試験のデータ、特に 1 年間の増悪試験の結果から、COPD 患者の治療に FF の 100 µg と VI 25 µg を組み合わせ、FF/VI の用量を 100/25 µg とすることは妥当であると判断した。

#### 2.7.3.4.6. 朝投与と夜投与の比較

喘息患者を対象に FF/VI の朝投与と夜投与を比較検討するための試験を実施した。2.7.3.2.3.3.で前述した HZA114624 試験は、喘息患者を対象に FF/VI 100/25 µg の朝投与と夜投与を比較した前期第 II 相臨床薬理試験（プラセボ対照、3 期クロスオーバー）である。FF/VI 100/25 µg の朝投与及び夜投与は、いずれもプラセボと比較して、すべての評価時点で $FEV_1$ を臨床的有意にかつ同程度に増加させた（図 2.7.3.4-7）。また、FF/VI を朝投与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。




Source: HZA114624 CSR Figure 10.1

**図 2.7.3.4-7　投与 14 日目の FEV1 平均値（95% CI）の経時的プロット（HZA114624 試験、ITT）**

### 2.7.3.4.7.　特定の集団に対しての投与

2.7.3.3.3.に示すサブグループの有効性解析に基づいて、設定した用法・用量の FF/VI 100/25 μg を調整する必要があると特定されたサブグループはなかった。

### 2.7.3.4.8.　日本人における用法・用量の考察

#### 2.7.3.4.8.1.　健康成人における FF の薬物動態及び薬力学的作用の検討

健康成人における FF の臨床薬理試験（薬物動態及び薬力学）の成績に関しては、気管支喘息の承認審査時に評価済である。

#### 2.7.3.4.8.2.　健康成人における VI の薬物動態及び薬力学的作用の検討

健康成人における VI の臨床薬理試験（薬物動態及び薬力学）の成績に関しては、気管支喘息の承認審査時に評価済である。

#### 2.7.3.4.8.3.　健康成人における併用療法と単剤療法の比較

健康成人における FF/VI の臨床薬理試験（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評価済である。

#### 2.7.3.4.8.4. 第 III 相試験における日本人の用法・用量の検討

第 III 相試験開始前に得られた日本人の健康被験者又は白人の健康被験者の FF 及び VI の PD プロファイルが類似することより、海外で実施した第 II 相試験の結果から選択した用量を用いた第 III 相国際共同試験に国内からも参加し、有効性及び安全性における民族差の有無を評価し、日本人における用法・用量の妥当性について検討することとした。

COPD を対象とした第 III 相国際共同試験について、国内からは 3 本の臨床試験（HZC112206 試験、HZC112207 試験及び 200820 試験）に参加した。HZC112206 試験及び HZC112207 試験の有効性については、日本人又は日本人／韓国人と日本人以外又は日本人／韓国人以外の民族差を検討するために、有効性併合解析として、これら 2 試験の併合解析を行い、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の結果の比較を行った。また 200820 試験については、日本人、日本人以外及び全被験者集団の結果の比較を行った。これらの結果を以下に示す。

- HZC112206 試験及び HZC112207 試験では各投与群における投与 168 日目の $FEV_1$ 加重平均値（投与後 0～4 時間）のベースラインからの変化量は、日本人／韓国人と日本人／韓国人以外の間でおおむね同様であった（2.7.3.3.5.2.4.1.）。
- HZC112206 試験及び HZC112207 試験では、各投与群における投与 169 日目の $FEV_1$ トラフ値のベースラインからの変化量も、日本人／韓国人と日本人／韓国人以外の間でおおむね同様であった（2.7.3.3.5.2.4.2.）。
- 200820 試験では、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は、FF/VI と VI の投与群間の比較において日本人と日本人以外及び全被験者集団で方向性が一貫していた（2.7.3.3.5.3.4.）。
- HZC112206 試験、HZC112207 試験では副次評価項目である投与 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に有意な差は認められなかった（2.7.3.3.5.2.4.3.）。
- 200820 試験では副次評価項目である 12 週間の治療期間に 24 時間救済薬未使用期間の割合（%）及び、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、FF/VI と VI の投与群間差の方向性は日本人と日本人以外で一貫していた（2.7.3.3.5.3.4.）。

以上のとおり、HZC112206 試験及び HZC112207 試験の ESA 有効性解析及び 200820 試験の解析結果より、全被験者集団における有効性の結果は、日本人被験者にもあてはまるものである。

安全性についても、日本人と日本人以外の民族差を検討するために、国内から参加した 2 試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）に加えて韓国から参加した B2C111045 試験も含めた併合解析（以下、ESA 安全性解析）及び 200820 試験におけるサブグループ解析を行った。

ESA 安全性解析では HZC112206 試験、HZC112207 試験及び B2C111045 試験の併合解析を行い、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の結果の比較をした。200820 試験については、日本人、日本人以外及び全被験者集団の結果の比較を行った（2.7.4.5.1.11.）。これらの結果を以下に示す。

- ESA 安全性解析では治療期間中の有害事象の発現頻度は、日本人において、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。比較的よくみられた有害事象は、日本人／韓国人と全被験者集団で同様であった。死亡以外の重篤な有害事象の発現頻度は、全体的に低かったが、いくつかの投与群で全被験者集団と比較して日本人又は日本人／韓国人の方が高かった。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は、日本人及び日本人／韓国人（日本人のみの群を除く）ではプラセボ群で最も高かったが、全被験者集団では、いずれの群でも同程度であった（2.7.4.5.1.11.1.1.4.）。
- 200820 試験の日本人の治療期間中の有害事象の発現頻度は、両投与群で、日本人以外及び全被験者集団と比べて高かったものの、SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象を除いて、有害事象プロファイルは日本人、日本人以外及び全被験者集団で同様であった。日本人の SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度は、日本人以外及び全被験者集団と比べて高かった。これは、SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象である鼻咽頭炎、気管支炎の発現頻度が高かったためであった。重篤な有害事象の発現頻度は、全体的に低かったが、両群で全被験者集団と比較して日本人の方が高かった。日本人の FF/VI 100/25 µg 群における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は、日本人以外及び全被験者集団と特記すべき差は認められなかった（2.7.4.5.1.11.1.2.4.）。
- 肺炎は、HZC112206 試験及び HZC112207 試験では全被験者集団で 32 例に認められ、そのうち 9 例は日本人又は韓国人であった。肺炎の日本人又は韓国人における発現例数は、いずれの投与群でも 3 例以下であった。200820 試験では肺炎は全被験者集団で 14 例に認められ、そのうち 9 例は日本人であった。日本人の発現例数は、FF/VI 100/25 µg 群で 4 例（2%）、VI 25 µg 群で 5 例（3%）であり、両群で同様であった（2.7.4.2.1.4.3.3.）。更に、国内で実施した 1 年間の長期投与試験（HZC114156 試験）でも FF/VI 100/25 µg 群で 10%、FF/VI 200/25 µg 群で 15%に肺炎が報告されたが、死亡例はなかった（2.7.4.2.1.4.3.4.）。
- 尿中コルチゾール排泄量への影響は HZC112206 試験及び HZC112207 試験において全被験者集団と同様に、日本人及び日本人／韓国人においても、6 ヵ月間の FF/VI の投与により認められず（2.7.4.5.1.11.1.1.6.）、FF/VI の投与後の視床下部－下垂体－副腎皮質系（HPA-axis）機能の抑制は認められなかった。
- 3 試験すべてにおいて、全被験者集団と同様に日本人においても、FF/VI、VI 又は FF が心電図、骨障害、グルコース及びカリウムに及ぼす臨床的に重要な影響は認められなかった。

以上のとおり、ESA 安全性解析及び 200820 試験の結果より、日本人、日本人／韓国人、全被験者集団及び日本人以外における FF/VI 1 日 1 回投与の安全性及び忍容性が立証された。日本人、日本人／韓国人のほぼすべての投与群において治験期間中の有害事象の発現頻度が全被験者集団より高かったが、有害事象のプロファイルは類似していた。

また、日本人集団において更なる安全性及び忍容性を確認するため、国内にて 52 週間の長期投与試験（HZC114156 試験）を実施した。その結果、FF/VI の投与により、ICS/LABA の薬理学的作用に基づく新たな有害事象はみられず、治療期間を通して投与の継続による有害事象の増加もみられなかったことから、52 週間投与の忍容性が確認された。

COPD 患者による FF の PPK 解析（2.7.2.3.1.2.1.）では、アジア人（東アジア人、日本人又は南アジア人）の集団における FF の $AUC_{0\text{-}24}$ は、白人集団と比較して平均 23～30%高いと推定された。また、日本人と外国人（主に白人）の比較では、日本人で平均 18～67%高いと推定された。しかしながら、これらの FF の曝露量は高かったものの、HPA-axis 機能の全身的な副作用を引き起こす曝露量よりも低かった。COPD 患者における VI の PPK 解析では、VI のパラメータに及ぼす人種の影響は見られなかった。

#### 2.7.3.4.8.5. 日本人において推奨される用法・用量の結論

VI は国内及び海外において既に確立している薬効群である $\beta_2$ 刺激薬の 1 つである。COPD について疾患及びその管理に地域間で大きな違いは認められず、多くの $\beta_2$ 刺激薬は地域の違いを問わず同様の用量にて使用されている。

また、FF は国内及び海外において既に確立している薬効群である ICS の 1 つである。COPD の治療において、増悪の減少等の効果が重要であるため、ICS は単独では使用されることは少なく、$\beta_2$ 刺激薬等との配合剤として使用されている。

国内及び海外で汎用されている FP/SALM の有効性及び安全性において日本人と外国人との間に臨床的に問題となるような違いは報告されておらず、成人に対しては日本と欧米で同一の用法・用量で使用されている。

国内から参加した試験を含む第 III 相試験の結果、FF/VI 100/25 μg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性が確認された。有効性に関する民族差の検討は、HZC112206 試験、HZC112207 試験及び 200820 試験による有効性解析の結果の日本人データより、HZC112206 試験及び HZC112207 試験では、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、200820 試験では、日本人、日本人以外及び全被験者集団でおおむね同様であったことが示された。安全性については、これら 3 試験の COPD の安全性解析において、日本人、日本人以外、日本人／韓国人、日本人／韓国人以外及び全被験者集団における FF/VI 1 日 1 回投与の安全性及び忍容性が確認された。日本人のすべての群において大部分の被験者が治験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全被験者集団と類似していた。また、国内にて実施した長期投与試験（HZC114156 試験）において、FF/VI の 52 週間投与の忍容性が確認された。

COPD を対象とした日本人患者で評価した 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おおむね一致しており、FF/VI の PK において明らかになった民族差は 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

なかった。なお、既に国内において承認されている喘息患者を対象とした申請データパッケージでも同様に、日本人の結果は全被験者集団の結果とおおむね一致していることが示されており、このことからもCOPDにおける結果は裏づけられた（1.13.1.3.）。したがって、FF/VIの申請データパッケージ全体を通して選択された至適用量に対して、日本人患者について用量調節の必要性はないと考える。

海外におけるCOPD患者に対する用法・用量としては、FF/VI 100/25 μgの1日1回吸入が承認されている。

以上のことから、COPD患者に対するFF/VI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。

#### 2.7.3.4.8.6. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析の要約

FF及びVIの適切な用量を設定するために、喘息（FF用量の選択）及びCOPD（VI用量の選択）を対象としたそれぞれの後期第II相試験の結果を参考にしてFF及びVIの用量を別々に選択した。

COPDを対象としたFFの用量設定試験は実施しなかった。喘息を対象とした用量設定試験から、COPDを対象としたFF/VIの申請データパッケージにおけるFF用量選択のための情報を得た。これらの試験の結果から、FF 100 μgにて十分な効果を示し、FF 200 μgでは有効性がほぼ最大となることが認められた。有効性はFF 50 μgでも認められたが、プラセボと比較した際の効果が小さかった。これらの試験の結果を参考にして、COPD患者での使用に適切な用量を決定するために第III相試験（HZC112206試験、HZC112207試験、HZC102871試験及びHZC102970試験）でFF/VIにおけるFFの3用量（50 μg、100 μg、200 μg）を検討した。その後実施した200820試験では、FF/VIにおけるFFの用量はHZC112206試験、HZC112207試験、HZC102871試験及びHZC102970試験で定められた100 μg とした。

COPD患者を対象としたVIの後期第II相試験の結果、主要及び副次評価項目並びに安全性プロファイルに基づいて、25 μgが最小有効量であったことから、COPDを対象としたFF/VIの申請データパッケージで検討するVIの用量として25 μgを選択した。同じ用量の範囲のVIを検討した喘息患者を対象とした後期第II相試験からも、25 μgが第III相試験で用いる適切なVIの用量であることが裏付けられた。

COPDを対象としたFF/VIの第III相試験の結果は以下のとおりである。

- 2つの6ヵ月間の肺機能試験（HZC112206試験及びHZC112207試験）で、FF/VIはFFと比べて$FEV_1$加重平均値の改善が認められたことから、FF/VIにおいてVI 25 μgが気流閉塞の改善に寄与することが示された。
- 2つの1年間の増悪試験（HZC102871試験及びHZC102970試験）で、FF/VIはVI 25 μgと比べて中等度及び重度のCOPDの増悪の年間発現率の低下（更に、中等度又は重度のCOPDの増悪が最初に発現するまでの時間のリスクの低下及び全身性／経口ステロイド薬を必要とするCOPDの増悪の年間発現率の低下）が認められたことから、FF/VIにおいてFF 100 μgが寄与することが示された。

- 12 週間の肺機能試験（200820 試験）で、肺機能において FF/VI 100/25 μg における FF の上乗せ効果を裏付けるエビデンスが得られた。
- 2 つの 1 年間の増悪試験の結果（併合解析用データを含む）から、FF/VI 200/25 μg には FF/VI 100/25 μg と比べて中等度及び重度の増悪発現率を更に低下させる効果は認められず、FF/VI 50/25 μg は FF/VI 100/25 μg より効果が小さかった。
- COPD 患者の肺機能に用量反応性は認められなかった。
- FF/VI の有効性及び安全性において、日本人と日本人以外でおおむね同様であり、大きな違いは認められなかった。

これらのデータ全体を考慮し、COPD 治療を目的とした申請用量として FF/VI 100/25 μg 1 日 1 回が最適な用量であると判断した。

### 2.7.3.5. 効果の持続、耐薬性

5 つの主要な試験の中で 6 ヵ月以上の治療期間が設定された 4 つの主要な試験（HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102970 試験及び HZC102871 試験）では合計 5518 例が組み入れられ、COPD 治療に対する FF/VI の長期投与の有効性が示された。これらの試験は 2 つの 6 ヵ月間の試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）並びに 2 つの 1 年間の試験（HZC102970 試験及び HZC102871 試験）である。2.7.3.2.1.で要約したように、肺機能試験では FF/VI（50/25 μg、100/25 μg、200/25 μg）、FF（100 μg、200 μg）、VI 25 μg 群について 0～4 時間の加重平均値及び $FEV_1$ トラフ値を主要評価項目として評価した。

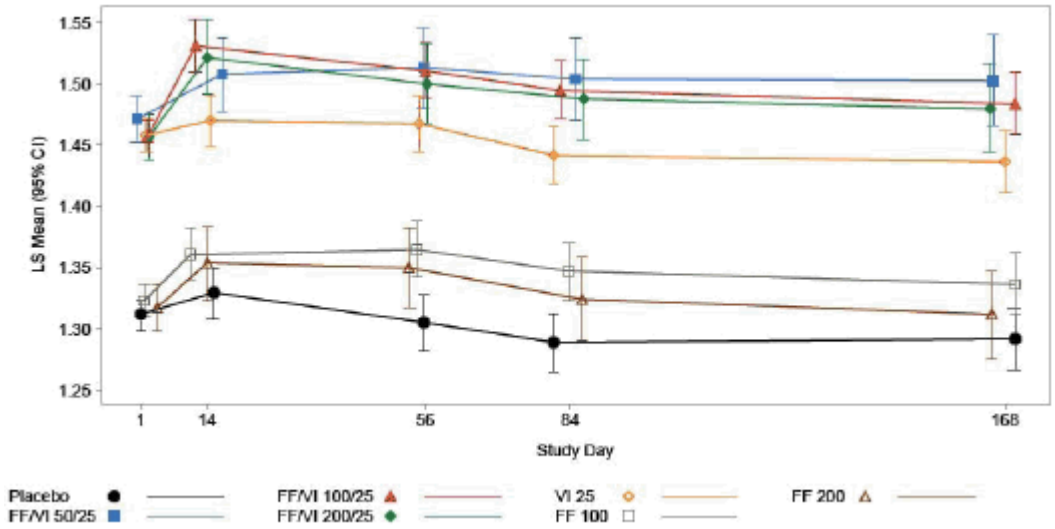
これらの評価項目について、FF/VI の持続的な有効性を、効果の持続及び耐薬性に関連して評価項目ごとに以下に考察する。これらの評価項目に関する結果の詳細は 2.7.3.3.2.に記述した。

#### 2.7.3.5.1. VI の効果の持続

##### 2.7.3.5.1.1. HZC112206 試験及び HZC112207 試験における FEV1 加重平均値

0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値について、6 ヵ月間の試験で FF/VI 及び VI の投与による 168 日間の有効性を評価し、この期間にわたる FF/VI の継続的使用による肺機能に対する有効性の持続のエビデンスが示された。投与 168 日目の 0～4 時間の $FEV_1$ 加重平均値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値には、FF/VI 群及び VI 25 μg 群でプラセボ群と比べて臨床的に意義のある統計学的に有意な改善が認められた。$FEV_1$ 加重平均値に対するこの効果は投与後の各時点に認められ、168 日間の治療期間にわたり有効性が持続し、タキフィラキシーのエビデンスは認められなかった（図 2.7.3.5-1）。

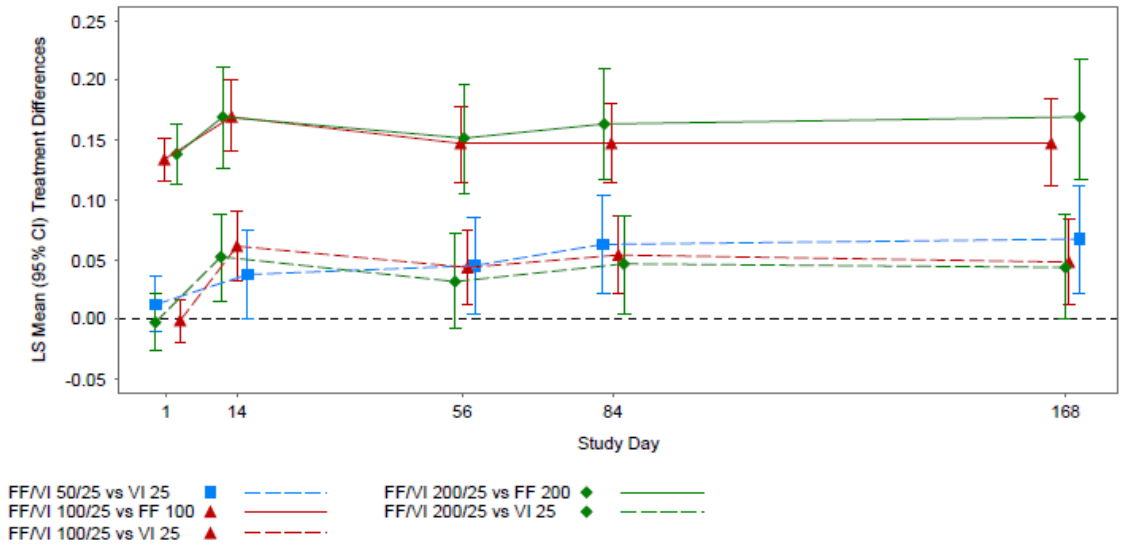
図 2.7.3.5-1 に示したように、効果の程度は VI 群より FF/VI 群で大きかった。




Source: ISE-COPD Figure 3.10

**図 2.7.3.5-1　0～4 時間 FEV1 加重平均値（L）の最小二乗平均値（95% CI）（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

$FEV_1$ 加重平均値は各単剤成分と比べて FF/VI で大きく改善し、FF/VI における VI の一貫した持続的な上乗せ効果が示唆された（図 2.7.3.5-2）。

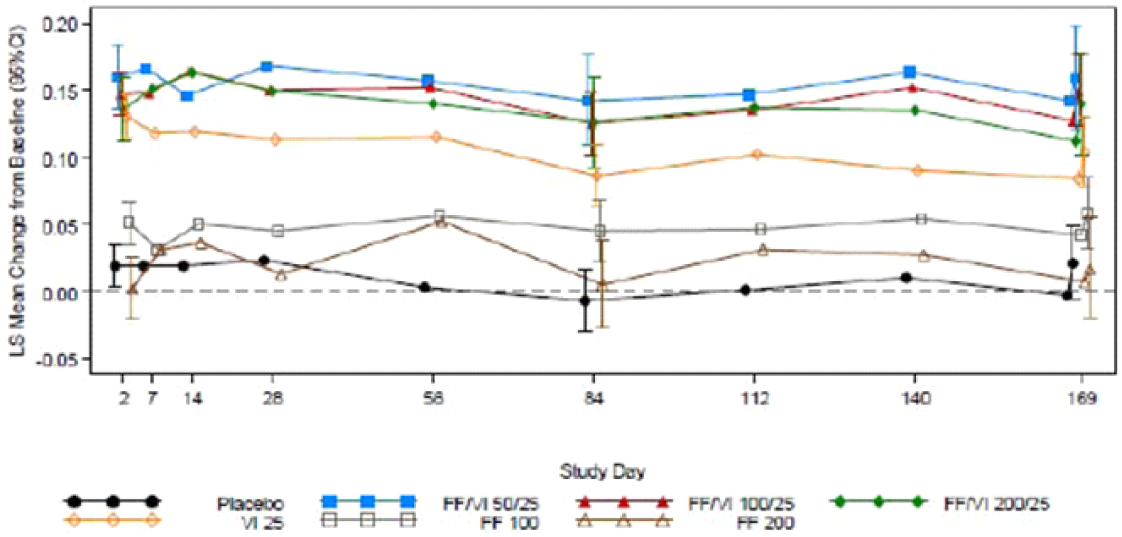



Source: ISE-COPD Figure 3.12

**図 2.7.3.5-2　0～4 時間 FEV1 加重平均値（L）の最小二乗平均値（95% CI）（FF/VI vs 各単剤）（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

### 2.7.3.5.1.2. HZC112206 試験及び HZC112207 試験における FEV1 トラフ値

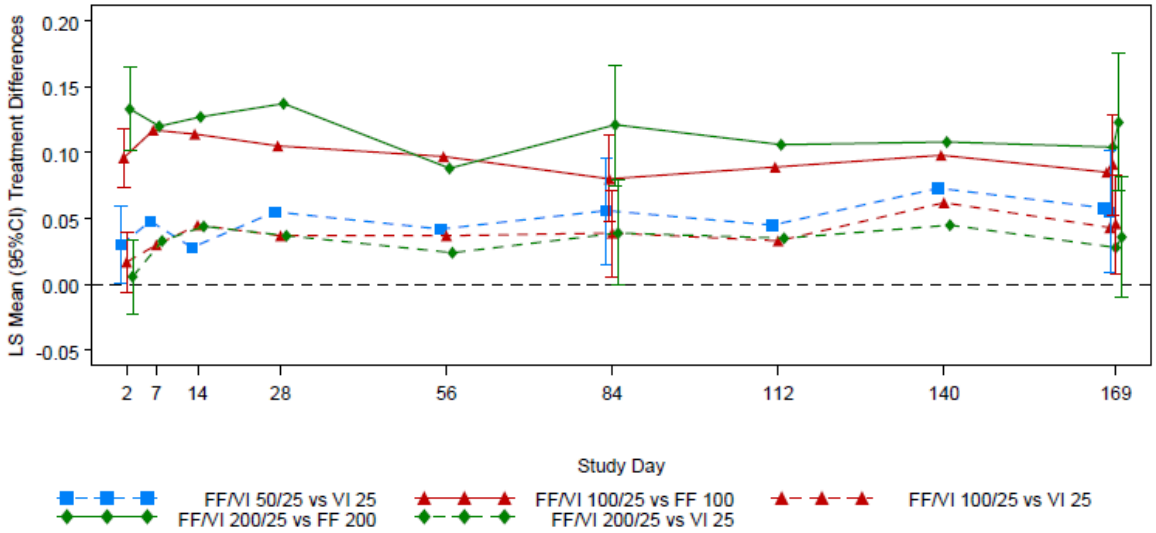
2.7.3.3.2.1.3.1.で述べたように、投与 169 日目に、FF/VI の 3 群及び VI 25 µg 群では $FEV_1$ トラフ値の ベースラインからの変化量の最小二乗平均値にプラセボ群と比べて統計学的に有意な改善が認められた。FF/VI 50/25 µg 群及び 100/25 µg 群で最大の改善がみられた。プラセボ群と比べたときの $FEV_1$ トラフ値の増加は、すべての FF/VI 群及び VI 群で、各時点で認められ、168 日間の治療期間にわたり持続し、タキフィラキシーのエビデンスは認められなかった（図 2.7.3.5-3）。




Source: ISE-COPD Figure 3.15

**図 2.7.3.5-3 FEV1 トラフ値（L）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（95% CI）（FF/VI vs 各単剤）（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

$FEV_1$ 加重平均値の結果と同様に、$FEV_1$ トラフ値の改善は各 FF/VI 群で同用量の FF 群と比較して大きく、この差は 168 日間の治療期間にわたり持続した（図 2.7.3.5-4）。



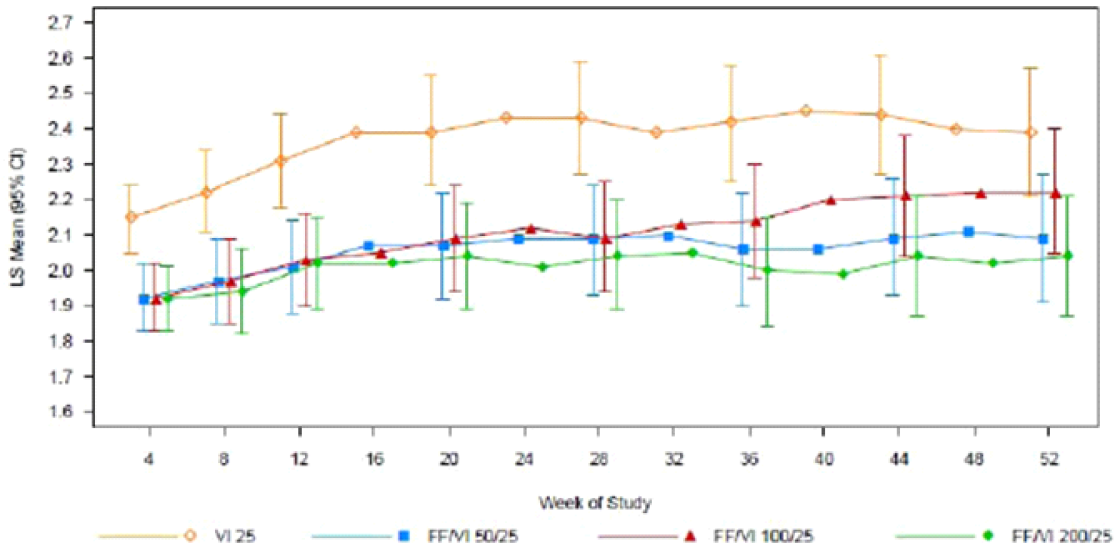

Source: ISE-COPD Figure 3.17

**図 2.7.3.5-4　　FEV1 トラフ値（L）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（95% CI）（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

#### 2.7.3.5.1.3.　　救済薬の使用状況（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）

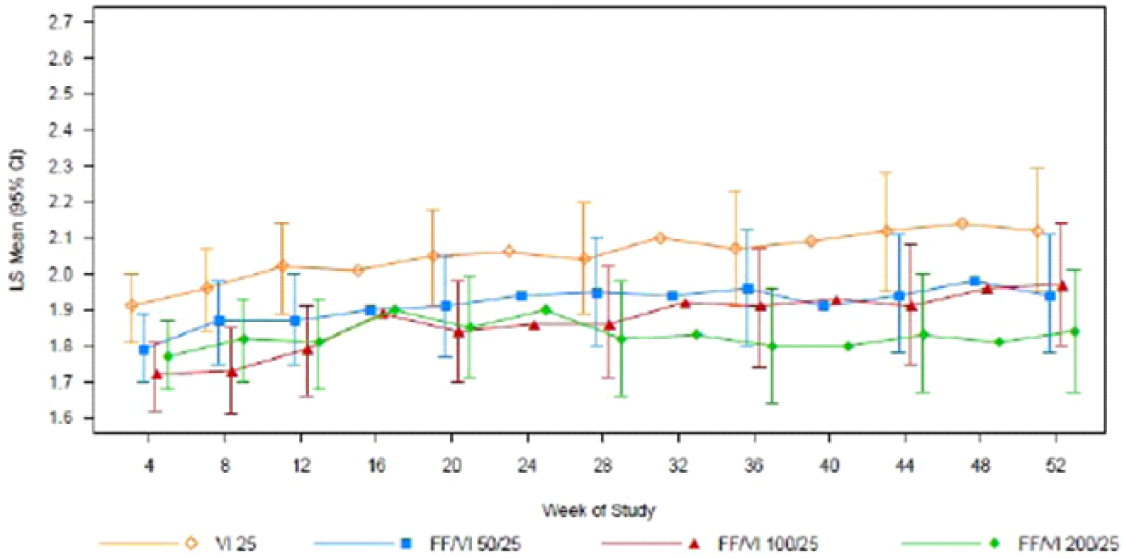
HZC102871 試験及び HZC102970 試験では、各 4 週間の治療期間における救済薬の平均使用回数の解析から、FF/VI の 3 群のいずれにおいても VI 25 μg 群と比べて 24 時間の救済薬使用回数の最小二乗平均値に数値上の減少がみられた（HZC102970 試験では-0.26 から-0.33、HZC102871 試験では-0.17 から-0.10）。図 2.7.3.5-5 及び図 2.7.3.5-6 で示したように、治療期間中にこの効果の低下は認められなかった。

救済薬の使用状況に関する結果の詳細は 2.7.3.3.2.3.6.1.で述べた。




Source: HZC102970 CSR Figure 6.13
Note: 投与群、スクリーニング時の喫煙状況（層）、ベースライン（投与-1 週目）、施設グループ、インターバル、インターバルとベースラインの交互作用別及びインターバルと投与群の交互作用を共変量とし、反復測定モデルを用いて解析した。4 週間の各インターバルの終了時点に対し評価項目の値をプロットした。

**図 2.7.3.5-5　IVRS 患者日記における救済薬平均使用回数の最小二乗平均値（95% CI）（回数／24 時間）4 週間のインターバルごと（HZC102970 試験、ITT）**




Source: HZC102871 CSR Figure 6.13
Note: 解析方法は上の 図 2.7.3.5-5 に記載した。

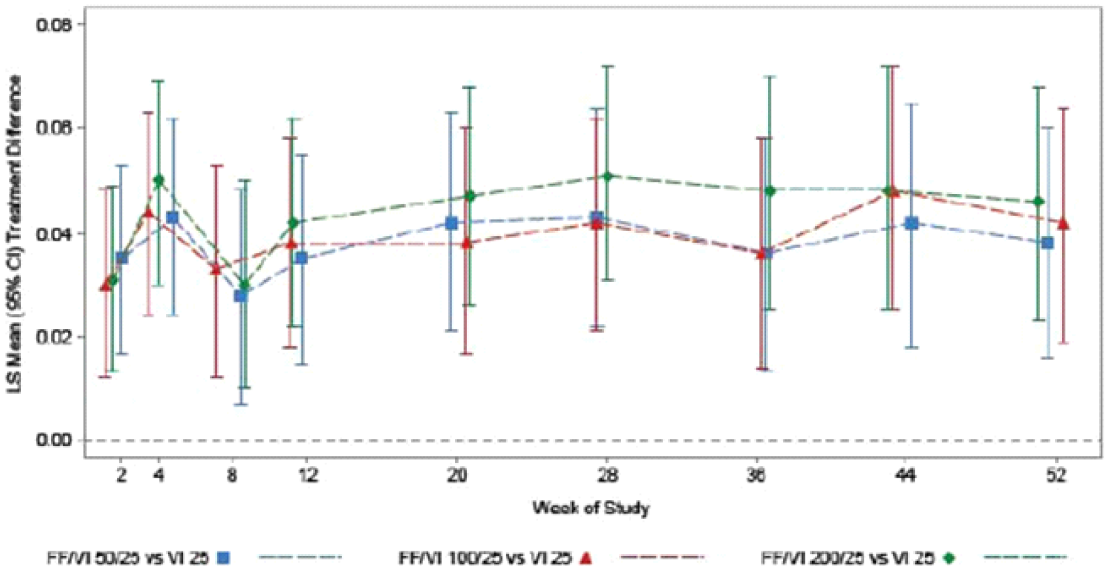
**図 2.7.3.5-6　IVRS 患者日記における救済薬平均使用回数の最小二乗平均値（95% CI）（回数／24 時間）4 週間のインターバルごと（HZC102871 試験、ITT）**

#### 2.7.3.5.2. FF の効果の持続

$FEV_1$ トラフ値は、肺機能試験における複合主要評価項目かつ増悪試験における副次評価項目であった。

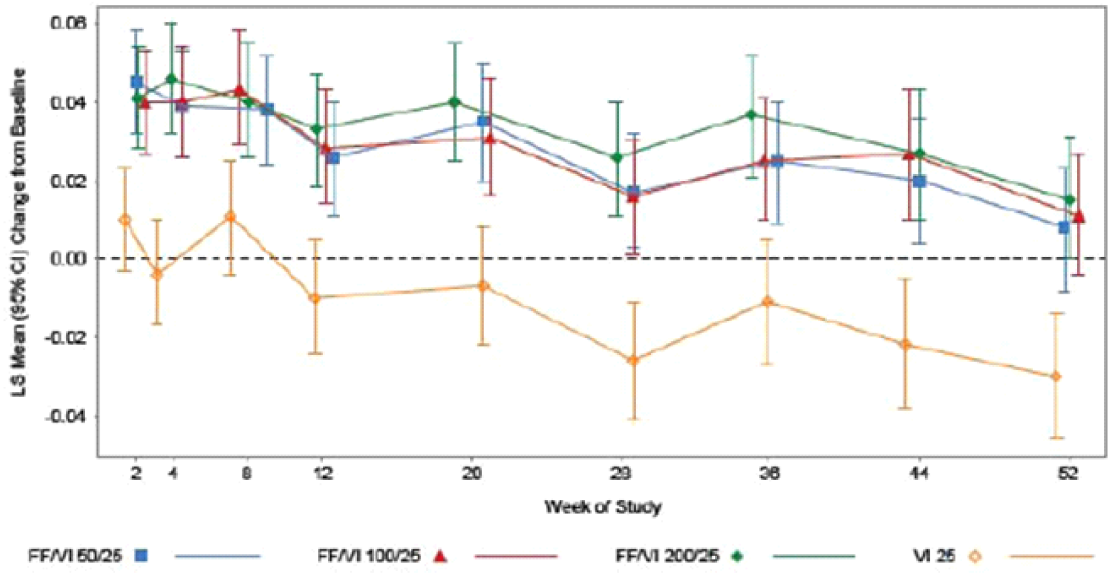
#### 2.7.3.5.2.1. HZC102871 試験及び HZC102970 試験における FEV1 トラフ値

2.7.3.3.2.1.3.2.で詳述したように、併合解析用データにおいて、FF/VI 群で $FEV_1$ 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が VI 群と比べて統計学的に有意な改善がみられた。図 2.7.3.5-7 及び図 2.7.3.5-8 に示したように、この差は 52 週間の治療期間全体にわたって持続し、タキフィラキシーのエビデンスは認められなかった。図 2.7.3.5-8 に示したように、$FEV_1$ 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投与期間の経過に応じた減少はすべての投与群で認められたが、これらの減少は COPD 患者集団では想定できるものであり[GOLD, 2011]、VI と比べたときの FF/VI の効果は図 2.7.3.5-7 で見られるように治療期間全体にわたり維持されたことに注目すべきである。FF/VI 群と比べたときにみられた VI 25 µg 群での $FEV_1$ 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大きな減少は 4 週間の前観察期間の最後に ICS（すなわち FP/SALM の FP 成分）を中止したことによる可能性が高い。




Source: ISE-COPD Figure 3.49.

**図 2.7.3.5-7 FEV1 トラフ値（L）の最小二乗平均値の VI 群との差（95% CI）（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**




Source: ISE-COPD Figure 3.48

**図 2.7.3.5-8　FEV1 トラフ値（L）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（95% CI）（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

**効果の持続、耐薬性の要約**

上述した臨床的所見は、COPD 患者において FF/VI の継続的な投与により肺機能の改善、増悪発現率の低下及び救済薬使用の減少が最大 1 年間持続することを示す。更に、検討した試験期間にわたりこれらの有効性指標における効果の程度の低下は認められていない。

## 2.7.3.6. 付録

以下を本 2.7.3.の付録とした。

付録 2.7.3.6-1　臨床的有効性及び安全性試験の要約
付録 2.7.3.6-2　有効性試験の結果
付録 2.7.3.6-3　Summary Document Analysis Plan for Integrated Analyses of Efficacy (COPD)
付録 2.7.3.6-4　Integrated Summary of Efficacy (COPD) - Data Source Figures and Tables
付録 2.7.3.6-5　HZC113782 Overall Efficacy Data Displays
付録 2.7.3.6-6　HZC113782 Japan Subgroup Efficacy Data Displays
付録 2.7.3.6-7　HZC112206 試験及び HZC112207 試験の日本人集団のデータ（被験者背景及び有効性）

## 2.7.4. 臨床的安全性

### 2.7.4.1. 医薬品への曝露

#### 2.7.4.1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

##### 2.7.4.1.1.1. 背景

本概要では、吸入ステロイド薬（ICS）としてフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）、長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬（LABA）としてビランテロールトリフェニル酢酸塩（VI）を配合した FF/VI 吸入粉末剤を慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者に投与したときの安全性プロファイルについて記述する。

ICS は COPD に対してもっとも効果のある抗炎症治療薬の一つと考えられ、患者に対して COPD の症状の管理、気道過敏性の抑制、COPD 増悪の軽減、肺機能の軽度改善、健康状態の改善などの効果をもたらす可能性がある。気管支拡張剤は COPD の症状管理の中心的薬剤と考えられ、最新のガイドライン（GOLD）[GOLD, 2015]では中等度から極めて重度の COPD 患者に対しては短時間作用性気管支拡張剤よりも有効性及び利便性が高い長時間作用性吸入用気管支拡張剤を使用するよう推奨されている。気管支拡張剤は症状の管理だけでなく肺機能、肺過膨張、運動能力及び健康状態の改善などの効果も示す。ICS/LABA の配合剤は、COPD 増悪を軽減し、肺機能と健康状態を改善する効果が個々の配合成分よりも高い[Calverley, 2007; Ferguson, 2008; Kardos, 2007]。

FF/VI の安全性に関するおもな懸念は ICS 及び LABA の既知の効果に関係する。ICS の薬理学的なクラスエフェクトには骨障害（骨粗鬆症、骨折、骨塩量減少）、視床下部－下垂体－副腎皮質系（HPA-axis）への作用（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）、肺炎、眼への作用（白内障、眼圧上昇、緑内障）などがある。LABA の薬理学的なクラスエフェクトには心血管系への作用（心拍数増加、QT 間隔延長、心律動異常、動悸、心筋虚血）、代謝系への作用（カリウム低値、グルコース増加）、神経系への作用（振戦）などがある。こうしたクラスエフェクトについては、注目すべき有害事象の評価において、24 時間血清コルチゾール、24 時間尿中コルチゾール、口腔咽頭検査、胸部 X 線、脈拍数、心拍数、12 誘導心電図、24 時間ホルター心電図、骨代謝バイオマーカーなどの他覚的検査により検討した。

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。この 4 試験の中には、国内の COPD の申請にあたり実施した日本人 370 例が参加した 12 週間の肺機能試験（200820 試験）及び日本人 141 例が参加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 患者を対象とした臨床試験（HZC113782 試験）が含まれる。また、国内における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確認する目的の 9 試験）において、FF/VI の安全性を確認した。

#### 2.7.4.1.1.2. 安全性を評価する試験

本承認申請における安全性を評価する臨床試験を表 2.7.4.1-1 及び表 2.7.4.1-2 に示す。また、これらのうち COPD 患者を対象に FF/VI の安全性を評価した試験を表 2.7.4.1-3 に示す。

## 表 2.7.4.1-1　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<br>（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 *<br>(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<br>FF/VI 100/25 群<br>FF 100 群<br>VI 25 群<br>プラセボ群 | 評価 |
| HZC112207 *<br>(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<br>FF/VI 200/25 群<br>FF 100 群, FF 200 群<br>VI 25 群<br>プラセボ群 | |
| HZC102871<br>(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<br>FF/VI 100/25 群<br>FF/VI 200/25 群<br>VI 25 群 | |
| HZC102970<br>(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<br>FF/VI 100/25 群<br>FF/VI 200/25 群<br>VI 25 群 | |
| 200820 *<br>(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<br>VI 25 群 | |
| HZC114156<br>(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<br>FF/VI 200/25 群 | |
| 補完する試験 | | | | |
| HZC110946<br>(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、<br>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<br>FF/VI 100/25 群<br>FF/VI 200/25 群<br>プラセボ群 | 評価 |
| HZC113107<br>(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<br>FP/SALM 500/50 BD 群 | |
| HZC113109<br>(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<br>FP/SALM 250/50 BD 群 | |
| HZC112352<br>(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<br>FP/SALM 250/50 BD 群 | |
| B2C111045<br>(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<br>VI 12.5 群, VI 25 群<br>VI 50 群, プラセボ群 | |
| HZC111348<br>(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<br>プラセボ群 | |
| HZC113782 *<br>(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<br>FF 100 群<br>VI 25 群<br>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<br>(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**<br>GW642444H 400 OD 群**<br>SALM 50 BD 群**<br>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 2.7.4.1-2　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<br>（単位 μg） | 資料の種類 |
|---|---|---|---|---|
| 1 日 1 回投与（OD）と 1 日 2 回投与（BD） | | | | |
| FFA112202<br>(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<br>FF 100 BD 群<br>FP 200 夜投与群<br>FP 100 BD 群<br>プラセボ群 | 評価 |
| HZA113310<br>(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<br>VI 6.25 (+ICS)夜投与群<br>VI 12.5 (+ICS)夜投与群<br>VI 25 (+ICS)夜投与群<br>プラセボ (+ICS)群 | |
| 有効性及び安全性 | | | | |
| HZA106827<br>(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<br>FF 100 夜投与群<br>プラセボ群 | 評価 |
| FFA112059<br>(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<br>FP 250 BD 群<br>プラセボ群 | |
| 用量設定 | | | | |
| B2C109575<br>(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<br>VI 6.25 (+ICS)夜投与群<br>VI 12.5 (+ICS)夜投与群<br>VI 25 (+ICS)夜投与群<br>VI 50 (+ICS)夜投与群<br>プラセボ (+ICS)群 | 評価 |
| FFA109684<br>(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<br>FF 400 夜投与群<br>FF 600 夜投与群<br>FF 800 夜投与群<br>FP 500 BD 群<br>プラセボ群 | |
| FFA109685<br>(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<br>FF 200 夜投与群<br>FF 300 夜投与群<br>FF 400 夜投与群<br>FP 250 BD 群<br>プラセボ群 | |
| FFA109687<br>(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<br>FF 50 夜投与群<br>FF 100 夜投与群<br>FF 200 夜投与群<br>FP 100 BD 群<br>プラセボ群 | |
| 長期安全性（眼の安全性） | | | | |
| HZA106839<br>(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<br>FF/VI 200/25 夜投与群<br>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。

### 日本人を含んだ第 III 相有効性及び安全性試験（HZC112206 試験、HZC112207 試験及び 200820 試験）

FF/VI の 3 用量［50/25 μg（HZC112206 試験）、100/25 μg（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）、200/25 μg（HZC112207 試験）の 1 日 1 回投与］及び同等の用量（FF

50 μg を除く）の各配合成分を 6 ヵ月間にわたり投与し、プラセボと比較して有効性及び安全性を評価した。この HZC112206 試験及び HZC112207 試験は、VI 及び FF を COPD 患者の気流閉塞の治療に併用したときの効果が、各単剤を投与したときに比べてどの程度大きいかを評価するためにデザインされた試験である。

これら HZC112206 試験及び HZC112207 試験には東アジアから日本及び韓国も参加しており、HZC112206 試験には日本から 42 例、韓国から 124 例、HZC112207 試験には日本から 47 例が組み入れられた。

また、本承認申請のために実施した 200820 試験は、FF/VI 100/25 μg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性を VI 25 μg 1 日 1 回投与と比較して評価検討する 12 週間、第 III 相、多施設共同、無作為化（1：1）、層別化（可逆性の有無）、二重盲検、並行群間比較試験であり、FF/VI の FF の上乗せ効果を評価するために、デザインされた。本試験に日本から参加した被験者は 370 例（23%）であった。

**第 III 相有効性及び安全性試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）**

FF/VI の 3 用量（50/25、100/25 又は 200/25 μg の 1 日 1 回投与）及び VI 25 μg 単剤を 1 年間にわたり投与し、有効性及び安全性を評価した。この 2 試験は、COPD 患者における中等度／重度の増悪の年間発現率の低下を指標として FF/VI の FF の上乗せ効果を評価するためにデザインされた試験である。

**第 III 相クロスオーバー試験（HZC110946 試験）**

FF/VI（50/25、100/25 又は 200/25 μg の 1 日 1 回投与）の安全性及び有効性をプラセボと比較して評価した。その主要目的は、COPD 患者において FF/VI を 28 日間投与したときの 24 時間のスパイロメトリー（$FEV_1$）に対する効果を評価することであった。

**第 II 相試験（HZC111348 試験）**

COPD 患者に単一用量の FF/VI（400/25 μg）を 1 日 1 回 28 日間投与したときの安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価した。

**第 II 相用量設定試験（B2C111045 試験）**

COPD 患者に 3～50 μg の 5 段階の用量の VI を 1 日 1 回 28 日間反復投与し評価した。

**第 III 相試験（HZC112352 試験、HZC113107 試験及び HZC113109 試験）**

COPD 患者に対して FF/VI 100/25 μg を 1 日 1 回 12 週間投与したときの $FEV_1$ に対する効果を、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）配合剤（HZC113107 試験では 500/50 μg を 1 日 2 回投与、HZC112352 試験及び HZC113109 試験では 250/50 μg を 1 日 2 回投与）と比較して評価した。

**国内長期投与試験（HZC114156 試験）**

日本人の COPD 患者を対象として、FF/VI 100/25 又は 200/25 μg を 1 日 1 回、52 週間投与した際の安全性及び忍容性を検討した。

**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 患者を対象とした臨床試験（HZC113782 試験）**

本試験は心血管系疾患の既往あるい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有効性の主要評価項目として、FF/VI 100/25 μg 、各単剤及びプラセボの長期投与時の有効性及び安全性を評価する無作為化、並行群間、多施設共同、プラセボ対照二重盲検比較試験である。約 16,500 例の被験者が無作為割付けされ、そのうち日本人として 141 例が組み入れられた。

**ビランテロール α-フェニルケイ皮酸塩（GW642444H）の臨床試験（B2C108562 試験）**

中等度の COPD 患者集団（GOLD ステージ II）に GW642444H（100 又は 400 μg をディスカス®により 1 日 1 回投与）を 15 日間投与したときの安全性、忍容性、薬力学及び薬物動態を SALM（50 μg をディスカスにより 1 日 2 回投与）及びプラセボと比較して評価した。本試験では、より広範な COPD 患者集団におけるビランテロール製剤の将来的な開発のためにデータを収集した。本試験の安全性所見は別途 2.7.4.4.6.に要約する。

- 喘息患者を対象とした試験

喘息患者を対象とした臨床試験のうち、FF/VI 製剤の用法・用量の設定（FFA112202 試験、HZA113310 試験、FFA109684 試験、FFA109685 試験、FFA112059 試験、FFA109687 試験、B2C109575 試験、HZA106827 試験）及び眼の安全性（HZA106839 試験）の確認を目的とした試験について、本データパッケージに含めた。なお、喘息患者は COPD 患者とは病態が異なる。並びに別の患者集団であることから、喘息患者の安全性データと COPD 患者の安全性データとの併合は行っていない。

これらの試験については、喘息適応の審査時に評価済みであるが 2.7.4.5.9.に要約する。

- 臨床薬理試験

COPD、喘息、肝障害又は腎障害を有する患者ならびに健康被験者を対象とした臨床薬理試験からも、FF/VI の安全性をさらに裏付けるデータが得られた。

これらの臨床薬理試験における安全性併合データは、喘息適応の申請時に審査済みであるため、本項では言及しない。

**2.7.4.1.1.3. 各臨床試験の内容**

前述したように、COPD 患者に FF/VI 又は各配合成分を 1 日 1 回投与したときの有効性及び安全性を裏付ける 12 本の臨床試験（B2C108562 試験を除く）を世界的な規模で実施した。そのうち 6 試験（HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102871 試験、HZC102970 試験、HZC110946 試験及び HZC111348 試験）では FF の用量を一定の範囲（50/25、100/25、200/25 又は 400/25 μg）に設定して FF/VI を評価し、第 II 相の 1 試験（B2C111045 試験）では VI の用量を一定の範囲（3～50 μg）に設定して VI 単剤を評価した。また、FF/VI 試験のうち 5 試験（HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102871 試験、HZC102970 試験及び

200820 試験）では VI 25 μg 群、2 試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）では FF 100 μg 群又は 200 μg 群も設定した。他の 3 試験（HZC113107 試験、HZC113109 試験及び HZC112352 試験）では、FP/SALM 500/50 又は 250/50 μg 群との比較のために FF/VI 100/25 μg 群を設定した。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 1 試験（HZC113782 試験）では、FF/VI 100/25 μg 群、FF 100 μg 群及び VI 25 μg 群を設定した。

また、これらに加えて、日本人の COPD 患者を対象とした FF/VI 100/25 及び 200/25 μg を評価する長期投与試験を実施した。

#### 2.7.4.1.1.3.1. COPD 患者を対象とした主要な評価試験

FF/VI を用いた 5 本の第 III 相試験、及び 1 本の国内長期投与試験を、COPD を適応とする主要な評価試験とした。

HZC112206 試験及び HZC112207 試験は、3 用量の FF/VI（50/25、100/25 又は 200/25 μg を 1 日 1 回投与）及び各配合成分（FF 100 又は 200 μg、VI 25 μg）を 6 ヵ月間投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較して評価するためにデザインされた第 III 相試験である。特に有効性に関しては、COPD 患者の気流閉塞の治療に VI と FF の上乗せ効果を評価するようデザインされた。また、これら 2 試験では、有効性の主要評価項目のデータに加えて 6 ヵ月間の治療期間の安全性データ（24 時間尿中コルチゾール排泄量、24 時間ホルター心電図及び 12 誘導心電図）、薬力学データ及び母集団薬物動態データも収集した。

HZC102871 試験及び HZC102970 試験は、6 ヵ月間の有効性及び安全性試験と同じ 3 用量の FF/VI（50/25、100/25 又は 200/25 μg を 1 日 1 回投与）を 1 年間投与したときの有効性及び安全性を VI 25 μg 単剤投与と比較して評価するためにデザインされた第 III 相試験である。特に有効性に関しては、COPD 患者における中等度／重度の増悪の年間発現率の低下を指標として、FF の上乗せ効果を評価するようデザインされた。これら 2 試験では、有効性の主要評価項目のデータだけでなく、1 年間にわたる安全性データも収集した。

200820 試験は、FF/VI 100/25 μg 1 日 1 回 12 週間投与の有効性及び安全性を VI 25 μg 1 日 1 回投与と比較して、FF/VI における FF の上乗せ効果を評価するためにデザインされた第 III 相試験（12 週間の肺機能試験）である。

HZC114156 試験は、日本人の COPD 患者を対象として、2 用量の FF/VI（100/25 又は 200/25 μg を 1 日 1 回投与）を 52 週間投与したときの安全性及び忍容性を検討するためにデザインされた多施設共同、無作為化、二重盲検試験である。この試験では 52 週間にわたる安全性データのみを収集し、有効性の評価は実施しなかった。

#### 2.7.4.1.1.3.2. COPD 患者を対象としたデータを補完する評価試験

COPD 患者を対象に、データを補完する臨床試験として 7 試験を実施した。

第 III 相の HZC110946 試験及び前期第 II 相の HZC111348 試験では FF/VI を評価した。後期第 II 相の B2C111045 試験では VI を評価した。HZC110946 試験では、有効性データの他に安全性データ（24 時間血清コルチゾール及び 12 誘導心電図）及び 24 時間連続薬物動態

データも収集した。HZC111348 試験では、安全性データ（24 時間ホルター心電図及び 12 誘導心電図）及び薬物動態データの他に有効性データも収集した。

FP/SALM 実薬対照試験として、3 本の第 III 相試験（HZC112352 試験、HZC113107 試験及び HZC113109 試験）を実施した。これら 3 試験では COPD 患者に FF/VI 100/25 μg を 1 日 1 回 12 週間投与したときの $FEV_1$ に対する効果を FP/SALM（HZC113107 試験では 500/50 μg 1 日 2 回、HZC112352 試験及び HZC113109 試験では 250/50 μg 1 日 2 回）と比較して評価した。

第 III 相試験である HZC113782 試験では、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 患者を対象として、FF/VI 100/25 μg、FF 100 μg 及び VI 25 μg 投与時の全死因による死亡までの期間をプラセボと比較して評価した。

用法・用量設定及び眼の安全性の評価に用いた喘息患者の試験（9 試験）の結果は、2.7.4.5.9.に要約した。

#### 2.7.4.1.1.4. COPD の評価試験のグループ分け

本承認申請に用いた COPD 患者を対象とした臨床試験の安全性データについては、以下のように評価資料をグループ分けし、データを併合した（表 2.7.4.1-3）。

**6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）**

6 ヵ月間の肺機能試験である HZC112206 試験及び HZC112207 試験では、すべての有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象、比較的よく見られた有害事象、注目すべき有害事象、肺炎、臨床検査値（肝機能検査、グルコース、カリウムを含む）の変動の要約、心電図、ホルター心電図、尿中コルチゾール及びバイタルサインの要約を被験者レベルで併合した。

**1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）**

1 年間の増悪試験である HZC102871 試験及び HZC102970 試験では、すべての有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象、比較的よく見られた有害事象、注目すべき有害事象、肺炎、臨床検査値（肝機能検査、グルコース、カリウムを含む）の変動の要約、心電図及びバイタルサインの要約を被験者レベルで併合した。

**COPD 併合 7 試験（HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102871 試験、HZC102970 試験、HZC110946 試験、HZC111348 試験及び B2C111045 試験）**

COPD 患者を対象とした 7 試験（HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102871 試験、HZC102970 試験、HZC110946 試験、HZC111348 試験及び B2C111045 試験）では、すべての有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象、比較的よく見られた有害事象、注目すべき有害事象及び肺炎の要約を被験者レベルで併合した。

本概要ではこれら 7 本の試験における全般的な安全性プロファイルを評価、要約するが、プラセボ群もしくは FF 群を直接比較群として含まない 1 年間試験のデータも含まれることから、これらの要約データの解釈には注意が必要である。以下の理由により誤った解釈となることが考えられる。

- FF/VI 及び VI 群はプラセボ及び FF 群の被験者に比較して曝露期間が長い。
- 安全性評価のためのベースラインの違い：1 年間投与試験は FP/SALM 投与による 4 週間の前観察期間を設定した。
- 被験者集団の違い：1 年間投与試験の被験者は試験開始前 12 ヵ月間に少なくとも 1 回の全身性／経口ステロイド薬、抗生物質を必要とする増悪、及び／又は入院を必要とする増悪を経験している。この被験者集団の違いにより、異なる安全性プロファイルが得られる可能性がある。
- 1 年間投与試験では、入院を必要とする増悪及び／又は抗生物質、全身性／経口ステロイド薬による治療を必要とする増悪が認められた被験者は治験中止とならなかった。このため、6 ヵ月又は 4 週間投与試験と治験中止率を比較する場合に異なる結果を導く可能性がある。そのため、有害事象報告においても異なる結果を導く可能性がある。
- 1 年間の増悪試験はプラセボ対照試験ではなかった。

なお、COPD 患者を対象とした 7 試験では、以下の理由から有害事象と肺炎以外の安全性データを併合しなかった。

- HZC110946 試験は 54 例の被験者を対象とした 4 週間のクロスオーバー試験であり、測定の頻度と時期が異なる。
- HZC111348 試験で用いた FF/VI の用量は 400/25 μg であり、他の試験では検討していない。
- B2C111045 試験は VI のみを投与した後期第 II 相 4 週間用量設定試験である。

また、HZC112206 試験及び HZC112207 試験の有害事象と肺炎以外の安全性データは、上記のとおり試験デザイン、実薬対照群、治療期間、測定時期及び被験者集団が異なり、併合すると治療効果が不明瞭になる可能性があることから、HZC102871 試験及び HZC102970 試験のデータとは別に併合した。

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、更に米国における承認申請において、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、この 7 試験併合の対象とはしなかった。

200820 試験及び HZC114156 試験の安全性データも併合しなかった。

HZC113782 試験は、16,000 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、併合はしなかった。

**表 2.7.4.1-3　COPD 患者を対象とした安全性を評価した試験（評価資料）のグループ分け**

| グループ名 | 試験番号 |
|---|---|
| COPD 患者を対象とした主要な評価試験（6 試験） | |
| 6 ヵ月間の肺機能試験 [1] | HZC112206, HZC112207 |
| 1 年間の増悪試験 [2] | HZC102871, HZC102970 |
| 12 週間の肺機能試験 | 200820 |
| 国内長期投与試験 | HZC114156 |
| COPD 併合 7 試験 [3] | HZC112206, HZC112207, HZC102871, HZC102970, HZC110946, HZC111348, B2C111045[4] |
| COPD 患者を対象としたデータを補完する評価試験（7 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 患者を対象とした臨床試験 | HZC113782 |
| 4 週間の試験 | HZC110946, HZC111348, B2C111045 |
| FP/SALM 実薬対照試験 | HZC113107, HZC113109, HZC112352 |

1. 有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、治験薬投与中止または治験中止に至った有害事象、比較的よく見られた有害事象、注目すべき有害事象、肺炎、臨床検査値（肝機能検査、グルコース、カリウム）、心電図、24 時間ホルター心電図、24 時間尿中コルチゾール及びバイタルサインのデータを併合した。
2. 有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、治験薬投与中止または治験中止に至った有害事象、比較的よく見られた有害事象、注目すべき有害事象、肺炎、臨床検査値（肝機能検査、グルコース、カリウム）、心電図及びバイタルサインのデータを併合した。
3. 有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、治験薬投与中止または治験中止に至った有害事象、比較的よく見られた有害事象、注目すべき有害事象及び肺炎のデータを併合した。HZC110946 試験、HZC111348 試験及び B2C111045 試験はデータを補完する評価試験であるが、7 試験における有害事象の全般的プロファイルを把握するために主要な評価試験のデータと併合した。
4. B2C111045 試験では FF/VI の投与群はなかった。

#### 2.7.4.1.1.5. 解析対象集団

HZC113782 試験を除き、Intent-to-Treat（ITT）集団は主要な安全性解析の対象集団であり、尿中コルチゾール及びホルター心電図のデータを除くすべての安全性データの解析対象とした。ITT 集団の定義は主要な評価試験及びデータを補完する評価試験（12 試験）すべてにおいて同じであり、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と定義した。被験者は無作為割付けされた治験薬の投与を受けると想定されるため、結果は無作為割付けされた投与群に基づき報告する。

HZC113782 試験においては、安全性解析対象集団（SP）を主要な安全性解析の対象集団とした。SP は無作為割付けされ、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者で構成する集団と定義した。誤って異なる治験薬が投与された被験者、あるいは 2 種類以上の治験薬が投与された被験者については、試験期間中により多くの投与を受けた治験薬（50%超）の投与群として取扱った。また、日本人集団において、有効性の主要な解析対象集団である ITT-E 集団[1]と SP の被験者集団は一致していた。

24 時間尿中コルチゾール測定は HZC114156 試験に参加したすべての治験実施医療機関、HZC112206 及び HZC112207 試験に参加した特定の治験実施医療機関において、一部の被験者を対象に実施した。24 時間ホルター心電図記録は、HZC112206 及び HZC112207 試験に参加した特定の治験実施医療機関において、一部の被験者を対象に実施した。尿中コルチゾール及びホルター心電図解析対象集団の定義は以下のとおりである。

- 尿中コルチゾール集団（UC 集団）：ITT 集団のうち、24 時間尿検体が採取され、尿検体に試験結果の解釈に影響を及ぼす可能性のある交絡因子がないとみなされる被験者の部分集団である。交絡因子を有する、ベースライン及び治療期間終了時の検体はすべて除外した。UC 集団は尿中コルチゾール解析の主要な解析対象集団とした。尿検体が不適格とされる交絡因子を以下に要約する。
  - 尿量が 600 mL 未満（女性）又は 800 mL 未満（男性）である場合。
  - 24 時間クレアチニン排泄量が閾値範囲［平均値±2.5 標準偏差（SD）］の下限値未満である場合。なお、平均値±2.0 SD を正常範囲とした。
  - 採取時間の間隔が 24±2 時間から外れている場合。
  - ベースラインの尿採取終了日が治験薬の初回投与日の翌日以降となった場合。
  - 治療期間終了時の尿採取開始日が治験薬の最終投与日の翌々日以降となった場合。
  - 尿中コルチゾール測定用尿の採取開始日前 12 週間以内にデポ型ステロイド薬を使用した場合又は尿中コルチゾール測定用尿の採取開始日前 6 週間以内もしくは採取期間中に全身、経口、非経口、吸入（単剤又は併用）もしくは鼻腔内（Visit 1 の少なくとも 4 週間以上前の時点で用量が安定していなかった被験者及び／又は全試験

[1] ITT-E 集団：安全性解析対象集団（無作為に割付けられ、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた被験者）から、監査結果又は他の情報により、データの完全性が損なわれた可能性が示唆されたため治験中止とした治験実施医療機関で組み入れられた被験者を除いた集団と定義した。

期間を通して一定の用量を継続できなかった被験者の場合）ステロイド薬を使用した場合。

- 尿中コルチゾール測定用尿の採取前 6 週間以内に治験実施計画書にて禁止した強力な CYP450 3A4 阻害剤を使用した場合。
- ベースライン及び／又は治療終了時の尿中コルチゾール評価の欠測。

- ホルター集団：ホルター集団は、ITT 集団のうち、24 時間ホルター心電図を評価した被験者の部分集団である。この集団は、24 時間ホルター心電図に関するすべての要約の主要な解析対象集団とした。

#### 2.7.4.1.1.6. 解析手法

各試験で評価した安全性の評価項目の概要を表 2.7.4.1-4 に示す。

## 表 2.7.4.1-4　安全性の評価項目

| 安全性評価項目 | 主要な臨床試験 | | | | | | データを補完する臨床試験 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | HZC 112206 | HZC 112207 | HZC 102871 | HZC 102970 | 200820 | HZC 114156 | HZC 113782 | HZC 110946 | HZC 111348 | B2C 111045 | HZC 112352 | HZC 113107 | HZC 113109 |
| 有害事象 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 肺炎 | ○[1] | ○[1] | ○ | ○ | ○ | ○ | ○[1] | ○[1] | ○[1] | ○[1] | ○[1] | ○[1] | ○[1] |
| 臨床検査値(グルコース、カリウムを含む) | ○ | ○ | ○ | ○ | ○[2] | ○ | ○[9] | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 投与後のグルコースおよびカリウム | ○[4] | ○[4] | — | — | — | — | — | ○[4] | ○[3] | ○[3] | — | — | — |
| 投与前のバイタルサイン | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 投与後のバイタルサイン | ○[5] | ○[5] | — | — | — | — | ○ | ○[3] | ○[3] | ○[3] | ○ | ○ | ○ |
| 投与前の心電図 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | — | ○ | ○ | ○ | — | — | — |
| 投与後の心電図 | ○[5] | ○[5] | — | — | — | — | — | ○[5] | ○[3] | ○[3] | — | — | — |
| ホルター心電図 | ○[6] | ○[6] | — | — | — | — | — | — | ○ | — | — | — | — |
| 血清コルチゾール | — | — | — | — | — | — | — | ○ | — | — | — | — | — |
| 尿中コルチゾール | ○[6] | ○[6] | — | — | — | ○[6] | — | — | — | — | ○[6] | — | ○[6] |
| 口腔咽頭検査 | ○ | ○ | ○ | ○ | — | ○[7] | ○ | ○ | —[8] | —[8] | ○[7] | ○[7] | ○[7] |
| 骨代謝バイオマーカー | — | — | ○ | — | — | — | ○[9] | — | — | — | — | — | — |

1. 有害事象報告のみにより評価した。
2. 投与前の肝機能検査のみ実施した。
3. 投与 10 分後～4 時間後にかけて逐次的に測定した。
4. 投与 30 分後に 1 回測定した。
5. 投与 10 分後に 1 回測定した。
6. 一部の被験者のみで測定した。
7. 口腔咽頭検査でカンジダ症が認められた場合は、有害事象として報告された。
8. カンジダ症は有害事象として収集した。
9. 米国のみで実施

**併合解析における解析手法**

統計解析は、2 本のプラセボ対照の 6 ヵ月間の試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）の被験者レベルの併合データ、2 本の 1 年間の試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）の被験者レベルの併合データについて、別々に実施した。

HZC112206 試験及び HZC112207 試験の併合解析はこれら 2 試験の解析完了後に実施し、HZC102970 試験及び HZC102871 試験の併合解析はこれら 2 試験の盲検解除又は解析完了後に実施した。COPD 患者を対象とした 7 試験の併合解析はこれら全試験の盲検解除及び／又は解析完了後に実施した。併合解析の解析計画書は 4 本の大規模第 III 相試験のいずれかの試験を盲検解除する前に最終化した。

併合解析では比較的よく見られた有害事象、注目すべき有害事象、肺炎、尿中コルチゾール、バイタルサイン及び心電図に関する併合データセットについて統計解析を行った。

HZC112206 試験及び HZC112207 試験の併合データの統計解析における投与群間の比較は以下のとおりであった。

- FF/VI の各用量 vs.プラセボ
- FF/VI の各用量 vs.VI 単剤
- FF/VI の各用量 vs.それに相当する用量の FF 単剤
- VI 単剤 vs.プラセボ
- FF 単剤の各用量 vs.プラセボ

HZC102871 試験及び HZC102970 試験の併合データの統計解析における投与群間の比較は以下のとおりであった。

- FF/VI の各用量 vs.VI 単剤

すべての解析で必要に応じて 95%信頼区間（CI）を用いた。有意差検定が必要な解析では、特に断りがない限り、有意水準 0.05 の両側検定法を用いた。多重性に関する調整は行わなかった。

**個々の試験における解析手法**

HZC114156 試験では、安全性データは要約のみを行った。その他の試験では、安全性データは要約を中心にまとめ、一部の項目（臨床検査、バイタルサイン及び心電図など）については統計解析を行った。

200820 試験の安全性データに関して要約し、有害事象の一部の項目（よくみられる有害事象、注目すべき有害事象等）で統計解析を行った。

HZC113782 試験の安全性データに関して要約し、有害事象の一部の項目（注目すべき有害事象等）で統計解析を行った。

**ESA 解析**

日本人／韓国人の COPD 患者における FF/VI の安全性プロファイルを評価するため、全被験者集団との比較を行った（Ethnic Sensitivity Assessment：ESA）。詳細は 2.7.4.5.1.11.に記載した。

### 2.7.4.1.1.7. データの表示方法

各試験で評価した用量は以下のとおりである。

| 試験番号 | プラセボ群 | FF 100 群 | FF 200 群 | VI 25 群 | VI 50 群 | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 | FF/VI 400/25 群 | FP/SALM 250/50 群 | FP/SALM 500/50 群 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HZC112206 | ○ | ○ | － | ○ | － | ○ | ○ | － | － | － | － |
| HZC112207 | ○ | ○ | ○ | ○ | － | － | ○ | ○ | － | － | － |
| HZC102871 | － | － | － | ○ | － | ○ | ○ | ○ | － | － | － |
| HZC102970 | － | － | － | ○ | － | ○ | ○ | ○ | － | － | － |
| 200820 | － | － | － | ○ | － | － | ○ | － | － | － | － |
| HZC114156 | － | － | － | － | － | － | ○ | ○ | － | － | － |
| HZC113782 | ○ | ○ | － | ○ | － | － | ○ | － | － | － | － |
| HZC110946 | ○ | － | － | － | － | ○ | ○ | ○ | － | － | － |
| HZC111348 | ○ | － | － | － | － | － | － | － | ○ | － | － |
| B2C111045[1] | ○ | － | － | ○ | ○ | － | － | － | － | － | － |
| HZC113107 | － | － | － | － | － | － | ○ | － | － | － | ○ |
| HZC113109 | － | － | － | － | － | － | ○ | － | － | ○ | － |
| HZC112352 | － | － | － | － | － | － | ○ | － | － | ○ | － |

1. B2C111045 試験では、VI 3、6.25 又は 12.5 µg も投与した。

データ表示にあたっては、実際の投与量ではなく計画時の投与量で示した。本概要では、表中ならびに本文中の治療法及び用量を以下のように表示する。

- プラセボ群：プラセボ
- FF 100（µg）群：FF 100 µg を 1 日 1 回朝投与
- FF 200（µg）群：FF 200 µg を 1 日 1 回朝投与
- VI 25（µg）群：VI 25 µg を 1 日 1 回朝投与
- FF/VI 50/25（µg）群：FF/VI 50/25 µg を 1 日 1 回朝投与
- FF/VI 100/25（µg）群：FF/VI 100/25 µg を 1 日 1 回朝投与
- FF/VI 200/25（µg）群：FF/VI 200/25 µg を 1 日 1 回朝投与
- FP/SALM 250/50（µg）群：FP/SALM 250/50 µg を 1 日 2 回投与
- FP/SALM 500/50（µg）群：FP/SALM 500/50 µg を 1 日 2 回投与

### 2.7.4.1.1.8. サブグループ解析

サブグループ解析は、COPD 臨床データパッケージの 2 つの主要な併合データである 6 ヵ月間の試験と 1 年間の試験のみで実施した。

#### 2.7.4.1.1.8.1. 6ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

安全性プロファイルがいずれのサブグループでもほぼ同等であることを確認するために、FF/VI 及び各配合成分の安全性を 6 ヵ月間の肺機能試験の全被験者のサブグループにより評価した。有害事象は以下のサブグループごとに要約した。

- 性別（男性／女性）
- 年齢（64 歳以下／65 歳以上、70 歳以上、65～74 歳／75～84 歳／85 歳以上）
- 人種（アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統、アメリカ先住民又はアラスカ原住民、アジア人、ハワイ先住民又は他の太平洋諸島の先住民、白人、Mixed Race）
- 喫煙状況（現喫煙者／喫煙歴あり）
- 地域（米国／欧州 1／欧州 2／その他の地域 1／その他の地域 2）
    - 欧州 1：ドイツ、イタリア、オランダ、デンマーク、スペイン、スウェーデン、英国、エストニア及びポーランド（注：HZC112206 試験及び HZC112207 試験ではドイツ、エストニア及びポーランドの医師のみが参加した）
    - 欧州 2：チェコ共和国及びルーマニア（本概要の解析では、欧州 2 を欧州 1 に併合した）
    - その他の地域 1：チリ、アルゼンチン、ペルー、メキシコ、フィリピン、日本／韓国、ロシア及びウクライナ（注：HZC112206 試験及び HZC112207 試験にはアルゼンチン及びペルーの医師は参加しなかった）
    - その他の地域 2：オーストラリア、カナダ及び南アフリカ（注：HZC112206 試験及び HZC112207 試験にはこれらの国々の医師は参加しなかった）
- 地域（米国／米国以外）
- 可逆性（可逆性あり／可逆性なし。可逆性ありとは、サルブタモールの投与により $FEV_1$ が 12%以上かつ 200 mL 以上増加することと定義した）
- $FEV_1$ の予測値に対する割合（GOLD ステージ I～IV）
- 心血管系疾患の既往歴又は危険因子（スクリーニング時の心血管系疾患の既往歴又は危険因子が「あり」又は「なし」。これは、被験者がスクリーニング時に冠動脈疾患、心筋梗塞、不整脈、うっ血性心不全、高血圧、脳血管発作、糖尿病又は高コレステロール血症の既往又は現病歴を少なくとも一つ有することと定義した）
- ボディマス指数（BMI）（25 $kg/m^2$ 未満／25 $kg/m^2$ 以上）

サブグループ因子の影響及び治療との関連性を検討するために、肺炎が初めて発現するまでの時間をより詳細に解析することを計画したが、この事象が少なかったため、6 ヵ月間試験の併合データではこの解析は実施しなかった。

#### 2.7.4.1.1.8.2. 1年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）

安全性プロファイルがいずれのサブグループでもほぼ同等であることを確認するために、FF/VI の安全性を 1 年間の増悪試験の全被験者のサブグループにより評価した。HZC102871 試験及び HZC102970 試験で評価したサブグループは 6 ヵ月間の肺機能試験と同じサブグループ（2.7.4.1.1.8.1.）である。

#### 2.7.4.1.2. 全般的な曝露状況

##### 2.7.4.1.2.1. COPD 患者を対象とした主要な評価試験における曝露状況

###### 2.7.4.1.2.1.1. 6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

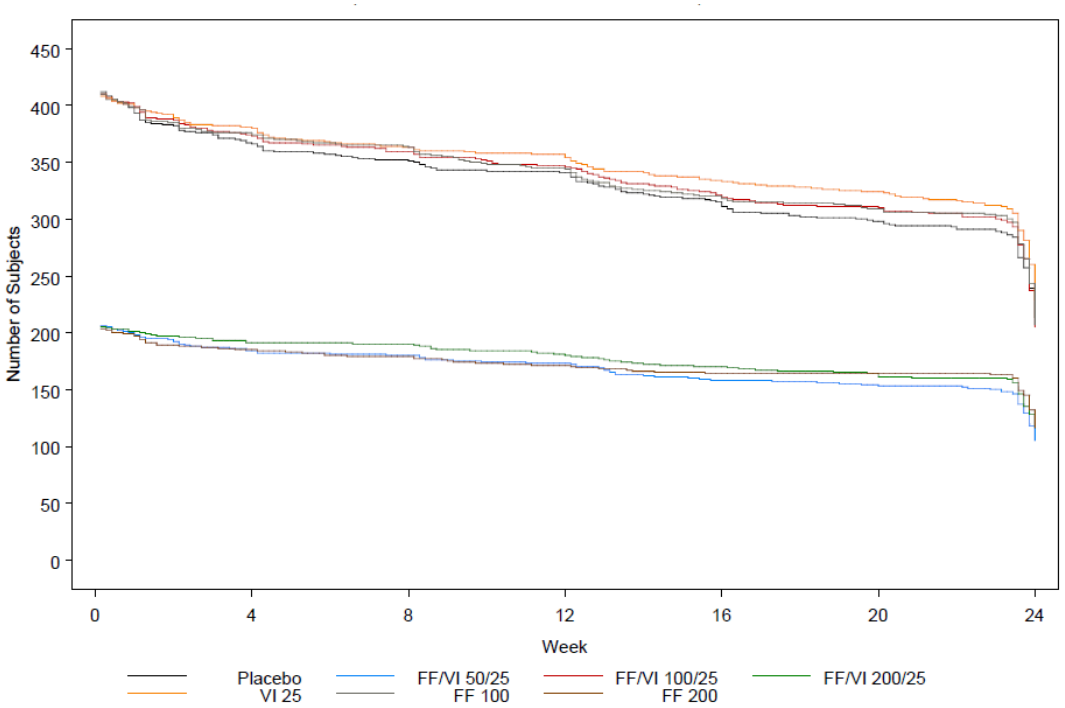
HZC112206 試験及び HZC112207 試験における治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-5 及び図 2.7.4.1-1 に示す。これら 2 試験で計画した治療期間は 168 日であった。曝露期間の平均値は 136.2～146.4 日であり、中央値はいずれの群でも同程度（168 日）であった。

これら 2 試験で無作為割付けされ、治験薬の投与を 1 回以上受けた 2254 例の被験者の曝露量は全体で約 870 患者・年であり、その内訳は FF/VI のいずれかの用量で約 318 患者・年、VI 単剤で 161 患者・年、FF 単剤のいずれかの用量で約 237 患者・年、プラセボで約 154 患者・年であった。

## 表 2.7.4.1-5　治験薬の曝露状況（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）

| | 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) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 曝露量 (患者・年) | | | | | | | |
| | 153.67 | 78.24 | 157.33 | 82.17 | 161.23 | 157.08 | 79.70 |
| 曝露期間 (日) | | | | | | | |
| 平均値 | 136.2 | 138.7 | 140.2 | 146.4 | 144.3 | 139.9 | 143.4 |
| SD | 56.21 | 54.40 | 52.85 | 46.22 | 49.58 | 52.89 | 52.77 |
| 中央値 | 168.0 | 168.0 | 167.5 | 168.0 | 168.0 | 168.0 | 168.0 |
| 最小値－最大値 | 1－214 | 1－178 | 1－225 | 1－174 | 1－203 | 1－190 | 1－174 |
| 曝露期間の範囲，n (%) | | | | | | | |
| 1 日～4 週間 | 48 (12) | 24 (12) | 39 (10) | 14 (7) | 32 (8) | 36 (9) | 19 (9) |
| 4 週間超～8 週間 | 14 (3) | 2 (<1) | 14 (3) | 2 (<1) | 15 (4) | 15 (4) | 7 (3) |
| 8 週間超～12 週間 | 13 (3) | 8 (4) | 12 (3) | 10 (5) | 10 (2) | 18 (4) | 7 (3) |
| 12 週間超～16 週間 | 28 (7) | 14 (7) | 27 (7) | 10 (5) | 18 (4) | 25 (6) | 6 (3) |
| 16 週間超～20 週間 | 13 (3) | 5 (2) | 11 (3) | 8 (4) | 10 (2) | 10 (2) | 0 |
| 20 週間超～24 週間 | 153 (37) | 74 (36) | 172 (42) | 81 (40) | 175 (43) | 174 (42) | 78 (38) |
| 24 週間超～28 週間 | 142 (34) | 79 (38) | 134 (33) | 80 (39) | 147 (36) | 132 (32) | 86 (42) |
| 28 週間超～36 週間 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 |

SD：標準偏差
Source: ISS-COPD Table 1.11




Source: ISS-COPD Figure 1.11

**図 2.7.4.1-1　　治験薬の曝露状況（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

これら 2 試験では、915 例（41%）の被験者が 65 歳以上であった（表 2.7.4.1-6）。

**表 2.7.4.1-6　　年齢別被験者数（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

| | 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) | 計 (N=2254) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 64 歳以下 | 252 (61) | 114 (55) | 242 (59) | 131 (64) | 228 (56) | 244 (60) | 128 (63) | 1339 (59) |
| 65 歳以上 | 160 (39) | 92 (45) | 168 (41) | 74 (36) | 180 (44) | 166 (40) | 75 (37) | 915 (41) |
| 70 歳以上 | 85 (21) | 53 (26) | 84 (20) | 37 (18) | 100 (25) | 91 (22) | 44 (22) | 494 (22) |
| 65-74 歳 | 136 (33) | 69 (33) | 135 (33) | 60 (29) | 151 (37) | 127 (31) | 62 (31) | 740 (33) |
| 75-84 歳 | 23 (6) | 23 (11) | 32 (8) | 14 (7) | 29 (7) | 39 (10) | 12 (6) | 172 (8) |
| 85 歳以上 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 3 (<1) |

n(%)
Source: ISS- COPD Table 1.23

### 2.7.4.1.2.1.2.　　1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）

HZC102871 試験及び HZC102970 試験における治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-7 及び図 2.7.4.1-2 に示す。これら 2 試験で計画した治療期間は 52 週間であった。曝露期間の平均値は 295.2～308.3 日であり、中央値はいずれの群でも同程度（363.0～364.0 日）であった。

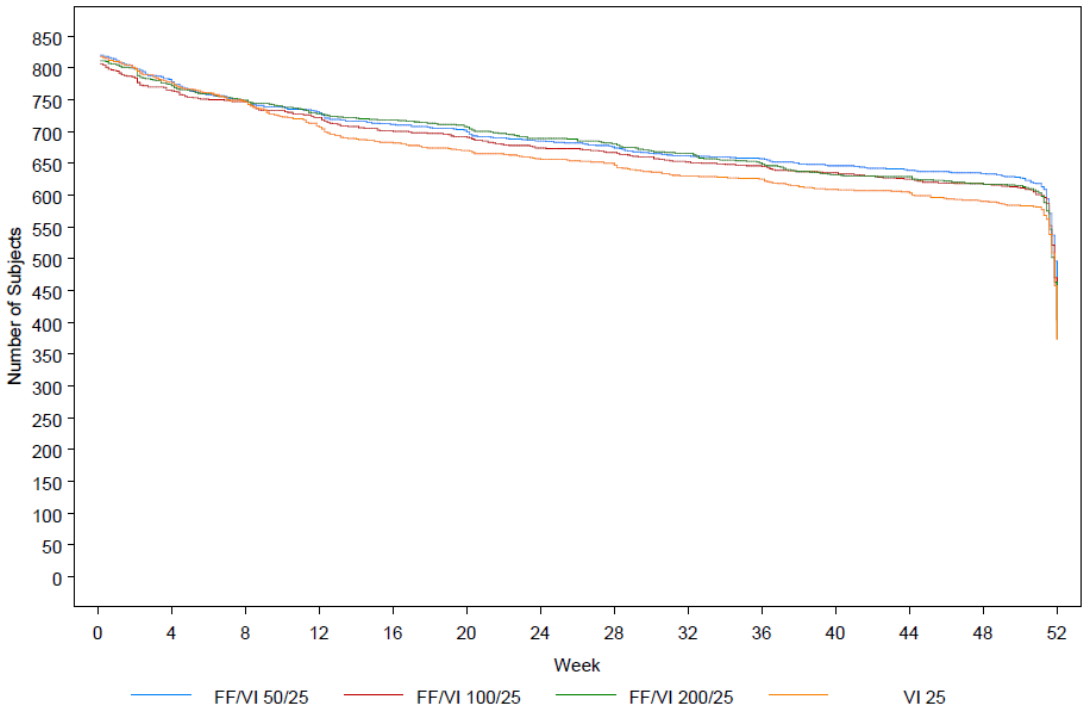
これら 2 試験で無作為割付けされ、治験薬の投与を 1 回以上受けた 3255 例の被験者の曝露量は全体で 2700 患者・年を上回り、その内訳は FF/VI のいずれかの用量で約 2048 患者・年、VI 単剤で 661 患者・年であった。

**表 2.7.4.1-7　治験薬の曝露状況（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| | 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) |
|---|---|---|---|---|
| 曝露量 (患者・年) | | | | |
| | 687.38 | 676.49 | 684.58 | 661.19 |
| 曝露期間 (日)[1] | | | | |
| n | 820 | 806 | 811 | 818 |
| 平均値 | 306.2 | 306.6 | 308.3 | 295.2 |
| SD | 114.95 | 113.71 | 110.18 | 121.36 |
| 中央値 | 363.0 | 364.0 | 363.0 | 363.0 |
| 最小値－最大値 | 1－379 | 1－392 | 2－378 | 1－384 |
| 曝露期間の範囲，n (%) | | | | |
| 1 日～4 週間 | 46 (6) | 43 (5) | 42 (5) | 45 (6) |
| 4 週間超～8 週間 | 28 (3) | 21 (3) | 23 (3) | 31 (4) |
| 8 週間超～12 週間 | 20 (2) | 24 (3) | 19 (2) | 38 (5) |
| 12 週間超～16 週間 | 16 (2) | 18 (2) | 9 (1) | 22 (3) |
| 16 週間超～20 週間 | 14 (2) | 10 (1) | 14 (2) | 13 (2) |
| 20 週間超～24 週間 | 11 (1) | 16 (2) | 15 (2) | 13 (2) |
| 24 週間超～28 週間 | 11 (1) | 8 (<1) | 10 (1) | 13 (2) |
| 28 週間超～32 週間 | 13 (2) | 15 (2) | 13 (2) | 13 (2) |
| 32 週間超～36 週間 | 5 (<1) | 6 (<1) | 19 (2) | 8 (<1) |
| 36 週間超～40 週間 | 10 (1) | 12 (1) | 15 (2) | 14 (2) |
| 40 週間超～44 週間 | 7 (<1) | 8 (<1) | 7 (<1) | 8 (<1) |
| 44 週間超～48 週間 | 6 (<1) | 8 (<1) | 8 (<1) | 10 (1) |
| 48 週間超～52 週間 | 404 (49) | 395 (49) | 382 (47) | 381 (47) |
| 52 週間超 | 229 (28) | 222 (28) | 235 (29) | 209 (26) |

1.　曝露期間＝投与終了日－初回投与日＋1

Source: ISS-COPD Table 1.46




Source: ISS-COPD Figure 1.32

**図 2.7.4.1-2 治験薬の曝露状況（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

これら 2 試験では、1593 例（49%）の被験者が 65 歳以上であった（表 2.7.4.1-8）。

**表 2.7.4.1-8 年齢別被験者数（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

| | 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) | 計 (N=3255) |
|---|---|---|---|---|---|
| 64 歳以下 | 421 (51) | 398 (49) | 419 (52) | 424 (52) | 1662 (51) |
| 65 歳以上 | 399 (49) | 408 (51) | 392 (48) | 394 (48) | 1593 (49) |
| 70 歳以上 | 209 (25) | 225 (28) | 222 (27) | 231 (28) | 887 (27) |
| 65-74 歳 | 290 (35) | 317 (39) | 299 (37) | 298 (36) | 1204 (37) |
| 75-84 歳 | 105 (13) | 83 (10) | 89 (11) | 90 (11) | 367 (11) |
| 85 歳以上 | 4 (<1) | 8 (<1) | 4 (<1) | 6 (<1) | 22 (<1) |

n(%)
Source: ISS- COPD Table 1.59

### 2.7.4.1.2.1.3. 200820 試験

200820 試験で計画した治療期間は 12 週間（84 日±2 日）であった。合計 1620 例の被験者がスクリーニング及び前観察期間を完了し、無作為割付けされ、治療期間中に二重盲検用の治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた。曝露期間の中央値は、FF/VI 100/25 µg 群及び VI 25 µg 群のいずれも 84.0 日間であった（表 2.7.4.1-9）。

**表 2.7.4.1-9　　治験薬の曝露状況（200820 試験、ITT）**

| | FF/VI<br>100/25<br>N=806 | VI<br>25<br>N=814 |
|---|---|---|
| Exposure (days) | | |
| n | 806 | 814 |
| Mean | 81.3 | 80.4 |
| SD | 11.77 | 14.43 |
| Median | 84.0 | 84.0 |
| Min.－ Max. | 1－98 | 1－149 |

Source: 200820 CSR Table 5.33

### 2.7.4.1.2.1.4.　　国内長期投与試験（HZC114156 試験）

HZC114156 試験で計画した治療期間は 52 週間であった。合計 187 例の被験者がスクリーニング及び前観察期間を完了し、無作為割付けされ、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた。

HZC114156 試験における治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-10 に示す。曝露期間の平均値は FF/VI 100/25 及び 200/25 μg 群でそれぞれ 323.8 及び 326.7 日と同様であった。

**表 2.7.4.1-10　　治験薬の曝露状況（HZC114156 試験、ITT）**

| | FF/VI 100/25 群<br>(N=60) | FF/VI 200/25 群<br>(N=127) |
|---|---|---|
| 曝露期間（日） | | |
| n | 60 | 127 |
| 平均値 | 323.8 | 326.7 |
| SD | 90.33 | 90.05 |
| 中央値 | 363.5 | 363.0 |
| 最小値－最大値 | 5－367 | 6－371 |

曝露期間=投与終了日－初回投与日＋1
Source: HZC114156 CSR Table 5.20

### 2.7.4.1.2.2.　　COPD 併合 7 試験の曝露状況

COPD 患者を対象とした 7 試験では、合計 6237 症例を無作為に割り付けた。そのうち大半の被験者（5518 例）が主要な評価試験（HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102871 試験及び HZC102970 試験）に登録された。

大部分の被験者（98～100%）がスクリーニング及び前観察期間を完了し、無作為割付けされ、治療期間中に二重盲検治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた。これらの被験者（ITT 集団）の試験ごとの内訳を表 2.7.4.1-11 に示す。ITT 集団のうち 3396 例が様々な用量の FF/VI 配合剤、1727 例が VI 単剤、613 例が FF 単剤、584 例がプラセボの投与をそれぞれ受けた。無作為化されたが治験薬を投与されなかった被験者（12 例）は、ITT 集団に含めなかった。

なお、HZC110946 試験はクロスオーバー試験であり、被験者は投与を受けた各投与群にカウントされているため、表 2.7.4.1-11 の各投与群の被験者の合計は総被験者数を超えている。

VI の用量設定試験（B2C111045 試験）に登録された 605 例中 23 例は、引き続き 6 ヵ月間の肺機能試験又は 1 年間の増悪試験のいずれかの第 III 相試験に登録された。しかし、これ

ら 23 例のうち B2C111045 試験で治験薬の投与を受けたのは 16 例のみであった。この 16 例はそれぞれが受けた各投与群の例数にカウントされた。

## 表 2.7.4.1-11　各試験の被験者数（COPD 併合試験）

| | プラセボ群 | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 | FF/VI 400/25 群 | VI 3 群 | VI 6.25 群 | VI 12.5 群 | VI 25 群 | VI 50 群 | FF 100 群 | FF 200 群 | 計 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ITT，n | | | | | | | | | | | | | |
| COPD 併合試験 | 584 | 1060 | 1249 | 1047 | 40 | 99 | 101 | 101 | 1327 | 99 | 410 | 203 | 6225 |
| HZC112206/ HZC112207 | 412 | 206 | 410 | 205 | 0 | 0 | 0 | 0 | 408 | 0 | 410 | 203 | 2254 |
| HZC102871/ HZC102970 | 0 | 820 | 806 | 811 | 0 | 0 | 0 | 0 | 818 | 0 | 0 | 0 | 3255 |
| B2C111045 | 101 | 0 | 0 | 0 | 0 | 99 | 101 | 101 | 101 | 99 | 0 | 0 | 602 |
| HZC102871 | 0 | 408 | 403 | 402 | 0 | 0 | 0 | 0 | 409 | 0 | 0 | 0 | 1622 |
| HZC102970 | 0 | 412 | 403 | 409 | 0 | 0 | 0 | 0 | 409 | 0 | 0 | 0 | 1633 |
| HZC110946 | 51 | 34 | 33 | 31 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 54 |
| HZC111348 | 20 | 0 | 0 | 0 | 40 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 60 |
| HZC112206 | 207 | 206 | 206 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 205 | 0 | 206 | 0 | 1030 |
| HZC112207 | 205 | 0 | 204 | 205 | 0 | 0 | 0 | 0 | 203 | 0 | 204 | 203 | 1224 |

合計 54 例がクロスオーバーの HZC110946 試験に登録され、複数の用量の FF/VI 及びプラセボの投与を受けた。また、VI の用量設定試験である B2C111045 試験に登録された被験者のうち 23 例が引き続き 6 ヵ月間肺機能試験又は 1 年間増悪試験に登録された。

Source: ISS-COPD Table 1.01

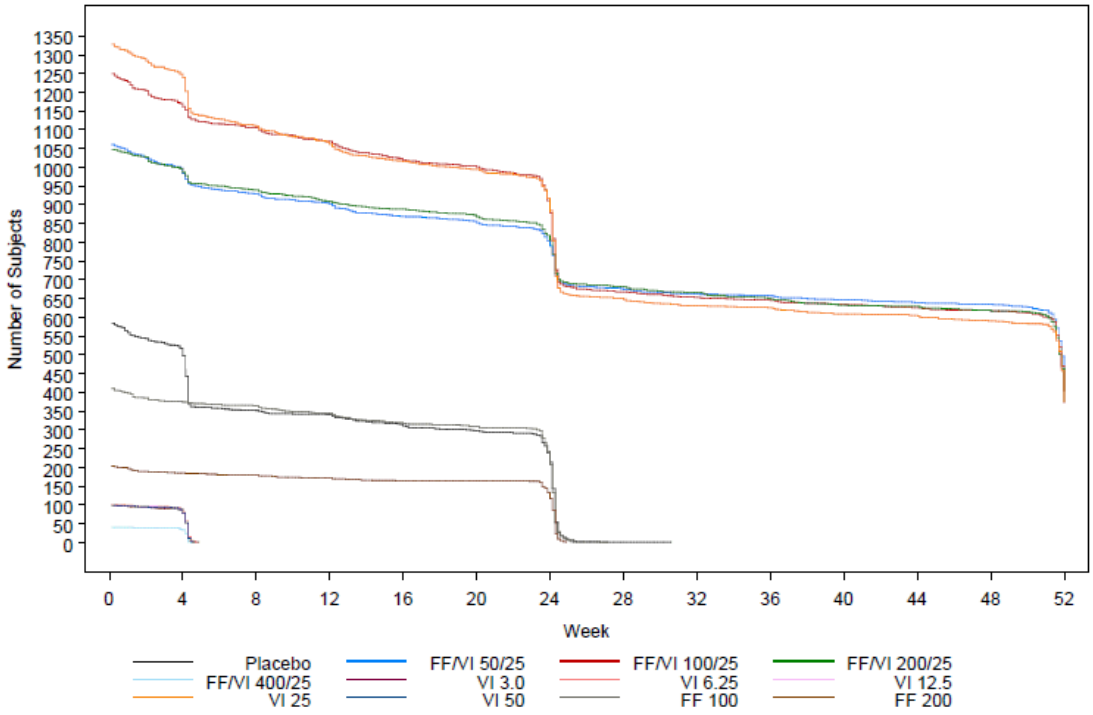
COPD 患者を対象とした 7 試験全体の治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-12 及び図 2.7.4.1-3 に示す。曝露期間の平均値は 27.0～268.3 日、中央値は 29.0～362.0 日であった。各投与群の曝露期間の差は個々の試験の治療期間の長さが異なるためであり、第 II 相試験の治療期間は 4 週間、第 III 相試験の治療期間は 6 ヵ月又は 1 年であった。

無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された 6225 例における曝露量は全体で約 3640 患者・年であり、その内訳は FF/VI のいずれかの用量で約 2377 患者・年、VI 単剤のいずれかの用量で 860 患者・年、FF 単剤のいずれかの用量で約 237 患者・年、プラセボで約 166 患者・年であった。合計で 1867 例が FF/VI のいずれかの用量を 48 週間超えて投与され、このうち 686 例が 52 週間を超えて投与された。合計 381 例が VI 25 μg を 48～52 週間投与され、209 例が 52 週間を超えて投与された。

## 表 2.7.4.1-12　治験薬の曝露状況（COPD 併合試験、ITT）

| | 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) | FF/VI 400/25 群 (N=40) | VI 3 群 (N=99) | VI 6.25 群 (N=101) | VI 12.5 群 (N=101) | VI 25 群 (N=1327) | VI 50 群 (N=99) | FF 100 群 (N=410) | FF 200 群 (N=203) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 曝露量 (患者・年) | | | | | | | | | | | | |
| | 166.25 | 768.16 | 836.36 | 769.16 | 3.05 | 7.32 | 7.60 | 7.50 | 829.98 | 7.41 | 157.08 | 79.70 |
| 曝露期間 (日) | | | | | | | | | | | | |
| 平均値 | 104.0 | 264.7 | 244.6 | 268.3 | 27.9 | 27.0 | 27.5 | 27.1 | 228.4 | 27.3 | 139.9 | 143.4 |
| SD | 68.80 | 130.46 | 128.68 | 125.21 | 3.46 | 5.54 | 4.76 | 5.23 | 133.57 | 4.88 | 52.89 | 52.77 |
| 中央値 | 153.0 | 362.0 | 309.0 | 361.0 | 29.0 | 29.0 | 29.0 | 29.0 | 172.0 | 29.0 | 168.0 | 168.0 |
| 最小値－最大値 | 1－214 | 1－379 | 1－392 | 1－378 | 8－32 | 2－34 | 1－33 | 1－30 | 1－384 | 2－32 | 1－190 | 1－174 |
| 曝露期間の範囲，n (%) | | | | | | | | | | | | |
| 1 日～4 週間 | 141 (24) | 92 (9) | 97 (8) | 70 (7) | 17 (43) | 44 (44) | 45 (45) | 48 (48) | 125 (9) | 47 (47) | 36 (9) | 19 (9) |
| 4 週間超～8 週間 | 93 (16) | 42 (4) | 53 (4) | 42 (4) | 23 (58) | 55 (56) | 56 (55) | 53 (52) | 99 (7) | 52 (53) | 15 (4) | 7 (3) |
| 8 週間超～12 週間 | 13 (2) | 28 (3) | 36 (3) | 29 (3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 48 (4) | 0 | 18 (4) | 7 (3) |
| 12 週間超～16 週間 | 28 (5) | 30 (3) | 45 (4) | 19 (2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 40 (3) | 0 | 25 (6) | 6 (3) |
| 16 週間超～20 週間 | 13 (2) | 19 (2) | 21 (2) | 22 (2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 23 (2) | 0 | 10 (2) | 0 |
| 20 週間超～24 週間 | 153 (26) | 85 (8) | 188 (15) | 96 (9) | 0 | 0 | 0 | 0 | 188 (14) | 0 | 174 (42) | 78 (38) |
| 24 週間超～28 週間 | 142 (24) | 90 (8) | 142 (11) | 90 (9) | 0 | 0 | 0 | 0 | 160 (12) | 0 | 132 (32) | 86 (42) |
| 28 週間超～32 週間 | 1 (<1) | 13 (1) | 15 (1) | 13 (1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 14 (1) | 0 | 0 | 0 |
| 32 週間超～36 週間 | 0 | 5 (<1) | 7 (<1) | 19 (2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 36 週間超～40 週間 | 0 | 10 (<1) | 12 (<1) | 15 (1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 14 (1) | 0 | 0 | 0 |
| 40 週間超～44 週間 | 0 | 7 (<1) | 8 (<1) | 7 (<1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 44 週間超～48 週間 | 0 | 6 (<1) | 8 (<1) | 8 (<1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 48 週間超～52 週間 | 0 | 404 (38) | 395 (32) | 382 (36) | 0 | 0 | 0 | 0 | 381 (29) | 0 | 0 | 0 |
| 52 週間超 | 0 | 229 (22) | 222 (18) | 235 (22) | 0 | 0 | 0 | 0 | 209 (16) | 0 | 0 | 0 |

HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102871 試験、HZC102970 試験、HZC110946 試験、HZC111348 試験及び B2C111045 試験の併合データ
Source: ISS-COPD Table 1.02




Source: ISS-COPD Figure 1.01

**図 2.7.4.1-3　　治験薬の曝露状況（COPD 併合試験、ITT）**

COPD 患者を対象とした 7 試験に登録された被験者の他に、1558 例の被験者が 3 本の FP/SALM 実薬対照試験に登録され、785 例が FF/VI を、773 例が FP/SALM を投与された（2.7.4.1.2.3.3.）。これらの被験者を FP/SALM 実薬対照試験の ITT 集団とした。

したがって、COPD 患者を対象とした 7 試験及び FP/SALM 実薬対照の 3 試験の合計で 7700 例を上回る被験者により ITT 集団が構成された。このうち 4150 例を上回る被験者が FF/VI の様々な用量の投与を受けた。

### 2.7.4.1.2.3.　　COPD 患者を対象としたデータを補完する評価試験における曝露状況

#### 2.7.4.1.2.3.1.　　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 患者を対象とした臨床試験（HZC113782 試験）

HZC113782 試験では 16,590 例が無作為割付けられ、16,568 例に治験薬が投与された。本試験は、1,000 件の死亡例が報告されるまで継続するよう計画された Event-driven 試験であった。各投与群の曝露期間の平均値の範囲はプラセボ群での 1.6 年から FF/VI 群での 1.7 年であった（付録 2.7.4.7-7 HZC113782 CSR Overall Table 3.001）。

総曝露量は 6,614 患者・年（プラセボ群）～7,038 患者・年（FF/VI 100/25 µg 群）の範囲であり、49～53%の被験者に治験薬が 18 ヵ月以上投与された。

#### 2.7.4.1.2.3.2. 4 週間の試験

HZC110946 試験、B2C111045 試験及び HZC111348 試験では合計で 719 例が無作為割付けされ、716 例が治験薬の投与を受けた。計画した治療期間はいずれの試験でも 28 日であった。

##### 2.7.4.1.2.3.2.1. HZC110946 試験

HZC110946 試験はクロスオーバー試験であり、計画した治療期間は 28 日であった。ITT 集団は 54 例であった。

HZC110946 試験の治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-13 に示す。曝露期間の平均値はいずれの群でもほぼ同程度であった。被験者の 42～62%が 21 日超～28 日間の投与を受け、35～55%が 28 日間を超えて投与を受けた。

**表 2.7.4.1-13 治験薬の曝露状況（HZC110946 試験、ITT）**

| | プラセボ群 (N=51) | FF/VI 50/25 群 (N=34) | FF/VI 100/25 群 (N=33) | FF/VI 200/25 群 (N=31) |
|---|---|---|---|---|
| 曝露期間 (日)[1] | | | | |
| n | 51 | 34 | 33 | 31 |
| 平均値 | 28.0 | 27.3 | 28.1 | 28.3 |
| SD | 1.95 | 3.80 | 4.42 | 1.01 |
| 最小値－最大値 | 16－30 | 7－30 | 6－37 | 26－30 |
| 曝露期間の範囲，n (%) | | | | |
| 7 日以下 | 0 | 1 (3) | 1 (3) | 0 |
| 7 日超～14 日以下 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 14 日超～21 日以下 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 21 日超～28 日以下 | 26 (51) | 21 (62) | 14 (42) | 14 (45) |
| 28 日超 | 24 (47) | 12 (35) | 18 (55) | 17 (55) |

1. 曝露期間＝投与終了日－初回投与日＋1

Source: HZC110946 CSR Table 7.01

##### 2.7.4.1.2.3.2.2. HZC111348 試験

HZC111348 試験で計画した治療期間は 28 日であった。ITT 集団は合計で 60 例であった。

HZC111348 試験の治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-14 に示す。曝露期間の平均値はいずれの群でもほぼ同程度であった。各群の 80%が 28～30 日間にわたり治験薬の投与を受けた。

**表 2.7.4.1-14　治験薬の曝露状況（HZC111348 試験、ITT）**

| | プラセボ群<br>(N=20) | FF/VI 400/25 群<br>(N=40) |
|---|---|---|
| 曝露期間（日）[1] | | |
| n | 20 | 40 |
| 平均値 | 25.7 | 27.9 |
| SD | 6.64 | 3.46 |
| 最小値－最大値 | 9－29 | 8－32 |
| 曝露期間の範囲，n (%) | | |
| 7 日以下 | 0 | 0 |
| 8 日～14 日 | 2 (10) | 1 (3) |
| 15 日～27 日 | 2 (10) | 6 (15) |
| 28 日 | 4 (20) | 10 (25) |
| 29 日～30 日 | 12 (60) | 22 (55) |
| 30 日超 | 0 | 1 (3) |

1.　曝露期間＝投与終了日－初回投与日＋1

Source: HZC111348 CSR Table 8.37

#### 2.7.4.1.2.3.2.3.　B2C111045 試験

B2C111045 試験で計画した治療期間は 28 日であった。合計で 605 例を無作為に割り付けたが、3 例が治験薬の投与を受けず、ITT 集団から除外された。

B2C111045 試験の治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-15 に示す。曝露期間の平均値は VI 群（27.0～27.5 日）とプラセボ群（26.2 日）でほぼ同程度であった。各群の大部分の被験者（88%以上）が 15～30 日間の投与を受けた。

**表 2.7.4.1-15　治験薬の曝露状況（B2C111045 試験、ITT）**

| | プラセボ群<br>(N=101) | VI | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 3 群<br>(N=99) | 6.25 群<br>(N=101) | 12.5 群<br>(N=101) | 25 群<br>(N=101) | 50 群<br>(N=99) |
| 曝露期間（日）[1] | | | | | | |
| 平均値 | 26.2 | 27.0 | 27.5 | 27.1 | 27.3 | 27.3 |
| SD | 6.58 | 5.54 | 4.76 | 5.23 | 5.29 | 4.88 |
| 中央値 | 28.0 | 29.0 | 29.0 | 29.0 | 29.0 | 29.0 |
| 最小値－最大値 | 2－35 | 2－34 | 1－33 | 1－30 | 1－36 | 2－32 |
| 曝露期間の範囲，n (%) | | | | | | |
| 7 日以下 | 6 (6) | 4 (4) | 2 (2) | 3 (3) | 3 (3) | 2 (2) |
| 8 日～14 日 | 4 (4) | 2 (2) | 2 (2) | 1 (<1) | 3 (3) | 3 (3) |
| 15 日～28 日 | 48 (48) | 38 (38) | 41 (41) | 44 (44) | 42 (42) | 42 (42) |
| 29 日～30 日 | 41 (41) | 51 (52) | 51 (50) | 53 (52) | 48 (48) | 50 (51) |
| 30 日超 | 2 (2) | 4 (4) | 5 (5) | 0 | 5 (5) | 2 (2) |

1.　曝露期間＝投与終了日－初回投与日＋1

Source: B2C111045 CSR Table 8.01

#### 2.7.4.1.2.3.3.　FP/SALM 実薬対照試験

#### 2.7.4.1.2.3.3.1.　HZC113107 試験

HZC113107 試験で計画した治療期間は 12 週間（84 日間）であった。合計 528 例の被験者がスクリーニング及び前観察期間を完了し、無作為割付けされ、二重盲検治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた。

HZC113107 試験の治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-16 に示す。曝露期間の平均値は FF/VI 100/25 μg 群及び FP/SALM 500/50 μg 群でそれぞれ 81.5 及び 82.2 日であった。曝露期間の中央値は両群ともに同じ（85.0 日）であった。

**表 2.7.4.1-16　治験薬の曝露状況（HZC113107 試験、ITT）**

| | FF/VI 100/25 群 (N=266) | FP/SALM 500/50 群 (N=262) |
|---|---|---|
| 曝露期間（日） | | |
| n | 266 | 262 |
| 平均値 | 81.5 | 82.2 |
| SD | 14.80 | 11.82 |
| 中央値 | 85.0 | 85.0 |
| 最小値－最大値 | 1－131 | 1－106 |

データ欠測の場合は、最終来院日又は最終連絡日を投与終了日とした。
Source: HZC113107 CSR Table 8.01

### 2.7.4.1.2.3.3.2.　HZC113109 試験

HZC113109 試験で計画した治療期間は 12 週間（84 日）であった。合計 519 例の被験者がスクリーニング及び前観察期間を完了し、無作為割付けされ、二重盲検治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた。

HZC113109 試験の治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-17 に示す。曝露期間の平均値は FF/VI 100/25 μg 群及び FP/SALM 250/50 μg 群でそれぞれ 80.6 及び 81.7 日であった。曝露期間の中央値は両群とも同じ（84.0 日）であった。

**表 2.7.4.1-17　治験薬の曝露状況（HZC113109 試験、ITT）**

| | FF/VI 100/25 群 (N=260) | FP/SALM 250/50 群 (N=259) |
|---|---|---|
| 曝露期間（日） | | |
| n | 260 | 259 |
| 平均値 | 80.6 | 81.7 |
| SD | 14.51 | 12.67 |
| 中央値 | 84.0 | 84.0 |
| 最小値－最大値 | 2－94 | 6－104 |

データ欠測の場合は、最終来院日又は最終連絡日を投与終了日とした。
Source: HZC113109 CSR Table 8.01

### 2.7.4.1.2.3.3.3.　HZC112352 試験

HZC112352 試験で計画した治療期間は 12 週間（84 日）であった。合計 511 例の被験者がスクリーニング及び前観察期間を完了し、無作為割付けされ、二重盲検治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた。

HZC112352 試験の治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-18 に示す。曝露期間の平均値は FF/VI 100/25 μg 群及び FP/SALM 250/50 μg 群でそれぞれ 81.6 及び 82.6 日であった。曝露期間の中央値は FF/VI 100/25 μg 群及び FP/SALM 250/50 μg 群でそれぞれ 85.0 及び 84.0 日であった。

**表 2.7.4.1-18　治験薬の曝露状況（HZC112352 試験、ITT）**

| | FF/VI 100/25 群<br>(N=259) | FP/SALM 250/50 群<br>(N=252) |
|---|---|---|
| 曝露期間（日） | | |
| n | 259 | 252 |
| 平均値 | 81.6 | 82.6 |
| SD | 12.73 | 9.57 |
| 中央値 | 85.0 | 84.0 |
| 最小値－最大値 | 7－97 | 14－92 |

データ欠測の場合は、最終来院日又は最終連絡日を投与終了日とした。
Source: HZC112352 CSR Table 8.01

### 2.7.4.1.2.4.　被験者の内訳

#### 2.7.4.1.2.4.1.　COPD 患者を対象とした主要な評価試験における被験者の内訳

##### 2.7.4.1.2.4.1.1.　6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

HZC112206 試験及び HZC112207 試験では、合計 2254 例の被験者がスクリーニング及び前観察期間を完了し、無作為割付けされ、治療期間中に二重盲検治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた。これらの被験者を ITT 集団とした。

HZC112206 試験及び HZC112207 試験における被験者の内訳を表 2.7.4.1-19 に示す。各群の被験者の大半（ITT 集団全体の 73%）が治験を完了した。実薬群で治験を中止した被験者の割合は 21～29%であり、プラセボ群（31%）よりも低かった。

早期中止の理由としてもっとも多かったものは有害事象であった。有害事象のため治験を中止した被験者の割合は FF/VI 群（8～9%）、FF 群（7～9%）、プラセボ群（8%）で同程度であった。VI 25 μg 群では 10%が有害事象により中止した。

効果不十分により治験を早期に中止したのは実薬群で 3～6%であったのに対し、プラセボ群では 8%であった。効果不十分による早期中止の大半は COPD の増悪によるものであった。

その他の理由により中止した被験者の割合は低く、いずれの群でも同程度であった。

何らかの理由により被験者が治験を中止するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.4.1-4 に示す。効果不十分による中止を除き、早期中止率は中止理由を問わず同程度であった（付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Figure 1.24～1.31）。プラセボ群ではその他の群に比べて効果不十分による早期中止率がわずかに高いことが確認された（付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Figure 1.25）。

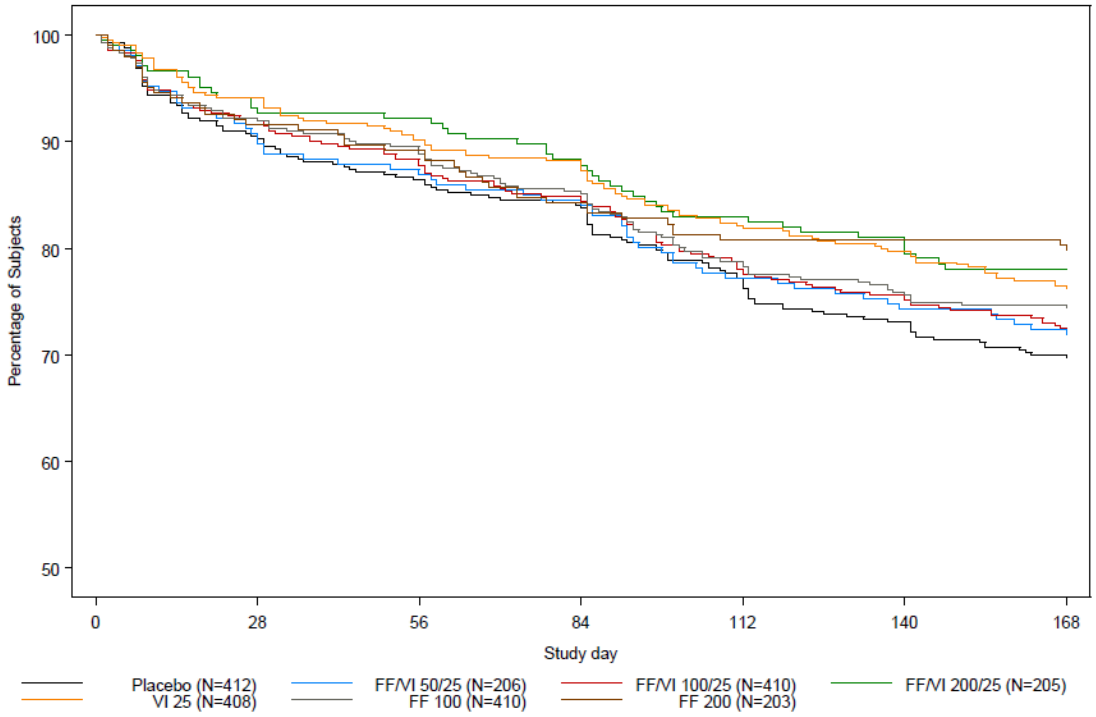
## 表 2.7.4.1-19　被験者の内訳（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）

| | 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) | 計 (N=2254) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 被験者の状態 | | | | | | | | |
| 治験を完了した被験者 [1] | 284 (69) | 147 (71) | 295 (72) | 158 (77) | 303 (74) | 300 (73) | 160 (79) | 1647 (73) |
| 治験期間を完了した被験者 | 282 (68) | 146 (71) | 291 (71) | 155 (76) | 296 (73) | 296 (72) | 156 (77) | 1622 (72) |
| 試験を中止した被験者 | 128 (31) | 59 (29) | 115 (28) | 47 (23) | 105 (26) | 110 (27) | 43 (21) | 607 (27) |
| おもな中止理由 | | | | | | | | |
| 有害事象 | 33 (8) | 17 (8) | 31 (8) | 19 (9) | 39 (10) | 35 (9) | 15 (7) | 189 (8) |
| 効果不十分 | 32 (8) | 12 (6) | 20 (5) | 7 (3) | 26 (6) | 23 (6) | 6 (3) | 126 (6) |
| 増悪 | 29 (7) | 9 (4) | 19 (5) | 7 (3) | 24 (6) | 18 (4) | 5 (2) | 111 (5) |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 10 (2) | 1 (<1) | 12 (3) | 4 (2) | 5 (1) | 11 (3) | 2 (<1) | 45 (2) |
| 治験実施計画書に規定された治験中止基準に合致 [2] | 18 (4) | 13 (6) | 24 (6) | 12 (6) | 15 (4) | 17 (4) | 7 (3) | 106 (5) |
| 治験の終了／中止 [3] | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 | 2 (<1) |
| 追跡不能 | 7 (2) | 1 (<1) | 5 (1) | 1 (<1) | 2 (<1) | 2 (<1) | 0 | 18 (<1) |
| 治験責任医師の判断 | 9 (2) | 5 (2) | 5 (1) | 1 (<1) | 8 (2) | 3 (<1) | 6 (3) | 37 (2) |
| 同意撤回 | 19 (5) | 10 (5) | 18 (4) | 2 (<1) | 10 (2) | 18 (4) | 7 (3) | 84 (4) |

n (%)

1. 電話による追跡調査までを完了した被験者。
2. 治験中止基準には、治験薬以外の治療又は救済薬（サルブタモール）を必要とする COPD の増悪、臨床検査値の臨床的に重要な変化、肺炎、心電図又はホルター心電図所見の臨床的に重要な異常、事前に規定した肝機能検査項目の異常ならびに妊娠が含まれる。
3. 治験実施医療機関での治験中止により中止となった被験者。

Source: ISS-COPD Table 1.22




被験者の中止までの時間の Kaplan-Meier 曲線。投与 1 日目から無作為化治療期間中の完了／中止日までの期間における被験者の割合を示す。
Source: ISS-COPD Figure 1.23

**図 2.7.4.1-4　　治験の中止状況（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

### 2.7.4.1.2.4.1.2.　　1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）

HZC102871 試験及び HZC102970 試験では、合計 3255 例の被験者がスクリーニング及び前観察期間を完了し、無作為割付けされ、治療期間中に二重盲検治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた。これらの被験者を ITT 集団とした。

HZC102871 試験及び HZC102970 試験における被験者の内訳を表 2.7.4.1-20 に示す。各群の被験者の大半（ITT 集団全体の 74%）が治験を完了した。FF/VI 群の 25%が治験を中止したが、その割合は VI 25 µg 群（29%）よりも低かった。

早期中止の理由としてもっとも多かったものは有害事象であった。有害事象のため治験を中止した被験者の割合は FF/VI 群（7～8%）が VI 25 µg 群（6%）よりも高かった。

効果不十分により治験を早期に中止したのは FF/VI 群の 3～4%に対して VI 25 µg 群で 7%であった。COPD の増悪により効果不十分と判断された被験者の割合は VI 25 µg 群（4%）がいずれの FF/VI 群（2%）よりも高く、想定された結果であった。その他の中止理由で治験を早期に中止した被験者の割合は同意の撤回を除きいずれも低く、いずれの群でも同程度であった。同意を撤回した被験者の割合は、VI 25 µg 群（8%）が FF/VI 群（5～6%）よりも高かった。

何らかの理由により被験者が治験を中止するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.4.1-5 に示す。VI 25 µg 群で効果不十分及び同意撤回により中止した被験者の割合が高い

ことを除き、早期中止率は中止理由を問わず同程度であることが確認された（付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Figure 1.45～1.52）。

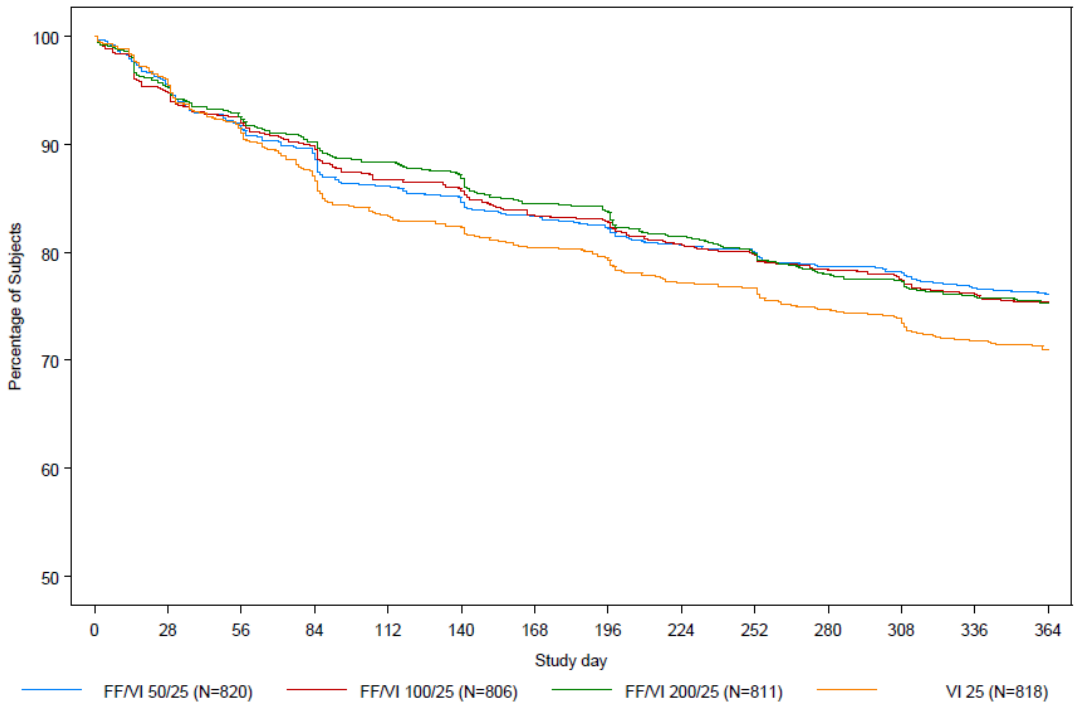
**表 2.7.4.1-20　被験者の内訳（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| | 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) | 計 (N=3255) |
|---|---|---|---|---|---|
| 被験者の状態 | | | | | |
| 治験を完了した被験者[1] | 618 (75) | 603 (75) | 607 (75) | 578 (71) | 2406 (74) |
| 治験期間を完了した被験者[2] | 623 (76) | 607 (75) | 610 (75) | 580 (71) | 2420 (74) |
| 治験を中止した被験者 | 202 (25) | 203 (25) | 204 (25) | 240 (29) | 849 (26) |
| おもな中止理由 | | | | | |
| 有害事象 | 57 (7) | 64 (8) | 61 (8) | 47 (6) | 229 (7) |
| 効果不十分 | 30 (4) | 27 (3) | 32 (4) | 59 (7) | 148 (5) |
| 増悪 | 18 (2) | 13 (2) | 20 (2) | 35 (4) | 86 (3) |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 18 (2) | 17 (2) | 15 (2) | 15 (2) | 65 (2) |
| 治験実施計画書に規定された治験中止基準に合致[3] | 27 (3) | 25 (3) | 19 (2) | 21 (3) | 92 (3) |
| 治験の終了／中止[4] | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 3 (<1) | 5 (<1) |
| 追跡不能 | 15 (2) | 12 (1) | 15 (2) | 17 (2) | 59 (2) |
| 治験責任医師の判断 | 14 (2) | 15 (2) | 15 (2) | 14 (2) | 58 (2) |
| 同意撤回 | 40 (5) | 42 (5) | 47 (6) | 64 (8) | 193 (6) |

n (%)

1. 電話による追跡調査までを完了した被験者。
2. 最終来院予定日に来院した被験者は治療期間を完了したとみなした。
3. 治験中止基準には、臨床検査値の臨床的に重要な変化、心電図所見の臨床的に重要な異常、事前に規定した肝機能検査項目の異常ならびに妊娠が含まれる。
4. 治験実施医療機関での治験中止により中止となった被験者。

Source: ISS-COPD Table 1.58




被験者の中止までの時間の Kaplan-Meier 曲線。投与 1 日目から無作為化治療期間中の完了／中止日までの期間における被験者の割合を示す。
Source: ISS-COPD Figure 1.44

**図 2.7.4.1-5　　治験の中止状況（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

#### 2.7.4.1.2.4.1.3.　　200820 試験

200820 試験の ITT 集団は合計 1620 例であった。

200820 試験の被験者の内訳を表 2.7.4.1-21 に示す。治験を完了した被験者は FF/VI 100/25 µg 群で 764 例（95%）、VI 25 µg 群で 756 例（93%）であった。無作為化後に治験を中止した被験者は FF/VI 100/25 µg 群で 42 例（5%）、VI 25 µg 群で 58 例（7%）で両群で同様であった。主な中止理由は有害事象（FF/VI 100/25 µg 群で 14 例、VI 25 µg 群で 18 例）及び同意撤回（FF/VI 100/25 µg 群で 12 例、VI 25 µg 群で 18 例）であった。効果不十分により治験を中止した被験者は少なく、FF/VI 100/25 µg 群で 6 例、VI 25 µg 群で 9 例であった。

**表 2.7.4.1-21　被験者の内訳（200820 試験、ITT）**

| | Number (%) of Subjects | | |
|---|---|---|---|
| | FF/VI 100/25 N=806 | VI 25 N=814 | Total N=1620 |
| Completion Status | | | |
| Completed the study[1] | 764 (95) | 756 (93) | 1520 (94) |
| Completed the treatment period[2] | 764 (95) | 754 (93) | 1518 (94) |
| Withdrawn | 42 (5) | 58 (7) | 100 (6) |
| Primary reason for withdrawal[3] | | | |
| Adverse event | 14 (2) | 18 (2) | 32 (2) |
| Lack of efficacy | 6 (<1) | 9 (1) | 15 (<1) |
| Protocol deviation | 2 (<1) | 6 (<1) | 8 (<1) |
| Subject reached protocol-defined stopping criteria | 1 (<1) | 2 (<1) | 3 (<1) |
| Study closed/terminated | 0 | 0 | 0 |
| Lost to follow-up | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| Investigator discretion | 7 (<1) | 4 (<1) | 11 (<1) |
| Subject withdrew consent | 12 (1) | 18 (2) | 30 (2) |

1. Subjects are considered to have completed the study if they attend the last clinic visit (Visit7), have a follow-up phone contact and do not have an early withdrawal visit.
2. Subjects are considered to have completed the treatment period if they attend the last clinic visit (Visit7) and do not withdraw at the visit and have an exposure stop date on or after the day prior to Visit 7.
3. Investigators only recorded one primary reason for withdrawal and were not required to indicate sub-reasons.

