テリルジー100エリプタ14吸入用
テリルジー100エリプタ30吸入用

製造販売承認申請書添付資料

第２部（モジュール２）CTDの概要（サマリー）

2.5. 臨床に関する概括評価

グラクソ・スミスクライン株式会社

Feb 05 2019 10:35:46

臨床に関する概括評価の目次

頁

2.5. 臨床に関する概括評価 1
2.5.1. 製品開発の根拠 1
2.5.1.1. はじめに 1
2.5.1.2. COPD の病態及び治療 1
2.5.1.3. 3 剤配合剤の開発根拠 2
2.5.1.4. 臨床開発計画 3
2.5.1.5. 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守に関する陳述 7
2.5.1.6. 規制当局による承認及び助言の経緯 8
2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価 12
2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価 13
2.5.4. 有効性の概括評価 15
2.5.4.1. 臨床試験のデザイン、対象集団及び評価項目 15
2.5.4.2. 有効性の解析に対する統計学的考察 25
2.5.4.3. 人口統計学的特性及びベースライン特性 29
2.5.4.4. 有効性の結果 33
2.5.4.5. 日本人の COPD 患者における推奨用法・用量 67
2.5.5. 安全性の概括評価 70
2.5.5.1. はじめに 70
2.5.5.2. 臨床的安全性に関連する非臨床データ 72
2.5.5.3. 解析対象集団 72
2.5.5.4. 曝露状況 72
2.5.5.5. 安全性の結果 74
2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論 114
2.5.6.1. 治療の背景 114
2.5.6.2. ベネフィット 115
2.5.6.3. リスク 117
2.5.6.4. ベネフィット・リスク評価 120
2.5.7. 参考文献 124

2.5 の略号等一覧

略号（略称）	内容
AE	有害事象
AESI	注目すべき有害事象
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	共分散分析
APSD	Aerodynamic Particle Size Distribution（空気動力学的粒子分布）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BDI	Baseline Dyspnea Index
BMI	ボディマス指数
BUD	ブデソニド
CAT	COPD Assessment Test（COPD アセスメントテスト）
CCDS	企業中核安全性データシート
CDLM	Capacity of Daily Living during the Morning
CEC	独立判定委員会
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	信頼区間
COPD	慢性閉塞性肺疾患
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
CRF	症例報告書
CSR	総括報告書
CT	Computed Tomography（コンピュータ断層撮影）
eCRF	電子症例報告書
E-RS:COPD	Evaluating Respiratory Symptoms in COPD
ESA	Ethnic Sensitivity Assessment
EXACT	Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Tool
EXACT-RS	Exacerbations of COPD Tool-Respiratory Symptoms
EXT	継続投与
FDA	Food and Drug Administration
FEV_1	1 秒量
FF	フルチカゾンフランカルボン酸エステル
FOR	ホルモテロールフマル酸塩水和物
FP	フルチカゾンプロピオン酸エステル
FVC	努力性肺活量
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準
GOLD	国際的な COPD 治療ガイドライン
GSK	GlaxoSmithKline
H0	帰無仮説
HA	対立仮説
HPA-axis	視床下部－下垂体－副腎皮質系
HR	Hazard ratio
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議（International Conference on Harmonisation）
ICS	吸入ステロイド薬
IND	Investigational New Drug
ITT	Intent-To-Treat
LABA	長時間作用性 β_2 刺激薬
LAMA	長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬
LS	最小二乗
MAA	Marketing Authorization Application
MACE	Major Adverse Cardiac Events
MCID	臨床的に意義のある最小差
MedDRA	国際医薬用語集
MgSt	ステアリン酸マグネシウム
mPP	Modified Per Protocol

略号（略称）	内容
NDA	New Drug Application
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey（米国健康栄養試験調査）
NHS	National Health Service（国民保険サービス）
NYHA	ニューヨーク心臓協会
OD	1 日 1 回
PD	薬力学
PK	薬物動態
PPK	母集団薬物動態
PRO	Patient Reported Outcomes
PT	基本語
QOL	生活の質
QTc	補正した QT 間隔
SAE	重篤な有害事象
SALM	サルメテロール
SAWP	Scientific Advice Working Party（科学的助言作業部会）
SD	標準偏差
SE	標準誤差
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SGRQ-C	COPD-specific version of the St. George respiratory questionnaire
SmPC	添付文書
SMQ	MedDRA 標準検索式
SOC	器官別大分類
SS	連続スパイロメトリー
TDI	Transition Dyspnea Index
TDI-SAC	TDI の自己入力式電子版
TIO	チオトロピウム臭化物水和物
ULN	基準値上限
UMEC	ウメクリジニウム臭化物
VI	ビランテロールトリフェニル酢酸塩

2.5. 臨床に関する概括評価

2.5.1. 製品開発の根拠

2.5.1.1. はじめに

フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）／ウメクリジニウム臭化物（UMEC）／ビランテロールトリフェニル酢酸塩（VI）の吸入粉末剤（FF/UMEC/VI：本剤）は、吸入ステロイド薬（ICS）の FF、長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬（LAMA）の UMEC 及び長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）の VI からなる 3 剤配合吸入剤で、単一の吸入器（エリプタ®）を用いて経口吸入する。本剤の各配合成分の用量は、FF 100 μg、UMEC 62.5 μg 及び VI 25 μg であり、これらの用量は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）の治療薬として本邦（表 2.5.1-1）及び海外で既に承認されている 2 剤配合吸入剤の FF/VI 及び UMEC/VI 並びに UMEC 単剤における用量と同一である（いずれもエリプタを用いて 1 日 1 回吸入投与）。

表 2.5.1-1 本剤の配合成分を含む単剤及び 2 剤配合剤の本邦における COPD を対象とした承認状況

販売名	成分（用量）	用法	承認時期
アノーロ® エリプタ® 7 吸入用 アノーロ® エリプタ® 30 吸入用	UMEC/VI（62.5/25 μg）	1 日 1 回吸入	2014 年 7 月
エンクラッセ® 62.5μg エリプタ® 7 吸入用 エンクラッセ® 62.5μg エリプタ® 30 吸入用	UMEC（62.5 μg）	1 日 1 回吸入	2015 年 3 月
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	FF/VI（100/25 μg）	1 日 1 回吸入	2016 年 12 月

本申請の目的は、本邦において、本剤の 1 日 1 回吸入投与について COPD 患者への治療を適応とする承認を取得することである。なお本剤は、1 日 1 回投与の COPD 治療薬として、米国において 2017 年 9 月に、欧州において 2017 年 11 月に承認を取得している。

2.5.1.2. COPD の病態及び治療

COPD は、気流閉塞の亢進を特徴とする進行性の疾患であり、慢性の咳嗽、喀痰の増加、呼吸困難、喘鳴等の呼吸器症状が段階的に悪化する。COPD は患者の生活の質（QOL）を著しく低下させるだけでなく、虚血性心疾患や高血圧症、不整脈、糖尿病等、併存する心血管系疾患と関連することも多い。COPD 増悪は一般的に、疾患管理法の変更を必要とする日常的な変動の範囲を超えた急性の症状の悪化であるとされており、COPD 増悪により COPD 患者の QOL 及び呼吸機能が低下し、生命予後が悪化する。以上のことから、COPD 増悪の予防並びに症状、QOL 及び生命予後の改善は COPD における重要な管理目標とされている[GOLD, 2017; JRS COPD, 2013]。

COPD 治療における薬物療法は、COPD 患者の症状及び QOL の改善、運動耐容能と身体活動性の向上及び維持並びに増悪の予防に有用である[GOLD, 2017; JRS COPD, 2013]。

国際的な COPD 治療ガイドライン（GOLD ガイドライン）における COPD 患者の管理指針では、COPD 増悪のリスクがある患者に対し、治療薬を LAMA、LAMA/LABA 又は

ICS/LABA から開始し、患者に更に増悪がみられた場合、薬理作用を補う治療薬を追加する段階的な治療法が推奨されている[GOLD, 2017]。例えば LAMA 単剤による治療を受けていた患者を LAMA/LABA 又は ICS/LABA による 2 剤併用療法に切り替え、更に ICS/LAMA/LABA による 3 剤併用療法に強化する方法、又は 2 剤併用療法から開始し必要に応じて 3 剤併用療法に切り替える方法である。

3 剤を併用することにより、呼吸機能や QOL が更に改善し、増悪頻度が減少すると報告されているものの、現時点ではこれらの推奨法の多くは、前向き臨床試験から直接的なエビデンスが得られていないと GOLD ガイドラインで述べられている[GOLD, 2017]。

本邦の COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドラインにおいては、LAMA 又は LABA 単剤から治療を開始し、治療効果が不十分な場合には他剤を併用することが推奨されている。また、増悪を繰り返す場合には、LABA 及び LAMA の各単剤又は併用に加えて ICS の追加を考慮することが推奨されている[JRS COPD, 2013]。例えば、LAMA 又は LABA から治療を開始して 2 剤併用の LAMA/LABA に切り替え、頻回な増悪がみられる場合には ICS を追加する方法である。なお、2018 年 4 月に改訂された本邦の COPD ガイドラインでは、喘息病態の合併が考えられる場合（Asthma and COPD Overlap）は ICS を併用するとされている[JRS COPD, 2018]。

本邦のガイドラインでも GOLD ガイドラインと同様に、3 剤併用療法の長期効果については今後さらなるデータの蓄積が必要だとされている[JRS COPD, 2013]。本データパッケージに含まれる CTT116855 試験は、COPD 増悪のリスクがある患者を対象として 3 剤併用療法の有用性を評価するために本剤を 2 剤併用療法の LAMA/LABA 及び ICS/LABA と比較した初めての大規模な前向き臨床試験である。

2.5.1.3. 3 剤配合剤の開発根拠

COPD 患者を対象とした複数の臨床試験において、ICS/LABA［ブデソニド／ホルモテロール（BUD/FOR）又はフルチカゾンプロピオン酸エステル／サルメテロール（FP/SALM）］と LAMA［チオトロピウム臭化物水和物（TIO）］の併用により、TIO 単剤と比較して、肺機能、COPD 症状及び健康状態が改善され、重度の COPD 増悪の発現が減少することが既に明らかにされている[Aaron, 2007; Cazzola, 2007; Welte, 2009; Jung, 2012; Hanania, 2012]。これらの試験では、ICS/LABA と LAMA の 3 剤併用吸入療法について最長 1 年間に報告された有害事象の発現件数及び種類は 2 剤配合剤又は単剤による治療時に報告された有害事象と概ね同様であり、これらの有害事象はほとんどが各成分のクラスエフェクトに関連するものであることも示されている。

COPD の治療パターンに関する集団ベース研究から、COPD の管理には複数の吸入器を用いて ICS、LAMA 及び LABA を吸入投与する 3 剤併用吸入療法が広く使用されていることが示されている。英国の Clinical Practice Research Database を活用した調査研究からは、最初に LAMA を処方された患者の 35%及び最初に ICS/LABA を処方された患者の 39%が 2 年の間に 3 剤併用療法へと治療を強化したことが明らかにされている[Wurst, 2014]。また、米国主体の観察コホート研究である COPD Gene Study によると、治療中の COPD 患者の 34%は 3

剤併用による治療を受けていた[Busch, 2016]。TIO に関する 4 年間の長期安全性試験では、患者の 46%が TIO に加えて ICS/LABA の投与も受けていた[Tashkin, 2008]。総じて、LAMA と ICS/LABA の併用は COPD 患者に多く処方されている一般的治療法といえる。

また、本邦における 3 剤併用療法の治療実態について、処方箋データによると、[redacted]の間に ICS/LABA と LAMA を 1 年間に 1 度以上、同日に処方された COPD 患者は[redacted]人と推計される［[redacted]をもとに GlaxoSmithKline（GSK）で推計］。COPD は進行性の疾患であり、高齢化の進む本邦においては、今後、このような 3 剤併用療法を必要とする進行した COPD 患者は増加することが推測される。

英国 National Health Service（NHS：国民保険サービス）のデータベースを活用した後ろ向きコホート研究によると、比較的重症の COPD 患者では、2 剤（ICS 及び LABA）併用療法に比べて 3 剤併用療法（ICS、LAMA 及び LABA）で、全死因死亡率及び呼吸器疾患による死亡率の低下、並びに経口ステロイド薬のバースト治療及び入院の減少が認められたとされている[Short, 2012]。

ICS/LABA に LAMA を追加することのベネフィットは、GSK が実施した 4 試験、すなわち、UMEC と FF/VI の併用に関する 2 試験（200109 試験、200110 試験）[Siler, 2015]及び UMEC と FP/SALM の併用に関する 2 試験[Siler, 2016]においても実証されている。COPD 患者を対象としたこれら 4 試験では、UMEC と ICS/LABA の併用により、ICS/LABA 投与時と比較して統計学的に有意で臨床的に意義のある肺機能の改善が認められ、救済薬の使用回数も統計学的に有意に減少した。なお、200109 試験及び 200110 試験で FF、UMEC 及び VI を同時に投与しても、安全性に関しての相加効果や新たな懸念は認められなかった。

3 剤併用吸入療法は進行した COPD 患者において広く使用されていることから、単一の吸入器による FF/UMEC/VI の 1 日 1 回吸入投与が可能になれば、COPD の転帰が改善されるだけでなく、患者の服薬遵守状況や利便性も改善され、結果として COPD 全体の疾患管理も向上する可能性がある。このことは、COPD 及びその合併症に多剤を併用していることが一般的である COPD 患者集団にとって特に有用であると考えられる[Yu, 2011a; Yu, 2011b]。

3 剤併用療法により肺機能及び症状が改善することから、ICS、LAMA 及び LABA を含む単一吸入器による 1 日 1 回固定用量の 3 剤併用治療薬を開発した。これにより、多剤治療による負担の軽減、利便性の向上、並びに既存の 2 剤併用療法及び単剤療法に比べ肺機能及び症状コントロールの改善を可能にする、COPD の管理における新たな治療選択肢が提供される。本剤は、症状があり、維持療法にもかかわらず増悪のリスクがある進行した COPD 患者を対象とした、エリプタを使用した 1 日 1 回の初めての 3 剤併用治療薬である。

2.5.1.4. 臨床開発計画

2.5.1.4.1. 米国及び欧州の初回承認申請時における臨床データパッケージ

米国及び欧州における本剤の COPD に対する臨床開発計画は、既に承認を取得している FF/VI、UMEC/VI 及び UMEC の開発計画をベースに構築した。

本剤の米国及び欧州における初回承認申請の臨床データパッケージは、以下の 7 試験［米国及び欧州における初回承認申請時に完了済み 5 試験、進行中 2 試験（表 2.5.1-2）］で構成され、初回承認申請資料には完了済みの 5 試験の結果を記載した。米国では、FF/VI に対する UMEC の上乗せ効果を評価した 2 試験（200109 試験及び 200110 試験）を[redacted]試験、本剤と既承認の ICS/LABA を比較した 1 試験（CTT116853 試験）を[redacted]試験とし、欧州では、本剤と既承認の ICS/LABA を比較した 1 試験（CTT116853 試験）を[redacted]試験、FF/VI に対する UMEC の上乗せ効果を評価した 2 試験（200109 試験及び 200110 試験）を[redacted]試験と位置づけ、臨床データパッケージを構成した。

表 2.5.1-2　米国及び欧州における初回承認申請時における臨床データパッケージ

試験番号	治療群	試験デザイン	被験者数 （無作為化例）	治療期間
健康被験者を対象とした第 I 相　臨床薬理試験				
200587	FF/UMEC/VI 400/500/100 FF/UMEC/VI 400/250/100 FF/VI 400/100 UMEC/VI 250/100	無作為化 非盲検 4 期クロスオーバー	44 例	単回投与
CTT116415	FF/UMEC/VI 400/500/100 FF/VI 400/100 UMEC/VI 500/100 FF/UMEC 400/500	無作為化 二重盲検 4 期クロスオーバー	44 例	単回投与
COPD 患者を対象とした第 III 相　有効性及び安全性試験（米国及び欧州における初回承認申請時に完了）				
200109	FF/VI 100/25 FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 FF/VI 100/25 + UMEC 125 (1:1:1)	無作為化 二重盲検 並行群間比較	619 例	12 週間
200110	FF/VI 100/25 FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 FF/VI 100/25 + UMEC 125 (1:1:1)	無作為化 二重盲検 並行群間比較	619 例	12 週間
CTT116853	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 BUD/FOR 400/12 (1:1)	無作為化 二重盲検 並行群間比較	1,810 例 ［最長 52 週までの継続投与：430 例］	24 週間
COPD 患者を対象とした第 III 相　有効性及び安全性試験（米国及び欧州における初回承認申請時に進行中）				
CTT116855	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 FF/VI 100/25 UMEC/VI 62.5/25 (2:2:1)	無作為化 二重盲検 並行群間比較	10,355 例	52 週間
200812	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (1:1)	無作為化 二重盲検 並行群間比較	1,055 例	24 週間

本剤に関する米国及び欧州における臨床データパッケージは、以下の規制当局のガイダンス及び規則に準拠して構成された。

- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on Clinical Development of Fixed Combination Medicinal Products [CPMP/EWP/240/95 Rev. 1]
- Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Chronic Obstruction Pulmonary Disease [EMA/CHMP/483572/2012]

- Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) Points to Consider on Applications with One Pivotal Study [CPMP/EWP/2330/99]
- International Conference on Harmonisation (ICH) Guideline - The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drugs Intended for Long-term Treatment of Non-life-threatening Conditions, E1, 1994
- ICH Guideline －Studies in Support of Special Population: Geriatrics, E7, 1993 [CPMP/ICH/379/95]
- Food and Drug Administration (FDA) draft Guidance for Industry on "Guidance for Industry: Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Development Drugs for Treatment" [FDA COPD Guidance, 2007]
- 21 CFR300.50 regulations on Fixed Dose Combination Prescription Drugs for Human Use [FDA CFR300.50]

本剤は、上記臨床データパッケージにて、米国において 2017 年 9 月に、欧州において 2017 年 11 月に、承認を取得した（1.6.）。また、米国及び欧州では、治療期間中の中等度及び重度の増悪の年間発現率を主要評価項目とした CTT116855 試験の結果（欧州では 200812 試験も含む）に基づき、それぞれ 2017 年 11 月及び 2018 年 2 月に本剤の一部変更承認申請を行い、米国では 2018 年 4 月に、欧州では 2018 年 11 月に承認を取得した。なお [redacted] 試験では、[redacted]について、[redacted] であり、米国及び欧州では[redacted]について[redacted]。

2.5.1.4.2. 本邦における臨床データパッケージと承認申請の妥当性

本剤の配合成分を含む FF/VI、UMEC/VI 及び UMEC は、それぞれの臨床試験で評価され、本邦でも海外と同じ用法及び用量で既に承認され使用されている（表 2.5.1-1）。本邦における COPD を対象とした本剤の開発については、本邦及び海外における COPD を対象とした単剤及び 2 剤配合剤での承認用量（FF：100 μg、UMEC：62.5 μg、VI：25 μg）で行った。

本邦における臨床データパッケージは、[redacted] 年に実施した対面助言における医薬品医療機器総合機構（機構）からの助言に基づき（2.5.1.6.3.）、米国及び欧州の臨床データパッケージをもとに構築した。対面助言実施時には、当時実施・計画されていた FF/UMEC/VI の第 I 相試験 2 試験（200587 試験、CTT116415 試験）及び第 III 相試験 2 試験（CTT116853 試験、CTT116855 試験）並びに FF/VI に対する UMEC の上乗せ効果を評価した第 III 相試験 2 試験（200109 試験、200110 試験）の計 6 試験を用いることとし、本邦からは第 III 相国際共同試験の 1 試験（CTT116855 試験）に参加することとした。その後、第 III 相国際共同試験である 200812 試験が海外で新たに計画されたことから、本剤に関してより多くの日本人データを得るために本邦からも参加した。

従って、計 7 試験を用いて臨床データパッケージを構築し、臨床薬理試験 1 試験（200587 試験）及び本邦から参加した第 III 相国際共同試験 2 試験（CTT116855 試験及び 200812 試験）の計 3 試験を評価資料とした（表 2.5.1-3）。

FF/UMEC/VI をエリプタにて経口吸入する場合について in vitro 性能試験（performance test）を実施した結果、[redacted]は、エリプタにて経口吸入した FF/VI 及び UMEC/VI と同様であることが示された（2.3.P.2.2.）。また、健康成人を対象とした薬物動態（PK）試験（200587 試験、CTT116415 試験）を実施したところ、FF/UMEC/VI を投与した時の各成分の全身曝露量は、FF/VI 又は UMEC/VI を投与した時と同程度であった（2.5.3.）。更に COPD 患者を対象とした第 III 相国際共同試験である CTT116855 試験、200812 試験及び CTT116853 試験の被験者の一部を対象に母集団薬物動態解析を実施したところ、本剤を投与した時の各成分の全身曝露量は、2 剤配合剤（FF/VI 及び UMEC/VI）の過去の臨床プログラムでみられた範囲内であった（2.5.3.）。

本邦から参加した第 III 相国際共同試験である CTT116855 試験及び 200812 試験で、本剤（FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μg）の有効性及び安全性を評価した。CTT116855 試験は単一吸入器を用いた FF/UMEC/VI 配合剤による治療の有効性及び長期投与時の安全性を検討する試験であり、中等度及び重度の COPD 増悪の年間発現率を主要評価項目として、本剤の UMEC/VI 及び FF/VI に対する優越性を検証する 52 週間の比較試験であった。200812 試験では、24 週投与時の 1 秒量（FEV_1）トラフ値を指標として、UMEC と FF/VI の併用に対する本剤の非劣性を検証した。その結果、両試験にて本剤の有効性及び安全性が確認された。

両試験における日本人の結果と日本人以外及び全体集団の結果は概ね同様であり、有効性において日本人の結果と日本人以外及び全体集団の結果に民族差は認められなかった。また、安全性についても概ね同様であり、肺炎の発現割合で日本人の結果と日本人以外及び全体集団の結果に違いがみられたものの、既存の FF/VI と大きな違いは認められなかった。

以上のことから、日本人 COPD 患者に対する本剤の有効性及び安全性を、本臨床データパッケージ全体から得られた本剤の有効性及び安全性のデータを用いて評価することは可能であると判断し、本邦における本剤の承認申請を行うこととした。

表 2.5.1-3　本邦の臨床データパッケージ

試験番号	評価/参考	治療群	試験デザイン	被験者数 （無作為化例）	治療期間
健康被験者を対象とした第 I 相　臨床薬理試験（日本人被験者を含まない）					
200587	評価	FF/UMEC/VI 400/500/100 FF/UMEC/VI 400/250/100 FF/VI 400/100 UMEC/VI 250/100	無作為化 非盲検 4 期クロスオーバー	44 例	単回投与
CTT116415	参考	FF/UMEC/VI 400/500/100 FF/VI 400/100 UMEC/VI 500/100 FF/UMEC 400/500	無作為化 二重盲検 4 期クロスオーバー	44 例	単回投与
COPD 患者を対象とした第 III 相　有効性及び安全性試験（日本人被験者を含む）					
CTT116855	評価	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 FF/VI 100/25 UMEC/VI 62.5/25 (2:2:1)	無作為化 二重盲検 並行群間比較	10,355 例 ［日本人：378 例］	52 週間
200812	評価	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 (1:1)	無作為化 二重盲検 並行群間比較	1,055 例 ［日本人：78 例］	24 週間
COPD 患者を対象とした第 III 相　有効性及び安全性試験（日本人被験者を含まない）					
CTT116853	参考	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 BUD/FOR 400/12 (1:1)	無作為化 二重盲検 並行群間比較	1,810 例 ［最長 52 週までの継続投与：430 例］	24 週間
200109	参考	FF/VI 100/25 FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 FF/VI 100/25 + UMEC 125 (1:1:1)	無作為化 二重盲検 並行群間比較	619 例	12 週間
200110	参考	FF/VI 100/25 FF/VI 100/25 + UMEC 62.5 FF/VI 100/25 + UMEC 125 (1:1:1)	無作為化 二重盲検 並行群間比較	619 例	12 週間

なお、本邦における臨床データパッケージには含まないが、中国にて実施した FF/UMEC/VI の臨床薬理試験（200558 試験）の総括報告書を 5.3.5.4.に添付した。

2.5.1.5.　医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守に関する陳述

すべての試験は GCP に適合する標準手順書に従い実施された。すべての試験は、治験実施医療機関の治験審査委員会又は倫理委員会による承認のもとに行われた。インフォームド・コンセントが各被験者から得られ、また試験実施時のヘルシンキ宣言に従い試験は実施された。試験の実施に先立ち規制当局の承認が必要な国では、承認を取得した。

CTT116855 試験及び 200812 試験において、臨床検査会社である [redacted] の測定施設の 1 つ（米国カリフォルニア州バレンシア）で、GCP の遵守に関する問題が認められた。2016 年 10 月 1 日から 2017 年 1 月 13 日までの 3 ヵ月半に当該測定施設で処理された検体において、血清クレアチニン値上昇の発生率の増加が認められたというものであった。調査の結果、濃縮洗剤の入った洗浄槽からの滓によるもので、分光光度計用キュベットの洗浄が断続的に不十分であったことが異常値の根本原因と判断された。CTT116855 試験及び 200812 試験において、被験者の安全性又はデータの完全性に重大な影響はないと結論付けられた。

また、CTT116855 試験において、治験実施医療機関 7 施設で GCP の遵守に関する問題が確認された（2.7.6. CTT116855 試験. 14.2.）。これらの治験実施医療機関の被験者のうち ITT の定義に合致した被験者はすべて ITT 集団に含めた。これらの治験実施医療機関の被験者数の合計が、解析計画書で事前に規定されている基準である ITT 集団全体の 2%を超えなかったため、感度分析は実施しなかった。

2.5.1.6. 規制当局による承認及び助言の経緯

2.5.1.6.1. 欧州

CHMP からの助言

本剤の COPD 臨床データパッケージについては、CHMP からの助言を以下の 3 回にわたり得ている（表 2.5.1-4）。

表 2.5.1-4 CHMP からの科学的助言

Procedure	Advice Date	Procedure Number
[redacted]	[redacted]	[redacted]

CHMP の Scientific Advice Working Party（SAWP：科学的助言作業部会）からは、[redacted]の試験[redacted]については[redacted]において[redacted]及び[redacted]を[redacted]として、本剤を[redacted]試験[redacted]に対して合意が得られた他、[redacted]試験を[redacted]試験[redacted]試験及び[redacted]試験[redacted]とともに[redacted]という点についても SAWP から合意が得られた。

[redacted]試験の[redacted] CHMP からは、[redacted]及び[redacted]について CHMP から[redacted]、[redacted]、[redacted]。しかしながら、[redacted]又は[redacted]、[redacted]という CHMP の見解が示された。

SAWP からは、[redacted]、[redacted]との見解を得た。

更に、[redacted]試験[redacted]試験[redacted]の[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]受け入れ可能なものである点、並びに[redacted]、本剤の[redacted]という点について、CHMP から合意が得られた。

以上の見解を踏まえ、欧州において本剤の承認を取得するため、2016 年 12 月に販売承認申請書（MAA）を提出し、2017 年 11 月に承認を取得した。

その後、CTT116855 試験及び 200812 試験の結果に基づき 2018 年 2 月に本剤の一部変更承認申請を行い、2018 年 11 月に承認を取得した。

2.5.1.6.2. 米国

FDA からの助言

GSK は[redacted]及び[redacted]本剤の[redacted]について FDA と協議した。

その後、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に開催された Type C Meeting において、FDA から、[redacted]及び[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]との見解が示された。

更に FDA からは[redacted]試験、[redacted]試験[redacted]及び[redacted]、[redacted]及び[redacted]豊富な安全性データは、本剤について[redacted]という点についても合意が得られた。

この Type C Meeting の結果、本剤の承認申請は、[redacted]提出可能との見解を得たことから、2016 年 11 月に新薬承認申請書（NDA）を提出し、2017 年 9 月に承認を取得した。

また、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に開催された FDA との相談において、GSK は本剤の[redacted]試験の[redacted]、FDA から[redacted]、[redacted]、[redacted]について了承された。FDA は更に、[redacted]試験における[redacted]、[redacted]であることにも言及した。

CTT116855 試験の主要な結果の公表後、FDA は[redacted]年[redacted]月[redacted]日の連絡において、[redacted]試験の[redacted]、GSK が[redacted]本剤の[redacted]及び[redacted]を了承した。

その後、CTT116855 試験の結果に基づき気流閉塞への治療及び COPD 増悪の減少を適応として追加すべく、2017 年 11 月に本剤の一部変更承認申請を行い、2018 年 4 月に承認を取得した。

2.5.1.6.3. 日本

本邦における本剤の COPD を対象とした開発計画に関し、[redacted]試験の[redacted]、日本人における本剤の[redacted]、[redacted]、[redacted]及び臨床データパッケージについて助言を得るため、機構と医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施、番号[redacted]）を行った。

機構からの助言の主な内容は以下の通りであった。なお、本相談の議事録は 1.13.2.に添付した。

日本人における本剤の[redacted]について

- [redacted] 試験[redacted]における本剤の[redacted]は受け入れ可能と考える。

[redacted] 試験の[redacted]、[redacted]及び[redacted]について

- [redacted] 試験の[redacted]について、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]については受け入れ可能と考える。
- [redacted]及び[redacted]として設定することが適切と考える。
- [redacted]の観点から、[redacted]であることは理解するが、[redacted]、[redacted]及び[redacted]、[redacted]においても、[redacted]について適切に評価することは困難である可能性がある。また、本剤と[redacted]の比較において[redacted]を示すことができないリスクがあると考えるため、[redacted]をする必要があると考える。なお、[redacted]に関しては、[redacted]、[redacted]の成績も含めて、総合的に判断することになる。
- 本剤と[redacted]を示すとともに、本剤と[redacted]に関しても[redacted]を示す必要があると考える。

上記の助言に対し、GSK から行った以下の提案にて機構から了承を得た。

- [redacted]及び[redacted]として設定する。
- [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]と記載する。

本剤の臨床データパッケージの妥当性について

- [redacted] 試験[redacted]及び[redacted] 試験で[redacted]において、提示された本剤の臨床データパッケージについて受け入れ可能と考える。

以上の助言に基づき、本邦での本剤の臨床開発を開始した。

なお、上記相談後、[redacted]試験[redacted]に[redacted]、[redacted]。

2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価

フルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）、ウメクリジニウム臭化物（UMEC）及びビランテロールトリフェニル酢酸塩（VI）の吸入粉末剤（FF/UMEC/VI）は、ドライパウダー吸入器（エリプタ®）を用いて投与する薬剤として開発を行っている。FF/UMEC/VI 投与用のエリプタ吸入器には、以下に示す 2 つのブリスターストリップが装てんされている。

- ストリップ 1：微粉化した FF と乳糖水和物の混合した粉末が充てんされている。
- ストリップ 2：微粉化した UMEC、微粉化した VI、乳糖水和物及びステアリン酸マグネシウム（MgSt）を混合した粉末が充てんされている。

FF 及び UMEC/VI それぞれの処方に乳糖水和物及び MgSt を選択した理由を 3.2.P.2.1.1.2. 項に示す。

エリプタ吸入器は、吸入器に装てんされている 2 本のブリスターストリップそれぞれから、1 ブリスター分ずつの薬剤が送達されるように設計されている。各ブリスターストリップは、14 又は 30 個のブリスターを有する両面アルミニウム製である。

UMEC 及び VI はいずれも、人工肺液中で速やかに溶出し、約 20 分で溶出率は 80%に達した。FF は、溶出率 13%近くに達するまでに 180 分を要した（2.7.1.1.1.）。人工肺液中における FF/UMEC/VI 中の各成分の溶出プロファイルは、これまでに承認されている FF/VI 配合剤、UMEC/VI 配合剤、FF 単剤及び UMEC 単剤で報告されたプロファイルと一致している。

FF、UMEC 及び VI のいずれにおいても、経口バイオアベイラビリティは極めて低い（2.7.1.2.2.）ことより、FF/UMEC/VI を吸入投与したとき、食事が PK に及ぼす影響は小さいと考えられる（2.7.1.2.5）。

臨床薬理試験（200587 試験及び CTT116415 試験）において、FF/UMEC/VI と FF/VI 又は UMEC/VI 投与時の PK を評価したところ、FF/UMEC/VI と FF/VI 又は UMEC/VI 投与時では、各成分（FF、UMEC 及び VI）の PK が同程度であることが示された。また、FF/UMEC/VI の in vitro での試験結果が、既に承認されている FF/VI 配合剤及び UMEC/VI 配合剤の試験結果と同等であることが確認されている（3.2.P.2.2.1.1.6.）。

2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価

健康被験者及びCOPD患者にフルチカゾンフランカルボン酸エステル（FF）、ウメクリジニウム臭化物（UMEC）及びビランテロールトリフェニル酢酸塩（VI）を投与したときの吸収、分布、代謝、排泄、薬物動態（PK）及び薬力学（PD）は、FF/VI、UMEC/VI、UMEC単剤及びFF単剤の販売承認申請時に評価されている（1.13.1.3）。FF、UMEC及びVIのPKの特性を2.7.2項 表 2.7.2.1-1に示す。本項では健康被験者及びCOPD患者にFF/UMEC/VIを投与した時のPK及びPPKの概略を示す。

これまでに実施されたFF/VI、UMEC/VI、UMEC単剤及びFF単剤の開発プログラムにおいて、以下に示すFF、UMEC及びVIの相互作用、特別な集団におけるPK並びにFF、UMEC及びVIのPD作用が明らかにされている（1.13.1.3）。

- FF、UMEC及びVI（単剤療法又は2剤配合剤）の代謝又は薬物相互作用を検討する試験では、臨床的に重要な相互作用は確認されなかった。
- 肝機能低下者又は腎機能低下者を対象としたFF、UMEC及びVI（2剤配合剤）に関する試験では、本承認申請における用量（FF 100 µg、UMEC 62.5 µg及びVI 25 µg）において、肝機能低下者及び腎機能低下者のいずれにおいても、臨床的に意義のある懸念は確認されなかった。
- FF、UMEC及びVI（単剤療法又は2剤配合剤）のQT/QTc試験の結果から、FF、UMECのいずれにおいても、QT間隔に対する影響はみられなかった。VIは、FF又はUMECとの併用において、VIの臨床用量の4倍（100 µg）で一過性の影響が認められたものの、臨床用量（25 µg）でQT間隔に対する影響は確認されなかった。

健康成人を対象としたFF/UMEC/VIの無作為化、単回吸入、4期クロスオーバーの臨床薬理試験が2試験（CTT116415試験及び200587試験）実施された。FF/VI又はUMEC/VIとFF/UMEC/VIのPK及びPD（心拍数、血清カリウム、血糖；CTT116415試験のみ）を比較した。FF/UMEC/VI投与時の全身曝露量は、FF/VI又はUMEC/VI投与時と同程度であり、臨床的に意義のあるPDの変動は認められなかった。また、有害事象の発現率は低く、FF/VI、UMEC/VI又はFF/UMEC/VI投与間で差は認められなかった。

本邦より参加した第III相国際共同試験2試験（CTT116855及び200812試験）並びに海外で実施した第III相試験（CTT116853試験）の3試験から得られた血漿中薬物濃度データ（821例）を用いて、母集団薬物動態解析を実施した。過去のFF/VIの臨床プログラムでみられた結果と同様に、日本人COPD患者におけるFFの曝露量は外国人COPD患者と比較して高かったものの、AUCssは血中コルチゾールの抑制（20%以上）が生じると考えられる閾値（1000 pg· hr/mL）より低かった[Allen, 2013]。また、過去のUMEC/VI及びFF/VIの臨床プログラムでみられた結果と同様に、外国人COPD患者と比較して日本人COPD患者におけるUMEC及びVIの曝露量は高かった。この傾向は人種による影響ではなく、日本人COPD患者が外国人患者と比較して高齢、低体重であり、喫煙者の割合が高かったことに起因するものと考えられた（2.7.2.3.2.2.3.）。1つの吸入器でFF/UMEC/VI（3剤配合剤）を吸

入したときの FF、UMEC 及び VI の全身の薬物濃度は、2 剤配合剤（FF/VI 及び UMEC/VI）及び各単剤（FF、UMEC 及び VI）をそれぞれ 1 つの吸入器で吸入したときに認められた全身の薬物濃度の範囲内であった。

日本人 COPD 患者に FF/UMEC/VI（100/62.5/25 μg）を投与したとき、FF、VI 及び UMEC の PK パラメータに及ぼす臨床的に意義のある因子の影響はみられなかった。

これまでに FF/VI 及び UMEC/VI の 2 剤配合剤並びに UMEC 及び FF 単剤の臨床開発プログラムから広範な臨床薬理データが得られており、PPK 解析より FF/UMEC/VI（3 剤配合剤）を吸入したときの各成分（FF、UMEC 及び VI）の薬物濃度はこれまでに実施された開発プログラムで認められた薬物濃度の範囲内であった。更に、FF/UMEC/VI を 1 つの吸入器で投与した際の PK パラメータは 2 剤配合剤又は単剤と差がなく、相互作用も認められなかった。これらのことから、1 つの吸入器による FF/UMEC/VI 投与が支持出来るものと考えられた。

2.5.4. 有効性の概括評価

本承認申請における COPD の適応取得のために、FF/UMEC/VI の有効性を評価した臨床試験を表 2.5.4-1 に示す。本 2.5.4.では、FF/UMEC/VI の有効性の結果について 2.5.4.4.で述べる。また、日本人が参加した CTT116855 試験及び 200812 試験の結果を用いて FF/UMEC/VI の有効性に対する民族差の影響について検討した結果を 2.5.4.4.7.1.に示す。日本人の COPD 患者における推奨用法・用量について 2.5.4.5.で述べる。

有効性データの詳細な要約は 2.7.3.臨床的有効性に示す。

表 2.5.4-1 FF/UMEC/VI の有効性の評価に用いた臨床試験

試験番号	評価/参考	試験デザイン	治療群	治療期間
COPD 患者を対象とした第 III 相 有効性及び安全性試験（日本人を含む）				
CTT116855	評価	無作為化、二重盲検、並行群間比較	・FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg ・FF/VI 100/25 µg ・UMEC/VI 62.5/25 µg	52 週間
200812	評価	無作為化、二重盲検、並行群間比較	・FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg＋プラセボ ・FF/VI 100/25 µg＋UMEC 62.5 µg	24 週間
COPD 患者を対象とした第 III 相 有効性及び安全性試験（日本人を含まない）				
CTT116853	参考	無作為化、二重盲検、並行群間比較	・FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg: ・BUD/FOR 400/12 µg:	24 週間（最長 52 週まで）
200109	参考	無作為化、二重盲検、並行群間比較	・FF/VI 100/25 µg＋UMEC 62.5 µg: ・FF/VI 100/25 µg＋UMEC 125 µg: ・FF/VI 100/25 µg＋プラセボ	12 週間
200110	参考	無作為化、二重盲検、並行群間比較	・FF/VI 100/25 µg ＋UMEC 62.5 µg: ・FF/VI 100/25 µg ＋UMEC 125 µg: ・FF/VI 100/25 µg ＋プラセボ	12 週間

Note: CTT116855 試験では適格性を満たした被験者を 2:2:1 の比で治験薬のいずれかに無作為に割り付けた。他の試験では治験薬のいずれかに均等に無作為に割り付けた。

200109 試験及び 200110 試験では高用量の UMEC（125 µg）についても検討したが、UMEC 62.5 µg の用量と比較して、有効性の点でさらなるベネフィットはもたらされなかった。また、UMEC 単剤及び UMEC/VI 配合剤で既に承認されている UMEC の用量は 62.5 µg であるため、本 2.5.4.では低用量に関する結果のみを記載した。

2.5.4.1. 臨床試験のデザイン、対象集団及び評価項目

本項では有効性の評価を支持する試験の重要な要素を示す。

本申請における FF/UMEC/VI の有効性を評価するための 5 試験のいずれにおいても、40 歳以上で、米国胸部学会／欧州呼吸器学会の診断基準[Celli, 2004]に合致した COPD の罹患歴を有する被験者を選択した。また、気管支拡張薬投与後の 1 秒量（FEV_1）／努力性肺活量（FVC）比が 0.70 未満で、10 pack-years 以上の喫煙歴がある（現喫煙者／喫煙歴あり）ことも組入れ基準とした。

5 試験ともに、増悪リスクを有する COPD 症状のみられる患者集団を対象とした。また、スパイロメトリーにより肺機能障害が確認されていることも組入れ基準に含まれていた。一方、増悪歴の基準は各試験で異なった。更に、CTT116855 試験、CTT116853 試験及び 200812 試験では、試験中に COPD 増悪が発現した被験者も試験を継続することが可能であったが、200109 試験及び 200110 試験では、COPD 増悪が発現した被験者は試験を中止することとした。

また、5 試験で用いた評価項目は、CHMP の COPD 治療ガイドライン [EMA/CHMP/483572/2012]及び試験計画時の GOLD ガイドラインにしたがって選択した。いずれの評価項目も、COPD 患者における本剤の有効性を示す上で、頑健で十分に確立された客観的指標であると考えられた。試験計画時のガイダンスでは、patient reported outcomes（PRO）を検討する際には、奏効例の解析を評価することが推奨されていた[FDA, 2009; FDA, 2016]。実薬対照試験において、対照薬群との差が実薬群とプラセボ群との差ほど大きくないと予測される場合、奏効例の解析の実施がより適切と考えられる[Jones, 2014]。様々な PRO の項目［St. George’s Respiratory Questionnaire（SGRQ）、Evaluating Respiratory Symptoms in COPD （E-RS:COPD）、Transition Dyspnea Index（TDI）及び COPD Assessment Test（CAT）等］に関する妥当性が確認されている臨床的に意義のある最小差（MCID）は、患者個人で経時的に比較して求められた値であることから、本試験ではこれらの MCID を効果判定の基準として奏効例の解析を実施した。

2.5.4.1.1. CTT116855 試験

CTT116855 試験は、COPD 患者を対象に、FF/UMEC/VI を 52 週間投与した時の有効性及び安全性を FF/VI 並びに UMEC/VI と比較する、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験であった。本試験は、2 剤の配合剤である FF/VI 及び UMEC/VI に対する FF/UMEC/VI のベネフィットを評価するためにデザインされ、増悪リスクのある症状のみられる進行した COPD 患者を対象に、治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率を主要評価項目とした。本試験は 52 週間にわたる COPD 増悪、健康関連生活の質（QOL）及び肺機能に関する FF/UMEC/VI の有効性及び安全性の主要なエビデンスを示すことを目的とした。

本試験のデザインを図 2.5.4-1 に示す。

37 ヵ国の実施医療機関で、10,355 例の被験者が Intent-to-Treat（ITT）集団に含まれた。被験者の試験参加期間は合計で約 55 週間であり、前観察期間を 2 週間、治療期間を 52 週間、安全性調査のための後観察期間を 1 週間とした。来院はスクリーニング前／スクリーニング時、無作為割付け日（Day 1）並びに投与 4、16、28、40 週目及び投与 52 週目とした。更に、安全性の追跡調査のための電話連絡又は来院診察を、投与 52 週目又は治験薬投与中止時から 7 日後に実施することとした。

前観察期間終了後に、適格性を満たした被験者を FF/UMEC/VI、FF/VI 又は UMEC/VI のいずれかの治療群に 2:2:1 の比で無作為に割り付けた。

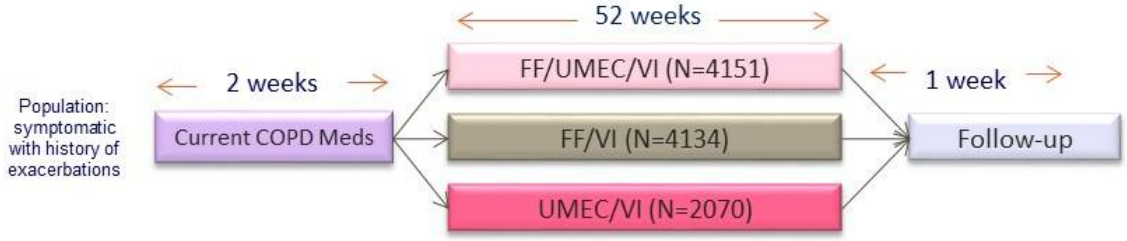


図 2.5.4-1　　試験デザイン（CTT116855 試験）

本試験では被験者が治験薬の投与を中止した場合でも試験を中止する必要はなく、重要な有効性及び安全性の評価のために、本試験を可能な限り継続した。また、被験者は COPD 増悪及び／又は肺炎の発現後も本試験を可能な限り継続した。

2.5.4.1.1.1.　　実対照薬の選択

本試験では、各配合成分を対象とした試験を実施することが望ましいと提言されている CHMP Note for Guidance on Fixed Dose Combination Medicinal Products[EMA/CHMP/158268/2017]に従い、FF/VI 及び UMEC/VI を実対照薬群として、FF/UMEC/VI の有効性に関する優越性のエビデンスを示すために計画された。また、[redacted]と考え、選択した。この計画は CHMP の科学的助言に基づいたものである[redacted]。

2.5.4.1.1.2.　　対象患者集団の選択

CTT116855 試験の組入れ基準を 2.7.3.1.3.2.2.に示す。CTT116855 試験は COPD 増悪に対するベネフィット評価のために計画されたことから、増悪リスクのある症状のみられる進行した COPD 患者を組み入れることとした。また、CTT116855 試験では、心血管系疾患を合併している患者を可能な限り組み入れられるように計画した。例えば、心筋梗塞の既往（スクリーニング時より 6 ヵ月前）のある患者又はニューヨーク心臓協会の重症度分類（NYHA 分類）I～III 度の心不全を有する患者は本試験への組入れ可能とした。更に、モービッツ I 型の第 1 度房室ブロック又は第 2 度房室ブロックを有する患者、QRS 間隔が 120 msec 以上の患者のうち Friedicia 式により心拍数で補正した QT 間隔［QTc(F)］が 530 msec 未満の患者も組入れ可能とした。

標準的な組入れ基準として、40 歳以上の COPD と診断された男性又は女性で、10 pack-years 以上の喫煙歴、サルブタモール投与後の FEV_1/FVC 比が 0.70 未満、COPD Assessment

Test（CAT）スコアが 10 点以上及び症状のみられる COPD 患者とした。また、気流閉塞の重症度及び COPD の増悪歴に関する要件は以下のいずれかとした。

- 気管支拡張薬投与後の FEV_1 が予測値の 50%未満であり、過去 12 ヵ月間に中等度又は重度の COPD 増悪が 1 回以上発現した患者
- 気管支拡張薬投与後の FEV_1 が予測値の 50%以上 80%未満であり、過去 12 ヵ月間に中等度の COPD 増悪が 2 回以上、又は重度の COPD 増悪（入院）が 1 回以上発現した患者