Source: 200820 CSR Table 5.05

### 2.7.4.1.2.4.1.4.　国内長期投与試験（HZC114156 試験）

HZC114156 試験の ITT 集団は合計 187 例であった。

HZC114156 試験の被験者の内訳を表 2.7.4.1-22 に示す。治験を完了した被験者は FF/VI 100/25 μg 群で 49 例（82%）、200/25 μg 群で 106 例（83%）であった。

無作為化後に中止となった被験者は FF/VI 100/25 μg 群で 11 例であり、その内訳は有害事象が 7 例、中止基準に合致が 3 例、同意撤回が 1 例であった。また、FF/VI 200/25 μg 群では 21 例が中止となり、その内訳は有害事象が 12 例、中止基準に合致が 2 例、同意撤回が 6 例、来院せずが 1 例であった。

**表 2.7.4.1-22　被験者の内訳（HZC114156 試験、ITT）**

| | FF/VI 100/25 群 (N=60) | FF/VI 200/25 群 (N=127) |
|---|---|---|
| 被験者の状態 | | |
| 治験を完了した被験者 | 49 (82) | 106 (83) |
| 早期中止 | 11 (18) | 21 (17) |
| おもな中止理由 | | |
| 有害事象 | 7 (12) | 12 (9) |
| 効果不十分 | 0 | 0 |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 0 | 0 |
| 治験実施計画書で規定された治験中止基準に合致 | 3 (5) | 2 (2) |
| 治験の終了／中止 | 0 | 0 |
| 来院せず | 0 | 1 (<1) |
| 治験責任医師の判断 | 0 | 0 |
| 同意撤回 | 1 (2) | 6 (5) |

n (%)

Source: HZC114156 CSR Table 5.01

#### 2.7.4.1.2.4.2. COPD 併合 7 試験の被験者の内訳

COPD 臨床データパッケージの 14 試験のうち 7 試験を、COPD 臨床開発データパッケージの全般的な有害事象のプロファイルを評価するために併合した。7 本の試験を併合した ITT 集団は、スクリーニング及び前観察期間を完了し、無作為割付けされ二重盲検治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた 6225 例の被験者で構成された。

COPD 患者を対象とした 7 試験における被験者の内訳を表 2.7.4.1-23 に示す。各群の被験者の大半（各群の 73%以上）が治験を完了した。実薬群で治験を中止した被験者の割合は 3～27%であり、プラセボ群（26%）と同程度又はそれ以下であった。

治験を中止した被験者の割合が各群で異なるのは、個々の試験の治療期間が異なっていたことが一因であることに注意が必要である。中止した被験者の割合は、治療期間の短い試験（4 週間の HZC110946 試験、HZC111348 試験及び B2C111045 試験）の投与群の方が、治療期間の長い試験（6 ヵ月間の HZC112206 試験及び HZC112207 試験ならびに 1 年間の HZC102871 試験及び HZC102970 試験）の投与群よりも低かった。

治験期間にかかわらず、早期中止の理由としてもっとも多かったものは有害事象であった。ITT 集団全体の 7%が有害事象のために治験を中止した。各群での内訳は FF/VI 50/25、100/25、200/25 μg 群で 7～8%、FF 100 及び 200 μg 群で 9%及び 7%、プラセボ群で 7%であり、ほぼ同程度であった。VI 25 μg 群では 6%が有害事象のために中止した。

ITT 集団全体の 4%が効果不十分のために早期中止となった。効果不十分による早期中止例はプラセボ群（6%）よりも FF/VI 群（0～4%）の方が少なかった。効果不十分による早期中止の大半は COPD の増悪によるものであった。

その他の理由により中止した被験者の割合は低く、いずれの群でも同程度であった。

何らかの理由により被験者が治験を中止するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.4.1-6 に示す。効果不十分による中止を除き、早期中止率は中止理由を問わず同程度であった（付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Figure 1.03～1.10）。プラセボ群、FF 100 μg 群及び VI 25 μg 群では、その他の群に比べて効果不十分による早期中止率がわずかに高いことが確認された（付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Figure 1.04）。

## 表 2.7.4.1-23　被験者の内訳（COPD 併合試験、ITT）

| | 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) | FF/VI 400/25 群 (N=40) | VI 3 群 (N=99) | VI 6.25 群 (N=101) | VI 12.5 群 (N=101) | VI 25 群 (N=1327) | VI 50 群 (N=99) | FF 100 群 (N=410) | FF 200 群 (N=203) | 計 (N=6225) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 被験者の状態 | | | | | | | | | | | | | |
| 治験を完了した被験者[1] | 433 (74) | 797 (75) | 929 (74) | 795 (76) | 39 (98) | 88 (89) | 91 (90) | 92 (91) | 973 (73) | 91 (92) | 300 (73) | 160 (79) | 4689 (75) |
| 治験期間を完了した被験者 | 432 (74) | 801 (76) | 929 (74) | 796 (76) | 39 (98) | 88 (89) | 91 (90) | 92 (91) | 968 (73) | 91 (92) | 296 (72) | 156 (77) | 4679 (75) |
| 治験を中止した被験者 | 151 (26) | 263 (25) | 320 (26) | 252 (24) | 1 (3) | 11 (11) | 10 (10) | 9 (9) | 354 (27) | 8 (8) | 110 (27) | 43 (21) | 1536 (25) |
| おもな中止理由 | | | | | | | | | | | | | |
| 有害事象 | 38 (7) | 74 (7) | 95 (8) | 80 (8) | 1 (3) | 2 (2) | 4 (4) | 2 (2) | 86 (6) | 1 (1) | 35 (9) | 15 (7) | 434 (7) |
| 効果不十分 | 33 (6) | 42 (4) | 47 (4) | 39 (4) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 85 (6) | 0 | 23 (6) | 6 (3) | 277 (4) |
| 増悪 | 29 (5) | 27 (3) | 32 (3) | 27 (3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 59 (4) | 0 | 18 (4) | 5 (2) | 198 (3) |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 16 (3) | 19 (2) | 30 (2) | 19 (2) | 0 | 5 (5) | 3 (3) | 0 | 23 (2) | 4 (4) | 11 (3) | 2 (<1) | 132 (2) |
| 治験実施計画書に規定された治験中止基準に合致[2] | 19 (3) | 40 (4) | 49 (4) | 31 (3) | 0 | 2 (2) | 1 (<1) | 2 (2) | 39 (3) | 1 (1) | 17 (4) | 7 (3) | 208 (3) |
| 治験の終了／中止[3] | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 | 7 (<1) |
| 追跡不能 | 9 (2) | 16 (2) | 18 (1) | 16 (2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 19 (1) | 0 | 2 (<1) | 0 | 80 (1) |
| 治験責任医師の判断 | 14 (2) | 20 (2) | 20 (2) | 16 (2) | 0 | 1 (1) | 0 | 3 (3) | 23 (2) | 2 (2) | 3 (<1) | 6 (3) | 109 (2) |
| 同意撤回 | 22 (4) | 51 (5) | 60 (5) | 50 (5) | 0 | 1 (1) | 2 (2) | 1 (<1) | 76 (6) | 0 | 18 (4) | 7 (3) | 289 (5) |

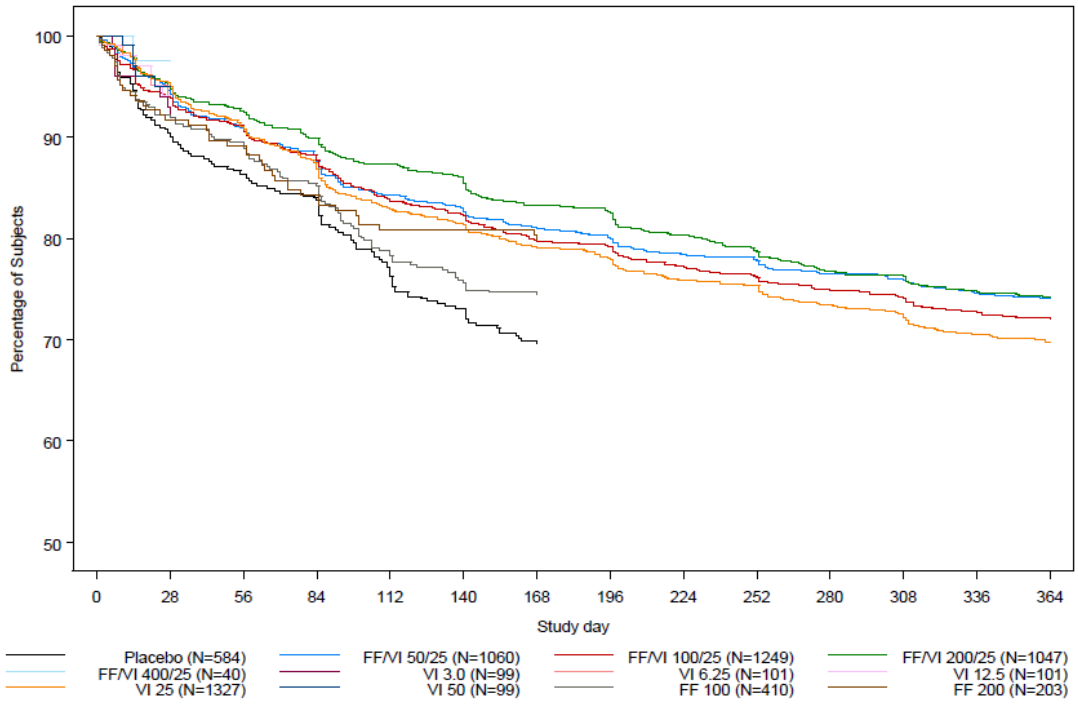
n (%)

HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102871 試験、HZC102970 試験、HZC110946 試験、HZC111348 試験及び B2C111045 試験の併合データ

最終来院予定日に来院した被験者は治療期間を完了したとみなした。中止理由はおもな理由のみを記録した。クロスオーバーの HZC110946 試験でウォッシュアウト期間に中止した被験者は、合計欄のみにカウントした。

1. 電話による追跡調査までを完了した被験者。
2. 治験中止基準には、治験薬以外の治療又は救済薬（サルブタモール）を必要とする COPD の増悪、臨床検査値の臨床的に重要な変化、肺炎、心電図又はホルター心電図所見の臨床的に重要な異常、事前に規定した肝機能検査項目の異常ならびに妊娠が含まれる。なお、治験中止基準は試験ごとに異なっていた。
3. 治験実施医療機関での治験中止により中止となった被験者。

Source: ISS-COPD Table 1.03




被験者の中止までの時間の Kaplan-Meier 曲線。投与 1 日目から無作為化治療期間中の完了／中止日までの期間における被験者の割合を示す。完了／中止日が治験期間終了日の翌日以降である場合には打ち切りとした。
Source: ISS-COPD Figure 1.02

**図 2.7.4.1-6　治験の中止状況（COPD 併合試験、ITT）**

#### 2.7.4.1.2.4.3. COPD 患者を対象としたデータを補完する評価試験における被験者の内訳

##### 2.7.4.1.2.4.3.1. 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 患者を対象とした臨床試験（HZC113782 試験）

HZC113782 試験における SP の 16,568 例中 12,144 例（73%）が試験終了時まで治験薬投与を受けた。その割合はプラセボ群での 70%から FF/VI 群での 76%の範囲であった（付録 2.7.4.7-7 HZC113782 CSR Overall Table 1.001、Table 1.024）。主な治験薬投与中止の理由は、同意撤回（13%）及び有害事象（9%）であった（付録 2.7.4.7-7 HZC113782 CSR Overall Table 1.032）。

#### 2.7.4.1.2.4.3.2. 4 週間の試験

##### 2.7.4.1.2.4.3.2.1. HZC110946 試験

HZC110946 試験の ITT 集団は合計 54 例であった。被験者の大半（78%）が治験を完了し、12 例が治験を中止した（2.7.6.HZC110946 試験の表 1）。早期中止理由のうちもっとも多かったのは同意撤回であった（5 例、9%）。治験責任医師の判断により 2 例が中止した。有害事象のため中止した被験者の割合は低く、1 例（2%）であった（FF/VI 50/25 µg 投与後の 2 回目のウォッシュアウト期間に報告）。効果不十分により中止した被験者は 1 例のみであり、

2 回目の治療期間の FF/VI 100/25 µg の最終投与日に増悪が発現した（2 回目のウォッシュアウト期間中に回復）。2 例が追跡不能により、1 例が治験実施計画書からの逸脱により中止した。

#### 2.7.4.1.2.4.3.2.2. HZC111348 試験

HZC111348 試験の ITT 集団は合計 60 例（FF/VI 400/25 µg 群 40 例、プラセボ群 20 例）であった。被験者の大半（92%）が治験を完了した（2.7.6.HZC111348 試験の表 1）。5 例（8%）が治験を早期中止し、その内訳はプラセボ群 4 例（20%）、FF/VI 400/25 µg 群 1 例（3%）であった。プラセボ群の 2 例及び FF/VI 400/25 µg 群の 1 例が有害事象により治験を中止し、プラセボ群の 1 例が治験実施計画書からの逸脱により中止し、プラセボ群の 1 例が追跡不能により中止した。

#### 2.7.4.1.2.4.3.2.3. B2C111045 試験

B2C111045 試験の ITT 集団は合計 602 例であった。被験者の大半（84～92%）が治験を完了した（2.7.6.B2C111045 試験の表 1）。早期に治験を中止した被験者の割合は、VI 群（8～11%）よりもプラセボ群（16%）の方がわずかに高かった。早期中止理由のうちもっとも多かったのは治験実施計画書からの逸脱であった（3%）。有害事象により中止した被験者の割合は低かった（すべての群で 0～4%）。効果不十分により中止した被験者は 2 例のみであり、プラセボ群及び VI 12.5 µg 群で各 1 例であった。

### 2.7.4.1.2.4.3.3. FP/SALM 実薬対照試験

#### 2.7.4.1.2.4.3.3.1. HZC113107 試験

HZC113107 試験の ITT 集団は合計 528 例であった。

HZC113107 試験の被験者の内訳を表 2.7.4.1-24 に示す。被験者の大半（FF/VI 100/25 µg 群及び FP/SALM 500/50 µg 群でそれぞれ 91%及び 94%）が治験を完了し、早期中止した被験者の割合は両群とも同程度であった。

**表 2.7.4.1-24 被験者の内訳（HZC113107 試験、ITT）**

| | FF/VI 100/25 群 (N=266) | FP/SALM 500/50 群 (N=262) | 計 (N=528) |
|---|---|---|---|
| 被験者の状態 | | | |
| 治験を完了した被験者 [1] | 243 (91) | 246 (94) | 489 (93) |
| 治験を中止した被験者 | 23 (9) | 16 (6) | 39 (7) |
| おもな中止理由 | | | |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 9 (3) | 6 (2) | 15 (3) |
| 有害事象 | 6 (2) | 3 (1) | 9 (2) |
| 効果不十分 | 3 (1) | 2 (<1) | 5 (<1) |
| 追跡不能 | 3 (1) | 1 (<1) | 4 (<1) |
| 同意撤回 | 2 (<1) | 2 (<1) | 4 (<1) |
| 治験責任医師の判断 | 0 | 2 (<1) | 2 (<1) |

n (%)

1. 無作為割付けされた被験者は、Visit 5 及び電話による追跡調査までのすべての評価及び手順を完了した場合、治験を完了したとみなした。

Source: HZC113107 CSR Table 6.03

#### 2.7.4.1.2.4.3.3.2. HZC113109 試験

HZC113109 試験の ITT 集団は合計 519 例であった。

HZC113109 試験の被験者の内訳を表 2.7.4.1-25 に示す。被験者の大半（FF/VI 100/25 μg 群及び FP/SALM 250/50 μg 群でそれぞれ 92%及び 91%）が治験を完了し、早期中止した被験者の割合は両群ともに同程度であった。

**表 2.7.4.1-25 被験者の内訳（HZC113109 試験、ITT）**

| | FF/VI 100/25 群 (N=260) | FP/SALM 250/50 群 (N=259) | 計 (N=519) |
|---|---|---|---|
| 被験者の状態 | | | |
| 治験を完了した被験者 [1] | 239 (92) | 235 (91) | 474 (91) |
| 治験を中止した被験者 | 21 (8) | 24 (9) | 45 (9) |
| おもな中止理由 | | | |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 7 (3) | 6 (2) | 13 (3) |
| 有害事象 | 4 (2) | 8 (3) | 12 (2) |
| 効果不十分 | 2 (<1) | 0 | 2 (<1) |
| 追跡不能 | 1 (<1) | 1 (<1) | 2 (<1) |
| 同意撤回 | 4 (2) | 7 (3) | 11 (2) |
| 治験責任医師の判断 | 3 (1) | 2 (<1) | 5 (<1) |

n (%)

1. 無作為割付けされた被験者は、電話による追跡調査までのすべての評価及び手順を完了した場合、治験を完了したとみなした。

Source: HZC113109 CSR Table 6.03

#### 2.7.4.1.2.4.3.3.3. HZC112352 試験

HZC112352 試験の ITT 集団は合計 511 例であった。

HZC112352 試験の被験者の内訳を表 2.7.4.1-26 に示す。被験者の大半（FF/VI 100/25 μg 群及び FP/SALM 250/50 μg 群でそれぞれ 92%及び 94%）が治験を完了し、早期中止した被験者の割合は両群とも同程度であった。

**表 2.7.4.1-26　被験者の内訳（HZC112352 試験、ITT）**

| | FF/VI 100/25 群 (N=259) | FP/SALM 250/50 群 (N=252) | 計 (N=511) |
|---|---|---|---|
| 被験者の状態 | | | |
| 治験を完了した被験者 [1] | 239 (92) | 237 (94) | 476 (93) |
| 治験を中止した被験者 | 20 (8) | 15 (6) | 35 (7) |
| おもな中止理由 | | | |
| 同意撤回 | 4 (2) | 5 (2) | 9 (2) |
| 効果不十分 | 6 (2) | 2 (<1) | 8 (2) |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 4 (2) | 4 (2) | 8 (2) |
| 有害事象 | 5 (2) | 1(<1) | 6 (1) |
| 治験責任医師の判断 | 1 (<1) | 2 (<1) | 3 (<1) |
| 追跡不能 | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) |

n (%)

1. 無作為割付けされた被験者は、電話による追跡調査までのすべての評価及び手順を完了した場合、治験を完了したとみなした。

Source: HZC112352 CSR Table 6.03

### 2.7.4.1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

#### 2.7.4.1.3.1. COPD 患者を対象とした主要な評価試験の人口統計学的特性

##### 2.7.4.1.3.1.1. 6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

6 ヵ月間の肺機能試験では、ITT 集団の大半が白人（84%）、男性（70%）であり、平均年齢は約 62 歳であった。ITT 集団の 2%がヒスパニック又はラテン系であった。BMI の平均値は 26.32 kg/m$^2$ であり、わずかに体重超過の傾向がみられた（付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table 1.23、Table 1.24、Table 1.36 及び Table 1.37）。

##### 2.7.4.1.3.1.2. 1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）

1 年間の増悪試験では、ITT 集団の大半が白人（84%）、男性（57%）であり、平均年齢は約 64 歳であった。ITT 集団の 18%がヒスパニック又はラテン系であった。BMI の平均値は 26.87 kg/m$^2$ であり、わずかに体重超過の傾向がみられた（付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table 1.59、Table 1.60、Table 1.73 及び Table 1.74）。

##### 2.7.4.1.3.1.3. 200820 試験

200820 試験では、ITT 集団の大半が白人（FF/VI 100/25 µg 群で 67%、VI 25 µg 群で 66%）及び男性（FF/VI 100/25 µg 群で 75%、VI 25 µg 群で 77%）であり、平均年齢は両群とも約 65 歳であった。BMI の平均値は 25.93 kg/m$^2$（FF/VI 100/25 µg 群で 25.90 kg/m$^2$、VI 25 µg 群で 25.95 kg/m$^2$）であり、わずかに体重超過の傾向がみられた（2.7.6.200820 試験の表 7）。

##### 2.7.4.1.3.1.4. 国内長期投与試験（HZC114156 試験）

HZC114156 試験の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-27 に示す。

性別では FF/VI 100/25 µg 群で 97%、200/25 µg 群で 91%が男性で、平均年齢（±SD）はそれぞれ 69.5 歳（±7.66）、71.0 歳（±7.39）、年齢の範囲はそれぞれ 45～87 歳、46～86 歳で両群とも同様であった。

**表 2.7.4.1-27　人口統計学的特性（HZC114156 試験、ITT）**

| | | FF/VI 100/25 群 (N=60) | FF/VI 200/25 群 (N=127) | 計 (N=187) |
|---|---|---|---|---|
| 年齢 (歳) | n | 60 | 127 | 187 |
| | 平均値 (SD) | 69.5 (7.66) | 71.0 (7.39) | 70.5 (7.49) |
| | 中央値 | 70.0 | 71.0 | 71.0 |
| | 最小値－最大値 | 45－87 | 46－86 | 45－87 |
| 性別，n (%) | n | 60 | 127 | 187 |
| | 女性 | 2 (3) | 11 (9) | 13 (7) |
| | 男性 | 58 (97) | 116 (91) | 174 (93) |
| 人種，n (%) | n | 60 | 127 | 187 |
| | 日本人 | 60 (100) | 127 (100) | 187 (100) |
| 民族，n (%) | n | 60 | 127 | 187 |
| | ヒスパニック／ラテン系 | 0 | 0 | 0 |
| | 非ヒスパニック／ラテン系 | 60 (100) | 127 (100) | 187 (100) |
| 身長 (cm) | n | 60 | 127 | 187 |
| | 平均値 (SD) | 163.9 (6.57) | 162.5 (7.80) | 162.9 (7.44) |
| | 中央値 | 164.0 | 163.0 | 163.0 |
| | 最小値－最大値 | 146－180 | 137－180 | 137－180 |
| 体重 (kg) | n | 60 | 127 | 187 |
| | 平均値 (SD) | 60.51 (10.957) | 58.21 (10.196) | 58.95 (10.472) |
| | 中央値 | 59.40 | 58.00 | 58.20 |
| | 最小値－最大値 | 41.4－88.8 | 28.0－91.4 | 28.0－91.4 |

Source: HZC114156 CSR Table 5.08, Table 5.11

#### 2.7.4.1.3.2. COPD 併合 7 試験の人口統計学的特性

COPD 患者を対象とした 7 試験では、ITT 集団の大半が白人（85%）、男性（62%）であり、平均年齢は 62.9 歳であった。ITT 集団の 11%がヒスパニック又はラテン系であった。BMI の平均値は 26.75 kg/$m^2$ であり、わずかに体重超過の傾向がみられた（付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table 1.04、Table 1.05 及び Table 1.06）。

#### 2.7.4.1.3.3. COPD 患者を対象としたデータを補完する評価試験の人口統計学的特性

##### 2.7.4.1.3.3.1. 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 患者を対象とした臨床試験（HZC113782 試験）

HZC113782 試験では、SP における人口統計学的特性及びベースライン時のデータはいずれの群でも同様であった。SP 集団で被験者の多くは男性（74%）、白人（81%）で BMI 平均値は 28.0 kg/$m^2$、平均年齢は 65.2 歳であった（付録 2.7.4.7-7 HZC113782 CSR Overall Table 1.047、Table 1.059）。気管支拡張剤投与後の $FEV_1$ は正常予測値の 60%、$FEV_1$/FVC は 58%であった（付録 2.7.4.7-7 HZC113782 CSR Overall Table 1.107）

#### 2.7.4.1.3.3.2. 4 週間の試験

**HZC110946 試験**

HZC110946 試験では、ITT 集団の大半が白人（89%）、女性（54%）であり、平均年齢は 57.9 歳であった。BMI の平均値は 28.0 kg/m$^2$ であり、体重超過の傾向がみられた（2.7.6.HZC110946 試験の表 3）。

**HZC111348 試験**

HZC111348 試験の ITT 集団の人口統計学的特性は、性別を除き、いずれの群でもほぼ同等であった。プラセボ群では男性の割合が FF/VI 400/25 µg 群よりも高かった（それぞれ 75%及び 63%）。本試験はノルウェー及びスウェーデンの治験実施医療機関のみで実施されたため、全例が白人であった。平均年齢は 63.6 歳であった。BMI の平均値は 25.9～27.0 kg/m$^2$ であり、体重超過の傾向がみられた（2.7.6.HZC111348 試験の表 3）。

**B2C111045 試験**

B2C111045 試験の ITT 集団の人口統計学的特性は、いずれの群でもほぼ同等であった。被験者の大半が白人（86%）、男性（61%）であり、平均年齢は 61.9 歳であった。BMI の平均値は 27.2～28.5 kg/m$^2$ であり、体重超過の傾向がみられた（2.7.6.B2C111045 試験の表 3）。

#### 2.7.4.1.3.3.3. FP/SALM 実薬対照試験

**HZC113107 試験**

HZC113107 試験の ITT 集団の大半が白人（81%）、男性（82%）であり、平均年齢は約 63 歳であった。BMI の平均値は 25.9 kg/m$^2$ であり、わずかに体重超過の傾向がみられた（2.7.6.HZC113107 試験の表 3）。

**HZC113109 試験**

HZC113109 試験の ITT 集団の大半が白人（97%）、男性（64%）であり、平均年齢は約 61 歳であった。BMI の平均値は 27.3 kg/m$^2$ であり、体重超過の傾向がみられた（2.7.6.HZC113109 試験の表 4）。

**HZC112352 試験**

HZC112352 試験の ITT 集団の大半が白人（94%）、男性（68%）であり、平均年齢は約 62 歳であった。BMI の平均値は 27.5 kg/m$^2$ であり、体重超過の傾向がみられた（2.7.6.HZC112352 試験の表 4）。

#### 2.7.4.1.3.4. サブグループの人口統計学的特性

##### 2.7.4.1.3.4.1. 6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

6 ヵ月間の肺機能試験における各サブグループの人口統計学的特性を付録 2.7.4.7-6 の以下の表に示す（サブグループの定義は 2.7.4.1.1.8.1.に記載した）。

- サブグループ別の被験者数：ISS-COPD Table 1.23

- 性別（男性／女性）：ISS-COPD Table 1.25
- 年齢（64 歳以下／65 歳以上、70 歳以上、65～74 歳／75～84 歳／85 歳以上）：ISS-COPD Table 1.26、Table 1.27、Table 1.23
- 人種（アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統、アメリカ先住民又はアラスカ原住民、アジア人、ハワイ先住民又は他の太平洋諸島の先住民、白人、Mixed Race）：ISS-COPD Table 1.28
- 喫煙状況（現喫煙者／喫煙歴あり）：ISS-COPD Table 1.29
- 地域（米国／欧州／その他の地域 1）：ISS-COPD Table 1.30
- 地域（米国／米国以外）：ISS-COPD Table 1.45
- 可逆性（可逆性あり／可逆性なし）：ISS-COPD Table 1.31
- $FEV_1$ の予測値に対する割合（GOLD ステージ I～IV）：ISS-COPD Table 1.32
- 心血管系疾患の既往歴又は危険因子（あり／なし）：ISS-COPD Table 1.33
- BMI（25 $kg/m^2$ 未満／25 $kg/m^2$ 以上）：ISS-COPD Table 1.34
- 肺炎の既往（あり／なし）：ISS-COPD Table 1.35

ITT 集団全体の 70%が男性被験者であった。全体的に女性被験者は男性被験者よりわずかに若く（女性の平均年齢 60.3 歳に対して男性 62.9 歳）、女性被験者及び男性被験者の BMI は同程度であった（平均値：27.00 及び 26.02 $kg/m^2$）。

ITT 集団全体の 59%が 64 歳以下、41%が 65 歳以上であった。また、22%が 70 歳以上であった。被験者の 1/3（33%）は 65～74 歳、8%が 75～84 歳であった。85 歳以上の被験者は 1%未満であった。男性の割合は 64 歳以下のサブグループでは 66%、65 歳以上のサブグループでは 75%、70 歳以上のサブグループでは 77%であった。BMI の平均値は年齢の上昇に伴い低下する傾向を示した（64 歳以下：26.93、65 歳以上：25.42、70 歳以上：24.97 $kg/m^2$）。

被験者の多く（84%）は白人であり、アジア人は 13%、アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統は 2%であった。アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統及び白人の平均年齢は同程度（59.8 及び 61.5 歳）であったが、アジア人の平均年齢は 66.0 歳であった。アジア人の大部分（91%）は男性であり、白人の多く（67%）も男性であったが、アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統の多く（56%）は女性であった。アジア人の BMI の平均値は 22.30 $kg/m^2$ であったが、他のサブグループでは 26.92～27.92 $kg/m^2$ であった。

ITT 集団全体の 54%が現喫煙者であり、46%が喫煙歴ありの被験者であった。現喫煙者の平均年齢 59.5 歳に対し、喫煙歴ありの被験者では 65.2 歳であり、現喫煙者、喫煙歴ありの被験者ともに、その多くは男性であった（それぞれ 66%及び 74%）。いずれも BMI の平均値は同程度であった（25.94 及び 26.77 $kg/m^2$）。

欧州の被験者は ITT 集団全体の 45%を占め、31%が米国、24%がその他の地域の被験者であった。米国及び欧州の被験者の平均年齢は同様であったが（いずれも約 61 歳）、その他の地域の被験者の平均年齢は 65 歳であった。その他の地域の男性被験者の割合（87%）は米国（52%）や欧州（73%）に比べ高かった。米国及び欧州の被験者の BMI の平均値は同程度であったが（27.73 及び 26.59 $kg/m^2$）、その他の地域の被験者では BMI の平均値は低かった（23.95 $kg/m^2$）。

米国の被験者が 31%を占めたのに対し、米国以外の地域の被験者は 69%であった。米国の被験者の平均年齢は米国以外の被験者と同程度であった（それぞれ 61.5 及び 62.4 歳）。米国の被験者の 52%を男性が占めたのに対し、米国以外の被験者における男性の割合は 78%であった。米国の被験者の BMI の平均値（27.73 kg/m$^2$）は、米国以外の被験者（25.67 kg/m$^2$）より高かった。

ITT 集団全体の 31%を可逆性のある被験者が占めた。可逆性あり、なしの両サブグループの平均年齢（61 及び 63 歳）は同程度であり、男性が多く（75 及び 67%）、BMI の平均値は同程度であった（26.02 及び 26.97 kg/m$^2$）。

被験者の多くは GOLD ステージ II（47%）又は III（44%）であった。GOLD ステージⅣの被験者は 9%であり、2 例（1%未満）が GOLD ステージ I であった。GOLD ステージ II～IV の各サブグループの平均年齢は同様であり（いずれも約 62 歳）、多くを男性が占めた（68～78%）。GOLD ステージ II 及び III の被験者の BMI の平均値は同様であったが（26.86 及び 26.20 kg/m$^2$）、GOLD ステージ IV の被験者では低かった（24.09 kg/m$^2$）。

被験者の 60%は心血管系疾患の既往歴又は危険因子を有していた。心血管系疾患の既往歴又は危険因子を有する被験者の平均年齢（64 歳）に対し、既往歴又は危険因子がない被験者では 60 歳であった。両サブグループともに大部分は男性であった（いずれも約 70%）。心血管系疾患の既往歴又は危険因子のない被験者の BMI の平均値（24.87 kg/m$^2$）は、既往歴又は危険因子を有する被験者（27.27 kg/m$^2$）より低かった。

BMI が 25 kg/m$^2$ 以上の被験者は 55%を占めた。BMI が 25 kg/m$^2$ 未満の被験者の平均年齢（63.0 歳）は 25 kg/m$^2$ 以上の被験者（61.4 歳）と同程度であった。BMI が 25 kg/m$^2$ 未満の被験者における男性の割合（74%）は、25 kg/m$^2$ 以上の被験者における男性の割合（66%）より高かった。

スクリーニング時に被験者の 15%が肺炎の既往を有していた。肺炎の既往歴を有するサブグループの平均年齢（63 歳）は、既往歴のないサブグループの平均年齢（62 歳）と同程度であった。両サブグループの大部分は男性であり（67 及び 70%）、BMI の平均値（約 26.69 及び 26.25 kg/m$^2$）は同程度であった。

#### 2.7.4.1.3.4.2. 1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）

1 年間の増悪試験における各サブグループの人口統計学的特性を付録 2.7.4.7-6 の以下の表に示す。

- サブグループ別の被験者数：ISS-COPD Table 1.59
- 性別（男性／女性）：ISS-COPD Table 1.61
- 年齢（64 歳以下／65 歳以上、70 歳以上、65～74 歳／75～84 歳／85 歳以上）：ISS-COPD Table 1.62、Table 1.63、及び Table 1.59
- 人種（アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統、アメリカ先住民又はアラスカ原住民、アジア人、ハワイ先住民又は他の太平洋諸島の先住民、白人、Mixed Race）：ISS-COPD Table 1.64
- 喫煙状況（現喫煙者／喫煙歴あり）：ISS-COPD Table 1.65
- 地域（米国／欧州 1／欧州 2／その他の地域 1／その他の地域 2）：ISS-COPD Table 1.66

- 地域（米国／米国以外）：ISS-COPD Table 1.67
- 可逆性（可逆性あり／可逆性なし）：ISS-COPD Table 1.68
- $FEV_1$ の予測値に対する割合（GOLD ステージ I～IV）：ISS-COPD Table 1.69
- 心血管系疾患の既往歴又は危険因子（あり／なし）：ISS-COPD Table 1.70
- BMI（25 $kg/m^2$ 未満／25 $kg/m^2$ 以上）：ISS-COPD Table 1.71
- 肺炎の既往（あり／なし）：ISS-COPD Table 1.72

ITT 集団全体の 57%が男性被験者であった。全体的に女性被験者は男性被験者より若く（女性の平均年齢 61.8 歳に対して男性 65.0 歳）、女性被験者の BMI は男性被験者よりわずかに高かった（平均値：27.38 及び 26.50 $kg/m^2$）。

ITT 集団全体の 51%が 64 歳以下、49%が 65 歳以上であった。また、27%が 70 歳以上であった。被験者の 37%は 65～74 歳、11%が 75～84 歳であった。また、85 歳以上の被験者は 1%未満であった。男性の割合は 64 歳以下のサブグループでは 50%、65 歳以上のサブグループでは 65%、70 歳以上のサブグループでは 68%であった。BMI の平均値は年齢の上昇に伴い低下する傾向を示した（64 歳以下：27.17、65 歳以上：26.56、70 歳以上：26.42 $kg/m^2$）。

被験者の多くは白人（84%）であり、アジア人は 5%、Mixed Race は 5%、アメリカ先住民又はアラスカ原住民は 3%、アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統は 2%であった。アフリカ系アメリカ人の平均年齢（60.4 歳）は白人（64.1 歳）より低かったが、アジア人の平均年齢は 63.1 歳であった。アジア人の多く（84%）は男性であり、白人（57%）及びアフリカ系アメリカ人／アフリカ系統（52%）でも同様であった。アジア人の BMI の平均値は 22.45 $kg/m^2$ であったが、BMI が 39.10 $g/m^2$ であったハワイ先住民又は他の太平洋諸島の先住民の 1 例を除き、他のサブグループの BMI の平均値は 26.13～27.62 $kg/m^2$ であった。

ITT 集団全体の 44%が現喫煙者であり、56%が喫煙歴ありの被験者であった。現喫煙者の平均年齢 60.2 歳に対し、喫煙歴ありの被験者は 66.4 歳であり、現喫煙者、喫煙歴ありの被験者ともに、その多くは男性であった（それぞれ 51 及び 63%）。いずれも BMI の平均値は同程度であった（26.35 及び 27.28 $kg/m^2$）。

米国の被験者は ITT 集団全体の 34%を占め、26%が欧州、40%がその他の地域の被験者であった。米国の被験者の平均年齢は欧州の被験者の平均年齢より低かった（それぞれ 62.8 及び 65.5 歳）が、その他の地域の被験者では平均年齢は約 63 歳であった。欧州の男性被験者の割合（66%）は米国（50%）やその他の地域（その他の地域 1：60%、その他の地域 2：57%）に比べ高かった。米国の被験者の BMI の平均値（27.78 $kg/m^2$）は、欧州及びその他の地域 2（それぞれ 26.55 及び 26.85 $kg/m^2$）より高かったが、その他の地域 1 の被験者ではわずかに低かった（25.83 $kg/m^2$）。

米国の被験者が ITT 集団全体の 34%を占めたのに対し、米国以外の地域の被験者は 66%であった。米国の被験者の平均年齢は米国以外の被験者と同程度であった（それぞれ 62.8 及び 64.1 歳）。米国の被験者の半数を男性が占めたのに対し、米国以外の被験者における男性の割合は 62%であった。米国の被験者の BMI の平均値（27.78 $kg/m^2$）は、米国以外の被験者（26.40 $kg/m^2$）より高かった。

ITT 集団全体の 30%を可逆性のある被験者が占めた。可逆性あり、なしの両サブグループの平均年齢（62.9 及び 64.0 歳）は同程度であり、男性が多く（63 及び 55%）、BMI の平均値は同程度であった（27.32 及び 26.67 kg/m$^2$）。

被験者の多くは GOLD ステージ II（39%）又は III（46%）であった。GOLD ステージ IV の被験者は 15%であり、1 例（1%未満）が GOLD ステージ I であった。GOLD ステージ II～IV の各サブグループの平均年齢は同様であり（62.6～63.9 歳）、多くを男性が占めた（55～67%）。GOLD ステージが上がるにつれ、BMI の平均値は減少した（ステージ II、III、IV でそれぞれ 27.88、26.74、24.49 kg/m$^2$）。

被験者の 62%は心血管系疾患の既往歴又は危険因子を有していた。心血管系疾患の既往歴又は危険因子を有する被験者の平均年齢（65.2 歳）に対し、既往歴又は危険因子がない被験者では 61.1 歳であった。両サブグループともに大部分は男性であった（59 及び 55%）。心血管系疾患の既往歴又は危険因子のない被験者の BMI の平均値（25.08 kg/m$^2$）は、既往歴又は危険因子を有する被験者の BMI の平均値（27.98 kg/m$^2$）より低かった。

BMI が 25 kg/m$^2$ 以上の被験者は 59%を占めた。BMI が 25 kg/m$^2$ 未満の被験者の平均年齢（63.8 歳）は 25 kg/m$^2$ 以上の被験者（63.6 歳）と同程度であった。BMI が 25 kg/m$^2$ 以上の被験者における男性の割合（58%）は、25 kg/m$^2$ 未満の被験者における男性の割合（57%）と同様であった。

スクリーニング時に被験者の 23%が肺炎の既往を有していた。肺炎の既往歴を有するサブグループの平均年齢（63.8 歳）は、既往歴のないサブグループの平均年齢（63.6 歳）と同程度であった。両サブグループの大部分は男性であり（55 及び 58%）、BMI の平均値（26.99 及び 26.84 kg/m$^2$）は同程度であった。

#### 2.7.4.1.3.5. スクリーニング時の COPD の病歴

##### 2.7.4.1.3.5.1. 6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

6 ヵ月間の肺機能試験では、ITT 集団の 39%が治験組入れ 1～5 年前に COPD と診断され、30%は 5～10 年前に診断されていた。被験者の 10%は例外的に診断からの期間が 1 年未満であったが、残りの 22%は COPD と診断されてから 10 年以上経過していた。被験者の 65%は慢性気管支炎、62%は肺気腫と診断されており、慢性気管支炎と肺気腫の両方に罹患していると診断された被験者もみられた。スクリーニング時の COPD の病歴は各群を通して類似していた（付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table 1.38）。

##### 2.7.4.1.3.5.2. 1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）

1 年間の増悪試験では、ITT 集団の 35%が治験組入れ 1～5 年前に COPD と診断され、32%は 5～10 年前に診断されていた。被験者の 6%は例外的に診断からの期間が 1 年未満であったが、残りの 27%は COPD と診断されてから 10 年以上経過していた。被験者の 67%は慢性気管支炎、56%は肺気腫と診断されており、慢性気管支炎と肺気腫の両方に罹患していると診断された被験者もみられた。スクリーニング時の COPD の病歴は各群を通して類似していた（付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table 1.75）。

#### 2.7.4.1.3.5.3. 200820 試験

200820 試験では、ITT 集団の 37%が治験組入れ 1～5 年前に、32%が 5～10 年前に COPD と診断されていた（表 2.7.4.1-28）。被験者の 7%は診断からの期間が 1 年未満であったが、残りの 93%は COPD と診断されてから 1 年以上経過していた。被験者の 64%は慢性気管支炎、66%は肺気腫と診断されており、慢性気管支炎と肺気腫の両方に罹患していると診断された被験者もみられた。スクリーニング時の COPD の病歴は両群で類似していた。

**表 2.7.4.1-28 COPD の病歴（200820 試験、ITT）**

| | FF/VI 100/25 N=806 | VI 25 N=814 | Total N=1620 |
|---|---|---|---|
| Duration of COPD | | | |
| n | 806 | 814 | 1620 |
| < 1 year | 63 (8) | 47 (6) | 110 (7) |
| ≧1 year to < 5 years | 299 (37) | 304 (37) | 603 (37) |
| ≧5 years to < 10 years | 251 (31) | 263 (32) | 514 (32) |
| ≧10 years to < 15 years | 115 (14) | 124 (15) | 239 (15) |
| ≧15 years to < 20 years | 48 (6) | 41 (5) | 89 (5) |
| ≧20 years to < 25 years | 21 (3) | 20 (2) | 41 (3) |
| ≧25 years | 9 (1) | 15 (2) | 24 (1) |
| COPD type[1] | | | |
| n | 806 | 814 | 1620 |
| Chronic bronchitis | 508 (63) | 527 (65) | 1035 (64) |
| Emphysema | 528 (66) | 536 (66) | 1064 (66) |
| Unknown | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) |

n (%)
1. Subjects can select 'Chronic bronchitis', 'Emphysema' or both for COPD type.
Source: 200820 CSR Table 5.19

#### 2.7.4.1.3.5.4. 国内長期投与試験（HZC114156 試験）

HZC114156 試験における COPD の罹患期間を表 2.7.4.1-29 に示す。

COPD の罹患期間は両群とも 10 年未満が多かった。

**表 2.7.4.1-29 COPD の罹患期間（HZC114156 試験、ITT）**

| | | FF/VI 100/25 群 (N=60) | FF/VI 200/25 群 (N=127) | 計 (N=187) |
|---|---|---|---|---|
| COPD 罹患期間 | n | 60 | 127 | 187 |
| | 1 年未満 | 14 (23) | 27 (21) | 41 (22) |
| | 1 年以上～5 年未満 | 22 (37) | 46 (36) | 68 (36) |
| | 5 年以上～10 年未満 | 17 (28) | 42 (33) | 59 (32) |
| | 10 年以上～15 年未満 | 6 (10) | 9 (7) | 15 (8) |
| | 15 年以上～20 年未満 | 1 (2) | 2 (2) | 3 (2) |
| | 20 年以上～25 年未満 | 0 | 0 | 0 |
| | 25 年以上 | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) |

n (%)
Source: HZC114156 CSR Table 5.08

#### 2.7.4.1.3.5.5. COPD 併合 7 試験

COPD 患者を対象とした 7 試験では、ITT 集団の 37%が治験組入れ 1～5 年前に COPD と診断され、31%は 5～10 年前に診断されていた。被験者の 7%は例外的に診断からの期間が 1 年未満であったが、残りの 25%は COPD と診断されてから 10 年以上経過していた。被験者の 66%は慢性気管支炎、59%は肺気腫と診断されており、慢性気管支炎と肺気腫の両方に罹患していると診断された被験者もみられた（付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table 1.07）。

### 2.7.4.1.3.6. スクリーニング時の COPD の増悪歴

#### 2.7.4.1.3.6.1. 6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

6 ヵ月間の肺機能試験における、スクリーニング時の COPD の増悪歴を付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table 1.39 に示す。6 ヵ月間の肺機能試験では、スクリーニング前の 12 週間以内に COPD の管理が良好でないために入院した被験者は除外基準により除外された。

スクリーニング前の 12 ヵ月間に 218 例（10%）がステロイド薬又は抗生物質なしで管理できた増悪を 1 回経験し、25 例（1%）は 2 回経験した。6 例（1%未満）はステロイド薬又は抗生物質なしで管理できた増悪を 3 回以上経験した。

スクリーニング前の 12 ヵ月間に 452 例（20%）がステロイド薬又は抗生物質の使用が必要とされた増悪を 1 回経験し、63 例（3%）は 2 回経験した。32 例（1%）はステロイド薬又は抗生物質の使用が必要とされた増悪を 3 回以上経験した。

180 例（8%）がスクリーニング前の 12 ヵ月間に入院を必要とする COPD の増悪を 1 回経験し、13 例（1%未満）が 2 回以上経験した。

全般的に、スクリーニング時の COPD の増悪歴はすべての群を通して類似していた。

#### 2.7.4.1.3.6.2. 1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）

1 年間の増悪試験における、スクリーニング時の COPD の増悪歴を付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table 1.76 に示す。1 年間の増悪試験では、組入れ前の 12 ヵ月間に問題となる増悪が 1 回以上認められることを選択基準としていた。したがってこの集団はより重症であり、6 ヵ月間の肺機能試験とは異なる被験者集団であることに留意する必要がある。

スクリーニング前の 12 ヵ月間に 309 例（9%）がステロイド薬又は抗生物質なしで管理できた増悪を 1 回経験し、140 例（4%）は 2 回経験した。114 例（4%）はステロイド薬又は抗生物質なしで管理できた増悪を 3 回以上経験した。

スクリーニング前の 12 ヵ月間に 1992 例（61%）がステロイド薬又は抗生物質の使用が必要とされた増悪を 1 回経験し、693 例（21%）は 2 回経験した。320 例（10%）はステロイド薬又は抗生物質の使用が必要とされた増悪を 3 回以上経験した。

547 例（17%）がスクリーニング前の 12 ヵ月間に入院を必要とする COPD の増悪を 1 回経験し、82 例（3%）が 2 回、33 例（1%）が 3 回以上経験した。

3 例（VI 25 µg 群 1 例、FF/VI 200/25 µg 群 2 例）を除く全例が、スクリーニング前の 12 ヵ月間にステロイド薬、抗生物質又は入院のいずれかを必要とする増悪を 1 回経験していた。

全般的に、スクリーニング時の COPD の増悪歴はすべての群を通して類似していた。

#### 2.7.4.1.3.6.3. 200820 試験

200820 試験では、スクリーニング（Visit1）前の 12 ヵ月間に、全身性／経口ステロイド薬もしくは抗生物質による治療及び／又は入院による治療を必要とする COPD 増悪歴を 1 回以上有することを選択基準としていた。

200820 試験において、被験者の 73%ではスクリーニング前の 12 ヵ月間に入院を必要とする増悪はみられなかった（表 2.7.4.1-30）。また、被験者の 81%がスクリーニング前の 12 ヵ月間に経口／全身性ステロイド薬又は抗生物質の使用が必要（入院を含まず）とされた増悪を経験していた。

**表 2.7.4.1-30 COPD の増悪歴（200820 試験、ITT）**

| | FF/VI 100/25 N=806 | VI 25 N=814 | Total N=1620 |
|---|---|---|---|
| Number of exacerbations in the last 12 months that required hospitalisation | | | |
| n | 806 | 814 | 1620 |
| 0 | 583 (72) | 604 (74) | 1187 (73) |
| 1 | 205 (25) | 188 (23) | 393 (24) |
| 2 | 18 (2) | 19 (2) | 37 (2) |
| >2 | 0 | 3 (<1) | 3 (<1) |
| Number of exacerbations in the last 12 months that required oral/systemic corticosteroids and/or antibiotics (not involving hospitalisation) | | | |
| n | 806 | 814 | 1620 |
| 0 | 158 (20) | 143 (18) | 301 (19) |
| 1 | 533 (66) | 544 (67) | 1077 (66) |
| 2 | 82 (10) | 91 (11) | 173 (11) |
| >2 | 33 (4) | 36 (4) | 69 (4) |

n (%)
Source: 200820 CSR Table 5.19

#### 2.7.4.1.3.6.4. 国内長期投与試験（HZC114156 試験）

HZC114156 試験における COPD の増悪歴を表 2.7.4.1-31 に示す。

HZC114156 試験では、スクリーニング前 4 週間以内に中等度又は重度の COPD の増悪が認められることを除外基準としていた。

両群とも COPD の増悪歴がない被験者がほとんどであったが、経口／全身性ステロイド薬、抗生物質なしで管理できた増悪の回数が 1 回であった被験者の割合は FF/VI 100/25 μg 群で 2%（1 例）、200/25 μg 群で 2%（2 例）であった。経口／全身性ステロイド薬、抗生物質の使用が必要とされた増悪の回数は、FF/VI 100/25 μg 群では 1 回が 7%（4 例）、4 回以上が 2%（1 例）、200/25 μg 群では 1 回が 8%（10 例）、2 回が 1%未満（1 例）であった。また入院を必要とする COPD の増悪の回数は、FF/VI 100/25 μg 群で 1 回が 2%（1 例）、200/25 μg 群では 1 回が 2%（3 例）、2 回が 1%未満（1 例）であった。

**表 2.7.4.1-31　COPD の増悪歴（HZC114156 試験、ITT）**

| | | FF/VI 100/25 群 (N=60) | FF/VI 200/25 群 (N=127) | 計 (N=187) |
|---|---|---|---|---|
| 経口／全身性ステロイド薬、抗生物質なしで管理できた増悪の回数 [1] | n | 60 | 127 | 187 |
| | なし | 59 (98) | 125 (98) | 184 (98) |
| | 1 回 | 1 (2) | 2 (2) | 3 (2) |
| | 2 回 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 回 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 回超 | 0 | 0 | 0 |
| 経口／全身性ステロイド薬、抗生物質の使用が必要とされた増悪の回数 [1] | n | 60 | 127 | 187 |
| | なし | 55 (92) | 116 (91) | 171 (91) |
| | 1 回 | 4 (7) | 10 (8) | 14 (7) |
| | 2 回 | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| | 3 回 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 回超 | 1 (2) | 0 | 1 (<1) |
| 入院を必要とする COPD の増悪の回数 [1] | n | 60 | 127 | 187 |
| | なし | 59 (98) | 123 (97) | 182 (97) |
| | 1 回 | 1 (2) | 3 (2) | 4 (2) |
| | 2 回 | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| | 3 回 | 0 | 0 | 0 |
| | 3 回超 | 0 | 0 | 0 |

n (%)
12 ヵ月以内
Source: HZC1145156 CSR Table 5.08

### 2.7.4.1.3.6.5.　COPD 併合 7 試験

COPD 患者を対象とした 7 試験のうち 6 試験における、スクリーニング時の COPD の増悪歴を付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table 1.08 に示す（HZC111348 試験では増悪歴のデータを収集しなかった）。

1 年間の増悪試験では COPD の増悪歴を有することが選択基準として設定されていたが、6 ヵ月間の肺機能試験ではスクリーニング前の 12 週間以内に COPD の管理が良好でないために入院した患者は除外されたことに留意する必要がある。4 週間の試験においても COPD の管理が良好でない患者は除外された。

スクリーニング前の 12 ヵ月間に 574 例（9%）がステロイド薬又は抗生物質なしで管理できた増悪を 1 回経験し、173 例（3%）は 2 回経験していた。147 例（2%）はステロイド薬又は抗生物質なしで管理できた増悪を 3 回以上経験した。

スクリーニング前の 12 ヵ月間に 2566 例（42%）がステロイド薬又は抗生物質の使用が必要とされた増悪を 1 回経験し、779 例（13%）は 2 回経験した。374 例（6%）はステロイド薬又は抗生物質の使用が必要とされた増悪を 3 回以上経験した。

765 例（12%）がスクリーニング前の 12 ヵ月間に入院を必要とする COPD の増悪を 1 回経験し、98 例（2%）が 2 回、34 例（1%未満）が 3 回以上経験した。

全般的に、投与群間の COPD の増悪歴の差は組入れ被験者数の多い試験の影響を受けており、6 試験の異なる選択基準及び被験者集団を反映していた。

#### 2.7.4.1.3.7. スクリーニング時の喫煙状況

##### 2.7.4.1.3.7.1. 6ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

6ヵ月間の肺機能試験では、ITT 集団の喫煙歴の平均値は 37.3 年、44.1 pack-years であった。被験者の喫煙歴はすべての群を通して類似していた。

被験者の喫煙状況もすべての群を通して類似していた。ITT 集団全体の 54%は現喫煙者、46%は喫煙歴ありの被験者であった（付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table 1.40）。

##### 2.7.4.1.3.7.2. 1年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）

1年間の増悪試験では、ITT 集団の喫煙歴の平均値は 37.9 年、46.2 pack-years であった。被験者の喫煙歴はすべての群を通して類似していた。

被験者の喫煙状況もすべての群を通して類似していた。ITT 集団全体の 44%は現喫煙者、56%は喫煙歴ありの被験者であった（付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table 1.77）。

##### 2.7.4.1.3.7.3. 200820 試験

200820 試験では、ITT 集団の喫煙歴の平均値は 38.1 年（FF/VI 100/25 μg 群で 38.2 年、VI 25 μg 群で 38.1 年）、43.9 pack-years（FF/VI 100/25 μg 群で 43.7 pack-years、VI 25 μg 群で 44.1 pack-years）であり、両群で類似していた（表 2.7.4.1-32）。

**表 2.7.4.1-32 喫煙状況（200820 試験、ITT）**

| | FF/VI 100/25 N=806 | VI 25 N=814 | Total N=1620 |
|---|---|---|---|
| Years Smoked | | | |
| n | 806 | 812 | 1618 |
| Mean | 38.2 | 38.1 | 38.1 |
| SD | 11.09 | 11.19 | 11.14 |
| Median | 40.0 | 40.0 | 40.0 |
| Min.- Max. | 7－65 | 5－70 | 5－70 |
| Cigarettes/Day | | | |
| n | 806 | 811 | 1617 |
| Mean | 22.9 | 23.0 | 22.9 |
| SD | 11.26 | 10.71 | 10.98 |
| Median | 20.0 | 20.0 | 20.0 |
| Min.- Max. | 4－120 | 5－100 | 4－120 |
| Smoking Pack Years[1] | | | |
| n | 806 | 811 | 1617 |
| Mean | 43.7 | 44.1 | 43.9 |
| SD | 25.75 | 26.39 | 26.06 |
| Median | 40.0 | 40.0 | 40.0 |
| Min.- Max. | 10－300 | 10－250 | 10－300 |
| Smoking Status at Screening | | | |
| n | 806 | 814 | 1620 |
| Current smoker | 367 (46) | 363 (45) | 730 (45) |
| Former smoker | 439 (54) | 449 (55) | 888 (55) |
| Unknown | 0 | 2 (<1) | 2 (<1) |

1. Smoking Pack Years = (Number of cigarettes smoked per day/20) x number of years smoked.

Source: 200820 CSR Table 5.20, Table 5.21

#### 2.7.4.1.3.7.4. 国内長期投与試験（HZC114156 試験）

HZC114156 試験における喫煙状況を表 2.7.4.1-33 に示す。

HZC114156 試験の現喫煙者は FF/VI 100/25 µg 群で 23%、200/25 µg 群が 24%であり、両群で同様であった。

**表 2.7.4.1-33 喫煙状況（HZC114156 試験、ITT）**

| | | FF/VI 100/25 群 (N=60) | FF/VI 200/25 群 (N=127) | 計 (N=187) |
|---|---|---|---|---|
| 喫煙状況 | n | 60 | 127 | 187 |
| | 現喫煙者 | 14 (23) | 31 (24) | 45 (24) |
| | 喫煙歴あり | 46 (77) | 96 (76) | 142 (76) |

n (%)
Source: HZC114156 CSR Table 5.08

#### 2.7.4.1.3.7.5. COPD 併合 7 試験

COPD 患者を対象とした 7 試験では、ITT 集団の喫煙歴の平均値は 37.7 年、45.6 pack-years であった。被験者の喫煙歴はすべての群を通して類似していた。

被験者の喫煙状況もすべての群を通して類似していた。ITT 集団全体の 48%は現喫煙者、52%は喫煙歴ありの被験者であった（付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table 1.09）。

#### 2.7.4.1.3.7.6. 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）

HZC113782 試験において、53%の被験者は喫煙歴あり（現喫煙者を除く）で、喫煙歴の平均値は 41 pack-years であった（付録 2.7.4.7-7 HZC113782 CSR Overall Table 1.091）。

#### 2.7.4.1.3.8. 合併症及び既往歴

合併症及び既往歴については、COPD 患者を対象とした 7 試験の併合データでは集計を行わず、6 ヵ月間の肺機能試験及び 1 年間の増悪試験のみで行った。

#### 2.7.4.1.3.8.1. 6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

6 ヵ月間の肺機能試験におけるスクリーニング時の合併症を付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table 1.41 に示す。

被験者の多く（ITT 集団全体の 61%）は COPD 以外の合併症を有していた。もっとも多い（5%以上）分類は「血管障害」（48%）であり、この分類では高血圧（48%）がもっとも多かった。次に多い分類は「代謝及び栄養障害」（30%）であり、多数を占めたのは高コレステロール血症（22%）、次いで糖尿病（11%）及び骨粗鬆症（5%）であった。次に多い分類は「心臓障害」（16%）であり、多数を占めたのは冠動脈疾患（13%）であり、次いで不整脈（3%）、うっ血性心不全（2%）、心筋梗塞（1%未満）であった。次に多い分類は「眼障害」（5%）であり、白内障が 4%、緑内障が 2%であった。全般的に、スクリーニング時の合併症はすべての群を通して類似していた。

また、6 ヵ月間の肺機能試験におけるスクリーニング時の既往歴を付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table 1.42 に示す。

ITT 集団全体の 26%が何らかの既往歴を有していた。比較的多く（5%以上）みられた分類は「感染症及び寄生虫症」（15%）、「心臓障害」（7%）及び「眼障害」（5%）であった。これらの分類では肺炎の既往（「感染症及び寄生虫症」の分類で唯一の既往）が 15%、白内障の既往が 5%、心筋梗塞の既往が 4%で認められた。全般的に、スクリーニング時の既往歴はすべての群を通して類似していた。

#### 2.7.4.1.3.8.2. 1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）

1 年間の増悪試験におけるスクリーニング時の合併症を付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table 1.78 に示す。

被験者の多く（ITT 集団全体の 63%）は COPD 以外の合併症を有していた。もっとも多い（5%以上）分類は「血管障害」（45%）であり、この分類では高血圧（45%）がもっとも多かった。次に多い分類は「代謝及び栄養障害」（38%）であり、多数を占めたのは高コレステロール血症（27%）、次いで糖尿病（12%）及び骨粗鬆症（9%）であった。次に多い分類は「心臓障害」（10%）であり、多数を占めたのは冠動脈疾患（7%）であり、次いで不整脈（3%）、うっ血性心不全（1%未満）及び心筋梗塞（1%未満）であった。次に多い分類は「眼障害」（6%）であり、白内障が 4%、緑内障が 2%であった。全般的に、スクリーニング時の合併症はすべての群を通して類似していた。

また、1 年間の増悪試験におけるスクリーニング時の既往歴を付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table1.79 に示す。

ITT 集団全体の 35%が何らかの既往歴を有していた。比較的多く（5%以上）みられた分類は「感染症及び寄生虫症」（23%）、「心臓障害」（9%）及び「眼障害」（7%）であった。これらの分類では、肺炎の既往が 23%、白内障の既往が 7%、心筋梗塞の既往が 5%で認められた。全般的に、スクリーニング時の既往歴はすべての群を通して類似していた。

#### 2.7.4.1.3.8.3. 200820 試験

200820 試験では、ITT 集団の大半（70%）は COPD 以外の合併症を有していた。もっとも多い合併症（いずれかの投与群で 7%超）の分類は「血管障害」（58%）であり、この分類では高血圧（FF/VI 100/25 µg 群で 60%、VI 25 µg 群で 56%）がもっとも多かった。次に多い分類は「代謝および栄養障害」（33%）であり、多数を占めたのは高コレステロール血症（各投与群で 24%）及び糖尿病（各投与群で 13%）であった。「心臓障害」は被験者の 22%で合併しており、この分類では冠動脈疾患（FF/VI 100/25 µg 群で 19%、VI 25 µg 群で 15%）が多数を占めた。他の合併症はいずれも被験者の 10%未満であった。

また、ITT 集団の 34%は既往歴を有していた。比較的多く（5%以上）みられた分類は「感染症および寄生虫症」（21%）、「心臓障害」（9%）、「眼障害」（5%）であった。これらの分類では、肺炎が 21%、心筋梗塞及び白内障が各 5%で認められた。各々の分類で両群の例数（%）は類似していた。

#### 2.7.4.1.3.8.4. 国内長期投与試験（HZC114156 試験）

HZC114156 試験で多くみられた合併症は両群とも高血圧であり、FF/VI 100/25 µg 群で 53%（32 例）、200/25 µg 群では 45%（57 例）であった。

また、多くみられた既往歴は両群とも肺炎であり、FF/VI 100/25 µg 群で 20%（12 例）、200/25 µg 群で 19%（24 例）であった。

### 2.7.4.1.3.9. 服薬遵守

#### 2.7.4.1.3.9.1. 6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

6 ヵ月間の肺機能試験における全般的な服薬遵守率の平均値は高く（すべての群で 97%超）、中央値は 99%であった。割り付けられた治療の服薬遵守率が 95～105%であった被験者は、いずれの群でも 83%以上であった。服薬遵守率が 80%未満の被験者は 2%以下、120%超の被験者は 1%以下であった（付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table1.43）。服薬遵守率が 120%超の被験者の大部分は早期中止例であり、治験薬投与を数回行ったのみであった。そのため 1 回の吸入追加が服薬遵守率を高くしたものと考えられる。

#### 2.7.4.1.3.9.2. 1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）

1 年間の増悪試験における全般的な服薬遵守率の平均値は高く（すべての群で 98%超）、中央値は 99%であった。割り付けられた治療の服薬遵守率が 95～105%であった被験者は 78～82%であった。服薬遵守率が 80%未満の被験者は 1%、120%超の被験者は 1%以下であった（付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table 1.80）。服薬遵守率が 120%超の被験者の大部分は早期中止例であり、治験薬投与を数回行ったのみであった。そのため 1 回の吸入追加が遵守率を高くしたものと考えられる。

#### 2.7.4.1.3.9.3. 200820 試験

200820 試験における服薬遵守率の平均値は、FF/VI 100/25 µg 群で 99.0%及び VI 25 µg 群で 98.6%と同様であった。服薬遵守率が 95～105%であった被験者の割合は、FF/VI 100/25 µg 群で 88%及び VI 25 µg 群で 84%であった。服薬遵守率が 80%未満の被験者は 16 例（1%未満）、120%超の被験者は 5 例（1%未満）であった。

#### 2.7.4.1.3.9.4. 国内長期投与試験（HZC114156 試験）

HZC114156 試験における服薬遵守率の平均値は、FF/VI 100/25 及び 200/25 µg 群でそれぞれ 98.48 及び 99.09%と同様であった。また、両群ともに服薬遵守率が 80%未満の被験者はいなかった。

#### 2.7.4.1.3.9.5. COPD 併合 7 試験

COPD 患者を対象とした 7 試験における全般的な服薬遵守率の平均値は高く（すべての群で 98%超）、中央値は 99～100%であった。割り付けられた治療の服薬遵守率が 95～105%であった被験者は、いずれの群でも 76%以上であった。服薬遵守率が 80%未満の被験者は

2%以下、120%超の被験者は 3%以下であった（付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table1.10）。服薬遵守率が 120%超の被験者の大部分は早期中止例であり、治験薬投与を数回行ったのみであった。そのため 1 回の吸入追加が服薬遵守率を高くしたものと考えられる。

### 2.7.4.2. 有害事象

有害事象の評価方法を以下に示す。

**有害事象及び重篤な有害事象の定義**

FF/VI の COPD 申請データパッケージでは、有害事象を「治験薬が投与された患者又は被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとをいい、当該治験薬との因果関係の有無は問わないものである。」と定義した。したがって、有害事象とは、治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない及び意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は疾患（新たな疾患又は増悪）のことである。ベースラインからの悪化を含むあらゆる臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査又は尿検査）又は安全性評価（例：心電図、放射線スキャン、バイタルサインの測定）で、治験責任医師の医学的かつ科学的判断により臨床的に重要とされたものは、有害事象又は重篤な有害事象として記録することとした。

有害事象には、治験開始前より存在した慢性的又は断続的な症状の増悪（症状の頻度の増加又は重症度の悪化を含む）、治験薬投与開始後に新たに検出又は診断された症状（治験開始前に既に存在していた可能性があっても、治験薬投与後に検出又は診断された場合は有害事象に含める）、相互作用が疑われる徴候、症状、又は治験薬又は併用薬の過量投与が疑われる徴候、症状、又は後遺症（過量投与自体は有害事象又は重篤な有害事象として報告しない）が含まれる。ただし、1 年間の増悪試験では、COPD の中等度及び重度の増悪の年間発現率を有効性の主要な評価項目としたため、治験責任医師は、重篤な有害事象の定義に合致しない限り COPD の増悪の報告（有害事象として）を行わないよう規定した。200820 試験においても、治験責任医師は、重篤な有害事象の定義に合致しない限り COPD の増悪の報告（有害事象として）を行わないよう規定した。HZC113782 試験も同様の規定とした。

重篤な有害事象とは、投与量にかかわらず、あらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、以下のものとした。

a. 死に至るもの
b. 生命を脅かすもの
c. 治療のため入院又は入院期間の延長が必要であるもの
d. 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
e. 先天異常を来すもの
f. その他の医学的に重要な状態
g. 高ビリルビン血症を伴う肝疾患［ALT が正常範囲上限値の 3 倍以上かつビリルビンが正常範囲上限値の 2 倍以上（直接ビリルビンが 35%超）又は INR が測定されている場合、ALT が正常範囲上限値の 3 倍以上かつ INR が 1.5 超と定義］を伴う薬物に起因する可能性がある肝疾患の全事象（Hy's Law）（INR は測定する必要はなく、また、この INR の基準は抗凝固薬投与中の患者には該当しない）（FP/SALM 実薬対照試験及び国内長期投与試験のみ）

**有害事象の重症度**

有害事象及び重篤な有害事象の重症度は、治験責任医師が次のカテゴリーに分類した。

軽度：容易に我慢でき、不快さがわずかであり日常生活に支障がない程度の有害事象

中等度：日常生活に支障を来す程度の不快な有害事象

重度：通常の日常生活が営めない程度の有害事象

**有害事象と治験薬との関連性**

治験薬と関連がある有害事象は、治験薬により引き起こされたと考えられる合理的な可能性があると治験責任医師が判断した事象とした。

**有害事象のコーディングに用いた用語集**

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコーディングし、器官別大分類（SOC）及び基本語を用いて集計及び分類を行った。集計結果は頻度順（降順）で示した。何らかの事象が 1 件以上発現した被験者数も算出した。

なお、いくつかの試験の総括報告書と、複数試験を併合した要約表で個々の有害事象の発現例数及び割合に多少の差がある場合がある。この理由は各総括報告書と併合データベースの MedDRA のバージョンの違いによるものである。しかし、これらの差はわずかであり、ごく少数の有害事象に対する影響に限られた。総括報告書及び本概要で用いた MedDRA のバージョンを以下に示す。

| 試験 | MedDRA のバージョン | 試験 | MedDRA のバージョン |
|---|---|---|---|
| B2C111045 試験 | Version 11.1 | HZC102871 試験 | Version 14.1 |
| HZC111348 試験 | | HZC102970 試験 | |
| HZC110946 試験 | Version 13.0 | HZC113107 試験 | |
| HZC112206 試験 | Version 13.1 | HZC113109 試験 | |
| HZC112207 試験 | Version 14.0 | HZC112352 試験 | |
| 200820 試験 | Version 18.0 | HZC114156 試験 | |
| HZC113782 試験 | Version 18.0 | 併合解析 | |

**有害事象の評価期間**

治療期間中の有害事象とは、発現日が初回投与日又はそれ以後、かつ投与中止日+1 日と同日又はそれ以前の事象とした。後観察期間中の有害事象とは、発現日が投与中止日+1 日より後の事象とした。

**有害事象の集計**

治療期間中に発現した有害事象、治療期間中に発現した重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象、比較的よく見られる有害事象について要約した。また、曝露量で調整した各有害事象の発現例数（1000 人・年当たりの発現例数）についてもまとめた。

比較的よく見られる有害事象として、いずれかの群で発現頻度が 3%以上の有害事象を提示した。

GlaxoSmithKline（GSK）では、本申請の有害事象の発現頻度のカットオフ値を 3%と設定した。このカットオフ値は、海外における FF/VI の申請資料における比較的よく見られる有害事象のカットオフ値と同様である。また、FF/VI の同種同効薬であるアドエア®をはじめ、喘息又は COPD 治療薬について特に GSK では 3%をカットオフ値として使用しており、FDA や他国の規制当局によっても受け入れられている。これらに加え、これまでの経験上、当該カットオフ値によって特定される主な有害事象の分量や内容から、同疾患領域における吸入剤の安全性プロファイルを評価する上で当該カットオフ値の設定は妥当であると考えた。また、GSK は FF/VI の開発を世界同時で進めており、現在までに得られた豊富な臨床データをまとめ、様々な面から評価を行い、世界共通の結論を導き出すためには同一の集計方法を選択することが妥当であると考え、上述の背景から日本においても海外と同様に比較的よく見られる有害事象のカットオフ値を 3%とした。

#### 2.7.4.2.1. 有害事象の解析

##### 2.7.4.2.1.1. 比較的よく見られる有害事象

###### 2.7.4.2.1.1.1. 治療期間中の有害事象の概略

####### 2.7.4.2.1.1.1.1. 6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

6 ヵ月間の肺機能試験における、治療期間中の有害事象の SOC による要約を表 2.7.4.2-1 に示す。

治療期間中に何らかの有害事象を発現した被験者の割合は、FF/VI 50/25 µg 群を除く実薬群（45～50%）とプラセボ群（48%）で同程度であった。FF/VI 50/25 µg 群では 55%と若干高かった。

SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度が最も高く、各群の発現頻度は FF/VI 50/25 µg 群で 30%、100/25 µg 群で 28%、FF 100 µg 群で 26%、200 µg 群で 27%であった。FF/VI 200/25 µg 群及びプラセボ群では、本 SOC の有害事象の発現頻度は低かった（それぞれ 21%、22%）。いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎（6～10%）、上気道感染（2～8%）及び中咽頭カンジダ症（FF/VI 50/25 µg 群 5%、FF 200 µg 群 3%、その他の群では<1～2%）であった。本 SOC のその他の有害事象の発現頻度はいずれの群でも 5%未満であった。

SOC が「神経系障害」の有害事象の発現頻度は実薬群（8～11%）及びプラセボ群（8%）で同程度であった。本 SOC で多く報告された有害事象は頭痛であり、プラセボ群 5%に対し

実薬群では 5～9%であった。本 SOC のその他の有害事象の発現頻度はいずれの群でも 1%未満であった。

SOC が「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現頻度はほとんどの実薬群（7～10%）とプラセボ群（6%）で同程度であり、FF 200 µg 群では 4%と低かった。本 SOC で多く報告された有害事象は背部痛、関節痛、筋痙縮、四肢痛、筋骨格痛、筋肉痛及び変形性関節症であり、発現頻度は<1～3%であった。

SOC が「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の有害事象の発現頻度はすべての実薬群（7～9%）及びプラセボ群（7%）で同程度であった。本 SOC で多く報告された有害事象は慢性閉塞性肺疾患、口腔咽頭痛、咳嗽及び鼻漏であり、発現頻度は<1～3%であった。

SOC が「胃腸障害」の有害事象の発現頻度が最も高かったのは FF/VI 200/25 µg 群（10%）であり、残りの実薬群（4～8%）及びプラセボ群（7%）の発現頻度は同程度であった。本 SOC で多く報告された有害事象は悪心、下痢、歯痛、消化不良及び嘔吐であり、発現頻度は<1～1%であった。

SOC が「心臓障害」の発現頻度はプラセボ群（8%）に比べすべての実薬群で同程度もしくは低かった（5～8%）。本 SOC で多く報告された有害事象は心室性期外収縮、心室性頻脈及び上室性期外収縮であった。本 SOC の有害事象の発現頻度は非常に低かった（<1～2%）。

SOC が「臨床検査」の有害事象の発現頻度は、他の実薬群（1～3%）及びプラセボ群（3%）に比べて FF/VI 50/25 µg 群で高かった（6%）が、本 SOC の個々の有害事象の発現頻度はすべて 1%未満であった。本 SOC で多く報告された有害事象は血圧上昇、血中ブドウ糖増加及び心電図 PR 短縮で、その発現頻度はいずれの群でも 0～<1%であった。

その他の SOC における有害事象の発現頻度は、実薬群及びプラセボ群ともに同程度であった。

曝露量で調整した治療期間中の有害事象の SOC による要約を表 2.7.4.2-2 に示す。曝露量で調整した場合、治療期間中に何らかの有害事象を発現した被験者は FF/VI 100/25 µg 群、VI 25 µg 群、FF 100 及び 200 µg 群とプラセボ群で同程度であり、プラセボ群で 1000 人・年当たり 1275.4 例（1275.4 例/1000 人・年）、FF/VI 100/25 µg 群、VI 25 µg 群、FF 100 及び 200 µg 群で 1204.6～1290.3/1000 人・年であった。曝露量で調整した有害事象発現例数が最も多かったのは FF/VI 50/25 µg 群（1457.0 例/1000 人・年）であり、最も少なかったのは FF/VI 200/25 µg 群であった（1131.8 例/1000 人・年）。個々の SOC では、曝露量で調整した治療期間中の有害事象の傾向は、上述の未調整の発現頻度と一致した。

**表 2.7.4.2-1　治療期間中の有害事象の SOC による要約（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

| SOC | 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) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象発現例数 (%) | 196 (48) | 114 (55) | 203 (50) | 93 (45) | 196 (48) | 201 (49) | 96 (47) |
| 感染症および寄生虫症 | 89 (22) | 61 (30) | 115 (28) | 44 (21) | 98 (24) | 107 (26) | 54 (27) |
| 神経系障害 | 32 (8) | 20 (10) | 42 (10) | 20 (10) | 44 (11) | 40 (10) | 17 (8) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 26 (6) | 20 (10) | 39 (10) | 15 (7) | 33 (8) | 37 (9) | 8 (4) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 30 (7) | 17 (8) | 30 (7) | 17 (8) | 37 (9) | 28 (7) | 18 (9) |
| 胃腸障害 | 30 (7) | 14 (7) | 22 (5) | 20 (10) | 26 (6) | 34 (8) | 9 (4) |
| 心臓障害 | 31 (8) | 11 (5) | 23 (6) | 10 (5) | 22 (5) | 27 (7) | 16 (8) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 17 (4) | 7 (3) | 18 (4) | 9 (4) | 17 (4) | 21 (5) | 6 (3) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 12 (3) | 8 (4) | 14 (3) | 3 (1) | 11 (3) | 9 (2) | 5 (2) |
| 臨床検査 | 14 (3) | 12 (6) | 10 (2) | 5 (2) | 11 (3) | 6 (1) | 3 (1) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 8 (2) | 4 (2) | 14 (3) | 3 (1) | 8 (2) | 16 (4) | 4 (2) |
| 代謝および栄養障害 | 10 (2) | 6 (3) | 10 (2) | 6 (3) | 9 (2) | 9 (2) | 4 (2) |
| 血管障害 | 10 (2) | 5 (2) | 3 (<1) | 3 (1) | 8 (2) | 13 (3) | 9 (4) |
| 精神障害 | 9 (2) | 2 (<1) | 8 (2) | 1 (<1) | 3 (<1) | 7 (2) | 6 (3) |
| 眼障害 | 4 (<1) | 2 (<1) | 5 (1) | 3 (1) | 2 (<1) | 5 (1) | 4 (2) |
| 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） | 4 (<1) | 1 (<1) | 6 (1) | 3 (1) | 3 (<1) | 6 (1) | 0 |
| 腎および尿路障害 | 4 (<1) | 1 (<1) | 3 (<1) | 1 (<1) | 5 (1) | 5 (1) | 0 |
| 耳および迷路障害 | 1 (<1) | 2 (<1) | 4 (<1) | 0 | 4 (<1) | 3 (<1) | 1 (<1) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 2 (<1) | 6 (1) | 1 (<1) | 4 (<1) | 0 | 0 |
| 免疫系障害 | 0 | 1 (<1) | 3 (<1) | 0 | 4 (<1) | 1 (<1) | 2 (<1) |
| 血液およびリンパ系障害 | 3 (<1) | 0 | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) | 3 (<1) | 2 (<1) |
| 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 1 (<1) | 2 (<1) | 0 | 1 (<1) | 2 (<1) |
| 外科および内科処置 | 1 (<1) | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 2 (<1) | 1 (<1) |
| 内分泌障害 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 社会環境 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 0 |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
Source: ISS-COPD Table 2.13

**表 2.7.4.2-2　曝露量で調整した治療期間中の有害事象の SOC による要約（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

| SOC | 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) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 患者・年 | 154 | 78 | 157 | 82 | 161 | 157 | 80 |
| 有害事象発現例数 (例/1000 人・年) | 1275.4 | 1457.0 | 1290.3 | 1131.8 | 1215.7 | 1279.6 | 1204.6 |
| 感染症および寄生虫症 | 579.2 | 779.6 | 730.9 | 535.5 | 607.8 | 681.2 | 677.6 |
| 神経系障害 | 208.2 | 255.6 | 267.0 | 243.4 | 272.9 | 254.6 | 213.3 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 169.2 | 255.6 | 247.9 | 182.6 | 204.7 | 235.5 | 100.4 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 195.2 | 217.3 | 190.7 | 206.9 | 229.5 | 178.3 | 225.9 |
| 胃腸障害 | 195.2 | 178.9 | 139.8 | 243.4 | 161.3 | 216.4 | 112.9 |
| 心臓障害 | 201.7 | 140.6 | 146.2 | 121.7 | 136.5 | 171.9 | 200.8 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 110.6 | 89.5 | 114.4 | 109.5 | 105.4 | 133.7 | 75.3 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 78.1 | 102.2 | 89.0 | 36.5 | 68.2 | 57.3 | 62.7 |
| 臨床検査 | 91.1 | 153.4 | 63.6 | 60.9 | 68.2 | 38.2 | 37.6 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 52.1 | 51.1 | 89.0 | 36.5 | 49.6 | 101.9 | 50.2 |
| 代謝および栄養障害 | 65.1 | 76.7 | 63.6 | 73.0 | 55.8 | 57.3 | 50.2 |
| 血管障害 | 65.1 | 63.9 | 19.1 | 36.5 | 49.6 | 82.8 | 112.9 |
| 精神障害 | 58.6 | 25.6 | 50.8 | 12.2 | 18.6 | 44.6 | 75.3 |
| 眼障害 | 26.0 | 25.6 | 31.8 | 36.5 | 12.4 | 31.8 | 50.2 |
| 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） | 26.0 | 12.8 | 38.1 | 36.5 | 18.6 | 38.2 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 26.0 | 12.8 | 19.1 | 12.2 | 31.0 | 31.8 | 0 |
| 耳および迷路障害 | 6.5 | 25.6 | 25.4 | 0 | 24.8 | 19.1 | 12.5 |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 25.6 | 38.1 | 12.2 | 24.8 | 0 | 0 |
| 免疫系障害 | 0 | 12.8 | 19.1 | 0 | 24.8 | 6.4 | 25.1 |
| 血液およびリンパ系障害 | 19.5 | 0 | 0 | 12.2 | 6.2 | 19.1 | 25.1 |
| 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 6.4 | 24.3 | 0 | 6.4 | 25.1 |
| 外科および内科処置 | 6.5 | 0 | 0 | 12.2 | 0 | 12.7 | 12.5 |
| 内分泌障害 | 6.5 | 12.8 | 0 | 0 | 6.2 | 6.4 | 0 |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 6.5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 社会環境 | 0 | 0 | 6.4 | 0 | 0 | 0 | 0 |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
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。
Source: ISS-COPD Table 2.14

#### 2.7.4.2.1.1.1.2. 1年間の増悪試験（HZC102871試験及びHZC102970試験）

1年間の増悪試験における、治療期間中の有害事象のSOCによる要約を表 2.7.4.2-3に示す。

治療期間中に何らかの有害事象を発現した被験者の割合はいずれのFF/VI群でも同程度（76～77%）であり、VI 25 µg群（70%）よりもやや高かった。

SOCが「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度が最も高く、FF/VI群（50～55%）よりもVI 25 µg群（44%）の方が低かった。いずれかの群で5%以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎（14～19%）、上気道感染（9～11%）、口腔カンジダ症（FF/VI 群 9～10%、VI 25 µg群6%）、気管支炎（5～6%）、副鼻腔炎（4～6%）及び肺炎（FF/VI群各6%、VI 25 µg群3%）であった。本SOCのその他の有害事象の発現頻度はいずれの群でも5%未満であった。

SOCが「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の有害事象の発現頻度はすべての群で同程度であった（23～25%）。本SOCで多く報告された有害事象は慢性閉塞性肺疾患（6～7%）、咳嗽（4%）及び口腔咽頭痛（4～5%）であった。

SOCが「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現頻度はすべての群で同程度であった（18～21%）。本SOCで多く報告された有害事象は背部痛（5～7%）であった。本SOCのその他の有害事象の発現頻度はいずれの群でも5%未満であった。

SOCが「胃腸障害」の有害事象の発現頻度はすべての群で同程度であった（15～17%）。本SOCで多く報告された有害事象は下痢、悪心、便秘、上腹部痛、胃炎、嘔吐及び胃食道逆流性疾患であり、発現頻度はいずれの群でも4%未満であった。

SOCが「神経系障害」の有害事象の発現頻度はすべての群で同程度であった（12～15%）。本SOCで多く報告された有害事象は頭痛（7～8%）及び浮動性めまい（1～3%）であった。本SOCのその他の有害事象の発現頻度はいずれの群でも1%以下であった。

SOCが「一般・全身障害および投与部位の状態」の有害事象の発現頻度はすべての群で同程度であった（9～12%）。本SOCで多く報告された有害事象は末梢性浮腫（1～3%）、発熱（1～3%）及び疲労（<1～2%）であった。本SOCのその他の有害事象の発現頻度はいずれの群でも1%以下であった。

SOCが「傷害、中毒および処置合併症」の有害事象の有害事象の発現頻度はVI 25 µg群の6%に対してFF/VI群で9～10%であった。本SOCで多く報告された有害事象は肉離れ（<1～2%）であった。本SOCのその他の有害事象の発現頻度はいずれの群でも1%以下であった。

SOCが「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現頻度はすべての群で同程度であった（5～7%）。本SOCで多く報告された有害事象は発疹（<1～1%）及び湿疹（<1～1%）であった。本SOCのその他の有害事象の発現頻度はいずれの群でも1%未満であった。

その他のSOCでは、「耳および迷路障害」でVI 25 µg群（1%）に比べてFF/VI群の発現頻度が高かった（各3%）ことを除き、すべての群で発現頻度は低くかつ同程度であった。

曝露量で調整した治療期間中の有害事象のSOCによる要約を表 2.7.4.2-4に示す。曝露量で調整した場合、治療期間中に何らかの有害事象が発現した被験者はFF/VI群で902.0～918.0例/1000人・年と同程度であり、VI 25 µg群では低かった（869.6例/1000人・年）。

個々の SOC では、曝露量で調整した治療期間中の有害事象の傾向は、上述の未調整の発現頻度と一致した。

**表 2.7.4.2-3　治療期間中の有害事象の SOC による要約**
**（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| SOC | 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) |
|---|---|---|---|---|
| 有害事象発現例数 (%) | 620 (76) | 621 (77) | 622 (77) | 575 (70) |
| 感染症および寄生虫症 | 413 (50) | 434 (54) | 448 (55) | 363 (44) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 203 (25) | 190 (24) | 193 (24) | 190 (23) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 150 (18) | 168 (21) | 158 (19) | 163 (20) |
| 胃腸障害 | 138 (17) | 130 (16) | 130 (16) | 120 (15) |
| 神経系障害 | 114 (14) | 99 (12) | 106 (13) | 120 (15) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 95 (12) | 96 (12) | 75 (9) | 83 (10) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 73 (9) | 77 (10) | 73 (9) | 48 (6) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 57 (7) | 56 (7) | 44 (5) | 42 (5) |
| 臨床検査 | 53 (6) | 43 (5) | 51 (6) | 46 (6) |
| 血管障害 | 48 (6) | 46 (6) | 45 (6) | 48 (6) |
| 心臓障害 | 39 (5) | 41 (5) | 36 (4) | 47 (6) |
| 代謝および栄養障害 | 40 (5) | 38 (5) | 44 (5) | 40 (5) |
| 精神障害 | 38 (5) | 42 (5) | 24 (3) | 42 (5) |
| 眼障害 | 28 (3) | 30 (4) | 28 (3) | 21 (3) |
| 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） | 30 (4) | 16 (2) | 30 (4) | 23 (3) |
| 耳および迷路障害 | 21 (3) | 23 (3) | 22 (3) | 12 (1) |
| 腎および尿路障害 | 19 (2) | 17 (2) | 18 (2) | 21 (3) |
| 血液およびリンパ系障害 | 17 (2) | 18 (2) | 10 (1) | 8 (<1) |
| 免疫系障害 | 13 (2) | 19 (2) | 12 (1) | 7 (<1) |
| 生殖系および乳房障害 | 11 (1) | 11 (1) | 13 (2) | 12 (1) |
| 外科および内科処置 | 8 (<1) | 12 (1) | 11 (1) | 7 (<1) |
| 肝胆道系障害 | 6 (<1) | 11 (1) | 7 (<1) | 8 (<1) |
| 内分泌障害 | 4 (<1) | 6 (<1) | 3 (<1) | 3 (<1) |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 0 | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 社会環境 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
Source: ISS-COPD Table 2.89

**表 2.7.4.2-4　曝露量で調整した治療期間中の有害事象の SOC による要約**
**（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| SOC | 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) |
|---|---|---|---|---|
| 患者・年 | 687 | 676 | 685 | 661 |
| 有害事象発現例数 (例/1000 人・年) | 902.0 | 918.0 | 908.6 | 869.6 |
| 感染症および寄生虫症 | 600.8 | 641.5 | 654.4 | 549.0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 295.3 | 280.9 | 281.9 | 287.4 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 218.2 | 248.3 | 230.8 | 246.5 |
| 胃腸障害 | 200.8 | 192.2 | 189.9 | 181.5 |
| 神経系障害 | 165.8 | 146.3 | 154.8 | 181.5 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 138.2 | 141.9 | 109.6 | 125.5 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 106.2 | 113.8 | 106.6 | 72.6 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 82.9 | 82.8 | 64.3 | 63.5 |
| 臨床検査 | 77.1 | 63.6 | 74.5 | 69.6 |
| 血管障害 | 69.8 | 68.0 | 65.7 | 72.6 |
| 心臓障害 | 56.7 | 60.6 | 52.6 | 71.1 |
| 代謝および栄養障害 | 58.2 | 56.2 | 64.3 | 60.5 |
| 精神障害 | 55.3 | 62.1 | 35.1 | 63.5 |
| 眼障害 | 40.7 | 44.3 | 40.9 | 31.8 |
| 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) | 43.6 | 23.7 | 43.8 | 34.8 |
| 耳および迷路障害 | 30.6 | 34.0 | 32.1 | 18.1 |
| 腎および尿路障害 | 27.6 | 25.1 | 26.3 | 31.8 |
| 血液およびリンパ系障害 | 24.7 | 26.6 | 14.6 | 12.1 |
| 免疫系障害 | 18.9 | 28.1 | 17.5 | 10.6 |
| 生殖系および乳房障害 | 16.0 | 16.3 | 19.0 | 18.1 |
| 外科および内科処置 | 11.6 | 17.7 | 16.1 | 10.6 |
| 肝胆道系障害 | 8.7 | 16.3 | 10.2 | 12.1 |
| 内分泌障害 | 5.8 | 8.9 | 4.4 | 4.5 |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 0 | 0 | 1.5 | 1.5 |
| 社会環境 | 1.5 | 0 | 0 | 0 |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
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。
Source: ISS-COPD Table 2.90

#### 2.7.4.2.1.1.1.3.　200820 試験

200820 試験における治療期間中の有害事象の発現頻度は、FF/VI 100/25 μg 群（32%）及び VI 25 μg 群（30%）で同程度であった。もっとも発現頻度が高かった SOC は「感染症および寄生虫症」であり、発現頻度はいずれの群も 14%であった。本 SOC で、いずれの群においても 3%以上で発現がみられた有害事象（基本語）は鼻咽頭炎のみであった。この SOC における他の有害事象は、各群ともいずれも 2%以下の発現頻度であった。次いで、発現頻度が高かった SOC は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であり、両群の発現頻度は同程度であった（FF/VI 100/25 μg 群で 7%、VI 25 μg 群で 8%）。本 SOC で最も発現頻度が高かった有害事象（基本語）は、慢性閉塞性肺疾患（FF/VI 100/25 μg 群で 2%、VI 25 μg 群で 4%）であった。本 SOC で報告された他の有害事象（基本語）の発現頻度は、各群で 1%未満であった。

#### 2.7.4.2.1.1.1.4. 国内長期投与試験（HZC114156 試験）

HZC114156 試験における治療期間中の有害事象の発現頻度は FF/VI 100/25 μg 群で 90%、200/25 μg 群で 91%であった。発現頻度が高かったのは、SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象（FF/VI 100/25 μg 群 53%、200/25 μg 群 74%）であり、次いで「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の有害事象（FF/VI 100/25 μg 群 37%、200/25 μg 群 31%）、「胃腸障害」の有害事象（FF/VI 100/25 μg 群 23%、200/25 μg 群 27%）、「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象（FF/VI 100/25 μg 群 22%、200/25 μg 群 21%）等であった。

#### 2.7.4.2.1.1.1.5. COPD 併合試験

COPD 患者を対象とした 7 試験では、FF/VI 50/25、100/25、200/25 及び VI 25 μg 群の被験者の曝露期間が他の群より長期間であったこと（これらの群は 1 年間の増悪試験で検討された）に留意が必要である。これらの群の被験者の曝露量は 768～836 人・年であり、それに比べてプラセボ群の曝露量は 166 人・年、FF 200 μg 群の曝露量は 80 人・年、FF 100 μg 群の曝露量は 157 人・年であった。プラセボ群は 6 ヵ月間の肺機能試験と 4 週間試験のみで評価された。したがって、7 試験の併合では曝露量で調整した有害事象発現例数の比較が重要である。

最もよく見られる有害事象の比較の焦点は、VI 25 μg 群及びプラセボ群と比べた、FF/VI 50/25、100/25 及び 200/25 μg 群の曝露量で調整した発現例数である。しかし、FF/VI 50/25、100/25、200/25 及び VI 25 μg 群では治療期間が長いために、プラセボ群、FF 100 及び 200 μg 群と比較して人・年が多くなることに注意が必要である。更に、増悪の既往を有する、すなわちより重症な患者を対象とした 1 年間の増悪試験では FF/VI 群及び VI 群のみが設定されていた。

COPD 患者を対象とした 7 試験における、治療期間中の有害事象の SOC による要約を表 2.7.4.2-5 に示す。

治療期間中に何らかの有害事象を発現した被験者の割合はいずれの FF/VI 群でも同程度（66～70%）であり、これらは VI 25 μg 群（61%）とも同程度であった。一方、FF 100 及び 200 μg 群（それぞれ 49%、47%）では、FF/VI 群に比べ低かったが、プラセボ群（42%）よりは少し高かった。

曝露量で調整した治療期間中の有害事象の SOC による要約を表 2.7.4.2-6 に示す。

曝露量で調整した場合、治療期間中に何らかの有害事象を発現した被験者は FF/VI 50/25、100/25、200/25 及び VI 25 μg 群で同程度（933.5～990.0 例/1000 人・年）であり、FF 100 及び 200 μg 群（それぞれ 1279.6 及び 1204.6 例/1000 人・年）と比べて少なかった。曝露量で調整した治療期間中の有害事象の発現例数が最も多かったのはプラセボ群（1467.7 例/1000 人・年）であった。

有害事象の発現頻度が最も高かった SOC は「感染症および寄生虫症」であった。本 SOC の有害事象の曝露量で調整した発現例数は、FF/VI 群（618.4～660.0 例/1000 人・年）はプラセボ群（613.6 例/1000 人・年）と同程度であり、VI 25 μg 群（563.9 例/1000 人・年）よりも少なかった。一方、FF 100 及び 200 μg 群（それぞれ 681.2 及び 677.6 例/1000 人・年）では

同程度であった。本 SOC で多く報告された有害事象は鼻咽頭炎、上気道感染、口腔カンジダ症、副鼻腔炎、肺炎、気管支炎、インフルエンザ、咽頭炎、中咽頭カンジダ症、鼻炎及び尿路感染であった。

SOC が「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の有害事象の曝露量で調整した発現例数は FF/VI 群（263.0～287.7 例/1000 人・年）及び VI 25 μg 群（279.5 例/1000 人・年）で同程度であり、プラセボ群（234.6 例/1000 人・年）とも同程度であった。本 SOC で多く報告された有害事象は慢性閉塞性肺疾患、咳嗽及び口腔咽頭痛であり、いずれの群でも 3%以上であった。

SOC が「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の曝露量で調整した発現例数は FF/VI 群、VI 25 μg 群（221.3～247.5 例/1000 人・年）及び FF 100 μg 群（235.5 例/1000 人・年）で同程度であり、これらはプラセボ群（180.5 例/1000 人・年）より多かった。一方、FF 200 μg 群では少なかった（100.4 例/1000 人・年）。本 SOC で多く報告された有害事象は背部痛及び関節痛であった。

SOC が「神経系障害」の有害事象の曝露量で調整した発現例数は FF/VI 群（163.8～175.7 例/1000 人・年）に比べ、FF 100 及び 200 μg 群（それぞれ 254.6、213.3 例/1000 人・年）では多かったが、これらはプラセボ群（282.7 例/1000 人・年）に比べて少なかった。本 SOC で多く報告された有害事象は頭痛及び浮動性めまいであった。

SOC が「胃腸障害」の有害事象の曝露量で調整した発現例数はいずれの実薬群でも同程度（112.9～216.4 例/1000 人・年）であり、これらはプラセボ群（228.6 例/1000 人・年）に比べて少なかった。本 SOC で多く報告された有害事象は悪心及び下痢であった。

次いで報告頻度が高かったのは SOC が「一般・全身障害および投与部位の状態」の有害事象であり、曝露量で調整した発現例数はプラセボ群（132.3 例/1000 人・年）と実薬群（109.2～136.3 例/1000 人・年）で同程度であったが、FF 200 μg 群（75.3 例/1000 人・年）では少なかった。しかし、これは、FF 200 μg との真の差というより、ICS を含む群に比べて FF 200 μg 群の例数が少なかったことが影響している可能性がある。本 SOC において多く報告された有害事象は末梢性浮腫及び発熱であった。

SOC が「傷害、中毒および処置合併症」の有害事象の曝露量で調整した発現例数は FF/VI 群で同程度であり（100.1～108.8 例/1000 人・年）、これらは VI 25 μg 群（74.7 例/1000 人・年）、プラセボ群（72.2 例/1000 人・年）、FF 100 及び 200 μg 群（それぞれ 57.3、62.7 例/1000 人・年）に比べて多かった。いずれの群においても、本 SOC の有害事象（挫傷、肉離れ、転倒及び裂傷等）の発現頻度は 1%以下であった。

SOC が「心臓障害」の有害事象の曝露量で調整した発現例数は FF/VI 群（59.8～76.5 例/1000 人・年）及び VI 25 μg 群（85.5 例/1000 人・年）で少なく、これらはプラセボ群（204.5 例/1000 人・年）、FF 100 及び 200 μg 群（171.9 及び 200.8 例/1000 人・年）に比べて更に少なかった。いずれの群においても、本 SOC の有害事象の発現頻度は 1%以下であった。

SOC が「臨床検査」の有害事象の曝露量で調整した発現例数は、すべての実薬群（37.6～84.6 例/1000 人・年）に比べてプラセボ群（138.3 例/1000 人・年）で多かった。本 SOC で多く報告された有害事象は血中ブドウ糖増加及び血圧上昇であり、発現頻度はすべての群を通して 0～<1%であった。

SOC が「耳および迷路障害」の有害事象の曝露量で調整した発現例数はプラセボ群（6.0 例/1000 人・年）に比べて FF/VI 群（28.6～32.3 例/1000 人・年）、VI 25 μg 群（20.5 例/1000 人・年）、FF 100 及び 200 μg 群（19.1 及び 12.5 例/1000 人・年）で多かった。本 SOC で多く報告された有害事象は回転性めまい、耳痛及び耳鳴であった。本 SOC の個々の有害事象の発現頻度はすべて 1%未満であった。

SOC が「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）」の有害事象の曝露量で調整した発現例数はプラセボ群（24.1 例/1000 人・年）に比べて FF/VI 群（26.3～42.9 例/1000 人・年）、VI 25 μg 群（31.3 例/1000 人・年）及び FF 100 μg 群（38.2 例/1000 人・年）で多かった。多く報告された有害事象は肺新生物、基底細胞癌及び前立腺癌であった。本 SOC の個々の有害事象の発現頻度はすべて 1%未満であった。

SOC が「肝胆道系障害」の有害事象の曝露量で調整した発現例数はプラセボ群（0）よりも FF 200 μg 群（25.1 例/1000 人・年）、FF/VI 群（7.8～14.3 例/1000 人・年）、VI 25 μg 群（9.6 例/1000 人・年）及び FF 100 μg 群（6.4 例/1000 人・年）で多かった。本 SOC で多く報告された有害事象は胆石症、脂肪肝及び胆嚢炎であった。本 SOC の個々の有害事象の発現頻度はすべて 1%未満であった。

その他の SOC の有害事象の発現頻度は低く、実薬群及びプラセボ群で同程度であった。

## 表 2.7.4.2-5　治療期間中の有害事象の SOC による要約（COPD 併合試験、ITT）

| SOC | 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 (%) | 244 (42) | 738 (70) | 828 (66) | 718 (69) | 804 (61) | 201 (49) | 96 (47) |
| 感染症および寄生虫症 | 102 (17) | 475 (45) | 552 (44) | 492 (47) | 468 (35) | 107 (26) | 54 (27) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 39 (7) | 221 (21) | 220 (18) | 211 (20) | 232 (17) | 28 (7) | 18 (9) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 30 (5) | 170 (16) | 207 (17) | 174 (17) | 200 (15) | 37 (9) | 8 (4) |
| 神経系障害 | 47 (8) | 135 (13) | 141 (11) | 126 (12) | 171 (13) | 40 (10) | 17 (8) |
| 胃腸障害 | 38 (7) | 152 (14) | 153 (12) | 150 (14) | 153 (12) | 34 (8) | 9 (4) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 22 (4) | 102 (10) | 114 (9) | 84 (8) | 105 (8) | 21 (5) | 6 (3) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 12 (2) | 81 (8) | 91 (7) | 77 (7) | 62 (5) | 9 (2) | 5 (2) |
| 心臓障害 | 34 (6) | 50 (5) | 64 (5) | 46 (4) | 71 (5) | 27 (7) | 16 (8) |
| 臨床検査 | 23 (4) | 65 (6) | 53 (4) | 56 (5) | 61 (5) | 6 (1) | 3 (1) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 12 (2) | 61 (6) | 70 (6) | 47 (4) | 51 (4) | 16 (4) | 4 (2) |
| 血管障害 | 11 (2) | 54 (5) | 49 (4) | 48 (5) | 58 (4) | 13 (3) | 9 (4) |
| 代謝および栄養障害 | 12 (2) | 46 (4) | 48 (4) | 50 (5) | 49 (4) | 9 (2) | 4 (2) |
| 精神障害 | 9 (2) | 40 (4) | 50 (4) | 25 (2) | 45 (3) | 7 (2) | 6 (3) |
| 眼障害 | 4 (<1) | 30 (3) | 35 (3) | 31 (3) | 24 (2) | 5 (1) | 4 (2) |
| 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） | 4 (<1) | 31 (3) | 22 (2) | 33 (3) | 26 (2) | 6 (1) | 0 |
| 腎および尿路障害 | 4 (<1) | 20 (2) | 20 (2) | 19 (2) | 26 (2) | 5 (1) | 0 |
| 耳および迷路障害 | 1 (<1) | 23 (2) | 27 (2) | 22 (2) | 17 (1) | 3 (<1) | 1 (<1) |
| 血液およびリンパ系障害 | 3 (<1) | 17 (2) | 18 (1) | 11 (1) | 10 (<1) | 3 (<1) | 2 (<1) |
| 免疫系障害 | 0 | 14 (1) | 22 (2) | 12 (1) | 11 (<1) | 1 (<1) | 2 (<1) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 13 (1) | 17 (1) | 14 (1) | 16 (1) | 0 | 0 |
| 外科および内科処置 | 1 (<1) | 8 (<1) | 12 (<1) | 12 (1) | 7 (<1) | 2 (<1) | 1 (<1) |
| 肝胆道系障害 | 0 | 6 (<1) | 12 (<1) | 9 (<1) | 8 (<1) | 1 (<1) | 2 (<1) |
| 内分泌障害 | 1 (<1) | 5 (<1) | 6 (<1) | 3 (<1) | 4 (<1) | 1 (<1) | 0 |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 1 (<1) | 0 | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 社会環境 | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 0 |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102871 試験、HZC102970 試験、HZC110946 試験、HZC111348 試験及び B2C111045 試験の併合データ
VI 3 µg 群、VI 6.25 µg 群、VI 12.5 µg 群、VI 50 µg 群及び FF/VI 400/25 µg 群は被験者数が少ないため本表には含めなかった。
Source: ISS-COPD Table 2.01

## 表 2.7.4.2-6　曝露量により調整した治療期間中の有害事象の SOC による要約（COPD 併合試験、ITT）

| SOC | 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) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 患者・年 | 166 | 768 | 836 | 769 | 830 | 157 | 80 |
| 有害事象発現例数 (例/1000 人・年) | 1467.7 | 960.7 | 990.0 | 933.5 | 968.7 | 1279.6 | 1204.6 |
| 感染症および寄生虫症 | 613.6 | 618.4 | 660.0 | 639.7 | 563.9 | 681.2 | 677.6 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 234.6 | 287.7 | 263.0 | 274.3 | 279.5 | 178.3 | 225.9 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 180.5 | 221.3 | 247.5 | 226.2 | 241.0 | 235.5 | 100.4 |
| 神経系障害 | 282.7 | 175.7 | 168.6 | 163.8 | 206.0 | 254.6 | 213.3 |
| 胃腸障害 | 228.6 | 197.9 | 182.9 | 195.0 | 184.3 | 216.4 | 112.9 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 132.3 | 132.8 | 136.3 | 109.2 | 126.5 | 133.7 | 75.3 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 72.2 | 105.4 | 108.8 | 100.1 | 74.7 | 57.3 | 62.7 |
| 心臓障害 | 204.5 | 65.1 | 76.5 | 59.8 | 85.5 | 171.9 | 200.8 |
| 臨床検査 | 138.3 | 84.6 | 63.4 | 72.8 | 73.5 | 38.2 | 37.6 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 72.2 | 79.4 | 83.7 | 61.1 | 61.4 | 101.9 | 50.2 |
| 血管障害 | 66.2 | 70.3 | 58.6 | 62.4 | 69.9 | 82.8 | 112.9 |
| 代謝および栄養障害 | 72.2 | 59.9 | 57.4 | 65.0 | 59.0 | 57.3 | 50.2 |
| 精神障害 | 54.1 | 52.1 | 59.8 | 32.5 | 54.2 | 44.6 | 75.3 |
| 眼障害 | 24.1 | 39.1 | 41.8 | 40.3 | 28.9 | 31.8 | 50.2 |
| 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） | 24.1 | 40.4 | 26.3 | 42.9 | 31.3 | 38.2 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 24.1 | 26.0 | 23.9 | 24.7 | 31.3 | 31.8 | 0 |
| 耳および迷路障害 | 6.0 | 29.9 | 32.3 | 28.6 | 20.5 | 19.1 | 12.5 |
| 血液およびリンパ系障害 | 18.0 | 22.1 | 21.5 | 14.3 | 12.0 | 19.1 | 25.1 |
| 免疫系障害 | 0 | 18.2 | 26.3 | 15.6 | 13.3 | 6.4 | 25.1 |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 16.9 | 20.3 | 18.2 | 19.3 | 0 | 0 |
| 外科および内科処置 | 6.0 | 10.4 | 14.3 | 15.6 | 8.4 | 12.7 | 12.5 |
| 肝胆道系障害 | 0 | 7.8 | 14.3 | 11.7 | 9.6 | 6.4 | 25.1 |
| 内分泌障害 | 6.0 | 6.5 | 7.2 | 3.9 | 4.8 | 6.4 | 0 |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 6.0 | 0 | 0 | 1.3 | 1.2 | 0 | 0 |
| 社会環境 | 0 | 1.3 | 1.2 | 0 | 0 | 0 | 0 |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102871 試験、HZC102970 試験、HZC110946 試験、HZC111348 試験及び B2C111045 試験の併合データ
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。
VI 3 µg 群、VI 6.25 µg 群、VI 12.5 µg 群、VI 50 µg 群及び FF/VI 400/25 µg 群は被験者数が少ないため本表には含めなかった。
Source: ISS-COPD Table 2.02

#### 2.7.4.2.1.1.1.6. COPD 患者を対象とした補完する評価試験

##### 2.7.4.2.1.1.1.6.1. 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 患者を対象とした臨床試験（HZC113782 試験）

HZC113782 試験において、治療期間中に発現頻度が高かった有害事象は、SOC の「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の有害事象（FF/VI 100/25 µg 群 33%～プラセボ群 39%）及び「感染症および寄生虫症」の有害事象（プラセボ群及び VI 25 µg 群各 31%～FF/VI 100/25 µg 群及び FF 100 µg 群各 34%）であった。これらの SOC の有害事象の発現頻度は、投与群を通して同程度であった。中でも、慢性閉塞性肺疾患及び鼻咽頭炎が高頻度に認められ、このことが上述の SOC 別有害事象の発現頻度が高い要因であった（2.7.6.HZC113782 試験の表 HZC113782-1）。

##### 2.7.4.2.1.1.1.6.2. 4 週間の試験

**HZC110946 試験**

HZC110946 試験における治療期間中の有害事象の発現頻度は、FF/VI 群（3～4 例、10～12%）よりもプラセボ群（2 例、4%）の方が低かった。発現頻度が最も高かったのは SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象であった（プラセボ群 2%、FF/VI 50/25 µg 群 3%、100/25 µg 群 9%、200/25 µg 群 0%）。FF/VI 100/25 µg 群では蜂巣炎、鼻炎及び上気道感染が発現した。2 例以上に発現した個々の有害事象はなく、FF/VI 群で有害事象が高いことを示す特別な事象は認められなかった。報告された有害事象のうち、治験責任医師により治験薬と関連があると判定されたものはなかった。

**HZC111348 試験**

HZC111348 試験における治療期間中の有害事象の発現頻度は、FF/VI 400/25 µg 群（27 例、68%）に比べてプラセボ群（10 例、50%）で低かった。発現頻度が高かったのは、SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象（プラセボ群 20%、FF/VI 400/25 µg 群 30%）、「神経系障害」の有害事象（プラセボ群 10%、FF/VI 400/25 µg 群 28%）及び「胃腸障害」の有害事象（プラセボ群 5%、FF/VI 400/25 µg 群 15%）であった。

**B2C111045 試験**

B2C111045 試験における治療期間中の有害事象の発現頻度は、VI 群（24～33%）に比べてプラセボ群（36%）で高かった。発現頻度が高かったのは、SOC が「神経系障害」の有害事象（プラセボ群 13%、VI 群 3～8%）、「感染症および寄生虫症」の有害事象（プラセボ群 8%、VI 群 3～11%）、「胃腸障害」の有害事象（プラセボ群 8%、VI 群 3～7%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の有害事象（プラセボ群 7%、VI 群 4～7%）及び「臨床検査」の有害事象（プラセボ群 8%、VI 群 2～5%）であった。

#### 2.7.4.2.1.1.1.6.3. FP/SALM 実薬対照試験

**HZC113107 試験**

HZC113107 試験における治療期間中の有害事象の発現頻度は FF/VI 100/25 µg 群で 27%、FP/SALM 500/50 µg 群で 26%であり、両群で同程度であった。発現頻度が高かったのは、SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象（FF/VI 100/25 µg 群 8%、FP/SALM 500/50 µg 群 11%）及び「神経系障害」の有害事象（FF/VI 100/25 µg 群 8%、FP/SALM 500/50 µg 群 7%）であった。FF/VI 100/25 µg 群における SOC が「心臓障害」の有害事象の発現頻度は 2%であり、個々の事象の発現例数はすべて 1 例ないし 2 例であった。FP/SALM 500/50 µg 群では、SOC が「心臓障害」の有害事象の報告はなかった。

**HZC113109 試験**

HZC113109 試験における治療期間中の有害事象の発現頻度は FF/VI 100/25 µg 群及び FP/SALM 250/50 µg 群ともに 25%であった。発現頻度が高かったのは、SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象（FF/VI 100/25 µg 群 7%、FP/SALM 250/50 µg 群 9%）及び「神経系障害」の有害事象（両群とも 7%）であった。SOC が「心臓障害」の有害事象の発現頻度は FF/VI 100/25 µg 群、FP/SALM 250/50 µg 群ともに 2%であり、個々の事象の発現例数はすべて 1 例ないし 2 例であった。

**HZC112352 試験**

HZC112352 試験における治療期間中の有害事象の発現頻度は FF/VI 100/25 µg 群で 20%、FP/SALM 250/50 µg 群で 23%であった。発現頻度が高かったのは、SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象（FF/VI 100/25 µg 群 8%、FP/SALM 250/50 µg 群 12%）及び「神経系障害」の有害事象（FF/VI 100/25 µg 群 6%、FP/SALM 250/50 µg 群 4%）であった。SOC が「心臓障害」の有害事象の発現頻度は両群ともに 1%未満であり、いずれの群でも 2 例以上に発現した事象はなかった。

#### 2.7.4.2.1.1.2. 比較的よく見られる有害事象（いずれかの群で 3%以上に発現した事象）

##### 2.7.4.2.1.1.2.1. 6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

6 ヵ月間の肺機能試験における、いずれかの群で 3%以上に発現した治療期間中の有害事象の要約を表 2.7.4.2-7 に、曝露量で調整した要約を表 2.7.4.2-8 に示す。また、いずれかの群で 3%以上に発現した治療期間中の有害事象の統計解析を付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Figure2.01～2.11 及び図 2.7.4.2-1 に示す。

最も発現頻度が高かった有害事象は鼻咽頭炎であり、発現頻度は実薬群（6～10%）とプラセボ群（8%）で同程度であった。鼻咽頭炎の解析では、すべての群間比較においてハザード比の 95% CI が 1 を含んでおり、リスクの上昇は認められなかった。

頭痛の発現頻度は、他の実薬群（5～7%）及びプラセボ群（5%）に比べて VI 25 µg 群（9%）で高かった。頭痛の解析では、VI 25 µg 群のみでプラセボ群に比べたリスクの上昇（ハザード比の 95% CI の下限が 1 を超えた）が認められた。

上気道感染の発現頻度は、他の実薬群（2～5%）及びプラセボ群（3%）に比べて FF/VI 50/25 及び 100/25 μg 群で高かった（それぞれ 8%、7%）。上気道感染の解析では、FF/VI 100/25 μg 群でプラセボ群に比べたリスクの上昇が認められた。

口腔／中咽頭カンジダ症に関連する有害事象の発現頻度は、プラセボ群（2%）及び VI 25 μg 群（2%）に比べて FF/VI 群（4～10%）、FF 200 μg 群（6%）及び FF 100 μg 群（3%）で高かった。中咽頭カンジダ症の発現頻度は、FF 100 μg 群（<1%）、VI 25 μg 群（<1%）及びプラセボ群（1%）に比べ、FF/VI 群（2～5%）及び FF 200 μg 群（3%）で高かった。口腔カンジダ症についてもその傾向は類似しており、VI 25 μg 群（1%）及びプラセボ群（<1%）に比べ、FF/VI 群（2～4%）、FF 100 及び 200 μg 群（各 2%）で発現頻度が高かった。中咽頭カンジダ症及び口腔カンジダ症の発現頻度が最も高かったのが FF/VI 50/25 μg 群であることに留意が必要である。口腔カンジダ症の解析では、FF/VI 50/25 μg 群とプラセボ群、FF/VI 100/25 μg 群とプラセボ群、FF/VI 50/25 μg 群と VI 25 μg 群の各比較においてリスクの上昇が認められた。中咽頭カンジダ症の解析では、FF/VI 50/25 μg 群と VI 25 μg 群、FF 200 μg 群とプラセボ群の各比較においてリスクの上昇が認められた。

背部痛の発現頻度は実薬群全体で低く（<1～3%）、プラセボ群（2%）と同程度であり、発現頻度が最も高かったのは FF/VI 50/25 μg 群（3%）であった。背部痛の解析では、いずれの群においてもリスクの上昇は認められなかった。

慢性閉塞性肺疾患の発現頻度はすべての群で低くかつ同程度であった（0～3%）。慢性閉塞性肺疾患の発現頻度が最も高かったのは VI 25 μg 群（3%）であり、他の実薬群の発現頻度（0～2%）はプラセボ群（2%）と同程度もしくはそれより低かった。慢性閉塞性肺疾患の解析では、FF/VI 50/25 μg 群でプラセボ群及び VI 25 μg 群それぞれと比べたリスクの低下（ハザード比の 95% CI の上限が 1 未満）が認められ、FF/VI 100/25 μg 群で FF 100 μg 群と比べたリスクの上昇が認められた。

高血圧の発現頻度はすべての群で低くかつ同程度であった（<1～3%）。高血圧の発現頻度が最も高かったのは FF 200 μg 群（3%）であり、他の実薬群の発現頻度（<1～2%）はプラセボ群（2%）と同程度もしくはそれより低かった。高血圧の解析ではいずれの群においてもリスクの上昇は認められず、VI 25 μg 群とプラセボ群、FF/VI 200/25 μg 群と FF 200 μg 群の各比較においてリスクの低下が認められた。

下気道感染の発現頻度は実薬群（<1～2%）よりプラセボ群（3%）で高かった。下気道感染の解析ではいずれの群においてもリスクの上昇は認められなかった。FF/VI 100/25 μg 群及び FF 100 μg 群では、プラセボ群との比較でリスクの低下が認められた。

最もよく見られる有害事象の曝露量で調整した発現例数の傾向は、これらの未調整の有害事象の発現頻度の傾向と同様であった。

なお、個々の試験で治療期間中に発現したすべての有害事象の要約を 2.7.6.HZC112206 試験の表 HZC112206-1 及び 2.7.6.HZC112207 試験の表 HZC112207-1 に示す。

**表 2.7.4.2-7　いずれかの群で 3%以上に発現した治療期間中の有害事象の要約（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

| 基本語 | 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／中咽頭カンジダ症 | 9 (2) | 20 (10) | 22 (5) | 9 (4) | 9 (2) | 13 (3) | 13 (6) |
| 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) |
| カンジダ症 | 1 (<1) | 3 (1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 3 (<1) | 1 (<1) |
| 真菌性口腔咽頭炎 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 背部痛 | 10 (2) | 7 (3) | 10 (2) | 2 (<1) | 10 (2) | 6 (1) | 2 (<1) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 8 (2) | 0 | 9 (2) | 5 (2) | 11 (3) | 2 (<1) | 2 (<1) |
| 高血圧 | 7 (2) | 3 (1) | 3 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 7 (2) | 7 (3) |
| 下気道感染 | 11 (3) | 3 (1) | 2 (<1) | 1 (<1) | 7 (2) | 3 (<1) | 2 (<1) |

n (%)
MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
Source: COPD-ISS Table 2.49, Table 2.200

## 表 2.7.4.2-8　曝露量で調整したいずれかの群で 3%以上に発現した治療期間中の有害事象の要約
## （HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）

| 基本語 | 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) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 患者・年 | 154 | 78 | 157 | 82 | 161 | 157 | 80 |
| 鼻咽頭炎 | 201.7 | 178.9 | 222.5 | 158.2 | 254.3 | 203.7 | 251.0 |
| 頭痛 | 130.1 | 153.4 | 184.3 | 182.6 | 223.3 | 191.0 | 138.0 |
| 上気道感染 | 84.6 | 204.5 | 184.3 | 85.2 | 124.0 | 101.9 | 62.7 |
| 背部痛 | 65.1 | 89.5 | 63.6 | 24.3 | 62.0 | 38.2 | 25.1 |
| 口腔カンジダ症 | 19.5 | 102.2 | 76.3 | 48.7 | 31.0 | 44.6 | 62.7 |
| 中咽頭カンジダ症 | 32.5 | 127.8 | 57.2 | 48.7 | 18.6 | 25.5 | 87.8 |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 52.1 | 0 | 57.2 | 60.9 | 68.2 | 12.7 | 25.1 |
| 高血圧 | 45.6 | 38.3 | 19.1 | 12.2 | 6.2 | 44.6 | 87.8 |
| 下気道感染 | 71.6 | 38.3 | 12.7 | 12.2 | 43.4 | 19.1 | 25.1 |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
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。
Source: ISS-COPD Table 2.50

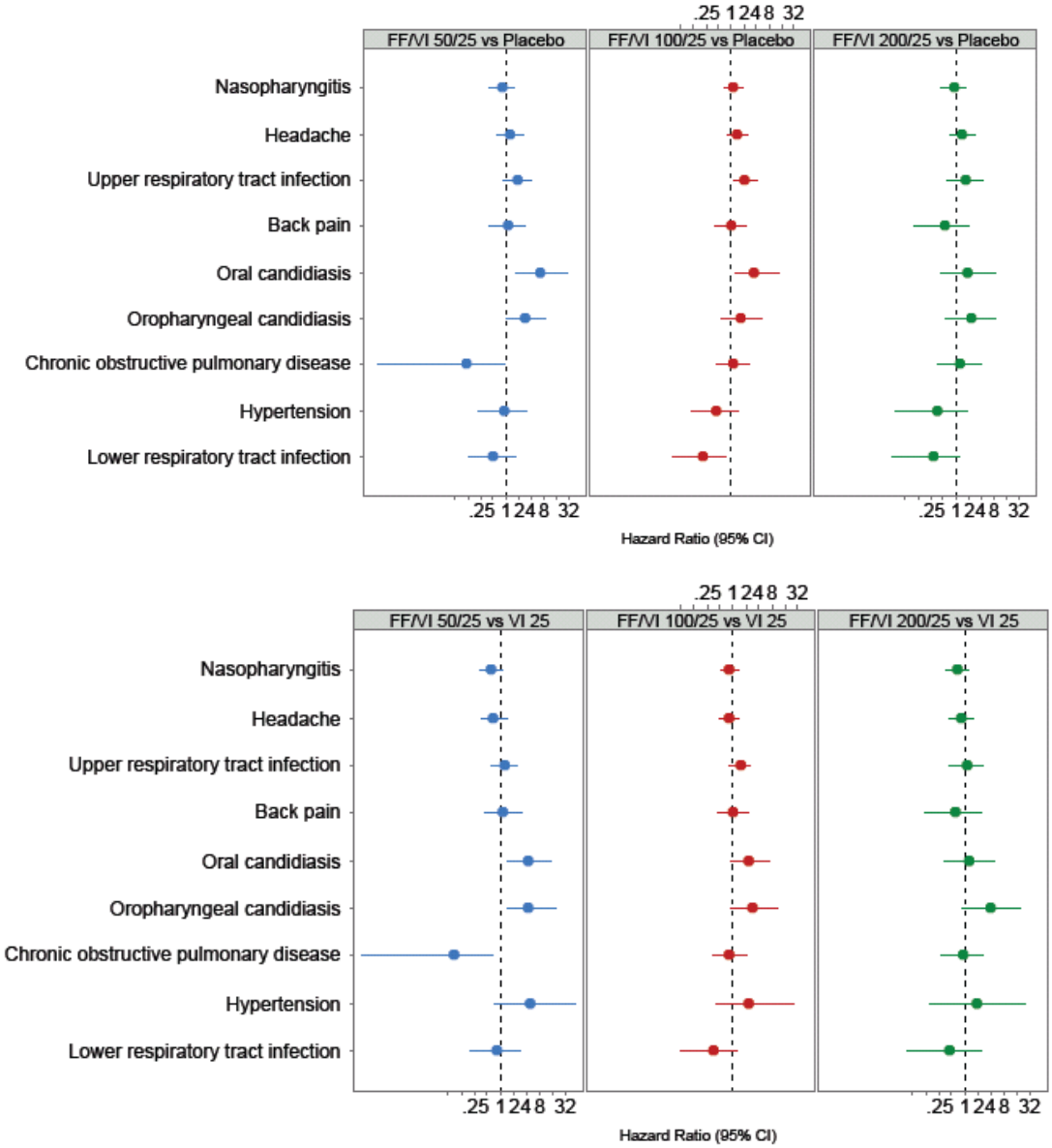
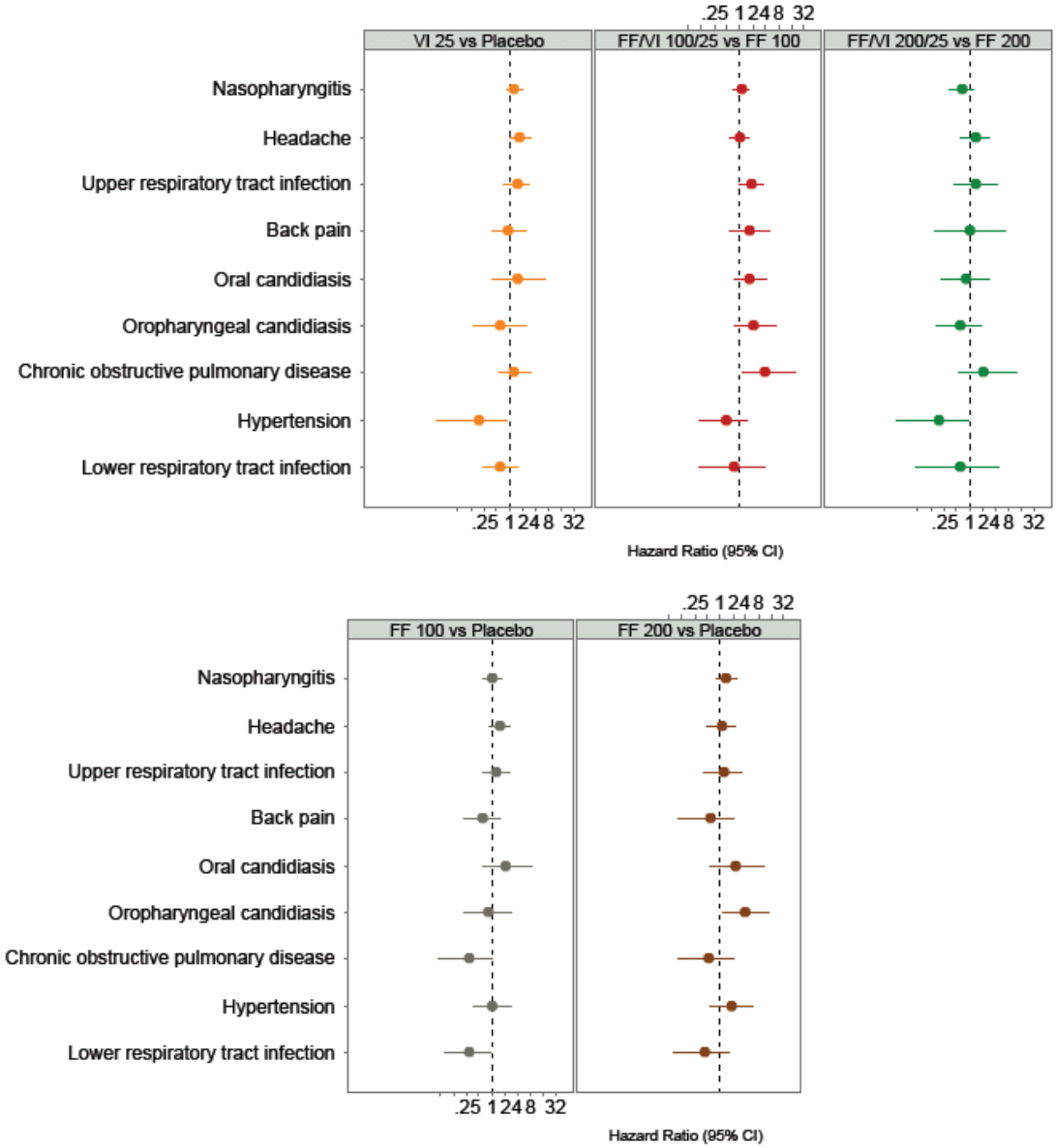



**図 2.7.4.2-1　　いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象のハザード比及び 95% CI（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**




試験で層別、治療及びスクリーニング時の喫煙状況を因子とした Cox 比例ハザードモデルを用いて解析を行った。
ハザード比が 1 より大きい場合は、各比較における左側の群のリスクの上昇を示す。
Source: ISS-COPD Figure 2.39

**図 2.7.4.2-1　いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象のハザード比及び 95% CI（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）（続き）**

### 2.7.4.2.1.1.2.2.　1 年間の増悪試験（HZC102871 及び HZC102970 試験）

1 年間の増悪試験における、いずれかの群で 3%以上に発現した治療期間中の有害事象の要約を表 2.7.4.2-9 に、曝露量で調整した要約を表 2.7.4.2-10 に示す。また、いずれかの群で 3%以上に発現した治療期間中の有害事象の統計解析を付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Figure 2.26～2.28 及び図 2.7.4.2-2 に示す。

最も発現頻度が高かった有害事象は鼻咽頭炎であり、発現頻度は FF/VI 群（14～19%）と VI 25 μg 群（14%）で同程度であった。鼻咽頭炎の解析では、FF/VI 200/25 μg 群のみで VI 25 μg 群に比べたリスクの上昇（ハザード比の 95% CI の下限が 1 を超えた）が認められた。

口腔／中咽頭カンジダ症に関連した有害事象の発現頻度は、VI 25 μg 群（7%）に比べて FF/VI 群（11～13%）で高かった。口腔カンジダ症の発現頻度は、VI 25 μg 群（6%）に比べて FF/VI 群（9～10%）で高く、中咽頭カンジダ症（FF/VI 群 1～4%に対して VI 25 μg 群 <1%）でも同様であった。低用量の FF を用いた FF/VI 群でこれらの事象の発現頻度が高かったことから、口腔又は中咽頭カンジダ症と FF の用量との間に関連があるとは考えられなかった。口腔カンジダ症の解析では、すべての FF/VI 群で VI 25 μg と比べたリスクの上昇が認められた。中咽頭カンジダ症の解析では、FF/VI 50/25 及び 100/25 μg 群で VI 25 μg 群と比べたリスクの上昇が認められた。

次いでよく見られた上気道感染の発現頻度は FF/VI 群（9～11%）と VI 25 μg 群（10%）で同程度であった。上気道感染の解析では、いずれの FF/VI 群でも VI 群と比べたリスクの上昇は認められなかった。

頭痛の発現頻度は FF/VI 群（7～8%）と VI 25 μg 群（7%）で同程度であった。頭痛の解析では、いずれの FF/VI 群でも VI 群と比べたリスクの上昇は認められなかった。

慢性閉塞性肺疾患の発現頻度はいずれの群でも低くかつ同程度（6～7%）であり、本事象の解析ではいずれの群においてもリスクの上昇は認められなかった。1 年間の増悪試験における有効性の主要な解析は COPD の中等度及び重度の増悪の年間発現率であるため、治験責任医師は、重篤な有害事象の定義に合致しない限り COPD の増悪の報告（有害事象として）を行わないよう規定した。したがって、本事象の群間比較については、その判断が難しい可能性がある。

次によく見られた有害事象［背部痛（5～7%）、気管支炎（5～6%）及び副鼻腔炎（4～6%）］の発現頻度はいずれの群でも低くかつ同程度であり、これらの事象の解析では、いずれの群においてもリスクの上昇は認められなかった。

肺炎の発現頻度は、VI 25 μg 群（3%）に比べすべての FF/VI 群（各 6%）で高かった。肺炎の解析では、すべての FF/VI 群で VI 25 μg 群と比較したリスクの上昇が認められた。COPD 申請データパッケージにおける肺炎の発現頻度についての詳細な検討は 2.7.4.2.1.4.3. に記載する。

尿路感染の発現頻度は、VI 25 μg 群（2%）に比べて FF/VI 群（2～4%）で高かった。尿路感染の解析では、FF/VI 200/25 μg 群で VI 25 μg 群と比較したリスクの上昇が認められた。

発熱の発現頻度は、VI 25 μg 群（1%）に比べて FF/VI 群（2～3%）で高かった。発熱の解析では、FF/VI 100/25 μg 群で VI 25 μg 群と比較したリスクの上昇が認められた。

その他によく見られた治療期間中の有害事象の発現頻度はいずれの群でも同程度であり、臨床的に重要な差は認められなかった。

ハザード比の 95% CI に 1 が含まれたが、FFVI 群では VI 25 μg 群と比較して下気道感染のリスクの低下傾向が認められた。FF/VI 200/25 μg 群では VI 25 μg 群との比較で末梢性浮腫のリスクの低下が認められた。また、FF/VI 200/25 μg 群では VI 25 μg 群との比較で呼吸困難のリスクの低下が認められた。

最もよく見られる有害事象の曝露量で調整した発現例数の傾向は、これらの未調整の有害事象の発現頻度の傾向と同様であった。

なお、個々の試験で治療期間中に発現したすべての有害事象の要約を 2.7.6.HZC102871 試験の表 HZC102871-1 及び 2.7.6.HZC102970 試験の表 HZC102970-1 に示す。

**表 2.7.4.2-9　いずれかの群で 3%以上に発現した治療期間中の有害事象の要約（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

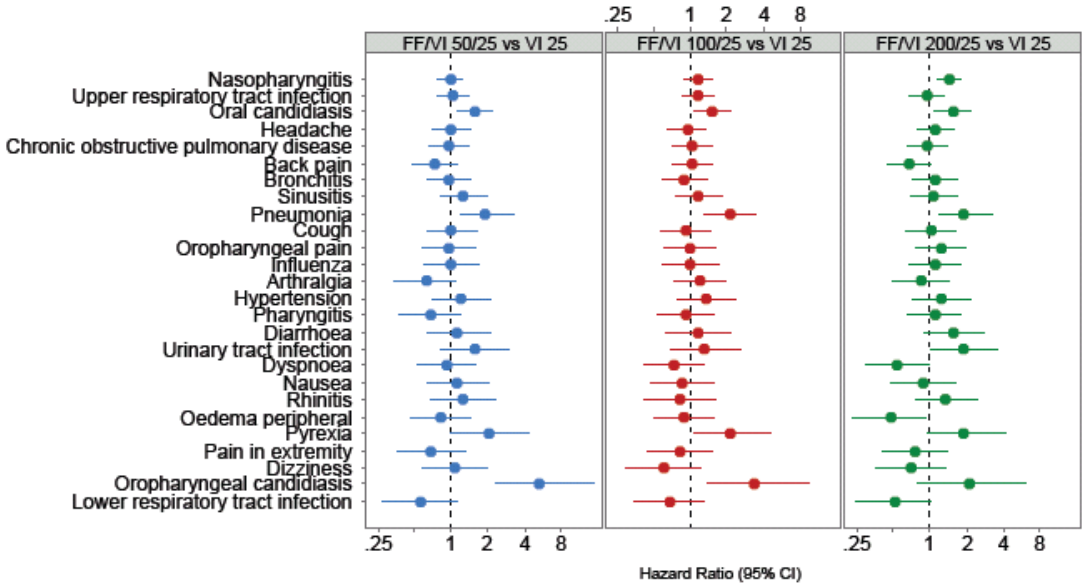
| 基本語 | FF/VI 50/25 群 (N=820) | FF/VI 100/25 群 (N=806) | FF/VI 200/25 群 (N=811) | VI 25 群 (N=818) |
|---|---|---|---|---|
| 鼻咽頭炎 | 112 (14) | 128 (16) | 158 (19) | 112 (14) |
| 口腔／中咽頭カンジダ症 | 110 (13) | 87 (11) | 88 (11) | 55 (7) |
| 口腔カンジダ症 | 78 (10) | 73 (9) | 76 (9) | 50 (6) |
| 中咽頭カンジダ症 | 29 (4) | 18 (2) | 11 (1) | 5 (<1) |
| カンジダ症 | 5 (<1) | 1 (<1) | 3 (<1) | 1 (<1) |
| 食道カンジダ症 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) |
| 上気道感染 | 84 (10) | 90 (11) | 75 (9) | 78 (10) |
| 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) |
| 下気道感染 | 12 (1) | 14 (2) | 11 (1) | 21 (3) |

n (%)
MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
Source: ISS-COPD Table 2.130, Table 2.201

**表 2.7.4.2-10　曝露量で調整したいずれかの群で 3%以上に発現した治療期間中の有害事象の要約（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| 基本語 | 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) |
|---|---|---|---|---|
| 患者・年 | 687 | 676 | 685 | 661 |
| 鼻咽頭炎 | 162.9 | 189.2 | 230.8 | 169.4 |
| 上気道感染 | 122.2 | 133.0 | 109.6 | 118.0 |
| 口腔カンジダ症 | 113.5 | 107.9 | 111.0 | 75.6 |
| 頭痛 | 88.7 | 84.3 | 97.9 | 90.7 |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 77.1 | 82.8 | 77.4 | 80.2 |
| 背部痛 | 58.2 | 79.8 | 54.0 | 80.2 |
| 気管支炎 | 59.6 | 56.2 | 68.7 | 63.5 |
| 副鼻腔炎 | 68.4 | 62.1 | 58.4 | 54.4 |
| 肺炎 | 66.9 | 72.4 | 65.7 | 34.8 |
| 咳嗽 | 50.9 | 45.8 | 51.1 | 51.4 |
| 口腔咽頭痛 | 43.6 | 45.8 | 57.0 | 46.9 |
| インフルエンザ | 40.7 | 39.9 | 45.3 | 40.8 |
| 関節痛 | 27.6 | 53.2 | 38.0 | 45.4 |
| 高血圧 | 39.3 | 44.3 | 40.9 | 33.3 |
| 咽頭炎 | 26.2 | 35.5 | 42.4 | 39.3 |
| 下痢 | 32.0 | 32.5 | 43.8 | 28.7 |
| 尿路感染 | 34.9 | 29.6 | 42.4 | 22.7 |
| 呼吸困難 | 36.4 | 29.6 | 21.9 | 40.8 |
| 悪心 | 34.9 | 26.6 | 27.8 | 31.8 |
| 鼻炎 | 33.5 | 22.2 | 36.5 | 27.2 |
| 末梢性浮腫 | 30.6 | 32.5 | 17.5 | 37.8 |
| 発熱 | 30.6 | 32.5 | 29.2 | 15.1 |
| 四肢痛 | 21.8 | 26.6 | 24.8 | 33.3 |
| 浮動性めまい | 32.0 | 17.7 | 20.5 | 30.2 |
| 中咽頭カンジダ症 | 42.2 | 26.6 | 16.1 | 7.6 |
| 下気道感染 | 17.5 | 20.7 | 16.1 | 31.8 |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
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。
Source: ISS-COPD Table 2.131




試験で層別、治療及びスクリーニング時の喫煙状況を因子とした Cox 比例ハザードモデルを用いて解析を行った。
ハザード比が 1 より大きい場合は、各比較における左側の群のリスクの上昇を示す。
Source: ISS-COPD Figure 2.40

**図 2.7.4.2-2　いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象のハザード比及び 95% CI（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

### 2.7.4.2.1.1.2.3.　200820 試験

200820 試験における、いずれかの群で 3%以上に発現した治療期間中の有害事象の要約を表 2.7.4.2-11 に示す。

200820 試験で、最も発現頻度が高かった有害事象は鼻咽頭炎であり、両群の発現頻度は同程度（各 6%）であった。次いで、発現頻度が高かった有害事象は慢性閉塞肺疾患（FF/VI 100/25 µg 群で 2%、VI 25 µg 群で 4%）及び頭痛（FF/VI 100/25 µg 群で 4%、VI 25 µg 群で 2%）であった。重篤な鼻咽頭炎及び頭痛はみられなかった。

なお、200820 試験で治療期間中に発現したすべての有害事象の要約を 2.7.6.200820 試験の表 200820-1 に示す。

**表 2.7.4.2-11　いずれかの群で 3%以上に発現した治療期間中の有害事象の要約（200820 試験、ITT）**

| SOC<br>基本語 | FF/VI<br>100/25<br>N=806 | VI<br>25<br>N=814 |
|---|---|---|
| 有害事象発現例数 (%) | 260 (32) | 244 (30) |
| 感染症および寄生虫症 | 116 (14) | 117 (14) |
| 鼻咽頭炎 | 49 (6) | 48 (6) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 59 (7) | 67 (8) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 19 (2) | 33 (4) |
| 神経系障害 | 35 (4) | 28 (3) |
| 頭痛 | 29 (4) | 19 (2) |

MedDRA Ver. 18.0/MedDRA J Ver. 18.0
Source: 200820 CSR Table 7.02

### 2.7.4.2.1.1.2.4.　国内長期投与試験（HZC114156 試験）

HZC114156 試験における、いずれかの群で 3%以上に発現した治療期間中の有害事象の要約を表 2.7.4.2-12 に示す。

治療期間中に多く見られた有害事象は、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、200/25 μg 群で鼻咽頭炎（43%）、肺炎（12%）、背部痛（10%）、上気道の炎症（9%）、口腔カンジダ症（8%）等であった。このうち、FF/VI 200/25 μg 群で 100/25 μg 群より多く見られた有害事象は鼻咽頭炎（FF/VI 100/25 μg 群：30%、200/25 μg 群：43%）、肺炎（FF/VI 100/25 μg 群：7%、200/25 μg 群：12%）、背部痛（FF/VI 100/25 μg 群：7%、200/25 μg 群：10%）、口腔カンジダ症（FF/VI 100/25 μg 群：0%、200/25 μg 群：8%）であった。

なお、本治験のデータベースリリース時点で、転帰が「軽快」又は「未回復」であった肺炎の 1 例（被験者番号 287）及び尿中遊離コルチゾール減少の 1 例（被験者番号 308）について、その後回復したことを確認した。

なお、治療期間中のすべての有害事象の要約を 2.7.6.HZC114156 試験の表 HZC114156-1 に示す。

**表 2.7.4.2-12　いずれかの群で 3%以上に発現した治療期間中の有害事象の要約**
**（HZC114156 試験、ITT）**

| SOC<br>基本語 | FF/VI 100/25 群<br>(N=60) | FF/VI 200/25 群<br>(N=127) |
|---|---|---|
| 有害事象発現例数 (%) | 54 (90) | 115 (91) |
| 感染症および寄生虫症 | 32 (53) | 94 (74) |
| 鼻咽頭炎 | 18 (30) | 54 (43) |
| 肺炎 | 4 (7) | 15 (12) |
| 気管支炎 | 5 (8) | 9 (7) |
| 咽頭炎 | 4 (7) | 7 (6) |
| 口腔カンジダ症 | 0 | 10 (8) |
| 上気道感染 | 1 (2) | 5 (4) |
| インフルエンザ | 2 (3) | 1 (<1) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 22 (37) | 39 (31) |
| 上気道の炎症 | 8 (13) | 12 (9) |
| 発声障害 | 6 (10) | 8 (6) |
| 喀痰増加 | 2 (3) | 5 (4) |
| 鼻出血 | 2 (3) | 4 (3) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 2 (3) | 3 (2) |
| 口腔咽頭不快感 | 0 | 4 (3) |
| 胃腸障害 | 14 (23) | 34 (27) |
| 便秘 | 3 (5) | 4 (3) |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 (2) | 6 (5) |
| 上腹部痛 | 0 | 4 (3) |
| 胃炎 | 2 (3) | 2 (2) |
| 消化不良 | 2 (3) | 1 (<1) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 13 (22) | 27 (21) |
| 背部痛 | 4 (7) | 13 (10) |
| 変形性脊椎症 | 2 (3) | 1 (<1) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 8 (13) | 19 (15) |
| 湿疹 | 4 (7) | 6 (5) |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 2 (3) | 0 |
| 臨床検査 | 9 (15) | 10 (8) |
| 尿中遊離コルチゾール減少 | 2 (3) | 4 (3) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 2 (3) | 1 (<1) |
| 血圧上昇 | 2 (3) | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 5 (8) | 12 (9) |
| 節足動物咬傷 | 2 (3) | 0 |
| 神経系障害 | 5 (8) | 12 (9) |
| 末梢性ニューロパチー | 2 (3) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 4 (7) | 12 (9) |
| 発熱 | 1 (2) | 4 (3) |
| 心臓障害 | 6 (10) | 8 (6) |
| 動悸 | 2 (3) | 0 |
| 眼障害 | 4 (7) | 10 (8) |
| 白内障 | 2 (3) | 3 (2) |
| 代謝および栄養障害 | 4 (7) | 8 (6) |
| 糖尿病 | 2 (3) | 1 (<1) |
| 血管障害 | 3 (5) | 7 (6) |
| 高血圧 | 2 (3) | 6 (5) |
| 耳および迷路障害 | 4 (7) | 5 (4) |
| 回転性めまい | 2 (3) | 3 (2) |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
Source: HZC114156 CSR Table 7.06

### 2.7.4.2.1.1.2.5. COPD 併合試験

COPD 患者を対象とした 7 試験における、いずれかの群で 3%以上に発現した治療期間中の有害事象の要約を表 2.7.4.2-13 に、曝露量で調整した要約を表 2.7.4.2-14 に示す。

2.7.4.2.1.1.1.5.に記載したとおり、FF/VI 50/25、100/25、200/25 及び VI 25 µg 群は 1 年間の増悪試験で検討された群であるため、被験者の曝露が長期間であった。したがって、最もよく見られる有害事象の比較は、曝露量で調整した発現例数の比較を、7 試験の併合データにて行うことが重要である。最もよく見られる有害事象の比較の焦点は、VI 25 µg 群及びプラセボ群と比べた、FF/VI 50/25、100/25 及び 200/25 µg 群の曝露量で調整した発現例数である。しかし、FF/VI 50/25、100/25、200/25 及び VI 25 µg 群では治療期間が長いために、プラセボ群、FF 100 及び 200 µg 群と比較して人・年が多くなることに注意が必要である。更に、増悪の既往を有する、すなわちより重症な患者を対象とした 1 年間の増悪試験では FF/VI 群及び VI 群のみが設定されていた。

最も発現頻度が高かった有害事象は鼻咽頭炎であった。未調整の鼻咽頭炎の発現頻度は FF/VI 群（12～16%）と VI 25 µg 群（12%）で同程度であり、プラセボ群（6%）より高かった。しかし、曝露量で調整した発現例数は FF/VI 50/25 及び 100/25 µg 群（164.0 及び 194.9 例/1000 人・年）と VI 25 µg 群（185.5 例/1000 人・年）で同程度であり、FF/VI 200/25 µg 群（222.3 例/1000 人・年）及びプラセボ群（222.6 例/1000 人・年）より少なかった。

次に発現頻度の高い有害事象である頭痛の未調整の発現頻度は、VI 25 µg 群（7%）と FF/VI 群（7～8%）及びプラセボ群（5%）で同程度であった。曝露量で調整した頭痛の発現例数は、FF/VI 群（96.3～106.6 例/1000 人・年）と比べてプラセボ群（186.5 例/1000 人・年）及び VI 25 µg 群（119.3 例/1000 人・年）で多かった。

上気道感染の未調整の発現頻度は、FF/VI 群（8～10%）と VI 25 µg 群（7%）で同程度であり、プラセボ群（2%）より高かった。曝露量で調整した上気道感染の発現例数はプラセボ群（84.2 例/1000 人・年）と比べて FF/VI 群（106.6～143.5 例/1000 人・年）及び VI 25 µg 群（118.1 例/1000 人・年）で多かった。FF/VI の低用量群に比べて高用量群での発現例数が少ないことから、上気道感染の発現例数と用量との間に関連があるとは考えられなかった。

口腔カンジダ症の発現頻度は VI 25 µg 群（4%）及びプラセボ群（<1%）と比べて FF/VI 群で高く（7～8%）、中咽頭カンジダ症でも同様であった（FF/VI 群 1～4%に対して VI 25 µg 群及びプラセボ群で各<1%）。曝露量で調整した口腔カンジダ症の発現例数は VI 25 µg 群（66.3 例/1000 人・年）及びプラセボ群（18.0 例/1000 人・年）に比べ、FF/VI 群で多かった（101.6～112.0 例/1000 人・年）。口腔及び中咽頭カンジダ症と FF の用量との間に関連があるとは考えられなかった。

慢性閉塞性肺疾患の発現頻度は FF/VI 群（5～6%）及び VI 25 µg 群（5%）で低くかつ同程度であったが、プラセボ群（1%）より高かった。曝露量で調整した発現例数を比較した場合にもこの関係は同様であり、FF/VI 群（69.0～77.7 例/1000 人・年）と VI 25 µg 群（77.1 例/1000 人・年）は同程度であったが、プラセボ群（48.1 例/1000 人・年）より多かった。先

に説明したとおり、1 年間の増悪試験における有効性の主要な解析は COPD の中等度及び重度の増悪の年間発現率であるため、治験責任医師は、重篤な有害事象の定義に合致しない限り COPD の増悪の報告（有害事象として）を行わないよう規定した。したがって、本事象の群間比較については、その判断が難しい可能性がある。

発現頻度が最も高かった SOC は「感染症および寄生虫症」であった（2.7.4.2.1.1.1.5.）。そのため、発現頻度の高い有害事象の多くは本 SOC の有害事象であった。SOC「感染症および寄生虫症」において発現頻度が高い有害事象では、副鼻腔炎、肺炎、気管支炎、インフルエンザ及び咽頭炎は曝露量で調整した発現例数が多く、FF/VI 群ではプラセボ群に比べ高かったが、VI 25 µg 群とは同程度であった。

肺炎の発現頻度は VI 25 µg 群（2%）及びプラセボ群（<1%）と比べて FF/VI 群（4～5%）で高かった。曝露量で調整した肺炎の発現例数は FF/VI 群では同程度（63.4～63.8 例/1000 人・年）であり、VI 25 µg 群（36.1 例/1000 人・年）及びプラセボ群（18.0 例/1000 人・年）では低かった。COPD 申請データパッケージにおける肺炎の発現頻度についての詳細な検討は 2.7.4.2.1.4.3.に記載する。

その他によく見られた治療期間中の有害事象は、すべての群を通して臨床的に重要な差は認められなかった。

## 表 2.7.4.2-13　いずれかの群で 3%以上に発現した治療期間中の有害事象の要約（COPD 併合試験、ITT）

| 基本語 | 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) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 鼻咽頭炎 | 37 (6) | 126 (12) | 163 (13) | 171 (16) | 154 (12) | 32 (8) | 20 (10) |
| 頭痛 | 31 (5) | 74 (7) | 86 (7) | 82 (8) | 99 (7) | 30 (7) | 11 (5) |
| 上気道感染 | 14 (2) | 100 (9) | 120 (10) | 82 (8) | 98 (7) | 16 (4) | 5 (2) |
| 口腔カンジダ症 | 3 (<1) | 86 (8) | 85 (7) | 80 (8) | 55 (4) | 7 (2) | 5 (2) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 8 (1) | 53 (5) | 65 (5) | 58 (6) | 64 (5) | 2 (<1) | 2 (<1) |
| 背部痛 | 12 (2) | 47 (4) | 64 (5) | 39 (4) | 65 (5) | 6 (1) | 2 (<1) |
| 副鼻腔炎 | 4 (<1) | 49 (5) | 49 (4) | 42 (4) | 43 (3) | 9 (2) | 1 (<1) |
| 肺炎 | 3 (<1) | 49 (5) | 53 (4) | 49 (5) | 30 (2) | 5 (1) | 3 (1) |
| 気管支炎 | 3 (<1) | 41 (4) | 44 (4) | 48 (5) | 45 (3) | 6 (1) | 3 (1) |
| 咳嗽 | 9 (2) | 38 (4) | 38 (3) | 35 (3) | 38 (3) | 5 (1) | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 6 (1) | 32 (3) | 34 (3) | 42 (4) | 36 (3) | 6 (1) | 4 (2) |
| 高血圧 | 7 (1) | 30 (3) | 33 (3) | 29 (3) | 25 (2) | 7 (2) | 7 (3) |
| 関節痛 | 2 (<1) | 20 (2) | 39 (3) | 28 (3) | 35 (3) | 8 (2) | 2 (<1) |
| インフルエンザ | 1 (<1) | 28 (3) | 31 (2) | 33 (3) | 31 (2) | 3 (<1) | 3 (1) |
| 下痢 | 5 (<1) | 23 (2) | 25 (2) | 33 (3) | 26 (2) | 4 (<1) | 1 (<1) |
| 咽頭炎 | 2 (<1) | 19 (2) | 29 (2) | 31 (3) | 28 (2) | 2 (<1) | 3 (1) |
| 中咽頭カンジダ症 | 5 (<1) | 39 (4) | 27 (2) | 15 (1) | 8 (<1) | 4 (<1) | 7 (3) |
| 尿路感染 | 4 (<1) | 25 (2) | 21 (2) | 29 (3) | 17 (1) | 3 (<1) | 1 (<1) |

n (%)
MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102871 試験、HZC102970 試験、HZC110946 試験、HZC111348 試験及び B2C111045 試験の併合データ
表中のいずれかの群で 3%以上に発現した有害事象を含めた。VI 3 µg 群、VI 6.25 µg 群、VI 12.5 µg 群、VI 50 µg 群及び FF/VI 400/25 µg 群は被験者数が少ないため本表には含めなかった。
Source: ISS-COPD Table 2.05

## 表 2.7.4.2-14　曝露量で調整したいずれかの群で 3%以上に発現した治療期間中の有害事象の要約（COPD 併合試験、ITT）

| 基本語 | 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) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 患者・年 | 166 | 768 | 836 | 769 | 830 | 157 | 80 |
| 鼻咽頭炎 | 222.6 | 164.0 | 194.9 | 222.3 | 185.5 | 203.7 | 251.0 |
| 頭痛 | 186.5 | 96.3 | 102.8 | 106.6 | 119.3 | 191.0 | 138.0 |
| 上気道感染 | 84.2 | 130.2 | 143.5 | 106.6 | 118.1 | 101.9 | 62.7 |
| 口腔カンジダ症 | 18.0 | 112.0 | 101.6 | 104.0 | 66.3 | 44.6 | 62.7 |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 48.1 | 69.0 | 77.7 | 75.4 | 77.1 | 12.7 | 25.1 |
| 背部痛 | 72.2 | 61.2 | 76.5 | 50.7 | 78.3 | 38.2 | 25.1 |
| 副鼻腔炎 | 24.1 | 63.8 | 58.6 | 54.6 | 51.8 | 57.3 | 12.5 |
| 肺炎 | 18.0 | 63.8 | 63.4 | 63.7 | 36.1 | 31.8 | 37.6 |
| 気管支炎 | 18.0 | 53.4 | 52.6 | 62.4 | 54.2 | 38.2 | 37.6 |
| 咳嗽 | 54.1 | 49.5 | 45.4 | 45.5 | 45.8 | 31.8 | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 36.1 | 41.7 | 40.7 | 54.6 | 43.4 | 38.2 | 50.2 |
| 高血圧 | 42.1 | 39.1 | 39.5 | 37.7 | 30.1 | 44.6 | 87.8 |
| 関節痛 | 12.0 | 26.0 | 46.6 | 36.4 | 42.2 | 50.9 | 25.1 |
| インフルエンザ | 6.0 | 36.5 | 37.1 | 42.9 | 37.4 | 19.1 | 37.6 |
| 下痢 | 30.1 | 29.9 | 29.9 | 42.9 | 31.3 | 25.5 | 12.5 |
| 咽頭炎 | 12.0 | 24.7 | 34.7 | 40.3 | 33.7 | 12.7 | 37.6 |
| 中咽頭カンジダ症 | 30.1 | 50.8 | 32.3 | 19.5 | 9.6 | 25.5 | 87.8 |
| 尿路感染 | 24.1 | 32.5 | 25.1 | 37.7 | 20.5 | 19.1 | 12.5 |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102871 試験、HZC102970 試験、HZC110946 試験、HZC111348 試験及び B2C111045 試験の併合データ
1000 患者・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。
表中のいずれかの群で 3%以上に発現した有害事象を含めた。VI 3 µg 群、VI 6.25 µg 群、VI 12.5 µg 群、VI 50 µg 群及び FF/VI 400/25 µg 群は被験者数が少ないため本表には含めなかった。
Source: ISS-COPD Table 2.06

#### 2.7.4.2.1.1.2.6. COPD 患者を対象とした補完する評価試験

##### 2.7.4.2.1.1.2.6.1. 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 患者を対象とした臨床試験（HZC113782 試験）

HZC113782 試験において、いずれかの群で 3%以上に発現した治療期間中の有害事象の要約を付録 2.7.4.7-7 HZC113782 CSR Overall Table3.014 に示す。いずれの投与群においても最も発現頻度が高かった有害事象は慢性閉塞性肺疾患であった（FF/VI 100/25 µg 群で 22%～プラセボ群で 27%）。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。

また、曝露量で調整した鼻咽頭炎、上気道感染、背部痛、及びインフルエンザの発現例数が、プラセボ群に比べ FF/VI 100/25 µg 群で数値的にわずかに高かった（付録 2.7.4.7-7 HZC113782 CSR Overall Table3.015）。一方、曝露量で調整した頭痛、咳嗽、及び呼吸困難の発現例数は、プラセボ群に比べ FF/VI 100/25 µg 群で数値的にわずかに低く、これらの発現例数の違いが臨床的に意義のあるものかは不明である。

#### 2.7.4.2.1.1.2.6.2. 4 週間の試験

**HZC110946 試験**

HZC110946 試験では無作為化された被験者数が少ないため、治療期間中に発現したすべての有害事象の要約を表 2.7.4.2-15 に示す。治療期間中に発現した個々の有害事象では、2 例以上に発現した事象はなかった。

**表 2.7.4.2-15 治療期間中の有害事象の要約（HZC110946 試験、ITT）**

| 基本語 | プラセボ群 (N=51) | FF/VI 50/25 群 (N=34) | FF/VI 100/25 群 (N=33) | FF/VI 200/25 群 (N=31) |
|---|---|---|---|---|
| 有害事象発現例数 (%) | 2 (4) | 4 (12) | 4 (12) | 3 (10) |
| 蜂巣炎 | 0 | 0 | 1 (3) | 0 |
| 鼻炎 | 0 | 0 | 1 (3) | 0 |
| 副鼻腔炎 | 0 | 1 (3) | 0 | 0 |
| 上気道感染 | 0 | 0 | 1 (3) | 0 |
| 尿路感染 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 鼻出血 | 0 | 1 (3) | 0 | 0 |
| 鼻閉 | 0 | 1 (3) | 0 | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 咽頭の炎症 | 0 | 0 | 0 | 1 (3) |
| 後鼻漏 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 下痢 | 0 | 0 | 1 (3) | 0 |
| 嘔吐 | 0 | 0 | 1 (3) | 0 |
| 腐食性損傷 | 0 | 0 | 0 | 1 (3) |
| 筋痙縮 | 0 | 0 | 0 | 1 (3) |
| 頭痛 | 0 | 1 (3) | 0 | 0 |
| レイノー現象 | 0 | 1 (3) | 0 | 0 |

MedDRA Ver. 13.0/MedDRA J Ver. 13.0
治療期間中の有害事象は、各治療期間の最終投与の翌日までに発現した有害事象として定義した。
Source: HZC110946 CSR Table 7.03

HZC110946 試験はクロスオーバー試験であり、ウォッシュアウト期間中の有害事象の要約を表 2.7.4.2-16 に示す。

ウォッシュアウト期間中の有害事象のうち最も多かったのは、直前の治療期間に FF/VI 50/25 μg の投与を受けた被験者（4 例、12%）からの報告であり、直前の治療期間にプラセボの投与を受けた被験者では 3 例（6%）、FF/VI 200/25 μg の投与を受けた被験者では 1 例（3%）であった。直前の治療期間に FF/VI 100/25 μg の投与を受けた被験者では、ウォッシュアウト期間中に有害事象を報告した被験者はいなかった。

ウォッシュアウト期間中の有害事象は頚部痛、クレスト症候群、上気道感染、頭痛、一過性脳虚血発作、悪心、低ナトリウム血症及び高血圧であり、発現頻度はいずれの群でも 3%以下であった。ウォッシュアウト期間中に報告された頚部痛及び一過性脳虚血発作は重篤な有害事象と判断された。

**表 2.7.4.2-16　ウォッシュアウト期間中の有害事象の要約（HZC110946 試験、ITT）**

| 基本語 | プラセボ群 (N=51) | FF/VI 50/25 群 (N=34) | FF/VI 100/25 群 (N=33) | FF/VI 200/25 群 (N=31) |
|---|---|---|---|---|
| 有害事象発現例数 (%) | 3 (6) | 4 (12) | 0 | 1 (3) |
| 頚部痛 | 1 (2) | 1 (3) | 0 | 0 |
| クレスト症候群 | 0 | 1 (3) | 0 | 0 |
| 上気道感染 | 1 (2) | 1 (3) | 0 | 0 |
| 頭痛 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 一過性脳虚血発作 | 0 | 1 (3) | 0 | 0 |
| 悪心 | 0 | 1 (3) | 0 | 0 |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 1 (3) | 0 | 0 |
| 高血圧 | 0 | 0 | 0 | 1 (3) |

MedDRA Ver. 13.0/MedDRA J Ver. 13.0
ウォッシュアウト期間中に発現した有害事象は、直前の治療期間の投与群として集計した。
Source: HZC110946 CSR Table 7.04

### HZC111348 試験

HZC111348 試験は 2：1 の割合で無作為化され、被験者数が少ないことから、いずれかの群で 2 例以上に発現した治療期間中の有害事象の要約を表 2.7.4.2-17 に示す。FF/VI 400/25 μg 群で最も発現頻度が高かった有害事象は鼻咽頭炎（7 例、18%）であった。次に多かった有害事象は頭痛（6 例、15%）であり、次いで多かったのは口腔カンジダ症（3 例、8%）であった。プラセボ群で最も発現頻度が高かった有害事象は鼻咽頭炎（3 例、15%）であり、2 例以上で報告された唯一の治療期間中の有害事象であった。

なお、治療期間中のすべての有害事象の要約を 2.7.6.HZC111348 試験の表 HZC111348-1 に示す。

**表 2.7.4.2-17　いずれかの群で 2 例以上に発現した治療期間中の有害事象の要約（HZC111348 試験、ITT）**

| 基本語 | プラセボ群 (N=20) | FF/VI 400/25 群 (N=40) |
|---|---|---|
| 有害事象発現例数 (%) | 10 (50) | 27 (68) |
| 鼻咽頭炎 | 3 (15) | 7 (18) |
| 頭痛 | 1 (5) | 6 (15) |
| 浮動性めまい | 1 (5) | 2 (5) |
| 口腔カンジダ症 | 0 | 3 (8) |

MedDRA Ver. 11.1/MedDRA J Ver. 11.1
Source: HZC111348 CSR Table 8.38

### B2C111045 試験

B2C111045 試験における、いずれかの群で 3%以上に発現した治療期間中の有害事象の要約を表 2.7.4.2-18 に示す。最も多く報告された有害事象は頭痛であり、プラセボ群の発現頻度が最も高かった。次いで多かったのは悪心、鼻咽頭炎及び血中カリウム増加であり、いずれの群でも発現頻度は同程度であった。

なお、治療期間中のすべての有害事象の要約を 2.7.6.B2C111045 試験の表 B2C111045-1 に示す。

**表 2.7.4.2-18　いずれかの群で 3%以上に発現した治療期間中の有害事象の要約（B2C111045 試験、ITT）**

| 基本語 | プラセボ群 (N=101) | VI 3 群 (N=99) | VI 6.25 群 (N=101) | VI 12.5 群 (N=101) | VI 25 群 (N=101) | VI 50 群 (N=99) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象発現例数 (%) | 36 (36) | 24 (24) | 32 (32) | 24 (24) | 33 (33) | 28 (28) |
| 頭痛 | 10 (10) | 6 (6) | 5 (5) | 3 (3) | 3 (3) | 7 (7) |
| 悪心 | 4 (4) | 1 (1) | 3 (3) | 2 (2) | 2 (2) | 1 (1) |
| 鼻咽頭炎 | 3 (3) | 2 (2) | 5 (5) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 血中カリウム増加 [1] | 3 (3) | 0 | 1 (<1) | 2 (2) | 2 (2) | 2 (2) |
| 血中ブドウ糖増加 | 3 (3) | 0 | 1 (<1) | 3 (3) | 1 (<1) | 0 |
| 下痢 | 1 (<1) | 2 (2) | 1 (<1) | 1 (<1) | 3 (3) | 0 |
| 心室性期外収縮 | 2 (2) | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 3 (3) |
| 鼻閉 | 3 (3) | 0 | 2 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 0 | 0 | 3 (3) | 0 | 0 | 1 (1) |

MedDRA Ver. 11.1/MedDRA J Ver. 11.1
1.　この他に、VI 3 µg 群の 1 例、VI 12.5 µg 群の 1 例で高カリウム血症が発現した。
Source: B2C111045 CSR Table 8.02, Table 8.04