予測値は欧州呼吸器学会の Global Lung Function Initiative の参照式[Quanjer, 2012]で算出した。

更に、CHMP からの試験デザインに関する助言に基づき、スクリーニング時の 3 ヵ月以上前から毎日 COPD 維持療法を受けている患者を対象とした。

また、喘息と診断されている患者、α1 アンチトリプシン欠損症を原因とする COPD 患者、COPD 以外の呼吸器疾患（活動性結核、肺癌、肺高血圧症等）を有する患者、スクリーニング前 12 ヵ月以内に肺切除術を受けた患者、治験責任医師からその他の臨床的に重大な疾患と判断された患者は本試験から除外した。

2.5.4.1.1.3. 有効性の重要な評価項目の選択

中等度又は重度の COPD 増悪の発現率は、罹患率及び死亡率に関連することが知られており、確立された臨床的に意義のある評価項目である[GOLD, 2017; EMA/CHMP/483572/2012]。CHMP の COPD 治療ガイドラインに従い、中等度の増悪とは全身性／経口ステロイド薬又は抗菌薬を要する COPD 増悪、重度の増悪とは入院又は死亡に至った増悪と定義した。軽度の増悪とは患者が自己管理でき、ステロイド薬又は抗菌薬の使用や入院を必要としない増悪と定義した[EMA/CHMP/483572/2012]。

COPD 増悪に関連する副次評価項目は、治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間及び治療期間中の重度の COPD 増悪の年間発現率とした。更に、COPD 患者における増悪に対する吸入ステロイド薬（ICS）の効果を予測するために潜在的な血中好酸球数のレベルを検討することとし、血中好酸球数 150/μL 以上の被験者のサブグループにおける治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率及び治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間に関する FF/UMEC/VI と UMEC/VI の比較（FF の効果の評価）を副次評価項目とした。

投与 52 週目の FEV_1 トラフ値は、気管支拡張薬の有効性及び効果の持続時間を示す上で、頑健で十分に確立された客観的指標であることから、肺機能を評価するための副次評価項目とした。また、効果を経時的に評価するために、試験期間を通して FEV_1 トラフ値を評価した。

SGRQ は疾患特異的な健康関連 QOL の評価の指標として広く用いられていることから選択した。被験者は COPD 患者のための SGRQ（SGRQ-C）（COPD 患者の健康関連 QOL に対する呼吸器疾患及びその治療の影響を評価することを目的とした、疾患に特異的な質問票）[Meguro, 2007]に回答した。SGRQ 総スコアの主要な解析は投与 52 週目のデータを用い

て実施した（副次評価項目）。また、SGRQ 総スコアの MCID は、ベースラインからの 4 点以上の減少と定義されており[Jones, 2014]、この MCID を奏効例の解析に用いた。

CAT は COPD 特有の健康状態の指標であり、その MCID（ベースラインからの 2 点以上の減少）[Jones, 2009; Jones, 2012]を奏効例の解析に用いた。

症状の評価として TDI focal score、日誌に基づく救済薬の使用及び夜間覚醒を指標として用い、これらをその他の評価項目とした。TDI focal score は MCID（1 点以上）[Witek, 2003]を奏効例の解析に用いた。

また、本試験では有効性の注目すべき評価項目として全死因死亡を設定した。本試験の対象患者集団の COPD の重症度、増悪と死亡の関連性、被験者数の多さ及び試験期間の長さを考慮すれば、本試験でこの評価項目を設定することは適切であると考えられた。

全死因死亡率の解析における死亡は、投与開始時から投与終了/中止日+7 日間に死亡日が含まれる場合、「治療期間中の死亡」として取り扱った。また、投与中止日+7 日の翌日から、投与 52 週目の来院予定日+7 日以内に死亡日が含まれる場合、「治療期間後の死亡」として取り扱った。なお、死亡日は死因となった事象の発現日ではなく実際の死亡日に基づいた。

この期間の取り扱いは、安全性の治療期間中の死亡に至った有害事象の取り扱いとは異なっていた。死亡に至った有害事象は、治験薬投与開始日から投与終了／中止日+1 日までに発生した事象を「治療期間中」として取り扱った。投与終了／中止日+2 日から試験完結日までに発生した事象は、「治療期間後／後観察期間」として取り扱った。

この取り扱いに関連する死亡に至った有害事象がみられた場合は、全死因死亡データに含まれる死亡が、死亡に至った有害事象データに含まれない可能性があった。

2.5.4.1.2. 200812 試験

200812 試験は、COPD 患者を対象に FF/UMEC/VI（単一のエリプタ®を用いて投与）と FF/VI＋UMEC（それぞれ別のエリプタを用いて投与）を 24 週間投与した時の有効性及び安全性を比較した、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験であった。本試験は、投与 24 週目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量を主要評価項目として、FF/UMEC/VI の FF/VI＋UMEC に対する非劣性（非劣性マージン 50 mL）を示すために計画された。

前観察期間終了後に、適格な被験者（N=1055）を FF/UMEC/VI+プラセボ又は FF/VI+UMEC のいずれかの治療群に、1:1 の比で無作為に割り付けた。この無作為化時に、前観察期間中の長時間作用性気管支拡張薬の使用状況（使用なし、長時間作用性気管支拡張薬を 1 日 1 種類又は 2 種類使用）により層別化した。被験者の試験参加期間は合計で約 27 週間であり、前観察期間を 2 週間、治療期間を 24 週間、安全性調査のための後観察期間を 1 週間とした。来院はスクリーニング前／スクリーニング時、無作為割付け日（Day 1）並びに投与 4、12 週目及び投与 24 週目とした。更に、最終来院の 1 週間後に安全性後観察調査のための電話連絡又は来院診察を実施した。

2.5.4.1.2.1. 実対照薬の選択

本試験は、[redacted]、3 剤療法の併用と配合剤である本剤の臨床データを得るために実施された。そのため、FF/UMEC/VI の配合成分の 3 剤併用療法である FF/VI＋UMEC を最も関連のある対照薬として選択した。更に、FF/VI＋UMEC を実対照薬とすることにより、適切な患者で FF/VI＋UMEC 治療から FF/UMEC/VI 治療への切替えが可能かどうか判断するための臨床データを、医療従事者へ提供することができた。

2.5.4.1.2.2. 対象患者集団の選択

患者集団の一貫性を維持するため、本試験でも CTT116855 試験と概ね同様な組入れ基準とした（2.7.3.1.3.2.2.）。また、CTT116855 試験と同様に、被験者は COPD 維持療法をスクリーニングの 3 ヵ月以上前から毎日受けていることとした。

2.5.4.1.2.3. 有効性の重要な評価項目の選択

投与 24 週目の FEV_1 トラフ値は、肺機能を評価する上で頑健で十分に確立された客観的指標であることから、主要評価項目とした。また、症状及び健康関連 QOL の指標として、副次評価項目に SGRQ 総スコアに基づく奏効例の割合、SGRQ 総スコア（SGRQ-C により測定）、TDI focal score に基づく奏効例の割合、TDI focal score 及び中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間を選択し、2 つの治療群を比較評価した。

2.5.4.1.3. CTT116853 試験

CTT116853 試験は、エリプタを用いて FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μg を 1 日 1 回、24 週間投与した際の有効性及び安全性を、タービュヘイラーを用いた BUD/FOR 400/12 μg の 1 日 2 回の投与と比較した無作為化、二重盲検、ダブルダミー及び並行群間比較試験であり、一部の被験者では 52 週間まで投与を継続した。合計 1,810 例の被験者を無作為に割り付け、全被験者を ITT 集団とした。そのうち、52 週間の継続投与に同意した最初の 430 例の被験者を継続投与（EXT）集団とした。本試験は、増悪リスクがあり、症状のみられる進行した COPD 患者を対象として、単一の吸入器を用いた FF/UMEC/VI 配合剤による治療のベネフィットを、既存の ICS/LABA 配合剤と比較して示すために計画した試験である。本試験では、ITT 集団を対象に 24 週間までの肺機能及び健康関連 QOL に関して評価し、また EXT 集団を対象に 52 週間までの COPD の増悪を含む評価項目を評価することにより、FF/UMEC/VI の有効性及び安全性に関するエビデンスが示されると考えた。

2.5.4.1.3.1. 実対照薬の選択

CHMP からの科学的な助言に基づき（2.5.1.6.1.）、本試験は試験計画当時に承認されていた ICS／長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）配合剤［ブデソニド（BUD）／ホルモテロールフマル酸塩水和物（FOR）］と有効性を比較し、FF/UMEC/VI の優越性を検証するために計画した。BUD/FOR は、有効性が確立され市販されている ICS/LABA 配合剤の一つであり、添付文書では気管支拡張薬投与後の FEV_1 が予測値の 70%未満であり、かつ標準的な気管支拡

張薬の治療にもかかわらず増悪がみられる COPD 患者への対症療法を適応としている。また、BUD/FOR の製品特性は医師及び薬剤師に広く知られていることから、ICS/LABA 配合剤の有効性及び安全性の優れたベンチマークであると考えられた。

2.5.4.1.3.2. 対象患者集団の選択

FF/UMEC/VI の投与対象の患者集団は、増悪リスクがあり（気流閉塞及び／又は増悪歴に基づく）、症状のみられる進行した COPD 患者である。このような患者集団では、高血圧、心血管系疾患、高脂血症、糖尿病等の合併症がよくみられる。そこで、既承認製剤である FF/VI、UMEC/VI 及び UMEC 単剤で確立されている安全性プロファイルを考慮し、CTT116853 試験では、心血管系疾患を合併している被験者を可能な限り組み入れるように計画した。例えば、スクリーニングの 6 ヵ月前より前に心筋梗塞の既往のある患者又は NYHA 分類 I～III 度の心不全を有する患者は本試験への組入れ可能とした。更に、モービッツ I 型の第 1 度房室ブロック又は第 2 度房室ブロックを有する患者、QRS 間隔が 120 msec 以上の患者のうち QTc(F)が 530 msec 未満の患者も組入れ可能とした。特記すべきことは、スクリーニングの評価は、被験者が COPD の維持治療中や症状の発現時に行われたことである。標準的な選択基準を以下に示す。

- 40 歳以上の男性及び女性患者
- COPD と診断された患者（米国胸部学会／欧州呼吸器学会の診断基準に準拠）[Celli, 2004]
- 現在又は過去に 10 pack-years 以上の喫煙歴（COPD の主要なリスク因子）のある患者
- 気管支拡張薬投与後の FEV_1／努力性肺活量（FVC）の比（1 秒率）が 0.70 未満の気流制限を有する患者（この定義は、COPD の GOLD ガイドライン[GOLD, 2016]で定められた気流制限の程度に準拠している）

また、更に、以下の選択基準を満たしていることも組入れの条件とした。

- 気管支拡張薬投与後の FEV_1 が予測値の 50%未満（重度／最重度の気流制限）である患者、又は気管支拡張薬投与後の FEV_1 が予測値の 50%以上、80%未満でかつスクリーニング前の 12 ヵ月間に中等度の増悪が 2 回以上あるいは重度（入院）の増悪がみられた患者

予測値は欧州呼吸器学会の Global Lung Function Initiative の参照式[Quanjer, 2012]で算出した。

- COPD アセスメントテスト（CAT）のスコアが 10 点以上である患者

また、主な除外基準として、喘息と診断されている患者、COPD の原因として α1 アンチトリプシン欠損症を有する患者、その他の重大な呼吸器疾患（結核、肺癌、肺高血圧症等）に罹患している患者、スクリーニング前 12 ヵ月間に肺切除を受けた患者、試験責任（分担）医師により判断された臨床的に重大な疾患を有する患者とした。

有効性及び安全性の追加データを得るため、また ICH E1（致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の試験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について）の要件を満たすため、2016 年の欧州の申請において、本試験の被験者の一部（430 例、そのうち FF/UMEC/VI 群では 210 例）では 52 週間まで治験薬の投与を継続した（EXT 集団）。この集団は、無作為割り付けされた被験者のうち、52 週間の継続投与に同意した最初の 430 例の被験者で構成された。

治験薬投与を中止した被験者は必ずしも試験を中止する必要はなく、安全性及び有効性の評価を継続できることとした。また、COPD の増悪及び／又は肺炎の発現後も、被験者は本試験を継続できることとした。

2.5.4.1.3.3. 有効性の重要な評価項目の選択

CHMP の COPD 治療ガイドライン[EMA/CHMP/483572/2012, 2012:]に従い、FEV_1 トラフ値を 2 つの主要評価項目の一つに選択した。選択した理由として、FEV_1 トラフ値は COPD の治療である気管支拡張薬の効果及び効果の持続時間を示す上で頑健性があり、十分に確立された客観的な指標とされているためである。FEV_1 トラフ値の臨床的に意義のある改善とは、治療群間差が 100 mL 以上である場合と定義されている。この定義は COPD 患者が自覚できる差が根拠となっている[Donohue, 2005]。

CHMP から、[redacted]、[redacted]指示があり、健康関連 QOL に関する治療効果を示すためにもう一つの主要評価項目として SGRQ 総スコアを選択した。被験者は SGRQ-C[Meguro, 2007]に回答し、そのデータは電子的に回収され、解析前に SGRQ-C スコアから SGRQ 総スコアに変換された[Jones, 2016]。SGRQ 総スコアの減少は QOL の改善を示す。

中等度又は重度の COPD の増悪の年間発現率を、治療効果を評価するために副次評価項目とした。この評価項目は患者にとって重要な項目であるため選択した。この評価項目の評価には 12 ヵ月の治療期間の試験が望ましいとされており、そのため COPD の増悪の年間発現率に関して、52 週間まで継続投与した一部の被験者も対象として評価した。また、COPD の増悪の発現が少ない患者集団では、治療期間中に増悪の発現を繰り返す可能性が低いと考えられることから、増悪の年間発現率に加えて中等度又は重度の COPD の増悪の初回発現までの時間も評価項目とした。

Exacerbations of COPD Tool-Respiratory Symptoms（EXACT-RS、現在は"E-RS:COPD"に改称）[Evidera, 2016a]も副次的評価項目の一つとして選択した。E-RS:COPD は、EXACT Patient Reported Outcomes（PRO）[Evidera, 2016b]の電子日誌の 14 項目のうち 11 項目で構成され、COPD の呼吸器症状に関する情報収集のための標準的なツールである。E-RS:COPD には、3 つの下位尺度（息切れ、咳嗽／喀痰及び胸部症状）が含まれる。E-RS:COPD の MCID はベースラインからの総スコア平均変化量の改善（減少）が 2 単位以上である。E-RS:COPD の下位尺度である息切れスコアの MCID はベースラインからの息切れスコア平均変化量の減少が 1 単位以上、咳嗽／喀痰及び胸部症状スコアの MCID はベースラインからの咳嗽／喀痰及び胸部症状スコア平均変化量の減少が 0.7 単位以上である。臨床試験における E-RS:COPD の使用に関しては、CHMP より発出された「Draft qualification opinion of

qualification of exacerbations of chronic pulmonary disease tool (EXACT), and EXACT-respiratory symptoms measure (E-RS) for evaluating treatment outcomes in clinical trials in chronic pulmonary disease」[EMA/CHMP/SAWP/178465/2015, 2015:]において認められている。

Transitional Dyspnoea Index（TDI）も症状に関する副次評価項目として選択した。TDI は医薬品開発において呼吸困難に対する治療効果を評価するために広く使用されており、症状に関する評価項目の設定を求める規制当局にも、症状に対するベネフィットの適切な評価尺度として受け入れられている[Mahler, 2004]。TDI focal score は LABA や ICS/LABA 等の様々な治療においても、ベースラインからの改善を示す指標であることが知られており[Witek, 2003]、その MCID は 1 点とされている[Mahler, 2005]。TDI の評価にあたっては、TDI の自己入力式電子版（TDI-SAC）を利用し、電子日誌のフォーマットについて開発者から許可を得た上で、電子的に処理を行った。

Daily Activity Question（日常生活動作質問票）も、被験者の日常生活動作のレベルの変化を収集する目的で副次評価項目とした。以下の 3 つのスコアの選択肢から、被験者は調査当日の日常生活動作のレベルを回答した。

0：日常生活動作を普段どおりにほとんど行うことができなかった。

1：日常生活動作への影響はなかった。

2：普段よりも多くの日常生活動作を行うことができた。

被験者がスコア 2 を選択した日数の割合を解析した。更に、標準的な質問形式を採用している Global Impression of Change in Activity Limitation [FDA, 2009]も治療期間中のすべての来院時に使用し、その他の評価項目として評価した。この質問票は、被験者自身が前回の来院時と比較して日常生活動作の制限に変化を感じたか確認するものである。回答には 7 点法のリッカート尺度（「とても良くなった」、「良くなった」、「わずかに良くなった」、「変化なし」、「わずかに悪くなった」、「悪くなった」、「とても悪くなった」）を用いた。

身体活動の制限は COPD 患者でよくみられる特徴であり、その尺度は気流制限、呼吸困難及び全般的な健康状態に基づき評価される COPD の重症度と非常に関連している[Watz, 2009]。COPD 患者の日常生活動作のレベルの低下は、COPD の急性増悪による入院のリスクの増大、罹患率及び死亡率に関連していることが報告されている[Bourgeois, 2011; Waschki, 2011]。日常生活動作のレベルの上昇は、COPD 患者の罹患率及び死亡率を変化させる重要な要因と特定されている[Moy, 2012]。COPD 患者を対象に、BUD/FOR 及びチオトロピウム臭化物水和物（TIO）を併用した際に、Capacity of Daily Living during the Morning（CDLM）質問票で評価した朝の日常生活動作が、TIO 単剤投与時と比較して有意に改善され、両剤の併用により COPD 患者の日常生活動作が改善される可能性のあることが示された[Welte, 2009]。

本試験ではもう一つの PRO として CAT も利用した[Jones, 2009; Jones, 2012]。CAT は妥当性の確認された 8 項目から成る患者記入式の質問票であり、通常の臨床診療での COPD 患者の健康状態の評価に用いる目的で開発されたものである。質問票のスコアは 0～40 点の範囲で、スコアが高いほど疾患の影響が大きいことを示している。この CAT の MCID はベースラインから 2 点の減少である。

2.5.4.1.4. 200109 試験及び 200110 試験

200109 試験及び 200110 試験は、いずれも中等度から重度の COPD 患者を対象に、エリプタを用いて UMEC＋FF/VI を 1 日 1 回、12 週間投与した時の有効性及び安全性を、プラセボ＋FF/VI と比較する目的で実施した無作為化、二重盲検、並行群間比較、多施設共同試験である。本試験では FF/VI と併用する UMEC 62.5 μg 及び UMEC 125 μg の 2 用量について検討したが、UMEC 単剤及び UMEC/VI 配合剤で既に承認されている UMEC の用量は 62.5 μg であるため、本 2.5.4.では低用量に関する結果のみを記載した。UMEC 125 μg の結果は 2.7.6. 200109 試験及び 2.7.6. 200110 試験に示す。

200109 試験及び 200110 試験では、気管支拡張に関する UMEC の FF/VI への上乗せ効果を評価した。

200109 試験及び 200110 試験に組み入れる患者は、長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬（LAMA）及び ICS/LABA で治療する中等症～最重症の COPD 患者集団を代表する患者となるように選択した。被験者が受けていた COPD の維持療法は、スクリーニング時の評価・検査の実施前に中止した。CTT116853 試験及び CTT116855 試験と同様の標準的な選択基準以外に、200109 試験及び 200110 試験では以下の選択基準も追加した。

- 気管支拡張薬投与後の FEV_1 が予測値の 70%以下である患者［米国健康栄養試験調査（NHANES）III の標準式[Hankinson, 1999; Hankinson, 2010]を用いて算出］。
- 英国医学研究協議会の呼吸困難評価指標スコアが 2 点以上である患者（症状の負荷の確認）

予測値は NHANES III の標準式[Hankinson, 1999; Hankinson, 2010]で算出した。

いずれの試験においても、試験責任（分担）医師が臨床的に重要と判断した病態の患者、有効性又は安全性の評価に影響を及ぼす可能性のある喘息を含むその他の呼吸器疾患を有する患者を除外した。

200109 試験及び 200110 試験では、UMEC の FF/VI への上乗せ効果を評価するために、UMEC 及び識別不能なプラセボを用いて、治療期間中の UMEC の盲検性を維持した。いずれの治療群の被験者においても、4 週間の前観察期間及び 12 週間の治療期間を通して、非盲検下で FF/VI 100/25 μg を投与した。無作為化時に、FF/VI 100/25 μg の 1 日 1 回投与に、UMEC 125 μg、UMEC 62.5 μg 又はプラセボ投与を追加し、12 週間投与した。12 週間の治療期間は、UMEC の気管支拡張の効果を評価するために適切な期間であると判断した。いずれの試験においても COPD の増悪歴を組入れ基準とはせず、COPD の増悪が認められた場合、被験者は治験薬投与を中止し、試験も中止することとした。

200109 試験及び 200110 試験は、UMEC 及び FF/VI の併用時の気流閉塞の改善を評価するために計画された試験である。主要評価項目は投与 85 日目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量、副次評価項目は投与 84 日目の治験薬投与後 0～6 時間の FEV_1 加重平均値とした。この副次評価項目は、治験薬の投与直後の 0～6 時間における気管支拡張薬の効果を明らかにするための客観的指標であった。連続スパイロメトリーを治療期間中の 3 時点（投与 1 日目、28 日目及び投与 84 日目）で実施し、気管支拡張プロファイルの経時的変化につ

いても検討した。肺機能に加えて、救済薬の吸入回数の減少も、患者の状態の改善の客観的な指標として評価した。SGRQ-C による健康関連 QOL の評価も実施した。

2.5.4.2. 有効性の解析に対する統計学的考察

5 本の第 III 相試験に関して実施した統計解析の詳細は各試験の解析計画書に示す。また、200109 試験及び 200110 試験の全体での COPD 増悪の発現件数が少なかったため、事後に 200109 試験及び 200110 試験のデータを併合し、COPD 増悪の初回発現までの時間の解析を行った。この計画を 200109 試験及び 200110 試験の併合解析計画書に示す。また、CTT116855 試験及び CTT116853 試験のサブグループ解析の詳細は各試験のサブグループ解析計画書に示す。

2.5.4.2.1. CTT116855 試験

有効性の解析における各評価項目の対象期間の取り扱いは 2.7.3.1.4.5.に示す。

優越性の検討のため、主要評価項目の 2 つの群間比較は、治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率に関する FF/UMEC/VI と FF/VI 及び FF/UMEC/VI と UMEC/VI の対比較とし、多重性を調整して推定した。主要解析には両側仮説検定を用いた。有効性の主要評価項目の仮説検定において、帰無仮説（H0）を 2 剤療法と 3 剤療法の中等度又は重度の増悪の年間発現率は同程度である、対立仮説（HA）を 2 剤療法と 3 剤療法の中等度又は重度の増悪の年間発現率には差がみられるとした。

主要評価項目である治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率に関する FF/UMEC/VI と FF/VI、FF/UMEC/VI と UMEC/VI の双方の比較に基づき、目標症例数を算出した。FF/UMEC/VI 群における中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率が UMEC/VI 群に比べて 15%低下、FF/VI 群に比べて 12%低下することの検出力を 90%とするため、合計 10,000 例が必要であった。症例数の計算は負の二項回帰に基づいて行い、両側 1%有意水準を用いた。

解析全体の第 I 種過誤率を 5%に調整した。主要評価項目の 2 つの群間比較の多重性を調整するため、Truncation parameter を γ=0.6 とした Truncated Hochberg 法を使用した [Dmitrienko, 2008]。

更に、主要な副次評価項目の群間比較に関しては、階層法を用いて閉手順により多重性を調整した。副次評価項目を 2 つのブロック［肺機能及び症状に関する 2 つの比較（ブロック 1）、初回発現までの時間に関する 2 つの比較（ブロック 2）］に分類し、逐次的に比較を行った。各ブロックの比較についても、主要評価項目と同様に Truncated Hochberg 法を用いて多重性の調整を行った。Truncation parameter は最初のブロックで γ=0.6、次のブロックで γ=1 とした。

治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率に関する主要解析は、負の二項分布を仮定した一般化線形モデルを用いて行った。主要解析には ITT 集団で治療期間中に報告されたデータを用いた。共変量は治療群、性別、COPD 増悪歴（中等度又は重度の増悪が 1 回以下、2 回以上）、スクリーニング時の喫煙状況、ベースライン時の重症度（スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の FEV_1 の予測値に対する割合）及び地域とし、リスクピリ

オドの対数をオフセット変数とした。感度分析は試験中止までに収集されたすべてのデータを用いて行った。この感度分析において、試験中止までの事象の合計件数及び試験の合計時間（治療期間中及び治療期間後）を解析モデルに用いた。更に、いくつかの感度分析を行い、主要評価項目の主要解析における欠測データの影響を評価した。

副次評価項目である投与 52 週目の FEV_1 トラフ値（朝の投与前）のベースラインからの変化量及び投与 52 週目の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量は反復測定混合モデル解析（MMRM）を用いて解析した。共変量は治療群、スクリーニング時の喫煙状況、ベースライン値、来院日、ベースラインと来院日の交互作用、治療群と来院日の交互作用とした。SGRQ 総スコアに基づく奏効例の割合はロジスティック回帰による一般化線形モデルを用いて解析した。共変量は治療群、スクリーニング時の喫煙状況、地域、来院日、ベースライン時の SGRQ 総スコア、ベースラインと来院日の交互作用、治療群と来院日の交互作用項とした。

副次評価項目である治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間の解析には、Cox 比例ハザードモデルを用い、治療群、性別、増悪歴（中等度又は重度の増悪が 1 回以下、2 回以上）、スクリーニング時の喫煙状況、ベースラインの重症度（気管支拡張薬投与後の FEV_1 値の予測値に対する割合）及び地域で調整した。また、副次評価項目の治療期間中の重度の COPD 増悪の年間発現率は主要評価項目と同様に解析した。

救済薬の使用回数（1 日当たりの使用回数及び未使用日数の割合）及び一晩当たりの平均夜間覚醒回数は、FEV_1 トラフ値と同様に解析した。

2.5.4.2.2. 200812 試験

200812 試験の注目すべき主要な治療群間比較は、主要有効性評価項目である投与 24 週目の FEV_1 トラフ値に関する FF/UMEC/VI の FF/VI＋UMEC に対する非劣性の評価であった。本試験の主要目的は FF/UMEC/VI の FF/VI＋UMEC に対する非劣性の検討であったため、治療群間比較の p 値は算出しなかった。副次評価項目及びその他の評価項目については非劣性又は優越性の推定は行わなかった。

本試験の目標被験者数は評価可能例数として 816 例とし、非劣性マージンを 50 mL、真の平均治療群間差を 0 mL とした場合、投与 24 週目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量に基づく FF/VI+UMEC に対する FF/UMEC/VI の非劣性を 90%の検出力で判定することができた。有意水準を片側 2.5%、投与 24 週目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の残差標準偏差（SD）の推定値を 220 mL とした（COPD 患者を対象とした過去の第 III 相試験の MMRM 解析に基づく）。

無作為割付けされた被験者のうち約 20%が治験薬投与を中止するあるいは投与 24 週目の時点で modified Per Protocol（mPP）集団から除外されると推定し、約 1,020 例の被験者を無作為割付けすることとした。mPP 集団は ITT 集団の被験者のうち、有効性に影響を及ぼすと考えられる試験実施計画書からの完全な逸脱がみられなかったすべての被験者で構成された。中等度又は重度の COPD 増悪又は肺炎が発現した後のデータは、増悪、肺炎又はその治療のために使用した薬剤が試験の結果に影響を及ぼす可能性があることから、mPP 解析か

ら除外した。また、有効性に影響を及ぼすと考えられる試験実施計画書からの部分的な逸脱が認められた被験者は mPP 集団に含めたが、逸脱以降のデータは解析から除外した。

有効性の主要な解析は mPP 集団を対象に実施し、ITT 集団でも実施した。有効性の副次評価項目及びその他の評価項目、安全性の評価項目に関しては ITT 集団を対象に実施した。

主要評価項目である投与 24 週目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の解析は、投与 4、12 及び投与 24 週目の FEV_1 トラフ値も含めて、MMRM を用いて実施した。共変量はベースラインの FEV_1、層（前観察期間中に使用した長時間作用性気管支拡張薬の使用状況：0 又は 1 種類、2 種類）、来院日、地域、治療群、来院日とベースラインの交互作用、来院日と治療群の交互作用とした。最小二乗平均値及び各治療群のベースラインからの変化量の最小二乗平均値、その標準誤差（SE）及び 95%信頼区間（CI）を算出した。推定した治療群間差と SE 及び 95%CI も算出した。分散共分散行列は構成されないと推定された。2 つのモデルへの適合が行われ、一つは反応変数を FEV_1 トラフ値とし、一つは反応変数を FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量とした。

副次評価項目の比較のうち、SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量及び投与 24 週目の TDI focal score は MMRM 解析を用いて解析した。欠測値の補完は行わなかった。共変量はベースラインの SGRQ スコア又は Baseline Dyspnea Index（BDI）、層（前観察期間中に使用した長時間作用性気管支拡張薬の使用状況：0 又は 1 種類、2 種類）、来院日、地域、治療群、来院日とベースライン値／BDI（該当する場合）の交互作用、来院日と治療群の交互作用とした。各治療群の最小二乗平均値及びベースラインからの変化量の最小二乗平均値と SE 及び 95%CI を算出した。推定治療群間差と対応する SE 及び 95%CI も算出した。

投与 24 週目の SGRQ 総スコアに基づく奏効例（ベースラインから 4 点以上減少）の割合及び TDI focal score に基づく奏効例（スコアが 1 点以上）の割合は、投与 12 週目及び投与 24 週目のデータも含め、一般化線形混合モデルを用いて解析した。共変量はベースラインの SGRQ 総スコア又は BDI（該当する場合）、治療群、層（前観察期間中の長時間作用性気管支拡張薬の使用状況：0 又は 1 種類、2 種類）、地域、来院回数、来院日とベースライン／BDI（該当する場合）の交互作用、来院日と治療群の交互作用とした。

中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間は Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。共変量は治療群、性別、増悪歴（スクリーニング前 12 ヵ月間に中等度又は重度の COPD 増悪が 1 回以下又は 2 回以上）、層（前観察期間中の長時間作用性気管支拡張薬の使用状況：0 又は 1 種類、2 種類）、地域、ベースラインの FEV_1（予測値に対する割合）とした。

2.5.4.2.3. CTT116853 試験

本試験では、有意水準を両側検定 1%として検出力を持たせており、5%の有意水準で検出する試験よりも強力な統計学的なエビデンスがもたらされると考えられた。しかし、主要評価項目、副次評価項目及びその他の評価項目に関する比較は、すべて両側検定で 5%の有意水準を用いて評価した（すなわち、有意水準 5%で統計学的有意性を評価した）。

CTT116853 試験の症例数は、有効性の 2 つの主要評価項目である投与 24 週目の FEV_1 トラフ値及び SGRQ 総スコアに基づき、過去に実施した試験及び SPARK 試験[Wedzicha, 2013]

の評価項目の結果に準拠して算出した。SGRQ 総スコアに関して、ICS/LAMA/LABA と ICS/LABA の治療群間差の平均値が約 2～3 点になることが予測された。これらのデータに基づき、SGRQ 総スコアにおいて標準偏差（SD）を 12 点と仮定し、90%の検出力で FF/UMEC/VI 群及び BUD/FOR 群間で 2.5 点の差を検出するためには、各治療群で 688 例の評価可能な症例数が必要であった。またこの症例数では投与 24 週目の FEV_1 トラフ値において、SD を 240 mL とし、FF/UMEC/VI 群及び BUD/FOR 群間で 80 mL の差を検出する場合 90%超の検出力を有した。なお、いずれの比較についても、両側検定で 1%の有意水準を仮定した。

CTT116853 試験の ITT 集団は、すべての有効性評価項目を評価するための主な集団であり、無作為割付けされた被験者のうち、誤って無作為割付けされた被験者（スクリーニング脱落又は前観察期脱落し、治験薬が全く投与されていない被験者等）を除く、すべての被験者で構成された。EXT 集団は、ITT 集団の被験者のうち、治験薬投与を 52 週時まで継続する部分集団に組み入れられたすべての被験者で構成された。連続スパイロメトリー（SS）集団は、連続スパイロメトリーを評価するための集団であり、ITT 集団の被験者のうち連続スパイロメトリー検査を 1 回以上実施したすべての被験者で構成された（約 400 例の被験者からなる部分集団）。

2 つの主要評価項目（投与 24 週目の FEV_1 及び SGRQ 総スコア）の治療群（FF/UMEC/VI 群及び BUD/FOR 群）の比較では、Hochberg 法を用いて全体の第 I 種過誤率を 5%にコントロールした。2 つの主要評価項目に関する治療群間の比較でいずれも p 値が 0.05 未満であった場合、統計学的に有意であると判断した。2 つの主要評価項目のうち、一方の治療群間の比較で p 値が 0.05 超である場合、もう一方の評価項目の治療群間の比較で p 値が 0.025 未満であれば、統計学的に有意であると判断した。また、2 つの主要評価項目のうち少なくとも一項目の治療群間の比較で有意であると判断した場合は、副次評価項目及びその他の評価項目の比較は p 値（多重性に関して未調整）が 0.05 未満であれば統計学的に有意であると判断した。CTT116853 試験のサブグループ解析では、多重性の調整は行わなかった。投与効果の解釈にあたっては、エビデンス全体を考慮すべきである。

被験者は治験薬投与中止後も試験を継続可能としたことから、欠測データは最小限に抑えられた。また、被験者は COPD の増悪又は肺炎の発現後も試験を継続可能とした。主要な解析は、被験者の治験薬投与期間中に収集したデータのみを対象に実施した。2 つの主要評価項目の感度分析は、治験薬の投与中止前及び中止後に収集したすべてのデータを対象に実施した。

2.5.4.2.4. 200109 試験及び 200110 試験

いずれの試験においても、主要評価項目を投与 85 日目の FEV_1 トラフ値とした。症例数は、主要評価項目である投与 85 日目（12 週目）の FEV_1 トラフ値に関する UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群及びプラセボ＋FF/VI 群間の比較において 90%以上の検出力を確保し算出した。

200109 試験及び 200110 試験ではステップダウン閉検定法を用いた。この検定法では、事前に定義した階層内での検定における推定は、その階層内で先行する検定の統計学的な有意

性（有意水準 5%）の結果に依存した。治療群間及び評価項目の比較の階層を以下のように設定した。

- 投与 85 日目の FEV_1 トラフ値について UMEC125 μg＋FF/VI 群とプラセボ＋FF/VI 群を比較
- 投与 84 日目の投与 0～6 時間後の FEV_1 加重平均値について UMEC125 μg＋FF/VI 群とプラセボ＋FF/VI 群を比較
- 投与 85 日目の FEV_1 トラフ値について UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群とプラセボ＋FF/VI 群を比較
- 投与 84 日目の投与 0～6 時間後の FEV_1 加重平均値について UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群とプラセボ＋FF/VI 群を比較

事前に設定した階層内のすべての検定で p 値が 0.05 未満である場合、その他の評価項目の比較では多重性の調整は行わず、p 値が 0.05 未満の場合に治療群間で統計学的に有意であると判断した。

200109 試験及び 200110 試験に関して、各試験の 2.7.6.では低用量の UMEC（UMEC 62.5 μg＋FF/VI）及び高用量の UMEC（UMEC 125 μg＋FF/VI）の投与を受けた被験者を含む ITT 集団を対象に実施した解析結果を示したが、本 2.5.4.では関心のある治療群（UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群及びプラセボ＋FF/VI 群）から得られたデータのみを示す。また、両試験を併合した解析結果に関しても、UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群及びプラセボ＋FF/VI 群から得られたデータのみを示す。併合した結果を示す場合は 200109 試験／200110 試験と記載する。本 2.5.4.では、この併合解析の対象集団を ITT 部分集団と記載する。

2.5.4.3. 人口統計学的特性及びベースライン特性

各試験の被験者の内訳を 2.7.3.2.に示す。

CTT116855 試験、200812 試験、CTT116853 試験及び 200109 試験／200110 試験では、COPD の増悪リスクのある（気流閉塞及び／又は増悪歴に基づく）症状のみられる COPD 患者を組み入れた。

この 5 試験に組み入れられた被験者は主に白人で、大半は男性であり、平均年齢は 63～66 歳であった。長期間の喫煙歴（39.4～48.5 pack-years）がみられ、被験者の大半で COPD の罹患期間は 1～10 年であった。被験者には COPD の症状が認められ（CAT スコアの平均値：17.0～20.1 点）、重度の気道閉塞（FEV_1 の予測値に対する割合の平均値に基づく）が 45.0～47.2%の被験者でみられた。

これらの試験における人口統計学的及び他の基準値の特性は、性別、年齢、人種、COPD の罹患期間及び気流閉塞障害の重症度の項目で同様であった（表 2.5.4-2）

これらの試験でみられた特記すべき相違点は COPD の増悪歴であった。これはおそらく試験間で増悪歴に関する選択基準が異なっていたためと考えられた。CTT116855 試験及び 200812 試験では、過去 1 年間に COPD 増悪が発現した被験者の割合が、CTT116853 試験、200109 試験／200110 試験に比べて高かった。

また、いずれの試験においても、人口統計学的特性及びベースライン特性は治療群間でほぼ同様であった。

表 2.5.4-2　試験対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性
（CTT116855 試験の ITT 集団、200812 試験の ITT 集団、CTT116853 試験の ITT 集団及び EXT 集団、200109 試験／200110 試験の併合解析の ITT 部分集団）

Demographic/ Baseline Characteristic	CTT116855	CTT116853		200812	200109/200110
	ITT Pop	ITT Pop	EXT Pop	ITT Pop	ITT Pop
	N=10,355	N=1810	N=430	N=1055	N=824
Gender: Male, n (%)	6870 (66)	1341 (74)	319 (74)	785 (74)	540 (66)
Mean age, years	65.3	63.9	63.5	66.3	63.7
Race: White, n (%)	7983 (77)	1543 (85)	429 (>99)	837 (79)	755 (92)
Mean BMI kg/m^2	26.62	26.92	27.30	26.50	27.23
COPD duration ≥1 to <10 years, n (%)	6771 (65)	1245 (69)	287 (67)	NC	602 (73)
Current smoker, n (%)	3587 (35)	794 (44)	192 (45)	401 (38)	410 (50)
Mean smoking pack-yrs	46.6	39.4	39.7	43.8	48.5
GOLD Grade/Stage[1]					
1/I mild, n (%)	22 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
2/II moderate, n (%)	3719 (36)	589 (33)	150 (35)	363 (35)	357 (43)
3/III severe, n (%)	4982 (48)	983 (54)	216 (51)	504 (49)	356 (43)
4/IV very severe, n (%)	1624 (16)	232 (13)	60 (14)	159 (15)	111 (13)
Mean % predicted FEV_1[2]	45.5	45.3	46.2	45.0	45.3/47.2
Reversible[3], n (%)	1910 (18)	286 (16)	77 (18)	147 (14)	234 (28)
Mean reversibility[2], %	10.44	8.69	8.72	8.95	14.4/12.1
Moderate exacerb[4], n (%)	8419 (81)	847 (47)	190 (44)	917 (87)	116 (14)
Severe exacerb[4], n (%)	2671 (26)	385 (21)	115 (27)	235 (22)	23 (3)
Total moderate/severe exacerb[4], n (%)					
0	9 (<1)	630 (35)	134 (31)	0	NC
1	4691 (45)	505 (28)	156 (36)	463 (44)	NC
≥2	5655 (55)	675 (37)	140 (33)	592 (56)	NC
Mean CAT Score[5]	20.1	19.1	19.1	19.9	17.0/17.4

Source: CTT116855 CSR Table 1.13, Table 1.34, Table 1.37, Table 1.42, Table 1.44, Table 1.50, Table 1.53, Table 1.56, CTT116853 CSR Table 1.12, Table 1.13, Table 1.15, Table 1.16, Table 1.27, Table 1.28, Table 1.29, Table 1.30, Table 1.31, Table 1.32, Table 1.33, Table 1.34, Table 1.35, Table 1.36, Table 1.38, Table 1.39, Table 1.40, Table 1.41, 200812 CSR Table 1.13, Table 1.16, Table 1.22, Table 1.23, Table 1.24, Table 1.25, Table 1.28, Table 1.30, 200109/200110 Table 5.4, Table 5.5, Table 5.6, Table 5.7, Table 5.8, Table 5.11, 200109 CSR Table 5.19, Table 6.41, 200110 CSR Table 5.19, Table 6.41.