### 2.7.4.2.1.1.2.6.3.　FP/SALM 実薬対照試験

### HZC113107 試験

HZC113107 試験における、いずれかの群で 3%以上に発現した治療期間中の有害事象の要約を表 2.7.4.2-19 に示す。

最も発現頻度の高かった有害事象は頭痛であり、FF/VI 100/25 µg 群で 8%、FP/SALM 500/50 µg 群で 7%と両群で同程度であった。いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象は、この他には背部痛、鼻咽頭炎及び咳嗽のみであった。

なお、治療期間中のすべての有害事象の要約を 2.7.6.HZC113107 試験の表 HZC113107-1 に示す。

**表 2.7.4.2-19　いずれかの群で 3%以上に発現した治療期間中の有害事象の要約（HZC113107 試験、ITT）**

| 基本語 | FF/VI 100/25 群 (N=266) | FP/SALM 500/50 群 (N=262) |
|---|---|---|
| 有害事象発現例数 (%) | 73 (27) | 68 (26) |
| 頭痛 | 20 (8) | 18 (7) |
| 背部痛 | 10 (4) | 3 (1) |
| 鼻咽頭炎 | 8 (3) | 12 (5) |
| 咳嗽 | 3 (1) | 7 (3) |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
Source: HZC113107 CSR Table 8.04

### HZC113109 試験

HZC113109 試験における、いずれかの群で 3%以上に発現した治療期間中の有害事象の要約を表 2.7.4.2-20 に示す。

最も発現頻度の高かった有害事象は頭痛であり、FF/VI 100/25 μg 群で 6%、FP/SALM 250/50 μg 群で 4%と両群で同程度であった。いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象は、この他には鼻咽頭炎のみであった。

なお、治療期間中のすべての有害事象の要約を 2.7.6.HZC113109 試験の表 HZC113109-1 に示す。

**表 2.7.4.2-20　いずれかの群で 3%以上に発現した治療期間中の有害事象の要約（HZC113109 試験、ITT）**

| 基本語 | FF/VI 100/25 群 (N=260) | FP/SALM 250/50 群 (N=259) |
|---|---|---|
| 有害事象発現例数 (%) | 65 (25) | 66 (25) |
| 頭痛 | 16 (6) | 11 (4) |
| 鼻咽頭炎 | 8 (3) | 7 (3) |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
Source: HZC113109 CSR Table 8.04

### HZC112352 試験

HZC112352 試験における、いずれかの群で 3%以上に発現した治療期間中の有害事象の要約を表 2.7.4.2-21 に示す。

最も発現頻度の高かった有害事象は頭痛であり、FF/VI 100/25 μg 群で 5%、FP/SALM 250/50 μg 群で 4%と同程度であった。いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象は、この他には中咽頭カンジダ症及び口腔カンジダ症のみであった。

なお、治療期間中のすべての有害事象の要約を 2.7.6.HZC112352 試験の表 HZC112352-1 に示す。

**表 2.7.4.2-21　いずれかの群で 3%以上に発現した治療期間中の有害事象の要約（HZC112352 試験、ITT）**

| 基本語 | FF/VI 100/25 群 (N=259) | FP/SALM 250/50 群 (N=252) |
|---|---|---|
| 有害事象発現例数 (%) | 53 (20) | 59 (23) |
| 頭痛 | 12 (5) | 10 (4) |
| 中咽頭カンジダ症 | 4 (2) | 7 (3) |
| 口腔カンジダ症 | 2 (<1) | 7 (3) |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
Source: HZC112352 CSR Table 8.04

### 2.7.4.2.1.1.3.　治験薬と関連がある有害事象

#### 2.7.4.2.1.1.3.1.　6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

**治験薬と関連がある有害事象**

6 ヵ月間の肺機能試験における、治療期間中の治験薬と関連がある有害事象の SOC による要約を表 2.7.4.2-22 に示す。

治療期間中の治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は FF 200 µg 群（13%）及び FF/VI 50/25 µg 群（12%）群で最も高く、FF 100 µg 群、VI 25 µg 群、FF/VI 100/25 及び 200/25 µg 群（8～10%）ではプラセボ群（8%）と同程度であった。

SOC が「感染症および寄生虫症」の治験薬と関連がある有害事象の発現頻度が最も高く、FF/VI 群又は FF 群における発現頻度は 4%（FF 100 µg 群）～8%（FF/VI 50/25 µg 群）であり、VI 25 µg 群（3%）及びプラセボ群（2%）群ではそれより低かった。本 SOC で多く報告された治験薬と関連がある有害事象は口腔カンジダ症、中咽頭カンジダ症及びカンジダ症であった。本 SOC のその他の治験薬と関連がある有害事象の発現は 1%未満であった。

SOC が「心臓障害」の治験薬と関連がある有害事象の発現頻度はすべての実薬群（<1～2%）とプラセボ群（2%）できわめて低くかつ同程度であった。本 SOC で多く報告された治験薬と関連がある有害事象は心室性期外収縮、心室性頻脈及び心房細動であった。これらの事象の発現頻度はすべての群で低かった（<1%）。

SOC が「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の治験薬と関連がある有害事象の発現頻度はすべての実薬群（<1～2%）とプラセボ群（<1%）で同程度であった。本 SOC で多く報告された治験薬と関連がある有害事象は慢性閉塞性肺疾患、発声障害、口腔咽頭痛及び咽喉乾燥であり、これらの発現頻度はすべての群で低かった（<1%）。

その他の SOC では、治験薬と関連がある個々の有害事象の発現頻度は、すべての実薬群及びプラセボ群で低く、かつ同程度であった（≤1%）。

**最もよく見られる治験薬と関連がある有害事象**

6 ヵ月間の肺機能試験における、いずれかの群で 3%以上に発現した治療期間中の治験薬と関連がある有害事象の要約を表 2.7.4.2-23 に示す。

最もよく見られた治験薬と関連がある有害事象は口腔カンジダ症及び中咽頭カンジダ症の 2 事象のみであった。これらの事象の発現頻度は<1～4%と低かったが、VI 25 µg 群（口腔カンジダ症 1%、中咽頭カンジダ症<1%）、FF/VI 200/25 µg 群（両事象とも 1%）及び FF

100 μg 群（口腔カンジダ症 1%、中咽頭カンジダ症<1%）と比べ、FF/VI 50/25 μg 群（口腔カンジダ症 3%、中咽頭カンジダ症 4%）、FF/VI 100/25 μg 群（口腔カンジダ症 3%、中咽頭カンジダ症 1%）及び FF 200 μg 群（両事象とも 2%）では発現頻度が高かった。これらの事象の発現頻度はプラセボ群では低かった（両事象とも<1%）。

なお、個々の試験で治療期間中に発現した治験薬と関連があるすべての有害事象の要約を 2.7.6.HZC112206 試験の表 HZC112206-2 及び 2.7.6.HZC112207 試験の表 HZC112207-2 に示す。

## 表 2.7.4.2-22　治療期間中の治験薬と関連がある有害事象の SOC による要約（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）

| SOC | 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) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 治験薬と関連がある有害事象発現例数 (%) | 33 (8) | 25 (12) | 40 (10) | 18 (9) | 31 (8) | 34 (8) | 27 (13) |
| 感染症および寄生虫症 | 7 (2) | 17 (8) | 23 (6) | 10 (5) | 11 (3) | 16 (4) | 14 (7) |
| 心臓障害 | 7 (2) | 4 (2) | 7 (2) | 1 (<1) | 9 (2) | 6 (1) | 3 (1) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 4 (<1) | 4 (2) | 5 (1) | 4 (2) | 3 (<1) | 5 (1) | 4 (2) |
| 臨床検査 | 5 (1) | 2 (<1) | 2 (<1) | 1 (<1) | 4 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| 胃腸障害 | 3 (<1) | 0 | 3 (<1) | 2 (<1) | 3 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 神経系障害 | 2 (<1) | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) | 3 (<1) | 5 (1) | 1 (<1) |
| 代謝および栄養障害 | 2 (<1) | 0 | 2 (<1) | 0 | 1 (<1) | 2 (<1) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 (<1) | 0 | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (<1) | 0 | 2 (<1) | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 精神障害 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) |
| 血管障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 0 |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
Source: ISS-COPD Table 2.37

## 表 2.7.4.2-23　いずれかの群で 3%以上に発現した治療期間中の治験薬と関連がある有害事象の要約（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）

| 基本語 | 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) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 治験薬と関連がある有害事象発現例数 (%) | 33 (8) | 25 (12) | 40 (10) | 18 (9) | 31 (8) | 34 (8) | 27 (13) |
| 口腔カンジダ症 | 3 (<1) | 7 (3) | 12 (3) | 3 (1) | 5 (1) | 6 (1) | 4 (2) |
| 中咽頭カンジダ症 | 3 (<1) | 8 (4) | 6 (1) | 3 (1) | 3 (<1) | 2 (<1) | 5 (2) |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
Source: ISS-COPD Table 2.37

### 2.7.4.2.1.1.3.2. 1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）

**治験薬と関連がある有害事象**

1 年間の増悪試験における、治療期間中の治験薬と関連がある有害事象の SOC による要約を表 2.7.4.2-24 に示す。

治療期間中の治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は FF/VI 50/25 μg 群（21%）が最も高く、FF/VI 100/25 及び 200/25 μg 群（各 17%）では低かった。VI 25 μg 群では 14%であり、FF/VI 群の方が高かった。

SOC が「感染症および寄生虫症」の治験薬と関連がある有害事象の発現頻度が最も高く、VI 25 μg 群（6%）と比べてすべての FF/VI 群（10～13%）で高かった。本 SOC で多く報告された治験薬と関連がある有害事象は口腔カンジダ症、中咽頭カンジダ症及び肺炎であった。口腔カンジダ症及び中咽頭カンジダ症の発現頻度は VI 25 μg 群（5 及び<1%）に比べて FF/VI 群（7～8 及び 1～3%）で高かった。治験薬と関連がある肺炎の発現頻度はすべての群で同程度であった（<1～1%）。本 SOC のその他の治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は 1%未満であった。

SOC が「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の治験薬と関連がある有害事象の発現頻度はすべての実薬群で同程度であった（3～4%）。本 SOC で多く報告された治験薬と関連がある有害事象は発声障害、口腔咽頭痛、呼吸困難、咳嗽、慢性閉塞性肺疾患及び咽喉刺激感であり、これらの発現頻度はすべての群で低かった（<1～1%）。

その他の SOC では、治験薬と関連がある個々の有害事象の発現頻度は、FF/VI 群及び VI 25 μg 群で低くかつ同程度であった（<1%）。

**最もよく見られる治験薬と関連がある有害事象**

1 年間の増悪試験における、いずれかの群で 3%以上に発現した治療期間中の治験薬と関連がある有害事象の要約を表 2.7.4.2-25 に示す。

最もよく見られた治験薬と関連がある有害事象は口腔カンジダ症及び中咽頭カンジダ症の 2 事象のみであった。口腔カンジダ症の発現頻度は中咽頭カンジダ症より高かった。また、口腔カンジダ症及び中咽頭カンジダ症の発現頻度は VI 25 μg 群に比べて FF/VI 群の方が高かった。しかしながら、口腔カンジダ症及び中咽頭カンジダ症の発現と FF の用量に関連性があるとは考えられなかった。

なお、個々の試験で治療期間中に発現した治験薬と関連があるすべての有害事象の要約を 2.7.6.HZC102871 試験の表 HZC102871-2 及び 2.7.6.HZC102970 試験の表 HZC102970-2 に示す。

**表 2.7.4.2-24　治療期間中の治験薬と関連がある有害事象の SOC による要約（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| SOC | 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) |
|---|---|---|---|---|
| 治験薬と関連がある有害事象発現例数 (%) | 169 (21) | 134 (17) | 140 (17) | 113 (14) |
| 感染症および寄生虫症 | 109 (13) | 88 (11) | 84 (10) | 49 (6) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 28 (3) | 22 (3) | 23 (3) | 29 (4) |
| 神経系障害 | 14 (2) | 5 (<1) | 8 (<1) | 12 (1) |
| 胃腸障害 | 10 (1) | 6 (<1) | 13 (2) | 3 (<1) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 7 (<1) | 4 (<1) | 11 (1) | 10 (1) |
| 心臓障害 | 8 (<1) | 9 (1) | 8 (<1) | 5 (<1) |
| 臨床検査 | 8 (<1) | 3 (<1) | 4 (<1) | 7 (<1) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 5 (<1) | 4 (<1) | 3 (<1) | 8 (<1) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 5 (<1) | 3 (<1) | 1 (<1) | 6 (<1) |
| 精神障害 | 6 (<1) | 3 (<1) | 0 | 4 (<1) |
| 血管障害 | 0 | 3 (<1) | 3 (<1) | 3 (<1) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (<1) | 3 (<1) | 1 (<1) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 耳および迷路障害 | 1 (<1) | 0 | 2 (<1) | 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） | 2 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 2 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 眼障害 | 1 (<1) | 0 | 0 | 1 (<1) |
| 腎および尿路障害 | 0 | 0 | 0 | 2 (<1) |
| 免疫系障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
Source: ISS-COPD Table 2.117

**表 2.7.4.2-25　いずれかの群で 3%以上に発現した治療期間中の治験薬と関連がある有害事象の要約（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| 基本語 | 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) |
|---|---|---|---|---|
| 治験薬と関連がある有害事象発現例数 (%) | 169 (21) | 134 (17) | 140 (17) | 113 (14) |
| 口腔カンジダ症 | 60 (7) | 61 (8) | 63 (8) | 37 (5) |
| 中咽頭カンジダ症 | 25 (3) | 16 (2) | 10 (1) | 4 (<1) |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
Source: ISS-COPD Table 2.143, Table 2.117

### 2.7.4.2.1.1.3.3.　200820 試験

200820 試験における治療期間中の治験薬と関連がある有害事象の要約を表 2.7.4.2-26 に示す。

治療期間中の治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は、両群で同程度（各 2%）であった。

発現頻度が高かった治験薬と関連がある有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」であり、両群の発現頻度は同程度であった（FF/VI 100/25 μg 群で 1%、VI 25 μg 群で 1%未満）。

主な治験薬と関連がある有害事象（基本語）は、口腔カンジダ症（FF/VI 100/25 µg 群で1%未満、VI 25 µg 群で 1%未満）、上気道感染（FF/VI 100/25 µg 群のみで 1%未満）及び咽喉刺激感（FF/VI 100/25 µg 群で 1%未満、VI 25 µg 群で 1%未満）であった。他の治験薬と関連がある有害事象の発現頻度も 1%未満で低く、投与群間で差はみられなかった。

なお、200820 試験で治療期間中に発現した治験薬と関連があるすべての有害事象の要約を 2.7.6.200820 試験の表 200820-1 に示す。

**表 2.7.4.2-26　治療期間中の治験薬と関連がある有害事象の要約**
**（200820 試験、ITT）**

| SOC<br>基本語 | FF/VI<br>100/25<br>N=806 | VI<br>25<br>N=814 |
|---|---|---|
| 有害事象発現例数 (%) | 20 (2) | 16 (2) |
| 感染症および寄生虫症 | 11 (1) | 8 (<1) |
| 口腔カンジダ症 | 4 (<1) | 5 (<1) |
| 上気道感染 | 3 (<1) | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 気管支炎 | 0 | 1 (<1) |
| 口腔ヘルペス | 1 (<1) | 0 |
| 細菌性咽頭炎 | 1 (<1) | 0 |
| 肺炎 | 0 | 1 (<1) |
| 細菌性肺炎 | 1 (<1) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 5 (<1) | 5 (<1) |
| 咽喉刺激感 | 1 (<1) | 2 (<1) |
| 呼吸困難 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 鼻漏 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 気管支反応性亢進 | 0 | 1 (<1) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 1 (<1) | 0 |
| 発声障害 | 0 | 1 (<1) |
| 口腔咽頭痛 | 1 (<1) | 0 |
| 呼吸時疼痛 | 0 | 1 (<1) |
| 神経系障害 | 2 (<1) | 3 (<1) |
| 頭痛 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 味覚消失 | 0 | 1 (<1) |
| 浮動性めまい | 0 | 1 (<1) |
| 味覚異常 | 1 (<1) | 0 |
| 心臓障害 | 1 (<1) | 0 |
| 動悸 | 1 (<1) | 0 |
| 胃腸障害 | 1 (<1) | 0 |
| 口内乾燥 | 1 (<1) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (<1) | 0 |
| 倦怠感 | 1 (<1) | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (<1) | 0 |
| 節足動物刺傷 | 1 (<1) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 1 (<1) |
| 背部痛 | 0 | 1 (<1) |
| 血管障害 | 1 (<1) | 0 |
| 高血圧 | 1 (<1) | 0 |

MedDRA Ver. 18.0/MedDRA J Ver. 18.0
Source: 200820 CSR Table 7.08

#### 2.7.4.2.1.1.3.4. 国内長期投与試験（HZC114156 試験）

HZC114156 試験における治療期間中の治験薬と関連があるすべての有害事象の要約を表 2.7.4.2-27 に示す。

2 例以上に発現した治験薬と関連がある有害事象は、FF/VI 100/25 μg 群で発声障害（6 例、10%）及び尿中遊離コルチゾール減少（2 例、3%）、200/25 μg 群で口腔カンジダ症（10 例、8%）、発声障害（8 例、6%）、肺炎（5 例、4%）、尿中遊離コルチゾール減少（3 例、2%）及び鼻咽頭炎（2 例、2%）であった。

**表 2.7.4.2-27 治療期間中の治験薬と関連があるすべての有害事象の要約（HZC114156 試験、ITT）**

| SOC<br>基本語 | FF/VI 100/25 群<br>(N=60) | FF/VI 200/25 群<br>(N=127) |
|---|---|---|
| 治験薬と関連がある有害事象発現例数 (%) | 12 (20) | 30 (24) |
| 感染症および寄生虫症 | 5 (8) | 17 (13) |
| 口腔カンジダ症 | 0 | 10 (8) |
| 肺炎 | 0 | 5 (4) |
| 鼻咽頭炎 | 0 | 2 (2) |
| 気管支肺炎 | 1 (2) | 0 |
| 大葉性肺炎 | 0 | 1 (<1) |
| マイコバクテリア感染 | 0 | 1 (<1) |
| 食道カンジダ症 | 1 (2) | 0 |
| 口腔真菌感染 | 1 (2) | 0 |
| 口腔感染 | 0 | 1 (<1) |
| 咽頭炎 | 1 (2) | 0 |
| 肺真菌症 | 0 | 1 (<1) |
| 肺結核 | 1 (2) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 6 (10) | 10 (8) |
| 発声障害 | 6 (10) | 8 (6) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 0 | 1 (<1) |
| 鼻出血 | 0 | 1 (<1) |
| 咽頭病変 | 0 | 1 (<1) |
| 臨床検査 | 2 (3) | 5 (4) |
| 尿中遊離コルチゾール減少 | 2 (3) | 3 (2) |
| 血中尿酸増加 | 0 | 1 (<1) |
| 尿中クレアチニン減少 | 1 (2) | 0 |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 (<1) |
| 心臓障害 | 1 (2) | 1 (<1) |
| 心房細動 | 1 (2) | 1 (<1) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 2 (2) |
| 歩行障害 | 0 | 1 (<1) |
| 口渇 | 0 | 1 (<1) |
| 胃腸障害 | 0 | 1 (<1) |
| 口の感覚鈍麻 | 0 | 1 (<1) |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
Source: HZC114156 CSR Table 7.03

#### 2.7.4.2.1.1.3.5. COPD 患者を対象とした補完する評価試験

##### 2.7.4.2.1.1.3.5.1. 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 患者を対象とした臨床試験（HZC113782 試験）

HZC113782 試験において、治験薬と関連がある有害事象（治験責任医師により関連ありと報告された事象）の発現頻度は、投与群を通して 6～8%であった（付録 2.7.4.7-7 HZC113782 CSR Overall Table 3.022）。いずれかの投与群で 1%以上の発現頻度でみられた治験薬と関連がある有害事象は、慢性閉塞性肺疾患及び口腔カンジダ症のみであった。曝露量で調整した口腔カンジダ症の発現例数は、プラセボ群（0.3 例/100 人・年）に比べ FF を含む実薬群で約 3 倍高かった（0.8～1.0 例/100 人・年）（付録 2.7.4.7-7 HZC113782 CSR Overall Table3.023）。曝露量で調整した慢性閉塞性肺疾患の発現例数は、プラセボ群（1.4 例/100 人・年）に比べて、すべての実薬投与群（0.5～0.8 例/100 人・年）で低かった。

##### 2.7.4.2.1.1.3.5.2. 4 週間の試験

**HZC110946 試験**

HZC110946 試験では、治験薬と関連がある有害事象の発現はなかった。

**HZC111348 試験**

HZC111348 試験における治験薬と関連があるすべての有害事象の要約を表 2.7.4.2-28 に示す。

治験薬と関連がある有害事象の発現頻度はプラセボ群の 10%（2 例）に比べ FF/VI 400/25 µg 群では 23%（9 例）と高かった。最も発現頻度の高かった治験薬と関連がある有害事象は口腔カンジダ症で、FF/VI 400/25 µg 群の被験者のみで報告された（3 例、8%）。FF/VI 400/25 µg 群で次に発現頻度の高かった治験薬と関連がある有害事象は発声障害であった（2 例、5%）。プラセボ群で発現した治験薬と関連がある有害事象は心電図異常及び発疹の 2 事象のみで、両事象とも 5%（各 1 例）で報告された。

**表 2.7.4.2-28　治験薬と関連があるすべての有害事象の要約**

**（HZC111348 試験、ITT）**

| 基本語 | プラセボ群<br>(N=20) | FF/VI 400/25 群<br>(N=40) |
|---|---|---|
| 治験薬と関連がある有害事象発現例数 (%) | 2 (10) | 9 (23) |
| 口腔カンジダ症 | 0 | 3 (8) |
| 発声障害 | 0 | 2 (5) |
| 心電図異常 [1] | 1 (5) | 0 |
| 発疹 | 1 (5) | 0 |
| 第一度房室ブロック [2] | 0 | 1 (3) |
| 眼乾燥 | 0 | 1 (3) |
| 味覚異常 | 0 | 1 (3) |
| 外来心電図異常 [3] | 0 | 1 (3) |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | 1 (3) |
| 頭痛 | 0 | 1 (3) |
| 上気道分泌増加 | 0 | 1 (3) |
| 筋痙縮 | 0 | 1 (3) |
| 悪心 | 0 | 1 (3) |

MedDRA Ver. 11.1/MedDRA J Ver. 11.1

1. 非特異的心室内伝導障害>110 msec（投与 1 日目の投与 4 時間後の値）。これらの所見により被験者は治験を中止した。
2. 24 時間ホルター心電図に 1 回ないし 2 回、心室期外脱分極が時折記録された。本所見では被験者は治験を中止しなかった。
3. 24 時間ホルター心電図に 1 回ないし 2 回、心室期外脱分極が時折記録された。本所見では被験者は治験を中止しなかった。

Source: HZC111348 CSR Table 8.40

**B2C111045 試験**

B2C111045 試験における、全体で 2 例以上に発現した治験薬と関連がある有害事象の要約を表 2.7.4.2-29 に示す。

治験薬と関連性がある有害事象の発現頻度はいずれの VI 群でも低くかつ同程度であり（5～7%）、発現頻度が最も高かったのはプラセボ群（10%）であった。発現頻度が高かった治験薬と関連がある有害事象は血中カリウム増加及び血中ブドウ糖増加の 2 事象であった。

なお、治験薬と関連があるすべての有害事象の要約を 2.7.6.B2C111045 試験の表 B2C111045-2 に示す。

**表 2.7.4.2-29　全体で 2 例以上に発現した治験薬と関連がある有害事象の要約（B2C111045 試験、ITT）**

| 基本語 | プラセボ群 (N=101) | VI 3 群 (N=99) | VI 6.25 群 (N=101) | VI 12.5 群 (N=101) | VI 25 群 (N=101) | VI 50 群 (N=99) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 治験薬と関連がある有害事象発現例数 (%) | 10 (10) | 5 (5) | 5 (5) | 5 (5) | 5 (5) | 7 (7) |
| 血中カリウム増加 | 2 (2) | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 2 (2) |
| 血中ブドウ糖増加 | 3 (3) | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 |
| 頭痛 | 3 (3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 動悸 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 心室性期外収縮 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 1 (1) |
| 悪心 | 1 (<1) | 1 (1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高カリウム血症 | 0 | 1 (1) | 0 | 0 | 0 | 1 (1) |
| そう痒症 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 |

MedDRA Ver. 11.1/MedDRA J Ver. 11.1
Source: B2C111045 CSR Table 8.05

### 2.7.4.2.1.1.3.5.3.　FP/SALM 実薬対照試験

**HZC113107 試験**

HZC113107 試験における治験薬と関連があるすべての有害事象の要約を表 2.7.4.2-30 に示す。

治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は FF/VI 100/25 μg 群で 2%、FP/SALM 500/50 μg 群で 3%であり、両群ともに低くかつ同程度であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した治験薬と関連がある有害事象は口腔カンジダ症及び中咽頭カンジダ症のみであり、いずれも FP/SALM 500/50 μg 群で発現頻度が高かった。

**表 2.7.4.2-30　治験薬と関連があるすべての有害事象の要約（HZC113107、ITT）**

| 基本語 | FF/VI 100/25 群 (N=266) | FP/SALM 500/50 群 (N=262) |
|---|---|---|
| 治験薬との関連がある有害事象発現例数 (%) | 4 (2) | 9 (3) |
| 口腔カンジダ症 | 2 (<1) | 4 (2) |
| 発声障害 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 振戦 | 1 (<1) | 0 |
| 中咽頭カンジダ症 | 0 | 2 (<1) |
| 口内乾燥 | 0 | 1 (<1) |
| 咽喉乾燥 | 0 | 1 (<1) |
| 高血糖 | 0 | 1 (<1) |
| 鼻炎 | 0 | 1 (<1) |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
Source: HZC113107 CSR Table 8.05

**HZC113109 試験**

HZC113109 試験における治験薬と関連があるすべての有害事象の要約を表 2.7.4.2-31 に示す。

治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は FF/VI 100/25 μg 群で 3%、FP/SALM 250/50 μg 群で 4%であり、両群ともに低くかつ同程度であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した治験薬と関連がある有害事象は口腔カンジダ症、鼻咽頭炎及び中咽頭カンジダ症のみであり、いずれも FP/SALM 250/50 μg 群で発現頻度が高かった。

**表 2.7.4.2-31　治験薬と関連があるすべての有害事象の要約（HZC113109 試験、ITT）**

| 基本語 | FF/VI 100/25 群 (N=260) | FP/SALM 250/50 群 (N=259) |
|---|---|---|
| 治験薬との関連がある有害事象発現例数 (%) | 7 (3) | 11 (4) |
| 口腔カンジダ症 | 1 (<1) | 3 (1) |
| 高血糖 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 咽頭紅斑 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 血圧上昇 | 1 (<1) | 0 |
| 筋肉痛 | 1 (<1) | 0 |
| 動悸 | 1 (<1) | 0 |
| 肺塞栓症 | 1 (<1) | 0 |
| 発熱 | 1 (<1) | 0 |
| 膿疱性皮疹 | 1 (<1) | 0 |
| 咽喉絞扼感 | 1 (<1) | 0 |
| 扁桃肥大 | 1 (<1) | 0 |
| 振戦 | 1 (<1) | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 0 | 2 (<1) |
| 中咽頭カンジダ症 | 0 | 2 (<1) |
| 心房細動 | 0 | 1 (<1) |
| 頭痛 | 0 | 1 (<1) |
| 筋攣縮 | 0 | 1 (<1) |
| 口腔咽頭痛 | 0 | 1 (<1) |
| 発疹 | 0 | 1 (<1) |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
Source: HZC113109 CSR Table 8.05

**HZC112352 試験**

HZC112352 試験における治験薬と関連があるすべての有害事象の要約を表 2.7.4.2-32 に示す。

治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は FF/VI 100/25 µg 群で 4%、FP/SALM 250/50 µg 群で 7%であり、両群ともに低くかつ同程度であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した治験薬と関連がある有害事象は口腔カンジダ症、中咽頭カンジダ症、発声障害、及び頭痛のみであり、FP/SALM 250/50 µg 群で発現頻度が高いか、もしくは両群で同程度であった。

**表 2.7.4.2-32　治験薬と関連があるすべての有害事象の要約**
**（HZC112352 試験、ITT）**

| 基本語 | FF/VI 100/25 群 (N=259) | FP/SALM 250/50 群 (N=252) |
|---|---|---|
| 治験薬との関連がある有害事象発現例数 (%) | 11 (4) | 18 (7) |
| 中咽頭カンジダ症 | 3 (1) | 3 (1) |
| 口腔カンジダ症 | 2 (<1) | 6 (2) |
| 発声障害 | 1 (<1) | 3 (1) |
| 頭痛 | 1 (<1) | 3 (1) |
| 関節痛 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 血中クレアチニン増加 | 1 (<1) | 0 |
| 血中尿酸増加 | 1 (<1) | 0 |
| 慢性気管支炎 | 1 (<1) | 0 |
| 肺障害 | 1 (<1) | 0 |
| 肺炎 | 1 (<1) | 0 |
| 腹痛 | 0 | 1 (<1) |
| 背部痛 | 0 | 1 (<1) |
| 胸痛 | 0 | 1 (<1) |
| 下痢 | 0 | 1 (<1) |
| 浮動性めまい | 0 | 1 (<1) |
| 不眠症 | 0 | 1 (<1) |
| 下気道感染 | 0 | 1 (<1) |
| 筋骨格痛 | 0 | 1 (<1) |
| 口腔咽頭痛 | 0 | 1 (<1) |
| 変形性関節症 | 0 | 1 (<1) |
| 肛門周囲痛 | 0 | 1 (<1) |
| ウイルス性気道感染 | 0 | 1 (<1) |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
Source: HZC112352 CSR Table 8.05

**2.7.4.2.1.1.4.　長期安全性の評価**

本項では、1 年間の増悪試験、国内長期投与試験及び HZC113782 試験で得られたデータを示す。

**2.7.4.2.1.1.4.1.　1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）**

治療期間が長くなるにつれ有害事象のプロファイルに変化が生じるかを検討するため、1 年間の増悪試験において初回投与から 6 ヵ月以内に発現した有害事象のプロファイルと 6 ヵ月を超えて発現した有害事象のプロファイルを比較した。

1 年間の増悪試験で発現した治療期間中の有害事象を発現時期別に表 2.7.4.2-33（SOC）及び表 2.7.4.2-34（いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象）にそれぞれ示す。治療期間中の最初の 6 ヵ月間の有害事象発現頻度は、FF/VI 群では同程度（66～68%）であり、VI 25 µg 群（61%）よりやや高かった。後半の 6 ヵ月間の発現頻度は、FF/VI 群では低く（47～50%）、VI 25 µg 群（40%）でも低く、この傾向（すなわち、後半の 6 ヵ月間の発現頻度の方が低い）はいずれの SOC でも同じであった。

発現頻度が最も高かったのは SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象であった。本 SOC における最初の 6 ヵ月間の有害事象の発現頻度は FF/VI 群で同程度であり（39～43%）、VI 25 µg 群（34%）よりやや高かった。後半の 6 ヵ月間の発現頻度は最初の 6 ヵ月間よりも FF/VI 群（27～32%）、VI 25 µg 群（23%）ともに低かった。本 SOC で発現頻度が高かった有害事象は、最初の 6 ヵ月間では鼻咽頭炎（9～14%）、上気道感染（6～7%）、口腔カンジダ症（FF/VI 群 7～8%に対して VI 25 µg 群 4%）であり、後半の 6 ヵ月間では鼻咽頭炎（6～9%）、上気道感染（3～6%）、口腔カンジダ症（FF/VI 群 3～4%に対して VI 25 µg 群 2%）であった。本 SOC のその他の個々の有害事象の発現頻度は、いずれの群でも 3%以下であった。

SOC が「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の有害事象の発現頻度は、最初の 6 ヵ月間では FF/VI 群で同程度であり（15～19%）、VI 25 µg 群とも同程度であった（18%）。後半の 6 ヵ月間の発現頻度は FF/VI 群で 10～12%、VI 25 µg 群で 8%であり、最初の 6 ヵ月間よりも低かった。本 SOC で発現頻度が高かった有害事象は、最初の 6 ヵ月間では慢性閉塞性肺疾患（3～5%）、咳嗽（3%）及び口腔咽頭痛（2～3%）であり、後半の 6 ヵ月間では慢性閉塞性肺疾患（3～4%）、咳嗽（1～2%）及び口腔咽頭痛（<1～3%）であった。本 SOC のその他の個々の有害事象の発現頻度は、いずれの群でも 3%以下であった。

SOC が「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象の発現頻度は、最初の 6 ヵ月間では FF/VI 群で同程度であり（12～16%）、VI 25 µg 群とも同程度であった（15%）。後半の 6 ヵ月間の発現頻度は FF/VI 群で 7～8%、VI 25 µg 群で 7%であり、最初の 6 ヵ月間よりも低かった。本 SOC で発現頻度が高かった有害事象は、最初の 6 ヵ月間では背部痛（3～5%）、関節痛（2～3%）及び四肢痛（1～2%）であり、後半の 6 ヵ月間では背部痛（2%）及び関節痛（<1～2%）であった。最初の 6 ヵ月間に被験者の 2%に発現した筋骨格痛を除き、本 SOC のその他の個々の有害事象の発現頻度は、いずれの群でも 1%以下であった。

SOC が「胃腸障害」の有害事象の発現頻度は、最初の 6 ヵ月間では FF/VI 群で同程度であり（11～14%）、VI 25 µg 群とも同程度であった（10%）。後半の 6 ヵ月間の発現頻度は FF/VI 群で 5～6%、VI 25 µg 群で 6%であり、最初の 6 ヵ月間よりも低かった。本 SOC で発現頻度が高かった有害事象は、最初の 6 ヵ月間では下痢（1～2%）、悪心（2%）及び便秘（<1～1%）であり、後半の 6 ヵ月間では下痢（<1～2%）、悪心（<1%）及び上腹部痛（<1%）であった。本 SOC のその他の個々の有害事象の発現頻度は、発現時期にかかわらず 1%以下であった。

SOC が「神経系障害」の有害事象の発現頻度は、最初の 6 ヵ月間では FF/VI 群で同程度であり（9～11%）、VI 25 µg 群とも同程度であった（11%）。後半の 6 ヵ月間の発現頻度は FF/VI 群で 3～4%、VI 25 µg 群で 5%であり、最初の 6 ヵ月間よりも低かった。本 SOC で発

現頻度が高かった有害事象は、最初の 6 ヵ月間では頭痛（5～7%）及び浮動性めまい（<1～2%）であり、後半の 6 ヵ月間では頭痛（1～2%）及び浮動性めまい（<1～1%）であった。本 SOC のその他の個々の有害事象の発現頻度は、いずれの群でも 1%未満であった。

SOC が「一般・全身障害および投与部位の状態」の有害事象の発現頻度は、最初の 6 ヵ月間では FF/VI 群で同程度であり（6～9%）、VI 25 µg 群とも同程度であった（7%）。後半の 6 ヵ月間の発現頻度は FF/VI 群で 3～4%、VI 25 µg 群で 4%であり、最初の 6 ヵ月間よりも低かった。本 SOC で発現頻度が高かった有害事象は、最初の 6 ヵ月間では末梢性浮腫（1～2%）、発熱（1～2%）、疲労（<1～1%）及び非心臓性胸痛（<1%）であり、後半の 6 ヵ月間では有害事象は発熱（<1%）、末梢性浮腫（<1～1%）、胸痛（<1%）及び疲労（<1%）であった。本 SOC のその他の個々の有害事象の発現頻度は、いずれの群でも 1%未満であった。

SOC が「傷害、中毒および処置合併症」の有害事象の発現頻度は、最初の 6 ヵ月間では FF/VI 群で同程度であり（5～6%）、VI 25 µg 群とも同程度であった（4%）。後半の 6 ヵ月間の発現頻度は FF/VI 群で 4～6%、VI 25 µg 群で 3%であり、最初の 6 ヵ月間よりも低かった。本 SOC で発現頻度が高かった有害事象は、最初の 6 ヵ月間では肉離れ、挫傷、裂傷、靱帯捻挫、節足動物咬傷及び転倒（すべて<1%）であり、後半の 6 ヵ月間では肉離れ（<1%）、転倒（<1%）及び挫傷（<1%）であった。本 SOC のその他の個々の有害事象の発現頻度は、いずれの群でも 1%未満であった。

その他の SOC における有害事象の発現頻度はすべての群で低くかつ同程度であり、最初の 6 ヵ月間の有害事象の発現頻度が高い傾向は、上記に記載した発現頻度が高い有害事象で認められた傾向と同様であった。

全体として、治療期間の長期化に伴い有害事象プロファイルが異なる傾向は認められなかった。各 SOC における発現頻度が高い有害事象は、発現時期（最初の 6 ヵ月間、後半の 6 ヵ月間）にかかわらず同様であった。最初の 6 ヵ月間に発現し、後半の 6 ヵ月間には発現しなかった有害事象や、後半の 6 ヵ月間のみに発現し最初の 6 ヵ月間には発現しなかった有害事象も認められたが、これらの発現頻度は非常に低かった。治験薬に対する曝露の長短により有害事象プロファイルに違いがあることを示唆する傾向は認められなかった。

また、1 年間の増悪試験の血液学的検査及び血液生化学的検査データ（2.7.4.3.5.2.）、バイタルサインのデータ（2.7.4.4.1.2.）、心電図（2.7.4.4.2.2.）及び骨代謝マーカーの結果（2.7.4.4.5.1.）から、1 年間の治療期間にわたる FF/VI の良好な忍容性が示された。より治療期間が短い試験の結果と比較した場合も、これらのパラメータに臨床的に重要な差は認められなかった。

**表 2.7.4.2-33　治療期間中の有害事象の SOC による要約－発現時期別－（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| SOC | 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) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ≤6 カ月 | >6 カ月 | ≤6 カ月 | >6 カ月 | ≤6 カ月 | >6 カ月 | ≤6 カ月 | >6 カ月 |
| 有害事象発現例数 (%) | 539 (66) | 387 (47) | 541 (67) | 401 (50) | 549 (68) | 403 (50) | 500 (61) | 330 (40) |
| 感染症および寄生虫症 | 318 (39) | 219 (27) | 321 (40) | 257 (32) | 349 (43) | 256 (32) | 277 (34) | 189 (23) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 152 (19) | 81 (10) | 135 (17) | 85 (11) | 125 (15) | 98 (12) | 151 (18) | 69 (8) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 101 (12) | 66 (8) | 132 (16) | 58 (7) | 112 (14) | 64 (8) | 126 (15) | 60 (7) |
| 胃腸障害 | 114 (14) | 41 (5) | 96 (12) | 50 (6) | 92 (11) | 48 (6) | 83 (10) | 50 (6) |
| 神経系障害 | 90 (11) | 33 (4) | 71 (9) | 36 (4) | 85 (10) | 27 (3) | 94 (11) | 37 (5) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 76 (9) | 23 (3) | 67 (8) | 34 (4) | 48 (6) | 32 (4) | 60 (7) | 29 (4) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 44 (5) | 34 (4) | 42 (5) | 46 (6) | 47 (6) | 30 (4) | 29 (4) | 22 (3) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 37 (5) | 22 (3) | 41 (5) | 16 (2) | 29 (4) | 17 (2) | 35 (4) | 7 (<1) |
| 臨床検査 | 36 (4) | 20 (2) | 24 (3) | 21 (3) | 32 (4) | 21 (3) | 29 (4) | 21 (3) |
| 血管障害 | 35 (4) | 15 (2) | 31 (4) | 18 (2) | 27 (3) | 20 (2) | 32 (4) | 17 (2) |
| 心臓障害 | 21 (3) | 19 (2) | 16 (2) | 26 (3) | 25 (3) | 14 (2) | 26 (3) | 25 (3) |
| 代謝および栄養障害 | 22 (3) | 19 (2) | 23 (3) | 21 (3) | 26 (3) | 20 (2) | 25 (3) | 18 (2) |
| 精神障害 | 25 (3) | 15 (2) | 29 (4) | 15 (2) | 14 (2) | 12 (1) | 26 (3) | 17 (2) |
| 眼障害 | 15 (2) | 14 (2) | 17 (2) | 14 (2) | 14 (2) | 15 (2) | 12 (1) | 10 (1) |
| 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） | 14 (2) | 16 (2) | 9 (1) | 7 (<1) | 18 (2) | 12 (1) | 13 (2) | 10 (1) |
| 耳および迷路障害 | 14 (2) | 8 (<1) | 10 (1) | 13 (2) | 15 (2) | 7 (<1) | 9 (1) | 3 (<1) |
| 腎および尿路障害 | 10 (1) | 9 (1) | 8 (<1) | 9 (1) | 12 (1) | 7 (<1) | 15 (2) | 8 (<1) |
| 血液およびリンパ系障害 | 10 (1) | 7 (<1) | 9 (1) | 9 (1) | 4 (<1) | 6 (<1) | 6 (<1) | 3 (<1) |
| 免疫系障害 | 10 (1) | 4 (<1) | 14 (2) | 5 (<1) | 7 (<1) | 5 (<1) | 7 (<1) | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 7 (<1) | 4 (<1) | 5 (<1) | 6 (<1) | 7 (<1) | 6 (<1) | 7 (<1) | 5 (<1) |
| 外科および内科処置 | 3 (<1) | 5 (<1) | 7 (<1) | 5 (<1) | 7 (<1) | 4 (<1) | 4 (<1) | 3 (<1) |
| 肝胆道系障害 | 3 (<1) | 3 (<1) | 2 (<1) | 9 (1) | 3 (<1) | 4 (<1) | 5 (<1) | 4 (<1) |
| 内分泌障害 | 1 (<1) | 3 (<1) | 3 (<1) | 3 (<1) | 3 (<1) | 0 | 2 (<1) | 1 (<1) |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 社会環境 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
Source: ISS-COPD Table 2.91, Table 2.92

**表 2.7.4.2-34　いずれかの群で 3%以上に発現した治療期間中の有害事象の要約－発現時期別－（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| | 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) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 基本語 | ≤6 ヵ月 | >6 ヵ月 | ≤6 ヵ月 | >6 ヵ月 | ≤6 ヵ月 | >6 ヵ月 | ≤6 ヵ月 | >6 ヵ月 |
| 鼻咽頭炎 | 79 (10) | 48 (6) | 84 (10) | 70 (9) | 115 (14) | 71 (9) | 76 (9) | 55 (7) |
| 口腔カンジダ症 | 56 (7) | 36 (4) | 65 (8) | 23 (3) | 59 (7) | 29 (4) | 33 (4) | 19 (2) |
| 中咽頭カンジダ症 | 22 (3) | 15 (2) | 9 (1) | 11 (1) | 10 (1) | 3 (<1) | 4 (<1) | 1 (<1) |
| カンジダ症 | 3 (<1) | 2 (<1) | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 2 (<1) | 1 (<1) | 0 |
| 食道カンジダ症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 上気道感染 | 59 (7) | 39 (5) | 51 (6) | 51 (6) | 49 (6) | 34 (4) | 58 (7) | 26 (3) |
| 頭痛 | 52 (6) | 12 (1) | 41 (5) | 19 (2) | 57 (7) | 15 (2) | 51 (6) | 15 (2) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 35 (4) | 23 (3) | 36 (4) | 24 (3) | 25 (3) | 30 (4) | 38 (5) | 21 (3) |
| 背部痛 | 24 (3) | 19 (2) | 40 (5) | 15 (2) | 22 (3) | 18 (2) | 38 (5) | 17 (2) |
| 気管支炎 | 28 (3) | 17 (2) | 17 (2) | 25 (3) | 27 (3) | 27 (3) | 20 (2) | 24 (3) |
| 副鼻腔炎 | 23 (3) | 28 (3) | 28 (3) | 15 (2) | 26 (3) | 21 (3) | 23 (3) | 18 (2) |
| 肺炎 | 26 (3) | 21 (3) | 28 (3) | 22 (3) | 27 (3) | 22 (3) | 17 (2) | 6 (<1) |
| 咳嗽 | 22 (3) | 15 (2) | 26 (3) | 9 (1) | 25 (3) | 12 (1) | 25 (3) | 13 (2) |
| 口腔咽頭痛 | 22 (3) | 9 (1) | 22 (3) | 9 (1) | 20 (2) | 22 (3) | 28 (3) | 3 (<1) |
| インフルエンザ | 15 (2) | 15 (2) | 13 (2) | 16 (2) | 17 (2) | 15 (2) | 15 (2) | 13 (2) |
| 関節痛 | 14 (2) | 6 (<1) | 25 (3) | 12 (1) | 19 (2) | 7 (<1) | 14 (2) | 17 (2) |
| 高血圧 | 22 (3) | 5 (<1) | 19 (2) | 11 (1) | 17 (2) | 11 (1) | 15 (2) | 7 (<1) |
| 咽頭炎 | 7 (<1) | 12 (1) | 14 (2) | 11 (1) | 18 (2) | 12 (1) | 15 (2) | 12 (1) |
| 下痢 | 20 (2) | 5 (<1) | 16 (2) | 7 (<1) | 17 (2) | 14 (2) | 12 (1) | 8 (<1) |
| 尿路感染 | 15 (2) | 9 (1) | 13 (2) | 10 (1) | 17 (2) | 14 (2) | 9 (1) | 7 (<1) |
| 呼吸困難 | 20 (2) | 6 (<1) | 14 (2) | 8 (<1) | 11 (1) | 5 (<1) | 21 (3) | 7 (<1) |
| 悪心 | 18 (2) | 7 (<1) | 14 (2) | 4 (<1) | 15 (2) | 4 (<1) | 13 (2) | 8 (<1) |
| 鼻炎 | 14 (2) | 10 (1) | 6 (<1) | 9 (1) | 16 (2) | 9 (1) | 12 (1) | 7 (<1) |
| 末梢性浮腫 | 19 (2) | 2 (<1) | 16 (2) | 7 (<1) | 10 (1) | 4 (<1) | 16 (2) | 9 (1) |
| 発熱 | 16 (2) | 6 (<1) | 16 (2) | 7 (<1) | 14 (2) | 7 (<1) | 9 (1) | 3 (<1) |
| 四肢痛 | 11 (1) | 5 (<1) | 16 (2) | 2 (<1) | 14 (2) | 3 (<1) | 17 (2) | 5 (<1) |
| 浮動性めまい | 12 (1) | 10 (1) | 8 (<1) | 4 (<1) | 10 (1) | 4 (<1) | 13 (2) | 8 (<1) |
| 下気道感染 | 5 (<1) | 7 (<1) | 11 (1) | 5 (<1) | 5 (<1) | 6 (<1) | 13 (2) | 10 (1) |

n (%)
MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
いずれかの群で 3%以上に発現した治療期間中の有害事象（表 2.7.4.2-9）について、発現時期別の発現頻度を示した。
Source: ISS-COPD Table 2.91, Table 2.92

#### 2.7.4.2.1.1.4.2. 国内長期投与試験（HZC114156 試験）

HZC114156 試験でいずれかの群で 3%以上に発現した治療期間中の有害事象を発現時期別に要約した。結果を表 2.7.4.2-35 及び表 2.7.4.2-36（12 週間ごと）、表 2.7.4.2-37 及び表 2.7.4.2-38（24 週間ごと）にそれぞれ示す。なお、HZC114156 試験では、それぞれの期間に治験薬を投与された被験者数を各期間の分母とした。

12 週間ごと、24 週間ごとのいずれの集計においても、治療期間を通して両群の有害事象の発現頻度は同様であり、投与の継続による有害事象の増加は見られなかった。

また、発声障害は FF/VI 100/25 μg 群で 6 例（10%）すべてが投与 24 週目までに発現したが、200/25 μg 群では、0～24 週で 5 例（4%）、25 週～52 週で 3 例（3%）と違いは見られなかった。その他、有害事象の発現時期の偏りは見られなかった。

## 表 2.7.4.2-35　いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象の要約（12 週間ごと）
## －FF/VI 100/25 群－（HZC114156 試験、ITT）

| SOC<br>基本語 | FF/VI 100/25 群 (N=60) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 投与 0 週目<br>～12 週目<br>(n=60) | 投与 13 週目<br>～24 週目<br>(n=57) | 投与 25 週目<br>～36 週目<br>(n=54) | 投与 37 週目<br>～52 週目<br>(n=50) |
| 有害事象発現例数 (%) | 32 (53) | 33 (58) | 19 (35) | 29 (58) |
| 感染症および寄生虫症 | 15 (25) | 16 (28) | 11 (20) | 10 (20) |
| 鼻咽頭炎 | 8 (13) | 10 (18) | 6 (11) | 6 (12) |
| 咽頭炎 | 3 (5) | 2 (4) | 2 (4) | 0 |
| 気管支炎 | 2 (3) | 1 (2) | 0 | 3 (6) |
| 肺炎 | 1 (2) | 1 (2) | 2 (4) | 0 |
| インフルエンザ | 1 (2) | 1 (2) | 0 | 0 |
| 上気道感染 | 0 | 1 (2) | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 9 (15) | 6 (11) | 2 (4) | 7 (14) |
| 上気道の炎症 | 1 (2) | 2 (4) | 2 (4) | 3 (6) |
| 発声障害 | 4 (7) | 2 (4) | 0 | 0 |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 2 (3) | 0 | 0 | 0 |
| 鼻出血 | 0 | 1 (2) | 0 | 1 (2) |
| 喀痰増加 | 1 (2) | 0 | 0 | 1 (2) |
| 胃腸障害 | 7 (12) | 3 (5) | 0 | 6 (12) |
| 便秘 | 2 (3) | 0 | 0 | 1 (2) |
| 消化不良 | 1 (2) | 0 | 0 | 1 (2) |
| 胃炎 | 1 (2) | 0 | 0 | 1 (2) |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | 1 (2) | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (3) | 3 (5) | 4 (7) | 5 (10) |
| 背部痛 | 1 (2) | 0 | 2 (4) | 1 (2) |
| 変形性脊椎症 | 0 | 0 | 0 | 2 (4) |
| 臨床検査 | 1 (2) | 2 (4) | 2 (4) | 4 (8) |
| 血圧上昇 | 1 (2) | 0 | 0 | 1 (2) |
| 尿中遊離コルチゾール減少 | 0 | 0 | 0 | 2 (4) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 1 (2) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (3) | 5 (9) | 4 (7) | 3 (6) |
| 湿疹 | 2 (3) | 2 (4) | 1 (2) | 1 (2) |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 0 | 0 | 1 (2) | 1 (2) |
| 心臓障害 | 0 | 2 (4) | 1 (2) | 3 (6) |
| 動悸 | 0 | 1 (2) | 0 | 1 (2) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 2 (4) | 1 (2) | 3 (6) |
| 節足動物咬傷 | 0 | 1 (2) | 1 (2) | 0 |
| 神経系障害 | 0 | 4 (7) | 0 | 2 (4) |
| 末梢性ニューロパチー | 0 | 1 (2) | 0 | 1 (2) |
| 耳および迷路障害 | 2 (3) | 1 (2) | 0 | 1 (2) |
| 回転性めまい | 0 | 1 (2) | 0 | 1 (2) |
| 眼障害 | 0 | 2 (4) | 0 | 2 (4) |
| 白内障 | 0 | 1 (2) | 0 | 1 (2) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (3) | 1 (2) | 0 | 1 (2) |
| 発熱 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 2 (3) | 0 | 0 | 2 (4) |
| 糖尿病 | 1 (2) | 0 | 0 | 1 (2) |
| 血管障害 | 1 (2) | 0 | 1 (2) | 1 (2) |
| 高血圧 | 1 (2) | 0 | 0 | 1 (2) |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
FF/VI 100/25、200/25 µg 群のいずれかの発現頻度が 3%以上の有害事象について、発現時期別の発現頻度を示した。
Source: HZC114156 CSR Table 7.06, Table 7.12

## 表 2.7.4.2-36　いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象の要約（12 週間ごと）
## －FF/VI 200/25 群－（HZC114156 試験、ITT）

| SOC<br>基本語 | FF/VI 200/25 群 (N=127) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 投与 0 週目<br>～12 週目<br>(n=127) | 投与 13 週目<br>～24 週目<br>(n=119) | 投与 25 週目<br>～36 週目<br>(n=115) | 投与 37 週目<br>～52 週目<br>(n=110) |
| 有害事象発現例数 (%) | 79 (62) | 66 (55) | 60 (52) | 64 (58) |
| 感染症および寄生虫症 | 45 (35) | 29 (24) | 33 (29) | 32 (29) |
| 鼻咽頭炎 | 25 (20) | 16 (13) | 15 (13) | 20 (18) |
| 肺炎 | 5 (4) | 3 (3) | 4 (3) | 3 (3) |
| 口腔カンジダ症 | 4 (3) | 2 (2) | 2 (2) | 3 (3) |
| 気管支炎 | 2 (2) | 4 (3) | 2 (2) | 1 (<1) |
| 上気道感染 | 4 (3) | 1 (<1) | 1 (<1) | 2 (2) |
| 咽頭炎 | 3 (2) | 1 (<1) | 2 (2) | 1 (<1) |
| インフルエンザ | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 21 (17) | 10 (8) | 12 (10) | 11 (10) |
| 上気道の炎症 | 10 (8) | 2 (2) | 3 (3) | 3 (3) |
| 発声障害 | 4 (3) | 1 (<1) | 2 (2) | 1 (<1) |
| 口腔咽頭不快感 | 0 | 2 (2) | 2 (2) | 1 (<1) |
| 喀痰増加 | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 2 (2) |
| 鼻出血 | 1 (<1) | 2 (2) | 0 | 1 (<1) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 1 (<1) | 0 | 0 | 2 (2) |
| 胃腸障害 | 10 (8) | 7 (6) | 12 (10) | 11 (10) |
| 便秘 | 3 (2) | 2 (2) | 1 (<1) | 0 |
| 胃食道逆流性疾患 | 2 (2) | 2 (2) | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 上腹部痛 | 1 (<1) | 0 | 2 (2) | 2 (2) |
| 胃炎 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 消化不良 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 7 (6) | 7 (6) | 9 (8) | 9 (8) |
| 背部痛 | 3 (2) | 3 (3) | 4 (3) | 4 (4) |
| 変形性脊椎症 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 6 (5) | 8 (7) | 2 (2) | 4 (4) |
| 湿疹 | 2 (2) | 2 (2) | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 8 (6) | 0 | 4 (3) | 1 (<1) |
| 発熱 | 3 (2) | 0 | 0 | 1 (<1) |
| 眼障害 | 3 (2) | 4 (3) | 1 (<1) | 6 (5) |
| 白内障 | 2 (2) | 0 | 0 | 1 (<1) |
| 臨床検査 | 1 (<1) | 6 (5) | 1 (<1) | 2 (2) |
| 尿中遊離コルチゾール減少 | 0 | 4 (3) | 0 | 0 |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 2 (2) | 2 (2) | 2 (2) | 3 (3) |
| 糖尿病 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) |
| 血管障害 | 5 (4) | 2 (2) | 0 | 0 |
| 高血圧 | 5 (4) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 耳および迷路障害 | 0 | 0 | 2 (2) | 3 (3) |
| 回転性めまい | 0 | 0 | 1 (<1) | 2 (2) |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
FF/VI 100/25、200/25 μg 群のいずれかの発現頻度が 3%以上の有害事象について、発現時期別の発現頻度を示した。
Source: HZC114156 CSR Table 7.06, Table 7.12

## 表 2.7.4.2-37　いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象の要約（24 週間ごと）
## －FF/VI 100/25 群－（HZC114156 試験、ITT）

| SOC<br>基本語 | FF/VI 100/25 群 (N=60) | |
|---|---|---|
| | 投与 0 週目～24 週目<br>(n=60) | 投与 25 週目～52 週目<br>(n=54) |
| 有害事象発現例数 (%) | 46 (77) | 40 (74) |
| 感染症および寄生虫症 | 25 (42) | 18 (33) |
| 鼻咽頭炎 | 14 (23) | 10 (19) |
| 気管支炎 | 3 (5) | 3 (6) |
| 咽頭炎 | 4 (7) | 2 (4) |
| 肺炎 | 2 (3) | 2 (4) |
| インフルエンザ | 2 (3) | 0 |
| 上気道感染 | 1 (2) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 15 (25) | 9 (17) |
| 上気道の炎症 | 3 (5) | 5 (9) |
| 発声障害 | 6 (10) | 0 |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 2 (3) | 0 |
| 鼻出血 | 1 (2) | 1 (2) |
| 喀痰増加 | 1 (2) | 1 (2) |
| 胃腸障害 | 9 (15) | 6 (11) |
| 便秘 | 2 (3) | 1 (2) |
| 消化不良 | 1 (2) | 1 (2) |
| 胃炎 | 1 (2) | 1 (2) |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 (2) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 5 (8) | 9 (17) |
| 背部痛 | 1 (2) | 3 (6) |
| 変形性脊椎症 | 0 | 2 (4) |
| 臨床検査 | 3 (5) | 6 (11) |
| 血圧上昇 | 1 (2) | 1 (2) |
| 尿中遊離コルチゾール減少 | 0 | 2 (4) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 (2) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 5 (8) | 6 (11) |
| 湿疹 | 4 (7) | 2 (4) |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 0 | 2 (4) |
| 心臓障害 | 2 (3) | 4 (7) |
| 動悸 | 1 (2) | 1 (2) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 2 (3) | 4 (7) |
| 節足動物咬傷 | 1 (2) | 1 (2) |
| 神経系障害 | 4 (7) | 2 (4) |
| 末梢性ニューロパチー | 1 (2) | 1 (2) |
| 耳および迷路障害 | 3 (5) | 1 (2) |
| 回転性めまい | 1 (2) | 1 (2) |
| 眼障害 | 2 (3) | 2 (4) |
| 白内障 | 1 (2) | 1 (2) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 (5) | 1 (2) |
| 発熱 | 1 (2) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 2 (3) | 2 (4) |
| 糖尿病 | 1 (2) | 1 (2) |
| 血管障害 | 1 (2) | 2 (4) |
| 高血圧 | 1 (2) | 1 (2) |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
FF/VI 100/25、200/25 μg 群のいずれかの発現頻度が 3%以上の有害事象について、発現時期別の発現頻度を示した。
Source: HZC114156 CSR Table 7.06, Table 7.13

**表 2.7.4.2-38　いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象の要約（24 週間ごと）**
**－FF/VI 200/25 群－（HZC114156 試験、ITT）**

| SOC<br>基本語 | FF/VI 200/25 群 (N=127) | |
|---|---|---|
| | 投与 0 週目～24 週目<br>(n=127) | 投与 25 週目～52 週目<br>(n=115) |
| 有害事象発現例数 (%) | 101 (80) | 88 (77) |
| 感染症および寄生虫症 | 64 (50) | 55 (48) |
| 鼻咽頭炎 | 35 (28) | 29 (25) |
| 肺炎 | 8 (6) | 7 (6) |
| 口腔カンジダ症 | 6 (5) | 5 (4) |
| 気管支炎 | 6 (5) | 3 (3) |
| 咽頭炎 | 4 (3) | 3 (3) |
| 上気道感染 | 4 (3) | 2 (2) |
| インフルエンザ | 1 (<1) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 30 (24) | 20 (17) |
| 上気道の炎症 | 11 (9) | 4 (3) |
| 発声障害 | 5 (4) | 3 (3) |
| 口腔咽頭不快感 | 2 (2) | 3 (3) |
| 喀痰増加 | 2 (2) | 3 (3) |
| 鼻出血 | 3 (2) | 1 (<1) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 1 (<1) | 2 (2) |
| 胃腸障害 | 15 (12) | 21 (18) |
| 胃食道逆流性疾患 | 4 (3) | 2 (2) |
| 便秘 | 4 (3) | 1 (<1) |
| 上腹部痛 | 1 (<1) | 3 (3) |
| 胃炎 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 消化不良 | 0 | 1 (<1) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 13 (10) | 16 (14) |
| 背部痛 | 6 (5) | 8 (7) |
| 変形性脊椎症 | 0 | 1 (<1) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 13 (10) | 6 (5) |
| 湿疹 | 4 (3) | 2 (2) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 8 (6) | 5 (4) |
| 発熱 | 3 (2) | 1 (<1) |
| 眼障害 | 6 (5) | 7 (6) |
| 白内障 | 2 (2) | 1 (<1) |
| 臨床検査 | 7 (6) | 3 (3) |
| 尿中遊離コルチゾール減少 | 4 (3) | 0 |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 (<1) |
| 代謝および栄養障害 | 4 (3) | 5 (4) |
| 糖尿病 | 0 | 1 (<1) |
| 血管障害 | 7 (6) | 0 |
| 高血圧 | 6 (5) | 0 |
| 耳および迷路障害 | 0 | 5 (4) |
| 回転性めまい | 0 | 3 (3) |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
FF/VI 100/25、200/25 µg 群のいずれかの発現頻度が 3%以上の有害事象について、発現時期別の発現頻度を示した。
Source: HZC114156 CSR Table 7.06, Table 7.13

### 2.7.4.2.1.1.4.3.　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 患者を対象とした臨床試験（HZC113782 試験）

HZC113782 試験では長期安全性を評価するために、1 年間の増悪試験とは異なり、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 27,496 患者・年に及ぶことから、本剤を長期間投与した時の安全性プロファイルに関するデータを示す。

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投与試験であった。

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。

注目すべき有害事象である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例数は、FF を含む投与群（FF 100 μg 群で 1.5 例/100 人・年及び FF/VI 100/25 μg 群で 1.6 例/100 人・年）と他の投与群（プラセボ群で 1.3 例/100 人・年及び VI 25 μg 群で 1.6 例/100 人・年）で同程度であった。

性別、年齢、人種、民族及び地域に基づくサブグループにおいて、SOC 別有害事象の発現頻度に投与群に関連する差はみられなかった。

局所性ステロイド作用以外に、投与群間で臨床的に重要な差が認められた既知の薬理学的作用に関連した有害事象はなかった。特に、プラセボ群との比較において FF/VI 100/25 μg 群で心血管系イベントや肺炎の増加は認められなかった。

#### 2.7.4.2.1.2. 死亡

##### 2.7.4.2.1.2.1. 6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

6 ヵ月間の肺機能試験における、治療期間又は後観察期間中の死亡に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2-39 に示す。

6 ヵ月間の肺機能試験では、治療期間又は後観察期間中に 11 例で死亡に至った有害事象が発現し、その内訳は治療期間中に 8 例（プラセボ群 1 例、VI 25 μg 群 3 例、FF/VI 50/25 μg 群 2 例、FF/VI 100/25 及び 200/25 μg 群各 1 例）、後観察期間中に 3 例（プラセボ群 1 例、FF 100 μg 群 1 例、FF/VI 100/25 μg 群 1 例）であった。

全体として、治療期間中又は後観察期間中の死亡に至った有害事象発現頻度は HZC112206 試験及び HZC112207 試験ともに低く、FF 200 μg 群で死亡に至った有害事象の発現がなかったことを除き、各群の発現頻度に顕著な差は認められなかった。治験責任医師が治験薬と関連ありと判定した事象はなく、ほとんどは罹患中の疾患によるものであった。曝露量で調整した発現例数にも、顕著な群間差は認められなかった。死亡に至った有害事象の発現例数が少ないため、これらのデータの解釈は困難であった。

なお、HZC112206 試験及び HZC112207 試験における死亡例の一覧を付録 2.7.4.7-1 に示す。

## 表 2.7.4.2-39　治療期間又は後観察期間中の死亡に至った有害事象の要約（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）

| SOC<br>基本語 | プラセボ群<br>(N=412) | FF/VI 50/25 群<br>(N=206) | FF/VI 100/25 群<br>(N=410) | FF/VI 200/25 群<br>(N=205) | VI 25 群<br>(N=408) | FF 100 群<br>(N=410) | FF 200 群<br>(N=203) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 患者・年 | 154 | 78 | 157 | 82 | 161 | 157 | 80 |
| 死亡に至った有害事象発現例数 (%) [曝露量で調整した発現例数 (例/1000 人・年)] | 2 (<1) [13.0] | 2 (<1) [25.6] | 2 (<1) [12.7] | 1 (<1) [12.2] | 3 (<1) [18.6] | 1 (<1) [6.4] | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (<1) [6.5] | 0 | 1 (<1) [6.4] | 0 | 1 (<1) [6.2] | 0 | 0 |
| 死亡 | 0 | 0 | 1 (<1) [6.4] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心突然死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [6.2] | 0 | 0 |
| 突然死 | 1 (<1) [6.5] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心臓障害 | 1 (<1) [6.5] | 0 | 0 | 1 (<1) [12.2] | 0 | 0 | 0 |
| 心筋梗塞 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [12.2] | 0 | 0 | 0 |
| 心筋虚血 | 1 (<1) [6.5] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 1 (<1) [12.8] | 0 | 0 | 1 (<1) [6.2] | 0 | 0 |
| 偶発的中毒 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [6.2] | 0 | 0 |
| アルコール中毒 | 0 | 1 (<1)[1] [12.8] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 神経系傷害 | 0 | 1 (<1) [12.8] | 1 (<1) [6.4] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脳出血 | 0 | 1 (<1)[1] [12.8] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血栓性脳卒中 | 0 | 0 | 1 (<1) [6.4] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 0 | 1 (<1) [12.8] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸出血 | 0 | 1 (<1) [12.8] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 免疫系障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [6.2] | 0 | 0 |
| アナフィラキシー反応 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1)[2] [6.2] | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [6.4] | 0 |
| 肺塞栓症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [6.4] | 0 |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1

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. 同一被験者で発現した。

2. VI 25 µg 群の 1 例で発現したアナフィラキシー反応は、核医学検査用薬剤の静注によるものと判定された。

Source: ISS-COPD Table 2.74, Table 2.75

#### 2.7.4.2.1.2.2. 1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）

1 年間の増悪試験における、治療期間又は後観察期間中の死亡に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2-40 に示す。

1 年間の増悪試験では、治療期間又は後観察期間中に 53 例が死亡し、その内訳は治療期間中に 43 例（HZC102871 試験 29 例、HZC102970 試験 14 例）、後観察期間中に 13 例（HZC102871 試験 9 例、HZC102970 試験 4 例）であった。HZC102871 試験の後観察期間中の 9 例中 3 例は、治療期間中に死亡に至った有害事象が発現し、後観察期間中にも死亡に至った別の有害事象が発現した。

全体として、治療期間中又は後観察期間中の死亡に至った有害事象の発現頻度は、HZC102871 試験、HZC102970 試験ともに低かった（1～2%）。FF/VI 200/25 μg 群で肺炎により死亡した 6 例を除き（2.7.4.2.1.4.3.2.）、各群の発現頻度に顕著な差は認められなかった。発現頻度が高かった死亡に至った有害事象は高齢の被験者集団によく見られる事象［本集団で治験前より存在した心臓障害（2.7.4.1.3.8.2.）、悪性腫瘍］又は COPD の被験者で高い頻度で見られた事象（慢性閉塞性肺疾患、呼吸器に関連する事象、肺炎）であった。

心血管系事象により死亡に至った被験者の割合はいずれの群でも同程度であった。心血管系事象により死亡に至った被験者は他の SOC に比べて多かったが、これは、より重症の被験者集団がこれらの試験に組み入れたことに起因するものであり、特定の心血管系事象又は事象グループによる影響は認められなかった。COPD 患者を対象とした 7 試験における死亡に至った心血管系事象の詳細を 2.7.4.2.1.2.5.に示す。

HZC102871 試験では、フィリピンの 1 施設で 8 例の死亡が報告された。これらの死亡例のうち 4 例は肺炎によるものであった（2.7.4.2.1.4.3.2.）。この施設では 54 例が組み入れられ（ITT 集団の 3.3%）、治療期間中の重篤な有害事象のうち 8.2%［54 例中 20 例（37%）］がこの施設で報告されたが、本試験での治療期間中の重篤な有害事象の発現頻度は 15%であった。また、死亡例のうち 28%［54 例中 8 例（15%）］がこの施設で報告されたが、本試験での死亡の発現頻度は 1.8%であった。更に、無作為割付けは施設ごとではなく国ごとに実施されたため、この施設内では各群に割り付けられた被験者数に不均衡（VI 25 μg 群 11 例、FF/VI 50/25 μg 群 13 例、100/25 μg 群 11 例、200/25 μg 群 19 例）が認められた。

1 年間の増悪試験において、治験責任医師が治験薬と関連ありと判定した死亡に至った有害事象はなかった。FF/VI 200/25 μg 群で他の群に比べて曝露量で調整した死亡に至った肺炎の発現例数が多かった（FF/VI 200/25 μg 群の 8.8 例/1000 人・年に対して他の群では 0～1.5 例/1000 人・年）ことを除き、曝露量で調整した個々の死亡に至った有害事象の発現例数に顕著な差は認められなかった。死亡に至った有害事象の発現例数が少ないため、これらのデータの解釈は困難であった。

なお、HZC102871 及び HZC102970 試験における死亡例の一覧を付録 2.7.4.7-1 に示す。

**表 2.7.4.2-40　治療期間又は後観察期間中の死亡に至った有害事象の要約**
**（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| SOC<br>基本語 | FF/VI 50/25 群<br>(N=820) | FF/VI 100/25 群<br>(N=806) | FF/VI 200/25 群<br>(N=811) | VI 25 群<br>(N=818) |
|---|---|---|---|---|
| 患者・年 | 687 | 676 | 685 | 661 |
| 死亡に至った有害事象発現例数 (%) [曝露量で調整した発現例数 (例/1000 人・年)] | 16 (2) [23.3] | 10 (1) [14.8] | 14 (2) [20.5] | 13 (2) [19.7] |
| 心臓障害 | 5 (<1) [7.3] | 4 (<1) [5.9] | 3 (<1) [4.4] | 5 (<1) [7.6] |
| 心筋梗塞 | 2 (<1) [2.9] | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] |
| 心停止 | 1 (<1) [1.5] | 2 (<1) [3.0] | 0 | 0 |
| 心肺不全 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 0 | 1 (<1) [1.5] |
| 急性冠動脈症候群 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.5] |
| 急性心筋梗塞 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 0 | 0 |
| 不安定狭心症 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 0 |
| 不整脈 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.5] |
| 心不全 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.5] |
| うっ血性心不全 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 0 |
| 心肺停止 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.5] |
| 冠動脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 3 (<1) [4.4] | 3 (<1) [4.4] | 5 (<1) [7.3] | 3 (<1) [4.5] |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 3 (<1)[1, 5] [4.4] | 2 (<1) [3.0] | 4 (<1) [5.8] | 3 (<1) [4.5] |
| 急性呼吸不全 | 0 | 2 (<1)[2] [3.0] | 0 | 0 |
| 呼吸不全 | 0 | 0 | 1 (<1)[3, 4] [1.5] | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] | 6 (<1) [8.8] | 3 (<1) [4.5] |
| 肺炎 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 6 (<1)[3, 4] [8.8] | 1 (<1) [1.5] |
| 下気道感染 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.5] |
| 気道感染 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.5] |
| 敗血症 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.5] |
| 敗血症性ショック | 0 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 0 |
| 細菌性尿路感染 | 1 (<1)[5] [1.5] | 0 | 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） | 4 (<1) [5.8] | 1 (<1) [1.5] | 2 (<1) [2.9] | 1 (<1) [1.5] |
| 急性リンパ性白血病 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 0 | 0 |
| びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 0 |
| 肺扁平上皮癌、病期不明 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 0 | 0 |
| 骨転移 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 0 |
| 胃腸管転移 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 0 | 0 |
| 肝転移 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 0 |
| 肺転移 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 0 |
| 転移性扁平上皮癌 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.5] |
| 神経内分泌腫瘍 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 0 | 0 |
| 転移性膵癌 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 0 |
| 扁平上皮癌 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 0 | 0 |
| 血管障害 | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] |
| 大動脈瘤破裂 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 0 |
| 動脈硬化症 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.5] |
| 高血圧 | 0 | 1 (<1)[2] [1.5] | 0 | 0 |
| 出血性ショック | 1 (<1) [1.5] | 0 | 0 | 0 |

**表 2.7.4.2-40　治療期間又は後観察期間中の死亡に至った有害事象の要約**
**（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）（続き）**

| SOC<br>基本語 | FF/VI 50/25 群<br>(N=820) | FF/VI 100/25 群<br>(N=806) | FF/VI 200/25 群<br>(N=811) | VI 25 群<br>(N=818) |
|---|---|---|---|---|
| 患者・年 | 687 | 676 | 685 | 661 |
| 胃腸障害 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 1 (<1) [1.5] |
| 腹痛 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 0 |
| 下腹部痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.5] |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 0 | 1 (<1) [1.5] |
| 死亡 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 0 | 1 (<1) [1.5] |
| 神経系障害 | 2 (<1) [2.9] | 0 | 0 | 0 |
| 脳血管発作 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 0 | 0 |
| 意識消失 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 0 | 0 |
| 肝胆道系障害 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 0 |
| 胆石症 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 0 | 0 |
| 椎間板突出 | 1 (<1)[1] [1.5] | 0 | 0 | 0 |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
HZC102871 試験の 3 例の被験者は治療期間中に死亡に至った有害事象を発現したが、死亡したのは後観察期間であった（1～3）。
1. 被験者番号 102558 は治療期間中に椎間板突出を、後観察期間中に慢性閉塞性肺疾患を発現した。
2. 被験者番号 112531 は治療期間中に急性呼吸不全及び慢性閉塞性肺疾患を、後観察期間中に高血圧を発現した。
3. 被験者番号 112538 は治療期間中に肺炎を、後観察期間中に呼吸不全を発現した。
HZC102871 試験の死亡例のうち 2 例は、ペルーより組み入れられた日本人（人種）であった（4、5）。
4. 被験者番号 112538 は治療期間中に肺炎を、後観察期間中に呼吸不全を発現した。
5. 被験者番号 112550 は治療期間中に慢性閉塞性肺疾患及び細菌性尿路感染を発現した。
Source: ISS-COPD Table 2.157, Table 2.158

### 2.7.4.2.1.2.3. 200820 試験

200820 試験における治療期間中の死亡に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2-41 に示す。

治療期間中の死亡に至った有害事象は 4 例（FF/VI 100/25 μg 群で 1 例、<1%、VI 25 μg 群で 3 例、<1%）であった。

なお、200820 試験における死亡例の一覧を付録 2.7.4.7-1 に示す。

**表 2.7.4.2-41　　治療期間中の死亡に至った有害事象の要約（200820 試験、ITT）**

| Investigator/ Subject | Age/ Sex | SAE (基本語) | Time Since First Dose/Last Dose (days) | Duration (days) | Drug-Related | Relevant Med History or Disorder (Status) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| FF/VI 100/25 | | | | | | |
| 207638/000430 | 63/M | 慢性閉塞性肺疾患 | 3/1 | 8 | No | Hypertension (Current)<br>Diabetes mellitus (Type II) (Current) |
| | | 慢性呼吸不全 | 3/1 | 8 | No | |
| | | 肺塞栓症 | 3/1 | 8 | No | |
| VI 25 | | | | | | |
| 208336/003374 | 72/M | 心筋梗塞 | 76/2 | 1 | No | Arrhythmia (Past) |
| 210051/002497 | 70/M | うっ血性心不全 | 8/1 | 7 | No | Congestive Heart Failure (Past) |
| 212554/003903 | 71/F | 大動脈解離 | 55/1 | 1 | No | Glaucoma (Current)<br>Hypercholesterolemia (Current) |

MedDRA Ver. 18.0/MedDRA J Ver. 18.0
F = female; M = male
Source: 200820 CSR Listing 5.12, Listing 7.06

以下に死亡例に関する要約を示す。詳細は 2.7.6.の症例の叙述に記述した。

### FF/VI 100/25 µg 群

本被験者（被験者番号 000430）は、63 歳の白人男性で、FF/VI 100/25 µg 群に割り付けられ、慢性閉塞性肺疾患、慢性呼吸不全及び肺塞栓症により死亡した。これらの事象は治験薬投与開始 3 日後に発現し（最終投与の翌日）、その 7 日後に死亡した。本被験者において症例報告書上では既往歴の報告はなかったが、治験開始時に糖尿病及び高血圧を合併していた。本被験者は、これらの事象の発現時に COPD 治療薬を併用しておらず、COPD 治療薬以外のベラパミル塩酸塩のみ併用していた。治験責任医師はこれらの有害事象と治験薬との関連はないと判断した。

### VI 25 µg 群

本被験者（被験者番号 003374）は、72 歳の白人男性で、VI 25 µg 群に割り付けられ、心筋梗塞により死亡した。本事象は治験薬投与開始 76 日後に発現し（最終投与から 2 日後）、同日に死亡した。本被験者は不整脈の既往があったが、治験開始時に合併症はみられなかった。治験責任医師は本事象と治験薬との関連はないと判断した。本被験者は、本事象の発現時に COPD 治療薬を併用しておらず、COPD 治療薬以外のタムスロシン塩酸塩のみ併用していた。

本被験者（被験者番号 002497）は、70 歳の日本人男性で、VI 25 µg 群に割り付けられ、うっ血性心不全により死亡した。本事象は治験薬投与開始 8 日後に発現し（最終投与の翌日）、その 6 日後に死亡した。本被験者は心筋梗塞及びうっ血性心不全の既往があり、治験開始時に高コレステロール血症を合併していた。治験責任医師は本事象と治験薬との関連はないと判断した。本事象の発現時に COPD 治療薬を併用しておらず、COPD 治療薬以外のフ

ルオロメトロン、ジグアホソルナトリウム、クロチアゼパム及びアズレンスルホン酸ナトリウムを併用していた。

本被験者（被験者番号 003903）は、71 歳の日本人女性で、VI 25 μg 群に割り付けられ、大動脈解離により死亡した。本事象は治験薬投与開始 55 日後に発現し（最終投与の翌日）、同日に死亡した。本被験者において既往歴の報告はなかったが、治験開始時に緑内障及び高コレステロール血症を合併していた。治験責任医師は本事象と治験薬との関連はないと判断した。本被験者は、本事象の発現時に COPD 治療薬のカルボシステイン、COPD 治療薬以外のピタバスタチンカルシウム、スルピリド、ゾルピデム、スボレキサント、ヘパリノイド、アルファカルシドール、ケトプロフェン及びビタミン C・パントテン酸カルシウム配合剤を併用していた。

#### 2.7.4.2.1.2.4. 国内長期投与試験（HZC114156 試験）

HZC114156 試験では、治療期間終了後に FF/VI 200/25 μg 群の 1 例が死亡した。

本被験者（被験者番号 204）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いと判断した。

HZC114156 試験における死亡例の一覧を付録 2.7.4.7-1 に示す。

#### 2.7.4.2.1.2.5. COPD 併合試験

COPD 患者を対象とした 7 試験における、治療期間又は後観察期間中の死亡に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2-42 に示す。

COPD 患者を対象とした 7 試験では、治療期間又は後観察期間中に 65 例で死亡に至った有害事象が発現し、その内訳は 6 ヵ月間の肺機能試験で 11 例、1 年間の増悪試験で 53 例、B2C111045 試験で 1 例であった。

死亡に至った有害事象の発現頻度は実薬群、プラセボ群ともに低く、また同程度であった（2%以下）。併合した 7 試験は治療期間が異なるため、曝露量で調整した発現例数の方が、各群の死亡に至った有害事象の発現頻度の類似性及びその違いをより正確に反映している。しかし、1 年間の増悪試験に組み入れた被験者は増悪の既往があり、より重症であること、また、そのために他の試験に組み入れた被験者と有害事象のプロファイルが異なる可能性があることに注意するべきである。また、プラセボの投与は、より短期間の試験（6 ヵ月間の肺機能試験、更に短期間の試験）で行われていること、死亡に至った有害事象の多くがより死亡率の高い重症集団を組み入れた 1 年間の増悪試験で発現していることにも注意するべきである。65 例の死亡例のうち 53 例が 1 年間の増悪試験の被験者であり、COPD 患者を対象とした 7 試験における死亡に至った有害事象の割合は、1 年間の増悪試験の死亡に至った有害事象の発現頻度（2.7.4.2.1.2.2.）の影響を受けている。

発現頻度が高かった死亡に至った有害事象は高齢の被験者集団によく見られる事象［本集団で治験前より存在した心臓障害（2.7.4.1.3.8.2.）、悪性腫瘍］又は COPD の被験者で高い

頻度で見られた事象（慢性閉塞性肺疾患、呼吸器に関連する事象、肺炎）であった。各群の発現例数の差は、各試験の被験者集団の違いによると思われる。これらの発現例数の差に特定の事象又は事象グループによる影響は認められなかった。

曝露量で調整した死亡に至った有害事象の発現例数は FF/VI 50/25 µg 群が最も多く（23.4 例/1000 人・年）、FF/VI 100/25 µg 群では 14.3 例/1000 人・年、200/25 µg 群では 19.5 例/1000 人・年、VI 25 µg 群では 19.3 例/1000 人・年、プラセボ群では 12.0 例/1000 人・年であった。また、FF 100 及び 200 µg 群ではそれぞれ 6.4 例/1000 人・年及び 0 例/1000 人・年と少なかった。FF/VI 200/25 µg 群で他の群に比べて曝露量で調整した死亡に至った肺炎の発現例数が多かった（FF/VI 200/25 µg 群の 7.8 例/1000 人・年に対してその他の群では 0～1.2 例/1000 人・年）ことを除き、曝露量で調整した個々の死亡に至った有害事象の発現例数に顕著な差は認められなかった。

## 表 2.7.4.2-42　治療期間又は後観察期間中の死亡に至った有害事象の要約（COPD 併合試験、ITT）

| SOC<br>基本語 | プラセボ群<br>(N=584) | FF/VI 50/25 群<br>(N=1060) | FF/VI 100/25 群<br>(N=1249) | FF/VI 200/25 群<br>(N=1047) | VI 25 群<br>(N=1327) | FF 100 群<br>(N=410) | FF 200 群<br>(N=203) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 患者・年 | 166 | 768 | 836 | 769 | 830 | 157 | 80 |
| 死亡に至った有害事象発現例数 (%) [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 |
| 心肺不全 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 |
| 急性冠動脈症候群 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 |
| 急性心筋梗塞 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 不安定狭心症 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 0 |
| 不整脈 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 |
| 心不全 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 |
| うっ血性心不全 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心肺停止 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 |
| 冠動脈血栓症 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 0 |
| 心筋虚血 | 1 (<1) [6.0] | 0 | 0 | 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] | 3 (<1) [3.6] | 0 | 0 |
| 急性呼吸不全 | 0 | 0 | 2 (<1) [2.4] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺塞栓症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [6.4] | 0 |
| 呼吸不全 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 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 |
| 下気道感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 |
| 気道感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 |
| 敗血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 |
| 敗血症性ショック | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 0 |
| 細菌性尿路感染 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

**表 2.7.4.2-42　治療期間又は後観察期間中の死亡に至った有害事象の要約（COPD 併合試験、ITT）（続き）**

| SOC<br>基本語 | プラセボ群<br>(N=584) | FF/VI 50/25 群<br>(N=1060) | FF/VI 100/25 群<br>(N=1249) | FF/VI 200/25 群<br>(N=1047) | VI 25 群<br>(N=1327) | FF 100 群<br>(N=410) | FF 200 群<br>(N=203) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 患者・年 | 166 | 768 | 836 | 769 | 830 | 157 | 80 |
| 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 |
| 急性リンパ性白血病 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺扁平上皮癌、病期不明 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 骨転移 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸管転移 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝転移 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 0 |
| 肺転移 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 0 |
| 転移性扁平上皮癌 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 |
| 神経内分泌腫瘍 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 転移性膵癌 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 0 |
| 扁平上皮癌 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 0 | 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 |
| 死亡 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 1 (<1) [1.2] | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 |
| 心突然死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 |
| 突然死 | 1 (<1) [6.0] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 0 | 3 (<1) [3.9] | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脳出血 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脳血管発作 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 意識消失 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血栓性脳卒中 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血管障害 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 1 (<1) [1.2] | 1 (<1) [1.3] | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 |
| 大動脈瘤破裂 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 0 |
| 動脈硬化症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 |
| 高血圧 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 出血性ショック | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

## 表 2.7.4.2-42　治療期間又は後観察期間中の死亡に至った有害事象の要約（COPD 併合試験、ITT）（続き）

| SOC<br>基本語 | プラセボ群<br>(N=584) | FF/VI 50/25 群<br>(N=1060) | FF/VI 100/25 群<br>(N=1249) | FF/VI 200/25 群<br>(N=1047) | VI 25 群<br>(N=1327) | FF 100 群<br>(N=410) | FF 200 群<br>(N=203) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 患者・年 | 166 | 768 | 836 | 769 | 830 | 157 | 80 |
| 胃腸障害 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 1 (<1) [1.2] | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 |
| 腹痛 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 下腹部痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 |
| 胃腸出血 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 |
| 偶発的中毒 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 |
| アルコール中毒 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 硬膜下血腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胆石症 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 免疫系障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 |
| アナフィラキシー反応 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 椎間板突出 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102871 試験、HZC102970 試験、HZC110946 試験、HZC111348 試験及び B2C111045 試験の併合データ
VI 3 µg 群、VI 6.25 µg 群、VI 12.5 µg 群、VI 50 µg 群及び FF/VI 400/25 µg 群は被験者数が少ないため本表には含めなかった。
B2C111045 試験の VI 6.25 µg 群で 1 例（<1% [131.6]）が硬膜下血腫のために死亡した。
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。
Source: ISS-COPD Table 2.09, Table 2.10

COPD 患者を対象とした 7 試験における、死亡に至った心血管系事象の要約を表 2.7.4.2-43 に示す。

死亡に至った心血管系事象の発現頻度はすべての群で同程度であった（0～<1%）。曝露量で調整した死亡に至った心血管系事象の発現例数は、VI を含む群で 6.5～11.7 例/1000 人・年、プラセボ群では 12.0 例/1000 人・年であった。FF 100 及び 200 µg 群では、死亡に至った心血管系事象は認められなかった。FF/VI 群及び VI 25 µg 群で死亡に至った心血管系事象の発現例数が多かったのは、組み入れられた被験者のタイプの違い（1 年間の増悪試験の被験者は 6 ヵ月間及び 4 週間の試験の被験者より重症）及び 6 ヵ月間及び 4 週間の試験に比べて 1 年間の試験では被験者数が多いことが影響している。これらの発現例数の差に、特定の事象又は事象グループによる影響は認められなかった。

**表 2.7.4.2-43　治療期間又は後観察期間中の死亡に至った心血管系事象の要約（COPD 併合試験、ITT）**

| SOC<br>基本語 | プラセボ群<br>(N=584) | FF/VI 50/25 群<br>(N=1060) | FF/VI 100/25 群<br>(N=1249) | FF/VI 200/25 群<br>(N=1047) | VI 25 群<br>(N=1327) | FF 100 群<br>(N=410) | FF 200 群<br>(N=203) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 患者・年 | 166 | 768 | 836 | 769 | 830 | 157 | 80 |
| 死亡に至った有害事象発現例数 (%) [曝露量で調整した発現頻度 (例/1000 人・年)] | 2 (<1) [12.0] | 9 (<1) [11.7] | 6 (<1) [7.2] | 5 (<1) [6.5] | 8 (<1) [9.6] | 0 | 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 |
| 心肺不全 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 |
| 急性冠動脈症候群 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 |
| 急性心筋梗塞 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 不安定狭心症 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 0 |
| 不整脈 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 |
| 心不全 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 |
| うっ血性心不全 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心肺停止 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 |
| 冠動脈血栓症 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 0 |
| 心筋虚血 | 1 (<1) [6.0] | 0 | 0 | 0 | 0 | 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 |
| 死亡 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 1 (<1) [1.2] | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 |
| 心突然死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 |
| 突然死 | 1 (<1) [6.0] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 0 | 3 (<1) [3.9] | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脳出血 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脳血管発作 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 意識消失 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血栓性脳卒中 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 | 0 | 0 |

## 表 2.7.4.2-43　治療期間又は後観察期間中の死亡に至った心血管系事象の要約（COPD 併合試験、ITT）（続き）

| SOC<br>基本語 | プラセボ群<br>(N=584) | FF/VI 50/25 群<br>(N=1060) | FF/VI 100/25 群<br>(N=1249) | FF/VI 200/25 群<br>(N=1047) | VI 25 群<br>(N=1327) | FF 100 群<br>(N=410) | FF 200 群<br>(N=203) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 患者・年 | 166 | 768 | 836 | 769 | 830 | 157 | 80 |
| 血管障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 |
| 大動脈瘤破裂 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 0 |
| 動脈硬化症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102871 試験、HZC102970 試験、HZC110946 試験、HZC111348 試験及び B2C111045 試験の併合データ
VI 3 µg 群、VI 6.25 µg 群、VI 12.5 µg 群、VI 50 µg 群及び FF/VI 400/25 µg 群は被験者数が少ないため本表には含めなかった。これらの群では死亡に至った心血管事象の発現は見られなかった。
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。
Source: ISS-COPD Table 2.198, Table 2.199

#### 2.7.4.2.1.2.6. COPD 患者を対象とした補完する評価試験

##### 2.7.4.2.1.2.6.1. 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 患者を対象とした臨床試験（HZC113782 試験）

HZC113782 試験において、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 群で各 4%、プラセボ群及び VI 25 µg 群で各 5%であった（付録 2.7.4.7-7 HZC113782 CSR Overall Table3.059）。死亡に至った有害事象のうち発現頻度がいずれかの投与群で 1%以上の SOC は、「心臓障害」（1～2%）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）」（1%未満～1%）のみであった。個々の死亡に至った有害事象（基本語）の発現頻度は各投与群で 1%未満であった。

なお、HZC113782 試験における死亡例の一覧を付録 2.7.4.7-1 に示す。

#### 2.7.4.2.1.2.6.2. 4 週間の試験

**HZC110946 試験**

HZC110946 試験では死亡例の報告はなかった。

**HZC111348 試験**

HZC111348 試験では死亡例の報告はなかった。

**B2C111045 試験**

B2C111045 試験では、VI 6.25 µg 群の 1 例が後観察期間中に死亡に至った有害事象を発現した。本被験者は椅子から落下し頭部打撲後、重度の急性硬膜下血腫を発現した。治験責任医師により、急性硬膜下血腫が治験薬に起因したとする合理的可能性はないと判断された。

B2C111045 試験における死亡例の一覧を付録 2.7.4.7-1 に示す。

#### 2.7.4.2.1.2.6.3. FP/SALM 実薬対照試験

**HZC113107 試験**

HZC113107 試験では、FF/VI 100/25 µg 群の 1 例が後観察期間中にうっ血性心不全のため死亡した。治験責任医師は、本事象は治験参加に関連なしと判断した。

HZC113107 試験における死亡例の一覧を付録 2.7.4.7-1 に示す。

**HZC113109 試験**

HZC113109 試験では、FP/SALM 250/50 µg 群の 1 例が HZC113109 試験中に心肺停止のために死亡した。治験責任医師は、本事象と治験薬の関連はないと判断した。

HZC113109 試験における死亡例の一覧を付録 2.7.4.7-1 に示す。

**HZC112352 試験**

HZC112352 試験では、FF/VI 100/25 µg 群の 1 例が心不全、呼吸不全及び心筋梗塞のために死亡した。治験責任医師は、これらの事象は治験参加に関連なしと判断した。

HZC112352 試験における死亡例の一覧を付録 2.7.4.7-1 に示す。

#### 2.7.4.2.1.3. その他の重篤な有害事象

##### 2.7.4.2.1.3.1. 6ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

**治療期間中に発現した重篤な有害事象**

6ヵ月間の肺機能試験における、2例以上に発現した治療期間中の重篤な有害事象（死亡を含む）の要約を表 2.7.4.2-44 に示す。

治療期間中の重篤な有害事象の発現頻度は FF/VI 50/25 μg 群（3%）が最も低く、FF/VI 100/25、200/25 及び VI 25 μg 群（それぞれ 6%、7%及び 8%）はプラセボ群（5%）に比べて高かったが、FF 100 及び 200 μg 群（各 5%）ではプラセボ群と同程度であった。

最も発現頻度の高い重篤な有害事象は慢性閉塞性肺疾患（増悪）であり、発現頻度は他の実薬群（0～2%）及びプラセボ群（2%）に比べて VI 25 μg 群（3%）でわずかに高かった。次に発現頻度の高い重篤な有害事象は肺炎であり、発現頻度は実薬群及びプラセボ群で同程度であった（<1～1%）。その他の重篤な有害事象の発現頻度はいずれも 1%未満であり、治療による差は認められなかった。

曝露量で調整した重篤な有害事象の発現例数は、未調整の発現頻度に類似した傾向を示した。

なお、HZC112206 試験及び HZC112207 試験における重篤な有害事象症例の一覧を付録 2.7.4.7-2 に示す。

## 表 2.7.4.2-44　2 例以上に発現した治療期間中の重篤な有害事象の要約（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）

| SOC<br>基本語 | プラセボ群<br>(N=412) | FF/VI 50/25 群<br>(N=206) | FF/VI 100/25 群<br>(N=410) | FF/VI 200/25 群<br>(N=205) | VI 25 群<br>(N=408) | FF 100 群<br>(N=410) | FF 200 群<br>(N=203) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 患者・年 | 154 | 78 | 157 | 82 | 161 | 157 | 80 |
| 重篤な有害事象発現例数 (%) [曝露量で調整した発現例数 (例/1000 人・年)] | 21 (5) [136.7] | 6 (3) [76.7] | 23 (6) [146.2] | 15 (7) [182.6] | 31 (8) [192.3] | 22 (5) [140.1] | 10 (5) [125.5] |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 8 (2) [52.1] | 0 | 9 (2) [57.2] | 7 (3) [85.2] | 12 (3) [74.4] | 2 (<1) [12.7] | 2 (<1) [25.1] |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 8 (2) [52.1] | 0 | 9 (2) [57.2] | 5 (2) [60.9] | 11 (3) [68.2] | 2 (<1) [12.7] | 2 (<1) [25.1] |
| 気胸 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [12.2] | 1 (<1) [6.2] | 0 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 2 (<1) [13.0] | 1 (<1) [12.8] | 3 (<1) [19.1] | 4 (2) [48.7] | 6 (1) [37.2] | 4 (<1) [25.5] | 3 (1) [37.6] |
| 肺炎 | 1 (<1) [6.5] | 1 (<1) [12.8] | 1 (<1) [6.4] | 3 (1) [36.5] | 5 (1) [31.0] | 2 (<1) [12.7] | 2 (<1) [25.1] |
| 感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪 | 1 (<1) [6.5] | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [6.2] | 0 | 1 (<1) [12.5] |
| 虫垂炎 | 0 | 0 | 1 (<1) [6.4] | 1 (<1) [12.2] | 0 | 0 | 0 |
| 敗血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [6.2] | 1 (<1) [6.4] | 0 |
| 心臓障害 | 3 (<1) [19.5] | 1 (<1) [12.8] | 2 (<1) [12.7] | 2 (<1) [24.3] | 2 (<1) [12.4] | 2 (<1) [12.7] | 2 (<1) [25.1] |
| 心筋梗塞 | 2 (<1) [13.0] | 0 | 1 (<1) [6.4] | 1 (<1) [12.2] | 1 (<1) [6.2] | 1 (<1) [6.4] | 0 |
| 上室性期外収縮 | 0 | 1 (<1) [12.8] | 1 (<1) [6.4] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 3 (<1) [19.5] | 2 (<1) [25.6] | 3 (<1) [19.1] | 0 | 4 (<1) [24.8] | 1 (<1) [6.4] | 1 (<1) [12.5] |
| 硬膜下血腫 | 0 | 0 | 2 (<1) [12.7] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 0 | 2 (<1) [25.6] | 4 (<1) [25.4] | 1 (<1) [12.2] | 1 (<1) [6.2] | 4 (<1) [25.5] | 2 (<1) [25.1] |
| 頚動脈狭窄 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (<1) [12.7] | 0 |
| 虚血性脳卒中 | 0 | 0 | 2 (<1) [12.7] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 失神 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (<1) [25.1] |
| 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） | 2 (<1) [13.0] | 0 | 1 (<1) [6.4] | 1 (<1) [12.2] | 3 (<1) [18.6] | 4 (<1) [25.5] | 0 |
| 前立腺癌 | 1 (<1) [6.5] | 0 | 1 (<1) [6.4] | 0 | 0 | 1 (<1) [6.4] | 0 |
| 胃腸障害 | 2 (<1) [13.0] | 1 (<1) [12.8] | 1 (<1) [6.4] | 0 | 3 (<1) [18.6] | 2 (<1) [12.7] | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (<1) [6.5] | 0 | 0 | 1 (<1) [12.2] | 1 (<1) [6.2] | 1 (<1) [6.4] | 0 |
| 胸部不快感 | 1 (<1) [6.5] | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [6.4] | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 1 (<1) [6.5] | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [6.2] | 1 (<1) [6.4] | 1 (<1) [12.5] |
| 脱水 | 1 (<1) [6.5] | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [6.4] | 0 |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
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。
Source: ISS-COPD Table 2.25, Table 2.26

**治療期間中に発現した治験薬と関連がある重篤な有害事象**

6 ヵ月間の肺機能試験における、治療期間中の治験薬と関連がある重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.2-45 に示す。

治療期間中の治験薬と関連がある重篤な有害事象の発現頻度は、6 ヵ月間の肺機能試験全体で 1%未満（10 例）と低かった。7 例（プラセボ群 2 例、FF/VI 100/25 µg 群 2 例、200/50 µg 群 1 例、VI 25 µg 群 2 例）では、治験薬と関連がある重度の慢性閉塞性肺疾患（増悪）が発現した。3 例（FF/VI 200/25 µg 群、VI 25 µg 群及び FF 200 µg 群各 1 例）では、治験薬と関連がある肺炎が発現した。そのうち 1 例（VI 25 µg 群）では、治験薬と関連がある重度の慢性閉塞性肺疾患（増悪）及び市中感染性肺炎（両事象は同日に発現し、同日に回復した）が発現した。その他に、1 例（FF 200 µg 群）で治療薬と関連がある心房細動が発現した。

**表 2.7.4.2-45　　治療期間中の治験薬と関連がある重篤な有害事象の要約（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

| 基本語 | 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) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 治験薬と関連がある重篤な有害事象発現例数 (%) | 2 (<1) | 0 | 2 (<1) | 2 (<1) | 2 (<1) | 0 | 2 (<1) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 2 (<1) | 0 | 2 (<1) | 1 (<1) | 2 (<1)[1] | 0 | 0 |
| 肺炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 1 (<1)[1] | 0 | 1 (<1) |
| 心房細動 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1

1.　同一被験者で発現した。

Source: ISS-COPD Table 2.48

#### 2.7.4.2.1.3.2. 1年間の増悪試験（HZC102871試験及びHZC102970試験）

**治療期間中に発現した重篤な有害事象**

1年間の増悪試験における、2例以上に発現した治療期間中の重篤な有害事象の要約を表2.7.4.2-46に示す。

治療期間中の重篤な有害事象の発現頻度はすべてのFF/VI群（15～17%）及びVI 25 µg群（15%）で同程度であった。

最も発現頻度が高かったのはSOCが「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の重篤な有害事象であり、発現頻度はすべての実薬群で同程度であった（7～8%）。本SOCで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（増悪）であり、発現頻度はFF/VI群（6～7%）及びVI 25 µg群（6%）で同程度であった。その他の本SOCの重篤な有害事象の発現頻度は、各群で1%未満であった。

次に発現頻度が高かったのは SOC が「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象であり、発現頻度はVI 25 µg群（2%）と比べてすべてのFF/VI群（4～5%）で高かった。本SOCで最も発現頻度が高かった重篤な有害事象は肺炎で、VI 25 µg群（<1%）と比べてすべてのFF/VI群（3%）で発現頻度が高かった。その他の本SOCの重篤な有害事象の発現頻度は1%未満であった。

その他のSOCの重篤な有害事象の発現頻度は、FF/VI群及びVI 25 µg群ともに低く、かつ同程度であった（各<1%）。アナフィラキシーショックを発現した2例は、治験薬ではなく他の薬剤への反応であった。1例はアスピリンに対するアナフィラキシーの既往があり、誤ってイブプロフェン錠を服用した。治験薬の投与は継続し、被験者は治験を完了した。もう1例はインフルエンザに罹患しBactrim™の投与を受けた。被験者はBactrimに対して反応し、3日間入院した。治験薬の投与は継続し、被験者は治験を完了した。

曝露量で調整した重篤な有害事象の発現例数は、未調整の発現頻度に類似した傾向を示した。

なお、HZC102871試験及びHZC102970試験における重篤な有害事象症例の一覧を付録2.7.4.7-2に示す。

**表 2.7.4.2-46　2 例以上に発現した治療期間中の重篤な有害事象の要約**
**（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| SOC<br>基本語 | FF/VI 50/25 群<br>(N=820) | FF/VI 100/25 群<br>(N=806) | FF/VI 200/25 群<br>(N=811) | VI 25 群<br>(N=818) |
|---|---|---|---|---|
| 患者・年 | 687 | 676 | 685 | 661 |
| 重篤な有害事象発現例数 (%)[1] [曝露量で調整した発現例数 (例/1000 人・年)] | 136 (17) [197.9] | 123 (15) [181.8] | 124 (15) [181.1] | 126 (15) [190.6] |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 59 (7) [85.8] | 63 (8) [93.1] | 59 (7) [86.2] | 60 (7) [90.7] |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 53 (6) [77.1] | 55 (7) [81.3] | 53 (7) [77.4] | 53 (6) [80.2] |
| 急性呼吸不全 | 3 (<1) [4.4] | 3 (<1) [4.4] | 2 (<1) [2.9] | 1 (<1) [1.5] |
| 気胸 | 2 (<1) [2.9] | 1 (<1) [1.5] | 3 (<1) [4.4] | 0 |
| 呼吸不全 | 4 (<1) [5.8] | 0 | 2 (<1) [2.9] | 0 |
| 胸水 | 1 (<1) [1.5] | 2 (<1) [3.0] | 0 | 1 (<1) [1.5] |
| 呼吸困難 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] |
| 低酸素症 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 1 (<1) [1.5] |
| 肺水腫 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 1 (<1) [1.5] | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 35 (4) [50.9] | 43 (5) [63.6] | 37 (5) [54.0] | 20 (2) [30.2] |
| 肺炎 | 22 (3) [32.0] | 21 (3) [31.0] | 21 (3) [30.7] | 8 (<1) [12.1] |
| 感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪 | 2 (<1) [2.9] | 4 (<1) [5.9] | 3 (<1) [4.4] | 2 (<1) [3.0] |
| 蜂巣炎 | 0 | 6 (<1) [8.9] | 1 (<1) [1.5] | 2 (<1) [3.0] |
| 気管支炎 | 3 (<1) [4.4] | 1 (<1) [1.5] | 2 (<1) [2.9] | 2 (<1) [3.0] |
| 大葉性肺炎 | 1 (<1) [1.5] | 2 (<1) [3.0] | 1 (<1) [1.5] | 0 |
| 下気道感染 | 0 | 0 | 3 (<1) [4.4] | 1 (<1) [1.5] |
| 肺膿瘍 | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] | 0 |
| 上気道感染 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 2 (<1) [3.0] |
| 尿路感染 | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] | 0 |
| 気管支肺炎 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 1 (<1) [1.5] | 0 |
| 憩室炎 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 0 | 1 (<1) [1.5] |
| 心臓障害 | 14 (2) [20.4] | 17 (2) [25.1] | 10 (1) [14.6] | 16 (2) [24.2] |
| 心筋梗塞 | 3 (<1) [4.4] | 2 (<1) [3.0] | 3 (<1) [4.4] | 1 (<1) [1.5] |
| 心房細動 | 2 (<1) [2.9] | 2 (<1) [3.0] | 0 | 2 (<1) [3.0] |
| 急性心筋梗塞 | 2 (<1) [2.9] | 2 (<1) [3.0] | 0 | 1 (<1) [1.5] |
| 狭心症 | 3 (<1) [4.4] | 0 | 0 | 2 (<1) [3.0] |
| 不安定狭心症 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 1 (<1) [1.5] | 2 (<1) [3.0] |
| 急性冠動脈症候群 | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] | 0 | 1 (<1) [1.5] |
| 心停止 | 1 (<1) [1.5] | 2 (<1) [3.0] | 0 | 0 |
| 心不全 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 2 (<1) [3.0] |
| うっ血性心不全 | 0 | 2 (<1) [3.0] | 0 | 1 (<1) [1.5] |
| 上室性頻脈 | 0 | 0 | 0 | 3 (<1) [4.5] |
| 徐脈 | 0 | 0 | 2 (<1) [2.9] | 0 |
| 冠動脈狭窄 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] |
| 頻脈 | 0 | 2 (<1) [3.0] | 0 | 0 |

**表 2.7.4.2-46　2 例以上に発現した治療期間中の重篤な有害事象の要約**
**（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）（続き）**

| SOC<br>基本語 | FF/VI 50/25 群<br>(N=820) | FF/VI 100/25 群<br>(N=806) | FF/VI 200/25 群<br>(N=811) | VI 25 群<br>(N=818) |
|---|---|---|---|---|
| 患者・年 | 687 | 676 | 685 | 661 |
| 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） | 13 (2) [18.9] | 7 (<1) [10.3] | 15 (2) [21.9] | 10 (1) [15.1] |
| 肺扁平上皮癌、病期不明 | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] | 0 |
| 扁平上皮癌 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 2 (<1) [2.9] | 0 |
| 乳癌 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 1 (<1) [1.5] | 0 |
| 喉頭癌 | 0 | 0 | 0 | 2 (<1) [3.0] |
| 肺の悪性新生物 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 0 | 1 (<1) [1.5] |
| 悪性黒色腫 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] | 0 |
| 骨転移 | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] | 0 | 0 |
| 転移性膵癌 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 1 (<1) [1.5] | 0 |
| 前立腺癌 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 1 (<1) [1.5] | 0 |
| 小細胞肺癌、病期不明 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 1 (<1) [1.5] | 0 |
| 甲状腺癌 | 0 | 0 | 2 (<1) [2.9] | 0 |
| 胃腸障害 | 10 (1) [14.5] | 6 (<1) [8.9] | 10 (1) [14.6] | 8 (<1) [12.1] |
| 腹痛 | 2 (<1) [2.9] | 1 (<1) [1.5] | 0 | 0 |
| 便秘 | 2 (<1) [2.9] | 0 | 0 | 1 (<1) [1.5] |
| 小腸閉塞 | 2 (<1) [2.9] | 0 | 0 | 1 (<1) [1.5] |
| 腹部ヘルニア | 1 (<1) [1.5] | 0 | 1 (<1) [1.5] | 0 |
| 腸憩室 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 1 (<1) [1.5] | 0 |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | 2 (<1) [3.0] | 0 | 0 |
| イレウス | 0 | 0 | 2 (<1) [2.9] | 0 |
| 直腸出血 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] |
| 上部消化管出血 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 1 (<1) [1.5] |
| 神経系障害 | 6 (<1) [8.7] | 6 (<1) [8.9] | 6 (<1) [8.8] | 8 (<1) [12.1] |
| 脳血管発作 | 1 (<1) [1.5] | 2 (<1) [3.0] | 3 (<1) [4.4] | 2 (<1) [3.0] |
| 失神 | 2 (<1) [2.9] | 2 (<1) [3.0] | 0 | 2 (<1) [3.0] |
| 痙攣 | 0 | 0 | 0 | 2 (<1) [3.0] |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 9 (1) [13.1] | 4 (<1) [5.9] | 4 (<1) [5.8] | 4 (<1) [6.0] |
| 股関節部骨折 | 2 (<1) [2.9] | 0 | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] |
| 転倒 | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] | 0 | 0 |
| 脊椎圧迫骨折 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] | 0 |
| 血管障害 | 3 (<1) [4.4] | 3 (<1) [4.4] | 5 (<1) [7.3] | 5 (<1) [7.6] |
| 高血圧 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] | 0 |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 1 (<1) [1.5] |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 (<1) [4.4] | 1 (<1) [1.5] | 4 (<1) [5.8] | 6 (<1) [9.1] |
| 筋骨格系胸痛 | 0 | 0 | 0 | 4 (<1) [6.0] |
| 関節痛 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 1 (<1) [1.5] |
| 変形性関節症 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 1 (<1) [1.5] | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 4 (<1) [5.8] | 3 (<1) [4.4] | 1 (<1) [1.5] | 3 (<1) [4.5] |
| 胸痛 | 2 (<1) [2.9] | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] |
| 非心臓性胸痛 | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] | 0 | 2 (<1) [3.0] |
| 肝胆道系障害 | 2 (<1) [2.9] | 5 (<1) [7.4] | 0 | 4 (<1) [6.0] |
| 胆石症 | 1 (<1) [1.5] | 2 (<1) [3.0] | 0 | 1 (<1) [1.5] |
| 胆嚢炎 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 2 (<1) [3.0] |
| 胆管結石 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 1 (<1) [1.5] |

**表 2.7.4.2-46　2 例以上に発現した治療期間中の重篤な有害事象の要約**
**（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）（続き）**

| SOC<br>基本語 | FF/VI 50/25 群<br>(N=820) | FF/VI 100/25 群<br>(N=806) | FF/VI 200/25 群<br>(N=811) | VI 25 群<br>(N=818) |
|---|---|---|---|---|
| 患者・年 | 687 | 676 | 685 | 661 |
| 代謝および栄養障害 | 3 (<1) [4.4] | 3 (<1) [4.4] | 2 (<1) [2.9] | 3 (<1) [4.5] |
| 低カリウム血症 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 0 | 2 (<1) [3.0] |
| 低ナトリウム血症 | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] | 0 | 1 (<1) [1.5] |
| 高血糖 | 0 | 2 (<1) [3.0] | 0 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 4 (<1) [5.8] | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] | 3 (<1) [4.5] |
| 急性腎不全 | 3 (<1) [4.4] | 1 (<1) [1.5] | 0 | 1 (<1) [1.5] |
| 血尿 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 3 (<1) [4.4] | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] |
| 貧血 | 0 | 3 (<1) [4.4] | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] |
| 精神障害 | 0 | 2 (<1) [3.0] | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] |
| 大うつ病 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 0 | 0 | 4 (<1) [6.0] |
| 良性前立腺肥大症 | 0 | 0 | 0 | 3 (<1) [4.5] |
| 内分泌障害 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] | 0 |
| 甲状腺機能亢進症 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] | 0 |
| 免疫系障害 | 2 (<1) [2.9] | 0 | 0 | 0 |
| アナフィラキシーショック | 2 (<1) [2.9] | 0 | 0 | 0 |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
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。
Source: ISS-COPD Table 2.104, Table 2.105

**治療期間中に発現した治験薬と関連がある重篤な有害事象**

1 年間の増悪試験における、治療期間中の治験薬と関連がある重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.2-47 に示す。

治療期間中の治験薬と関連がある重篤な有害事象の発現頻度は、すべての群で低かった（<1～1%）。

最も発現頻度が高かったのは肺炎であり、FF/VI 50/25 μg 群（5 例、<1%）は 100/25 μg 群（3 例、<1%）、200/25 μg 群（1 例、<1%）又は VI 25 μg 群（2 例、<1%）に比べて高かった。肺炎に関する詳細な検討は 2.7.4.2.1.4.3.に示す。

次に発現頻度が高かったのは慢性閉塞性肺疾患であり、FF/VI 100/25 及び 200/25 μg 群（各群 3 例、<1%）と VI 25 μg 群（4 例、<1%）では同程度で、FF/VI 50/25 μg 群（1 例、<1%）では低かった。

その他の治験薬と関連がある重篤な有害事象の発現頻度に、群間で顕著な差は認められなかった。

**表 2.7.4.2-47　治療期間中の治験薬と関連がある重篤な有害事象の要約（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| 基本語 | 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) |
|---|---|---|---|---|
| 治験薬と関連がある重篤な有害事象発現例数 (%) | 10 (1) | 9 (1) | 3 (<1) | 7 (<1) |
| 肺炎 | 5 (<1) | 3 (<1) | 1 (<1) | 2 (<1) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 1 (<1) | 3 (<1) | 3 (<1) | 4 (<1) |
| 心房細動 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 肺膿瘍 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 不安定狭心症 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 心筋症 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 膀胱の転移性癌 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 大葉性肺炎 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 動悸 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 非心臓性胸痛 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 脊椎圧迫骨折 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 急性呼吸不全 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 喘息 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) |
| 慢性気管支炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
Source: ISS-COPD Table 2.129

### 2.7.4.2.1.3.3.　200820 試験

**治療期間中に発現した重篤な有害事象**

200820 試験における治療期間中の重篤な有害事象（死亡を含む）の要約を表 2.7.4.2-48 に示す。

治療期間中の重篤な有害事象の発現頻度は、FF/VI 100/25 μg 群で 27 例（3%）及び VI 25 μg 群で 35 例（4%）と同程度であった。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り、同程度であった（FF/VI 100/25 μg 群で 10 例、1%及び VI 25 μg 群で 17 例、2%）。次いで、肺炎の発現頻度が高く、FF/VI 100/25 μg 群で 2 例（<1%）及び VI 25 μg 群で 4 例（<1%）であった。白内障及び良性前立腺肥大症は、FF/VI 100/25 μg 群のみで 2 例に認められたが、その他の重篤な有害事象は、いずれの投与群においても複数例にはみられなかった。

なお、200820 試験における重篤な有害事象（死亡を除く）症例の一覧を付録 2.7.4.7-2 に示す。

**表 2.7.4.2-48　治療期間中の重篤な有害事象（死亡を含む）の要約**
**（200820 試験、ITT）**

| SOC<br>基本語 | FF/VI<br>100/25<br>N=806 | VI<br>25<br>N=814 |
|---|---|---|
| 有害事象発現例数 (%) | 27 (3) | 35 (4) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 10 (1) | 19 (2) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 10 (1) | 17 (2) |
| 慢性呼吸不全 | 1 (<1) | 0 |
| 鼻出血 | 0 | 1 (<1) |
| 誤嚥性肺炎 | 0 | 1 (<1) |
| 気胸 | 0 | 1 (<1) |
| 肺塞栓症 | 1 (<1) | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 6 (<1) | 7 (<1) |
| 肺炎 | 2 (<1) | 4 (<1) |
| 虫垂炎 | 1 (<1) | 0 |
| 気管支炎 | 0 | 1 (<1) |
| 蜂巣炎 | 1 (<1) | 0 |
| 精巣上体炎 | 0 | 1 (<1) |
| Ｂ型肝炎 | 0 | 1 (<1) |
| 下気道感染 | 1 (<1) | 0 |
| 細菌性肺炎 | 1 (<1) | 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） | 4 (<1) | 4 (<1) |
| 膵癌 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 膵腺癌 | 0 | 1 (<1) |
| 乳癌 | 0 | 1 (<1) |
| 大腸腺腫 | 1 (<1) | 0 |
| 肝癌 | 1 (<1) | 0 |
| 肺の悪性新生物 | 1 (<1) | 0 |
| 尿道腺腫 | 0 | 1 (<1) |
| 心臓障害 | 2 (<1) | 3 (<1) |
| 心筋梗塞 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 心房細動 | 1 (<1) | 0 |
| 心不全 | 0 | 1 (<1) |
| うっ血性心不全 | 0 | 1 (<1) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (<1) | 3 (<1) |
| 挫傷 | 1 (<1) | 0 |
| 大腿骨頚部骨折 | 0 | 1 (<1) |
| 大腿骨骨折 | 0 | 1 (<1) |
| 上腕骨骨折 | 0 | 1 (<1) |
| 骨盤骨折 | 0 | 1 (<1) |
| 神経系障害 | 2 (<1) | 1 (<1) |
| 脳梗塞 | 0 | 1 (<1) |
| 脳血管発作 | 1 (<1) | 0 |
| 一過性脳虚血発作 | 1 (<1) | 0 |
| 眼障害 | 2 (<1) | 0 |
| 白内障 | 2 (<1) | 0 |
| 胃腸障害 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 胃潰瘍 | 1 (<1) | 0 |
| 大腸ポリープ | 0 | 1 (<1) |

**表 2.7.4.2-48　治療期間中の重篤な有害事象（死亡を含む）の要約（200820 試験、ITT）（続き）**

| SOC<br>基本語 | FF/VI<br>100/25<br>N=806 | VI<br>25<br>N=814 |
|---|---|---|
| 臨床検査 | 0 | 2 (<1) |
| 血圧上昇 | 0 | 1 (<1) |
| 肝酵素上昇 | 0 | 1 (<1) |
| 生殖系および乳房障害 | 2 (<1) | 0 |
| 良性前立腺肥大症 | 2 (<1) | 0 |
| 肝胆道系障害 | 0 | 1 (<1) |
| 急性胆嚢炎 | 0 | 1 (<1) |
| 精神障害 | 1 (<1) | 0 |
| 双極性障害 | 1 (<1) | 0 |
| 血管障害 | 0 | 1 (<1) |
| 大動脈解離 | 0 | 1 (<1) |

MedDRA Ver. 18.0/MedDRA J Ver. 18.0
Source: 200820 CSR Table 7.12

**治療期間中に発現した治験薬と関連がある重篤な有害事象**

治療期間中の治験薬と関連がある重篤な有害事象は、各群でそれぞれ 1 例認められた。以下に重篤な有害事象に関する要約を示す。

- 本被験者（被験者番号 002611）は、64 歳の日本人男性で、VI 25 μg 群に割り付けられ、治験薬投与開始 46 日後に治験薬と関連がある重篤な有害事象である肺炎を発現し、その 17 日後に回復した。
- 本被験者（被験者番号 004212）は、76 歳の日本人男性で、FF/VI 100/25 μg 群に割り付けられ、治験薬投与開始 50 日後に治験薬と関連がある重篤な有害事象である慢性閉塞性肺疾患及び肺炎を発現し、その 14 日後に回復した。

### 2.7.4.2.1.3.4.　国内長期投与試験（HZC114156 試験）

HZC114156 試験における治療期間及び後観察期間中の重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.2-49 に示す。

治療期間及び後観察期間中の重篤な有害事象の発現頻度は、FF/VI 100/25 μg 群で 17%（10 例）、FF/VI 200/25 μg 群で 18%（23 例）と同様であった。

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（3 例、5%）及び慢性閉塞性肺疾患（2 例、3%）、200/25 μg 群では肺炎（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。また、治験薬と関連がある重篤な有害事象は、FF/VI 100/25 μg では気管支肺炎の 1 例（2%）、200/25 μg 群では肺炎、肺真菌症及び慢性閉塞性肺疾患（各 1 例、<1%）であった。

HZC114156 試験における重篤な有害事象症例の一覧を付録 2.7.4.7-2 に示す。

**表 2.7.4.2-49　治療期間又は後観察期間中の重篤な有害事象の要約**
**（HZC114156 試験、ITT）**

| SOC<br>基本語 | FF/VI 100/25 群<br>(N=60) | FF/VI 200/25 群<br>(N=127) |
|---|---|---|
| 重篤な有害事象発現例数 (%) | 10 (17) | 23 (18) |
| 感染症および寄生虫症 | 4 (7) | 14 (11) |
| 肺炎 | 3 (5) | 8 (6) |
| 菌血症 | 0 | 1 (<1) |
| 気管支炎 | 0 | 1 (<1) |
| 気管支肺炎 | 1 (2) | 0 |
| 憩室炎 | 0 | 1 (<1) |
| 骨髄炎 | 0 | 1 (<1) |
| 細菌性肺炎 | 0 | 1 (<1) |
| 肺真菌症 | 0 | 1 (<1) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (3) | 6 (5) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 2 (3) | 3 (2) |
| 間質性肺疾患 | 0 | 1 (<1) |
| 器質化肺炎 | 0 | 1 (<1) |
| 気胸 | 0 | 1 (<1) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物<br>（嚢胞およびポリープを含む） | 2 (3) | 4 (3) |
| 胃癌 | 0 | 2 (2) |
| 肺の悪性新生物 | 1 (2) | 1 (<1) |
| 骨の悪性新生物 | 0 | 1 (<1) |
| 結腸癌 | 1 (2) | 0 |
| 転移性肝癌 | 0 | 1 (<1) |
| リンパ腫 | 1 (2) | 0 |
| 前立腺癌 | 0 | 1 (<1) |
| 胃腸障害 | 1 (2) | 2 (2) |
| 潰瘍性大腸炎 | 0 | 1 (<1) |
| 結腸ポリープ | 0 | 1 (<1) |
| 鼠径ヘルニア | 1 (2) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 2 (2) |
| 脱水 | 0 | 2 (2) |
| 心臓障害 | 1 (2) | 0 |
| 心室性頻脈 | 1 (2) | 0 |
| 耳および迷路障害 | 0 | 1 (<1) |
| 突発難聴 | 0 | 1 (<1) |
| 眼障害 | 1 (2) | 0 |
| 加齢黄斑変性 | 1 (2) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 1 (<1) |
| 多臓器不全 | 0 | 1 (<1) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 1 (<1) |
| 外傷性血腫 | 0 | 1 (<1) |
| 神経系障害 | 0 | 1 (<1) |
| 視神経炎 | 0 | 1 (<1) |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
Source: HZC114156 CSR Table 7.18

### 2.7.4.2.1.3.5. COPD 併合試験

COPD 患者を対象とした 7 試験における、治療期間中の重篤な有害事象の SOC による要約を表 2.7.4.2-50 に、曝露量で調整した発現例数を表 2.7.4.2-51 に示す。

治療期間中の重篤な有害事象の発現頻度はすべての FF/VI 群（12～13%）及び VI 25 µg 群（12%）で同程度であった。一方、プラセボ群（4%）ではそれより低く、FF 100 及び 200 µg 群（各 5%）と同程度であった。

治療期間中の有害事象（2.7.4.2.1.1.1.5.）に記載したように、FF/VI 50/25 µg 群、FF/VI 100/25、200/25 及び VI 25 µg 群の被験者の治験薬の曝露期間はより長期であった（すなわち、これらの群は 1 年間の増悪試験で検討された）。したがって、曝露量で調整した重篤な有害事象の発現例数の比較を、7 試験の併合データにて行うことが重要である。最もよく見られる有害事象の比較の焦点は VI 25 µg 群、FF 群及びプラセボ群と比較した、FF/VI 50/25、100/25 及び 200/25 µg 群の曝露量で調整した発現例数である。しかし、プラセボ群及び FF 群はより短期間の試験（6 ヵ月間の肺機能試験及び 4 週間の試験）の群であること、また、これら短期間の試験と 1 年間の増悪試験では対象患者が異なる（1 年間の増悪試験には COPD の増悪の既往がある集団が組み入れられた）ことから、これらの比較には注意が必要である。

最も発現頻度が高かったのは SOC が「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の重篤な有害事象であった。発現頻度は FF/VI 群及び VI 25 µg 群で同程度であり（5～6%）、FF 100 µg 群、FF 200 µg 群及びプラセボ群よりも高かった（<1～1%）。本 SOC で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（増悪）であり、発現頻度は FF/VI 群（5～6%）と VI 25 µg 群（5%）で同程度であり、プラセボ群（1%）より高かった。本 SOC のその他の重篤な有害事象の発現頻度は、いずれの群でも 1%未満であった。FF/VI 群及び VI 群の発現頻度が 1 年間の増悪試験の（増悪の既往歴を伴う）集団の影響を受けることは予測されていた。

次に発現頻度が高かったのは SOC が「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象であった。発現頻度は VI 25 µg 群（2%）、FF 群（<1～1%）及びプラセボ群（<1%）と比べて FF/VI 群（3～4%）で高かった。本 SOC で最も発現頻度が高かった重篤な有害事象は肺炎であり、VI 25 µg 群（<1%）、FF 群（<1%）及びプラセボ群（<1%）に比べて FF/VI 群（各 2%）で発現頻度が高かった。本 SOC のその他の重篤な有害事象の発現頻度は、いずれの群でも 1%未満であった。上述したとおり、プラセボ群及び FF 群はより短期間の試験（6 ヵ月間の肺機能試験及び 4 週間の試験）の群であること、また、これら短期間の試験の集団と 1 年間の増悪試験とは対象患者が異なる（1 年間の増悪試験には COPD の増悪の既往がある集団が組み入れられた）ことから、肺炎の発現頻度に関する推測は困難である。

その他の SOC の重篤な有害事象の発現頻度は、FF/VI 群、VI 25 µg 群、FF 群及びプラセボ群のいずれも低く、かつ同程度であった（各<1%）。

曝露量で調整した重篤な有害事象の発現例数及び各 SOC の重篤な有害事象の発現例数は、未調整の発現頻度に類似した傾向を示した。

**表 2.7.4.2-50　　治療期間中の重篤な有害事象の SOC による要約（COPD 併合試験、ITT）**

| SOC | 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) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 重篤な有害事象発現例数 (%) | 21 (4) | 142 (13) | 146 (12) | 139 (13) | 157 (12) | 22 (5) | 10 (5) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 8 (1) | 59 (6) | 72 (6) | 66 (6) | 72 (5) | 2 (<1) | 2 (<1) |
| 感染症および寄生虫症 | 2 (<1) | 36 (3) | 46 (4) | 41 (4) | 26 (2) | 4 (<1) | 3 (1) |
| 心臓障害 | 3 (<1) | 15 (1) | 19 (2) | 12 (1) | 18 (1) | 2 (<1) | 2 (<1) |
| 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） | 2 (<1) | 13 (1) | 8 (<1) | 16 (2) | 13 (<1) | 4 (<1) | 0 |
| 胃腸障害 | 2 (<1) | 11 (1) | 7 (<1) | 10 (<1) | 11 (<1) | 2 (<1) | 0 |
| 神経系障害 | 0 | 8 (<1) | 10 (<1) | 7 (<1) | 9 (<1) | 4 (<1) | 2 (<1) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 3 (<1) | 11 (1) | 7 (<1) | 4 (<1) | 8 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 血管障害 | 0 | 4 (<1) | 3 (<1) | 5 (<1) | 6 (<1) | 1 (<1) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 3 (<1) | 2 (<1) | 4 (<1) | 6 (<1) | 2 (<1) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (<1) | 4 (<1) | 3 (<1) | 2 (<1) | 4 (<1) | 1 (<1) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 1 (<1) | 3 (<1) | 3 (<1) | 2 (<1) | 4 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 肝胆道系障害 | 0 | 2 (<1) | 6 (<1) | 0 | 4 (<1) | 0 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 1 (<1) | 4 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 4 (<1) | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 0 | 3 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 |
| 精神障害 | 0 | 0 | 2 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (<1) | 0 | 0 |
| 耳および迷路障害 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 |
| 免疫系障害 | 0 | 2 (<1) | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 内分泌障害 | 0 | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 眼障害 | 0 | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 0 | 0 | 2 (<1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 0 | 2 (<1) | 0 | 0 | 0 | 0 |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102871 試験、HZC102970 試験、HZC110946 試験、HZC111348 試験及び B2C111045 試験の併合データ
VI 3 µg 群、VI 6.25 µg 群、VI 12.5 µg 群、VI 50 µg 群及び FF/VI 400/25 µg 群は被験者数が少ないため本表には含めなかった。
Source: ISS-COPD Table 2.03

## 表 2.7.4.2-51　曝露量で調整した治療期間中の重篤な有害事象の SOC による要約（COPD 併合試験、ITT）

| SOC | 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) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 患者・年 | 166 | 768 | 836 | 769 | 830 | 157 | 80 |
| 曝露量で調整した重篤な有害事象発現例数 (例/1000 人・年) | 126.3 | 184.9 | 174.6 | 180.7 | 189.2 | 140.1 | 125.5 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 48.1 | 76.8 | 86.1 | 85.8 | 86.7 | 12.7 | 25.1 |
| 感染症および寄生虫症 | 12.0 | 46.9 | 55.0 | 53.3 | 31.3 | 25.5 | 37.6 |
| 心臓障害 | 18.0 | 19.5 | 22.7 | 15.6 | 21.7 | 12.7 | 25.1 |
| 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） | 12.0 | 16.9 | 9.6 | 20.8 | 15.7 | 25.5 | 0 |
| 胃腸障害 | 12.0 | 14.3 | 8.4 | 13.0 | 13.3 | 12.7 | 0 |
| 神経系障害 | 0 | 10.4 | 12.0 | 9.1 | 10.8 | 25.5 | 25.1 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 18.0 | 14.3 | 8.4 | 5.2 | 9.6 | 6.4 | 12.5 |
| 血管障害 | 0 | 5.2 | 3.6 | 6.5 | 7.2 | 6.4 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 3.9 | 2.4 | 5.2 | 7.2 | 12.7 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 6.0 | 5.2 | 3.6 | 2.6 | 4.8 | 6.4 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 6.0 | 3.9 | 3.6 | 2.6 | 4.8 | 6.4 | 12.5 |
| 肝胆道系障害 | 0 | 2.6 | 7.2 | 0 | 4.8 | 0 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 6.0 | 5.2 | 1.2 | 1.3 | 4.8 | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 0 | 3.6 | 1.3 | 1.2 | 6.4 | 0 |
| 精神障害 | 0 | 0 | 2.4 | 1.3 | 1.2 | 0 | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4.8 | 0 | 0 |
| 耳および迷路障害 | 0 | 1.3 | 0 | 0 | 1.2 | 6.4 | 0 |
| 免疫系障害 | 0 | 2.6 | 0 | 0 | 1.2 | 0 | 0 |
| 内分泌障害 | 0 | 0 | 1.2 | 1.3 | 0 | 0 | 0 |
| 眼障害 | 0 | 0 | 1.2 | 1.3 | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 0 | 0 | 2.4 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 0 | 2.4 | 0 | 0 | 0 | 0 |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102871 試験、HZC102970 試験、HZC110946 試験、HZC111348 試験及び B2C111045 試験の併合データ
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。
VI 3 µg 群、VI 6.25 µg 群、VI 12.5 µg 群、VI 50 µg 群及び FF/VI 400/25 µg 群は被験者数が少ないため本表には含めなかった。
Source: ISS-COPD Table 2.04

#### 2.7.4.2.1.3.6. COPD 患者を対象とした補完する評価試験

##### 2.7.4.2.1.3.6.1. 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 患者を対象とした臨床試験（HZC113782 試験）

HZC113782 試験において、治療期間中に、いずれかの投与群で 1%以上に認められた重篤な有害事象（死亡を含む）は、慢性閉塞性肺疾患及び肺炎であった（付録 2.7.4.7-7 HZC113782 CSR Overall Table3.038）。慢性閉塞性肺疾患の曝露量で調整した発現例数は、プラセボ群（5.4 例/100 人・年）に比べ FF/VI 100/25 µg 群（3.4 例/100 人・年）で低かった（付録 2.7.4.7-7 HZC113782 CSR Overall Table 3.038）。肺炎の曝露量で調整した発現例数は、FF/VI 100/25 µg 群とプラセボ群で同程度であった（2.0 例/100 人・年及び 1.9 例/100 人・年）が、VI 25 µg 群では低かった （1.4 例/100 人・年）。

なお、HZC113782 試験における重篤な有害事象症例の一覧を付録 2.7.4.7-2 に示す。

#### 2.7.4.2.1.3.6.2. 4 週間の試験

##### 2.7.4.2.1.3.6.2.1. HZC110946 試験

HZC110946 試験では、死亡以外の重篤な有害事象が 2 例で発現した。両事象ともにウォッシュアウト期間中に発現した。

- 1 例は、プラセボ投与後のウォッシュアウト期間中に頚部痛のため入院した。MRI により第 4-5 頸椎及び第 5-6 頸椎の脊髄圧迫による狭窄症が認められたため、矯正手術が実施された。本被験者は治験を継続した。
- もう 1 例は、FF/VI 50/25 µg 投与後のウォッシュアウト期間に重度の一過性脳虚血発作を発現したが、この被験者には過去に 3 回の発作歴があった。また、この被験者には悪心及び低ナトリウム血症の有害事象も見られた。本被験者は治験を中止した。

いずれも、治験責任医師により治験薬と関連ないと判定された。

HZC110946 試験における重篤な有害事象症例の一覧を付録 2.7.4.7-2 に示す。

##### 2.7.4.2.1.3.6.2.2. HZC111348 試験

HZC111348 試験では、死亡以外の重篤な有害事象が治療期間中に FF/VI 400/25 µg 群の 1 例で発現した。本事象は潰瘍性大腸炎であり、治験薬の投与は継続された。治験責任医師により、本事象が治験薬に起因したとする合理的可能性はないと判断された。

HZC111348 試験における重篤な有害事象症例の一覧を付録 2.7.4.7-2 に示す。

##### 2.7.4.2.1.3.6.2.3. B2C111045 試験

B2C111045 試験における死亡以外の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-52 に示す。

B2C111045 試験では、治療期間及び後観察期間中に死亡以外の重篤な有害事象が VI 群の 7 例で発現した。治療期間中に発現したのは 4 例で、内訳は VI 3 µg 群で 1 例、6.25 µg 群で 1 例及び 12.5 µg 群で 2 例であった。後観察期間中に発現したのは 3 例で、内訳は VI 3 µg 群で 1 例、12.5 µg 群で 1 例及び 50 µg 群で 1 例であった。

重篤な有害事象の多く（7 例中 5 例）は心血管系障害又は呼吸障害によるものであった。重篤な有害事象のため 7 例中 5 例で試験が中止され、中止されなかった 2 例の重篤な有害事象は後観察期間中に発現したものであった。重篤な有害事象のうち 2 件［慢性閉塞性肺疾患（増悪）及び高カリウム血症］は治験責任医師により治験薬と関連があると判断された。すべての重篤な有害事象は後観察期間中に回復した。

B2C111045 試験における重篤な有害事象症例の一覧を付録 2.7.4.7-2 に示す。

**表 2.7.4.2-52　死亡以外の重篤な有害事象の一覧（B2C111045 試験、ITT）**

| 被験者番号 | 年齢性別 | 重篤な有害事象（基本語） | 発現日[1] (日目) | 発現期間 (日) | 転帰 | 治験薬との関連性 | 治験の中止 | 関連する既往歴又は疾患 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| VI 3 群 | | | | | | | | |
| 577 | 62 歳 男性 | 血管迷走神経性失神 | 13 | 9 | 回復 | なし | あり | 急性気管支炎の合併 |
| 1170 | 43 歳 女性 | 慢性閉塞性肺疾患（増悪） | 30 / 4[2] | 10 | 回復 | あり | あり | 試験期間中の肺機能の悪化 |
| VI 6.25 群 | | | | | | | | |
| 1632 | 70 歳 男性 | 大動脈瘤 | 17 | 14 | 回復 | なし | あり | なし |
| VI 12.5 群 | | | | | | | | |
| 604 | 52 歳 男性 | 心房細動 | 15 | 29 | 回復 | なし | あり | うっ血性心不全 |
| 1123 | 52 歳 男性 | 慢性閉塞性肺疾患（増悪） | 3 | 5 | 回復 | なし | あり | COPD |
| | | 肺炎 | 3 | 5 | 回復 | なし | あり | |
| 3517 | 70 歳 女性 | 低血圧 | 35 / 7[2] | 3 | 回復 | なし | なし | 高血圧（併用薬アムロジピンによる） |
| VI 50 群 | | | | | | | | |
| 2519 | 62 歳 男性 | 高カリウム血症 | 30 / 3[2] | 6 | 回復 | あり | なし | なし |

MedDRA Ver. 11.1/MedDRA J Ver. 11.1

1. 初回投与日からの日数。後観察期間に発現した場合は、初回投与日からの日数/最終投与日からの日数
2. 後観察期間に発現

Source: B2C111045 CSR Listing 8.05; Case Narratives Section 15.2.2

### 2.7.4.2.1.3.6.3. FP/SALM 実薬対照試験

#### 2.7.4.2.1.3.6.3.1. HZC113107 試験

HZC113107 試験における治療期間中の死亡以外の重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.2-53 に示す。

治療期間中の死亡以外の重篤な有害事象の発現頻度は FF/VI 100/25 μg 群で 2%、FP/SALM 500/50 μg 群で 1%と両群ともに低く、同程度であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は肺炎及び心房細動のみであった［心房細動：FF/VI 100/25 μg 群で 2 例（<1%）、肺炎：FF/VI 100/25 μg 群で 1 例（<1%）、FP/SALM 500/50 μg 群で 2 例（<1%）］。その他の重篤な有害事象はすべて 1 例のみであった。治験責任医師により、治験薬と関連があると判定された重篤な有害事象はなかった。

後観察期間中には、死亡以外の重篤な有害事象の報告はなかった。

HZC113107 試験における重篤な有害事象症例の一覧を付録 2.7.4.7-2 に示す。

**表 2.7.4.2-53　治療期間中の死亡以外の重篤な有害事象の要約**
**（HZC113107 試験、ITT）**

| SOC<br>基本語 | FF/VI 100/25 群<br>(N=266) | FP/SALM 500/50 群<br>(N=262) |
|---|---|---|
| 重篤な有害事象発現例数 (%) | 6 (2) | 3 (1) |
| 感染症および寄生虫症 | 2 (<1) | 3 (1) |
| 肺炎 | 1 (<1) | 2 (<1) |
| 感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪 | 1 (<1) | 0 |
| 唾液腺炎 | 0 | 1 (<1) |
| 心臓障害 | 3 (1) | 0 |
| 心房細動 | 2 (<1) | 0 |
| 狭心症 | 1 (<1) | 0 |
| 冠動脈疾患 | 1 (<1) | 0 |
| 胃腸障害 | 1 (<1) | 0 |
| 食中毒 | 1 (<1) | 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） | 1 (<1) | 0 |
| 直腸癌 | 1 (<1) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (<1) | 0 |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 1 (<1) | 0 |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
Source: HZC113107 CSR Table 8.07

#### 2.7.4.2.1.3.6.3.2.　HZC113109 試験

HZC113109 試験における治療期間中の死亡以外の重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.2-54 に示す。

治療期間中の死亡以外の重篤な有害事象の発現頻度は FF/VI 100/25 μg 群で 1%、FP/SALM 250/50 μg 群で 3%であり、両群ともに低かった。いずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は慢性閉塞性肺疾患（増悪）のみであった［FP/SALM 250/50 μg 群で 3 例（1%）、FF/VI 100/25 μg 群で 0 例］。両群ともに、心房細動の報告が各 1 例あった（<1%）。他の重篤な有害事象はすべて 1 例のみであった。

治験責任医師により治験薬と関連があると判定された重篤な有害事象は FP/SALM 250/50 μg 群の被験者番号 1376 に発現した心房細動のみであった。

後観察期間中には、死亡以外の重篤な有害事象の報告はなかった。

HZC113109 試験における重篤な有害事象症例の一覧を付録 2.7.4.7-2 に示す。

**表 2.7.4.2-54　　治療期間中の死亡以外の重篤な有害事象の要約**

**（HZC113109 試験、ITT）**

| SOC<br>基本語 | FF/VI 100/25 群<br>(N=260) | FP/SALM 250/50 群<br>(N=259) |
|---|---|---|
| 重篤な有害事象発現例数 (%) | 3 (1) | 8 (3) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (<1) | 4 (2) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 0 | 3 (1) |
| 急性呼吸不全 | 1 (<1) | 0 |
| 鼻出血 | 0 | 1 (<1) |
| 肺塞栓症 | 1 (<1) | 0 |
| 心臓障害 | 1 (<1) | 3 (1) |
| 心房細動 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| うっ血性心不全 | 0 | 1 (<1) |
| 心肺停止 | 0 | 1 (<1) |
| 肝胆道系障害 | 1 (<1) | 0 |
| 胆嚢炎 | 1 (<1) | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 0 | 1 (<1) |
| 気管支炎 | 0 | 1 (<1) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 1 (<1) |
| 肋骨骨折 | 0 | 1 (<1) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (<1) | 0 |
| 腰部脊柱管狭窄症 | 1 (<1) | 0 |
| 滑液嚢腫 | 1 (<1) | 0 |
| 血管障害 | 1 (<1) | 0 |
| 深部静脈血栓症 | 1 (<1) | 0 |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
Source: HZC113109 CSR Table 8.07

### 2.7.4.2.1.3.6.3.3.　　HZC112352 試験

HZC112352 試験における治療期間中の死亡以外の重篤な有害事象の要約を表 2.7.4.2-55 に示す。

治療期間中の死亡以外の重篤な有害事象の発現頻度は FF/VI 100/25 μg 群で 2%、FP/SALM 250/50 μg 群で 1%であり、両群ともに低かった。

治験責任医師により治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象は、FF/VI 100/25 μg 群の被験者番号 10336 に発現した慢性気管支炎のみであった。

後観察期間中には、死亡以外の重篤な有害事象の報告はなかった。

HZC112352 試験における重篤な有害事象症例の一覧を付録 2.7.4.7-2 に示す。

**表 2.7.4.2-55　治療期間中の死亡以外の重篤な有害事象の要約**
**（HZC112352 試験、ITT）**

| SOC<br>基本語 | FF/VI 100/25 群<br>(N=259) | FP/SALM 250/50 群<br>(N=252) |
|---|---|---|
| 重篤な有害事象発現例数 (%) | 5 (2) | 3 (1) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 4 (2) | 1 (<1) |
| 急性呼吸不全 | 1 (<1) | 0 |
| 慢性気管支炎 [1] | 1 (<1) | 0 |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 1 (<1) | 0 |
| 呼吸不全 | 1 (<1) | 0 |
| 肺塞栓症 | 0 | 1 (<1) |
| 心臓障害 | 1 (<1) | 0 |
| 心不全 | 1 (<1) | 0 |
| 心筋梗塞 | 1 (<1) | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (<1) | 0 |
| 感染性腱鞘炎 | 1 (<1) | 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） | 1 (<1) | 0 |
| 転移性肺腺癌 | 1 (<1) | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 2 (<1) |
| 粉砕骨折 | 0 | 1 (<1) |
| 手首関節骨折 | 0 | 1 (<1) |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
1.　慢性気管支炎のみが、治験責任医師により治験薬と関連があると判定された。
Source: HZC112352 CSR Table 8.07

### 2.7.4.2.1.4.　その他の重要な有害事象

#### 2.7.4.2.1.4.1.　治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象

##### 2.7.4.2.1.4.1.1.　6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

6 ヵ月間の肺機能試験で 2 例以上に発現した、治験薬投与中止又は治験中止に至った治療期間中の有害事象の要約を表 2.7.4.2-56 に示す。

6 ヵ月間の肺機能試験における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は、FF 200 μg 群（7%）でわずかに低かったのを除き、すべての実薬群（9～11%）及びプラセボ群（9%）で同程度であった。

最も発現頻度が高かったのは SOC が「感染症および寄生虫症」の事象であり、発現頻度は実薬群で 3～4%、プラセボ群で 3%であった。本 SOC で発現頻度が高かった治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象は肺炎、上気道感染及び下気道感染であった。すべての群を通して、これらの事象の発現頻度は同程度であった（0～2%）。

次に発現頻度が高かったのは SOC が「心臓障害」の事象であり、発現頻度は実薬群で 2～4%、プラセボ群で 3%であった。本 SOC で発現頻度が高かった治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象は心室性頻脈及び心室性期外収縮であり、これらの発現頻度はいずれの群でも同程度であった（0～1%）。

SOC が「呼吸器、胸郭および縦隔障害」において最も発現頻度が高かった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（増悪）であり、プラセボ群（2%）

と比べて実薬群の発現頻度は同程度もしくは低かった（0～2%）。その他の事象の発現頻度はいずれの群でも低かった（0～<1%）。

曝露量で調整した治験薬投与中止又は治験中止に至った治療期間中の有害事象の発現例数は、未調整の発現頻度を反映していた。

なお、HZC112206 試験及び HZC112207 試験における投与中止に至った有害事象症例の一覧を付録 2.7.4.7-3 に示す。

## 表 2.7.4.2-56　2 例以上に発現した治験薬投与中止又は治験中止に至った治療期間中の有害事象の要約
## （HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）

| SOC<br>基本語 | プラセボ群<br>(N=412) | FF/VI 50/25 群<br>(N=206) | FF/VI 100/25 群<br>(N=410) | FF/VI 200/25 群<br>(N=205) | VI 25 群<br>(N=408) | FF 100 群<br>(N=410) | FF 200 群<br>(N=203) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 患者・年 | 154 | 78 | 157 | 82 | 161 | 157 | 80 |
| 治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象発現例数 (%) [曝露量で調整した発現例数 (例/1000 人・年)] | 39 (9) [253.8] | 19 (9) [242.8] | 36 (9) [228.8] | 23 (11) [279.9] | 40 (10) [248.1] | 37 (9) [235.5] | 15 (7) [188.2] |
| 感染症および寄生虫症 | 11 (3) [71.6] | 7 (3) [89.5] | 16 (4) [101.7] | 9 (4) [109.5] | 12 (3) [74.4] | 13 (3) [82.8] | 8 (4) [100.4] |
| 肺炎 | 3 (<1) [19.5] | 2 (<1) [25.6] | 4 (<1) [25.4] | 4 (2) [48.7] | 7 (2) [43.4] | 3 (<1) [19.1] | 3 (1) [37.6] |
| 上気道感染 | 4 (<1) [26.0] | 3 (1) [38.3] | 8 (2) [50.8] | 2 (<1) [24.3] | 2 (<1) [12.4] | 3 (<1) [19.1] | 2 (<1) [25.1] |
| 下気道感染 | 2 (<1) [13.0] | 1 (<1) [12.8] | 0 | 1 (<1) [12.2] | 3 (<1) [18.6] | 1 (<1) [6.4] | 1 (<1) [12.5] |
| 気管支炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (<1) [19.1] | 1 (<1) [12.5] |
| 感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪 | 1 (<1) [6.5] | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [6.2] | 0 | 1 (<1) [12.5] |
| 鼻咽頭炎 | 1 (<1) [6.5] | 0 | 0 | 1 (<1) [12.2] | 0 | 0 | 0 |
| 口腔カンジダ症 | 0 | 0 | 1 (<1) [6.4] | 1 (<1) [12.2] | 0 | 0 | 0 |
| 気管気管支炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [6.2] | 1 (<1) [6.4] | 0 |
| 心臓障害 | 12 (3) [78.1] | 8 (4) [102.2] | 11 (3) [69.9] | 7 (3) [85.2] | 10 (2) [62.0] | 14 (3) [89.1] | 4 (2) [50.2] |
| 心室性頻脈 | 2 (<1) [13.0] | 1 (<1) [12.8] | 2 (<1) [12.7] | 2 (<1) [24.3] | 5 (1) [31.0] | 3 (<1) [19.1] | 0 |
| 心室性期外収縮 | 0 | 3 (1) [38.3] | 3 (<1) [19.1] | 3 (1) [36.5] | 2 (<1) [12.4] | 2 (<1) [12.7] | 0 |
| 心房細動 | 1 (<1) [6.5] | 0 | 2 (<1) [12.7] | 1 (<1) [12.2] | 0 | 4 (<1) [25.5] | 1 (<1) [12.5] |
| 心筋梗塞 | 2 (<1) [13.0] | 0 | 1 (<1) [6.4] | 1 (<1) [12.2] | 0 | 1 (<1) [6.4] | 0 |
| 期外収縮 | 1 (<1) [6.5] | 0 | 1 (<1) [6.4] | 0 | 0 | 2 (<1) [12.7] | 0 |
| 上室性期外収縮 | 0 | 1 (<1) [12.8] | 1 (<1) [6.4] | 1 (<1) [12.2] | 0 | 1 (<1) [6.4] | 0 |
| 上室性頻脈 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [6.2] | 2 (<1) [12.7] | 0 |
| 頻脈 | 0 | 0 | 1 (<1) [6.4] | 0 | 1 (<1) [6.2] | 1 (<1) [6.4] | 0 |
| 心房粗動 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [6.2] | 1 (<1) [6.4] | 0 |
| 洞停止 | 1 (<1) [6.5] | 1 (<1) [12.8] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 洞性頻脈 | 1 (<1) [6.5] | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [6.2] | 0 | 0 |

**表 2.7.4.2-56　2 例以上に発現した治験薬投与中止又は治験中止に至った治療期間中の有害事象の要約**
**（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）（続き）**

| SOC<br>基本語 | プラセボ群<br>(N=412) | FF/VI 50/25 群<br>(N=206) | FF/VI 100/25 群<br>(N=410) | FF/VI 200/25 群<br>(N=205) | VI 25 群<br>(N=408) | FF 100 群<br>(N=410) | FF 200 群<br>(N=203) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 患者・年 | 154 | 78 | 157 | 82 | 161 | 157 | 80 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 9 (2) [58.6] | 0 | 8 (2) [50.8] | 6 (3) [73.0] | 9 (2) [55.8] | 5 (1) [31.8] | 2 (<1) [25.1] |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 8 (2) [52.1] | 0 | 8 (2) [50.8] | 5 (2) [60.9] | 9 (2) [55.8] | 2 (<1) [12.7] | 2 (<1) [25.1] |
| 気胸 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [12.2] | 1 (<1) [6.2] | 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） | 2 (<1) [13.0] | 0 | 1 (<1) [6.4] | 0 | 3 (<1) [18.6] | 3 (<1) [19.1] | 0 |
| 前立腺癌 | 1 (<1) [6.5] | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [6.4] | 0 |
| 神経系障害 | 1 (<1) [6.5] | 2 (<1) [25.6] | 2 (<1) [12.7] | 1 (<1) [12.2] | 2 (<1) [12.4] | 1 (<1) [6.4] | 0 |
| くも膜下出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [6.2] | 1 (<1) [6.4] | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (<1) [6.5] | 1 (<1) [12.8] | 0 | 0 | 3 (<1) [18.6] | 0 | 0 |
| 易刺激性 | 1 (<1) [6.5] | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [6.2] | 0 | 0 |
| 精神障害 | 2 (<1) [13.0] | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [6.2] | 0 | 1 (<1) [12.5] |
| 不眠症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [6.2] | 0 | 1 (<1) [12.5] |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
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。
Source: ISS-COPD Table 2.62, Table 2.63

#### 2.7.4.2.1.4.1.2. 1年間の増悪試験（HZC102871試験及びHZC102970試験）

1年間の増悪試験で2例以上に発現した、治験薬投与中止又は治験中止に至った治療期間中の有害事象の要約を表 2.7.4.2-57に示す。

1年間の増悪試験における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は、すべてのFF/VI群（6～8%）及びVI 25 µg群（6%）で同程度であった。

最も発現頻度が高かったのはSOCが「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の事象であった。本SOCで発現頻度が最も高かった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（増悪）であり、発現頻度はFF/VI群（1～2%）とVI 25 µg群（1%）で同程度であった。本SOCのその他の事象の発現頻度はいずれの群でも低かった（0～<1%）。

次に発現頻度が高かったのはSOCが「心臓障害」の事象であり、発現頻度はFF/VI群で1～2%、VI 25 µg群で1%未満であった。本SOCで発現頻度が高かった治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象は心房細動及び心筋梗塞であり、これらの発現頻度はいずれの群でも同程度であった。本SOCのその他の事象の発現頻度はいずれの群でも1%未満であった。

次に発現頻度が高かったのはSOCが「感染症および寄生虫症」の事象であり、発現頻度はFF/VI 50/25 µg群で1%未満、100/25 µg群で1%、200/25 µg群で2%、VI 25 µg群で1%未満であった。本SOCで最も発現頻度が高かった治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象は肺炎であり、FF/VI 50/25 µg群で3例（<1%）、100/25 µg群で5例（<1%）、200/25 µg群で8例（<1%）、VI 25 µg群で3例（<1%）に報告された。本SOCの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はすべての群で1%未満であった。

その他の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は、すべての群で1%未満であった。

FF/VI 200/25 µg群で曝露量で調整した肺炎により治験を中止した例数が多かったことを除き、曝露量で調整し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例数は、未調整の発現頻度を反映していた。

なお、HZC102871試験及びHZC102970試験における投与中止に至った有害事象症例の一覧を付録 2.7.4.7-3に示す。

## 表 2.7.4.2-57　2 例以上に発現した治験薬投与中止又は治験中止に至った治療期間中の有害事象の要約（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）

| SOC<br>基本語 | FF/VI 50/25 群<br>(N=820) | FF/VI 100/25 群<br>(N=806) | FF/VI 200/25 群<br>(N=811) | VI 25 群<br>(N=818) |
|---|---|---|---|---|
| 患者・年 | 687 | 676 | 685 | 661 |
| 治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象発現例数 (%) [曝露量で調整した発現例数 (例/1000 人・年)] | 53 (6) [77.1] | 62 (8) [91.6] | 61 (8) [89.1] | 45 (6) [68.1] |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 17 (2) [24.7] | 21 (3) [31.0] | 18 (2) [26.3] | 17 (2) [25.7] |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 12 (1) [17.5] | 15 (2) [22.2] | 14 (2) [20.5] | 11 (1) [16.6] |
| 呼吸困難 | 3 (<1) [4.4] | 3 (<1) [4.4] | 2 (<1) [2.9] | 4 (<1) [6.0] |
| 急性呼吸不全 | 0 | 2 (<1) [3.0] | 0 | 0 |
| 咳嗽 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] |
| 心臓障害 | 12 (1) [17.5] | 14 (2) [20.7] | 11 (1) [16.1] | 8 (<1) [12.1] |
| 心房細動 | 2 (<1) [2.9] | 3 (<1) [4.4] | 1 (<1) [1.5] | 2 (<1) [3.0] |
| 心筋梗塞 | 3 (<1) [4.4] | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] |
| 急性心筋梗塞 | 2 (<1) [2.9] | 1 (<1) [1.5] | 0 | 0 |
| 心停止 | 1 (<1) [1.5] | 2 (<1) [3.0] | 0 | 0 |
| 動悸 | 1 (<1) [1.5] | 2 (<1) [3.0] | 0 | 0 |
| 心室性期外収縮 | 0 | 2 (<1) [3.0] | 1 (<1) [1.5] | 0 |
| 不整脈 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] |
| 右脚ブロック | 0 | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] | 0 |
| うっ血性心不全 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 1 (<1) [1.5] |
| 頻脈 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] |
| 感染症および寄生虫症 | 6 (<1) [8.7] | 12 (1) [17.7] | 18 (2) [26.3] | 7 (<1) [10.6] |
| 肺炎 | 3 (<1) [4.4] | 5 (<1) [7.4] | 8 (<1) [11.7] | 3 (<1) [4.5] |
| 口腔カンジダ症 | 2 (<1) [2.9] | 1 (<1) [1.5] | 3 (<1) [4.4] | 0 |
| 肺結核 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 2 (<1) [2.9] | 0 |
| マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 1 (<1) [1.5] |
| 中咽頭カンジダ症 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 1 (<1) [1.5] |
| 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） | 9 (1) [13.1] | 6 (<1) [8.9] | 12 (1) [17.5] | 8 (<1) [12.1] |
| 肺扁平上皮癌、病期不明 | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] | 0 |
| 前立腺癌 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 2 (<1) [2.9] | 0 |
| 乳癌 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 1 (<1) [1.5] | 0 |
| 喉頭癌 | 0 | 0 | 0 | 2 (<1) [3.0] |
| 肺の悪性新生物 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 0 | 1 (<1) [1.5] |
| 転移性膵癌 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 1 (<1) [1.5] | 0 |
| 小細胞肺癌、病期不明 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 1 (<1) [1.5] | 0 |
| 扁平上皮癌 | 0 | 0 | 2 (<1) [2.9] | 0 |
| 神経系障害 | 3 (<1) [4.4] | 4 (<1) [5.9] | 2 (<1) [2.9] | 5 (<1) [7.6] |
| 脳血管発作 | 0 | 1 (<1) [1.5] | 2 (<1) [2.9] | 1 (<1) [1.5] |
| 頭痛 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 0 | 2 (<1) [3.0] |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 (<1) [4.4] | 3 (<1) [4.4] | 1 (<1) [1.5] | 2 (<1) [3.0] |
| 胸痛 | 1 (<1) [1.5] | 0 | 1 (<1) [1.5] | 0 |
| 疲労 | 1 (<1) [1.5] | 1 (<1) [1.5] | 0 | 0 |
| 肝胆道系障害 | 1 (<1) [1.5] | 2 (<1) [3.0] | 0 | 0 |
| 胆石症 | 0 | 2 (<1) [3.0] | 0 | 0 |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
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。
Source: ISS-COPD Table 2.144, Table 2.145

#### 2.7.4.2.1.4.1.3. 200820 試験

200820 試験における治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2-58 に示す。治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は、両群で同程度であった（2%）。発現頻度が高かった SOC は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「感染症および寄生虫症」、「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）」及び「心臓障害」であり、いずれの投与群でも発現頻度は同程度であった。

最も発現頻度が高かった治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象は、慢性閉塞性肺疾患であった（FF/VI 100/25 µg 群で 3 例、1%未満及び VI 25 µg 群で 7 例、1%未満）。次いで発現頻度が高かった事象は肺炎であった（FF/VI 100/25 µg 群で 2 例、1%未満及び VI 25 µg 群で 5 例、1%未満）。

**表 2.7.4.2-58　治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象の要約（200820 試験、ITT）**

| SOC<br>基本語 | FF/VI<br>100/25<br>N=806 | VI<br>25<br>N=814 |
|---|---|---|
| 有害事象発現例数 (%) | 16 (2) | 20 (2) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 5 (<1) | 8 (<1) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 3 (<1) | 7 (<1) |
| 呼吸困難 | 2 (<1) | 1 (<1) |
| 慢性呼吸不全 | 1 (<1) | 0 |
| 誤嚥性肺炎 | 0 | 1 (<1) |
| 肺塞栓症 | 1 (<1) | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 5 (<1) | 6 (<1) |
| 肺炎 | 2 (<1) | 5 (<1) |
| 気管支炎 | 0 | 1 (<1) |
| 大葉性肺炎 | 1 (<1) | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 1 (<1) | 0 |
| 細菌性肺炎 | 1 (<1) | 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） | 4 (<1) | 2 (<1) |
| 膵癌 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 膵腺癌 | 0 | 1 (<1) |
| 大腸腺腫 | 1 (<1) | 0 |
| 肝癌 | 1 (<1) | 0 |
| 肺の悪性新生物 | 1 (<1) | 0 |
| 心臓障害 | 2 (<1) | 2 (<1) |
| 心房細動 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 心筋梗塞 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 肝胆道系障害 | 0 | 1 (<1) |
| 急性胆嚢炎 | 0 | 1 (<1) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 1 (<1) |
| 大腿骨頚部骨折 | 0 | 1 (<1) |
| 大腿骨骨折 | 0 | 1 (<1) |
| 神経系障害 | 0 | 1 (<1) |
| 脳梗塞 | 0 | 1 (<1) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (<1) | 0 |
| 皮膚炎 | 1 (<1) | 0 |
| 血管障害 | 0 | 1 (<1) |
| 大動脈解離 | 0 | 1 (<1) |

MedDRA Ver. 18.0/MedDRA J Ver. 18.0
Source: 200820 CSR Table 7.20

#### 2.7.4.2.1.4.1.4.　国内長期投与試験（HZC114156 試験）

HZC114156 試験における治験薬投与中止に至った治療期間中の有害事象の要約を表 2.7.4.2-59 に示す。

治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は FF/VI 100/25 μg 群で 13%（8 例）、200/25 μg 群で 10%（13 例）と同様であった。2 例以上に発現した事象は、FF/VI 100/25 μg 群では肺炎及び慢性閉塞性肺疾患（各 2 例、3%）、200/25 μg 群では肺炎、胃癌及び発声障害（各 2 例、2%）であった。

HZC114156 試験における投与中止に至った有害事象症例の一覧を付録 2.7.4.7-3 に示す。

**表 2.7.4.2-59　治験薬投与中止に至った治療期間中の有害事象の要約**
**（HZC114156 試験、ITT）**

| SOC<br>基本語 | FF/VI 100/25 群<br>(N=60) | FF/VI 200/25 群<br>(N=127) |
|---|---|---|
| 治験薬投与中止に至った有害事象発現例数 (%) | 8 (13) | 13 (10) |
| 感染症および寄生虫症 | 3 (5) | 5 (4) |
| 肺炎 | 2 (3) | 2 (2) |
| マイコバクテリア感染 | 0 | 1 (<1) |
| 咽頭炎 | 1 (2) | 0 |
| 細菌性肺炎 | 0 | 1 (<1) |
| 肺真菌症 | 0 | 1 (<1) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物<br>（嚢胞およびポリープを含む） | 2 (3) | 4 (3) |
| 胃癌 | 0 | 2 (2) |
| 肺の悪性新生物 | 1 (2) | 1 (<1) |
| 骨の悪性新生物 | 0 | 1 (<1) |
| 結腸癌 | 1 (2) | 0 |
| 転移性肝癌 | 0 | 1 (<1) |
| リンパ腫 | 1 (2) | 0 |
| 前立腺癌 | 0 | 1 (<1) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (3) | 4 (3) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 2 (3) | 1 (<1) |
| 発声障害 | 0 | 2 (2) |
| 間質性肺疾患 | 0 | 1 (<1) |
| 心臓障害 | 1 (2) | 0 |
| 心室性頻脈 | 1 (2) | 0 |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
Source: HZC114156 CSR Table 7.21

### 2.7.4.2.1.4.1.5.　COPD 併合試験

COPD 患者を対象とした 7 試験で 2 例以上に発現した、治験薬投与中止又は治験中止に至った治療期間中の有害事象の要約を表 2.7.4.2-60 に示す。

治療期間中の有害事象で記載したとおり（2.7.4.2.1.1.1.5.）、FF/VI 50/25、100/25、200/25 及び VI 25 μg 群の被験者の曝露期間は他の群より長期間であった（これらの群は 1 年間の増悪試験で検討された）。したがって、7 試験の併合では曝露量で調整した発現例数の比較が重要である。治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象の比較の焦点は、FF/VI 50/25、100/25 及び 200/25 μg 群の曝露量で調整した発現例数の VI 25、FF 100、200 μg 及びプラセボ群との比較である。しかし、これらの比較では、プラセボ及び FF の投与はより短期間の試験（6 ヵ月間の肺機能試験及び 4 週間の試験）で行われたこと、これら短期間の試験と 1 年間の増悪試験では組み入れられた集団が異なること（1 年間の増悪試験には COPD の増悪の既往がある集団が組み入れられた）に注意が必要である。

7 試験の併合データにおける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は、FF/VI 群（7～8%）、VI 25 μg 群（6%）、FF 群（7～9%）及びプラセボ群（8%）で同程度であった。曝露量で調整した発現例数はプラセボ群（264.7 例/1000 人・年）に比べて、FF/VI 50/25、100/25 及び 200/25 μg 群（93.7～117.2 例/1000 人・年）及び VI 25 μg 群（102.4

例/1000 人・年）では少なかった。FF 100 及び 200 μg 群の曝露量で調整した発現例数（188.2～235.5 例/1000 人・年）も、プラセボ群（264.75 例/1000 人・年）より少なかった。

発現頻度が最も高かった治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象は SOC が「感染症および寄生虫症」の事象であった（FF/VI 群 1～3%、VI 25 μg 群 1%、FF 100 μg 群 3%、FF 200 μg 群 4%及びプラセボ群 2%）。本 SOC で発現頻度が高かった治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象は肺炎、上気道感染及び下気道感染であり、これらの事象の発現頻度は実薬群（0～1%）及びプラセボ群（<1%）で同程度であった。肺炎を除き、実薬群で発現頻度が高かった有害事象の曝露量で調整した発現例数は、プラセボ群と同程度あるいはそれよりも少なかった。曝露量で調整した肺炎の発現例数は FF 200 μg 群が 37.6 例/1000 人・年と最も多く、プラセボ群 18.0 例/1000 人・年、VI 25 μg 群 12.0 例/1000 人・年、FF/VI 50/25 μg 群 6.5 例/1000 人・年、100/25 μg 群 10.8 例/1000 人・年及び 200/25 μg 群 15.6 例/1000 人・年であった。

次いで発現頻度が高かったのは SOC が「心臓障害」の事象であった（実薬群 1～3%、プラセボ群 2%）。本 SOC で最も発現頻度が高かった治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象は心房細動、心室性期外収縮、心室性頻脈及び心筋梗塞であり、これらの事象の発現頻度はすべての群で 1%未満であった。SOC「感染症および寄生虫症」と同様に、FF/VI 群及び VI 25 μg 群で発現頻度の高かった有害事象の曝露量で調整した発現例数は、プラセボ群とほぼ同程度あるいはそれより少なかった。

SOC が「呼吸器、胸郭および縦隔障害」では、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は FF/VI 群、VI 25 μg 群（各 2%）及びプラセボ群（2%）で同程度であり、FF 100 μg 群（1%）及び FF 200 μg 群（<1%）はわずかに低かった。最も発現頻度の高かった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（増悪）で、発現頻度は FF/VI 群及び VI 25 μg 群（1～2%）とプラセボ群（1%）で同程度であった。本 SOC における他の事象の発現頻度はいずれの群でも低かった（<1%）。実薬群で発現頻度が高かった有害事象の曝露量で調整した発現例数はプラセボ群より少なかった。

その他の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は、すべての群で 1%未満であった。

**表 2.7.4.2-60　2 例以上に発現した治験薬投与中止又は治験中止に至った治療期間中の有害事象の要約（COPD 併合試験、ITT）**

| SOC<br>基本語 | プラセボ群<br>(N=584) | FF/VI 50/25 群<br>(N=1060) | FF/VI 100/25 群<br>(N=1249) | FF/VI 200/25 群<br>(N=1047) | VI 25 群<br>(N=1327) | FF 100 群<br>(N=410) | FF 200 群<br>(N=203) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 患者・年 | 166 | 768 | 836 | 769 | 830 | 157 | 80 |
| 治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象発現例数 (%) [曝露量で調整した発現例数 (例/1000 人・年)] | 44 (8) [264.7] | 72 (7) [93.7] | 98 (8) [117.2] | 84 (8) [109.2] | 85 (6) [102.4] | 37 (9) [235.5] | 15 (7) [188.2] |
| 感染症および寄生虫症 | 13 (2) [78.2] | 13 (1) [16.9] | 28 (2) [33.5] | 27 (3) [35.1] | 19 (1) [22.9] | 13 (3) [82.8] | 8 (4) [100.4] |
| 肺炎 | 3 (<1) [18.0] | 5 (<1) [6.5] | 9 (<1) [10.8] | 12 (1) [15.6] | 10 (<1) [12.0] | 3 (<1) [19.1] | 3 (1) [37.6] |
| 上気道感染 | 5 (<1) [30.1] | 3 (<1) [3.9] | 8 (<1) [9.6] | 3 (<1) [3.9] | 2 (<1) [2.4] | 3 (<1) [19.1] | 2 (<1) [25.1] |
| 下気道感染 | 2 (<1) [12.0] | 1 (<1) [1.3] | 0 | 1 (<1) [1.3] | 4 (<1) [4.8] | 1 (<1) [6.4] | 1 (<1) [12.5] |
| 口腔カンジダ症 | 0 | 2 (<1) [2.6] | 2 (<1) [2.4] | 4 (<1) [5.2] | 0 | 0 | 0 |
| 気管支炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 3 (<1) [19.1] | 1 (<1) [12.5] |
| 肺結核 | 0 | 0 | 2 (<1) [2.4] | 2 (<1) [2.6] | 0 | 0 | 0 |
| 感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪 | 1 (<1) [6.0] | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 1 (<1) [12.5] |
| 気管気管支炎 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 1 (<1) [1.2] | 1 (<1) [6.4] | 0 |
| カンジダ症 | 0 | 0 | 2 (<1) [2.4] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 1 (<1) [6.0] | 0 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 0 |
| 中咽頭カンジダ症 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 |
| 尿路感染 | 1 (<1) [6.0] | 0 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 0 |

**表 2.7.4.2-60　2 例以上に発現した治験薬投与中止又は治験中止に至った治療期間中の有害事象の要約（COPD 併合試験、ITT）**

**（続き）**

| SOC<br>基本語 | プラセボ群<br>(N=584) | FF/VI 50/25 群<br>(N=1060) | FF/VI 100/25 群<br>(N=1249) | FF/VI 200/25 群<br>(N=1047) | VI 25 群<br>(N=1327) | FF 100 群<br>(N=410) | FF 200 群<br>(N=203) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 患者・年 | 166 | 768 | 836 | 769 | 830 | 157 | 80 |
| 心臓障害 | 13 (2) [78.2] | 20 (2) [26.0] | 25 (2) [29.9] | 18 (2) [23.4] | 18 (1) [21.7] | 14 (3) [89.1] | 4 (2) [50.2] |
| 心房細動 | 1 (<1) [6.0] | 2 (<1) [2.6] | 5 (<1) [6.0] | 2 (<1) [2.6] | 2 (<1) [2.4] | 4 (<1) [25.5] | 1 (<1) [12.5] |
| 心室性期外収縮 | 1 (<1) [6.0] | 3 (<1) [3.9] | 5 (<1) [6.0] | 4 (<1) [5.2] | 2 (<1) [2.4] | 2 (<1) [12.7] | 0 |
| 心室性頻脈 | 2 (<1) [12.0] | 1 (<1) [1.3] | 3 (<1) [3.6] | 2 (<1) [2.6] | 5 (<1) [6.0] | 3 (<1) [19.1] | 0 |
| 心筋梗塞 | 2 (<1) [12.0] | 3 (<1) [3.9] | 2 (<1) [2.4] | 2 (<1) [2.6] | 1 (<1) [1.2] | 1 (<1) [6.4] | 0 |
| 上室性期外収縮 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 1 (<1) [1.2] | 1 (<1) [1.3] | 0 | 1 (<1) [6.4] | 0 |
| 頻脈 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 1 (<1) [1.3] | 2 (<1) [2.4] | 1 (<1) [6.4] | 0 |
| 急性心筋梗塞 | 0 | 2 (<1) [2.6] | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 | 1 (<1) [6.4] | 0 |
| 期外収縮 | 1 (<1) [6.0] | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 | 2 (<1) [12.7] | 0 |
| 不整脈 | 1 (<1) [6.0] | 0 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 |
| 心房粗動 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 1 (<1) [1.2] | 1 (<1) [6.4] | 0 |
| 第一度房室ブロック | 2 (<1) [12.0] | 0 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 0 |
| 右脚ブロック | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 0 |
| 心停止 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 2 (<1) [2.4] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 動悸 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 2 (<1) [2.4] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 上室性頻脈 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 2 (<1) [12.7] | 0 |
| 左脚ブロック | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 0 |
| 心不全 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 1 (<1) [6.4] | 0 |
| うっ血性心不全 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 |
| 冠動脈疾患 | 0 | 2 (<1) [2.6] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 洞停止 | 1 (<1) [6.0] | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 洞性頻脈 | 1 (<1) [6.0] | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 |

**表 2.7.4.2-60　2 例以上に発現した治験薬投与中止又は治験中止に至った治療期間中の有害事象の要約（COPD 併合試験、ITT）（続き）**

| SOC<br>基本語 | プラセボ群<br>(N=584) | FF/VI 50/25 群<br>(N=1060) | FF/VI 100/25 群<br>(N=1249) | FF/VI 200/25 群<br>(N=1047) | VI 25 群<br>(N=1327) | FF 100 群<br>(N=410) | FF 200 群<br>(N=203) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 患者・年 | 166 | 768 | 836 | 769 | 830 | 157 | 80 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 10 (2) [60.2] | 17 (2) [22.1] | 29 (2) [34.7] | 24 (2) [31.2] | 26 (2) [31.3] | 5 (1) [31.8] | 2 (<1) [25.1] |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 8 (1) [48.1] | 12 (1) [15.6] | 23 (2) [27.5] | 19 (2) [24.7] | 20 (2) [24.1] | 2 (<1) [12.7] | 2 (<1) [25.1] |
| 呼吸困難 | 1 (<1) [6.0] | 3 (<1) [3.9] | 3 (<1) [3.6] | 2 (<1) [2.6] | 4 (<1) [4.8] | 1 (<1) [6.4] | 0 |
| 咳嗽 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 1 (<1) [1.2] | 1 (<1) [6.4] | 0 |
| 気胸 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 1 (<1) [1.3] | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 |
| 急性呼吸不全 | 0 | 0 | 2 (<1) [2.4] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 1 (<1) [6.4] | 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） | 2 (<1) [12.0] | 9 (<1) [11.7] | 7 (<1) [8.4] | 12 (1) [15.6] | 11 (<1) [13.3] | 3 (<1) [19.1] | 0 |
| 前立腺癌 | 1 (<1) [6.0] | 0 | 1 (<1) [1.2] | 2 (<1) [2.6] | 0 | 1 (<1) [6.4] | 0 |
| 乳癌 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 1 (<1) [1.2] | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 0 |
| 肺扁平上皮癌、病期不明 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 1 (<1) [1.2] | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 0 |
| 小細胞肺癌、病期不明 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 1 (<1) [6.4] | 0 |
| 喉頭癌 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (<1) [2.4] | 0 | 0 |
| 肺の悪性新生物 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 |
| 転移性膵癌 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 0 |
| 扁平上皮癌 | 0 | 0 | 0 | 2 (<1) [2.6] | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 2 (<1) [12.0] | 5 (<1) [6.5] | 6 (<1) [7.2] | 3 (<1) [3.9] | 7 (<1) [8.4] | 1 (<1) [6.4] | 0 |
| 脳血管発作 | 0 | 0 | 2 (<1) [2.4] | 2 (<1) [2.6] | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 |
| 頭痛 | 1 (<1) [6.0] | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 2 (<1) [2.4] | 1 (<1) [6.4] | 0 |
| くも膜下出血 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 1 (<1) [1.2] | 1 (<1) [6.4] | 0 |
| 胃腸障害 | 3 (<1) [18.0] | 3 (<1) [3.9] | 1 (<1) [1.2] | 4 (<1) [5.2] | 4 (<1) [4.8] | 1 (<1) [6.4] | 1 (<1) [12.5] |
| 悪心 | 1 (<1) [6.0] | 0 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 |
| 嚥下障害 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 0 |

## 表 2.7.4.2-60　2 例以上に発現した治験薬投与中止又は治験中止に至った治療期間中の有害事象の要約（COPD 併合試験、ITT）（続き）

| SOC<br>基本語 | プラセボ群<br>(N=584) | FF/VI 50/25 群<br>(N=1060) | FF/VI 100/25 群<br>(N=1249) | FF/VI 200/25 群<br>(N=1047) | VI 25 群<br>(N=1327) | FF 100 群<br>(N=410) | FF 200 群<br>(N=203) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 患者・年 | 166 | 768 | 836 | 769 | 830 | 157 | 80 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (<1) [6.0] | 4 (<1) [5.2] | 3 (<1) [3.6] | 1 (<1) [1.3] | 5 (<1) [6.0] | 0 | 0 |
| 胸痛 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 0 |
| 疲労 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 易刺激性 | 1 (<1) [6.0] | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 |
| 非心臓性胸痛 | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 |
| 精神障害 | 2 (<1) [12.0] | 2 (<1) [2.6] | 1 (<1) [1.2] | 1 (<1) [1.3] | 3 (<1) [3.6] | 0 | 1 (<1) [12.5] |
| 不眠症 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 0 | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 1 (<1) [12.5] |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (<1) [6.0] | 0 | 2 (<1) [2.4] | 0 | 2 (<1) [2.4] | 0 | 0 |
| 筋痙縮 | 1 (<1) [6.0] | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 3 (<1) [3.6] | 0 | 1 (<1) [1.2] | 0 | 0 |
| そう痒症 | 0 | 0 | 2 (<1) [2.4] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝胆道系障害 | 0 | 1 (<1) [1.3] | 2 (<1) [2.4] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胆石症 | 0 | 0 | 2 (<1) [2.4] | 0 | 0 | 0 | 0 |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102871 試験、HZC102970 試験、HZC110946 試験、HZC111348 試験及び B2C111045 試験の併合データ
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。
VI 3 µg 群、VI 6.25 µg 群、VI 12.5 µg 群、VI 50 µg 群及び FF/VI 400/25 µg 群は被験者数が少ないため本表には含めなかった。
Source: ISS-COPD Table 2.07, Table 2.08

#### 2.7.4.2.1.4.1.6. COPD 患者を対象とした補完する評価試験

##### 2.7.4.2.1.4.1.6.1. 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 患者を対象とした臨床試験（HZC113782 試験）

HZC113782 試験において、治療期間中に治験薬投与中止に至った有害事象の発現頻度は、FF/VI 群での 8%からプラセボ群での 10%の範囲であった（付録 2.7.4.7-7 HZC113782 CSR Overall Table 3.068）。いずれかの投与群で発現頻度が 1%以上の治験薬投与中止に至った有害事象は慢性閉塞性肺疾患のみであった（1%未満～2%）。

なお、HZC113782 試験における投与中止に至った有害事象症例の一覧を付録 2.7.4.7-3 に示す。

##### 2.7.4.2.1.4.1.6.2. 4 週間の試験

**HZC110946 試験**

HZC110946 試験における治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2-61 に示す。

HZC110946 試験では、ウォッシュアウト期間中に死亡以外の重篤な有害事象が 1 例で発現し、本被験者は治験を中止した（2.7.4.2.1.3.6.2.1.）。本被験者は FF/VI 50/25 µg 投与後のウォッシュアウト期間に重度の一過性脳虚血発作を発現した。本被験者には 3 回の脳卒中の既往歴があった。また、本被験者には悪心及び低ナトリウム血症の有害事象も発現した。治験責任医師により、これらの事象は治験薬と関連ないと判定された。

これ以外に治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象の報告はなかった。

HZC110946 試験における投与中止に至った有害事象症例の一覧を付録 2.7.4.7-3 に示す。

**表 2.7.4.2-61 治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象の要約（HZC110946 試験、ITT）**

| SOC<br>基本語 | プラセボ群<br>(N=51) | FF/VI 50/25 群<br>(N=34) | FF/VI 100/25 群<br>(N=33) | FF/VI 200/25 群<br>(N=31) |
|---|---|---|---|---|
| 治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象発現例数 (%) | 0 | 1 (3) | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 0 | 1 (3) | 0 | 0 |
| 悪心 | 0 | 1 (3) | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 1 (3) | 0 | 0 |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 1 (3) | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 0 | 1 (3) | 0 | 0 |
| 一過性脳虚血発作 | 0 | 1 (3) | 0 | 0 |

MedDRA Ver. 13.0/MedDRA J Ver. 13.0
治療期間中の有害事象は、各治療期間の最終投与の翌日までに発現した有害事象として定義した。
ウォッシュアウト期間中に発現した有害事象は、直前の治療期間の投与群として集計した。
Source: HZC110946 CSR Table 7.12

**HZC111348 試験**

HZC111348 試験における治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2-62 に示す。

HZC111348 試験では、有害事象のために 3 例［プラセボ群 2 例（10%）及び FF/VI 400/25 µg 群 1 例（3%）］が治験を中止した。プラセボ群では 1 例が尿路感染のため、もう 1 例が心電図異常のために治験を中止した。FF/VI 400/25 µg 群では 1 例が憩室の有害事象のために治験を中止した。中止に至った有害事象はいずれも重篤な有害事象ではなかった。1 例（心電図異常）は治験責任医師により治験薬（プラセボ）と関連があると判定された。

HZC111348 試験における投与中止に至った有害事象症例の一覧を付録 2.7.4.7-3 に示す。

**表 2.7.4.2-62　治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象の要約（HZC111348 試験、ITT）**

| SOC<br>基本語 | プラセボ群<br>(N=20) | FF/VI 400/25 群<br>(N=40) |
|---|---|---|
| 治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象発現例数 (%) | 2 (10) | 1 (3) |
| 胃腸障害 | 0 | 1 (3) |
| 憩室 | 0 | 1 (3) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (5) | 0 |
| 尿路感染 | 1 (5) | 0 |
| 臨床検査 | 1 (5) | 0 |
| 心電図異常 | 1 (5) | 0 |

MedDRA Ver. 11.1/MedDRA J Ver. 11.1
Source: HZC111348 CSR Table 8.41

### B2C111045 試験

B2C111045 試験における治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2-63 に示す。

B2C111045 試験では有害事象のために合計 13 例（2%）が治験を中止した。有害事象による中止例数はいずれの群でも同程度であり、プラセボ群 3 例、VI 3 µg 群 3 例、6.25 µg 群 4 例、12.5 µg 群 2 例及び 50 µg 群 1 例であった。VI 25 µg 群では有害事象により中止した被験者はいなかった。

有害事象による中止例 13 例のうち 1 例が死亡に至った有害事象、5 例が死亡以外の重篤な有害事象であった。有害事象による中止例の多く（13 例中 8 例）は心臓障害又は呼吸障害であった。治験終了時点で未回復の中止に至った心血管系事象は 3 例で発現した。

B2C111045 試験における投与中止に至った有害事象症例の一覧を付録 2.7.4.7-3 に示す。

**表 2.7.4.2-63　治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象の要約**
**（B2C111045 試験、ITT）**

| SOC<br>基本語 | プラセボ群<br>(N=101) | VI<br>3 群<br>(N=99) | <br>6.25 群<br>(N=101) | <br>12.5 群<br>(N=101) | <br>25 群<br>(N=101) | <br>50 群<br>(N=99) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象発現例数 (%) | 3 (3) | 3 (3) | 4 (4) | 2 (2) | 0 | 1 (1) |
| 心臓障害 | 1 (<1) | 0 | 2 (2) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 心室性期外収縮 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 心房細動 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 第一度房室ブロック | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 右脚ブロック | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 上室性期外収縮 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (<1) | 2 (2) | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 0 | 2 (2) | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 呼吸困難 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 0 | 1 (1) | 1 (<1) | 0 | 0 | 1 (1) |
| 血中カリウム増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1) |
| 心電図異常 P 波 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 心電図 PR 短縮 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 心電図異常 | 0 | 1 (1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (<1) | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 肺炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 上気道感染 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 1 (<1) | 1 (1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頭痛 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血管迷走神経性失神 | 0 | 1 (1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 悪心 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 硬膜下血腫 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 食欲不振 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血管障害 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 大動脈瘤 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |

MedDRA Ver. 11.1/MedDRA J Ver. 11.1
Source: B2C111045 CSR Table 8.06

### 2.7.4.2.1.4.1.6.3.　FP/SALM 実薬対照試験

#### HZC113107 試験

HZC113107 試験における治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2-64 に示す。

HZC113107 試験における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は FF/VI 100/25 μg 群で 2%、FP/SALM 500/50 μg 群で 1%と低く、同程度であった。発現頻度が最も高かったのは SOC が「感染症および寄生虫症」の事象であった。本 SOC で最も発現頻度が高かった治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象は肺炎であり、両群ともに発現頻度は 1%未満であった。その他の事象でいずれかの群で 2 例以上に発現した事象は心房細動のみであった（FF/VI 100/25 μg 群で 2 例、<1%）。治験薬投与中止又は治験中止に至ったその他のすべての有害事象は、それぞれ 1 例のみで報告された。

HZC113107 試験における投与中止に至った有害事象症例の一覧を付録 2.7.4.7-3 に示す。

**表 2.7.4.2-64　治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象の要約**
**（HZC113107 試験、ITT）**

| SOC<br>基本語 | FF/VI 100/25 群<br>(N=266) | FP/SALM 500/50 群<br>(N=262) |
|---|---|---|
| 治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象発現例数 (%) | 6 (2) | 3 (1) |
| 感染症および寄生虫症 | 2 (<1) | 2 (<1) |
| 肺炎 | 1 (<1) | 2 (<1) |
| 感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪 | 1 (<1) | 0 |
| 心臓障害 | 3 (1) | 0 |
| 心房細動 | 2 (<1) | 0 |
| うっ血性心不全 | 1 (<1) | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 1 (<1) |
| 白血球増加症 | 0 | 1 (<1) |
| 耳および迷路障害 | 1 (<1) | 0 |
| 回転性めまい | 1 (<1) | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物<br>（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (<1) | 0 |
| 直腸癌 | 1 (<1) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (<1) | 0 |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 1 (<1) | 0 |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
Source: HZC113107 CSR Table 8.06

**HZC113109 試験**

HZC113109 試験における治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2-65 に示す。

HZC113109 試験における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は FF/VI 100/25 μg 群で 2%、FP/SALM 250/50 μg 群で 3%と低く、同程度であった。発現頻度が最も高かったのは SOC が「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の事象であった。本 SOC で最も発現頻度が高かった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（増悪）であり、FP/SALM 250/50 μg 群のみで発現した（3 例、1%）。治験薬投与中止又は治験中止に至ったその他のすべての有害事象は、それぞれ 1 例のみで報告された。

HZC113109 試験における投与中止に至った有害事象症例の一覧を付録 2.7.4.7-3 に示す。

**表 2.7.4.2-65　治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象の要約（HZC113109 試験、ITT）**

| SOC<br>基本語 | FF/VI 100/25 群<br>(N=260) | FP/SALM 250/50 群<br>(N=259) |
|---|---|---|
| 治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象発現例数 (%) | 4 (2) | 8 (3) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (<1) | 4 (2) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 0 | 3 (1) |
| 急性呼吸不全 | 1 (<1) | 0 |
| 鼻出血 | 0 | 1 (<1) |
| 肺塞栓症 | 1 (<1) | 0 |
| 心臓障害 | 2 (<1) | 3 (1) |
| 心房細動 | 1 (<1) | 0 |
| うっ血性心不全 | 0 | 1 (<1) |
| 心肺停止 | 0 | 1 (<1) |
| 動悸 | 1 (<1) | 0 |
| 洞性頻脈 | 0 | 1 (<1) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 気管支炎 | 0 | 1 (<1) |
| 結核 | 1 (<1) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (<1) | 0 |
| 筋肉痛 | 1 (<1) | 0 |
| 脊柱管狭窄症 | 1 (<1) | 0 |
| 滑液嚢腫 | 1 (<1) | 0 |
| 神経系障害 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 神経痛 | 0 | 1 (<1) |
| 振戦 | 1 (<1) | 0 |
| 臨床検査 | 1 (<1) | 0 |
| 血圧上昇 | 1 (<1) | 0 |
| 血管障害 | 1 (<1) | 0 |
| 深部静脈血栓症 | 1 (<1) | 0 |
| 静脈血栓症 | 1 (<1) | 0 |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
Source: HZC113109 CSR Table 8.06

**HZC112352 試験**

HZC112352 試験における治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象の要約を表 2.7.4.2-66 に示す。

HZC112352 試験における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は FF/VI 100/25 μg 群で 2%、FP/SALM 250/50 μg 群で 1%未満と低く、同程度であった。発現頻度が最も高かったのは SOC が「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の事象であった。治験薬投与中止又は治験中止に至ったすべての有害事象は、それぞれ 1 例のみで報告された。

HZC112352 試験における投与中止に至った有害事象症例の一覧を付録 2.7.4.7-3 に示す。

**表 2.7.4.2-66　治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象の要約（HZC112352 試験、ITT）**

| SOC<br>基本語 | FF/VI 100/25 群<br>(N=259) | FP/SALM 250/50 群<br>(N=252) |
|---|---|---|
| 治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象発現例数 (%) | 5 (2) | 1 (<1) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 4 (2) | 1 (<1) |
| 急性呼吸不全 | 1 (<1) | 0 |
| 慢性気管支炎 | 1 (<1) | 0 |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 1 (<1) | 0 |
| 肺障害 | 1 (<1) | 0 |
| 呼吸不全 | 1 (<1) | 0 |
| 肺塞栓症 | 0 | 1 (<1) |
| 心臓障害 | 1 (<1) | 0 |
| 心不全 | 1 (<1) | 0 |
| 心筋梗塞 | 1 (<1) | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (<1) | 0 |
| 肺炎 | 1 (<1) | 0 |

MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
Source: HZC112352 CSR Table 8.06

**2.7.4.2.1.4.2.　注目すべき有害事象**

FF/VI の臨床開発計画における特に注目すべき有害事象の選択は、ステロイド薬及び LABA の既知の作用に基づいて行われた。これらには、血圧変化、頻脈、神経過敏、振戦及び動悸等の β アドレナリン刺激作用、骨、眼及び HPA-axis への既知の全身性ステロイドの影響、口腔及び咽頭に対する局所作用が含まれる。特に注目すべき事象として表 2.7.4.2-67 のグループを事前に定義した。これらの各グループに該当する有害事象（基本語）は付録 2.7.4.7-4 に示す。

**表 2.7.4.2-67　　注目すべき有害事象のグループ**

| グループ | サブグループ |
|---|---|
| 骨障害 | － |
| 心血管系作用 | 後天性 QT 延長 |
| | 不整脈 |
| | 心不全 |
| | 心虚血 |
| | 高血圧 |
| | 突然死 |
| グルコースへの作用 | － |
| カリウムへの作用 | － |
| 過敏症 | － |
| 肺炎及び下気道感染 | 肺炎を除く下気道感染 |
| | 肺炎 |
| 局所性ステロイド作用 | － |
| 眼への作用 | － |
| 全身性ステロイドの影響 | － |
| 振戦 | － |

6 ヵ月間の肺機能試験、1 年間の増悪試験及び HZC110946 試験でこれらの注目すべき有害事象を事前に定義した。HZC111348 試験及び B2C111045 試験では注目すべき有害事象を事前に定義しなかったが、COPD を対象とした 7 試験を併合する際にこの定義を適用した。

事前に定義した上記の事象に加え、注目すべき病態について MedDRA 標準検索式（SMQ）を用いて評価を行った。SMQ は、定義した特定の病態又は注目すべき領域に関連した、MedDRA の一つ以上の SOC からの用語をグループ化したものである。それぞれの SMQ に含まれる慣用語は、特定の病態又は注目すべき領域に関連した徴候、症状、診断名、症候群、理学的所見、臨床検査及びその他の生理学的検査データと関連している。本項では併合した 7 つの COPD 試験に加え、6 ヵ月間の肺機能試験及び 1 年間の増悪試験において、不整脈、アナフィラキシー反応、血管浮腫、虚血性心疾患及び心不全に関する SMQ の評価を行った。これらの SMQ は心血管系及び過敏症リスクに関する事象の評価のために、事後に追加したものである。

#### 2.7.4.2.1.4.2.1.　　6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

6 ヵ月間の肺機能試験における、治療期間中の注目すべき有害事象の要約を表 2.7.4.2-68 に示す。また、いずれかの群で 3%以上に発現した注目すべき有害事象の発現までの時間に関する統計解析を図 2.7.4.2-3 及び付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table2.78 に示す。

β-アドレナリン刺激作用に関連する注目すべき有害事象の発現頻度はすべての群で低かった。心血管系作用（不整脈、高血圧、心虚血、心不全、後天性 QT 延長等）の発現頻度は低く、実薬群とプラセボ群で同程度であった。血圧上昇、頻脈、動悸又はその他の不整脈を示す徴候は認められなかった。振戦の発現頻度の上昇は認められなかった。いずれかの群で 3%以上に発現した心イベント（不整脈及び高血圧）の統計解析では、いずれの群でも心血管系作用リスクの上昇は認められなかった（すべてのハザード比の 95% CI が 1 を含んでいた）。高血圧のハザード比から、FF/VI 100/25 µg 群 vs.プラセボ群、FF/VI 200/25 µg 群 vs.プ

ラセボ群、VI 25 μg 群 vs.プラセボ群、FF/VI 100/25 μg 群 vs.FF 100 μg 群、FF/VI 200/25 μg 群 vs.FF 200 μg 群の各比較においてリスクの減少傾向が認められたが、これらの差はすべて統計的に有意ではなかった。

中咽頭カンジダ症、口腔カンジダ症及びカンジダ症等の局所性ステロイド作用は、VI 25 μg 群（3%）及びプラセボ群（4%）と比べ、FF 群（4～8%）又は FF/VI 群（6～12%）で発現頻度が高くなる傾向が認められた。しかし、中咽頭カンジダ症及び口腔カンジダ症の発現頻度は FF/VI 50/25 μg 群（5%及び 4%）で最も高く、FF/VI 100/25 及び 200/25 μg 群では低かった（2～3%）ことから、これらの作用に用量依存性は認められなかった。口腔カンジダ症の発現頻度は FF 100 及び 200 μg 群で同程度であったが（各 2%）、中咽頭カンジダ症の発現頻度は FF 200 μg 群（3%）と比べて FF 100 μg 群で低かった（<1%）。発声障害の発現頻度はすべての実薬群で非常に低く（<1%）、プラセボ群では報告がなかった。いずれかの群で 3%以上に発現した局所ステロイド作用の解析からは、プラセボ群に比べて FF/VI 50/25 及び FF 200 μg 群で、VI 25 μg 群に比べて FF/VI 50/25 及び 100/25 μg 群で、局所性ステロイド作用のリスクの上昇が認められた（ハザード比の 95% CI の下限が 1 より大きかった）。

肺炎を除く下気道感染の発現頻度は、実薬群（<1～4%）ではプラセボ群（4%）と比べて同程度あるいは低かった。肺炎を除く下気道感染の統計解析では、いずれの群においても肺炎を除く下気道感染のリスクの上昇は認められなかった。ハザード比から、FF/VI 群 vs.プラセボ、FF/VI 50/25 μg 群及び 200/25 μg 群 vs.VI 25 μg 群、FF/VI 100/25 μg 群 vs.FF/100 μg 群、FF/VI 200/25 μg 群 vs.FF 200 μg 群の比較で、FF/VI 群に肺炎を除く下気道感染のリスクの減少傾向が認められたことに注意が必要である。しかし、いずれの比較も統計的に有意ではなかった。

他の注目すべき有害事象の発現頻度は、いずれの群でも 3%未満であった。

肺炎の発現頻度はすべての実薬群で 1～2%であったが、プラセボ群では 1%未満であった。肺炎の詳細な検討は 2.7.4.2.1.4.3.に示す。

そう痒症及び発疹等の過敏症に関連する事象の発現頻度は実薬群（<1～2%）及びプラセボ群（<1%）で同程度であり、治験薬が起因となる過敏症のリスクの上昇は認められなかった。

骨障害の発現頻度は、FF 200 μg 群（2%）で高かったことを除き、実薬群（0～1%）とプラセボ群（<1%）で同程度であった。

眼への作用及びコルチゾール濃度の低下に関連する有害事象の発現頻度は、実薬群とプラセボ群で同程度であった。

グルコースへの作用の発現頻度は、プラセボ群（<1%）及び他の実薬群（各 1%）に比べ FF/VI 100/25 μg 群（2%）でわずかに高かった。

いずれの群においてもカリウム異常の発現頻度の上昇は認められなかった。

いずれかの群で 3%以上に発現した治療期間中の注目すべき有害事象の発現時期の Kaplan-Meier 曲線を付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Figure 2.23 に示す。局所性ステロイド作用を除き、治療期間中に発現した注目すべき有害事象の発現時期の傾向はすべての群で同様であった。治療期間中の局所性ステロイド作用の発現頻度は、VI 25 μg 群及びプラセボ群と比べて FF/VI 群及び FF 群で高かった。

**表 2.7.4.2-68　　治療期間中の注目すべき有害事象の要約（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

| 注目すべき有害事象のグループ<br>基本語 | プラセボ群<br>(N=412) | FF/VI 50/25 群<br>(N=206) | FF/VI 100/25 群<br>(N=410) | FF/VI 200/25 群<br>(N=205) | VI 25 群<br>(N=408) | FF 100 群<br>(N=410) | FF 200 群<br>(N=203) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 局所性ステロイド作用 | 15 (4) | 24 (12) | 27 (7) | 13 (6) | 14 (3) | 18 (4) | 17 (8) |
| 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) |
| 心血管系作用：不整脈 | 27 (7) | 8 (4) | 21 (5) | 8 (4) | 19 (5) | 20 (5) | 14 (7) |
| 心血管系作用：高血圧 | 10 (2) | 5 (2) | 4 (<1) | 1 (<1) | 3 (<1) | 8 (2) | 7 (3) |
| 高血圧 | 7 (2) | 3 (1) | 3 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 7 (2) | 7 (3) |
| 心血管系作用：心虚血 | 9 (2) | 3 (1) | 5 (1) | 2 (<1) | 2 (<1) | 8 (2) | 2 (<1) |
| 心血管系作用：心不全 | 3 (<1) | 1 (<1) | 3 (<1) | 4 (2) | 3 (<1) | 2 (<1) | 0 |
| 心血管系作用：後天性 QT 延長 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心血管系作用：突然死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 肺炎及び下気道感染：肺炎を除く下気道感染 | 16 (4) | 3 (1) | 10 (2) | 2 (<1) | 11 (3) | 15 (4) | 6 (3) |
| 下気道感染 | 11 (3) | 3 (1) | 2 (<1) | 1 (<1) | 7 (2) | 3 (<1) | 2 (<1) |
| 肺炎及び下気道感染：肺炎 | 3 (<1) | 3 (1) | 6 (1) | 4 (2) | 7 (2) | 6 (1) | 3 (1) |
| グルコースへの作用 | 3 (<1) | 3 (1) | 7 (2) | 3 (1) | 6 (1) | 5 (1) | 3 (1) |
| 過敏症 | 4 (<1) | 1 (<1) | 8 (2) | 2 (<1) | 6 (1) | 6 (1) | 3 (1) |
| 骨障害 | 4 (<1) | 1 (<1) | 5 (1) | 0 | 4 (<1) | 3 (<1) | 4 (2) |
| 眼への作用 | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 3 (<1) | 0 |
| 全身性ステロイドの影響 | 2 (<1) | 2 (<1) | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 |
| カリウムへの作用 | 1 (<1) | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 振戦 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 |

n (%)
MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
注目すべき有害事象の各グループと、いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象（基本語）を示した。
Source: ISS-COPD Table 2.77

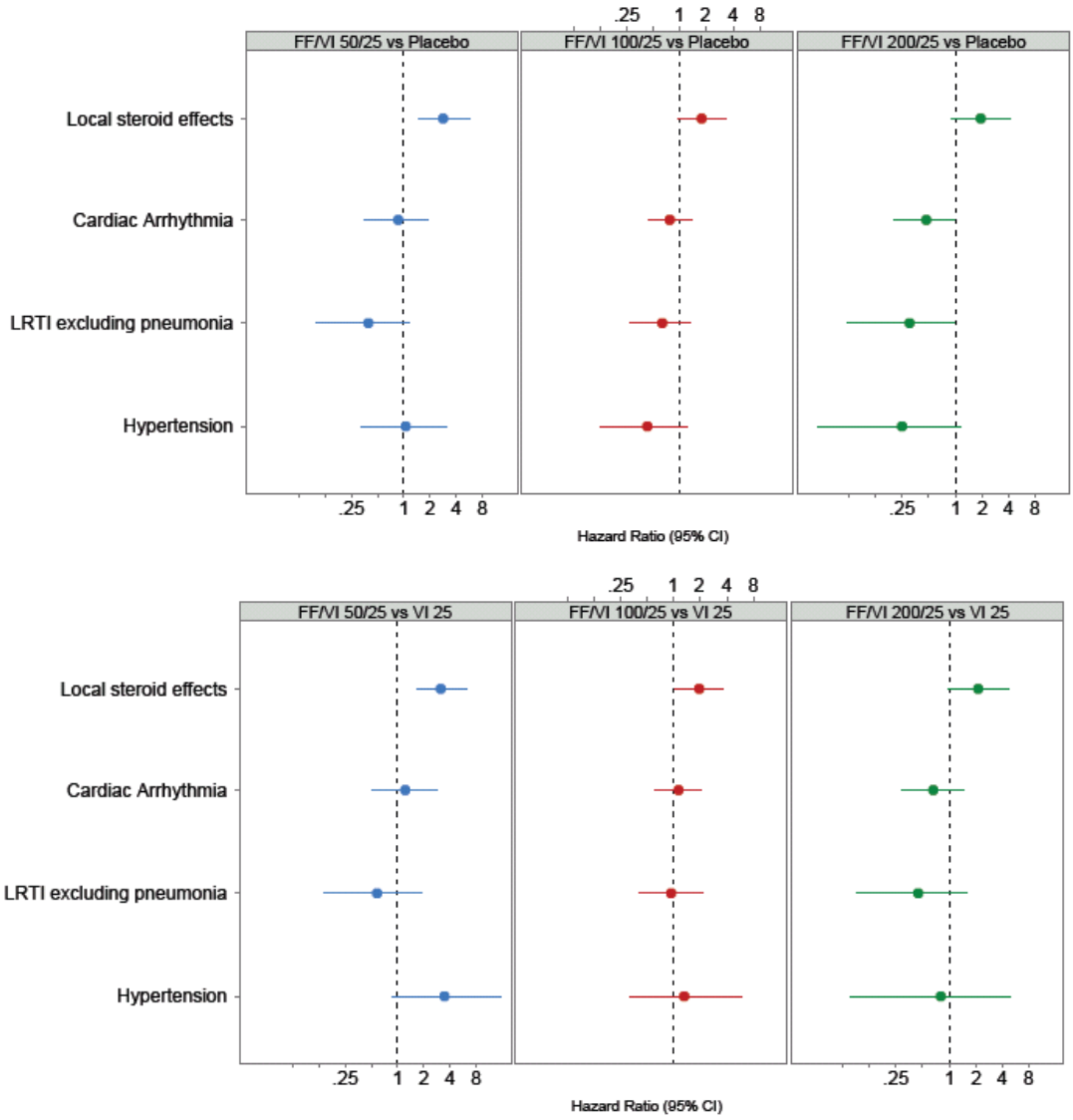
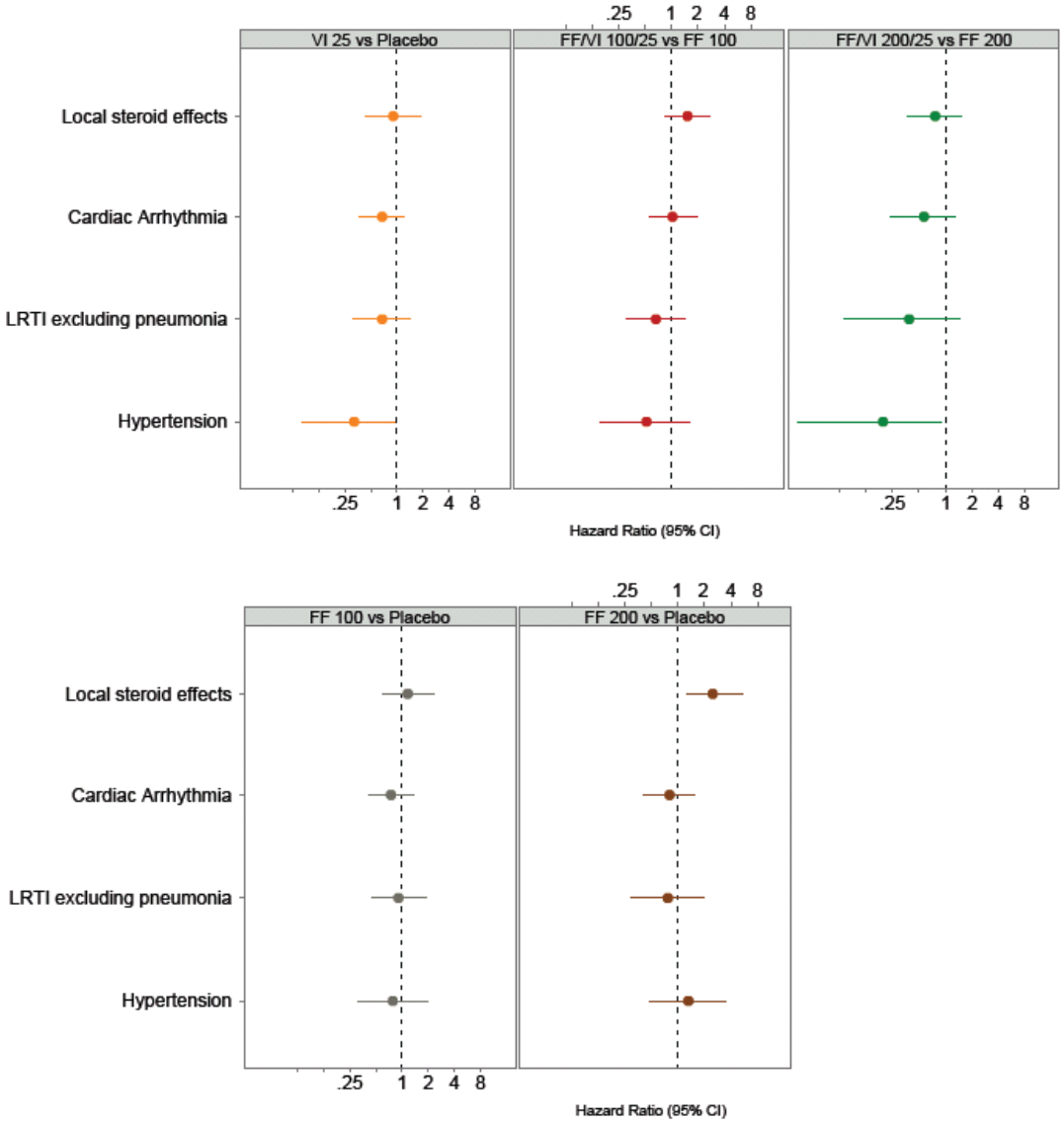



**図 2.7.4.2-3　　治療期間中の注目すべき有害事象のグループ／サブグループ（いずれかの群で 3%以上に発現）のハザード比及び 95% CI（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**




LRTI：下気道感染
試験で層別、治療及びスクリーニング時の喫煙状況を因子とした Cox 比例ハザードモデルを用いて解析を行った。
ハザード比が 1 より大きい場合は、各比較における左側の群のリスクの上昇を示す。
Source: ISS-COPD Figure 2.41

**図 2.7.4.2-3　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%以上に発現）のハザード比及び 95% CI（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）（続き）**

6 ヵ月間の肺機能試験における、不整脈、アナフィラキシー反応、血管浮腫、虚血性心疾患及び心不全の MedDRA SMQ に関連する治療期間中の有害事象を表 2.7.4.2-69 に示す。

不整脈 SMQ の有害事象を発現した被験者の割合はすべての FF/VI 群、VI 25 µg 群及び FF 100 µg 群（5～6%）で同程度であり、プラセボ群（7%）及び FF 200 µg 群（8%）ではわずかに高かった。アナフィラキシー反応 SMQ の有害事象の発現頻度は、FF/VI 200/25 µg 群（<1%）が低かったのを除き、すべての実薬群（3～4%）及びプラセボ群（4%）で同程度であった。血管浮腫 SMQ の有害事象の発現頻度は FF/VI 200/25 µg 群（2%）でわずかに高く、他の群（<1～1%）ではそれより低かった。心不全 SMQ の有害事象の発現頻度は他の群（0～<1%）と比べて FF/VI 200/25 µg 群（2%）でわずかに高く、虚血性心疾患 SMQ の有害事象の発現頻度はすべての群（<1～1%）で同程度であった。

**表 2.7.4.2-69　特定の MedDRA SMQ に関連する治療期間中の有害事象（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

| MedDRA SMQ | 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) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 不整脈 | 30 (7) | 11 (5) | 22 (5) | 10 (5) | 20 (5) | 23 (6) | 16 (8) |
| アナフィラキシー反応 | 17 (4) | 6 (3) | 15 (4) | 2 (<1) | 13 (3) | 17 (4) | 6 (3) |
| 血管浮腫 | 2 (<1) | 1 (<1) | 6 (1) | 4 (2) | 2 (<1) | 3 (<1) | 3 (1) |
| 虚血性心疾患 | 4 (<1) | 3 (1) | 4 (<1) | 1 (<1) | 3 (<1) | 4 (<1) | 2 (<1) |
| 心不全 | 3 (<1) | 1 (<1) | 3 (<1) | 4 (2) | 3 (<1) | 4 (<1) | 0 |

n (%)
MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
Source: ISS-COPD Table 2.183

#### 2.7.4.2.1.4.2.2. 1年間の増悪試験（HZC102871試験及びHZC102970試験）

1年間の増悪試験における、治療期間中の注目すべき有害事象の要約を表 2.7.4.2-70 に示す。また、いずれかの群で3%以上に発現した注目すべき有害事象の統計解析を図 2.7.4.2-4 及び付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table 2.161 に示す。

βアドレナリン刺激作用に関連する注目すべき有害事象の発現頻度はすべての群で低かった。心血管系作用（不整脈、高血圧、心虚血、心不全、後天性 QT 延長等）の発現頻度は FF/VI 群及び VI 25 µg 群ともに低く、同程度であった。FF/VI 群と VI 25 µg 群の間で、血圧、頻脈、動悸又は他の不整脈の発現頻度に顕著な差は認められなかった。振戦の発現頻度はすべての群で低く、同程度であった。すべての群に VI が含まれているため LABA に関連する事象の評価を行うのは困難であるが、全体として、治療期間中に発現した LABA の作用による有害事象の発現頻度はすべての群で低かった。いずれかの群で3%以上に発現した心血管系作用（不整脈、心虚血及び高血圧）の解析からは、いずれの FF/VI 群と VI 25 µg 群との比較でもリスクの上昇は認められなかった（すべてのハザード比の 95% CI が 1 を含んでいた）。心不全の解析からは、FF/VI 200/25 µg 群 vs.VI 25 µg 群の比較でリスクの減少が認められた（ハザード比の 95% CI が 1 を含まなかった）。

FF/VI 群における中咽頭カンジダ症（1～4%）又は口腔カンジダ症（9～10%）等の局所性ステロイド作用の発現頻度は、VI 25 µg 群（中咽頭カンジダ症<1%、口腔カンジダ症 6%）に比べて高かった。しかし、FF/VI 50/25 µg 群で最も高く（中咽頭カンジダ症 4%、口腔カンジダ症 10%）、FF/VI 100/25 及び 200/25 µg 群での発現頻度はそれより低かったことから、これらの作用に FF の用量依存性は認められなかった。局所性ステロイド作用の解析からは、FF/VI 50/25 及び 200/25 µg 群では VI 25 µg 群と比べてリスクの上昇が認められた（ハザード比の 95% CI の下限が 1 より大きかった）。発声障害の発現頻度はすべての群で低かったが（<1～2%）、FF/VI の低用量群（FF/VI 50/25 µg 群<1%、100/25 µg 群 1%）に比べ、200/25 µg 群（2%）で発現頻度が最も高かった。

全身性ステロイドの影響に関連する有害事象は認められなかった。

肺炎を除く下気道感染の発現頻度はすべての群で同程度であった（7～8%）。肺炎を除く下気道感染の解析から、FF/VI 群と VI 25 µg 群との比較でリスクの上昇は認められなかった（すべてのハザード比の 95% CI が 1 を含んでいた）。肺炎の発現頻度は FF/VI 群 6～7%、VI 25 µg 群 3%であり、肺炎の解析から、すべての FF/VI 群で VI 25 µg 群と比べて、肺炎の発現までの時間に関するリスクの上昇が認められた（ハザード比の 95% CI の下限が 1 より大きかった）。肺炎の詳細な検討は 2.7.4.2.1.4.3.に示す。

過敏症に関連する事象の発現頻度は FF/VI 群 4～5%、VI 25 µg 群 3%であり、解析からはいずれの群においてもリスクの上昇は認められなかった。

骨障害の発現頻度はすべての FF/VI 群で同程度であり（各 3%）、VI 25 µg 群（1%）では低かった。解析からはすべての FF/VI 群で VI 25 µg 群と比べて骨障害発現までの時間に関するリスクの上昇が認められた（ハザード比の 95% CI の下限が 1 より大きかった）。骨障害グループの個々の有害事象では、すべての群を通して臨床的に重要な差は認められなかった。

骨障害グループの有害事象の大部分は骨折であった。治療期間中の骨折の要約を表 2.7.4.2-71 に示す。骨折の発現頻度はすべての群で低かったが、VI 25 µg 群（<1%）と比べて

すべての FF/VI 群（各 2%）で高かった。FF/VI 50/25、100/25 及び VI 25 µg 群の骨折の大部分（68～75%）は外傷性であったが、FF/VI 200/25 µg 群では大部分（62%）の骨折が非外傷性であった。後観察期間中に報告された骨折はきわめて少なかった（計 3 例、FF/VI 50/25、200/25 及び VI 25 µg 群各 1 例）。すべての群で骨折事象の発現頻度が低いため、これらのデータから意味のある結論を引き出すのは困難である。しかし、VI 25 µg 群と比べて FF/VI 群で骨折が多かったものの、通常、ステロイド薬の使用と関連する骨折（脊椎圧迫／胸腰椎骨折、股関節及び寛骨臼骨折等）の発現頻度は FF/VI 群及び VI 群で 1%未満であった。骨代謝マーカーに関する詳細な検討は 2.7.4.4.5.に示す。

眼への作用の発現頻度は低く（<1～1%）、すべての群で同程度であった。

グルコースへの作用の発現頻度は、VI 25 µg 群（2%）と FF/VI 群（2～3%）で同程度であった。解析からは、いずれの群においてもリスクの上昇は認められなかった。

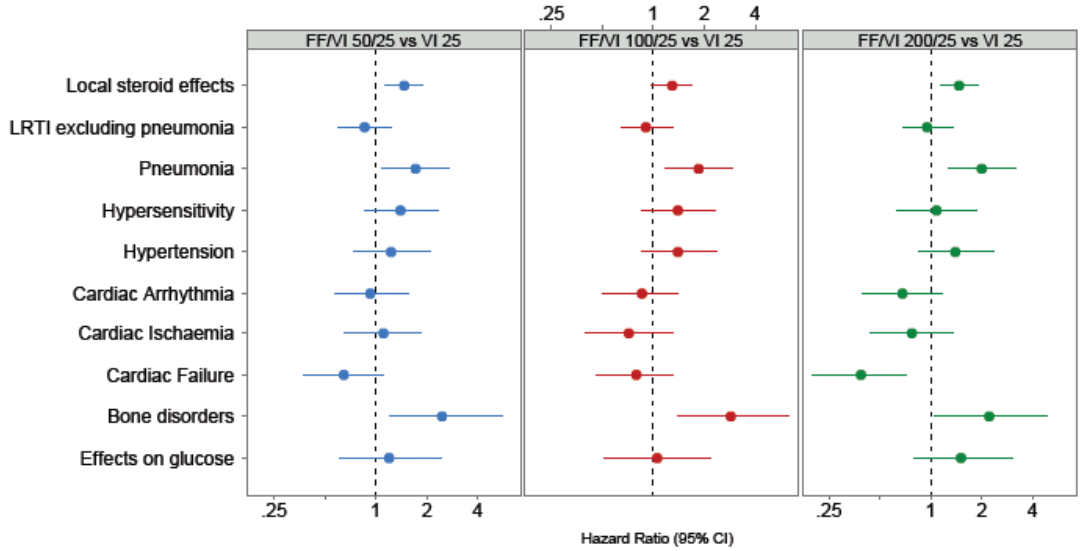
いずれの群においても、カリウム異常の発現頻度の上昇は認められなかった（低カリウム血症又は血中カリウム減少はいずれも 1%未満であった）。

いずれかの群で 3%以上に発現した治療期間中の注目すべき有害事象における発現までの時間についての Kaplan-Meier 曲線を付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Figure 2.32 に示す。局所性ステロイド作用、肺炎及び骨障害を除き、治療期間中の注目すべき有害事象の発現時期の傾向はすべての群で同様であった。

**表 2.7.4.2-70　治療期間中の注目すべき有害事象の要約**
**（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| 注目すべき有害事象のグループ<br>基本語 | FF/VI 50/25 群<br>(N=820) | FF/VI 100/25 群<br>(N=806) | FF/VI 200/25 群<br>(N=811) | VI 25 群<br>(N=818) |
|---|---|---|---|---|
| 局所性ステロイド作用 | 142 (17) | 121 (15) | 140 (17) | 96 (12) |
| 口腔カンジダ症 | 78 (10) | 73 (9) | 76 (9) | 50 (6) |
| 口腔咽頭痛 | 30 (4) | 31 (4) | 39 (5) | 31 (4) |
| 中咽頭カンジダ症 | 29 (4) | 18 (2) | 11 (1) | 5 (<1) |
| 肺炎及び下気道感染：肺炎を除く下気道感染 | 57 (7) | 60 (7) | 63 (8) | 64 (8) |
| 気管支炎 | 41 (5) | 38 (5) | 47 (6) | 42 (5) |
| 下気道感染 | 12 (1) | 14 (2) | 11 (1) | 21 (3) |
| 肺炎及び下気道感染：肺炎 | 48 (6) | 51 (6) | 55 (7) | 27 (3) |
| 肺炎 | 46 (6) | 49 (6) | 45 (6) | 23 (3) |
| 過敏症 | 38 (5) | 37 (5) | 29 (4) | 26 (3) |
| 心血管系作用：高血圧 | 32 (4) | 36 (4) | 36 (4) | 25 (3) |
| 高血圧 | 27 (3) | 30 (4) | 28 (3) | 22 (3) |
| 心血管系作用：不整脈 | 30 (4) | 27 (3) | 22 (3) | 31 (4) |
| 心血管系作用：心虚血 | 30 (4) | 19 (2) | 21 (3) | 26 (3) |
| 心血管系作用：心不全 | 22 (3) | 26 (3) | 13 (2) | 33 (4) |
| 心血管系作用：後天性 QT 延長 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 心血管系作用：突然死 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 末梢性浮腫 | 21 (3) | 22 (3) | 12 (1) | 25 (3) |
| 骨障害 | 24 (3) | 27 (3) | 21 (3) | 9 (1) |
| グルコースへの作用 | 18 (2) | 15 (2) | 22 (3) | 14 (2) |
| 眼への作用 | 7 (<1) | 12 (1) | 7 (<1) | 9 (1) |
| カリウムへの作用 | 5 (<1) | 1 (<1) | 2 (<1) | 8 (<1) |
| 振戦 | 1 (<1) | 2 (<1) | 2 (<1) | 3 (<1) |
| 全身性ステロイドの影響 | 0 | 0 | 0 | 0 |

n (%)
MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
注目すべき有害事象の各グループと、いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象（基本語）を示した。
Source: ISS-COPD Table 2.160




試験で層別、治療及びスクリーニング時の喫煙状況を因子とした Cox 比例ハザードモデルを用いて解析を行った。
ハザード比が 1 より大きい場合は、各比較における左側の群のリスクの上昇を示す。
Source: ISS-COPD Figure 2.42

**図 2.7.4.2-4　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%以上に発現）のハザード比及び 95% CI（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

**表 2.7.4.2-71　治療期間中の骨折の要約（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| | 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) |
|---|---|---|---|---|
| 骨折を発現した被験者 | 14 (2) | 19 (2) | 13 (2) | 8 (<1) |
| 骨折の発現回数, n(%) | | | | |
| 0 回 | 806 (98) | 787 (98) | 798 (98) | 810 (>99) |
| 1 回 | 13 (2) | 19 (2) | 13 (2) | 8 (<1) |
| 2 回 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 3 回以上 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 骨折の発現回数の合計 | 15 | 19 | 13 | 8 |
| 非外傷性 | 4 (27) | 6 (32) | 8 (62) | 2 (25) |
| 外傷性 | 11 (73) | 13 (68) | 5 (38) | 6 (75) |
| 骨折の部位 | | | | |
| 足首 | 1 (7) | 1 (5) | 1 (8) | 0 |
| 骨盤 | 0 | 1 (5) | 0 | 0 |
| 肋骨 | 3 (20) | 6 (32) | 2 (15) | 2 (25) |
| 肩 | 0 | 0 | 0 | 1 (13) |
| 足指 | 1 (7) | 2 (11) | 0 | 1 (13) |
| 手首 | 1 (7) | 3 (16) | 1 (8) | 0 |
| 腕 | 1 (7) | 3 (16) | 0 | 0 |
| 胸 | 0 | 0 | 1 (8) | 0 |
| 足／中足骨 | 4 (27) | 0 | 0 | 0 |
| 手 | 0 | 0 | 2 (15) | 1 (13) |
| 股関節 | 2 (13) | 0 | 1 (8) | 1 (13) |
| 脚 | 0 | 0 | 2 (15) | 0 |
| 腰椎 | 0 | 0 | 1 (8) | 0 |
| その他 | 1 (7) | 1 (5) | 1 (8) | 1 (13) |
| 胸椎 | 1 (7) | 2 (11) | 2 (15) | 1 (13) |

被験者が同じ日に複数箇所を骨折した場合は、骨折の回数は 1 回とカウントした。
Source: ISS-COPD Table 2.190

1 年間の増悪試験における、不整脈、アナフィラキシー反応、血管浮腫、虚血性心疾患及び心不全の MedDRA SMQ に関連する治療期間中の有害事象を表 2.7.4.2-72 に示す。

アナフィラキシー反応 SMQ の有害事象の発現頻度はすべての FF/VI 群（10～13%）及び VI 25 μg 群（11%）で同程度であった。アナフィラキシー反応 SMQ には、基礎疾患である COPD によるものであるが、喘息、気管支痙攣、咳嗽、呼吸困難、頻呼吸及び喘鳴といった用語が含まれることに注意が必要である。血管浮腫 SMQ 及び不整脈 SMQ の有害事象の発現頻度は、FF/VI 群（3～5%及び 3～4%）と VI 25 μg 群（5%及び 4%）で同程度であった。心不全 SMQ の有害事象の発現頻度は FF/VI 50/25 μg 群（4%）、100/25 μg 群（4%）及び VI 25 μg 群（5%）で同程度であり、FF/VI 200/25 μg 群（2%）で最も低かった。虚血性心疾患 SMQ の有害事象の発現頻度は FF/VI 群（2～3%）及び VI 25 μg 群（3%）ともに同程度であった。

**表 2.7.4.2-72　特定の MedDRA SMQ に関連する治療期間中の有害事象（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| MedDRA SMQ | 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) |
|---|---|---|---|---|
| アナフィラキシー反応 | 103 (13) | 83 (10) | 79 (10) | 89 (11) |
| 血管浮腫 | 42 (5) | 40 (5) | 26 (3) | 41 (5) |
| 不整脈 | 32 (4) | 33 (4) | 24 (3) | 31 (4) |
| 心不全 | 30 (4) | 29 (4) | 17 (2) | 39 (5) |
| 虚血性心疾患 | 26 (3) | 13 (2) | 20 (2) | 22 (3) |

n (%)
MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
Source: ISS-COPD Table 2.184

### 2.7.4.2.1.4.2.3.　200820 試験

200820 試験における注目すべき有害事象について、ICS 及び LABA の既知の薬理作用に関連した有害事象を特定し、MedDRA 標準検索式（SMQ）又は SMQ に該当しない場合は治験依頼者が定義した有害事象を用いて集計した。

注目すべき有害事象のグループ、サブグループ及び SMQ を表 2.7.4.2-73 に示す。これらの各グループに該当する有害事象（基本語）は付録 2.7.4.7-5 に示す。

**表 2.7.4.2-73　注目すべき有害事象の分類**

| グループ | サブグループ | SMQ |
|---|---|---|
| 副腎抑制 | － | － |
| ステロイドに関連した眼障害 | － | － |
| 骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折 | － | － |
| 肺炎 | － | － |
| 肺炎を除く下気道感染 | － | － |
| 局所性ステロイド作用 | － | － |
| カリウムへの作用 | － | － |
| 振戦 | － | － |
| 心血管系作用 | 不整脈 | 不整脈（SMQ） |
| | 心不全 | 心不全（SMQ） |
| | 心虚血 | 虚血性心疾患（SMQ） |
| | 高血圧 | 高血圧（SMQ） |
| | 脳卒中 | 中枢神経系出血および脳血管性疾患（SMQ） |
| グルコースへの作用 | － | 高血糖／糖尿病の発症（SMQ） |
| 過敏症 | － | アナフィラキシー反応（narrow SMQ）、血管浮腫（narrow SMQ）、過敏症（narrow SMQ） |

MedDRA Ver. 18.0/MedDRA J Ver. 18.0

治療期間中の注目すべき有害事象の要約を表 2.7.4.2-74 に示す。

発現頻度が高かった注目すべき有害事象グループは心血管系作用（FF/VI 100/25 μg 群で 3%及び VI 25 μg 群で 2%）、肺炎を除く下気道感染（各群 2%）、局所性ステロイド作用（FF/VI 100/25 μg 群で 2%及び VI 25 μg 群で 1%）及び過敏症（FF/VI 100/25 μg 群で 1%及び VI 25 μg 群で 1%未満）であった。

心血管系作用のうち、最も発現頻度が高かったサブグループは高血圧であった（FF/VI 100/25 μg 群で 10 例、1%及び VI 25 μg 群で 9 例、1%）。

肺炎を除く下気道感染のうち、発現頻度が高かった事象は、気管支炎（FF/VI 100/25 μg 群で 8 例、1%未満及び VI 25 μg 群で 12 例、1%）及び下気道感染（FF/VI 100/25 μg 群で 4 例、1%未満及び VI 25 μg 群で発現なし）であった。肺炎の発現頻度は、いずれの投与群でも 1%未満（各群 7 例）であった。

局所性ステロイド作用のうち、発現頻度が高かった事象は、口腔カンジダ症（FF/VI 100/25 μg 群で 7 例、1%未満及び VI 25 μg 群で 6 例、1%未満）、口腔咽頭痛（FF/VI 100/25 μg 群で 3 例、1%未満及び VI 25 μg 群で 4 例、1%未満）及び咽喉刺激感（FF/VI 100/25 μg 群で及び VI 25 μg 群で各 2 例、1%未満）であった。

過敏症のうち、発現頻度が高かった事象（いずれかの投与群で 3 例以上）は、アレルギー性鼻炎（FF/VI 100/25 μg 群で 5 例、1%未満及び VI 25 μg 群で 2 例、1%未満）及び皮膚炎（FF/VI 100/25 μg 群で 3 例、1%未満及び VI 25 μg 群で 1 例、1%未満）であった。

副腎抑制及び振戦に関連する有害事象は報告されなかった。

**表 2.7.4.2-74　　治療期間の注目すべき有害事象の要約**

**（200820 試験、ITT）**

| Special Interest Term<br>Subgroup<br>基本語 | FF/VI<br>100/25<br>N=806 | VI<br>25<br>N=814 |
|---|---|---|
| 有害事象発現例数(%) | 71 (9) | 58 (7) |
| 副腎抑制 | 0 | 0 |
| ステロイドに関連した眼障害 | 3 (<1) | 0 |
| 白内障 | 3 (<1) | 0 |
| 開放隅角緑内障 | 1 (<1) | 0 |
| 骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折 | 3 (<1) | 4 (<1) |
| 足関節部骨折 | 1 (<1) | 0 |
| 大腿骨頚部骨折 | 0 | 1 (<1) |
| 大腿骨骨折 | 0 | 1 (<1) |
| 上腕骨骨折 | 0 | 1 (<1) |
| 骨粗鬆症 | 1 (<1) | 0 |
| 骨盤骨折 | 0 | 1 (<1) |
| 肋骨骨折 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 肺炎 | 7 (<1) | 7 (<1) |
| 大葉性肺炎 | 1 (<1) | 0 |
| 肺炎 | 5 (<1) | 5 (<1) |
| 誤嚥性肺炎 | 0 | 1 (<1) |
| 細菌性肺炎 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 肺炎を除く下気道感染 | 13 (2) | 14 (2) |
| 気管支炎 | 8 (<1) | 12 (1) |
| ウイルス性気管支炎 | 1 (<1) | 0 |
| 下気道感染 | 4 (<1) | 0 |
| 気管炎 | 0 | 1 (<1) |
| 気管気管支炎 | 0 | 1 (<1) |
| 局所性ステロイド作用 | 15 (2) | 12 (1) |
| 発声障害 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 口腔カンジダ症 | 7 (<1) | 6 (<1) |
| 口腔咽頭不快感 | 2 (<1) | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 3 (<1) | 4 (<1) |
| 咽喉刺激感 | 2 (<1) | 2 (<1) |
| カリウムへの作用 | 0 | 1 (<1) |
| 低カリウム血症 | 0 | 1 (<1) |
| 振戦 | 0 | 0 |
| 心血管系作用 | 22 (3) | 18 (2) |
| 不整脈 [1] | 4 (<1) | 3 (<1) |
| 不整脈 | 1 (<1) | 0 |
| 心房細動 | 1 (<1) | 0 |
| 左脚ブロック | 0 | 1 (<1) |
| 心拍数増加 | 1 (<1) | 0 |
| 意識消失 | 0 | 1 (<1) |
| 動悸 | 1 (<1) | 0 |
| 失神 | 0 | 1 (<1) |

**表 2.7.4.2-74　治療期間の注目すべき有害事象の要約**
**（200820 試験、ITT）（続き）**

| Special Interest Term<br>Subgroup<br>基本語 | FF/VI<br>100/25<br>N=806 | VI<br>25<br>N=814 |
|---|---|---|
| 心不全 [1] | 3 (<1) | 3 (<1) |
| 心不全 | 0 | 1 (<1) |
| うっ血性心不全 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 浮腫 | 1 (<1) | 0 |
| 末梢性浮腫 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 心虚血 [1] | 4 (<1) | 3 (<1) |
| 狭心症 | 2 (<1) | 1 (<1) |
| 不安定狭心症 | 1 (<1) | 0 |
| 心筋梗塞 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 心筋虚血 | 0 | 1 (<1) |
| 高血圧 [1] | 10 (1) | 9 (1) |
| 血圧上昇 | 4 (<1) | 3 (<1) |
| 高血圧 | 6 (<1) | 6 (<1) |
| 脳卒中 [1] | 2 (<1) | 2 (<1) |
| 脳梗塞 | 0 | 1 (<1) |
| 脳血管発作 | 1 (<1) | 0 |
| 脳血管障害 | 0 | 1 (<1) |
| 一過性脳虚血発作 | 1 (<1) | 0 |
| グルコースへの作用 [1] | 5 (<1) | 5 (<1) |
| 脱水 | 0 | 1 (<1) |
| 糖尿病 | 2 (<1) | 0 |
| 高コレステロール血症 | 1 (<1) | 0 |
| 高血糖 | 0 | 1 (<1) |
| 高脂血症 | 0 | 2 (<1) |
| 意識消失 | 0 | 1 (<1) |
| 2 型糖尿病 | 1 (<1) | 0 |
| 体重減少 | 1 (<1) | 0 |
| 過敏症 [1] | 11 (1) | 5 (<1) |
| 皮膚炎 | 3 (<1) | 1 (<1) |
| アレルギー性皮膚炎 | 2 (<1) | 0 |
| 湿疹 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| アレルギー性鼻炎 | 5 (<1) | 2 (<1) |
| 蕁麻疹 | 1 (<1) | 1 (<1) |

MedDRA Ver. 18.0/MedDRA J Ver. 18.0
1. This special interest term was defined using Special MedDRA Queries.
Source: 200820 CSR Table 7.21

### 2.7.4.2.1.4.2.4.　国内長期投与試験（HZC114156 試験）

HZC114156 試験における治療期間又は後観察期間の注目すべき有害事象の要約を表 2.7.4.2-75 に示す。

局所性ステロイド作用の発現頻度は FF/VI 100/25 μg 群で 13%（8 例）、200/25 μg 群で 14%（18 例）と同様で、発声障害は 100/25 μg 群で、口腔カンジダ症は 200/25 μg 群で多く見られた。

肺炎は FF/VI 100/25 µg 群で 10%（6 例）、200/25 µg 群で 15%（19 例）と 200/25 µg 群で多く見られた。心血管系作用は FF/VI 100/25 µg 群に、過敏症は 200/25 µg 群に多く見られた。

**表 2.7.4.2-75　治療期間又は後観察期間の注目すべき有害事象の要約**
**（HZC114156 試験、ITT）**

| 注目すべき有害事象のグループ<br>基本語 | FF/VI 100/25 群<br>(N=60) | FF/VI 200/25 群<br>(N=127) |
|---|---|---|
| 局所性ステロイド作用 | 8 (13) | 18 (14) |
| 発声障害 | 6 (10) | 8 (6) |
| 口腔カンジダ症 | 0 | 10 (8) |
| 口腔咽頭痛 | 1 (2) | 2 (2) |
| 口腔真菌感染 | 1 (2) | 0 |
| 肺炎 | 6 (10) | 19 (15) |
| 肺炎 | 4 (7) | 15 (12) |
| 大葉性肺炎 | 0 | 3 (2) |
| 気管支肺炎 | 1 (2) | 0 |
| 器質化肺炎 | 0 | 1 (<1) |
| 細菌性肺炎 | 0 | 1 (<1) |
| 肺結核 | 1 (2) | 0 |
| 心血管系作用 | 9 (15) | 13 (10) |
| 高血圧 | 2 (3) | 7 (6) |
| 心室性期外収縮 | 1 (2) | 2 (2) |
| 心房細動 | 1 (2) | 1 (<1) |
| 血圧上昇 | 2 (3) | 0 |
| 動悸 | 2 (3) | 0 |
| 狭心症 | 0 | 1 (<1) |
| 不整脈 | 0 | 1 (<1) |
| 上室性期外収縮 | 0 | 1 (<1) |
| 頻脈 | 0 | 1 (<1) |
| 心室性頻脈 | 1 (2) | 0 |
| 肺炎を除く下気道感染 | 6 (10) | 11 (9) |
| 気管支炎 | 5 (8) | 9 (7) |
| 肺真菌症 | 0 | 2 (2) |
| 細菌性気管支炎 | 1 (2) | 0 |
| 過敏症 | 1 (2) | 11 (9) |
| そう痒症 | 0 | 3(2) |
| 蕁麻疹 | 0 | 3 (2) |
| 全身性そう痒症 | 1 (2) | 1 (<1) |
| 薬疹 | 0 | 1 (<1) |
| 眼瞼浮腫 | 0 | 1 (<1) |
| 全身性浮腫 | 0 | 1 (<1) |
| 発疹 | 0 | 1 (<1) |
| 眼への作用 | 3 (5) | 3 (2) |
| 白内障 | 3 (5) | 3 (2) |
| 全身性ステロイドの影響 | 2 (3) | 4 (3) |
| 尿中遊離コルチゾール減少 | 2 (3) | 4 (3) |
| 骨障害 | 1 (2) | 2 (2) |
| 足関節部骨折 | 0 | 1 (<1) |
| 骨粗鬆症 | 0 | 1 (<1) |
| 脊椎圧迫骨折 | 1 (2) | 0 |
| グルコースへの作用 | 2 (3) | 1 (<1) |
| 糖尿病 | 2 (3) | 1 (<1) |

n (%)
MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
Source: HZC114156 CSR Table 7.22

#### 2.7.4.2.1.4.2.5. COPD 併合試験

COPD 患者を対象とした 7 試験における、治療期間中の注目すべき有害事象の要約を表 2.7.4.2-76 に示す。

COPD 患者を対象とした 7 試験は治療期間に違いがあること、また、1 年間の増悪試験の被験者は増悪の既往を有する重症の患者であったことから、1 年間の増悪試験と他の試験の被験者は有害事象のプロファイルが異なる可能性がある。また、プラセボの投与はより短期間の試験（6 ヵ月間の肺機能試験及び更に短期間の試験）で行われていること、有害事象の多くが死亡率の高い重症集団を組み入れた 1 年間の増悪試験で発現していることにも注意するべきである。注目すべき有害事象の群間差は、対象集団におけるこれらの違いが影響していると考えられる。

β アドレナリン刺激作用に関連する注目すべき有害事象の発現頻度はすべての群で低かった。心血管系作用（不整脈、高血圧、心虚血、心不全、後天性 QT 延長等）の発現頻度は実薬群で低く、プラセボ群と同程度であった。すべての群を通して、血圧上昇、頻脈、動悸又はその他の不整脈の発現頻度に顕著な差は認められなかった。いずれの群においても振戦の発現頻度の上昇は認められなかった。

局所性ステロイド作用の発現頻度は、VI 25 µg 群（8%）、FF 群（4～8%）及びプラセボ群（3%）と比べて FF/VI 群（12～16%）で高かった。カンジダ症（中咽頭カンジダ症及び口腔カンジダ症の合計）の発現頻度は、VI 25 µg 群及びプラセボ群に比べて FF/VI 群で高く、また、FF 群に比べて FF/VI 群で高かった。口腔カンジダ症の発現頻度はすべての FF/VI 群で同程度であり、FF100 及び 200 µg 群では低かったことから、これらの作用に FF の用量依存は認められなかった。しかしながら、FF 100 µg 及び 200 µg の投与はより短期間の試験で行われており、対象集団の違いから、FF/VI との比較はより注意が必要である。中咽頭カンジダ症の発現頻度は FF/VI 50/25 µg 群（4%）が最も高く、FF/VI 100/25 及び 200/25 µg 群（1～2%）では低かった。発声障害の発現頻度は、実薬群（<1～1%）及びプラセボ群（<1%）ともに非常に低かった。

全身性ステロイドの影響（尿中コルチゾール減少、血清コルチゾール減少、副腎機能亢進症及び高コルチコイド症等）の発現頻度は実薬群で非常に低く（0～<1%）、プラセボ群（<1%）と同程度であった。

肺炎を除く下気道感染の発現頻度は、プラセボ群（3%）及び FF 群（3～4%）に比べて FF/VI 群（各 6%）及び VI 25 µg 群（6%）で高かった。肺炎の発現頻度は、FF/VI 群 5～6%、VI 25 µg 群 3%、プラセボ群 1%未満及び FF 群 1%であった。肺炎の詳細な検討は 2.7.4.2.1.4.3.に示す。

全体として、過敏症に関連する事象の発現頻度は、VI 25 µg 群（2%）、プラセボ群（1%）及び FF 群（各 1%）と比べて FF/VI 群（3～4%）で高かった。しかし、過敏症グループの個々の有害事象の発現頻度は、すべての実薬群及びプラセボ群（<1～1%）で低く、同程度であった。

骨障害の発現頻度は、プラセボ群（<1%）、VI 25 µg 群（<1%）及び FF 100 µg 群（<1%）と比べて、FF/VI 群（2～3%）及び FF 200 µg 群（2%）でわずかに高かった。骨障害グループの個々の有害事象の発現頻度はいずれの群でも非常に低かった（0～<1%）。骨

障害の発現頻度は、6 ヵ月間の肺機能試験（2.7.4.2.1.4.2.1.）よりも 1 年間の増悪試験（2.7.4.2.1.4.2.2.）で高かった。骨障害グループの有害事象の大部分は骨折であった。すべての群において骨折事象の発現頻度が低いため、これらのデータから意味のある結論を引き出すことは困難である。VI 25 μg 群よりも FF/VI 群で骨折が多かったが、通常、ステロイド薬の使用と関連する骨折（脊椎圧迫／胸腰椎骨折、股関節及び寛骨臼骨折等）の発現頻度は FF/VI 群で 1%未満であった。骨代謝マーカーに関する詳細な検討は 2.7.4.4.5.に示す。

眼への作用の発現頻度は実薬群及びプラセボ群（0～1%）で低く、同程度であった。

グルコースへの作用の発現頻度はプラセボ群（1%）、FF 100 及び 200 μg 群（1%）と比べて FF/VI 群（各 2%）及び VI 25 μg 群（2%）でわずかに高かった。

カリウム異常の発現頻度は低く、いずれの群においてもカリウム異常の発現頻度の上昇は認められなかった。

## 表 2.7.4.2-76　治療期間中の注目すべき有害事象の要約（COPD 併合試験、ITT）

| 注目すべき有害事象のグループ<br>基本語 | プラセボ群<br>(N=584) | FF/VI 50/25 群<br>(N=1060) | FF/VI 100/25 群<br>(N=1249) | FF/VI 200/25 群<br>(N=1047) | VI 25 群<br>(N=1327) | FF 100 群<br>(N=410) | FF 200 群<br>(N=203) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 局所性ステロイド作用 | 17 (3) | 166 (16) | 148 (12) | 153 (15) | 110 (8) | 18 (4) | 17 (8) |
| 口腔カンジダ症 | 3 (<1) | 86 (8) | 85 (7) | 80 (8) | 55 (4) | 7 (2) | 5 (2) |
| 口腔咽頭痛 | 6 (1) | 32 (3) | 34 (3) | 42 (4) | 36 (3) | 6 (1) | 4 (2) |
| 中咽頭カンジダ症 | 5 (<1) | 39 (4) | 27 (2) | 15 (1) | 8 (<1) | 4 (<1) | 7 (3) |
| 肺炎及び下気道感染：肺炎を除く下気道感染 | 16 (3) | 60 (6) | 70 (6) | 65 (6) | 76 (6) | 15 (4) | 6 (3) |
| 気管支炎 | 3 (<1) | 41 (4) | 44 (4) | 48 (5) | 45 (3) | 6 (1) | 3 (1) |
| 肺炎及び下気道感染：肺炎 | 3 (<1) | 51 (5) | 57 (5) | 59 (6) | 34 (3) | 6 (1) | 3 (1) |
| 肺炎 | 3 (<1) | 49 (5) | 53 (4) | 49 (5) | 30 (2) | 5 (1) | 3 (1) |
| 心血管系作用：不整脈 | 30 (5) | 38 (4) | 48 (4) | 30 (3) | 50 (4) | 20 (5) | 14 (7) |
| 心血管系作用：高血圧 | 11 (2) | 37 (3) | 40 (3) | 37 (4) | 30 (2) | 8 (2) | 7 (3) |
| 高血圧 | 7 (1) | 30 (3) | 33 (3) | 29 (3) | 25 (2) | 7 (2) | 7 (3) |
| 心血管系作用：心虚血 | 11 (2) | 33 (3) | 24 (2) | 23 (2) | 29 (2) | 8 (2) | 2 (<1) |
| 心血管系作用：心不全 | 4 (<1) | 23 (2) | 29 (2) | 17 (2) | 37 (3) | 2 (<1) | 0 |
| 心血管系作用：後天性 QT 延長 | 0 | 0 | 2 (<1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心血管系作用：突然死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 過敏症 | 8 (1) | 39 (4) | 45 (4) | 31 (3) | 33 (2) | 6 (1) | 3 (1) |
| グルコースへの作用 | 8 (1) | 21 (2) | 22 (2) | 25 (2) | 22 (2) | 5 (1) | 3 (1) |
| 骨障害 | 4 (<1) | 25 (2) | 32 (3) | 21 (2) | 13 (<1) | 3 (<1) | 4 (2) |
| 眼への作用 | 1 (<1) | 8 (<1) | 13 (1) | 7 (<1) | 10 (<1) | 3 (<1) | 0 |
| カリウムへの作用 | 2 (<1) | 5 (<1) | 1 (<1) | 3 (<1) | 8 (<1) | 1 (<1) | 0 |
| 振戦 | 1 (<1) | 1 (<1) | 3 (<1) | 2 (<1) | 3 (<1) | 1 (<1) | 0 |
| 全身性ステロイドの影響 | 2 (<1) | 2 (<1) | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 |

n (%)
MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102871 試験、HZC102970 試験、HZC110946 試験、HZC111348 試験及び B2C111045 試験の併合データ
注目すべき有害事象の各グループと、いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象（基本語）を示した。
VI 3 µg 群、VI 6.25 µg 群、VI 12.5 µg 群、VI 50 µg 群及び FF/VI 400/25 µg 群は被験者数が少ないため本表には含めなかった。
Source: ISS-COPD Table 2.171

COPD 患者を対象とした 7 試験における、不整脈、アナフィラキシー反応、血管浮腫、虚血性心疾患及び心不全の MedDRA SMQ に関連する治療期間中の有害事象を表 2.7.4.2-77 に示す。

アナフィラキシー反応 SMQ の有害事象の発現頻度はすべての FF/VI 群（8～10%）及び VI 25 μg 群（8%）で同程度であり、FF 100 及び 200 μg 群の発現頻度（3～4%）は低く、プラセボ群（4%）と同程度であった。アナフィラキシー反応 SMQ には COPD と関連する用語が複数含まれる（喘息、気管支痙攣、咳嗽、呼吸困難、頻呼吸及び喘鳴等）が、これらの事象は COPD の患者集団では時間とともにしばしば発現するものであり、FF/VI 群及び VI 群に比べて FF 群及びプラセボ群の投与期間が大幅に短いことから、このことが発現頻度の顕著な差に影響している可能性を考慮する必要がある。

不整脈 SMQ の有害事象の発現頻度はプラセボ群、FF 100 及び 200 μg 群（6～8%）と比べて FF/VI 群及び VI 25 μg 群（3～4%）で低かった。血管浮腫 SMQ の有害事象の発現頻度は FF/VI 群及び VI 25 μg 群で同程度（3～4%）であり、プラセボ群、FF 100 及び 200 μg 群（<1～1%）では低かった。

心不全 SMQ の有害事象の発現頻度は FF/VI 群及び VI 25 μg 群（2～3%）で同程度であり、プラセボ群、FF 100 及び 200 μg 群（0～<1%）ではより低かった。

虚血性心疾患 SMQ の有害事象の発現頻度は FF/VI 群及び VI 25 μg 群（1～3%）で同程度であり、プラセボ群、FF 100 及び 200 μg 群（<1%）では低かった。プラセボ群、FF 100 μg 及び 200 μg の投与は短期間の試験に限られていることに注意が必要であり、対象集団に違いがあるため FF/VI 群との比較には注意が必要である。

## 表 2.7.4.2-77　特定の MedDRA SMQ に関連する治療期間中の有害事象（COPD 併合試験、ITT）

| MedDRA SMQ | 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) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| アナフィラキシー反応 | 25 (4) | 109 (10) | 98 (8) | 81 (8) | 105 (8) | 17 (4) | 6 (3) |
| 不整脈 | 34 (6) | 43 (4) | 55 (4) | 34 (3) | 52 (4) | 23 (6) | 16 (8) |
| 血管浮腫 | 3 (<1) | 43 (4) | 46 (4) | 30 (3) | 44 (3) | 3 (<1) | 3 (1) |
| 心不全 | 4 (<1) | 31 (3) | 32 (3) | 21 (2) | 43 (3) | 4 (<1) | 0 |
| 虚血性心疾患 | 4 (<1) | 29 (3) | 17 (1) | 21 (2) | 27 (2) | 4 (<1) | 2 (<1) |

n (%)
MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102871 試験、HZC102970 試験、HZC110946 試験、HZC111348 試験及び B2C111045 試験の併合データ
VI 3 µg 群、VI 6.25 µg 群、VI 12.5 µg 群、VI 50 µg 群及び FF/VI 400/25 µg 群は被験者数が少ないため本表には含めなかった。
Source: ISS-COPD Table 2.182

#### 2.7.4.2.1.4.2.6. COPD 患者を対象とした補完する評価試験

##### 2.7.4.2.1.4.2.6.1. 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 患者を対象とした臨床試験（HZC113782 試験）

HZC113782 試験における注目すべき有害事象は、ICS 及び LABA の既知の薬理作用に関連する有害事象とした。注目すべき有害事象は、特定の有害事象（基本語）に限定せず、包括的に安全性データを評価できるよう事前に設定した SMQ を用いて集計した。SMQ に該当しない場合は、治験依頼者が定義した有害事象のグループ及びサブグループを用いて集計した。注目すべき有害事象のグループ、サブグループを表 2.7.4.2-78 に示す。

**表 2.7.4.2-78 注目すべき有害事象の分類**

| グループ<br>サブグループ |
|---|
| 心血管系作用<br>不整脈 [1]<br>心不全 [1]<br>虚血性心疾患 [1]<br>高血圧 [1]<br>中枢神経系出血および脳血管性疾患 [1] |
| カリウムへの作用 [2] |
| 振戦 |
| 過敏症 [1,3] |
| 高血糖／糖尿病の発症 [1] |
| 肺炎を除く下気道感染 |
| 肺炎 |
| 骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折 |
| 副腎抑制 |
| ステロイドに関連した眼障害 |
| 局所性ステロイド作用 |

MedDRA Ver. 18.0/MedDRA J Ver. 18.0
1. Standard MedDRA Queries
2. Includes only events of low potassium
3. Includes narrow SMQs of hypersensitivity, angioedema, and anaphylactic reaction
Note: 治験依頼者が定義した有害事象のグループ、サブグループに該当する有害事象（基本語）は 200820 試験と同様であり、付録 2.7.4.7-5 に示す。

HZC113782 試験における、治療期間中の注目すべき有害事象を付録 2.7.4.7-7 HZC113782 CSR Overall Table 3.073, Table 3.077 に示す。心血管系作用グループの SMQ（15.7 例/100 人・年～16.4 例/100 人・年）及び接触性皮膚炎等を含む過敏症グループの SMQ（2.6～3.0 例/100 人・年）の曝露量で調整した発現例数は、すべての投与群で同程度であった。

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例数については、FF を含まない投与群（VI 25 μg 群で 2.5 例/100 人・年及びプラセボ群で 2.7 例/100 人・年）に比べ、FF を含む投与群（FF 100 μg 群で 3.9 例/100 人・年及び FF/VI 100/25 μg 群で 4.2 例/100 人・年)で数値的にわずかに高かった。

肺炎の曝露量で調整した発現例数は、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）で同程度であったが、VI 25 μg 群（2.8 例/100 人・年）では他の投与群より低かった。また、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例数は、FF を含む投与群（FF 100 μg 群で 1.5 例/100 人・年及び FF/VI 100/25 μg 群で 1.6 例/100 人・年）と FF を含まない投与群（プラセボ群で 1.3 例/100 人・年及び VI 25 μg 群で 1.6 例/100 人・年）で同程度であった。

#### 2.7.4.2.1.4.2.6.2. 4 週間の試験

**HZC110946 試験**

HZC110946 試験において、1 例の被験者で第 1 治療期間の FF/VI 200/25 μg 投与後のウォッシュアウト期間の 13 日目（初回投与日から 39 日目）に高血圧が発現し、注目すべき有害事象と判断された。注目すべき有害事象として報告されたのはこの 1 事象のみであった。本事象は軽度であったが、治験期間中には回復しなかった。高血圧に対してヒドロクロロチアジドによる治療が有害事象発現日に開始された。被験者は FF/VI 200/25 μg の投与 28 日目に最高血圧 158/102 mmHg が報告されていたが、この値は治験薬投与 25 時間後に測定した値で、スクリーニング時の値（151/105 mmHg）と同程度であった。第 2 治療期間の開始日（初回投与日から 41 日目）の血圧は 136/94 mmHg であった。本事象は治験責任医師により治験薬と関連はないと判断され、治験は中止されなかった。

**HZC111348 試験**

HZC111348 試験では、2.7.4.2.1.4.2.に記載した注目すべき有害事象の定義を行わなかった。本試験で発現した注目すべき有害事象は、COPD 患者を対象とした 7 試験の併合における注目すべき有害事象に含まれている（2.7.4.2.1.4.2.5.）。

**B2C111045 試験**

B2C111045 試験では、2.7.4.2.1.4.2.に記載した注目すべき有害事象の定義を行わなかったが、LABA のクラスエフェクトに関連する有害事象の検討を行った。

B2C111045 試験では QTc 延長、低カリウム血症、高血圧、頻脈、動悸、高血糖、振戦、また、非常にまれであるが、心房細動、上心室性頻脈及び期外収縮を含む不整脈等の $\beta_2$ 刺激薬の全身性の副作用を特に注目すべき有害事象とした。これらの要約を表 2.7.4.2-79 に示す。

LABA のクラスエフェクトの潜在的指標となる有害事象の発現頻度は低かった（いずれの群でも 3%以下）。これらの事象のうち発現が多かったのは血中ブドウ糖増加（8 例）、心室性期外収縮（6 例）及び高血圧（4 例）であった。これらの事象のいくつかは VI 群だけでなくプラセボ群でも発現しており、治療あるいは用量との明らかな関係は認められなかった。これらの事象のいくつかは、盲検下にて治験責任医師により治験薬と関連があると判断された（2.7.4.2.1.1.3.5.2.）。これらの LABA のクラスエフェクトに関連する有害事象の発現は散発的であり、これらの事象が治験薬に関連するものであるか、あるいは基礎疾患によるものかは明確ではない。

**表 2.7.4.2-79　LABA のクラスエフェクトと関連する有害事象の要約**
**（B2C111045 試験、ITT）**

| 基本語 | プラセボ群 (N=101) | VI 3 群 (N=99) | VI 6.25 群 (N=101) | VI 12.5 群 (N=101) | VI 25 群 (N=101) | VI 50 群 (N=99) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 血中ブドウ糖増加 | 3 (3) | 0 | 1 (<1) | 3 (3) | 1 (<1) | 0 |
| 心室性期外収縮 | 2 (2) | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 3 (3) |
| 高血圧 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 2 (2) | 1 (1) |
| 血圧上昇 | 1 (<1) | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 心房細動 | 0 | 0 | 0 | 2 (2) | 0 | 0 |
| 動悸 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 低カリウム血症 | 1 (<1) | 1 (1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中カリウム減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1) |
| 振戦 | 0 | 1 (1) | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 洞性頻脈 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1) |
| 上室性期外収縮 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 高血糖 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

n (%)
MedDRA Ver. 11.1/MedDRA J Ver. 11.1
Source: B2C111045 CSR Table 8.02

### 2.7.4.2.1.4.2.6.3.　FP/SALM 実薬対照試験

#### HZC113107 試験

HZC113107 試験における、治療期間中の注目すべき有害事象の要約を表 2.7.4.2-80 に示す。

発現頻度が高かった注目すべき有害事象は FF/VI 100/25 μg 群の心血管系作用グループと FP/SALM 500/50 μg 群の局所性ステロイド作用グループであった。その他の注目すべき有害事象の発現頻度は両群ともに低く、同程度であった。

**表 2.7.4.2-80　　治療期間中の注目すべき有害事象の要約（HZC113107 試験、ITT）**

| 注目すべき有害事象のグループ<br>基本語 | FF/VI 100/25 群<br>(N=266) | FP/SALM 500/50 群<br>(N=262) |
|---|---|---|
| 心血管系作用 | 9 (3) | 1 (<1) |
| 高血圧 | 2 (<1) | 1 (<1) |
| 心房細動 | 2 (<1) | 0 |
| 頻脈 | 2 (<1) | 0 |
| 局所性ステロイド作用 | 3 (1) | 10 (4) |
| 口腔カンジダ症 | 2 (<1) | 4 (2) |
| 中咽頭カンジダ症 | 0 | 3 (1) |
| 口腔咽頭痛 | 0 | 3 (1) |
| 過敏症 | 2 (<1) | 2 (<1) |
| そう痒症 | 2 (<1) | 0 |
| 肺炎を除く下気道感染 | 2 (<1) | 0 |
| 肺炎 | 1 (<1) | 2 (<1) |
| 肺炎 | 1 (<1) | 2 (<1) |
| 眼への作用 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 振戦 | 1 (<1) | 0 |
| グルコースへの作用 | 0 | 2 (<1) |
| 高血糖 | 0 | 2 (<1) |
| 骨障害 | 0 | 1 (<1) |
| カリウムへの作用 | 0 | 0 |
| 全身性ステロイドの影響 | 0 | 0 |

n (%)
MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
注目すべき有害事象の各グループと、いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象（基本語）を示した。
Source: HZC113107 CSR Table 8.25

### HZC113109 試験

HZC113109 試験における、治療期間中の注目すべき有害事象の要約を表 2.7.4.2-81 に示す。

発現頻度が高かった注目すべき有害事象は、FP/SALM 250/50 μg 群の心血管系作用グループ及び局所性ステロイド作用グループであった。その他の注目すべき有害事象の発現頻度は両群ともに低く、同程度であった。

**表 2.7.4.2-81　治療期間中の注目すべき有害事象の要約（HZC113109 試験、ITT）**

| 注目すべき有害事象のグループ<br>基本語 | FF/VI 100/25 群<br>(N=260) | FP/SALM 250/50 群<br>(N=259) |
|---|---|---|
| 心血管系作用 | 6 (2) | 9 (3) |
| 胸痛 | 2 (<1) | 0 |
| 動悸 | 2 (<1) | 0 |
| 高血圧 | 0 | 3 (1) |
| 局所性ステロイド作用 | 4 (2) | 10 (4) |
| 口腔咽頭痛 | 3 (1) | 2 (<1) |
| 口腔カンジダ症 | 1 (<1) | 5 (2) |
| 中咽頭カンジダ症 | 0 | 2 (<1) |
| 過敏症 | 3 (1) | 2 (<1) |
| 発疹 | 2 (<1) | 1 (<1) |
| 肺炎を除く下気道感染 | 2 (<1) | 2 (<1) |
| 気管支炎 | 2 (<1) | 2 (<1) |
| 骨障害 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| グルコースへの作用 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| カリウムへの作用 | 1 (<1) | 0 |
| 肺炎 | 1 (<1)[1] | 0 |
| 振戦 | 1 (<1) | 0 |
| 眼への作用 | 0 | 0 |
| 全身性ステロイドの影響 | 0 | 0 |

n (%)
MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
注目すべき有害事象の各グループと、いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象（基本語）を示した。
1.　結核
Source: HZC113109 CSR Table 8.30

### HZC112352 試験

HZC112352 試験における、治療期間中の注目すべき有害事象の要約を表 2.7.4.2-82 に示す。

発現頻度が高かった注目すべき有害事象は局所性ステロイド作用グループであった。その他の注目すべき有害事象の発現頻度は両群ともに低く、同程度であった。

**表 2.7.4.2-82　治療期間中の注目すべき有害事象の要約（HZC112352 試験、ITT）**

| 注目すべき有害事象のグループ<br>基本語 | FF/VI 100/25 群<br>(N=259) | FP/SALM 250/50 群<br>(N=252) |
|---|---|---|
| 局所性ステロイド作用 | 10 (4) | 21 (8) |
| 中咽頭カンジダ症 | 4 (2) | 7 (3) |
| 口腔カンジダ症 | 2 (<1) | 7 (3) |
| 発声障害 | 1 (<1) | 3 (1) |
| 口腔咽頭痛 | 1 (<1) | 3 (1) |
| 咽喉刺激感 | 2 (<1) | 1 (<1) |
| 心血管系作用 | 6 (2) | 2 (<1) |
| 胸痛 | 2 (<1) | 1 (<1) |
| 高血圧 | 2 (<1) | 0 |
| 肺炎 [1] | 3 (1) | 0 |
| 肺炎 | 2 (<1) | 0 |

n (%)
MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
注目すべき有害事象の各グループと、いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象（基本語）を示した。
1.　肺炎のグループには基本語「肺硬化」が含まれる。
Source:HZC112352 CSR Table 8.30

### 2.7.4.2.1.4.3.　肺炎

本項では、症例報告書（CRF）の有害事象／重篤な有害事象のページに収集した有害事象の肺炎（注目すべき有害事象の「肺炎」と同義）と、電子症例報告書（eCRF）の肺炎の報告用ページ（1 年間の増悪試験及び 200820 試験）又は eCRF の X 線画像のページ（6 ヵ月間の肺機能試験）にて収集した肺炎に関する情報を記載する。eCRF の注目すべき肺炎の報告用ページの目的は、他の方法では収集できなかった可能性のある肺炎事象に関する追加臨床情報の収集である。更に、重篤な肺炎事象の症例の叙述を追加検討し、重篤な肺炎を発現した被験者に関する追加情報を収集した。

#### 2.7.4.2.1.4.3.1.　6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

6 ヵ月間の肺機能試験における治療期間中の肺炎の要約を表 2.7.4.2-83 に示す。

6 ヵ月間の肺機能試験における肺炎の発現頻度は、FF/VI 200/25 及び VI 25 μg 群では 2%であり、他の実薬群では 1%、プラセボ群では 1%未満であった。有害事象として報告された肺炎の発現頻度はすべての群で低かった（<1～2%）。有害事象として報告された肺炎は合計 32 例であった。

曝露量で調整した肺炎の発現例数は、プラセボ群（19.5 例/1000 人・年）に比べて実薬群で高かった（37.6～48.7 例/1000 人・年）。6 ヵ月間の肺機能試験では、肺炎（推定診断又は X 線検査で確認）が発現した場合、被験者は治験を中止することとした。

治療期間中に発現した肺炎を確認するため、有害事象として肺炎が報告された 32 例中 27 例で胸部 X 線検査（治験実施計画書で X 線検査を推奨したが必須ではなかった）を実施した。胸部 X 線検査を行った 27 例中 23 例で浸潤が認められた。

肺炎の 32 例中 16 例は重篤と判断された。重篤な肺炎を発現した 16 例中 15 例で X 線検査が実施された。X 線検査が実施された 15 例中 14 例で浸潤が認められた。肺炎に関連した死亡例はなかった。

## 表 2.7.4.2-83　治療期間中の肺炎の要約（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）

| | 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) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 肺炎を発現した被験者 | | | | | | | |
| n (%) | 3 (<1) | 3 (1) | 6 (1) | 4 (2) | 7 (2) | 6 (1) | 3 (1) |
| 曝露量で調整した発現例数 (例/1000 人・年) | 19.5 | 38.3 | 38.1 | 48.7 | 43.4 | 38.2 | 37.6 |
| X 線検査が行われた肺炎 [1] | 1 (33) | 3 (100) | 5 (83) | 3 (75) | 6 (86) | 6 (100) | 3 (100) |
| X 線検査による浸潤の確認 | | | | | | | |
| あり | 1 (100) | 2 (67) | 4 (80) | 3 (100) | 5 (83) | 5 (83) | 3 (100) |
| なし | 0 | 1 (33) | 1 (20) | 0 | 1 (17) | 0 | 0 |
| 不明 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (17) | 0 |
| 重度 [2] の肺炎を発現した被験者 | | | | | | | |
| n (%) | 0 | 0 | 0 | 3 (1) | 5 (1) | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 曝露量で調整した発現例数 (例/1000 人・年) | 0 | 0 | 0 | 36.5 | 31.0 | 6.4 | 12.5 |
| 重篤な肺炎を発現した被験者 | | | | | | | |
| n (%) | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 3 (1) | 5 (1) | 3 (<1) | 2 (<1) |
| 曝露量で調整した発現例数 (例/1000 人・年) | 6.5 | 12.8 | 6.4 | 36.5 | 31.0 | 19.1 | 25.1 |
| X 線検査が行われた重篤な肺炎 [1] | 0 | 1 (100) | 1 (100) | 3 (100) | 5 (100) | 3 (100) | 2 (100) |
| X 線検査による浸潤の確認 | | | | | | | |
| あり | 0 | 1 (100) | 1 (100) | 3 (100) | 4 (80) | 3 (100) | 2 (100) |
| なし | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (20) | 0 | 0 |
| 死亡に至った肺炎を発現した被験者 | | | | | | | |
| n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 曝露量で調整した発現例数 (例/1000 人・年) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

n (%)

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×肺炎発現例数) / (総曝露日数 / 365.25)により求めた。

1. 発現日の 7 日前～14 日後に実施された X 線検査を肺炎の診断に用いた。

2. 治験責任医師による判定

Source: ISS-COPD Table 2.79, Table 2.80, Table 2.81

**最初の肺炎発現までの時間**

治療期間中の最初の肺炎発現までの時間の統計解析を表 2.7.4.2-84 に、最初の肺炎発現までの時間についての Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.4.2-5 に示す。また、最初の重篤な肺炎発現までの時間についての Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.4.2-6 に示す。

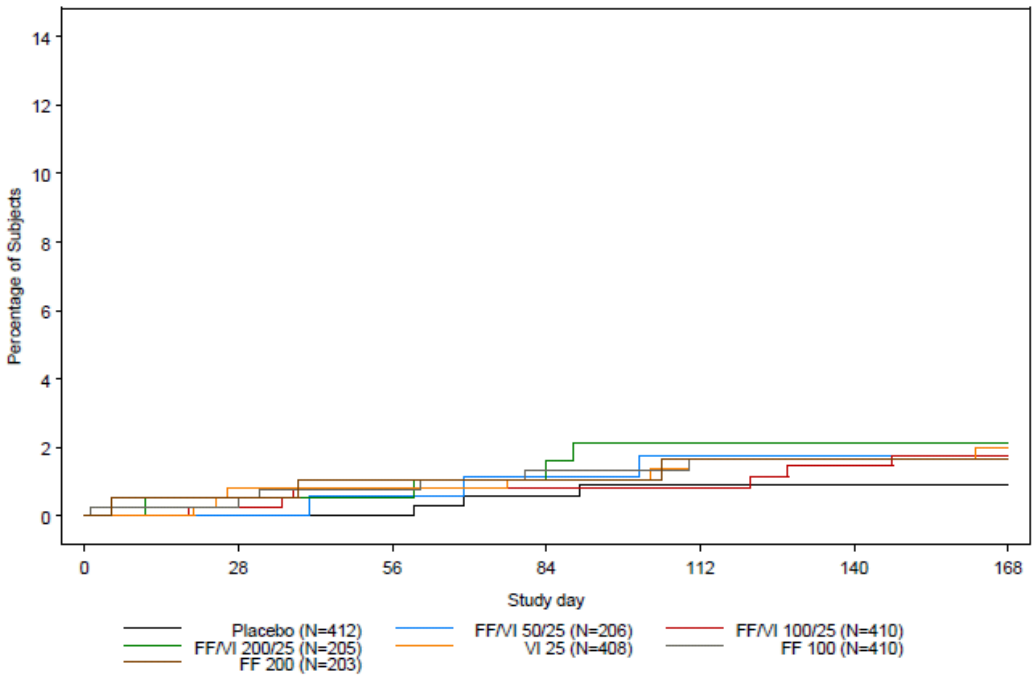
いずれの群間比較においても統計学的有意差は認められなかった。しかし、これらの 6 ヵ月間の肺機能試験では、すべての群で肺炎の発現頻度が低いため信頼区間の幅が広く、これらのリスクの解釈には注意が必要である。

6 ヵ月間の肺機能試験では重篤な有害事象の肺炎の発現例数が不十分なため、最初の重篤な肺炎発現までの時間の統計解析は行わなかった。

**表 2.7.4.2-84　　治療期間中の最初の肺炎発現までの時間の統計解析（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

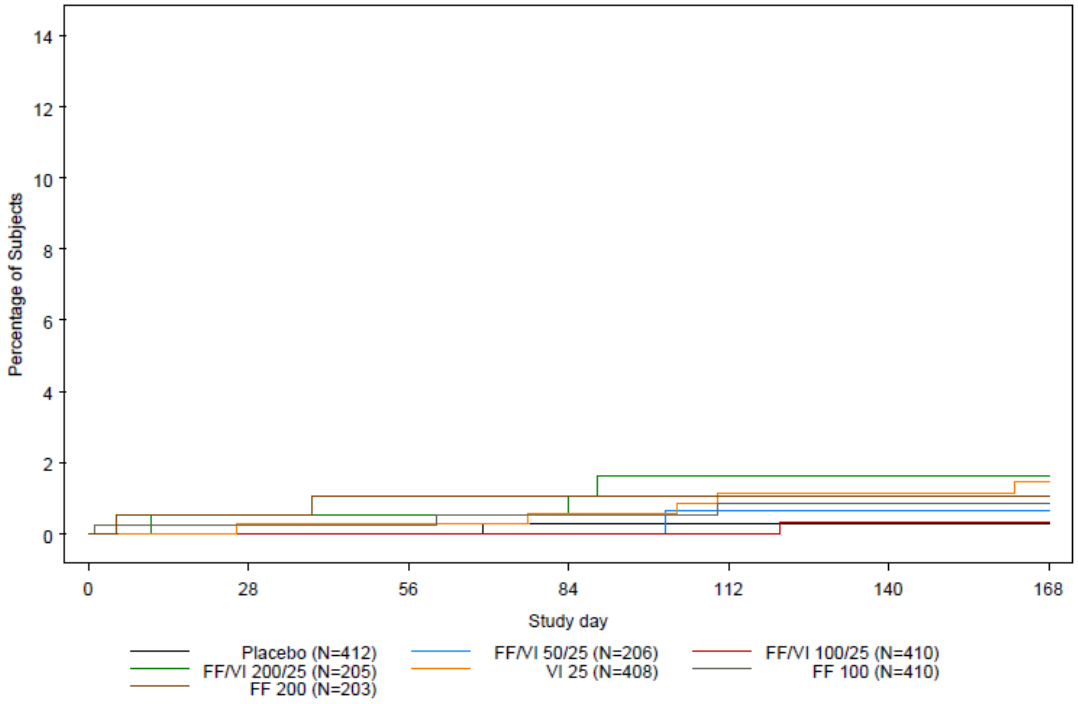
| | プラセボ群 (N=412) | FF/VI 50/25 群 (N=206) | FF/VI 100/25 群 (N=410) | FF/VI 200/25 群 (N=205) | VI 25 群 (N=408) | FF 100 群 (N=410) | FF 200 群 (N=203) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 肺炎を発現した被験者 | | | | | | | |
| n (%) | 3 (<1) | 3 (1) | 6 (1) | 4 (2) | 7 (2) | 6 (1) | 3 (1) |
| 曝露量で調整した発現例数 (例/1000 人・年) | 19.5 | 38.3 | 38.1 | 48.7 | 43.4 | 38.2 | 37.6 |
| プラセボ群との比較 | | | | | | | |
| ハザード比 | — | 1.3 | 1.8 | 5.0 | 2.0 | 1.8 | 4.0 |
| 95% CI | — | (0.3, 6.0) | (0.5, 7.5) | (1.0, 26.5) | (0.6, 8.4) | (0.5, 7.5) | (0.7, 22.5) |
| p 値 | — | 0.781 | 0.408 | 0.059 | 0.290 | 0.398 | 0.119 |
| VI 25 群との比較 | | | | | | | |
| ハザード比 | — | 0.6 | 0.9 | 2.4 | — | — | — |
| 95% CI | — | (0.1, 2.1) | (0.3, 2.5) | (0.6, 9.9) | — | — | — |
| p 値 | — | 0.474 | 0.799 | 0.235 | — | — | — |
| FF 100 群との比較 | | | | | | | |
| ハザード比 | — | — | 1.0 | — | — | — | — |
| 95% CI | — | — | (0.3, 3.0) | — | — | — | — |
| p 値 | — | — | 0.983 | — | — | — | — |
| FF 200 群との比較 | | | | | | | |
| ハザード比 | — | — | — | 1.2 | — | — | — |
| 95% CI | — | — | — | (0.3, 5.5) | — | — | — |
| p 値 | — | — | — | 0.781 | — | — | — |

試験で層別、治療及びスクリーニング時の喫煙状況を因子とした Cox 比例ハザードモデルを用いて解析を行った。
Source: ISS-COPD Table 2.79, Table 2.83




Source: ISS-COPD Figure 2.24

**図 2.7.4.2-5　治療期間中の最初の肺炎発現までの時間の Kaplan-Meier 曲線（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**




Source: ISS-COPD Figure 2.25

**図 2.7.4.2-6　治療期間中の最初の重篤な肺炎発現までの時間の Kaplan-Meier 曲線（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

**2 回目以後の肺炎発現までの時間**

6 ヵ月間の肺機能試験では、肺炎が発現した場合は治験を中止するため、2 回目以後の肺炎発現までの時間に関するデータはない。

**サブグループ因子**

6 ヵ月間の肺機能試験において、治療期間中に発現した肺炎のサブグループ解析を付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table 2.185 に、重篤な肺炎のサブグループ解析を付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table 2.186 に示す。

6 ヵ月間の肺機能試験におけるサブグループ因子（性別、年齢、人種、地域、可逆性、喫煙状況、GOLD ステージ、心血管系疾患の既往歴／危険因子、BMI 又はスクリーニング時の肺炎の既往歴）のうち、肺炎の有害事象又は重篤な肺炎に対する予後因子となり得るものはなかった。しかし、いずれの群でも肺炎事象が少ないことから、これらのデータの解釈には注意が必要である。

**リスクの性質**

リスクの性質について意味のある検討を行うには、肺炎の報告数が不十分であった。

### 2.7.4.2.1.4.3.2.　1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）

1 年間の増悪試験における治療期間中の肺炎の要約を表 2.7.4.2-85 に示す。

1 年間の増悪試験における肺炎の発現頻度は FF/VI 群（6～7%）が VI 25 μg 群（3%）より高かった。FF/VI 50/25、100/25 及び 200/25 μg 群において、肺炎又は重篤な肺炎の発現頻度に用量反応性は認められなかった。曝露量で調整した肺炎の発現例数は VI 25 μg 群（40.8 例/1000 人・年）と比べて FF/VI 群（69.8～80.3 例/1000 人・年）で多かった。

有害事象として肺炎が報告された被験者の大部分（81～93%）で、浸潤を確認するため胸部 X 線検査が行われた（治験実施計画書で必須とした）。いずれの群でも、X 線画像の大部分で浸潤が認められた。更に、中等度／重度の COPD の増悪を認めた被験者では、肺炎の存在を除外するため X 線検査を行った。X 線評価結果から、肺炎事象が疑われた被験者の大部分で肺炎の存在が確認され、COPD の増悪が認められた多くの被験者では肺炎に一致する浸潤は認められなかった。

FF/VI 群では 2～3%で重度の肺炎が発現したのに対し、VI 25 μg 群では 1%未満であり、曝露量で調整した重度の肺炎の発現例数は、FF/VI 群で 24.7～32.1 例/1000 人・年に対し、VI 25 μg 群では 7.6 例/1000 人・年であった。

FF/VI 群ではそれぞれ 3%で重篤な肺炎が発現したのに対し、VI 25 μg 群では 1%未満であった。曝露量で調整した重篤な肺炎の発現例数は、FF/VI 群で 33.6～37.0 例/1000 人・年に対し、VI 25 μg 群では 12.1 例/1000 人・年であった。

FF/VI 群の重篤な肺炎総数（FF/VI 50/25 群 26 件、FF/VI 100/25 群 29 件、FF/VI 200/25 群 24 件）の 73～79%で胸部 X 線写真の中央判定が行われ、その約半数で浸潤が認められた。更に、胸部 X 線写真の中央判定を行わなかった重篤な肺炎の 19 件については、詳細情報を確認するため、重篤な有害事象の叙述の再検討が行われた。叙述の再検討により、19 件中 17 件で X 線画像結果［胸部 X 線及び／又はコンピューター断層撮影（CT）の結果］が確認された。X 線画像結果の記載があった 17 件中 16 件で肺炎に一致する浸潤が認められた。以上より、重篤な肺炎の 70%以上で浸潤の存在が確認された。

VI 25 μg 群で重篤な肺炎が発現した 8 例すべてで X 線検査が実施され、その 38%で浸潤が認められた。

1 年間の増悪試験全体で有害事象として報告された死亡に至った肺炎は 7 例で、その内訳は FF/VI 100/25 μg 群で 1 例、200/25 μg 群で 6 例であった。曝露量で調整した死亡に至った肺炎の発現例数は、FF/VI 100/25 μg 群で 1.5 例/1000 人・年に対し、200/25 μg 群で 8.8 例/1000 人・年であった。

FF/VI 100/25 μg 群の肺炎による死亡例で撮影された胸部 X 線では浸潤が認められた。FF/VI 200/25 μg 群の肺炎による死亡例 6 例中 3 例で胸部 X 線写真の中央判定が行われ、2 例で浸潤が認められた。更に、胸部 X 線の中央判定を行っていない肺炎による死亡例 3 例について、詳細情報の確認のために死亡に至った有害事象の叙述の再検討が行われた。叙述の再検討により、3 例中 2 例で X 線画像結果（胸部 X 線及び／又は CT）が確認され、いずれも肺炎に一致する浸潤が認められた。以上より、死亡に至った肺炎 7 件中 5 件で浸潤の存在が確認された。

死亡に至った肺炎 7 例に加えて、HZC102871 試験の FF/VI 200/25 μg 群で治療期間中に死亡に至った有害事象が発現した別の 1 例（被験者番号 111089）があった。本事象は基本語

「慢性閉塞性肺疾患」として報告されたが、eCRF の肺炎のページには「死亡に至った肺炎」として記録されていた。本被験者の X 線写真には浸潤が認められた。

VI 25 μg 群の別の 1 例で、後観察期間に死亡に至った有害事象（基本語：肺炎）が発現した（HZC102970 試験の被験者番号 127070）。本被験者の X 線写真には浸潤が認められた。

全体として、死亡に至った肺炎の発現例数は少なかったが、発現は HZC102871 試験で FF/VI 200/25 μg 投与を受けた被験者（1 年間の増悪試験の治療期間中の死亡に至った肺炎は、1 例を除きすべてこの試験で報告された）及びフィリピンの 1 施設の被験者に偏っていた。叙述の再検討から、これらの被験者の多くに重度の気道閉塞が認められ（ベースラインの $FEV_1$ が予測値の 50%未満）、大部分でスクリーニング時の BMI が 25 $kg/m^2$ 以下であり、COPD の増悪を合併もしくは最近経験していることが示唆された。死亡例が 1 施設に集中した理由は不明である。

**表 2.7.4.2-85　治療期間中の肺炎の要約（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| | 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) |
|---|---|---|---|---|
| 肺炎を発現した被験者 | | | | |
| n (%) | 48 (6) | 51 (6) | 55 (7) | 27 (3) |
| 曝露量で調整した発現例数 (例/1000 人・年) | 69.8 | 75.4 | 80.3 | 40.8 |
| 治療期間中の肺炎 | | | | |
| 治療期間中の肺炎の総数 | 54 | 58 | 65 | 28 |
| X 線検査が行われた肺炎 [1] | 44 (81) | 50 (86) | 56 (86) | 26 (93) |
| X 線検査による浸潤の確認 | | | | |
| あり | 27 (50) | 31 (53) | 40 (62) | 15 (54) |
| なし | 17 (31) | 19 (33) | 16 (25) | 11 (39) |
| 不明 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| X 線検査未実施 | 10 (19) | 8 (14) | 9 (14) | 2 (7) |
| 重度 [6] の肺炎を発現した被験者 | | | | |
| n (%) | 17 (2) | 19 (2) | 22 (3) | 5 (<1) |
| 曝露量で調整した発現例数 (例/1000 人・年) | 24.7 | 28.1 | 32.1 | 7.6 |
| 重篤な肺炎を発現した被験者 | | | | |
| n (%) | 24 (3) | 25 (3) | 23 (3) | 8 (<1) |
| 曝露量で調整した発現例数 (例/1000 人・年) | 34.9 | 37.0 | 33.6 | 12.1 |
| 重篤な肺炎 | | | | |
| 重篤な肺炎の総数 | 26 | 29 | 24 | 8 |
| X 線検査が行われた重篤な肺炎 [1] | 19 (73) | 22 (76) | 19 (79) | 8 (100) |
| X 線検査による浸潤の確認 | | | | |
| あり | 13 (50) | 14 (48) | 13 (54) | 3 (38) |
| なし | 6 (23) | 8 (28) | 6 (25) | 5 (63) |
| 不明 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| X 線検査未実施 | 7 (27) | 7 (24) | 5 (21) [2] | 0 |
| X 線検査/CT 検査により浸潤を確認（叙述による確認） | 6 [5] | 6 [3] | 4 | — |
| X 線検査/CT 検査を実施したが、浸潤は未確認（叙述による確認） | — | 1 [4] | — | — |
| X 線検査/CT 検査を実施したが、浸潤は不明（叙述による確認） | 1 | — | — | — |

**表 2.7.4.2-85　治療期間中の肺炎の要約（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）（続き）**

| | 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) |
|---|---|---|---|---|
| 死亡に至った肺炎を発現した被験者 | | | | |
| n (%) | 0 | 1 (<1) | 6 (<1) | 0 |
| 曝露量で調整した発現例数 (例/1000 人・年) | 0 | 1.5 | 8.8 | 0 |
| 死亡に至った肺炎 | | | | |
| 死亡に至った肺炎の総数 | 0 | 1 | 6 | 0 |
| X 線検査が行われた死亡に至った肺炎 [1] | 0 | 1 (100) | 3 (50) | 0 |
| X 線検査による浸潤の確認 | | | | |
| あり | 0 | 1 (100) | 2 (33) | 0 |
| なし | 0 | 0 | 1 (17) | 0 |
| 不明 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| X 線検査未実施 | 0 | 0 | 3 (50) | 0 |
| X 線検査/CT 検査により浸潤を確認（叙述による確認） | 0 | 0 | 2 | 0 |
| X 線検査に関する情報なし | 0 | 0 | 1 [2] | 0 |

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×肺炎発現例数) / (総曝露日数 / 365.25)により求めた。

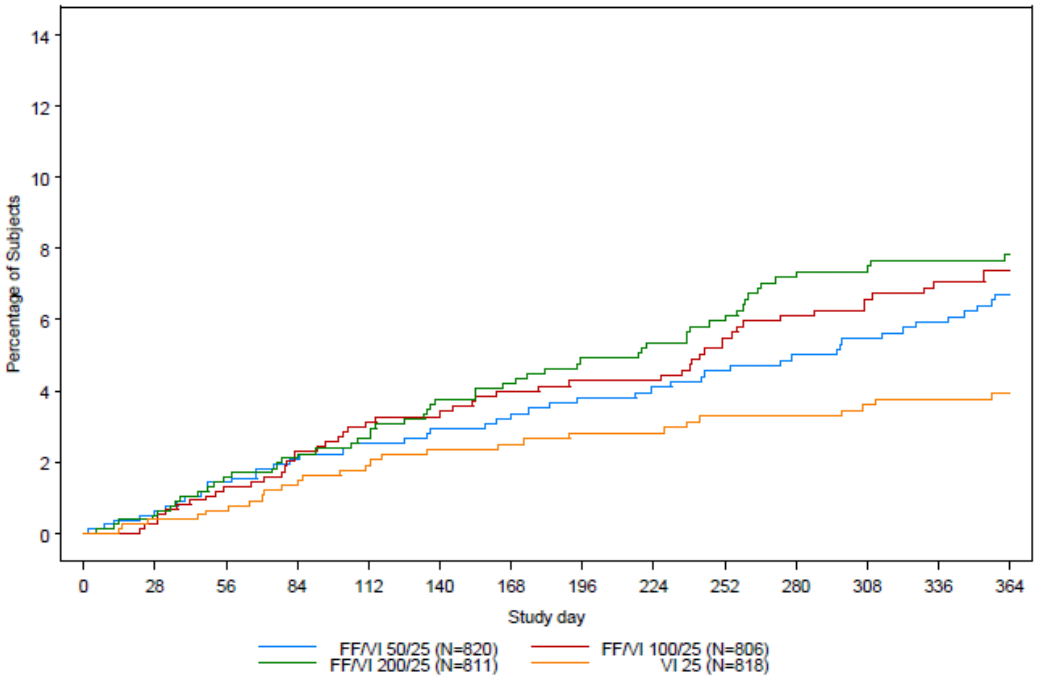
1. 発現日の 7 日前～14 日後に実施された X 線検査を肺炎の診断に用いた。
2. 被験者番号 112538（HZC102871 試験）で死亡に至った肺炎が発現したと家族から治験責任医師に報告があった。胸部 X 線検査の証言／報告は入手していない。本被験者はペルーより組み入れられた日本人（人種）であった。
3. 被験者番号 107392 及び 111013（HZC102871 試験）では X 線画像（それぞれ 2011 年 6 月 20 日、2010 年 9 月 13 日）が確認された。
4. 被験者番号 126502（HZC102970 試験）では重篤な有害事象の肺炎が 2 回発現した。2010 年 8 月 27 日：胸部 CT で浸潤確認、2010 年 9 月 21 日：胸部 X 線で浸潤を認めず。
5. 被験者番号 126485（HZC102970 試験）では胸部 X 線又は胸部 CT を実施したが浸潤についての明確な記述はなかった。しかし、症例の叙述には X 線検査にて肺炎確認とあった。
6. 治験責任医師による判定

Source: ISS-COPD Table 2.162, Table 2.163, Table 2.164, Table 2.165

### 最初の肺炎発現までの時間

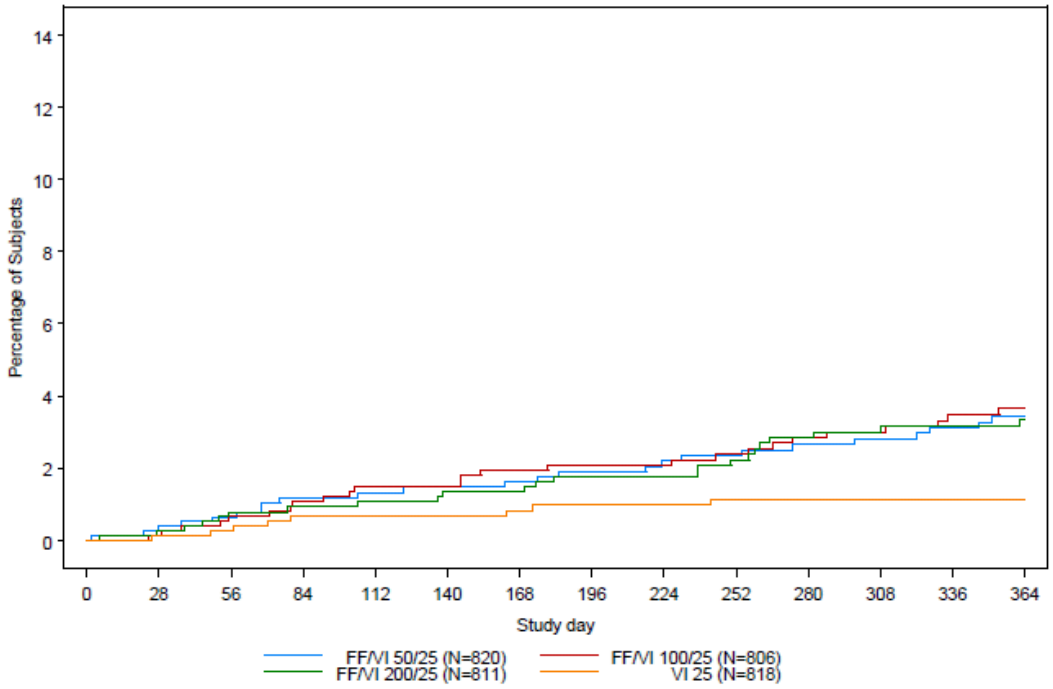
1 年間の増悪試験では、四半期ごとに最初の肺炎の発現頻度の検討を行い、両試験ともに肺炎の累積発現頻度が時間とともに上昇することが示された。すべての群を通して、最初の肺炎発現までの時間に予想外の傾向は認められなかったが、肺炎事象の発現例数が少ないため、解釈に影響がある。

治療期間中の最初の肺炎発現までの時間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.4.2-7 に、最初の重篤な肺炎発現までの時間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.4.2-8 に示す。治療期間中の最初の肺炎発現までの時間の統計解析によるハザード比（表 2.7.4.2-86）から、肺炎及び重篤な肺炎のリスクはすべての FF/VI 群で VI 25 μg 群よりも高く、統計学的に有意な差が認められた。