1. GOLD Grade was collected in CTT116853; GOLD Stage was collected in 200109/200110.
2. Post-bronchodilator.　Study 200109 and 200110 data was not integrated for this variable and the values shown are for the whole ITT Population (N=619 per study) in the format 200109 / 200110

3. Reversible to salbutamol
4. Exacerbation within previous year. Moderate exacerbation-treated with systemic/oral corticosteroids and/or antibiotics; Severe exacerbation–hospitalised (or resulted in death for only CTT116855).
5. Study 200109 and 200110 data was not integrated for this variable and the values shown are for the whole ITT Population (N=619 per study) in the format 200109 / 200110
Abbreviations: NC=not collected

CTT116855 試験、200812 試験及び CTT116853 試験では、被験者はスクリーニング前の少なくとも 3 ヵ月間に COPD の維持療法を毎日受けていることとし、試験の対象集団の重症度と一致して、被験者の大半が COPD の維持療法として様々な治療薬を使用していた。CTT116855 試験ではスクリーニング時の主な COPD 治療薬は ICS＋LABA＋LAMA（34%）、ICS＋LABA（26%）、LABA＋LAMA（8%）及び LAMA（7%）であった（2.7.3.2.1.3.1.）。200812 試験においても、スクリーニング時の主な COPD 治療薬は ICS＋LABA＋LAMA（37%）、ICS＋LABA（27%）、LABA＋LAMA（13%）であり、CTT116855 試験と同様であった（2.7.3.2.2.2.2.6.）。CTT116853 試験では、スクリーニング時の主な COPD 治療薬は ICS＋LABA（各治療群 29%）、ICS＋LABA＋LAMA（各治療群 28%）及び LABA＋LAMA（FF/UMEC/VI 群 11%、BUD/FOR 群 9%）であった。

2.5.4.4. 有効性の結果

本項で考察した有効性の評価項目を表 2.5.4-3 に示す。本承認申請に用いる 5 試験共通の有効性評価項目は、中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間、FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量、SGRQ 総スコアの変化並びに SGRQ 総スコアに基づく奏効例の割合であった。また、CTT116855 試験のみ（全死因死亡率）又は CTT116853 試験のみ（E-RS:COPD スコア及び日常生活動作質問票のスコアが 2 であった日数の割合）で評価された有効性評価項目に関しても示す。

各試験の試験実施計画書及び解析計画書で設定したその他の有効性評価項目の結果については、本申請適応における有効性データの解釈に重大な影響を及ぼさないことから、本項では要約しなかった。すべての有効性評価項目の結果は各試験の総括報告書に示す。

表 2.5.4-3　本項で考察した有効性評価項目

有効性評価項目	CTT116855	200812	CTT116853	200109 /200110
COPD の増悪				
治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率	P[1]	-	S	-
治療期間中の重度の COPD 増悪の年間発現率	S[1]	-	O	-
治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間	S[1]	S	O	併合[2]
肺機能				
FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量	S（FF/VI と比較） O（UMEC/VI と比較）	P/O	P	P/O
連続 FEV_1 値	-	-	O	O
投与 0～6 時間後の FEV_1 加重平均値	-	-	O	S
健康関連 QOL				
SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量	S（FF/VI と比較） O（UMEC/VI と比較）	S/O	P	H
SGRQ 総スコアに基づく奏効例の割合	O	S/O	P (Support)	H
CAT スコアのベースラインからの変化量	O	-	O	H
CAT スコアに基づく奏効例の割合	O	-	O	-
症状に関する評価項目				
TDI focal スコア	O（日本では未実施）	S/O	S	-
TDI focal スコアに基づく奏効例の割合	O（日本では未実施）	S/O	S (Support)	-
救済薬の平均使用回数／吸入数及び救済薬の未使用日数の割合のベースラインからの変化量	O	-	O	O
夜間覚醒回数のベースラインからの変化量	O	-	-	-
E-RS:COPD 並びに下位尺度（息切れ、咳嗽／喀痰及び胸部症状）スコアを用いた呼吸器症状の評価	-	-	S	-
E-RS:COPD 並びに下位尺度（息切れ、咳嗽／喀痰及び胸部症状）スコアのベースラインからの変化量に基づく奏効例の割合	-	-	S (Support)	-
日常生活動作質問票のスコアが 2 であった日数の割合	-	-	S	-
全死因死亡率	O	-	-	-

P: 主要評価項目、S: 副次評価項目、O: その他の評価項目、H: 健康関連 QOL／ヘルスアウトカムズに関する評価項目

1. FF/UMEC/VI の UMEC/VI との比較及び FF/UMEC/VI の FF/VI との比較
2. 200109 試験及び 200110 試験の Post-hoc の併合解析で実施

Note: SGRQ 総スコア奏効例：SGRQ 総スコアのベースラインからの 4 点以上の減少がみられた被験者

TDI focal スコアに基づく奏効例：TDI focal score が 1 点以上の被験者

Note : COPD 増悪の重症度の定義（CTT116855 試験及び CTT116853 試験）

軽度：被験者が自己管理できる COPD 症状の悪化。軽度の増悪はステロイド薬又は抗菌薬の使用とは関係しない

中等度：経口又は全身性ステロイド薬及び／又は抗菌薬による治療を必要とする COPD 症状の悪化

重度：入院を必要とした COPD 症状の悪化（CTT116855 試験のみ死亡に至った COPD 症状の悪化も含めた）

CTT116855 試験では FF/UMEC/VI 群の 52 週間の長期投与時の有効性が示された。本試験の投与 52 週目の有効性の所見を以下に示す。本試験の主要評価項目及び重要な副次評価項目の治療群間の比較に関する多重性は Hochberg 法を用いて調整し、すべての主要評価項目及び重要な副次評価項目において、p<0.001（多重性に関して調整後）で統計学的に有意性が達成され、未調整及び調整後の p 値に差はみられなかった（表 2.7.3.2-10）。したがって、本文中では、すべての p 値を「p=0.XXX」と表示し、調整に関しては記載しない。その他のすべての治療群の比較では、5%の有意水準を用いて統計学的に有意な差を評価した（多重性に関して未調整）。

- 治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率に関して、FF/UMEC/VI 群では、FF/VI 群と比較して 15%（FF/VI 群に対する FF/UMEC/VI 群の発現率の比：0.85、95%CI：0.80, 0.90、p<0.001）、UMEC/VI 群と比較して 25%（UMEC/VI 群に対する FF/UMEC/VI 群の発現率の比：0.75、95%CI：0.70, 0.81、p<0.001）の統計学的に有意な、臨床的に意義のある低下がみられた（表 2.7.3.2-11、図 2.7.3.2-1）。
- 欠測値に対する感度分析において、治療期間中及び治療期間後の中等度又は重度の COPD 増悪の推定モデルにおける年間発現率に関して、FF/UMEC/VI 群では、FF/VI 群と比較して 11%（FF/VI 群に対する FF/UMEC/VI 群の発現率の比：0.89、95%CI：0.84, 0.94、p<0.001）、UMEC/VI 群と比較して 20%（UMEC/VI 群に対する FF/UMEC/VI 群の発現率の比：0.80、95%CI：0.74, 0.86、p<0.001）の統計学的に有意な低下がみられた（2.7.3.2.1.4.1.1.）。
- COPD 増悪の初回発現までの時間の解析結果から、治療期間中の中等度又は重度の COPD の増悪のリスクに関して、FF/UMEC/VI 群では FF/VI 群と比較して 14.8%［Hazard ratio（HR）：0.85、95%CI：0.80, 0.91、p<0.001］及び UMEC/VI 群と比較して 16.0%（HR：0.84、95%CI：0.78, 0.91、p<0.001）の統計学的に有意な低下を示した（表 2.7.3.2-12、図 2.7.3.2-3）。また、欠測値の影響を評価するために感度分析を実施した結果、治療期間中及び治療期間後に収集したデータを含めた場合も、FF/UMEC/VI 群では同様の結果が得られた（FF/VI 群と比較したリスク低下：12.8%、HR：0.87、95%CI：0.82, 0.93、p<0.001 及び FF/VI 群と比較したリスク低下：14.5%、HR：0.86、95%CI：0.79, 0.92、p<0.001）（2.7.3.2.1.4.1.2.）。
- 治療期間中の重度の COPD 増悪（入院又は死亡）の年間発現率に関して、FF/UMEC/VI 群では、UMEC/VI 群と比較して 34%（p<0.001）の統計学的に有意な低下がみられた（表 2.7.3.2-14）。また、FF/VI 群と比較して 13%（p=0.064）の低下がみられたものの統計学的に有意な差はみられなかった。
- ベースライン時の血中好酸球数のサブグループ（<150/μL、≥150/μL）にかかわらず、治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率に関して、FF/UMEC/VI 群では FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比較して統計学的に有意な低下がみられた（表 2.7.3.2-28）。
- FF/UMEC/VI 群では、UMEC/VI 群と比較して、治療期間中の全死因死亡のリスクに統計学的に有意な低下がみられた（HR：0.58、95%CI：0.38, 0.88、p=0.011）（図 2.7.3.2-8）。FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群との比較では、治療期間中の全死因死亡のリスクは同

程度であった（HR：0.95、95%CI：0.64, 1.40、p=0.780、5.5%のリスクの低下に相当）。治療期間中及び治療期間後に発現した全死因死亡のデータを解析に含めた場合も、FF/UMEC/VI 群では、UMEC/VI 群と比較して、全死因死亡のリスクの有意な低下が維持された。

- 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最小二乗平均値に関して、FF/UMEC/VI 群では、FF/VI 群（治療群間の差：97 mL、p<0.001）及び UMEC/VI 群（治療群間の差：54 mL、p<0.001）と比較して、統計学的に有意な改善がみられた。
- 投与 52 週目における SGRQ 総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、FF/UMEC/VI 群では臨床的に意義のある改善（-5.5 点）がみられた（表 2.7.3.2-18）。また、投与 52 週目における SGRQ 総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、FF/UMEC/VI 群では、FF/VI 群（治療群間の差：-1.8 点、95%CI：-2.4, -1.1、p<0.001）及び UMEC/VI 群（治療群間の差：-1.8 点、95%CI：-2.6, -1.0、p<0.001）と比較して、統計学的に有意な改善がみられた。
- 投与 52 週目の SGRQ 総スコアに基づく奏効例に関して、FF/VI 群に対する FF/UMEC/VI 群のオッズ比は 1.41（95% CI：1.29, 1.55、p<0.001）及び UMEC/VI 群に対する FF/UMEC/VI 群のオッズ比は 1.41（95% CI：1.26, 1.57、p<0.001）で、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意であった（表 2.7.3.2-19）。
- 治療期間における救済薬の使用回数及び救済薬の未使用日数の割合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、FF/UMEC/VI 群で、FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比較して統計学的に有意な減少がみられた（いずれの比較も p<0.001）（図 2.7.3.2-11 及び図 2.7.3.2-12）。
- 4 週間毎の期間における一晩当たりの平均夜間覚醒回数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、FF/UMEC/VI 群では、UMEC/VI 群と比較して、すべての 4 週間毎の期間において統計学的に有意な減少がみられた（p<0.001）（図 2.7.3.2-13）。また投与 1 週目から投与 4 週目（p=0.070）及び投与 33 週目から投与 36 週目（p=0.056）の期間を除き、FF/VI 群と比較して統計学的に有意な減少がみられた（p≤0.021）。

200812 試験では、主要評価項目である投与 24 週目の FEV_1 トラフ値に基づく肺機能の改善において、3 剤併用療法（複数の吸入器を使用）の FF/VI＋UMEC に対する FF/UMEC/VI の非劣性が示された（2.7.3.2.2.3.1.）。更に、これは SGRQ 及び TDI focal score の結果並びに治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪がみられた被験者の割合の結果からも裏付けられた。200812 試験の有効性の結果は 2.7.3.2.2.3.に示す。

CTT116853 試験では、ITT 集団（治療期間：24 週間まで）及び EXT 集団（治療期間：52 週間まで）の有効性のデータを評価した。治療期間を 52 週間まで延長しても、有効性は維持され、ITT 集団と同様の効果が認められた。2.5.4.4.1.～2.5.4.4.4.では ITT 集団の有効性の結果を主に示し、EXT 集団の結果は 2.5.4.4.5.に示す。

CTT116853 試験の ITT 集団において、BUD/FOR 群と比較した際の投与 24 週目の主要な有効性の所見から、FF/UMEC/VI 群に関する以下の十分なエビデンスが示された。

- FF/UMEC/VI 群では BUD/FOR 群と比較して、肺機能［FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）］に統計学的に有意な差及び臨床的に意義のある改善が認められた（治療群間差 171 mL、p<0.001）（表 2.7.3.2-44）。
- FF/UMEC/VI 群の投与 24 週目の SGRQ 総スコアにベースラインからの臨床的に意義のある改善（-6.6 点）がみられ、FF/UMEC/VI 群では BUD/FOR 群と比較して、統計学的に有意な改善がみられた（治療群間の差：-2.2 点）（表 2.7.3.2-49）。また、FF/UMEC/VI 群の投与 24 週目の CAT スコアにベースラインからの臨床的に意義のある改善（-2.5 点）がみられ、FF/UMEC/VI 群では BUD/FOR 群と比較して、統計学的に有意な改善がみられた（治療群間の差：-0.9 点、p<0.001）（表 2.7.3.2-64）。また、両評価項目に関する奏効例の割合の解析結果からも、FF/UMEC/VI 群で BUD/FOR 群と比較して統計学的に有意であることが示された［SGRQ 総スコアに基づく奏効例に関する FF/UMEC/VI 群の BUD/FOR 群に対するオッズ比：1.41（95%CI：1.16～1.70、p<0.001）］（表 2.7.3.2-50）、［CAT スコアに基づく奏効例に関する FF/UMEC/VI 群の BUD/FOR 群に対するオッズ比：1.44（95%CI：1.19～1.75、p<0.001）］（2.7.3.2.3.2.9.）。
- 中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率に関して、FF/UMEC/VI 群では BUD/FOR 群と比較して 35%の統計学的に有意な低下がみられた（p=0.002）（表 2.7.3.2-52）。また、COPD の増悪の初回発現までの時間の解析結果から、中等度又は重度の COPD の増悪リスクに統計学的に有意な低下が認められた（HR：0.67、95%CI：0.52, 0.88、p=0.004）（表 2.7.3.2-53）。
- E-RS:COPD スコアにより評価した COPD の症状に、FF/UMEC/VI 群では BUD/FOR 群と比較して臨床的に意義のある改善がみられ（投与 21～24 週目のベースラインからの変化量：-2.46 単位）、統計学的に有意な改善が認められた（E-RS:COPD：p<0.001）。また、その下位尺度（息切れ、咳嗽／喀痰及び胸部症状）スコアにより評価した COPD の症状に、統計学的に有意な改善が認められた（各下位尺度：p＜0.05）（2.7.3.2.3.2.6.）。投与 24 週目の FF/UMEC/VI 群の TDI focal score に臨床的に意義のある改善がみられた（2.29 点）（表 2.7.3.2-59）。また、FF/UMEC/VI 群では BUD/FOR 群と比べて統計学的に有意な改善がみられた（治療群間差：0.57 点、p<0.001）。また、いずれの評価項目に関する奏効例の解析結果からも、FF/UMEC/VI 群では BUD/FOR 群と比較して統計学的に有意であることが示された（E-RS:COPD 総スコアに関する FF/UMEC/VI 群の BUD/FOR 群に対するオッズ比：1.59～1.76、すべての 4 週間毎の評価時点で p<0.001、E-RS:COPD 総スコア及び各下位尺度のオッズ比は表 2.7.3.2-57 を参照、TDI focal score に関する FF/UMEC/VI 群の BUD/FOR 群に対するオッズ比：1.61、95%CI：1.33, 1.95、p＜0.001）（表 2.7.3.2-60）。
- 救済薬の 1 日当たりの平均使用回数に、FF/UMEC/VI 群では BUD/FOR 群と比較して統計学的に有意な減少が認められた（ベースラインからの変化量の治療群間差：-0.2 回／日、p<0.001）（表 2.7.3.2-54）。

治療期間を 52 週間まで延長した EXT 集団の有効性プロファイルは、ITT 集団（24 週間の治療期間）のプロファイルと概ね一致しており、治療期間が長期に及んでも FF/UMEC/VI の効果が持続することが裏付けられた。一部の評価項目で FF/UMEC/VI 群と BUD/FOR 群との間に統計学的有意差がみられなかったが、EXT 集団の被験者数が少なかったことが原因として考えられる。

200109 試験及び 200110 試験では、肺機能の改善及び救済薬使用の減少において、UMEC＋FF/VI 群のプラセボ＋FF/VI 群に対する優越性が示された（2.7.3.2.4.2.）。

次に各評価項目の詳細を示す。

2.5.4.4.1. COPD の増悪

いずれの試験においても十分に確立された基準を用いて COPD 増悪を定義した（2.7.3.1.3.2.3.）。

CTT116855 試験及び CTT116853 試験では、FF/UMEC/VI 群の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率が、ICS/LABA と比較して統計学的に有意に低下した。CTT116855 試験では、FF/UMEC/VI 群の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率は、LAMA/LABA と比較しても統計学的に有意に低下した。また、CTT116855 試験、CTT116853 試験及び 200109 試験と 200110 試験の併合解析における COPD 増悪の初回発現までの時間の解析結果から、3 剤の併用療法により、ICS/LABA 及び LAMA/LABA（CTT116855 試験のみ）と比較して、統計学的に有意に COPD の増悪リスクが低下することが示された。なお、200109 試験及び 200110 試験では、被験者は増悪発現後に試験を中止したため、増悪の発現率は評価しなかった。

200812 試験では、治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間に関して、配合剤の FF/UMEC/VI 群及び併用の FF/VI+UMEC 群との間に差はみられなかった（表 2.7.3.2-43 及び図 2.7.3.2-15）。

2.5.4.4.1.1. 治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率

本評価項目は CTT116855 試験及び CTT116853 試験で評価した。

2.5.4.4.1.1.1. CTT116855 試験

CTT116855 試験の主要評価項目である治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率の主要解析結果の要約を表 2.5.4-4 に示す。治療期間中の中等度又は重度の増悪の年間発現率に関して、FF/UMEC/VI 群では FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比較して統計学的に有意な低下がみられた（いずれも $p<0.001$）。

表 2.5.4-4　治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪に関する解析（FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群又は UMEC/VI 群との比較）（負の二項分布モデル）（CTT116855 試験、ITT 集団）

	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
Number of subjects	4145	4133	2069
Model estimated exacerbation rate	0.91	1.07	1.21
95% CI	(0.87, 0.95)	(1.02, 1.12)	(1.14, 1.29)
FF/UMEC/VI vs Column			
Rate ratio	-	0.85	0.75
95% CI	-	(0.80, 0.90)	(0.70, 0.81)
Unadjusted p-value[1]	-	<0.001	<0.001
Adjusted p-value[1]	-	<0.001	<0.001
Percentage reduction in rate[2]	-	15%	25%
95% CI	-	(10%, 20%)	(19%, 30%)

Source: CTT116855 CSR Table 2.004
1. The adjusted and unadjusted p-values should be compared against a reference level of 0.05 in order to infer statistical significance for either of the comparisons.
2. Percentage reduction in rate was calculated as (1-rate ratio)*100.
Note: Analysis performed using a generalised linear model assuming a negative binomial distribution and covariates of treatment group, gender, exacerbation history (≤1, ≥2 moderate/severe), smoking status (Screening), geographical region, post-bronchodilator percent predicted FEV_1 (Screening).

現在、COPD 増悪の発現率の低下に関する MCID は確立されていない。一方、GOLD ガイドラインの薬物療法の推奨を裏付ける文献では、GOLD ガイドラインで薬物療法の推奨を裏付けるために引用されている臨床的に重要な介入試験において、プラセボ又は実対照薬と比べて COPD 増悪の年間発現率の 9%から 53.5%までの統計学的に有意な低下が認められている[Chapman, 2013]。このことから、本試験の FF/VI 群及び UMEC/VI 群に対する FF/UMEC/VI 群で認められた年間発現率の低下は、臨床的に意義のあるベネフィットに関連する範囲に含まれると考えた。

主要な解析（FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群及び UMEC/VI 群との比較）は、治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率に関する Poisson 分布を仮定した一般化線形モデルを用いた裏付けとなる解析及び欠測値の影響を評価するための感度分析により支持された。（図 2.7.3.2-2）。

2.5.4.4.1.1.2.　CTT116853 試験

24 週間の治療期間中に、中等度又は重度の COPD の増悪が発現した被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群では 10%であったのに対して、BUD/FOR 群では 14%であった。

また、投与 24 週目までの治療期間中の中等度又は重度の COPD の増悪の年間発現率に関して、FF/UMEC/VI 群では BUD/FOR 群と比較して 35%の統計学的に有意な低下がみられた（p=0.002）（表 2.5.4-5）。

表 2.5.4-5　投与 24 週目までの治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率の解析結果（CTT116853 試験、ITT 集団）

Annual Rate of Moderate or Severe COPD Exacerbations	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=911	BUD/FOR 400/12 N=899
n	907	892
Mean annual exacerbation rate	0.22	0.34
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. BUD/FOR 400/12		
Ratio (95% CI)	0.65 (0.49, 0.86)	
p-value	0.002	
% reduction in annual rate	35	
95% CI	14, 51	

Source: CTT116853 CSR Table 2.049
Note: Percent reduction in annual exacerbation rate is calculated as (1-rate ratio)*100.
Note: Analysis performed using a generalised linear model assuming a negative binomial distribution and covariates of treatment group, exacerbation history (0, 1, ≥2 moderate/severe), smoking status (screening), geographical region and post-bronchodilator percent predicted FEV_1 (day 1).

更に、長期間（投与 52 週目まで）では、被験者数は少なかったものの、BUD/FOR 群と比較して、FF/UMEC/VI 群で中等度又は重度の COPD の増悪の年間発現率の大幅な低下（44%）が認められた（表 2.7.3.2-52）。

この COPD 増悪の年間発現率の低下は、既存の ICS/LABA 配合剤による増悪の減少を検討した過去の試験データと比較すると、臨床的に意義があると考えられる。National Health Service データベースを用いて、ICS/LABA を投与した被験者と比較したレトロスペクティブな調査では、ICS/LAMA/LABA を投与した被験者の増悪の発現率の低下は 15%であった [Short, 2012]。また、標準治療（患者の 46%は固定用量の ICS/LABA 配合剤を使用）に加えて TIO とプラセボを比較した UPLIFT 試験では、増悪の発現率の低下は 14%であった [Tashkin, 2008]。

2.5.4.4.1.2.　治療期間中の重度の COPD 増悪の年間発現率

本評価項目は CTT116855 試験のみで評価した。

治療期間中の重度の COPD 増悪（入院又は死亡）の年間発現率に関して、FF/UMEC/VI 群では UMEC/VI 群と比較して統計学的に有意な低下がみられた（$p<0.001$）（表 2.5.4-6）。また、FF/VI 群と比較して、FF/UMEC/VI 群では低下がみられたものの、統計学的に有意な差はみられなかった。

表 2.5.4-6　治療期間中の重度の COPD 増悪に関する年間発現率の解析（FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群又は UMEC/VI 群との比較）（負の二項分布モデル）（CTT116855 試験、ITT 集団）

	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
Number of subjects	4145	4133	2069
Model estimated exacerbation rate	0.13	0.15	0.19
95% CI	(0.12, 0.14)	(0.13, 0.16)	(0.17, 0.22)
FF/UMEC/VI vs Column			
Rate ratio	-	0.87	0.66
95% CI	-	(0.76, 1.01)	(0.56, 0.78)
p-value	-	0.064	<0.001
Percentage reduction in rate[1]	-	13%	34%
95% CI	-	(-1%, 24%)	(22%, 44%)

Source: CTT116855 CSR Table 2.019
1. Percentage reduction in rate was calculated as (1-rate ratio)*100.
Note: Analysis performed using a generalised linear model assuming a negative binomial distribution and covariates of treatment group, gender, exacerbation history (≤1, ≥2 moderate/severe), smoking status (Screening), geographical region, and post-bronchodilator percent predicted FEV_1 (Screening).

2.5.4.4.1.3.　治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間

本評価項目は CTT116855 試験、200812 試験及び CTT116853 試験で評価した。200109 試験及び 200110 試験では COPD 増悪の発現件数が少なかったことから、両試験のデータの併合解析結果を用いて評価した。

2.5.4.4.1.3.1.　CTT116855 試験

治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間の解析結果から、中等度又は重度の COPD の増悪のリスクに関して、FF/UMEC/VI 群では FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比較して統計学的に有意な低下を示した（いずれも $p<0.001$）（表 2.5.4-7 及び図 2.5.4-2）。

表 2.5.4-7　治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間の解析（FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群又は UMEC/VI 群との比較）（CTT116855 試験、ITT 集団）

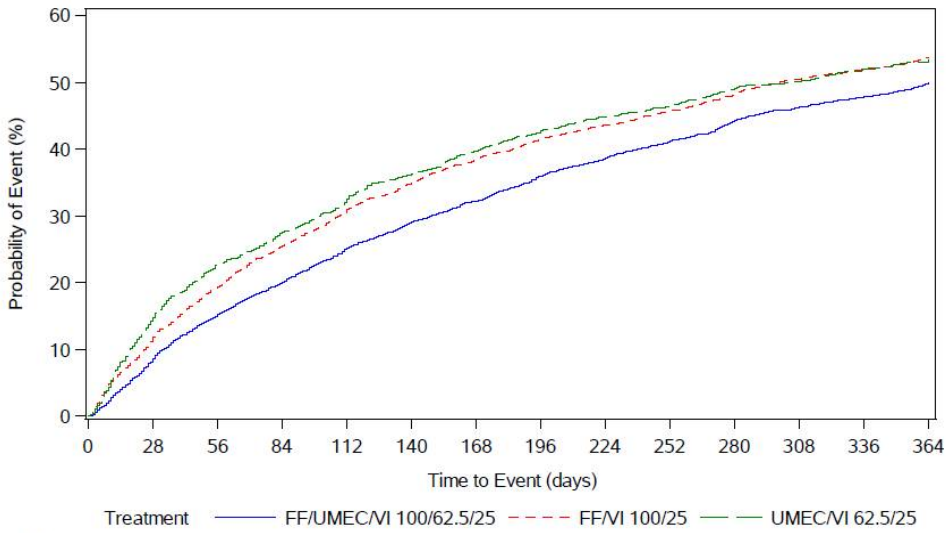
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
Number of subjects with event (%)	1959 (47)	2039 (49)	1036 (50)
Number of subjects without an event (censored) (%)	2192 (53)	2095 (51)	1034 (50)
Probability of having event (%)	49.9%	53.7%	53.3%
95% CI	(48.3%, 51.5%)	(52.1%, 55.4%)	(51.0%, 55.6%)
First quartile time to onset (days)	112	81	73
FF/UMEC/VI vs Column			
Hazard ratio[1]	-	0.85	0.84
95% CI	-	(0.80, 0.91)	(0.78, 0.91)
Percentage reduction in risk[2]	-	14.8%	16.0%
95% CI	-	(9.3%, 19.9%)	(9.4%, 22.1%)
Unadjusted p-value	-	<0.001	<0.001
Adjusted p-value	-	<0001	<0.001

Source: CTT116855 CSR Table 2.012

1. Hazard ratio and 95% CI were from a Cox proportional hazards model with covariates of treatment group, gender, exacerbation history (≤1, ≥2 moderate/severe), smoking status (Screening), geographical region, and post bronchodilator percent predicted FEV_1 (Screening).
2. Percentage reduction in risk was calculated as (1-hazard ratio)*100.

Note: Probability of having event, 95% CI, first quartile and median time to onset were taken from the Kaplan Meier estimates. If <25% (and <50%) of subjects experienced the event within a treatment, then first quartile (and median) time to onset are displayed as NA (not applicable) for that treatment.

Note: The adjusted p-values should be compared against a reference level of 0.05 in order to infer statistical significance for either of the comparisons.



Source: CTT116855 CSR Figure 2.04

図 2.5.4-2　治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間に関するカプランマイヤー曲線（CTT116855 試験、ITT 集団）

2.5.4.4.1.3.2. 200812 試験

治療期間中に中等度又は重度の COPD 増悪がみられた被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群及び FF/VI＋UMEC 群で同程度であった（それぞれ 24%及び 27%）。また、増悪の初回発現までの時間の解析から、増悪リスクに差はみられなかった（表 2.5.4-8 及び図 2.5.4-3）。

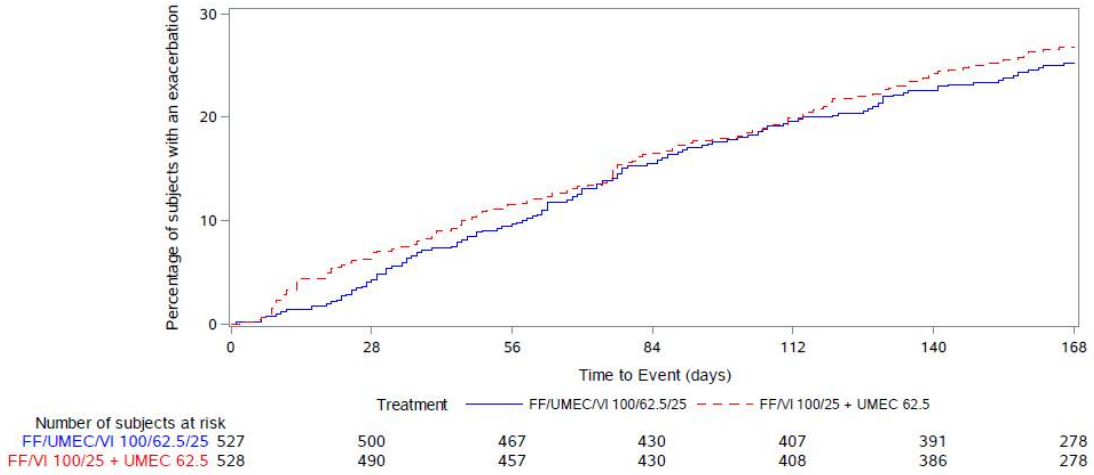
表 2.5.4-8 治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間の解析（200812 試験、ITT 集団）

	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)
Experienced a Moderate or Severe COPD Exacerbation, n (%)	129 (24)	142 (27)
Censored [1], n (%)	398 (76)	386 (73)
Probability of Experiencing a Moderate or Severe COPD Exacerbation, %	25.2	26.8
95% CI	(21.6, 29.2)	(23.2, 30.8)
First Quartile Time to Onset, days	166.0	150.0
FF/UMEC/VI vs FF/VI+UMEC		
Hazard Ratio	0.87	-
95% CI	(0.68, 1.12)	-

Source: 200812 CSR Table 2.20

Notes: Probability of having an event, 95% CI, and first quartile time to onset were determined using a Kaplan-Meier analysis. Hazard ratio and 95% CI was calculated using a Cox proportional hazards model with covariates of treatment group, gender, exacerbation history (0, 1, or ≥2 moderate or severe exacerbations in the previous 12 months prior to Screening), stratum (number of long-acting bronchodilators used during the Run-in period: 0/1 or 2), geographical region, percentage predicted normal FEV_1 at baseline.

1.Subjects who did not experience a moderate or severe COPD exacerbation up to their last day on study treatment were censored at the date of study treatment completion or at Day 168, whichever occurred first.



Source: 200812 CSR Figure 2.9

図 2.5.4-3 治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間のカプランマイヤー曲線（200812 試験、ITT 集団）

2.5.4.4.1.3.3. CTT116853 試験

投与 24 週目までの中等度又は重度の COPD の増悪の初回発現までの時間に基づき、中等度又は重度の COPD の増悪リスクを検討した結果、BUD/FOR 群と比較して FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意な低下がみられた（ハザード比：0.67、95%CI：0.52, 0.88、p=0.004）（表

2.7.3.2-53、図 2.7.3.2-21）。この結果からも、COPD の増悪の年間発現率が低下することが裏付けられた。

2.5.4.4.1.3.4. 200109 試験／200110 試験

200109 試験及び 200110 試験では、COPD 増悪はほとんどみられなかった。このことは試験期間が短かったことによると考えられる。2 試験間で各治療群の増悪を発現した被験者の割合は異なっていた。200109 試験では COPD の増悪を発現した被験者の割合はいずれの治療群においても 3%（UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群で 6 例、プラセボ＋FF/VI 群で 7 例）であったが、200110 試験では UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群で 3%（6 例）、プラセボ＋FF/VI 群で 8%（17 例）であった（2.7.6. 200109 試験の表 30 及び 2.7.6. 200110 試験の表 31）。

この 2 試験でみられた COPD の増悪の合計の発現件数が少なかったため、増悪を発現した被験者の割合を更に評価し、中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間に関する解析データを示すため、2 試験の増悪データを併合した。併合データでは、中等度又は重度の増悪を発現した被験者の割合は UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群では 3%（12 例）であったのに対して、プラセボ＋FF/VI 群では 6%（24 例）であった。中等度又は重度の COPD の増悪の初回発現までの時間の解析結果から、UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群ではプラセボ＋FF/VI 群と比較して増悪リスクが 53%低下した（HR：0.47、95%CI：0.23, 0.94、p=0.033）（表 2.7.3.3-7）。これら 2 試験の増悪データの解釈は限られるものの、得られた所見から、COPD 増悪に対して UMEC 62.5 μg を FF/VI に上乗せすることのベネフィットが示された。

2.5.4.4.2. 肺機能

ICS、LAMA 及び LABA の 3 剤の投与により、ICS/LABA の配合剤と比較して、治療期間を通して肺機能に対する臨床的に意義のあるベネフィットが認められた。このベネフィットは、FEV_1 トラフ値から明らかなように治験薬の 24 時間の投与間隔の終了時点（次の投与の直前）でも持続しており、また投与後 0～6 時間の FEV_1 加重平均値から明らかなように治験薬の投与直後の 6 時間においても持続した。更に、FF/UMEC/VI の 1 日 1 回投与では、BUD/FOR の 1 日 2 回投与を超える効果が 2 回目の BUD/FOR の投与後（1 回目の投与から約 12 時間後）にも認められ、24 時間の投与間隔を通して認められた。

肺機能に関して、CTT116855 試験の FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群（治療群間の差：97 mL）、200109 試験及び 200110 試験の UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群とプラセボ＋FF/VI 群の治療群間の差（それぞれ 124 mL 及び 122 mL）に比べ、CTT116853 試験の FF/UMEC/VI 群と BUD/FOR 群間で大きな差（171 mL）が認められたが、これは対照薬の ICS の成分及び LABA の成分の効果の差によるものと考えられる。

2.5.4.4.2.1. FEV1 トラフ値

5 試験すべてにおいて、この評価項目を評価した。

2.5.4.4.2.1.1. CTT116855 試験

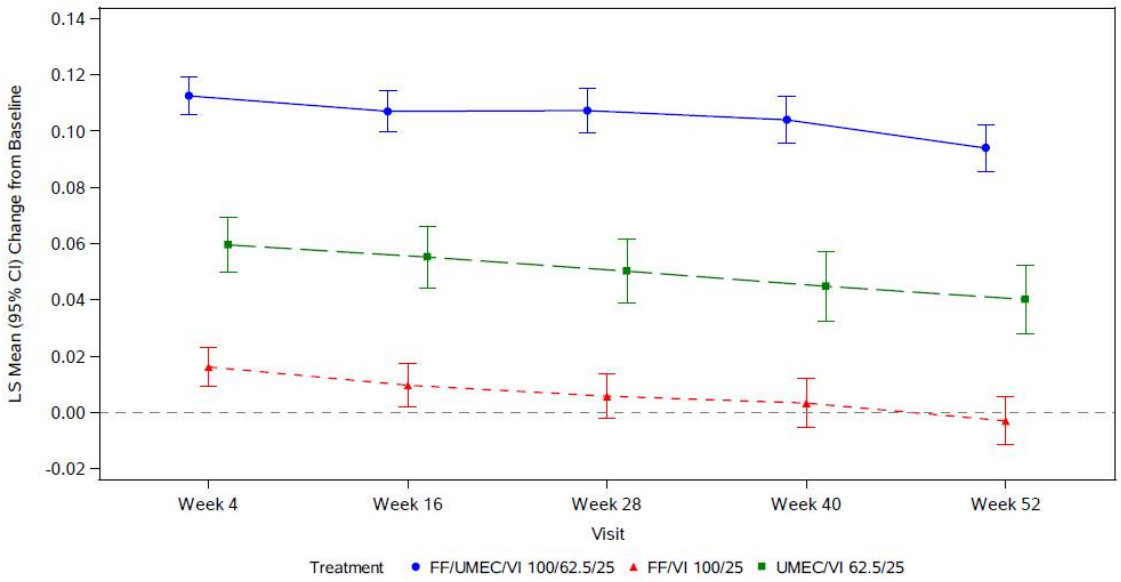
投与 52 週目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値に関して、FF/UMEC/VI 群では、FF/VI 群（治療群間の差：97 mL、95%CI：85, 109、p<0.001）及び UMEC/VI 群（治療群間の差：54 mL、95%CI：39, 69、p<0.001）と比較して、統計学的に有意な改善がみられた（表 2.5.4-9）。

表 2.5.4-9 投与 52 週目の 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（FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群又は UMEC/VI 群との比較）（CTT116855 試験、ITT 集団）

	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
Number of subjects with analysable data at Week 52	3366	3060	1490
LS Mean (SE)	1.274 (0.0042)	1.177 (0.0044)	1.220 (0.0063)
95% CI	(1.265, 1.282)	(1.168, 1.185)	(1.208, 1.232)
LS Mean Change from baseline (SE)	0.094 (0.0042)	-0.003 (0.0044)	0.040 (0.0063)
95% CI	(0.086, 0.102)	(-0.012, 0.006)	(0.028, 0.052)
FF/UMEC/VI vs Column			
Difference (SE)	-	0.097 (0.0061)	0.054 (0.0076)
95% CI	-	(0.085, 0.109)	(0.039, 0.069)
Unadjusted p-value	-	<0.001	<0.001
Adjusted p-value[1]	-	<0.001	-

Source: CTT116855 CSR Table 2.041
1. The adjusted p-value at Week 52 should be compared against a reference level of 0.05 in order to infer statistical significance for the comparison of FF/UMEC/VI vs FF/VI.
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (Screening), geographical region, visit, baseline, baseline-by-visit and treatment group-by-visit interactions.

FF/UMEC/VI 群では FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比較して、最初の評価時点（投与 4 週目）で統計学的に有意な改善が認められ、投与 52 週を通したすべての評価時点で維持された（すべて p<0.001）（図 2.5.4-4）。



Source: CTT116855 CSR Figure 2.29
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (Screening), geographical region, visit, baseline, and baseline-by-visit and treatment group-by visit interactions.

図 2.5.4-4 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）（CTT116855 試験、ITT 集団）

2.5.4.4.2.1.2. 200812 試験

mPP 集団における投与 24 週目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの改善は FF/VI+UMEC 群に対する FF/UMEC/VI 群の非劣性の基準を満たしており、治療群間差は 18 mL（95%CI：-13～50）であった（表 2.5.4-10）。95%CI の下限は事前に規定した非劣性マージンである-50 mL を上回っていた。ITT 集団においても同様な結果が示された。

表 2.5.4-10 主要評価項目である投与 24 週目の FEV1 トラフ値のベースラインからの変化量（200812 試験、mPP 集団）

	FF/UMEC/VI (N=478)	FF/VI+UMEC (N=478)
Change from Baseline in Trough FEV_1 at Week 24, L		
n (Analyzable Data at Week 24)	307	287
LS Mean Change (SE)	0.113 (0.0112)	0.095 (0.0116)
95% CI	(0.091, 0.135)	(0.072, 0.117)
FF/UMEC/VI vs FF/VI+UMEC		
Difference (SE)	0.018 (0.0161)	-
95% CI	(-0.013, 0.050)	-

Source: 200812 CSR Table 2.8
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of baseline FEV_1, stratum (number of long-acting bronchodilators used during the Run-in period: 0/1 or 2), visit number, geographical region, treatment, visit by baseline interaction, and visit by treatment interaction.

2.5.4.4.2.1.3. CTT116853 試験

投与 24 週目において、FF/UMEC/VI 群では BUD/FOR 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（最小二乗平均値）に統計学的に有意な差及び臨床的に意義のある

改善が認められた（治療群間差 171 mL、p<0.001）（表 2.7.3.2-44）。ベースライン時の FEV_1 値は各治療群で同程度であったことから、これは顕著な差と考えられる。

24 週間の治療期間を通して、BUD/FOR 群では FEV_1 トラフ値にベースラインからのわずかな減少［変化量（最小二乗平均値）：-29 mL～-4 mL］がみられたが、FF/UMEC/VI 群ではベースラインからの改善［変化量（最小二乗平均値）：118 mL～142 mL］が認められた（図 2.7.3.2-16）。FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）に関する FF/UMEC/VI 群及び BUD/FOR 群間の差は 123 mL～171 mL であり、すべての評価時点で統計学的に有意で、臨床的に意義のある改善がみられた（p<0.001）。

本試験では BUD/FOR 群の FEV_1 トラフ値（最小二乗平均値）のベースラインからの変化量はわずかであったが、これは被験者が通常の COPD の維持治療を受けている期間中にベースライン値を測定したことに起因すると考えられ（ベースライン時で、被験者の約 3 分の 2 は ICS/LABA 配合剤又は ICS/LABA 配合剤及び LAMA の併用により治療中であった）、そのために治療期間中にベースライン値と比較して有意な効果が認められなかったと考えられる。

FEV_1 トラフ値の主要な解析は、治験薬投与中に収集したデータのみを対象に実施した。治験薬の投与中止前及び中止後に収集したすべてのデータを含めた感度分析を実施したところ、その結果は主要な解析結果と同様であった（2.7.3.2.3.2.1.）。評価時点でデータの欠測は少なく、感度分析の対象とした被験者のうち、投与 24 週目のデータが欠測している被験者の割合は FF/UMEC/VI 群で 7%、BUD/FOR 群で 12%であった。

2.5.4.4.2.1.4. 200109 試験及び 200110 試験

両試験の投与 85 日目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）に、プラセボ＋FF/VI 群と比較して、UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群で統計学的に有意で、臨床的に意義のある改善がみられた（治療群間差は 200109 試験で 124 mL、200110 試験で 122 mL であり、いずれも p<0.001）（表 2.7.3.2-65）。

いずれの試験においても、初回投与後（2 日目）に、プラセボ＋FF/VI 群と比較して、UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量に統計学的に有意な、明らかな改善が認められ、この改善は 12 週間の治療期間を通して持続した（2.7.6. 200109 試験の図 2 及び 2.7.6. 200110 試験の図 2）。なお、4 週間の前観察期間中に非盲検下で FF/VI 100/25 μg を投与し、無作為割付け当日の治験薬投与前に FEV_1 のベースライン値を測定したことに注意が必要である。このため、プラセボ＋FF/VI 群に割り付けられた被験者では、治療期間中の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量はわずかであったことが予測された。

2.5.4.4.2.2. 連続 FEV1 値及び FEV1 加重平均値

CTT116853 試験、200109 試験及び 200110 試験でこの評価項目を評価した。

CTT116853 試験では、投与 1 日目及び投与 24 週目に、投与後 0～24 時間にわたる連続 FEV_1 値及び投与後の評価時間幅（0～6 時間、0～12 時間、0～24 時間及び 12～24 時間）における FEV_1 加重平均値を評価した。200109 試験及び 200110 試験では、投与 1、25 日目及

び投与 84 日目における連続 FEV_1 値及び投与後 0～6 時間の FEV_1 加重平均値を評価した。2 剤の配合剤（BUD/FOR 又は FF/VI）に比べて、3 剤療法（FF/UMEC/VI 又は UMEC＋FF/VI）でベネフィットが認められた。

2.5.4.4.2.2.1. CTT116853 試験

一部の被験者［SS 集団、n=406 例（各治療群 203 例）］を対象に、投与 24 週目の FEV_1 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の経時的変化（投与 30 分前から投与 24 時間後まで）を検討したところ、FF/UMEC/VI 群及び BUD/FOR 群間にみられた変化量の差は 156 mL～231 mL で、すべての評価時点で統計学的に有意な差が認められた（$p<0.001$）（図 2.7.3.2-19）。

更に、SS 集団では、投与 24 週目の投与後 0～6 時間の FEV_1 加重平均値に関しても、FF/UMEC/VI 群及び BUD/FOR 群間で 196 mL（95%CI：142, 250）の差が認められた（$p<0.001$）（2.7.3.2.3.2.2.2.）。また、投与 24 週目の投与後 0～24 時間の FEV_1 加重平均値に、更に大きな差［205 mL（95%CI：154, 256）、$p<0.001$］が認められた。

2.5.4.4.2.2.2. 200109 試験及び 200110 試験

200109 試験及び 200110 試験においても、CTT116853 試験と同様な連続 FEV_1 値の推移が認められた。投与 84 日目の投与前（トラフ時点）から投与 24 時間後までの経時的な FEV_1 値のベースラインからの変化量は、プラセボ＋FF/VI 群と比較して、UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群で統計学的に有意に大きかった（図 2.7.3.2-35 及び図 2.7.3.2-36）。

同様に、投与 84 日目の投与後 0～6 時間の FEV_1 加重平均値に関する UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群のプラセボ＋FF/VI 群との差は、200109 試験で 153 mL（95%CI：118, 187）、200110 試験で 147 mL（95%CI：114, 179）であり、UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群で統計学的に有意な改善がみられた（いずれも $p<0.001$）（2.7.3.2.4.2.2.2.）。

2.5.4.4.3. 健康関連 QOL

CTT116855 試験及び CTT116853 試験では、SGRQ 及び CAT を用いて評価した健康関連 QOL に関して、FF/UMEC/VI 群でベースラインからの臨床的に意義のある改善がみられ、FF/VI 群及び BUD/FOR 群と比較して統計学的に有意な差も認められた。なお、200109 試験及び 200110 試験で UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群及びプラセボ＋FF/VI 群間にみられた SGRQ 総スコアの差は CTT116853 試験より小さく、統計学的に有意な差が認められたのは 200110 試験のみであった。これらの結果から、肺機能（2.5.4.4.2.）及び症状（2.5.4.4.4.）における臨床的に意義のある改善が、健康関連 QOL のベネフィット（患者がこれらの改善を自覚すること）につながることが示された。

200812 試験では、FF/UMEC/VI 群及び FF/VI+UMEC 群のいずれの治療群においても、SGRQ 総スコアに同程度の臨床的に意義のある改善が認められた。

2.5.4.4.3.1. St. George's Respiratory Questionnaire（SGRQ)

5 試験すべてにおいて、この評価項目を評価した。

2.5.4.4.3.1.1. CTT116855 試験

投与 52 週目における SGRQ 総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、FF/UMEC/VI 群では臨床的に意義のある改善（-5.5 点）がみられ、また FF/UMEC/VI 群では、FF/VI 群（治療群間の差：-1.8 点、95%CI：-2.4, -1.1、p<0.001）及び UMEC/VI 群（治療群間の差：-1.8 点、95%CI：-2.6, -1.0、p<0.001）と比較して、統計学的に有意な改善がみられた（表 2.5.4-11）。更に、投与 52 週目の SGRQ 総スコアに基づく非奏効例に対する奏効例のオッズは、FF/VI 群（オッズ比：1.41、95% CI：1.29, 1.55、p<0.001）及び UMEC/VI 群（オッズ比：1.41、95% CI：1.26, 1.57、p<0.001）と比較して、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意に高く、FF/UMEC/VI 群における臨床的に意義のある健康関連 QOL の改善が、2 剤配合剤を上回ることが示された（表 2.5.4-11）。

表 2.5.4-11 投与 52 週目の SGRQ 総スコア及び奏効例（CTT116855 試験、ITT 集団）

	FF/UMEC/VI N=4151	FF/VI N=4134	UMEC/VI N=2070
SGRQ Total Score			
n with analysable data at Week 52	3318	3026	1470
LS mean (SE)	45.0 (0.23)	46.8 (0.24)	46.8 (0.35)
LS mean change from Baseline (SE)	-5.5 (0.23)	-3.7 (0.24)	-3.7 (0.35)
FF/UMEC/VI vs Column			
Difference (SE)	-	-1.8 (0.34)	-1.8 (0.42)
95% CI	-	(-2.4, -1.1)	(-2.6, -1.0)
p-value	-	<0.001	<0.001
Responders According to SGRQ Total Score			
n	4108	4092	2050
Responder[1], n (%)	1723 (42)	1390 (34)	696 (34)
Non-responder, n (%)	2385 (58)	2702 (66)	1354 (66)
FF/UMEC/VI vs Column			
Odds ratio	-	1.41	1.41
95% CI	-	(1.29, 1.55)	(1.26, 1.57)
p-value	-	<0.001	<0.001

Source: CTT116855 CSR Table 2.061 , Table 2.069
1. Response was defined as an SGRQ Total Score of 4 units below baseline or lower. Non-response was defined as an SGRQ Total Score higher than 4 units below baseline or a missing SGRQ Total Score with no subsequent non-missing on-treatment scores.

2.5.4.4.3.1.2. 200812 試験

投与 24 週目の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に基づく健康関連 QOL において、両治療群で同様の臨床的に意義のある改善（FF/UMEC/VI 群-5.841 点、FF/VI+UMEC 群-4.935 点）がみられ（表 2.5.4-12）、SGRQ 総スコアに基づく奏効例の割合も両治療群で同様であった［FF/UMEC/VI 群の FF/VI+UMEC 群に対するオッズ比：0.92（95%CI：0.71～1.20）］（表 2.5.4-12）。

表 2.5.4-12　投与 24 週目の SGRQ 総スコア及び奏効例（200812 試験、ITT 集団）

	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)
SGRQ Total Score		
n (Analysable Data at Week 24)	489	483
LS Mean Change (SE)	-5.841 (0.5870)	-4.935 (0.5904)
95% CI	(-6.993, -4.689)	(-6.094, -3.777)
FF/UMEC/VI vs FF/VI+UMEC		
Difference (SE)	-0.906 (0.8327)	
95% CI	(-2.540, 0.728)	
Responders According to SGRQ Total Score		
n	489	483
Responder[1], n (%)	243 (50)	247 (51)
Non-Responder, n (%)	246 (50)	236 (49)
FF/UMEC/VI vs FF/VI+UMEC		
Odds Ratio	0.92	
95% CI	(0.71, 1.20)	

Source: 200812 CSR Table 2.16, Table 2.17
1. Response was defined as an SGRQ total score of ≥4 units below baseline.　Non response was defined as a SGRQ Total Score <4 units below baseline or a missing SGRQ Total Score with no subsequent on treatment scores.

2.5.4.4.3.1.3.　CTT116853 試験

ITT 集団における投与 24 週目の SGRQ 総スコアの平均値に、いずれの治療群においても臨床的に意義のあるベースラインからの改善が認められた。FF/UMEC/VI 群では、BUD/FOR 群と比較して統計学的に有意な改善（治療群間の差：- 2.2 点）が認められた（p<0.001）（表 2.5.4-13）。

奏効例の解析の結果、SGRQ 総スコアの MCID（-4 点）が認められ、奏効例と判定された被験者の割合が、FF/UMEC/VI 群（50%）では BUD/FOR 群（41%）と比較して高く、FF/UMEC/VI 群の BUD/FOR 群に対するオッズ比は 1.41（投与 24 週目）であり、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意であり、FF/UMEC/VI のベネフィットが裏付けられた（表 2.5.4-13）。

表 2.5.4-13 投与 24 週目の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量及び SGRQ 総スコアに基づく奏効例の割合の解析結果（CTT116853 試験、ITT 集団）

Co-Primary Endpoint and Supporting Analysis - Week 24	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=911	BUD/FOR 400/12 N=899
Change from Baseline in SGRQ Total Score		
n1 / n2	887 / 846	866 / 791
LS Mean Change (SE)	-6.6 (0.45)	-4.3 (0.46)
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. BUD/FOR 400/12		
Difference	-2.2	
95% CI	-3.5, -1.0	
Adjusted p-value	<0.001	
SGRQ Responders, n (%)		
n	904	893
Responder[1]	448 (50)	368 (41)
Non-responder	456 (50)	525 (59)
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. BUD/FOR 400/12		
Odds ratio[2]	1.41	
95% CI	1.16, 1.70	
p-value	<0.001	

Source: CTT116853 CSR Table 2.029, Table 2.040
n1 / n2 = number of subjects with analysable data for one or more time points/current time point
1. Response was defined as an SGRQ Total Score of ≥4 units below baseline. Non-response was defined as a SGRQ Total Score <4 units below baseline or data missing for the analysis.
2. Ratio of odds of response vs. non-response
Note: Analysis performed using a generalised linear mixed model with a logit link function and covariates of treatment group, smoking status (screening), geographical region, visit, baseline, baseline by visit and treatment by visit interactions.

SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量の主要な解析は、治験薬投与中に収集したデータのみを対象に実施した。治験薬の投与中止前及び中止後に収集したすべてのデータを含めた感度分析を実施したところ、その結果は主要な解析結果と同様であった（2.7.3.2.3.2.3.）。評価時点でデータの欠測は少なく、感度分析の対象とした被験者のうち、投与 24 週目のデータが欠測している被験者の割合は FF/UMEC/VI 群で 5%、BUD/FOR 群で 10%であった。

2.5.4.4.3.1.4. 200109 試験及び 200110 試験

200109 試験及び 200110 試験では、SGRQ の結果に一貫性はみられず、ばらつきが大きかったが、これは試験期間が短期間（12 週間）であったために生じた可能性が考えられる。

いずれの試験においても、UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群で、プラセボ＋FF/VI 群と比較して、投与 84 日目の SGRQ 総スコアにベースラインからの大幅な改善が認められたが、統計学的に有意な差が認められたのは 200110 試験のみであった（表 2.5.4-14）。

同様に、投与 84 日目の SGRQ 総スコアに基づく奏効例の割合も、プラセボ＋FF/VI 群と比較して UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群で高かった。ただし、非奏効例に対する奏効例のオッズに、プラセボ＋FF/VI 群と比較して、UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群で統計学的に有意な差が認められたのは 200110 試験のみであった。

表 2.5.4-14　投与 84 日目の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量及び SGRQ 総スコアに基づく奏効例の解析結果（200109 試験及び 200110 試験、ITT 集団）

SGRQ Total Score - Day 84	200109		200110	
	Placebo＋FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5＋FF/VI 100/25 N=206	Placebo＋FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5＋FF/VI 100/25 N=206
Change from Baseline in SGRQ Total Score				
n1 / n2	200 / 190	199 / 194	192 / 180	195 / 192
LS Mean Change (SE)	-2.23 (0.699)	-3.05 (0.694)	0.59 (0.607)	-1.56 (0.593)
UMEC 62.5＋FF/VI 100/25 vs. Placebo＋FF/VI 100/25				
Difference	-0.82		-2.16	
95% CI	-2.76, 1.12		-3.83, -0.49	
p-value	0.405		0.011	
SGRQ Responders, n (%)				
n	204	205	206	203
Responder[1]	72 (35)	81 (40)	43 (21)	71 (35)
Non- responder	132 (65)	124 (60)	163 (79)	132 (65)
UMEC 62.5＋FF/VI 100/25 vs. Placebo＋FF/VI 100/25				
Odds ratio[2]	1.20		2.01	
95% CI	0.80, 1.80		1.28, 3.14	
p-value	0.373		0.002	

Source: 200109 CSR Table 6.38, Table 6.40, 200110 CSR Table 6.38, Table 6.40
n1 / n2 = number of subjects with analysable data for one or more time points/current time point
1. Response was defined as an SGRQ Total Score of ≥4 units below baseline. Non-response was defined as a SGRQ Total Score <4 units below baseline or data missing for the analysis.
2. Ratio of odds of response vs. non-response
Note (Table 6.38): Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment, baseline (score recorded prior to dosing on Day 1), smoking status, Day, Day by baseline and Day by treatment interactions.
Note (Table 6.40): Analysis performed using logistic regression with covariates of treatment, baseline (score on Day 1) and smoking status.
Note: SGRQ Scores have been calculated from the SGRQ-C scores using an appropriate adjustment.

2.5.4.4.3.2.　COPD アセスメントテスト（CAT）

本評価項目について、CTT116855 試験及び CTT116853 試験で評価した。

2.5.4.4.3.2.1.　CTT116855 試験

投与 52 週目における 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に、FF/UMEC/VI 群で臨床的に意義のある改善（-2 点）がみられた。FF/VI 群及び UMEC/VI 群の投与 52 週目における 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、MCID に近い値を示した（FF/VI 群：-1.5 点、UMEC/VI 群：-1.6 点）（2.7.3.2.1.4.4.2.）。

投与 52 週目における 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に、FF/VI 群（治療群間の差：-0.5 点、95%CI：-0.8, -0.2、p<0.001）及び UMEC/VI 群（治療群間の差：-0.4 点、95%CI：-0.8, -0.1、p=0.021）と比較して、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意な改善がみられた。

投与 52 週目において、FF/UMEC/VI 群の CAT スコアに基づく奏効例の割合（1698 例、42%）は、FF/VI 群（1491 例、37%）及び UMEC/VI 群（730 例、36%）と比較して高かった（表 2.7.3.2-22）。投与 52 週目の CAT スコアに基づく非奏効例に対する奏効例のオッズは、FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比較して、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意に高かった

（FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群に対するオッズ比：1.24、95% CI：1.14, 1.36、p<0.001、FF/UMEC/VI 群の UMEC/VI 群に対するオッズ比：1.28、95% CI：1.15, 1.43、p<0.001）。

2.5.4.4.3.2.2. CTT116853 試験

投与 24 週目の CAT スコアのベースラインからの変化量において、FF/UMEC/VI 群で臨床的に意義のある改善が認められたが、BUD/FOR 群では認められなかった。また、治療群間で統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）（表 2.5.4-15）。

表 2.5.4-15 投与 24 週目の CAT スコアのベースラインからの変化量の解析結果（CTT116853 試験、ITT 集団）

CAT Score – Week 24	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=911	BUD/FOR 400/12 N=899
n1 / n2	882 / 837	859 / 785
LS Mean Change (SE)	-2.5 (0.18)	-1.6 (0.19)
95% CI	-2.9, -2.2	-2.0, -1.3
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. BUD/FOR 400/12		
Difference (SE)	-0.9 (0.26)	
95% CI	-1.4, -0.4	
p-value	<0.001	

Source: CTT116853 CSR Table 2.105
n1 / n2 = number of subjects with analysable data for one or more time points/current time point
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (screening), geographical region, visit, baseline, baseline by visit and treatment by visit interactions.

奏効例の解析結果から、FF/UMEC/VI のベネフィットが支持された。投与 24 週目における CAT スコアに基づく奏効例の割合は FF/UMEC/VI 群（53%）では BUD/FOR 群（45%）と比較して高かった。また、CAT スコアに基づく奏効例に関する FF/UMEC/VI 群の BUD/FOR 群に対するオッズ比は 1.44（95%CI：1.19～1.75、p<0.001）で、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意であった。

2.5.4.4.3.2.3. 200109 試験及び 200110 試験

200109 試験及び 200110 試験では、UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群の CAT スコアのベースラインからの改善は小さく（いずれの試験の評価時点でも-1.1 点以下の改善）、プラセボ＋FF/VI 群と同程度であった。これらの短期間の試験では、UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群のプラセボ＋FF/VI 群との比較の統計解析は実施しなかった。

2.5.4.4.4. 症状に関する評価項目

各試験における COPD の症状に関する評価項目を以下の項目とした。

- TDI focal Score（CTT116855 試験、CTT116853 試験及び 200812 試験）
- E-RS:COPD スコア（CTT116853 試験のみ）
- 救済薬の使用（CTT116855 試験、CTT116853 試験、200109 試験及び 200110 試験）
- 日常生活動作質問票（CTT116853 試験のみ）
- 夜間覚醒（CTT116855 試験のみ）

TDI focal Score の評価には、患者自身が記入する電子版の TDI 及び BDI 質問票を用いた[Mahler, 2007]。

症状に関する評価項目のほとんどで、肺機能、健康関連 QOL 及び COPD 増悪に対して認められた FF/UMEC/VI の有効性のベネフィットと一貫性のある結果が認められた。

2.5.4.4.4.1. CTT116855 試験

2.5.4.4.4.1.1. TDI focal score

本試験で示したすべての解析は、TDI 集団（投与 1 日目に投与前 BDI 評価を完了した特定の医療機関における 5058 例）を対象に実施した。

投与 52 週目の TDI focal score の最小二乗平均値において、FF/UMEC/VI 群では FF/VI 群と比較して統計学的に有意な改善（0.27 点、95% CI：0.04, 0.49、p=0.020）が認められた。また、投与 52 週目の FF/UMEC/VI 群における UMEC/VI 群との治療群間の差は 0.09 点で、統計学的に有意ではなかった（p=0.522）（表 2.5.4-16）。投与 52 週目の TDI focal score に基づく非奏効例に対する奏効例のオッズは、FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比較して、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意に高かった（FF/VI 群に対するオッズ比：1.36、95% CI：1.19, 1.55、p<0.001、UMEC/VI 群に対するオッズ比：1.33、95% CI：1.13, 1.57、p<0.001）。（表 2.5.4-16）。

表 2.5.4-16 投与 52 週目の TDI focal score 及び奏効例の解析
（CTT116855 試験、TDI 集団）

	FF/UMEC/VI N=2029	FF/VI N=2014	UMEC/VI N=1015
TDI Focal Score			
n analysable data	1959	1861	930
n with analysable data at Week 52	1549	1392	670
LS mean (SE)	0.98 (0.079)	0.71 (0.083)	0.89 (0.120)
95% CI	(0.82, 1.13)	(0.55, 0.87)	(0.65, 1.12)
FF/UMEC/VI vs Column			
Difference (SE)	-	0.27 (0.115)	0.09 (0.144)
95% CI	-	(0.04, 0.49)	(-0.19, 0.37)
p-value	-	0.020	0.522
Responders According to TDI Focal Score			
n	2029	2014	1015
Responder[1], n (%)	730 (36)	591 (29)	302 (30)
Non-responder, n (%)	1299 (64)	1423 (71)	713 (70)
FF/UMEC/VI vs Column			
Odds ratio	-	1.36	1.33
95% CI	-	(1.19, 1.55)	(1.13, 1.57)
p-value	-	<0.001	<0.001

Source: CTT116855 CSR Table 2.077, Table 2.080

1. Response was defined as a TDI focal score of at least 1 unit. Non-response was defined as a TDI focal score of less than 1 unit or a missing TDI focal score with no subsequent non-missing on-treatment scores. The classification was not derived if BDI focal score was missing or if the TDI focal score was missing but subsequent on-treatment TDI focal scores were present.

2.5.4.4.4.1.2. 救済薬の使用

すべての治療群で、経時的に救済薬の使用回数がわずかに増加する傾向がみられたが、4週間毎の期間において、FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比較して、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意な減少がみられた（図 2.7.3.2-11）。

投与 49 週目から投与 52 週目における救済薬の 1 日当たりの使用回数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（治療群間の差：-0.28 回／日、95% CI：-0.37, -0.19、p<0.001）及び UMEC/VI 群（治療群間の差：-0.30 回／日、95% CI：-0.41, -0.19、p<0.001）と比較して、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意な減少がみられた（2.7.6. CTT116855 試験の表 43）。同様に、投与 49 週目から投与 52 週目における、救済薬の未使用日数の割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、FF/UMEC/VI 群（-1.9%）で、FF/VI 群（-7.1%、治療群間の差：5.2%、95%CI：3.5, 6.9、p<0.001）及び UMEC/VI 群（-6.3%、治療群間の差：4.4%、95%CI：2.3, 6.5、p<0.001）と比較して小さかった。治療期間を通した 4 週間毎の期間において、FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比較して、FF/UMEC/VI 群で救済薬の未使用日数の割合の統計学的に有意な差がみられた（すべて p<0.001）（図 2.7.3.2-12）。

2.5.4.4.4.1.3. 夜間覚醒

投与 49 週目から投与 52 週目における、一晩当たりの平均夜間覚醒回数のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、FF/UMEC/VI 群で、FF/VI 群（治療群間の差：-0.05 回、p=0.005）及び UMEC/VI 群（治療群間の差：-0.10 回、p<0.001）と比較して統計学的に有意な減少がみられた（2.7.3.2.1.4.8.2.）。

2.5.4.4.4.2. 200812 試験

TDI focal score の結果から、投与 24 週目の呼吸困難の改善に対して FF/UMEC/VI 群及び FF/VI＋UMEC 群のベネフィットが同様であることが示された。いずれの治療群でも TDI focal score に基づく臨床的に意義のある呼吸困難の改善が認められた（TDI focal score が 1 点以上の場合、臨床的に意義のある改善と定義）（表 2.5.4-17）。投与 24 週目の TDI focal score に基づく奏効例と非奏効例のオッズは FF/UMEC/VI 群と FF/VI+UMEC 群で同様であった［FF/UMEC/VI 群の FF/VI+UMEC 群に対するオッズ比：0.95（95%CI：0.72～1.25）］（表 2.5.4-17）。

表 2.5.4-17　投与 24 週目の TDI focal score 及び奏効例の解析
（200812 試験、ITT 集団）

	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)
TDI Focal Score		
n (Analysable Data at Week 24)	482	481
LS Mean Change (SE)	2.029 (0.1252)	1.892 (0.1254)
95% CI	(1.784, 2.275)	(1.646, 2.138)
FF/UMEC/VI vs FF/VI+UMEC		
Difference (SE)	0.137 (0.1773)	
95% CI	(-0.211, 0.485)	
Responders According to TDI Focal Score		
n (Analysable Data at Week 24)	482	481
Responder[1], n (%)	268 (56)	271 (56)
Non-Responder, n (%)	214 (44)	210 (44)
FF/UMEC/VI vs FF/VI+UMEC		
Odds Ratio	0.95	
95% CI	(0.72, 1.25)	

Source: 200812 CSR Table 2.23, Table 2.24
1. Response was defined as a TDI focal score of at least 1 unit. Non-response was defined as a TDI focal score of less than 1 unit or a missing TDI focal score with no subsequent non-missing on-treatment scores. The classification was not derived if BDI focal score was missing or if the TDI focal score was missing but subsequent on-treatment TDI focal scores were present. Additionally, subjects with a baseline but all missing post-baseline data were considered a non-responder at all time points.

2.5.4.4.4.3.　CTT116853 試験

ITT 集団では、投与 24 週目までに、FF/UMEC/VI 群で、BUD/FOR 群と比較して、COPD の症状（E-RS:COPD スコアにより評価）及び呼吸困難の重症度（TDI focal Score により評価）に臨床的に意義のある、統計学的に有意な改善が認められ、1 日当たりの救済薬の平均使用回数も統計学的に有意に減少した（表 2.5.4-18、図 2.5.4-5 及び図 2.5.4-6）。

E-RS:COPD スコア及び TDI focal Score に基づく奏効例の解析結果において、FF/UMEC/VI 群では各 PRO について求めた奏効例（MCID に基づく）の割合が高く、非奏効例に対する奏効例のオッズは、FF/UMEC/VI 群で、BUD/FOR 群と比較して統計学的に有意であることが示された。このことから、FF/UMEC/VI の症状及び呼吸困難の改善に対するベネフィットが裏付けられた（表 2.5.4-18）。

FF/UMEC/VI 群では、E-RS:COPD の下位尺度（息切れ、咳嗽／喀痰及び胸部症状）についても BUD/FOR 群と比較して同様の改善が認められた。

日常生活動作質問票のスコアが 2（普段よりも多くの日常生活動作を行うことができた）である日数の割合及び救済薬の未使用日数の割合については、いずれの治療群においてもベースラインからほとんど変化はみられず、治療群間で統計学的に有意な差はみられなかった（表 2.5.4-18）。本試験の対象患者集団では、ベースラインの時点で日常生活動作質問票のスコアが 2 の日数の割合が極めて低かったことに留意が必要である（FF/UMEC/VI 群及び BUD/FOR 群でいずれも約 5%）。一方、24 週間の治療期間終了時の日常生活動作の制限に関する全般的な評価に基づき、FF/UMEC/VI 群の被験者では、前回の来院時と比較して、被験者が自身の改善を自覚しているとの結果が示された。また、「悪くなった」のカテゴリーに対する「良くなった」のカテゴリーのオッズは、FF/UMEC/VI 群で BUD/FOR 群と比較して、統計学的に有意に高かった（オッズ比：1.58、95%CI：1.33, 1.89、p<0.001）。

表 2.5.4-18　　症状に関する評価項目（CTT116853 試験、ITT 集団）

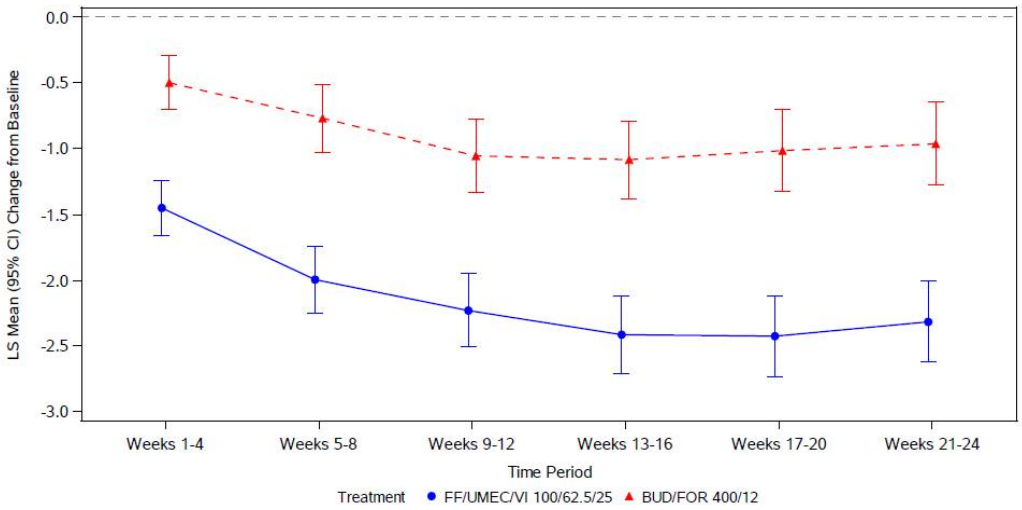
Efficacy Endpoint	Measure	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N= 911	BUD/FOR 400/12 N=899	Comparison with BUD/FOR 400/12	
				Treatment Difference (95% CI) p-value	Odds Ratio (95% CI) p-value
E-RS:COPD Score[1]	LS mean change from baseline (SE) at Week 21-24	-2.31 (0.157)	-0.96 (0.160)	-1.35 (-1.79, -0.91) <0.001	-
E-RS:COPD Responders[1,2]	Percentage at Week 21-24	47	37	-	1.59 (1.30, 1.94) <0.001
TDI Focal Score	LS mean (SE) at Week 24	2.29 (0.096)	1.72 (0.099)	0.57 (0.30, 0.84) <0.001	-
TDI Responders[3]	Percentage at Week 24	61	51	-	1.61 (1.33, 1.95) <0.001
Daily Activity Question-% of days with a score of 2 (able to perform more activities than usual)	LS mean change from baseline (SE) over Weeks 1-24	0.0 (0.38)	-0.1 (0.39)	0.1 (-0.9, 1.1) 0.817	-
Mean Number of Occasions of Rescue Medication use per Day	LS mean change from baseline (SE) over Weeks 1-24	-0.1 (0.04)	0.1 (0.04)	-0.2 (-0.3, -0.1) <0.001	-
Percentage of Rescue-free Days	LS mean change from baseline (SE) over Weeks 1-24	3.5 (1.01)	2.1 (1.02)	1.4 (-1.3, 4.1) 0.315	-

Source: CTT116853 CSR Table 2.067, Table 2.075, Table 2.087, Table 2.091, Table 2.099, Table 2.143, Table 2.149

1. Statistically significant treatment difference for FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR was also observed over each 4-weekly period during the study duration.

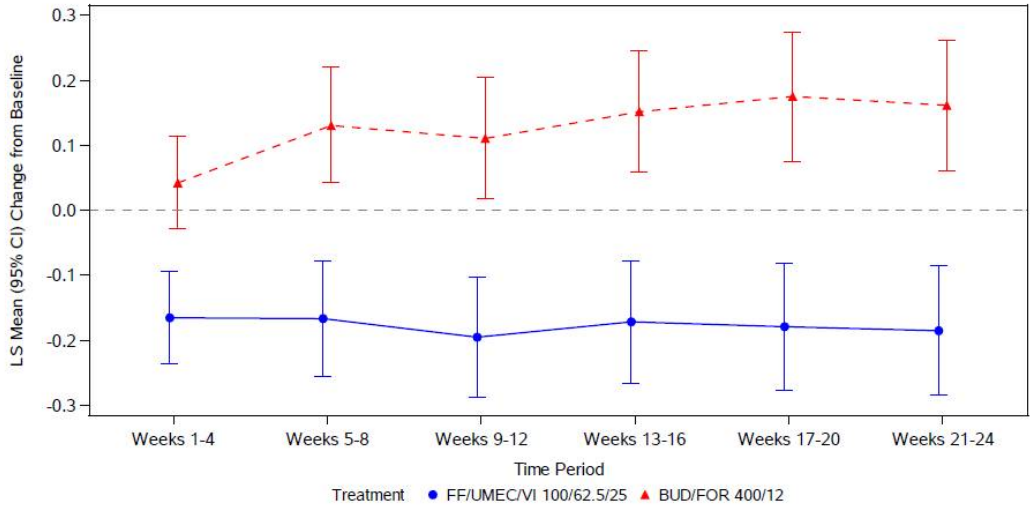
2. Response is defined as a 4-weekly mean change from baseline ≤-2. Non-response is defined as a 4-weekly mean change from baseline >-2 or a missing 4-weekly mean score with no subsequent non-missing on-treatment scores. The classification is not derived if baseline score is missing or if the 4-weekly mean score is missing but subsequent on-treatment 4-weekly mean scores are present.

3. Response was defined as a ≥1 unit score for TDI Focal Score



Source: CTT116853 CSR Figure 2.40
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (screening), geographical region, time period, baseline, baseline by time period and treatment by time period interactions.

図 2.5.4-5 投与 24 週目までの 4 週間毎の平均 E-RS:COPD スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（CTT116853 試験、ITT 集団）



Source: CTT116853 CSR Figure 2.69
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (screening), geographical region, 4-weekly time period, baseline, baseline by 4-weekly time period and treatment group by 4-weekly time period interactions.

図 2.5.4-6 24 週間の治療期間の救済薬の平均使用回数（回数／日）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（CTT116853 試験、ITT 集団）

2.5.4.4.4.4. 200109 試験及び 200110 試験

200109 試験及び 200110 試験における 1 日当たりの救済薬の平均使用回数に関して、CTT116853 試験と同様な治療効果が認められた。なお、200109 試験及び 200110 試験では、1 日当たりの吸入回数として収集した。

いずれの試験においても、12 週間の治療期間を通して、UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群の 1 日当たりの救済薬の平均吸入回数に、プラセボ＋FF/VI 群と比較して、統計学的に有意な、ベースラインからの大幅な減少が認められた（表 2.5.4-19）。また、救済薬の未使用日数の割合に関して、UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群では、プラセボ＋FF/VI 群と比較して、ベースラインからの大幅な増加も認められた（この評価項目については統計解析を実施してない）。200110 試験では、ベースラインの救済薬の未使用日数の割合（プラセボ＋FF/VI 群で 54.0%、UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群で 46.9%）が、200109 試験の割合（プラセボ＋FF/VI 群で 42.2%、UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群で 40.2%）よりも高かった。このことが試験間で救済薬を必要とする程度に差が生じたことの原因である可能性がある。

表 2.5.4-19　12 週間の治療期間の救済薬の使用に関する解析結果及び救済薬の未使用日数の割合の集計（200109 試験及び 200110 試験、ITT 集団）

Weeks 1-12 Change from Baseline	200109		200110	
	Placebo＋ FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5＋ FF/VI 100/25 N=206	Placebo＋ FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5＋ FF/VI 100/25 N=206
Rescue Use (puffs/day)				
n	197	198	188	196
LS Mean Change (SE)	-0.3 (0.08)	-0.7 (0.08)	-0.1 (0.08)	-0.4 (0.08)
UMEC 62.5＋FF/VI 100/25 vs. Placebo＋FF/VI 100/25				
Difference	-0.4		-0.3	
95% CI	-0.7, -0.2		-0.5, -0.1	
p-value	<0.001		0.003	
Percentage of Rescue-free Days				
Mean Change	3.8	14.2	2.3	6.9
(SD)	(22.54)	(26.78)	(21.62)	(23.95)

Source: 200109 CSR Table 6.30, Table 6.32, 200110 CSR Table 6.30, Table 6.32
Note: Baseline is the percentage during the 4 weeks prior to Day 1.
Note: Analysis performed using an ANCOVA model with covariates of treatment, baseline (mean during the 4 weeks prior to day 1) and smoking status.

2.5.4.4.5.　全死因死亡率

本評価項目は CTT116855 試験のみで評価した。

治療期間中の全死因死亡率の解析には治療期間の終了日以降 7 日間に発現した死亡も含め、実際の死亡日に基づき解析を実施した。投与 52 週時点より前に、23%の被験者が治験薬の投与を中止した（表 2.7.3.2-1）。治療期間中の死亡例の割合はいずれも低く、FF/UMEC/VI 群で 1.20%、FF/VI 群で 1.19%及び UMEC/VI 群で 1.88%であった。治療群を通して、主な死因は心血管系（突然死を含む）及び呼吸器系疾患（治療群を通して、すべて 1%未満）であった。独立判定委員会（CEC）により COPD に関連すると判定された死亡は、FF/UMEC/VI 群で死亡例 50 例のうち 18 例、FF/VI 群で 49 例のうち 14 例、UMEC/VI 群で 39 例のうち 15 例であった。

FF/UMEC/VI 群では、UMEC/VI 群と比較して、治療期間中の全死因死亡のリスクに統計学的に有意な低下がみられた（HR：0.58、95%CI：0.38, 0.88、p=0.011）。FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群との比較では、治療期間中の全死因死亡のリスクは同程度であった（HR：0.95、95%CI：0.64, 1.40、p=0.780、5.5%のリスクの低下に相当）（図 2.7.3.2-8）。

全死因死亡の治療期間後のデータには、試験継続にかかわらず、治験薬の投与中止後の被験者から収集したデータを含めた。治療期間後とは、治験薬の投与を中止したが、投与 52 週目の来院を行った被験者では投与中止日+7 日の翌日から投与 52 週目の来院日+7 日まで、治験の投与を中止し、投与 52 週目の来院前に試験を中止した被験者では投与中止日+7 日の翌日から投与 52 週目の来院予定日（無作為割付け日+52 週間）+7 日までと規定した（2.7.3.1.4.5.）。治療期間中及び治療期間後のデータを解析対象とした場合、投与 52 週目において生存状態のデータが収集できた被験者は 9781 例（94%）であった。

治療期間中及び治療期間後の全死因死亡のデータを解析対象とした場合、FF/UMEC/VI 群では、UMEC/VI 群と比較して、全死因死亡のリスクの有意な低下が維持され、治療効果の頑健性が示された。これは、FF/UMEC/VI 群では、UMEC/VI 群と比較して治療期間中及び治療期間後の全死因死亡のリスクに有意な低下がみられた結果から示された（HR：0.71、95%CI：0.51, 0.99、p=0.043、28.6%のリスクの低下に相当）。また、FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群との比較では、全死因死亡のリスクは同程度であった（HR：0.90、95%CI：0.67, 1.20、p=0.458）。

なお、投与 52 週より前に打ち切りとなった被験者（全 10,355 例中 574 例）について、未収集であった投与 52 週目の生存状態のデータを現在収集中である。

2.5.4.4.6. 長期投与時の有効性

52 週間投与の CTT116855 試験において、COPD 患者を対象とした FF/UMEC/VI 群の長期投与時の効果の持続が示された（2.5.4.4.2.～2.5.4.4.4.）。これらのデータは、CTT116853 試験の 52 週間投与に移行した部分集団のデータからも支持された［EXT 集団：ITT 集団の被験者 1810 例のうち、52 週間投与に移行した 430 例の部分集団（EXT 集団：ITT 集団の 24%）］。この EXT 集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は ITT 集団と同様であった（2.5.4.3.）。

2.5.4.4.6.1. CTT116855 試験

CTT116855 試験では、52 週間の治療期間における COPD 増悪の発現率の低下をはじめ、肺機能、健康関連 QOL 及び COPD 症状に関しても、FF/VI 群又は UMEC/VI 群と比較して、FF/UMEC/VI 群で 52 週間の治療期間を通して概ね統計学的に有意な改善がみられた。各評価項目の結果は 2.7.3.2.1.4.に示す。この結果から、FF/UMEC/VI 群の効果の長期間の持続が確認され、FF/UMEC/VI 群の長期投与時の有効性が支持された。

2.5.4.4.6.2. CTT116853 試験

EXT 集団の有効性プロファイルは、ITT 集団と概ね一致していた。BUD/FOR 群と比較して、FF/UMEC/VI 群の効果は 52 週間の治療期間を通して持続したことから、この患者集団の長期的な使用が裏付けられた。

EXT 集団における肺機能、健康関連 QOL 及び COPD 症状に関して、BUD/FOR 群と比較して、FF/UMEC/VI 群では 52 週間の治療期間を通じ臨床的に意義のある改善が持続し、その改善は ITT 集団で 24 週間の治療期間中にみられた改善と同程度であった（表 2.5.4-20、

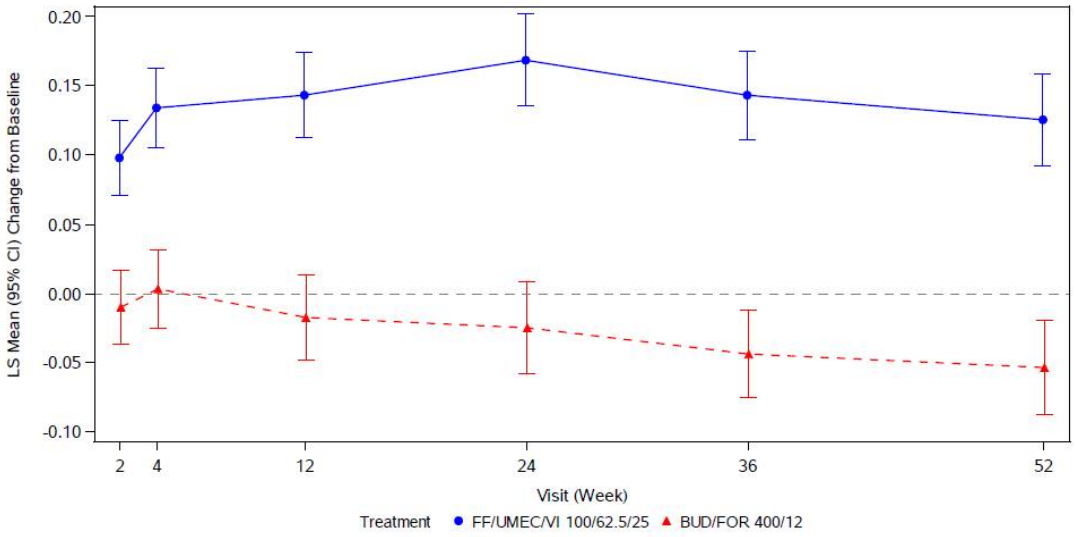
図 2.5.4-7 及び図 2.5.4-9）。しかし、これらの改善に常に統計学的に有意な差が認められていたわけではなかった。これは EXT 集団の被験者数が少なかったことが原因の一つとして考えられる。

EXT 集団における中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率に関して、BUD/FOR 群と比較して、FF/UMEC/VI 群では統計学的に有意な低下が認められ（44%、p=0.006）、中等度又は重度の COPD の増悪リスク（COPD の増悪の初回発現までの時間に基づく）にも統計学的に有意な低下が認められた［HR：0.54（95%CI：0.36, 0.83）、p=0.005］（表 2.5.4-20 及び図 2.5.4-8）。52 週間の治療期間で認められた FF/UMEC/VI 群の COPD 増悪に対するベネフィットは、24 週間の治療期間で認められた効果よりも大きく、これは BUD/FOR 群に比べて、FF/UMEC/VI 群で 1 日当たりの救済薬の平均使用回数が統計学的に有意に減少したことからも裏付けられた（図 2.5.4-10）。

表 2.5.4-20　投与 52 週目までの肺機能、健康関連 QOL 及び症状に関する評価項目（CTT116853 試験、EXT 集団）

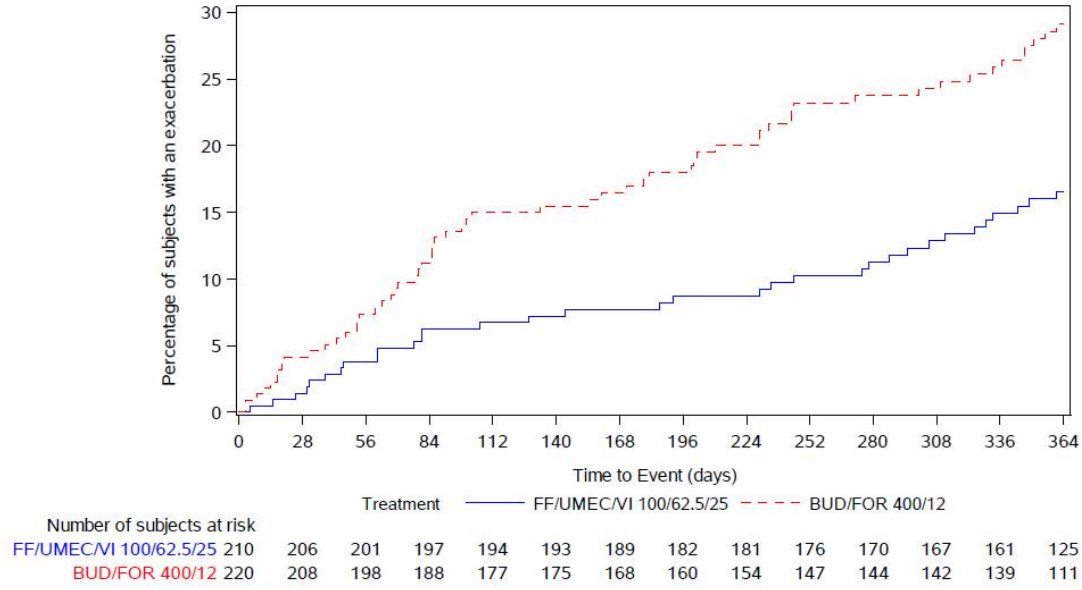
Efficacy Endpoint	Measure	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=210	BUD/FOR 400/12 N=220	Comparison with BUD/FOR 400/12	
				Treatment Difference (95% CI) p-value	Treatment Ratio (95% CI) p-value
Trough FEV_1 (L)	LS mean change from baseline (SE) at Week 52	0.126 (0.0170)	-0.053 (0.0172)	0.179 (0.131, 0.226) <0.001	-
SGRQ Total Score	LS mean change from baseline (SE) at Week 52	-4.6 (1.01)	-1.9 (1.03)	-2.7 (-5.5, 0.2) 0.065	-
SGRQ Total Score Responders	% at Week 52	44	33	-	OR 1.50 (1.01, 2.24) 0.046
CAT Score	LS mean change from baseline (SE) at Week 52	-1.7 (0.41)	-1.0 (0.42)	-0.8 (-1.9, -0.4) 0.181	-
CAT Responders	% at Week 52	44	35	-	OR 1.50 (1.00, 2.25) 0.048
Annual rate of moderate/severe COPD exacerbation	(Based on on-treatment data up to Week 52)	0.20	0.36	-	RR 0.56 (0.37, 0.85) 0.006
Time to first on-treatment moderate/severe exacerbation	(Probability [%] of having event based on on-treatment data up to Week 52)	16.2	27.3	-	HR 0.54 (0.36, 0.83) 0.005
E-RS:COPD Score	LS mean change from baseline (SE) at Week 49-52	-2.03 (0.370)	-0.61 (0.370)	-1.42 (-2.45, -0.39) 0.007	-
E-RS:COPD Responders	% at Week 49-52	42	32	-	OR 1.54 (1.03, 2.32) 0.038
TDI Focal Score	LS mean (SE) at Week 52	1.74 (0.221)	1.39 (0.226)	0.34 (-0.28, 0.97) 0.279	-
TDI Responders	% at Week 52	53	46	-	OR 1.35 (0.91, 1.99) 0.132
Daily Activity Question-% of days with score of 2 (able to perform more activities than usual)	LS mean change from baseline (SE) over Weeks 1-52	0.0 (0.70)	0.3 (0.69)	-0.3 (-2.1, 1.6) 0.767	-
Mean Number of Occasions of Rescue Medication use per Day	LS mean change from baseline (SE) over Weeks 1-52	-0.1 (0.08)	0.1 (0.08)	-0.2 (-0.4, 0.0) 0.019	-
Percentage of Rescue-free Days	LS mean change from baseline (SE) over Weeks 1-52	4.5 (1.97)	2.2 (1.94)	2.3 (-2.9, 7.5) 0.387	-

Source: CTT116853 CSR Table 2.008, Table 2.030, Table 2.041, Table 2.050, Table 2.054, Table 2.071, Table 2.076, Table 2.088, Table 2.092, Table 2.100, Table 2.106, Table 2.108, Table 2.144, Table 2.150
OR = Odds ratio, RR = Rate ratio, HR = Hazard ratio



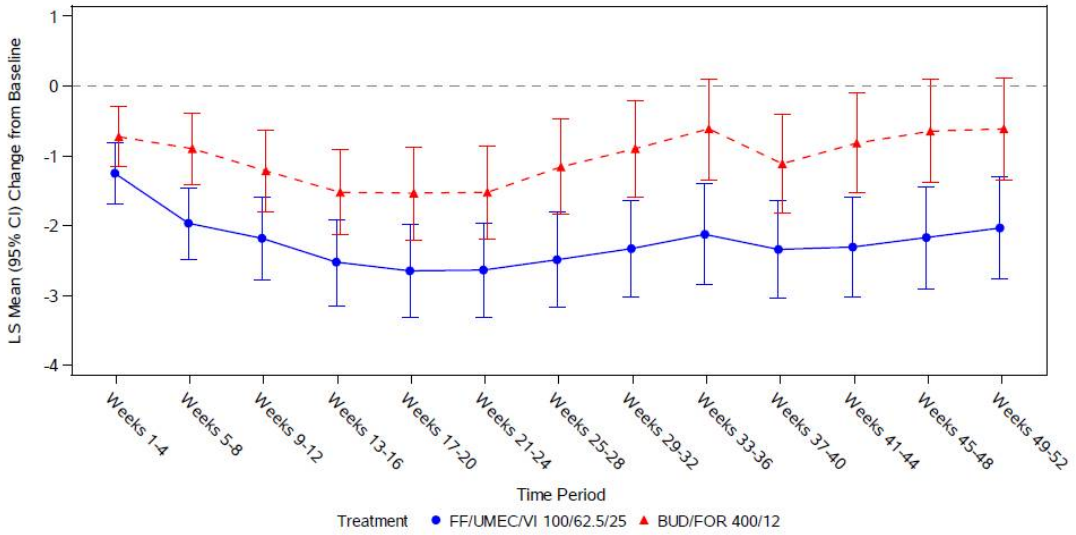
Source: CTT116853 CSR Figure 2.06
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (screening), geographical region, visit, baseline, baseline by visit and treatment by visit interactions.

図 2.5.4-7　投与 52 週目までの 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（CTT116853 試験、EXT 集団）



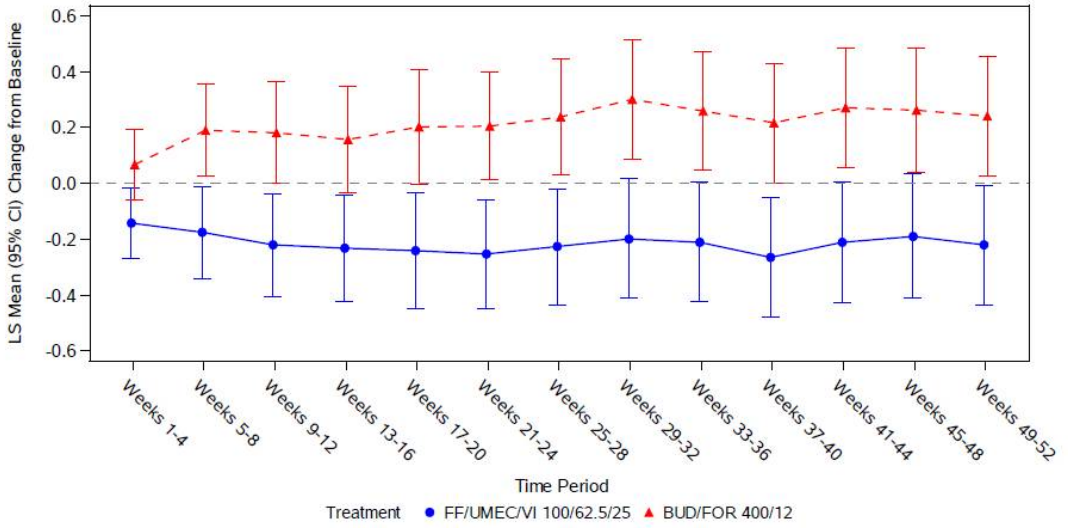
Source: CTT116853 CSR Figure 2.33

図 2.5.4-8　投与 52 週目までの中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間（CTT116853 試験、EXT 集団）



Source: CTT116853 CSR Figure 2.44
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (screening), geographical region, time period, baseline, baseline by time period interaction and treatment by time period interactions.

図 2.5.4-9 投与 52 週目までの 4 週間毎の平均 E-RS:COPD スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（CTT116853 試験、EXT 集団）



Source: CTT116853 CSR Figure 2.70
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (screening), geographical region, 4-weekly time period, baseline, baseline by 4-weekly time period and treatment group by 4-weekly time period interactions.