Source: ISS-COPD Figure 2.33

**図 2.7.4.2-7　　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）**




Source: ISS-COPD Figure 2.34

**図 2.7.4.2-8　治療期間中の最初の重篤な肺炎発現までの時間の Kaplan-Meier 曲線（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

**表 2.7.4.2-86　治療期間中の最初の肺炎発現までの時間及び最初の重篤な肺炎発現までの時間の統計解析（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| | 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) |
|---|---|---|---|---|
| 肺炎を発現した被験者 | | | | |
| n (%) | 48 (6) | 51 (6) | 55 (7) | 27 (3) |
| 曝露量で調整した発現例数 (例/1000 人・年) | 69.8 | 75.4 | 80.3 | 40.8 |
| VI 25 群との比較 | | | | |
| ハザード比 | 1.7 | 1.8 | 2.0 | — |
| 95% CI | (1.1, 2.8) | (1.2, 3.0) | (1.3, 3.2) | — |
| p 値 | 0.025 | 0.010 | 0.003 | — |
| 重篤な肺炎を発現した被験者 | | | | |
| n (%) | 24 (3) | 25 (3) | 23 (3) | 8 (<1) |
| 曝露量で調整した発現例数 (例/1000 人・年) | 34.9 | 37.0 | 33.6 | 12.1 |
| VI 25 群との比較 | | | | |
| ハザード比 | 2.8 | 3.0 | 2.7 | — |
| 95% CI | (1.3, 6.5) | (1.4, 6.8) | (1.3, 6.3) | — |
| p 値 | 0.011 | 0.007 | 0.014 | — |

試験で層別、治療及び喫煙状況を因子とした Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。
Source: ISS-COPD Table 2.162, Table 2.166, Table 2.167

**2 回目以後の肺炎発現までの期間**

治療期間中の肺炎エピソードの要約を表 2.7.4.2-87 に示す。

1 年間の増悪試験では、FF/VI 群の 5～6%に肺炎のエピソードが 1 回（治療期間中に回復）発現したが、VI 25 μg 群では 3%であった。これらの被験者の大半は 2 回目の肺炎を発現する危険性のある被験者と考えられた。2 回目の肺炎を発現する危険性のある被験者のうち、治療期間中に 2 回目の肺炎が発現したのは FF/VI 50/25 μg 群で 13%、100/25 μg 群で 15%、200/25 μg 群で 18%であったの対し、VI 25 μg 群では 5%であった。治療期間中に 3 回以上の肺炎エピソードが発現したのは FF/VI 50/25 μg 群の 1 例及び 200/25 μg 群の 2 例のわずか 3 例であった。

**表 2.7.4.2-87　治療期間中の肺炎エピソードの要約**
**（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| | 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) |
|---|---|---|---|---|
| 肺炎の発現回数 | | | | |
| 0 回 | 772 (94) | 755 (94) | 756 (93) | 791 (97) |
| 1 回 | 43 (5) | 44 (5) | 47 (6) | 26 (3) |
| 2 回 | 4 (<1) | 7 (<1) | 6 (<1) | 1 (<1) |
| 3 回以上 | 1 (<1) | 0 | 2 (<1) | 0 |
| 2 回目の肺炎を発現する危険性のある被験者 [1] | 38 (5) | 39 (5) | 45 (6) | 22 (3) |
| 2 回目の肺炎を発現する危険性があり、2 回目の肺炎が発現した被験者 [2] | 5 (13) | 6 (15) | 8 (18) | 1 (5) |

n (%)

1. 治療期間中に 1 回目の肺炎を発現し、回復した被験者
2. 2 回目の肺炎は、1 回目の肺炎が回復した後に発現した場合のみカウントした。割合は 2 回目の肺炎を発現する危険性のある被験者を分母として算出した。

Source: ISS-COPD Table 2.168

**サブグループ因子―治療期間中に発現した肺炎及び重篤な肺炎**

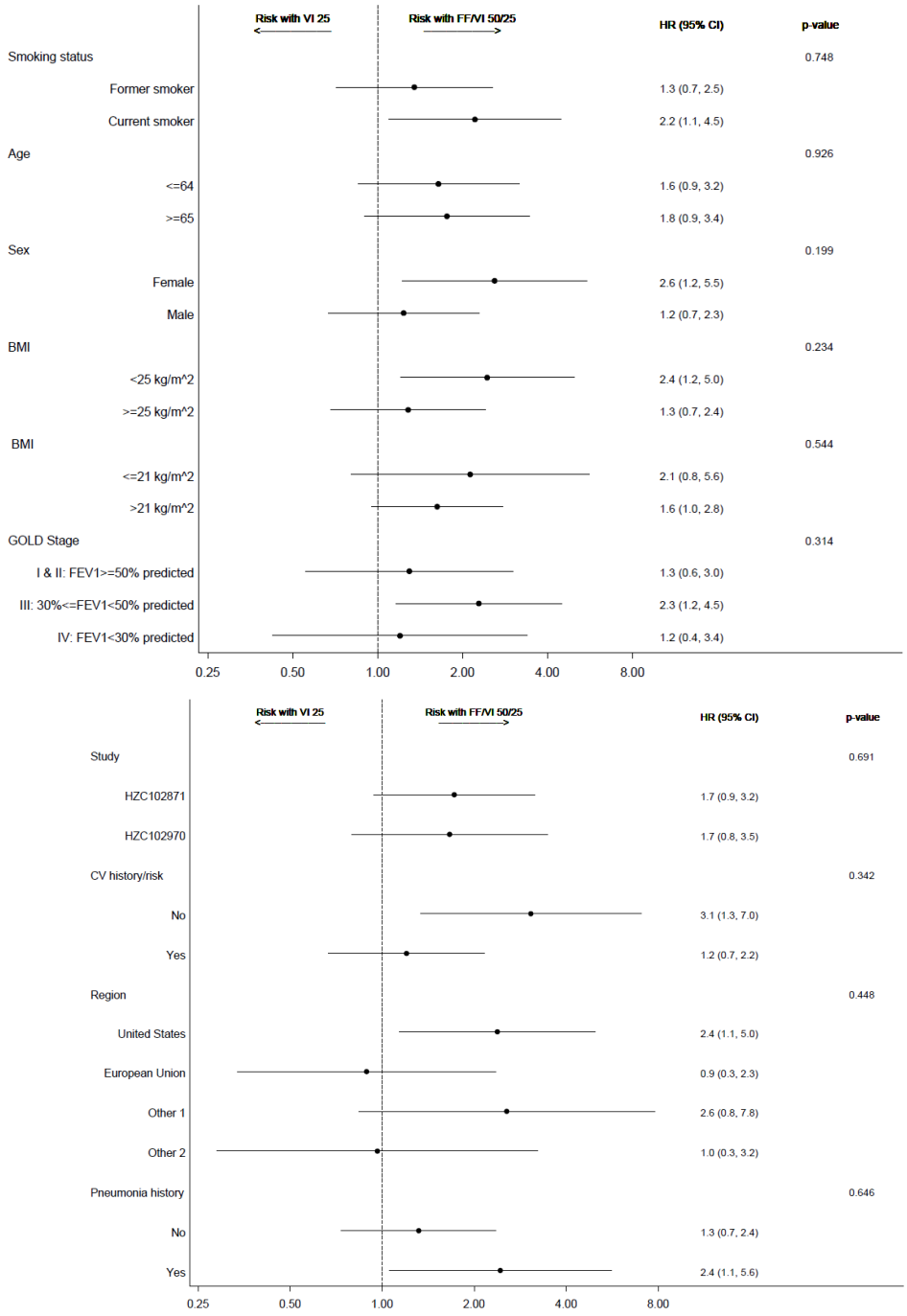
1 年間の増悪試験において、治療期間中に発現した有害事象の肺炎のサブグループ解析（性別、年齢、人種、地域、可逆性、喫煙状況、GOLD ステージ、心血管系疾患の既往歴／危険因子、BMI、スクリーニング時の肺炎の既往歴）を付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table 2.187 に、重篤な有害事象の肺炎のサブグループ解析を付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table 2.188 に示す。

アジア人被験者、より重度の COPD 被験者［GOLD ステージ III（$FEV_1$ が予測値の 30～<50%）又は IV（$FEV_1$ が予測値の 30%未満）］、BMI が低い被験者（≤21 $kg/m^2$）、スクリーニング時に肺炎の既往歴がある被験者、現喫煙者において、有害事象の肺炎の発現頻度が高かった。また、これらのサブグループでは、重篤な有害事象の肺炎も発現しやすいことが示された。

肺炎に関する一般的なリスク因子の評価を行うため、試験で層別し、治療、喫煙状況及び特定の因子と治療との交互作用を加えた Cox 比例ハザードモデルにより解析を行った。連続値での交互作用の解析の結果からは、年齢（p=0.960）、スクリーニング時の $FEV_1$ の予測値に対する割合（p=0.165）又はスクリーニング時の BMI（p=0.475）に交互作用のエビデンスは認められなかった（有意水準 10%）。離散値での交互作用の解析の結果からは、喫煙状

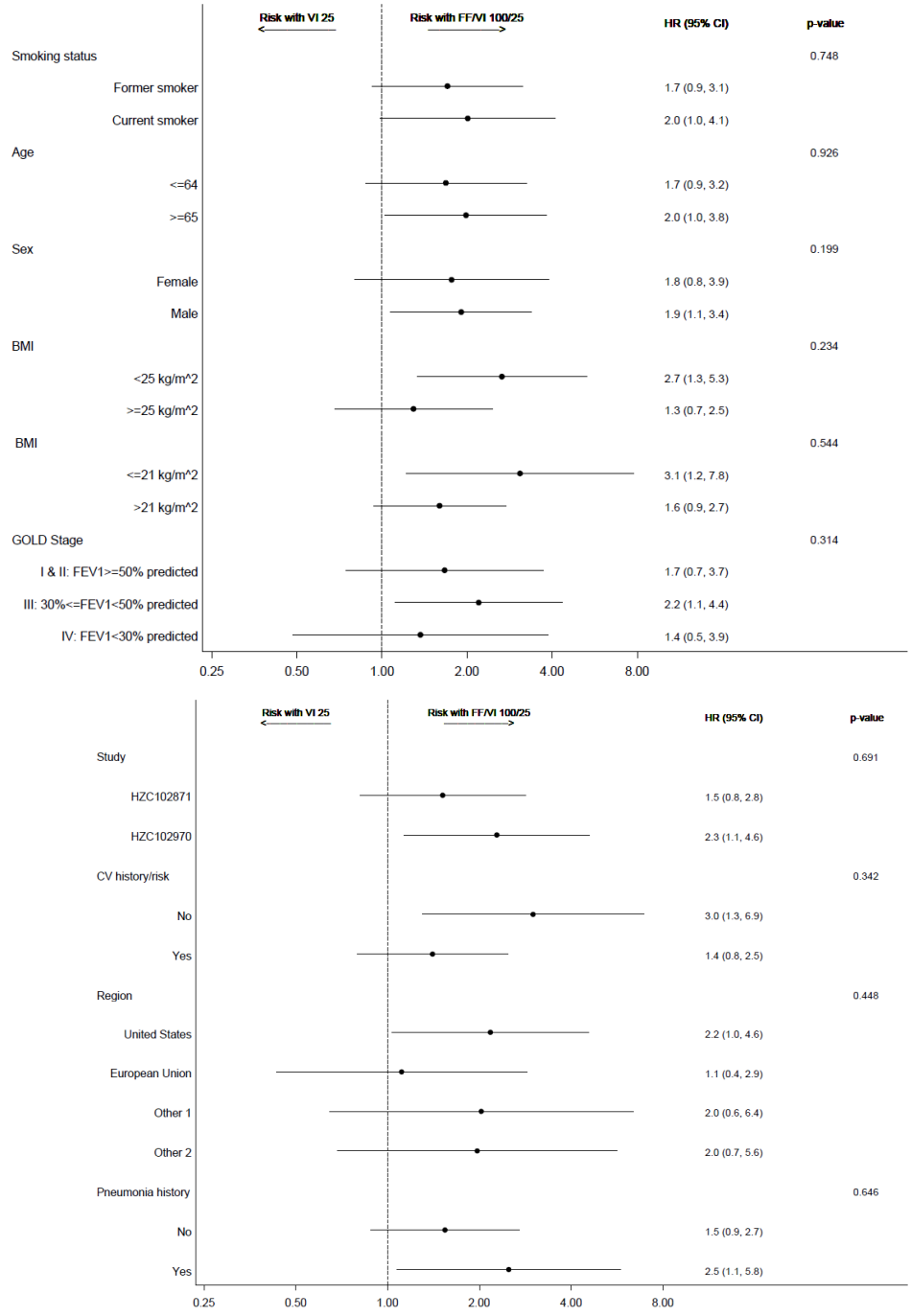
況（p=0.748）、年齢（p=0.926）、性別（p=0.199）、心血管系疾患の既往歴／危険因子（p=0.342）、BMI（p=0.234）、GOLD ステージ（p=0.314）、地域（p=0.448）又はスクリーニング時の肺炎既往歴（p=0.646）に交互作用のエビデンスは認められなかった（有意水準 10%）。しかし、これらの検定の検出力は、重篤な有害事象の肺炎に対して特に低い。

FF/VI 50/25、100/25 及び 200/25 µg 群 vs.VI 25 µg 群の比較に関する交互作用の解析の結果を図 2.7.4.2-9、図 2.7.4.2-10 及び図 2.7.4.2-11 にそれぞれ示す。現喫煙者、肺炎の既往歴のある被験者、$FEV_1$ が予測値の 50%未満の被験者、BMI が 25 $kg/m^2$ 未満の被験者においてリスクの上昇（すべての FF/VI の用量と VI 単剤との比較にてハザード比が 2 以上）が示された。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。



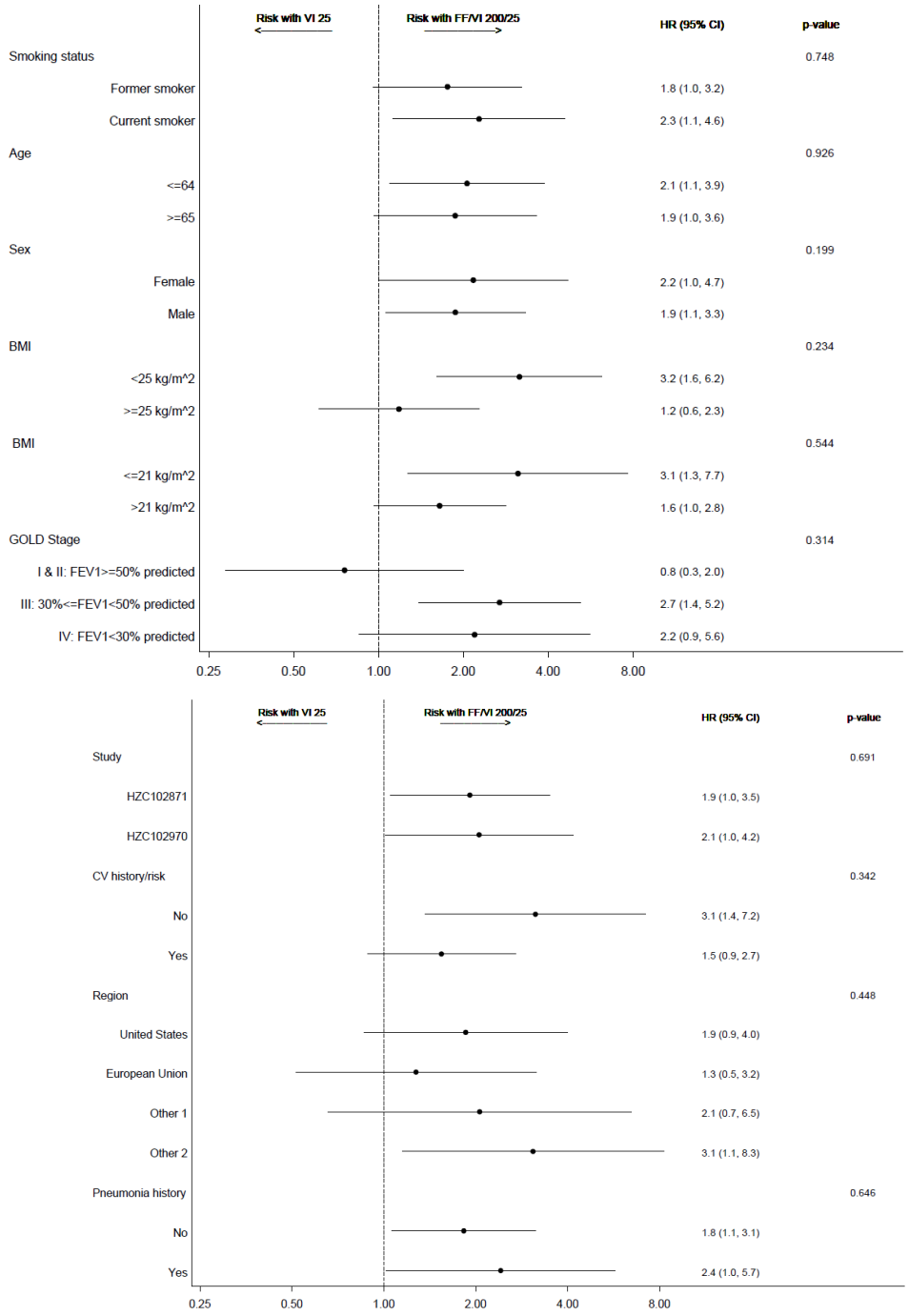

試験で層別、治療、スクリーニング時の喫煙状況、関心のある共変量、治療と共変量の交互作用を因子とした Cox 比例ハザードモデルを用いて解析を行った。各交互作用には別々のモデルを当てはめた。
その他の地域 1：チリ、アルゼンチン、ペルー、メキシコ及びフィリピン、その他の地域 2：オーストラリア、カナダ及び南アフリカ
Source: ISS-COPD Figure 2.43, Figure 2.44

**図 2.7.4.2-9　　最初の肺炎発現までの時間に関する交互作用の検定**
**－FF/VI 50/25 群 vs VI 25 群－（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**




試験で層別、治療、スクリーニング時の喫煙状況、関心のある共変量、治療と共変量の交互作用を因子とした Cox 比例ハザードモデルを用いて解析を行った。各交互作用には別々のモデルを当てはめた。
その他の地域 1：チリ、アルゼンチン、ペルー、メキシコ及びフィリピン、その他の地域 2：オーストラリア、カナダ及び南アフリカ
Source: ISS-COPD Figure 2.43, Figure 2.44

**図 2.7.4.2-10　最初の肺炎発現までの時間に関する交互作用の検定**
**－FF/VI 100/25 群 vs VI 25 群－（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**




試験で層別、治療、スクリーニング時の喫煙状況、関心のある共変量、治療と共変量の交互作用を因子とした Cox 比例ハザードモデルを用いて解析を行った。各交互作用には別々のモデルを当てはめた。
その他の地域 1：チリ、アルゼンチン、ペルー、メキシコ及びフィリピン、その他の地域 2：オーストラリア、カナダ及び南アフリカ
Source: ISS-COPD Figure 2.43, Figure 2.44

**図 2.7.4.2-11　最初の肺炎発現までの時間に関する交互作用の検定**
**－FF/VI 200/25 群 vs VI 25 群－（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

より重症の COPD 患者（GOLD 分類に基づく）では肺炎のリスクがより高かった。治療期間中の最初の肺炎発現までの時間を $FEV_1$ の予測値に対する割合別に付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table 2.189 に示す。ハザード比からは、GOLD ステージ III（$FEV_1$ が予測値の 30～<50%）の被験者の肺炎リスクが VI 25 µg 群と比べてすべての FF/VI 群で高く、統計学的に有意な差が認められた（Cox 比例ハザードモデルによる解析）。GOLD ステージ I 及び II、ステージ IV（$FEV_1$ が予測値の<30%）の被験者では肺炎リスクの有意な上昇は認められなかった。GOLD ステージ IV の被験者数（469 例）はステージ II（1263 例）やステージ III（1492 例）の被験者と比べて少数であったため、解析結果が各 GOLD 分類の被験者数の差の影響を受ける可能性があることに注意が必要である。

また、治療期間中に注目すべき有害事象の肺炎が発現した被験者におけるインフルエンザ又は肺炎ワクチンの接種状況の検討も行った（付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table 2.202）。検討結果から、治療期間中に肺炎の有害事象が発現した被験者の大部分（FF/VI 50/25 µg 群 71%、100/25 µg 群 65%、200/25 µg 群 76%及び VI 25 µg 群 81%）はインフルエンザ又は肺炎ワクチンの接種を受けておらず、また、治療期間中に肺炎の有害事象が発現しなかった被験者の大部分（FF/VI 50/25 µg 群 78%、100/25 µg 群 78%及び 200/25 µg 群 74%に対し VI 25 µg 群は 77%）もインフルエンザ又は肺炎ワクチンの接種を受けていなかったことが確認された。注目すべき有害事象の重篤な肺炎が発現した被験者、注目すべき有害事象の肺炎が発現しなかった被験者、及び注目すべき有害事象の非重篤な肺炎が発現した被験者の大部分はインフルエンザ又は肺炎ワクチンの接種を受けておらず、これらの被験者サブグループのデータは同様であった。

注目すべき有害事象の死亡に至った肺炎が治療期間中に発現したすべての被験者は、インフルエンザ又は肺炎ワクチンの接種を受けていなかったことに注意する必要がある。

**サブグループ因子—死亡に至った肺炎**

死亡に至った有害事象の肺炎を発現した被験者又は死亡に至った慢性閉塞性肺疾患（増悪）に肺炎を併発した被験者の検討から、8 例中 7 例の BMI が 25 $kg/m^2$ 未満で、このうち 5 例は BMI が 21 $kg/m^2$ 未満であった。7 例中 6 例の $FEV_1$ が予測値の 40%未満で、このうち 4 例の $FEV_1$ は予測値の 30%未満であった。死亡に至った事象の発現以前に、ステロイド薬及び／又は入院が必要な COPD の増悪が 8 例中 4 例にあり、無作為化前に COPD の増悪の既往のある患者を組み入れていた。更に、8 例中 3 例で、死亡に至った肺炎の発現以前に別の肺炎が発現し、8 例中 7 例で肺炎の発現時又はそれ以前に重篤な有害事象とされた増悪が発現していた。

VI 25 µg 群の別の被験者で、死亡に至った有害事象の肺炎（基本語）が後観察期間に発現した（HZC102970 試験の被験者番号 127070）。本被験者では X 線検査が実施されており、浸潤が認められた。ベースラインの BMI は 25.5 $kg/m^2$ で、スクリーニング時の気管支拡張剤投与後の $FEV_1$ が予測値の 31.2%であった。

#### 2.7.4.2.1.4.3.3. 200820 試験

200820 試験で注目された有害事象の肺炎グループ（付録 2.7.4.7-5 参照）は、いずれの投与群でも発現頻度は低かった（各 7 例、1%未満）（表 2.7.4.2-88）。胸部 X 線検査は 14 例（FF/VI 100/25 µg 群で 7 例及び VI 25 µg 群で 7 例）のうち、13 例（FF/VI 100/25 µg 群で 6 例及び VI 25 µg 群で 7 例）で実施された。胸部 X 線検査を行った被験者のうち、FF/VI 100/25 µg 群で 5 例及び VI 25 µg 群で 7 例において浸潤が認められた。

**表 2.7.4.2-88 治療期間中の肺炎の要約（200820 試験、ITT）**

| | FF/VI 100/25 N=806 | VI 25 N=814 |
|---|---|---|
| Total number of subjects who had: | | |
| Pneumonia recorded as AE | 7 (<1) | 7 (<1) |
| For Which: | | |
| Chest x-ray performed | 6 (<1) | 7 (<1) |
| Chest x-ray performed and shows infiltrates | 5 (<1) | 7 (<1) |
| Chest x-ray performed and does not show inflitrates | 0 | 0 |
| Chest x-ray performed and unknown infiltrates | 1 (<1) | 0 |
| No chest x-ray performed | 1 (<1) | 0 |
| Pneumonia recorded as SAE | 3 (<1) | 5 (<1) |
| Fatal pneumonia recorded | 0 | 0 |

Note: Pneumonia events are those pre-defined AE preferred terms that mapped to the AEs of special interest group of pneumonia.
Source: 200820 CSR Table 7.23

治療期間中に肺炎を発現した 14 例中 8 例は BMI が 25 kg/m$^2$ 未満であり、14 例中 9 例（FF/VI 100/25 µg 群で 4 例及び VI 25 µg 群で 5 例）は日本人で発現した（表 2.7.4.2-89）。日本人における肺炎は、異なる医療機関で発現し、FF/VI 100/25 µg 群の女性 1 例を除き男性で発現していた。日本人の 9 例中の 6 例の培養結果が報告されており、そのうち 3 例が肺炎レンサ球菌、1 例がクレブシエラ・ニューモニエ、1 例はヘモフィルス・インフルエンザ、1 例がモラクセラ・カタラーリス（肺炎レンサ球菌と共に発現）及び 1 例が陰性であった。

重篤な肺炎が FF/VI 100/25 µg 群で 3 例、VI 25 µg 群で 5 例みられた。死亡に至った肺炎はみられなかった。

## 表 2.7.4.2-89　肺炎（注目すべき有害事象）の要約（200820 試験、ITT）

| Subject | Age/ Sex/ Race/ BMI ($kg/m^2$) | Screening: Smoking Status/ Post-Bronchodilator $FEV_1$% Predicted/ eCRF Reported Past History of Pneumonia | Preferred term/ Verbatim term | Time Since First Dose/ Last Dose/ Duration of Event(days) | Outcome/ Drug-Related | Severity Serious (Y/N) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| FF/VI 100/25 | | | | | | |
| 207042/ 000224[1] | 60/F/ W (E)/ 30.1 | Former/41.1/Yes | 肺炎/ Hospital Acquired Pneumonia | 83/28/32 | Recovered/resolved/ No | Severe (Y) |
| 207048/ 001696 | 72/F W (E)/ 40.2 | Former/63.5/No | 肺炎/ Pneumonia | 81/1/10 | Recovered/ resolved with sequelae/ No | Moderate (N) |
| 208087/ 001046 | 51/M/ W (E)/ 41.2 | Current/33.7/No | 肺炎/ Pneumonia | 80/1/7 | Recovered/resolved/ No | Moderate (N) |
| 208095/ 001367 | 74/M/ W (E)/ 26.5 | Former/55.9/ No | 肺炎/ Pneumonia | 70/1/17 | Recovered/resolved/ No | Severe (Y) |
| 209443/ 002413 | 80/F/ A(J) 22.7 | Former/66.7/Yes | 大葉性肺炎/ left inferior lobe Pneumonia | 55/2/8 | Recovered/resolved/ No | Mild (N) |
| 212114/ 003372 | 72/M/ A(J) 23.0 | Former/42.5/Yes | 肺炎/ Pneumonia | 2/2/14 | Recovered/resolved/ No | Mild (N) |
| 212963/ 004181 | 74/M/ A(J) 18.7 | Former/65.3/Yes | 肺炎/ Pneumonia | 52/1/11 | Recovered/resolved/ No | Moderate (Y) |
| 213039/ 004212 | 76/M/ A(J) 28.7 | Former/45.5/Yes | 細菌性肺炎/ Bacterial pneumonia | 50/1/15 | Recovered/resolved/ Yes | Severe (Y) |
| VI 25 | | | | | | |
| 207031/ 000111 | 61/F/ W (E) 34.9 | Current/52.4/ No | 細菌性肺炎/ bacterial pneumonia | 70/1/8 | Recovered/resolved/ No | Moderate (N) |
| 208311/ 001815 | 73/M/ A (EA) 28.0 | Former/46.2/ No | 肺炎/ Pneumonia | 39/1/13 | Recovered/resolved/ No | Moderate (Y) |
| 210026/ 002459 | 82/M/ A(J) 16.0 | Current/59.4/ No | 誤嚥性肺炎/ aspiration pneumonia | 47/2/10 | Recovered/resolved/ No | Severe (Y) |
| 210714/ 002611 | 64/M/ A(J) 17.2 | Former/54.9/Yes | 肺炎/ Pneumonia | 46/1/18 | Recovered/resolved/ Yes | Severe (Y) |
| 212162/ 003362 | 78/M/ A(J) 18.9 | Former/62.1/Yes | 肺炎/ Pneumonia | 11/1/61 | Recovered/resolved/ No | Severe (Y) |
| 212601/ 003948 | 80/M/ A(J) 20.3 | Former/50.4/Yes | 肺炎/ focal pneumonia | 75/1/- | Recovering/resolving No | Mild (N) |
| 215287/ 004746 | 64/M/ A(J) 17.4 | Current/41.8/NR | 肺炎/ Pneumonia | 54/2/11 | Recovered/resolved/ No | Severe (Y) |

MedDRA Ver. 18.0/MedDRA J Ver. 18.0
Note: Pneumonia events are those pre-defined AE preferred terms that mapped to the AEs of special interest group of pneumonia.
NR=Not Reported
A = Asian; E = European heritage; EA = East Asian heritage; F = female; J = Japanese heritage; M = male; W = White - White/Caucasian
1. This event occurred in the post-treatment period

Source: 200820 CSR Listing 5.07, Listing 5.08, Listing 5.12, Listing 5.14, Listing 5.15 and Listing 7.03

#### 2.7.4.2.1.4.3.4. 国内長期投与試験（HZC114156 試験）

HZC114156 試験における、治療期間中に発現した注目すべき有害事象の肺炎の要約を表 2.7.4.2-90 に、最初の肺炎発現までの時間の要約を表 2.7.4.2-91 に示す。

肺炎は両群ともに比較的多く見られ、FF/VI 100/25 μg 群では肺炎を発現した 6 例のうち胸部 X 線検査を実施した 5 例すべてに浸潤が認められ、4 例が重篤な有害事象として報告された。また、FF/VI 200/25 μg 群では肺炎を発現した 19 例のうち胸部 X 線検査を実施した 18 例すべてに浸潤が認められ、9 例が重篤な有害事象として報告された。肺炎の累積発現頻度は時間の経過とともに増加したが、最初の肺炎発現までの期間に特徴は認められなかった。

**表 2.7.4.2-90 治療期間中の肺炎の要約（HZC114156 試験、ITT）**

| | FF/VI 100/25 群 (N=60) | FF/VI 200/25 群 (N=127) |
|---|---|---|
| 肺炎を発現した被験者 | 6 (10) | 19 (15) |
| X 線検査が行われた肺炎 | 5 (83) | 18 (95) |
| X 線検査により浸潤が確認された被験者 | 5 (83) | 18 (95) |
| X 線検査により浸潤が確認されなかった被験者 | 0 | 0 |
| X 線検査により浸潤が不明であった被験者 | 0 | 0 |
| X 線検査未実施 | 1 (17) | 1 (5) |
| 重篤な肺炎を発現した被験者 | 4 (7) | 9 (7) |
| 死亡に至った肺炎を発現した被験者 | 0 | 0 |

n (%)
Source: HZC114156 CSR Table 7.23

**表 2.7.4.2-91 治療期間中の最初の肺炎発現までの時間の要約（HZC114156 試験、ITT）**

| | FF/VI 100/25 群 (N=60) | FF/VI 200/25 群 (N=127) |
|---|---|---|
| 投与 12 週目 | | |
| 肺炎の累積発現例 | 1 (2) | 6 (5) |
| 投与 24 週目 | | |
| 肺炎の累積発現例 | 2 (3) | 10 (8) |
| 投与 52 週目 | | |
| 肺炎の累積発現例 | 6 (10) | 19 (15) |

n (%)
Source: HZC114156 CSR Table 7.24

#### 2.7.4.2.1.4.3.5. COPD 併合試験

COPD 患者を対象とした 7 試験における治療期間中の肺炎の要約を表 2.7.4.2-92 に示す。

COPD 患者を対象とした 7 試験では、FF/VI 群の肺炎の発現頻度（5～6%）は VI 25 μg 群（3%）、FF 100 及び 200 μg 群（各 1%）及びプラセボ群（<1%）より高かった。曝露量で調整した肺炎の発現例数は、VI 25 μg 群（41.0 例/1000 人・年）、FF 100 μg 群（38.2 例/1000 人・年）、FF 200 μg 群（37.6 例/1000 人・年）及びプラセボ群（18.0/例/1000 人・年）に比べて FF/VI 群（66.4～76.7 例/1000 人・年）で高かった。これらの結果は、肺炎の既往があ

る被験者が参加し、他の試験と比べてリスクが高い可能性がある 1 年間の増悪試験で肺炎の発現例数が多かったことに影響されている（2.7.4.2.1.4.3.2.）。

FF/VI 群の重度又は重篤な肺炎の発現頻度（各 2%）は VI 25 µg 群（<1%）、FF 100 及び 200 µg 群（各<1%）及びプラセボ群（<1%）より高かった。曝露量で調整した重度又は重篤な肺炎の発現例数は未調整の発現頻度と同じ傾向を示した。

## 表 2.7.4.2-92　治療期間中の肺炎の要約（COPD 併合試験、ITT）

| | 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) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 肺炎を発現した被験者 | | | | | | | |
| n<br>(%)<br>(95% CI) | 3<br>(<1)<br>(0.1,1.5) | 51<br>(5)<br>(3.6,6.3) | 57<br>(5)<br>(3.5,5.9) | 59<br>(6)<br>(4.3,7.2) | 34<br>(3)<br>(1.8,3.6) | 6<br>(1)<br>(0.5,3.2) | 3<br>(1)<br>(0.3,4.3) |
| 曝露量で調整した発現例数 (例/1000 人・年)<br>(95% CI) | 18.0<br>(3.7,52.5) | 66.4<br>(49.7,86.6) | 68.2<br>(51.9,87.7) | 76.7<br>(58.8,98.1) | 41.0<br>(28.5,57.0) | 38.2<br>(14.1,82.4) | 37.6<br>(7.8,108.5) |
| 重度[1]の肺炎を発現した被験者 | | | | | | | |
| n<br>(%)<br>(95% CI) | 0<br>(0)<br>(NC,0.6) | 17<br>(2)<br>(0.9,2.6) | 19<br>(2)<br>(0.9,2.4) | 25<br>(2)<br>(1.6,3.5) | 10<br>(<1)<br>(0.4,1.4) | 1<br>(<1)<br>(0.0,1.4) | 1<br>(<1)<br>(0.0,2.7) |
| 曝露量で調整した発現例数 (例/1000 人・年)<br>(95% CI) | 0<br>(NC,22.1) | 22.1<br>(12.9,35.3) | 22.7<br>(13.7,35.3) | 32.5<br>(21.1,47.7) | 12.0<br>(5.8,22.1) | 6.4<br>(0.2,35.3) | 12.5<br>(0.3,69.1) |
| 重篤な肺炎を発現した被験者 | | | | | | | |
| n<br>(%)<br>(95% CI) | 1<br>(<1)<br>(0.0,1.0) | 25<br>(2)<br>(1.5,3.5) | 26<br>(2)<br>(1.4,3.0) | 26<br>(2)<br>(1.6,3.6) | 13<br>(<1)<br>(0.5,1.7) | 3<br>(<1)<br>(0.2,2.1) | 2<br>(<1)<br>(0.1,3.5) |
| 曝露量で調整した発現例数 (例/1000 人・年)<br>(95% CI) | 6.0<br>(0.2,33.4) | 32.5<br>(21.1,47.8) | 31.1<br>(20.4,45.3) | 33.8<br>(22.2,49.2) | 15.7<br>(8.4,26.7) | 19.1<br>(3.9,55.4) | 25.1<br>(3.0,89.5) |
| 死亡に至った肺炎を発現した被験者 | | | | | | | |
| n<br>(%)<br>(95% CI) | 0<br>(0)<br>(NC,0.6) | 0<br>(0)<br>(NC,0.3) | 1<br>(<1)<br>(0.0,0.4) | 6<br>(<1)<br>(0.2,1.2) | 0<br>(0)<br>(NC,0.3) | 0<br>(0)<br>(NC,0.9) | 0<br>(0)<br>(NC,1.8) |
| 曝露量で調整した発現例数 (例/1000 人・年)<br>(95% CI) | 0<br>(NC,22.1) | 0<br>(NC,4.8) | 1.2<br>(0.0,6.6) | 7.8<br>(2.9,16.9) | 0<br>(NC,4.4) | 0<br>(NC,23.4) | 0<br>(NC,45.9) |

HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102871 試験、HZC102970 試験、HZC110946 試験、HZC111348 試験及び B2C111045 試験の併合データ

VI 3 µg 群、VI 6.25 µg 群、VI 12.5 µg 群、VI 50 µg 群及び FF/VI 400/25 µg 群は被験者数が少ないため本表には含めなかった。これらの群で発現した肺炎は 1 例であり、B2C111045 試験の VI 12.5 µg 群で重篤、重度の肺炎が 1 例（＜1%）発現した。

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×肺炎発現例数) / (総曝露日数 / 365.25)により求めた。

1.　治験責任医師による判定

Source: ISS-COPD Table 2.12, Table 1.56（追加解析）

#### 2.7.4.2.1.4.3.6. COPD 患者を対象とした補完する評価試験

##### 2.7.4.2.1.4.3.6.1. 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 患者を対象とした臨床試験（HZC113782 試験）

HZC113782 試験では、肺炎（基本語）、注目すべき有害事象としての肺炎グループ及び臨床評価委員会（CEC）で判定された肺炎のデータを示す。なお、CEC は全死亡例の死因及び心血管系イベントの複合的評価（心血管系疾患による死亡、心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症及び一過性脳虚血発作で構成される心血管系イベントの複合的評価）のデータについて、独立して検証・分類する目的で設置した。

曝露量で調整した肺炎グループの発現例数は、FF/VI 100/25 µg 群（3.95 例/100 人・年）、FF 100 µg 群（4.24 例/100 人・年）及びプラセボ群（3.84 例/100 人・年）で同程度であったが、VI 25 µg 群（2.77 例/100 人・年）では他の投与群より低かった（付録 2.7.4.7-7 HZC113782 CSR Overall Table 3.080）。

曝露量で調整した重篤な肺炎グループの発現例数は、FF/VI 100/25 µg 群（2.24 例/100 人・年）、FF 100 µg 群（2.51 例/100 人・年）及びプラセボ群（2.22 例/100 人・年）で同程度であったが、VI 25 µg 群（1.64 例/100 人・年）では他の投与群より低かった（付録 2.7.4.7-7 HZC113782 CSR Overall Table 3.080）。

死亡に至った肺炎は、治験責任医師により報告された事象である。一方、CEC の判定による死亡に至った肺炎は、治験責任医師が報告した死亡に至った有害事象の事象名に関わらず、胸部 X 線画像を含む追加の原資料に基づき、CEC で死亡に至った肺炎と判定された事象である。CEC による判定により、試験全体を通した事象の分類について一貫性を確保した。

治療期間中に発現した CEC で判定された死亡に至った肺炎の曝露量で調整した発現例数は、FF/VI 100/25 µg 群（0.18 例/100 人・年）、FF 100 µg 群（0.15 例/100 人・年）及びプラセボ群（0.14 例/100 人・年）で同程度であったが、VI 25 µg 群（0.09 例/人・年）では他の投与群より低かった（付録 2.7.4.7-7 HZC113782 CSR Overall Table 3.080）。

##### 2.7.4.2.1.4.3.6.2. 4 週間の試験

**HZC110946 試験**

HZC110946 試験では肺炎の報告はなかった。

**HZC111348 試験**

HZC111348 試験では肺炎の報告はなかった。

**B2C111045 試験**

B2C111045 試験において、VI 12.5 µg 群の 1 例で肺炎が報告されたが、本事象は 5 日後に回復した。本被験者では肺炎と同時に慢性閉塞性肺疾患（増悪）が発現し、治験は中止された。治験責任医師により、肺炎又は慢性閉塞性肺疾患（増悪）が治験薬に起因したとする合理的可能性はないと判断された。

#### 2.7.4.2.1.4.3.6.3. FP/SALM 実薬対照試験

**HZC113107 試験**

HZC113107 試験では FF/VI 100/25 µg 群で 1 例（<1%）、FP/SALM 500/50 µg 群で 2 例（<1%）に肺炎が発現した。両群ともに、これらの発現頻度は低く同程度であった。3 例で計 4 件の肺炎が発現した。3 例（3 件）で治験薬投与中止又は治験中止に至った重篤な有害事象の肺炎が発現したが、肺炎に関連した死亡例はなかった。FP/SALM 500/50 µg 群の 1 例で 2 件の肺炎が発現した。本被験者では、治験実施計画書に従い初回の肺炎発現後に治験を中止すべきであったが、2 回目の肺炎が報告されるまで治験は中止されなかった。

FP/SALM 500/50 µg 群の 2 例で胸部 X 線検査が行われ、両被験者ともに両側浸潤が認められた（肺炎が 2 件発現した被験者では初回発現時に胸部 X 線検査を実施）。FF/VI 100/25 µg 群の被験者では X 線検査は行われなかった。

**HZC113109 試験**

HZC113109 試験では、FF/VI 100/25 µg 群の 1 例が有害事象の結核と診断された。結核は注目すべき有害事象である「肺炎」に分類した。HZC113109 試験では、有害事象の肺炎の報告はこれ以外にはなかった。

**HZC112352 試験**

HZC112352 試験では FF/VI 100/25 µg 群で 2 例（<1%）に肺炎が発現したが、FP/SALM 250/50 µg 群では発現しなかった。重篤な有害事象の肺炎は認められず、肺炎に関連した死亡例もなかった。1 例（被験者番号 10353）の肺炎が、治験責任医師により治験薬と関連ありと判定された。治験実施計画書に従い、肺炎により治験を中止すべきであったが、本被験者は治験を中止しなかった。この他に 1 例（被験者番号 6310）が肺炎により治験を中止し、治験責任医師により治験薬と関連なしと判定された。

2 例とも胸部 X 線検査が行われ、被験者番号 10353 で両側浸潤、被験者番号 6310 で片側浸潤が認められた。

#### 2.7.4.2.1.5. 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.1.1.において器官別の有害事象の解析結果を記載した。それに続く 2.7.4.2.1.1.2.で有害事象の詳細を要約した。

FF/VI の臨床開発計画では、すべての有害事象に加え、ステロイド薬及び LABA の既知の作用に基づき注目すべき有害事象を規定した。これらには、血圧変化、頻脈、神経過敏、振戦及び動悸等の β アドレナリン刺激作用、骨、眼及び HPA-axis への既知の全身性ステロイドの影響、口腔及び咽頭に対する局所作用が含まれる。これらの有害事象に関する検討は 2.7.4.2.1.4.2.に示す。

#### 2.7.4.2.1.5.1. 6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

6 ヵ月間の肺機能試験においてよく見られた有害事象は、一般的によく見られる事象、COPD 患者でよく見られる事象、又は ICS を投与された被験者で見られる局所の事象であっ

た。両試験を通して発現頻度が最も高かったのは SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象であった。次いで「神経系障害」、「筋骨格系および結合組織」並びに「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の有害事象が高かった。各 SOC の有害事象に関する詳細な検討は 2.7.4.2.1.1.1.1.に記載した。

#### 2.7.4.2.1.5.2. 1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）

1 年間の増悪試験においてよく見られた有害事象は、一般的によく見られる事象、COPD 患者でよく見られる事象、又は ICS を投与された被験者で見られる局所の事象であった。両試験を通して発現頻度が最も高かったのは SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象であった。次いで「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「胃腸障害」及び「神経系障害」の有害事象が高かった。各 SOC の有害事象に関する詳細な検討は 2.7.4.2.1.1.1.2.に記載した。全体的に、1 年間の増悪試験でよく見られた有害事象は、6 ヵ月間の肺機能試験で見られた有害事象と同様であった。

#### 2.7.4.2.1.5.3. 200820 試験

200820 試験において、治療期間中の発現頻度が最も高かった SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象であった（FF/VI 100/25 µg 群で 14%及び VI 25 µg 群で 14%）。次いで、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（FF/VI 100/25 µg 群で 7%及び VI 25 µg 群で 8%）及び「神経系障害」（FF/VI 100/25 µg 群で 4%及び VI 25 µg 群で 3%）の有害事象が高かった（表 2.7.4.2-11）。

#### 2.7.4.2.1.5.4. 国内長期投与試験（HZC114156 試験）

HZC114156 試験において治療期間中の有害事象の発現頻度が高かった SOC は、両群ともに「感染症および寄生虫症」（FF/VI 100/25 µg 群 53%、200/25 µg 群 74%）、次いで「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（FF/VI 100/25 µg 群 37%、200/25 µg 群 31%）、「胃腸障害」（FF/VI 100/25 µg 群 23%、200/25 µg 群 27%）、「筋骨格系および結合組織障害」（FF/VI 100/25 µg 群 22%、200/25 µg 群 21%）等であった（2.7.4.2.1.1.1.4.）。

#### 2.7.4.2.1.5.5. COPD 併合試験

COPD 患者を対象とした 7 試験において見られた有害事象は、一般的によく見られる事象、COPD 患者でよく見られた事象、又は ICS を投与された被験者で見られる局所の事象であった。これらの試験を通して発現頻度が最も高かったのは SOC が「感染症および寄生虫症」の事象であった。次いで「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「神経系障害」及び「胃腸障害」の有害事象が高かった。各 SOC の有害事象に関する詳細な検討は 2.7.4.2.1.1.1.5.に記載した。COPD 患者を対象とした 7 試験の併合では、FF/VI 50/25、100/25、200/25 µg 群及び VI 25 µg 群の被験者は治験薬の曝露期間が長く（6 ヵ月間及び 4 週間の試験と比べて 1 年間の試験に多数が参加した）、各 SOC の有害事象は 1 年間の増悪試験と同様であった（2.7.4.2.1.5.2.）。

#### 2.7.4.2.1.5.6. COPD 患者を対象とした補完する評価試験

##### 2.7.4.2.1.5.6.1. 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 患者を対象とした臨床試験（HZC113782 試験）

HZC113782 試験において、治療期間中の有害事象の発現頻度が高かった SOC は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（33～39%）及び「感染症および寄生虫症」（31～34%）であった。各 SOC の有害事象に関する検討は 2.7.4.2.1.1.1.6.1.に記載した。

##### 2.7.4.2.1.5.6.2. 4 週間の試験

###### 2.7.4.2.1.5.6.2.1. HZC110946 試験

HZC110946 試験において、治療期間中の有害事象の発現頻度が最も高かった SOC は「感染症および寄生虫症」であった。次いで「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった。各 SOC の有害事象に関する検討は 2.7.4.2.1.1.1.6.に記載した。他の SOC では、有害事象の報告は各 1 例であった。

###### 2.7.4.2.1.5.6.2.2. HZC111348 試験

HZC111348 試験において治療期間中の有害事象の発現頻度が高かった SOC は「感染症および寄生虫症」（プラセボ群 20%及び FF/VI 400/25 µg 群 30%）、「神経系障害」（プラセボ群 10%及び FF/VI 400/25 µg 群 28%）及び「胃腸障害」（プラセボ群 5%及び FF/VI 400/25 µg 群 15%）であった。各 SOC の有害事象に関する検討は 2.7.4.2.1.1.1.6.に記載した。

###### 2.7.4.2.1.5.6.2.3. B2C111045 試験

B2C111045 試験において治療期間中の有害事象の発現頻度が高かった SOC は「神経系障害」（3～13%）、「感染症および寄生虫症」（3～11%）、「胃腸障害」（3～8%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（4～7%）及び「臨床検査」（2～8%）であった。各 SOC の有害事象に関する検討は 2.7.4.2.1.1.1.6.に記載した。

##### 2.7.4.2.1.5.6.3. FP/SALM 実薬対照試験

###### 2.7.4.2.1.5.6.3.1. HZC113107 試験

HZC113107 試験において有害事象の発現頻度が高かった SOC は「感染症および寄生虫症」（FF/VI 100/25 µg 群 8%及び FP/SALM 500/50 µg 群 11%）及び「神経系障害」（FF/VI 100/25 µg 群 8%及び FP/SALM 500/50 µg 群 7%）であった（2.7.4.2.1.1.1.6.3.）。

###### 2.7.4.2.1.5.6.3.2. HZC113109 試験

HZC113109 試験において有害事象の発現頻度が高かった SOC は「感染症および寄生虫症」（FF/VI 100/25 µg 群 7%及び FP/SALM 250/50 µg 群 9%）及び「神経系障害」（両群とも 7%）であった（2.7.4.2.1.1.1.6.3.）。

#### 2.7.4.2.1.5.6.3.3. HZC112352 試験

HZC112352 試験において有害事象の発現頻度が高かった SOC は「感染症および寄生虫症」（FF/VI 100/25 µg 群 8%及び FP/SALM 250/50 µg 群 12%）及び「神経系障害」（FF/VI 100/25 µg 群 6%及び FP/SALM 250/50 µg 群 4%）であった（2.7.4.2.1.1.1.6.3.）。

### 2.7.4.2.2. 個別有害事象の文章による説明

COPD 患者を対象とした完了した 13 試験では、重篤な有害事象が発現した症例の叙述を総括報告書に記載した。また、国内長期投与試験（HZC114156 試験）を除く 12 試験では、有害事象により治験薬投与又は治験を中止した被験者についての叙述も総括報告書に記載した。これらの叙述の掲載場所を表 2.7.4.2-93 に示す。

**表 2.7.4.2-93　　症例の叙述の掲載場所**

| 試験名 | 重篤な有害事象<br>掲載場所 | 有害事象による中止<br>掲載場所 |
|---|---|---|
| 6 ヵ月間の肺機能試験 | | |
| HZC112206 試験 | 総括報告書 Section 11 | 総括報告書 Section 11 |
| HZC112207 試験 | 総括報告書 Section 11 | 総括報告書 Section 11 |
| 1 年間の増悪試験 | | |
| HZC102871 試験 | 総括報告書 Attachment 1 | 総括報告書 Attachment 1 |
| HZC102970 試験 | 総括報告書 Attachment 1 | 総括報告書 Attachment 1 |
| 12 週間の FF/VI vs VI の実薬対照試験 | | |
| 200820 試験 | 総括報告書 Section 12 | 総括報告書 Section 12 |
| 国内長期投与試験 | | |
| HZC114156 試験 [2] | 総括報告書 Section 12 | － |
| 4 週間のクロスオーバー試験 | | |
| HZC110946 試験 | 総括報告書 Section 11 | 総括報告書 Section 11 |
| 4 週間の高用量 FF/VI 投与試験 | | |
| HZC111348 試験 [2] | 総括報告書 Section 12 | － |
| 4 週間の VI 用量設定試験 | | |
| B2C111045 試験 | 総括報告書 Section 15.2 | 総括報告書 Section 15.3 |
| FP/SALM 実薬対照試験 | | |
| HZC113107 試験 | 総括報告書 Section 11.1 | 総括報告書 Section 11.2 |
| HZC113109 試験 | 総括報告書 Section 11.1 | 総括報告書 Section 11.2 |
| HZC112352 試験 | 総括報告書 Section 11.1 | 総括報告書 Section 11.2 |
| 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 | 総括報告書 Section 11.1 | 総括報告書 Section 11.2 |

1. 前観察期間に発現した 4 例の重篤な有害事象を含む
2. 重篤な有害事象のみ

### 2.7.4.3. 臨床検査値の評価

200820 試験では肝機能検査のみ実施し、臨床検査は実施しなかった。また、HZC113782 試験では、米国でのみバイオマーカー評価及び遺伝子的評価を実施した。なお、本項では HZC113782 試験の結果について示していない。

#### 2.7.4.3.1. 血中グルコース及びカリウム

低カリウム血症及び高血糖は $\beta_2$ 刺激薬及びステロイド薬による全身作用として知られており（ステロイド薬は高血糖のみ）、大部分は全身曝露に関連して認められる。COPD 患者における FF/VI 吸入剤の臨床試験の結果、グルコース及びカリウムに対する作用は認められなかった。グルコース及びカリウムへの作用に関連する有害事象を含む、注目すべき有害事象に対する評価については 2.7.4.2.1.4.2.に記載した。

##### 2.7.4.3.1.1. 6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

6 ヵ月間の肺機能試験では、投与 84 及び 168 日目の投与前（非空腹時）と投与 30 分後（空腹時）にすべての被験者にて採血を行い、VI 及び FF の薬力学的作用を評価するため、血清カリウム値及びグルコース値を測定した。

ベースライン時のグルコースの平均値はすべての群で同程度であり、その範囲は 5.66～5.88 mmol/L であった。投与 84 日目の投与前及び投与 30 分後のグルコースの平均値及び中央値に、ベースラインからの変化はほとんど認められなかった。投与 168 日目のグルコース値も、ベースライン時及び投与 84 日目の値と同程度であった。

グルコース値のベースラインからの変化はすべての実薬群で同様であり、また、プラセボ群とも同様であった（付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table 3.03）。6 ヵ月間の肺機能試験では、24 週間の治療期間中に、治療によるグルコース値への影響を示す所見は得られなかった。

ベースライン時のカリウムの平均値はすべての群で同程度であり、その範囲は 4.46～4.53 mmol//L であった。投与 84 日目の投与前及び投与 30 分後のカリウムの平均値及び中央値に、ベースラインからの変化はほとんど認められなかった。投与 168 日目のカリウム値も、ベースライン時及び投与 84 日目の値と同程度であった。

カリウム値のベースラインからの変化はすべての実薬群において同様であり、また、プラセボ群とも同様であった（付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table3.06）。24 週間の治療期間中に、治療によるカリウム値への影響を示す所見は得られなかった。

##### 2.7.4.3.1.2. 1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）

1 年間増悪試験では、投与前（非空腹時）にすべての被験者にて採血を行い、血清カリウム値及びグルコース値を測定した。すべての被験者に VI を投与したため、LABA に関連する作用を判定することは困難である。しかしながら、治療期間における、LABA との関連が示唆される個々の異常の発現頻度は、すべての群で低かった。

ベースライン時のグルコースの平均値はすべての群で同程度であり、その範囲は 5.64～5.74 mmol/L であった。投与 12、28 及び 52 週目におけるグルコースの平均値及び中央値に、ベースラインからの変化はほとんど認められなかった。

グルコース値のベースラインからの変化はすべての FF/VI 群において同様であり、また、VI 25 µg 群とも同様であった（付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table 3.08）。1 年間の増悪試験では、52 週間の治療期間中に、治療によるグルコース値への影響を示す所見は得られなかった。

ベースライン時のカリウムの平均値はすべての群で同程度であり、その範囲は 4.40～4.43 mmol/L であった。投与 12、28 及び 52 週目の投与前のカリウムの平均値及び中央値に、ベースラインからの変化はほとんど認められなかった。

カリウム値のベースラインからの変化はすべての FF/VI 群において同様であり、また、VI 25 µg 群とも同様であった（付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table 3.10）。52 週間の治療期間中に、治療によるカリウム値への影響を示す所見は得られなかった。

#### 2.7.4.3.1.3. 国内長期投与試験（HZC114156 試験）

HZC114156 試験では、治療期間の最終評価時（投与 52 週目／中止時）にグルコース値が正常値から高値に変化した被験者が多く見られ、FF/VI 100/25 µg 群では 27%、200/25 µg 群では 19%であった。一方、高値から正常値に変化した被験者もそれぞれ 9%、20%であり、全体的に変動が見られた。なお、治験期間を通して、グルコースの平均値に変動は見られなかった。

カリウム値が投与 52 週目／中止時に正常値から低値に変化した被験者は FF/VI 100/25 µg 群では認められず、200/25 µg 群では 2%とわずかであった。治験期間を通して、カリウムの平均値に変動は見られなかった。

#### 2.7.4.3.1.4. 4 週間の試験

##### 2.7.4.3.1.4.1. HZC110946 試験

HZC110946 試験では、グルコース値及びカリウム値を二通りの方法で評価した。一つは、スクリーニング時及び最終治療期間（第 3 治療期間）の投与 28 日目又は早期中止来院時の生化学的検査の一部として、また、もう一つは薬力学的評価の一部としてである。薬力学的評価では、各治療期間の投与 1 日目と 28 日目の投与 5 分前及び 30 分後に、各被験者の空腹時に採血し、グルコース値及びカリウム値を測定した。

グルコース値及びカリウム値に対して、FF/VI による統計学的又は臨床的に意味のある影響は認められなかった（混合効果モデル、付録 2.7.4.7-6 HZC110946 Table 9.03～Table 9.06）。生化学的検査又は薬力学的評価のいずれかで、プラセボ群を含むすべての群でグルコース値が基準値上限（ULN）を超えた被験者は 13 例以下であった。また、生化学的検査又は薬力学的評価のいずれかで、プラセボ群を含むすべての群でカリウム値が基準値下限（LLN）を下回った被験者は 2 例以下であった。グルコース値又はカリウム値の基準値外への変動が、有害事象として報告されたものはなかった。

#### 2.7.4.3.1.4.2. HZC111348 試験

HZC111348 試験では、グルコース値及びカリウム値に対する FF/VI 400/25 µg 1 日 1 回 28 日間投与の臨床的に重要な影響は認められなかった。投与 0～4 時間の血漿中グルコース最大値及び加重平均値、血清カリウム最小値及び加重平均値におけるベースラインからの変化量の調整済平均値には、FF/VI 400/25 µg 群とプラセボ群との間でわずかな差が認められたのみであった。

#### 2.7.4.3.1.4.3. B2C111045 試験

VI 3、6.25、12.5、25 又は 50 µg 1 日 1 回 28 日間投与による治療では、血中グルコース値及びカリウム値に対する臨床的に重要な影響は示されなかった。この結論は、薬力学的評価の結果により裏付けられた。

- 投与 0～4 時間のグルコース値及びカリウム値の加重平均値及び最大値に関する解析（共分散分析：ANCOVA）では、すべての VI 群とプラセボ群間で調整済平均値の臨床的に重要な差は認められなかった（付録 2.7.4.7-6 B2C111045 Table 10.09～Table 10.12）。
- グルコース値が ULN を超えて増加した被験者の割合は、VI 50 µg 群の投与 10 分後（75%）を除き、ベースライン後のすべての来院時、すべての群で 48～65%であった。カリウム値が LLN を超えて減少した被験者の割合は、ベースライン後のいずれの来院時においても低かった（すべての群で 5%以下）。
- ベースラインと比べて治療期間中のいずれかの時点にグルコース値が ULN を超えて増加した被験者の割合は、プラセボ群が 5～14%であったのに対して、VI 群では 2～15%であった。また、カリウム値が LLN を超えて減少した被験者はわずかであった（すべての群で 0～3%）。

### 2.7.4.3.1.5. FP/SALM 実薬対照試験

#### 2.7.4.3.1.5.1. HZC113107 試験

HZC113107 試験では、FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回 28 日間投与による治療では、血中グルコース値及びカリウム値に対する臨床的に重要な影響は示されなかった。また、いずれの生化学的検査項目に対しても影響は示されなかった。

#### 2.7.4.3.1.5.2. HZC113109 試験

HZC113109 試験では、FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回 28 日間投与による治療では、血中グルコース値及びカリウム値に対する臨床的に重要な影響は示されなかった。また、いずれの生化学的検査項目に対しても影響は示されなかった。

#### 2.7.4.3.1.5.3. HZC112352 試験

HZC112352 試験では、FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回 28 日間投与による治療では、血中グルコース値及びカリウム値に対する臨床的に重要な影響は示されなかった。また、いずれの生化学的検査項目に対しても影響は示されなかった。

#### 2.7.4.3.2. 肝関連事象

GSK では以下のように肝機能検査値に関する標準的な治験薬投与中止基準を設けている。

＜第 III～IV 相試験における中止基準＞

1. ALT が ULN の 3 倍以上かつビリルビンが ULN の 2 倍以上（直接ビリルビンが 35% 超）
2. ALT が ULN の 8 倍以上
3. ULN の 5 倍以上、8 倍未満の ALT が 2 週間以上持続
4. 肝炎、あるいは疲労、悪心、嘔吐、右上腹部の疼痛又は圧痛、発熱、発疹、好酸球増加等の過敏症の症状の発現又は悪化を伴う場合は ALT が ULN の 3 倍以上
5. ALT が ULN の 5 倍以上、8 倍未満であり、毎週 1 回のモニタリングを 2 週間より長い期間実施できない

＜第 I～II 相試験における中止基準＞

1. ALT が ULN の 3 倍以上かつビリルビンが ULN の 1.5 倍以上（直接ビリルビンが 35% 超）
2. ALT が ULN の 5 倍以上
3. 肝炎の症状又は発疹の発現又は悪化を伴う場合は ALT が ULN の 3 倍以上
4. ULN の 3 倍以上の ALT が 4 週間以上持続
5. ALT が ULN の 3 倍以上であり、毎週 1 回のモニタリングを 4 週間実施できない

この中止基準を参考として、肝機能検査値において臨床的に問題となる可能性がある値を定めた（FF/VI に関する前臨床試験での問題点や薬理学的問題点によるものではない）。この値は治験実施計画書ごとに定めた。HZC111348 及び B2C111045 試験では、第 I～II 相試験における中止基準を参考にして定めた。

全体として、COPD 臨床データパッケージでは FF/VI 及び VI に関連する肝関連の問題は認められなかった。わずかに認められた肝機能異常のエピソードは、一過性のものか、又は併発している疾患又は併用薬の影響によるものであった。

##### 2.7.4.3.2.1. 6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

6 ヵ月間の肺機能試験では、臨床的に問題となる可能性がある値を ALT、AST 及び ALP に関しては ULN の 3 倍、総ビリルビンに関しては ULN の 2 倍と定義した。HZC112206 試験の 2 例がこの基準に該当した。

- 被験者番号 133872 は 56 歳の男性であり、VI 25 μg 群に割り付けられた。投与 87 日目に ALT、AST、γ-GTP の上昇が認められた。本被験者は投与 1 日目の ALT が 160 IU/L、AST が 129 IU/L、γ-GTP が 367 IU/L と高値であり、治験参加中も高値が持続していた。しかしながら、ALT 及び AST は投与 84 及び 168 日目、γ-GTP は投与 168 日目には低下した。投与 168 日目の値は ALT が 132 IU/L、AST が 76 IU/L、γ-GTP が 122 IU/L であった。肝臓に関連する有害事象は報告されておらず、これらの検査値の上昇は重篤な有害事象とは考えられなかった。肝画像検査は実施しなかった。1 週間のアルコール消費量の平均値は 39.0 単位であった（1 単位：エタノール約 10 mL 相当、小グラスのワイン 1

杯又はシングルのスピリッツ 1 杯に相当）。本被験者が併発していた疾患は高血圧、高コレステロール血症、糖尿病等であった。併用薬は、糖尿病治療用にメトホルミン、COPD 治療用にブデソニド及び治験で提供されたサルブタモール（必要時）等であった。高血圧及び高コレステロール血症の治療に関する報告はなかった。

- 被験者番号 130660 は 56 歳の男性であり、FF/VI 50/25 μg 群に割り付けられた。投与 92 日目に ALT 及び AST の上昇が認められた。本被験者はスクリーニング来院時に ALT が 84 IU/L、AST が 88 IU/L と高値であったが、投与 84 日目の来院時に更に上昇し（ALT が 166 IU/L、AST が 170 IU/L）、その後治験を中止した。後観察期間の来院時においてもこれらの値は高値であり、不安定な動きを示していた（最悪値：ALT が 279 IU/L、AST が 300 IU/L）。肝画像検査を実施したが異常は見られなかった。総ビリルビン値は治験期間を通じて正常であった。γ-GTP はベースライン時に高値であり（124 IU/L）、治験期間中に上昇し（最悪値 248 IU/L）、早期中止となった。肝臓に関連する有害事象は報告されておらず、これらの検査値の上昇は重篤な有害事象とは考えられなかった。本被験者が併発していた疾患は高血圧等であった。併用薬は高血圧治療用にアムロジピン、不安治療用にジアゼパム、胃食道逆流性疾患治療用にラニチジン、うつ病治療用にデュロキセチン、COPD 治療用に治験で提供されたサルブタモール（必要時）等であった。

後観察期間に、FF 100 μg 群の被験者 1 例で、治験責任医師が治験薬と関連性があるかもしれないと判断した ALT の異常が認められ、有害事象として報告された。

#### 2.7.4.3.2.2. 1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）

1 年間の増悪試験では、臨床的に問題となる可能性がある値を ALT、AST 及び ALP に関しては ULN の 3 倍、総ビリルビンに関しては ULN の 2 倍と定義した。

HZC102871 試験では、3 例の被験者が肝機能検査値に基づく治験薬投与中止基準に該当した。

- 被験者番号 101433 は 47 歳の女性であり、FF/VI 100/25 μg 群に割り付けられた。本被験者は治療を完了し、最終来院時（投与 52 週目）の ALT が 439 IU/L（基準値：0～48 IU/L）、AST が 232 IU/L（基準値：0～42 IU/L）と ULN の 3 倍を超えた上昇が認められた（投与開始後 365 日目のデータ）。その 10 日後に ALT は 114 IU/L、AST は 54 IU/L と ULN の 3 倍未満に低下した（投与開始後 375 日目のデータ）。前観察期間中、本被験者の γ-GTP は高値であり、C 型肝炎抗体検査は陽性であった。2011 年 7 月 15 日の経腹壁的超音波検査では異常は認められなかった。ウイルス学的検査報告書では、投与開始後 368 日目にポリメラーゼ連鎖反応（PCR）により定量した C 型肝炎ウイルスのリボ核酸（RNA）量は 200,000 IU/mL であった。
- 被験者番号 110845 は 42 歳の女性であり、FF/VI 50/25 μg 群に割り付けられた。投与 1 日目の本被験者の ALT は 262 IU/L（基準値：0～48 IU/L）、AST は 121 IU/L（基準値：0～42 IU/L）、γ-GTP は 250 IU/L（基準値：0～45 IU/L）、ALP は 243 IU/L（基準値：20～125 IU/L）と高値であった。規定外来院の投与 15 日目の ALT（130 IU/L）及び

AST（86 IU/L）は ULN の 3 倍未満であり、残りの治験期間中も ULN の 3 倍未満で維持された。本被験者は有害事象を発現することなく治験を完了した。ウイルス学的検査報告書では、投与 15 日目に PCR 法により定量した C 型肝炎ウイルスの RNA 量は 43 IU/mL 未満（定量限界以下）であった。

- 被験者番号 112915 は 57 歳の女性であり、VI 25 μg 群に割り付けられた。投与 196 日目（投与 28 週目）の本被験者の ALT は 182 IU/L（基準値：0～48 IU/L）、AST は 181 IU/L（基準値：0～42 IU/L）であり、ULN の 3 倍を超えていた。その後の ALT は投与開始後 202 日目に 106 IU/L、221 日目に 170 IU/L、243 日目に 115 IU/L、AST は投与開始後 202 日目に 82 IU/L、209 日目に 91 IU/L、221 日目に 89 IU/L、243 日目に 63 IU/L であった。本被験者は中止基準に合致したため早期中止となり、治験薬の最終投与は投与 229 日目であった。投与 9 日目に実施した経腹壁的超音波検査では、胆石、中等度の肝脂肪浸潤及び脂肪肝が認められた。

また、1 例の被験者（VI 25 μg 群の被験者番号 107389）の投与 52 週目の γ-GTP は 1410 IU/L（基準値：0～75 IU/L）であった。本被験者の高値のために、γ-GTP のベースラインからの平均変化量において、VI 25 μg 群（9.1 IU/L）が FF/VI 群（50/25 μg 群が 2.3 IU/L、100/25 μg 群が 1.9 IU/L、200/25 μg 群が-0.8 IU/L）より大きくなった可能性がある。投与 52 週目の来院時の本被験者の ALT、ALP 及び AST は上昇していたものの、すべて ULN の 3 倍未満であり、関連する有害事象も見られなかった。

HZC102970 試験では、6 例の被験者が肝機能検査値に基づく中止基準に該当した。

- 被験者番号 127792 は 59 歳の男性であり、VI 25 μg 群に割り付けられた。本被験者のスクリーニング時の総ビリルビン値は ULN を超えており（約 2 倍）［投与 1 日目に 45 IU/L（基準値：0～22 IU/L）、15 日目に 45 IU/L、196 日目に 49 IU/L］、中止基準を満たしていた。総ビリルビン値は高値が続いたが、ALT 及び AST は治験期間を通じて正常であった。投与 28 日目の肝画像検査では脂肪肝［肥大、高エコー像（echogenic）、脂肪浸潤］が認められ、ウイルス学的検査報告書では投与 15 日目に PCR 法により定量した C 型肝炎ウイルスの RNA 量は 43 IU/mL 未満（定量限界以下）であった。本被験者は治験を完了した。
- 被験者番号 115361 は 59 歳の女性であり、FF/VI 50/25 μg 群に割り付けられた。本被験者の ALT は治験期間を通じて高値であったが、投与開始後 366 日目まで ULN の 3 倍未満（148 IU/L、基準値：0～48 IU/L）を維持していた。本被験者の AST 及び γ-GTP も高値であったが、いずれも ULN の 3 倍を超えることはなく、本被験者は治験を完了した。ウイルス学的検査報告書では、投与開始後 370 日目に PCR 法により定量した C 型肝炎ウイルスの RNA 量は 6.49（対数値）であった。
- 被験者番号 127388 は 52 歳の男性であり、FF/VI 100/25 μg 群に割り付けられた。投与 91 日目に ALT（185 IU/L、基準値：0～48 IU/L）、AST（810 IU/L、基準値：0～42 IU/L）、γ-GTP（284 IU/L、基準値：0～65 IU/L）の上昇が認められた。スクリーニング時及び投与 1 日目の AST はわずかに基準値外であったが、投与 102 日目の早期中止時の来院時には基準値内であった。総ビリルビン値も投与 91 日目に上昇が認められ

た（34 μmol/L、基準値：0～22 μmol/L）が、ULN の 2 倍未満であった。治験責任医師は、肝機能検査値の異常は本被験者の入院の原因である肺炎によるものであり、肺炎の改善とともに肝酵素検査値も改善したと報告した。本被験者は投与 108 日目に COPD の増悪のため早期中止となった。

- 被験者番号 127454 は 67 歳の男性であり、FF/VI 100/25 μg 群に割り付けられた。投与 196 日目から本被験者の ALT（120 IU/L、基準値：0～48 IU/L）、ALP（618 IU/L、基準値：20～125 IU/L）、直接ビリルビン（16 μmol/L、基準値：0～6 μmol/L）及び γ-GTP（1035 IU/L、基準値：0～75 IU/L）は上昇を始めた。投与 201 日目（規定外来院時）にこれらの肝機能検査値は上昇したままであり、更に AST（184 IU/L、基準値：0～55 IU/L）及び総ビリルビン（54 μmol/L、基準値：0～22 μmol/L）にも顕著な上昇が認められた。肝画像検査では胆石の存在が示された。治験薬の投与は中止され、胆石症と診断された。その後、本被験者は死亡し、死亡に至った有害事象として胆石症が報告された。
- 被験者番号 126805 は 50 歳の女性であり、FF/VI 100/25 μg 群に割り付けられた。投与 198 日目に ALT が ULN の 3.5 倍である 166 IU/L（基準値：0～48 IU/L）となり中止基準を超えた。AST も基準値外であったが、ULN の 3 倍未満であった。総ビリルビンは正常であった。ウイルス学的検査報告書では、投与 205 日目に PCR 法により定量した C 型肝炎ウイルスの RNA 量は 43 IU/mL 未満（定量限界以下）であった。本被験者は治験を完了した。
- 被験者番号 118151 は 59 歳の女性であり、FF/VI 200/25 μg 群に割り付けられた。投与 85 日目に γ-GTP（732 IU/L、基準値：0～45 IU/L）の上昇が認められた。直接ビリルビン（22 μmol/L、基準値：0～6 μmol/L）、総ビリルビン（54 μmol/L、基準値：0～22 μmol/L）も上昇が認められ、これらは ULN より大幅に高かった。なお、γ-GTP はスクリーニング時及びベースライン時においても上昇が認められていた。また、投与 85 日目から ALP（334 IU/L、基準値：20～125 IU/L）も上昇を始めた。本被験者には脂肪肝に伴う特発性肝硬変があると報告されていた。本被験者は重篤な有害事象（尿路感染）のため治験中止となった。

#### 2.7.4.3.2.3. 200820 試験

200820 試験において、治験実施計画書で規定した肝機能検査に基づく治験中止基準に該当した被験者が 2 例（いずれも VI 25 μg 群）認められた。

- 被験者番号 002409 は 89 歳の日本人の男性であり、癌の肝転移を合併していた。投与 13 日目（最終投与から 2 日目）に、治験中止基準に該当する ALT 及びビリルビンの上昇が認められた（ALT が ULN の 3 倍以上かつビリルビンが ULN の 2 倍以上）。ALT が 183 U/L（基準値：0～48 U/L）及び直接ビリルビンが 137 U/L（基準値：0～6 U/L）であった。投与 12 日目に医療機関で測定した結果は、ALT が 219.00 IU（基準値：6～30 IU）、総ビリルビンが 7.70 mg/dL（基準値：0.00～0.4 mg/dL）、血中ビリルビンが 11.80 mg/dL（基準値：0.3～1.2 mg/dL）であった。本被験者は重篤な有害事象（膵癌）

のため治験中止となった。重篤な有害事象は回復しなかった。治験責任医師により、重篤な有害事象は治験薬と関連がないと判断された。

- 被験者番号 000124 は 61 歳の白人の女性であり、胆嚢疾患及び甲状腺疾患を合併していた。投与 45 日目（最終投与の翌日）に、治験中止基準に該当する ALT 及びビリルビンの上昇が認められた（ALT が ULN の 3 倍以上かつビリルビンが ULN の 2 倍以上）。ALT が 223 IU/L（基準値：8～39 IU/L）及び AST が 164 IU/L（基準値：12～33 IU/L ）であった。本被験者では重篤な有害事象として膵腺癌及び肝酵素上昇が報告され、膵腺癌のため治験中止となった。これらの重篤な有害事象は、投与 45 日目で発現し、膵腺癌は回復し、肝酵素上昇は未回復と報告された。治験責任医師により、これらの重篤な有害事象は治験薬と関連がないと判断された。

#### 2.7.4.3.2.4. 国内長期投与試験（HZC114156 試験）

HZC114156 試験では、肝機能検査値に基づく治験薬投与中止基準（2.7.4.3.2.）に該当した被験者はいなかった。

#### 2.7.4.3.2.5. 4 週間の試験

##### 2.7.4.3.2.5.1. HZC110946 試験

HZC110946 試験では、臨床的に問題となる可能性がある値を ALT、AST 及び ALP に関しては ULN の 3 倍、総ビリルビンに関しては ULN の 2 倍と定義した。肝機能検査を実施した被験者の中で、治療期間中のいずれかの時点でベースラインから臨床的に問題となる値に肝機能検査値が変動した被験者はいなかった。

##### 2.7.4.3.2.5.2. HZC111348 試験

HZC111348 試験では、臨床的に問題となる可能性がある値を ALT、AST 及び ALP に関しては ULN の 3 倍、総ビリルビンに関しては ULN の 1.5 倍と定義した。肝機能検査を実施した被験者の中で、治療期間中のいずれかの時点でベースラインから臨床的に問題となる値に肝機能検査値が変動した被験者はいなかった。

##### 2.7.4.3.2.5.3. B2C111045 試験

B2C111045 試験では、臨床的に問題となる可能性がある値を ALT、AST 及び ALP に関しては ULN の 3 倍、総ビリルビンに関しては ULN の 1.5 倍と定義した。肝機能検査を実施した被験者の中で、治療期間中のいずれかの時点でベースラインから臨床的に問題となる値に肝機能検査値が変動した被験者は少なかった。

被験者 5 例（プラセボ群 2 例、VI 3 µg 群 1 例、12.5 µg 群 2 例）の肝機能検査値（ALT、AST 又は総ビリルビン）が臨床的に問題となる値まで上昇した。総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超となった 4 例の被験者は、治験終了時までに基準値内に回復した。この 4 例のうち 2 例の被験者では、スクリーニング時点で総ビリルビンの上昇が認められた。投与 14 日目に総ビリルビンの上昇が認められた被験者 1 例は、臨床検査の誤りであることが確認された。

1 例の被験者で投与 28 日目に ALT 及び AST が ULN の 3 倍を超えた。本被験者のベースライン時の ALT 及び AST はそれぞれ ULN の 2.2 倍、1.7 倍であった。本被験者の ALT 及び AST は治験終了時まで ULN を上回っていたが、臨床的に問題となる水準よりも低かった。1 例の被験者では肝機能検査値の上昇と既往症（肝胆道系疾患）との関連が考えられたが、その他の被験者の肝機能検査値の上昇に関しては、得られたデータからは原因を特定できなかった。

#### 2.7.4.3.2.6. FP/SALM 実薬対照試験

##### 2.7.4.3.2.6.1. HZC113107 試験

HZC113107 試験では、臨床的に問題となる可能性がある値を ALT、AST 及び ALP に関しては ULN の 3 倍、総ビリルビンに関しては ULN の 2 倍と定義した。治験中にこれらの定義に該当した被験者はいなかった。

##### 2.7.4.3.2.6.2. HZC113109 試験

HZC113109 試験では、臨床的に問題となる可能性がある値を ALT、AST 及び ALP に関しては ULN の 3 倍、総ビリルビンに関しては ULN の 2 倍と定義した。治験中にこれらの定義に該当した被験者はいなかった。

##### 2.7.4.3.2.6.3. HZC112352 試験

HZC112352 試験では、臨床的に問題となる可能性がある値を ALT、AST 及び ALP に関しては ULN の 3 倍、総ビリルビンに関しては ULN の 2 倍と定義した。治験中にこれらの定義に該当した被験者はいなかった。

#### 2.7.4.3.3. 24 時間尿中コルチゾール排泄量

6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）、国内長期投与試験（HZC114156 試験）及び同一デザインの FP/SALM 実薬対照の 2 試験（HZC113107 及び HZC112352 試験）では、一部の実施医療機関の被験者のサブセットを対象として尿を採取し、尿中コルチゾール排泄量について分析した。尿中コルチゾール排泄量の評価は 1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）、200820 試験、HZC110946 試験、HZC111348 試験、B2C111045 試験及び HZC113107 試験では実施しなかった。

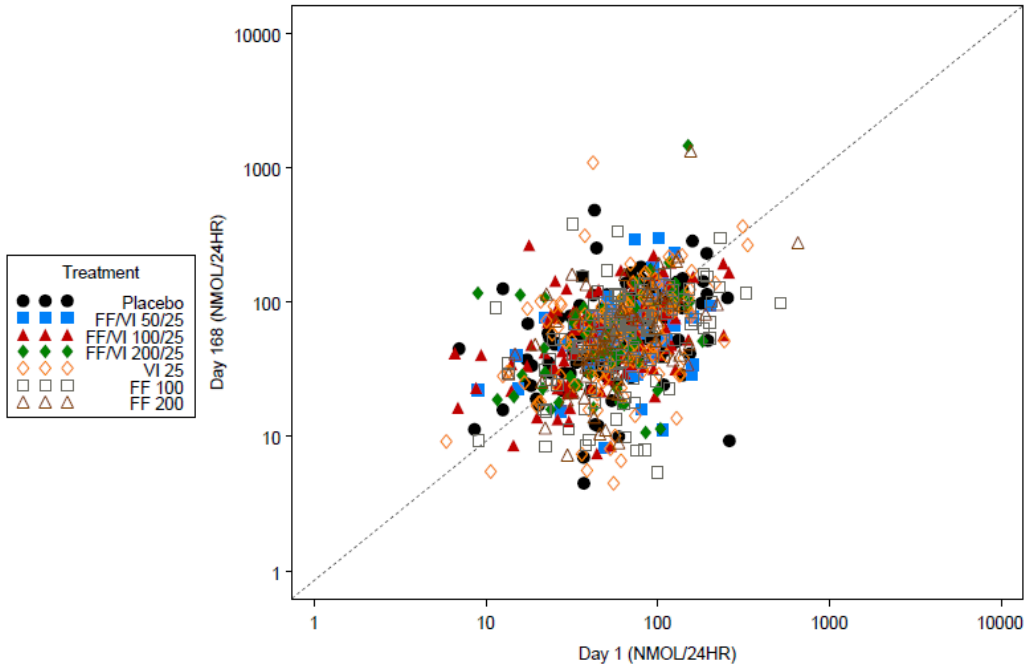
尿中コルチゾール排泄量は対数変換し、UC 集団を対象として解析した。

##### 2.7.4.3.3.1. 6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

6 ヵ月の間肺機能試験では、一部の実施医療機関の被験者を対象として 24 時間尿を採取し、尿中コルチゾール排泄量及びクレアチニン排泄量について分析した。採尿は投与 1 日目と投与 168 日目のそれぞれ前 2 日以内に行った。

投与 168 日目と投与 1 日目の 24 時間尿中コルチゾール排泄量を対比させた散布図を図 2.7.4.3-1 に、投与 1 及び 168 日目の 24 時間尿中コルチゾール排泄量の Box Plot を図

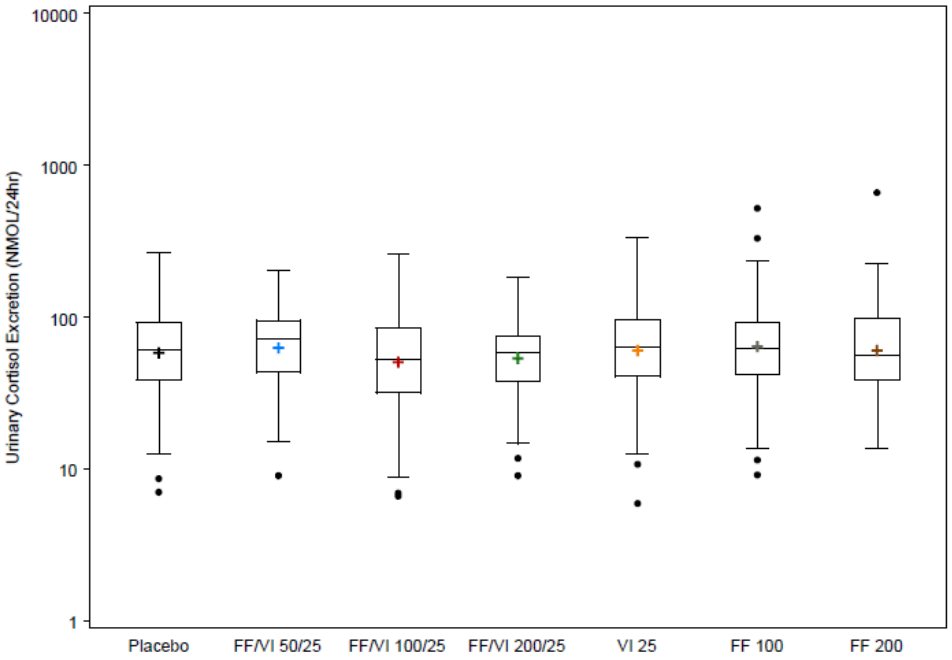
2.7.4.3-2 に示す。また、投与 168 日目の 24 時間尿中コルチゾール排泄量のベースライン値に対する比率の Box Plot を図 2.7.4.3-3 に示す。



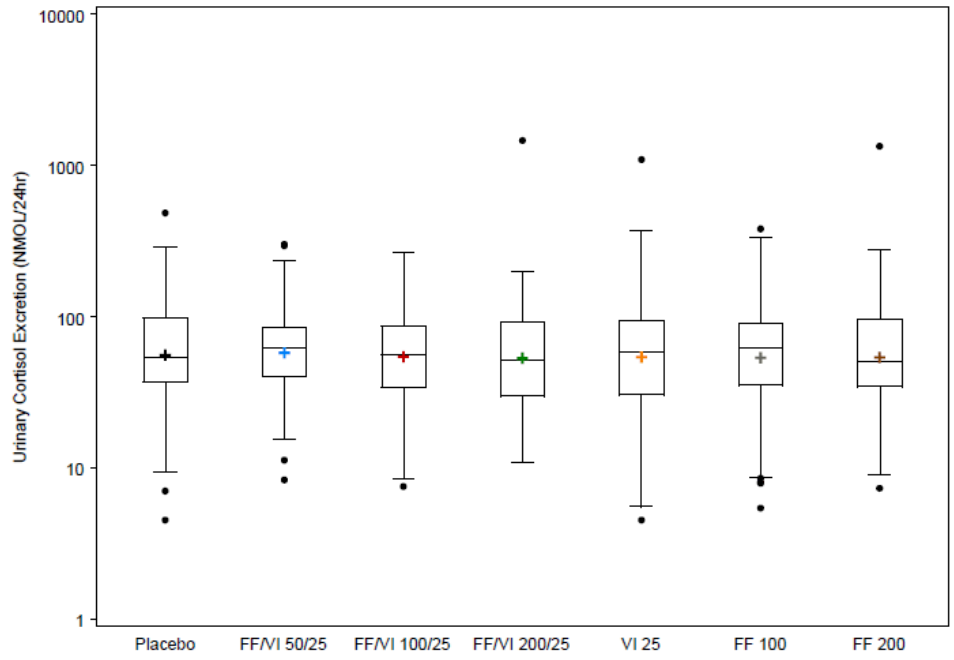

Source: ISS-COPD Figure 3.01

**図 2.7.4.3-1　　投与 168 日目と投与 1 日目の 24 時間尿中コルチゾール排泄量の散布図（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、UC）**

投与 1 日目

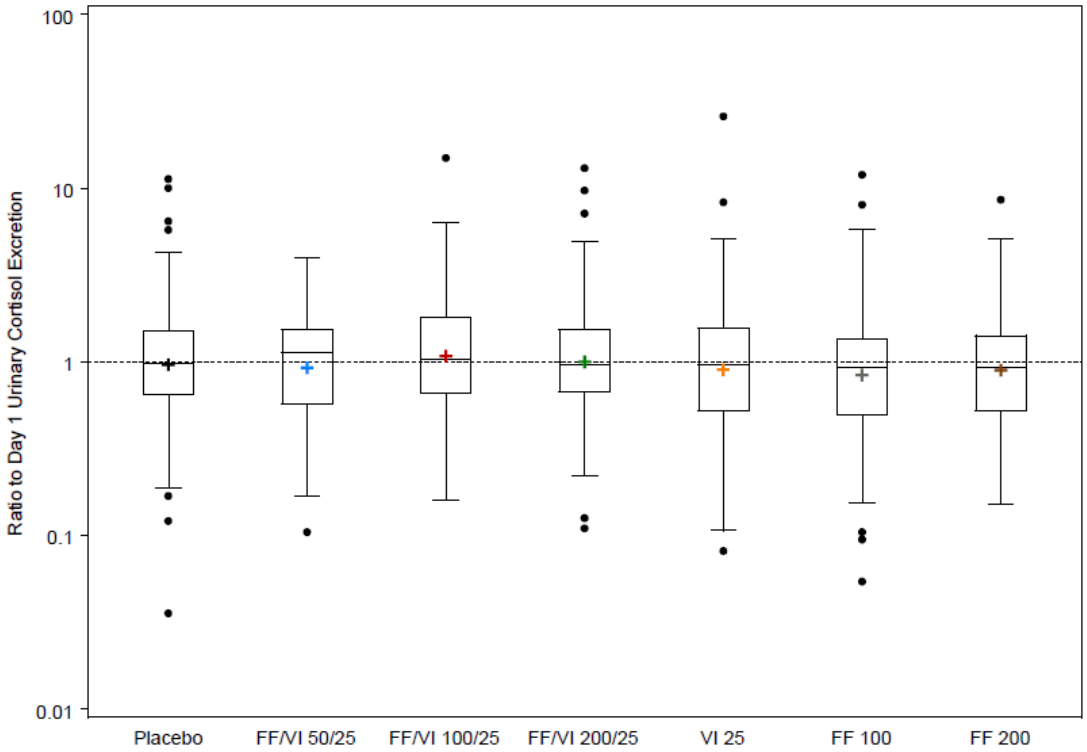



投与 168 日目




Source: ISS-COPD Figure 3.02

**図 2.7.4.3-2　投与 1 及び 168 日目の 24 時間尿中コルチゾール排泄量の Box Plot（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、UC）**




Source: ISS-COPD Figure 3.03

**図 2.7.4.3-3　投与 168 日目の 24 時間尿中コルチゾール排泄量のベースライン値に対する比率の Box Plot（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、UC）**

10 例の被験者の尿中コルチゾール排泄量がベースラインから下限値（第一四分位数－四分位範囲の 1.5 倍）よりも低下し、外れ値となった。これらの内訳はプラセボ群が 3 例、VI 25 µg 群が 1 例、FF/VI 50/25 µg 群が 1 例、200/25 µg 群が 2 例、FF 100 µg 群が 3 例であり、表 2.7.4.3-1 に示す。このような低下はプラセボ群を含むほとんどの群で見られ、FF の用量に依存的であるとは考えられなかった。

**表 2.7.4.3-1　尿中コルチゾール排泄量の外れ値**
**（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、UC）**

| 試験／投与群 | 被験者番号 | 24 時間尿中コルチゾール排泄量 (nmol/24hr) | | ベースラインからの減少率 (%) |
|---|---|---|---|---|
| | | 投与 1 日目 | 投与 168 日目 | |
| HZC112206 試験 | | | | |
| プラセボ群 | 138031 | 37.3 | 4.5 | 88 |
| VI 25 群 | 133502 | 55.6 | 4.5 | 92 |
| FF/VI 50/25 群 | 137933 | 107.7 | 11.2 | 90 |
| HZC112207 試験 | | | | |
| プラセボ群 | 148807 | 59.5 | 10 | 83 |
| | 152973 | 262.4 | 9.3 | 96 |
| FF 100 群 | 145380 | 76.0 | 7.9 | 90 |
| | 146656 | 84.8 | 8.0 | 90 |
| | 149212 | 99.9 | 5.4 | 95 |
| FF/VI 200/25 群 | 149167 | 85.4 | 10.7 | 87 |
| | 151532 | 104.2 | 11.4 | 89 |

基準値：11～138 nmol/24hr
ベースラインから下限値よりも低下した場合を外れ値と定義した（下限値 = 第一四分位数－四分位範囲の 1.5 倍）
Source: ISS-COPD Figure 3.03, Table 73

投与 1 及び 168 日目の尿中クレアチニン及び尿中コルチゾール排泄量はほとんどの被験者が基準値内であり、また、投与 168 日目に尿中コルチゾール排泄量が基準値外であった被験者の割合は実薬群（7～18%）とプラセボ群（14%）で同程度であった（付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table 3.12）。また、尿中コルチゾール排泄量がベースライン後に低値に変化した被験者は実薬群で 1～5%、プラセボ群で 3%と同程度であった（付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table 3.13）。

24 時間尿中コルチゾール排泄量の要約を表 2.7.4.3-2、統計解析を表 2.7.4.3-3 に示す。すべての実薬群において、プラセボ群との間に統計的有意差は認められなかった。尿中コルチゾール排泄量の最小二乗幾何平均値のベースライン値に対する比率は 12%の低下（FF 100 µg 群）から 1%の上昇（FF/VI 100/25 µg 群）まで及んでいた。FF/VI 100/25 µg 群と FF 100 µg 群の差、FF/VI 200/25 µg 群と FF 200 µg 群の差は統計的に有意ではなく、また、FF/VI 群と VI 25 µg 群の差も統計的に有意ではなかった。

**表 2.7.4.3-2　　24 時間尿中コルチゾール排泄量の要約（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、UC）**

| | | プラセボ群 (N=133) | FF/VI 50/25 群 (N=55) | FF/VI 100/25 群 (N=120) | FF/VI 200/25 群 (N=72) | VI 25 群 (N=128) | FF 100 群 (N=128) | FF 200 群 (N=65) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与 1 日目 (ベースライン) | n | 133 | 55 | 120 | 72 | 128 | 128 | 65 |
| | 幾何平均値 | 57.95 | 62.55 | 50.40 | 53.34 | 59.99 | 63.82 | 60.05 |
| | CV (%) | 77 | 68 | 82 | 71 | 78 | 75 | 79 |
| | 中央値 | 61.10 | 72.00 | 52.95 | 57.80 | 63.10 | 62.25 | 55.80 |
| | 最小値－最大値 | 7.0－262.4 | 9.0－203.5 | 6.6－261.2 | 9.0－183.2 | 5.9－335.4 | 9.1－518.7 | 13.6－658.4 |
| 投与 168 日目 | n | 133 | 55 | 120 | 72 | 128 | 128 | 65 |
| | 幾何平均値 | 55.52 | 57.52 | 54.13 | 52.97 | 53.82 | 53.35 | 53.53 |
| | CV (%) | 88 | 81 | 82 | 93 | 112 | 96 | 112 |
| | 中央値 | 53.10 | 61.40 | 55.95 | 51.10 | 58.05 | 61.85 | 50.50 |
| | 最小値－最大値 | 4.5－483.6 | 8.3－300.2 | 7.5－266.1 | 10.7－1459.2 | 4.5－1091.5 | 5.4－379.9 | 7.3－1336.6 |
| ベースラインとの比率 | n | 133 | 55 | 120 | 72 | 128 | 128 | 65 |
| | 幾何平均値 | 0.96 | 0.92 | 1.07 | 0.99 | 0.90 | 0.84 | 0.89 |
| | CV (%) | 95 | 92 | 88 | 97 | 108 | 98 | 98 |
| | 中央値 | 0.98 | 1.12 | 1.04 | 0.95 | 0.95 | 0.92 | 0.93 |
| | 最小値－最大値 | 0.0－11.2 | 0.1－4.0 | 0.2－14.9 | 0.1－13.0 | 0.1－25.9 | 0.1－11.9 | 0.2－8.6 |

単位：nmol/24hr
CV：変動係数
Source: ISS-COPD Table 3.11

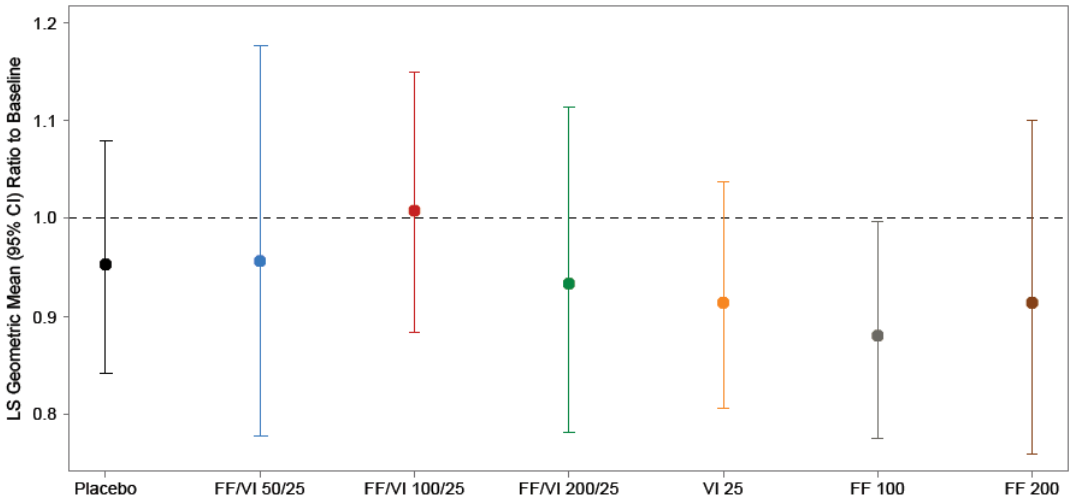
## 表 2.7.4.3-3　24 時間尿中コルチゾール排泄量の統計解析（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、UC）

| | プラセボ群 (N=133) | FF/VI 50/25 群 (N=55) | FF/VI 100/25 群 (N=120) | FF/VI 200/25 群 (N=72) | VI 25 群 (N=128) | FF 100 群 (N=128) | FF 200 群 (N=65) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与 168 日目 | | | | | | | |
| n | 133 | 55 | 120 | 72 | 128 | 128 | 65 |
| 最小二乗幾何平均値, nmol/24hr | 55.27 | 55.46 | 58.48 | 54.12 | 53.04 | 51.02 | 53.00 |
| ベースラインとの最小二乗幾何平均値の比率 | 0.95 | 0.96 | 1.01 | 0.93 | 0.91 | 0.88 | 0.91 |
| プラセボ群との比較 | | | | | | | |
| 比率 | — | 1.00 | 1.06 | 0.98 | 0.96 | 0.92 | 0.96 |
| 95% CI | — | 0.79,1.27 | 0.88,1.27 | 0.79,1.22 | 0.80,1.15 | 0.77,1.10 | 0.77,1.20 |
| p 値 | — | 0.977 | 0.540 | 0.850 | 0.648 | 0.376 | 0.714 |
| VI 25 群との比較 | | | | | | | |
| 比率 | — | 1.05 | 1.10 | 1.02 | — | — | — |
| 95% CI | — | 0.82,1.33 | 0.92,1.32 | 0.82,1.27 | — | — | — |
| p 値 | — | 0.715 | 0.294 | 0.857 | — | — | — |
| FF 100 群との比較 | | | | | | | |
| 比率 | — | — | 1.15 | — | — | — | — |
| 95% CI | — | — | 0.95,1.38 | — | — | — | — |
| p 値 | — | — | 0.144 | — | — | — | — |
| FF 200 群との比較 | | | | | | | |
| 比率 | — | — | — | 1.02 | — | — | — |
| 95% CI | — | — | — | 0.80,1.31 | — | — | — |
| p 値 | — | — | — | 0.868 | — | — | — |

治療、試験、スクリーニング時の喫煙状況、地域、ベースライン値（前観察期間中の 24 時間尿中コルチゾール排泄量）の対数変換値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。
Source: ISS-COPD Table 3.14

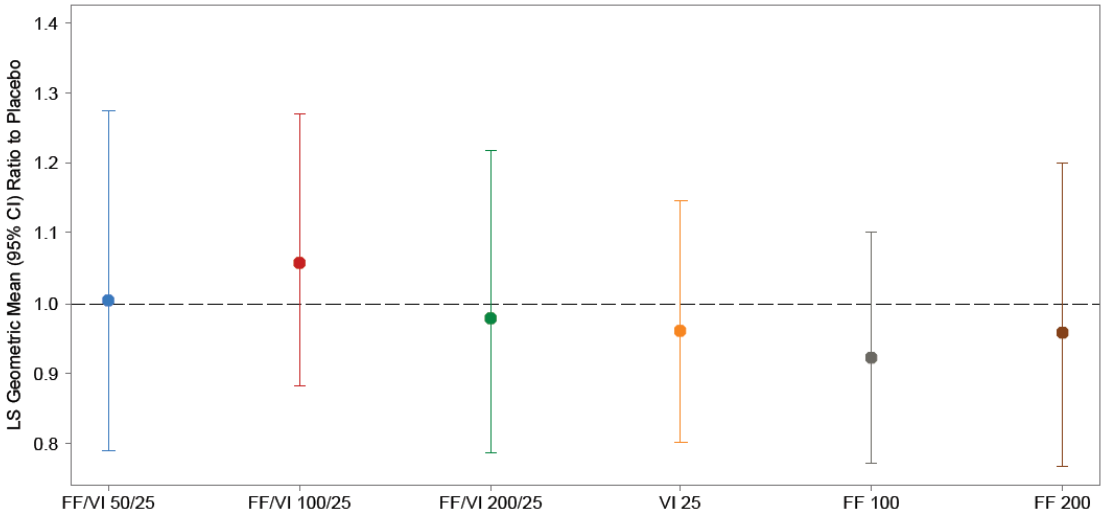
投与 168 日目の 24 時間尿中コルチゾール排泄量の最小二乗平均値のベースライン値に対する比率を図 2.7.4.3-4 に示す。また、投与 168 日目の 24 時間尿中コルチゾール排泄量のプラセボ群に対する実薬群の最小二乗幾何平均値の比率を図 2.7.4.3-5 に示す。更に、投与 168 日目の 24 時間尿中コルチゾール排泄量の FF/VI 群と FF 群又は VI 群の最小二乗幾何平均値の比率を図 2.7.4.3-6 に示す。投与 168 日目の 24 時間尿中コルチゾール排泄量の実薬群に対するプラセボ群の最小二乗幾何平均値の比率は 8%の低下から 6%の上昇まで及んでいた（表 2.7.4.3-3）。これらの図では、ほとんどの値の 95% CI が 1 を含んでいた。

これらのデータから、治療による尿中コルチゾール排泄量への影響を示す結果は示されなかった。



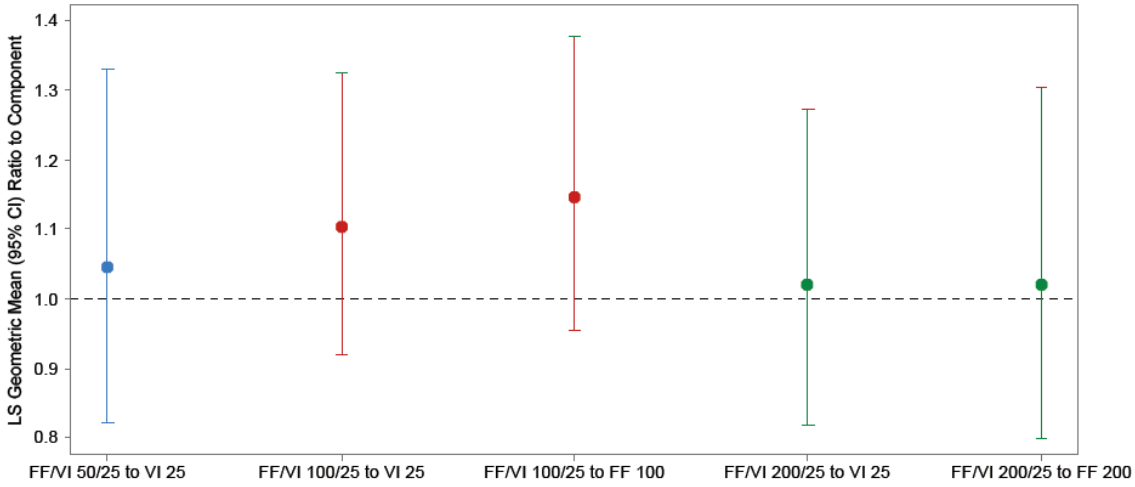

治療、試験、スクリーニング時の喫煙状況、地域、ベースライン値（前観察期間中の 24 時間尿中コルチゾール排泄量）の対数変換値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。
Source: ISS-COPD Figure 3.04

**図 2.7.4.3-4　投与 168 日目の 24 時間尿中コルチゾール排泄量：ベースライン値に対する最小二乗幾何平均値の比率及び 95% CI（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、UC）**




治療、試験、スクリーニング時の喫煙状況、地域、ベースライン値（前観察期間中の 24 時間尿中コルチゾール排泄量）の対数変換値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。
Source: ISS-COPD Figure 3.05

**図 2.7.4.3-5　投与 168 日目の 24 時間尿中コルチゾール排泄量：プラセボ群に対する実薬群の最小二乗幾何平均値の比率及び 95% CI（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、UC）**




治療、試験、スクリーニング時の喫煙状況、地域、ベースライン値（前観察期間中の 24 時間尿中コルチゾール排泄量）の対数変換値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。
Source: ISS-COPD Figure 3.06

**図 2.7.4.3-6　投与 168 日目の 24 時間尿中コルチゾール排泄量：FF/VI 群と FF 群又は VI 群の最小二乗幾何平均値の比率及び 95% CI（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、UC）**

#### 2.7.4.3.3.2. 国内長期投与試験（HZC114156 試験）

HZC114156 試験における 24 時間尿中コルチゾール排泄量の要約統計量及びベースラインからの変化量の要約を表 2.7.4.3-4 に示す。

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の幾何平均値は FF/VI 100/25 μg 群で 0.8862 nmol/24hr、FF/VI 200/25 μg 群で 0.8593 nmol/24hr であり、特記すべき変化は見られなかった。同様に、24 時間尿中クレアチニン排泄量も、両群ともに特記すべき変化は見られなかった。

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）、200/25 μg 群で 3%（4 例）、尿中遊離コルチゾール増加が 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。

**表 2.7.4.3-4 24 時間尿中コルチゾール排泄量の要約統計量及びベースラインからの変化量の要約（HZC114156 試験、UC）**

| | FF/VI 100/25 群 (N=25) | FF/VI 200/25 群 (N=47) |
|---|---|---|
| ベースライン | | |
| n | 25 | 47 |
| 幾何平均値 | 80.7228 | 73.1196 |
| CV (%) | 53.333 | 61.552 |
| 中央値 | 81.6664 | 77.2520 |
| 最小値－最大値 | 29.521－193.682 | 22.900－247.758 |
| 投与 24 週目 | | |
| n | 25 | 43 |
| 幾何平均値 | 85.7824 | 61.1707 |
| CV (%) | 91.557 | 61.464 |
| 中央値 | 80.0110 | 64.0088 |
| 最小値－最大値 | 25.659－742.171 | 18.485－177.128 |
| ベースラインからの変化量の幾何平均値 | 1.0627 | 0.8160 |
| CV (%) | 76.135 | 55.926 |
| 中央値 | 0.2759 | -16.5540 |
| 最小値－最大値 | -59.043－688.646 | -118.637－129.673 |
| 投与 52 週目／中止時 | | |
| n | 24 | 41 |
| 幾何平均値 | 74.6026 | 66.2705 |
| CV (%) | 68.791 | 53.039 |
| 中央値 | 74.4930 | 60.1462 |
| 最小値－最大値 | 20.141－209.408 | 28.142－306.249 |
| ベースラインからの変化量の幾何平均値 | 0.8862 | 0.8593 |
| CV (%) | 37.078 | 52.770 |
| 中央値 | -11.1740 | -11.5878 |
| 最小値－最大値 | -62.905－77.252 | -153.676－132.984 |

単位：nmol/24hr
Source: HZC114156 CSR Table 7.33、Table 7.37

#### 2.7.4.3.3.3. FP/SALM 実薬対照試験

##### 2.7.4.3.3.3.1. HZC113109 試験

HZC113109 試験では、尿中コルチゾール排泄量はチェコ共和国、ドイツ及び米国の一部の実施医療機関で評価した。

24 時間尿中コルチゾール排泄量の統計解析を表 2.7.4.3-5 に示す。また、投与 12 週目における 24 時間尿中コルチゾール排泄量の最小二乗幾何平均値の比率とその 95% CI を図 2.7.4.3-7 に示す。

UC 集団におけるベースライン時の 24 時間尿中コルチゾール排泄量の幾何平均値は FF/VI 100/25 µg 群で 48.40 nmol/24hr、FP/SALM 250/50 µg 群で 52.75 nmol/24hr であった。

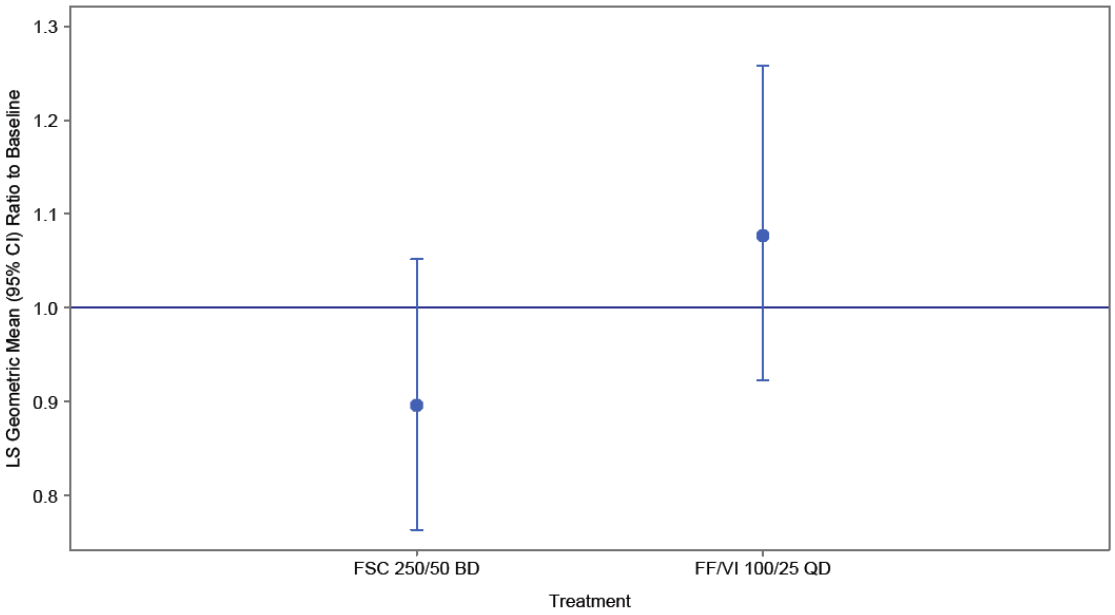
ベースライン値に対する最小二乗幾何平均値の比率は FF/VI 100/25 µg 群と FP/SALM 250/50 µg 群のいずれにおいても 1 前後（それぞれ 1.08 と 0.90）であった。ベースライン値に対する最小二乗幾何平均値の比率に対する統計解析では、FF/VI 100/25 µg 群と FP/SALM 250/50 µg 群との間に統計的有意差は示されなかった。

UC 集団で認められたこれらの傾向は、ITT 集団においても同様に認められた。

**表 2.7.4.3-5 24 時間尿中コルチゾール排泄量の統計解析（HZC113109 試験、UC）**

| | FF/VI 100/25 群 (N=107) | FP/SALM 250/50 群 (N=94) |
|---|---|---|
| 投与 12 週目 | | |
| n | 107 | 94 |
| 最小二乗幾何平均値, nmol/24hr | 53.72 | 44.64 |
| ベースラインとの最小二乗幾何平均値の比率 | 1.08 | 0.90 |
| 差 | | |
| 比率 | 1.203 | |
| 95% CI | 0.99, 1.47 | |
| p 値 | 0.070 | |

国、喫煙状況、可逆性、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。
Source: HZC113109 CSR Table 8.26




FSC：FP/SALM
Source: HZC113109 CSR Figure 8.04

**図 2.7.4.3-7　24 時間尿中コルチゾール排泄量のベースライン値に対する最小二乗幾何平均値の比率及び 95% CI（HZC113109 試験、UC）**

24 時間尿中コルチゾール排泄量の高値／正常／低値ごとの被験者数及びベースラインからの変化を表 2.7.4.3-6 に示す。

UC 集団の大部分で、投与 12 週目の 24 時間尿中コルチゾール排泄量は基準値内（FF/VI 100/25 µg 群：89%、FP/SALM 250/50 µg 群：95%）であった。投与 12 週目にベースラインから低値へと変化した被験者の割合は、2 群間でほとんど差はなかった（FF/VI 100/25 µg：2%、FP/SALM 250/50 µg 群：1%）。

**表 2.7.4.3-6　24 時間尿中コルチゾール排泄量の高値／正常／低値ごとの被験者数及びベースラインからの変化（HZC113109 試験、UC）**

| | | FF/VI 100/25 群 (N=107) | FP/SALM 250/50 群 (N=94) |
|---|---|---|---|
| ベースライン | n | 107 | 94 |
| | 高値 | 10 (9) | 11 (12) |
| | 正常 | 92 (86) | 83 (88) |
| | 低値 | 5 (5) | 0 |
| 投与 12 週目 | n | 107 | 94 |
| | 高値 | 9 (8) | 4 (4) |
| | 正常 | 95 (89) | 89 (95) |
| | 低値 | 3 (3) | 1 (1) |
| ベースラインからの変化 [1] | n | 107 | 94 |
| | 高値に変化 | 4 (4) | 2 (2) |
| | 正常に変化又は変化なし | 101 (94) | 91 (97) |
| | 低値に変化 | 2 (2) | 1 (1) |

n (%)

1. 投与 12 週目に検査値のカテゴリー（高値、正常又は低値）が変化した場合、そのカテゴリーに分類した。ベースラインから変化がない場合（例：高値から高値へ変化）又は正常に変化した場合は、「正常に変化又は変化なし」のカテゴリーとした。

Source: HZC113109 CSR Table 8.27, Table 8.28

#### 2.7.4.3.3.3.2.　HZC112352 試験

HZC112352 試験では、尿中コルチゾール排泄量は米国、イタリア及びスペインの一部の実施医療機関で評価した。

24 時間尿中コルチゾール排泄量の統計解析を表 2.7.4.3-7 に示す。また、投与 12 週目における 24 時間尿中コルチゾール排泄量の最小二乗幾何平均値の比率とその 95% CI を図 2.7.4.3-8 に示す。

UC 集団におけるベースライン時の 24 時間尿中コルチゾール排泄量の幾何平均値は FF/VI 100/25 μg 群で 60.103 nmol/24hr、FP/SALM 250/50 μg 群で 57.019 nmol/24hr であった。投与 12 週目の 24 時間尿中コルチゾール排泄量の幾何平均値は、FF/VI 100/25 μg 群ではベースライン値と同程度（61.196 nmol/24hr）であり、FP/SALM 250/50 μg 群ではベースライン値よりわずかに低かった（53.601 nmol/24hr）。

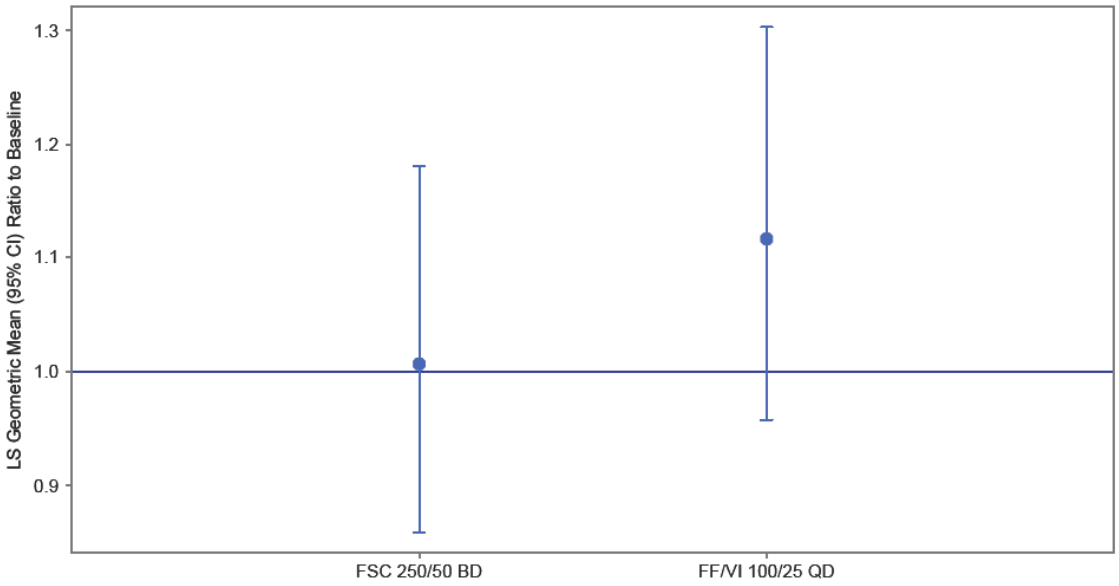
ベースライン値に対する最小二乗幾何平均値の比率は FF/VI 100/25 μg 群と FP/SALM 250/50 μg 群のいずれについても 1 前後（それぞれ 1.12 と 1.01）であった。ベースライン値に対する最小二乗幾何平均値の比率に対する統計解析では、FF/VI 100/25 μg 群と FP/SALM 250/50 μg 群との間に統計的有意差は示されなかった。

UC 集団で認められたこれらの傾向は、ITT 集団においても同様に認められた。

**表 2.7.4.3-7　24 時間尿中コルチゾール排泄量の統計解析（HZC112352 試験、UC）**

| | FF/VI 100/25 群 (N=101) | FP/SALM 250/50 群 (N=102) |
|---|---|---|
| 投与 12 週目 | | |
| n | 101 | 102 |
| 最小二乗幾何平均値, nmol/24hr | 65.41 | 58.97 |
| ベースラインとの最小二乗幾何平均値の比率 | 1.12 | 1.01 |
| 差 | | |
| 比率 | 1.109 | |
| 95% CI | 0.91, 1.35 | |
| p 値 | 0.301 | |

国、喫煙状況、可逆性、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。
Source: HZC112352 CSR Table 8.26




Source: HZC112352 CSR Figure 8.04

**図 2.7.4.3-8　24 時間尿中コルチゾール排泄量のベースライン値に対する最小二乗幾何平均値の比率及び 95% CI（HZC112352 試験、UC）**

24 時間尿中コルチゾール排泄量の高値／正常／低値ごとの被験者数及びベースラインからの変化を表 2.7.4.3-8 に示す。

UC 集団の大部分で、投与 12 週目の 24 時間尿中コルチゾール排泄量は基準値内（FF/VI 100/25 µg 群：82%、FP/SALM 250/50 µg 群：88%）であった。投与 12 週目にベースラインから低値に変化した被験者の割合は FF/VI 100/25 µg 群で 2%、FP/SALM 250/50 µg 群で 4%であった。両群の被験者の大部分（FF/VI 100/25 µg 群の 90%、FP/SALM 250/50 µg 群の 94%）において、投与 12 週目の 24 時間尿中クレアチニン排泄量が基準値内であった。

**表 2.7.4.3-8　24 時間尿中コルチゾール排泄量の高値／正常／低値ごとの被験者数及びベースラインからの変化（HZC112352 試験、UC）**

| | | FF/VI 100/25 群 (N=101) | FP/SALM 250/50 群 (N=102) |
|---|---|---|---|
| ベースライン | n | 101 | 102 |
| | 高値 | 12 (12) | 10 (10) |
| | 正常 | 89 (88) | 89 (87) |
| | 低値 | 0 | 3 (3) |
| 投与 12 週目 | n | 101 | 102 |
| | 高値 | 16 (16) | 8 (8) |
| | 正常 | 83 (82) | 90 (88) |
| | 低値 | 2 (2) | 4 (4) |
| ベースラインからの変化 [1] | n | 101 | 102 |
| | 高値に変化 | 10 (10) | 6 (6) |
| | 正常に変化又は変化なし | 89 (88) | 92 (90) |
| | 低値に変化 | 2 (2) | 4 (4) |

n (%)

1. 投与 12 週目に検査値のカテゴリー（高値、正常又は低値）が変化した場合、そのカテゴリーに分類した。ベースラインから変化がない場合（例：高値から高値へ変化）又は正常に変化した場合は、「正常に変化又は変化なし」のカテゴリーとした。

Source: HZC112352 CSR Table 8.27, Table 8.28

### 2.7.4.3.4.　24 時間血清コルチゾール

クロスオーバーの HZC110946 試験では 3 回の治療期間ごとに投与 28 日目に採血を行い、24 時間血清コルチゾールを測定した。検体は投与前、投与 2、4、8、12、16 及び 24 時間後に採取した。

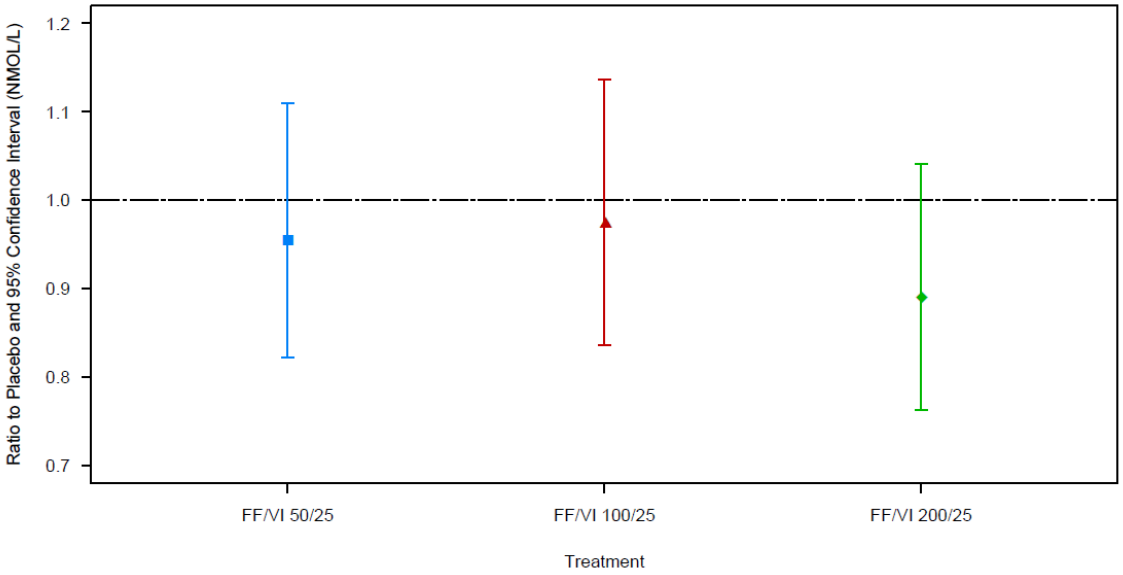
24 時間血清コルチゾールの加重平均値の幾何平均値はプラセボ群（189.1 nmol/L）、FF/VI 50/25 μg 群（181.2 nmol/L）、100/25 μg 群（185.9 nmol/L）で同程度であった。一方、FF/VI 200/25 μg 群では、24 時間血清コルチゾール値の加重平均値の幾何平均値は 168.8 nmol/L と低値であった。

投与 28～29 日目の 24 時間血清コルチゾール加重平均値のプラセボ群に対する比率及び 95% CI を図 2.7.4.3-9 に示す。

投与 28～29 日目までの 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%）、統計解析（混合効果モデル）では、この差は統計的に有意ではなかった（付録 2.7.4.7-6 HZC110946 Table 7.55）。また、プラセボ群より FF/VI 群の血清コルチゾール値の加重平均値の方が低かったことは、臨床的に重要ではないと考えられた。

統計解析では、2 例の血清コルチゾール値が外れ値となった。1 例は被験者番号 160263 で、第 2 治療期間の投与 28 日目のプラセボ投与 8～16 時間後のコルチゾール値（14 nmol/L）であり、もう 1 例は被験者番号 160051 で、第 2 治療期間の投与 28 日目の FF/VI 100/25 μg 投与 8～24 時間後のコルチゾール値（14 nmol/L）であった。

血清コルチゾール値の低下に関連すると考えられる有害事象は報告されなかった。




Source: HZC110946 CSR Figure 7.18

**図 2.7.4.3-9 投与 28～29 日目の 24 時間血清コルチゾール加重平均値のプラセボ群に対する比率及び 95% CI（HZC110946 試験、ITT）**

### 2.7.4.3.5. 血液学的検査及び血液生化学的検査

#### 2.7.4.3.5.1. 6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

##### 2.7.4.3.5.1.1. 血液生化学的検査

6 ヵ月間の肺機能試験では、ほとんどの被験者の血液生化学的検査値が正常のまま維持されたか、又はベースラインからの変化は認められなかった。いずれの検査項目においても、投与 84 又は 168 日目に基準値外に変化した被験者の割合に治療による影響は認められなかった。検査値が基準値外であった被験者の割合は治療期間を通じて低くかつ同程度であった。また、ベースライン後のいずれかの評価時点で検査値が基準値外となった被験者の割合は、プラセボ群とすべての実薬群との間に顕著な差は認められなかった。

##### 2.7.4.3.5.1.2. 血液学的検査

6 ヵ月間の肺機能試験では、ほとんどの被験者の血液学的検査値が正常のまま維持されたか、又はベースラインからの変化は認められなかった。いずれの検査項目においても、投与 84 又は 168 日目に基準値外に変化した被験者の割合に治療による影響は認められなかった。検査値が基準値外であった被験者の割合は治療期間を通じて低くかつ同程度であった。また、ベースライン後のいずれかの評価時点で検査値が基準値外となった被験者の割合は、プラセボ群とすべての実薬群との間に顕著な差は認められなかった。

#### 2.7.4.3.5.2. 1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）

1 年間の増悪試験ではすべての投与群に VI が含まれていたため、臨床検査項目に対する LABA の影響を判定することは困難である。しかし、投与期間中、すべての群において、LABA による影響が示唆される異常値の発現頻度はいずれも低かった。

##### 2.7.4.3.5.2.1. 血液生化学的検査

1 年間の増悪試験では、ほとんどの被験者の血液生化学的検査値が正常のまま維持されたか、又はベースラインからの変化は認められなかった。いずれの検査項目においても、投与 12、28 又は 52 週目に基準値外に変化した被験者の割合に治療による影響は認められなかった。検査値が基準値外であった被験者の割合は治療期間を通じて低くかつ同程度であった。また、ベースライン後のいずれかの評価時点で検査値が基準値外となった被験者の割合は、FF/VI の各群間、VI 25 μg 群といずれの FF/VI 群の間ともに、顕著な差は認められなかった。

##### 2.7.4.3.5.2.2. 血液学的検査

1 年間の増悪試験では、ほとんどの被験者の血液学的検査値が正常のまま維持されたか、又はベースラインからの変化は認められなかった。いずれの検査項目においても、投与 12、28 又は 52 週目に基準値外に変化した被験者の割合に治療による影響は認められなかった。検査値が基準値外であった被験者の割合は治療期間を通じて低くかつ同程度であった。また、ベースライン後のいずれかの評価時点で検査値が基準値外となった被験者の割合は、FF/VI の各群間、VI 25 μg 群といずれの FF/VI 群の間ともに、顕著な差は認められなかった。

#### 2.7.4.3.5.3. 国内長期投与試験（HZC114156 試験）

HZC114156 試験における臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）の評価は、各検査値の要約及び各評価時期のベースラインからのシフトテーブルを用いて行った。治療期間を通して、検査値に明らかな変動が見られた臨床検査項目はなかった。また、FF/VI 100/25 μg 群のグルコースを除き、基準値から特定方向へ偏ったシフトを示した被験者が多く見られた項目はなかった。

#### 2.7.4.3.5.4. 4 週間の試験

##### 2.7.4.3.5.4.1. HZC110946 試験

HZC110946 試験ではスクリーニング時及び第 3 治療期間の投与 28 日目（投与終了時）に血液生化学的検査及び血液学的検査を実施した。いずれの評価時点でも、被験者の大部分（それぞれ 63%以上と 75%以上）が基準値内であった。

投与終了時の検査値が基準値外であった被験者はほとんどいなかった。血液生化学的検査及び血液学的検査項目が基準値外となった被験者の割合はすべての群でおおむね同程度であり、投与終了時に基準値外となった被験者は、いずれの群でも 3 例未満であった。血液生化学的検査値及び血液学的検査値の変動に、治療との関連性及び用量との関連性を示唆する明らかな傾向は見られなかった。なお、スクリーニング後は第 3 治療期間の投与 28 日目又は

早期中止来院時にのみ測定を行ったため、スクリーニング後のデータ数が少なくなり、このことが影響したため結果の解釈には注意が必要である。

#### 2.7.4.3.5.4.2. HZC111348 試験

HZC111348 試験では、投与 14 及び 28 日目の血液生化学的検査項目及び血液学的検査項目において、ベースラインからの平均変化量にほとんど変化はなかった。

ベースライン時、投与 14 及び 28 日目の血液生化学的検査値は、被験者の大部分（80%以上）が基準値内であった（γ-GTP を除く）。γ-GTP はプラセボ群の 15～20%、FF/VI 400/25 µg 群の 16～23%でベースライン時、投与 14 及び 28 日目に基準値外であった。

血液生化学的検査値のベースラインから投与 14 又は 28 日目の検査値の変化は、いずれの群でも、ほとんどの被験者（それぞれ 93%以上及び 88%以上）が正常に変化又は変化なしであった。

ベースライン時、投与 14 及び 28 日目の血液学的検査値は、被験者の大部分（85%以上）が基準値内であった。

血液学的検査値のベースラインから投与 14 又は 28 日目の検査値の変化は、いずれの群でも、ほとんどの被験者（それぞれ 94%以上及び 87%以上）が正常に変化又は変化なしであった。

#### 2.7.4.3.5.4.3. B2C111045 試験

B2C111045 試験では、投与 14 及び 28 日目の血液生化学的検査項目及び血液学的検査項目の平均値にほとんど変化はなかった（好酸球を除く）。VI 群では好酸球（絶対数及び比率）のベースラインからの平均変化量がプラセボ群より大きい傾向が見られた。

**血液生化学的検査**

いずれの群でも、ほとんどの被験者（78%以上）のベースライン、投与 14 及び 28 日目の血液生化学的検査値は基準値内であった。Cl、γ-GTP、グルコース及び尿酸値では、ベースライン、投与 14 又は 28 日目に基準値外であった被験者の割合が高かった。ベースライン後のいずれかの評価時点で血液生化学的検査値が基準値よりも高値であった被験者の割合は 20%以下であり、VI 3 µg 群で Cl が高値であった被験者の割合が高かった（20%）こと、VI 12.5 µg 群で尿酸値が高値であった被験者の割合が高かった（15%）ことを除き、すべての群で同程度であった。同様に、ベースライン後のいずれかの評価時点で検査値が基準値よりも低値となった被験者の割合は 9%以下であり、すべての群で同程度であった。

血液生化学的検査値のベースラインから投与 14 又は 28 日目の変化は、ほとんどの被験者（それぞれ 90%以上及び 82%以上）が正常に変化又は変化なしであった。検査値が高値又は低値に変化した被験者の割合が高かったのは Ca（低値に変化）、Cl（高値に変化）及びグルコース（高値に変化）であった。これらの変動に関して、治療との関連性及び用量との関連性が示唆される明らかな傾向は見られなかった。

**血液学的検査**

いずれの群でも、ほとんどの被験者（77%以上）のベースライン、投与 14 及び 28 日目の血液学的検査値は基準値内であった。好酸球（絶対数及び比率）、ヘマトクリット、ヘモグロビン、MCHC 及び赤血球では、ベースライン、投与 14 又は 28 日目に基準値外であった被験者の割合が高かった。ベースライン後のいずれかの評価時点で血液学的検査値が基準値よりも高値であった被験者の割合は 18%以下であった。高値であった被験者の割合は、好酸球（絶対数ではプラセボ群 4%に対して VI 群 5～15%、比率ではプラセボ群 7%に対して VI 群 9～18%）を除き、すべての群でおおむね同様であった。同様に、ベースライン後の検査値が低値であった被験者の割合は 25%以下で、MCHC（プラセボ群 17%に対して VI 群 19～25%）を除き、すべての群で同程度であった。

血液学的検査値のベースラインから投与 14 又は 28 日目の変化は、ほとんどの被験者（それぞれ 90%以上及び 88%以上）が正常に変化又は変化なしであった。検査値が高値又は低値に変化した被験者の割合が高かったのは好酸球（高値に変化）、ヘマトクリット（低値に変化）、ヘモグロビン（低値に変化）、MCHC（低値に変化）及び赤血球（低値に変化）であった。ヘモグロビン、MCHC 及び赤血球の減少に関して、治療との関連性及び用量との関連性が示唆される明らかな傾向は認められなかった。好酸球が増加した被験者の割合は、実薬群がプラセボ群より大きい傾向があった。

### 2.7.4.3.5.5. FP/SALM 実薬対照試験

#### 2.7.4.3.5.5.1. HZC113107 試験

HZC113107 試験では、いずれの血液生化学的検査項目でも、治療期間中の検査値の平均値にほとんど変化は認められなかった。ベースライン、投与 12 週目及び早期中止時の血液生化学的検査値の平均値は FF/VI 100/25 μg 群と FP/SALM 500/50 μg 群で同程度であり、投与 12 週目及び早期中止時の血液生化学的検査項目のベースラインからの平均変化量は小さく、両群でおおむね同程度であった。

また、いずれの血液学的検査項目でも、検査値の平均値は治療期間を通して同程度であり、ベースライン、投与 12 週目及び早期中止時の血液学的検査値の平均値は両群で同程度であった。投与 12 週目及び早期中止時の血液学的検査項目のベースラインからの平均変化量は小さく、両群でおおむね同程度であった。

全体として、投与 12 週目及び早期中止時のいずれにおいても、血液生化学的検査値及び血液学的検査値の平均値及びベースラインからの平均変化量に治療による影響は見られなかった。ベースラインからの変化量の最大値及び最小値も、両群で同程度であった。

ほとんどの血液生化学的検査項目のベースライン値は基準値内であり、投与 12 週目及び早期中止時にもほとんどが基準値内を維持していた。血液生化学的検査値のベースラインからの変化は、ほとんどの被験者が正常に変化したか、又は変化なしであった。投与 12 週目及び早期中止時に基準値外となった検査値とベースライン値との比較では、いずれの血液生化学的検査項目においても治療による影響が示唆されるものはなかった。検査値が基準値外となった被験者の割合は治療期間を通して低く、かつ同程度であった。

ほとんどの血液学的検査項目のベースライン値は基準値内であり、投与 12 週目及び早期中止時にもほとんどが基準値内を維持していた。血液学的検査値のベースラインからの変化は、ほとんどの被験者が正常に変化したか、又は変化なしであった。投与 12 週目及び早期中止時に基準値外となった検査値とベースライン値との比較では、好酸球を除き、いずれの血液学的検査項目においても治療による影響が示唆されるものはなかった。投与 12 週目に好酸球が低値に変化した被験者の割合は FF/VI 100/25 μg 群（10%）が FP/SALM 500/50 μg 群（5%）より大きかった。検査値が基準値外となった被験者の割合は治療期間を通して低く、かつ同程度であった。

#### 2.7.4.3.5.5.2. HZC113109 試験

HZC113109 試験では、いずれの血液生化学的検査項目でも、治療期間中の検査値の平均値にほとんど変化は認められなかった。ベースライン、投与 12 週目及び早期中止時の血液生化学的検査値の平均値は FF/VI 100/25 μg 群と FP/SALM 250/50 μg 群で同程度であり、投与 12 週目及び早期中止時の血液生化学的検査項目のベースラインからの平均変化量はごくわずかで、両群でおおむね同程度であった。

また、いずれの血液学的検査項目でも、検査値の平均値は治療期間を通して同程度であり、ベースライン、投与 12 週目及び早期中止時の血液学的検査値は両群で同程度であった。投与 12 週目及び早期中止時の血液学的検査項目のベースラインからの平均変化量はごくわずかであり、両群でおおむね同程度であった。

全体として、投与 12 週目及び早期中止時のいずれにおいても、血液生化学的検査値及び血液学的検査値の平均値及びベースラインからの平均変化量に治療による影響は見られなかった。ベースラインからの変化量の最大値及び最小値も、両群で同程度であった。

ほとんどの血液生化学的検査項目のベースライン値は基準値内であり、投与 12 週目及び早期中止時にもほとんどが基準値内を維持していた。血液生化学的検査のベースラインからの変化は、ほとんどの被験者が正常に変化したか、又は変化なしであった。投与 12 週目及び早期中止時に基準値外となった検査値とベースライン値との比較では、いずれの血液生化学的検査項目においても治療による影響が示唆されるものはなかった。検査値が基準値外となった被験者の割合は治療期間を通して低く、かつ同程度であった。

ほとんどの血液学的検査項目のベースライン値は基準値内であり、投与 12 週目及び早期中止時にもほとんどが基準値内を維持していた。血液学的検査値のベースラインからの変化は、ほとんどの被験者が正常に変化したか、又は変化なしであった。投与 12 週目及び早期中止時に基準値外となった検査値とベースライン値との比較では、いずれの血液学的検査項目においても治療による影響が示唆されるものはなかった。検査値が基準値外となった被験者の割合は治療期間を通して低く、かつ同程度であった。

#### 2.7.4.3.5.5.3. HZC112352 試験

HZC112352 試験では、いずれの血液生化学的検査項目でも、治療期間中の検査値の平均値にほとんど変化は認められなかった。ベースライン、投与 12 週目及び早期中止時の血液生化学的検査値の平均値は FF/VI 100/25 μg 群と FP/SALM 250/50 μg 群で同程度であり、投

与 12 週目及び早期中止時の血液生化学的検査項目のベースラインからの平均変化量はごくわずかで、両群でおおむね同程度であった。

また、いずれの血液学的検査項目でも、検査値の平均値は治療期間を通して同程度であり、ベースライン、投与 12 週目及び早期中止時の血液学的検査値は両群で同程度であった。投与 12 週目及び早期中止時の血液学的検査項目のベースラインからの平均変化量はごくわずかで、両群でおおむね同程度であった。

全体として、投与 12 週目及び早期中止時のいずれにおいても、血液生化学的検査値及び血液学的検査値の平均値及びベースラインからの平均変化量に治療による影響は見られなかった。ベースラインからの変化量の最大値及び最小値も、両群で同程度であった。

ほとんどの血液生化学的検査項目のベースライン値は基準値内であり、投与 12 週目及び早期中止時にもほとんどが基準値内を維持していた。血液生化学的検査値のベースラインからの変化は、ほとんどの被験者が正常に変化したか、又は変化なしであった。投与 12 週目及び早期中止時に基準値外となった検査値とベースライン値との比較では、いずれの血液生化学的検査項目においても治療による影響が示唆されるものはなかった。検査値が基準値外となった被験者の割合は治療期間を通して低く、かつ同程度であった。

ほとんどの血液学的検査項目のベースライン値は基準値内であり、投与 12 週目及び早期中止時にもほとんどが基準値内を維持していた。血液学的検査値のベースラインからの変化は、ほとんどの被験者が正常に変化したか、又は変化なしであった。投与 12 週目及び早期中止時に基準値外となった検査値とベースライン値との比較では、いずれの血液学的検査項目においても治療による影響が示唆されるものはなかった。検査値が基準値外となった被験者の割合は治療期間を通して低く、かつ同程度であった。

#### 2.7.4.4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

##### 2.7.4.4.1. バイタルサイン

###### 2.7.4.4.1.1. 6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

6 ヵ月の肺機能試験では、スクリーニング時及びすべての来院時の投与前にバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）を測定した。このうち投与 1、84 日目には投与前及び投与 10 分後の 2 回測定した。投与開始前の最も直近のデータをベースライン値とした。

6 ヵ月間の肺機能試験におけるバイタルサインのベースラインからの変化量の最小二乗平均値を表 2.7.4.4-1 に示す。

治療期間中の収縮期血圧及び拡張期血圧にほとんど変化はなく、ベースラインからの変化量は実薬群とプラセボ群、FF/VI 群と個々の単剤群で同程度であった。血圧の平均変化量はすべての群で小さかった。投与前及び投与 10 分後の収縮期血圧又は拡張期血圧のベースラインからの変化量に関する統計解析（反復測定モデル、ANCOVA）を実施した（付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table 4.05～Table 4.08）。この解析では検出力が高かったため、群間差が統計的に有意となった場合もあった。しかしながら、最小二乗平均値のベースラインからの差は臨床的に重要な変化を示すものではなく、収縮期血圧では 2.8 mmHg 以下の低下、拡張期血圧では 2.3 mmHg 以下の低下であった。

治療期間中の脈拍数にほとんど変化はなかった。投与前及び投与 10 分後の脈拍数に関する統計解析（反復測定モデル、ANCOVA）では、ベースライン後のすべての評価時点における最小二乗平均値の群間差はほとんどが統計的に有意ではなく（付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table 4.03 及び Table 4.04）、臨床的にも重要なものではなかった。脈拍数の最小二乗平均値のベースラインからの差は 3 bpm 以下の減少から 1 bpm 未満の増加の範囲内であった。

このように、バイタルサインの変化量はすべての群を通して小さくかつ同程度であり、臨床的に明らかな差はなかった。

**表 2.7.4.4-1　バイタルサインのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

| | 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) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 収縮期血圧の変化量の最小二乗平均値 (SE), mmHg | | | | | | | |
| 投与 1 日目 (投与 10 分後) | -0.7 (0.42) | 0.0 (0.63) | -0.6 (0.42) | -0.5 (0.62) | -1.3 (0.42) | -0.3 (0.42) | -0.5 (0.62) |
| 投与 2 日目 | -0.9 (0.49) | -1.8 (0.72) | -1.3 (0.49) | 0.1 (0.71) | -2.1 (0.49) | -1.4 (0.49) | -1.5 (0.71) |
| 投与 7 日目 | -1.0 (0.57) | -0.8 (0.83) | -0.5 (0.57) | -1.0 (0.82) | -1.5 (0.57) | -2.3 (0.57) | -0.1 (0.83) |
| 投与 14 日目 | -1.5 (0.59) | -1.7 (0.86) | -0.6 (0.59) | -1.3 (0.85) | -1.7 (0.59) | -2.0 (0.59) | -0.4 (0.86) |
| 投与 28 日目 | -2.6 (0.60) | -1.7 (0.88) | -1.5 (0.60) | 0.0 (0.86) | -2.0 (0.60) | -1.5 (0.60) | -0.7 (0.87) |
| 投与 56 日目 | -1.3 (0.63) | -1.5 (0.91) | -1.1 (0.63) | -0.8 (0.88) | -1.7 (0.62) | -1.6 (0.62) | -0.3 (0.90) |
| 投与 84 日目 | -1.8 (0.67) | -0.6 (0.96) | -0.5 (0.67) | -1.8 (0.94) | -2.5 (0.66) | -1.1 (0.66) | -0.8 (0.96) |
| 投与 84 日目 (投与 10 分後) | -1.2 (0.67) | -1.8 (1.00) | -1.7 (0.66) | -1.9 (0.96) | -2.1 (0.65) | -1.3 (0.66) | -1.6 (0.98) |
| 投与 112 日目 | -2.5 (0.69) | -2.6 (0.99) | -1.5 (0.68) | -1.3 (0.95) | -1.8 (0.67) | -0.8 (0.68) | 0.1 (0.97) |
| 投与 140 日目 | -2.5 (0.70) | -1.5 (0.99) | -0.5 (0.69) | 0.0 (0.96) | -1.7 (0.67) | -1.2 (0.69) | -0.1 (0.96) |
| 投与 168 日目 | -1.5 (0.73) | -2.3 (1.03) | -0.4 (0.71) | 0.9 (1.00) | -1.5 (0.71) | -1.5 (0.71) | -0.9 (0.99) |
| 投与 169 日目 | -1.7 (0.67) | -2.8 (0.96) | -1.4 (0.66) | -0.2 (0.93) | -2.3 (0.66) | -1.7 (0.66) | -0.5 (0.93) |
| 拡張期血圧の変化量の最小二乗平均値 (SE), mmHg | | | | | | | |
| 投与 1 日目 (投与 10 分後) | 0.0 (0.29) | -0.4 (0.43) | -0.8 (0.29) | -0.2 (0.42) | -0.9 (0.29) | -0.2 (0.29) | 0.3 (0.43) |
| 投与 2 日目 | -0.4 (0.34) | -1.3 (0.50) | -1.3 (0.34) | -0.1 (0.50) | -0.7 (0.34) | -1.1 (0.34) | -0.1 (0.50) |
| 投与 7 日目 | -0.6 (0.37) | -0.7 (0.54) | -1.1 (0.37) | -0.1 (0.54) | -0.8 (0.37) | -0.9 (0.37) | -0.1 (0.54) |
| 投与 14 日目 | -0.7 (0.39) | -2.1 (0.57) | -1.2 (0.39) | -1.4 (0.56) | -0.7 (0.39) | -1.5 (0.39) | -0.6 (0.57) |
| 投与 28 日目 | -0.9 (0.41) | -1.0 (0.59) | -1.2 (0.41) | -0.2 (0.58) | -0.8 (0.40) | -0.9 (0.41) | -0.6 (0.59) |
| 投与 56 日目 | -0.6 (0.42) | -0.5 (0.60) | -1.6 (0.41) | -0.5 (0.58) | -0.8 (0.41) | -0.9 (0.41) | -0.4 (0.59) |
| 投与 84 日目 | -0.2 (0.42) | -0.9 (0.61) | -1.0 (0.42) | -0.5 (0.59) | -1.6 (0.41) | -0.9 (0.42) | -0.2 (0.60) |
| 投与 84 日目 (投与 10 分後) | -0.3 (0.44) | -2.0 (0.66) | -1.4 (0.44) | -0.2 (0.64) | -1.7 (0.43) | -1.1 (0.44) | -0.2 (0.65) |
| 投与 112 日目 | -0.6 (0.44) | -2.3 (0.64) | -1.6 (0.44) | -0.1 (0.61) | -1.1 (0.43) | -0.6 (0.44) | 0.2 (0.62) |
| 投与 140 日目 | -0.4 (0.45) | -1.2 (0.65) | -1.1 (0.45) | 0.9 (0.63) | -0.6 (0.44) | -1.1 (0.45) | -0.1 (0.63) |
| 投与 168 日目 | -0.7 (0.47) | -1.1 (0.66) | -0.7 (0.46) | 0.0 (0.64) | -0.3 (0.45) | -0.8 (0.46) | -0.4 (0.64) |
| 投与 169 日目 | -1.4 (0.46) | -1.1 (0.66) | -1.5 (0.46) | 0.4 (0.64) | -0.9 (0.45) | -1.4 (0.45) | 0.0 (0.64) |