図 2.5.4-10 投与 52 週目までの 4 週間毎の救済薬の平均使用回数（回数／日）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値（CTT116853 試験、EXT 集団）

2.5.4.4.7. サブグループにおける有効性

CTT116855 試験及び CTT116853 試験でサブグループ解析を実施した。

CTT116855 試験では、サブグループ（性別、年齢、人種、地域、COPD 増悪歴、心血管系リスク）による主要評価項目への影響を検討するために、サブグループ解析を ITT 集団で実施した（2.7.3.3.4.1.2.）。また、本試験の主要評価項目である治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の推定モデルにおける年間発現率及び副次評価項目である中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間に関して、ITT 集団のうちベースライン時の血中好酸球数が 150/μL 以上である被験者集団を対象に有効性を評価した（2.7.3.2.1.4.9.）。

CTT116853 試験では、内因性要因である性別、年齢、人種、可逆性及び好酸球数カテゴリー並びに外因性要因である地域及び喫煙状況に基づきサブグループ解析を実施した（2.7.3.3.4.2.2.）。

これら 2 試験で実施したサブグループ解析の結果から、性別、人種、年齢、地域、喫煙状況、可逆性、COPD 増悪歴、心血管系リスク又は血中好酸球数カテゴリーによる推奨用法・用量への影響はみられなかった。

2.5.4.4.7.1. 日本人における FF/UMEC/VI の有効性

FF/UMEC/VI の COPD 治療における有効性について、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体集団の結果の比較を行い、民族差の影響について検討した。日本人の COPD 患者を対象とした FF/UMEC/VI の有効性データは、国際共同試験である CTT116855 試験及び 200812 試験から収集した。日本で組み入れられた被験者集団を「日本人」、日本以外の国で組み入れられた被験者集団を「日本人以外」、全被験者集団を「全体集団」と表記した。

2.5.4.4.7.1.1. CTT116855 試験

適切な検出力を有する全体集団では、FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群の比較、FF/UMEC/VI 群と UMEC/VI 群の比較のいずれにおいても主要評価項目とほとんどの副次評価項目が達成された。日本人の被験者数は 378 例であり、これは全体集団（10,355 例）の 4%に相当する。FF/UMEC/VI 群、FF/VI 群、UMEC/VI 群に 2:2:1 の比で無作為割付けされた結果、日本人では FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群が 149 例、UMEC/VI 群が 80 例となった。日本人はいずれの有効性評価項目でも統計学的有意差の検出力を有していなかった。

主要評価項目の FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群との比較

主要評価項目では、日本人の FF/UMEC/VI 群における治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率が FF/VI 群に比べて数値的に低下した（15%の低下、発現率の比：0.85、95%CI：0.60, 1.20）。これは日本人以外（15%の低下、発現率の比：0.85、95%CI：0.80, 0.91）や全体集団（15%の低下、発現率の比：0.85、95%CI：0.80, 0.90、p<0.001）の結果と方向や大きさが一貫していた（図 2.7.3.3-8 及び 2.7.3.付録の表 2.7.3.6-11）。

主要評価項目の FF/UMEC/VI 群の UMEC/VI 群との比較

主要評価項目では、日本人の FF/UMEC/VI 群における治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率が UMEC/VI 群に比べて数値的に低下した（36%の低下、発現率の

比：0.64、95%CI：0.43, 0.94）。これは日本人以外（24%の低下、発現率の比：0.76、95%CI：0.70, 0.82）や全体集団（25%の低下、発現率の比：0.75、95%CI：0.70, 0.81、p<0.001）における結果と方向は同じであり、大きさはより大きかった。

日本人の UMEC/VI 群（20%）では、スクリーニング時に 3 回以上の増悪歴を有する被験者の割合が、日本人以外（12%）や全体集団（12%）に比べて高かったことが、この治療群間差が日本人で大きかったことに影響したと考えられた。日本人で大きな改善が得られたにもかかわらず、日本人と日本人以外の比較では信頼区間に 1 が含まれていた（日本人と日本人以外の比：0.84、95%CI：0.56, 1.25）。

副次評価項目及びその他の評価項目

日本人で検討したすべての副次及びその他の裏付けとなる評価項目のいずれの比較（FF/UMEC/VI 群対 FF/VI 群、FF/UMEC/VI 群対 UMEC/VI 群）においても、ほとんどの結果は日本人以外や全体集団と方向及び大きさが同様であった。

中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間の解析では、主要評価項目と一貫した結果が得られた。日本人、日本人以外、全体集団のいずれにおいても、FF/UMEC/VI 群で FF/VI 群又は UMEC/VI 群に比べて良好な結果が得られた。

投与 52 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の最小二乗平均値はいずれの群でも日本人が日本人以外や全体集団に比べて約 40～70 mL 少なかった。これはスクリーニング時にサルブタモールに対する可逆性を示した被験者の割合が、日本人以外（18～20%）に比べて日本人（1～11%）で低かったこと、また日本人の症例数が少ないことが影響したと考えられた。それにもかかわらず、日本人の FF/UMEC/VI 群では、FF/VI 群又は UMEC/VI 群と比べて一貫して改善がみられ、日本人以外や全体集団の結果と方向と大きさが同様であった。

健康関連 QOL の評価では、日本人の FF/UMEC/VI 群では投与 52 週目のベースラインからの SGRQ 及び CAT スコアの変化量の解析で臨床的に意義のある（MCID を超える）改善が認められた。同様に、52 週間の治療期間のほとんどで救済薬の未使用日数の割合の改善が認められた。ほとんどの評価期間で、日本人におけるこれらの評価項目の治療群間の比較は日本人以外や全体集団と方向が同じであったが、日本人の被験者数が少ないため反応の大きさにはばらつきがみられた。

したがって、日本人で主要評価項目、複数の副次評価項目及び補助的な評価項目で FF/UMEC/VI 群が FF/VI 群及び UMEC/VI 群よりも良好であったという結果から、日本人の COPD 被験者における FF/UMEC/VI の臨床的に意義のあるベネフィットが示された。更に、日本人と適切な統計学的検出力を有する全体集団との間に、FF/UMEC/VI の有効性に関して臨床的に意義のある民族差は認められなかった。

2.5.4.4.7.1.2. 200812 試験

200812 試験の適切な統計学的検出力を有する全体集団において、有効性の主要評価項目は非劣性の基準を満たし、投与 24 週目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの改善における

FF/VI+UMEC 群に対する FF/UMEC/VI 群の非劣性が示された。残りのすべての有効性評価項目において、FF/UMEC/VI 群では FF/VI+UMEC 群と同様の有効性を示した。

日本人（N=78）は全体集団の ITT 集団の 7%を占めた。日本人の被験者数は限られているため、無作為化により FF/UMEC/VI 群と FF/VI+UMEC 群間で重要なベースライン特性に明らかな不均衡が生じる可能性があった。これらの特性のいくつかは、FEV_1 や増悪歴のような有効性評価項目に影響を及ぼす可能性がある。

日本人の 24 週間における有効性評価項目において、FF/UMEC/VI 群又は FF/VI＋UMEC 群のいずれかの群でのみ改善がみられるという一貫した傾向は認められなかった。

- FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量：FF/UMEC/VI 群の方が FF/VI+UMEC 群よりも改善
- SGRQ 総スコア：FF/VI+UMEC 群の方が改善
- TDI focal score：FF/VI+UMEC 群と FF/UMEC/VI 群間に明らかな改善の差はない
- COPD 増悪：FF/UMEC/VI 群の方が改善

本試験では全体集団及び日本人のいずれにおいても、FF/UMEC/VI 群と FF/VI+UMEC 群間で有効性に明らかな差は認められなかった。この結果から日本人と全体集団との間に、FF/UMEC/VI 群又は FF/VI+UMEC 群の有効性に関する民族差を示す明らかなシグナルは認められなかった。

2.5.4.5. 日本人の COPD 患者における推奨用法・用量

本承認申請における FF/UMEC/VI の用量は、それぞれ FF 100 µg、UMEC 62.5 µg 及び VI 25 µg、用法は 1 日 1 回吸入投与である。これらの用法・用量は、各配合成分について広範な検討を行った FF/VI、UMEC/VI 及び UMEC 単剤の過去の臨床試験に基づいて設定したものである。したがって、FF/UMEC/VI 配合剤の配合成分の用量を検討する追加の用量設定試験は実施していない。

更に、FF/UMEC/VI 配合剤の臨床データパッケージにおける in vitro 性能試験データ（2.3.P.2.2.）、健康成人対象の PK データ（CTT116415 試験及び 200587 試験；2.5.3.）、COPD 患者から得られたデータに基づく母集団薬物動態（PPK）解析の結果（2.5.3.）並びに第 III 相試験（CTT116855 試験、200812 試験、CTT116853 試験、200109 試験及び 200110 試験）の結果（2.5.4.4.、2.5.5.5.）からも、既に確立されているこれらの用法・用量の妥当性が裏付けられた。

本邦からは CTT116855 試験及び 200812 試験に参加した。CTT116855 試験、200812 試験及び CTT116853 試験で得られたデータに基づく PPK 解析の結果、日本人 COPD 患者において、FF、UMEC 及び VI の PK パラメータに影響を及ぼす臨床的に意義のある因子はみられなかった（2.7.2.3.2.2.3.）。また、FF/UMEC/VI 配合剤の民族差の検討に用いた試験の解析の結果より、COPD を対象とした臨床データパッケージにおいて、日本人で評価した FF/UMEC/VI 配合剤及び各配合成分に関連する有効性及び安全性の結果の大部分は、以下の通り、全体集団で認められた結果と方向及び大きさが同様であった（2.5.4.4.7.1.、2.5.5.5.10.1.）。

薬物動態及び薬力学的作用

健康成人を対象に、FF/UMEC/VI を単回吸入投与した時の薬物動態及び薬力学を評価したところ（CTT116415 試験及び 200587 試験）、FF、UMEC 及び VI の同時投与における薬物動態及び薬力学に FF/VI 又は UMEC/VI と比較して臨床的に重要な差は認められなかった（2.5.3）。また、本邦からも参加した第 III 相国際共同試験を含む 3 試験（CTT116855 試験、200812 試験及び CTT116853 試験）のデータを用いて PPK 解析を実施した。その結果、COPD 患者における FF/UMEC/VI の薬物動態は、2 剤配合剤（FF/VI 及び UMEC/VI）の過去の臨床開発プログラムで得られた結果と同程度であり、日本人 COPD 患者において、FF、UMEC 及び VI の PK パラメータに影響を及ぼす臨床的に意義のある因子はみられなかった（2.7.2.3.2.2.3.）。

有効性

CTT116855 試験では、COPD 患者を対象として FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μg、FF/VI 100/25 μg 又は UMEC/VI 62.5/25 μg を 1 日 1 回 52 週間投与した。全体集団において、主要評価項目である治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率に、FF/UMEC/VI は FF/VI 及び UMEC/VI と比較して有意な低下が認められ、その他の評価項目（治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間、FEV_1 トラフ値、SGRQ 総スコア、CAT スコア、TDI focal score、救済薬の使用及び夜間覚醒）においても、有意な改善効果を示すことが確認された。また、FF/UMEC/VI は UMEC/VI と比較して、治療期間中の全死因死亡のリスクを有意に低下させることが示された。日本人においても全体集団で認められた結果と同様な結果が得られ、臨床的に意義のある民族差はみられなかった（2.5.4.4.7.1.1.）。

200812 試験では、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μg 又は FF/VI 100/25 μg と UMEC 62.5 μg（併用投与）を 1 日 1 回 24 週間投与した。全体集団において、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において両治療群ともに改善が認められ、FF/VI と UMEC の併用に対する FF/UMEC/VI の非劣性が示された。また、その他の評価項目（中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの期間、SGRQ 総スコア及び TDI focal score）においても、同様の改善効果を示すことが確認された。本試験では、組み入れられた日本人被験者が少数であったため一部の評価項目で治療群間に違いがみられたものの、FF/UMEC/VI の日本人集団の結果において全体集団で認められた結果と明らかな違いは認められず、臨床的に意義のある民族差はみられなかった（2.5.4.4.7.1.2.）。

安全性

FF/UMEC/VI は、ICS、LAMA 及び LABA の配合剤であり、これまでに COPD 治療薬として使用されている ICS/LABA、LAMA/LABA 及び LAMA の薬理学的作用はよく認知されている。FF/UMEC/VI の治療でこれらの薬理学的作用による影響が生じる可能性について、臨床試験において評価を行った。その結果、CTT116855 試験（52 週間投与）及び 200812 試験（24 週間投与）での全体集団における FF/UMEC/VI の安全性プロファイルは、既に知られている ICS/LABA、LAMA/LABA 及び LAMA のクラスエフェクトと概ね一致していた。ま

た、PPK 解析の結果、過去の FF/VI の臨床プログラムと同様に、日本人では FF の曝露量が外国人より高かったものの、HPA-axis 機能の全身的な副作用を引き起こすとされる曝露量（1000 pg· hr/mL）よりも低く（2.7.3.4.3.）、臨床的な意義がある差ではないと考えられた。更に、COPD 患者に FF/UMEC/VI を投与しても、FF/VI 及び UMEC/VI と比較して新たな特定されたリスクや潜在的リスクは認められなかった。（2.5.5.5.）。

ICS のクラスエフェクトとして知られる肺炎の CTT116855 試験の全体集団における発現割合は、UMEC/VI 群と比較して FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群で高かったが、FF/VI 群と比較して FF/UMEC/VI 群で肺炎の追加リスクは示されなかった（2.5.5.5.5.5.）。

また、CTT116855 試験（52 週間投与）及び 200812 試験（24 週間投与）において、日本人の COPD 患者に対する FF/UMEC/VI 100/65.2/25 μg、1 日 1 回投与の安全性プロファイルは全体集団と概ね一致しており、日本人における 52 週間の忍容性が確認された（2.5.5.5.10.1.）。

日本人における肺炎の発現割合は、FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群で日本人以外及び全体集団より高かったが、FF/UMEC/VI 群は既存の FF/VI 群と同程度であった。また、その発現割合は、心血管系疾患の既往又は高リスクを有する中等症の COPD 患者を対象とした ICS/LABA の過去の試験における日本人の FF/VI 群での発現割合と同程度であった（1.13.1.3.4）。日本人においては、日本人以外及び全体集団と比較して肺炎のリスク因子（高齢、BMI 低値、肺炎の既往歴）の比率が高く、このことが日本人で肺炎の発現割合が高い原因であると考えられた。

以上のことから、日本人と全体集団の間に有効性及び安全性に一貫性が示され、臨床的に意義のある民族差は認められなかったことから、これらの臨床試験及び FF/UMEC/VI 配合剤の臨床データパッケージ全体から得た有効性及び安全性のデータは、日本人の COPD 患者にあてはまると考える。したがって、COPD 患者に対する本剤の用法・用量については国内外で同一とすることが妥当であると考え、「通常、成人にはテリルジー100 エリプタ 1 吸入（フルチカゾンフランカルボン酸エステルとして 100 μg、ウメクリジニウムとして 62.5 μg 及びビランテロールとして 25 μg）を 1 日 1 回吸入投与する」とした。

2.5.5. 安全性の概括評価

2.5.5.1. はじめに

COPD 患者への治療の適応取得のために FF/UMEC/VI の安全性を評価した試験を表 2.7.4.1-1 に示す。

FF/UMEC/VI の安全性は、健康被験者を対象とした臨床薬理試験 2 試験（200587 試験及び CTT116415 試験）、COPD 患者を対象とした日本人が参加した国際共同試験 2 試験（CTT116855 試験及び 200812 試験）及び海外臨床試験 3 試験（CTT116853 試験、200109 試験及び 200110 試験）を用いて評価した。このうち本 2.5.5.では COPD 患者を対象とした海外臨床試験及び日本人が参加した国際共同試験の結果について提示し、臨床薬理試験の結果については 2.7.4.4.5.に記載した。

日本人が参加した CTT116855 試験及び 200812 試験については、日本人の FF/UMEC/VI の安全性に関する民族的要因の影響について検討し（2.5.5.5.10.1.）、本承認申請で FF/UMEC/VI の安全性評価に用いた試験結果から、日本人の COPD 患者に対する安全性を評価することの妥当性を示した。

評価資料 2 試験（CTT116855 試験及び 200812 試験）並びに参考資料 3 試験（CTT116853 試験、200109 試験及び 200110 試験）すべての試験で、増悪リスク（気流閉塞及び／又は増悪歴に基づく）があり症状のみられる進行した COPD 患者を組み入れた。この患者集団では、今回承認申請する FF/UMEC/VI の対象患者集団と同様に、高血圧、心血管系疾患、高脂血症、糖尿病等、COPD の合併症が多くみられた。

FF/UMEC/VI の安全性上の懸念は概して個々の配合成分、すなわち ICS（FF）、長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬（UMEC）、及び長時間作用性 β_2 刺激薬（VI）の薬理作用に関連しており、以下にそれらの例を挙げる。

- ICS：肺炎、骨障害（骨粗鬆症、骨折、骨ミネラル濃度の減少）、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）、眼への作用（白内障、眼圧上昇、緑内障、中心性漿液性網脈絡膜症）、口腔咽頭への局所作用（カンジダ症、嗄声、刺激／炎症、咳嗽）

- LAMA：抗コリン作用（口内乾燥、咳嗽等）の他に、心血管系作用（心房性不整脈）、眼障害（霧視等）、尿閉、胃腸障害、胆嚢障害

- LABA：心血管系作用（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）、及び振戦

FF/UMEC/VI 又は UMEC と FF/VI 併用による治療がこれらの作用を引き起こす可能性については、評価資料及び参考資料において有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象等の安全性データを用いて評価した。CTT116855 試験、200812 試験及び CTT116853 試験で

は、心血管系のモニタリング［12 誘導心電図、ホルター心電図（CTT116853 試験のみ）］及び臨床検査も実施した。

CTT116855 試験並びに CTT116853 試験では心血管系疾患を有する患者を意図的に組み入れるデザインとなっていた。例えば心筋梗塞の既往（スクリーニングの 6 ヵ月より前）及びニューヨーク心臓協会が定めた心不全の重症度分類 I～III 度の心不全を有する患者は本試験への組入れ対象とした。更に第一度房室ブロック、第二度房室ブロック（モービッツ 1 型）を有する患者、及び QRS 間隔が 120 msec 以上の場合は Fridericia 式により心拍数で補正した QT 間隔［QTc（F）］が 530 msec 未満の患者も組入れ可能とした。

CTT116855 試験及び CTT116853 試験では、重篤な有害事象を独立判定委員会（CEC）が合理的に判定することとした。CEC はその重篤な有害事象の主な原因を心血管系、呼吸器系、癌、その他、又は不明のカテゴリーに分類し、さらに主な原因に該当する下位分類から選択した（表 2.5.5-12 及び表 2.5.5-13）。死亡に至った有害事象については、CEC が COPD による死亡かどうかも判定した。事前に規定した Major Adverse Cardiac Event（MACE）の解析については、治験責任（分担）医師が報告した死亡以外の有害事象と併せて CEC が判定した心血管系の死亡を用いて実施した。

CTT116855 試験、200812 試験及び CTT116853 試験について、有害事象をそれぞれの群で各事象が発現した被験者の割合及び曝露で調整した発現率（1000 人・年当たり）で提示した（CTT116855 試験では duration at risk で調整した）。特に CTT116855 試験では FF/UMEC/VI、FF/VI 及び UMEC/VI に対し、2:2:1 の不均衡な無作為割付けが行われたため、発現率で提示することが適切と考えた。なお、duration at risk の定義は 2.7.6.に記載した。

本申請において、5 試験の安全性データの併合は行わなかった。その理由は、有害事象の年間発現率を求めるのに短期間の試験データ（200109 試験及び 200110 試験は 12 週間の試験）を含めることは適切でなく、また試験間で被験者数が異なったためであった（他の 4 試験に比べて CTT116855 試験からより多くの情報が得られた）。ただし、200109 試験と 200110 試験はデザインが同一であることから、これら 2 試験から得られた安全性データの併合を行った（以下、200109 試験/200110 試験と記載）。

200109 試験及び 200110 試験では、UMEC について既承認用量（3 剤配合剤の FF/UMEC/VI にも配合）より高用量（125 µg）の検討も行った。その結果、これら 2 試験において高用量と低用量（62.5 µg）とで UMEC の安全性プロファイルに大きな相違は認められなかったことから、本 2.5.5.では、UMEC を 62.5 µg の用量で投与したときの安全性データのみを示す（UMEC 125 µg の結果は 200109 試験の 2.7.6.及び 200110 試験の 2.7.6.に記載）。

2.5.5.2. 臨床的安全性に関連する非臨床データ

FF の鼻腔内及び吸入投与並びに UMEC 又は VI の吸入投与については、一連の標準的な非臨床試験が完了しており、それらの投与が裏付けられている。更に、FF/VI 及び UMEC/VI についてはラット及びイヌを用いた最長 13 週間の反復投与毒性試験が完了しており、さらにラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（FF/VI 及び UMEC/VI）及び心血管系に関する安全性薬理試験も完了している。

ICH ガイドライン M3（R2）に従い、FF/UMEC/VI のイヌ 13 週間吸入投与毒性試験も実施した。この試験で、FF/UMEC/VI 又は各配合成分を投与したところ、予測されたステロイド薬、LABA 又は LAMA のクラスエフェクトと一致する所見が認められた。FF、VI 及び UMEC の併用投与においても、これらの所見の重大な増悪はみられず、新たな毒性も認められなかった（2.4.4.）。

FF、UMEC 又は VI を単独又は併用投与した場合に、薬効を同じくする他の配合成分よりも毒性を発現する可能性が明らかに高くなる兆候はみられず、FF/UMEC/VI 配合の吸入市販製剤として臨床使用する際に重大な安全性上の懸念となる非臨床所見は認められなかった。

2.5.5.3. 解析対象集団

CTT116855 試験及び 200812 試験の安全性データの解析には、Intent-to-treat（ITT）集団を用いた。CTT116855 試験では投与前心電図集団を対象とした安全性データも解析した。なお、投与前心電図集団とは、ITT 集団のうち、心電図サブスタディに参加した米国の一部の実施医療機関で投与 4 週目の投与前に心電図検査を実施したすべての被験者で構成された集団のことであった（2.7.4.1.1.6.1.）。

CTT116853 試験の安全性データの解析には ITT 集団及び継続投与（EXT）集団を用いた。

200109 試験/200110 試験の安全性データ解析には ITT 部分集団を用いた。ITT 部分集団は、各試験の ITT 集団のうち、UMEC 62.5 μg + FF/VI 100/25 μg 又はプラセボ+ FF/VI 100/25 μg を投与された被験者のみとした（2.7.4.1.1.6.4.）。

2.5.5.4. 曝露状況

本承認申請に用いた臨床試験 5 試験における被験者数及び投与期間は ICH E1 ガイダンスに準拠している。したがって、本承認申請における FF/UMEC/VI の被験者数は、COPD 患者を対象とした FF/UMEC/VI 配合剤の安全性を十分に評価できる被験者数と考えられた。

2.5.5.4.1. CTT116855 試験

FF/UMEC/VI を投与された被験者は合計 4151 例であり、投与期間の中央値は 365 日であった。FF/UMEC/VI 群の 89%が試験を完了した（2.7.4.1.2.3.1.）。

CTT116855 試験（投与期間 52 週）の曝露期間の平均日数は FF/UMEC/VI 群（325.9 日）で FF/VI 群（304.5 日）及び UMEC/VI 群（298.7 日）より長かった（表 2.5.5-1）。曝露期間が 51～53 週間であった被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群、FF/VI 群及び UMEC/VI 群それぞれで 76%、69%及び 68%であった。52 週間の試験期間を通して曝露期間別の被験者の割合は FF/UMEC/VI 群で FF/VI 群及び UMEC/VI 群より高い割合であった（2.7.4.1.2.2.1）。

表 2.5.5-1　治験薬の曝露状況（CTT116855 試験、ITT 集団）

Treatment Exposure	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
Total Treatment Exposure Subject-years	3703.6	3446.8	1692.7
Exposure (days)			
n	4151	4134	2070
Mean	325.9	304.5	298.7
(SD)	(94.94)	(116.19)	(120.82)
Median	365.0	364.0	364.0
Q1, Q3	358.0, 365.0	353.0, 365.0	295.0, 365.0

Source: CTT116855 CSR Table 3.001

2.5.5.4.2.　200812 試験

FF/UMEC/VI 又は FF/VI+UMEC を投与された被験者は合計で 1055 例であり、投与期間の中央値は 169 日であった。被験者の 94%が試験を完了した（2.7.4.1.2.3.2.）。

200812 試験（投与期間 24 週）の治験薬の曝露期間の平均日数は両治療群で同様であった（FF/UMEC/VI 群 162.1 日、FF/VI+UMEC 群 162.1 日）（表 2.5.5-2）。両治療群ともに 90%以上の被験者が 23～25 週間治験薬を投与され、FF/UMEC/VI 群の 94%及び FF/VI+UMEC 群の 95%の被験者が 20 週間以上治験薬を投与された。試験全体を通じて、投与期間カテゴリーごとの被験者の割合は両治療群で同様であった（2.7.4.1.2.2.2.）。

表 2.5.5-2　治験薬の曝露状況（200812 試験、ITT 集団）

	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)
Total Treatment Exposure Subject-Years [1]	233.9	234.3
Exposure, Days		
n	527	528
Mean	162.1	162.1
(SD)	(26.49)	(27.13)
Median	169.0	169.0
Min, Max	1, 192	2, 205

Source: 200812 CSR Table 3.1
Notes:
Exposure calculated as: time from first dose to last dose (irrespective of breaks for COPD exacerbation).
If necessary, the subject's study treatment could be temporarily discontinued whilst undergoing treatment for a COPD exacerbation.
1. Subject Years was used in the event rate calculations for safety assessments.

2.5.5.4.3.　CTT116853 試験

CTT116853 試験において ITT 集団（最長投与期間 24 週間）の FF/UMEC/VI 群の被験者数は 911 例で、投与期間の中央値は 169 日であった。EXT 集団（最長投与期間 52 週間）の FF/UMEC/VI 群の被験者数は 210 例で、投与期間の中央値は 364 日であった（表 2.5.5-3）。FF/UMEC/VI を投与した被験者の大多数（92%）は規定の投与期間（24 又は 52 週間）を完了した（2.7.4.1.2.3.3.）。

表 2.5.5-3　治験薬の曝露状況（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

Treatment Exposure	ITT Population (up to Week 24)		EXT Population (up to Week 52)	
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=911	BUD/FOR 400/12 N=899	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=210	BUD/FOR 400/12 N=220
Total Treatment Exposure (Subject-years)	407.0	389.3	196.9	194.6
Exposure (days)				
n	911	899	210	220
Mean (SD)	163.2 (26.22)	158.2 (35.59)	342.5 (64.66)	323.1 (93.62)
Median	169.0	169.0	364.0	364.0
Min, Max	2, 245	2, 221	14, 379	4, 372

Source: CTT116853 CSR Table 3.001, Table 3.002

2.5.5.4.4.　200109 試験/200110 試験

UMEC 62.5 µg + FF/VI 群の曝露期間の中央値は 85 日であり（表 2.5.5-4）、この群の被験者の 95%は 12 週間の試験を完了した（2.7.4.1.2.3.4.）。

表 2.5.5-4　治験薬の曝露状況（200109 試験/200110 試験、ITT 部分集団）

Treatment Exposure	Placebo + FF/VI 100/25 N=412	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=412
Total Treatment Exposure (Subject-years)	89.91	91.58
Exposure (days)		
n	412	412
Mean (SD)	79.7 (16.08)	81.2 (13.40)
Median	84.0	85.0
Min, Max	2, 92	1, 93

Source: 200109/200110 Integrated data Table 5.2

2.5.5.5.　安全性の結果

評価資料 2 試験及び参考資料 3 試験における FF/UMEC/VI の全般的な安全性プロファイルは、ICS、LAMA 及び／又は LABA 及び臨床試験で使用した併用薬の既知のクラスエフェクト並びに COPD 患者にしばしばみられる合併症に概ね一致するものであった。よって、5 試験で得られた安全性データから、COPD 患者に対して FF/UMEC/VI の安全性プロファイルは良好であった。

CTT116855 試験で得られた主な安全性の結果を以下に示す。

- 治療期間中の有害事象の発現割合はすべての治療群で同程度であった（68～70%）。すべての治療群を通してよくみられた有害事象は、ウイルス性上気道感染（11～13%）及び慢性閉塞性肺疾患（11～13%）であった。
- 治療期間中に発現した死亡に至った有害事象の発現割合は各群で 2%であった。いずれの治療群でも最もよくみられた治療期間中の死亡に至った有害事象は慢性閉塞性肺疾患であった（各群 1%未満）。治療期間中に CEC 判定された死亡に至った有害事象の発現割合は各群で 2%であった。

- 治療期間中の重篤な有害事象の発現割合は、すべての治療群で同程度であった（21～23%）。よくみられた治療期間中の重篤な有害事象は、慢性閉塞性肺疾患（11～13%）及び肺炎（3～4%）であった。
- 注目すべき有害事象の心血管作用グループの発現割合は、すべての治療群で同程度であり（10～11%）、サブグループの不整脈（各群 4%）、心不全（各群 3%）及び虚血性心疾患（1～2%）の発現割合も同程度であった。全体的に、duration at risk で調整した心血管作用グループの発現率はすべての群で同程度であった。
- 注目すべき有害事象の肺炎グループの発現割合及び duration at risk で調整した発現率は、FF（ICS）を含む FF/UMEC/VI 群（8%及び 95.8/1000 人・年）及び FF/VI 群（7%及び 96.6/1000 人・年）で UMEC/VI 群（5%及び 61.2/1000 人・年）よりも高かった。この結果は慢性閉塞性肺疾患における ICS の既知のクラスエフェクトに一致している。
- その他の注目すべき有害事象の発現割合及び duration at risk で調整した発現率は、局所ステロイド作用グループで FF/UMEC/VI 群（8%及び 114.4/1000 人・年）及び FF/VI 群（7%及び 107.3/1000 人・年）で UMEC/VI 群（5%及び 80.1/1000 人・年）より高かったことを除き、すべての治療群で概ね同程度であった。
- 心血管系の評価に用いた MACE、心電図及びバイタルサインの結果については、治療群間で同程度であり、臨床的に問題のある所見は認められなかった。

200812 試験では、FF/UMEC/VI 群の安全性プロファイルは FF/VI＋UMEC 群と大きな差はなく、他の FF/UMEC/VI の試験のデータとも一貫して同様であった。有害事象及び重篤な有害事象の発現割合、心電図検査、バイタルサイン、血液学的検査及び血液生化学検査の結果から、本試験では、FF/UMEC/VI 群及び FF/VI＋UMEC 群のいずれにおいても、新たな安全性の問題は認められなかった。

CTT116853 試験で得られた主な安全性の結果を以下に示す。

- ITT 集団で認められた有害事象及び重篤な有害事象の全体の発現割合は FF/UMEC/VI 群と BUD/FOR 群で同程度であった。有害事象及び重篤な有害事象のうち、両治療群を通じてよくみられた上位 2 事象はそれぞれ鼻咽頭炎と頭痛、及び慢性閉塞性肺疾患と肺炎であった。
- 24 週間に認められた有害事象全体の発現割合は 200109 試験/200110 試験の 12 週間に認められた有害事象全体の発現割合と同程度であったが、52 週間では発現割合はわずかに上昇した。CTT116853 試験の 52 週間で認められた有害事象の発現割合は FF/UMEC/VI 群と比較して BUD/FOR 群で高かった。
- 死亡に至った有害事象の発現割合は全体的に低く、これらの事象は多数の合併症を有する進行した COPD 患者に予測される事象に一致するものであった。
- 重篤な有害事象として報告された慢性閉塞性肺疾患の発現割合は ITT 集団及び EXT 集団とも、BUD/FOR 群と比較して FF/UMEC/VI 群で低かった。これは治験薬の投与によって増悪リスクが低減された可能性が考えられる（2.5.4.4.6.2.）。

- 注目すべき有害事象の肺炎グループの発現割合はITT集団（最長投与期間24週間）ではFF/UMEC/VI群で2.2%であり、BUD/FOR群（0.8%）と比較して高かった。一方、ITT集団より長期に観察した小規模なEXT集団（最長投与期間52週間）で認められた注目すべき有害事象の肺炎グループの発現割合は治療群間で同程度であった（FF/UMEC/VI群1.9%、BUD/FOR群1.8%）。
- FF/UMEC/VIの心血管系作用についての安全性プロファイルはこれらのクラスの薬剤に予測される事象と一致しており、BUD/FOR の安全性プロファイルと概ね同様であった。ただし、心血管系作用のサブグループの高血圧については、最長投与期間24週間のITT集団での発現割合はFF/UMEC/VI群（1.3%、12例）よりBUD/FOR群（2.3%、21例）で高かった。
- 臨床検査、バイタルサイン、心電図及びホルター心電図の各データからは、CTT116853試験のいずれの集団においても新たな安全性のシグナルは認められなかった。

200109試験/200110試験で示された有害事象プロファイルは他の試験と同様であった。有害事象及び重篤な有害事象の全体の発現割合はUMEC 62.5 μg + FF/VI群とプラセボ+ FF/VI群間で同程度であった。有害事象のうち、両治療群を通じて発現割合の高かった上位2事象は鼻咽頭炎と頭痛であった。重篤な有害事象のうち、両治療群を通じて発現割合の高かった上位2事象は慢性閉塞性肺疾患と肺炎であった。死亡に至った有害事象の発現割合は低く、いずれもこの患者集団に予測される事象であった。

2.5.5.5.1. 有害事象の概略

2.5.5.5.1.1. CTT116855試験

治療期間中の有害事象、治験薬と因果関係のある有害事象［治験責任（分担）医師による判定］、重篤な有害事象、CEC判定された重篤な有害事象の発現割合及びduration at riskで調整した発現率は、全体的にFF/UMEC/VI群、FF/VI群及びUMEC/VI群で同程度であった（表 2.5.5-5）。治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象の発現割合は6～9%で、FF/UMEC/VI群のduration at riskで調整した有害事象の発現率（92.1/1000人・年）はFF/VI群（128.7/1000人・年）及びUMEC/VI群（144.3/1000人・年）と比較して低かった。治療期間中に発現した死亡に至った有害事象の発現割合は各群で2%であり、duration at riskで調整した有害事象の発現率はFF/UMEC/VI群で26.4/1000人・年、FF/VI群で27.8/1000人・年、UMEC/VI群で38.3/1000人・年であった。死亡に至った有害事象のduration at riskで調整した発現率はFF/UMEC/VI群及びFF/VI群よりもUMEC/VI群で高く、これは全死因死亡率の結果と同様であった（2.5.4.4.5.）。

表 2.5.5-5　有害事象の要約（CTT116855 試験、ITT 集団）

On-treatment Adverse Event Type	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
Total duration at risk (subject-years)	3714.9		3457.9		1698.3	
Any AE	2897 (70)	2628.6 [9765]	2800 (68)	2593.7 [8969]	1429 (69)	2580.3 [4382]
Drug-related[2]	478 (12)	181.7 [675]	492 (12)	207.9 [719]	214 (10)	175.5 [298]
Led to permanent discontinuation of study treatment or withdrawal from study	252 (6)	92.1 [342]	327 (8)	128.7 [445]	187 (9)	144.3 [245]
Any SAE	895 (22)	431.8 [1604]	850 (21)	423.7 [1465]	470 (23)	443.4 [753]
Drug-related[2]	64 (2)	21.8 [81]	57 (1)	21.1 [73]	27 (1)	22.4 [38]
Non-fatal	847 (20)	405.4 [1506]	801 (19)	395.9 [1369]	433 (21)	405.1 [688]
Fatal[3]	68 (2)	26.4 [98]	76 (2)	27.8 [96]	49 (2)	38.3 [65]
Drug-related[2] fatal	3 (<1)	1.3 [5]	3 (<1)	0.9 [3]	1 (<1)	1.2 [2]
Any adjudicated serious adverse report	891 (21)	323.3 [1201]	850 (21)	326.8 [1130]	469 (23)	353.9 [601]
Non-fatal	834 (20)	304.5 [1131]	791 (19)	304.2 [1052]	429 (21)	324.4 [551]
Fatal[4]	70 (2)	18.8 [70]	78 (2)	22.6 [78]	50 (2)	29.4 [50]

Source: CTT116855 CSR Table 3.007
1. Rate was event rate per 1000 subject-years, calculated as the number of events x 1000, divided by the total duration at risk.
#=number of events
2. Investigator's judgement of causality.
3. For the fatal SAEs, the on-treatment study phase was defined as: Treatment start date ≤ SAE onset date with a fatal outcome ≤ Treatment stop date +1 day.
4. For the adjudicated fatal serious adverse reports, the on-treatment study phase was defined as: Treatment start date ≤ SAE Onset date determined by the independent adjudication committee ≤ Treatment stop date + 7 days.
Note: The AE table includes on-treatment AEs and some of the study withdrawals are due to post-treatment AEs and therefore would be included in the disposition table but not the AE table.
AE=Adverse Event, SAE=Serious Adverse Event

2.5.5.5.1.2.　200812 試験

有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は FF/UMEC/VI 群（それぞれ 48%及び 10%）及び FF/VI+UMEC 群（それぞれ 48%及び 11%）で同様であった（表 2.5.5-6）。治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係があると判断された有害事象又は試験中止に至った有害事象の発現割合は FF/UMEC/VI 群（それぞれ 5%及び 3%）及び FF/VI+UMEC 群（それぞれ 4%及び 2%）で同様であった。死亡以外の重篤な有害事象の発現割合は FF/UMEC/VI 群（9%）及び FF/VI+UMEC 群（10%）で同様であった。

FF/UMEC/VI 群の 1 例（1%未満）及び FF/VI+UMEC 群の 2 例（1%未満）が、治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係があると判断された重篤な有害事象を発現した。死亡に至った重篤な有害事象が治療期間中に 8 例（各群でそれぞれ 4 例）で 10 件報告され、いずれも治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係がないと判断された。

表 2.5.5-6　　治療期間中の有害事象の要約（200812 試験、ITT 集団）

	Number of subjects, n (%)	
	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)
Any On-Treatment AE	255 (48)	253 (48)
Drug-Related [1]	27 (5)	19 (4)
Led to Withdrawal from Study	18 (3)	11 (2)
Any On-Treatment SAE	52 (10)	57 (11)
Drug-Related [1]	1 (<1)	2 (<1)
Non-Fatal	50 (9)	54 (10)
Fatal	4 (<1)	4 (<1)

Source: 200812 CSR Table 3.2
1. Investigator's judgement of causality.

2.5.5.5.1.3.　　CTT116853 試験

ITT 集団：有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群と BUD/FOR 群で同程度であった（表 2.5.5-7）。治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係があると判断された有害事象、及び治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群と BUD/FOR 群で同程度であった。死亡以外の重篤な有害事象の発現割合も、FF/UMEC/VI 群（4.9%）と BUD/FOR 群（5.2%）で同程度であった。治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係があると判断された重篤な有害事象は、FF/UMEC/VI 群の 2 例（0.2%）及び BUD/FOR 群の 1 例（0.1%）に発現した。死亡に至った有害事象は FF/UMEC/VI 群の 4 例（0.4%）及び BUD/FOR 群の 6 例（0.7%）に報告されたが、いずれも治験薬と因果関係がないと判断された。

EXT 集団：有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群で BUD/FOR 群と比較して低かった（表 2.5.5-7）。治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係があると判断された有害事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群で BUD/FOR 群より低かった。治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群と BUD/FOR 群で同程度であった。死亡以外の重篤な有害事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群で BUD/FOR 群より低かった。治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係があると判断された重篤な有害事象は、FF/UMEC/VI 群では発現例がなく、BUD/FOR 群では 1 例（0.5%）に発現した。死亡に至った有害事象は FF/UMEC/VI 群の 2 例（1.0%）及び BUD/FOR 群の 1 例（0.5%）に報告されたが、いずれも治験薬と因果関係がないと判断された。

表 2.5.5-7　治療期間中の有害事象の要約（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

On-treatment Adverse Event Type	Number (%) of Subjects							
	ITT Population (24 weeks)				EXT Population (52 weeks)			
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=911		BUD/FOR 400/12 N=899		FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=210		BUD/FOR 400/12 N=220	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
Any AE	354 (38.9)	1705.0 [694]	339 (37.7)	1787.6 [696]	100 (47.6)	1228.8 [242]	122 (55.5)	1551.7 [302]
Drug-related[2]	46 (5.0)	172.0 [70]	41 (4.6)	131.0 [51]	8 (3.8)	50.8 [10]	17 (7.7)	113.0 [22]
Led to permanent discontinuation of study treatment or withdrawal from study	28 (3.1)	86.0 [35]	25 (2.8)	84.8 [33]	10 (4.8)	60.9 [12]	9 (4.1)	51.4 [10]
Any SAE	49 (5.4)	142.5 [58]	51 (5.7)	169.5 [66]	21 (10.0)	157.4 [31]	28 (12.7)	190.1 [37]
Drug-related[2]	2 (0.2)	7.4 [3]	1 (0.1)	2.6 [1]	0	0	1 (0.5)	5.1 [1]
Non-fatal	45 (4.9)	132.7 [54]	47 (5.2)	143.8 [56]	19 (9.0)	147.3 [29]	27 (12.3)	185.0 [36]
Fatal	4 (0.4)	9.8 [4]	6 (0.7)	25.7 [10]	2 (1.0)	10.2 [2]	1 (0.5)	5.1 [1]
Drug-related[2] fatal	0	0	0	0	0	0	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.004 to Table 3.007, Table 3.012, Table 3.013, Table 3.015 to Table 3.020, Table 3.028, Table 3.029, Table 3.032, Table 3.033.
1. Note: Rate is event rate per 1000 subject-years, calculated as the number of events x 1000, divided by the total treatment exposure. #=number of events
2. Investigator's judgement of causality.

2.5.5.5.1.4.　200109 試験/200110 試験

有害事象の発現割合は両治療群で同程度であった（表 2.5.5-8）。また、重篤な有害事象の各カテゴリー（死亡に至った有害事象、死亡以外の重篤な有害事象、治験薬と因果関係がある死亡に至った有害事象、及び治験薬と因果関係がある死亡以外の重篤な有害事象）の発現割合もそれぞれ両治療群で同程度であった。

治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係があると判断された有害事象、及び治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象の発現割合も両治療群で同程度であった。死亡に至った有害事象は、UMEC 62.5 μg + FF/VI 群の 1 例（1%未満）及びプラセボ+ FF/VI 群の 5 例（1%）に報告されたが、いずれも治験薬と因果関係がないと判断された。

表 2.5.5-8　　治療期間中の有害事象の要約（200109 試験/200110 試験、ITT 部分集団）

On-treatment Adverse Event Type	Number (%) of Subjects	
	Placebo + FF/VI 100/25 N=412	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=412
Any AE	153 (37)	142 (34)
Any Drug-Related[1] AE	22 (5)	21 (5)
Any AE Leading to Permanent Discontinuation of Study Treatment or Withdrawal from Study	14 (3)	10 (2)
Any Non-fatal Drug-Related[1] SAE	1 (<1)	0
Any Fatal Drug-Related[1] SAE	0	0
Any Non-fatal SAE	12 (3)	9 (2)
Any Fatal SAE	5 (1)	1 (<1)

Source: 200109/200110 Integrated data Table 5.13
Note: AEs with onset during the Follow-up Period were considered on-treatment and were assigned to the treatment previously received.
1. Investigator's judgement of causality.

2.5.5.5.2.　　比較的よくみられる有害事象

各試験で報告されたよくみられる有害事象の大半は、COPD 患者集団によくみられる症状・疾患であった。

2.5.5.5.2.1.　　CTT116855 試験

CTT116855 試験の治療期間中に FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群で最もよくみられた有害事象はウイルス性上気道感染、UMEC/VI 群では慢性閉塞性肺疾患であった（表 2.5.5-9）。ウイルス性上気道感染の発現割合及び duration at risk で調整した発現率はいずれの群でも同程度であった［FF/UMEC/VI 群 13%（191.9/1000 人・年）、FF/VI 群 12%（190.3/1000 人・年）、UMEC/VI 群 11%（186.7/1000 人・年）］。慢性閉塞性肺疾患の発現割合は、FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群でそれぞれ 11%、UMEC/VI 群で 13%であり、duration at risk で調整した発現率は FF/VI 群（172.1/1000 人・年）及び UMEC/VI 群（207.3/1000 人・年）と比較して FF/UMEC/VI 群（152.9/1000 人・年）で低かった。肺炎及び口腔カンジダ症については UMEC/VI 群と比較して ICS が含まれる FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群の発現割合が高かった。

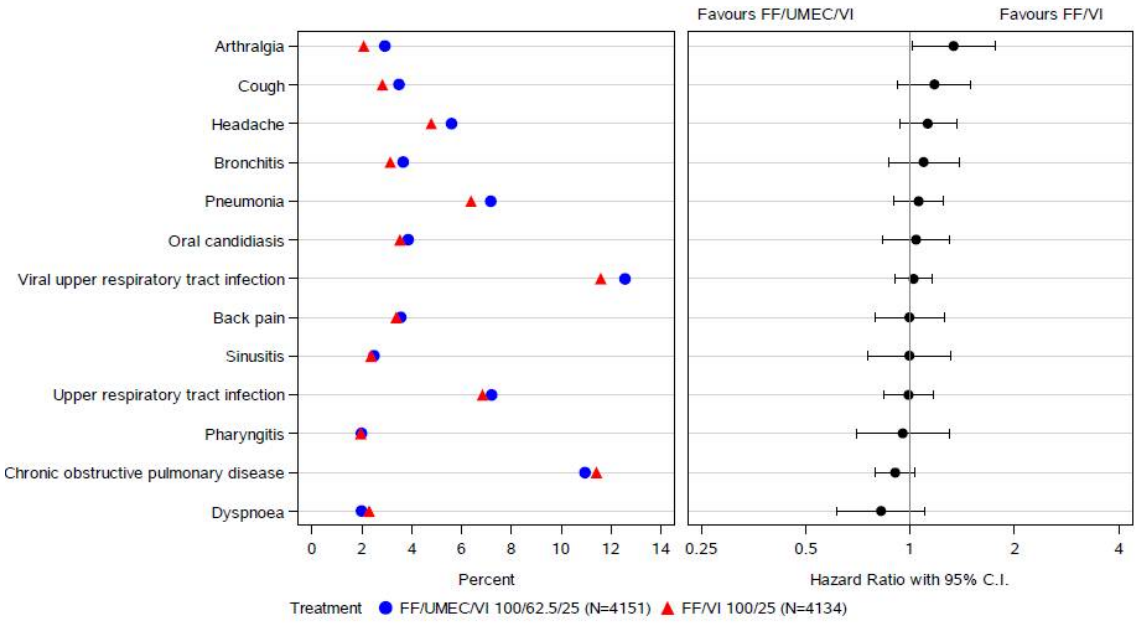
表 2.5.5-9　治療期間中のよくみられた有害事象（各群の上位 10 事象）
（CTT116855 試験、ITT 集団）

有害事象 PT	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
Total duration at risk (subject-years)	3714.9		3457.9		1698.3	
ウイルス性上気道感染	521 (13)	191.9 [713]	479 (12)	190.3 [658]	223 (11)	186.7 [317]
慢性閉塞性肺疾患	455 (11)	152.9 [568]	472 (11)	172.1 [595]	279 (13)	207.3 [352]
上気道感染	299 (7)	108.5 [403]	283 (7)	111.0 [384]	117 (6)	95.4 [162]
肺炎	298 (7)	88.6 [329]	264 (6)	86.8 [300]	93 (4)	57.7 [98]
頭痛	233 (6)	103.6 [385]	198 (5)	96.3 [333]	103 (5)	83.0 [141]
背部痛	148 (4)	49.0 [182]	140 (3)	48.0 [166]	83 (4)	59.5 [101]
気管支炎	152 (4)	47.1 [175]	130 (3)	47.1 [163]	73 (4)	50.6 [86]
口腔カンジダ症	161 (4)	54.6 [203]	146 (4)	50.9 [176]	41 (2)	29.4 [50]
咳嗽	145 (3)	45.2 [168]	117 (3)	37.0 [128]	58 (3)	44.2 [75]
関節痛	122 (3)	36.6 [136]	86 (2)	27.8 [96]	46 (2)	34.2 [58]
副鼻腔炎	104 (3)	32.0 [119]	98 (2)	33.3 [115]	45 (2)	27.7 [47]
呼吸困難	82 (2)	26.6 [99]	95 (2)	31.8 [110]	52 (3)	37.1 [63]
咽頭炎	82 (2)	29.1 [108]	81 (2)	25.7 [89]	48 (2)	34.7 [59]

Source: CTT116855 CSR Table 3.012
MedDRA Ver.20.0/MedDRA J Ver.20.0
1. Rate was event rate per 1000 subject-years, calculated as the number of events x 1000, divided by the total duration at risk.
#=number of events
PT=Preferred Term

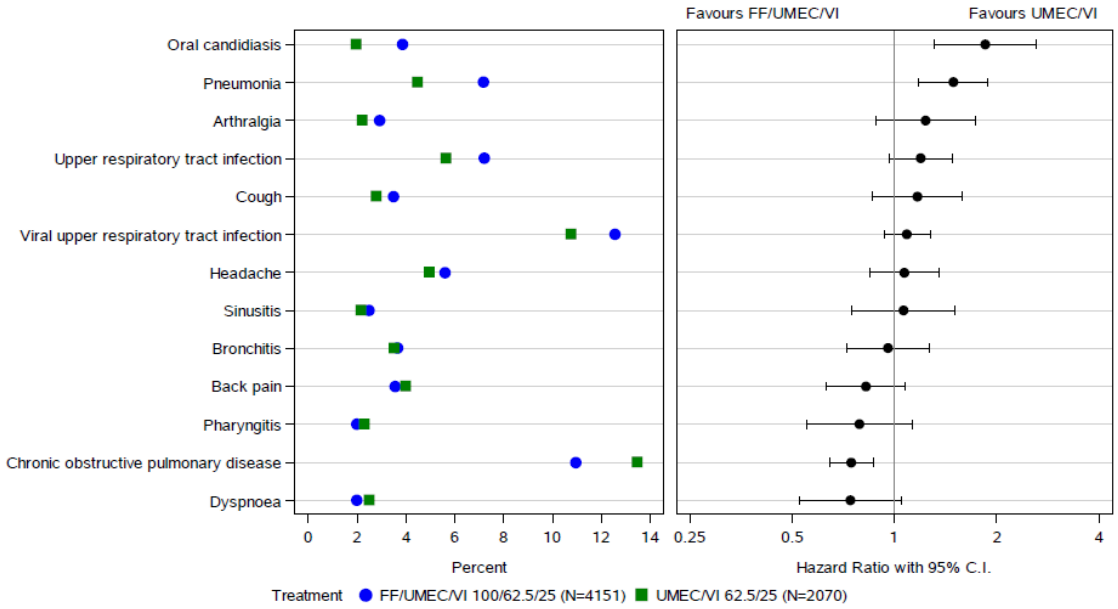
治療期間中のよくみられた有害事象の発現割合について治療群の結果の比較及びその HR を図 2.5.5-1（FF/UMEC/VI 群対 FF/VI 群）及び図 2.5.5-2（FF/UMEC/VI 群対 UMEC/VI 群）にそれぞれ示す。

FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群の比較では、発現割合の高かった有害事象（ウイルス性上気道感染、慢性閉塞性肺疾患、上気道感染及び肺炎）の発現リスクは両治療群で同様であった（図 2.5.5-1）。関節痛の発現割合は低かったが、FF/VI 群と比較して FF/UMEC/VI 群の発現リスクは高かった。FF/UMEC/VI 群及び UMEC/VI 群の比較では、慢性閉塞性肺疾患の発現リスクは FF/UMEC/VI 群の方が低かった。また、肺炎及び口腔カンジダ症の発現リスクは FF/UMEC/VI 群と比較して UMEC/VI 群の方が低く、これは ICS のクラスエフェクトとして予測されるものであった（図 2.5.5-2）。



Source: CTT116855 Additional Anaylysis Figure 3.01
Note: Hazard ratio and 95% CI are from a Cox proportional Hazards model with a covariate of treatment group.

図 2.5.5-1 治療期間中の上位 10 事象の有害事象、FF/UMEC/VI 群対 FF/VI 群（CTT116855 試験、ITT 集団）



Source: CTT116855 Additional Analysis Figure 3.02
Note: Hazard ratio and 95% CI are from a Cox proportional Hazards model with a covariate of treatment group.

図 2.5.5-2 治療期間中の上位 10 事象の有害事象、FF/UMEC/VI 群対 UMEC/VI 群（CTT116855 試験、ITT 集団）

2.5.5.5.2.2. 200812 試験

FF/UMEC/VI 群及び FF/VI+UMEC 群においてよくみられた有害事象はウイルス性上気道感染（それぞれ 11%及び 10%）、頭痛（両治療群ともに 6%）及び慢性閉塞性肺疾患（それぞれ 4%及び 6%）であった。よくみられたその他の有害事象の発現割合はいずれの群においても 5%以下であり、両治療群で同様であった（表 2.5.5-10）。

表 2.5.5-10 治療期間中のよくみられた有害事象（各群の上位 10 事象）（200812 試験、ITT 集団）

PT	FF/UMEC/VI (N=527)		FF/VI+UMEC (N=528)	
	n (%)	Rate [1] [# Events]	n (%)	Rate [1] [# Events]
ウイルス性上気道感染	56 (11)	295.1 [69]	52 (10)	260.3 [61]
頭痛	32 (6)	239.5 [56]	33 (6)	230.4 [54]
慢性閉塞性肺疾患	23 (4)	119.7 [28]	31 (6)	153.6 [36]
上気道感染	18 (3)	81.2 [19]	24 (5)	123.8 [29]
インフルエンザ	17 (3)	77.0 [18]	18 (3)	76.8 [18]
肺炎	14 (3)	72.7 [17]	18 (3)	76.8 [18]
咽頭炎	12 (2)	51.3 [12]	16 (3)	76.8 [18]
背部痛	13 (2)	55.6 [13]	8 (2)	42.7 [10]
気管支炎	9 (2)	42.8 [10]	7 (1)	34.1 [8]
高血圧	8 (2)	38.5 [9]	11 (2)	55.5 [13]
咳嗽	5 (<1)	25.7 [6]	8 (2)	42.7 [10]

Source: 200812 CSR Table 3.20
MedDRA Ver.20.0/MedDRA J Ver.20.0
1. Event rate calculated as: (number of events x 1000)/total treatment exposure.