**表 2.7.4.4-1　バイタルサインのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）（続き）**

| | 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) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 心拍数の変化量の最小二乗平均値 (SE) ,bpm | | | | | | | |
| 投与 1 日目 (投与 10 分後) | -1.3 (0.30) | -1.0 (0.46) | -0.8 (0.31) | -1.9 (0.45) | -0.9 (0.30) | -1.7 (0.30) | -1.4 (0.45) |
| 投与 2 日目 | -0.1 (0.36) | 0.5 (0.53) | -0.8 (0.36) | 0.0 (0.53) | 0.1 (0.37) | 0.2 (0.36) | -0.5 (0.53) |
| 投与 7 日目 | 0.3 (0.40) | -0.1 (0.58) | 0.3 (0.40) | -0.1 (0.57) | 0.0 (0.40) | 0.3 (0.40) | 0.0 (0.58) |
| 投与 14 日目 | 0.5 (0.42) | 0.5 (0.60) | -0.2 (0.42) | -0.2 (0.60) | 0.1 (0.41) | -0.1 (0.41) | -0.6 (0.60) |
| 投与 28 日目 | 0.0 (0.43) | -0.1 (0.62) | -0.5 (0.42) | -0.4 (0.60) | 0.0 (0.42) | 0.9 (0.42) | -0.8 (0.61) |
| 投与 56 日目 | 0.1 (0.43) | 0.2 (0.63) | -0.4 (0.43) | -1.0 (0.61) | -0.1 (0.43) | -0.2 (0.43) | -0.4 (0.62) |
| 投与 84 日目 | -0.5 (0.49) | -1.2 (0.70) | -1.3 (0.49) | -1.2 (0.69) | -1.2 (0.48) | -1.2 (0.49) | -0.5 (0.70) |
| 投与 84 日目 (投与 10 分後) | -2.7 (0.50) | -2.5 (0.75) | -2.7 (0.49) | -3.0 (0.72) | -2.2 (0.49) | -2.9 (0.49) | -2.2 (0.73) |
| 投与 112 日目 | 0.6 (0.47) | 0.7 (0.68) | -0.1 (0.47) | -0.2 (0.65) | -0.7 (0.46) | 0.8 (0.47) | 0.0 (0.66) |
| 投与 140 日目 | 0.3 (0.48) | -0.1 (0.68) | 0.7 (0.47) | 0.6 (0.66) | -0.1 (0.46) | 0.8 (0.47) | -0.3 (0.66) |
| 投与 168 日目 | -0.4 (0.51) | 0.1 (0.73) | -1.1 (0.50) | -1.2 (0.70) | -0.8 (0.50) | -0.2 (0.50) | 0.9 (0.70) |
| 投与 169 日目 | 0.2 (0.49) | 0.6 (0.70) | 0.6 (0.49) | -1.0 (0.68) | 0.2 (0.48) | 0.4 (0.48) | 0.9 (0.68) |

SE：標準誤差
投与開始前の最も直近のデータをベースライン値とした。
特に記載がない限り、バイタルサインの値は投与前の測定値である。
Source: ISS-COPD Table 4.03, Table 4.04, Table 4.05, Table 4.06, Table 4.07, Table 4.08

#### 2.7.4.4.1.2. 1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）

1 年間の増悪試験では、スクリーニング時及びすべての来院時の投与前にバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）を測定した。投与 1 日目の投与前の値をベースライン値とした。

1 年間の増悪試験におけるバイタルサインのベースラインからの変化量の最小二乗平均値を表 2.7.4.4-2 に示す。

治療期間中の収縮期血圧及び拡張期血圧にほとんど変化はなく、ベースラインからの変化量は FF/VI 群と VI 25 μg 群で同程度であった。血圧の平均変化量はすべての群で小さかった。なお、すべての群に VI が含まれていたため、LABA に関連する作用を評価することは困難な点に注意が必要である。投与前の収縮期血圧又は拡張期血圧のベースラインからの変化量に関する統計解析（反復測定モデル）を実施した（付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table 4.27 及び Table 4.28）。この解析では検出力が高かったため、群間差が統計的に有意となった場合もあった。しかしながら、最小二乗平均値のベースラインからの差は臨床的に重要な変化を示すものではなかった。治療期間中の最小二乗平均値のベースラインからの差は、収縮期血圧に関しては 2 mmHg 未満、拡張期血圧に関しては 1 mmHg 未満であった。

治療期間中の脈拍数にほとんど変化はなかった。脈拍数に関する統計解析（反復測定モデル）では、治療期間を通して FF/VI 群と VI 群の間に脈拍数の最小二乗平均値の統計的有意差が認められたが（付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table 4.26）、その差は 2 bpm 未満と小さく、臨床的にも重要なものではなかった。

このように、バイタルサインの変化量はすべての群を通して小さくかつ同程度であり、臨床的に明らかな差はなかった。

**表 2.7.4.4-2　バイタルサインのベースラインからの変化量の最小二乗平均値**
**（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| | 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) |
|---|---|---|---|---|
| 収縮期血圧のベースラインの平均値 (SD)及び変化量の最小二乗平均値 (SE), mmHg | | | | |
| ベースライン | 129.8 (15.48) | 129.3 (16.24) | 129.1 (14.90) | 128.7 (15.33) |
| 投与 14 日目 | -0.4 (0.43) | 0.3 (0.43) | 0.7 (0.43) | -0.1 (0.43) |
| 投与 28 日目 | -0.3 (0.45) | 0.1 (0.45) | -0.2 (0.45) | -1.5 (0.45) |
| 投与 56 日目 | -1.1 (0.46) | 0.4 (0.46) | 0.7 (0.46) | -1.3 (0.46) |
| 投与 84 日目 | -0.2 (0.47) | 0.2 (0.47) | 0.2 (0.47) | -0.3 (0.47) |
| 投与 140 日目 | -0.5 (0.49) | 1.0 (0.50) | 0.0 (0.49) | -0.3 (0.50) |
| 投与 196 日目 | -0.5 (0.50) | 0.5 (0.50) | 0.6 (0.50) | -0.8 (0.51) |
| 投与 252 日目 | -0.2 (0.51) | 0.4 (0.51) | 0.3 (0.51) | -0.1 (0.52) |
| 投与 308 日目 | 0.0 (0.50) | 0.0 (0.51) | 0.7 (0.50) | -0.4 (0.51) |
| 投与 364 日目 | 0.6 (0.52) | 0.5 (0.52) | 1.2 (0.52) | 0.4 (0.53) |
| 拡張期血圧のベースラインの平均値 (SD)及び変化量の最小二乗平均値 (SE), mmHg | | | | |
| ベースライン | 77.8 (9.90) | 77.2 (9.30) | 77.3 (9.47) | 77.3 (9.42) |
| 投与 14 日目 | -0.2 (0.28) | -0.4 (0.28) | -0.4 (0.28) | -0.1 (0.28) |
| 投与 28 日目 | -0.2 (0.29) | -0.6 (0.29) | 0.0 (0.29) | -0.6 (0.28) |
| 投与 56 日目 | -0.4 (0.29) | 0.0 (0.29) | 0.3 (0.29) | -0.4 (0.29) |
| 投与 84 日目 | -0.7 (0.30) | -0.6 (0.30) | 0.0 (0.30) | -0.3 (0.30) |
| 投与 140 日目 | -0.5 (0.32) | 0.1 (0.32) | 0.2 (0.31) | 0.0 (0.32) |
| 投与 196 日目 | -0.4 (0.31) | -0.5 (0.32) | -0.6 (0.31) | -0.4 (0.32) |
| 投与 252 日目 | -0.5 (0.32) | -0.2 (0.33) | -0.3 (0.32) | -0.2 (0.33) |
| 投与 308 日目 | -0.4 (0.32) | -0.5 (0.32) | -0.1 (0.32) | -0.8 (0.32) |
| 投与 364 日目 | -0.2 (0.33) | -0.5 (0.33) | 0.2 (0.33) | -0.5 (0.34) |
| 脈拍数のベースラインの平均値 (SD)及び変化量の最小二乗平均値 (SE), bpm | | | | |
| ベースライン | 76.2 (11.36) | 75.8 (10.75) | 76.2 (10.56) | 76.4 (10.73) |
| 投与 14 日目 | 0.2 (0.29) | 0.4 (0.30) | -0.6 (0.30) | 1.2 (0.30) |
| 投与 28 日目 | 0.4 (0.30) | 0.0 (0.30) | 0.1 (0.30) | 0.8 (0.29) |
| 投与 56 日目 | 0.4 (0.32) | 0.1 (0.32) | 0.4 (0.32) | 1.0 (0.32) |
| 投与 84 日目 | -0.6 (0.33) | -0.4 (0.33) | -0.2 (0.33) | 0.1 (0.33) |
| 投与 140 日目 | 0.2 (0.33) | 0.1 (0.33) | 0.5 (0.33) | 0.4 (0.33) |
| 投与 196 日目 | -0.5 (0.35) | -0.4 (0.35) | -0.5 (0.35) | 0.3 (0.36) |
| 投与 252 日目 | 0.8 (0.35) | 0.5 (0.35) | 0.6 (0.35) | 0.8 (0.36) |
| 投与 308 日目 | 0.4 (0.36) | 0.4 (0.37) | 0.4 (0.37) | 1.5 (0.37) |
| 投与 364 日目 | -0.8 (0.36) | -0.4 (0.36) | -1.6 (0.36) | 0.1 (0.37) |

投与 1 日目の投与前の値をベースライン値とした。
Source: ISS-COPD Table 4.24, Table 4.26, Table 4.27, Table 4.28

#### 2.7.4.4.1.3.　国内長期投与試験（HZC114156 試験）

HZC114156 試験ではスクリーニング時及びすべての来院時にバイタルサイン（脈拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧）を測定した。投与 1 日目の値をベースライン値とした。

HZC114156 試験のバイタルサイン及びベースラインからの変化量の要約から、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数ともに、治療期間中に特記すべき変動は見られなかった。

また、有害事象としては血圧上昇が FF/VI 100/25 μg 群で 3%（2 例）に報告された。

#### 2.7.4.4.1.4. 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 患者を対象とした臨床試験（HZC113782 試験）

HZC113782 試験において、各来院時の脈拍数の平均値は各投与群を通じておおむね同様であった（付録 2.7.4.7-7 HZC113782 CSR Overall Table 3.091）。脈拍数のベースラインからの変化量の平均値は全投与群の全来院時点を通じて小さく（-2.8～5.9 bpm）、明らかな傾向は認められなかった（付録 2.7.4.7-7 HZC113782 CSR Overall Table 3.092）。脈拍数のベースライン後の最大平均変化量は、FF/VI 100/25 μg 群での 8.8 bpm からプラセボ群での 9.1 bpm の範囲内であった。

#### 2.7.4.4.1.5. 4 週間の試験

##### 2.7.4.4.1.5.1. HZC110946 試験

HZC110946 試験では、スクリーニング時及び各治療期間の投与 1 及び 28 日目にバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）を測定した。このうち、各治療期間の投与 1 日目には投与前及び投与 10 分後に、投与 28 日目には投与 5 分後～25 時間後にわたり経時的に測定した。投与 1 日目の投与 30 分前及び 5 分前の平均値をベースライン値とした。

**脈拍数**

ベースラインの脈拍数の平均値はいずれの群でも同程度であり、その範囲は 73.5～76.3 bpm であった。FF/VI 群ではベースライン後の最大脈拍数の平均値がベースラインから 13.0～15.0 bpm 増加したが、この変化はプラセボ群と同程度（13.6 bpm）であった。

＜投与 1 日目の投与 10 分後の脈拍数＞

いずれの FF/VI 群でも、投与 1 日目の投与 10 分後の脈拍数のベースラインからの変化量の調整済平均値にプラセボ群との統計的有意差は認められなかった（プラセボ群との差：FF/VI 50/25 μg 群で-0.2 bpm、100/25 μg 群で-0.8 bpm、200/25 μg 群で 0.5 bpm、付録 2.7.4.7-6 HZC110946 Table 7.26）。

＜投与 28～29 日目の投与後 0～24 時間の脈拍数の加重平均値＞

投与 28～29 日目の投与後 0～24 時間の脈拍数の加重平均値に関する統計解析では、いずれの FF/VI 群でも、プラセボ群との調整済平均値の差は統計的に有意ではなかった［プラセボ群との差：FF/VI 50/25 μg 群で 0 bpm（95% CI -2.1, 2.0）、100/25 μg 群で-0.5 bpm（95% CI -2.6, 1.6）、200/25 μg 群で-1.0 bpm（95% CI -3.1, 1.1）、付録 2.7.4.7-6 HZC110946 Table 7.32］。

＜投与 28 日目の投与後 0～4 時間の最大脈拍数＞

投与 28 日目の投与後 0～4 時間の最大脈拍数のベースラインからの平均変化量はプラセボを含むすべての群で同程度であり、その範囲は 6.0～9.6 bpm（プラセボ群は 8.9 bpm）であった。いずれの FF/VI 群でも、プラセボ群との間に投与 28 日目の最大脈拍数の調整済平均値の統計的な有意差は認められなかった［プラセボ群との差：FF/VI 50/25 μg 群で-0.4 bpm

（95% CI -3.4, 2.5）、100/25 μg 群で-1.1 bpm（95% CI -4.1, 1.9）、200/25 μg 群で-2.6 bpm（95% CI -5.6, 0.4）、付録 2.7.4.7-6 HZC110946 Table 7.38］。

**収縮期血圧及び拡張期血圧**

ベースラインの収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値はいずれの群でも同程度であり、その範囲はそれぞれ 123.5～128.6 mmHg、76.7～80.5 mmHg であった。ベースライン後の最大収縮期血圧のベースラインからの平均変化量は FF/VI 群で 11.1～14.7 mmHg であり、プラセボ群（15.3 mmHg）と同程度であった。ベースライン後の最小拡張期血圧のベースラインからの平均変化量についても同様の結果であった（FF/VI 群：-12.3～-13.5 mmHg、プラセボ群：-12.0 mmHg）。

＜投与 1 日目の投与 10 分後の収縮期血圧及び拡張期血圧＞

投与 1 日目の投与 10 分後における収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量の調整済平均値に関する統計解析では、いずれの FF/VI 群でも、ベースラインからの変化量の調整済平均値にプラセボ群との統計的有意差は認められなかった（プラセボ群との差：収縮期血圧で-3.1～-0.5 mmHg、拡張期血圧で-0.7～0.6 mmHg、付録 2.7.4.7-6 HZC110946 Table 7.27 及び Table 7.28）。

＜投与 28～29 日目の投与後 0～24 時間の収縮期血圧及び拡張期血圧の加重平均値＞

投与 28～29 日目の投与後 0～24 時間の収縮期血圧及び拡張期血圧の加重平均値に関する統計解析では、いずれの FF/VI 群でも、プラセボ群との間に投与後 0～24 時間の加重平均値の調整済平均値の統計的有意差は認められなかった（付録 2.7.4.7-6 HZC110946 Table 7.33 及び Table 7.34）。

＜投与 28 日目の投与後 0～4 時間の最大収縮期血圧及び最小拡張期血圧＞

投与 28 日目の投与後 0～4 時間の最大収縮期血圧のベースラインからの平均変化量はプラセボ群、FF/VI 群ともに小さかった（プラセボ群：9.9 mmHg、FF/VI 群：3.5～9.7 mmHg）。いずれの FF/VI 群でも、最大収縮期血圧のベースラインからの変化量の調整済平均値にプラセボ群との統計的有意差は認められなかった（プラセボ群との差：FF/VI 50/25 μg 群で 0.2 mmHg、100/25 μg 群で-3.4 mmHg、200/25 μg 群で 2.4 mmHg、付録 2.7.4.7-6 HZC110946 Table 7.39）。

投与 28 日目の投与後 0～4 時間の最小拡張期血圧のベースラインからの平均変化量はすべての群で小さかった（プラセボ群：-9.0 mmHg、FF/VI 群：-8.4～-11.0 mmHg）。いずれの FF/VI 群でも、最小拡張期血圧のベースラインからの変化量の調整済平均値にプラセボ群との統計的有意差は認められなかった（プラセボ群との差：FF/VI 50/25 μg 群で 1.0 mmHg、100/25 μg 群で-0.2 mmHg、200/25 μg 群で 1.4 mmHg、付録 2.7.4.7-6 HZC110946 Table 7.40）。

#### 2.7.4.4.1.5.2. HZC111348 試験

HZC111348 試験ではスクリーニング時及びすべての来院時にバイタルサイン（心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧及び平均動脈圧）を測定した。このうち投与 1、14 及び 28 日目には投与前と投与 15 分後～4 時間後まで経時的に測定した。投与 1 日目の投与前又はその直近の値をベースライン値とした。

**心拍数**

HZC111348 試験の主要評価項目の一つは、投与 28 日目の投与後 0～4 時間の心拍数の加重平均値のベースラインからの変化量であった。心拍数の測定には標準型の携帯型心電計を使用した。

＜投与後 0～4 時間の心拍数の加重平均値のベースラインからの変化量＞

投与 28 日目の投与後 0～4 時間の心拍数の加重平均値のベースラインからの変化量の調整済平均値は FF/VI 400/25 µg 群、プラセボ群ともに同程度であり、両群ともにベースラインから減少した。投与後 0～4 時間の心拍数の加重平均値に関する統計解析では、投与 28 日目の FF/VI 400/25 µg 群とプラセボ群の調整済平均値の差は 0.6 bpm（95% CI -3.9, 5.1）であり、CI の上限値はあらかじめ定めた非劣性限界値である 10 bpm 未満であった。そのため、FF/VI 400/25 µg 群はプラセボ群に対して非劣性であると考えられた（付録 2.7.4.7-6 HZC111348 Table 8.04）。

投与 1 及び 14 日目の投与後 0～4 時間の心拍数の加重平均値のベースラインからの変化量の調整済平均値では、FF/VI 400/25 µg 群とプラセボ群との間に認められた差はごくわずかであった。その差は投与 1 日目が 0.7 bpm（95% CI -2.7, 4.0）、14 日目が 0.8 bpm（95% CI -3.7, 5.3）であり、CI はすべてゼロを含んでいた（付録 2.7.4.7-6 HZC111348 Table 8.04）。

＜投与後 0～4 時間の最大心拍数＞

投与 1、14 及び 28 日目の投与後 0～4 時間の最大心拍数のベースラインからの変化量の調整済平均値は両群ともに小さかった（プラセボ群：-4.1～0.3 bpm、FF/VI 400/25 µg 群：-2.2～1.7 bpm）。投与後 0～4 時間の最大心拍数に関する統計解析では、FF/VI 400/25 µg 群とプラセボ群の調整済平均値の差は投与 1 日目に 1.4 bpm（95% CI -3.1, 5.9）、14 日目に 1.9 bpm（95% CI -3.4, 7.3）、28 日目に 3.2 bpm（95% CI -2.5, 8.8）であり、これらの CI はすべてゼロを含んでいた。そのため、これらの差は統計的に有意ではないと推定された（付録 2.7.4.7-6 HZC111348 Table 8.11）。

**収縮期血圧及び拡張期血圧**

＜投与後 0～4 時間の収縮期血圧の加重平均値＞

投与 1、14 及び 28 日目の投与後 0～4 時間の収縮期血圧の加重平均値のベースラインからの変化量の調整済平均値は両群ともに小さくかつ同程度であった（プラセボ群：-4.1～-1.5 mmHg、FF/VI 400/25 µg 群：-3.8～-2.4 mmHg）。投与後 0～4 時間の収縮期血圧の加重平均値に関する統計解析では、FF/VI 400/25 µg 群とプラセボ群の調整済平均値の差は投与 1 日目に-0.1 mmHg（95% CI -5.4, 5.3）、14 日目に-2.2 mmHg（95% CI -7.9, 3.4）、28 日目に

0.3 mmHg（95% CI -6.2, 6.8）であった。これらの差は小さく、また CI はすべてゼロを含んでいた（付録 2.7.4.7-6 HZC111348 Table 8.06）。

＜投与後 0～4 時間の最大収縮期血圧＞

投与 1、14 及び 28 日目の投与後 0～4 時間の最大収縮期血圧のベースラインからの変化量の調整済平均値は両群ともに小さくかつ同程度であった（プラセボ群：3.8～8.2 mmHg、FF/VI 400/25 µg 群：4.8～7.2 mmHg）。投与後 0～4 時間の最大収縮期血圧に関する統計解析では、FF/VI 400/25 µg 群とプラセボ群の調整済平均値の差は小さく、投与 1 日目に -1.0 mmHg（95% CI -7.4, 5.5）、14 日目に-2.9 mmHg（95% CI -9.0, 3.3）、28 日目に 0.9 mmHg（95% CI -5.9, 7.8）であり、CI はすべてゼロを含んでいた（付録 2.7.4.7-6 HZC111348 Table 8.13）。

＜投与後 0～4 時間の拡張期血圧の加重平均値＞

投与 1、14 及び 28 日目の投与後 0～4 時間の拡張期血圧の加重平均値のベースラインからの変化量の調整済平均値は両群ともに小さかった（プラセボ群：-1.1～-3.0 mmHg、FF/VI 400/25 µg 群：-3.2～-5.4 mmHg）。投与後 0～4 時間の拡張期血圧の加重平均値に関する統計解析では、FF/VI 400/25 µg 群とプラセボ群との間の調整済平均値の差は投与 1 日目に -2.1 mmHg（95% CI -4.6, 0.4）、14 日目に-3.6 mmHg（95% CI -6.7, -0.5）、28 日目に -1.4 mmHg（95% CI -5.1, 2.4）であり、CI は投与 14 日目を除きすべてゼロを含んでいた（付録 2.7.4.7-6 HZC111348 Table 8.08）。

＜投与後 0～4 時間の最小拡張期血圧＞

投与 1、14 及び 28 日目の投与後 0～4 時間の最小拡張期血圧のベースラインからの変化量の調整済平均値は両群ともに小さかった（プラセボ群：-6.0～-7.6 mmHg、FF/VI 400/25 µg 群：-8.7～-11.1 mmHg）。投与後 0～4 時間の最小拡張期血圧に関する統計解析では、FF/VI 400/25 µg 群とプラセボ群の調整済平均値の差は投与 1 日目に-2.3 mmHg（95% CI -5.2, 0.6）、14 日目に-5.2 mmHg（95% CI -8.8, -1.6）、28 日目に-2.7 mmHg（95% CI -7.4, 1.9）であり、CI は投与 14 日目を除きすべてゼロを含んでいた（付録 2.7.4.7-6 HZC111348 Table 8.15）。

**平均動脈圧**

ベースラインの平均動脈圧は両群ともに同程度であった。各評価時点における FF/VI 400/25 µg 群とプラセボ群の平均動脈圧のベースラインからの平均変化量はともに小さかった。

＜投与後 0～4 時間の平均動脈圧の加重平均値＞

投与 1、14 及び 28 日目の投与後 0～4 時間の平均動脈圧の加重平均値のベースラインからの変化量は小さく、FF/VI 400/25 µg 群では投与 1 日目に-3.1 mmHg、14 日目に-5.1 mmHg、28 日目に-4.4 mmHg、プラセボ群では投与 1 日目に-1.3 mmHg、14 日目に-1.5 mmHg、28 日目に-3.1 mmHg であった。

＜投与後 0～4 時間の最大平均動脈圧＞

投与後 0～4 時間の最大平均動脈圧のベースラインからの変化量は、FF/VI 400/25μg 群では投与 1 日目に 2.8 mmHg、14 日目に 0.5 mmHg、28 日目に 1.7 mmHg、プラセボ群では投与 1 日目に 5.1 mmHg、14 日目に 4.0 mmHg、28 日目に 2.2 mmHg であった。

#### 2.7.4.4.1.5.3. B2C111045 試験

B2C111045 試験ではスクリーニング時及びすべての来院時の投与前にバイタルサイン（心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧及び平均動脈圧）を測定した。このうち投与 1、14 及び 28 日目には投与前と投与 10 分後～4 時間後まで経時的に測定した。投与 1 日目の投与前の値をベースライン値とした。

**脈拍数**

ベースラインの脈拍数の平均値はいずれの群でも同程度であり、その範囲は 72.8～74.8 bpm であった。

＜投与後 0～4 時間の脈拍数の加重平均値＞

投与 1、14 及び 28 日目の投与後 0～4 時間の脈拍数の加重平均値のベースラインからの変化量の調整済平均値はいずれの VI 群でも小さくかつ同程度（-3.2～-0.7 bpm）であり、プラセボ群（-1.5～-1.1 bpm）と同様であった。投与後 0～4 時間の脈拍数の加重平均値に関する統計解析では、5 用量の VI 群とプラセボ群の調整済平均値の差は投与 1 日目に-0.7～0.9 bpm、14 日目に-2.1～0.3 bpm、28 日目に-1.5～0.0 bpm であった。CI はすべてゼロを含んでおり、いずれの CI も、あらかじめ定義した臨床的に問題がある閾値の 6 bpm を超えていなかった（付録 2.7.4.7-6 B2C111045 Table 8.24）。

＜投与後 0～4 時間の最大脈拍数＞

投与 1、14 及び 28 日目の投与後 0～4 時間の最大脈拍数のベースラインからの変化量の調整済平均値も、すべての VI 群で小さくかつ同程度（0.7～3.6 bpm）であり、プラセボ群（2.3～3.3 mmHg）と同様であった。投与後 0～4 時間の最大脈拍数に関する統計解析では、5 用量の VI 群とプラセボ群の調整済平均値の差は投与 1 日目に-1.7～0.3 bpm、14 日目に-2.1～0.3 bpm、28 日目に-1.3～0.0 bpm であった。CI はすべてゼロを含んでおり、いずれの CI も閾値である 6 bpm を超えていなかった（付録 2.7.4.7-6 B2C111045 Table 8.25）。

**収縮期血圧及び拡張期血圧**

ベースラインの収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値はすべての群で同程度であり、その範囲はそれぞれ 126.5～129.8 mmHg 及び 77.1～79.7 mmHg であった。治療期間中のすべての評価時点で、収縮期血圧のベースラインからの平均変化量は VI 群（-4.6～3.0 mmHg）とプラセボ群（-2.1～3.9 mmHg）でほとんど差は見られなかった。同様に、拡張期血圧のベースラ

インからの平均変化量は VI 群（-6.4～1.0 mmHg）とプラセボ群（-1.3～0.1 mmHg）でほとんど差は見られなかった。

**平均動脈圧**

ベースラインの平均動脈圧はいずれの群でも同程度であり、その範囲は 93.6～95.7 mmHg であった。治療期間中の各評価時点における平均動脈圧のベースラインからの平均変化量は VI 群（-4.7～0.8 mmHg）、プラセボ群（-1.5～1.2 mmHg）ともに小さかった。

＜投与後 0～4 時間の平均動脈圧の加重平均値＞

投与 1、14 及び 28 日目の投与後 0～4 時間の平均動脈圧の加重平均値のベースラインからの変化量の調整済平均値はすべての VI 群（-2.8～0.5 mmHg）で小さくかつ同程度であり、プラセボ群（-0.2～0.0 mmHg）と同様であった。投与後 0～4 時間の平均動脈圧の加重平均値に関する統計解析では、5 用量の VI 群とプラセボ群の調整済平均値の差は投与 1 日目に-0.8～0.6 mmHg、14 日目に-2.6～0.3 mmHg、28 日目に-2.2～-1.2 mmHg であった。投与 14 日目の VI 50 µg 群（プラセボ群との差：-2.6、95% CI -4.6, -0.6）、投与 28 日目の VI 12.5 µg 群（プラセボ群との差：-2.2、95% CI -4.4, -0.1）を除き、CI はすべてゼロを含んでいた（付録 2.7.4.7-6 B2C111045 Table 8.28）。これらの群間差はごく小さく、臨床的に問題となるものではなかった。

＜投与後 0～4 時間の最大平均動脈圧＞

投与 1、14 及び 28 日目の投与後 0～4 時間の最大平均動脈圧のベースラインからの変化量の調整済平均値もすべての VI 群（0.4～3.9 mmHg）で小さくかつ同程度であり、プラセボ群（3.2～3.6 mmHg）と同様であった。投与後 0～4 時間の最大平均動脈圧に関する統計解析では、5 用量の VI 群とプラセボ群との間の調整済平均値の群間差は投与 1 日目に-0.7～0.6 mmHg、14 日目に-2.8～0.3 mmHg、28 日目に-2.1～-1.4 mmHg であった。投与 14 日目の VI 50 µg 群（プラセボ群との差：-2.8、95% CI -4.9, -0.7）を除き、CI はすべてゼロを含んでいた（付録 2.7.4.7-6 B2C111045 Table 8.29）。この群間差はごく小さく、臨床的に問題となるものではなかった。

### 2.7.4.4.1.6. FP/SALM 実薬対照試験

FP/SALM 実薬対照試験では投与 1 日目及び 12 週目に脈拍数を測定した。いずれも、投与前及び投与 5 分後～4 時間後まで経時的に測定した。投与 1 日目の投与前の値をベースライン値とした。収縮期血圧及び拡張期血圧はスクリーニング時にのみ測定した。

#### 2.7.4.4.1.6.1. HZC113107 試験

スクリーニング時の収縮期血圧及び拡張期血圧に、FF/VI 100/25 µg 群と FP/SALM 500/50 µg 群で差は認められなかった。

治療期間中の脈拍数は FF/VI 100/25 µg 群（ベースラインからの平均変化量は投与 1 日目の投与後 0～4 時間が-0.1～0.6 bpm、投与 12 週目の投与後 0～4 時間が-0.6～0.2 bpm）及び FP/SALM 500/50 µg 群（ベースラインからの平均変化量は投与 1 日目の投与後 0～4 時間が-

0.2～0.9 bpm、投与 12 週目の投与後 0～4 時間が-0.4～1.0 bpm）のいずれにおいても、ほとんど変化は見られなかった。

＜投与後 0～4 時間の脈拍数の加重平均値＞

投与後 0～4 時間の脈拍数の加重平均値は、両群ともに投与 1 日目と投与 12 週目でほとんど差はなかった。

投与後 0～4 時間の脈拍数の加重平均値の統計解析を表 2.7.4.4-3 に示す。投与 1 日目、12 週目のいずれの時点においても、投与後 0～4 時間の脈拍数の加重平均値における FF/VI 100/25 μg 群と FP/SALM 500/50 μg 群の最小二乗平均値の差は統計的に有意ではなかった。

**表 2.7.4.4-3　投与後 0～4 時間の脈拍数の加重平均値の統計解析**
**（HZC113107 試験、ITT）**

| | FF/VI 100/25 群 (N=266) | FP/SALM 500/50 群 (N=262) |
|---|---|---|
| 投与 1 日目 | | |
| n | 259 | 257 |
| 最小二乗平均値 (SE) | 74.92 (0.33) | 75.14 (0.33) |
| FP/SALM 500/50 群との差 | | |
| 最小二乗平均値の差 | -0.222 | |
| 95% CI | -0.99, 0.55 | |
| p 値 | 0.572 | |
| 投与 12 週目 | | |
| n | 243 | 244 |
| 最小二乗平均値 (SE) | 74.09 (0.57) | 74.75 (0.57) |
| FP/SALM 500/50 群との差 | | |
| 最小二乗平均値の差 | -0.662 | |
| 95% CI | -1.98, 0.66 | |
| p 値 | 0.325 | |

単位：bpm
Source: HZC113107 CSR Table 8.19

＜投与後 0～4 時間の最大脈拍数＞

投与後 0～4 時間の脈拍数の加重平均値と同様に、投与後 0～4 時間の最大脈拍数も投与 1 日目と投与 12 週目でほとんど差はなかった。投与 1 日目、12 週目のいずれの時点においても、投与後 0～4 時間の最大脈拍数における FF/VI 100/25 μg 群と FP/SALM 500/50 μg 群の最小二乗平均値の差は統計的に有意ではなかった（付録 2.7.4.7-6 HZC113107 Table 8.21）。

#### 2.7.4.4.1.6.2.　HZC113109 試験

スクリーニング時の収縮期血圧及び拡張期血圧に、FF/VI 100/25 μg 群と FP/SALM 250/50 μg 群で差は認められなかった。

治療期間中の脈拍数は FF/VI 100/25 μg 群（ベースラインからの平均変化量は投与 1 日目の投与後 0～4 時間が 0.0～2.0 bpm、投与 12 週目の投与後 0～4 時間が 0.0～0.4 bpm）及び FP/SALM 250/50 μg 群（ベースラインからの平均変化量は投与 1 日目の投与後 0～4 時間が

0.0～2.5 bpm、投与 12 週目の投与後 0～4 時間が 1.3～2.7 bpm）のいずれにおいても、ほとんど変化は見られなかった。

＜投与後 0～4 時間の脈拍数の加重平均値＞

投与後 0～4 時間の脈拍数の加重平均値の統計解析を表 2.7.4.4-4 に示す。投与 1 日目の投与後 0～4 時間の脈拍数の加重平均値における FF/VI 100/25 μg 群及び FP/SALM 250/50 μg 群の最小二乗平均値の差は統計的に有意ではなかった。しかし、投与 12 週目の最小二乗平均値の 1.9 bpm の差は統計的に有意であり（p=0.009）、脈拍数は FP/SALM 250/50 μg 群でより多かった。この差は臨床的に意味があるものとは考えられなかった。

**表 2.7.4.4-4　投与後 0～4 時間の脈拍数の加重平均値の統計解析**
**（HZC113109 試験、ITT）**

| | FF/VI 100/25 群 (N=260) | FP/SALM 250/50 群 (N=259) |
|---|---|---|
| 投与 1 日目 | | |
| n | 259 | 256 |
| 最小二乗平均値 (SE) | 75.58 (0.37) | 76.04 (0.36) |
| FP/SALM 250/50 群との差 | | |
| 最小二乗平均値の差<br>95% CI<br>p 値 | -0.460<br>-1.32, 0.40<br>0.294 | |
| 投与 12 週目 | | |
| n | 239 | 234 |
| 最小二乗平均値 (SE) | 74.42 (0.59) | 76.30 (0.57) |
| FP/SALM 250/50 群との差 | | |
| 最小二乗平均値の差<br>95% CI<br>p 値 | -1.879<br>-3.28, -0.47<br>0.009 | |

単位：bpm
Source: HZC113109 CSR Table 8.19

＜投与後 0～4 時間の最大脈拍数＞

投与 1 日目及び 12 週目の投与後 0～4 時間の最大脈拍数は両群でほとんど差はなかった。また、投与 1 日目、12 週目のいずれの時点においても、投与後 0～4 時間の最大脈拍数における FF/VI 100/25 μg 群と FP/SALM 250/50 μg 群の最小二乗平均値の差は統計的に有意ではなかった（付録 2.7.4.7-6 HZC113109 Table 8.21）。

#### 2.7.4.4.1.6.3.　HZC112352 試験

スクリーニング時の収縮期血圧及び拡張期血圧に、FF/VI 100/25 μg 群と FP/SALM 250/50 μg 群で差はほとんど認められなかった。

治療期間中の脈拍数は FF/VI 100/25 μg 群（ベースラインからの平均変化量は投与 1 日目の投与後 0～4 時間が 0.0～1.2 bpm、投与 12 週目の投与後 0～4 時間が 0.6～1.2 bpm）及び FP/SALM 250/50 μg 群（ベースライン後の平均変化量は投与 1 日目の投与後 0～4 時間が 0.0

～1.6 bpm、投与 12 週目の投与後 0～4 時間が 1.1～2.3 bpm）のいずれにおいても、ほとんど変化は見られなかった。

＜投与後 0～4 時間の脈拍数の加重平均値＞

投与後 0～4 時間の脈拍数の加重平均値の統計解析を表 2.7.4.4-5 に示す。投与 1 日目及び 12 週目の投与後 0～4 時間の脈拍数の加重平均値における FF/VI 100/25 μg 群及び FP/SALM 250/50 μg 群の最小二乗平均値の差は統計的に有意ではなかった。

**表 2.7.4.4-5　投与後 0～4 時間の脈拍数の加重平均値の統計解析（HZC112352 試験、ITT）**

| | FF/VI 100/25 群 (N=259) | FP/SALM 250/50 群 (N=252) |
|---|---|---|
| 投与 1 日目 | | |
| n | 257 | 252 |
| 最小二乗平均値 (SE) | 74.80 (0.29) | 74.83 (0.30) |
| FP/SALM 250/50 群との差 | | |
| 最小二乗平均値の差<br>95% CI<br>p 値 | -0.022<br>-0.78, 0.73<br>0.955 | |
| 投与 12 週目 | | |
| n | 239 | 239 |
| 最小二乗平均値 (SE) | 75.14 (0.52) | 75.89 (0.52) |
| FP/SALM 250/50 群との差 | | |
| 最小二乗平均値の差<br>95% CI<br>p 値 | -0.753<br>-2.08, 0.58<br>0.267 | |

単位：bpm
Source: HZC112352 CSR Table 8.19

＜投与後 0～4 時間の最大脈拍数＞

投与 1 日目及び 12 週目の投与後 0～4 時間の最大脈拍数は両群でほとんど差はなかった。また、投与 1 日目、12 週目のいずれの時点においても、投与後 0～4 時間の最大脈拍数における FF/VI 100/25 μg 群及び FP/SALM 250/50 μg 群の最小二乗平均値の差は統計的に有意ではなかった（付録 2.7.4.7-6 HZC112352 Table 8.21）。

### 2.7.4.4.2.　心電図

200820 試験では、被験者の治験参加の適格性を判断するために、スクリーニング時のみ 12 誘導心電図検査を実施した。HZC113782 試験では心電図検査を実施しなかった。

#### 2.7.4.4.2.1.　6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

6 ヵ月の肺機能試験では、スクリーニング時、投与 1、84 日目（いずれも投与前及び投与 10 分後）及び投与 168 日目（治療後 3 ヵ月は効果が認められる可能性があるため、投与前のみ測定）に 12 誘導心電図検査を実施した。投与開始前の最も直近のデータをベースライン値とした。

#### 2.7.4.4.2.1.1. QTc(F)間隔

6 ヵ月の肺機能試験における QTc(F)間隔のベースラインからの最大変化量（規定外来院及び早期中止来院時を含む）の平均値はプラセボ群で 10.3 msec、実薬群で 9.4～10.4 msec であり、全体で同程度であった。

QTc(F)間隔のベースライン値及びベースラインからの変化量の最小二乗平均値の要約を表 2.7.4.4-6 に示す。ベースライン（投与 1 日目の投与前）の QTc(F)間隔の平均値はすべての群で同様であり、405.2～408.2 msec であった。ベースラインからの変化量の最小二乗平均値はすべての群で最大 2.4 msec であり、この値は臨床的意義がある変化ではなかった。

投与 84 及び 168 日目（いずれも投与前）の QTc(F)間隔に関する統計解析（反復測定モデル）では、投与 84 及び 168 日目のいずれにおいても、プラセボ群とすべての実薬群、VI 25 µg 群とすべての FF/VI 群、FF/VI 100/25 µg 群と FF 100 µg 群、FF/VI 200/25 µg 群と FF 200 µg 群との間に統計的に有意な差は認められなかった（付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table 4.13）。

投与 1 及び 84 日目（いずれも投与 10 分後）の QTc(F)間隔に関する統計解析（ANCOVA）では、投与 1 日目では FF/VI 100/25 µg 群とプラセボ群との間の 1.7 msec の差を除き（p=0.044）、すべての実薬群とプラセボ群との間に統計的に有意な差は認められなかった。投与 84 日目では FF/VI 100/25 µg 群と FF 100 µg 群との間の 2.4 msec の差を除き（p=0.041）、統計的に有意な群間差は認められなかった（付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table 4.14）。

## 表 2.7.4.4-6　QTc(F)間隔のベースライン値及びベースラインからの変化量の最小二乗平均値の要約
## （HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）

| | | 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) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ベースライン [1] | | | | | | | | |
| | n | 412 | 206 | 410 | 205 | 408 | 410 | 203 |
| | 平均値 | 405.2 | 408.2 | 406.4 | 406.4 | 406.6 | 405.6 | 405.5 |
| | SD | 19.00 | 21.49 | 20.10 | 19.93 | 20.44 | 19.73 | 21.19 |
| | 中央値 | 405.0 | 406.5 | 404.0 | 405.0 | 405.5 | 405.0 | 405.0 |
| | 最小値 | 353 | 348 | 348 | 351 | 349 | 353 | 338 |
| | 最大値 | 465 | 489 | 466 | 477 | 493 | 536 | 487 |
| 投与 1 日目 | | | | | | | | |
| 投与 10 分後 | n | 408 | 206 | 409 | 203 | 406 | 408 | 203 |
| ベースラインからの変化量 | 最小二乗平均値 (SE) | -2.5 (0.59) | -1.9 (0.89) | -0.8 (0.59)[2] | -0.6 (0.88) | -1.1 (0.59) | -2.0 (0.59) | -1.1 (0.88) |
| 投与 84 日目 | | | | | | | | |
| 投与前 | n | 338 | 171 | 340 | 176 | 351 | 340 | 170 |
| ベースラインからの変化量 | 最小二乗平均値 (SE) | 1.0 (0.80) | 0.7 (1.19) | 0.9 (0.80) | 2.4 (1.15) | 0.3 (0.79) | 0.9 (0.80) | 1.1 (1.17) |
| 投与 10 分後 | n | 331 | 169 | 339 | 175 | 347 | 337 | 168 |
| ベースラインからの変化量 | 最小二乗平均値 (SE) | -0.2 (0.82) | 0.6 (1.23) | 1.6 (0.81)[3] | 2.1 (1.18) | 0.3 (0.80) | -0.8 (0.81) | -0.9 (1.20) |
| 投与 168 日目 | | | | | | | | |
| 投与前 | n | 286 | 147 | 297 | 159 | 306 | 301 | 162 |
| ベースラインからの変化量 | 最小二乗平均値 (SE) | 1.4 (0.83) | 0.4 (1.22) | -0.1 (0.82) | 0.9 (1.16) | 1.0 (0.80) | 0.9 (0.81) | 0.3 (1.15) |

単位：msec

1. 投与開始前の最も直近のデータをベースライン値とした。
2. FF/VI 100/25 µg 群とプラセボ群との間に統計的有意差が認められた（p=0.044）。
3. FF/VI 100/25 µg 群と FF 100 µg 群との間に統計的有意差が認められた（p=0.041）。

Source: ISS-COPD Table 4.09, Table 4.13, Table 4.14

QTc(F)間隔のカテゴリー（450 msec 以下、450 超～480 msec 以下、480 超～500 msec 以下、500 msec 超）別の被験者数の要約を表 2.7.4.4-7 に示す。

ベースライン（投与 1 日目の投与前）では、各群のほとんどの被験者（98%以上）の QTc(F)間隔は 450 msec 以下であり、25 例は 450 超～480 msec 以下、4 例は 480 超～500 msec 以下であった。QTc(F)間隔が 500 msec 超であった被験者は FF 100 μg 群の 1 例（<1%）のみであった。

投与 1、84 及び 168 日目の投与前又は投与 10 分後のいずれかの時点で QTc(F)間隔が 450 msec 以下であった被験者の割合にほとんど変化はなく、いずれの評価時点（規定来院、規定外来院及び早期中止来院時を含む）、いずれの群においても 97%以上であった。ベースライン後に QTc(F)間隔が 450 msec 超に延長した被験者の割合は低く、実薬群（3～6%）及びプラセボ群（2%）で同程度であった。QTc(F)間隔が 500 msec を超えて延長した被験者は、いずれの群でも認められなかった。

**表 2.7.4.4-7　QTc(F)間隔のカテゴリー別の被験者数の要約（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

| | QTc(F) (msec) | 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) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ベースライン [1] | | | | | | | | |
| | n | 412 | 206 | 410 | 205 | 408 | 410 | 203 |
| | 450 以下 | 411 (>99) | 201 (98) | 403 (98) | 201 (98) | 401 (98) | 408 (>99) | 199 (98) |
| | 450 超～480 以下 | 1 (<1) | 4 (2) | 7 (2) | 4 (2) | 6 (1) | 1 (<1) | 2 (<1) |
| | 480 超～500 以下 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 2 (<1) |
| | 500 超 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 投与 1 日目 | | | | | | | | |
| 投与 10 分後 | n | 408 | 206 | 409 | 203 | 406 | 408 | 203 |
| | 450 以下 | 407 (>99) | 200 (97) | 400 (98) | 198 (98) | 398 (98) | 404 (>99) | 199 (98) |
| | 450 超～480 以下 | 1 (<1) | 5 (2) | 9 (2) | 5 (2) | 8 (2) | 3 (<1) | 3 (1) |
| | 480 超～500 以下 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| | 500 超 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与 84 日目 | | | | | | | | |
| 投与前 | n | 338 | 171 | 340 | 176 | 351 | 340 | 170 |
| | 450 以下 | 334 (99) | 169 (99) | 333 (98) | 173 (98) | 343 (98) | 337 (>99) | 169 (>99) |
| | 450 超～480 以下 | 4 (1) | 2 (1) | 7 (2) | 3 (2) | 8 (2) | 3 (<1) | 1 (<1) |
| | 480 超～500 以下 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 500 超 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与 10 分後 | n | 331 | 169 | 339 | 175 | 347 | 337 | 168 |
| | 450 以下 | 328 (>99) | 166 (98) | 331 (98) | 173 (99) | 344 (>99) | 334 (>99) | 168 (100) |
| | 450 超～480 以下 | 3 (<1) | 3 (2) | 8 (2) | 2 (1) | 3 (<1) | 3 (<1) | 0 |
| | 480 超～500 以下 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 500 超 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与 168 日目 | | | | | | | | |
| 投与前 | n | 286 | 147 | 297 | 159 | 306 | 301 | 162 |
| | 450 以下 | 285 (>99) | 144 (98) | 294 (99) | 158 (>99) | 301 (98) | 300 (>99) | 162 (100) |
| | 450 超～480 以下 | 1 (<1) | 3 (2) | 3 (1) | 1 (<1) | 5 (2) | 1 (<1) | 0 |
| | 480 超～500 以下 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 500 超 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

**表 2.7.4.4-7　QTc(F)間隔のカテゴリー別の被験者数の要約（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）（続き）**

| | QTc(F) (msec) | 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) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ベースライン後の最大値 [2] | | | | | | | | |
| | n | 412 | 206 | 410 | 205 | 408 | 410 | 203 |
| | 450 以下 | 404 (98) | 193 (94) | 391 (95) | 198 (97) | 390 (96) | 397 (97) | 197 (97) |
| | 450 超～480 以下 | 8 (2) | 11 (5) | 19 (5) | 7 (3) | 18 (4) | 12 (3) | 4 (2) |
| | 480 超～500 以下 | 0 | 2 (<1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 2 (<1) |
| | 500 超 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

n (%)

1. 投与開始前の最も直近のデータをベースライン値とした。
2. 規定来院、規定外来院及び早期中止来院時を含む。

Source: ISS-COPD Table 4.11

QTc(F)間隔のベースラインからの変化量のカテゴリー（-60 msec 未満、-60～-30 msec 未満、-30～0 msec 未満、0～30 msec 未満、30～60 msec 未満、60 msec 以上）別の被験者数の要約を表 2.7.4.4-8 に示す。ベースラインの QTc(F)間隔の平均値は 405.2～408.2 msec であり、すべての群で同程度であった（表 2.7.4.4-6）。QTc(F)間隔のベースラインからの変化量のほとんどは-30～30 msec 未満であった。FF/VI 50/25 μg 群における投与 84 日目の投与前（8%）を除き、投与 1、84 及び 168 日目のベースラインからの QTc(F)間隔の変化量が 30 msec 以上であった被験者の割合は低く、実薬群全体及びプラセボ群で同程度であった。いずれの群でも、ベースライン後に QTc(F)間隔の 30 msec 以上の変動が認められた被験者の割合は低く（実薬群 5～10%、プラセボ群 8%）、60 msec を超える変動が認められた被験者はまれであり（<1%）、これらの値はすべて投与前の値であった。

ベースライン後の QTc(F)間隔の最大値の経験分布関数を図 2.7.4.4-1 に、QTc(F)間隔のベースラインからの最大変化量の経験分布関数を図 2.7.4.4-2 にそれぞれ示す。ベースライン後の QTc(F)の最大値及びベースラインからの最大変化量はすべての群で同程度であり、治療又は用量との相関は認められなかった。

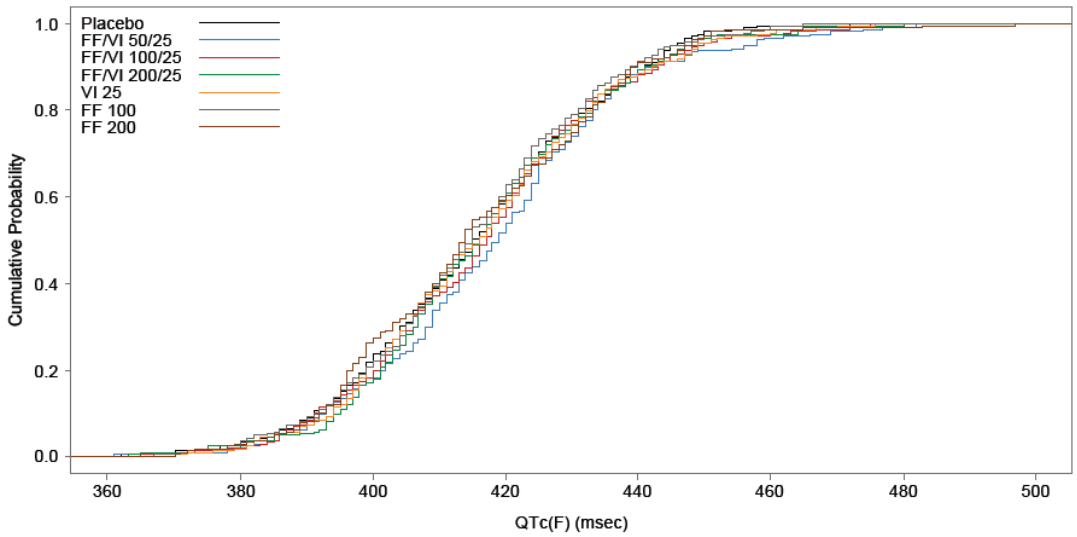
## 表 2.7.4.4-8　QTc(F)間隔のベースラインからの変化量のカテゴリー別の被験者数の要約（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）

| | QTc(F)の変化量 (msec) | 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) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与 1 日目 | | | | | | | | |
| 投与 10 分後 | n | 407 | 206 | 409 | 203 | 406 | 408 | 203 |
| | -60 未満 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| | -60 以上～-30 未満 | 11 (3) | 2 (<1) | 3 (<1) | 5 (2) | 6 (1) | 4 (<1) | 4 (2) |
| | -30 以上～0 未満 | 213 (52) | 103 (50) | 198 (48) | 98 (48) | 210 (52) | 213 (52) | 102 (50) |
| | 0 以上～30 未満 | 179 (44) | 101 (49) | 204 (50) | 100 (49) | 188 (46) | 188 (46) | 93 (46) |
| | 30 以上～60 未満 | 4 (<1) | 0 | 3 (<1) | 0 | 1 (<1) | 3 (<1) | 3 (1) |
| | 60 以上 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与 84 日目 | | | | | | | | |
| 投与前 | n | 338 | 171 | 340 | 176 | 351 | 340 | 170 |
| | -60 未満 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | -60 以上～-30 未満 | 8 (2) | 4 (2) | 6 (2) | 2 (1) | 8 (2) | 9 (3) | 5 (3) |
| | -30 以上～0 未満 | 141 (42) | 76 (44) | 159 (47) | 85 (48) | 160 (46) | 144 (42) | 77 (45) |
| | 0 以上～30 未満 | 174 (51) | 78 (46) | 168 (49) | 83 (47) | 173 (49) | 174 (51) | 82 (48) |
| | 30 以上～60 未満 | 14 (4) | 13 (8) | 6 (2) | 5 (3) | 9 (3) | 13 (4) | 6 (4) |
| | 60 以上 | 0 | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 投与 10 分後 | n | 331 | 169 | 339 | 175 | 347 | 337 | 168 |
| | -60 未満 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) |
| | -60 以上～-30 未満 | 10 (3) | 4 (2) | 7 (2) | 6 (3) | 7 (2) | 11 (3) | 6 (4) |
| | -30 以上～0 未満 | 146 (44) | 75 (44) | 147 (43) | 75 (43) | 160 (46) | 160 (47) | 84 (50) |
| | 0 以上～30 未満 | 160 (48) | 81 (48) | 170 (50) | 85 (49) | 173 (50) | 156 (46) | 70 (42) |
| | 30 以上～60 未満 | 14 (4) | 9 (5) | 15 (4) | 9 (5) | 7 (2) | 10 (3) | 7 (4) |
| | 60 以上 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与 168 日目 | | | | | | | | |
| 投与前 | n | 286 | 147 | 297 | 159 | 306 | 301 | 162 |
| | -60 未満 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 |
| | -60 以上～-30 未満 | 3 (1) | 4 (3) | 10 (3) | 3 (2) | 3 (<1) | 8 (3) | 6 (4) |
| | -30 以上～0 未満 | 123 (43) | 59 (40) | 127 (43) | 79 (50) | 133 (43) | 127 (42) | 75 (46) |
| | 0 以上～30 未満 | 150 (52) | 81 (55) | 157 (53) | 73 (46) | 158 (52) | 157 (52) | 74 (46) |
| | 30 以上～60 未満 | 9 (3) | 3 (2) | 3 (1) | 4 (3) | 11 (4) | 9 (3) | 7 (4) |
| | 60 以上 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

## 表 2.7.4.4-8　QTc(F)間隔のベースラインからの変化量のカテゴリー別の被験者数の要約（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）（続き）

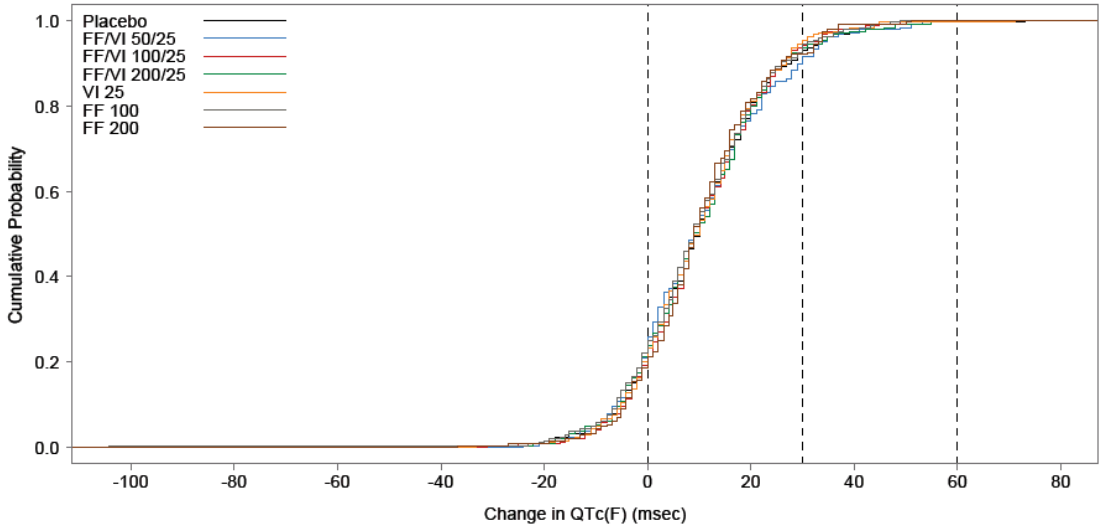
| | QTc(F)の変化量 (msec) | プラセボ群 (N=412) | FF/VI 50/25 群 (N=206) | FF/VI 100/25 群 (N=410) | FF/VI 200/25 群 (N=205) | VI 25 群 (N=408) | FF 100 群 (N=410) | FF 200 群 (N=203) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ベースライン後の最大値 [1] | | | | | | | | |
| | n | 412 | 206 | 410 | 205 | 408 | 410 | 203 |
| | -60 未満 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 |
| | -60 以上～-30 未満 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) |
| | -30 以上～0 未満 | 86 (21) | 43 (21) | 77 (19) | 43 (21) | 81 (20) | 88 (21) | 37 (18) |
| | 0 以上～30 未満 | 293 (71) | 142 (69) | 306 (75) | 146 (71) | 304 (75) | 290 (71) | 149 (73) |
| | 30 以上～60 未満 | 31 (8) | 21 (10) | 25 (6) | 14 (7) | 21 (5) | 30 (7) | 16 (8) |
| | 60 以上 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |

n (%)
投与開始前の最も直近のデータをベースライン値とした。
1.　規定来院、規定外来院及び早期中止来院時を含む。
Source: ISS-COPD Table 4.12




規定来院、規定外来院及び早期中止来院時を含む。
Source: ISS-COPD Figure 4.01

**図 2.7.4.4-1　　ベースライン後の QTc(F)間隔の最大値の経験分布関数（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**




正常（30 msec 以下の延長）、高値（30 超～60 msec 未満の延長）、問題あり（60 msec 以上の延長）
規定来院、規定外来院及び早期中止来院時を含む。
Source: ISS-COPD Figure 4.02

**図 2.7.4.4-2　　QTc(F)間隔のベースラインからの最大変化量の経験分布関数（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

### 2.7.4.4.2.1.2.　　心拍数

6 ヵ月間の肺機能試験におけるベースラインの心拍数の平均値はいずれの群でも同程度であり（73.0～75.1 bpm）、ベースラインからの変化量はいずれの評価時点においてもすべて

の群で同程度であった。心拍数のベースラインからの平均変化量はプラセボ群で-0.7～-3.8 bpm、FF/VI 50/25 μg 群で-2.0～-4.5 bpm、100/25 μg 群で-1.9～-3.9 bpm、200/25 μg 群で-1.9～-3.8 bpm、VI 25 μg 群で-1.6～-3.5 bpm、FF100 μg 群で-1.0～-4.1 bpm、200 μg 群で-1.3～-5.0 bpm であった。心拍数の最も大きな低下が認められたのは投与 84 日目の投与 10 分後の検査であった。すべての群における心拍数のベースラインからの最大変化量の平均値は 3.5～4.6 bpm であった。

心拍数のベースライン値及びベースラインからの変化量の最小二乗平均値を表 2.7.4.4-9 に示す。すべての評価時点、すべての群で心拍数の最小二乗平均値はベースラインから減少した。投与 1 日目の投与 10 分後のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、FF 200 μg 群（-3.2 bpm）を除き、プラセボ群（-3.1 bpm）が実薬群（-1.6～-2.4 bpm）よりも大きかった。投与 84 日目の投与前のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は FF/VI 100/25 μg 群で-3.3 bpm であり、プラセボ群（-1.2 bpm）及びその他の実薬群（-1.9～-2.9 bpm）よりも大きかった。投与 84 日目の投与 10 分後のベースラインからの変化量の最小二乗平均値はすべての群で同程度であった（-3.4～-4.5 bpm）。投与 168 日目の投与前の変化量の最小二乗平均値は実薬群で-0.5～-2.9 bpm であり、プラセボ群では-0.8 bpm であった。

心拍数に関する統計解析（反復測定モデル、ANCOVA）では、いずれの評価時点においても統計的に有意な群間差はほとんど認められなかったが、有意差が認められた場合でもその差は 1～2 bpm であり、臨床的に重要ではないと判断された（付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table 4.15 及び Table 4.16）。

## 表 2.7.4.4-9　心拍数のベースライン値及びベースラインからの変化量の最小二乗平均値（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）

| | | 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) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ベースライン [1] | | | | | | | | |
| | n | 412 | 206 | 410 | 205 | 408 | 410 | 203 |
| | 平均値 | 73.6 | 74.4 | 73.2 | 74.4 | 74.4 | 73.0 | 75.1 |
| | SD | 12.24 | 12.44 | 12.46 | 11.99 | 12.03 | 12.28 | 12.25 |
| | 中央値 | 72.0 | 73.0 | 72.0 | 74.0 | 73.0 | 72.0 | 74.0 |
| | 最小値 | 45 | 47 | 44 | 48 | 48 | 48 | 46 |
| | 最大値 | 108 | 111 | 113 | 104 | 110 | 120 | 111 |
| 投与 1 日目 | | | | | | | | |
| 投与 10 分後 | n | 408 | 206 | 410 | 203 | 406 | 408 | 203 |
| ベースラインからの変化量 | 最小二乗平均値 (SE) | -3.1 (0.30) | -2.2 (0.45) | -2.1 (0.30)[2] | -1.7 (0.44)[3,5] | -1.6 (0.30)[4] | -2.4 (0.30) | -3.2 (0.44) |
| 投与 84 日目 | | | | | | | | |
| 投与前 | n | 338 | 171 | 340 | 176 | 351 | 340 | 170 |
| ベースラインからの変化量 | 最小二乗平均値 (SE) | -1.2 (0.48) | -2.9 (0.71)[6] | -3.3 (0.48)[2,7] | -2.2 (0.69) | -2.1 (0.47) | -1.9 (0.48) | -2.1 (0.70) |
| 投与 10 分後 | n | 331 | 169 | 339 | 175 | 347 | 337 | 168 |
| ベースラインからの変化量 | 最小二乗平均値 (SE) | -4.0 (0.49) | -4.0 (0.74) | -4.1 (0.49) | -3.8 (0.71) | -3.4 (0.48) | -4.5 (0.49) | -4.4 (0.72) |
| 投与 168 日目 | | | | | | | | |
| 投与前 | n | 286 | 147 | 297 | 159 | 306 | 301 | 162 |
| ベースラインからの変化量 | 最小二乗平均値 (SE) | -0.8 (0.53) | -2.9 (0.77)[6] | -1.8 (0.52) | -1.9 (0.73) | -1.5 (0.51) | -1.2 (0.52) | -0.5 (0.73) |

単位：bpm

1. 投与開始前の最も直近のデータをベースライン値とした。
2. FF/VI 100/25 µg 群とプラセボ群との間に統計的有意差が認められた（p=0.015）。
3. FF/VI 200/25 µg 群とプラセボ群との間に統計的有意差が認められた（p=0.011）。
4. VI 25 µg 群とプラセボ群との間に統計的有意差が認められた（p<0.001）。
5. FF/VI 200/25 µg 群と FF 200 µg 群との間に統計的有意差が認められた（p=0.013）。
6. FF/VI 50/25 µg 群とプラセボ群との間に統計的有意差が認められた（p=0.048）。
7. FF/VI 100/25 µg 群と FF 100 µg 群との間に統計的有意差が認められた（p=0.030）。

Source: ISS-COPD Table 4.09, Table 4.15, Table 4.16

#### 2.7.4.4.2.1.3. 臨床的に重要と考えられる心電図異常

治験期間中に実施された心電図検査の結果は、心臓専門医により中央でレビューされ、「正常」「臨床的に重要でない異常」「臨床的に重要な異常」「判定不能」の 4 つに分類された。中央判定のプロセスでは、「臨床的に重要な異常」であった場合は更に 2 種類のカテゴリー「治験への登録中止又は治験中止を要する」又は「治験への登録又は治験継続について治験責任医師の判断に委ねる」に分類した。

心臓専門医の読図による初回投与前の心電図所見の要約を表 2.7.4.4-10 に示す。ほとんどの被験者が「正常」又は「臨床的に重要ではない異常」のいずれかに判定された。初回投与前の心電図検査において臨床的に重要な心電図の異常所見が一つ以上認められた被験者の割合は、すべての群で同程度であった（10～15%）。

**表 2.7.4.4-10　　初回投与前の心電図所見の要約（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

| | 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) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | 412 | 206 | 410 | 205 | 408 | 410 | 203 |
| 正常 | 238 (58) | 108 (52) | 227 (55) | 118 (58) | 240 (59) | 243 (59) | 121 (60) |
| 臨床的に重要でない異常 | 127 (31) | 67 (33) | 131 (32) | 67 (33) | 118 (29) | 123 (30) | 56 (28) |
| 臨床的に重要な異常 | 47 (11) | 31 (15) | 51 (12) | 20 (10) | 50 (12) | 44 (11) | 26 (13) |
| 評価不能 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 0 |

n (%)
規定来院及び規定外来院を含む。各被験者の最も悪い評価を集計した。
Source: ISS-COPD Table 4.17

投与群間の差をより明確に評価するため、GSK が個々の心電図の所見について「臨床的に重要と考えられる心電図所見」とするグループを事前に定義した（付録 2.7.4.7-9）

GSK の定義による臨床的に重要と考えられる心電図の異常所見が認められた被験者の割合を表 2.7.4.4-11 に示す。

初回投与前に臨床的に重要な異常所見が認められた被験者の割合はすべての群で同程度であった。最もよく見られた臨床的に重要な異常所見は脱分極の異常であり、このうち最も一般的に見られたのは右脚ブロック又は不完全脚ブロックであった。いずれの群でも、多くの被験者に陳旧性心筋梗塞が認められた。これらの異常所見が認められた被験者の割合は、すべての群で同程度であった。

投与 1 日目の投与 10 分後の心電図検査で認められた臨床的に重要な異常所見は初回投与前と同様に脱分極の異常（右脚ブロック又は不完全脚ブロック）が最も多かった。これらの異常所見が認められた被験者の割合はいずれの群でも同程度であった。その他の異常所見（徐脈／頻脈、不整脈、再分極の異常又は伝導障害等）の発現頻度は低かった。投与 84 日目の投与前及び投与 10 分後、投与 168 日目の投与前の心電図検査でも、同様の所見が認められた。

臨床的に重要と考えられる心電図の異常所見が認められた被験者の割合は FF/VI 200/25 μg 群が最も多く、これは初回投与前及び治療期間の各評価時点を通して同様であった。

ベースライン後の臨床的に重要と考えられる心電図の異常所見の要約を表 2.7.4.4-12 に示す。臨床的に重要な異常所見が認められた被験者の割合はいずれの群でも同程度であり、個々の異常所見の発現頻度もすべての群で同程度であった。

## 表 2.7.4.4-11　臨床的に重要と考えられる心電図の異常所見が認められた被験者の割合
## （HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）

| | 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) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 初回投与前 [1] | | | | | | | |
| 評価例数 | 412 | 206 | 410 | 205 | 408 | 410 | 203 |
| 臨床的に重要な異常所見が認められた被験者 | 53 (13) | 27 (13) | 46 (11) | 33 (16) | 53 (13) | 46 (11) | 23 (11) |
| 投与 1 日目、投与 10 分後 | | | | | | | |
| 評価例数 | 408 | 206 | 410 | 203 | 406 | 408 | 203 |
| 臨床的に重要な異常所見が認められた被験者 | 31 (8) | 18 (9) | 30 (7) | 21 (10) | 29 (7) | 22 (5) | 18 (9) |
| 投与 84 日目、投与前 | | | | | | | |
| 評価例数 | 338 | 171 | 340 | 176 | 351 | 340 | 170 |
| 臨床的に重要な異常所見が認められた被験者 | 29 (9) | 13 (8) | 20 (6) | 27 (15) | 26 (7) | 24 (7) | 15 (9) |
| 投与 84 日目、投与 10 分後 | | | | | | | |
| 評価例数 | 331 | 169 | 340 | 175 | 347 | 337 | 168 |
| 臨床的に重要な異常所見が認められた被験者 | 28 (8) | 14 (8) | 21 (6) | 26 (15) | 23 (7) | 22 (7) | 14 (8) |
| 投与 168 日目、投与前 | | | | | | | |
| 評価例数 | 286 | 148 | 298 | 159 | 306 | 301 | 162 |
| 臨床的に重要な異常所見が認められた被験者 | 25 (9) | 14 (9) | 25 (8) | 20 (13) | 31 (10) | 19 (6) | 17 (10) |
| ベースライン後のいずれかの時点 [2] | | | | | | | |
| 評価例数 | 412 | 206 | 410 | 205 | 408 | 410 | 203 |
| 臨床的に重要な異常所見が認められた被験者 | 57 (14) | 28 (14) | 50 (12) | 34 (17) | 49 (12) | 44 (11) | 28 (14) |

n (%)
投与開始前の最も直近のデータをベースライン値とした。
1. 規定来院及び規定外来院を含む。
2. 規定来院、規定外来院及び早期中止来院時を含む。
Source: ISS-COPD Table 4.18

## 表 2.7.4.4-12　ベースライン後の臨床的に重要と考えられる心電図の異常所見の要約
## （HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）

| 区分 | 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) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 臨床的に重要と考えられる異常所見 | 57 (14) | 28 (14) | 50 (12) | 34 (17) | 49 (12) | 44 (11) | 28 (14) |
| 頻脈 | 4 (<1) | 3 (1) | 5 (1) | 6 (3) | 2 (<1) | 6 (1) | 1 (<1) |
| 心室性不整脈 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 上室性不整脈 | 2 (<1) | 0 | 3 (<1) | 0 | 2 (<1) | 3 (<1) | 1 (<1) |
| 房室ブロック | 4 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 2 (<1) | 3 (<1) | 1 (<1) |
| 脱分極の異常－脚ブロック | 11 (3) | 6 (3) | 8 (2) | 7 (3) | 3 (<1) | 7 (2) | 4 (2) |
| 右脚ブロック | 9 (2) | 5 (2) | 5 (1) | 5 (2) | 2 (<1) | 6 (1) | 2 (<1) |
| 左脚ブロック | 1 (<1) | 1 (<1) | 2 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 2 (<1) |
| 二束ブロック | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| 脱分極の異常－不完全脚ブロック | 23 (6) | 12 (6) | 22 (5) | 16 (8) | 22 (5) | 16 (4) | 12 (6) |
| 再分極の異常 | 8 (2) | 3 (1) | 11 (3) | 6 (3) | 12 (3) | 9 (2) | 6 (3) |
| 心筋梗塞 | 11 (3) | 5 (2) | 11 (3) | 4 (2) | 8 (2) | 7 (2) | 5 (2) |
| 心筋梗塞（陳旧性） | 11 (3) | 5 (2) | 10 (2) | 4 (2) | 6 (1) | 7 (2) | 5 (2) |
| 心筋梗塞（非 Q 波） | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 心筋梗塞（前壁） | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 心筋梗塞（下壁） | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 0 |

n (%)
投与開始前の最も直近のデータをベースライン値とした。
規定来院、規定外来院及び早期中止来院時を含む。
Source: ISS-COPD Table 4.18

#### 2.7.4.4.2.2. 1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）

1 年間の増悪試験では、スクリーニング時、投与 1 日目（ベースライン時）、投与 12 週目（投与 84 日目）、投与 28 週目（投与 196 日目）及び投与 52 週目（投与 364 日目）に 12 誘導心電図検査を実施した（いずれも投与前）。

##### 2.7.4.4.2.2.1. QTc(F)間隔

1 年間の増悪試験における QTc(F)間隔のベースラインからの最大変化量（規定外来院及び早期中止来院時を含む）は FF/VI 群全体で同様であったが（9.1～9.5 msec）、VI 25 µg 群ではわずかに大きかった（10.5 msec）。

QTc(F)間隔のベースライン値及びベースラインからの変化量の最小二乗平均値を表 2.7.4.4-13 に示す。ベースラインの QTc(F)間隔の平均値は 402.7～404.7 msec とすべての群で同程度であった。

投与 84、196 及び 364 日目（いずれも投与前）の QTc(F)間隔に関する統計解析（反復測定モデル）では、投与 84 日目の QTc(F)間隔のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は FF/VI 群で 0.0～0.6 msec、VI 25 µg 群で 2.1 msec であり、この差は統計的に有意であった（VI 25 µg 群に対する FF/VI 群の差：-1.5～-2.1、付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table 4.33）。投与 196 又は 364 日目の投与前において FF/VI 群と VI 25 µg 群の QTc(F)間隔のベースラインからの変化量の最小二乗平均値を比較したところ、統計的有意差は認められなかった。また、投与 196 日目のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は FF/VI 群で 1.0～2.4 msec、VI 25 µg 群で 2.6 msec であった。投与 364 日目のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は FF/VI 群で 0.8～1.4 msec、VI 25 µg 群で 2.2 msec であった。

**表 2.7.4.4-13　QTc(F)間隔のベースライン値及びベースラインからの変化量の最小二乗平均値（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| | | 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) |
|---|---|---|---|---|---|
| ベースライン[1] | | | | | |
| | n | 815 | 806 | 807 | 816 |
| | 平均値 (SD) | 403.7 (20.38) | 404.7 (20.39) | 402.7 (20.33) | 403.2 (19.56) |
| | 中央値 | 403.0 | 404.0 | 402.0 | 404.0 |
| | 最小値－最大値 | 332－480 | 345－491 | 331－480 | 340－464 |
| 投与 84 日目 | | | | | |
| 投与前 | n | 722 | 720 | 722 | 703 |
| ベースラインからの変化量 | 最小二乗平均値 (SE) | 0.6 (0.53)[2] | 0.4 (0.53)[2] | 0.0 (0.53)[2] | 2.1 (0.54) |
| 投与 196 日目 | | | | | |
| 投与前 | n | 665 | 656 | 664 | 639 |
| ベースラインからの変化量 | 最小二乗平均値 (SE) | 2.4 (0.60) | 1.4 (0.60) | 1.0 (0.60) | 2.6 (0.61) |
| 投与 364 日目 | | | | | |
| 投与前 | n | 615 | 603 | 604 | 578 |
| ベースラインからの変化量 | 最小二乗平均値 (SE) | 1.4 (0.59) | 0.8 (0.60) | 1.4 (0.60) | 2.2 (0.61) |

単位：msec

1. 投与 1 日目の投与前のデータをベースライン値とした。

2. FF/VI 50/25 μg 群、100/25 μg 群、200/25 μg 群と VI 25 μg 群との間にそれぞれ統計的有意差が認められた（p≤0.044）。

Source: ISS-COPD Table 4.29, Table 4.33

QTc(F)間隔のカテゴリー別の被験者数の要約を表 2.7.4.4-14 に示す。

ベースラインでは、各群のほとんどの被験者（98%以上）の QTc(F)間隔は 450 msec 以下であり、43 例は 450 超～480 msec 以下、1 例は 480 超～500 msec 以下であった。QTc(F)間隔が 500 msec 超であった被験者はスクリーニング時の FF/VI 50/25 μg 群の 1 例（<1%）のみであった。

投与 12、28 及び 52 週目の投与前のいずれかの時点で QTc(F)間隔が 450 msec 以下であった被験者の割合にほとんど変化はなく、いずれの評価時点（規定来院、規定外来院及び早期中止来院時を含む）、いずれの群においても 98%以上であった。ベースライン後に QTc(F)間隔が 450 msec 超に延長した被験者の割合は低く、FF/VI 群（3～4%）と VI 25 μg 群（4%）で同程度であった。QTc(F)間隔が 500 msec を超えて延長した被験者は、いずれの群でも認められなかった。

**表 2.7.4.4-14　QTc(F)間隔のカテゴリー別の被験者数の要約**
**（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| | QTc(F) (msec) | 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) |
|---|---|---|---|---|---|
| スクリーニング時 | | | | | |
| | n | 818 | 806 | 811 | 817 |
| | 450 以下 | 811 (>99) | 801 (>99) | 805 (>99) | 811 (>99) |
| | 450 超～480 以下 | 6 (<1) | 4 (<1) | 6 (<1) | 6 (<1) |
| | 480 超～500 以下 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 |
| | 500 超 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| ベースライン [1] | | | | | |
| | n | 815 | 806 | 807 | 816 |
| | 450 以下 | 807 (>99) | 792 (98) | 794 (98) | 807 (99) |
| | 450 超～480 以下 | 8 (<1) | 13 (2) | 13 (2) | 9 (1) |
| | 480 超～500 以下 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 |
| | 500 超 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与 12 週目の投与前 | | | | | |
| | n | 726 | 720 | 726 | 704 |
| | 450 以下 | 719 (>99) | 713 (>99) | 718 (99) | 696 (99) |
| | 450 超～480 以下 | 6 (<1) | 7 (<1) | 8 (1) | 8 (1) |
| | 480 超～500 以下 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| | 500 超 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与 28 週目の投与前 | | | | | |
| | n | 669 | 656 | 667 | 640 |
| | 450 以下 | 661 (99) | 644 (98) | 658 (99) | 627 (98) |
| | 450 超～480 以下 | 6 (<1) | 12 (2) | 9 (1) | 13 (2) |
| | 480 超～500 以下 | 2 (<1) | 0 | 0 | 0 |
| | 500 超 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与 52 週目の投与前 | | | | | |
| | n | 618 | 603 | 607 | 579 |
| | 450 以下 | 612 (>99) | 594 (99) | 600 (99) | 569 (98) |
| | 450 超～480 以下 | 6 (<1) | 9 (1) | 7 (1) | 10 (2) |
| | 480 超～500 以下 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 500 超 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ベースライン後の最大値 [2] | | | | | |
| | n | 801 | 779 | 784 | 792 |
| | 450 以下 | 776 (97) | 746 (96) | 761 (97) | 762 (96) |
| | 450 超～480 以下 | 23 (3) | 33 (4) | 22 (3) | 30 (4) |
| | 480 超～500 以下 | 2 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| | 500 超 | 0 | 0 | 0 | 0 |

n (%)
1. 投与 1 日目の投与前のデータをベースライン値とした。
2. 規定来院、規定外来院及び早期中止来院時を含む。
Source: ISS-COPD Table 4.31

QTc(F)間隔のベースラインからの変化量のカテゴリー別の被験者数の要約を表 2.7.4.4-15 に示す。ベースラインの QTc(F)間隔の平均値は 402.7～404.7 msec であり、すべての群で同程度であった（表 2.7.4.4-13）。QTc(F)間隔のベースラインからの変化量の多くは-30～30 msec 未満であった。変化量が 30 msec 以上であった被験者の割合は低く、投与 12、28 及び 52 週目では FF/VI 群で 3～5%、VI 25 µg 群で 4～5%と同程度であった。いずれの群でも、ベースライン後に QTc(F)間隔の 30 msec 以上の変動が認められた被験者の割合は低く

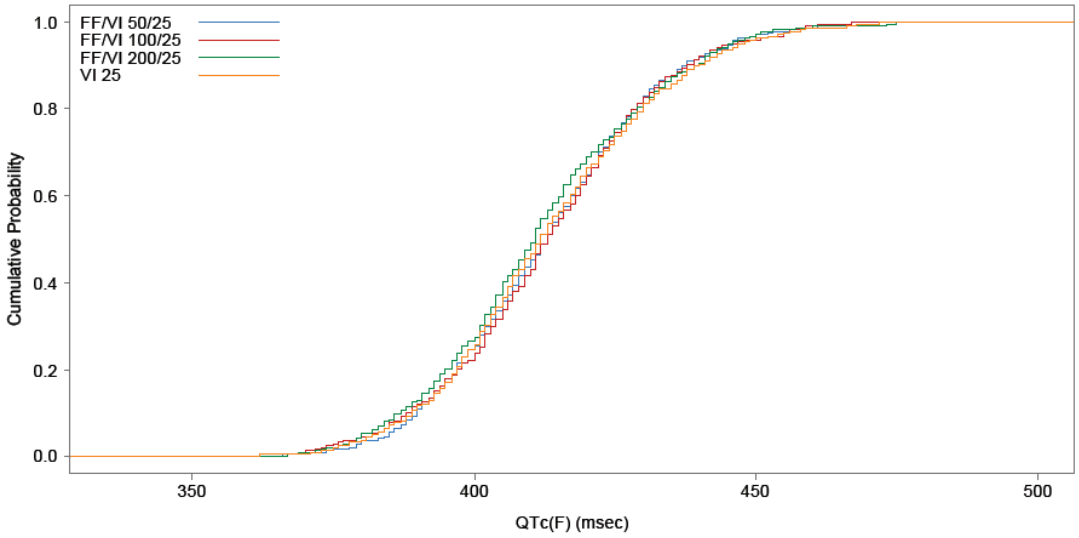
（FF/VI 群 7～10%、VI 25 μg 群 10%）、60 msec を超える変動はごくまれであった（すべての群で 1%未満）。

ベースライン後の QTc(F)間隔の最大値の経験分布関数を図 2.7.4.4-3 に、QTc(F)間隔のベースラインからの最大変化量の経験分布関数を図 2.7.4.4-4 にそれぞれ示す。ベースライン後の QTc(F)の最大値及びベースラインからの最大変化量はすべての群で同程度であり、治療又は用量との相関は認められなかった。

**表 2.7.4.4-15　QTc(F)間隔のベースラインからの変化量のカテゴリー別の被験者数の要約（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

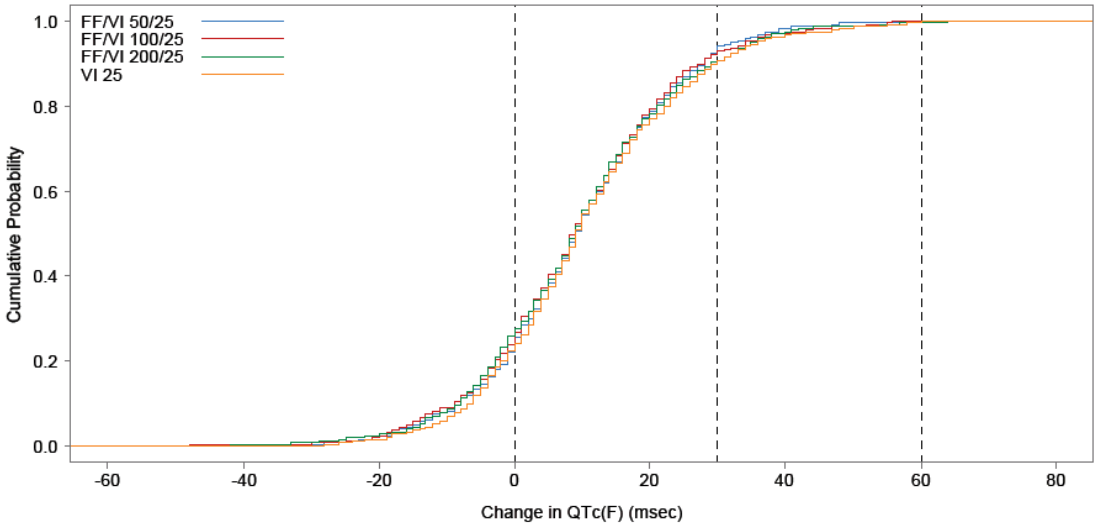
| | QTc(F)の変化量 (msec) | FF/VI 50/25 群 (N=820) | FF/VI 100/25 群 (N=806) | FF/VI 200/25 群 (N=811) | VI 25 群 (N=818) |
|---|---|---|---|---|---|
| 投与 12 週目の投与前 | | | | | |
| | n | 722 | 720 | 722 | 703 |
| | -60 未満 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 |
| | -60 以上～-30 未満 | 18 (2) | 19 (3) | 14 (2) | 11 (2) |
| | -30 以上～0 未満 | 317 (44) | 312 (43) | 352 (49) | 299 (43) |
| | 0 以上～30 未満 | 367 (51) | 365 (51) | 332 (46) | 362 (51) |
| | 30 以上～60 未満 | 20 (3) | 23 (3) | 24 (3) | 31 (4) |
| | 60 以上 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与 28 週目の投与前 | | | | | |
| | n | 665 | 656 | 664 | 639 |
| | -60 未満 | 0 | 4 (<1) | 0 | 0 |
| | -60 以上～-30 未満 | 19 (3) | 14 (2) | 15 (2) | 14 (2) |
| | -30 以上～0 未満 | 251 (38) | 282 (43) | 300 (45) | 259 (41) |
| | 0 以上～30 未満 | 366 (55) | 329 (50) | 316 (48) | 332 (52) |
| | 30 以上～60 未満 | 29 (4) | 26 (4) | 32 (5) | 33 (5) |
| | 60 以上 | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 投与 52 週目の投与前 | | | | | |
| | n | 615 | 603 | 604 | 578 |
| | -60 未満 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 |
| | -60 以上～-30 未満 | 16 (3) | 13 (2) | 18 (3) | 9 (2) |
| | -30 以上～0 未満 | 254 (41) | 272 (45) | 237 (39) | 238 (41) |
| | 0 以上～30 未満 | 319 (52) | 299 (50) | 317 (52) | 302 (52) |
| | 30 以上～60 未満 | 25 (4) | 18 (3) | 31 (5) | 28 (5) |
| | 60 以上 | 0 | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| ベースライン後の最大値 [1] | | | | | |
| | n | 796 | 779 | 780 | 790 |
| | -60 未満 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | -60 以上～-30 未満 | 4 (<1) | 3 (<1) | 6 (<1) | 0 |
| | -30 以上～0 未満 | 171 (21) | 184 (24) | 197 (25) | 177 (22) |
| | 0 以上～30 未満 | 563 (71) | 529 (68) | 501 (64) | 535 (68) |
| | 30 以上～60 未満 | 58 (7) | 62 (8) | 74 (9) | 74 (9) |
| | 60 以上 | 0 | 1 (<1) | 2 (<1) | 4 (<1) |

n (%)
投与 1 日目の投与前のデータをベースライン値とした。
1.　規定来院、規定外来院及び早期中止来院時を含む。
Source: ISS-COPD Table 4.32




規定来院、規定外来院及び早期中止来院時を含む。
Source: ISS-COPD Figure 4.03

**図 2.7.4.4-3　ベースライン後の QTc(F)間隔の最大値の経験分布関数（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**




正常（30 msec 以下の延長）、高値（30 超～60 msec 未満の延長）、問題あり（60 msec 以上の延長）
規定来院、規定外来院及び早期中止来院時を含む。
Source: ISS-COPD Figure 4.04

**図 2.7.4.4-4　QTc(F)間隔のベースラインからの最大変化量の経験分布関数（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

### 2.7.4.4.2.2.2.　心拍数

1 年間の増悪試験におけるベースラインの心拍数の平均値はいずれの群でも同程度であり（約 73 bpm）、ベースラインからの変化量は投与 12、28 及び 52 週目のいずれの評価時点

においても FF/VI 群全体で同程度であった。心拍数のベースラインからの平均変化量は FF/VI 50/25 μg 群で-0.5～-0.8 bpm、100/25 μg 群で-0.2～-0.8 bpm、200/25 μg 群で-0.7～-1.1 bpm であり、VI 25 μg 群では-0.2～0.0 bpm であった。心拍数のベースラインからの最大変化量の平均値は VI 25 μg 群の 5.3 bpm に対して FF/VI 群で 4.3～5.0 bpm であった。

心拍数のベースライン値及びベースラインからの変化量の最小二乗平均値を表 2.7.4.4-16 に示す。投与 196 日目の VI 25 μg 群（0.2 bpm）を除き、すべての評価時点、すべての群で心拍数の最小二乗平均値はベースラインから減少しており、その差は-1.3～-0.1 bpm であった。

心拍数に関する統計解析では、投与 196 及び 364 日目に FF/VI 200/25 μg 群と VI 25 μg 群の間に統計的に有意な心拍数の群間差が認められた（反復測定モデル、付録 2.7.4.7-6 ISS-COPD Table 4.34）。しかし、これらの差（-1.4 及び-1.2 bpm）は臨床的に重要ではないと考えられた。

**表 2.7.4.4-16　心拍数のベースライン値及びベースラインからの変化量の最小二乗平均値（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| | | 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) |
|---|---|---|---|---|---|
| ベースライン[1] | | | | | |
| | n | 815 | 806 | 808 | 816 |
| | 平均値 | 73.2 | 72.5 | 72.7 | 73.0 |
| | SD | 11.96 | 11.58 | 11.03 | 11.51 |
| | 中央値 | 73.0 | 72.0 | 72.0 | 72.0 |
| | 最小値－最大値 | 42－108 | 38－108 | 41－116 | 41－115 |
| 投与 84 日目 | | | | | |
| 投与前 | n | 722 | 720 | 723 | 703 |
| ベースラインからの変化量 | 最小二乗平均値 (SE) | -0.4 (0.33) | -0.8 (0.33) | -0.7 (0.33) | -0.1 (0.34) |
| 投与 196 日目 | | | | | |
| 投与前 | n | 666 | 656 | 665 | 639 |
| ベースラインからの変化量 | 最小二乗平均値 (SE) | -0.6 (0.36) | -0.4 (0.36) | -1.3 (0.36)[2] | 0.2 (0.37) |
| 投与 364 日目 | | | | | |
| 投与前 | n | 615 | 603 | 605 | 578 |
| ベースラインからの変化量 | 最小二乗平均値 (SE) | -0.8 (0.36) | -0.1 (0.36) | -1.3 (0.36)[3] | -0.1 (0.37) |

単位：bpm

1. 投与 1 日目の投与前のデータをベースライン値とした。
2. FF/VI 200/25 μg 群と VI 25 μg 群との間に統計的有意差が認められた（p=0.006）。
3. FF/VI 200/25 μg 群と VI 25 μg 群との間に統計的有意差が認められた（p=0.021）。

Source: ISS-COPD Table 4.29, Table 4.34

#### 2.7.4.4.2.2.3.　臨床的に重要と考えられる心電図異常

1 年間の増悪試験においても、6 ヵ月間の肺機能試験と同様に、投与前の心電図所見の中央判定及びすべての心電図所見の心臓専門医によるレビューを実施した。

心臓専門医の読図による初回投与前の心電図所見の要約を表 2.7.4.4-17 に示す。ほとんどの被験者が「正常」又は「臨床的に重要ではない異常」のいずれかに判定された。初回投与

前の心電図検査で臨床的に重要な心電図異常が認められた被験者の割合は、すべての群で同程度であった（10～13%）。

**表 2.7.4.4-17　初回投与前の心電図所見の要約**
**（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| | 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) |
|---|---|---|---|---|
| n | 820 | 806 | 811 | 818 |
| 正常 | 375 (46) | 394 (49) | 383 (47) | 356 (44) |
| 臨床的に重要でない異常 | 335 (41) | 312 (39) | 343 (42) | 359 (44) |
| 臨床的に重要な異常 | 110 (13) | 100 (12) | 85 (10) | 103 (13) |

n (%)
規定来院及び規定外来院を含む。各被験者の最も悪い評価を集計した。
Source: ISS-COPD Table 4.35

GSK の定義による臨床的に重要と考えられる心電図の異常所見が認められた被験者の割合を表 2.7.4.4-18 に示す。

初回投与前に臨床的に重要な異常所見が認められた被験者の割合はすべての群で同程度であった（11～13%）。最もよく見られた臨床的に重要な異常所見は脱分極の異常であり、このうち最も一般的に見られたのは右脚ブロック（各 2%）又は不完全脚ブロック（5～6%）であった。いずれの群でも、多くの被験者（2～3%）に陳旧性心筋梗塞が認められた。ST 低下はいずれの群でも 2%に認められた。初回投与前に確認された他の異常所見の発現頻度は、いずれの群でも低かった。

投与 12、28 及び 52 日目に最もよく見られた臨床的に重要な異常所見は初回投与前と同様であり、発現頻度は初回投与前よりも低かった。その他の異常所見（徐脈／頻脈、不整脈、再分極の異常又は伝導障害等）の発現頻度は低かった。

**表 2.7.4.4-18　臨床的に重要と考えられる心電図の異常所見が認められた被験者の割合（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| | 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) |
|---|---|---|---|---|
| 初回投与前 [1] | | | | |
| 評価例数 | 820 | 806 | 811 | 818 |
| 臨床的に重要な異常所見が認められた被験者 | 97 (12) | 91 (11) | 94 (12) | 105 (13) |
| 投与 12 週目の投与前 | | | | |
| 評価例数 | 726 | 720 | 726 | 704 |
| 臨床的に重要な異常所見が認められた被験者 | 68 (9) | 37 (5) | 58 (8) | 71 (10) |
| 投与 28 週目の投与前 | | | | |
| 評価例数 | 673 | 660 | 676 | 647 |
| 臨床的に重要な異常所見が認められた被験者 | 64 (10) | 43 (7) | 54 (8) | 73 (11) |
| 投与 52 週目の投与前 | | | | |
| 評価例数 | 620 | 605 | 608 | 579 |
| 臨床的に重要な異常所見が認められた被験者 | 59 (10) | 42 (7) | 55 (9) | 64 (11) |
| ベースライン後のいずれかの時点 [2] | | | | |
| 評価例数 | 801 | 779 | 785 | 792 |
| 臨床的に重要な異常所見が認められた被験者 | 107 (13) | 86 (11) | 97 (12) | 118 (15) |

n (%)

1. 規定来院及び規定外来院を含む。

2. 規定来院、規定外来院及び早期中止来院時を含む。

Source: ISS-COPD Table 4.36

ベースライン後の臨床的に重要と考えられる心電図の異常所見の要約を表 2.7.4.4-19 に示す。初回投与後に臨床的に重要な異常所見が認められた被験者の割合はいずれの群でも同程度であり、個々の異常所見の発現頻度もすべての群で同程度であった。

**表 2.7.4.4-19　ベースライン後の臨床的に重要と考えられる心電図の異常所見の要約（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| | 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) |
|---|---|---|---|---|
| 臨床的に重要と考えられる異常所見 | 107 (13) | 86 (11) | 97 (12) | 118 (15) |
| 徐脈 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 頻脈 | 3 (<1) | 5 (<1) | 4 (<1) | 8 (1) |
| 心室性不整脈 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 上室性不整脈 | 3 (<1) | 3 (<1) | 3 (<1) | 2 (<1) |
| 房室ブロック | 5 (<1) | 7 (<1) | 5 (<1) | 6 (<1) |
| 脱分極の異常－脚ブロック | 21 (3) | 17 (2) | 18 (2) | 20 (3) |
| 右脚ブロック | 17 (2) | 15 (2) | 14 (2) | 16 (2) |
| 左脚ブロック | 3 (<1) | 1 (<1) | 3 (<1) | 3 (<1) |
| 二束ブロック | 2 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 三束ブロック | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 |
| 脱分極の異常－不完全脚ブロック | 40 (5) | 36 (5) | 41 (5) | 50 (6) |
| 再分極の異常 | 25 (3) | 18 (2) | 21 (3) | 25 (3) |
| 心筋梗塞 | 23 (3) | 14 (2) | 21 (3) | 21 (3) |
| 心筋梗塞（陳旧性） | 22 (3) | 14 (2) | 20 (3) | 21 (3) |
| 心筋梗塞（下壁） | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 |

n (%)
規定来院、規定外来院及び早期中止来院時を含む。
Source: ISS-COPD Table 4.36

### 2.7.4.4.2.3.　国内長期投与試験（HZC114156 試験）

HZC114156 試験では、スクリーニング時（ベースライン）、投与 12、24、52 週時又は投与中止時に 12 誘導心電図検査を実施した。

HZC114156 試験における心電図所見の要約を表 2.7.4.4-20 に示す。

治療期間の心電図所見は、両群ともベースラインからとほとんど変化は見られなかった。

臨床的に重要な異常所見は 3 例で認められた。FF/VI 100/25 μg 群では投与 52 週目に 1 例（被験者番号 443）で有害事象として治験薬と関連性がある軽度の心房細動が報告された。また、FF/VI 200/25 μg 群では投与 12 週目に 1 例（被験者番号 136）、52 週目に 1 例（被験者番号 392）に臨床的に重要な異常が見られ、それぞれ治験薬と関連性がない軽度の心室性期外収縮、左脚ブロックが報告された。

**表 2.7.4.4-20　心電図所見の要約（HZC114156 試験、ITT）**

| | FF/VI 100/25 群 (N=60) | FF/VI 200/25 群 (N=127) |
|---|---|---|
| スクリーニング時 | | |
| n | 60 | 127 |
| 正常 | 41 (68) | 84 (66) |
| 異常（臨床的に重要でない） | 19 (32) | 43 (34) |
| 臨床的に重要な異常 | 0 | 0 |
| 結果なし | 0 | 0 |
| 投与 12 週目 | | |
| n | 57 | 119 |
| 正常 | 40 (70) | 81 (68) |
| 異常（臨床的に重要でない） | 17 (30) | 37 (31) |
| 臨床的に重要な異常 | 0 | 1 (<1) |
| 結果なし | 0 | 0 |
| 投与 24 週目 | | |
| n | 54 | 115 |
| 正常 | 37 (69) | 82 (71) |
| 異常（臨床的に重要でない） | 17 (31) | 33 (29) |
| 臨床的に重要な異常 | 0 | 0 |
| 結果なし | 0 | 0 |
| 投与 52 週目 | | |
| n | 49 | 106 |
| 正常 | 34 (69) | 70 (66) |
| 異常（臨床的に重要でない） | 14 (29) | 35 (33) |
| 臨床的に重要な異常 | 1 (2) | 1 (<1) |
| 結果なし | 0 | 0 |
| 中止時 | | |
| n | 7 | 17 |
| 正常 | 2 (29) | 10 (59) |
| 異常（臨床的に重要でない） | 5 (71) | 6 (35) |
| 臨床的に重要な異常 | 0 | 0 |
| 結果なし | 0 | 1 (6) |
| 投与 24 週目／中止時 | | |
| n | 57 | 125 |
| 正常 | 38 (67) | 88 (70) |
| 異常（臨床的に重要でない） | 19 (33) | 36 (29) |
| 臨床的に重要な異常 | 0 | 0 |
| 結果なし | 0 | 1 (<1) |
| 投与 52 週目／中止時 | | |
| n | 56 | 123 |
| 正常 | 36 (64) | 80 (65) |
| 異常（臨床的に重要でない） | 19 (34) | 41 (33) |
| 臨床的に重要な異常 | 1 (2) | 1 (<1) |
| 結果なし | 0 | 1 (<1) |

n (%)
Source: HZC114156 CSR Table 7.46

#### 2.7.4.4.2.4. 4 週間の試験

##### 2.7.4.4.2.4.1. HZC110946 試験

HZC110946 試験では、スクリーニング時及び各治療期間の投与 1 及び 28 日目に 12 誘導心電図検査を実施し、心電図及びベースラインからの変化量［QTc(F)間隔及び心拍数］を評価した。各治療期間の投与 1 及び 28 日目には、投与前及び投与 10 分後に実施した。投与 1 日目の投与 30 分前及び 5 分前の平均値をベースライン値とした。

投与 1 日目の投与 10 分後の検査では、大部分の被験者の心電図プロファイルにベースラインからの変化は認められないか、又は重要ではない変化のみであった（FF/VI 群：94～100%、プラセボ群：92%）。投与 28 日目の投与後の検査でも同様であり、プラセボ群の 94%、FF/VI 群の 87～94%の被験者の心電図プロファイルに変化は認められないか、又は重要ではない変化のみであった。

投与 1 日目の投与 10 分後の検査では臨床的に重要な好ましくない心電図の変化がプラセボ群（8%）で多く認められたが、FF/VI 群では 0～3%であった。投与 28 日目の投与 10 分後の検査で臨床的に重要な好ましくない心電図の変化が認められた被験者はプラセボ群 2%に対して FF/VI 50/25 µg 群で 13%、100/25 µg 群で 6%、200/25 µg 群で 0%であり、FF/VI 50/25 µg 群で最も多く認められた。

心電図検査所見の要約を表 2.7.4.4-21 に示す。全体として、初回投与後のいずれの評価時点においても、臨床的に重要な好ましくない変化は FF/VI 50/25 µg 群で最も多く認められた。しかし、投与後のいずれかの時点で臨床的に重要な好ましくない変化が認められた被験者数の差は、FF/VI 50/25 µg 群とプラセボ群の間でわずか 2 例であった。また、用量相関性の傾向は認められなかった。

HZC110946 試験では、心室性不整脈が認められた被験者はいなかった。

9 例の被験者において、臨床的に重要な好ましくない変化が 1 回以上認められた。4 例の被験者では臨床的に重要な好ましくない変化が複数回認められたが、有害事象として報告されたものはなかった。

**表 2.7.4.4-21 ベースライン後の心電図検査所見の要約（HZC110946 試験、ITT）**

| | プラセボ群 (N=51) | FF/VI 50/25 群 (N=34) | FF/VI 100/25 群 (N=33) | FF/VI 200/25 群 (N=31) |
|---|---|---|---|---|
| n | 51 | 34 | 33 | 31 |
| 臨床的に重要な好ましい変化 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 臨床的に重要な好ましくない変化 [1] | 4 (8) | 6 (18) | 2 (6) | 0 |
| 変化なし又は臨床的に重要でない変化 | 47 (92) | 28 (82) | 30 (91) | 31 (100) |
| 評価不能 | 0 | 0 | 1 (3) | 0 |

n (%)

1. 臨床的に重要な好ましくない変化は、合計 9 例で発現した。プラセボ群 4 例（被験者番号 160253、160206、160262、160002）、FF/VI 50/25 µg 群 6 例（被験者番号 160151、160001、160101、160002、160154、160301）、FF/VI 100/25 µg 群 2 例（被験者番号 160206、160262）。

Source: HZC110946 CSR Table 7.50

**QTc(F)間隔**

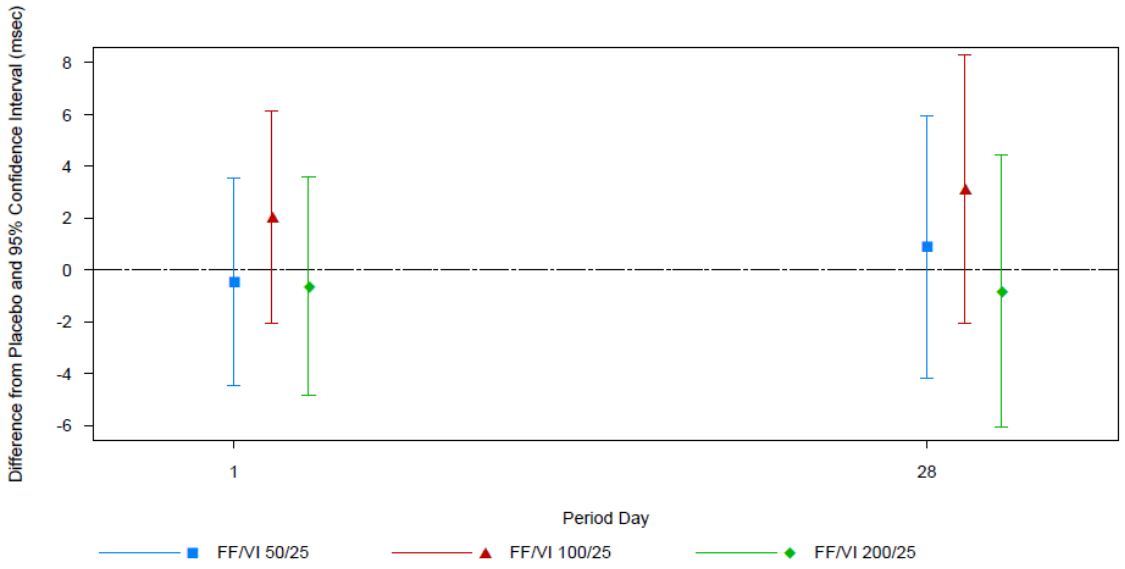
HZC110946 試験では、投与 1 及び 28 日目における QTc(F)データ及びベースラインからの変化量を評価した。

ベースライン（投与 1 日目の投与前）の QTc(F)間隔の平均値はいずれの群でも同程度であった（プラセボ群：408.4 msec、FF/VI 群：401.3～409.9 msec）。

ベースライン後の QTc(F)間隔の最大値は被験者の大部分が 450 msec 以下であった（プラセボ群：98%、FF/VI 50/25 及び 200/25 µg 群：100%、100/25 µg 群：91%）。ベースライン後の QTc(F)間隔が 450 msec 超 480 msec 以下であった被験者は FF/VI 100/25 µg の 2 例であった。FF/VI 100/25 µg 群の 1 例はスクリーニング時の QTc(F)間隔が 500 msec を超えており（509 msec）、投与 1 日目の投与 30 分前に 506 msec となり、その 8 日後に 513 msec となり早期中止となった。中止理由は臨床的に重要な心電図異常であった。

FF/VI 50/25 µg 群、200/25 µg 群及びプラセボ群の QTc(F)間隔のベースラインからの変化量の調整済平均値は小さく、投与 1 及び 28 日目で同程度であった（混合効果モデル、付録 2.7.4.7-6 HZC110946 Table 7.46 及び Table 7.48、図 2.7.4.4-5）。FF/VI 100/25 µg では、投与 1 日目の投与 10 分後の測定で QTc(F)間隔の平均値に 2.0 msec の延長が認められた。また、投与 28 日目には投与前に 2.9 msec、投与 10 分後に 3.1 msec の延長が認められた。しかし、これらのいずれの評価時点においても、FF/VI 群とプラセボ群の間に統計的な差は見られず、この QTc(F)の延長に対して特定の治療による傾向があるとは考えられなかった。

QTc(F)間隔のベースラインからの変化量のカテゴリー別の被験者数の要約を表 2.7.4.4-22 に示す。いずれかの評価時点で QTc(F)間隔がベースラインから 30 msec 以上延長した被験者はプラセボ群では 2 例（4%）、FF/VI 群では 10%以下であった。投与 1 又は 28 日目に QTc(F)間隔がベースラインから 60 msec 以上延長した被験者は、いずれの群でも認められなかった。




Source: HZC110946 CSR Figure 7.15

**図 2.7.4.4-5　　QTc(F)間隔のベースラインからの変化量のプラセボ群との差及び 95% CI（投与 1 日目及び 28 日目、投与 10 分後）（HZC110946 試験、ITT）**

**表 2.7.4.4-22　QTc(F)間隔のベースラインからの変化量のカテゴリー別の被験者数の要約（HZC110946 試験、ITT）**

| QTc(F)の変化量 (msec) | プラセボ群 (N=51) | FF/VI 50/25 群 (N=34) | FF/VI 100/25 群 (N=33) | FF/VI 200/25 群 (N=31) |
|---|---|---|---|---|
| 投与 1 日目 (投与 10 分後) | | | | |
| n | 51 | 34 | 32 | 31 |
| -60 未満 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| -60 以上～-30 未満 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| -30 以上～0 未満 | 28 (55) | 14 (41) | 10 (31) | 13 (42) |
| 0 以上～30 未満 | 22 (43) | 20 (59) | 22 (69) | 18 (58) |
| 30 以上～60 未満 | 1 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 60 以上 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与 28 日目 (投与 10 分後) | | | | |
| n | 48 | 32 | 30 | 31 |
| -60 未満 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| -60 以上～-30 未満 | 0 | 0 | 0 | 1 (3) |
| -30 以上～0 未満 | 25 (52) | 14 (44) | 10 (33) | 10 (32) |
| 0 以上～30 未満 | 23 (48) | 17 (53) | 18 (60) | 18 (58) |
| 30 以上～60 未満 | 0 | 1 (3) | 2 (7) | 2 (6) |
| 60 以上 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ベースライン後の最大値 [1] | | | | |
| n | 51 | 34 | 32 | 31 |
| -60 未満 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| -60 以上～-30 未満 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| -30 以上～0 未満 | 9 (18) | 3 (9) | 2 (6) | 4 (13) |
| 0 以上～30 未満 | 40 (78) | 30 (88) | 28 (88) | 24 (77) |
| 30 以上～60 未満 | 2 (4) | 1 (3) | 2 (6) | 3 (10) |
| 60 以上 | 0 | 0 | 0 | 0 |

n (%)

1.　規定来院、規定外来院及び早期中止来院時を含む。

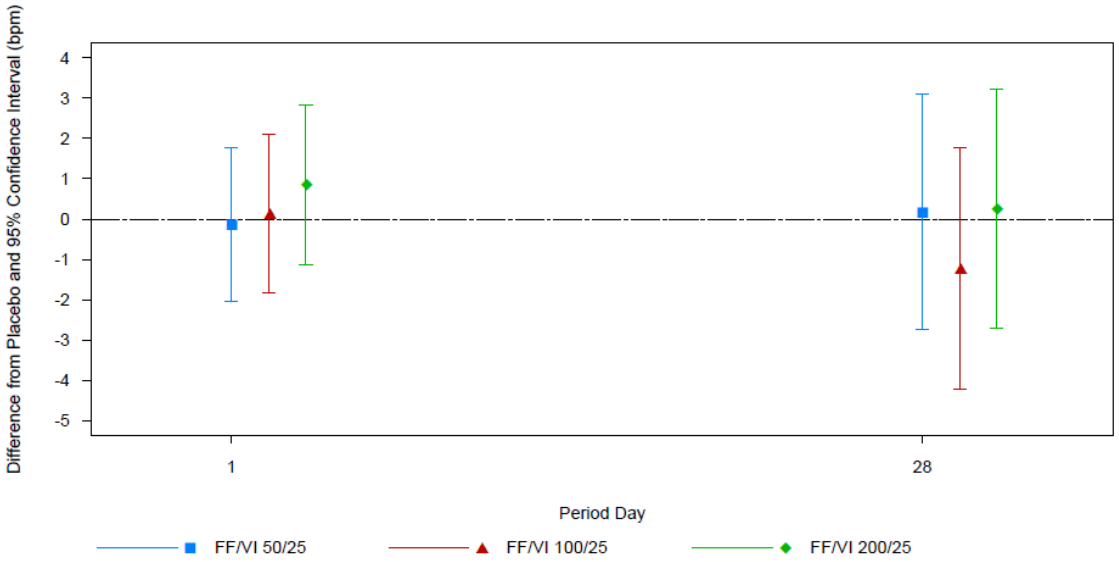
Source: HZC110946 CSR Table 7.45

**心拍数**

HZC110946 試験では、投与 1 及び 28 日目に心拍数及び心拍数のベースラインからの変化量を評価した。

ベースラインの心拍数はいずれの群でも同程度であった（プラセボ群：74.7 bpm、FF/VI 群：71.2～74.5 bpm）。

統計解析の結果、FF/VI 群とプラセボ群の心拍数の調整済平均値の群間差は小さく、投与 1 日目の投与 10 分後で-0.1～0.9 bpm、投与 28 日目の投与前で-1.2～0.4 bpm、投与 10 分後で-1.2～0.3 bpm であった（混合効果モデル、付録 2.7.4.7-6 HZC110946 Table 7.47 及び Table 7.49、図 2.7.4.4-6）。いずれの評価時点においても、プラセボ群と FF/VI 群の心拍数に統計的な差は認められなかった。




Source: HZC110946 CSR Figure 7.16

**図 2.7.4.4-6　心拍数のベースラインからの変化量のプラセボ群との差及び 95% CI（投与 1 日目及び 28 日目、投与 10 分後）（HZC110946 試験、ITT）**

### 2.7.4.4.2.4.2.　HZC111348 試験

HZC111348 試験ではスクリーニング時及び投与 1、14、28 及び 29 日目に 12 誘導心電図検査を実施した。このうち投与 1、14 及び 28 日目には投与前と投与 30 分後～4 時間後まで経時的に測定した。投与 1 日目の投与前又はその直近の値をベースライン値とした。

ベースライン後に臨床的に重要な好ましくない心電図変化が認められた被験者の割合は FF/VI 400/25 µg 群（65%）及びプラセボ群（60%）で同程度であった。

ベースライン後に臨床的に重要な心電図異常が認められた被験者は 6 例で、このうち 3 例（8%）が FF/VI 400/25 µg 群、残りの 3 例（15%）がプラセボ群であった。6 例中 4 例（FF/VI 400/25 µg 群 3 例、プラセボ群 1 例）の臨床的に重要な異常は洞性除脈（<45 bpm）であった。洞性除脈が認められたいずれの被験者も、心拍数がプロトコールで規定された治験中止基準（37 bpm）を下回っていないため、治験は中止されなかった。この他のプラセボ群の 2 例では、1 例は早期中止来院時の心電図検査でウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群が、もう 1 例は投与 1 日目に非特異性心室内伝導遅延（>110 msec）がそれぞれ認められ、治験薬との関連がある有害事象として報告された。これら 2 例は治験を中止した。

HZC111348 試験では、心室性不整脈の報告はなかった。

**QTc(F)間隔**

投与後 0～4 時間の QTc(F)の最大値のベースラインからの調整済平均値の統計解析において、FF/VI 400/25 µg 群とプラセボ群の間に小さな差が認められた［プラセボ群との差：投与 1 日目に 1.0 msec（95% CI: -5.3, 7.2）、14 日目に-1.5 msec（95% CI: -9.0, 6.0）、28 日目に -4.4 msec（95% CI: -11.7, 2.8）］。FF/VI 400/25 µg 群とプラセボ群の差の信頼区間はすべてゼロを含んでいた（反復測定モデル、付録 2.7.4.7-6 HZC111348 Table 8.28）。

QTc(F)間隔のベースラインからの最大変化量のカテゴリー別の被験者数の要約を表 2.7.4.4-23 に示す。投与 1、14 及び 28 日目の投与後の QTc(F)間隔の最大値は、両群のすべての被験者が 450 msec 以下であった。QTc(F)間隔がベースラインから 30 msec 以上延長した被験者は FF/VI 400/25 µg 群のみで認められた（いずれの評価時点でも被験者の 10%以下）。更に、投与 1、14 及び 28 日目に QTc(F)間隔がベースラインから 60 msec 以上延長した被験者は、いずれの群でも認められなかった。投与 1、14 及び 28 日目に QTc(F)間隔がベースラインから短縮した被験者は、FF/VI 400/25 µg 群の方がプラセボ群に比較して多かった。

**表 2.7.4.4-23　QTc(F)間隔のベースラインからの最大変化量のカテゴリー別の被験者数の要約（HZC111348 試験、ITT）**

| QTc(F)の最大変化量 (msec) | プラセボ群 (N=20) | FF/VI 400/25 群 (N=40) |
|---|---|---|
| 投与 1 日目 (投与後) | | |
| n | 20 | 40 |
| -60 未満 | 0 | 0 |
| -60 以上～-30 未満 | 0 | 0 |
| -30 以上～0 未満 | 2 (10) | 6 (15) |
| 0 以上～30 未満 | 18 (90) | 31 (78) |
| 30 以上～60 未満 | 0 | 3 (8) |
| 60 以上 | 0 | 0 |
| 投与 14 日目 (投与後) | | |
| n | 16 | 39 |
| -60 未満 | 0 | 0 |
| -60 以上～-30 未満 | 0 | 0 |
| -30 以上～0 未満 | 1 (6) | 9 (23) |
| 0 以上～30 未満 | 15 (94) | 26 (67) |
| 30 以上～60 未満 | 0 | 4 (10) |
| 60 以上 | 0 | 0 |
| 投与 28 日目 (投与後) | | |
| n | 16 | 39 |
| -60 未満 | 0 | 0 |
| -60 以上～-30 未満 | 0 | 1 (3) |
| -30 以上～0 未満 | 1 (6) | 12 (31) |
| 0 以上～30 未満 | 15 (94) | 23 (59) |
| 30 以上～60 未満 | 0 | 3 (8) |
| 60 以上 | 0 | 0 |

n (%)
Source: HZC111348 CSR Table 8.26

#### 2.7.4.4.2.4.3. B2C111045 試験

B2C111045 試験ではスクリーニング時及び投与 1、14 及び 28 日目に 12 誘導心電図検査を実施した。このうち投与 1、14 及び 28 日目には投与前、投与 10 分後、2 時間後及び 4 時間後に測定した。投与 1 日目の投与前の値をベースライン値とした。

ベースライン時に被験者の 52～60%に臨床的に重要ではない心電図異常が認められた。ベースライン時に臨床的に重要な心電図異常が認められた被験者はほとんどおらず、いずれの群でも同程度であった（5～9%）。各評価時点の心電図検査で投与 1 日目の投与前から臨床的に重要な好ましくない変化が認められた被験者はほとんどおらず（VI 群で 4 例以下、プラセボ群で 3 例以下）、心室性不整脈が認められた被験者もほとんどいなかった（VI 群で 6 例以下、プラセボ群で 4 例以下）。

B2C111045 試験における心電図検査所見の要約を表 2.7.4.4-24 に示す。ベースライン後に臨床的に重要な心電図異常が認められた被験者の割合は VI 群（12～15%）とプラセボ群（12%）間で同程度であり、ベースラインから臨床的に重要な好ましくない変化が認められた被験者の割合も VI 群とプラセボ群で同程度であった（VI 群 5～8%、プラセボ群 7%）。ベースライン後のいずれかの時点で心室性不整脈が認められた被験者の割合は VI 群の 8～17%に対してプラセボ群で 12%であった。臨床的に重要であると判定された心室性不整脈はなかった。

**表 2.7.4.4-24 ベースライン後の心電図検査所見の要約（B2C111045 試験、ITT）**

| ベースライン後[1] | プラセボ群 | VI | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | (N=101) | 3 群 (N=99) | 6.25 群 (N=101) | 12.5 群 (N=101) | 25 群 (N=101) | 50 群 (N=99) |
| n | 101 | 99 | 100 | 101 | 101 | 99 |
| 正常 | 11 (11) | 14 (14) | 13 (13) | 8 (8) | 12 (12) | 13 (13) |
| 臨床的に重要でない異常 | 77 (76) | 73 (74) | 72 (72) | 77 (76) | 75 (74) | 72 (73) |
| 臨床的に重要な異常 | 12 (12) | 12 (12) | 15 (15) | 15 (15) | 14 (14) | 13 (13) |
| 結果なし | 1 (<1) | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (1) |
| ベースラインからの変化 | | | | | | |
| 変化なし／臨床的に重要な変化なし | 93 (92) | 92 (93) | 92 (92) | 94 (93) | 94 (93) | 92 (93) |
| 臨床的に重要な好ましい変化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1) |
| 臨床的に重要な好ましくない変化 | 7 (7) | 6 (6) | 8 (8) | 6 (6) | 7 (7) | 5 (5) |
| 結果なし | 1 (<1) | 1 (1) | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (1) |
| 心室性不整脈あり | 12 (12) | 8 (8) | 8 (8) | 17 (17) | 14 (14) | 11 (11) |

n (%)

1. 規定来院及び規定外来院を含む。各被験者の最も悪い評価について集計した。

Source: B2C111045 CSR Table 8.38, Table 8.39

**QTc(F)間隔**

ベースライン時の QTc(F)間隔の平均値は 400～406 msec であり、いずれの群でも同程度であった。

QTc(F)間隔に関する統計解析（ANCOVA）では、投与 1、14 及び 28 日目のすべての時点で、個々の VI 群とプラセボ群との間にごく小さな調整済平均値の差が認められたが、すべての信頼区間はゼロを含み、臨床的に重要な閾値（>5 msec）と交差するものではなかった（付録 2.7.4.7-6 B2C111045 Table 8.40）。

QTc(F)間隔の最大値及びベースラインからの最大変化量のカテゴリー別の被験者数の要約を表 2.7.4.4-25 に示す。投与 1、14 及び 28 日目の QTc(F)間隔は、ほとんどの被験者が 450 msec 以下であった。QTc(F)間隔が 450 msec 超の被験者の割合はいずれの評価時点、いずれの群においても 3%以下と低かった。QTc(F)間隔の延長が見られた被験者の大部分は 450～480 msec であった。いずれの評価時点においても、ベースラインから QTc(F)間隔が 30 msec 以上延長した被験者の割合も低かった（≤9%）。投与 14 日目に 2 例（VI 25 及び 50 µg 群で各 1 例）、投与 28 日目に 1 例（VI 6.25 µg 群）で QTc(F)間隔がベースラインから 60 msec 以上延長した。これらの QTc(F)間隔の延長に、明らかな治療との関連又は用量との関連は認められなかった。

B2C111045 試験の QTc(B)間隔の所見は、QTc(F)間隔と同様であった。

**表 2.7.4.4-25　QTc(F)間隔の最大値及びベースラインからの最大変化量のカテゴリー別の被験者数の要約（B2C111045 試験、ITT）**

| QTc(F) (msec) | プラセボ群 | VI | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 3 群 | 6.25 群 | 12.5 群 | 25 群 | 50 群 |
| | (N=101) | (N=99) | (N=101) | (N=101) | (N=101) | (N=99) |
| 投与 1 日目 | n=99 | n=97 | n=100 | n=97 | n=99 | n=96 |
| 最大値 | | | | | | |
| 450 以下 | 98 (99) | 97 (100) | 98 (98) | 94 (97) | 99 (100) | 95 (99) |
| 450 超～480 以下 | 1 (1) | 0 | 1 (1) | 3 (3) | 0 | 1 (1) |
| 480 超～500 以下 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 500 超 | 0 | 0 | 1 (1) | 0 | 0 | 0 |
| ベースラインからの最大変化量 [1] | | | | | | |
| -60 未満 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1) |
| -60 以上～-30 未満 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| -30 以上～0 未満 | 17 (17) | 29 (30) | 24 (24) | 19 (20) | 22 (22) | 17 (18) |
| 0 以上～30 未満 | 77 (79) | 66 (68) | 70 (70) | 77 (79) | 73 (74) | 75 (78) |
| 30 以上～60 未満 | 4 (4) | 2 (2) | 6 (6) | 1 (1) | 4 (4) | 3 (3) |
| 60 以上 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与 14 日目 | n=87 | n=90 | n=97 | n=93 | n=95 | n=94 |
| 最大値 | | | | | | |
| 450 以下 | 85 (98) | 87 (97) | 95 (98) | 92 (99) | 95 (100) | 93 (99) |
| 450 超～480 以下 | 2 (2) | 3 (3) | 1 (1) | 1 (1) | 0 | 0 |
| 480 超～500 以下 | 0 | 0 | 1 (1) | 0 | 0 | 1 (1) |
| 500 超 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ベースラインからの最大変化量 [2] | | | | | | |
| -60 未満 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1) | 0 |
| -60 以上～-30 未満 | 0 | 1 (1) | 2 (2) | 0 | 1 (1) | 2 (2) |
| -30 以上～0 未満 | 26 (30) | 35 (39) | 32 (33) | 33 (35) | 31 (33) | 25 (27) |
| 0 以上～30 未満 | 59 (69) | 50 (56) | 55 (57) | 57 (61) | 59 (62) | 61 (65) |
| 30 以上～60 未満 | 1 (1) | 4 (4) | 8 (8) | 3 (3) | 2 (2) | 5 (5) |
| 60 以上 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1) | 1 (1) |
| 投与 28 日目 | n=82 | n=87 | n=90 | n=89 | n=92 | n=91 |
| 最大値 | | | | | | |
| 450 以下 | 82 (100) | 87 (100) | 87 (97) | 87 (98) | 91 (99) | 90 (99) |
| 450 超～480 以下 | 0 | 0 | 1 (1) | 2 (2) | 1 (1) | 1 (1) |
| 480 超～500 以下 | 0 | 0 | 2 (2) | 0 | 0 | 0 |
| 500 超 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ベースラインからの最大変化量 | | | | | | |
| -60 未満 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1) |
| -60 以上～-30 未満 | 0 | 0 | 0 | 2 (2) | 0 | 1 (1) |
| -30 以上～0 未満 | 28 (34) | 34 (39) | 38 (42) | 30 (34) | 25 (27) | 32 (35) |
| 0 以上～30 未満 | 51 (62) | 50 (57) | 43 (48) | 51 (57) | 65 (71) | 51 (56) |
| 30 以上～60 未満 | 3 (4) | 3 (3) | 8 (9) | 6 (7) | 2 (2) | 6 (7) |
| 60 以上 | 0 | 0 | 1 (1) | 0 | 0 | 0 |

n (%)

1. プラセボ群は n=98
2. プラセボ群は n=86

Source: B2C111045 CSR Table 8.33 and Table 8.34

#### 2.7.4.4.3. 24 時間ホルター心電図

##### 2.7.4.4.3.1. 6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

6 ヵ月間の肺機能試験では、一部の実施医療機関で各群の約半数の被験者（ホルター集団）から 24 時間 12 誘導ホルター心電図データを収集した。測定はスクリーニング時、投与 1、84 及び 168 日目に実施し、心拍数、心調律、伝導間隔及び心調律の異常パターンの有無を評価した。

###### 2.7.4.4.3.1.1. 心拍数

24 時間ホルター心電図による時間ごとの心拍数の要約から、いずれの群でも心拍数の日内変動が認められた。心拍数の平均値はいずれの群でも同程度であった。すべての実薬群における心拍数の平均値、最小値及び最大値はプラセボ群で認められた値と同程度であり、治療による心拍数への影響は認められなかった。

###### 2.7.4.4.3.1.2. 異所性心室興奮

16 時間以上のホルター心電図データを有する被験者においてスクリーニング時、投与 1、84 及び 168 日目に認められた心律動異常［異所性心室興奮（VE）］を表 2.7.4.4-26 及び表 2.7.4.4-27 に示す。

スクリーニング時の VE の発現回数の中央値は全体で 4～10 回であり、FF/VI 200/25 µg 群の中央値が最も多かった（10.0 回）。75 パーセンタイル値は FF/VI 200/25 µg 群の 73.0 回を除き、すべての実薬群（31.5～54.5 回）よりもプラセボ群（60.0 回）で多かった。VE のパターンはスクリーニング時、投与 1、84 及び 168 日目で同様であった。

スクリーニング時に VE を発現しなかった被験者の割合は実薬群で 23～32%、プラセボ群で 26%であった。VE の発現回数が 50 回を超えた被験者の割合は、FF/VI 200/25 µg 群（31%）が最も高く、FF 200 µg 群（18%）が最も低く、その他の実薬群では 25～28%であり、プラセボ群では 26%であった。単発性心室性期外収縮が 1 回以上認められた被験者の割合は VI 25 µg 群で最も高く（80%）、その他の実薬群（72～78%）はプラセボ群（74%）と同程度であった。二連発性心室性期外収縮が 1 回以上認められた被験者の割合は VI 25 µg 群及び FF/VI 200/25 µg 群で最も高く（それぞれ 14%）、続いて FF/VI 50/25 µg 群（11%）であり、その他の群（実薬群：8～9%、プラセボ群：9%）では同程度であった。三連発以上の心室性期外収縮が 1 回以上認められた被験者の割合は実薬群（0～1%）、プラセボ群（0%）ともに低かった。

VE の発現回数が 50 回を超えた被験者の割合は、FF 200 µg 群を除くすべての群で治療期間中に減少又は維持傾向であった。しかし、この結果は、治療期間終了前に投与を中止した被験者が投与 84 日目及び／又は投与 168 日目のホルター心電図データの評価を実施していないためと解釈された。FF 200 µg 群で VE の発現回数が 50 回を超えた被験者の割合は、スクリーニング時から投与 1 日目までに 18%から 26%に増加したが、投与 84 及び 168 日目にそれぞれ 13 及び 12%に減少した。投与 1、84 及び 168 日目に単発性心室性期外収縮が 1 回以上認められた被験者又は二連発性心室性期外収縮が 1 回以上認められた被験者の割合はプ

ラセボ群及び実薬群でバラツキがあり、治療の影響を示唆する明らかな傾向は認められなかった。

三連発以上の心室性期外収縮が 1 回以上認められた被験者の割合は、すべての群でスクリーニング時を含むいずれの時点でも低く、いずれの群でも治療の影響は見られなかった。

## 表 2.7.4.4-26　16 時間以上のホルター心電図データを有する被験者における VE の発現回数
## （HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ホルター集団）

| | プラセボ群 (N=168) | FF/VI 50/25 群 (N=98) | FF/VI 100/25 群 (N=188) | FF/VI 200/25 群 (N=98) | VI 25 群 (N=191) | FF 100 群 (N=184) | FF 200 群 (N=89) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| スクリーニング時 | | | | | | | |
| n | 159 | 97 | 180 | 95 | 187 | 181 | 84 |
| 最小値 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 25%点 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 1.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 中央値 | 7.0 | 5.0 | 4.0 | 10.0 | 4.0 | 7.0 | 4.0 |
| 75%点 | 60.0 | 54.0 | 54.5 | 73.0 | 51.0 | 51.0 | 31.5 |
| 最大値 | 2655 | 3493 | 1614 | 1589 | 862 | 975 | 3008 |
| 投与 1 日目 | | | | | | | |
| n | 158 | 95 | 181 | 89 | 187 | 176 | 86 |
| 最小値 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 25%点 | 1.0 | 0.0 | 1.0 | 0.0 | 1.0 | 1.0 | 0.0 |
| 中央値 | 6.0 | 3.0 | 5.0 | 8.0 | 7.0 | 6.0 | 4.0 |
| 75%点 | 54.0 | 51.0 | 43.0 | 107.0 | 63.0 | 65.5 | 55.0 |
| 最大値 | 2936 | 5414 | 20709 | 1371 | 815 | 5455 | 8695 |
| 投与 84 日目 | | | | | | | |
| n | 123 | 68 | 143 | 79 | 141 | 134 | 71 |
| 最小値 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 25%点 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 0.0 |
| 中央値 | 5.0 | 2.5 | 3.0 | 7.0 | 6.0 | 5.0 | 2.0 |
| 75%点 | 34.0 | 22.0 | 33.0 | 70.0 | 48.0 | 31.0 | 17.0 |
| 最大値 | 5163 | 5404 | 6641 | 12888 | 2530 | 2323 | 922 |

**表 2.7.4.4-26　16 時間以上のホルター心電図データを有する被験者における VE の発現回数**
**（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ホルター集団）（続き）**

| | プラセボ群 (N=168) | FF/VI 50/25 群 (N=98) | FF/VI 100/25 群 (N=188) | FF/VI 200/25 群 (N=98) | VI 25 群 (N=191) | FF 100 群 (N=184) | FF 200 群 (N=89) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与 168 日目 | | | | | | | |
| n | 101 | 58 | 119 | 66 | 117 | 122 | 65 |
| 最小値 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 25%点 | 2.0 | 0.0 | 1.0 | 1.0 | 2.0 | 1.0 | 1.0 |
| 中央値 | 7.0 | 2.5 | 7.0 | 3.0 | 7.0 | 6.5 | 5.0 |
| 75%点 | 60.0 | 31.0 | 24.0 | 39.0 | 46.0 | 35.0 | 20.0 |
| 最大値 | 993 | 4422 | 6789 | 2980 | 1406 | 1157 | 2748 |

単位：回
Source: ISS-COPD Table 4.21

## 表 2.7.4.4-27　16 時間以上のホルター心電図データを有する被験者における VE の分類
## （HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ホルター集団）

| | プラセボ群 (N=168) | FF/VI 50/25 群 (N=98) | FF/VI 100/25 群 (N=188) | FF/VI 200/25 群 (N=98) | VI 25 群 (N=191) | FF 100 群 (N=184) | FF 200 群 (N=89) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| スクリーニング時 | | | | | | | |
| n | 159 | 97 | 180 | 95 | 187 | 181 | 84 |
| VE なし | 42 (26) | 25 (26) | 54 (30) | 22 (23) | 50 (27) | 53 (29) | 27 (32) |
| 50 回を超える VE | 41 (26) | 27 (28) | 45 (25) | 29 (31) | 47 (25) | 46 (25) | 15 (18) |
| 20 回を超える二連発性心室性期外収縮 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1 回以上の単発性心室性期外収縮 | 118 (74) | 76 (78) | 129 (72) | 72 (76) | 150 (80) | 130 (72) | 61 (73) |
| 1 回以上の二連発性心室性期外収縮 | 14 (9) | 11 (11) | 17 (9) | 13 (14) | 26 (14) | 16 (9) | 7 (8) |
| 1 回以上の三連発以上の心室性期外収縮 | 0 | 1 (1) | 2 (1) | 0 | 2 (1) | 1 (<1) | 0 |
| 投与 1 日目 | | | | | | | |
| n | 158 | 95 | 181 | 89 | 187 | 176 | 86 |
| VE なし | 39 (25) | 30 (32) | 42 (23) | 29 (33) | 46 (25) | 35 (20) | 22 (26) |
| 50 回を超える VE | 40 (25) | 24 (25) | 42 (23) | 30 (34) | 50 (27) | 50 (28) | 22 (26) |
| 20 回を超える二連発性心室性期外収縮 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 1 回以上の単発性心室性期外収縮 | 123 (78) | 68 (72) | 145 (80) | 63 (71) | 144 (77) | 141 (80) | 64 (74) |
| 1 回以上の二連発性心室性期外収縮 | 17 (11) | 7 (7) | 26 (14) | 9 (10) | 18 (10) | 29 (16) | 9 (10) |
| 1 回以上の三連発以上の心室性期外収縮 | 1 (<1) | 0 | 2 (1) | 1 (1) | 2 (1) | 0 | 0 |
| 投与 84 日目 | | | | | | | |
| n | 123 | 68 | 143 | 79 | 141 | 134 | 71 |
| VE なし | 35 (28) | 23 (34) | 43 (30) | 15 (19) | 28 (20) | 30 (22) | 19 (27) |
| 50 回を超える VE | 28 (23) | 14 (21) | 31 (22) | 23 (29) | 33 (23) | 29 (22) | 9 (13) |
| 20 回を超える二連発性心室性期外収縮 | 0 | 0 | 0 | 2 (3) | 2 (1) | 1 (<1) | 0 |
| 1 回以上の単発性心室性期外収縮 | 87 (71) | 45 (66) | 100 (70) | 64 (81) | 114 (81) | 105 (78) | 52 (73) |
| 1 回以上の二連発性心室性期外収縮 | 15 (12) | 8 (12) | 11 (8) | 6 (8) | 16 (11) | 7 (5) | 3 (4) |
| 1 回以上の三連発以上の心室性期外収縮 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 2 (3) | 2 (1) | 1 (<1) | 2 (3) |

**表 2.7.4.4-27　16 時間以上のホルター心電図データを有する被験者における VE の分類**
**（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ホルター集団）（続き）**

| | プラセボ群 (N=168) | FF/VI 50/25 群 (N=98) | FF/VI 100/25 群 (N=188) | FF/VI 200/25 群 (N=98) | VI 25 群 (N=191) | FF 100 群 (N=184) | FF 200 群 (N=89) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 投与 168 日目 | | | | | | | |
| n | 101 | 58 | 119 | 66 | 117 | 122 | 65 |
| VE なし | 15 (15) | 15 (26) | 20 (17) | 16 (24) | 16 (14) | 18 (15) | 10 (15) |
| 50 回を超える VE | 28 (28) | 9 (16) | 24 (20) | 14 (21) | 28 (24) | 27 (22) | 8 (12) |
| 20 回を超える二連発性心室性期外収縮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 1 回以上の単発性心室性期外収縮 | 86 (85) | 42 (72) | 99 (83) | 50 (76) | 101 (86) | 103 (84) | 55 (85) |
| 1 回以上の二連発性心室性期外収縮 | 14 (14) | 2 (3) | 17 (14) | 7 (11) | 16 (14) | 13 (11) | 5 (8) |
| 1 回以上の三連発以上の心室性期外収縮 | 2 (2) | 1 (2) | 2 (2) | 1 (2) | 1 (<1) | 0 | 0 |

n (%)
Source: ISS-COPD Table 4.21

#### 2.7.4.4.3.1.3. 臨床的に重要と考えられる心電図所見

ホルター心電図検査の結果は、心臓専門医により中央でレビューされ、「正常」「臨床的に重要でない異常」「臨床的に重要な異常」「判定不能」の 4 つに分類された。中央判定のプロセスでは、「臨床的に重要な異常」であった場合は更に 2 種類のカテゴリー「治験への登録中止又は治験中止を要する」又は「治験への登録又は治験継続について治験責任医師の判断に委ねる」に分類した。

心臓専門医の読図によるスクリーニング時のホルター心電図の結果を表 2.7.4.4-28 に示す。スクリーニング時に臨床的に重要な異常が認められた被験者の割合はプラセボ群及び VI 25 µg 群で低かったが（それぞれ 11%及び 12%）、FF/VI 群では高かった（3 群ともに 18%）。また、FF 群では、臨床的に重要な異常が認められた被験者の割合は同程度であった（FF 100、200 µg 群ともに 15%）。

**表 2.7.4.4-28　　スクリーニング時の 24 時間ホルター心電図の要約（HZC112206 試験及び HZC112207 試験：ITT）**

| | プラセボ群 (N=168) | FF/VI 50/25 群 (N=98) | FF/VI 100/25 群 (N=188) | FF/VI 200/25 群 (N=98) | VI 25 群 (N=191) | FF 100 群 (N=184) | FF 200 群 (N=89) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| n | 167 | 97 | 187 | 98 | 190 | 183 | 89 |
| 正常 | 110 (66) | 65 (67) | 121 (65) | 65 (66) | 126 (66) | 125 (68) | 56 (63) |
| 臨床的に重要でない異常 | 30 (18) | 15 (15) | 24 (13) | 12 (12) | 33 (17) | 28 (15) | 15 (17) |
| 臨床的に重要な異常 [1] | 19 (11) | 17 (18) | 33 (18) | 18 (18) | 23 (12) | 27 (15) | 13 (15) |
| 評価不能 | 8 (5) | 0 | 9 (5) | 3 (3) | 8 (4) | 3 (2) | 5 (6) |

n (%)

1.　「治験への登録中止又は治験中止を要する」又は「治験への登録又は治験継続について治験責任医師の判断に委ねる」を含む。

Source: ISS-COPD Table 4.23

投与群間の差をより明確に評価するため、GSK が個々のホルター心電図について「臨床的に重要と考えられるホルター心電図所見」とするグループを事前に定義した（付録 2.7.4.7-10）

GSK の定義による臨床的に重要と考えられるホルター心電図の異常所見が認められた被験者の割合を表 2.7.4.4-29 に示す。

スクリーニング時に臨床的に重要な異常所見が認められた被験者の割合は FF/VI 200/25 μg 群、VI 25 μg 群及び FF 群で同程度（0～1%）であり、FF/VI 50/25 及び 100/25 μg 群（それぞれ 4%）はプラセボ群（2%）と比べてわずかに高かった。

投与 1 日目に臨床的に重要な異常所見が認められた被験者の割合は FF 100 μg 群で最も高く（7%）、その他の実薬群（3～5%）及びプラセボ群（4%）は同程度であった。

投与 84 日目に臨床的に重要な異常所見が認められた被験者の割合は FF/VI 群、VI 25 μg 群及び FF 100 μg 群が最も高かったが（4～7%）、プラセボ群及び FF 200 μg 群では低かった（それぞれ 3%）。

投与 168 日目に臨床的に重要な異常所見が認められた被験者の割合は FF/VI 100/25 μg 群が最も高く（8%）、FF 200 μg 群が最も低く（0%）、プラセボ群では 6%、その他の実薬群では 4～5%であった。

## 表 2.7.4.4-29　臨床的に重要と考えられるホルター心電図の異常所見が認められた被験者の割合
## （HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ホルター集団）

| | プラセボ群 (N=168) | FF/VI 50/25 群 (N=98) | FF/VI 100/25 群 (N=188) | FF/VI 200/25 群 (N=98) | VI 25 群 (N=191) | FF 100 群 (N=184) | FF 200 群 (N=89) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| スクリーニング時 [1] | | | | | | | |
| n | 167 | 97 | 187 | 98 | 190 | 183 | 89 |
| 臨床的に重要な異常所見が認められた被験者 | 3 (2) | 4 (4) | 7 (4) | 0 | 2 (1) | 2 (1) | 1 (1) |
| 投与 1 日目 | | | | | | | |
| n | 165 | 98 | 184 | 96 | 190 | 182 | 88 |
| 臨床的に重要な異常所見が認められた被験者 | 6 (4) | 4 (4) | 10 (5) | 5 (5) | 7 (4) | 12 (7) | 3 (3) |
| 投与 84 日目 | | | | | | | |
| n | 128 | 76 | 148 | 81 | 148 | 143 | 73 |
| 臨床的に重要な異常所見が認められた被験者 | 4 (3) | 5 (7) | 9 (6) | 3 (4) | 9 (6) | 9 (6) | 2 (3) |
| 投与 168 日目 | | | | | | | |
| n | 102 | 60 | 119 | 71 | 121 | 124 | 68 |
| 臨床的に重要な異常所見が認められた被験者 | 6 (6) | 3 (5) | 9 (8) | 3 (4) | 5 (4) | 6 (5) | 0 |
| 初回投与後のいずれかの時点 [2] | | | | | | | |
| n | 168 | 98 | 186 | 96 | 191 | 184 | 89 |
| 臨床的に重要な異常所見が認められた被験者 | 17 (10) | 13 (13) | 27 (15) | 12 (13) | 21 (11) | 25 (14) | 5 (6) |

n (%)

1. スクリーニング時の結果をベースラインとした。
2. 規定来院、規定外来院及び早期中止来院時を含む。

Source: ISS-COPD Table 4.22

初回投与後に認められた臨床的に重要と考えられるホルター心電図所見の要約を表2.7.4.4-30 に示す。

初回投与後のいずれかの時点でのホルター心電図検査における臨床的に重要な異常所見の発現頻度は低く、FF/VI 群では同程度であったが（13～15%）、プラセボ群（10%）、VI 25 μg 群及び FF 100 μg 群（11%及び 14%）、FF 200 μg 群（6%）と比べて高かった。投与 1、84 及び 168 日目に最も発現頻度が高かったのは心室性不整脈で、このうち最も多かったのは非持続性心室性頻脈であった。非持続性心室性頻脈の発現頻度はプラセボ群（5%）、VI 25 μg 群（8%）、FF 100 μg 群（7%）と比較し、FF/VI 群（6～7%）では同程度であったが、FF 200 μg 群では低かった（1%）。FF 200 μg 群の 1 例にのみ持続性心室性頻脈が認められた。

**表 2.7.4.4-30　初回投与後の臨床的に重要と考えられるホルター心電図の異常所見の要約**

**（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ホルター集団）**

| | プラセボ群 (N=168) | FF/VI 50/25 群 (N=98) | FF/VI 100/25 群 (N=188) | FF/VI 200/25 群 (N=98) | VI 25 群 (N=191) | FF 100 群 (N=184) | FF 200 群 (N=89) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 臨床的に重要と考えられる異常所見 | 17 (10) | 13 (13) | 27 (15) | 12 (13) | 21 (11) | 25 (14) | 5 (6) |
| 頻脈 | 0 | 1 (1) | 2 (1) | 3 (3) | 2 (1) | 1 (<1) | 1 (1) |
| 心室性不整脈 | 10 (6) | 7 (7) | 12 (6) | 8 (8) | 15 (8) | 13 (7) | 3 (3) |
| 　持続性心室性頻脈（100 bpm 超、30 拍超） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1) |
| 　非持続性心室性頻脈（100 bpm 超、3～30 拍） | 9 (5) | 6 (6) | 12 (6) | 7 (7) | 15 (8) | 13 (7) | 1 (1) |
| 　固有心室調律（100 bpm 以内、幅の広い QRS 複合により定義される） | 1 (<1) | 1 (1) | 0 | 1 (1) | 0 | 0 | 1 (1) |
| 上室性不整脈 | 1 (<1) | 1 (1) | 6 (3) | 2 (2) | 5 (3) | 5 (3) | 1 (1) |
| 　持続性上室性頻脈（100 bpm 超、30 拍超） | 0 | 0 | 3 (2) | 1 (1) | 1 (<1) | 3 (2) | 1 (1) |
| 　心房細動 | 1 (<1) | 0 | 3 (2) | 1 (1) | 4 (2) | 4 (2) | 0 |
| 　心房粗動 | 0 | 1 (1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 房室ブロック | 6 (4) | 5 (5) | 5 (3) | 1 (1) | 0 | 3 (2) | 0 |
| 　第一度 AV ブロック | 0 | 1 (1) | 0 | 1 (1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 　第二度 AV ブロック | 2 (1) | 2 (2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 　2:1 タイプ AV ブロック | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 　洞休止（2 秒以上） | 4 (2) | 4 (4) | 4 (2) | 0 | 0 | 2 (1) | 0 |
| 脱分極の異常－脚ブロック | 0 | 0 | 3 (2) | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 　右脚ブロック | 0 | 0 | 3 (2) | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 　左脚ブロック | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 再分極の異常 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 2 (1) | 0 |
| 心筋梗塞 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 2 (1) | 0 |
| 　心筋梗塞（陳旧性） | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 2 (1) | 0 |

n (%)
規定来院、規定外来院及び早期中止来院時を含む。
AV: atrioventricular
Source: ISS-COPD Table 4.22

#### 2.7.4.4.3.2. HZC111348 試験

HZC111348 試験では、3 点誘導の 24 時間ホルター心電図検査を実施した。

投与 28 日目及びスクリーニング時の早期 VE 又は早期上室性期外収縮の発現件数の散布図（付録 2.7.4.7-6 HZC111348 Figure 8.18、Figure 8.19 及び Figure 8.21）では、治療の影響が示唆される明らかな傾向は見られなかった。同様に、治験期間中に発現した三連発以上の心室性期外収縮に対して治療の影響が示唆されるエビデンスは認められなかった（付録 2.7.4.7-6 HZC111348 Table 8.35）。

ホルター心電図所見の要約を表 2.7.4.4-31 に示す。スクリーニング時に FF/VI 400/25 µg 群の被験者 1 例に臨床的に重要な異常が認められた。投与 28 日目には被験者 4 例に臨床的に重要な異常が認められ、これらはすべて FF/VI 400/25 µg 群の被験者であった。

**表 2.7.4.4-31 3 点誘導ホルター心電図所見の要約（HZC111348 試験、ITT）**

| | プラセボ群<br>N=20 | FF/VI 400/25 群<br>N=40 |
|---|---|---|
| スクリーニング時 | | |
| n | 19 | 40 |
| 臨床的に重要な異常 [6] | 0 | 1 (3)[1] |
| 臨床的に重要でない異常 | 7 (37) | 21 (53) |
| 正常 | 12 (63) | 18 (45) |
| 投与 28 日目 | | |
| n | 16 | 37 |
| 臨床的に重要な異常 [6] | 0 | 4 (11)[2,3,4,5] |
| 臨床的に重要でない異常 | 6 (38) | 11 (30) |
| 正常 | 10 (63) | 22 (59) |

n (%)

1. 被験者番号 17 は二段脈、頻発性多形性 VE、正常洞調律、心電図 R on T 現象、散発性の単発の心房性もしくは接合部性心拍及び二連発性心室性期外収縮を発現した。
2. 被験者番号 17 のデータはスクリーニング時と同様であったが、非持続性心室性頻脈、散発性の三連発以上の上室性期外収縮及び三段脈を発現。
3. 被験者番号 197 は、非持続性心室性頻脈、正常洞調律、散発性の単発の心房性もしくは接合部性心拍、散発性多型性 VE 及び単回の三連発のみの心室頻拍を発現。
4. 被験者番号 62 は、頻発性単源性 VE、正常洞調律、散発性の単発の心房性もしくは接合部性心拍を発現。ホルター心電図で見られた異常所見は有害事象（外来心電図異常）として報告され、治験責任医師により治験薬との関連を否定できないと判定された。本被験者は治験を中止しなかった。
5. 被験者番号 69 は、間欠性洞性頻脈（心拍数>100 bpm）、間欠性第一度房室ブロック（PR>200 msec）、正常洞調律、散発性の単発の心房性もしくは接合部性心拍、又は単源性 VE 及び散発性の三連発以上の上室性期外収縮を発現した。これらの異常所見は有害事象（間欠性第一度房室ブロック）として報告され、治験責任医師により治験薬との関連を否定できないと判定された。本被験者は治験を中止しなかった。
6. 「治験への登録中止又は治験中止を要する」又は「治験への登録又は治験継続について治験責任医師の判断に委ねる」を含む。

Source: HZC111348 CSR Table 8.36, Listing 8.03, Listing 8.16

#### 2.7.4.4.4. 口腔咽頭検査

HZC112206 試験、HZC112207 試験、HZC102871 試験、HZC102970 試験、HZC110946 試験及び HZC113782 試験では、理学的検査による口腔咽頭検査を実施し、カンジダ症の有無を評価した。HZC113107 試験、HZC113109 試験、HZC112352 試験及び HZC114156 試験で

は、口腔咽頭検査でカンジダ症が認められた場合、有害事象として報告された。なお、本項では HZC113782 試験の結果について示していない。

#### 2.7.4.4.4.1. HZC112206 試験

HZC112206 試験では、治験中のいずれの時点でも、理学的検査に基づきカンジダ症の徴候が認められた割合は低く（いずれの群でも 10%以下）、プラセボ群及び VI 25 µg 群より、FF 100 µg 群、FF/VI 50/25 及び 100/25 µg 群で高かった。

#### 2.7.4.4.4.2. HZC112207 試験

HZC112207 試験では、治験中のいずれの時点でも、理学的検査に基づきカンジダ症の徴候が認められた割合は低く（いずれの群でも 8%以下）、FF 200 µg 群、FF/VI 100/25 及び 200/25 µg 群でカンジダ症の徴候が認められた割合は、プラセボ群、FF 100 µg 群及び VI 25 µg 群より高かった。

#### 2.7.4.4.4.3. HZC102871 試験

HZC102871 試験で理学的検査に基づきカンジダ症の徴候が認められた被験者の割合は、VI 25 µg 群（6%）よりも FF/VI 群（11～13%）で高かった。FF/VI 群の 9%及び VI 25 µg 群の 4%ではスワブ培養検査が陽性であった。

#### 2.7.4.4.4.4. HZC102970 試験

HZC102970 試験で理学的検査に基づきカンジダ症の徴候が見られた割合は治験中のいずれの時点でも低く（いずれの群でも 13%以下）、VI 25 µg 群と比べて FF/VI 群で高かった。

#### 2.7.4.4.4.5. HZC110946 試験

HZC110946 試験では口腔咽頭検査により投与 28 日目に 3 例［プラセボ群 2 例（4%）、FF/VI 100/25 µg 群 1 例（3%）］にカンジダ症が検出されたが、スワブ培養検査は陰性だった。

#### 2.7.4.4.4.6. HZC113107 試験

HZC113107 試験では合計 9 例（FF/VI 100/25 µg 群 2 例、FP/SALM 500/50 µg 群 7 例）に口腔カンジダ症又は中咽頭カンジダ症の有害事象が発現した。いずれも軽度又は中等度であり、すべての被験者が回復した。

#### 2.7.4.4.4.7. HZC113109 試験

HZC113109 試験では、合計 8 例（FF/VI 100/25 µg 群 1 例、FP/SALM 250/50 µg 群 7 例）に口腔カンジダ症又は中咽頭カンジダ症の有害事象が発現した。いずれも軽度又は中等度であり、すべての被験者が回復した。このうち 2 例（FF/VI 100/25 µg 群、FP/SALM 250/50 µg 群各 1 例）の有害事象は無作為化前に発現した。

#### 2.7.4.4.4.8. HZC112352 試験

HZC112352 試験では、合計 20 例（FF/VI 100/25 µg 群 6 例、FP/SALM 250/50 µg 群 14 例）に口腔カンジダ症又は中咽頭カンジダ症の有害事象が発現した。いずれも軽度又は中等度であった。

#### 2.7.4.4.4.9. HZC114156 試験

HZC114156 試験では、各評価日に口腔カンジダ症の有無を視診にて確認した。FF/VI 200/25 µg 群で口腔カンジダ症（10 例、8%）、100/25 µg 群で食道カンジダ症（1 例、2%）が有害事象として報告された。

#### 2.7.4.4.4.10. その他の試験

HZC111348 試験、B2C111045 試験及び 200820 試験では口腔咽頭検査は実施しなかった。

HZC111348 試験では、有害事象として治療期間中に口腔カンジダ症が FF/VI 400/25 µg 群で 3 例（8%）に発現し、いずれも軽度又は中等度であった。

B2C111045 試験では、有害事象として治療期間中に軽度の口腔カンジダ症が VI 12.5 µg 群で 1 例（<1%）に発現した。

200820 試験では、有害事象として治療期間中に口腔カンジダ症が FF/VI 100/25 µg 群で 7 例（1%未満）、VI 25 µg 群で 6 例（1%未満）に発現した。

### 2.7.4.4.5. 生化学的骨代謝マーカー

HZC113782 試験では、米国のみでバイオマーカー評価を行った。なお、本項では結果を示していない。

#### 2.7.4.4.5.1. HZC102871 試験

HZC102871 試験では、生化学的骨代謝マーカー［骨コラーゲン架橋 C-テロペプチド（CTX）及びオステオカルシン］を評価した。統計解析を表 2.7.4.4-32 及び表 2.7.4.4-33 に示す。

治験期間又は投与群を通して、CTX（骨吸収マーカー）又はオステオカルシン（骨形成マーカー）に一貫した変化は認められなかった。FF/VI 200/25 µg 群でオステオカルシンが 9%減少し、VI 25 µg 群との差が統計的に有意となったが、この結果について臨床的な意義はないと考えられた。

**表 2.7.4.4-32　CTX に関する統計解析（HZC102871 試験、ITT）**

| 試験終了時 | VI 25 群 (N=409) | FF/VI 50/25 群 (N=408) | FF/VI 100/25 群 (N=403) | FF/VI 200/25 群 (N=402) |
|---|---|---|---|---|
| n | 341 | 342 | 346 | 328 |
| 最小二乗幾何平均値 | 0.380 | 0.355 | 0.354 | 0.362 |
| ベースラインとの最小二乗幾何平均値の比率 | 1.133 | 1.058 | 1.056 | 1.078 |
| VI 25 群との比較 | | | | |
| 比率 | ― | 0.933 | 0.932 | 0.952 |
| 95% CI | ― | 0.843, 1.033 | 0.841, 1.031 | 0.858, 1.055 |
| p 値 | ― | 0.184 | 0.172 | 0.345 |

単位：μg/L
試験終了時の検体は投与 52 週目又は早期中止時に採取した。
治療、スクリーニング（層別）及びベースライン時（投与 1 日目）の喫煙状況、施設のグルーピング、合併症又は既往歴の有無、骨粗鬆症の病歴（無又は不明）の共変量を用いた ANCOVA モデルにより解析した。
Source: HZC102871 CSR Table 7.56

**表 2.7.4.4-33　オステオカルシンに関する統計解析（HZC102871 試験、ITT）**

| 試験終了時 | VI 25 群 (N=409) | FF/VI 50/25 群 (N=408) | FF/VI 100/25 群 (N=403) | FF/VI 200/25 群 (N=402) |
|---|---|---|---|---|
| n | 342 | 341 | 345 | 330 |
| 最小二乗幾何平均値 | 15.99 | 15.69 | 14.90 | 14.57 |
| ベースラインとの最小二乗幾何平均値の比率 | 1.09 | 1.07 | 1.02 | 0.99 |
| VI 25 群との比較 | | | | |
| 比率 | ― | 0.98 | 0.93 | 0.91 |
| 95% CI | ― | 0.90, 1.07 | 0.85, 1.02 | 0.83, 1.00 |
| p 値 | ― | 0.683 | 0.128 | 0.047 |

単位：μg/L
試験終了時の検体は投与 52 週目又は早期中止時に採取した。
治療、スクリーニング（層別）及びベースライン時（投与 1 日目）の喫煙状況、施設のグルーピング、合併症又は既往歴の有無、骨粗鬆症の病歴（無又は不明）の共変量を用いた ANCOVA モデルにより解析した。
Source: HZC102871 CSR Table 7.57

### 2.7.4.4.6.　B2C108562 試験における安全性

B2C108562 試験は第 II 相試験であり、中等度の COPD 患者に GW642444H 100 又は 400 μg を 1 日 1 回反復投与したときの安全性及び忍容性を検討した。また、単回及び反復投与後の薬物動態及び薬力学についても評価した。

被験者 68 例を 4 群［GW642444H 100 又は 400 μg 群（1 日 1 回朝投与）、SALM 50 μg 1 日 2 回（BD）群又はプラセボ群］のいずれかに同じ割合で無作為に割り付け、安全性評価対象集団とした。安全性及び薬力学の解析には安全性評価対象集団を用いた。被験者のスクリーニングで不適格症例が多数存在したため、無作為化された被験者（68 例）は登録予定被験者数（80 例）を下回った。

予定投与期間は 15 日間であり、合計 39 例（57%）が 15 日以上投与され、このうちの 1 例（被験者番号 344、プラセボ群）の投与期間は 18 日であった。なお、曝露期間はいずれの群でも同程度であった。

被験者 58 例（85%）が治験を完了した。早期中止率は GW642444H 100 μg 群及びプラセボ群（それぞれ 6%）と比べて、SALM 50 μg BD 群及び GW642444H 400 μg 群で高かった（それぞれ 22%及び 24%）。

被験者は大部分が男性（44/68 例、65%）であった。SALM 50 μg BD 群には男女が同数割り付けられたが、大部分の男性は他の 3 群に割り付けられた。各群の被験者の平均年齢は同程度であり、全体で 63.4 歳（44～82 歳）であった。被験者は大部分が白人（66/68 例、97%）であり、COPD の罹病歴は 1～15 年未満（80%）であった。喫煙歴を有する患者（41/68 例、60%）の割合は現喫煙者よりも高く、喫煙歴の平均値は 33.8pack-years であった。

中等度の COPD 患者に GW642444H を投与した際の忍容性は両用量ともにおおむね良好であった。GW642444H 群では有害事象を発現した被験者の割合が用量依存的に増加した。有害事象を発現した被験者の割合は GW642444H 100 μg 群の 31%（5/16 例）と比べて、400 μg 群では 41%（7/17 例）と高かった。この割合は SALM 50 μg BD 群（6/18 例、33%）と同程度であり、プラセボ群（4/17、24%）よりも高かった。

最も多く報告された有害事象は頭痛であった。その重症度は軽度又は中等度であり、大部分は軽度（12/15 件）であった。頭痛はプラセボ群の 1 例を除き、いずれも治験終了までに回復した。プラセボ群の 1 例は治験終了までに回復しなかった。2 例以上に見られた有害事象はその他に咽喉頭疼痛、浮動性めまい、胸部不快感及び味覚異常であった。

最も多く報告され、治験薬との関連があると判断された有害事象は軽度の味覚異常（GW642444H 400 μg 群 2 例）及び軽度の咽喉頭疼痛であった（GW642444H 100 μg 群 2 例）。

β 刺激薬で見られる高い曝露に伴う有害事象（振戦及び動悸等）の発現頻度は GW642444H 群では SALM 50 μg BD 群と比べて高くなかった。しかしながら、GW642444H 100 及び 400 μg 群は SALM 50 μg BD 群及びプラセボ群と比べて、異所性上室興奮の発現頻度が高かった。SALM 50 μg BD 群と比較して発現頻度が高いことはスクリーニング時にも認められており、治験期間中の発現頻度に明らかな上昇は見られなかった。GW642444H 400 μg 群の 1 例で投与開始後 16 日目（最終投与日の 1 日後）に上室性期外収縮の頻度の増加に関連する有害事象が報告された。また、SALM 50 μg BD 群の 1 例で心室性期外収縮の頻発に関連する重篤な有害事象が報告された。本治験で早期の期外収縮の報告はなかった。治験薬と関連のない重篤な有害事象が 2 件（GW642444H 400 μg 群の 1 例：大腿骨頚部骨折及び橈骨骨折のため投与中止）報告された。本治験期間中に死亡に至った有害事象の報告はなかった。

GW642444H 又は SALM を単回又は反復投与した際に、血圧及び 12 誘導心電図に $\beta_2$ 刺激薬に伴う臨床的に重要な変化は見られなかった。また、GW642444H 100 μg 又は SALM を単回又は反復投与した際に、心拍数に $\beta_2$ 刺激薬に伴う臨床的に重要な変化は認められなかった。GW642444H 400 μg の投与 8 及び 14 日目の心拍数の加重平均値（0～4 時間）及び最大心拍数（0～4 時間）はプラセボ群と比べて臨床的意義のある増加が確認された。GW642444H 400 μg 群ではプラセボ群と比べて投与 8 及び 15 日目に最大心拍数（0～4 時間）に臨床的意義のある増加が確認された。GW642444H 400 μg 群で投与 7 日目に認められ

た心拍数の加重平均値の減少は同じ投与 7 日目のプラセボ群での心拍数の加重平均値の増加に起因するものであった。

臨床検査値に基準値からの逸脱はほとんどなく、逸脱は治験薬との関連を示唆するものではなかった。1 例で SALM 投与 8 日目に肝機能検査値が上昇したが、肝機能パラメータのモニタリング及び免疫・ウイルス検査を実施した結果は陰性であり、ウイルスは特定されず、新たな感染を示唆するものではなかった。投与 8 日目以降の投与を行わなかったことにより、AST 及び ALT を除き、肝機能検査パラメータはいずれも基準値内に回復した。AST は追跡調査時、ALT は投与開始後 33 日目までに基準値に回復した。

GW642444H 400 µg を 1 日 1 回吸入投与したときの血漿中 VI の Cmax の蓄積率の結果から、VI は速やかに血漿中に移行することが明らかとなった。しかしながら、GW642444H 100 µg を投与した際の血漿中 VI の Cmax の蓄積率に関する結果はほとんど得られなかった。GW642444H 400 µg を投与した際に対イオンである CCI2189 は蓄積傾向を示したものの、100 µg を 1 日 1 回投与した際に蓄積に関する情報はほとんど得られなかった。また、GW642444H 400 µg を投与した際に薬理活性を有しない代謝物である GSK932009 が血漿中に緩やかに検出された。

SALM 又は GW642444H（いずれかの用量）を投与後の血中グルコース値に群間差は認められなかった。また、SALM 群のカリウム値はプラセボ群と比べて減少しなかった。

GW642444H 100 又は 400 µg 投与後のカリウムの加重平均値（0～4 時間）は減少した。その変動は大きく、評価時点を通して一貫性が見られず、プラセボ群を含むすべての群で確認された。基準値の逸脱（ULN を上回る、又は LLN を下回る）は全群で見られた。カリウムが 5 mmol/L 超の検体の割合は予想以上に高かった（168/1463 件、11%）。

GW642444H 投与後のカリウムの変化は本試験で初めて確認された。なお、GW642444H 投与後のカリウム減少は通常の臨床での範囲よりも大きかったが、本試験での結果から、iSTAT アナライザーに問題がある可能性が考えられた。

以上のことから、中等度の COPD 患者に GW642444H 100 又は 400 µg を投与したときの忍容性は良好であると考えられた。

### 2.7.4.5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

#### 2.7.4.5.1. 内因性要因

##### 2.7.4.5.1.1. 性別の有害事象

###### 2.7.4.5.1.1.1. 6ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

6ヵ月間の肺機能試験における治療期間中の有害事象の性別の要約を表 2.7.4.5-1 に示す。

全般的に、女性被験者は ITT 集団に比べて有害事象の発現頻度が高く、この傾向は大部分の SOC でも認められた。治験薬と関連がある有害事象でも、同様の傾向が認められた。FF/VI 200/25 µg 群において重篤な有害事象の発現頻度が女性被験者よりも男性被験者で高かったことを除き、重篤な有害事象の発現頻度に性別による顕著な差は認められなかった。FF/VI 100/25 µg 群、FF 100 及び 200 µg 群を除き、男性被験者では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が高い傾向にあった。

ほとんどの群で有害事象の発現頻度は女性被験者の方が高かったが、発現頻度の高い有害事象の種類は女性被験者、男性被験者ともに ITT 集団と同様であった。女性被験者で発現頻度が高かった有害事象は頭痛、鼻咽頭炎、上気道感染、背部痛及び口腔カンジダ症であった。一方、男性被験者で発現頻度が高かった有害事象は鼻咽頭炎、頭痛、上気道感染及び中咽頭カンジダ症であった。これら発現頻度が高い有害事象は ITT 集団と同様であった。

全般的に、有害事象の発現頻度はほとんどの群で女性被験者の方が高かったが、性別による有害事象の発現に、治療に関連した傾向はないと考えられた。

**表 2.7.4.5-1 治療期間中の有害事象の要約－性別－**
**（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

| 性別 | 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) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | | | | | | | |
| ITT | 196/412 (48) | 114/206 (55) | 203/410 (50) | 93/205 (45) | 196/408 (48) | 201/410 (49) | 96/203 (47) |
| 女性 | 65/119 (55) | 45/71 (63) | 75/129 (58) | 32/68 (47) | 68/117 (58) | 80/128 (63) | 29/52 (56) |
| 男性 | 131/293 (45) | 69/135 (51) | 128/281 (46) | 61/137 (45) | 128/291 (44) | 121/282 (43) | 67/151 (44) |
| 治験薬と関連がある有害事象 | | | | | | | |
| ITT | 33/412 (8) | 25/206 (12) | 40/410 (10) | 18/205 (9) | 31/408 (8) | 34/410 (8) | 27/203 (13) |
| 女性 | 12/119 (10) | 13/71 (18) | 14/129 (11) | 4/68 (6) | 12/117 (10) | 16/128 (13) | 8/52 (15) |
| 男性 | 21/293 (7) | 12/135 (9) | 26/281 (9) | 14/137 (10) | 19/291 (7) | 18/282 (6) | 19/151 (13) |
| 重篤な有害事象 | | | | | | | |
| ITT | 21/412 (5) | 6/206 (3) | 23/410 (6) | 15/205 (7) | 31/408 (8) | 22/410 (5) | 10/203 (5) |
| 女性 | 6/119 (5) | 2/71 (3) | 6/129 (5) | 3/68 (4) | 8/117 (7) | 9/128 (7) | 3/52 (6) |
| 男性 | 15/293 (5) | 4/135 (3) | 17/281 (6) | 12/137 (9) | 23/291 (8) | 13/282 (5) | 7/151 (5) |
| 治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象 | | | | | | | |
| ITT | 39/412 (9) | 19/206 (9) | 36/410 (9) | 23/205 (11) | 40/408 (10) | 37/410 (9) | 15/203 (7) |
| 女性 | 7/119 (6) | 5/71 (7) | 13/129 (10) | 4/68 (6) | 9/117 (8) | 12/128 (9) | 5/52 (10) |
| 男性 | 32/293 (11) | 14/135 (10) | 23/281 (8) | 19/137 (14) | 31/291 (11) | 25/282 (9) | 10/151 (7) |

n/N (%)
Source: ISS-COPD Table 2.172, Table 2.173, Table 2.174, Table 2.175

#### 2.7.4.5.1.1.2. 1年間の増悪試験（HZC102871試験及びHZC102970試験）

1年間の増悪試験における治療期間中の有害事象の性別の要約を表 2.7.4.5-2に示す。

全般的に、女性被験者はITT集団に比べて有害事象の発現頻度が高く、この傾向は大部分のSOCでも認められた。治療期間中の治験薬と関連がある有害事象でも、同様の傾向が認められた。全般的に、男性被験者と女性被験者の間で、重篤な有害事象の発現頻度にわずかに差がみられた。治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象に関しては、男性被験者が女性被験者よりも多くの有害事象が発現したVI群を除き、性別で顕著な差はなかった。

女性被験者では、ほとんどの群で有害事象の発現頻度がより高かったが、発現頻度の高い有害事象の種類は、女性被験者、男性被験者ともにITT集団と同様であった。女性被験者で発現頻度が高かった有害事象は鼻咽頭炎、上気道感染、口腔カンジダ症、頭痛、副鼻腔炎、気管支炎及び背部痛であった。一方、男性被験者で発現頻度が高かった有害事象は鼻咽頭炎、上気道感染、慢性閉塞性肺疾患及び口腔カンジダ症であった。これら発現頻度が高い有害事象はITT集団と同様であった。

全般的に、有害事象の発現頻度はほとんどの群で女性被験者の方が高かったが、性別による有害事象の発現に、治療に関連した傾向はないと考えられた。

**表 2.7.4.5-2 治療期間中の有害事象の要約－性別－**
**（HZC102871試験及びHZC102970試験、ITT）**

| 性別 | 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) |
|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | | | | |
| ITT | 620/820 (76) | 621/806 (77) | 622/811 (77) | 575/818 (70) |
| 女性 | 283/344 (82) | 293/353 (83) | 283/344 (82) | 262/344 (76) |
| 男性 | 337/476 (71) | 328/453 (72) | 339/467 (73) | 313/474 (66) |
| 治験薬と関連がある有害事象 | | | | |
| ITT | 169/820 (21) | 134/806 (17) | 140/811 (17) | 113/818 (14) |
| 女性 | 75/344 (22) | 70/353 (20) | 80/344 (23) | 57/344 (17) |
| 男性 | 94/476 (20) | 64/453 (14) | 60/467 (13) | 56/474 (12) |
| 重篤な有害事象 | | | | |
| ITT | 136/820 (17) | 123/806 (15) | 124/811 (15) | 126/818 (15) |
| 女性 | 59/344 (17) | 50/353 (14) | 44/344 (13) | 45/344 (13) |
| 男性 | 77/476 (16) | 73/453 (16) | 80/467 (17) | 81/474 (17) |
| 治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象 | | | | |
| ITT | 53/820 (6) | 62/806 (8) | 61/811 (8) | 45/818 (6) |
| 女性 | 21/344 (6) | 20/353 (6) | 23/344 (7) | 12/344 (3) |
| 男性 | 32/476 (7) | 42/453 (9) | 38/467 (8) | 33/474 (7) |

n/N (%)
Source: ISS-COPD Table 2.177, Table 2.178, Table 2.179, Table 2.180

#### 2.7.4.5.1.2. 年齢別の有害事象

#### 2.7.4.5.1.2.1. 6ヵ月間の肺機能試験（HZC112206試験及びHZC112207試験）

6ヵ月間の肺機能試験における治療期間中の有害事象の年齢別の要約を表 2.7.4.5-3に示す。

全般的に、有害事象の発現頻度は、FF/VI 50/25 μg群及びVI 25 μg群の高齢者においてわずかに高かったことを除き、すべての年齢区分を通してITT集団と同様であり、この傾向は大部分のSOCにおいても同様であった。全般的に、治験薬と関連がある有害事象、重篤な

有害事象、治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象は、その発現頻度に年齢区分によりわずかな差があった。しかしながら、被験者数が少ないため解釈に影響があるものの、いずれの年齢区分でも、発現頻度の差に顕著なパターンはないと考えられた。

発現頻度が高かった有害事象（鼻咽頭炎、頭痛、上気道感染）は、64 歳以下、65 歳以上及び 70 歳以上の各集団で同様であり、ITT 集団の結果とも同様であった。高齢者の集団では、ITT 集団で発現頻度が高かった有害事象に加えて、その他の有害事象の発現も高い傾向が認められた。例えば咳嗽、肺炎、心室性期外収縮、悪心、鼻炎、口腔咽頭痛、関節痛、気管支炎、筋痙縮及び鼻漏は、高齢者の集団では発現頻度が高かったが、ITT 集団、64 歳以下の集団ではそうではなかった。しかしながら、高齢者の集団は被験者数がはるかに少なく、このため発現頻度が高くなった可能性がある。

中枢神経系（錯乱／錐体外路）の有害事象、転倒に関連する有害事象、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は、64 歳以下の集団及び 65～74 歳の集団ではすべての群で同様であったが、75～84 歳の集団及び 85 歳以上の集団では被験者数が少なすぎたため、投与群間で意味のある比較を行うことができなかった。なお、中枢神経系（錯乱／錐体外路）の有害事象、転倒に関連する有害事象、心血管系の有害事象及び脳血管系の有害事象は高齢者において一般的に見られるものであり、特に注目すべきものである。この解析は EU の規制要件により行った。

**表 2.7.4.5-3 治療期間中の有害事象の要約－年齢別－**
**（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

| 年齢区分 | 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) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | | | | | | | |
| ITT | 196/412 (48) | 114/206 (55) | 203/410 (50) | 93/205 (45) | 196/408 (48) | 201/410 (49) | 96/203 (47) |
| ≤64 歳 | 116/252 (46) | 57/114 (50) | 122/242 (50) | 56/131 (43) | 99/228 (43) | 118/244 (48) | 62/128 (48) |
| ≥65 歳 | 80/160 (50) | 57/92 (62) | 81/168 (48) | 37/74 (50) | 97/180 (54) | 83/166 (50) | 34/75 (45) |
| ≥70 歳 | 43/85 (51) | 34/53 (64) | 42/84 (50) | 15/37 (41) | 51/100 (51) | 44/91 (48) | 18/44 (41) |
| 65～74 歳 | 68/136 (50) | 43/69 (62) | 63/135 (47) | 31/60 (52) | 80/151 (53) | 63/127 (50) | 25/62 (40) |
| 75～84 歳 | 12/23 (52) | 14/23 (61) | 18/32 (56) | 6/14 (43) | 17/29 (59) | 20/39 (51) | 8/12 (67) |
| ≥85 歳 | 0/1 | 0/0 | 0/1 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 1/1 (100) |
| 治験薬と関連がある有害事象 | | | | | | | |
| ITT | 33/412 (8) | 25/206 (12) | 40/410 (10) | 18/205 (9) | 31/408 (8) | 34/410 (8) | 27/203 (13) |
| ≤64 歳 | 21/252 (8) | 10/114 (9) | 25/242 (10) | 10/131 (8) | 15/228 (7) | 20/244 (8) | 16/128 (13) |
| ≥65 歳 | 12/160 (8) | 15/92 (16) | 15/168 (9) | 8/74 (11) | 16/180 (9) | 14/166 (8) | 11/75 (15) |
| ≥70 歳 | 9/85 (11) | 7/53 (13) | 9/84 (11) | 3/37 (8) | 8/100 (8) | 7/91 (8) | 8/44 (18) |
| 65～74 歳 | 9/136 (7) | 11/69 (16) | 13/135 (10) | 6/60 (10) | 13/151 (9) | 12/127 (9) | 7/62 (11) |
| 75～84 歳 | 3/23 (13) | 4/23 (17) | 2/32 (6) | 2/14 (14) | 3/29 (10) | 2/39 (5) | 4/12 (33) |
| ≥85 歳 | 0/1 | 0/0 | 0/1 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/1 |
| 重篤な有害事象 | | | | | | | |
| ITT | 21/412 (5) | 6/206 (3) | 23/410 (6) | 15/205 (7) | 31/408 (8) | 22/410 (5) | 10/203 (5) |
| ≤64 歳 | 10/252 (4) | 4/114 (4) | 12/242 (5) | 10/131 (8) | 16/228 (7) | 8/244 (3) | 4/128 (3) |
| ≥65 歳 | 11/160 (7) | 2/92 (2) | 11/168 (7) | 5/74 (7) | 15/180 (8) | 14/166 (8) | 6/75 (8) |
| ≥70 歳 | 8/85 (9) | 0/53 | 7/84 (8) | 3/37 (8) | 8/100 (8) | 10/91 (11) | 4/44 (9) |
| 65～74 歳 | 9/136 (7) | 2/69 (3) | 7/135 (5) | 4/60 (7) | 12/151 (8) | 10/127 (8) | 6/62 (10) |
| 75～84 歳 | 2/23 (9) | 0/23 | 4/32 (13) | 1/14 (7) | 3/29 (10) | 4/39 (10) | 0/12 |
| ≥85 歳 | 0/1 | 0/0 | 0/1 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/1 |
| 治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象 | | | | | | | |
| ITT | 39/412 (9) | 19/206 (9) | 36/410 (9) | 23/205 (11) | 40/408 (10) | 37/410 (9) | 15/203 (7) |
| ≤64 歳 | 14/252 (6) | 8/114 (7) | 19/242 (8) | 17/131 (13) | 21/228 (9) | 19/244 (8) | 10/128 (8) |
| ≥65 歳 | 25/160 (16) | 11/92 (12) | 17/168 (10) | 6/74 (8) | 19/180 (11) | 18/166 (11) | 5/75 (7) |
| ≥70 歳 | 16/85 (19) | 5/53 (9) | 14/84 (17) | 3/37 (8) | 11/100 (11) | 11/91 (12) | 5/44 (11) |
| 65～74 歳 | 20/136 (15) | 8/69 (12) | 10/135 (7) | 6/60 (10) | 14/151 (9) | 14/127 (11) | 5/62 (8) |
| 75～84 歳 | 5/23 (22) | 3/23 (13) | 7/32 (22) | 0/14 | 5/29 (17) | 4/39 (10) | 0/12 |
| ≥85 歳 | 0/1 | 0/0 | 0/1 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/1 |

n/N (%)
Source: ISS-COPD Table 2.172, Table 2.173, Table 2.174, Table 2.175

### 2.7.4.5.1.2.2. 1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）

1 年間の増悪試験における治療期間中の有害事象の年齢別の要約を表 2.7.4.5-4 に示す。

全般的に、有害事象の発現頻度はすべての年齢区分を通して ITT 集団と同様であり、この傾向は大部分の SOC においても同様であった。全般的に、治験薬と関連がある有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象は、その発現頻度に年齢区分によりわずかな差があった。しかしながら、いずれの年齢区分でも、発現頻度の差に顕著なパターンはないと考えられた。

発現頻度が高かった有害事象（鼻咽頭炎、上気道感染、口腔カンジダ症）は、64 歳以下、65 歳以上及び 70 歳以上の各集団で同様であり、ITT 集団と同様であった。

中枢神経系（錯乱／錐体外路）の有害事象、転倒に関連する有害事象、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は、64 歳以下の集団及び 65～74 歳の集団ではすべての群で同様であったが、75～84 歳の集団及び 85 歳以上の集団では被験者数が少なかったため、投与群間で意味のある比較を行うことができなかった。

**表 2.7.4.5-4 治療期間中の有害事象の要約－年齢別－**
**（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| 年齢区分 | 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) |
|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | | | | |
| ITT | 620/820 (76) | 621/806 (77) | 622/811 (77) | 575/818 (70) |
| ≤64 歳 | 323/421 (77) | 315/398 (79) | 322/419 (77) | 293/424 (69) |
| ≥65 歳 | 297/399(74) | 306/408 (75) | 300/392 (77) | 282/394 (72) |
| ≥70 歳 | 158/209 (76) | 164/225 (73) | 165/222 (74) | 160/231 (69) |
| 65～74 歳 | 218/290 (75) | 243/317 (77) | 228/299 (76) | 219/298 (73) |
| 75～84 歳 | 77/105 (73) | 59/83 (71) | 69/89 (78) | 59/90 (66) |
| ≥85 歳 | 2/4 (50) | 4/8 (50) | 3/4 (75) | 4/6 (67) |
| 治験薬と関連がある有害事象 | | | | |
| ITT | 169/820 (21) | 134/806 (17) | 140/811 (17) | 113/818 (14) |
| ≤64 歳 | 93/421 (22) | 72/398 (18) | 75/419 (18) | 46/424(11) |
| ≥65 歳 | 76/399 (19) | 62/408 (15) | 65/392 (17) | 67/394 (17) |
| ≥70 歳 | 44/209 (21) | 23/225 (10) | 32/222 (14) | 44/231 (19) |
| 65～74 歳 | 53/290 (18) | 55/317 (17) | 49/299 (16) | 50/298 (17) |
| 75～84 歳 | 22/105 (21) | 7/83 (8) | 16/89 (18) | 16/90 (18) |
| ≥85 歳 | 1/4 (25) | 0/8 | 0/4 | 1/6 (17) |
| 重篤な有害事象 | | | | |
| ITT | 136/820 (17) | 123/806 (15) | 124/811 (15) | 126/818 (15) |
| ≤64 歳 | 67/421 (16) | 55/398 (14) | 52/419 (12) | 63/424 (15) |
| ≥65 歳 | 69/399 (17) | 68/408 (17) | 72/392 (18) | 63/394 (16) |
| ≥70 歳 | 39/209 (19) | 36/225 (16) | 43/222 (19) | 30/231 (13) |
| 65～74 歳 | 51/290 (18) | 52/317 (16) | 56/299 (19) | 55/298 (18) |
| 75～84 歳 | 16/105 (15) | 14/83 (17) | 15/89 (17) | 8/90 (9) |
| ≥85 歳 | 2/4 (50) | 2/8 (25) | 1/4 (25) | 0/6 |
| 治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象 | | | | |
| ITT | 53/820 (6) | 62/806 (8) | 61/811 (8) | 45/818 (6) |
| ≤64 歳 | 23/421 (5) | 23/398 (6) | 22/419 (5) | 25/424 (6) |
| ≥65 歳 | 30/399 (8) | 39/408 (10) | 39/392 (10) | 20/394 (5) |
| ≥70 歳 | 21/209 (10) | 20/225 (9) | 25/222 (11) | 9/231 (4) |
| 65～74 歳 | 23/290 (8) | 29/317 (9) | 33/299 (11) | 17/298 (6) |
| 75～84 歳 | 6/105 (6) | 10/83 (12) | 6/89 (7) | 3/90 (3) |
| ≥85 歳 | 1/4 (25) | 0/8 | 0/4 | 0/6 |

n/N (%)
Source: ISS-COPD Table 2.177, Table 2.178, Table 2.179, Table 2.180

### 2.7.4.5.1.3. 人種別の有害事象

#### 2.7.4.5.1.3.1. 6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

6 ヵ月間の肺機能試験における治療期間中の有害事象の人種別の要約を表 2.7.4.5-5 に示す。

白人の被験者数が多く、その他の人種の被験者数が少なかったため、人種間又は投与群間で ITT 集団と比べた意味のある比較を行うことは困難である。全般的に、白人被験者では有害事象の発現頻度に治療に関連した傾向は示唆されなかったが、アジア人被験者では、有害事象の発現頻度が FF 200 μg を含む群（単剤又は FF/VI のいずれか）で全般的に高い傾向があった。しかしながら、アジア人の被験者数が少なく、FF 200 μg が含まれるのはアジアの医療機関がほとんど含まれていない HZC112207 試験のみであったことから、これらのデータの解釈には注意が必要である。アジア人の被験者は、一部の群で重篤な有害事象の発現頻

度が高かった。治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は、一部の群で白人被験者とアジア人被験者の間にわずかな差が認められた。また、アジア人被験者では、一部の群で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が高かった。しかしながら、白人以外のすべての集団の被験者数は非常に少なく、1 例の被験者の存在により割合が大きな影響を受けるため、解釈が困難となることに留意すべきである。

発現頻度が高かった有害事象の種類はアジア人被験者及び白人被験者で同様であったが、その他の人種の集団は被験者数が少なかったため、発現頻度の高い有害事象について意味のある比較を行うことはできなかった。

**表 2.7.4.5-5 治療期間中の有害事象の要約－人種別－**
**（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

| 人種 | 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) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | | | | | | | |
| ITT | 196/412 (48) | 114/206 (55) | 203/410 (50) | 93/205 (45) | 196/408 (48) | 201/410 (49) | 96/203 (47) |
| アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統 | 3/7 (43) | 4/6 (67) | 4/13 (31) | 0/2 | 5/10 (50) | 4/5 (80) | 1/5 (20) |
| アメリカ先住民又はアラスカ原住民 | 0/1 | 1/1 (100) | 3/3 (100) | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 1/1 (100) |
| アジア人 | 24/52 (46) | 15/43 (35) | 28/54 (52) | 10/11 (91) | 37/61 (61) | 32/69 (46) | 10/14 (71) |
| 白人 | 169/352 (48) | 94/156 (60) | 168/340 (49) | 83/192 (43) | 154/337 (46) | 165/336 (49) | 84/183 (46) |
| 治験薬と関連がある有害事象 | | | | | | | |
| ITT | 33/412 (8) | 25/206 (12) | 40/410 (10) | 18/205 (9) | 31/408 (8) | 34/410 (8) | 27/203 (13) |
| アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統 | 1/7 (14) | 1/6 (17) | 0/13 | 0/2 | 0/10 | 0/5 | 1/5 (20) |
| アメリカ先住民又はアラスカ原住民 | 0/1 | 0/1 | 1/3 (33) | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 1/1 (100) |
| アジア人 | 4/52 (8) | 2/43 (5) | 5/54 (9) | 4/11 (36) | 6/61 (10) | 3/69 (4) | 3/14 (21) |
| 白人 | 28/352 (8) | 22/156 (14) | 34/340 (10) | 14/192 (7) | 25/337 (7) | 31/336 (9) | 22/183 (12) |
| 重篤な有害事象 | | | | | | | |
| ITT | 21/412 (5) | 6/206 (3) | 23/410 (6) | 15/205 (7) | 31/408 (8) | 22/410 (5) | 10/203 (5) |
| アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統 | 1/7 (14) | 0/6 | 0/13 | 0/2 | 2/10 (20) | 0/5 | 1/5 (20) |
| アメリカ先住民又はアラスカ原住民 | 0/1 | 0/1 | 0/3 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/1 |
| アジア人 | 4/52 (8) | 0/43 | 5/54 (9) | 2/11 (18) | 5/61 (8) | 2/69 (3) | 2/14 (14) |
| 白人 | 16/352 (5) | 6/156 (4) | 18/340 (5) | 13/192 (7) | 24/337 (7) | 20/336 (6) | 7/183 (4) |
| 治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象 | | | | | | | |
| ITT | 39/412 (9) | 19/206 (9) | 36/410 (9) | 23/205 (11) | 40/408 (10) | 37/410 (9) | 15/203 (7) |
| アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統 | 1/7 (14) | 0/6 | 1/13 (8) | 0/2 | 1/10 (10) | 1/5 (20) | 1/5 (20) |
| アメリカ先住民又はアラスカ原住民 | 0/1 | 0/1 | 0/3 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/1 |
| アジア人 | 9/52 (17) | 4/43 (9) | 6/54 (11) | 2/11 (18) | 9/61 (15) | 3/69 (4) | 3/14 (21) |
| 白人 | 29/352 (8) | 15/156 (10) | 29/340 (9) | 21/192 (11) | 30/337 (9) | 33/336 (10) | 11/183 (6) |

n/N (%)
Source: ISS-COPD Table 2.172, Table 2.173, Table 2.174, Table 2.175

### 2.7.4.5.1.3.2. 1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）

1 年間の増悪試験における治療期間中の有害事象の人種別の要約を表 2.7.4.5-6 に示す。

白人の被験者数が多く、その他の人種の被験者数が少なかったため、人種間又は投与群間で ITT 集団と比べた意味のある比較を行うことは困難である。全般的に、白人被験者では有

害事象の発現頻度に治療に関連した傾向は示唆されなかった。また、わずかな差（被験者数が少ないことが影響している可能性が最も高い）があるものの、他の人種でも同様の結果がみられた。他の人種の被験者数が非常に少なかったことを考慮しても、治験薬と関連がある有害事象、重篤な有害事象又は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に、治療に関連した傾向を示唆するものはなかった。

発現頻度が高かった有害事象の種類は白人被験者とITT集団で同様であった。ほとんどの場合、他の人種の集団では被験者数が少ないため、発現頻度の高かった有害事象の意味のある比較を行うことはできなかった。しかしながら、肺炎はその他の人種の集団と比べ、アジア人被験者における発現が多かった。

**表 2.7.4.5-6 治療期間中の有害事象の要約－人種別－**
**（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| 人種 | 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) |
|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | | | | |
| ITT | 620/820 (76) | 621/806 (77) | 622/811 (77) | 575/818 (70) |
| アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統 | 17/22 (77) | 11/13 (85) | 14/18 (78) | 14/18 (78) |
| アメリカ先住民又はアラスカ原住民 | 15/28 (54) | 16/25 (64) | 17/28 (61) | 12/26 (46) |
| アジア人 | 29/40 (73) | 29/42 (69) | 29/44 (66) | 19/42 (45) |
| ハワイ先住民又は他の太平洋諸島の先住民 | 0/0 | 0/0 | 1/1 (100) | 0/0 |
| 白人 | 540/692 (78) | 544/685 (79) | 544/681 (80) | 505/688 (73) |
| Mixed Race | 19/38 (50) | 21/41 (51) | 17/38 (45) | 24/43 (56) |
| 治験薬と関連がある有害事象 | | | | |
| ITT | 169/820 (21) | 134/806 (17) | 140/811 (17) | 113/818 (14) |
| アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統 | 7/22 (32) | 3/13 (23) | 1/18 (6) | 1/18 (6) |
| アメリカ先住民又はアラスカ原住民 | 4/28 (14) | 1/25 (4) | 1/28 (4) | 1/26 (4) |
| アジア人 | 2/40 (5) | 3/42 (7) | 4/44 (9) | 0/42 |
| ハワイ先住民又は他の太平洋諸島の先住民 | 0/0 | 0/0 | 1/1 (100) | 0/0 |
| 白人 | 154/692 (22) | 126/685 (18) | 133/681 (20) | 109/688 (16) |
| Mixed Race | 2/38 (5) | 1/41 (2) | 0/38 | 2/43 (5) |
| 重篤な有害事象 | | | | |
| ITT | 136/820 (17) | 123/806 (15) | 124/811 (15) | 126/818 (15) |
| アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統 | 3/22 (14) | 4/13 (31) | 3/18 (17) | 3/18 (17) |
| アメリカ先住民又はアラスカ原住民 | 1/28 (4) | 4/25 (16) | 3/28 (11) | 3/26 (12) |
| アジア人 | 8/40 (20) | 5/42 (12) | 10/44 (23) | 10/42 (24) |
| ハワイ先住民又は他の太平洋諸島の先住民 | 0/0 | 0/0 | 0/1 | 0/0 |
| 白人 | 123/692 (18) | 109/685 (16) | 108/681 (16) | 106/688 (15) |
| Mixed Race | 1/38 (3) | 1/41 (2) | 0/38 | 3/43 (7) |
| 治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象 | | | | |
| ITT | 53/820 (6) | 62/806 (8) | 61/811 (8) | 45/818 (6) |
| アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統 | 2/22 (9) | 0/13 | 2/18 (11) | 0/18 |
| アメリカ先住民又はアラスカ原住民 | 0/28 | 1/25 (4) | 1/28 (4) | 2/26 (8) |
| アジア人 | 3/40 (8) | 1/42 (2) | 5/44 (11) | 3/42 (7) |
| ハワイ先住民又は他の太平洋諸島の先住民 | 0/0 | 0/0 | 0/1 | 0/0 |
| 白人 | 47/692 (7) | 59/685 (9) | 53/681 (8) | 37/688 (5) |
| Mixed Race | 1/38 (3) | 1/41 (2) | 0/38 | 2/43 (5) |

n/N (%)
Source: ISS-COPD Table 2.177, Table 2.178, Table 2.179, Table 2.180

### 2.7.4.5.1.4. 腎機能障害患者における有害事象

腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（HZA113970 試験）における安全性データは、喘息適応の申請時に審査済みであるため、本項では言及しない。

### 2.7.4.5.1.5. 肝機能障害患者における有害事象

肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（HZA111789 試験）における安全性データは、喘息適応の申請時に審査済みであるため、本項では言及しない。

#### 2.7.4.5.1.6. 可逆性別の有害事象

##### 2.7.4.5.1.6.1. 6ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

6ヵ月間の肺機能試験における治療期間中の有害事象の可逆性別の要約を表 2.7.4.5-7 に示す。

全般的に、可逆性がある被験者とない被験者との間で有害事象プロファイルに顕著な差はなく、この傾向は大部分の SOC においても同様であった。FF 200 μg 群の可逆性がある被験者は ITT 集団と比べて何らかの有害事象を発現した被験者の割合が高かったことを除き、有害事象の発現頻度に可逆性の有無による注目すべき差はなかった。治験薬と関連がある有害事象又は重篤な有害事象の発現頻度に、可逆性の有無による顕著な差はなかった。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にも、可逆性の有無による顕著な差はなかった。

可逆性がある被験者、ない被験者ともに、発現頻度が高かった有害事象の種類は ITT 集団と同様であった。

**表 2.7.4.5-7 治療期間中の有害事象の要約－可逆性別－**
**（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

| 可逆性 | 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) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | | | | | | | |
| ITT | 196/412 (48) | 114/206 (55) | 203/410 (50) | 93/205 (45) | 196/408 (48) | 201/410 (49) | 96/203 (47) |
| 可逆性なし | 125/270 (46) | 69/131 (53) | 131/280 (47) | 71/144 (49) | 132/281 (47) | 139/277 (50) | 59/147 (40) |
| 可逆性あり | 71/138(51) | 44/73 (60) | 70/124 (56) | 21/54 (39) | 61/124 (49) | 60/128 (47) | 36/54 (67) |
| 治験薬と関連がある有害事象 | | | | | | | |
| ITT | 33/412 (8) | 25/206 (12) | 40/410 (10) | 18/205 (9) | 31/408 (8) | 34/410 (8) | 27/203 (13) |
| 可逆性なし | 25/270 (9) | 18/131 (14) | 24/280 (9) | 13/144 (9) | 21/281 (7) | 17/277 (6) | 15/147 (10) |
| 可逆性あり | 8/138 (6) | 7/73 (10) | 14/124 (11) | 5/54 (9) | 9/124 (7) | 15/128 (12) | 12/54 (22) |
| 重篤な有害事象 | | | | | | | |
| ITT | 21/412 (5) | 6/206 (3) | 23/410 (6) | 15/205 (7) | 31/408 (8) | 22/410 (5) | 10/203 (5) |
| 可逆性なし | 15/270 (6) | 4/131 (3) | 18/280 (6) | 13/144 (9) | 20/281 (7) | 17/277 (6) | 8/147 (5) |
| 可逆性あり | 6/138 (4) | 2/73 (3) | 5/124 (4) | 2/54 (4) | 11/124 (9) | 4/128 (3) | 2/54 (4) |
| 治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象 | | | | | | | |
| ITT | 39/412 (9) | 19/206 (9) | 36/410 (9) | 23/205 (11) | 40/408 (10) | 37/410 (9) | 15/203 (7) |
| 可逆性なし | 25/270 (9) | 11/131 (8) | 28/280 (10) | 20/144 (14) | 25/281 (9) | 25/277 (9) | 9/147 (6) |
| 可逆性あり | 14/138 (10) | 8/73 (11) | 8/124 (6) | 3/54 (6) | 15/124 (12) | 11/128 (9) | 6/54 (11) |

n/N (%)
Source: ISS-COPD Table 2.172, Table 2.173, Table 2.174, Table 2.175

##### 2.7.4.5.1.6.2. 1年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）

1年間の増悪試験における治療期間中の有害事象の可逆性別の要約を表 2.7.4.5-8 に示す。

全般的に、可逆性がある被験者とない被験者との間で有害事象プロファイルに顕著な差はなく、この傾向は大部分の SOC においても同様であった。治験薬と関連がある有害事象又は重篤な有害事象の発現頻度に、可逆性の有無による顕著な差はなかった。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にも、可逆性の有無による顕著な差はなかった。

可逆性がある被験者、ない被験者ともに、発現頻度が高かった有害事象の種類はITT集団と同様であった。

**表 2.7.4.5-8 治療期間中の有害事象の要約－可逆性別－**
**（HZC102871試験及びHZC102970試験、ITT）**

| 可逆性 | 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) |
|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | | | | |
| ITT | 620/820 (76) | 621/806 (77) | 622/811 (77) | 575/818 (70) |
| 可逆性なし | 411/563 (73) | 415/550 (75) | 429/571 (75) | 380/555 (68) |
| 可逆性あり | 204/245 (83) | 202/248 (81) | 183/228 (80) | 189/251 (75) |
| 治験薬と関連がある有害事象 | | | | |
| ITT | 169/820 (21) | 134/806 (17) | 140/811 (17) | 113/818 (14) |
| 可逆性なし | 105/563 (19) | 81/550 (15) | 94/571 (16) | 70/555 (13) |
| 可逆性あり | 61/245 (25) | 53/248 (21) | 44/228 (19) | 41/251 (16) |
| 重篤な有害事象 | | | | |
| ITT | 136/820 (17) | 123/806 (15) | 124/811 (15) | 126/818 (15) |
| 可逆性なし | 100/563 (18) | 78/550 (14) | 96/571 (17) | 84/555 (15) |
| 可逆性あり | 36/245 (15) | 44/248 (18) | 27/228 (12) | 41/251 (16) |
| 治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象 | | | | |
| ITT | 53/820 (6) | 62/806 (8) | 61/811 (8) | 45/818 (6) |
| 可逆性なし | 37/563 (7) | 36/550 (7) | 43/571 (8) | 33/555 (6) |
| 可逆性あり | 16/245 (7) | 26/248 (10) | 17/228 (7) | 12/251 (5) |

n/N (%)
Source: ISS-COPD Table 2.177, Table 2.178, Table 2.179, Table 2.180

### 2.7.4.5.1.7. FEV1の予測値に対する割合別の有害事象－GOLD分類－

#### 2.7.4.5.1.7.1. 6ヵ月間の肺機能試験（HZC112206試験及びHZC112207試験）

6ヵ月間の肺機能試験における治療期間中の有害事象の$FEV_1$の予測値に対する割合（GOLD分類）別の要約を表 2.7.4.5-9に示す。

GOLD分類ステージII及びIIIの被験者数が多く、ステージIの被験者が2例のみであることに加え、ステージIVの被験者数が少なかったため、ステージIの集団とその他の集団との間で有害事象の意味のある比較を行うことは困難である。このため、下記の比較はステージII～IVに焦点を当てている。

全般的に、FF/VI 50/25 μg群ではステージIIIの被験者がITT集団、ステージII及びIVの被験者に比べて有害事象の発現頻度が高かったこと、また、FF/VI 100/25 μg群ではステージIVの被験者がITT集団、ステージII及びIIIの被験者に比べて有害事象の発現頻度が高かったことを除き、GOLD分類による有害事象の発現頻度に治療に関連した傾向は示唆されなかった。ステージIVの被験者では、一部の群でITT集団、ステージII及びIIIの被験者に比べて重篤な有害事象の発現頻度が高かった。FF/VI 50/25 μg群で治験薬と関連がある有害事象の発現頻度がわずかに高かったことを除き、ステージIIIの被験者における治験薬と関連がある有害事象の発現頻度はITT集団と同程度であった。ステージIVの被験者では治験薬と関連がある有害事象の発現例数が非常に少なかったため、意味のある比較を行うことはできなかった。ステージIII及びIVの被験者は、ステージIIの被験者に比べて治験薬投与中

止又は治験中止に至った有害事象の発現頻度が高い傾向にあったが、これは増悪が認められた被験者は治験を中止するという要件を反映したものと考えられる。

発現頻度の高かった有害事象の種類は GOLD 分類ステージ II、III 及び IV の被験者において同様であったが、ステージ I の被験者数が非常に少なかった（2 例）ため、発現頻度の高い有害事象に関して、その他の集団と意味のある比較を行うことはできなかった。

**表 2.7.4.5-9　治療期間中の有害事象の要約**
**－FEV1 の予測値に対する割合別（GOLD 分類）－**
**（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

| GOLD 分類 | 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) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | | | | | | | |
| ITT | 196/412 (48) | 114/206 (55) | 203/410 (50) | 93/205 (45) | 196/408 (48) | 201/410 (49) | 96/203 (47) |
| ステージ I | 0/0 | 0/0 | 1/1 (100) | 0/1 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| ステージ II | 82/188 (44) | 52/102 (51) | 87/182 (48) | 43/91 (47) | 96/211 (45) | 100/189 (53) | 42/85 (49) |
| ステージ III | 101/189 (53) | 52/84 (62) | 88/187 (47) | 39/89 (44) | 83/164 (51) | 82/179 (46) | 47/101 (47) |
| ステージ IV | 13/31 (42) | 9/19 (47) | 26/37 (70) | 11/22 (50) | 17/33 (52) | 18/39 (46) | 6/16 (38) |
| 治験薬と関連がある有害事象 | | | | | | | |
| ITT | 33/412 (8) | 25/206 (12) | 40/410 (10) | 18/205 (9) | 31/408 (8) | 34/410 (8) | 27/203 (13) |
| ステージ I | 0/0 | 0/0 | 0/1 | 0/1 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| ステージ II | 14/188 (7) | 8/102 (8) | 19/182 (10) | 8/91 (9) | 18/211 (9) | 17/189 (9) | 13/85 (15) |
| ステージ III | 18/189 (10) | 14/84 (17) | 14/187 (7) | 8/89 (9) | 11/164 (7) | 12/179 (7) | 12/101 (12) |
| ステージ IV | 1/31 (3) | 3/19 (16) | 6/37 (16) | 2/22 (9) | 2/33 (6) | 4/39 (10) | 2/16 (13) |
| 重篤な有害事象 | | | | | | | |
| ITT | 21/412 (5) | 6/206 (3) | 23/410 (6) | 15/205 (7) | 31/408 (8) | 22/410 (5) | 10/203 (5) |
| ステージ I | 0/0 | 0/0 | 0/1 | 0/1 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| ステージ II | 7/188 (4) | 3/102 (3) | 5/182 (3) | 3/91 (3) | 16/211 (8) | 14/189 (7) | 2/85 (2) |
| ステージ III | 12/189 (6) | 3/84 (4) | 13/187 (7) | 9/89 (10) | 10/164 (6) | 8/179 (4) | 8/101 (8) |
| ステージ IV | 2/31 (6) | 0/19 | 5/37 (14) | 3/22 (14) | 5/33 (15) | 0/39 | 0/16 |
| 治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象 | | | | | | | |
| ITT | 39/412 (9) | 19/206 (9) | 36/410 (9) | 23/205 (11) | 40/408 (10) | 37/410 (9) | 15/203 (7) |
| ステージ I | 0/0 | 0/0 | 0/1 | 0/1 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| ステージ II | 13/188 (7) | 7/102 (7) | 9/182 (5) | 7/91 (8) | 21/211 (10) | 17/189 (9) | 6/85 (7) |
| ステージ III | 22/189 (12) | 10/84 (12) | 22/187 (12) | 13/89 (15) | 13/164 (8) | 16/179 (9) | 9/101 (9) |
| ステージ IV | 4/31 (13) | 2/19 (11) | 5/37 (14) | 3/22 (14) | 6/33 (18) | 4/39 (10) | 0/16 |

n/N (%)
Source: ISS-COPD Table 2.172, Table 2.173, Table 2.174, Table 2.175

### 2.7.4.5.1.7.2.　　1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）

1 年間の増悪試験における治療期間中の有害事象の $FEV_1$ の予測値に対する割合（GOLD 分類）別の要約を表 2.7.4.5-10 に示す。

GOLD 分類ステージ II、III 及び IV の被験者数が多く、ステージ I の被験者が 1 例のみであったため、ステージ I の集団とその他の集団との間で有害事象の意味のある比較を行うことは困難である。このため、下記の比較は、GOLD 分類ステージ II～IV に焦点を当てている。

全般的に、GOLD 分類による有害事象及び治験薬と関連がある有害事象の発現頻度に治療に関連した傾向は示唆されなかった。ステージ III 及び IV の被験者は、ITT 集団及びステージ II の被験者に比べて重篤な有害事象の発現頻度が高かったが、これは、おもに慢性閉塞性肺疾患及び肺炎の発現頻度が高かったことによる。VI 群では、ステージ IV の被験者はステージ II 及び III の被験者に比べて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が高かった。これらの中止に至った有害事象（大部分が慢性閉塞性肺疾患などの「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の SOC に分類）の発現頻度がより高かったことは、ステージ IV の集団の疾患が重症であることを反映するものである。

ステージ I の被験者数が非常に少なかった（1 例）ため、発現頻度の高かった有害事象の種類についてその他の集団と意味のある比較を行うことはできなかった。ステージ II の被験者に比べてステージ III 及び IV の被験者で肺炎の発現頻度が高かったことを除き、発現頻度の高かった有害事象の種類は、GOLD 分類ステージ II、III 及び IV の被験者において同様であった。

**表 2.7.4.5-10　治療期間中の有害事象の要約**
**－FEV1 の予測値に対する割合別（GOLD 分類）－**
**（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| GOLD 分類 | 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) |
|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | | | | |
| ITT | 620/820 (76) | 621/806 (77) | 622/811 (77) | 575/818 (70) |
| ステージ I | 1/1 (100) | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| ステージ II | 232/325 (71) | 240/326 (74) | 225/305 (74) | 227/307 (74) |
| ステージ III | 289/367 (79) | 288/364 (79) | 298/377 (79) | 259/384 (67) |
| ステージ IV | 94/120 (78) | 89/109 (82) | 93/121 (77) | 85/119 (71) |
| 治験薬と関連がある有害事象 | | | | |
| ITT | 169/820 (21) | 134/806 (17) | 140/811 (17) | 113/818 (14) |
| ステージ I | 0/1 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| ステージ II | 61/325 (19) | 56/326 (17) | 49/305 (16) | 50/307 (16) |
| ステージ III | 82/367 (22) | 60/364 (16) | 69/377 (18) | 41/384 (11) |
| ステージ IV | 24/120 (20) | 18/109 (17) | 21/121 (17) | 21/119 (18) |
| 重篤な有害事象 | | | | |
| ITT | 136/820 (17) | 123/806 (15) | 124/811 (15) | 126/818 (15) |
| ステージ I | 0/1 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| ステージ II | 33/325 (10) | 37/326 (11) | 29/305 (10) | 38/307 (12) |
| ステージ III | 75/367 (20) | 60/364 (16) | 68/377 (18) | 63/384 (16) |
| ステージ IV | 28/120 (23) | 25/109 (23) | 26/121 (21) | 24/119 (20) |
| 治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象 | | | | |
| ITT | 53/820 (6) | 62/806 (8) | 61/811 (8) | 45/818 (6) |
| ステージ I | 0/1 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| ステージ II | 21/325 (6) | 21/326 (6) | 19/305 (6) | 13/307 (4) |
| ステージ III | 24/367 (7) | 29/364 (8) | 30/377 (8) | 21/384 (5) |
| ステージ IV | 8/120 (7) | 12/109 (11) | 11/121 (9) | 11/119 (9) |

n/N (%)
Source: ISS-COPD Table 2.177, Table 2.178, Table 2.179, Table 2.180

#### 2.7.4.5.1.8. 心血管系疾患の既往歴／危険因子別の有害事象

##### 2.7.4.5.1.8.1. 6ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

6ヵ月間の肺機能試験における治療期間中の有害事象の心血管系疾患の既往歴／危険因子の有無別の要約を表 2.7.4.5-11 に示す。心血管系疾患の既往歴／危険因子とは、被験者がスクリーニング時に次の疾患のうち少なくとも一つの合併又は既往を有していることと定義した：冠動脈疾患、心筋梗塞、不整脈、うっ血性心不全、高血圧、脳血管発作、糖尿病又は高コレステロール血症。

全般的に、心血管系疾患の既往歴／危険因子の有無による有害事象の発現頻度の違いは示唆されなかった。全般的に、心血管系疾患の既往歴／危険因子を有する被験者、有さない被験者ともに、各 SOC で発現頻度の高かった有害事象に基づく有害事象プロファイルは ITT 集団と同様であった。特に、SOC が「心臓障害」の有害事象の発現頻度は、いずれの群においても心血管系疾患の既往歴／危険因子を有さない被験者（5～6%）と有する被験者（4～9%）の間で同様であった（FF 群以外）。FF 100 及び 200 μg 群では、心血管系疾患の既往歴／危険因子を有する被験者における SOC「心臓障害」の有害事象の発現頻度（それぞれ 8%及び 9%）は、有さない被験者（それぞれ 4 及び 6%）に比べて高かった。その他の有害事象の発現頻度に、心血管系疾患の既往歴／危険因子の有無による治療に関連した傾向はなかった。治験薬と関連がある有害事象又は重篤な有害事象の発現頻度に、心血管系疾患の既往歴／危険因子の有無に基づく顕著な差はなかった。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でも、心血管系疾患の既往歴／危険因子の有無に基づく顕著な差はなかった。

発現頻度の高かった有害事象の種類は、心血管系疾患の既往歴／危険因子を有する被験者と有さない被験者との間で同様であった。

**表 2.7.4.5-11 治療期間中の有害事象の要約－心血管系疾患の既往歴／危険因子別－（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

| 心血管系疾患の既往歴／危険因子 | 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) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | | | | | | | |
| ITT | 196/412 (48) | 114/206 (55) | 203/410 (50) | 93/205 (45) | 196/408 (48) | 201/410 (49) | 96/203 (47) |
| 既往歴／危険因子あり | 120/257 (47) | 75/127 (59) | 123/239 (51) | 56/126 (44) | 118/241 (49) | 128/247 (52) | 59/122 (48) |
| 既往歴／危険因子なし | 76/155 (49) | 39/79 (49) | 80/171 (47) | 37/79 (47) | 78/167 (47) | 73/163 (45) | 37/81 (46) |
| 治験薬と関連がある有害事象 | | | | | | | |
| ITT | 33/412 (8) | 25/206 (12) | 40/410 (10) | 18/205 (9) | 31/408 (8) | 34/410 (8) | 27/203 (13) |
| 既往歴／危険因子あり | 24/257 (9) | 17/127 (13) | 22/239 (9) | 14/126 (11) | 19/241 (8) | 20/247 (8) | 18/122 (15) |
| 既往歴／危険因子なし | 9/155 (6) | 8/79 (10) | 18/171 (11) | 4/79 (5) | 12/167 (7) | 14/163 (9) | 9/81 (11) |
| 重篤な有害事象 | | | | | | | |
| ITT | 21/412 (5) | 6/206 (3) | 23/410 (6) | 15/205 (7) | 31/408 (8) | 22/410 (5) | 10/203 (5) |
| 既往歴／危険因子あり | 15/257 (6) | 4/127 (3) | 14/239 (6) | 11/126 (9) | 20/241 (8) | 17/247 (7) | 6/122 (5) |
| 既往歴／危険因子なし | 6/155 (4) | 2/79 (3) | 9/171 (5) | 4/79 (5) | 11/167 (7) | 5/163 (3) | 4/81 (5) |
| 治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象 | | | | | | | |
| ITT | 39/412 (9) | 19/206 (9) | 36/410 (9) | 23/205 (11) | 40/408 (10) | 37/410 (9) | 15/203 (7) |
| 既往歴／危険因子あり | 28/257 (11) | 10/127 (8) | 18/239 (8) | 13/126 (10) | 26/241 (11) | 26/247 (11) | 9/122 (7) |
| 既往歴／危険因子なし | 11/155 (7) | 9/79 (11) | 18/171 (11) | 10/79 (13) | 14/167 (8) | 11/163 (7) | 6/81 (7) |

n/N (%)
Source: ISS-COPD Table 2.172, Table 2.173, Table 2.174, Table 2.175

#### 2.7.4.5.1.8.2. 1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）

1 年間の増悪試験における治療期間中の有害事象の心血管系疾患の既往歴／危険因子の有無別の要約を表 2.7.4.5-12 に示す。

全般的に、心血管系疾患の既往歴／危険因子の有無による有害事象の発現頻度の違いは示唆されなかった。全般的に、心血管系疾患の既往歴／危険因子を有する被験者、有さない被験者ともに、各 SOC で発現頻度の高かった有害事象に基づく有害事象プロファイルは ITT 集団と同様であった。しかしながら、SOC「臨床検査」、「心臓障害」及び「代謝および栄養障害」の有害事象では、心血管系疾患の既往歴／危険因子を有する被験者の発現頻度（それぞれ 7～8%、5～7%、6～7%）は、心血管系疾患の既往歴／危険因子を有さない被験者（それぞれ 2～5%、2～4%、2～4%）より高かった。その他の有害事象の発現頻度に、心血管系疾患の既往歴／危険因子の有無による治療に関連した傾向はなかった。治験薬と関連がある有害事象又は重篤な有害事象の発現頻度に、心血管系疾患の既往歴／危険因子の有無に基づく顕著な差はなかった。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でも、心血管系疾患の既往歴／危険因子の有無に基づく顕著な差はなかった。

発現頻度の高かった有害事象の種類は、心血管系疾患の既往歴／危険因子を有する被験者と有さない被験者との間で同様であった。

**表 2.7.4.5-12 治療期間中の有害事象の要約－心血管系疾患の既往歴／危険因子別－（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| 心血管系疾患の既往歴／危険因子 | 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) |
|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | | | | |
| ITT | 620/820 (76) | 621/806 (77) | 622/811 (77) | 575/818 (70) |
| 既往歴／危険因子あり | 378/501 (75) | 394/499 (79) | 395/506 (78) | 362/503 (72) |
| 既往歴／危険因子なし | 242/319 (76) | 227/307 (74) | 227/305 (74) | 213/315 (68) |
| 治験薬と関連がある有害事象 | | | | |
| ITT | 169/820 (21) | 134/806 (17) | 140/811 (17) | 113/818 (14) |
| 既往歴／危険因子あり | 99/501 (20) | 82/499 (16) | 84/506 (17) | 73/503 (15) |
| 既往歴／危険因子なし | 70/319 (22) | 52/307 (17) | 56/305 (18) | 40/315 (13) |
| 重篤な有害事象 | | | | |
| ITT | 136/820 (17) | 123/806 (15) | 124/811 (15) | 126/818 (15) |
| 既往歴／危険因子あり | 88/501 (18) | 82/499 (16) | 95/506 (19) | 85/503 (17) |
| 既往歴／危険因子なし | 48/319 (15) | 41/307 (13) | 29/305 (10) | 41/315 (13) |
| 治験薬投与中止又は治験の中止に至った有害事象 | | | | |
| ITT | 53/820 (6) | 62/806 (8) | 61/811 (8) | 45/818 (6) |
| 既往歴／危険因子あり | 30/501 (6) | 39/499 (8) | 45/506 (9) | 25/503 (5) |
| 既往歴／危険因子なし | 23/319 (7) | 23/307 (7) | 16/305 (5) | 20/315 (6) |

n/N (%)
Source: ISS-COPD Table 2.177, Table 2.178, Table 2.179, Table 2.180

### 2.7.4.5.1.9. BMI 別の有害事象

#### 2.7.4.5.1.9.1. 6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

6 ヵ月間の肺機能試験における治療期間中の有害事象の BMI 別の要約を表 2.7.4.5-13 に示す。

全般的に、BMI の区分（25 kg/m$^2$ 未満／以上）による有害事象の発現頻度に ITT 集団との差を示唆するものはなく、各 SOC で発現頻度の高い有害事象に基づく有害事象プロファイルはいずれの区分でも同様であった。有害事象の発現頻度に、BMI の区分による治療に関連した傾向はなかった。治験薬と関連がある有害事象又は重篤な有害事象の発現頻度に、BMI の区分に基づく顕著な差はなかった。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にも、BMI の区分に基づく顕著な差はなかった。

発現頻度の高かった有害事象の種類は、BMI が 25 kg/m$^2$ 未満の被験者及び 25 kg/m$^2$ 以上の被験者との間で同様であった。

**表 2.7.4.5-13 治療期間中の有害事象の要約－BMI 別－**
**（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

| BMI | 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) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | | | | | | | |
| ITT | 196/412 (48) | 114/206 (55) | 203/410 (50) | 93/205 (45) | 196/408 (48) | 201/410 (49) | 96/203 (47) |
| BMI<25 kg/m$^2$ | 85/185 (46) | 50/92 (54) | 80/178 (45) | 41/91 (45) | 105/202 (52) | 88/176 (50) | 46/91 (51) |
| BMI≥25 kg/m$^2$ | 110/226 (49) | 64/114 (56) | 123/232 (53) | 52/114 (46) | 91/206 (44) | 113/234 (48) | 50/112 (45) |
| 治験薬と関連がある有害事象 | | | | | | | |
| ITT | 33/412 (8) | 25/206 (12) | 40/410 (10) | 18/205 (9) | 31/408 (8) | 34/410 (8) | 27/203 (13) |
| BMI<25 kg/m$^2$ | 13/185 (7) | 11/92 (12) | 21/178 (12) | 7/91 (8) | 19/202 (9) | 11/176 (6) | 15/91 (16) |
| BMI≥25 kg/m$^2$ | 20/226 (9) | 14/114 (12) | 19/232 (8) | 11/114 (10) | 12/206 (6) | 23/234 (10) | 12/112 (11) |
| 重篤な有害事象 | | | | | | | |
| ITT | 21/412 (5) | 6/206 (3) | 23/410 (6) | 15/205 (7) | 31/408 (8) | 22/410 (5) | 10/203 (5) |
| BMI<25 kg/m$^2$ | 11/185 (6) | 4/92 (4) | 12/178 (7) | 7/91 (8) | 15/202 (7) | 13/176 (7) | 4/91 (4) |
| BMI≥25 kg/m$^2$ | 10/226 (4) | 2/114 (2) | 11/232 (5) | 8/114 (7) | 16/206 (8) | 9/234 (4) | 6/112 (5) |
| 治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象 | | | | | | | |
| ITT | 39/412 (9) | 19/206 (9) | 36/410 (9) | 23/205 (11) | 40/408 (10) | 37/410 (9) | 15/203 (7) |
| BMI<25 kg/m$^2$ | 17/185 (9) | 11/92 (12) | 17/178 (10) | 12/91 (13) | 19/202 (9) | 16/176 (9) | 4/91 (4) |
| BMI≥25 kg/m$^2$ | 22/226 (10) | 8/114 (7) | 19/232 (8) | 11/114 (10) | 21/206 (10) | 21/234 (9) | 11/112 (10) |

n/N (%)
Source: ISS-COPD Table 2.172, Table 2.173, Table 2.174, Table 2.175

### 2.7.4.5.1.9.2. 1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）

1 年間の増悪試験における治療期間中の有害事象の BMI 別の要約を表 2.7.4.5-14 に示す。

全般的に、BMI の区分（25 kg/m$^2$ 未満／以上）による有害事象の発現頻度に ITT 集団との差を示唆するものはなく、各 SOC で発現頻度の高い有害事象に基づく有害事象プロファイルはいずれの区分でも同様であった。有害事象の発現頻度に、BMI の区分による治療に関連した傾向はなかった。治験薬と関連がある有害事象又は重篤な有害事象の発現頻度に、BMI の区分に基づく顕著な差はなかった。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にも、BMI の区分に基づく顕著な差はなかった。

BMI が 25 kg/m$^2$ 未満の被験者では、25 kg/m$^2$ 以上の被験者に比べて肺炎の発現頻度が高かったことを除き、発現頻度の高かった有害事象の種類は BMI の区分によっても同様であった。

**表 2.7.4.5-14 治療期間中の有害事象の要約－BMI 別－**
**（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| BMI | 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) |
|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | | | | |
| ITT | 620/820 (76) | 621/806 (77) | 622/811 (77) | 575/818 (70) |
| BMI<25 kg/m$^2$ | 235/308 (76) | 250/327 (76) | 257/338 (76) | 239/348 (69) |
| BMI≥25 kg/m$^2$ | 385/512 (75) | 370/478 (77) | 364/472 (77) | 334/468 (71) |
| 治験薬と関連がある有害事象 | | | | |
| ITT | 169/820 (21) | 134/806 (17) | 140/811 (17) | 113/818 (14) |
| BMI<25 kg/m$^2$ | 67/308 (22) | 60/327 (18) | 58/338 (17) | 45/348 (13) |
| BMI≥25 kg/m$^2$ | 102/512 (20) | 74/478 (15) | 82/472 (17) | 67/468 (14) |
| 重篤な有害事象 | | | | |
| ITT | 136/820 (17) | 123/806 (15) | 124/811 (15) | 126/818 (15) |
| BMI<25 kg/m$^2$ | 58/308 (19) | 53/327 (16) | 59/338 (17) | 54/348 (16) |
| BMI≥25 kg/m$^2$ | 78/512 (15) | 69/478 (14) | 64/472 (14) | 72/468 (15) |
| 治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象 | | | | |
| ITT | 53/820 (6) | 62/806 (8) | 61/811 (8) | 45/818 (6) |
| BMI<25 kg/m$^2$ | 28/308 (9) | 28/327 (9) | 30/338 (9) | 20/348 (6) |
| BMI≥25 kg/m$^2$ | 25/512 (5) | 34/478 (7) | 31/472 (7) | 25/468 (5) |

n/N (%)
Source: ISS-COPD Table 2.177, Table 2.178, Table 2.179, Table 2.180

### 2.7.4.5.1.10. 肺炎の既往歴別の有害事象

#### 2.7.4.5.1.10.1. 6ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

6ヵ月間の肺機能試験における治療期間中の有害事象のスクリーニング時における肺炎の既往歴の有無別の要約を表 2.7.4.5-15 に示す。

全般的に、肺炎の既往歴を有する被験者は、既往歴のない被験者に比べて有害事象の発現頻度が高かった。この傾向は、治験薬と関連がある有害事象、重篤な有害事象及び治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象では顕著ではなかったが、これはおそらく、肺炎の既往歴を有する集団の被験者数が少ないために、部分集団間や投与群間で有害事象の意味のある比較を行うことが困難であったためと考えられる。このことを考慮すると、肺炎の既往歴の有無により治療に関連した一貫性のある傾向は認められなかった。

**表 2.7.4.5-15 治療期間中の有害事象の要約－スクリーニング時の肺炎の既往歴別－（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

| スクリーニング時の肺炎の既往歴 | 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) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | | | | | | | |
| ITT | 196/412 (48) | 114/206 (55) | 203/410 (50) | 93/205 (45) | 196/408 (48) | 201/410 (49) | 96/203 (47) |
| 既往歴あり | 35/65 (54) | 28/36 (78) | 38/70 (54) | 13/26 (50) | 29/46 (63) | 40/66 (61) | 10/20 (50) |
| 既往歴なし | 161/347 (46) | 86/170 (51) | 165/340 (49) | 80/179 (45) | 167/362 (46) | 161/344 (47) | 86/183 (47) |
| 治験薬と関連がある有害事象 | | | | | | | |
| ITT | 33/412 (8) | 25/206 (12) | 40/410 (10) | 18/205 (9) | 31/408 (8) | 34/410 (8) | 27/203 (13) |
| 既往歴あり | 7/65 (11) | 6/36 (17) | 11/70 (16) | 7/26 (27) | 5/46 (11) | 5/66 (8) | 1/20 (5) |
| 既往歴なし | 26/347 (7) | 19/170 (11) | 29/340 (9) | 11/179 (6) | 26/362 (7) | 29/344 (8) | 26/183 (14) |
| 重篤な有害事象 | | | | | | | |
| ITT | 21/412 (5) | 6/206 (3) | 23/410 (6) | 15/205 (7) | 31/408 (8) | 22/410 (5) | 10/203 (5) |
| 既往歴あり | 5/65 (8) | 2/36 (6) | 5/70 (7) | 2/26 (8) | 3/46 (7) | 4/66 (6) | 2/20 (10) |
| 既往歴なし | 16/347 (5) | 4/170 (2) | 18/340 (5) | 13/179 (7) | 28/362 (8) | 18/344 (5) | 8/183 (4) |
| 治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象 | | | | | | | |
| ITT | 39/412 (9) | 19/206 (9) | 36/410 (9) | 23/205 (11) | 40/408 (10) | 37/410 (9) | 15/203 (7) |
| 既往歴あり | 8/65 (12) | 5/36 (14) | 11/70 (16) | 1/26(4) | 7/46 (15) | 6/66 (9) | 2/20 (10) |
| 既往歴なし | 31/347 (9) | 14/170 (8) | 25/340 (7) | 22/179 (12) | 33/362 (9) | 31/344 (9) | 13/183 (7) |

n/N (%)
Source: ISS-COPD Table 2.172, Table 2.173, Table 2.174, Table 2.175

### 2.7.4.5.1.10.2. 1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）

1 年間の増悪試験における治療期間中の有害事象のスクリーニング時における肺炎の既往歴の有無別の要約を表 2.7.4.5-16 に示す。

全般的に、肺炎の既往歴を有する被験者は、既往歴のない被験者に比べて有害事象、治験薬と関連がある有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度が高かった。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は、肺炎の既往歴の有無による顕著な差はなかった。肺炎の既往歴の有無を問わず、すべての用量の FF/VI 群では VI 群に比べて有害事象の発現頻度が高かったが、この傾向は ITT 集団でも同様であった。更に、肺炎の既往歴を有する集団では、すべての用量の FF/VI 群において、VI 群に比べて治験薬と関連がある有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度が高かった。肺炎の既往歴を有する被験者では、後に肺炎を発現するリスクがより高かったことは注目に値する（2.7.4.2.1.4.3.2.）。

**表 2.7.4.5-16 治療期間中の有害事象の要約－スクリーニング時の肺炎の既往歴別－（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| スクリーニング時の肺炎の既往歴 | 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) |
|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | | | | |
| ITT | 620/820 (76) | 621/806 (77) | 622/811 (77) | 575/818 (70) |
| 既往歴あり | 177/204 (87) | 162/195 (83) | 146/169 (86) | 136/172 (79) |
| 既往歴なし | 443/616 (72) | 459/611 (75) | 476/642 (74) | 439/646 (68) |
| 治験薬と関連がある有害事象 | | | | |
| ITT | 169/820 (21) | 134/806 (17) | 140/811 (17) | 113/818 (14) |
| 既往歴あり | 62/204 (30) | 48/195 (25) | 44/169 (26) | 31/172 (18) |
| 既往歴なし | 107/616 (17) | 86/611 (14) | 96/642 (15) | 82/646 (13) |
| 重篤な有害事象 | | | | |
| ITT | 136/820 (17) | 123/806 (15) | 124/811 (15) | 126/818 (15) |
| 既往歴あり | 45/204 (22) | 44/195 (23) | 41/169 (24) | 31/172 (18) |
| 既往歴なし | 91/616 (15) | 79/611 (13) | 83/642 (13) | 95/646 (15) |
| 治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象 | | | | |
| ITT | 53/820 (6) | 62/806 (8) | 61/811 (8) | 45/818 (6) |
| 既往歴あり | 10/204 (5) | 15/195 (8) | 16/169 (9) | 10/172 (6) |
| 既往歴なし | 43/616 (7) | 47/611 (8) | 45/642 (7) | 35/646 (5) |

n/N (%)
Source: ISS-COPD Table 2.177, Table 2.178, Table 2.179, Table 2.180

### 2.7.4.5.1.11. 日本人及び韓国人の COPD 患者における FF/VI の安全性

日本人及び韓国人の COPD 患者における FF/VI の安全性プロファイルについて、全被験者集団との比較を行った（ESA）。

- HZC112206 試験／HZC112207 試験／B2C111045 試験：日本人、日本人／韓国人及び全被験者集団の結果の比較を行った。
- 200820 試験：日本人の被験者集団の結果と、日本人以外の被験者集団及び全被験者集団の結果の比較を行った。

#### 2.7.4.5.1.11.1. ESA 解析に用いた臨床試験

海外の COPD 患者を対象とした臨床試験のうち、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、日本人及び韓国人、日本人及び韓国人以外並びに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。

##### 2.7.4.5.1.11.1.1. HZC112206 試験、HZC112207 試験及び B2C111045 試験

###### 2.7.4.5.1.11.1.1.1. 解析方法

**サブグループの分類**

サブグループは以下のように分類した。

- 日本人

- 日本人及び韓国人（日本人／韓国人）
- 日本人及び韓国人以外（日本人／韓国人以外）
- 全被験者集団

**検討した投与群**

ESA 安全性解析で検討した投与群を表 2.7.4.5-17 に示す。ESA 安全性解析では、HZC112206 試験及び HZC112207 試験で検討した群のみを対象とした。

**表 2.7.4.5-17 ESA 安全性解析で検討した投与群**

| 試験 | 投与群（1 日 1 回経口吸入） | ESA 安全性解析で検討した投与群 |
|---|---|---|
| HZC112206 試験 | FF/VI 50/25 µg 群<br>FF/VI 100/25 µg 群<br>FF 100 µg 群<br>VI 25 µg 群<br>プラセボ群 | すべての投与群 |
| HZC112207 試験 | FF/VI 100/25 µg 群<br>FF/VI 200/25 µg 群<br>FF 100 µg 群<br>FF 200 µg 群<br>VI 25 µg 群<br>プラセボ群 | すべての投与群 |
| B2C111045 試験 | VI 3 µg 群<br>VI 6.25 µg 群<br>VI 12.5 µg 群<br>VI 25 µg 群<br>VI 50 µg 群<br>プラセボ群 | VI 25 µg 群<br>プラセボ群 |

**評価項目**

治験薬の曝露状況、有害事象の他に、注目すべき安全性評価項目として肺炎、尿中コルチゾール及び 12 誘導心電図の集計を行った。

**解析対象集団**

ESA 安全性解析に含まれた被験者数を表 2.7.4.5-18 に示す。ESA 安全性解析対象集団は合計で 2456 例であった。このうち 213 例が HZC112206 試験及び HZC112207 試験の日本（89 例）又は韓国（124 例）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 ESA 安全性解析に含まれた被験者数（ESA 安全性解析対象集団）**

| | プラセボ群 | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 | VI 25 群 | FF 100 群 | FF 200 群 | 計 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 全被験者集団 | 513 | 206 | 410 | 205 | 509 | 410 | 203 | 2456 |
| 日本人 | 14 (3) | 5 (2) | 15 (4) | 10 (5) | 17 (3) | 14 (3) | 14 (7) | 89 (4) |
| 日本人／韓国人 | 40 (8) | 27 (13) | 35 (9) | 10 (5) | 46 (9) | 44 (11) | 14 (7) | 216 (9) |
| 日本人／韓国人以外 | 473 (92) | 179 (87) | 375 (91) | 195 (95) | 463 (91) | 366 (89) | 189 (93) | 2240 (91) |

n (%)
Source: ESA-COPD Table 1.01

#### 2.7.4.5.1.11.1.1.2. 人口統計学的特性

ESA 安全性解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.4.5-19 に示す。

日本人、日本人／韓国人の平均年齢は日本人／韓国人以外及び全被験者集団に比べて高かった。また、日本人、日本人／韓国人では男性の割合が日本人／韓国人以外及び全被験者集団に比べて高かった。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。

日本人、日本人／韓国人の体重及び BMI の平均値は日本人／韓国人以外及び全被験者集団に比べて低かった。また、日本人、日本人／韓国人は日本人／韓国人以外及び全被験者集団に比べて全体的に身長が低かった。

**表 2.7.4.5-19 人口統計学的特性の要約（ESA 安全性解析対象集団）**

| | 日本人<br>(N=89) | 日本人／韓国人<br>(N=216) | 日本人／韓国人以外<br>(N=2240) | 全被験者集団<br>(N=2456) |
|---|---|---|---|---|
| 年齢 (歳)[1] | 69.4 (7.21) | 68.9 (7.08) | 61.4 (8.69) | 62.1 (8.82) |
| 男性／女性 (%) | 98 / 2 | 99 / 1 | 66 / 34 | 69 / 31 |
| 体重 (kg)[1] | 58.7 (12.97) | 61.5 (12.20) | 77.6[2] (18.90) | 76.2[3] (18.96) |
| 身長 (cm)[1] | 162.7 (7.16) | 163.8 (6.45) | 169.7 (9.16) | 169.2 (9.11) |
| BMI ($kg/m^2$)[1] | 22.0 (3.77) | 22.8 (3.75) | 26.8[2] (5.82) | 26.5[3] (5.78) |
| 民族（%）<br>非ヒスパニック又はラテン系 | 100 | 100 | 97 | 97 |
| 人種[4], n (%) | | | | |
| アジア-日本系統 | 89 (100) | 89 (41) | 3 (<1) | 92 (4) |
| アジア-東アジア系統 | 0 | 127 (59) | 1 (<1) | 128 (5) |
| アジア-中央／南アジア系統 | 0 | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| アジア-東南アジア系統 | 0 | 0 | 100 (4) | 100 (4) |
| 白人-白人／白色人種／ヨーロッパ系統 | 0 | 0 | 2051 (92) | 2051 (84) |
| 白人-アラブ／北アフリカ系統 | 0 | 0 | 19 (≤1) | 19 (≤1) |
| アフリカ系アメリカ人／アフリカ系統 | 0 | 0 | 55 (2) | 55 (2) |
| アメリカ先住民／アラスカ原住民 | 0 | 0 | 8 (<1) | 8 (<1) |
| Mixed Race | 0 | 0 | 2 (<1) | 2 (<1) |

1. 平均値 (SD)
2. n=2239
3. n=2455
4. 人種データは各試験（B2C111045 試験、HZC112206 試験及び HZC112207 試験）から算出した。

Source: ESA-COPD Table 1.01, Table 1.05 (Overall), Table 1.06 (Japan), Table 1.07 (Japan/Korea, Not-Japan/Korea); ISE-COPD Table 3.06; B2C111045 Table 6.14

#### 2.7.4.5.1.11.1.1.3. 曝露状況

ESA 安全性解析対象集団の曝露状況を表 2.7.4.5-20 に示す。HZC112206 試験及び HZC112207 試験で計画した治療期間は 168 日、B2C111045 試験で計画した治療期間は 28 日であった。

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があった。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。

いずれの群でも、日本人、日本人／韓国人、全被験者集団の 50%以上の被験者が治験薬を 20～24 週間投与された。

## 表 2.7.4.5-20　治験薬の曝露状況（ESA 安全性解析対象集団）

| | 日本人 | | | | | | | 日本人／韓国人 | | | | | | | 全被験者集団 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | プラセボ群 | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 | VI 25 群 | FF 100 群 | FF 200 群 | プラセボ群 | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 | VI 25 群 | FF 100 群 | FF 200 群 | プラセボ群 | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 | VI 25 群 | FF 100 群 | FF 200 群 |
| n | 14 | 5 | 15 | 10 | 17 | 14 | 14 | 40 | 27 | 35 | 10* | 46 | 44 | 14* | 513 | 206 | 410 | 205 | 509 | 410 | 203 |
| 曝露量 (患者・年) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 4.8 | 2.0 | 5.4 | 4.0 | 6.2 | 6.1 | 5.2 | 14.4 | 10.5 | 13.8 | 4.0* | 17.6 | 18.6 | 5.2* | 160.9 | 78.2 | 157.3 | 82.2 | 168.8 | 157.1 | 79.7 |
| 曝露期間 (日) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 平均値 | 126 | 143 | 130 | 146 | 133 | 158 | 136 | 131 | 142 | 144 | 146* | 140 | 155 | 136* | 115 | 139 | 140 | 146 | 121 | 140 | 143 |
| SD | 51.6 | 56.8 | 64.7 | 47.3 | 63.9 | 37.2 | 57.2 | 56.9 | 55.4 | 51.6 | 47.3* | 54.0 | 36.7 | 57.2* | 66.8 | 54.4 | 52.9 | 46.2 | 64.5 | 52.9 | 52.8 |
| 中央値 | 146 | 167 | 166 | 168 | 168 | 168 | 169 | 166 | 167 | 167 | 168* | 168 | 168 | 169* | 166 | 168 | 168 | 168 | 167 | 168 | 168 |
| 最小値－最大値 | 9－169 | 41－169 | 14－169 | 56－174 | 9－170 | 29－169 | 7－172 | 5－173 | 8－173 | 14－170 | 56－174* | 9－175 | 1－174 | 7－172* | 1－214 | 1－178 | 1－225 | 1－174 | 1－203 | 1－190 | 1－174 |

*：日本人被験者のみ

Source: ESA-COPD Table 1.01, Table 2.01, Table 2.02, Table 2.03

#### 2.7.4.5.1.11.1.1.4. 有害事象

ESA 安全性解析対象集団の治療期間中の有害事象の要約を表 2.7.4.5-21 に示す。

日本人では、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。日本人被験者間のみで比較した 2 群（FF/VI 200/25 μg 群及び FF 200 μg 群）を除き、日本人／韓国人で認められた治療期間中の有害事象の発現頻度は、おおむね日本人と全被験者集団の中間の値を示した。

日本人では、いずれの群でも治験薬と関連がある有害事象の発現例数は少なかった。しかし、いくつかの群における発現頻度は日本人／韓国人、全被験者集団よりも高かった。日本人／韓国人における治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は、日本人のみの群（FF/VI 200/25 μg 群、FF 200 μg 群）を除き、おおむね全被験者集団と同程度であった。

全体的に、日本人、日本人／韓国人では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が全被験者集団に比べて高かった。日本人、日本人／韓国人（日本人のみの群を除く）における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は、プラセボ群が最も高かった。一方、全被験者集団における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は、いずれの群でも同程度であった。

**表 2.7.4.5-21 治療期間中の有害事象の要約（ESA 安全性解析対象集団）**

| | プラセボ群 | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 | VI 25 群 | FF 100 群 | FF 200 群 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | | | | | | | |
| 日本人 | 10/14 (71) | 3/5 (60) | 12/15 (80) | 9/10 (90) | 9/17 (53) | 9/14 (64) | 10/14 (71) |
| 日本人／韓国人 | 19/40 (48) | 10/27 (37) | 21/35 (60) | 9/10 (90)* | 27/46 (59) | 23/44 (52) | 10/14 (71)* |
| 全被験者集団 | 232/513 (45) | 114/206 (55) | 203/410 (50) | 93/205 (45) | 229/509 (45) | 201/410 (49) | 96/203 (47) |
| 治験薬と関連がある有害事象 | | | | | | | |
| 日本人 | 2/14 (14) | 0/5 | 4/15 (27) | 3/10 (30) | 1/17 (6) | 3/14 (21) | 3/14 (21) |
| 日本人／韓国人 | 3/40 (8) | 0/27 | 4/35 (11) | 3/10 (30)* | 2/46 (4) | 3/44 (7) | 3/14 (21)* |
| 全被験者集団 | 43/513 (8) | 25/206 (12) | 40/410 (10) | 18/205 (9) | 34/509 (7) | 34/410 (8) | 27/203 (13) |
| 治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象 | | | | | | | |
| 日本人 | 4/14 (29) | 0/5 | 3/15 (20) | 2/10 (20) | 2/17 (12) | 0/14 | 3/14 (21) |
| 日本人／韓国人 | 8/40 (20) | 3/27 (11) | 5/35 (14) | 2/10 (20)* | 6/46 (13) | 2/44 (5) | 3/14 (21)* |
| 全被験者集団 | 42/513 (8) | 19/206 (9) | 36/410 (9) | 23/205 (11) | 40/509 (8) | 37/410 (9) | 15/203 (7) |
| 死亡以外の重篤な有害事象 | | | | | | | |
| 日本人 | 0/14 | 0/5 | 2/15 (13) | 2/10 (20) | 0/17 [1] | 1/14 (7) | 2/14 (14) |
| 日本人／韓国人 | 3/40 (8) | 0/27 | 5/35 (14) | 2/10 (20)* | 4/46 (9) | 2/44 (5) | 2/14 (14)* |
| 全被験者集団 | 20/513 (4) | 4/206 (2) | 22/410 (5) | 14/205 (7) | 28/509 (6) | 22/410 (5) | 10/203 (5) |
| 死亡に至った有害事象 | | | | | | | |
| 日本人 | 0/14 | 0/5 | 0/15 | 0/10 | 0/17 | 0/14 | 0/14 |
| 日本人／韓国人 | 0/40 | 0/27 | 0/35 | 0/10* | 0/46 | 0/44 | 0/14* |
| 全被験者集団 | 1/513 (<1) | 2/206 (<1) | 1/410 (<1) | 1/205 (<1) | 3/509 (<1) | 0/410 | 0/203 |

* ：日本人被験者のみ

1. VI 25 μg 群の 1 例の日本人被験者が、後観察期間に脳梗塞（死亡以外の重篤な有害事象）を発現した。

Source: ESA-COPD Table 1.01, Table 2.05, Table 2.06, Table 2.07, Table 2.11, Table 2.12, Table 2.13, Table 2.14, Table 2.15, Table 2.16, Listing 2.02, Listing 2.03, Listing 2.01

全体的に、日本人、日本人／韓国人で発現頻度の高かった有害事象は全被験者集団と同様であった。日本人、日本人／韓国人、全被験者集団ともに、SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度が最も高かった。

ESA 安全性解析対象集団のおもな有害事象の要約を表 2.7.4.5-22 に示す。日本人、日本人／韓国人、全被験者集団ともに、最も多く認められた有害事象は鼻咽頭炎であった。鼻咽頭炎はほとんどの群で日本人における発現頻度が日本人／韓国人、全被験者集団と比べて高かったが、治験薬との関連はないと考えられた。

ICS と口腔カンジダ症の関連性はよく知られている。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　おもな有害事象の要約（ESA 安全性解析対象集団）**

| 基本語 | プラセボ群 | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 | VI 25 群 | FF 100 群 | FF 200 群 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 日本人 | N=14 | N=5 | N=15 | N=10 | N=17 | N=14 | N=14 |
| 日本人／韓国人 | N=40 | N=27 | N=35 | N=10* | N=46 | N=44 | N=14* |
| 全被験者集団 | N=513 | N=206 | N=410 | N=205 | N=509 | N=410 | N=203 |
| 日本人のいずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象 | | | | | | | |
| 鼻咽頭炎 | | | | | | | |
| 日本人 | 3 (21) | 0 | 6 (40) | 3 (30) | 4 (24) | 2 (14) | 4 (29) |
| 日本人／韓国人 | 3 (8) | 0 | 7 (20) | 3 (30)* | 8 (17) | 4 (9) | 4 (29)* |
| 全被験者集団 [1] | 34 (7) | 14 (7) | 35 (9) | 13 (6) | 42 (8) | 32 (8) | 20 (10) |
| 肺炎 | | | | | | | |
| 日本人 | 1 (7) | 0 | 1 (7) | 0 | 1 (6) | 0 | 2 (14) |
| 日本人／韓国人 | 1 (3) | 1 (4) | 3 (9) | 0* | 1 (2) | 1 (2) | 2 (14)* |
| 全被験者集団 | 3 (<1) | 3 (1) | 4 (<1) | 4 (2) | 7 (1) | 5 (1) | 3 (1) |
| 上気道感染 | | | | | | | |
| 日本人 | 1 (7) | 0 | 0 | 0 | 1 (6) | 0 | 2 (14) |
| 日本人／韓国人 | 2 (5) | 2 (7) | 2 (6) | 0* | 2 (4) | 1 (2) | 2 (14)* |
| 全被験者集団 [1] | 14 (3) | 16 (8) | 29 (7) | 7 (3) | 20 (4) | 16 (4) | 5 (2) |
| 下気道感染 | | | | | | | |
| 日本人 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (12) | 0 | 0 |
| 日本人／韓国人 | 0 | 0 | 0 | 0* | 2 (4) | 0 | 0* |
| 全被験者集団 | 11 (2) | 3 (1) | 2 (<1) | 1 (<1) | 7 (1) | 3 (<1) | 2 (<1) |
| 気管支炎 | | | | | | | |
| 日本人 | 2 (14) | 0 | 0 | 1 (10) | 0 | 0 | 1 (7) |
| 日本人／韓国人 | 2 (5) | 0 | 0 | 1 (10)* | 1 (2) | 0 | 1 (7)* |
| 全被験者集団 | 3 (<1) | 0 | 6 (1) | 1 (<1) | 3 (<1) | 6 (1) | 3 (1) |
| 口腔カンジダ症 | | | | | | | |
| 日本人 | 1 (7) | 0 | 2 (13) | 0 | 0 | 1 (7) | 0 |
| 日本人／韓国人 | 1 (3) | 0 | 2 (6) | 0* | 1 (2) | 1 (2) | 0* |
| 全被験者集団 [1] | 3 (<1) | 8 (4) | 12 (3) | 4 (2) | 5 (<1) | 7 (2) | 5 (2) |
| 高血圧 | | | | | | | |
| 日本人 | 3 (21) | 1 (20) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (7) |
| 日本人／韓国人 | 3 (8) | 1 (4) | 0 | 0* | 0 | 0 | 1 (7)* |
| 全被験者集団 [1] | 7 (1) | 3 (1) | 3 (<1) | 1 (<1) | 3 (<1) | 7 (2) | 7 (3) |
| 接触性皮膚炎 | | | | | | | |
| 日本人 | 0 | 0 | 2 (13) | 0 | 1 (6) | 1 (7) | 0 |
| 日本人／韓国人 | 0 | 0 | 2 (6) | 0* | 2 (4) | 1 (2) | 0* |
| 全被験者集団 | 1 (<1) | 1 (<1) | 4 (<1) | 0 | 2 (<1) | 2 (<1) | 0 |

**表 2.7.4.5-22　おもな有害事象の要約（ESA 安全性解析対象集団）（続き）**

| 基本語 | プラセボ群 | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 | VI 25 群 | FF 100 群 | FF 200 群 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 日本人 | N=14 | N=5 | N=15 | N=10 | N=17 | N=14 | N=14 |
| 日本人／韓国人 | N=40 | N=27 | N=35 | N=10* | N=46 | N=44 | N=14* |
| 全被験者集団 | N=513 | N=206 | N=410 | N=205 | N=509 | N=410 | N=203 |
| 追加事象：全被験者集団のいずれかの群で 3%以上に発現した有害事象 [1] | | | | | | | |
| 頭痛 | | | | | | | |
| 日本人 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 日本人／韓国人 | 0 | 0 | 1 (3) | 0* | 1 (2) | 2 (5) | 0* |
| 全被験者集団 | 30 (6) | 12 (6) | 29 (7) | 15 (7) | 39 (8) | 30 (7) | 11 (5) |
| 背部痛 | | | | | | | |
| 日本人 | 1 (7) | 1 (20) | 1 (7) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 日本人／韓国人 | 1 (3) | 1 (4) | 1 (3) | 0* | 1 (2) | 0 | 0* |
| 全被験者集団 | 12 (2) | 7 (3) | 10 (2) | 2 (<1) | 12 (2) | 6 (1) | 2 (<1) |
| 中咽頭カンジダ症 | | | | | | | |
| 日本人 | 0 | 0 | 0 | 1 (10) | 0 | 0 | 0 |
| 日本人／韓国人 | 0 | 0 | 0 | 1 (10)* | 0 | 0 | 0* |
| 全被験者集団 | 5 (<1) | 10 (5) | 9 (2) | 4 (2) | 3 (<1) | 4 (<1) | 7 (3) |

n (%)
MedDRA Ver. 14.1/MedDRA J Ver. 14.1
*：日本人被験者のみ
1.　鼻咽頭炎、上気道感染、口腔カンジダ症及び高血圧も全被験者集団のいずれかの群で 3%以上に発現した。
Source: ESA-COPD Table 1.01, Table 2.06, Table 2.07, Table 2.05, Table 2.08

#### 2.7.4.5.1.11.1.1.5.　死亡及び重篤な有害事象

日本人被験者、韓国人被験者では、治療期間中に死亡に至った有害事象の報告はなかった。全被験者集団では、治療期間中に死亡に至った有害事象の発現頻度は低かった（表 2.7.4.5-21）。

治療期間中の死亡以外の重篤な有害事象の発現頻度は、日本人、日本人／韓国人のいずれにおいてもおおむね低かった。しかし、日本人、日本人／韓国人のいくつかの群では、全被験者集団と比べて、治療期間中の死亡以外の重篤な有害事象の発現頻度が高かった。

日本人で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は慢性閉塞性肺疾患のみで、FF/VI 100/25 μg 群で 1 例、FF 200 μg 群で 1 例に報告された。日本人／韓国人では 4 例に重篤な有害事象の慢性閉塞性肺疾患が認められた（プラセボ群 2 例、FF/VI 100/25 μg 群 1 例、FF 200 μg 群 1 例）。慢性閉塞性肺疾患は全被験者集団においても最も多く発現した死亡以外の重篤な有害事象であった。日本人／韓国人では重篤な有害事象の肺炎も認められており、FF/VI 100/25 μg 群、FF 100 及び 200 μg 群で各 1 例が報告されたが、日本からは 1 例のみであった（FF 200 μg 群 1 例）。肺炎は全被験者集団でも 2 番目に発現頻度が高い死亡以外の重篤な有害事象であった。

#### 2.7.4.5.1.11.1.1.6.　注目すべき安全性評価項目

**肺炎**

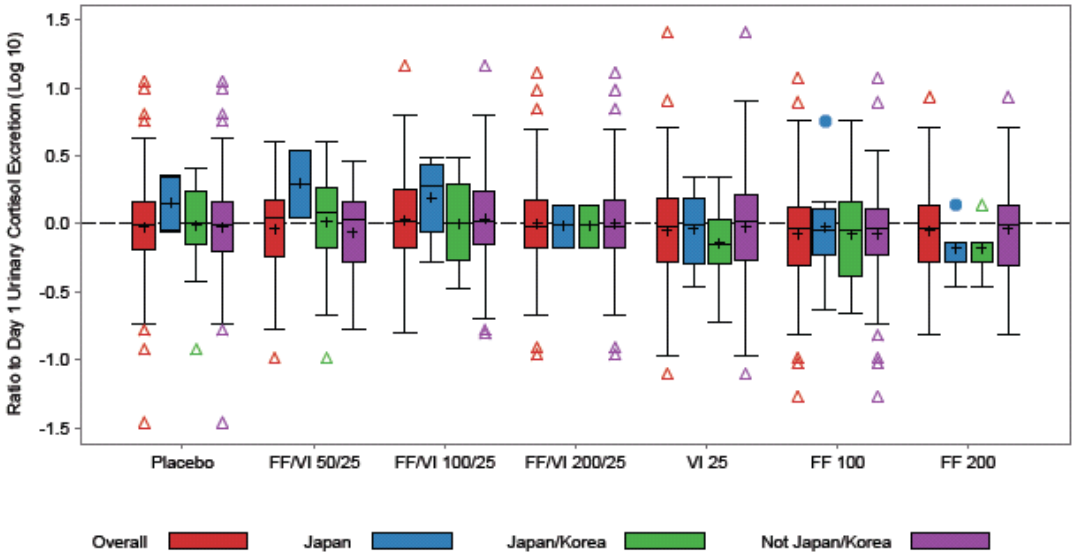
ESA 安全性解析対象集団において肺炎が認められた被験者は 32 例であり、そのうち 9 例は日本人（プラセボ群、FF/VI 100/25 μg 群、VI 25 μg 群各 1 例、FF 200 μg 群 2 例）又は韓

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 件（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 件とも回復し、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。1 年間の増悪試験（HZC102970 試験及び HZC102871 試験）では、入院を要する肺炎の発現頻度が VI 群（3%）よりも FF/VI 群（6～7%）で高かったが、FF の用量に依存する傾向は見られなかった。また、1 年間の増悪試験では、アジア人被験者（おもにフィリピン人）において肺炎の発現頻度が高かった。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、死亡例はなかった。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。

**尿中コルチゾール排泄量**

尿中コルチゾール排泄量の評価は、ESA 安全性解析対象集団のうち、6 ヵ月間の HZC112206 試験及び HZC112207 試験の一部の被験者のみで行った（ESA UC 集団）。

投与 168 日目の 24 時間尿中コルチゾール排泄量のベースライン値に対する比率を図 2.7.4.5-1 に示す。日本人、日本人／韓国人、日本人／韓国人以外、全被験者集団のいずれにおいても、FF/VI の投与による尿中コルチゾール排泄量への影響は見られなかった。




ベースラインは Day 1 と表記した。24 時間尿中コルチゾール排泄量のベースライン値は前観察期間に測定した。
比がゼロ（log 1）に近いほど、投与 168 日目の尿中コルチゾール排泄量がベースライン値に近い（比が 1 に近い）ことを示している。ゼロより大きい場合、コルチゾール抑制と一致せずに投与 168 日目の尿中コルチゾール排泄量がベースライン値より増加したことを示している。ゼロより小さい場合、投与 168 日目の尿中コルチゾール排泄量がベースライン値よりも減少したことを示している。
ESA UC 集団は HZC112206 試験及び HZC112207 試験の一部の被験者から成るサブセットである。
Source: ESA-COPD Figure 2.02

**図 2.7.4.5-1　投与 168 日目の 24 時間尿中コルチゾール排泄量のベースライン値に対する比率の Box Plot（ESA UC 集団）**

24 時間尿中コルチゾール排泄量の調整済群間比の統計解析を表 2.7.4.5-23 に示す。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な有意差又は臨床的に重要な差は認められなかった。

**表 2.7.4.5-23　24 時間尿中コルチゾール排泄量の調整済群間比の統計解析**
**（ESA UC 集団）**

| 日本人／韓国人以外[1]　調整済群間比 | | | | |
|---|---|---|---|---|
| FF/VI vs.プラセボ | n<br>FF/VI | n<br>プラセボ | 比 (95% CI) | p 値 |
| FF/VI 50/25 | 39 | 117 | 0.92 (0.69, 1.21) | 0.538 |
| FF/VI 100/25 | 103 | 117 | 1.05 (0.86, 1.27) | 0.627 |
| FF/VI 200/25 | 69 | 117 | 0.99 (0.79, 1.25) | 0.954 |
| 単剤 vs. プラセボ | n<br>VI 又は FF | n<br>プラセボ | 比 (95% CI) | p 値 |
| VI 25 | 104 | 117 | 1.02 (0.84, 1.23) | 0.863 |
| FF 100 | 103 | 117 | 0.91 (0.75, 1.11) | 0.353 |
| FF 200 | 60 | 117 | 0.98 (0.78, 1.24) | 0.884 |
| FF/VI vs. VI 25 | n<br>FF/VI | n<br>VI | 比 (95% CI) | p 値 |
| FF/VI 50/25 | 39 | 104 | 0.90 (0.68, 1.20) | 0.472 |
| FF/VI 100/25 | 103 | 104 | 1.03 (0.84, 1.26) | 0.760 |
| FF/VI 200/25 | 69 | 104 | 0.98 (0.78, 1.23) | 0.839 |
| FF/VI vs. FF | n<br>FF/VI | n<br>FF | 比 (95% CI) | p 値 |
| FF/VI 100/25 vs. FF 100 | 103 | 103 | 1.15 (0.94, 1.41) | 0.172 |
| FF/VI 200/25 vs. FF 200 | 69 | 60 | 1.01 (0.78, 1.30) | 0.934 |

| 日本人／韓国人[1]　調整済群間比 | | | | |
|---|---|---|---|---|
| FF/VI vs.プラセボ | n<br>FF/VI | n<br>プラセボ | 比 (95% CI) | p 値 |
| FF/VI 50/25 | 16 | 16 | 1.20 (0.72, 1.99) | 0.487 |
| FF/VI 100/25 | 17 | 16 | 0.99 (0.60, 1.63) | 0.962 |
| FF/VI 200/25 | 3 | 16 | 1.18 (0.47, 2.96) | 0.718 |
| 単剤 vs. プラセボ | n<br>VI 又は FF | n<br>プラセボ | 比 (95% CI) | p 値 |
| VI 25 | 24 | 16 | 0.74 (0.46, 1.17) | 0.194 |
| FF 100 | 25 | 16 | 0.98 (0.62, 1.56) | 0.940 |
| FF 200 | 5 | 16 | 0.87 (0.41, 1.84) | 0.711 |
| FF/VI vs. VI 25 | n<br>FF/VI | n<br>VI | 比 (95% CI) | p 値 |
| FF/VI 50/25 | 16 | 24 | 1.63 (1.02, 2.59) | 0.040 |
| FF/VI 100/25 | 17 | 24 | 1.34 (0.85, 2.12) | 0.204 |
| FF/VI 200/25 | 3 | 24 | 1.61 (0.66, 3.92) | 0.294 |
| FF/VI vs. FF | n<br>FF/VI | n<br>FF | 比 (95% CI) | p 値 |
| FF/VI 100/25 vs. FF 100 | 17 | 25 | 1.01 (0.64, 1.58) | 0.982 |
| FF/VI 200/25 vs. FF 200 | 3 | 5 | 1.36 (0.47, 3.92) | 0.565 |

**表 2.7.4.5-23　24 時間尿中コルチゾール排泄量の調整済群間比の統計解析**
**（ESA UC 集団）（続き）**

| 全被験者集団[2]　調整済群間比 | | | | |
|---|---|---|---|---|
| FF/VI vs.プラセボ | n<br>FF/VI | n<br>プラセボ | 比 (95% CI) | p 値 |
| FF/VI 50/25 | 55 | 133 | 1.00 (0.79, 1.27) | 0.977 |
| FF/VI 100/25 | 120 | 133 | 1.06 (0.88, 1.27) | 0.540 |
| FF/VI 200/25 | 72 | 133 | 0.98 (0.79, 1.22) | 0.850 |
| 単剤 vs. プラセボ | n<br>VI 又は FF | n<br>プラセボ | 比 (95% CI) | p 値 |
| VI 25 | 128 | 133 | 0.96 (0.80, 1.15) | 0.648 |
| FF 100 | 128 | 133 | 0.92 (0.77, 1.10) | 0.376 |
| FF 200 | 65 | 133 | 0.96 (0.77, 1.20) | 0.714 |
| FF/VI vs. VI 25 | n<br>FF/VI | n<br>VI | 比 (95% CI) | p 値 |
| FF/VI 50/25 | 55 | 128 | 1.05 (0.82, 1.33) | 0.715 |
| FF/VI 100/25 | 120 | 128 | 1.10 (0.92, 1.32) | 0.294 |
| FF/VI 200/25 | 72 | 128 | 1.02 (0.82, 1.27) | 0.857 |
| FF/VI vs. FF | n<br>FF/VI | n<br>FF | 比 (95% CI) | p 値 |
| FF/VI 100/25 vs. FF 100 | 120 | 128 | 1.15 (0.95, 1.38) | 0.144 |
| FF/VI 200/25 vs. FF 200 | 72 | 65 | 1.02 (0.80, 1.31) | 0.868 |

ESA UC 集団は HZC112206 試験及び HZC112207 試験の一部の被験者から成るサブセットである。

1. 治療、試験、スクリーニング時の喫煙状況、地域（日本／韓国、日本／韓国以外）、ベースライン値（前観察期間中の 24 時間尿中コルチゾール排泄量）の対数変換値を共変量とし、投与と地域の交互作用を加えた ANCOVA モデルを用いた。
2. 治療、試験、スクリーニング時の喫煙状況、地域、ベースライン値（前観察期間中の 24 時間尿中コルチゾール排泄量）の対数変換値を共変量とした ANCOVA モデルを用いた。

Source: ESA-COPD Table 2.23, Table 2.24

24 時間尿中コルチゾール排泄量の統計解析を表 2.7.4.5-24 に示す。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　24 時間尿中コルチゾール排泄量の統計解析**
**－治療による影響の日本人／韓国人と日本人／韓国人以外における比較－**
**（ESA UC 集団）**

| | 差 (95% CI) | p 値<br>日本人／韓国人[1] vs.日本人／韓国人以外[2] |
|---|---|---|
| FF/VI vs.プラセボ | | |
| FF/VI 50/25 | 1.31 (0.73, 2.33) | 0.365 |
| FF/VI 100/25 | 0.94 (0.55, 1.61) | 0.825 |
| FF/VI 200/25 | 1.19 (0.47, 3.03) | 0.713 |
| VI 又は FF vs.プラセボ | | |
| VI 25 | 0.72 (0.44, 1.20) | 0.206 |
| FF 100 | 1.08 (0.65, 1.78) | 0.771 |
| FF 200 | 0.88 (0.41, 1.92) | 0.754 |
| FF/VI vs. VI 25 | | |
| FF/VI 50/25 | 1.81 (1.05, 3.11) | 0.033 |
| FF/VI 100/25 | 1.30 (0.79, 2.14) | 0.298 |
| FF/VI 200/25 | 1.65 (0.66, 4.11) | 0.283 |
| FF/VI vs. FF | | |
| FF/VI 100/25 vs. FF 100 | 0.87 (0.53, 1.43) | 0.593 |
| FF/VI 200/25 vs. FF 200 | 1.35 (0.46, 3.99) | 0.588 |

治療、試験、スクリーニング時の喫煙状況、地域（日本／韓国、日本／韓国以外）、ベースライン値（前観察期間中の 24 時間尿中コルチゾール排泄量）の対数変換値を共変量とし、投与と地域の交互作用を加えた ANCOVA モデルを用いた。差が 1 を超える場合、日本人／韓国人において治療による大きな影響があることを示している。
ESA UC 集団は HZC112206 試験及び HZC112207 試験の一部の被験者から成るサブセットである。

1. 日本人／韓国人　プラセボ群 n=16、FF/VI 50/25 μg 群 n=16、FF/VI 100/25 μg 群 n==17、FF/VI 200/25 μg 群 n=3、VI 25 μg 群 n=24、FF 100 μg 群 n=25，FF 200 μg 群 n=5
2. 日本人／韓国人以外　プラセボ群 n=117、FF/VI 50/25 μg 群 n=39、FF/VI 100/25 μg 群 n=103、FF/VI 200/25 μg 群 n=69、VI 25 μg 群 n=104、FF 100 μg 群 n=103、FF 200 μg 群 n=60

Source: ESA-COPD Table 2.25

**心電図**

心電図検査で臨床的に重要な異常が認められた被験者の割合を表 2.7.4.5-25 に示す。

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 心電図検査で臨床的に重要な異常が認められた被験者の割合（ESA 安全性解析対象集団）**

| | プラセボ群 | FF/VI 50/25 群 | FF/VI 100/25 群 | FF/VI 200/25 群 | VI 25 群 | FF 100 群 | FF 200 群 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 初回投与前 | | | | | | | |
| 日本人 | N=14 | N=5 | N=15 | N=10 | N=17 | N=14 | N=14 |
| 評価例数 | 14 | 5 | 15 | 10 | 17 | 14 | 14 |
| 臨床的に重要な異常が認められた被験者 | 2 (14) | 3 (60) | 2 (13) | 0 | 2 (12) | 1 (7) | 2 (14) |
| 日本人／韓国人 | N=40 | N=27 | N=35 | N=10* | N=43 | N=44 | N=14* |
| 評価例数 | 40 | 27 | 35 | 10* | 43 | 44 | 14* |
| 臨床的に重要な異常が認められた被験者 | 3 (8) | 3 (11) | 3 (9) | 0* | 3 (7) | 3 (7) | 2 (14)* |
| 全被験者集団 | N=412 | N=206 | N=410 | N=205 | N=408 | N=410 | N=203 |
| 評価例数 | 412 | 206 | 410 | 205 | 408 | 410 | 203 |
| 臨床的に重要な異常が認められた被験者 | 53 (13) | 27 (13) | 46 (11) | 33 (16) | 53 (13) | 46 (11) | 23 (11) |
| 初回投与後のいずれかの時点 | | | | | | | |
| 日本人 | N=14 | N=5 | N=15 | N=10 | N=17 | N=14 | N=14 |
| 評価例数 | 14 | 5 | 15 | 10 | 17 | 14 | 14 |
| 臨床的に重要な異常が認められた被験者 | 3 (21) | 2 (40) | 1 (7) | 1 (10) | 2 (12) | 0 | 2 (14) |
| 日本人／韓国人 | N=40 | N=27 | N=35 | N=10* | N=43 | N=44 | N=14* |
| 評価例数 | 40 | 27 | 35 | 10* | 43 | 44 | 14* |
| 臨床的に重要な異常が認められた被験者 | 3 (8) | 2 (7) | 3 (9) | 1 (10)* | 3 (7) | 2 (5) | 2 (14)* |
| 全被験者集団 | N=412 | N=206 | N=410 | N=205 | N=408 | N=410 | N=203 |
| 評価例数 | 412 | 206 | 410 | 205 | 408 | 410 | 203 |
| 臨床的に重要な異常が認められた被験者 | 57 (14) | 28 (14) | 50 (12) | 34 (17) | 49 (12) | 44 (11) | 28 (14) |

n (%)
*：日本人被験者のみ
HZC112206 試験及び HZC112207 試験のみのデータ
Source: ESA-COPD Table 1.01, Table 2.27, Table 2.28, Table 2.26

**骨障害**

6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）の全被験者集団の結果と同様に、日本人、日本人／韓国人の COPD 患者においても、発現頻度は低いものの骨障害が認められた。

**グルコース及びカリウム**

他の COPD 臨床試験と同様に、日本人、日本人／韓国人においても、グルコース及びカリウムに対する影響は認められなかった。

### 2.7.4.5.1.11.1.1.7. ESA 安全性解析における安全性の結論（HZC112206 試験、HZC112207 試験及び B2C111045 試験）

ESA 安全性解析対象集団の解析から、COPD を有する日本人、日本人／韓国人、全被験者集団における FF/VI 1 日 1 回投与の安全性及び忍容性が示された。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。

#### 2.7.4.5.1.11.1.2. 200820 試験

##### 2.7.4.5.1.11.1.2.1. 解析方法

**サブグループの分類**

サブグループは以下のように分類した。

- 日本人
- 日本人以外
- 全被験者集団

**検討した投与群**

検討した投与群を表 2.7.4.5-26 に示す。

**表 2.7.4.5-26 検討した投与群（200820 試験）**

| 試験 | 投与群（1 日 1 回経口吸入） |
|---|---|
| 200820 試験 | FF/VI 100/25 µg 群<br>VI 25 µg 群 |

**評価項目**

治験薬の曝露状況、有害事象及び注目すべき有害事象として肺炎の集計を行った。

**解析対象集団**

200820 試験における被験者数を表 2.7.4.5-27 に示す。

**表 2.7.4.5-27 被験者数の内訳（200820 試験、ITT）**

| | Number (%) of Subjects | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Japan | | Not-Japan | | Overall | |
| | FF/VI 100/25 | VI 25 | FF/VI 100/25 | VI 25 | FF/VI 100/25 | VI 25 |
| Intent-to-Treat (ITT) | 185 | 185 | 621 | 629 | 806 | 814 |

ITT: All randomised subjects who received at least a single dose of trial medication.
Source : 200820 CSR Table 5.01 (Overall), Table 5.36 (Japan, Not-Japan)

##### 2.7.4.5.1.11.1.2.2. 人口統計学的特性

200820 試験の人口統計学的特性を表 2.7.4.5-28 に示す。

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、平均身長、体重及び BMI は低かった。日本人以外及び全被験者集団の平均 BMI では体重超過の傾向がみられ

たが、日本人の平均 BMI は標準範囲であった。また、日本人では、日本人以外及び全被験者集団と同様に男性の割合が高く、特に日本人では男性の割合が高かった。

日本人の人口統計学的特性及びベースラインの特性は、両群で同様であった。

**表 2.7.4.5-28　人口統計学的特性の要約（200820 試験、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 |
| Age (yrs) | | | | | | |
| n | 185 | 185 | 621 | 629 | 806 | 814 |
| Mean | 71.4 | 71.0 | 63.4 | 63.7 | 65.3 | 65.4 |
| SD | 7.33 | 7.38 | 8.07 | 8.8 | 8.58 | 9.02 |
| Median | 72.0 | 71.0 | 64.0 | 64.0 | 65.0 | 66.0 |
| Min - Max | 44－86 | 49－89 | 41－88 | 40－83 | 41－88 | 40－89 |
| Sex, n (%) | | | | | | |
| n | 185 | 185 | 621 | 629 | 806 | 814 |
| Female | 12 (6) | 9 (5) | 189 (30) | 180 (29) | 201 (25) | 189 (23) |
| Male | 173 (94) | 176 (95) | 432 (70) | 449 (71) | 605 (75) | 625 (77) |
| Ethnicity, n (%) | | | | | | |
| n | 185 | 185 | 621 | 629 | 806 | 814 |
| Hispanic or Latino | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Not Hispanic or Latino | 185 (100) | 185 (100) | 621 (100) | 629 (100) | 806 (100) | 814 (100) |
| Height (cm) | | | | | | |
| n | 185 | 185 | 621 | 629 | 806 | 814 |
| Mean | 163.6 | 163.8 | 168.8 | 168.8 | 167.6 | 167.7 |
| SD | 6.89 | 6.61 | 8.77 | 8.66 | 8.66 | 8.50 |
| Median | 163.0 | 163.0 | 169.0 | 169.0 | 167.0 | 168.0 |
| Min - Max | 142－180 | 147－180 | 143－198 | 145－191 | 142－198 | 145－191 |
| Weight (kg) | | | | | | |
| n | 185 | 185 | 621 | 629 | 806 | 814 |
| Mean | 59.81 | 59.88 | 77.08 | 77.39 | 73.11 | 73.41 |
| SD | 11.089 | 11.48 | 17.499 | 18.444 | 17.798 | 18.615 |
| Median | 59.40 | 59.00 | 76.00 | 75.90 | 70.00 | 71.05 |
| Min - Max | 34.5－93.7 | 38.3－101.0 | 39.5－160 | 35.4－161.9 | 34.5－160.0 | 35.4－161.9 |
| BMI ($kg/m^2$) | | | | | | |
| n | 185 | 185 | 621 | 629 | 806 | 814 |
| Mean | 22.27 | 22.22 | 26.98 | 27.05 | 25.90 | 25.95 |
| SD | 3.340 | 3.423 | 5.453 | 5.727 | 5.421 | 5.664 |
| Median | 22.15 | 22.51 | 26.37 | 26.26 | 25.13 | 25.22 |
| Min - Max | 13.5－31.4 | 15.2－34.5 | 15.3－55.1 | 14.3－55.7 | 13.5－55.1 | 14.3－55.7 |

Source : 200820 CSR Table 5.11 (Overall), Table 5.39 (Japan, Not-Japan)

### 2.7.4.5.1.11.1.2.3.　曝露状況

200820 試験の曝露状況を表 2.7.4.5-29 に示す。

日本人の平均曝露期間は、日本人以外及び全被験者集団と同程度であった。また、日本人以外及び全被験者集団と同様に、日本人の両群の平均曝露期間は同程度であった。

**表 2.7.4.5-29　治験薬の曝露状況（200820 試験、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 |
| Exposure (days) | | | | | | |
| n | 185 | 185 | 621 | 629 | 806 | 814 |
| Mean | 80.0 | 78.1 | 81.7 | 81.0 | 81.3 | 80.4 |
| SD | 14.19 | 17.05 | 10.93 | 13.50 | 11.77 | 14.43 |
| Median | 84.0 | 84.0 | 84.0 | 84.0 | 84.0 | 84.0 |
| Min - Max | 1 - 85 | 1 - 86 | 1 - 98 | 1 - 149 | 1 - 98 | 1 - 149 |

Source : 200820 CSR Table 5.33 (Overall), Table 5.46 (Japan, Not-Japan)

### 2.7.4.5.1.11.1.2.4.　有害事象

200820 試験の有害事象の要約を表 2.7.4.5-30 に示す。

日本人の治療期間中の有害事象の発現頻度は、いずれの投与群においても、日本人以外及び全被験者集団と比べて高かった。また、日本人以外及び全被験者集団と同様に、日本人の両群の発現頻度は同程度（FF/VI 100/25 μg 群で 48%、VI 25 μg 群で 44%）であった。

治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は、日本人、日本人以外及び全被験者集団と同程度であった。また、日本人の死亡に至った有害事象の発現頻度はいずれの投与群においても低く、日本人以外及び全被験者集団と同様であった。日本人の FF/VI 100/25 μg 群の治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象及び治療期間中の重篤な有害事象の発現頻度は、VI 25 μg 群と比べて低かった。また、日本人の VI 25 μg 群の治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象及び治療期間中の重篤な有害事象の発現頻度は、日本人以外及び全被験者集団の VI 25 μg 群と比べて高かったが、日本人の FF/VI 100/25 μg 群の発現頻度は、日本人以外及び全被験者集団の FF/VI 100/25 μg 群と特記すべき差はなかった。

**表 2.7.4.5-30　有害事象の要約（200820 試験、ITT）**

| | Japan | | Not-Japan | | Overall | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Adverse Event Category, n (%) | 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 |
| Any on-treatment AEs | 89 (48) | 81 (44) | 171 (28) | 163 (26) | 260 (32) | 244 (30) |
| Any post-treatment AEs | 3 (2) | 8 (4) | 4 (<1) | 5 (<1) | 7 (<1) | 13 (2) |
| Any on-treatment drug related AEs | 3 (2) | 2 (1) | 17 (3) | 14 (2) | 20 (2) | 16 (2) |
| Any post-treatment drug related AEs | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| Any AEs leading to permanent discontinuation of study drug or withdrawal from study[1] | 6 (3) | 12 (6) | 10 (2) | 8 (1) | 16 (2) | 20 (2) |
| Any on-treatment SAEs | 10 (5) | 14 (8) | 17 (3) | 21 (3) | 27 (3) | 35 (4) |
| Any post-treatment SAEs | 1 (<1) | 1 (<1) | 2 (<1) | 2 (<1) | 3 (<1) | 3 (<1) |
| Any on-treatment drug related SAEs | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| Any post-treatment drug related SAEs | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Any on-treatment fatal SAEs | 0 | 2 (1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 3 (<1) |
| Any post-treatment fatal SAEs | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Note: Percentages are calculated out of the number of subjects in each region and treatment group.
1. Includes both on-treatment and post-treatment adverse events.
Source : 200820 CSR Table 7.01 (Overall), Table 7.24(Japan, Not-Japan)

日本人の治療期間中の有害事象の発現頻度は、いずれの投与群においても、日本人以外及び全被験者集団と比べて高かったものの、SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象を除い

て、有害事象プロファイルは日本人、日本人以外及び全被験者集団で同様であった。日本人の SOC「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度は、日本人以外及び全被験者集団と比べて高かった。これは、SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象である鼻咽頭炎、気管支炎の発現頻度が高かったためであった。

また、日本人以外及び全被験者集団と同様に、日本人の両群の有害事象プロファイルは同様であった。

200820 試験の治療期間中の主な有害事象（いずれかの集団のうち、いずれかの投与群で 3%以上に発現）の要約を表 2.7.4.5-31 に示す。

日本人の治療期間中の主な有害事象（6 事象）は、日本人以外及び全被験者集団（各 3 事象）より多くみられた。また、日本人以外及び全被験者集団と同様に、日本人の両群の有害事象プロファイルに大きな差は認められなかった。

各集団で共通してみられた事象は、3 事象（鼻咽頭炎、慢性閉塞性肺疾患及び頭痛）であった。日本人の鼻咽頭炎、気管支炎及び上気道の炎症の発現頻度は、日本人以外及び全被験者集団と比べて高かった。

**表 2.7.4.5-31　治療期間中の主な有害事象（いずれかの集団のうち、いずれかの投与群で 3%以上に発現）の要約（200820 試験、ITT）**

| | Japan | | Not-Japan | | Overall | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>Preferred Term | 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 |
| 有害事象発現例数 (%) | 89 (48) | 81 (44) | 171 (28) | 163 (26) | 260 (32) | 244 (30) |
| 感染症および寄生虫症 | 51 (28) | 49 (26) | 65 (10) | 68 (11) | 116 (14) | 117 (14) |
| 鼻咽頭炎 | 31 (17) | 25 (14) | 18 (3) | 23 (4) | 49 (6) | 48 (6) |
| 気管支炎 | 7 (4) | 8 (4) | 1 (<1) | 4 (<1) | 8 (<1) | 12 (1) |
| 咽頭炎 | 1 (<1) | 5 (3) | 3 (<1) | 4 (<1) | 4 (<1) | 9 (1) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 20 (11) | 18 (10) | 39 (6) | 49 (8) | 59 (7) | 67 (8) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 5 (3) | 7 (4) | 14 (2) | 26 (4) | 19 (2) | 33 (4) |
| 上気道の炎症 | 6 (3) | 6 (3) | 0 | 0 | 6(<1) | 6(<1) |
| 神経系障害 | 7 (4) | 3 (2) | 28 (5) | 25 (4) | 35 (4) | 28 (3) |
| 頭痛 | 5 (3) | 0 | 24 (4) | 19 (3) | 29 (4) | 19 (2) |

MedDRA Ver. 18.0/MedDRA J Ver. 18.0
Note: Percentages are calculated out of the number of subjects in each region and treatment group.
On-treatment adverse events reported by ≥3% of subjects (after rounding) in any treatment group in either subgroup or in the overall population.
Source : 200820 CSR Table 7.02 (Overall); Table 7.25(Japan, Not-Japan)

200820 試験の治療期間中の治験薬と関連がある有害事象の要約を表 2.7.4.5-32 に示す。

日本人の治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は、日本人以外及び全被験者集団と同様に低く、両群で同程度であった。

**表 2.7.4.5-32　治療期間中の治験薬と関連がある有害事象の要約**

**（200820 試験、ITT）**

| System Organ Class<br>Preferred Term | Japan | | Not-Japan | | Overall | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | FF/VI<br>100/25<br>N=185 | VI<br>25<br>N=185 | FF/VI<br>100/25<br>N=621 | VI<br>25<br>N=629 | FF/VI<br>100/25<br>N=806 | VI<br>25<br>N=814 |
| 有害事象発現例数 (%) | 3 (2) | 2 (1) | 17 (3) | 14 (2) | 20 (2) | 16 (2) |
| 感染症および寄生虫症 | 2 (1) | 2 (1) | 9 (1) | 6 (<1) | 11 (1) | 8 (<1) |
| 口腔カンジダ症 | 0 | 1 (<1) | 4 (<1) | 4 (<1) | 4 (<1) | 5 (<1) |
| 上気道感染 | 0 | 0 | 3 (<1) | 0 | 3 (<1) | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 0 | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 気管支炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| 口腔ヘルペス | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 細菌性咽頭炎 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 肺炎 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) |
| 細菌性肺炎 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (<1) | 0 | 4 (<1) | 5 (<1) | 5 (<1) | 5 (<1) |
| 咽喉刺激感 | 0 | 0 | 1 (<1) | 2 (<1) | 1 (<1) | 2 (<1) |
| 呼吸困難 | 0 | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 鼻漏 | 0 | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 気管支反応性亢進 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 発声障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| 口腔咽頭痛 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 呼吸時疼痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| 神経系障害 | 0 | 0 | 2 (<1) | 3 (<1) | 2 (<1) | 3 (<1) |
| 頭痛 | 0 | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 味覚消失 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| 浮動性めまい | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| 味覚異常 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 心臓障害 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 動悸 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 胃腸障害 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 口内乾燥 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 倦怠感 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 節足動物刺傷 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| 背部痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| 血管障害 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 高血圧 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |

MedDRA Ver. 18.0/MedDRA J Ver. 18.0
Note: Percentages are calculated out of the number of subjects in each region and treatment group.
Source : 200820 CSR Table 7.08 (Overall), Table 7.30 (Japan, Not-Japan)

治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象の要約を表 2.7.4.5-33 に示す。

日本人以外及び全被験者集団とは異なり、日本人では FF/VI 100/25 μg 群の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が VI 25 μg 群よりも低かった。また、日本人の FF/VI 100/25 μg 群の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は、日本人以外及び全被験者集団の両群と同程度であった。

日本人被験者で 2 例以上にみられた事象は、VI 25 μg 群の慢性閉塞性肺疾患と肺炎（基本語）（各 4 例、2%）であった。FF/VI 100/25 μg 群ではいずれの事象も 1 例（1%未満）であった。

**表 2.7.4.5-33　治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象の要約**
**（200820 試験、ITT）**

| | Japan | | Not-Japan | | Overall | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| System Organ Class<br>referred Term | VI<br>25<br>(N=185) | FF/VI<br>100/25<br>(N=185) | VI<br>25<br>(N=629) | FF/VI<br>100/25<br>(N=621) | VI<br>25<br>(N=814) | FF/VI<br>100/25<br>(N=806) |
| 有害事象発現例数 (%) | 12 (6) | 6 (3) | 8 (1) | 10 (2) | 20 (2) | 16 (2) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 4 (2) | 1 (<1) | 4 (<1) | 4 (<1) | 8 (<1) | 5 (<1) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 4 (2) | 1 (<1) | 3 (<1) | 2 (<1) | 7 (<1) | 3 (<1) |
| 呼吸困難 | 0 | 0 | 1 (<1) | 2 (<1) | 1 (<1) | 2 (<1) |
| 誤嚥性肺炎 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 慢性呼吸不全 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| 肺塞栓症 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| 感染症および寄生虫症 | 5 (3) | 4 (2) | 1 (<1) | 1 (<1) | 6 (<1) | 5 (<1) |
| 肺炎 | 4 (2) | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 5 (<1) | 2 (<1) |
| 気管支炎 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 大葉性肺炎 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) |
| 鼻咽頭炎 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) |
| 細菌性肺炎 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) |
| 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） | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 3 (<1) | 2 (<1) | 4 (<1) |
| 膵癌 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 膵腺癌 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 大腸腺腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| 肝癌 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| 肺の悪性新生物 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| 心臓障害 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 2 (<1) | 2 (<1) | 2 (<1) |
| 心房細動 | 1 (<1) | 0 | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 心筋梗塞 | 0 | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 大腿骨頚部骨折 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 大腿骨骨折 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 急性胆嚢炎 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 神経系障害 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 脳梗塞 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) |
| 皮膚炎 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) |
| 血管障害 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 大動脈解離 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 |

MedDRA Ver. 18.0/MedDRA J Ver. 18.0
Note: Percentages are calculated out of the number of subjects in each region and treatment group.
Source: 200820 CSR Table 7.20 (Overall), Table 7.41 (Japan, Not-Japan)

### 2.7.4.5.1.11.1.2.5. 死亡及び重篤な有害事象

治療期間中の死亡に至った有害事象一覧を表 2.7.4.5-34 に示す。

治療期間中に死亡に至った有害事象は 4 例でみられた。そのうち 2 例は日本人で、いずれも VI 25 μg 群であった。治験責任（分担）医師により、治験薬と関連があると判断された死亡に至った有害事象はなかった。

**表 2.7.4.5-34 治療期間中の死亡に至った有害事象（200820 試験、ITT）**

| Investigator/ Subject | Age/ Sex | Fatal Adverse Event (Preferred Term) | Time Since First Dose/Last Dose (days) | Duration (days) | Drug-Related |
|---|---|---|---|---|---|
| Japan | | | | | |
| VI 25 | | | | | |
| 210051/ 002497 | 70/ Male | うっ血性心不全 | 8/1 | 7 | No |
| 212554/ 003903 | 71/ Female | 大動脈解離 | 55/1 | 1 | No |
| Not-Japan | | | | | |
| FF/VI 100/25 | | | | | |
| 207638/ 000430 | 63/ Male | 慢性閉塞性肺疾患 | 3/1 | 8 | No |
| | | 慢性呼吸不全 | 3/1 | 8 | No |
| | | 肺塞栓症 | 3/1 | 8 | No |
| VI 25 | | | | | |
| 208336/ 003374 | 72/ Male | 心筋梗塞 | 76/ 2 | 1 | No |

MedDRA Ver. 18.0/MedDRA J Ver. 18.0
Source : 200820 CSR Listing 7.06

治療期間中の重篤な有害事象（死亡を含む）の要約を表 2.7.4.5-35 に示す。

治療期間中の重篤な有害事象（死亡を含む）の VI 25 μg 群の発現頻度は、日本人以外及び全被験者集団では FF/VI 100/25 μg 群と同程度であったのに対し、日本人では FF/VI 100/25 μg 群より高かったものの、FF/VI 100/25 μg 群の発現頻度は日本人以外及び全被験者集団の各投与群と同程度であった。いずれの集団においても、最も発現頻度が高かった重篤な有害事象（死亡を含む）は慢性閉塞性肺疾患であった。このうち、治験責任（分担）医師により、治験薬と関連があると判断された重篤な慢性閉塞性肺疾患は、日本人の FF/VI 100/25 μg 群の 1 例のみであった。また、その他に日本人で 2 例以上みられた重篤な有害事象は、肺炎（FF/VI 100/25 μg 群で 1 例、VI 25 μg 群で 3 例）及び白内障（FF/VI 100/25 μg 群で 2 例、VI 25 μg 群で発現なし）であった。

**表 2.7.4.5-35　治療期間中の重篤な有害事象（死亡を含む）の要約**

**（200820 試験、ITT）**

| System Organ Class<br>Preferred Term | 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 |
| 有害事象発現例数 (%) | 10 (5) | 14 (8) | 17 (3) | 21 (3) | 27 (3) | 35 (4) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 5 (3) | 7 (4) | 5 (<1) | 12 (2) | 10 (1) | 19 (2) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 5 (3) | 7 (4) | 5 (<1) | 10 (2) | 10 (1) | 17 (2) |
| 誤嚥性肺炎 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) |
| 鼻出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| 気胸 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| 慢性呼吸不全 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 肺塞栓症 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 3 (2) | 3 (2) | 3 (<1) | 4 (<1) | 6 (<1) | 7 (<1) |
| 肺炎 | 1 (<1) | 3 (2) | 1 (<1) | 1 (<1) | 2 (<1) | 4 (<1) |
| 気管支炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| 精巣上体炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| B 型肝炎 | 0 | 0 | 0 | 1(<1) | 0 | 1 (<1) |
| 虫垂炎 | 1(<1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 細菌性肺炎 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 蜂巣炎 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 下気道感染 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 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） | 1 (<1) | 1 (<1) | 3 (<1) | 3 (<1) | 4 (<1) | 4 (<1) |
| 膵癌 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 膵腺癌 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| 乳癌 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| 尿道腺腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| 大腸腺腫 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 肝癌 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 肺の悪性新生物 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 心臓障害 | 0 | 1 (<1) | 2 (<1) | 2 (<1) | 2 (<1) | 3 (<1) |
| 心筋梗塞 | 0 | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) | 1 (<1) |
| うっ血性心不全 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) |
| 心不全 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| 心房細動 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) | 2 (<1) | 1 (<1) | 3 (<1) |
| 大腿骨頚部骨折 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) |
| 大腿骨骨折 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) |
| 上腕骨骨折 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| 骨盤骨折 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| 挫傷 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 神経系障害 | 0 | 1 (<1) | 2 (<1) | 0 | 2 (<1) | 1 (<1) |
| 脳梗塞 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) |
| 脳血管発作 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 一過性脳虚血発作 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 眼障害 | 2 (1) | 0 | 0 | 0 | 2 (<1) | 0 |
| 白内障 | 2 (1) | 0 | 0 | 0 | 2 (<1) | 0 |
| 胃腸障害 | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 1 (<1) |
| 大腸ポリープ | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) |
| 胃潰瘍 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |

| System Organ Class<br>Preferred Term | 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 |
| 臨床検査 | 0 | 0 | 0 | 2 (<1) | 0 | 2 (<1) |
| 血圧上昇 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| 肝酵素上昇 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| 精神障害 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 双極性障害 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 | 2 (<1) | 0 |
| 良性前立腺肥大症 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 | 2 (<1) | 0 |
| 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| 急性胆嚢炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) |
| 血管障害 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) |
| 大動脈解離 | 0 | 1 (<1) | 0 | 0 | 0 | 1 (<1) |