2.5.5.5.2.3. CTT116853 試験

ITT 集団の両治療群を通じて発現割合の高かった有害事象は鼻咽頭炎（FF/UMEC/VI 群 7%、BUD/FOR 群 5%）及び頭痛（FF/UMEC/VI 群 5%、BUD/FOR 群 6%）であった（表 2.5.5-11）。EXT 集団の両治療群を通じて発現割合の高かった有害事象も鼻咽頭炎（FF/UMEC/VI 群 11%、BUD/FOR 群 10%）及び頭痛（FF/UMEC/VI 群 8%、BUD/FOR 群 10%）であった。

比較的よく見られる有害事象（各群の上位 10 事象）の発現割合は ITT 集団及び EXT 集団とも治療群間でほぼ同程度であった。治療群間の発現割合で差がみられた有害事象は ITT 集団では肺炎［FF/UMEC/VI 群 2%（19 例）、BUD/FOR 群 1%未満（7 例）］で、EXT 集団では慢性閉塞性肺疾患［FF/UMEC/VI 群 2%（5 例）、BUD/FOR 群 10%（22 例）］であった。EXT 集団ではその他の有害事象についても治療群間で差がみられたが、それらの事象の発現例数は少数であった。

表 2.5.5-11　治療期間中のよくみられた有害事象（各群の上位 10 事象）
（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

Adverse Event (PT)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25		BUD/FOR 400/12	
	n (%)	Rate[1] [# Events]	n (%)	Rate[1] [# Events]
ITT Population (24 weeks), N	911		899	
鼻咽頭炎	64 (7)	179.3 [73]	43 (5)	125.9 [49]
頭痛	44 (5)	186.7 [76]	53 (6)	200.3 [78]
上気道感染	20 (2)	66.3 [27]	19 (2)	64.2 [25]
慢性閉塞性肺疾患	15 (2)	39.3 [16]	23 (3)	66.8 [26]
背部痛	19 (2)	61.4 [25]	18 (2)	48.8 [19]
関節痛	17 (2)	44.2 [18]	13 (1)	41.1 [16]
肺炎	19 (2)	49.1 [20]	7 (<1)	18.0 [7]
咽頭炎	15 (2)	41.8 [17]	9 (1)	25.7 [10]
上腹部痛	9 (<1)	27.0 [11]	12 (1)	33.4 [13]
鼻炎	10 (1)	24.6 [10]	11 (1)	38.5 [15]
咳嗽	10 (1)	24.6 [10]	10 (1)	25.7 [10]
高血圧	8 (<1)	19.7 [8]	12 (1)	41.1 [16]
口腔咽頭痛	9 (<1)	24.6 [10]	10 (1)	28.3 [11]
インフルエンザ	10 (1)	24.6 [10]	8 (<1)	23.1 [9]
下痢	9 (<1)	24.6 [10]	7 (<1)	18.0 [7]
鼻漏	3 (<1)	9.8 [4]	12 (1)	33.4 [13]
血圧上昇	4 (<1)	9.8 [4]	8 (<1)	56.5 [22]
EXT Population (52 weeks), N	210		220	
鼻咽頭炎	23 (11)	172.6 [34]	22 (10)	138.7 [27]
頭痛	17 (8)	198.0 [39]	22 (10)	185.0 [36]
慢性閉塞性肺疾患	5 (2)	40.6 [8]	22 (10)	133.6 [26]
上気道感染	6 (3)	40.6 [8]	10 (5)	92.5 [18]
高血圧	7 (3)	35.5 [7]	6 (3)	41.1 [8]
関節痛	5 (2)	30.5 [6]	6 (3)	41.1 [8]
背部痛	4 (2)	30.5 [6]	5 (2)	30.8 [6]
肺炎	4 (2)	25.4 [5]	4 (2)	20.6 [4]
鼻炎	3 (1)	15.2 [3]	5 (2)	41.1 [8]
浮動性めまい	1 (<1)	5.1 [1]	6 (3)	41.1 [8]
口腔咽頭痛	6 (3)	30.5 [6]	1 (<1)	5.1 [1]
咽頭炎	5 (2)	25.4 [5]	1 (<1)	10.3 [2]
ウイルス性気道感染	3 (1)	25.4 [5]	3 (1)	20.6 [4]
上腹部痛	1 (<1)	5.1 [1]	3 (1)	20.6 [4]
血圧上昇	0	0	4 (2)	20.6 [4]
呼吸困難	0	0	4 (2)	20.6 [4]
回転性めまい	0	0	4 (2)	20.6 [4]
カンジダ感染	0	0	3 (1)	20.6 [4]
胃食道逆流性疾患	0	0	3 (1)	20.6 [4]
口腔真菌感染	0	0	2 (<1)	20.6 [4]

Source: CTT116853 CSR Table 3.042, Table 3.044
MedDRA Ver.19.0/MedDRA J Ver.19.0
1. Event rate per 1000 subject-years calculated as the number of events x 1000, divided by the total treatment exposure.

EXT 集団にみられた有害事象を発現時期別に評価した結果、有害事象の全体の発現割合は FF/UMEC/VI 群及び BUD/FOR 群とも、投与 1 週目～24 週目（それぞれ 39%及び 41%）の方が投与 24 週目～52 週目（21%及び 32%）に比べて高かった（2.7.4.2.1.1.3.2.）。これらのデータから、投与期間の長期化に伴う影響が生じないことが再確認された。

2.5.5.5.2.4. 200109 試験/200110 試験

200109 試験/200110 試験でも、有害事象の発現割合は治療群間で同様であった（UMEC 62.5 μg + FF/VI 群 34%、プラセボ+ FF/VI 群 37%）。UMEC 62.5 μg + FF/VI 群及びプラセボ+ FF/VI 群で発現割合の高かった有害事象は鼻咽頭炎（それぞれ 4%及び 7%）、頭痛（4%及び 3%）、並びに背部痛（4%及び 2%）であった（2.7.4.2.1.1.2.4.）。

2.5.5.5.3. 死亡及びその他の重篤な有害事象

2.5.5.5.3.1. 死亡

安全性を評価した 5 試験において、治療期間中に治験薬を 1 回以上投与された 14,044 例のうち 219 例の死亡が報告された。死亡に至った有害事象は、進行した COPD 患者で合併症の発現割合が高く心血管系疾患の既往歴／リスク因子がある高齢の試験対象集団において予測できるものであった。これらの試験で死亡に至った有害事象は、過去に実施した FF/VI、UMEC/VI 及び UMEC 単剤の臨床試験で認められた事象と同様であった。各死亡例の詳細は 2.7.4.2.1.2.に記載した。

2.5.5.5.3.1.1. CTT116855 試験

治療期間中に死亡に至った有害事象を発現した被験者は、FF/UMEC/VI 群で 68 例（2%）、FF/VI 群で 76 例（2%）及び UMEC/VI 群 49 例（2%）であり、duration at risk で調整した発現率は FF/UMEC/VI 群で 26.4/1000 人・年、FF/VI 群で 27.8/1000 人・年、UMEC/VI 群で 38.3/1000 人・年であった（表 2.7.4.2-17）。最も多くみられた治療期間中に発現した死亡に至った有害事象は慢性閉塞性肺疾患（各群で 1%未満）であり、duration at risk で調整した発現率は FF/UMEC/VI 群で 3.5/1000 人・年、FF/VI 群で 6.4/1000 人・年、UMEC/VI 群で 6.5/1000 人・年であった。

器官別大分類（SOC）の「心臓障害」の発現割合はいずれの群でも 1%未満で、duration at risk で調整した発現率は UMEC/VI 群（7.7/1000 人・年）と比較して FF/UMEC/VI 群（4.8 /1000 人・年）及び FF/VI 群（4.6/1000 人・年）で低かった。

肺炎の発現割合もいずれの群で 1%未満であり、duration at risk で調整した発現率は FF/UMEC/VI 群で 2.7/1000 人・年、FF/VI 群で 1.4/1000 人・年、UMEC/VI 群で 1.8/1000 人・年であった。これらの治療期間中に発現した死亡に至った肺炎はすべて治験責任（分担）医師より報告されたものであり、単一の基本語（PT）（肺炎）として報告されたものである。

CEC 判定された死亡に至った有害事象

重篤な有害事象の報告では、重篤な有害事象の他に同一の医学的事象に臨床的に関連した複数の事象が含まれている可能性があった。治療期間中及び後観察期間中に発現した有害事象による死亡例の報告すべてについて CEC が判定を行い、各報告について主要な死因を決定し、その主要な死因の発現日で分類した（表 2.7.4.2-19）。そのため、死亡に至った有害事象（PT）と CEC 判定された死亡に至った有害事象（主な死因のカテゴリー分類）の発現例数又は件数は異なっている。

CEC 判定された死亡に至った有害事象（治療期間中）の発現割合は、すべての治療群で2%であった（表 2.5.5-12）。CEC 判定された死亡に至った有害事象の duration at risk で調整した発現率は、FF/UMEC/VI 群（18.8/1000 人・年）で FF/VI 群（22.6/1000 人・年）及び UMEC/VI 群（29.4/1000 人・年）と比較して低く、これは死因の大部分である心血管系及び呼吸器系の割合が FF/UMEC/VI 群では FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比較して低かったことに起因した。

CEC 判定された死亡に至った重篤な有害事象（後観察期間中）の発現例数は、FF/UMEC/VI 群で 20 例（1%未満）、FF/VI 群で 16 例（1%未満）、UMEC/VI 群で 10 例（1%未満）であった。

表 2.5.5-12　CEC 判定された死亡に至った有害事象（CTT116855 試験、ITT 集団）

Fatal Serious Adverse Report Category-Subcategory	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
治療期間						
Total duration at risk (subject-years)	3714.9		3457.9		1698.3	
合計	70 (2)	18.8 [70]	78 (2)	22.6 [78]	50 (2)	29.4 [50]
心血管系	20 (<1)	5.4 [20]	27 (<1)	7.8 [27]	16 (<1)	9.4 [16]
突然死（死亡のみ）	12 (<1)	3.2 [12]	16 (<1)	4.6 [16]	11 (<1)	6.5 [11]
心筋梗塞／虚血性心疾患	1 (<1)	0.3 [1]	2 (<1)	0.6 [2]	1 (<1)	0.6 [1]
うっ血性心不全	0	0	2 (<1)	0.6 [2]	1 (<1)	0.6 [1]
脳卒中	3 (<1)	0.8 [3]	7 (<1)	2.0 [7]	1 (<1)	0.6 [1]
出血性卒中	1 (<1)	0.3 [1]	2 (<1)	0.6 [2]	0	0
血栓塞栓性脳卒中	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
分類不能の脳卒中	2 (<1)	0.5 [2]	4 (<1)	1.2 [4]	1 (<1)	0.6 [1]
その他の心血管系の要因	4 (<1)	1.1 [4]	0	0	2 (<1)	1.2 [2]
呼吸器系	20 (<1)	5.4 [20]	22 (<1)	6.4 [22]	14 (<1)	8.2 [14]
COPD 増悪	17 (<1)	4.6 [17]	17 (<1)	4.9 [17]	12 (<1)	7.1 [12]
肺炎の兆候あり	8 (<1)	2.2 [8]	7 (<1)	2.0 [7]	7 (<1)	4.1 [7]
肺炎の兆候なし	9 (<1)	2.4 [9]	10 (<1)	2.9 [10]	5 (<1)	2.9 [5]
肺炎／COPD 増悪以外の気道感染	3 (<1)	0.8 [3]	1 (<1)	0.3 [1]	2 (<1)	1.2 [2]
その他の呼吸器系の要因	0	0	4 (<1)	1.2 [4]	0	0
癌	12 (<1)	3.2 [12]	7 (<1)	2.0 [7]	5 (<1)	2.9 [5]
肺癌	7 (<1)	1.9 [7]	4 (<1)	1.2 [4]	2 (<1)	1.2 [2]
結腸直腸癌	0	0	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
原発巣不明の癌	1 (<1)	0.3 [1]	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
その他の癌の要因	4 (<1)	1.1 [4]	2 (<1)	0.6 [2]	2 (<1)	1.2 [2]
不明	11 (<1)	3.0 [11]	10 (<1)	2.9 [10]	11 (<1)	6.5 [11]
情報不足	9 (<1)	2.4 [9]	7 (<1)	2.0 [7]	7 (<1)	4.1 [7]
特定できず	2 (<1)	0.5 [2]	3 (<1)	0.9 [3]	4 (<1)	2.4 [4]
後観察期間						
Total duration at risk (subject-years)	310.5		469.8		247.6	
合計	20 (<1)	64.4 [20]	16 (<1)	34.1 [16]	10 (<1)	40.4 [10]
心血管系	8 (<1)	25.8 [8]	4 (<1)	8.5 [4]	4 (<1)	16.2 [4]
突然死（死亡のみ）	6 (<1)	19.3 [6]	2 (<1)	4.3 [2]	3 (<1)	12.1 [3]
心筋梗塞／虚血性心疾患	1 (<1)	3.2 [1]	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
脳卒中	1 (<1)	3.2 [1]	0	0	0	0
血栓塞栓性脳卒中	1 (<1)	3.2 [1]	0	0	0	0
その他の心血管系の要因	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	1 (<1)	4.0 [1]

Fatal Serious Adverse Report Category-Subcategory	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
呼吸器系	6 (<1)	19.3 [6]	4 (<1)	8.5 [4]	4 (<1)	16.2 [4]
COPD 増悪	5 (<1)	16.1 [5]	4 (<1)	8.5 [4]	3 (<1)	12.1 [3]
肺炎の兆候あり	1 (<1)	3.2 [1]	0	0	1 (<1)	4.0 [1]
肺炎の兆候なし	4 (<1)	12.9 [4]	4 (<1)	8.5 [4]	2 (<1)	8.1 [2]
その他の呼吸器系の要因	1 (<1)	3.2 [1]	0	0	1 (<1)	4.0 [1]
癌	1 (<1)	3.2 [1]	1 (<1)	2.1 [1]	2 (<1)	8.1 [2]
肺癌	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
原発巣不明の癌	1 (<1)	3.2 [1]	0	0	0	0
その他の癌の要因	0	0	0	0	2 (<1)	8.1 [2]
不明	2 (<1)	6.4 [2]	4 (<1)	8.5 [4]	0	0
情報不足	2 (<1)	6.4 [2]	4 (<1)	8.5 [4]	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.030, Table 3.033
1. Rate was event rate per 1000 subject-years, calculated as the number of events x 1000, divided by the total duration at risk.
#=number of events
Note: Fatal SAE reports were categorised by the adjudicators based on the primary cause of death.
Note: Indeterminate=unable to determine based on evidence available; Inadequate information=not enough information available to determine.

2.5.5.5.3.1.2. 200812 試験

治療期間中に 8 例［各群 4 例（1%未満）］で 10 件の死亡に至った重篤な有害事象が報告された。FF/VI+UMEC 群の 1 例では 3 件報告された（表 2.7.4.2-21）。多く報告された事象は肺炎（FF/UMEC/VI 群 1 例、FF/VI+UMEC 群 2 例）、慢性閉塞性肺疾患（各群 1 例）、急性心筋梗塞（各群 1 例）であった。本試験では CEC による有害事象の判定を実施しなかった。

2.5.5.5.3.1.3. CTT116853 試験

CTT116853 試験の実施期間中に 12 例の死亡が報告された。その発現例数は治療群間で同等であった（各群 6 例、表 2.5.5-13）。いずれの死亡も、治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係はないと判断された（2.7.4.2.1.2.3.）。

12 例の死亡の報告はすべて、CEC で判定を行い主な原因別に分類した。ITT 集団において治療期間中に CEC 判定された死亡に至った有害事象で、最も発現割合が高かったのは心血管系事象であった（FF/UMEC/VI 群 0.2%、BUD/FOR 群 0.4%）。組み入れられた患者集団はベースライン時に心血管系の合併症を有していたことから、これらの結果はある程度想定されたものであった。その他のカテゴリー（呼吸器系、癌、その他の要因）に分類された死亡に至った有害事象の発現割合は各群とも 0.2%以下であった。ITT 集団の死亡例 10 例のうち 2 例（各群 1 例）の死因は CEC により原疾患の COPD に関連するものと判定された（2.7.4.2.1.2.3.1.）。CEC 判定の結果からは、これらの死亡例について治験薬と関連する明らかなパターンは認められなかった。

表 2.5.5-13　治療期間中の CEC 判定された死亡に至った有害事象
（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

Fatal Serious Adverse Report Category-Subcategory	Number (%) of Subjects			
	ITT Population (24 weeks)		EXT Population (52 weeks)	
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=911	BUD/FOR 400/12 N=899	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=210	BUD/FOR 400/12 N=220
合計 [1]	4 (0.4)	6 (0.7)	2 (1.0)	1 (0.5)
COPD に関連した死亡	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.5)
心血管系	2 (0.2)	4 (0.4)	2 (1.0)	1 (0.5)
突然死	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.5)	1 (0.5)
心筋梗塞／虚血性心疾患	0	1 (0.1)	0	0
うっ血性心不全	0	1 (0.1)	0	0
脳卒中	1 (0.1)	0	1 (0.5)	0
呼吸器系	1 (0.1)	0	0	0
COPD 増悪	1 (0.1)	0	0	0
肺炎の兆候あり	1 (0.1)	0	0	0
癌	1 (0.1)	0	0	0
原発巣不明の癌	1 (0.1)	0	0	0
その他	0	2 (0.2)	0	0
胃腸出血	0	1 (0.1)	0	0
敗血症	0	1 (0.1)	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.048, Table 3.049
1. There were a total of 12 deaths. Ten deaths occurred prior to Week 24 and two deaths occurred between Weeks 24-52. One subject in the EXT Population (BUD/FOR group) died prior to Week 24 and is counted in both the ITT and EXT Population displays.

2.5.5.5.3.1.4.　200109 試験/200110 試験

200109 試験/200110 試験では 6 例（1%未満）の死亡が報告され、その内訳はプラセボ+ FF/VI 群で 5 例、UMEC 62.5 µg + FF/VI 群で 1 例であった（2.7.4.2.1.2.4）。プラセボ+ FF/VI 群で発現した死亡に至った有害事象は心筋梗塞（3 例）、心肺停止（1 例）及び肺炎（1 例）であった。UMEC 62.5 µg + FF/VI 群の 1 例は死亡に至った重篤な有害事象として、出血性胃潰瘍、心原性ショック、心筋梗塞、及び心房細動を発現していた。これらの死亡はいずれも、治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係はないと判断された。

2.5.5.5.3.2.　その他の重篤な有害事象

治療期間中の死亡以外の重篤な有害事象の大半は、COPD 患者集団及び一般の高齢患者集団によくみられる症状・疾患であった。

2.5.5.5.3.2.1.　CTT116855 試験

治療期間中に発現した死亡以外の重篤な有害事象の発現割合は、すべての治療群で同程度であり（FF/UMEC/VI 群 20%、FF/VI 群 19%、UMEC/VI 群 21%）、duration at risk で調整した発現率は FF/UMEC/VI 群で 405.4/1000 人・年、FF/VI 群で 395.9/1000 人・年、UMEC/VI 群で 405.1/1000 人・年であった（表 2.5.5-14）。よくみられた治療期間中の死亡以外の重篤な有害事象は慢性閉塞性肺疾患（FF/UMEC/VI 群 10%、FF/VI 群 11%、UMEC/VI 群 13%）及び肺炎（FF/UMEC/VI 群 4%、FF/VI 群 4%、UMEC/VI 群 2%）であった。慢性閉塞性肺疾患の duration at risk で調整した発現率は、FF/UMEC/VI 群（145.6/1000 人・年）及び FF/VI 群

（158.2/1000 人・年）で UMEC/VI 群（192.0/1000 人・年）と比較して低かった。肺炎の duration at risk で調整した発現率は、ICS が含まれる FF/UMEC/VI 群（50.6/1000 人・年）及び FF/VI 群（46.3/1000 人・年）で UMEC/VI 群（30.6/1000 人・年）と比較して高かった。

表 2.5.5-14　治療期間中のいずれかの群で 1%以上に発現した死亡以外の重篤な有害事象（CTT116855 試験、ITT 集団）

Non fatal SAE (SOC or PT) SOC PT	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
Total duration at risk (subject-years)	3714.9		3457.9		1698.3	
Any Non-fatal SAE	847 (20)	405.4 [1506]	801 (19)	395.9 [1369]	433 (21)	405.1 [688]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	465 (11)	172.6 [641]	469 (11)	182.5 [631]	277 (13)	214.9 [365]
慢性閉塞性肺疾患	431 (10)	145.6 [541]	435 (11)	158.2 [547]	261 (13)	192.0 [326]
感染症および寄生虫症	253 (6)	84.3 [313]	245 (6)	85.3 [295]	91 (4)	62.4 [106]
肺炎	175 (4)	50.6 [188]	147 (4)	46.3 [160]	51 (2)	30.6 [52]
心臓障害	99 (2)	36.3 [135]	81 (2)	25.2 [87]	49 (2)	34.7 [59]
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）	57 (1)	16.7 [62]	50 (1)	15.3 [53]	21 (1)	13.0 [22]
胃腸障害	51 (1)	15.9 [59]	52 (1)	16.8 [58]	17 (<1)	10.0 [17]
傷害、中毒および処置合併症	49 (1)	15.9 [59]	40 (<1)	13.9 [48]	14 (<1)	9.4 [16]
神経系障害	47 (1)	14.3 [53]	28 (<1)	8.4 [29]	13 (<1)	7.7 [13]

Source: CTT116855 CSR Table 3.022
MedDRA Ver.20.0/MedDRA J Ver.20.0
1. Rate was event rate per 1000 subject-years, calculated as the number of events x 1000, divided by the total duration at risk.
#=number of events.

CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象

重篤な有害事象の報告では、重篤な有害事象の他に同一の医学的事象に臨床的に関連した複数の事象が含まれている可能性があった。重篤な有害事象の発現例の報告すべてについて CEC が判定を行い、各有害事象の報告について主要かつ重篤な有害事象を特定した（表 2.7.4.2-19）。そのため、死亡以外の重篤な有害事象と CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象の発現例数及び件数は異なる。

CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象（治療期間中）の発現割合は、すべての治療群で同程度であり（FF/UMEC/VI 群 20%、FF/VI 群 19%、UMEC/VI 群 21%）、duration at risk で調整した発現率は FF/UMEC/VI 群で 304.5/1000 人・年、FF/VI 群で 304.2/1000 人・年、UMEC/VI 群で 324.4/1000 人・年であった（表 2.7.4.2-28）。よくみられた治療期間中の CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象は、COPD 増悪（FF/UMEC/VI 群 11%、FF/VI 群 11%、UMEC/VI 群 13%）及び肺炎／COPD 増悪以外の気道感染（FF/UMEC/VI 群 1%、FF/VI 群 1%、UMEC/VI 群 1%未満）であった。COPD 増悪の duration at risk で調整した発現率は、FF/UMEC/VI 群で 156.1/1000 人・年、FF/VI 群で 173.2/1000 人・年、UMEC/VI 群で 199.6/1000 人・年であった。これらの COPD 増悪を発現した被験者では、2～3%に肺炎の兆候が認められ、その duration at risk で調整した発現率はすべての治療群で同程度であった。肺炎／COPD 増悪以外の気道感染の duration at risk で調整した発現率は、ICS が含まれる

FF/UMEC/VI 群（17.2/1000 人・年）及び FF/VI 群（17.1/1000 人・年）で UMEC/VI 群（11.2/1000 人・年）と比較して高かった。心血管系の重篤な有害事象の発現割合はすべての治療群で 2～3%であり、duration at risk で調整した発現率は FF/UMEC/VI 群（36.9/1000 人・年）及び UMEC/VI 群（33.0/1000 人・年）で FF/VI 群（24.0/1000 人・年）と比較して高かった。

CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象（後観察期間中）の発現割合は、すべての治療群で同程度であった（FF/UMEC/VI 群 2%、FF/VI 群 3%、UMEC/VI 群 3%）（表 2.7.4.2-28）。よくみられた CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象（後観察期間中）は COPD 増悪であり、FF/UMEC/VI 群の 54 例（1%）、FF/VI 群の 87 例（2%）及び UMEC/VI 群の 49 例（2%）であった。

2.5.5.5.3.2.2. 200812 試験

200812 試験の治療期間中の死亡以外の重篤な有害事象の発現割合は両治療群で同様であった。本試験では、治療期間中に死亡以外の重篤な有害事象が FF/UMEC/VI 群の 50 例（9%）に 69 件、FF/VI+UMEC 群の 54 例（10%）に 86 件報告された（表 2.7.4.2-2）。

両治療群で最も多く報告された治療期間中の重篤な有害事象は慢性閉塞性肺疾患（FF/UMEC/VI 群 4%、FF/VI+UMEC 群 6%）であった。

後観察期間に死亡以外の重篤な有害事象が 5 例（FF/UMEC/VI 群 2 例及び FF/VI+UMEC 群 3 例）に 12 件報告され、いずれも治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係がないと判断された。

2.5.5.5.3.2.3. CTT116853 試験

ITT 集団では、治療期間中の CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象の発現割合は治療群間で同程度であった（表 2.5.5-15）。治療期間中の CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象のうち最も発現割合が高かった事象は COPD 増悪であり、FF/UMEC/VI 群（1.5%）より BUD/FOR 群（2.4%）で高かった。次いで肺炎／COPD 増悪以外の気道感染であり、BUD/FOR 群（0.3%）より FF/UMEC/VI 群（0.9%）で高かった。

EXT 集団では、治療期間中の CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象の発現割合は FF/UMEC/VI 群と比較して BUD/FOR 群で高かった（表 2.5.5-15）。治療期間中の CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象のうち最も発現割合が高かった事象は COPD 増悪であり、FF/UMEC/VI 群（2.4%）より BUD/FOR 群（9.5%）で高かった。

表 2.5.5-15　治療期間中の CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象
（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

Non-Fatal Serious Adverse Report Category-Subcategory	Number (%) of Subjects			
	ITT Population (24 weeks)		EXT Population (52 weeks)	
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=911	BUD/FOR 400/12 N=899	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=210	BUD/FOR 400/12 N=220
合計	45 (4.9)	47 (5.2)	19 (9.0)	27 (12.3)
心血管系	7 (0.8)	6 (0.7)	3 (1.4)	1 (0.5)
心筋梗塞／虚血性心疾患	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.5)	0
うっ血性心不全	1 (0.1)	0	0	0
その他の心血管系の要因	3 (0.3)	4 (0.4)	2 (1.0)	1 (0.5)
呼吸器系	21 (2.3)	27 (3.0)	8 (3.8)	23 (10.5)
COPD 増悪	14 (1.5)	22 (2.4)	5 (2.4)	21 (9.5)
肺炎の兆候あり	4 (0.4)	3 (0.3)	2 (1.0)	5 (2.3)
肺炎の兆候なし	11 (1.2)	19 (2.1)	3 (1.4)	16 (7.3)
肺炎／COPD 増悪以外の気道感染	8 (0.9)	3 (0.3)	3 (1.4)	2 (0.9)
その他の呼吸器系の要因	0	3 (0.3)	0	1 (0.5)
癌	4 (0.4)	4 (0.4)	4 (1.9)	1 (0.5)
肺癌	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (1.0)	1 (0.5)
結腸直腸癌	1 (0.1)	0	1 (0.5)	0
その他の癌の要因	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.5)	0
不明	0	1 (0.1)	0	1 (0.5)
情報不足	0	1 (0.1)	0	1 (0.5)
その他	14 (1.5)	11 (1.2)	5 (2.4)	3 (1.4)

Source: CTT116853 CSR Table 3.046, Table 3.047

2.5.5.5.3.2.4.　200109 試験/200110 試験

200109 試験/200110 試験では、死亡以外の重篤な有害事象の発現割合は治療群間で同程度であり、UMEC 62.5 μg + FF/VI 群で 9 例（2%）、プラセボ+ FF/VI 群で 12 例（3%）であった（2.7.4.2.1.3.4.）。死亡以外の重篤な有害事象の発現割合はすべて 1%未満であり、発現割合の高かった事象は慢性閉塞性肺疾患（UMEC 62.5 μg + FF/VI 群 3 例、プラセボ+ FF/VI 群 4 例）及び肺炎（各群 2 例）であった。

2.5.5.5.4.　治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象

5 試験（CTT116855 試験、200812 試験、CTT116853 試験及び 200109 試験/200110 試験）とも、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象の発現割合は全体的に低く、治療群間で同程度であった。発現割合の高かった中止に至った有害事象は慢性閉塞性肺疾患及び肺炎であった。

2.5.5.5.4.1.　CTT116855 試験

治療期間中の治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群で 6%、FF/VI 群で 8%、UMEC/VI 群で 9%であり、duration at risk で調整した発現率は FF/VI 群（128.7/1000 人・年）及び UMEC/VI 群（144.3/1000 人・年）と比較して FF/UMEC/VI 群（92.1/1000 人・年）で低かった（表 2.5.5-16）。

表 2.5.5-16　いずれかの治療群で 1%以上に発現した治療期間中の治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象（CTT116855 試験、ITT 集団）

Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Treatment or Withdrawal from the Study SOC PT	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
Any Adverse event leading to discontinuation of treatment or withdrawal from study	252 (6)	92.1 [342]	327 (8)	128.7 [445]	187 (9)	144.3 [245]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	109 (3)	32.0 [119]	155 (4)	50.0 [173]	104 (5)	68.9 [117]
慢性閉塞性肺疾患	65 (2)	17.5 [65]	93 (2)	26.9 [93]	72 (3)	42.4 [72]

Source: CTT116855 CSR Table 3.011
MedDRA Ver.20.0/MedDRA J Ver. 20.0
1. Rate was event rate per 1000 subject-years, calculated as the number of events x 1000, divided by the total duration at risk.
#=number of events

2.5.5.5.4.2.　200812 試験

200812 試験の治療期間中の試験中止に至った有害事象の発現割合は両治療群で同様であり（FF/UMEC/VI 群 3%、FF/VI+UMEC 群 2%）、最も多くみられたのは慢性閉塞性肺疾患であった（表 2.5.5-17）。本試験では、治験薬を早期中止した被験者は、試験を中止することとした。

表 2.5.5-17　いずれかの治療群で 2 例以上に発現した治療期間中の試験中止に至った有害事象（200812 試験、ITT 集団）

SOC PT	FF/UMEC/VI (N=527)		FF/VI+UMEC (N=528)	
	n (%)	Rate [1] [# Events]	n (%)	Rate [1] [# Events]
Any AE Leading to Withdrawal from Study	18 (3)	94.1 [22]	11 (2)	64.0 [15]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (<1)	17.1 [4]	6 (1)	25.6 [6]
慢性閉塞性肺疾患	3 (<1)	12.8 [3]	4 (<1)	17.1 [4]
肝胆道系障害	2 (<1)	8.6 [2]	1 (<1)	4.3 [1]
急性胆嚢炎	2 (<1)	8.6 [2]	1 (<1)	4.3 [1]
神経系障害	5 (<1)	21.4 [5]	2 (<1)	8.5 [2]
頭痛	2 (<1)	8.6 [2]	1 (<1)	4.3 [1]
感染症および寄生虫症	1 (<1)	4.3 [1]	2 (<1)	12.8 [3]
肺炎	1 (<1)	4.3 [1]	2 (<1)	8.5 [2]

Source: 200812 CSR Table 3.15
MedDRA Ver.20.0/MedDRA J Ver.20.0
1. Event rate calculated as: (number of events x 1000)/total treatment exposure.

2.5.5.5.4.3.　CTT116853 試験

CTT116853 試験において、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象の発現割合は ITT 集団（各群 3%）及び EXT 集団（FF/UMEC/VI 群 5%及び BUD/FOR 群 4%）ともに低かった（2.7.4.2.1.4.1.3.）。両集団とも、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象の大半は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（本 SOC には慢性閉塞性肺疾患が含まれる）であった（表 2.7.4.2-33）。ITT 集団では、肺炎により治験薬の投与中止又は試験中止に至った被験者は FF/UMEC/VI 群の 4 例（1%未満）及び BUD/FOR 群の 1 例（1%未満）であり、「心臓

障害」により治験薬の投与中止又は試験中止に至った被験者は BUD/FOR 群の 6 例（1%未満）であった。FF/UMEC/VI 群では「心臓障害」による中止例はなかった。EXT 集団では、被験者数が少なかったが、肺炎及び「心臓障害」による治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象の発現例数にこのようなばらつきは認められなかった。全体として、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象の内訳に特定の傾向は認められなかった。

2.5.5.5.4.4. 200109 試験/200110 試験

200109 試験/200110 試験において、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象の発現割合は治療群間で同程度であり、UMEC 62.5 µg + FF/VI 群 10 例（2%）及びプラセボ+ FF/VI 群 14 例（3%）であった（2.7.4.2.1.4.1.4.）。発現例数の高かった治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象は慢性閉塞性肺疾患（UMEC 62.5 µg + FF/VI 群 2 例、プラセボ + FF/VI 群 4 例）、次いで心筋梗塞（UMEC 62.5 µg + FF/VI 群 1 例、プラセボ+ FF/VI 群 4 例）及び肺炎（UMEC 62.5 µg+ FF/VI 群 2 例、プラセボ+ FF/VI 群 3 例）であった。

2.5.5.5.5. 注目すべき有害事象

すべての試験において、FF、UMEC、VI のクラスエフェクト又は COPD 患者集団にとって関心のある領域の有害事象を注目すべき有害事象と定義した。注目すべき有害事象グループを使用することで特定の PT に限定されない安全性データの包括的レビューが可能となり、このグループを次に述べる 2 つの方法のいずれかを用いてまとめた。MedDRA 標準検索式（SMQ）の利用が可能な注目すべき有害事象については SMQ を用い、SMQ を利用できない場合は GSK が作成した関連する全基本語リストを用いてまとめた。

CTT116855 試験、200812 試験及び CTT116853 試験の注目すべき有害事象グループ、サブグループ及びサブ SMQ のリストを表 2.5.5-18 に示す。200109 試験/200110 試験のリストは表 2.7.4.2-35 に示す。

表 2.5.5-18　注目すべき有害事象グループ、サブグループ及びサブ SMQ（CTT116855 試験、200812 試験及び CTT116853 試験）

注目すべき有害事象グループ	サブグループ	サブ SMQ
副腎抑制 [1]		
抗コリン作動性症候群（SMQ）		
喘息／気管支痙攣（SMQ）		
心血管系作用	不整脈	不整脈に関連する臨床検査､徴候および症状（SMQ）
		非特異的徐脈性不整脈用語（SMQ）
		伝導障害（SMQ）
		洞結節機能障害（SMQ）
		非特異的不整脈用語（SMQ）
		上室性頻脈性不整脈（SMQ）
		非特異的頻脈性不整脈用語（SMQ）
		心室性頻脈性不整脈（SMQ）
	心不全（SMQ）	
	虚血性心疾患（SMQ）	
	高血圧（SMQ）	
	中枢神経系出血および脳血管性疾患（SMQ）	
眼への作用	緑内障（SMQ）	
	水晶体障害（SMQ）	
骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折 [2]		
カリウムへの作用 [1]		
消化管の閉塞（SMQ）		
高血糖／糖尿病の発症（SMQ）		
過敏症 [1]		
局所ステロイド作用 [1]		
肺炎 [1]		
肺炎を除く下気道感染 [1]		
振戦 [1]		
尿閉 [1]		

MedDRA Ver.20.0/MedDRA J Ver.20.0 for CTT116855 and 200812, MedDRA Ver.19.0/MedDRA J Ver.19.0 for CTT116853
1. Selected PTs
2. Osteoporosis/osteopenia SMQ plus selected PTs
SMQ =Standardized MedDRA Queries

これらの注目すべき有害事象のうち、心血管系作用及び肺炎は全般的なベネフィット／リスクに影響を及ぼす可能性がより高いと考えられるため、これらの影響に注目することとした。

200109 試験/200110 試験では、両試験の実施時点で UMEC 及び FF/VI は開発段階であったため、心血管系作用、肺炎及び下気道感染を注目すべき有害事象のグループとして事前に規定した（表 2.7.4.2-35）。

注目すべき有害事象の全体の発現割合は、5 試験すべて（CTT116855 試験、200812 試験、CTT116853 試験及び 200109 試験/200110 試験）において治療群間で概ね同程度であった。

ただし、CTT116853 試験では特定の注目すべき有害事象の発現割合に群間差がみられた（2.5.5.5.5.3.）。

2.5.5.5.5.1. CTT116855 試験

注目すべき有害事象の発現割合は、すべての治療群で概ね同程度であった（表 2.5.5-19）。よくみられた注目すべき有害事象は心血管系作用グループであり、同グループの発現割合（FF/UMEC/VI 群 11%、FF/VI 群 10%、UMEC/VI 群 11%）及び duration at risk で調整した発現率（FF/UMEC/VI 群 167.2/1000 人・年、FF/VI 群 157.0/1000 人・年、UMEC/VI 群 166.6/1000 人・年）はすべての治療群で同程度であった。次によくみられた注目すべき有害事象は局所ステロイド作用グループ及び肺炎グループであり、これらのグループの発現割合は ICS が含まれる FF/UMEC/VI 群［337 例（8%）及び 317 例（8%）］と FF/VI 群［301 例（7%）及び 292 例（7%）］では同程度であり、UMEC/VI 群［108 例（5%）及び 97 例（5%）］と比較して高かった。注目すべき有害事象の局所ステロイド作用グループ及び肺炎グループの duration at risk で調整した発現率は、FF/UMEC/VI 群（114.4/1000 人・年及び 95.8/1000 人・年）並びに FF/VI 群（107.3/1000 人・年及び 96.6/1000 人・年）で UMEC/VI 群（80.1/1000 人・年及び 61.2/1000 人・年）と比較して高かった。

その他の注目すべき有害事象グループの発現割合及び duration at risk で調整した発現率は、ICS が含まれる治療に関連する事象（眼への作用グループ並びに骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折グループ）を含め、すべての治療群で概ね同程度であった。

表 2.5.5-19　治療期間中の注目すべき有害事象（CTT116855 試験、ITT 集団）

Special Interest Group Special Interest Subgroup	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
抗コリン作動性症候群（SMQ）	184 (4)	60.8 [226]	140 (3)	47.1 [163]	70 (3)	47.7 [81]
喘息／気管支痙攣（SMQ）	27 (<1)	7.5 [28]	34 (<1)	10.1 [35]	16 (<1)	9.4 [16]
心血管系作用	450 (11)	167.2 [621]	430 (10)	157.0 [543]	224 (11)	166.6 [283]
不整脈	153 (4)	50.9 [189]	161 (4)	51.5 [178]	81 (4)	51.2 [87]
心不全（SMQ）	138 (3)	42.5 [158]	126 (3)	42.8 [148]	68 (3)	44.8 [76]
中枢神経系出血および脳血管性疾患（SMQ）	41 (<1)	12.1 [45]	28 (<1)	9.3 [32]	11 (<1)	6.5 [11]
高血圧（SMQ）	113 (3)	35.5 [132]	115 (3)	35.0 [121]	54 (3)	34.2 [58]
虚血性心疾患（SMQ）	80 (2)	26.1 [97]	57 (1)	18.5 [64]	47 (2)	30.6 [52]
眼への作用	55 (1)	16.7 [62]	45 (1)	14.7 [51]	26 (1)	15.3 [26]
緑内障（SMQ）	45 (1)	13.2 [49]	40 (<1)	13.3 [46]	23 (1)	13.5 [23]
水晶体障害（SMQ）	38 (<1)	11.8 [44]	39 (<1)	12.4 [43]	20 (<1)	11.8 [20]
骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折	98 (2)	32.6 [121]	85 (2)	26.9 [93]	37 (2)	24.7 [42]
カリウムへの作用	34 (<1)	9.2 [34]	25 (<1)	7.5 [26]	8 (<1)	4.7 [8]
消化管の閉塞（SMQ）	9 (<1)	2.7 [10]	10 (<1)	2.9 [10]	2 (<1)	1.2 [2]
高血糖／糖尿病の発症（SMQ）	152 (4)	47.4 [176]	117 (3)	37.9 [131]	73 (4)	46.5 [79]
過敏症	196 (5)	61.4 [228]	195 (5)	64.8 [224]	95 (5)	59.5 [101]
局所ステロイド作用	337 (8)	114.4 [425]	301 (7)	107.3 [371]	108 (5)	80.1 [136]
肺炎	317 (8)	95.8 [356]	292 (7)	96.6 [334]	97 (5)	61.2 [104]
肺炎を除く下気道感染	200 (5)	63.0 [234]	199 (5)	69.7 [241]	108 (5)	76.0 [129]
振戦	8 (<1)	2.2 [8]	4 (<1)	1.2 [4]	6 (<1)	3.5 [6]
尿閉	8 (<1)	2.7 [10]	12 (<1)	3.5 [12]	9 (<1)	5.3 [9]

Source: CTT116855 CSR Table 3.034
MedDRA Ver.20.0/MedDRA J Ver.20.0
1. Rate was event rate per 1000 subject-years, calculated as the number of events x 1000, divided by the total duration at risk.
#=number of events

治療期間中の死亡に至った注目すべき有害事象

治療期間中に発現した死亡に至った注目すべき有害事象の発現割合は低く、すべての治療群で概ね同程度であった（表 2.5.5-20）。よくみられた死亡に至った注目すべき有害事象は心血管系作用グループであった。同グループの発現例数は FF/UMEC/VI 群で 21 例（1%未満）、FF/VI 群で 24 例（1%未満）、UMEC/VI 群で 19 例（1%未満）であり、よくみられた事象（サブグループ）は不整脈であった。心血管系作用グループの死亡に至った事象を duration at risk で調整した発現率は、FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群で UMEC/VI 群と比較して低かった。死亡に至った注目すべき有害事象として次によくみられた事象グループは肺炎グループであり、同グループの発現例数は FF/UMEC/VI 群で 12 例（1%未満）、FF/VI 群で 5 例（1%未満）、UMEC/VI 群で 5 例（1%未満）であった。注目すべき有害事象の肺炎グループの死亡に至った事象を duration at risk で調整した発現率については、FF/UMEC/VI 群が UMEC/VI 群と比較して高かったが、UMEC/VI 群は FF/VI 群よりも高く、ICS を含む治療による肺炎リスクの上昇とは一致しない結果となった。

表 2.5.5-20　治療期間中の死亡に至った注目すべき有害事象
（CTT116855 試験、ITT 集団）

Special Interest Group Special Interest Subgroup	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
喘息／気管支痙攣（SMQ）	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
心血管系作用	21 (<1)	7.0 [26]	24 (<1)	6.9 [24]	19 (<1)	11.2 [19]
不整脈	12 (<1)	3.8 [14]	9 (<1)	2.6 [9]	11 (<1)	6.5 [11]
心不全（SMQ）	4 (<1)	1.1 [4]	6 (<1)	1.7 [6]	3 (<1)	1.8 [3]
中枢神経系出血および脳血管性疾患（SMQ）	3 (<1)	1.3 [5]	7 (<1)	2.0 [7]	1 (<1)	0.6 [1]
虚血性心疾患（SMQ）	3 (<1)	0.8 [3]	2 (<1)	0.6 [2]	4 (<1)	2.4 [4]
骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
消化管の閉塞（SMQ）	0	0	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
過敏症	0	0	0	0	2 (<1)	1.2 [2]
肺炎	12 (<1)	3.5 [13]	5 (<1)	1.7 [6]	5 (<1)	2.9 [5]

Source: CTT116855 CSR Table 3.043
MedDRA Ver.20.0/MedDRA J Ver.20.0
1. Rate was event rate per 1000 subject-years, calculated as the number of events x 1000, divided by the total duration at risk.
#=number of events

治療期間中の重篤な注目すべき有害事象

治療期間中のよくみられた重篤な注目すべき有害事象は肺炎グループであり、同グループの発現例数は FF/UMEC/VI 群で 200 例（5%）、FF/VI 群で 171 例（4%）、UMEC/VI 群で 57 例（3%）であった。Duration at risk で調整した発現率は、FF/UMEC/VI 群（58.7/1000 人・年）及び FF/VI 群（54.1/1000 人・年）で UMEC/VI 群（35.3/1000 人・年）と比較して高かった。次によくみられた事象グループは心血管系作用グループであり、同グループの発現例数は FF/UMEC/VI 群で 151 例（4%）、FF/VI 群で 119 例（3%）、UMEC/VI 群で 74 例（4%）であった。Duration at risk で調整した発現率は、FF/UMEC/VI 群（54.1/1000 人・年）及び UMEC/VI 群（51.2/1000 人・年）で FF/VI 群（38.2/1000 人・年）と比較して高かった。

2.5.5.5.5.2.　200812 試験

注目すべき有害事象の発現割合は両治療群ともに低かった。最も多く報告されたのは心血管系作用グループであった（FF/UMEC/VI 群 6%、FF/VI+UMEC 群 5%）。次に多く報告されたのは肺炎を除く下気道感染グループ（FF/UMEC/VI 群 3%、FF/VI+UMEC 群 2%）及び肺炎グループ（FF/UMEC/VI 群 3%、FF/VI+UMEC 群 4%）であった（表 2.5.5-21）。

表 2.5.5-21　治療期間中の注目すべき有害事象（いずれかの群で 1%以上に発現）（200812 試験、ITT 集団）

Special Interest Group Special Interest Subgroup Preferred Term	FF/UMEC/VI (N=527)		FF/VI+UMEC (N=528)	
	n (%)	Rate [1] [# Events]	n (%)	Rate [1] [# Events]
心血管系作用	30 (6)	153.9 [36]	28 (5)	145.1 [34]
高血圧（SMQ）	10 (2)	47.0 [11]	13 (2)	64.0 [15]
高血圧	8 (2)	38.5 [9]	11 (2)	55.5 [13]
心不全（SMQ）	7 (1)	34.2 [8]	7 (1)	29.9 [7]
不整脈	6 (1)	29.9 [7]	8 (2)	34.1 [8]
虚血性心疾患（SMQ）	6 (1)	29.9 [7]	3 (<1)	12.8 [3]
肺炎を除く下気道感染	16 (3)	72.7 [17]	11 (2)	51.2 [12]
気管支炎	9 (2)	42.8 [10]	7 (1)	34.1 [8]
肺炎	14 (3)	72.7 [17]	21 (4)	89.6 [21]
肺炎	14 (3)	72.7 [17]	18 (3)	76.8 [18]
局所ステロイド作用	12 (2)	64.1 [15]	14 (3)	64.0 [15]
抗コリン作動性症候群（SMQ）	12 (2)	55.6 [13]	5 (<1)	25.6 [6]
浮動性めまい	7 (1)	29.9 [7]	2 (<1)	12.8 [3]
過敏症	7 (1)	29.9 [7]	9 (2)	46.9 [11]
高血糖／糖尿病の発症（SMQ）	7 (1)	29.9 [7]	6 (1)	25.6 [6]
骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折	5 (<1)	21.4 [5]	6 (1)	38.4 [9]

Source: 200812 CSR Table 3.16
MedDRA Ver.20.0/MedDRA J Ver.20.0
1. Event rate calculated as: (number of events x 1000)/total treatment exposure.