MedDRA Ver. 18.0/MedDRA J Ver. 18.0
Note: Percentages are calculated out of the number of subjects in each region and treatment group.
Source : 200820 CSR Table 7.12 (Overall), Table 7.34 (Japan, Not-Japan)

### 2.7.4.5.1.11.1.2.6. 注目すべき安全性評価項目

200820 試験において、治療期間中の主な注目すべき有害事象（いずれかの集団のうち、いずれかの投与群で、事象（基本語）が 2 例以上で発現）を表 2.7.4.5-36 に示す。

日本人の注目すべき有害事象の発現頻度は、日本人以外及び全被験者集団と比べて高かったものの、各集団における注目すべき有害事象のプロファイルはいずれも同様であった。また、日本人の両群の注目すべき有害事象のプロファイルも同様であり、日本人以外及び全被験者集団でも同様な結果であった。

日本人では、いずれの投与群においても、過敏症グループ、肺炎を除く下気道感染グループ及び肺炎グループの発現頻度が、日本人以外及び全被験者集団と比べて高かった。

日本人の局所性ステロイド作用グループの発現頻度は、VI 25 μg 群に比べて FF/VI 100/25 μg 群で高かったものの、日本人の FF/VI 100/25 μg 群の発現頻度は日本人以外及び全被験者集団と同程度であった。

日本人で発現した気管支炎、高血圧、口腔カンジダ症、肺炎及びアレルギー性鼻炎を除いた各事象（基本語）の発現頻度は、いずれの投与群においても 1%以下であった。また、日本人以外及び全被験者集団においても、いずれかの投与群で発現頻度が 1%を超える事象（基本語）は報告されなかった。

**表 2.7.4.5-36　治療期間中の主な注目すべき有害事象の要約（200820 試験、ITT）**

| Special Interest Term<br>Subgroup<br>Preferred Term | Japan | | Not-Japan | | Overall | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | VI 25 (N=185) | FF/VI 100/25 (N=185) | VI 25 (N=629) | FF/VI 100/25 (N=621) | VI 25 (N=814) | FF/VI 100/25 (N=806) |
| 有害事象発現例数 (%) | 24 (13) | 27 (15) | 34 (5) | 44 (7) | 58 (7) | 71 (9) |
| ステロイドに関連した眼障害 | 0 | 2 (1) | 0 | 1 (<1) | 0 | 3 (<1) |
| 白内障 | 0 | 2 (1) | 0 | 1 (<1) | 0 | 3 (<1) |
| 骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折 | 2 (1) | 0 | 2 (<1) | 3 (<1) | 4 (<1) | 3 (<1) |
| 肺炎 | 5 (3) | 4 (2) | 2 (<1) | 3 (<1) | 7 (<1) | 7 (<1) |
| 肺炎 | 4 (2) | 2 (1) | 1 (<1) | 3 (<1) | 5 (<1) | 5 (<1) |
| 肺炎を除く下気道感染 | 8 (4) | 7 (4) | 6 (<1) | 6 (<1) | 14 (2) | 13 (2) |
| 気管支炎 | 8 (4) | 7 (4) | 4 (<1) | 1 (<1) | 12 (1) | 8 (<1) |
| 下気道感染 | 0 | 0 | 0 | 4 (<1) | 0 | 4 (<1) |
| 局所性ステロイド作用 | 1 (<1) | 5 (3) | 11 (2) | 10 (2) | 12 (1) | 15 (2) |
| 口腔カンジダ症 | 1 (<1) | 3 (2) | 5 (<1) | 4 (<1) | 6 (<1) | 7 (<1) |
| 口腔咽頭痛 | 0 | 0 | 4 (<1) | 3 (<1) | 4 (<1) | 3 (<1) |
| 咽喉刺激感 | 0 | 0 | 2 (<1) | 2 (<1) | 2 (<1) | 2 (<1) |
| 口腔咽頭不快感 | 0 | 2 (1) | 0 | 0 | 0 | 2 (<1) |
| 心血管系作用 | 6 (3) | 3 (2) | 12 (2) | 19 (3) | 18 (2) | 22 (3) |
| 不整脈 [1] | 1 (<1) | 0 | 2 (<1) | 4 (<1) | 3 (<1) | 4 (<1) |
| 心不全 [1] | 1 (<1) | 0 | 2 (<1) | 3 (<1) | 3 (<1) | 3 (<1) |
| 虚血性心疾患 [1] | 0 | 1 (<1) | 3 (<1) | 3 (<1) | 3 (<1) | 4 (<1) |
| 狭心症 | 0 | 0 | 1 (<1) | 2 (<1) | 1 (<1) | 2 (<1) |
| 高血圧 [1] | 3 (2) | 2 (1) | 6 (<1) | 8 (1) | 9 (1) | 10 (1) |
| 高血圧 | 3 (2) | 1 (<1) | 3 (<1) | 5 (<1) | 6 (<1) | 6 (<1) |
| 血圧上昇 | 0 | 1 (<1) | 3 (<1) | 3 (<1) | 3 (<1) | 4 (<1) |
| 脳卒中 [1] | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 2 (<1) | 2 (<1) | 2 (<1) |
| グルコースへの作用 [1] | 1 (<1) | 2 (1) | 4 (<1) | 3 (<1) | 5 (<1) | 5 (<1) |
| 高脂血症 | 0 | 0 | 2 (<1) | 0 | 2 (<1) | 0 |
| 糖尿病 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 | 2 (<1) |
| 過敏症 [1] | 3 (2) | 6 (3) | 2 (<1) | 5 (<1) | 5 (<1) | 11 (1) |
| アレルギー性鼻炎 | 2 (1) | 3 (2) | 0 | 2 (<1) | 2 (<1) | 5 (<1) |
| 皮膚炎 | 1 (<1) | 1 (<1) | 0 | 2 (<1) | 1 (<1) | 3 (<1) |
| アレルギー性皮膚炎 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 | 2 (<1) |

n (%)
MedDRA Ver. 18.0/MedDRA J Ver. 18.0
Note: Individual events (by special interest category) reported by more than 1 subject in any treatment group in either subgroup or in the overall population.
Note: Percentages are calculated out of the number of subjects in each region and treatment group.
1. This special interest term was defined using Special MedDRA Queries.
Source: 200820 CSR Table 7.21 (Overall), Table 7.42 (Japan, Not-Japan)

## 肺炎

200820 試験において、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。また、日本人で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 群で 4 例、VI 25 μg 群で 5 例）（表 2.7.4.5-37）、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。

日本人で発現した肺炎グループに分類された有害事象（基本語）は、肺炎、大葉性肺炎、誤嚥性肺炎及び細菌性肺炎であり、FF/VI 100/25 μg 群では大葉性肺炎が 1 例、肺炎が 2 例及

び細菌性肺炎が 1 例、VI 25 μg 群では肺炎が 4 例及び誤嚥性肺炎が 1 例であった（表 2.7.4.5-38）。

日本人で肺炎を発現した 9 例は異なる医療機関で組み入れられた。そのうち 8 例が男性であり、全例の X 線所見で浸潤が認められた。また、日本人の 6 例（FF/VI 100/25 μg 群で 2 例、VI 25 μg 群で 4 例）で重篤な肺炎が認められた。死亡に至った肺炎はみられなかった。

日本人の両群における肺炎の発現頻度は、日本人以外及び全被験者集団と比べて高かった。このことは、過去の臨床試験（本試験と同様な試験デザイン及び同様な患者集団を対象に、ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物とホルモテロールフマル酸塩水和物を比較した臨床試験）でみられた結果と同様であり、既知の FF/VI 100/25 μg の安全性プロファイルに変更を及ぼす結果ではなかった[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]。

**表 2.7.4.5-37　治療期間中の肺炎の要約（200820 試験、ITT）**

| | Number (%) of Subjects | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Japan | | Not-Japan | | Overall | |
| Total number of subjects who had: | 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 |
| Pneumonia recorded as AE | 4 (2) | 5 (3) | 3 (<1) | 2 (<1) | 7 (<1) | 7 (<1) |
| For Which: | | | | | | |
| Chest x-ray performed | 4 (2) | 5 (3) | 2 (<1) | 2 (<1) | 6 (<1) | 7 (<1) |
| Chest x-ray performed and shows infiltrates | 4 (2) | 5 (3) | 1 (<1) | 2 (<1) | 5 (<1) | 7 (<1) |
| Chest x-ray performed and does not show inflitrates | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Chest x-ray performed and unknown infiltrates | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| No chest x-ray performed | 0 | 0 | 1 (<1) | 0 | 1 (<1) | 0 |
| Pneumonia recorded as SAE | 2 (1) | 4 (2) | 1 (<1) | 1 (<1) | 3 (<1) | 5 (<1) |
| Fatal pneumonia recorded | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Note: A chest x-ray is associated with a pneumonia if it is performed within 48 hours of diagnosis.
Note: Pneumonia events are those pre-defined AE preferred terms that mapped to the AEs of special interest group of pneumonia.
Note: Percentages are calculated out of the number of subjects in each region and treatment group.
Source : 200820 CSR Table 7.23 (Overall), Table 7.45 (Japan, Not-Japan)

**表 2.7.4.5-38　　肺炎の一覧（200820 試験、All Subjects）**

| Center/Subject | Age/ Sex/ Race/ BMI ($kg/m^2$) | Screening: Smoking Status/ Post-Bronchodilator $FEV_1$% Predicted/ eCRF Reported Past History of Pneumonia/ Pathogen Identified from Culture/ Pneumococcal Vaccine Coverage During the Study | Preferred term/ Verbatim term | Time Since First Dose/ Last Dose/ Duration of Event(days) | Outcome/ Drug-Related | Severity Serious (Y/N) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Japan VI 25 | | | | | | |
| 210026/ 002459 | 82/M/ A(J) 16.0 | Current/59.4/ No/Klebsiella pneumoniae/No report | 誤嚥性肺炎/ aspiration pneumonia | 47/2/10 | Recovered/resolved/ No | Severe (Y) |
| 210714/ 002611 | 64/M/ A(J) 17.2 | Former/54.9/Yes/Haemophilus influenzae/Yes | 肺炎/ Pneumonia | 46/1/18 | Recovered/resolved/ Yes | Severe (Y) |
| 212162/ 003362 | 78/M/ A(J) 18.9 | Former/62.1/Yes/Moraxella catarrhalis; Streptococcus pneumoniae/Yes | 肺炎/ Pneumonia | 11/1/61 | Recovered/resolved/ No | Severe (Y) |
| 212601/ 003948 | 80/M/ A(J) 20.3 | Former/50.4/Yes/No growth/No report | 肺炎/ focal pneumonia | 75/1/- | Recovering/resolving No | Mild (N) |
| 215287/ 004746[1] | 64/M/ A(J) 17.4 | Current/41.8/NR/Streptococcus pneumoniae/No report | 肺炎/ Pneumonia | 54/2/11 | Recovered/resolved/ No | Severe (Y) |
| Japan FF/VI 100/25 | | | | | | |
| 209443/ 002413 | 80/F/ A(J) 22.7 | Former/66.7/Yes/Missing/No report | 大葉性肺炎/ left inferior lobe Pneumonia | 55/2/8 | Recovered/resolved/ No | Mild (N) |
| 212114/ 003372 | 72/M/ A(J) 23.0 | Former/42.5/Yes/Missing/No report | 肺炎/ Pneumonia | 2/2/14 | Recovered/resolved/ No | Mild (N) |
| 212963/ 004181 | 74/M/ A(J) 18.7 | Former/65.3/Yes/Streptococcus pneumoniae/No report | 肺炎/ Pneumonia | 52/1/11 | Recovered/resolved/ No | Moderate (Y) |
| 213039/ 004212 | 76/M/ A(J) 28.7 | Former/45.5/Yes/Missing/No report | 細菌性肺炎/ Bacterial pneumonia | 50/1/15 | Recovered/resolved/ Yes | Severe (Y) |
| Not-Japan VI 25 | | | | | | |
| 207031/ 000111 | 61/F/ W (E) 34.9 | Current/52.4/ No/Missing/No report | 細菌性肺炎/ bacterial pneumonia | 70/1/8 | Recovered/resolved/ No | Moderate (N) |
| 208311/ 001815 | 73/M/ A (EA) 28.0 | Former/46.2/ No/No growth/No report | 肺炎/ Pneumonia | 39/1/13 | Recovered/resolved/ No | Moderate (Y) |

**表 2.7.4.5-38　肺炎の一覧（200820 試験、All Subjects）（続き）**

| Center/Subject | Age/ Sex/ Race/ BMI ($kg/m^2$) | Screening: Smoking Status/ Post-Bronchodilator $FEV_1$% Predicted/ eCRF Reported Past History of Pneumonia/ Pathogen Identified from Culture/ Pneumococcal Vaccine Coverage During the Study | Preferred term/ Verbatim term | Time Since First Dose/ Last Dose/ Duration of Event(days) | Outcome/ Drug-Related | Severity Serious (Y/N) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Not-Japan FF/VI 100/25 | | | | | | |
| 207042/ 000224[2] | 60/F/ W (E)/ 30.1 | Former/41.1/Yes/Missing/No reYort | 肺炎/ Hospital Acquired Pneumonia | 83/28/32 | Recovered/resolved/ No | Severe (Y) |
| 207048/ 001696 | 72/F W (E)/ 40.2 | Former/63.5/No/Missing/No report | 肺炎/ Pneumonia | 81/1/10 | Recovered/ resolved with sequelae/ No | Moderate (N) |
| 208087/ 001046 | 51/M/ W (E)/ 41.2 | Current/33.7/No/Missing/No report | 肺炎/ Pneumonia | 80/1/7 | Recovered/resolved/ No | Moderate (N) |
| 208095/ 001367 | 74/M/ W (E)/ 26.5 | Former/55.9/ No/Missing/ No report | 肺炎/ Pneumonia | 70/1/17 | Recovered/resolved/ No | Severe (Y) |

MedDRA Ver. 18.0/MedDRA J Ver. 18.0
Note: Pneumonia events are those pre-defined AE preferred terms that mapped to the AEs of special interest group of pneumonia.
1. Subject 4746 does not appear in Listing 5.12 as he had no reported past or current medical conditions.
2. This event occurred in the post-treatment period. The subject was receiving albuterol (salbutamol) as treatment for chronic obstructive pulmonary disease at the time of the event.
NR=Not Reported
A = Asian; F = female; J = Japanese heritage; M = male, W = White, E = European, EA = East Asian
Source: 200820 CSR Listing 5.07, Listing 5.08, Listing 5.12, Listing 5.14, Listing 5.15, Listing 5.19, Listing 7.03

#### 2.7.4.5.1.11.1.2.7.　ESA 安全性解析における安全性の結論（200820 試験）

200820 試験の日本人で評価した FF/VI および VI に関連する安全性の結果の大部分は、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。したがって、200820 試験の全被験者集団で得られた結果は、日本人集団にもあてはまると考えた。

### 2.7.4.5.1.12.　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）における日本人の部分集団解析

本項では、HZC113782 試験における日本人被験者集団の安全性データの要約を示す。全ての安全性の解析には SP を用いた。

#### 2.7.4.5.1.12.1.　被験者の内訳

239 例の日本人被験者がスクリーニングされ、そのうち 141 例（59%）が無作為化された（付録 2.7.4.7-8 HZC113782 CSR Japan Table 1.001)。無作為割付けされた全ての日本人の被験者は治験薬の投与を受け、全例が SP に含まれた。ITT-E 集団にも全例が含まれたため、SP と ITT-E 集団の被験者集団は一致していた（141 例）。

日本人の ITT-E 集団において、91 例（65%）の被験者が試験終了時まで治験薬投与を受けた。その割合は FF 100 µg 群での 56%から FF/VI 100/25 µg 群での 72%の範囲内であった（付録 2.7.4.7-8 HZC113782 CSR Japan Table 1.002)。

主な治験薬投与中止の理由は、全体集団と同様に同意撤回（12%）及び有害事象（11%）であった（付録 2.7.4.7-8 HZC113782 CSR Japan Table 1.004）。日本人被験者では、効果不十分（11%）も中止理由として多くみられ、その割合は 3%（FF/VI 100/25 µg 群）から 15%（プラセボ群）であった。

#### 2.7.4.5.1.12.2. 人口統計学的特性

日本人の人口統計学的特性及びベースライン時のデータは、FF/VI 100/25 µg 群の喫煙歴（平均 pack-years）を除き、投与群を通して概ね同様であった（付録 2.7.4.7-8 HZC113782 CSR Japan Table 1.005, Table 1.009, Table 1.010, Table 1.012）。喫煙歴は日本人の FF/VI 100/25 µg 群では 66 pack-years であったが、他の投与群では 52～58 pack-years であった。

次に日本人と全体集団の人口統計学的特性及びベースライン時のデータの比較を示す。日本人の 94%は男性で、全体集団（74%）よりも高い割合であった。BMI 平均値は日本人では 23 $kg/m^2$ と、全体集団（28 $kg/m^2$）と比較して低かった。日本人の平均年齢は 70 歳であり、全体集団（65 歳）より高かった。喫煙歴について、日本人の平均喫煙歴（pack-years）は 58 pack-years で 62%の被験者が喫煙歴あり（現喫煙者ではない）であったのに対し、全体集団では日本人と比べて平均喫煙歴（pack-years）は 41 pack-years と小さく、喫煙歴ありの割合は 53%と少なかった。日本人の気管支拡張剤投与後の $FEV_1$ 平均値は予測値の 61%と全体集団（予測値の 60%）と同程度であった。一方、$FEV_1$/FVC については日本人では 49%と全体集団（58%）より低かった。スクリーニング前 12 ヵ月の COPD 増悪歴については、日本人では増悪歴を有さない被験者（87%）が全体集団（61%）と比較して多かった。

#### 2.7.4.5.1.12.3. 曝露状況

治験薬の平均曝露期間は、1.8 年（プラセボ群及び FF 100 µg 群）～2.2 年（FF/VI 100/25 µg 群）であった（付録 2.7.4.7-8 HZC113782 CSR Japan Table 3.001)。総曝露量は、63 患者・年（プラセボ群）から 80 患者・年（FF/VI 100/25 µg 群）であった。

#### 2.7.4.5.1.12.4. 有害事象

全体集団に比べて、日本人の被験者数の割合が少なかったため、投与群を通してみられた有害事象の発現頻度について考察する際には注意が必要である。

治療期間中の有害事象の発現頻度は、日本人では 71～91%、全体集団では 67～68%、また治療期間中の治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は、日本人では 3～19%、全体集団では 6～8%であり、いずれも全体集団に比べ日本人での発現頻度が高かった（付録 2.7.4.7-8 HZC113782 CSR Japan Table 3.002)。日本人の治験薬投与中止に至った有害事象及び治療期間中の重篤な有害事象の発現頻度は、各投与群で同程度だった。

日本人で発現頻度が高かった有害事象（いずれかの投与群で発現頻度が 3%以上）のうち最も高頻度にみられた有害事象は鼻咽頭炎と慢性閉塞性肺疾患であった（付録 2.7.4.7-8 HZC113782 CSR Japan Table 3.019)。

日本人で 2 例以上にみられた治験薬と関連がある有害事象は、肺炎、発声障害及び慢性閉塞性肺疾患のみであった（付録 2.7.4.7-8 HZC113782 CSR Japan Table 3.008）。

治療期間中に日本人において 4 例の死亡例が報告された（付録 2.7.4.7-8 HZC113782 CSR Japan Table 3.012）。その内訳は、プラセボ群で 2 例（結腸癌及び直腸癌、多臓器不全）並びに FF 100 μg 群で 2 例（急性心不全及び呼吸不全）であった。個々の死亡に至った有害事象のうち複数例に発現した事象はなかった。

治療期間中の日本人で報告された主な重篤な有害事象（死亡を含む）は、肺炎（6～14%）及び慢性閉塞性肺疾患（3～12%）であった（付録 2.7.4.7-8 HZC113782 CSR Japan Table 3.011）。

日本人で報告された治験薬投与中止に至った有害事象のうち、2 例以上でみられた事象は肺炎のみであった（付録 2.7.4.7-8 HZC113782 CSR Japan Table 3.018）

注目すべき有害事象のうち日本人で最もよくみられた事象は肺炎だった。各実薬投与群の肺炎の発現頻度は同程度（17～22%）であったが、プラセボ群（6%）と比べると高かった（付録 2.7.4.7-8 HZC113782 CSR Japan Table 3.020、Table 3.021)。

#### 2.7.4.5.2. 外因性要因

##### 2.7.4.5.2.1. 喫煙状況別の有害事象

###### 2.7.4.5.2.1.1. 6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

6 ヵ月間の肺機能試験における治療期間中の有害事象の喫煙状況別の要約を表 2.7.4.5-39 に示す。

全般的に、喫煙状況によっても有害事象の発現頻度に ITT 集団との差を示唆するものはなく、各 SOC で発現頻度の高い有害事象でもこの傾向は同様であった。有害事象の発現頻度に、喫煙状況による治療に関連した傾向はなかった。治験薬と関連がある有害事象又は重篤な有害事象の発現頻度に、喫煙状況に基づく顕著な差はなかった。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においても、喫煙状況による顕著な差はなかった。

発現頻度が高かった有害事象の種類は、現喫煙者と喫煙歴を有する被験者との間で同様であった。

**表 2.7.4.5-39 治療期間中の有害事象の要約－喫煙状況別－**
**（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

| 喫煙状況 | 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) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | | | | | | | |
| ITT | 196/412 (48) | 114/206 (55) | 203/410 (50) | 93/205 (45) | 196/408 (48) | 201/410 (49) | 96/203 (47) |
| 現喫煙者 | 107/220 (49) | 63/111 (57) | 115/220 (52) | 51/112 (46) | 109/222 (49) | 122/225 (54) | 54/112 (48) |
| 喫煙歴あり | 89/192 (46) | 51/95 (54) | 88/190 (46) | 42/93 (45) | 87/186 (47) | 79/185 (43) | 42/91 (46) |
| 治験薬と関連がある有害事象 | | | | | | | |
| ITT | 33/412 (8) | 25/206 (12) | 40/410 (10) | 18/205 (9) | 31/408 (8) | 34/410 (8) | 27/203 (13) |
| 現喫煙者 | 17/220 (8) | 14/111 (13) | 29/220 (13) | 10/112 (9) | 18/222 (8) | 21/225 (9) | 15/112 (13) |
| 喫煙歴あり | 16/192 (8) | 11/95 (12) | 11/190 (6) | 8/93 (9) | 13/186 (7) | 13/185 (7) | 12/91 (13) |
| 重篤な有害事象 | | | | | | | |
| ITT | 21/412 (5) | 6/206 (3) | 23/410 (6) | 15/205 (7) | 31/408 (8) | 22/410 (5) | 10/203 (5) |
| 現喫煙者 | 11/220 (5) | 6/111 (5) | 12/220 (5) | 11/112 (10) | 18/222 (8) | 10/225 (4) | 2/112 (2) |
| 喫煙歴あり | 10/192 (5) | 0/95 | 11/190 (6) | 4/93 (4) | 13/186 (7) | 12/185 (6) | 8/91 (9) |
| 治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象 | | | | | | | |
| ITT | 39/412 (9) | 19/206 (9) | 36/410 (9) | 23/205 (11) | 40/408 (10) | 37/410 (9) | 15/203 (7) |
| 現喫煙者 | 17/220 (8) | 13/111 (12) | 19/220 (9) | 17/112 (15) | 25/222 (11) | 19/225 (8) | 4/112 (4) |
| 喫煙歴あり | 22/192 (11) | 6/95 (6) | 17/190 (9) | 6/93 (6) | 15/186 (8) | 18/185 (10) | 11/91 (12) |

n/N (%)
Source: ISS-COPD Table 2.172, Table 2.173, Table 2.174, Table 2.175

#### 2.7.4.5.2.1.2. 1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）

1 年間の増悪試験における治療期間中の有害事象の喫煙状況別の要約を表 2.7.4.5-40 に示す。

全般的に、喫煙状況によっても有害事象の発現頻度に ITT 集団との差を示唆するものはなく、各 SOC で発現頻度の高い有害事象でもこの傾向は同様であった。有害事象の発現頻度に、喫煙状況による治療に関連した傾向はなかった。治験薬と関連がある有害事象又は重篤な有害事象の発現頻度に、喫煙状況に基づく顕著な差はなかった。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においても、喫煙状況による顕著な差はなかった。

発現頻度が高かった有害事象の種類は、現喫煙者と喫煙歴を有する被験者との間で同様であった。1 年間の増悪試験の被験者では、現喫煙者では肺炎のリスクがより高かったことは注目に値する（2.7.4.2.1.4.3.2.）。

**表 2.7.4.5-40 治療期間中の有害事象の要約－喫煙状況別－**
**（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| 喫煙状況 | 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) |
|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | | | | |
| ITT | 620/820 (76) | 621/806 (77) | 622/811 (77) | 575/818 (70) |
| 現喫煙者 | 283/364 (78) | 278/359 (77) | 273/352 (78) | 254/364 (70) |
| 喫煙歴あり | 337/456 (74) | 343/447 (77) | 349/459 (76) | 321/454 (71) |
| 治験薬と関連がある有害事象 | | | | |
| ITT | 169/820 (21) | 134/806 (17) | 140/811 (17) | 113/818 (14) |
| 現喫煙者 | 90/364 (25) | 67/359 (19) | 72/352 (20) | 49/364 (13) |
| 喫煙歴あり | 79/456 (17) | 67/447 (15) | 68/459 (15) | 64/454 (14) |
| 重篤な有害事象 | | | | |
| ITT | 136/820 (17) | 123/806 (15) | 124/811 (15) | 126/818 (15) |
| 現喫煙者 | 70/364 (19) | 52/359 (14) | 58/352 (16) | 58/364 (16) |
| 喫煙歴あり | 66/456 (14) | 71/447 (16) | 66/459 (14) | 68/454 (15) |
| 治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象 | | | | |
| ITT | 53/820 (6) | 62/806 (8) | 61/811 (8) | 45/818 (6) |
| 現喫煙者 | 32/364 (9) | 25/359 (7) | 25/352 (7) | 23/364 (6) |
| 喫煙歴あり | 21/456 (5) | 37/447 (8) | 36/459 (8) | 22/454 (5) |

n/N (%)
Source: ISS-COPD Table 2.177, Table 2.178, Table 2.179, Table 2.180

### 2.7.4.5.2.2. 地域別の有害事象

#### 2.7.4.5.2.2.1. 6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

6 ヵ月間の肺機能試験における治療期間中の有害事象の地域別の要約を表 2.7.4.5-41 に示す。

全般的に、各 SOC の有害事象の種類はすべての地域で同様であったが、欧州の被験者は有害事象の発現頻度が ITT 集団に比べて低い傾向にあり、米国及びその他の地域（チリ、アルゼンチン、ペルー、メキシコ、フィリピン、日本／韓国、ロシア及びウクライナ）の被験者は有害事象の発現頻度が高い傾向にあった。有害事象の発現頻度に、地域による治療に関連した傾向はなかった。有害事象の件数は少なかったが、すべての地域において、治験薬と関連がある有害事象及び重篤な有害事象では同様の傾向が認められた。治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象は少なく、すべての地域にわたり投与群間でバラツキがあり、一貫性のある傾向はなかった。

発現頻度の高かった有害事象の種類はすべての地域において同様であり、欧州の被験者では欧州以外の地域に比べ、各事象の発現頻度が低かった。

**表 2.7.4.5-41 治療期間中の有害事象の要約－地域別－**
**（HZC112206 試験及び HZC112207 試験、ITT）**

| 地域 | 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) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | | | | | | | |
| ITT | 196/412 (48) | 114/206 (55) | 203/410 (50) | 93/205 (45) | 196/408 (48) | 201/410 (49) | 96/203 (47) |
| 米国 | 67/129 (52) | 59/82 (72) | 84/151 (56) | 23/42 (55) | 64/131 (49) | 83/122 (68) | 31/51 (61) |
| 欧州 | 78/186 (42) | 29/57 (51) | 70/166 (42) | 54/130 (42) | 74/178 (42) | 60/175 (34) | 44/116 (38) |
| その他 | 51/97 (53) | 26/67 (39) | 49/93 (53) | 16/33 (48) | 58/99 (59) | 58/113 (51) | 21/36 (58) |
| 治験薬と関連がある有害事象 | | | | | | | |
| ITT | 33/412 (8) | 25/206 (12) | 40/410 (10) | 18/205 (9) | 31/408 (8) | 34/410 (8) | 27/203 (13) |
| 米国 | 14/129 (11) | 15/82 (18) | 23/151 (15) | 6/42 (14) | 14/131 (11) | 20/122 (16) | 13/51 (25) |
| 欧州 | 9/186 (5) | 5/57 (9) | 9/166 (5) | 7/130 (5) | 9/178 (5) | 7/175 (4) | 9/116 (8) |
| その他 | 10/97 (10) | 5/67 (7) | 8/93 (9) | 5/33 (15) | 8/99 (8) | 7/113 (6) | 5/36 (14) |
| 重篤な有害事象 | | | | | | | |
| ITT | 21/412 (5) | 6/206 (3) | 23/410 (6) | 15/205 (7) | 31/408 (8) | 22/410 (5) | 10/203 (5) |
| 米国 | 9/129 (7) | 2/82 (2) | 6/151 (4) | 4/42 (10) | 13/131 (10) | 11/122 (9) | 4/51 (8) |
| 欧州 | 3/186 (2) | 3/57 (5) | 8/166 (5) | 7/130 (5) | 11/178 (6) | 7/175 (4) | 4/116 (3) |
| その他 | 9/97 (9) | 1/67 (1) | 9/93 (10) | 4/33 (12) | 7/99 (7) | 4/113 (4) | 2/36 (6) |
| 治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象 | | | | | | | |
| ITT | 39/412 (9) | 19/206 (9) | 36/410 (9) | 23/205 (11) | 40/408 (10) | 37/410 (9) | 15/203 (7) |
| 米国 | 12/129 (9) | 4/82 (5) | 11/151 (7) | 6/42 (14) | 19/131 (15) | 19/122 (16) | 6/51 (12) |
| 欧州 | 8/186 (4) | 7/57 (12) | 11/166 (7) | 13/130 (10) | 9/178 (5) | 10/175 (6) | 5/116 (4) |
| その他 | 19/97 (20) | 8/67 (12) | 14/93 (15) | 4/33 (12) | 12/99 (12) | 8/113 (7) | 4/36 (11) |

n/N (%)
その他：チリ、アルゼンチン、ペルー、メキシコ、フィリピン、日本／韓国、ロシア及びウクライナ
Source: ISS-COPD Table 2.172, Table 2.173, Table 2.174, Table 2.175

### 2.7.4.5.2.2.2. 1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）

1 年間の増悪試験における治療期間中の有害事象の地域別の要約を表 2.7.4.5-42 に示す。

全般的に、各 SOC の有害事象の種類はすべての地域で同様であったが、欧州及びその他の地域 1（チリ、アルゼンチン、ペルー、メキシコ及びフィリピン）の被験者は有害事象の発現頻度が ITT 集団に比べて低い傾向にあり、米国及びその他の地域 2（オーストラリア、カナダ及び南アフリカ）の被験者は有害事象の発現頻度が高い傾向にあった。有害事象の発現頻度に、地域による治療に関連した傾向はなかった。欧州及びその他 1 の地域では、治験薬と関連がある有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度がわずかに低かったが、地域による顕著な差はなかった。その他の地域 1 では、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がわずかに低かったが、地域間で顕著な差はなかった。

発現頻度の高かった有害事象の種類はすべての地域において同様であった。

**表 2.7.4.5-42 治療期間中の有害事象の要約－地域別－**
**（HZC102871 試験及び HZC102970 試験、ITT）**

| 地域 | 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) |
|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | | | | |
| ITT | 620/820 (76) | 621/806 (77) | 622/811 (77) | 575/818 (70) |
| 米国 | 227/278 (82) | 236/275 (86) | 224/276 (81) | 214/279 (77) |
| 欧州 | 145/218 (67) | 139/208 (67) | 146/207 (71) | 125/215 (58) |
| その他 1 | 124/172 (72) | 127/178 (71) | 123/174 (71) | 118/172 (69) |
| その他 2 | 124/152 (82) | 119/145 (82) | 129/154 (84) | 118/152 (78) |
| 治験薬と関連がある有害事象 | | | | |
| ITT | 169/820 (21) | 134/806 (17) | 140/811 (17) | 113/818 (14) |
| 米国 | 74/278 (27) | 59/275 (21) | 69/276 (25) | 48/279 (17) |
| 欧州 | 25/218 (11) | 29/208 (14) | 31/207 (15) | 31/215 (14) |
| その他 1 | 28/172 (16) | 14/178 (8) | 16/174 (9) | 9/172 (5) |
| その他 2 | 42/152 (28) | 32/145 (22) | 24/154 (16) | 25/152 (16) |
| 重篤な有害事象 | | | | |
| ITT | 136/820 (17) | 123/806 (15) | 124/811 (15) | 126/818 (15) |
| 米国 | 59/278 (21) | 57/275 (21) | 45/276 (16) | 46/279 (16) |
| 欧州 | 29/218 (13) | 21/208 (10) | 32/207 (15) | 27/215 (13) |
| その他 1 | 19/172 (11) | 17/178 (10) | 19/174 (11) | 21/172 (12) |
| その他 2 | 29/152 (19) | 28/145 (19) | 28/154 (18) | 32/152 (21) |
| 治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象 | | | | |
| ITT | 53/820 (6) | 62/806 (8) | 61/811 (8) | 45/818 (6) |
| 米国 | 22/278 (8) | 26/275 (9) | 18/276 (7) | 13/279 (5) |
| 欧州 | 11/218 (5) | 15/208 (7) | 15/207 (7) | 14/215 (7) |
| その他 1 | 6/172 (3) | 6/178 (3) | 8/174 (5) | 7/172 (4) |
| その他 2 | 14/152 (9) | 15/145 (10) | 20/154 (13) | 11/152 (7) |

n/N (%)
その他 1：チリ、アルゼンチン、ペルー、メキシコ及びフィリピン
その他 2：オーストラリア、カナダ及び南アフリカ
Source: ISS-COPD Table 2.177, Table 2.178, Table 2.179, Table 2.180

### 2.7.4.5.3. 薬物相互作用

#### 2.7.4.5.3.1. ケトコナゾール

薬物相互作用に関する 2 本の臨床薬理試験を実施した。詳細は M1.13.1.3.の 2.7.4.A.5.3.参照のこと。

### 2.7.4.5.4. 妊娠及び授乳時の使用

本申請に用いた COPD 臨床試験において妊娠の報告はなかった。妊婦における FF/VI ならびに FF 及び VI の各配合成分の安全性を評価する、適切で良好にコントロールされた試験はない。COPD の患者集団は一般的に高齢であるため、妊娠の可能性は低い。FF/VI、FF 及び VI の妊娠中の使用は、予想されるベネフィットが胎児へのリスクを上回る場合にのみ使用するべきである。授乳婦による FF/VI の使用に関する臨床試験のデータはないため、母体に対する FF/VI の重要性を考慮して、授乳を中止するか FF/VI を中止するかの判断がなされるべきである。

### 2.7.4.5.5. 過量投与

FF/VI の過量投与の影響は、各配合成分の同じ用量の過量投与の場合と同様の可能性がある。

FF の長期間の過量投与の結果、副腎皮質機能亢進症の徴候／症状が発現する可能性がある。健康被験者において、最大 4000 μg までの単回吸入、最大 2000 μg/日までの反復吸入を最長 14 日間行った場合の忍容性は良好であった。喘息患者において、FF を最大 1000 μg までの用量で最長 3 日間吸入投与した場合の忍容性も良好であった。健康被験者において、2000 μg の単回経口投与及び 250 μg の単回静脈内投与の忍容性は良好であった。有害事象の発現頻度は、実薬対照群とプラセボ群において同様であった。

COPD の臨床試験では、FF/VI の 1 日 1 回投与の検討において、推奨用量を超える用量の FF を評価した。HZC111348 試験において、FF/VI 400/25 μg 1 日 1 回を 28 日間吸入投与した場合の忍容性は良好であった。主要評価項目の一つである、28 日間の治療期間終了時の投与後 0～4 時間の心拍数の加重平均値のベースラインからの変化量の調整済平均値に FF/VI 400/25 μg 群とプラセボ群との間で差はなく、変化量の調整済平均値のプラセボ群との差の 95% CI の上限は、非劣性を検証するためにあらかじめ規定した心拍数の限界値（＋10 bpm/分）をはるかに下回っていた。別の主要評価項目である試験期間全体における有害事象の発現頻度に関しては、治療期間中に何らかの有害事象を発現した被験者の割合は FF/VI 400/25 μg 群の方がプラセボ群に比べてわずかに高かった。COPD 患者を対象としたその他の臨床試験でみられたプロファイルと同様に、最もよくみられた治療期間中の有害事象はいずれの群でも鼻咽頭炎であった。試験期間中、死亡や COPD の増悪の報告はなかった。血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査の評価項目、バイタルサイン、グルコース値、カリウム値、心電図の評価に臨床的に関連のある治療による影響を示すエビデンスは認められなかった。

VI の過量投与に伴い予測される徴候及び症状は、過剰な β-アドレナリン刺激によるもの、及び／又は痙攣発作、狭心症、高血圧又は低血圧、頻脈、不整脈、神経過敏、頭痛、振戦、筋痙攣、口内乾燥、動悸、悪心、浮動性めまい、疲労、倦怠感、不眠症などの徴候及び症状の発現又は亢進である。VI の過量投与は臨床的に重要な QTc 間隔の延長をもたらし、これが心室性不整脈を引き起こす可能性がある。その他の過量投与の徴候には低カリウム血症及び高血糖がある。COPD の臨床試験ではこれらの有害事象のいくつかが発現したが、大部分の発現頻度は非常に低く、VI 群における発現頻度は FF/VI 群又はプラセボ群と同様であった。

健康被験者において、VI を最大 100 μg/日までの用量で最長 14 日間反復吸入投与した場合の忍容性は良好であった。VI を喘息患者に最大 400 μg まで、COPD 患者に最大 100 μg まで単回吸入投与した場合の忍容性も良好であった。健康被験者に 500 μg を単回経口投与した場合、及び 55 μg を単回静脈内投与した場合の忍容性は良好であった。

健康被験者に FF/VI 800/100 μg を最長 7 日間吸入投与した場合も忍容性は良好であった。COPD の臨床試験では、FF/VI の評価において、推奨用量を超える用量の VI についても評価を行った。VI の用量設定試験（B2C111045 試験）では、最大 50 μg の VI の 1 日 1 回吸入投与が 28 日間評価された。28 日間の治療期間中、VI の各用量の忍容性は良好であった。用

量増加に伴う安全性の懸念は示されず、バイタルサイン、心電図、血中グルコース及びカリウム値に臨床的に問題となる影響もなかった。VI 25 µg までの用量では、ほとんどの検体で血漿中 VI 濃度が定量限界（30 pg/mL）未満であった。最大用量の 50 µg において、全身曝露（投与後最初の 30 分間に観察された Cmax）と全身性薬力学的評価項目（脈拍数、QTc、グルコース又はカリウム）との間に明らかな関係はなかった。

すべての試験を併合すると、偶発的な過量投与が報告されたのは 1 件のみであった。HZC102970 試験において VI 25 µg の投与を受けた被験者 1 例（被験者番号 127604）で偶発的過量投与が報告された。被験者が治験薬投与を受けた最初の 15 日間に有害事象として治験薬の偶発的過量投与が報告された。被験者は 1 年間の全試験期間を通して治験を継続した（総曝露期間 373 日）。過量投与に関連する有害事象はなかった。

#### 2.7.4.5.6. 薬物乱用

患者が FF/VI あるいは FF 又は VI の各配合成分を乱用するというエビデンス及び懸念はない。

#### 2.7.4.5.7. 離脱症状及び反跳現象

FF/VI の COPD 臨床試験では、被験者は治験参加後にもともと使用していた維持療法を再開する場合が多く、この維持療法は通常は ICS 及び LABA であった。治験薬投与終了後に他の適切な COPD の治療薬が処方されない場合、COPD の徴候及び症状が悪化することが予測された。

FF/VI の申請データパッケージにおける臨床試験では、治験薬投与終了後の有害事象を評価するために、投与終了後に後観察期間を設定した。後観察期間中の有害事象の発現頻度は、すべての臨床試験で低かった。治験薬投与終了後の有害事象の発現頻度の上昇又は重症度の悪化は認められず、反跳効果を示唆するものはなかった。実薬（FF/VI、FF 又は VI）の投与を受けた被験者とプラセボの投与を受けた被験者との間で、治験薬投与終了後に報告された有害事象の種類に、臨床的に顕著な差はなかった。FF/VI 又は各配合成分に対する耐性（時間経過に伴う治療効果の消失）のエビデンスは認められなかった。

全身性ステロイド薬投与からの離脱により、一部の被験者で、ステロイド薬離脱の徴候（関節痛及び／又は筋肉痛、疲労及びうつ病など）が認められた。しかしながら、FF/VI 吸入後の全身吸収は少なく、全身性ステロイド薬で見られるような離脱の影響は小さいことが期待されており、FF/VI の推奨用量ではこのような徴候は見られなかった。

#### 2.7.4.5.7.1. 後観察期間の有害事象

##### 2.7.4.5.7.1.1. 6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

HZC112206 試験及び HZC112207 試験では、後観察期間の有害事象の発現頻度はすべての群で低かった（<1～5%）。両試験の併合データでは、後観察期間に発現した個々の有害事象、治験薬と関連がある個々の有害事象の発現頻度は、いずれの群においても 3%未満であった。

後観察期間には、11 例の被験者に重篤な有害事象が発現した。実薬群における後観察期間中の重篤な有害事象の発現例数（0～3 例、0～<1%）は、プラセボ群（3 例、<1%）と比較して同程度か、又は少なかった。

後観察期間中に発現した有害事象のうち 1 件が、治験責任医師により治験薬と関連があると判定された。本事象はアラニン・アミノトランスフェラーゼ異常であり、FF 100 μg 群の 1 例で報告された（HZC112206 試験の被験者番号 138530）。本被験者のスクリーニング時の ALT は基準値内であった（17 IU/L）。治験薬の最終投与から 14 日後に ALT は 159 IU/L、AST は 74 IU/L に上昇した。その 7 日後、ALT は回復傾向にあり（81 IU/L）、AST 及びビリルビンはこの時点で基準値内に回復した。

後観察期間に治験薬と関連がある重篤な有害事象はなかった。

後観察期間中に、肺炎は FF 100 μg 群の 1 例のみで認められた。本事象は胸部 X 線検査によって確認されず、重篤な有害事象とは考えられず、致死的でもなかった。

#### 2.7.4.5.7.1.2. 1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）

HZC102871 試験及び HZC102970 試験では、後観察期間の有害事象の発現頻度はすべての群で低かった（3～5%）。全般的に、両試験における後観察期間中の有害事象は、SOC が「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現頻度が最も高く（1～2%）、発現頻度が高かった有害事象は鼻咽頭炎、肺炎、口腔カンジダ症及び尿路感染であり、各群のこれらの事象の発現頻度は 1%未満であった。

1 年間の増悪試験の併合データでは、後観察期間に発現した個々の有害事象、個々の治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は、いずれの群においても 3%未満であった。

後観察期間中の重篤な有害事象の発現例数は、FF/VI 群では 9～16 例（1～2%）であり、VI 25 μg 群（13 例、2%）と同程度か、又は少なかった。後観察期間中の個々の重篤な有害事象の発現例数はすべての群において最大 3 例（<1%）であり、大部分は 3 例未満であった。

後観察期間中の治験薬と関連がある個々の有害事象の発現頻度は、いずれの群においても 1%未満であった。すべての FF/VI 群を通して発現頻度が高かった有害事象は口腔カンジダ症であり、本事象は VI 25 μg 群では認められなかった。治験薬と関連があるその他のすべての有害事象は、いずれの群でも 1 例であった。

後観察期間中の肺炎の発現頻度は低く、FF/VI 群の発現例数は同程度であった（FF/VI 50/25 μg 群で 1 例、FF/VI 100/25 及び 200/25 μg 群でそれぞれ 2 例）。後観察期間中の肺炎の発現例数は VI 25 μg 群の方が多かった（4 例）。9 例中 5 例の肺炎が重度であり、6 例の肺炎が重篤と判断された。

後観察期間中に肺炎を発現した 9 例中 4 例で胸部 X 線検査が実施された。4 例中 2 例の胸部 X 線検査で浸潤が認められたが、2 例では浸潤は認められなかった。浸潤が認められた 2 例は、治験薬として VI 25 μg の投与を受けていた。

後観察期間中に重篤な肺炎を発現した 6 例中 3 例で胸部 X 線検査が実施され、3 例中 2 例の X 線検査（2 例とも VI 25 μg 群）で浸潤が認められた。

VI 25 μg 群の 1 例（HZC102970 試験の被験者番号 127070）が肺炎のために死亡し、本被験者は胸部 X 線検査で浸潤が確認された。

後観察期間の重篤な有害事象のうち 1 件が治験薬と関連があると判定された。本被験者は VI 25 μg 群であり、後観察期間中に肺炎球菌性肺炎が認められた。

#### 2.7.4.5.7.1.3. 200820 試験

後観察期間中の有害事象の発現頻度は低く、FF/VI 100/25 μg 群及び VI 25 μg 群と同程度であった（FF/VI 100/25 μg 群で 7 例及び VI 25 μg 群で 13 例）。いずれの投与群においても 2 例以上で報告された有害事象はなかった。

#### 2.7.4.5.7.1.4. 国内長期投与試験（HZC114156 試験）

HZC114156 試験では、後観察期間中に FF/VI 100/25 μg 群で 7%（4 例）、200/25 μg 群で 9%（12 例）に有害事象が発現した。このうち、治験薬と関連がある有害事象はなかった。

後観察期間中の重篤な有害事象は FF/VI 200/25 μg 群で 2%（2 例）に発現し、多臓器不全が 1 例、器質化肺炎が 1 例であった。FF/VI 100/25 μg 群では後観察期間中に重篤な有害事象は発現しなかった。

#### 2.7.4.5.7.1.5. COPD 併合試験

全般的に、後観察期間中の有害事象、治験薬と関連がある有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度は、6 ヵ月間の肺機能試験（2.7.4.5.7.1.1.）、1 年間の増悪試験（2.7.4.5.7.1.2.）及び 4 週間の試験（2.7.4.5.7.1.6.2.）ともに、いずれの群においても低かった。

後観察期間中、肺炎の発現頻度はすべての群で低く、後観察期間中に肺炎が認められた被験者はいずれの群においても 1%未満であった。いずれの群でも、後観察期間中のあらゆる肺炎、あるいは重度又は重篤な肺炎の発現頻度の上昇は示唆されなかった。後観察期間中に死亡に至った肺炎が VI 25 μg 群で 1 件発現した（HZC102970 試験の被験者番号 127070）。

#### 2.7.4.5.7.1.6. COPD 患者を対象とした補完する評価試験

#### 2.7.4.5.7.1.6.1. 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 患者を対象とした臨床試験（HZC113782 試験）

HZC113782 試験において、後観察期間の有害事象の発現頻度は、すべての投与群で 4%であった（付録 2.7.4.7-7 HZC113782 CSR Overall Table 3.024）。いずれの投与群においても、1%以上の頻度で発現した有害事象は認められなかった。

#### 2.7.4.5.7.1.6.2. 4 週間の試験

#### 2.7.4.5.7.1.6.2.1. HZC110946 試験

クロスオーバーの HZC110946 試験では、ウォッシュアウト期間中の有害事象は、直前の治療期間にプラセボの投与を受けた被験者（3 例、6%）及び直前の治療期間に FF/VI 200/25 μg の投与を受けた被験者（1 例、3%）に比較して、直前の治療期間に FF/VI 50/25 μg の投与を受けた被験者で多かった（4 例：12%）。FF/VI 100/25 μg の投与を受けた被験者では、ウォッシュアウト期間中に有害事象は報告されなかった（2.7.4.2.1.1.2.6.2.）。

ウォッシュアウト期間中の有害事象は頚部痛、クレスト症候群、上気道感染、頭痛、一過性脳虚血発作、悪心、低ナトリウム血症及び高血圧であった。このうち頚部痛及び一過性脳虚血発作は重篤な有害事象であった（2.7.4.2.1.1.2.6.2.及び 2.7.4.2.1.3.6.2.）。注目すべき有害事象である高血圧は、2.7.4.2.1.4.2.6.2.に詳述した。

HZC110946 試験では、後観察期間中に有害事象は報告されなかった。

#### 2.7.4.5.7.1.6.2.2. HZC111348 試験

HZC111348 試験では、後観察期間中に FF/VI 400/25 µg 群の 4 例（10%）に有害事象が発現した。プラセボ群では後観察期間中に有害事象は発現しなかった。後観察期間中の有害事象は発熱、胆石症、ウイルス性胃腸炎及び鼻漏で、各 1 例で発現した。いずれも、治験責任医師により治験薬との関連は否定された。

#### 2.7.4.5.7.1.6.2.3. B2C111045 試験

B2C111045 試験では、後観察期間における有害事象の発現頻度は低く（3～7%）、すべての群で同程度であった。発現頻度の高かった後観察期間中の有害事象は頭痛であり、合計 6 例で発現した（VI 3 µg 群 3 例、プラセボ群、VI 25 及び 50 µg 群それぞれ 1 例）。後観察期間中の個々の有害事象の発現頻度は、いずれの群においても 3%以下であった。

### 2.7.4.5.7.1.6.3. FP/SALM 実薬対照試験

#### 2.7.4.5.7.1.6.3.1. HZC113107 試験

HZC113107 試験では、後観察期間中に FF/VI 100/25 µg 群で 2 件の有害事象が発現し、1 件が気管支炎、1 件が呼吸困難であった。FP/SALM 500/50 µg 群では後観察期間中に有害事象は認められなかった。

#### 2.7.4.5.7.1.6.3.2. HZC113109 試験

HZC113109 試験では、後観察期間中に FP/SALM 250/50 µg 群で 7 件の有害事象が発現した（気管支炎、外骨腫、鼡径ヘルニア、筋骨格痛、鼻閉塞、副鼻腔炎及び上気道感染が各 1 件）。また、FF/VI 100 25 µg 群で 2 件の有害事象が発現した（急性副鼻腔炎及び靭帯捻挫が各 1 件）。

#### 2.7.4.5.7.1.6.3.3. HZC112352 試験

HZC112352 試験では、後観察期間中に 4 件の有害事象が発現し、その内訳は FF/VI 100/25 µg 群が 1 件（背部痛）、FP/SALM 250/50 µg 群が 3 件（腎盂腎炎、歯膿瘍、及び血管穿刺部位血腫が各 1 件）であった。

#### 2.7.4.5.7.2. 後観察期間の COPD の増悪

##### 2.7.4.5.7.2.1. 6 ヵ月間の肺機能試験（HZC112206 試験及び HZC112207 試験）

6 ヵ月間の肺機能試験では、治験薬や救済薬以外の治療を要する急性の COPD の症状悪化を「COPD の増悪」とし、その回数や程度について調査した。

HZC112206 試験では、4 例で後観察期間中に COPD の増悪が認められ、その内訳は FF 100 μg 群で 2 例、VI 25 μg 群及び FF/VI 50/25 μg 群で各 1 例であった。プラセボ群及び FF/VI 100/25 μg 群では後観察期間中の増悪はなかった。すべての増悪は中等度であった。

HZC112207 試験では、5 例で後観察期間中に COPD の増悪が認められ、その内訳は FF 200 μg 群で 2 例、プラセボ群、FF100 μg 群及び FF/VI 200/25 μg 群で各 1 例であった。VI 25 μg 群及び FF/VI 100/25 μg 群では後観察期間中の増悪はなかった。すべての増悪は中等度であった。

##### 2.7.4.5.7.2.2. 1 年間の増悪試験（HZC102871 試験及び HZC102970 試験）

1 年間の増悪試験では、中等度及び重度の COPD の増悪は有効性の評価項目であった。

1 年間の増悪試験の後観察期間中の COPD の増悪の発現件数はすべての群で少なく、増悪を認めた被験者数は、両試験ともに FF/VI 群及び VI 25 μg 群で同程度であった。

HZC102871 試験における後観察期間中の中等度及び重度の増悪の発現例数は、すべての群にわたり同程度であった（VI 25 μg 群で 3 例、FF/VI 群で 3～4 例）。FF/VI 100/25 μg 群の 1 例が 2 件の増悪を発現した。その他の被験者では増悪の報告件数は 1 件であった。VI 25 μg 群のすべての増悪は中等度であった。FF/VI 50/25 μg 群では 4 件中 3 件、FF/VI 100/25 μg 群では 5 件中 1 件、200/25 μg 群では 3 件中 1 件が重度であった。FF/VI 50/25 μg 群の 1 件の増悪は致死的であった。

HZC102970 試験における後観察期間中の中等度及び重度の増悪の発現例数は、すべての群にわたり同程度であった（VI 25 μg 群で 5 例、FF/VI 群で 3～4 例）。これらの被験者における増悪の報告件数は各 1 件であった。VI 25 μg 群では 5 件中 3 件が重度であったのに対し、FF/VI 50/25 μg 群では 3 件中 0 件、FF/VI 100/25 μg 群では 4 件中 1 件、FF/VI 200/25 μg 群では 3 件中 2 件であった。VI 25 μg 群の 1 件（HZC102970 試験の被験者番号 127070）の有害事象は致死的であった（本被験者は肺炎及び気道感染の重篤な有害事象を後観察期間中に発現した）。

##### 2.7.4.5.7.2.3. 200820 試験

後観察期間中の COPD の増悪は、FF/VI 100/25 μg 群で 1 例及び VI 25 μg 群で 2 例であった。

##### 2.7.4.5.7.2.4. 国内長期投与試験（HZC114156 試験）

HZC114156 試験では、後観察期間中に COPD の増悪は認められなかった。

#### 2.7.4.5.7.2.5. COPD 患者を対象とした補完する評価試験

##### 2.7.4.5.7.2.5.1. 4 週間の試験

###### 2.7.4.5.7.2.5.1.1. HZC110946 試験

HZC110946 試験では、ウォッシュアウト期間又は後観察期間中に COPD の増悪は認められなかった。

###### 2.7.4.5.7.2.5.1.2. HZC111348 試験

HZC111348 試験では、後観察期間中に COPD の増悪は認められなかった。

###### 2.7.4.5.7.2.5.1.3. B2C111045 試験

B2C111045 試験では、後観察期間中に有害事象として 2 例で慢性閉塞性肺疾患が報告され、両被験者ともに VI 3 μg 群であった。このうち 1 例は重篤で、治験薬と関連があると判定されたが、10 日後に回復した。

#### 2.7.4.5.8. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

FF/VI 又は個々の配合成分（FF 又は VI）の使用が、自動車運転及び機械操作に対する能力に影響を及ぼしたり、精神機能を損なったりするというエビデンスはなく、その可能性も観察されていない。FF/VI 投与により、プラセボ又は VI 25 μg の投与に比べて有害事象の傾眠、疲労、倦怠感又は嗜眠（基本語）の増加は示唆されなかった。COPD 患者を対象とした 7 試験の併合解析では、疲労を除いたこれらのすべての有害事象の発現頻度は、いずれの群においても 1%未満であった。疲労の発現頻度はすべての群で 1%未満～2%であった。6 ヵ月の肺機能試験のデータ及び 1 年間の増悪試験のデータは、これらの知見を支持するものである。

#### 2.7.4.5.9. 喘息患者を対象とした臨床試験

用法・用量設定及び眼の安全性の評価に用いた喘息患者の試験（9 試験）の結果を本項に要約する。

**喘息試験における安全性の評価項目**

喘息患者を対象とした試験における安全性の評価項目を表 2.7.4.5-43 に示す。

**表 2.7.4.5-43　喘息試験における安全性の評価項目**

| 試験名 | FFA 112202 | HZA 113310 | FFA 109684 | FFA 109685 | FFA 109687 | B2C 109575 | FFA 112059 | HZA 106827 | HZA 106839 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 喘息増悪 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 肝機能検査 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 臨床検査（グルコース値とカリウム値含む） | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | － | ○ | ○ |
| 投与後のグルコース値とカリウム値 | － | － | － | － | － | ○[1] | － | ○[2, 4] | － |
| 24 時間尿中コルチゾール | ○ | － | ○ | ○ | ○ | － | ○ | ○ | ○ |
| 血清コルチゾール | － | － | － | － | － | － | － | － | － |
| 投与前のバイタルサイン | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | － | ○ | － |
| 投与後のバイタルサイン | ○ | ○ | － | － | － | ○[1] | － | － | ○[3] |
| 投与前の心電図 | － | ○ | － | － | － | ○ | － | ○ | － |
| 投与後の心電図 | － | － | － | － | － | ○[1] | － | ○[2, 4] | ○[3] |
| ホルター心電図 | － | － | － | － | － | － | － | － | ○[4] |
| 口腔咽頭検査[5] | ○ | － | ○ | ○ | ○ | － | ○ | ○ | ○ |
| 眼科検査 | － | － | － | － | － | － | － | － | ○ |

1. 投与後 10 分、1 時間、2 時間、4 時間に連続測定
2. 投与後 5～20 分に単回測定
3. 投与約 10 分後に単回測定
4. 一部の被験者集団でのみ実施
5. 口腔咽頭検査でカンジダ症が認められた場合は、有害事象として報告された

### FFA112202 試験

FFA112202 試験は青少年及び成人の喘息患者を対象として FF 200 μg［1 日 1 回（OD）夜吸入投与］の FF 100 μg［1 日 2 回（BD）吸入投与］に対する非劣性を検証する多施設共同、無作為化、二重盲検、クロスオーバー試験であった。本試験の目的は、FF 200 μg を OD 夜吸入投与及び FF 100 μg を BD 吸入投与した時の有効性を比較することであった。この試験の指標として、$FEV_1$ トラフ値を比較し、FF 200 μg の OD 夜吸入投与の FF 100 μg の BD 吸入投与に対する非劣性を検証することとした。治験薬投与期間中の有害事象の発現頻度は各投与群で 5～18%で、FF 群（16～18%）及びプラセボ群（14%）では同程度であり、FP 群（5～7%）では低かった。治験期間中に最も高頻度で発現した有害事象は上気道感染であり、その発現頻度はプラセボ群で 1%に対し、FF 200 μg OD 群及び FF 100 μg BD 群ではいずれも 5%であった。治験責任医師により治験薬と関連があると判断された有害事象の発現頻度は低く、3 例の被験者でそれぞれ 1 件ずつ報告された。治験薬と関連がある有害事象のうち 2 件（頭痛及び咽喉乾燥）は、いずれも FF 100 μg BD 群で発現し、残る 1 件（心拍数増加）

は FP 200 μg OD 群で発現した。本試験では、死亡、重篤な有害事象もしくは治験中止及び治験薬投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

**HZA113310 試験**

HZA113310 試験は、18 歳以上の持続型喘息患者を対象として選択された用量及び投与間隔で VI をエリプタにより投与した時の有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、5 期クロスオーバー試験であった。本試験の主要目的は VI 6.25 μg OD、6.25 μg BD、12.5 μg OD 又は 25 μg OD を 7 日間投与し、$FEV_1$ トラフ値を指標としてプラセボに対する相対的な効果を評価することであった。有害事象の発現頻度はいずれの VI 群でも 10%以下と低かった。治療又は用量に依存した有害事象の発現頻度の上昇は認められなかった。二重盲検下の治験薬投与期間中の有害事象の全般的な発現頻度は、VI 群（5～9%）と比べてプラセボ群で高かった（18%）。最も高い頻度で報告された有害事象は鼻咽頭炎であり、その発現頻度は VI 12.5 μg OD 群で最も高かった（3%）。VI 25 μg OD 群において 3 例 3 件の交通事故が治験薬投与期間中の有害事象として報告された。そのうちの 1 例についてはむち打ち損傷も有害事象として報告された。試験中に治験薬と関連がある有害事象はみられなかった。また、高血圧、期外収縮及び振戦などの薬理学的に想定された有害事象の発現はなかった。本試験では、死亡、重篤な有害事象もしくは治験中止及び治験薬投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

**FFA109684 試験**

FFA109684 試験は中用量 ICS 療法でコントロール不良な持続型喘息の青少年及び成人患者を対象として、8 週間の FF の 1 日 1 回吸入投与及び FP 500 μg の 1 日 2 回吸入投与の有効性と安全性をプラセボと比較して評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同、用量設定試験であった。本試験の目的は、12 歳以上の青少年及び成人のコントロール不良の持続型喘息患者を対象として、FF を 4 用量（200 μg、400 μg、600 μg 及び 800 μg）で OD 夜吸入投与し、用量反応性、有効性及び安全性を評価することであった。治療期間中に各投与群で発現した有害事象の発現頻度は 22～35%であり、プラセボ群での発現頻度が最も低く（22%）、FF 600 μg OD 群、FF 800 μg OD 群及び FP 500 μg BD 群で最も高かった（各 35%）。治療期間中に、高い頻度で報告された有害事象は頭痛（投与群全体で 3～11%）及び鼻咽頭炎（投与群全体で 2～7%）であった。口腔カンジダ症又は中咽頭カンジダ症の発現頻度は、プラセボ群で 1%未満、FF 200 μg OD 群及び FF 400 μg OD 群で 6%、FF 600 μg OD 群で 2%、FF 800 μg OD 群で 11%であった。それに対して、FP 500 μg BD 群での口腔カンジダ症又は中咽頭カンジダ症の発現頻度は 4%であった。治験薬と関連がある有害事象の発現頻度はプラセボ群では低く（2%）、実薬群全体では 3～17%の範囲であり、FF 800 μg OD 群で報告された発現頻度が最も高かった。6 投与群のうちいずれかの群で 2 例以上の被験者に発現した治験薬と関連がある有害事象は、中咽頭カンジダ症（実薬群 1%未満～4%、プラセボ群 1%未満）、口腔カンジダ症（実薬群 1%未満～7%、プラセボ群 0%）、発声障害（実薬群 0～3%、プラセボ群 1%未満）及び咳嗽（実薬群 0～2%、プラセボ群 1%未満）であった。本試験では死亡例の報告はなかった。重篤な有害事象の発現頻度は

投与群全体で同程度（0～2%）であった。治療期間中及び後観察期間に、6 例で 9 件の重篤な有害事象が発現したが、いずれの事象も治験薬と関連はないと判断された（付録 2.7.4.7-2）。治験中止に至った有害事象は 10 例に 14 件報告された。その内訳はプラセボ群で 2 例（2 件）、FF 200 μg OD 群で 3 例（4 件）、FF 600 μg OD 群で 1 例（1 件）、FP 500 μg BD 群で 4 例（7 件）であり、この 10 例のうち 5 例が重篤な有害事象であった（付録 2.7.4.7-3）。

**FFA109685 試験**

FFA109685 試験は低用量 ICS 療法でコントロール不良な持続型喘息の青少年及び成人患者を対象として、8 週間の FF の OD 吸入投与又は FP 250 μg BD 吸入投与の有効性及び安全性をプラセボと比較して評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同、用量設定試験であった。本試験の目的は、12 歳以上の青少年及び成人のコントロール不良の持続型喘息患者を対象として、4 用量（100 μg、200 μg、300 μg 及び 400 μg）の FF を OD 夜吸入投与した時の、用量反応性、有効性及び安全性を評価することであった。全体として有害事象の発現頻度は各投与群で 30～42%であった。有害事象の発現頻度が最も低かったのはプラセボ群（30%）であり、FF の各投与群では発現頻度は同程度で（33～41%）、FP 250 μg BD 群の発現頻度が最も高かった（42%）。主な有害事象は頭痛（6～9%）及び鼻咽頭炎（4～9%）であった。上気道感染の発現頻度は各投与群で 0～6%であった。ICS でよくみられる局所的事象の発現頻度は低かった。治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は、プラセボ群では低く（1%未満）、実薬投与群では 6～11%であり、最も高かったのは FF 300 μg OD 群及び FP 250 μg BD 群であった（各 11%）。6 投与群のいずれかで複数の被験者に発現した治験薬と関連がある有害事象は、口腔カンジダ症又は中咽頭カンジダ症（実薬群 1%未満～3%、プラセボ群 0%）、発声障害（投与群別で 0～4%、FP 250 μg BD 群が最も高い）、頭痛（0～2%）及び咳嗽（0～2%）であった。それ以外の有害事象はいずれも各投与群で 1 例の発現であった。本試験では死亡例の報告はなかった。重篤な有害事象の発現頻度は、全投与群で同程度であった（0～1%）。治療期間中に 2 例で重篤な有害事象が報告されたが、いずれも治験薬と関連はないと判断された（付録 2.7.4.7-2）。重篤な有害事象を発現した被験者のうち 1 例（喘息）は試験を中止した。治験中止に至った有害事象は 7 例に 7 件報告された。その内訳は FF 100 μg OD 群で 3 例（3 件）、FF 200 μg OD 群で 1 例（1 件）、FF 400 μg OD 群で 2 例（2 件）、FP 250 μg BD 群で 1 例（1 件）であった（付録 2.7.4.7-3）。

**FFA109687 試験**

FFA109687 試験は非ステロイド性喘息療法でコントロール不良な青少年及び成人の持続型喘息患者を対象とした、8 週間の FF の OD 吸入投与及び FP 100 μg の BD 投与時の有効性と安全性を、プラセボと比較して評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同、用量設定試験であった。本試験の目的は、12 歳以上の青少年及び成人のコントロール不良の持続型喘息患者を対象として、4 用量（25 μg、50 μg、100 μg 及び 200 μg）の FF を OD 夜吸入投与し、用量反応性、有効性及び安全性を評価することであった。治療期間中に発現したすべての有害事象の発現頻度は 20～34%であり、FF 25 μg

OD 群で最も低く、FP 100 μg BD 群で最も高かった。FF 投与群でよくみられた有害事象のうち、いずれの有害事象も FF の用量増加に伴い発現頻度は上昇しなかった。治療期間中、よくみられた有害事象は、頭痛（投与群全体で 5～12%）及び鼻咽頭炎／口腔咽頭痛（投与群全体で 0～4%）であった。治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は、治療期間中に報告されたすべての有害事象の発現頻度と比べて低かった。治験薬と関連がある有害事象の発現頻度はプラセボ群では低く（2%）、実薬群全体においては同程度であった（FF 25 μg OD 群は発現なし、その他の実薬群で 3～6%）。6 投与群のうちいずれかの群で複数例に発現した治験薬と関連がある有害事象は、中咽頭カンジダ症とカンジダ症（両有害事象について実薬群全体で 0～2%の発現であったのに対し、プラセボ群では 0%）、及び発声障害（実薬群全体で 0～2%の発現であったのに対し、プラセボ群では 1%）であった。本試験では死亡例の報告はなかった。治療期間中に、4 例で重篤な有害事象 6 件が報告されたが、治験責任医師により治験薬と関連があると判断された事象はなかった（付録 2.7.4.7-2）。重篤な有害事象を発現した被験者のうち 2 例は試験を中止した。治験中止に至った有害事象は 7 例に 10 件報告された（付録 2.7.4.7-3）。

**B2C109575 試験**

B2C109575 試験は持続型喘息の青少年及び成人患者を対象とした 28 日間の VI の OD 投与の有効性と安全性をプラセボと比較して評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量設定試験であった。本試験の主要目的は、青少年及び成人の持続型喘息患者を対象として VI の 5 用量（3 μg、6.25 μg、12.5 μg、25 μg 及び 50 μg）の 28 日間の投与期間における用量反応性、有効性及び安全性を評価することであった。治療期間中の有害事象の発現頻度は、各 VI 群において同程度［23（VI 25 μg 群）～37%（VI 3 μg 群）］であり、プラセボ群（36%）と比べても同程度であった。最も高い頻度で報告された有害事象において、VI 群に用量依存性の発現頻度上昇はみられなかった。すべての VI 投与群で最も高い頻度で報告された有害事象は頭痛であり、プラセボ群でもその発現頻度は同程度であった。高い頻度で報告されたその他の有害事象は、上気道感染、鼻咽頭炎、浮動性めまい、背部痛、筋痙縮及び呼吸困難であった。治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は低く、プラセボ群も含め全投与群で同程度であった（VI 群：4～8%、プラセボ群：7%）。治療期間中いずれの投与群でも治験薬と関連がある有害事象が報告された被験者は 8 例以下であった。治験薬と関連がある有害事象で最も高い頻度で報告されたものは頭痛で、VI 6.25 μg 群、VI 12.5 μg 群及び VI 25 μg 群に各 2 例発現した。一方、プラセボ群並びに VI 50 μg 群では治験薬と関連がある頭痛の報告はなかった。本試験では死亡例及び重篤な有害事象の報告はなかった。治験中止又は治験薬投与中止に至った有害事象は 2 例で報告された（VI 3 μg 群及び VI 25 μg 群で各 1 例、付録 2.7.4.7-3）。

**FFA112059 試験**

FFA112059 試験は青少年及び成人の持続型喘息患者を対象として、FF を投与した時の有効性及び安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、多施設共同試験であった。本試験の目的は、12 歳以上の青少年及び成人の持続型気管支喘息患者を対

象として、24 週間の治療期間に FF 100 μg を 1 日 1 回夜投与した時の有効性及び安全性を評価することであった。治療期間中の有害事象の発現頻度は FP 250 μg BD 群（42%）及びプラセボ群（40%）に比べて FF 100 μg OD 群（53%）で高かった。全投与群で比較的よくみられた有害事象は鼻咽頭炎（プラセボ群 5%、FF 100 μg OD 群 8%、FP 250 μg BD 群 4%）、気管支炎（プラセボ群 6%、FF 100 μg OD 群 7%、FP 250 μg BD 群 4%）、頭痛（プラセボ群 4%、FF 100 μg OD 群 6%、FP 250 μg BD 群 6%）及び上気道感染（プラセボ群 5%、FF 100 μg OD 群 6%、FP 250 μg BD 群 5%）であった。その他の比較的よくみられた有害事象の発現頻度は全投与群で同様であった。治療期間中の治験薬と関連がある有害事象の発現頻度は低かった。各投与群の発現頻度は、FP 250 μg BD 群（6%、7 例）及びプラセボ群（6%、7 例）に比べて、FF 100 μg OD 群（10%、11 例）でやや高かった。多く報告された事象は、口腔カンジダ症及び中咽頭カンジダ症であった。本試験では死亡例の報告はなかった。治療期間中の死亡以外の重篤な有害事象は 7 例報告された［FF 100 μg OD 群 4 例（4%）、FP 250 μg BD 群 1 例（1%未満）及びプラセボ群 2 例（2%）、付録 2.7.4.7-2］。治験責任医師により治験薬と関連があると判断された重篤な有害事象の報告はなかった。治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象は 8 例で報告された（FF 100 μg OD 群 3 例、FP 250 μg BD 群 3 例、プラセボ群 2 例、付録 2.7.4.7-3）。いずれの投与群においても治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象の種類に明らかな傾向は認められなかった。

**HZA106827 試験**

HZA106827 試験は青少年及び成人の持続型喘息患者を対象として、FF/VI 及び FF の投与を検討する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験であった。本試験の主要目的は、12 歳以上の青少年及び成人の持続型気管支喘息患者を対象として、12 週間の治療期間に FF/VI 100/25 μg 及び FF 100 μg をそれぞれ 1 日 1 回夜投与した時の有効性及び安全性を比較することであった。よくみられた有害事象は鼻咽頭炎（プラセボ群及び FF 100 μg 群各 7%、FF/VI 100/25 μg 群 10%）及び頭痛（プラセボ群及び FF 100 μg 群各 4%、FF/VI 100/25 μg 群 5%）で、その発現頻度はすべての投与群で同程度であった。治験薬と関連がある有害事象の発現頻度はすべての投与群で全体的に低かった。FF/VI 100/25 μg 群（7%）及び FF 100 μg 群（5%）ではプラセボ群（1%）と比べて高かった。本試験では死亡例の報告はなかった。試験中に重篤な有害事象が 4 例で報告された［治験薬投与前の重篤な有害事象 1 例、治療期間中の重篤な有害事象 1 例（FF 100 μg 群）、後観察期間中の重篤な有害事象 2 例（FF 100 μg 群及び FF/VI 100/25 μg 群で各 1 例）］。いずれも中止に至るものではなく、また治験薬と関連はないと判断された（付録 2.7.4.7-2）。治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象は 3 例で報告された（FF/VI 100/25 μg 群 2 例、プラセボ群 1 例、付録 2.7.4.7-3）。

**HZA106839 試験**

HZA106839 は青少年及び成人喘息患者を対象として、FF/VI を 1 日 1 回 52 週間投与した時の安全性を評価する無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間、多施設共同試験であった。本試験の目的は 12 歳以上の喘息患者を対象に、FF/VI の 2 用量（FF/VI

100/25 µg、FF/VI 200/25 µg）を 1 日 1 回夜に 52 週間投与した時の安全性及び忍容性を評価することであった。治療期間中に各投与群に共通してよくみられた有害事象は頭痛（FF/VI 100/25 µg OD 群 19%、FF/VI 200/25 µg OD 群 17%、FP 500 µg BD 群 23%）、上気道感染（FF/VI 100/25 µg OD 群 17%、FF/VI 200/25 µg OD 群 15%、FP 500 µg BD 群 18%）及び鼻咽頭炎（FF/VI 100/25 µg OD 群 12%、FF/VI 200/25 µg OD 群 9%、FP 500 µg BD 群 10%）であった。上気道感染及び鼻咽頭炎の発現頻度は各投与群で同程度であった。頭痛の発現頻度は各 FF/VI 群（FF/VI 100/25 µg OD 群 19%、FF/VI 200/25 µg OD 群 17%）に比べて FP 500 µg BD 群（23%）でわずかに高かった。よくみられた治験薬と関連がある有害事象は、口腔カンジダ症（FF/VI 100/25 µg OD 群 4%、FF/VI 200/25 µg OD 群 3%、FP 500 µg BD 群 1%）、発声障害（FF/VI 100/25 µg OD 群 3%、FF/VI 200/25 µg OD 群 1%未満、FP 500 µg BD 群 0%）及び期外収縮（FF/VI 100/25 µg OD 群 1%未満、FF/VI 200/25 µg OD 群 2%、FP 500 µg BD 群 0%）であり、いずれも FP 500 µg BD 群と比べて FF/VI 群の発現頻度が高かった。本試験では死亡例の報告はなかった。重篤な有害事象は、治療期間中 11 例 11 件（FF/VI 100/25 µg OD 群 3 例、FF/VI 200/25 µg OD 群 1 例及び FP 500 µg BD 群 7 例）、後観察期間中に 1 例 1 件（FF/VI 100/25 µg OD 群）発現した。1 例（FP 500 µg BD 群）の重篤な有害事象（肝炎）は治験責任医師によって治験薬と関連があると判断された（付録 2.7.4.7-2）。治験薬投与中止又は治験中止に至った有害事象は計 14 例（FF/VI 100/25 µg OD 群 5 例、FF/VI 200/25 µg OD 群 3 例、FP 500 µg BD 群 6 例）で報告された。14 例中 5 例は重篤な有害事象による中止であった（付録 2.7.4.7-3）。

- 眼科検査

長期安全性試験である HZA106839 試験において、スクリーニング、投与 28 週目及び投与 52 週目に、水晶体混濁分類 III（LOCS III）によるグレード、眼圧（IOP）、水平陥凹乳頭径比（C/D 比）及び最小の視角の常用対数（LogMAR）を用いた視力などの眼科検査が実施された。これらの眼の測定のうち、後嚢下混濁（P）のレンズグレードは、薬剤に関連する白内障形成に最も関係のある評価であると考えられた[Urban, 1986; Li, 2008]。この試験の結果から、FF/VI 100/25 µg 及び FF/VI 200/25 µg は、水晶体混濁及び IOP 等の眼に関する明らかな影響はなかったことを示した。

＜LOCS III レンズグレード＞

後嚢下混濁（P）

スクリーニング時で、両眼における LOCS III 分類での平均 P は、いずれの投与群において同程度であった（0.12～0.13）。投与 28 週目及び投与 52 週目で、P のベースラインからの平均変化は小さく、投与群間で同程度であった（-0.01～0.01）。

どちらか一方の眼における LOCS III 分類でベースラインから 0.3 以上の増加を P と定義した。各群におけるほとんどすべての被験者は、投与 28 週目及び投与 52 週目で、各眼の P において 0.3 未満のベースラインからの変化が認められた（それぞれ 97～100%及び 98～100%）。ベースライン以降のいずれかの時点で P が認められた被験者は 11 例で、FF/VI 100/25 µg 群で 8 例（4%）、FF/VI 200/25 µg 群で 2 例（1%未満）及び FP 群で 1 例（1%）で

あった。4 例（FF/VI 100/25 μg 群で 3 例、FP 群で 1 例）は投与 28 週目で事象が認められていたが、投与 52 週目では消失していた。FF/VI 100/25 μg 群の 1 例は、P において、左眼で 0.1 から 1.2、右眼で 0.2 から 1.4 への大幅な増加が認められたが、P の正常範囲が 5.9 までであることを考えれば、これらの増加は臨床的な懸念になるとは見なされない。

皮質混濁（C）

スクリーニング時で、両眼における LOCS III 分類での平均 C は、いずれの投与群においても同程度であった（0.23～0.30）。投与 28 週目及び投与 52 週目で、C のベースラインからの平均変化は小さく、投与群間で同程度であった（FF/VI 100/25 μg 群で 0.03～0.04、FF/VI 200/25 μg 群で-0.01～0.04 及び FP 群で-0.01～0.01）。

この試験のための C の事象の定義はなかった。各群におけるほとんどすべての被験者は、投与 28 週目及び投与 52 週目で、各眼の C において 0.3 未満のベースラインからの変化が認められた（それぞれ 93～97%及び 90～96%）。投与 28 週目及び投与 52 週目で、0.5 以上の C の増加が認められた被験者の割合は、いずれの投与群においても同程度であった。

ベースラインから 0.5 以上の C の増加が認められた被験者は 27 例で、FF/VI 100/25 μg 群で 10 例（5%）、FF/VI 200/25 μg 群で 13 例（6%）及び FP 群で 4 例（4%）であった。7 例（FF/VI 100/25 μg 群で 3 例、FF/VI 200/25 μg 群で 4 例）は投与 28 週目で事象が認められていたが、投与 52 週目では消失していた。

核の色調（NC）

スクリーニング時で、両眼における LOCS III 分類での平均 NC は、いずれの投与群においても同程度であった（0.85～0.92）。投与 28 週目及び投与 52 週目で、NC のベースラインからの平均変化は小さく、投与群間で同程度であった（FF/VI 100/25 μg 群で 0.01～0.02、FF/VI 200/25 μg 群及び FP 群で-0.02～0.01）。

核混濁（NO）

スクリーニング時で、両眼における LOCS III 分類での平均 NO は、いずれの投与群においても同程度であった（0.95～1.04）。投与 28 週目及び投与 52 週目で、NO のベースラインからの平均変化は小さく、投与群間で同程度であった（FF/VI 100/25 μg 群で 0.00～0.02、FF/VI 200/25 μg 群で 0.03～0.04 及び FP 群で-0.03～0.02）。

＜眼圧（IOP）＞

スクリーニング時で、両眼における平均 IOP は、いずれの投与群においても同程度であった（14.2～14.5 mmHg）。投与 28 週目及び投与 52 週目で、IOP のベースラインからの平均変化は小さく、投与群間で同程度であった（FF/VI 100/25 μg 群で-0.2～0.2 mmHg、FF/VI 200/25 μg 群で-0.4～0.1 mmHg 及び FP 群で-0.3～-0.1 mmHg）。

どちらか一方の眼における IOP でベースラインから 7 mmHg 以上の上昇を IOP と定義した。各群における大部分の被験者は、投与 28 週目及び投与 52 週目で、どちらかの眼の IOP において 4 mmHg 未満の変化が認められた。ベースライン以降のいずれかの時点で IOP が認

められた被験者は 3 例で、FF/VI 100/25 µg 群で 2 例（1%未満）、FF/VI 200/25 µg 群で 1 例（1%未満）であった。IOP の上昇で有害事象として報告されたものはなかった。これらの被験者のうち、FF/VI 100/25 µg 群の 2 例は、投与 52 週目で左眼のみに 7 mmHg 以上の上昇が認められた。FF/VI 200/25 µg 群の 1 例は、両眼に上昇が認められたが、一時的な上昇であり、IOP は 2 ヵ月後にスクリーニング時のレベルに戻った（被験者はこの時点まで治験薬の投与を受けていた）。

＜水平陥凹乳頭径比（cut-to-disc ratio、C/D 比）＞

スクリーニング時で、平均 C/D 比は、いずれの投与群においても同程度であった（25.5～26.6%）。投与 28 週目及び投与 52 週目で、C/D 比のベースラインからの平均変化は小さく、投与群間で同程度であった（FF/VI 100/25 µg 群で 0.1～0.5、FF/VI 200/25 µg 群で-0.2～0.2 及び FP 群で 0.0～0.5）。

＜LogMAR 視力＞

スクリーニング時で、平均 LogMAR 視力は、いずれの投与群においても同程度であった（-0.072～-0.050）。投与 28 週目及び投与 52 週目で、LogMAR 視力のベースラインからの平均変化は小さく、投与群間で同程度であった（FF/VI 100/25 µg 群で-0.011～-0.003、FF/VI 200/25 µg 群で-0.012～0.003 及び FP 群で-0.012～-0.004）。

＜治験実施計画書で規定された眼科の中止基準に合致した被験者＞

中止基準は、眼科検査の結果で、どちらか一方の眼の眼圧でベースラインから 10 mmHg を超える上昇、どちらか一方の眼のいずれかの LOCS III 分類（NC、NO、C 又は P）でベースラインから 2.0 以上の増加、どちらか一方の眼の LogMAR スケールでベースラインから 0.3 以上の最高矯正遠見視力の変化、白内障又は屈折矯正手術であった。

6 例に中止基準に合致した眼科検査の異常が認められ、その内訳は、FF/VI 100/25 µg 群で 3 例、FF/VI 200/25 µg 群で 2 例、FP 群で 1 例であった。P 又は IOP についての事象は認められなかった。

これらの 6 例のうち 5 例に視力低下が認められた（LogMAR スケールでベースラインから 0.3 超の悪化）。これらの 6 例のうち 3 例は同じ実施医療機関で、同じ眼科医により診察されたことに留意すべきである。視力低下に加えて、FF/VI 100/25 µg 群の被験者は、瞳孔散大を目的として Mydriaticum を投与した後に有害事象として弱視が報告された。

6 例目の被験者は、FF/VI 200/25 µg 群の 40 歳の男性で、投与 28 週目に検出された皮質白内障が発現した。それぞれの眼における水晶体混濁は、スクリーニング時で-0.2 であり、投与 28 週目では左眼および右眼でそれぞれ 3、2.5 であり、早期中止時の来院から 7 日後では左眼および右眼で 2.8、2.3 であった。この事象は、被験者が試験を中止した時点で未回復であった。

### 2.7.4.6. 市販後データ

#### 2.7.4.6.1. 海外における市販後データ

FF/VI は、2013 年 5 月 10 日に COPD に対する FF/VI 吸入パウダー100 μg/25 μg の投与が米国において初めて承認された。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）。FF/VI は、喘息に対して用量が異なる 2 種類の製剤（100/25 μg 及び 200/25 μg）が承認されている。

IMS（Intercontinental Medical Statistics）Health のデータに基づくと、2013 年 4 月 1 日～2015 年 9 月 30 日を対象期間とする承認後の使用患者数は、463,080 人・年と推定される。IMS から承認後の使用患者数データを得るのに使用したアルゴリズムは以下の通りである。

| 標準 1 日用量 | 人・年 |
|---|---|
| 吸入 1 回（全用量） | 吸入 365 回 |

| 剤形（吸入粉末剤） | 標準 1 日用量 | 人・年による使用患者数 |
|---|---|---|
| 単位用量の粉末剤* | 吸入 1 回 | 単位用量の粉末剤/365 |
| 169024000 | 1 | 169024000/365 |

*発売時からの累積
上記により 463,080 人・年という累積使用患者数が得られる。

2013 年 4 月 1 日～2015 年 9 月 30 日を対象期間とする使用患者数データの詳細な内訳を適応症別、男女別及び年齢別に表 2.7.4.6-1、適応症別及び地域別に表 2.7.4.6-2 に示す。

**表 2.7.4.6-1 2013 年 4 月 1 日～2015 年 9 月 30 日を報告対象期間とする適応症別、男女別及び年齢別の市販後の使用経験に基づく累積使用患者数**

| 2013 年 4 月 1 日～2015 年 9 月 30 日の処方数*を示す（単位：千） | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 適応症 | 性別 | | | 年齢（歳） | | | | | |
| | 男性 | 女性 | 不明 | 2-11 歳 | 12-17 歳 | 18-30 歳 | 31-65 歳 | >65 歳 | 不明 |
| COPD | 1246 | 636 | 13 | 0 | 0 | 1 | 543 | 1310 | 41 |
| 喘息 | 1642 | 2455 | 73 | 6 | 55 | 466 | 2401 | 1206 | 37 |
| その他 | 248 | 379 | 0 | 0 | 5 | 43 | 313 | 266 | 0 |

*処方データに包装サイズは示されていない。開業医（GP）が診療所で書いた処方を対象（ただし、日本では病院データを対象に含めている）。処方には未承認の適応症も含まれる。適応症は WHO ICD10 による。IMS Health の Prescribing Insights データ。

**表 2.7.4.6-2 2013 年 4 月 1 日～2015 年 9 月 30 日を報告対象期間とする適応症別及び地域別の市販後の使用経験に基づく累積使用患者数**

| 2013 年 4 月 1 日～2015 年 9 月 30 日の処方数*を示す（単位：千） | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 適応症 | 地域 | | | |
| | 欧州 | 日本 | 米国/カナダ | その他 |
| COPD | 449 | 728 | 649 | 69 |
| 喘息 | 451 | 3175 | 481 | 62 |
| その他 | 291 | 124 | 177 | 34 |

* 処方データに包装サイズは示されていない。開業医（GP）が診療所で書いた処方を対象（ただし、日本では病院データを対象に含めている）。処方には未承認の適応症も含まれる。適応症は WHO ICD10 による。IMS Health の Prescribing Insights データ。実施地域には EU（ドイツ、フランス、スペイン、英国、イタリア）、日本、北アメリカ（米国及びカナダ）、その他（メキシコ及びブラジル）が含まれる。

表 2.7.4.6-1 及び表 2.7.4.6-2 のデータの情報源は IMS の「Prescribing Insights（PI）」データである。PI は、11 の主要国（米国、カナダ、日本、フランス、ドイツ、英国、スペイン、イタリア、アルゼンチン、メキシコ、ブラジル）における診療所での処方を対象とし、患者背景のほか診断別の処方情報も考慮している。PI データは、過去 3 年間のデータに限定され、病院勤務医は対象に含まない（ただし、日本では病院データも対象に含めている）。診療評価は各国の処方慣行を反映しており、国どうしを比較したり、地域別の解析又は世界の解析を実施したりする際は注意が必要である。処方データは、書かれた処方を反映している。調剤された処方及び再調剤に関する情報は対象に含めていない。

### 2.7.4.6.2. 海外で報告された重篤な有害事象

最初の承認取得から 2015 年 11 月までに報告された、全世界の臨床試験（盲検試験中の症例を除く）並びに自発報告由来の FF/VI との関連性が否定できない重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.6-3 に示す。FF/VI の安全性プロファイルは継続的にモニターし、規制要件に従って必要に応じ規制当局へ提出される Periodic Benefit Risk Evaluation Report/EU Periodic Safety Update Report（PBRER）に定期的に反映する。また、最新の Company Core Safety Information（CCSI）（1.6.2.）には、全世界の製品情報に必ず記載すべき安全性情報が反映されている。

**表 2.7.4.6-3 GlaxoSmithKline 社によって収集された重篤な有害事象一覧**

対象期間：2013 年 4 月 1 日～2015 年 11 月 9 日時点
- 本表には、盲検試験以外の FF/VI との関連性が否定されていない COPD に対する臨床試験からの重篤な有害事象の報告を含む。
- 本表には、自発報告からの関連性が否定されていない重篤な有害事象の報告を含む。また、COPD のみではなく、喘息に対する使用による重篤な有害事象も本表に含む。
- 本表では、報告された有害事象を MedDRA/J 用語（Version 18.1）を用いて分類・表記した。

## 表 2.7.4.6-3　GlaxoSmithKline 社によって収集された重篤な有害事象一覧（続き）

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 血液およびリンパ系障害 | 非溶血性貧血と骨髄抑制 | 貧血 | 17 |
| | | 小球性貧血 | 2 |
| | | 正色素性正球性貧血 | 1 |
| | | 汎血球減少症 | 1 |
| | | 悪性貧血 | 1 |
| | 凝固障害および出血性素因（血小板減少性を除く） | 凝血異常 | 1 |
| | | 播種性血管内凝固 | 1 |
| | 血小板減少症 | 免疫性血小板減少性紫斑病 | 1 |
| | | 血小板減少症 | 2 |
| | 白血球障害 | 無顆粒球症 | 1 |
| | | 発熱性好中球減少症 | 1 |
| | | 白血球増加症 | 1 |
| | | 好中球減少症 | 1 |
| 心臓障害 | 不整脈 | 不整脈 | 11 |
| | | 心房細動 | 96 |
| | | 心房粗動 | 6 |
| | | 心房頻脈 | 1 |
| | | 房室ブロック | 1 |
| | | 完全房室ブロック | 4 |
| | | 第二度房室ブロック | 1 |
| | | 徐脈性不整脈 | 1 |
| | | 徐脈 | 5 |
| | | 左脚ブロック | 1 |
| | | 右脚ブロック | 1 |
| | | 心停止 | 13 |
| | | 心細動 | 1 |
| | | 心肺停止 | 10 |
| | | 洞性徐脈 | 1 |
| | | 洞結節機能不全 | 2 |
| | | 洞性頻脈 | 2 |
| | | 上室性期外収縮 | 2 |
| | | 上室性頻脈 | 4 |
| | | 頻脈性不整脈 | 1 |
| | | 頻脈 | 8 |
| | | 発作性頻脈 | 1 |
| | | 心室性期外収縮 | 1 |
| | | 心室細動 | 1 |
| | | 心室性頻脈 | 10 |

**表 2.7.4.6-3　GlaxoSmithKline 社によって収集された**
**重篤な有害事象一覧（続き）**

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 心臓障害 | 心障害徴候および症状 | 心障害 | 2 |
| | | 心室血栓症 | 1 |
| | | 心血管障害 | 1 |
| | | 高血圧性心疾患 | 1 |
| | | 動悸 | 2 |
| | 心臓弁膜障害 | 大動脈弁閉鎖不全症 | 3 |
| | | 大動脈弁狭窄 | 3 |
| | | 僧帽弁閉鎖不全症 | 2 |
| | | 三尖弁閉鎖不全症 | 1 |
| | 冠動脈障害 | 急性冠動脈症候群 | 13 |
| | | 急性心筋梗塞 | 53 |
| | | 狭心症 | 31 |
| | | 不安定狭心症 | 31 |
| | | 冠動脈硬化症 | 4 |
| | | 冠動脈疾患 | 29 |
| | | 冠動脈狭窄 | 4 |
| | | 冠動脈血栓症 | 1 |
| | | 冠動脈入口部狭窄 | 1 |
| | | 心筋梗塞 | 66 |
| | | 心筋虚血 | 15 |
| | 心不全 | 急性左室不全 | 2 |
| | | 心不全 | 56 |
| | | 急性心不全 | 12 |
| | | 慢性心不全 | 12 |
| | | うっ血性心不全 | 57 |
| | | 心原性ショック | 1 |
| | | 心肺不全 | 6 |
| | | 肺性心 | 8 |
| | | 左室不全 | 1 |
| | | 右室不全 | 4 |
| | 心筋障害 | 心筋症 | 8 |
| | | 拡張機能障害 | 1 |
| | | 虚血性心筋症 | 2 |
| | | 左室機能不全 | 2 |
| | | 心筋壊死 | 1 |
| | 心膜障害 | 心嚢液貯留 | 1 |

**表 2.7.4.6-3　GlaxoSmithKline 社によって収集された**
**重篤な有害事象一覧（続き）**

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 先天性内分泌障害 | 副腎性器症候群 | 1 |
| | 先天性消化管障害 | 幽門狭窄 | 1 |
| | 先天性筋骨格系および結合組織障害 | 発育性股関節形成不全 | 1 |
| | | 骨形成不全症 | 1 |
| | 先天性生殖器系および乳房障害 | 陰嚢水瘤 | 1 |
| | | 包茎 | 1 |
| 耳および迷路障害 | 聴覚障害 | 難聴 | 2 |
| | | 片耳難聴 | 1 |
| | | 聴力低下 | 1 |
| | | 突発性難聴 | 1 |
| | 内耳および第 8 脳神経障害 | 回転性めまい | 4 |
| 内分泌障害 | 副腎障害 | アジソン病 | 1 |
| | | 副腎機能不全 | 1 |
| | | 副腎抑制 | 1 |
| | | クッシング症候群 | 1 |
| | 視床下部および下垂体障害 | 抗利尿ホルモン不適合分泌 | 1 |
| | 甲状腺障害 | バセドウ病 | 1 |
| | | 甲状腺機能亢進症 | 5 |
| | | 甲状腺機能低下症 | 1 |
| 眼障害 | 眼前方部構造変化、沈着および変性 | 白内障 | 12 |
| | | 水晶体混濁 | 1 |
| | 緑内障および高眼圧症 | 緑内障 | 9 |
| | 眼部出血および血管障害 NEC | 眼出血 | 3 |
| | 眼神経筋障害 | 外眼筋不全麻痺 | 2 |
| | | 眼瞼下垂 | 1 |
| | 眼部構造変化、沈着および変性 NEC | 加齢黄斑変性 | 1 |
| | | 黄斑変性 | 2 |
| | | 網膜裂孔 | 1 |
| | 網膜、脈絡膜および硝子体の出血および血管障害 | 網膜動脈閉塞 | 1 |
| | | 網膜静脈閉塞 | 1 |
| | | 硝子体出血 | 1 |

## 表 2.7.4.6-3 GlaxoSmithKline 社によって収集された 重篤な有害事象一覧（続き）

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 眼障害 | 視覚障害 | 失明 | 3 |
| | | 片側失明 | 1 |
| | | 複視 | 1 |
| | | 視神経症 | 1 |
| | | 霧視 | 2 |
| | | 視力低下 | 2 |
| | | 視力障害 | 1 |
| 胃腸障害 | 腹部ヘルニアおよびその他の腹壁状態 | 腹部ヘルニア | 4 |
| | | 腹壁障害 | 1 |
| | | 嵌頓臍径ヘルニア | 1 |
| | | 臍径ヘルニア | 11 |
| | | 絞扼性臍径ヘルニア | 1 |
| | | 臍ヘルニア | 1 |
| | 良性消化管新生物 | 腸管ポリープ | 1 |
| | | 大腸ポリープ | 3 |
| | 憩室疾患 | 腸憩室 | 2 |
| | 膵外分泌障害 | 浮腫性膵炎 | 1 |
| | | 膵機能不全 | 1 |
| | | 膵壊死 | 1 |
| | | 膵炎 | 5 |
| | | 急性膵炎 | 4 |
| | | 慢性膵炎 | 2 |
| | | 膵石症 | 1 |
| | 消化管の状態 NEC | 腹部コンパートメント症候群 | 1 |
| | | 食中毒 | 3 |
| | | 胃異形成 | 1 |
| | | 胃腸障害 | 2 |
| | | 胃腸異形成 | 1 |
| | 消化管出血 NEC | 胃出血 | 1 |
| | | 胃十二指腸出血 | 1 |
| | | 胃腸出血 | 13 |
| | | 吐血 | 4 |
| | | 腹腔内出血 | 3 |
| | | マロリー・ワイス症候群 | 2 |
| | | メレナ | 1 |
| | | 直腸出血 | 4 |
| | | 上部消化管出血 | 4 |

**表 2.7.4.6-3　GlaxoSmithKline 社によって収集された**
**重篤な有害事象一覧（続き）**

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 胃腸障害 | 消化管炎症性疾患 | 慢性胃炎 | 1 |
| | | 大腸炎 | 5 |
| | | 虚血性大腸炎 | 4 |
| | | 潰瘍性大腸炎 | 2 |
| | | 小腸炎 | 1 |
| | | 胃炎 | 7 |
| | | 出血性胃炎 | 2 |
| | 消化管運動および排泄障害 | 便秘 | 8 |
| | | 下痢 | 14 |
| | | 食道ジスキネジア | 1 |
| | | 胃食道逆流性疾患 | 8 |
| | | 胃排出不全 | 1 |
| | | 過敏性腸症候群 | 1 |
| | | 巨大結腸 | 1 |
| | | 食道アカラシア | 3 |
| | 消化管徴候および症状 | 腹部膨満 | 1 |
| | | 腹痛 | 8 |
| | | 上腹部痛 | 3 |
| | | 急性腹症 | 1 |
| | | 消化不良 | 4 |
| | | 嚥下障害 | 2 |
| | | 糞塊 | 1 |
| | | 悪心 | 1 |
| | | 嘔吐 | 3 |
| | 消化管狭窄および閉塞 | イレウス | 4 |
| | | 腸閉塞 | 10 |
| | | 胃閉塞 | 1 |
| | | 小腸閉塞 | 3 |
| | | 亜イレウス | 1 |
| | | 腸の軸捻転 | 2 |

**表 2.7.4.6-3　GlaxoSmithKline 社によって収集された**
**重篤な有害事象一覧（続き）**

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 胃腸障害 | 消化管潰瘍および穿孔 | 十二指腸潰瘍 | 5 |
| | | 胃潰瘍 | 2 |
| | | 出血性胃潰瘍 | 1 |
| | | びらん性胃炎 | 2 |
| | | 消化管穿孔 | 1 |
| | | 腸管穿孔 | 2 |
| | | 消化性潰瘍 | 2 |
| | | 穿孔性消化性潰瘍 | 1 |
| | 消化管血行障害 | 胃腸管血管異形成 | 1 |
| | | 痔核 | 2 |
| | | 腸管虚血 | 1 |
| | 口腔内軟部組織疾患 | 口唇腫脹 | 3 |
| | | 口腔内痛 | 1 |
| | | 口内炎 | 1 |
| | 腹膜および後腹膜疾患 | 腹部癒着 | 1 |
| | | 腹水 | 1 |
| | | 腹膜癒着 | 1 |
| | 唾液腺疾患 | 唾液腺腫大 | 1 |
| | 舌疾患 | 舌腫脹 | 3 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 体温異常 | 低体温 | 2 |
| | | 発熱 | 4 |
| | 医療機器に関連した血管合併症 | 血管ステント内狭窄 | 1 |
| | | ステントグラフトエンドリーク | 1 |
| | | 血管ステント閉塞 | 2 |
| | | 血管ステント狭窄 | 1 |
| | 医療機器に関する問題 | 医療機器欠陥 | 1 |
| | | 医療機器位置異常 | 1 |
| | | 医療機器の問題 | 1 |
| | | 医療機器使用法過誤 | 1 |

**表 2.7.4.6-3　GlaxoSmithKline 社によって収集された重篤な有害事象一覧（続き）**

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 致命的転帰 | 死亡 | 23 |
| | | 心突然死 | 1 |
| | | 突然死 | 28 |
| | 全身障害 NEC | 歩行不能 | 5 |
| | | 癒着 | 1 |
| | | 仮死 | 1 |
| | | 無力症 | 2 |
| | | 胸部不快感 | 6 |
| | | 胸痛 | 27 |
| | | 悪寒 | 2 |
| | | 状態悪化 | 8 |
| | | 疾患進行 | 1 |
| | | 顔面痛 | 1 |
| | | 疲労 | 2 |
| | | 異常感 | 1 |
| | | びくびく感 | 1 |
| | | 歩行障害 | 1 |
| | | 全身健康状態低下 | 1 |
| | | 不明確な障害 | 1 |
| | | インフルエンザ様疾患 | 1 |
| | | 倦怠感 | 5 |
| | | 多臓器不全 | 10 |
| | | 非心臓性胸痛 | 11 |
| | | 末梢性浮腫 | 1 |
| | | 疼痛 | 1 |
| | | 分泌物分泌 | 1 |
| | | 絞扼性ヘルニア | 1 |
| | | 腫脹 | 1 |
| | | 終末期状態 | 4 |
| | 製品品質に関する問題 | 製品の化学的汚染 | 1 |
| | 治療的効果および非治療的効果（毒性を除く） | 医薬品副作用 | 2 |
| | | 有害事象 | 3 |
| | | 薬効欠如 | 11 |
| | | 薬剤離脱症候群 | 1 |
| | 組織障害 NEC | 嚢胞 | 1 |

**表 2.7.4.6-3　GlaxoSmithKline 社によって収集された重篤な有害事象一覧（続き）**

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 肝胆道系障害 | 胆管系障害 | 胆管閉塞 | 2 |
| | | 胆管狭窄 | 2 |
| | | 胆管結石 | 4 |
| | | 胆管炎 | 4 |
| | 胆嚢障害 | 胆嚢炎 | 7 |
| | | 急性胆嚢炎 | 8 |
| | | 慢性胆嚢炎 | 1 |
| | | 胆石症 | 14 |
| | | 胆嚢障害 | 1 |
| | | 胆嚢壊死 | 1 |
| | 肝および肝胆道系障害 | アルコール性肝疾患 | 2 |
| | | 慢性肝炎 | 1 |
| | | 肝硬変 | 2 |
| | | 肝不全 | 2 |
| | | 肝機能異常 | 3 |
| | | 肝腎不全 | 1 |
| | | 胆汁うっ滞性黄疸 | 2 |
| | | 肝障害 | 1 |
| | | 肝損傷 | 2 |
| | | 門脈圧亢進症 | 1 |
| 免疫系障害 | アレルギー性疾患 | アナフィラキシー反応 | 8 |
| | | アナフィラキシーショック | 5 |
| | | アナフィラキシー様反応 | 2 |
| | | 薬物過敏症 | 1 |
| | | 過敏症 | 6 |
| | 自己免疫障害 | 自己免疫障害 | 1 |
| | 免疫障害 NEC | アレルギー性肉芽腫性血管炎 | 1 |

**表 2.7.4.6-3　GlaxoSmithKline 社によって収集された**
**重篤な有害事象一覧（続き）**

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 感染症および寄生虫症 | 感染関連事項 | 院内感染 | 1 |
| | 細菌感染症 | 動脈硬化性壊疽 | 1 |
| | | 細菌性関節炎 | 2 |
| | | 細菌性気管支炎 | 1 |
| | | 蜂巣炎 | 30 |
| | | クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 | 1 |
| | | クロストリジウム・ディフィシレ感染 | 1 |
| | | クロストリジウム・ディフィシレ性敗血症 | 1 |
| | | 丹毒 | 2 |
| | | 大腸菌性敗血症 | 1 |
| | | 細菌性眼感染 | 1 |
| | | 壊疽 | 2 |
| | | 神経ボレリア症 | 2 |
| | | 眼窩周囲蜂巣炎 | 1 |
| | | 細菌性腹膜炎 | 1 |
| | | 百日咳 | 1 |
| | | 肺炎球菌感染 | 1 |
| | | 細菌性肺炎 | 2 |
| | | ヘモフィルス性肺炎 | 1 |
| | | シュードモナス菌性肺炎 | 1 |
| | | ブドウ球菌性肺炎 | 2 |
| | | 偽膜性大腸炎 | 1 |
| | | シュードモナス性菌血症 | 1 |
| | | シュードモナス感染 | 1 |
| | | ブドウ球菌感染 | 1 |
| | | ブドウ球菌性敗血症 | 1 |
| | | レンサ球菌感染 | 1 |
| | | 細菌性尿路感染 | 1 |

## 表 2.7.4.6-3 GlaxoSmithKline 社によって収集された 重篤な有害事象一覧（続き）

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 感染症および寄生虫症 | 真菌感染症 | 気管支肺アスペルギルス症 | 3 |
| | | 真菌性食道炎 | 1 |
| | | 真菌性消化管感染 | 1 |
| | | 鼻カンジダ症 | 1 |
| | | 食道カンジダ症 | 8 |
| | | 口腔カンジダ症 | 2 |
| | | 中咽頭カンジダ症 | 2 |
| | | 肺真菌症 | 4 |
| | | 真菌性上気道感染 | 1 |
| | 詳細不明な感染体による感染症 | 腹部敗血症 | 2 |
| | | 腸管膿瘍 | 1 |
| | | 四肢膿瘍 | 2 |
| | | 口腔膿瘍 | 1 |
| | | 肛門膿瘍 | 1 |
| | | 虫垂炎 | 5 |
| | | 穿孔性虫垂炎 | 1 |
| | | 異型肺炎 | 1 |
| | | 菌血症 | 3 |
| | | 胆道性敗血症 | 2 |
| | | 胆道感染 | 1 |
| | | 気管支炎 | 15 |
| | | 医療機器関連感染 | 3 |
| | | 糖尿病性足感染 | 2 |
| | | 感染性下痢 | 1 |
| | | 憩室炎 | 10 |
| | | 赤痢 | 1 |
| | | 塞栓性肺炎 | 1 |
| | | 心内膜炎 | 5 |
| | | 感染性腸炎 | 2 |
| | | 精巣上体炎 | 1 |
| | | 胆嚢蓄膿 | 1 |
| | | 胃腸炎 | 7 |
| | | 移植片感染 | 3 |
| | | 血腫感染 | 1 |
| | | 埋込み部位感染 | 2 |
| | | 切開部位膿瘍 | 1 |

**表 2.7.4.6-3　GlaxoSmithKline 社によって収集された**
**重篤な有害事象一覧（続き）**

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 感染症および寄生虫症 | 詳細不明な感染体による感染症 | 感染性皮膚潰瘍 | 2 |
| | | 感染 | 1 |
| | | 易感染性亢進 | 1 |
| | | 感染性大腸炎 | 1 |
| | | 感染性胸水 | 1 |
| | | 感染による気管支拡張症の増悪 | 1 |
| | | 感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪 | 71 |
| | | 感染性腱鞘炎 | 1 |
| | | 腎感染 | 1 |
| | | 喉頭炎 | 1 |
| | | 限局性感染 | 3 |
| | | 下気道感染 | 27 |
| | | 肺膿瘍 | 4 |
| | | 肺感染 | 6 |
| | | リンパ節膿瘍 | 1 |
| | | リンパ管炎 | 1 |
| | | 髄膜炎 | 1 |
| | | 鼻咽頭炎 | 3 |
| | | 好中球減少性敗血症 | 3 |
| | | 精巣炎 | 1 |
| | | 骨髄炎 | 5 |
| | | 骨盤膿瘍 | 2 |
| | | 骨盤内炎症性疾患 | 1 |
| | | 腹膜炎 | 4 |
| | | 胸膜感染 | 1 |
| | | 肺炎 | 479 |
| | | 壊死性肺炎 | 1 |
| | | 処置後感染 | 1 |
| | | 術後創感染 | 2 |
| | | 腎盂膀胱炎 | 1 |
| | | 腎盂腎炎 | 2 |
| | | 急性腎盂腎炎 | 3 |
| | | 膿疱性皮疹 | 1 |
| | | 腎膿瘍 | 1 |
| | | 気道感染 | 13 |
| | | 敗血症 | 27 |

## 表 2.7.4.6-3 GlaxoSmithKline 社によって収集された 重篤な有害事象一覧（続き）

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 感染症および寄生虫症 | 詳細不明な感染体による感染症 | 敗血症性ショック | 10 |
| | | 皮下組織膿瘍 | 1 |
| | | 扁桃炎 | 1 |
| | | 気管気管支炎 | 1 |
| | | 上気道感染 | 5 |
| | | 尿路感染 | 34 |
| | | 尿路性敗血症 | 9 |
| | | 創傷感染 | 3 |
| | マイコバクテリア感染症 | 非定型マイコバクテリア感染 | 1 |
| | | 骨結核 | 1 |
| | | マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染 | 1 |
| | | 肺結核 | 8 |
| | | 結核 | 2 |
| | マイコプラズマ感染症 | マイコプラズマ性肺炎 | 1 |
| | ウイルス感染症 | ウイルス性胃腸炎 | 3 |
| | | H1N1 インフルエンザ | 1 |
| | | ヘルペスウイルス感染 | 2 |
| | | 帯状疱疹 | 2 |
| | | 帯状疱疹性髄膜脳炎 | 1 |
| | | インフルエンザ | 5 |
| | | 眼帯状疱疹 | 2 |
| | | パラインフルエンザウイルス感染 | 1 |
| | | 水痘帯状疱疹ウイルス感染 | 1 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 骨および関節損傷 | 足関節部骨折 | 3 |
| | | 剥離骨折 | 1 |
| | | 頚椎骨折 | 2 |
| | | 鎖骨骨折 | 1 |
| | | 粉砕骨折 | 1 |
| | | 椎骨脱臼 | 1 |
| | | 顔面骨骨折 | 2 |
| | | 大腿骨頚部骨折 | 7 |
| | | 大腿骨骨折 | 11 |
| | | 腓骨骨折 | 4 |
| | | 足骨折 | 4 |
| | | 前腕骨折 | 1 |
| | | 骨折 | 2 |
| | | 手骨折 | 4 |

**表 2.7.4.6-3　GlaxoSmithKline 社によって収集された**
**重篤な有害事象一覧（続き）**

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 傷害、中毒および処置合併症 | 骨および関節損傷 | 股関節部骨折 | 15 |
| | | 上腕骨骨折 | 9 |
| | | 関節脱臼 | 3 |
| | | 腰椎骨折 | 4 |
| | | 多発骨折 | 1 |
| | | 膝蓋骨骨折 | 1 |
| | | 骨盤骨折 | 3 |
| | | 橈骨骨折 | 8 |
| | | 肋骨骨折 | 12 |
| | | 脊椎圧迫骨折 | 9 |
| | | 脊椎骨折 | 3 |
| | | ストレス骨折 | 1 |
| | | 胸椎骨折 | 1 |
| | | 脛骨骨折 | 3 |
| | | 尺骨骨折 | 5 |
| | | 手首関節骨折 | 3 |
| | 曝露、化学的損傷および中毒 | アルコール中毒 | 5 |
| | | 発癌性 | 1 |
| | | 皮膚化学熱傷 | 1 |
| | | 化学的損傷 | 1 |
| | | 妊娠時曝露 | 1 |
| | | 吸入曝露 | 1 |
| | | 各種物質毒性 | 1 |
| | 物理的要因による損傷 | 第 3 度熱傷 | 1 |
| | | 熱射病 | 1 |
| | 損傷 NEC | 脳振盪 | 1 |
| | | 挫傷 | 6 |
| | | 頭蓋脳損傷 | 2 |
| | | 転倒 | 25 |
| | | 頭部損傷 | 7 |
| | | 関節包断裂 | 1 |
| | | 裂傷 | 2 |
| | | 靭帯断裂 | 1 |
| | | 四肢外傷性切断 | 1 |
| | | 多発性外傷 | 1 |
| | | 筋損傷 | 1 |
| | | 外傷性気胸 | 2 |

## 表 2.7.4.6-3 GlaxoSmithKline 社によって収集された 重篤な有害事象一覧（続き）

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 傷害、中毒および処置合併症 | 損傷 NEC | 交通事故 | 4 |
| | | 軟部組織損傷 | 1 |
| | | 脾破裂 | 1 |
| | | 硬膜下血腫 | 7 |
| | | 舌損傷 | 1 |
| | | 歯牙破折 | 1 |
| | | 外傷性血腫 | 2 |
| | | 尿道損傷 | 1 |
| | 投薬過誤 | 偶発的過量投与 | 1 |
| | | 投薬過誤 | 1 |
| | 処置による損傷および合併症 NEC | 術後貧血 | 1 |
| | | 出血性吻合部潰瘍 | 1 |
| | | 心臓弁破裂 | 1 |
| | | 造影剤反応 | 1 |
| | | 瘢痕ヘルニア | 1 |
| | | 人工関節周囲骨折 | 3 |
| | | 椎弓切除後症候群 | 1 |
| | | 処置後合併症 | 1 |
| | | 処置後血腫 | 2 |
| | | 術後ヘルニア | 1 |
| | | 術後呼吸不全 | 1 |
| | | 処置合併症 | 1 |
| | | 処置による出血 | 1 |
| | | 漿液腫 | 1 |
| | | シャント血栓症 | 1 |
| | | ストーマ部反応 | 1 |
| | | 輸血反応 | 1 |
| | | 血管偽動脈瘤 | 1 |
| | | 創部内臓脱出 | 1 |
| | 製品使用に関する問題 | 企図的過量投与 | 4 |
| | | 企図的製品使用の問題 | 1 |
| | | 過量投与 | 4 |
| | | 処方に基づく過量投与 | 1 |
| 臨床検査 | 心血管系検査（酵素検査を除く） | 血圧上昇 | 3 |
| | | 心電図異常 | 1 |
| | | 心電図 QT 延長 | 2 |
| | | 心拍数不整 | 2 |

**表 2.7.4.6-3　GlaxoSmithKline 社によって収集された重篤な有害事象一覧（続き）**

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 臨床検査 | 細胞遺伝学的検査 | 前立腺特異性抗原増加 | 1 |
| | 血液学的検査（血液型検査を含む） | 好酸球数増加 | 1 |
| | | ヘモグロビン減少 | 1 |
| | | 国際標準比増加 | 1 |
| | 肝胆道系検査 | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 |
| | | 肝酵素上昇 | 3 |
| | | 肝機能検査異常 | 11 |
| | 代謝、栄養学的および血液ガス検査 | 血中ブドウ糖増加 | 2 |
| | | 酸素飽和度低下 | 1 |
| | 微生物学的および血清学的検査 | RS ウイルス検査 | 1 |
| | 身体的診察および器官系の状態に関する事項 | 体温上昇 | 1 |
| | | 体重減少 | 2 |
| | 腎尿路系検査および尿検査 | 腎機能検査異常 | 13 |
| 代謝および栄養障害 | 酸・アルカリ障害 | ケトアシドーシス | 1 |
| | | 代謝性アシドーシス | 5 |
| | 食欲および総合的栄養摂取障害 | 栄養補給障害 | 2 |
| | | 過小食 | 1 |
| | | 肥満 | 2 |
| | 骨、カルシウム、マグネシウムおよびリン代謝障害 | 高カルシウム血症 | 1 |
| | | 低カルシウム血症 | 3 |
| | | 低マグネシウム血症 | 2 |
| | | 低リン酸血症 | 1 |
| | 糖尿病合併症 | 糖尿病性ケトアシドーシス | 1 |
| | | 高浸透圧性高血糖状態 | 1 |
| | 電解質および水分バランス異常 | 脱水 | 12 |
| | | 電解質失調 | 5 |
| | | 高カリウム血症 | 4 |
| | | 低カリウム血症 | 5 |
| | | 低ナトリウム血症 | 10 |
| | | 血液量減少症 | 2 |
| | 糖代謝障害（糖尿病を含む） | 糖尿病 | 13 |
| | | コントロール不良の糖尿病 | 4 |
| | | 高血糖 | 4 |
| | | 低血糖 | 6 |
| | | 2 型糖尿病 | 4 |
| | プリンおよびピリミジン代謝障害 | 痛風 | 4 |

**表 2.7.4.6-3　GlaxoSmithKline 社によって収集された**
**重篤な有害事象一覧（続き）**

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 筋骨格系および結合組織障害 | 骨障害（先天性障害および骨折を除く） | 骨壊死 | 1 |
| | | 顎骨壊死 | 1 |
| | | 骨減少症 | 1 |
| | | 骨粗鬆症 | 3 |
| | 結合組織障害（先天性障害を除く） | 好酸球性筋膜炎 | 1 |
| | | リウマチ性多発筋痛 | 1 |
| | | シェーグレン症候群 | 1 |
| | | 全身性エリテマトーデス | 1 |
| | 関節障害 | 関節痛 | 4 |
| | | 関節炎 | 1 |
| | | 反応性関節炎 | 1 |
| | | 関節障害 | 1 |
| | | 変形性関節症 | 10 |
| | | 関節リウマチ | 1 |
| | | 変形性脊椎症 | 3 |
| | 筋障害 | コンパートメント症候群 | 1 |
| | | 線維筋痛 | 2 |
| | | 筋壊死 | 2 |
| | | 筋痙縮 | 2 |
| | | 筋力低下 | 2 |
| | | 筋肉痛 | 1 |
| | 筋骨格系および結合組織変形（椎間板障害を含む） | 頚部脊柱管狭窄症 | 1 |
| | | 足変形 | 1 |
| | | 椎間板変性症 | 2 |
| | | 椎間板突出 | 3 |
| | | 腰部脊柱管狭窄症 | 4 |
| | | 側弯症 | 1 |
| | | 脊柱管狭窄症 | 1 |
| | 筋骨格系および結合組織障害 NEC | 背部痛 | 8 |
| | | デュプイトラン拘縮 | 1 |
| | | 成長遅延 | 1 |
| | | 運動性低下 | 1 |
| | | 筋骨格系胸痛 | 4 |
| | | 筋骨格痛 | 3 |
| | | 頚部痛 | 2 |
| | | 四肢痛 | 1 |

## 表 2.7.4.6-3 GlaxoSmithKline 社によって収集された重篤な有害事象一覧（続き）

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 筋骨格系および結合組織障害 | 滑膜および滑液包障害 | 滑液包炎 | 3 |
| | | 滑液嚢腫 | 1 |
| | 腱、靭帯および軟骨障害 | 肋軟骨炎 | 1 |
| | | 骨端症 | 3 |
| 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） | 悪性および詳細不明の乳房新生物（乳頭を含む） | 乳癌 | 13 |
| | | 遠隔転移を伴う乳癌 | 1 |
| | | 乳癌第 1 期 | 1 |
| | | 浸潤性乳管癌 | 3 |
| | 良性内分泌新生物 | 下垂体の良性腫瘍 | 1 |
| | 悪性および詳細不明の内分泌新生物 | カルチノイド腫瘍 | 1 |
| | | 神経内分泌腫瘍 | 2 |
| | | 乳頭様甲状腺癌 | 2 |
| | | 甲状腺癌 | 1 |
| | | 甲状腺新生物 | 1 |
| | 消化器の良性新生物 | 大腸腺腫 | 1 |
| | | リンパ腫性乳頭状嚢胞腺腫 | 1 |
| | | 直腸腺腫 | 1 |
| | 悪性および詳細不明の消化管新生物 | 胃腺癌 | 1 |
| | | 結腸腺癌 | 4 |
| | | 結腸癌 | 9 |
| | | 結腸直腸癌 | 1 |
| | | 胃癌 | 4 |
| | | 腸管腺癌 | 1 |
| | | 食道腺癌 | 1 |
| | | 食道癌 | 1 |
| | | 食道扁平上皮癌 | 1 |
| | | 膵癌 | 6 |
| | | 遠隔転移を伴う膵癌 | 3 |
| | | 膵新生物 | 1 |
| | | 直腸腺癌 | 2 |
| | | 口腔内扁平上皮癌 | 2 |
| | 悪性および詳細不明の肝胆道系新生物 | 肝癌 | 3 |
| | | 遠隔転移を伴う肝癌 | 2 |
| | | 肝胆道系癌 | 1 |
| | | 肝細胞癌 | 2 |

**表 2.7.4.6-3　GlaxoSmithKline 社によって収集された重篤な有害事象一覧（続き）**

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 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） | 白血病 | 急性リンパ性白血病 | 1 |
| | | 再発慢性リンパ性白血病 | 1 |
| | | 白血病 | 1 |
| | | 芽球増加を伴う不応性貧血 | 1 |
| | リンパ腫 NEC | リンパ腫 | 2 |
| | 非ホジキン B 細胞性リンパ腫 | B 細胞性リンパ腫 | 2 |
| | | びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 | 1 |
| | | マントル細胞リンパ腫 | 1 |
| | 非ホジキン T 細胞性リンパ腫 | T 細胞性リンパ腫 | 1 |
| | 組織型不明の非ホジキンリンパ腫 | 非ホジキンリンパ腫 | 1 |
| | 転移 | 副腎転移 | 1 |
| | | 骨転移 | 4 |
| | | 中枢神経系転移 | 6 |
| | | 胃腸管転移 | 1 |
| | | 肝転移 | 8 |
| | | 肺転移 | 4 |
| | | リンパ節転移 | 3 |
| | 悪性および詳細不明のその他および部位不明新生物 | 腺癌 | 1 |
| | | 悪性新生物進行 | 1 |
| | | 遠隔転移を伴う新生物 | 3 |
| | | 新生物 | 1 |
| | | 悪性新生物 | 6 |
| | | 新生物再発 | 1 |
| | | 小細胞癌 | 1 |
| | | 扁平上皮癌 | 5 |
| | 良性神経系新生物 | 脳の良性新生物 | 1 |
| | 悪性および詳細不明の神経系新生物 NEC | 遠隔転移を伴う脳悪性腫瘍 | 1 |
| | | 脳新生物 | 1 |
| | | 脳の悪性新生物 | 1 |
| | | 多形性神経膠芽細胞腫 | 1 |
| | | 髄膜腫 | 1 |
| | | シュワン細胞腫 | 1 |
| | | 脊髄新生物 | 1 |
| | 眼球新生物 | 脈絡膜の悪性新生物 | 1 |
| | 良性腎尿路系新生物 | 膀胱の良性新生物 | 1 |

**表 2.7.4.6-3　GlaxoSmithKline 社によって収集された**
**重篤な有害事象一覧（続き）**

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 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） | 悪性および詳細不明の腎尿路系新生物 | 膀胱癌 | 6 |
| | | 膀胱癌第 1 期、上皮内癌を除く | 1 |
| | | 膀胱新生物 | 4 |
| | | 膀胱癌 | 6 |
| | | 遠隔転移を伴う膀胱癌 | 1 |
| | | 腎癌 | 4 |
| | | 腎細胞癌 | 2 |
| | | 腎新生物 | 4 |
| | | 尿管新生物 | 1 |
| | | 尿管癌 | 1 |
| | 良性女性生殖器系新生物 | 卵巣胚細胞良性奇形腫 | 1 |
| | | 子宮平滑筋腫 | 1 |
| | 悪性および詳細不明の女性生殖器系新生物 | 子宮内膜癌 | 1 |
| | 良性男性生殖器新生物 | 前立腺の良性新生物 | 1 |
| | | 前立腺腺腫 | 4 |
| | 悪性および詳細不明の男性生殖器系新生物 | 前立腺癌 | 19 |
| | 良性呼吸器系および縦隔新生物（中皮腫を除く） | 肺の良性新生物 | 1 |
| | 悪性および詳細不明の呼吸器系および縦隔新生物 | 気管支癌 | 7 |
| | | 気管支新生物 | 1 |
| | | 声門癌 | 1 |
| | | 喉頭癌 | 2 |
| | | 喉頭扁平上皮癌 | 2 |
| | | 肺腺癌 | 5 |
| | | 遠隔転移を伴う肺腺癌 | 3 |
| | | 肺腺癌第 4 期 | 1 |
| | | 遠隔転移を伴う肺癌 | 5 |
| | | 再発肺癌、細胞タイプ不明 | 1 |
| | | 肺癌第 3 期、細胞タイプ不明 | 1 |
| | | 肺癌第 4 期、細胞タイプ不明 | 2 |
| | | 肺新生物 | 5 |
| | | 肺の悪性新生物 | 38 |
| | | 再発肺扁平上皮癌 | 1 |
| | | 肺扁平上皮癌第 0 期 | 1 |
| | | 肺扁平上皮癌第 2 期 | 2 |
| | | 肺扁平上皮癌第 4 期 | 1 |
| | | 非小細胞肺癌 | 5 |
| | | 非小細胞肺癌第 2 期 | 1 |

**表 2.7.4.6-3　GlaxoSmithKline 社によって収集された**
**重篤な有害事象一覧（続き）**

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 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） | 悪性および詳細不明の呼吸器系および縦隔新生物 | 非小細胞肺癌第 3A 期 | 1 |
| | | 非小細胞肺癌第 4 期 | 1 |
| | | 小細胞肺癌 | 10 |
| | | 肺扁平上皮癌 | 19 |
| | | 悪性胸腺腫 | 1 |
| | | 扁桃癌 | 2 |
| | | 声帯新生物 | 1 |
| | 悪性および詳細不明の骨格系新生物 | 骨癌 | 1 |
| | 悪性および詳細不明の皮膚新生物 | 基底細胞癌 | 4 |
| | | 線維形成性黒色腫 | 1 |
| | | 悪性黒色腫 | 2 |
| | | 遠隔転移を伴う悪性黒色腫 | 1 |
| | | 皮膚癌 | 1 |
| | | 皮膚有棘細胞癌 | 1 |
| | 良性軟部組織新生物 | 脂肪腫 | 2 |
| | 悪性および詳細不明の軟部組織新生物 | 子宮平滑筋肉腫 | 1 |
| 神経系障害 | 中枢神経系血管障害 | 脳底動脈閉塞 | 1 |
| | | 脳幹梗塞 | 1 |
| | | 頚動脈瘤 | 2 |
| | | 頚動脈疾患 | 2 |
| | | 頚動脈閉塞 | 2 |
| | | 頚動脈狭窄 | 12 |
| | | 脳出血 | 5 |
| | | 脳梗塞 | 18 |
| | | 脳虚血 | 2 |
| | | 脳血管発作 | 44 |
| | | 脳血管障害 | 5 |
| | | 頭蓋内出血 | 1 |
| | | 出血性卒中 | 3 |
| | | 頭蓋内動脈瘤 | 1 |
| | | 虚血性脳卒中 | 29 |
| | | ラクナ梗塞 | 3 |
| | | くも膜下出血 | 3 |
| | | 血栓性脳卒中 | 1 |
| | | 一過性脳虚血発作 | 20 |
| | | 血管性脳症 | 2 |
| | | 椎骨動脈狭窄 | 1 |

**表 2.7.4.6-3　GlaxoSmithKline 社によって収集された**
**重篤な有害事象一覧（続き）**

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 神経系障害 | 中枢神経系血管障害 | 椎骨脳底動脈不全 | 2 |
| | 脳神経障害（新生物を除く） | 視神経炎 | 2 |
| | | 三叉神経痛 | 1 |
| | | 第 7 脳神経麻痺 | 1 |
| | | 第 6 脳神経麻痺 | 2 |
| | | 声帯不全麻痺 | 2 |
| | 脳症 | 脳症 | 2 |
| | | 肝性脳症 | 1 |
| | | 低酸素性虚血性脳症 | 1 |
| | | 代謝性脳症 | 1 |
| | 頭痛 | 頭痛 | 13 |
| | | 片頭痛 | 2 |
| | | 前兆を伴う片頭痛 | 1 |
| | | 副鼻腔炎に伴う頭痛 | 1 |
| | 頭蓋内圧亢進および水頭症 | 脳浮腫 | 2 |
| | | 水頭症 | 1 |
| | | 正常圧水頭症 | 1 |
| | 精神的機能障害 | 認知障害 | 2 |
| | | 認知症 | 4 |
| | | アルツハイマー型認知症 | 3 |
| | | レヴィ小体型認知症 | 1 |
| | | 精神的機能障害 | 2 |
| | | 血管性認知症 | 1 |
| | 運動障害（パーキンソニズムを含む） | 不全片麻痺 | 1 |
| | | 麻痺 | 1 |
| | | 対麻痺 | 1 |
| | | パーキンソン病 | 2 |
| | | 振戦 | 1 |
| | 神経学的障害 NEC | 意識変容状態 | 3 |
| | | 失語症 | 1 |
| | | 灼熱感 | 1 |
| | | 昏睡 | 2 |
| | | 浮動性めまい | 5 |
| | | 意識消失 | 8 |
| | | 失神寸前の状態 | 3 |
| | | 鎮静 | 2 |
| | | 失神 | 28 |

**表 2.7.4.6-3　GlaxoSmithKline 社によって収集された重篤な有害事象一覧（続き）**

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 神経系障害 | 神経筋障害 | 重症筋無力症 | 2 |
| | 末梢性ニューロパチー | 手根管症候群 | 3 |
| | | 糖尿病性ニューロパチー | 1 |
| | | ギラン・バレー症候群 | 1 |
| | | 神経圧迫 | 1 |
| | | 末梢性ニューロパチー | 1 |
| | | 末梢性感覚ニューロパチー | 1 |
| | 発作（亜型を含む） | てんかん | 2 |
| | | 熱性痙攣 | 1 |
| | | 全身性強直性間代性発作 | 2 |
| | | 痙攣発作 | 5 |
| | 睡眠障害（亜型を含む） | 突発的睡眠 | 1 |
| | 脊髄および神経根障害 | 頚髄症 | 3 |
| | | 頚髄神経根障害 | 1 |
| | | 上腕の神経根炎 | 1 |
| | | 神経根障害 | 1 |
| | | 脊髄障害 | 1 |
| | 脳器質性疾患 | 脳損傷 | 1 |
| | | 小脳萎縮 | 1 |
| | | 大脳萎縮 | 1 |
| 精神障害 | 不安障害および不安症状 | 不安 | 2 |
| | 身体の活動性の変化 | 落ち着きのなさ | 1 |
| | 譫妄（錯乱を含む） | 錯乱状態 | 3 |
| | | 譫妄 | 5 |
| | | 振戦譫妄 | 1 |
| | | 失見当識 | 1 |
| | 抑うつ性気分障害 | うつ病 | 2 |
| | | 希死念慮を有するうつ病 | 1 |
| | | 大うつ病 | 3 |
| | 躁病と双極性気分障害 | 双極性障害 | 4 |
| | 気分障害 NEC | 物質誘発性気分障害 | 1 |
| | 精神および行動に現れる症状 NEC | 異常行動 | 1 |
| | 精神医学的障害 NEC | アルコール乱用 | 1 |
| | | アルコール離脱症候群 | 3 |
| | | 薬物乱用 | 1 |
| | | 精神状態変化 | 1 |
| | | 統合失調感情障害 | 2 |

## 表 2.7.4.6-3 GlaxoSmithKline 社によって収集された重篤な有害事象一覧（続き）

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 精神障害 | 睡眠障害 | 悪夢 | 1 |
| | 自殺および自傷行動 NEC | 自殺既遂 | 2 |
| | | 自殺行為 | 1 |
| | | 自殺念慮 | 4 |
| | | 自殺企図 | 2 |
| 腎および尿路障害 | 膀胱および膀胱頚部障害（結石を除く） | 膀胱障害 | 2 |
| | | 膀胱ポリープ | 4 |
| | 泌尿生殖器系障害 NEC | 尿路障害 | 1 |
| | 腎障害（腎症を除く） | 急性腎不全 | 36 |
| | | 急性腎前性腎不全 | 2 |
| | | 慢性腎臓病 | 6 |
| | | 水腎症 | 1 |
| | | 閉塞性尿路疾患 | 1 |
| | | 腎動脈狭窄症 | 1 |
| | | 腎障害 | 1 |
| | | 腎塞栓 | 1 |
| | | 腎不全 | 5 |
| | | 急性腎不全 | 1 |
| | | 腎機能障害 | 11 |
| | | 腎梗塞 | 1 |
| | | 腎腫瘤 | 3 |
| | 尿路系徴候および症状 | 排尿困難 | 1 |
| | | 血尿 | 3 |
| | | 尿路出血 | 1 |
| | | 蛋白尿 | 1 |
| | | 無菌性膿尿 | 1 |
| | | 尿失禁 | 1 |
| | | 尿閉 | 15 |
| | 尿石症 | 膀胱結石 | 1 |
| | | 尿管結石 | 3 |
| | | 尿路結石 | 3 |
| | | 腎結石症 | 5 |
| 生殖系および乳房障害 | 乳房異常 | 乳房痛 | 2 |
| | 前立腺障害（感染および炎症を除く） | 良性前立腺肥大症 | 7 |
| | | 前立腺腫大 | 1 |

## 表 2.7.4.6-3 GlaxoSmithKline 社によって収集された重篤な有害事象一覧（続き）

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 気管支障害（新生物を除く） | 喘息 | 10 |
| | | 喘息クリーゼ | 10 |
| | | 気管支閉塞 | 1 |
| | | 気管支分泌物貯留 | 1 |
| | | 気管支拡張症 | 8 |
| | | 慢性気管支炎 | 1 |
| | | 気管支痙攣 | 3 |
| | | 奇異性気管支痙攣 | 4 |
| | | 慢性閉塞性肺疾患 | 605 |
| | | 喘鳴 | 4 |
| | 下気道障害（閉塞および感染を除く） | 急性肺水腫 | 3 |
| | | 急性呼吸窮迫症候群 | 1 |
| | | 無気肺 | 5 |
| | | 肺気腫 | 4 |
| | | 間質性肺疾患 | 1 |
| | | 肺硬化 | 1 |
| | | 肺浸潤 | 1 |
| | | 器質化肺炎 | 2 |
| | | 誤嚥性肺炎 | 8 |
| | | 肺臓炎 | 1 |
| | | 肺胞内嚢胞 | 1 |
| | | 肺うっ血 | 4 |
| | | 肺線維症 | 3 |
| | | 肺壊死 | 1 |
| | | 肺水腫 | 13 |
| | 胸膜障害 | 気管支胸膜瘻 | 1 |
| | | 胸水 | 14 |
| | | 胸膜線維症 | 1 |
| | | 胸膜炎 | 1 |
| | | 気胸 | 16 |
| | | 自然気胸 | 4 |
| | 肺血管障害 | 肺塞栓症 | 31 |
| | | 肺高血圧症 | 4 |
| | 呼吸器系障害 NEC | 急性呼吸不全 | 27 |
| | | 無呼吸 | 2 |
| | | 息詰まり | 13 |
| | | 慢性呼吸不全 | 4 |

**表 2.7.4.6-3　GlaxoSmithKline 社によって収集された重篤な有害事象一覧（続き）**

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 呼吸器系障害 NEC | 咳嗽 | 5 |
| | | 発声障害 | 3 |
| | | 呼吸困難 | 40 |
| | | 安静時呼吸困難 | 1 |
| | | 喀血 | 7 |
| | | 過換気 | 1 |
| | | 低酸素症 | 5 |
| | | 肺障害 | 4 |
| | | 口腔咽頭痛 | 3 |
| | | ピックウィック症候群 | 2 |
| | | 湿性咳嗽 | 1 |
| | | 肺出血 | 1 |
| | | 肺腫瘤 | 4 |
| | | 呼吸停止 | 1 |
| | | 呼吸障害 | 2 |
| | | 呼吸窮迫 | 10 |
| | | 呼吸不全 | 41 |
| | | 睡眠時無呼吸症候群 | 2 |
| | | 痰貯留 | 1 |
| | | 咽喉絞扼感 | 1 |
| | 上気道障害（感染を除く） | 鼻出血 | 9 |
| | | 喉頭障害による呼吸困難 | 1 |
| | | 喉頭浮腫 | 8 |
| | | 喉頭ポリープ | 1 |
| | | 鼻閉 | 1 |
| | | 咽頭嚢腫 | 1 |
| | | 咽頭出血 | 1 |
| | | 咽頭浮腫 | 2 |
| | | 上気道性喘鳴 | 1 |
| | | 声帯障害 | 2 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 血管浮腫および蕁麻疹 | 血管浮腫 | 13 |
| | | 顔面腫脹 | 1 |
| | | 蕁麻疹 | 4 |
| | 角化および皮膚異栄養性障害 | 日光角化症 | 1 |
| | 表皮および皮膚異常 | 皮膚炎 | 1 |
| | | アレルギー性皮膚炎 | 3 |
| | | 剥脱性皮膚炎 | 1 |

## 表 2.7.4.6-3 GlaxoSmithKline 社によって収集された重篤な有害事象一覧（続き）

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 皮膚および皮下組織障害 | 表皮および皮膚異常 | 湿疹 | 1 |
| | | 多形紅斑 | 1 |
| | | 発疹 | 3 |
| | | 皮膚軟化 | 1 |
| | 皮膚および皮下組織障害 NEC | 神経障害性潰瘍 | 1 |
| | | 皮膚潰瘍 | 2 |
| | 皮膚血管異常 | 皮下出血 | 1 |
| 社会環境 | 生活スタイル問題 | 障害者 | 1 |
| 外科および内科処置 | 骨および関節治療手技 | 治療非遵守 | 1 |
| | | 股関節形成 | 1 |
| | | 股関節手術 | 1 |
| | | 膝手術 | 1 |
| | | 肩回旋筋腱板修復 | 1 |
| | | 肩関節手術 | 1 |
| | 乳房治療手技 | 乳房温存手術 | 1 |
| | 心臓治療手技 | 大動脈弁置換 | 2 |
| | | 心臓手術 | 4 |
| | | 心臓ペースメーカー挿入 | 2 |
| | | 心臓弁置換 | 1 |
| | 内分泌腺治療手技 | 副甲状腺手術 | 1 |
| | 眼科治療手技 | 白内障手術 | 5 |
| | 消化管治療手技 | 結腸瘻造設 | 1 |
| | 血液およびリンパ組織治療手技 | 輸血 | 1 |
| | 頭頚部治療手技 | 副鼻腔手術 | 2 |
| | 肝胆道系治療手技 | 胆嚢切除 | 1 |
| | | 胆嚢手術 | 1 |
| | 神経系、頭蓋骨および脊椎治療手技 | 脳手術 | 2 |
| | | 薬物による昏睡導入 | 1 |
| | | 脊椎椎弓切除 | 1 |
| | 腎尿路系治療手技 | 膀胱手術 | 1 |
| | 呼吸器系治療手技 | 持続的気道陽圧 | 1 |
| | | 肺新生物手術 | 1 |
| | | 酸素補充 | 9 |
| | | 肺全摘除 | 1 |
| | | 呼吸療法 | 2 |
| | 治療的手技および補助療法 NEC | 癌手術 | 2 |
| | | 化学療法 | 1 |

**表 2.7.4.6-3　GlaxoSmithKline 社によって収集された重篤な有害事象一覧（続き）**

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 外科および内科処置 | 治療的手技および補助療法 NEC | 入院 | 19 |
| | | 放射線療法 | 1 |
| | | リハビリテーション療法 | 1 |
| | | 蘇生法 | 1 |
| | | 腫瘍切除 | 1 |
| | 血管治療手技 | 頚動脈内膜剥離術 | 1 |
| | | 冠動脈ステント挿入 | 1 |
| | | 冠動脈バイパス | 1 |
| 血管障害 | 瘤および動脈解離 | 大動脈瘤 | 10 |
| | | 大動脈瘤破裂 | 2 |
| | | 大動脈解離 | 1 |
| | | 大動脈狭窄 | 8 |
| | | 動脈閉塞性疾患 | 3 |
| | | 動脈狭窄 | 2 |
| | | 動脈硬化症 | 3 |
| | | 大腿動脈閉塞 | 3 |
| | | 腸骨動脈閉塞 | 2 |
| | | ルリーシュ症候群 | 2 |
| | | 末梢動脈閉塞性疾患 | 11 |
| | | 末梢動脈狭窄 | 1 |
| | | 末梢性虚血 | 5 |
| | | 末梢静脈疾患 | 2 |
| | | 鎖骨下動脈狭窄 | 1 |
| | | 血管収縮 | 1 |
| | 血圧低下、非特異的血圧障害およびショック | 血圧変動 | 1 |
| | | 循環虚脱 | 6 |
| | | 低血圧 | 8 |
| | | 血液量減少性ショック | 1 |
| | | 起立性低血圧 | 3 |
| | | 末梢循環不全 | 1 |
| | | ショック | 1 |
| | | 出血性ショック | 2 |
| | 塞栓症および血栓症 | 深部静脈血栓症 | 16 |
| | | 塞栓症 | 1 |
| | | 末梢動脈血栓症 | 4 |
| | | 血栓症 | 3 |
| | | 静脈血栓症 | 2 |

**表 2.7.4.6-3　GlaxoSmithKline 社によって収集された重篤な有害事象一覧（続き）**

| 器官別大分類（SOC） | 高位グループ用語（HLGT） | 基本語（PT） | 発現件数 |
|---|---|---|---|
| 血管障害 | リンパ管障害 | リンパ浮腫 | 1 |
| | 血管障害 NEC | 血管異形成 | 1 |
| | | 大動脈拡張 | 1 |
| | | 動脈障害 | 1 |
| | | 潮紅 | 3 |
| | | 末梢血管障害 | 5 |
| | 血管性出血障害 | 血腫 | 4 |
| | | 出血 | 3 |
| | | 内出血 | 1 |
| | 高血圧性血管障害 | 高血圧 | 15 |
| | | 高血圧クリーゼ | 13 |
| | | 高血圧緊急症 | 1 |
| | 血管の炎症 | 多発血管炎を伴う肉芽腫症 | 1 |
| | | 側頭動脈炎 | 1 |

### 2.7.4.7.　付録

以下を 2.7.4.の付録とした。

付録 2.7.4.7-1　表 2.7.4.7-1　死亡例一覧
付録 2.7.4.7-2　表 2.7.4.7-2　重篤な有害事象症例一覧
付録 2.7.4.7-3　表 2.7.4.7-3　投与中止に至った有害事象症例一覧
付録 2.7.4.7-4　注目すべき有害事象のグループおよび該当する有害事象（基本語）（200820 試験及び HZC113782 試験を除く）
付録 2.7.4.7-5　注目すべき有害事象のグループおよび該当する有害事象（基本語）（200820 試験）
付録 2.7.4.7-6　ISS-COPD Statistical Data Displays
付録 2.7.4.7-7　HZC113782 CSR Overall Data Displays
付録 2.7.4.7-8　HZC113782 CSR Japan Data Displays
付録 2.7.4.7-9　臨床的に重要と考えられる心電図所見
付録 2.7.4.7-10　臨床的に重要と考えられるホルター心電図所見

## 2.7.5. 参考文献

2.7.で引用した文献を以下に示す。

Ahn JE, Karlsson MO, Dunne A, et al. Likelihood based approaches to handling data below the quantification limit using NONMEM VI. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2008;35:401-21.

Allen A. The Relationship Between Fluticasone Furoate Systemic Exposure and Cortisol Suppression. Clin Pharmacokinet. 2013;52:885-96.

Andersen PK, Gill RD. Cox's regression model for counting processes: a large sample study. Ann Statist 1982;10 (4):1100-20.

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; 23:932-46.

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.

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

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

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) 2015. Available from www.goldcopd.org.

Hanania N, Darken P, Horstman D, et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 μg)/salmeterol (50 μg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. Chest 2003;124:834-43.

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

Hankinson JL, Kawut SM, Shahar E, et al. Performance of American Thoracic Society-recommended spirometry reference values in a multiethnic sample of adults: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) lung study. Chest. 2010;137(1):138-45.

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 Respir Crit Care Med. 2007;175:144-9.

Li J, Tripathi RC, Tripathi BJ. Drug-induced ocular disorders. Drug Safety 2008;31(2):127-39.

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.

Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J 2005;26:948-68.

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.

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;106:257-68.

Tashkin DP, Rennard SI, Martin P, et al. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurized metered-dose inhaler in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease. Drugs 2008a;68(14):1975-2000.

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.

Urban RC, Cotlier E. Corticosteroid-induced cataracts. Surv Ophthalmol 1986;31(2):102-10.

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

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.

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.