2.5.5.5.5.3.　CTT116853 試験

注目すべき有害事象の発現割合は全体として ITT 集団及び EXT 集団の治療群間で同程度であった（表 2.5.5-22）。両集団とも、よくみられた注目すべき有害事象は心血管系作用グループであり、その発現割合は FF/UMEC/VI 群と BUD/FOR 群間で同程度であった（ITT 集団：FF/UMEC/VI 群 4.3%、BUD/FOR 群 5.2%、EXT 集団：FF/UMEC/VI 群 8.6%、BUD/FOR 群 10.0%）。ITT 集団では、サブグループの高血圧に分類される事象の発現割合が BUD/FOR 群で 2.3%（21 例）であり、FF/UMEC/VI 群（1.3%、12 例）と比較して高かった。次いでよくみられた注目すべき有害事象は局所ステロイド作用グループ（ICS のクラスエフェクト）であり、その発現割合は両集団ともに両治療群で同程度であった（ITT 集団：FF/UMEC/VI 群 2.1%、BUD/FOR 群 2.7%、EXT 集団：FF/UMEC/VI 群 3.8%、BUD/FOR 群 3.2%）。抗コリン作動性症候群グループもよくみられた注目すべき有害事象であり、その発現割合は ITT 集団では治療群間で同程度（FF/UMEC/VI 群 1.8%、BUD/FOR 群 1.9%）であったが、EXT 集団の FF/UMEC/VI 群（1.9%）では BUD/FOR 群（5.5%）と比較して低かった。BUD/FOR 群で発現割合が高かったのは浮動性めまいによるものであった。なお、BUD/FOR には抗コリン作用はないためこの所見の関連性は明らかでない。

ITT 集団（最長投与期間 24 週間）では注目すべき有害事象の肺炎グループの発現割合は FF/UMEC/VI 群（2.2%）で BUD/FOR 群（0.8%）と比較して高かったが、これより長期に観察した小規模の EXT 集団（最長投与期間 52 週間）では群間差は認められなかった（FF/UMEC/VI 群 1.9%、BUD/FOR 群 1.8%）（2.5.5.5.5.5.3.）。FF/UMEC/VI 群で認められた肺炎グループの発現割合は、FF/VI 100/25 µg について過去に実施した 24 週間の COPD 患

者対象試験で認められた肺炎グループの発現割合（1%未満～2%）とほぼ一致していた[Kerwin, 2013; Martinez, 2013]。

表 2.5.5-22　治療期間中の注目すべき有害事象
（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

Adverse Event Groups and Subgroups of Special Interest	FF/UMEC/VI 100/62.5/25		BUD/FOR 400/12	
	n (%)	Rate[1] [# Events]	n (%)	Rate[1] [# Events]
ITT Population[2] (24 weeks), N	911		899	
抗コリン作動性症候群 (SMQ)	16 (1.8)	39.3 [16]	17 (1.9)	48.8 [19]
喘息／気管支痙攣 (SMQ)	0	0	1 (0.1)	2.6 [1]
心血管系作用	39 (4.3)	105.6 [43]	47 (5.2)	179.8 [70]
不整脈	11 (1.2)	27.0 [11]	11 (1.2)	28.3 [11]
心不全 (SMQ)	8 (0.9)	19.7 [8]	9 (1.0)	23.1 [9]
中枢神経系出血および脳血管性疾患 (SMQ)	3 (0.3)	7.4 [3]	1 (0.1)	2.6 [1]
高血圧 (SMQ)	12 (1.3)	29.5 [12]	21 (2.3)	100.2 [39]
虚血性心疾患 (SMQ)	8 (0.9)	22.1 [9]	8 (0.9)	25.7 [10]
骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折	4 (0.4)	9.8 [4]	6 (0.7)	15.4 [6]
高血糖／糖尿病の発症 (SMQ)	5 (0.5)	12.3 [5]	4 (0.4)	15.4 [6]
過敏症	10 (1.1)	24.6 [10]	10 (1.1)	25.7 [10]
肺炎を除く下気道感染	3 (0.3)	7.4 [3]	4 (0.4)	10.3 [4]
局所ステロイド作用	19 (2.1)	59.0 [24]	24 (2.7)	66.8 [26]
眼への作用	1 (0.1)	4.9 [2]	4 (0.4)	10.3 [4]
緑内障 (SMQ)	1 (0.1)	4.9 [2]	4 (0.4)	10.3 [4]
水晶体障害 (SMQ)	1 (0.1)	2.5 [1]	3 (0.3)	7.7 [3]
肺炎	20 (2.2)	54.0 [22]	7 (0.8)	18.0 [7]
尿閉	1 (0.1)	2.5 [1]	0	0
EXT Population[3] (52 weeks), N	210		220	
抗コリン作動性症候群 (SMQ)	4 (1.9)	20.3 [4]	12 (5.5)	71.9 [14]
心血管系作用	18 (8.6)	111.7 [22]	22 (10.0)	133.6 [26]
不整脈	4 (1.9)	20.3 [4]	8 (3.6)	41.1 [8]
心不全 (SMQ)	2 (1.0)	10.2 [2]	2 (0.9)	10.3 [2]
中枢神経系出血および脳血管性疾患 (SMQ)	3 (1.4)	20.3 [4]	1 (0.5)	5.1 [1]
高血圧 (SMQ)	7 (3.3)	35.5 [7]	10 (4.5)	61.7 [12]
虚血性心疾患 (SMQ)	4 (1.9)	25.4 [5]	3 (1.4)	15.4 [3]
骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折	1 (0.5)	10.2 [2]	1 (0.5)	5.1 [1]
高血糖／糖尿病の発症 (SMQ)	0	0	4 (1.8)	30.8 [6]
過敏症	3 (1.4)	15.2 [3]	1 (0.5)	5.1 [1]
肺炎を除く下気道感染	1 (0.5)	5.1 [1]	0	0
局所ステロイド作用	8 (3.8)	40.6 [8]	7 (3.2)	51.4 [10]
肺炎	4 (1.9)	25.4 [5]	4 (1.8)	20.6 [4]

Source: CTT116853 CSR Table 3.034, Table 3.035
MedDRA Ver.19.0/MedDRA J Ver.19.0
1. Event rate per 1000 subject-years calculated as the number of events x 1000, divided by the total treatment exposure.
2. ITT Population: No events were reported in the Adrenal Suppression, Effects on potassium, Gastrointestinal obstruction (SMQ) or Tremor AESI groups.
3. EXT Population: No events were reported in the Adrenal Suppression, Asthma/bronchospasm (SMQ), Effects on potassium, Gastrointestinal obstruction (SMQ), Ocular effects, Tremor or Urinary retention AESI groups.

2.5.5.5.5.4. 200109/200110 試験

200109 試験/200110 試験で検討した注目すべき有害事象は肺炎及び心血管系作用であり、肺炎については 2.5.5.5.5.5.4.、心血管系作用については 2.5.5.5.5.6.4.に記載した。

2.5.5.5.5.5. 肺炎

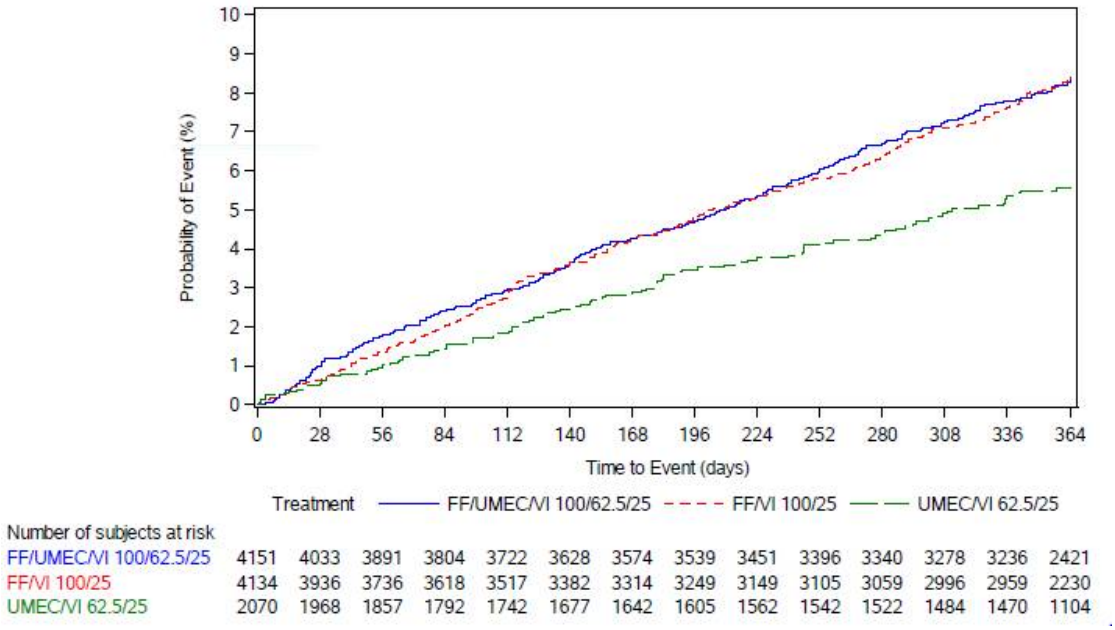
COPD は肺炎発症のリスク因子の 1 つであることが明らかとなっている[Farr, 2000; Almirall, 2008]。肺炎は、COPD に対する ICS/LABA 治療において認識されたリスクでもある[Nannini, 2012; Nannini, 2013]。欧州規制当局による評価の結果、ICS の治療を受けた COPD 患者は肺炎を発症するリスクが高いと結論づけられた（ただし、ICS のベネフィットは依然として肺炎発症のリスクを上回っている）[EMA/PRAC/33265/2016]。ICS が肺炎の発症リスクを増大させる正確なメカニズムは十分に解明されていないが、気道上皮に対する ICS の免疫抑制作用及び肺の微生物叢の崩壊が関係している可能性が最も高いと考えられている [Iannella, 2016]。

様々な ICS 含有医薬品に関する過去の複数の試験で肺炎の収集、評価及び報告について幾つかの問題が提起されており、これらの問題を克服するため、肺炎の収集・評価には確実な手段を講じた［肺炎の疑いに関して治験実施計画書に規定、肺炎の疑い及び増悪事象に対して胸部 X 線検査を実施、症例報告書（CRF）のページを追加、肺炎の詳細を収集する目的で注目すべき有害事象の分類を作成］。

2.5.5.5.5.5.1. CTT116855 試験

表 2.5.5-19 に示すように、注目すべき有害事象の肺炎グループに該当する事象の発現割合は、ICS が含まれる FF/UMEC/VI 群［317 例（8%）］及び FF/VI 群［292 例（7%）］で UMEC/VI 群［97 例（5%）］と比較して高かった。FF/UMEC/VI 群において注目すべき有害事象の肺炎グループで報告された事象（PT）は、肺炎（298 例）、肺臓炎（4 例）、肺結核及び誤嚥性肺炎（各 3 例）、細菌性肺炎、肺感染、結核、蓄膿、シュードモナス菌性肺炎及びブドウ球菌性肺炎（各 2 例）、並びにインフルエンザ性肺炎、壊死性肺炎、感染性胸水及びクレブシエラ菌性肺炎（各 1 例）であった。

初回発現までの時間について解析した結果、FF/UMEC/VI 群で治療期間中に注目すべき有害事象の肺炎グループの事象が発現するリスクは、FF/VI 群と同程度であった（HR：1.02、95% CI：0.87, 1.19、p=0.848）（表 2.7.4.2-43 及び図 2.5.5-3）。FF/UMEC/VI 群で治療期間中に注目すべき有害事象の肺炎グループの事象が発現するリスクは、UMEC/VI 群と比較して統計学的に有意に高かった（HR：1.53、95% CI：1.22, 1.92、p<0.001）。



Source: CTT116855 CSR Figure 3.02

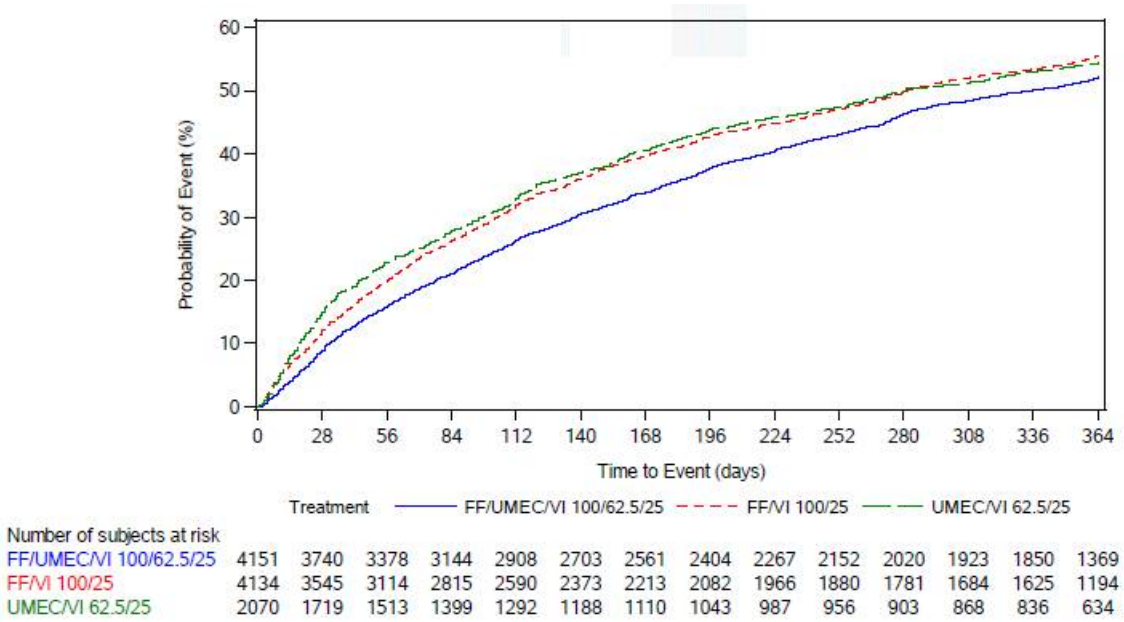
図 2.5.5-3　治療期間中の注目すべき有害事象の肺炎グループの事象の初回発現までの時間のカプランマイヤー曲線（CTT116855 試験、ITT 集団）

治療期間中の注目すべき有害事象の肺炎グループの事象あるいは中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間

COPD 増悪と肺炎の臨床的特徴には共通する部分があり、いずれの事象も患者にとって重大である。

初回発現までの時間について解析した結果、FF/UMEC/VI 群で中等度又は重度の COPD 増悪あるいは注目すべき有害事象の肺炎グループの事象の発現リスクは、FF/VI 群と比較して統計学的に有意に低く（HR：0.87、95% CI：0.82, 0.92、p<0.001）、UMEC/VI 群と比較しても統計学的に有意に低かった（HR：0.87、95% CI：0.81, 0.94、p<0.001）（図 2.5.5-4）。

また、UMEC/VI 群での中等度又は重度の COPD 増悪あるいは注目すべき有害事象の肺炎グループの事象の発現リスクは、FF/VI 群と同程度であった（HR：1.00、95% CI：0.93, 1.07、p=0.958）。



Number of subjects at risk														
FF/UMEC/VI 100/62.5/25	4151	3740	3378	3144	2908	2703	2561	2404	2267	2152	2020	1923	1850	1369
FF/VI 100/25	4134	3545	3114	2815	2590	2373	2213	2082	1966	1880	1781	1684	1625	1194
UMEC/VI 62.5/25	2070	1719	1513	1399	1292	1188	1110	1043	987	956	903	868	836	634

Source: CTT116855 CSR Figure 3.10

図 2.5.5-4　治療期間中の注目すべき有害事象の肺炎グループの事象あるいは中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間のカプランマイヤー曲線（CTT116855 試験、ITT 集団）

2.5.5.5.5.5.2.　200812 試験

表 2.5.5-21 で示すとおり、注目すべき有害事象の肺炎グループの FF/UMEC/VI 群（3%）及び FF/VI+UMEC 群（4%）の発現割合は同様であった。FF/UMEC/VI 群において治療期間中の注目すべき有害事象の肺炎グループで報告された事象（PT）は肺炎（14 例、3%）であった。治療期間中の注目すべき有害事象の肺炎グループに該当する重篤な事象の発現割合は、治療群間で同様であり、FF/UMEC/VI 群で 2%（すべて肺炎）、FF/VI+UMEC 群で 3%（肺炎が 12 例及び細菌性肺炎が 2 例）であった。

2.5.5.5.5.5.3.　CTT116853 試験

最長投与期間 24 週間の ITT 集団に認められた注目すべき有害事象の肺炎データを検討したところ、肺炎グループの発現割合は BUD/FOR 群（0.8%）と比較して FF/UMEC/VI 群（2.2%）の方が多かった（表 2.5.5-23）。この肺炎グループの発現割合の差は最長投与期間 52 週間の EXT 集団では認められず、肺炎グループの発現割合は治療群間で同程度であった（FF/UMEC/VI 群 1.9%及び BUD/FOR 群 1.8%）。EXT 集団（計 430 例）は ITT 集団（計 1810 例）に比べて小規模であったことに留意する必要がある。

胸部 X 線検査で確認された肺炎及び肺炎と判定された重篤な有害事象報告（CEC 判定に基づく）は治験責任（分担）医師の報告データと一致していた。電子症例報告書（eCRF）の肺炎ページから収集したデータに基づくと、最長投与期間 24 週間の ITT 集団のうち、FF/UMEC/VI 群では X 線検査／コンピュータ断層撮影（CT）検査により確定診断された肺炎を発現した被験者数は 10 例（1%）で入院件数は 11 件であった。BUD/FOR 群では同検査

により確定診断された肺炎を発現した被験者は 3 例（1%未満）で入院件数は 3 件であった。これに対して、最長投与期間 52 週間の EXT 集団では、FF/UMEC/VI 群及び BUD/FOR 群とも、肺炎を発現した被験者は 4 例（2%）で、入院件数は 4 件であった。なお、CTT116853 試験では死亡に至った肺炎が ITT 集団で 1 例に認められ、FF/UMEC/VI 群の被験者であった。

ICS/LABA について過去に実施した試験で、COPD 患者において肺炎のリスク上昇に関連するリスク因子（加齢、肺機能低下、BMI 低値、現喫煙者、肺炎の既往等）が認められている[Crim, 2009]。これらのリスク因子は本試験で肺炎を発現した被験者の一部でも存在していたが、肺炎の件数が比較的少数であったため、これらのリスク因子について確実な結論を導くことはできなかった。

表 2.5.5-23　　治療期間中の肺炎の発現割合（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

肺炎	Number (%) of Subjects			
	ITT Population (24 Weeks)		EXT Population (52 Weeks)	
	FF/UMEC/VI N=911	BUD/FOR N=899	FF/UMEC/VI N=210	BUD/FOR N=220
有害事象　PT	19 (2)	7 (<1)	4 (2)	4 (2)
重篤な有害事象　PT	9 (1.0)	3 (0.3)	4 (1.9)	4 (1.8)
死亡　PT	1 (0.1)	0	0	0
注目すべき有害事象	20 (2.2)	7 (0.8)	4 (1.9)	4 (1.8)

Source: CTT116853 CSR Table 3.006, Table 3.007, Table 3.015, Table 3.016, Table 3.019, Table 3.020, Table 3.034, Table 3.035

全体として、ICS の既知のクラスエフェクトに一致して、FF/UMEC/VI の投与を受けた COPD 患者においても肺炎（入院に至った肺炎を含む）が認められた。この肺炎のリスクは、一方で膨大な臨床関連アウトカム（肺機能、健康関連 QOL、COPD 増悪及び COPD の症状等）に基づき、有効性が確立している ICS/LABA（BUD/FOR）との比較において FF/UMEC/VI の有効性が検証されたことを合わせて確認する必要がある。

治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪あるいは注目すべき有害事象の肺炎グループに該当する事象の初回発現までの期間（事後解析）

治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪あるいは注目すべき有害事象の肺炎グループに該当する事象の初回発現までの期間の事後解析を実施し、これら 2 つの事象を評価項目として評価した。その結果、最長投与期間 24 週間の ITT 集団のうち、FF/UMEC/VI 群では BUD/FOR 群と比較して本評価項目の 25%のリスク低下が認められた（HR：0.75、95%CI：0.58, 0.97、p=0.027）。また、最長投与期間 52 週間の EXT 集団では、BUD/FOR 群と比較して FF/UMEC/VI 群にみられた評価項目のリスク低下は 44%であった（HR：0.56、95%CI：0.38, 0.85、p=0.006）。これらの解析結果から、患者にとって重大な COPD 増悪又は肺炎の発現リスクの低下において FF/UMEC/VI の臨床的なベネフィットが確認された。

2.5.5.5.5.5.4.　　200109 試験/200110 試験

注目すべき有害事象の肺炎サブグループに分類される事象の発現割合は低く、治療群間で同程度であった（UMEC 62.5μg + FF/VI 群 2 例、1%未満及びプラセボ+ FF/VI 群 4 例、1%未満）（2.7.4.2.1.4.2.2.4.）。

2.5.5.5.5.6. 心血管系の事象

ムスカリン受容体拮抗作用及びβアドレナリン刺激作用は心血管系の機能に影響を及ぼす可能性があるため、5 試験すべてで、心血管系に対する安全性をモニタリングした。心血管系の有害事象は事前に規定した注目すべき有害事象（不整脈、心不全、虚血性心疾患、高血圧、並びに中枢神経系出血および脳血管疾患）の評価を通して分類し解析した。CTT116855 試験及び CTT116853 試験では、CEC 判定の心血管系の死亡及び治験責任（分担）医師の報告による死亡以外の有害事象に基づいた MACE の解析（狭義及び広義の定義による解析）を実施した。

CTT116855 試験、200812試験及び CTT116853 試験では、通常の臨床試験の被験者集団よりも実臨床で治療対象となる患者により近い被験者集団で安全性を評価するため、心血管系疾患を有する被験者も可能な限り組み入れられるように計画した。これらの試験では心血管系の合併症を有していた被験者の割合が高かったにも関わらず、本試験で示された心血管系に対する FF/UMEC/VI の安全性プロファイルは LAMA 及び LABA の薬剤クラスと同様であり、新たな安全性上の問題も確認されなかった。

2.5.5.5.5.6.1. CTT116855 試験

最もよくみられた注目すべき有害事象は心血管系作用グループであり、同グループに該当する事象の発現割合はすべての治療群で同程度であった（FF/UMEC/VI 群 11%、FF/VI 群 10%、UMEC/VI 群 11%）（表 2.5.5-19）。心血管系作用のサブグループで最もよくみられた事象は不整脈（各群 4%）であり、続いて心不全（SMQ）（各群 3%）及び高血圧（SMQ）（各群 3%）であり、それぞれに該当する事象の発現割合はすべての治療群で同じであった。また、これらの注目すべき有害事象の心血管系作用グループの duration at risk で調整した発現率は、すべての治療群で同程度であった。

虚血性心疾患（SMQ）の発現割合もすべての治療群で同程度であった（FF/UMEC/VI 群 2%、FF/VI 群 1%、UMEC/VI 群 2%）。ただし、duration at risk で調整した発現率は、FF/UMEC/VI 群（26.1/1000 人・年）及び UMEC/VI 群（30.6/1000 人・年）で FF/VI 群（18.5/1000 人・年）と比較して高かった。

Major Adverse Cardiac Events（MACE）

MACE については解析計画書の定義に従い、広義と狭義の MACE を用いた 2 種類の解析を実施した。広義の MACE は、死亡以外の虚血性心疾患（SMQ）（心筋梗塞 SMQ 及びその他の虚血性心疾患 SMQ）、死亡以外の中枢神経系出血および脳血管性疾患（SMQ）、並びに CEC 判定された心血管系の死亡とした。心虚血事象全般ではなく心筋梗塞に関連する事象について検討するため、虚血性心疾患 SMQ の代わりに PT の「心筋梗塞」及び「急性心筋梗塞」に限定し、これに死亡以外の中枢神経系出血および脳血管性疾患 SMQ 及び CEC 判定された心血管系の死亡を加えて狭義の MACE と定義した。

広義及び狭義の両定義を使用した治療期間中の MACE の発現割合及び duration at risk で調整した発現率は、すべての治療群で同程度であった（表 2.5.5-24）。狭義の MACE を発現

した被験者は、FF/UMEC/VI 群で 80 例（2%）、FF/VI 群で 60 例（1%）、UMEC/VI 群で 37 例（2%）であり、duration at risk で調整した発現率は、FF/UMEC/VI 群で 22.3/1000 人・年、FF/VI 群で 18.8/1000 人・年、UMEC/VI 群で 22.4/1000 人・年であった。CEC 判定された心血管系の死亡は、FF/UMEC/VI 群で 20 例（1%未満）、FF/VI 群で 27 例（1%未満）、UMEC/VI 群で 16 例（1%未満）であった。CEC 判定された心血管系の死亡の duration at risk で調整した発現率は、FF/UMEC/VI 群（5.4/1000 人・年）で FF/VI 群（7.8/1000 人・年）及び UMEC/VI 群（9.4/1000 人・年）と比較して低かった。死亡以外の中枢神経系出血および脳血管性疾患の duration at risk で調整した発現率は、FF/UMEC/VI 群（10.8/1000 人・年）で FF/VI 群（7.2/1000 人・年）及び UMEC/VI 群（5.9/1000 人・年）と比較して高かった。広義の MACE を発現した被験者は、FF/UMEC/VI 群で 133 例（3%）、FF/VI 群で 100 例（2%）、UMEC/VI 群で 66 例（3%）であり、duration at risk で調整した発現率は FF/UMEC/VI 群で 44.7/1000 人・年、FF/VI 群で 35.3/1000 人・年、UMEC/VI 群で 44.8/1000 人・年であった。

表 2.5.5-24　　治療期間中の MACE（CTT116855 試験、ITT 集団）

MACE	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
狭義						
Any MACE	80 (2)	22.3 [83]	60 (1)	18.8 [65]	37 (2)	22.4 [38]
CEC 判定された心血管系の死亡	20 (<1)	5.4 [20]	27 (<1)	7.8 [27]	16 (<1)	9.4 [16]
死亡以外の中枢神経系出血および脳血管性疾患（SMQ）	38 (<1)	10.8 [40]	21 (<1)	7.2 [25]	10 (<1)	5.9 [10]
死亡以外の心筋梗塞（PT）	9 (<1)	2.4 [9]	6 (<1)	1.7 [6]	5 (<1)	2.9 [5]
死亡以外の急性心筋梗塞（PT）	13 (<1)	3.8 [14]	7 (<1)	2.0 [7]	7 (<1)	4.1 [7]
広義						
Any MACE	133 (3)	44.7 [166]	100 (2)	35.3 [122]	66 (3)	44.8 [76]
CEC 判定された心血管系の死亡	20 (<1)	5.4 [20]	27 (<1)	7.8 [27]	16 (<1)	9.4 [16]
死亡以外の中枢神経系出血および脳血管性疾患（SMQ）	38 (<1)	10.8 [40]	21 (<1)	7.2 [25]	10 (<1)	5.9 [10]
死亡以外の心筋梗塞（SMQ）	49 (1)	14.0 [52]	29 (<1)	9.3 [32]	24 (1)	14.7 [25]
死亡以外のその他の虚血性心疾患（SMQ）	41 (<1)	14.5 [54]	32 (<1)	11.0 [38]	25 (1)	14.7 [25]

Source: CTT116855 CSR Table 3.046, Table 3.047
MedDRA Ver.20.0/MedDRA J Ver.20.0
1. Rate was event rate per 1000 subject-years, calculated as the number of events x 1000, divided by the total duration at risk.
#=number of events

2.5.5.5.5.6.2.　　200812 試験

最もよくみられた注目すべき有害事象は心血管作用グループであり、その発現割合は FF/UMEC/VI 群（6%）及び FF/VI+UMEC 群（5%）で同程度であった。心血管作用サブグループの発現割合はいずれの治療群でも同程度であった。

心血管系作用グループで最もよくみられたのは高血圧（SMQ）サブグループの事象であり、発現割合は両治療群で同様であった［FF/UMEC/VI 群 10 例（2%）、FF/VI+UMEC 群 13 例（2%）］。続いてよくみられたのは心不全（SMQ）サブグループ（各群 7 例、各 1%）、不整脈サブグループ［FF/UMEC/VI 群 6 例（1%）、FF/VI+UMEC 群 8 例（2%）］、虚血性

心疾患（SMQ）サブグループ［FF/UMEC/VI 群 6 例（1%）、FF/VI+UMEC 群 3 例（1%未満）］であった。また、両治療群ともに最も多く報告された事象（PT）は高血圧であった［FF/UMEC/VI 群 8 例（2%）、FF/VI+UMEC 群 11 例（2%）］。その他の事象（PT）の発現割合はいずれの治療群でもすべて 1%未満であった。

2.5.5.5.5.6.3. CTT116853 試験

注目すべき有害事象において最も高い割合で報告された事象は心血管系作用グループであり、ITT 集団及び EXT 集団とも治療群間で同程度の発現割合であった（表 2.5.5-22）。心血管系作用グループのうち、最も発現割合の高かったサブグループの事象は高血圧であり、次いで不整脈であった。これらの注目すべき有害事象の発現割合はいずれの集団においても治療群間で同程度であったが、高血圧については ITT 集団の FF/UMEC/VI 群と BUD/FOR 群で差が認められた［FF/UMEC/VI 群 12 例（1.3%）、BUD/FOR 群 21 例（2.3%）］。

事前に規定した MACE の解析を狭義及び広義の定義に従って解析した（2.7.4.2.1.4.2.3.3.）。その結果、狭義の MACE の発現例数について FF/UMEC/VI 群と BUD/FOR 群の間でわずかな差が ITT 集団（FF/UMEC/VI 群 4 例、BUD/FOR 群 7 例）及び EXT 集団（FF/UMEC/VI 群 5 例、BUD/FOR 群 2 例）で認められた。しかし、これらの発現例数はわずかであり、臨床的に問題となる可能性は低いと考えられた（表 2.5.5-25）。広義の MACE の発現割合は両集団とも治療群間で同程度であった。

表 2.5.5-25 治療期間中の MACE
（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

Major Adverse Cardiac Event (MACE)	ITT Population (24 weeks)				EXT Population (52 weeks)			
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=911		BUD/FOR 400/12 N=899		FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=210		BUD/FOR 400/12 N=220	
	n (%)	Rate[1] [#]	n (%)	Rate[1] [#]	n (%)	Rate[1] [#]	n (%)	Rate[1] [#]
狭義								
Any MACE	4 (0.4)	9.8 [4]	7 (0.8)	18.0 [7]	5 (2.4)	30.5 [6]	2 (0.9)	10.3 [2]
CEC 判定された心血管系の死亡	2 (0.2)	4.9 [2]	4 (0.4)	10.3 [4]	2 (1.0)	10.2 [2]	1 (0.5)	5.1 [1]
死亡以外の中枢神経系出血および脳血管性疾患	2 (0.2)	4.9 [2]	1 (0.1)	2.6 [1]	2 (1.0)	15.2 [3]	1 (0.5)	5.1 [1]
死亡以外の心筋梗塞	0	0	2 (0.2)	5.1 [2]	0	0	0	0
死亡以外の急性心筋梗塞	0	0	0	0	1 (0.5)	5.1 [1]	0	0
広義								
Any MACE	12 (1.3)	31.9 [13]	11 (1.2)	36.0 [14]	7 (3.3)	50.8 [10]	5 (2.3)	25.7 [5]
CEC 判定された心血管系の死亡	2 (0.2)	4.9 [2]	4 (0.4)	10.3 [4]	2 (1.0)	10.2 [2]	1 (0.5)	5.1 [1]
死亡以外の中枢神経系出血および脳血管性疾患	2 (0.2)	4.9 [2]	1 (0.1)	2.6 [1]	2 (1.0)	15.2 [3]	1 (0.5)	5.1 [1]
死亡以外の心筋梗塞	3 (0.3)	7.4 [3]	2 (0.2)	5.1 [2]	1 (0.5)	5.1 [1]	0	0
死亡以外のその他の虚血性心疾患	5 (0.5)	14.7 [6]	5 (0.6)	18.0 [7]	3 (1.4)	20.3 [4]	3 (1.4)	15.4 [3]

Source: CTT116853 CSR Table 3.052, Table 3.053, Table 3.054, Table 3.055
MedDRA Ver.19.0/MedDRA J Ver.19.0
Note: n = number of subjects, # = number of events
1. Event rate per 1000-treatment years calculated as the number of events x 1000, divided by the total treatment exposure.

2.5.5.5.5.6.4. 200109 試験/200110 試験

200109 試験/200110 試験では、注目すべき有害事象グループの心血管系作用に分類されたいずれの事象も発現割合は低く、UMEC 62.5μg + FF/VI 群とプラセボ+ FF/VI 群の間で同程度であった（表 2.5.5-26）。注目すべき有害事象の心血管系作用のサブグループである不整脈及び高血圧がプラセボ+ FF/VI 群の被験者の 1%で報告されたが、これらの事象を除くその他すべての心血管系作用のサブグループの事象の発現割合は両治療群とも 1%未満であった。3 剤併用吸入療法（UMEC + FF/VI 併用）を行っても、2 剤配合剤（FF/VI）と比較して心血管系の注目すべき有害事象が増加することはなかった。

表 2.5.5-26 治療期間中の心血管系の注目すべき有害事象
（200109 試験/200110 試験、ITT 部分集団）

注目すべき有害事象グループ サブグループ	Number (%) of Subjects	
	Placebo + FF/VI 100/25 N=412	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=412
心血管系作用	17 (4)	9 (2)
脳卒中	1 (<1)	1 (<1)
不整脈	5 (1)	2 (<1)
心不全	3 (<1)	4 (<1)
心筋虚血	4 (<1)	3 (<1)
高血圧	6 (1)	2 (<1)

Source: 200109/200110 Integrated data Table 5.21
Note: AEs with onset during the Follow-up Period were considered on-treatment and were assigned to the treatment previously received.

2.5.5.5.5.6. 心血管系のモニタリング

心血管系のモニタリングは、CTT116855 試験及び 200812 試験並びに CTT116853 試験で実施した。ホルター心電図検査は CTT116853 試験でのみ実施した。

2.5.5.5.5.6.1. CTT116855 試験

ITT 集団では、ベースライン（スクリーニング）並びに投与 4、28 週目及び投与 52 週目の投与後 15～45 分に 12 誘導心電図を記録した。さらに、一部の被験者では投与 4 週目の来院時に投与後に加えて投与前の心電図も記録した（投与前心電図集団）。

ITT 集団及び投与前心電図集団での心電図検査の結果において、QT 間隔又はその他の心電図検査項目（心拍数及び PR 間隔）に臨床的に問題となる変化は認められなかった。心電図異常が認められた被験者の発現割合は、ITT 集団及び投与前心電図集団のいずれの集団でも治療群を通して同程度であった。投与前及び投与後の QTc（F）の結果より、治療群間で臨床的に問題となる差はみられなかった。QTc（F）の解析結果では、投与 28 週目の FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群の比較で統計学的に有意な差（$p<0.001$）が認められたが、その差は 1.7 msec であり、臨床的に問題となる差ではなかった（2.7.4.4.2.1.4.1.）。

2.5.5.5.5.6.2. 200812 試験

200812 試験では、ベースライン（スクリーニング）、投与 24 週目又は早期中止来院時に 12 誘導心電図を実施した。

心電図検査項目の結果は、FF/UMEC/VI 群及び FF/VI + UMEC 群で同程度であり、新たな問題は認められなかった（2.7.4.4.2.2.）。

2.5.5.5.6.3. CTT116853 試験

心電図異常所見の発現割合は FF/UMEC/VI 群と BUD/FOR 群間で同程度であった。多く報告された所見は左軸偏位及び左脚前枝ブロックであった（2.7.4.4.2.3.1.2.）。なお、いずれの治療群においても、QT 又は PR 間隔延長の所見は認められなかった。

本試験では欧州規制当局からの要請に従い、一部の被験者 418 例を対象にホルター心電図検査を実施した。ホルター心電図の異常所見の発現割合及び異常所見の内容は治療群間で同程度であり、投与 24 週目の異所性心室期外収縮／異所性上室期外収縮の波形はスクリーニング時と類似していた（2.7.4.4.2.3.2.2.）。

2.5.5.5.7. 臨床検査値の評価

2.5.5.5.7.1. CTT116855 試験

血液生化学的検査項目（グルコース及びカリウムを含む）及び血液学的検査項目には臨床的に重要な傾向や想定外の異常値は認められなかった。アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準値上限（ULN）の 3 倍を超えた被験者、あるいはアルカリホスファターゼ又はビリルビンが ULN の 2 倍を超えた被験者はごく少数であった。肝機能モニタリング事象の中止基準に該当した被験者は 3 例（各群 1 例）であり、いずれも治療期間中に発現した。この 3 例のうち 2 例で、重篤な有害事象の肝機能モニタリング事象を発現した（2.7.4.3.2.1.）。

2.5.5.5.7.2. 200812 試験

血液生化学的検査項目及び血液学的検査項目の評価において、FF/UMEC/VI 群及び FF/VI+UMEC 群の治療群間に臨床的に重要な差は認められなかった。

2.5.5.5.7.3. CTT116853 試験

血液生化学的検査項目（グルコース及びカリウムを含む）及び血液学的検査項目には臨床的に重要な傾向や想定外の異常値は認められなかった。

BUD/FOR 群の 1 例において、治療期間中に治験実施計画書の中止基準に合致する肝機能検査値（ALT 及び AST）の上昇が認められ、同日に治験薬の投与を中止した。これらの肝機能検査値の上昇はその後消失した（2.7.4.3.2.3.）。また、FF/UMEC/VI 群でスクリーニング時に C 型肝炎抗体陽性であった 1 例においても ALT 及び AST の上昇が認められたが、これらは有害事象として慢性 C 型肝炎増悪が認められた時期に報告されたものであった（2.7.4.3.2.3.）。

2.5.5.5.7.4. 200109 試験及び 200110 試験

200109 試験及び 200110 試験では、血液生化学的検査及び血液学的検査はスクリーニング時にのみ実施した。ただし、治験責任（分担）医師の判断で、有害事象の追跡調査で臨床検査を実施することはできた。UMEC 62.5 μg + FF/VI 群又はプラセボ+ FF/VI 群では有害事象として報告された肝機能検査異常はなかった。

2.5.5.5.8. バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数）の評価において、安全性を評価した 5 試験で臨床的に問題となる治療群間の差は認められなかった（2.7.4.4.1.）。

2.5.5.5.9. 長期投与の安全性

FF/UMEC/VI の長期投与の安全性は、CTT116855 試験及び CTT116853 試験を用いて評価した。

CTT116855 試験では、試験開始後 6 ヵ月以内と比較して試験開始後 6 ヵ月以降で、各治療群内で有害事象の発現割合及び発現率に差は認められなかった（2.7.4.2.1.1.3.1.）。

CTT116853 試験において長期に観察した小規模の EXT 集団（最長投与期間 52 週間）でみられた有害事象プロファイル（よくみられる有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象及び注目すべき有害事象）は、最長投与期間 24 週間の ITT 集団と同様であった（2.7.4.2.1.1.1.3.）。ただし、肺炎の発現割合については ITT 集団（24 週間）で FF/UMEC/VI 群と BUD/FOR 群で群間差がみられたが、EXT 集団（52 週間）では群間差は認められなかった（2.7.4.2.1.4.2.1.3.）。また、慢性閉塞性肺疾患の発現割合は EXT 集団では FF/UMEC/VI 群に比べて BUD/FOR 群で高かった（2.7.4.2.1.1.2.3.）。

以上のことから、FF/UMEC/VI を長期間投与した際に、新たな安全性上の懸念は生じなかった。

2.5.5.5.10. 部分集団の安全性

CTT116855 試験及び CTT116853 試験の解析計画書で規定されたサブグループに基づいた安全性の結果について記載した（2.7.4.5.）。200812 試験、200109 又は 200110 試験についてはサブグループ解析を実施しなかった。サブグループ解析では、内因性（性別、年齢、人種、好酸球数カテゴリー、心血管系リスク別等）及び外因性（地域、喫煙状況別）による安全性を評価した。

サブグループ解析の要約及び解析結果より、性別、年齢、人種、地域、喫煙状況、増悪歴、心血管系リスク、好酸球数カテゴリーに基づく推奨用量（FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μg 1 日 1 回）の調整は必要としないことが示された。FF 単剤、FF/VI、UMEC 単剤及び UMEC/VI に関する知見は既に得られており、また FF、UMEC 及び VI を 3 剤併用投与しても重大な相互作用がなかったことから、FF/UMEC/VI の臨床試験では腎機能障害及び肝機能障害の影響について評価しなかった。

2.5.5.5.10.1. 日本人における FF/UMEC/VI の安全性

FF/UMEC/VI の COPD 治療における安全性について、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体集団の結果の比較を行い、民族差の影響について検討した。

本項では、日本で組み入れられた日本人の被験者集団を「日本人」、日本以外の国で組み入れられた被験者集団を「日本人以外」、全被験者集団を「全体集団」と表記した。

CTT116855 試験

CTT116855 試験の全体集団では、ICS、LAMA 及び LABA の既知のクラスエフェクトや中等症から重症の COPD 患者集団を対象としたことを考慮すると、FF/UMEC/VI に関する安全性上の新たな所見や予測外の所見は認められなかった。

日本人の有害事象の発現割合（76～79%）は、日本人以外（67～69%）及び全体集団（68～70%）より高かった。日本人における有害事象の発現割合が全体集団より高かったのは、FF/VI 及び UMEC/VI の過去の第 III 相試験のパターンと一貫していた（1.13.1.3.2.及び 1.13.1.3.4.）。しかし、日本人のよくみられた有害事象、治験薬と因果関係がある有害事象の発現傾向は日本人以外及び全体集団と全体的に同様であった。日本人での治療期間中のよくみられた重篤な有害事象（慢性閉塞性肺疾患及び肺炎）は、日本人以外及び全体集団で治療期間中のよくみられた有害事象と同様であった。死亡に至った有害事象は日本人で合計 4 例（各群 1%未満～2%）であり、日本人以外及び全体集団（各群 2～3%）と同様に低い発現割合であった。

日本人における注目すべき有害事象の肺炎グループの発現割合は、UMEC/VI 群と比較して FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群で高かった。これは、日本人以外及び全体集団と同様の結果であった。注目すべき有害事象の肺炎グループの発現割合及び duration at risk で調整した発現率は、日本人の FF/UMEC/VI 群（それぞれ 18%及び 238.4/1000 人・年）及び FF/VI 群（21%及び 288.7/1000 人・年）で日本人以外（FF/UMEC/VI 群 7%及び 90.3/1000 人・年、FF/VI 群 7%及び 89.4/1000 人・年）及び全体集団（FF/UMEC/VI 群 8%及び 95.8/1000 人・年、FF/VI 群 7%及び 96.6/1000 人・年）よりも高かった。日本人の注目すべき有害事象の肺炎グループの発現割合が高かったことは、肺炎のリスク因子（高齢、BMI 低値、肺炎の既往歴）を有する日本人の被験者の割合が日本人以外及び全体集団より高いことと一致している（2.7.4.5.1.10.2.5.9.）。日本人の FF/UMEC/VI 群の肺炎の発現割合は日本人以外及び全体集団より明らかに高かったが、死亡に至った有害事象の発現割合及び発現率はすべての治療群を通して日本人で日本人以外より低かった（FF/UMEC/VI 群 1%及び 14.4/1000 人・年、FF/VI 群 1%未満及び 8.0/1000 人・年、UMEC/VI 群 0%）。また、CTT116855 試験の肺炎に関する評価［肺炎の有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象、eCRF の肺炎の報告用ページから収集した事象、X 線又は CT 画像によって確定診断された事象（浸潤が確認された事象）］のすべてにおいて、過去の日本人 COPD 患者を対象とした FF/VI の臨床試験（HZC113782 試験）で得られた結果と一致している（1.13.1.3.4.）。よって、FF/UMEC/VI は全体集団と同様に日本人でも良好な忍容性が示された。

200812 試験

200812 試験の全体集団での FF/UMEC/VI の安全性プロファイルは、FF/VI+UMEC と同様であり、COPD 患者を対象とした FF/UMEC/VI の他の試験と比較しても新しい安全性のシグナルは認められなかった。日本人で報告された有害事象の種類は、日本人以外及び全体集団と同様であった。日本人における有害事象の発現割合が全体集団より高かったのは、FF/VI 及び UMEC/VI の過去の第 III 相試験のパターンと一貫していた（1.13.1.3.2.及び 1.13.1.3.4.）。

本試験の肺炎に関するすべての評価（有害事象／重篤な有害事象／注目すべき有害事象として報告される肺炎、eCRF 記載の肺炎の詳細、胸部 X 線検査）を通して、肺炎の発現割合が日本人で日本人以外及び全体集団よりも高かった。この発現傾向については、過去に実施された FF/VI の臨床試験で得られた結果と一致している（1.13.1.3.4.）。日本人で全体集団と比べて肺炎の発現割合が高かったことは、高齢、より高度な気流制限及び BMI 低値などベースラインの肺炎のリスク因子[Crim 2017, Crim 2009]を有する被験者の割合が日本人で高かったことと一致していた。

その他の安全性評価について、日本人の被験者数は少数であり、事象の発現件数が少ないことから、治療群間での発現件数の差に一定の傾向はみられなかった。

以上のことから、いずれの試験においても FF/UMEC/VI は全体集団と同様に日本人でも良好な安全性プロファイル及び忍容性が認められた。

2.5.5.5.11. 妊娠及び授乳時の使用

本承認申請の臨床データパッケージに含まれる試験において妊娠の報告はなかった。

妊婦を対象として FF/UMEC/VI、FF/VI 及び UMEC/VI の各配合剤並びに配合成分である FF、UMEC 及び VI それぞれの安全性を適切に評価した試験はない。しかし、COPD 患者は高齢者である傾向がみられるため、妊娠する可能性は低いと考えられる。妊娠時の FF/UMEC/VI の使用は、母親に対する予測されるベネフィットが胎児に対する潜在的なリスクを上回ると判断される場合に限定するべきである。

FF、UMEC、VI 又はそれらの代謝物が母乳中に移行するかどうかは不明である。しかし、その他のステロイド薬、ムスカリン受容体拮抗薬及び β_2 刺激薬は母乳中に検出されており、授乳中の新生児／乳児に対するリスクは否定できない。

授乳を中止するか、FF/UMEC/VI による治療を中止するかは、新生児／乳児に対する授乳のベネフィットとその母親に対する治療のベネフィットを考慮して判断しなければならない。

非臨床生殖発生毒性試験データの詳細については、2.4.4.5.を参照すること。

2.5.5.5.12. 離脱症状及び反跳現象

FF/UMEC/VI の臨床試験では、治験薬の投与完了後又は中止後、被験者は維持療法を再開する場合があり、これらの維持療法に ICS、LAMA 及び／又は LABA を使用することも認められていた。CTT116855 試験及び CTT116853 試験では、多くの被験者が後観察期間に COPD 治療薬による治療を受けていた（2.7.4.1.3.4.1.1.及び 2.7.4.1.3.4.1.3.）。このような試験のデザインを勘案すると、後観察期間中のデータはいずれも併用薬の使用が交絡因子とな

っている可能性があり、反跳効果を評価することは困難であった。後観察期間中の有害事象（2.7.4.2.1.1.5.3.）、後観察期間中の重篤な有害事象（2.7.4.2.1.3.1.及び 2.7.4.2.1.3.3.）又は治療期間後の COPD 増悪（表 2.7.4.7-11 及び表 2.7.4.7-12）の評価に基づくと、FF/UMEC/VI の投与中止後の離脱症状又は反跳現象の兆候は認められなかった。

なお、治験薬の投与を中止する際にその他の適切な COPD 治療薬が処方されなかった場合は、治験薬の投与中止の影響として COPD の兆候及び症状が悪化することが予測される。

2.5.5.5.13. 薬物乱用及び過量投与

FF/UMEC/VI の薬物乱用及び依存性を評価する試験は実施していない。各配合成分の薬理作用及びその作用機序を考慮すると、FF/UMEC/VI の薬物乱用又は依存性を示唆する根拠はない。

臨床試験からは、FF/UMEC/VI の過量投与に関するデータは得られていない。FF/UMEC/VI の過量投与が発生した場合は各配合成分の薬理作用に起因する兆候及び症状が発現する可能性がある。

FF/UMEC/VI の過量投与に特別な治療法はない。過量投与がみられた患者に対しては、必要に応じて支持療法を行い、適切に経過観察を実施すること。

心選択性の β 遮断薬の使用は、VI の過量投与による影響が臨床的に深刻で支持療法が奏効しない場合に限り考慮するべきである。なお、気管支痙攣の既往がある患者には、心選択性の β 遮断薬を慎重に使用すること。

2.5.5.5.14. 市販後使用経験

FF/UMEC/VI は、2017 年 9 月 18 日に COPD の適応で初めて米国において承認された後、2017 年 11 月 16 日に欧州で承認を取得した。

FF/UMEC/VI の企業中核安全性データシート（CCDS）は、新たな副作用が特定された際などに適宜更新される。FF/UMEC/VI の安全性については現在も監視が続けられており、FF/UMEC/VI の安全性プロファイルは最新の CCDS に適切に反映されていると考えられる。

2.5.5.5.15. 潜在的リスクの予防、軽減又は管理方法

本承認申請にあたり、医薬品リスク管理計画書を申請資料に添付した（1.11.）。CTT116855 試験、200812 試験、CTT116853 試験、200109 試験及び 200110 試験のデータに基づくと、COPD 患者における FF/UMEC/VI の安全性プロファイルは 2 剤配合剤の FF/VI 及び UMEC/VI のプロファイルと同様であった。COPD 患者に FF/UMEC/VI を投与した際に、FF/VI（レルベア®エリプタ）及び UMEC/VI（アノーロ®エリプタ）（両剤とも COPD 患者の治療を適応として本邦、欧州及び米国で承認されている）と比較して、新たに特定されたリスクや潜在的リスクは認められなかった。

FF/UMEC/VI を COPD 患者に使用する際の重要な特定されたリスクは肺炎である。また、重篤な心血管系事象、骨密度低下及び関連する骨折は、FF/UMEC/VI を COPD 患者に使用する際の重要な潜在的リスクとみなされる。

肺炎はCOPD患者に使用する際のICSの共通のリスクである。CTT116855試験の全体集団では肺炎の発現割合が、FF/UMEC/VI群及びFF/VI群でUMEC/VI群よりも高かった。同様に日本人の注目すべき有害事象の肺炎グループの発現割合についても、FF/UMEC/VI群及びFF/VI群でUMEC/VI群よりも高かった。

CTT116853試験において、最長投与期間24週間のITT集団ではFF/UMEC/VI群にみられた肺炎の発現割合がBUD/FOR群と比較して高かったが、これより長期に観察した小規模な最長投与期間52週間のEXT集団ではこのような肺炎の発現割合の差は認められなかった（2.5.5.5.5.5.3.）。CTT116853試験でFF/UMEC/VI群に認められた肺炎の発現割合は過去に実施したCOPD患者対象試験でFF/VI 100/25 μgについて報告されたデータと同様であった（2.5.5.5.5.3.）これまでにFF/VIやUMEC/VIで確認されずFF/UMEC/VIで特定された新たな安全性上のリスクはないことから、FF/UMEC/VIの医薬品安全性監視計画としては通常の医薬品安全性監視活動を提案し、添付文書及び患者向け医薬品ガイドによる情報提供を通じて通常のリスク最小化活動を実施する予定である。

2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論

COPD 患者に対してフルチカゾンフランカルボン酸エステル／ウメクリジニウム臭化物／ビランテロールトリフェニル酢酸塩（FF/UMEC/VI）を使用する際のベネフィットとリスクについて、各試験から得られた有効性及び安全性データに基づき評価した。これらの試験では、FF/UMEC/VI の投与対象集団と考えられる症状及び増悪リスクのある COPD 患者（気流閉塞及び／又は増悪歴に基づく）を組み入れた。

2.5.6.1. 治療の背景

2.5.6.1.1. 疾患又は症状

COPD は、気流閉塞の亢進を特徴とする進行性の疾患であり、慢性の咳嗽、喀痰の増加、呼吸困難、喘鳴等の呼吸器症状が段階的に悪化する。COPD は患者の QOL を著しく低下させるだけでなく、虚血性心疾患や高血圧症、不整脈、糖尿病等、併存する心血管系疾患と関連することも多い。COPD 増悪は一般的に、疾患管理法の変更を必要とする日常的な変動の範囲を超えた急性の症状の悪化であるとされており、COPD 増悪により COPD 患者の QOL 及び呼吸機能が低下し、生命予後が悪化する。

以上のことから、COPD 増悪の予防及び治療並びに症状、QOL 及び生命予後の改善は COPD における重要な管理目標とされている[GOLD, 2017; JRS COPD, 2013]。

2.5.6.1.2. 現行の治療

国際的な COPD 治療ガイドライン（GOLD ガイドライン）における COPD 患者の管理指針では、COPD 増悪のリスクが高い患者に対し、治療薬を LAMA、LAMA/LABA 又は ICS/LABA から開始し、患者に更に増悪がみられた場合、薬理作用を補う治療薬を追加する段階的な治療法が推奨されている[GOLD, 2017]。例えば LAMA 単剤による治療を受けていた患者を LAMA/LABA 又は ICS/LABA による 2 剤併用療法に切り替え、更に ICS/LAMA/LABA による 3 剤併用療法に強化する方法、又は 2 剤併用療法から開始し必要に応じて 3 剤併用療法に切り替える方法である。

3 剤を併用することにより、呼吸機能や QOL が更に改善し、増悪頻度が減少すると報告されているものの、現時点ではこれらの推奨法の多くは、前向き臨床試験から直接的なエビデンスが得られていないと GOLD ガイドラインで述べられている[GOLD, 2017]。

本邦の COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドラインにおいては、LAMA 又は LABA 単剤から治療を開始し、治療効果が不十分な場合には他剤を併用することが推奨されている。また、増悪を繰り返す場合には、LABA 及び LAMA の単剤又は併用に加えて ICS の追加を考慮することが推奨されている[JRS COPD, 2013]。例えば、LAMA 又は LABA から治療を開始して 2 剤併用の LAMA/LABA に切り替え、頻回な増悪がみられる場合には ICS を追加する方法である。

本邦のガイドラインでも GOLD ガイドラインと同様に、3 剤併用療法の長期効果については今後さらなるデータの蓄積が必要だとされている[JRS COPD, 2013]。

3 剤併用吸入療法は進行した COPD 患者において広く使用されていることから、単一の吸入器による FF/UMEC/VI の 1 日 1 回吸入投与が可能になれば、COPD の転帰が改善されるだけでなく、患者の服薬遵守状況や利便性も改善され、結果として COPD 全体の疾患管理も向上する可能性がある。このことは、COPD 及びその合併症に多剤を併用していることが一般的である COPD 患者集団にとって特に有用であると考えられる[Yu, 2011a; Yu, 2011b]。

以上より、COPD の管理における新たな治療選択肢として FF/UMEC/VI 単一吸入器による 1 日 1 回固定用量の 3 剤併用治療薬を開発した。これにより、既存の 2 剤併用療法及び単剤療法に比べ、多剤治療による負担の軽減、利便性の向上、並びに肺機能及び症状コントロールの改善を可能にすると考えられる。

2.5.6.2. ベネフィット

中等症及び重症の COPD 患者を対象とした CTT116855 試験の結果より、FF/UMEC/VI が FF/VI 及び UMEC/VI と比較して COPD 増悪を減少させるというベネフィットが示された。主要評価項目である治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率において、FF/UMEC/VI は FF/VI 及び UMEC/VI と比較して統計学的に有意で臨床的に意義のある低下を示した（両比較とも $p<0.001$）（2.5.4.4.1.1.1.）。

副次評価項目である治療期間中の COPD 増悪の初回発現までの時間の解析結果より、FF/UMEC/VI が FF/VI 及び UMEC/VI と比較して中等度又は重度の COPD 増悪のリスクを統計学的に有意に低下させた（両比較とも $p<0.001$）ことからも、主要有効性評価項目の結果が支持された（2.5.4.4.1.3.1.）。

以上より、COPD 増悪に対するベネフィットが示されている既承認の 2 剤併用療法（FF/VI 及び UMEC/VI）と比較して、FF/UMEC/VI が中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率及び増悪の初回発現までの時間においてさらなるベネフィットを示したことから、FF/UMEC/VI が COPD 増悪について臨床的に意義のある減少をもたらすという結論が裏付けられた。

また、CTT116855 試験において、FF/UMEC/VI は、増悪以外の指標（FEV_1 トラフ値、SGRQ 総スコア、CAT スコア、TDI focal score に基づく奏効例の割合、救済薬の使用及び夜間覚醒）においても、FF/VI 及び UMEC/VI と比較して統計的に有意な改善を示し、肺機能、被験者報告による疾患の症状及び健康関連 QOL に関連した指標において広範なベネフィットを示した。ベースライン時に維持治療をしていたにもかかわらず、FF/UMEC/VI 群では SGRQ 総スコアにおいて MCID（4 点）を超える改善を示した（変化量：-5.5 点）。

FF/UMEC/VI を FF/VI 及び UMEC/VI と比較することにより得られたこれらの結果及び主要評価項目の結果から、FF/VI に対する UMEC の上乗せ効果及び UMEC/VI に対する FF の上乗せ効果が確認され、UMEC 及び FF がともに FF/UMEC/VI の有益な効果に貢献していることが示された。

また、有効性の評価項目である全死因死亡率の評価において、FF/UMEC/VI は UMEC/VI と比較して治療期間中の全死因死亡のリスクを 42%低下させた。一方で、FF/UMEC/VI を

FF/VI と比較した際のリスクは両治療群で同程度であった。本評価に治療期間後のデータを含めた場合も、リスク低下の程度は小さかったが同様の傾向が認められた（2.5.4.4.5.）。

なお本評価項目では、投与 52 週以前に打ち切りとなり投与 52 週時点の生存状態のデータを収集していなかった被験者が 574 例いた。本評価項目の評価には治療期間中だけでなく治療期間後の全死因死亡率の解析も重要であるため、現在当該データを収集中である。

CTT116853 試験では、中等症から重症の COPD 患者において、既承認の ICS/LABA である BUD/FOR に対する FF/UMEC/VI の優越性が明確に示された（2.5.4.4.）。

ITT 集団（最長投与期間 24 週間）において、FF/UMEC/VI は多くの臨床的に重要な評価項目［肺機能、COPD 増悪、健康関連 QOL、COPD の症状等］において、既存の ICS/LABA と比較して統計学的に有意な有効性を示した。その他の有効性評価項目として、SGRQ 奏効例の解析、中等度及び重度の年間増悪発現率、E-RS による COPD 症状の奏効例の解析、TDI による息切れの解析、CAT による健康状態の解析、並びに救済薬の使用も評価した。これらすべての評価項目の結果から、BUD/FOR に比べ、FF/UMEC/VI の一貫したベネフィットが確認された。

EXT 集団で認められた投与 52 週目の有効性プロファイルは、ITT 集団で認められた最長 24 週間の有効性プロファイルと同様であった。治療効果の程度も概ね同程度であったが、FF/UMEC/VI 群と BUD/FOR 群との比較については必ずしも統計学的に有意ではなかった。その原因は EXT 集団の被験者数が少数であったためと考えられる。

200812 試験では、FF/UMEC/VI の 3 剤配合剤による治療及び FF/VI の 2 剤配合剤と UMEC 単剤の併用による治療ともに、肺機能、呼吸困難及び健康関連 QOL が改善することが示された。本試験の結果から、FF/UMEC/VI 配合剤による治療は FF/VI と UMEC の併用による治療から代替し得ることが確認できた。

2.5.6.2.1. 日本人の COPD 患者におけるベネフィット

日本人の参加した CTT116855 試験及び 200812 試験において、民族差の有無について評価した（Ethnic Sensitivity Assessment：ESA）。

大規模試験である CTT116855 試験（全体集団：10,355 例、日本人：378 例）において FF/UMEC/VI の FF/VI 及び UMEC/VI に対する有効性を集団間（日本人、日本人以外、全体集団）で比べた結果、日本人の結果と日本人以外及び全体集団の結果に一貫性が認められた（2.5.4.4.7.1.1.）。200812 試験（全体集団 1,055 例、日本人：78 例）では日本人の被験者数が少ないためベースラインの特性に治療群間差がみられ、FF/UMEC/VI 及び FF/VI+UMEC の有効性を比較した結果に一貫した傾向がみられなかったものの、日本人以外及び全体集団ともに両群間に有効性の明確な違いは認められなかった（2.5.4.4.7.1.2.）。

以上のとおり、有効性において日本人の結果と日本人以外及び全体集団の結果に民族差は認められず、日本人におけるベネフィットは全体集団におけるベネフィットと同様であると考えられた。

2.5.6.3. リスク

CTT116855 試験及び 200812 試験で示された FF/UMEC/VI の全般的な安全性プロファイルは、各配合成分のクラスエフェクトである薬理作用及び既承認の 2 剤配合剤（FF/VI 及び UMEC/VI）の安全性プロファイルに一致するものであり、新たな安全性のシグナルは認められなかった。

肺炎は COPD 患者に対する ICS の使用に伴う重要なクラスエフェクトのリスクである。CTT116853 試験の ITT 集団（最長投与期間 24 週間）について得られた注目すべき有害事象の肺炎グループのデータを評価した結果、FF/UMEC/VI 群では肺炎の発現割合が BUD/FOR 群と比較して高かった。一方、EXT 集団（最長投与期間 52 週間）では注目すべき有害事象の肺炎グループの発現割合は両治療群間で同程度であった。FF/UMEC/VI 群に認められた肺炎の発現割合は、COPD 患者を対象とした他の FF/VI 100/25 µg の試験で認められた肺炎の発現割合と一致していた（2.5.5.5.5.3.）。

CTT116855 試験は、FF/UMEC/VI を長期使用した際の肺炎の発現割合を更に特徴づけた注目すべき試験である。CTT116855 試験の被験者の 23%に肺炎の既往歴があった。

注目すべき有害事象の肺炎グループの発現割合及び duration at risk で調整した発現率は、ICS のクラスエフェクトとして予測されたとおり、UMEC/VI と比較して FF/UMEC/VI 及び FF/VI で高かったが、FF/VI と比較して FF/UMEC/VI の肺炎の追加リスクは示されなかった。

また、重篤な注目すべき有害事象の肺炎グループの発現割合及び duration at risk で調整した発現率においても同様の傾向が認められた。肺炎に関連する死亡に至った有害事象の結果においては明確な傾向は認められなかった。死亡に至った注目すべき有害事象の肺炎グループの発現割合は低く、全治療群間で同程度（1%未満）であった。死亡に至った注目すべき有害事象の肺炎グループの duration at risk で調整した発現率については、FF/UMEC/VI が UMEC/VI と比較して高かったが、UMEC/VI は FF/VI よりも高く、ICS を含む治療による肺炎リスクの上昇とは一致しない結果となった。更に、「肺炎の兆候のある COPD 増悪」及び「肺炎／COPD 増悪以外の気道感染」へ分類された肺炎に関連する CEC 判定された死亡に至った有害事象の結果において、FF/VI 又は UMEC/VI と比較した FF/UMEC/VI でのリスクの上昇は示唆されなかった。

FF/UMEC/VI 及び FF/VI の肺炎の発現割合（それぞれ 8%及び 7%）は、同様の被験者集団を対象として FF/VI を VI と比較した 12 ヵ月の増悪試験 2 試験における注目すべき有害事象の肺炎グループの FF/VI での発現割合（6%）と一致していた[Dransfield, 2013]。また、CTT116855 試験の FF/UMEC/VI における注目すべき有害事象の肺炎グループの発現割合は、CTT116853 試験の FF/UMEC/VI［投与 24 週間（ITT 集団）：2%、投与 52 週間（EXT 集団：430 名の被験者部分集団）：1.9%］より高かった[Lipson, 2017]。

その他の注目すべき有害事象の結果について、FF/UMEC/VI 群は FF/VI 群又は UMEC/VI 群と同様であった。ただし、ICS のクラスエフェクトとして予測されるとおり、局所ステロイド作用は UMEC/VI 群と比較して FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群で高かった。

CTT116853 試験で認められた注目すべき有害事象の心血管系作用グループの発現割合は、ITT 集団（最長投与期間 24 週間）及び EXT 集団（最長投与期間 52 週間）において、FF/UMEC/VI 群と BUD/FOR 群間で同程度であった。しかし、ITT 集団（最長投与期間 24 週間）における高血圧サブグループに分類される事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群と比較して BUD/FOR 群で高かった。

CTT116855 試験及び CTT116853 試験において、臨床検査データ、心電図及びバイタルサインを検討した結果、新たな安全性のシグナルは確認されなかった。発現割合及び duration at risk で調整した広義及び狭義の MACE の発現率は全治療群間で同程度であった。本試験における心血管系疾患の合併症及び QT についての適格性基準は、呼吸器の臨床試験でよくみられる基準より許容的であったが、ベースライン時の心血管系疾患の罹患率で示されるように、本試験における MACE の総数は少なかった（1～3%）。これは FF/UMEC/VI の全体的な心血管系の安全性を支持するものであり、FF/VI、UMEC/VI 及び UMEC 単剤による治療の広範な心血管系安全性データベースと一致するものであった。

CTT116855 試験及び CTT116853 試験において、性別、年齢、人種、BMI カテゴリー、心血管系リスク、COPD の増悪歴、肺炎の既往歴、好酸球数カテゴリー、地域、又は喫煙状態別にみた有害事象の発現割合に治療群間で若干の数値的な差が認められたが、一定の傾向は認められなかった。これらの結果は、臨床的に意義があるとはみなされず、全般的なベネフィット／リスクプロファイルに影響を及ぼすものではなかった。

200812 試験並びに FF/VI への UMEC の上乗せ効果を検討した 200109 試験及び 200110 試験から得られたデータからも、FF/UMEC/VI におけるこれらの安全性データが支持された。

2.5.6.3.1. 日本人の COPD 患者におけるリスク

日本人の参加した CTT116855 試験及び 200812 試験における安全性の ESA 解析において、日本人の有害事象の発現割合（CTT116855 試験：76～79%、200812 試験：55～65%）は、日本人以外（CTT116855 試験：67～69%、200812 試験：47%）及び全体集団（CTT116855 試験：68～70%、200812 試験：48%）と比較して高かったが、これは COPD を対象とした FF/VI 及び UMEC/VI の過去の第 III 相試験でみられたパターンと一貫していた（1.13.1.3.4. 及び 1.13.1.3.2.）。また、有害事象の種類は日本人以外及び全体集団と類似していた（2.5.5.5.10.1.）。

ICS のクラスエフェクトとして知られる肺炎について、日本人以外及び全体集団と比較して日本人で発現割合が高かった。

CTT116855 試験における日本人の注目すべき有害事象の肺炎グループの発現割合は FF/UMEC/VI 群で 18%、FF/VI 群で 21%、UMEC/VI 群で 5%であり、日本人以外（FF/UMEC/VI 群：7%、FF/VI 群：7%、UMEC/VI 群：5%）及び全体集団（FF/UMEC/VI

群：8%、FF/VI 群：7%、UMEC/VI 群：5%）と比較して FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群での発現割合が高かった。しかし、FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群での発現割合が同程度である点並びに両治療群で UMEC/VI 群と比較して発現割合が高いという点については、日本人以外及び全体集団での傾向と同様であった。

治験薬と因果関係があると判断された肺炎は、日本人では FF/UMEC/VI 群で 3%、FF/VI 群で 2%、UMEC/VI 群では 0%であり、日本人以外では全治療群で 1%未満であった。日本人の FF/UMEC/VI 群の肺炎の発現割合は日本人以外及び全体集団より高かったが、死亡に至った有害事象の発現割合及び発現率はすべての治療群を通して日本人（FF/UMEC/VI 群 1%及び 14.4/1000 人・年、FF/VI 群 1%未満及び 8.0/1000 人・年、UMEC/VI 群 0%）で日本人以外及び全体集団より低かった。CTT116855 試験の日本人の FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群における注目すべき有害事象の肺炎グループの発現割合は、心血管系疾患の既往又は高リスクを有する中等症の COPD 患者を対象とした FF/VI（ICS/LABA）の長期投与試験（HZC113782 試験）における日本人の FF/VI 群での発現割合と同程度であった（1.13.1.3.4.）。

日本人においては、日本人以外及び全体集団と比較して肺炎のリスク因子（高齢、BMI 低値、肺炎の既往歴）の比率が高く、このことが日本人で肺炎の発現割合が高い原因であると考えられた。

CTT116855 試験のその他の注目すべき有害事象において、日本人以外及び全体集団と比較して日本人の全治療群で発現割合及び duration at risk で調整した発現率が高かったのは、過敏症グループ及び肺炎を除く下気道感染グループであった。この原因は不明であるが、これらの事象における発現割合及び duration at risk で調整した発現率は、日本人の全治療群で概ね同様であり、いずれの治療群においても懸念されるシグナルはなかった。その他の注目すべき有害事象の日本人での発現割合はすべて、日本人以外及び全体集団と同程度以下であった。

CTT116855 試験の心電図及びバイタルサインを検討した結果、日本人以外及び全体集団と同様に日本人においても新たな安全性のシグナルは確認されなかった。

CTT116855 試験の日本人における広義及び狭義の MACE の発現割合は全治療群間で同程度（1%以下）であり、日本人以外及び全体集団（ともに、広義：3%以下、狭義：2%以下）と比較して同程度以下だった。

200812 試験における日本人の注目すべき有害事象の肺炎グループの発現割合は FF/UMEC/VI 群で 10%、FF/VI＋UMEC 群で 24%と治療群間差がみられたが、この原因としては日本人の被験者数が少なかったことが考えられる。また日本人における注目すべき有害事象の肺炎グループの発現割合は、日本人以外（両治療群ともに 2%）及び全体集団（FF/UMEC/VI 群：3%、FF/VI＋UMEC 群：4%）より高かった。

200812 試験における注目すべき有害事象の肺炎グループの発現割合も CTT116855 試験と同様に、心血管系疾患の既往又は高リスクを有する中等症の COPD 患者を対象とした FF/VI（ICS/LABA）の長期投与試験における日本人の FF/VI 群での発現割合と同程度であった（1.13.1.3.4.）。

日本人においては、日本人以外及び全体集団と比較して肺炎のリスク因子（高齢、BMI 低値、長期の喫煙歴）の比率が高く、このことが日本人で肺炎の発現割合が高い原因であると考えられた。

200812 試験の注目すべき有害事象で肺炎グループの次に日本人で発現割合が高かったのは、心血管系作用グループ及び肺炎を除く下気道感染グループであり、これらは肺炎グループとともに日本人以外及び全体集団においてもよくみられた注目すべき有害事象の上位 3 事象であった。また、心血管系作用グループ及び肺炎を除く下気道感染グループの日本人における発現割合は両治療群において同程度であった（ともに 3 例、8%）。その他の注目すべき有害事象の日本人における発現割合は、過敏症グループ（FF/UMEC/VI：1 例、3%、FF/VI＋UMEC：3 例、8%）を除いて、いずれの治療群でも 2 例以下であった。

200812 試験において、日本人でベースラインの心電図で異常がみられた被験者の割合は FF/VI＋UMEC（16 例、42%）と比較して FF/UMEC/VI（20 例、50%）で高かった。ベースライン以降のいずれかの測定時点において心電図で異常がみられた被験者の割合は、日本人ではベースラインと比較して低かった（FF/UMEC/VI：17 例、44%、FF/VI＋UMEC：11 例、30%）。日本人以外及び全体集団において、ベースライン以降のいずれかの測定時点において心電図で異常がみられた被験者の割合は、両治療群で同程度（36～37%）であった。

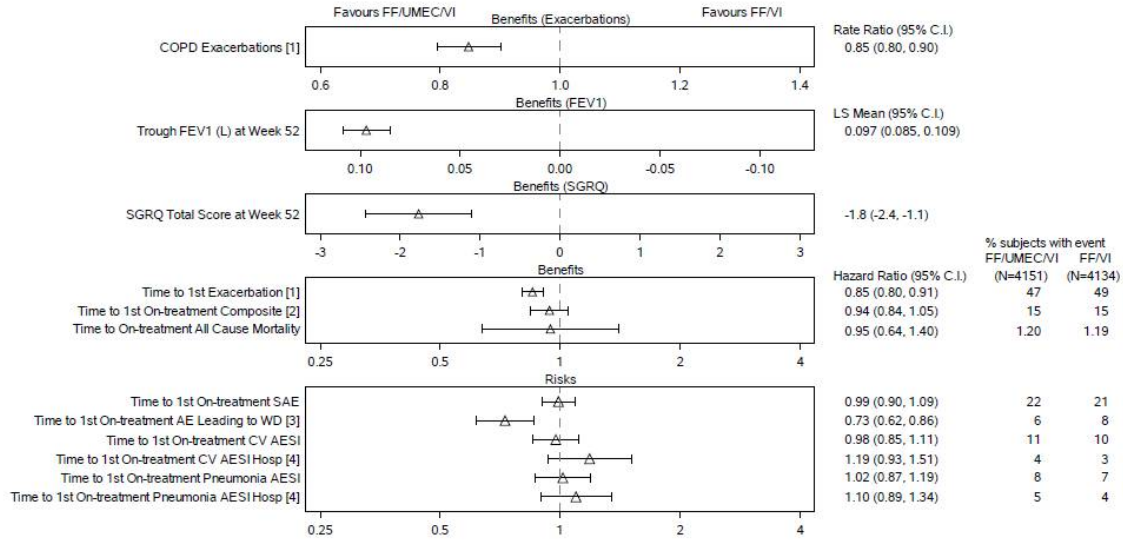
200812 試験のバイタルサインを検討した結果、日本人以外及び全体集団と同様に日本人においても新たな安全性のシグナルは確認されなかった。

以上より、FF/UMEC/VI の安全性において肺炎の発現割合等で日本人の結果と日本人以外及び全体集団の結果に違いがみられたものの、既存の FF/VI と大きな違いは認められず、民族差は認められないことが示された。

2.5.6.4. ベネフィット・リスク評価

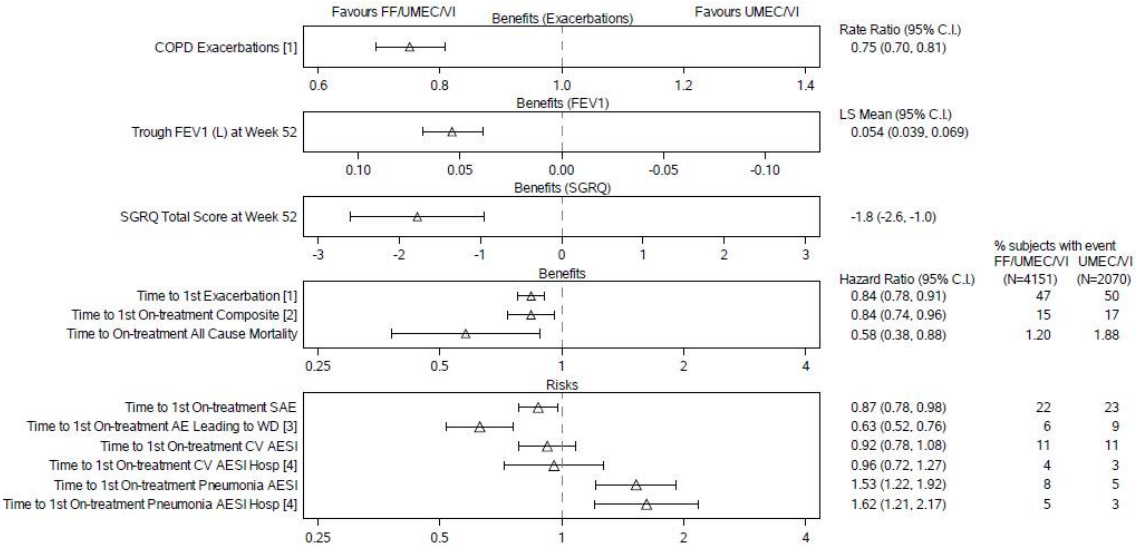
CTT116855 試験の結果より、FF/UMEC/VI が既承認の 2 剤併用療法である FF/VI 及び UMEC/VI と比較して COPD 患者における COPD 増悪を減少させるというベネフィットが示された。また、CTT116853 試験の結果より、肺機能、COPD 増悪、健康関連 QOL 及び COPD 症状について、確立された ICS/LABA と比較して FF/UMEC/VI で 24 週間にわたる臨床的に重要な有効性が認められた。更に、CTT116855 試験において、肺機能、症状及び健康関連 QOL について 52 週間にわたり FF/UMEC/VI を FF/VI 及び UMEC/VI と比較したところ良好な結果が得られたことより、FF/UMEC/VI の肺機能、症状及び健康関連 QOL についてのベネフィットも認められた。UMEC/VI と比較して FF/UMEC/VI 及び FF/VI で肺炎のリスクの上昇が認められたが、このことは過去の試験においても FF/UMEC/VI 及び FF/VI で肺炎のリスクが上昇したことと一致していた。

以上の CTT116855 試験及び CTT116853 試験の有効性及び安全性に関するデータより、FF/UMEC/VI と FF/VI（図 2.5.6-1）、UMEC/VI（図 2.5.6-2）及び BUD/FOR（図 2.5.6-3）との比較に基づき、COPD 患者において FF/UMEC/VI を使用することにおけるベネフィットがリスクを上回ったことが示された。また、200812 試験、200109 試験及び 200110 試験から得られた有効性及び安全性データによってもこれらのデータが支持された。



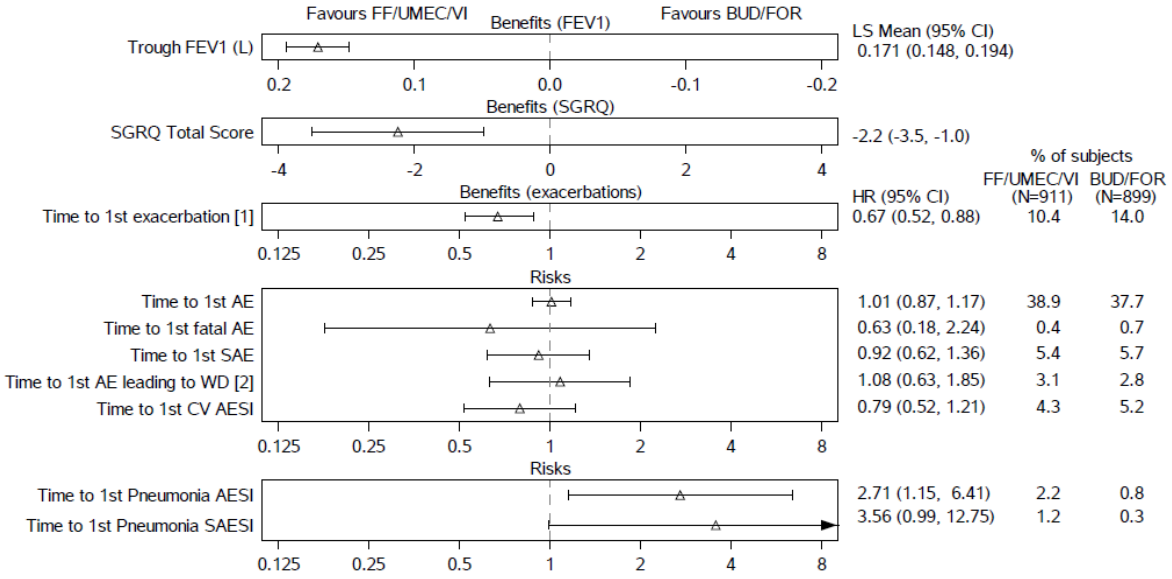
Source: CTT116855 CSR Figure 4.1
[1] 治療期間中の中等度又は重度の増悪
[2] 死亡又は入院／入院延長に至った重度の COPD 増悪もしくは注目すべき有害事象の心血管系作用グループ又は肺炎グループ
[3] 治験薬投与中止又は試験中止に至った
[4] 死亡又は入院／入院延長に至った

図 2.5.6-1 FF/UMEC/VI の FF/VI に対するベネフィットとリスクの要約
（CTT116855 試験、ITT 集団）



Source: CTT116855 CSR Figure 4.2
[1] 治療期間中の中等度又は重度の増悪
[2] 死亡又は入院／入院延長に至った重度の COPD 増悪もしくは注目すべき有害事象の心血管系作用グループ又は肺炎グループ
[3] 治験薬投与中止又は試験中止に至った
[4] 死亡又は入院／入院延長に至った

図 2.5.6-2 FF/UMEC/VI の UMEC/VI に対するベネフィットとリスクの要約
（CTT116855 試験、ITT 集団）



Source: CTT116853 CSR Figure 4.1
[1] 治療期間中の中等度又は重度の増悪
[2] 治験薬投与中止又は試験中止に至った
注：重篤な注目すべき有害事象の肺炎グループの信頼区間の上限は、スケールの都合上記載していない
注：治療群間差（FF/UMEC/VI vs BUD/FOR）及び95%信頼区間は、投与24週時の FEV_1 トラフ値及びSGRQ総スコアについて記載した

図 2.5.6-3　FF/UMEC/VI の BUD/FOR に対するベネフィットとリスクの要約（CTT116853 試験、ITT 集団）

CTT116855 試験のデータより、FF/UMEC/VI における肺炎のリスクは FF/VI と同程度であることが示唆された。肺炎と同様に COPD 増悪も入院及び死亡のリスクと関連する可能性があるため、FF/UMEC/VI における肺炎のリスクについては、COPD 増悪を減少させる効果とのバランスを考慮する必要がある。FF/UMEC/VI は肺炎のリスクを上昇させるものの、注目すべき有害事象の肺炎グループの事象の初回発現までの時間もしくは中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間についての評価より、FF/UMEC/VI において FF/VI 及び UMEC/VI と比較して統計的に有意なリスクの低下を認めた。また FF/UMEC/VI において、局所ステロイド作用が UMEC/VI より多く認められたことを除き、FF/VI 又は UMEC/VI と比較して心血管系イベント又は他の注目すべき有害事象の増加がみられなかった。

以上より、評価資料である CTT116855 試験及び 200812 試験並びに参考資料である CTT116853 試験から得られた有効性及び安全性に関するデータは、COPD 患者における FF/UMEC/VI のベネフィットがリスクを上回ったことを裏付けるものであった。

2.5.6.4.1.　日本人におけるベネフィット・リスク評価

CTT116855 試験及び 200812 試験の有効性の ESA 解析において、日本人の結果と日本人以外及び全体集団の結果は概ね同様であり、有効性において日本人の結果と日本人以外及び全体集団の結果に民族差は認められなかった。安全性の ESA 解析においても、肺炎の発現割

合等で日本人の結果と日本人以外及び全体集団の結果に違いがみられたものの、既存のFF/VI と大きな違いは認められなかった。

以上のことから、日本人と日本人以外及び全体集団の間に臨床的に意義のあるFF/UMEC/VI の民族差は認められず、FF/UMEC/VI の臨床データパッケージ全体の有効性及び安全性の結果は、日本人にもあてはまると考えられ、FF/UMEC/VI のベネフィットとリスクの評価についても同様に、FF/UMEC/VI の臨床データパッケージ全体から評価したものを日本人に適用することが妥当であると判断した。

FF/UMEC/VI の使用に際して、安全性については既存の ICS/LABA 及び LAMA/LABA と同様の注意を払うことで問題はないと考えられた。FF/UMEC/VI の有効性及び安全性のプロファイルは、日本人と全体集団でおおむね一致していたことから、国内外の添付文書においては同様の注意喚起を行うことが適当であると考える。

2.5.7. 参考文献

Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007 Apr 17;146(8):545-55.

Allen A. The relationship between fluticasone furoate systemic exposure and cortisol suppression. Clin Pharmacokinet. 2013 Oct;52(10):885-96.

Almirall J, Bolíbar I, Serra-Prat M, et al. New evidence of risk factors for community-acquired pneumonia: a population-based study. Eur Respir J. 2008 Jun;31(6):1274-84.

Bourgeois J, Weston N, Garshick E, et al. Daily Step Count Predicts COPD exacerbation. American Thoracic Society 2011 International Conference. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183:A3962.

Busch R, Han MK, Bowler RP, et al. Risk factors for COPD exacerbations in inhaled medication users: the COPDGene study biannual longitudinal follow-up prospective cohort. BMC Pulm Med. 2016 Feb 10;16:28:1-12.

Cazzola M, Andò F, Santus P, et al. A pilot study to assess the effects of combining fluticasone propionate/salmeterol and tiotropium on the airflow obstruction of patients with severe-to-very severe COPD. Pulm Pharmacol Ther. 2007;20(5):556-61.

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

Chapman KR, Bergeron C, Bhutani M, et al. Do we know the minimal clinically important difference (MCID) for COPD exacerbations?. COPD. 2013 Apr;10(2):243-9.

CPMP/EWP/2330/99. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) Points to Consider on Application with 1. Meta-Analyses; 2 One Pivotal Study. Available at URL (2018.2): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf#search=%27CPMP%2FEWP%2F2330%2F99%27. 2001 May 31:.

CPMP/EWP/240/95 Rev. 1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on Fixed Combination Medical Products. Available at URL (2017.8): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003689.pdf#search=%27CPMP%2FEWP%2F240%2F95+Rev.+1%27. 2008 Feb 21:.

CPMP/ICH/379/95. ICH Topic E 7, Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. Step 5, Note for Guidance on Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. Available at URL (2017.8): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002875.pdf. 1994 Mar:.

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

Crim C, Calverley PMA, Anderson JA, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol in COPD patients with moderate airflow limitation: The SUMMIT trial. Respir Med. 2017 Oct;131:27-34.

Dmitrienko A, Tamhane AC, Wiens BL. General multistage gatekeeping procedures. Biom J. 2008 Oct;50(5):667-77.

Donohue JF. Minimal clinically important differences in COPD lung function. COPD. 2005 Mar;2(1):111-24.

Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. Lancet Respir Med. 2013 May;1(3):210-23.

EMA/CHMP/158268/2017. Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products. Available at URL (2018.3): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/03/WC500224836.pdf. 2017 Mar 23:.

EMA/CHMP/483572/2012. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Available at URL (2018.3): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/08/WC500130880.pdf. 2012 Jun 21:.

EMA/CHMP/SAWP/178465/2015. Draft qualification opinion of qualification of exacerbations of chronic pulmonary disease tool (EXACT), and EXACT- respiratory symptoms measure (E-RS) for evaluating treatment outcomes in clinical trials in COPD. Available at URL (2017.10): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2015/04/WC500185442.pdf. 2015 Apr 10:.

EMA/PRAC/33265/2016.Article 31 Ref. Inhaled corticosteroids containing medicinal products indicated in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Available at URL (2018.3): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000537.jsp&mid=WC0b01ac058058cb18:.

Evaluating Respiratory Symptoms (E-RS™) in COPD (E-RS™: COPD), USER MANUAL (Version 5.0). Evidera. 2016a Mar.

Farr BM, Woodhead MA, Macfarlane JT, et al. Risk factors for community-acquired pneumonia diagnosed by general practitioners in the community. Respir Med. 2000;94:422-7.

FDA CFR300.50. 21 CFR300.50 regulations on Fixed Dose Combination Prescription Drugs for Human Use. Available at URL (2017.8): https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr=300.50. 1999 Jan 5:.

FDA. Guidance for Industry: Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Developing Drugs for Treatment. 2016. Available on request. Note;this guidance was subsequently withdrawn and replaced in 2018.

FDA. Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) Center for Devices and Radiological Health (CDRH). Available at URL (2018.2): https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM193282.pdf. 2009 Dec:.

Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016. Available on request.

Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available on request.

Hanania NA, Crater GD, Morris AN. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD. Respir Med. 2012;106(1):91-101.

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.

Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general US population. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159(1):179-87.

ICH Harmonised Tripartite Guideline. The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety for Drugs Intended for Long-term Treatment of Non-life-threatening Conditions, E1. Available at URL (2017.8): http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E1/Step4/E1_Guideline.pdf. 1994 Oct 27:.

Iannella H, Luna C, Waterer G. Inhaled corticosteroids and the increased risk of pneumonia: what's new? A 2015 updated review. Ther Adv Respir Dis. 2016 Jun;10(3):235-55.

Jones PW, Beeh KM, Chapman KR, et al. Minimal clinically important differences in pharmacological trials. Am J Respir Crit Care Med. 2014 Feb;189(3):250-5.

Jones PW, Forde Y. St. George's Respiratory Questionnaire for COPD Patients (SGRQ-C) Manual. Version 1.3. Available at URL (2018.2): http://www.healthstatus.sgul.ac.uk/SGRQ_download/SGRQ-C%20Manual%20March%202016.pdf. 2016 Mar:.

Jones PW, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. Eur Respir J. 2009;34:648-54.

Jones PW, Harding G, Wiklund I, et al. Tests of the Responsiveness of the COPD Assessment Test Following Acute Exacerbation and Pulmonary Rehabilitation. Chest. 2012 Jul;142(1):134-40.

Jung KS, Park HY, Park SY, et al. Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: a randomised controlled study. Respir Med. 2012 Mar;106(3):382-9.

Kerwin EM, Scott-Wilson C, Sanford L, et al. A randomised trial of fluticasone furoate/vilanterol (50/25 μg; 100/25 μg) on lung function in COPD. Respir Med. 2013;107(4):560-9.

Lipson DA, Barnacle H, Birk R, et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Aug;196(4):438-46.

Mahler DA, Ward J, Fierro-Carrion G, et al. Development of self-administered versions of modified Baseline and Transition Dyspnea Indexes in COPD. COPD. 2004 Aug;1(2):165-72.

Mahler DA, Waterman LA, Ward J, et al. Validity and Responsiveness of the Self-Administered Computerized Versions of the Baseline and Transition Dyspnea Indexes. Chest. 2007 Oct;132(4):1283-90.

Mahler DA, Witek TJ Jr. The MCID of the transition dyspnea index is a total score of one unit. COPD. 2005 Mar;2(1):99-103.

Martinez FJ, Boscia J, Feldman G, et al. Fluticasone furoate/vilanterol (100/25; 200/25 μg) improves lung function in COPD: A randomised trial. Respir Med. 2013 Apr;107(4):550-9.

Meguro M, Barley EA, Spencer S, et al. Development and validation of an improved, COPD-specific version of the St. George Respiratory Questionnaire. Chest. 2007 Aug;132(2):456-63.

Moy ML, Weston NA, Wilson EJ, et al. A pilot study of an Internet walking program and pedometer in COPD. Respir Med. 2012 Sep;106(9):1342-50.

Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta$_2$-agonist in one inhaler versus long-acting beta$_2$-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012 Sep;12(9):1-99.

Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, et al. Combined corticosteroid and long-acting beta$_2$-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013 Nov;10(11):1-166.

Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-year age range: The global lung function 2012 equations. Eur Respir J. 2012 Dec;40(6):1324-43.

Short PM, Williamson PA, Elder DHJ, et al. The impact of tiotropium on mortality and exacerbations when added to inhaled corticosteroids and long-acting β-agonist therapy in COPD. Chest. 2012 Jan;141(1):81-6.

Siler TM, Kerwin E, Singletary K, et al. Efficacy and safety of umeclidinium added to fluticasone propionate/salmeterol in patients with COPD: results of two randomized, double-blind studies. COPD. 2016;13(1):1-10.

Siler TM, Kerwin E, Sousa AR, et al. Efficacy and safety of umeclidinium added to fluticasone furoate/vilanterol in chronic obstructive pulmonary disease: Results of two randomized studies. Respir Med. 2015 Sep;109(9):1155-63.

Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. The New England Journal of Medicine. 2008 Oct;359(15):1543-54.

The Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool (EXACT®), Patient-Reported Outcome (PRO), USER MANUAL (Version 8.0). Evidera. 2016b Mar.

Waschki B, Kirsten A, Holz O, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: A prospective cohort study. Chest. 2011 Aug;140(2):331-42.

Watz H, Waschki B, Meyer T, et al. Physical activity in patients with COPD. Eur Respir J. 2009 Feb;33(2):262-72.

Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. Lancet Respir Med. 2013 May;1(3):199-209.

Welte T, Miravitlles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2009 Oct;180(8):741-50.

Witek TJ Jr, Mahler DA. Minimal important difference of the transition dyspnoea index in a multinational clinical trial. Eur Respir J. 2003 Feb;21(2):267-72.

Wurst KE, Punekar YS, Shukla A. Treatment evolution after COPD diagnosis in the UK primary care setting. PLoS ONE. 2014 Sep;9(9).

Yu AP, Guérin A, de Leon DP, et al. Clinical and economic outcomes of multiple versus single long-acting inhalers in COPD. Respir Med. 2011a Dec;105(12):1861-71.

Yu AP, Guérin A, Ponce de Leon D, et al. Therapy persistence and adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease: multiple versus single long-acting maintenance inhalers. J Med Econ. 2011b;14(4):486-96.

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