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）

2.7. 臨床概要

グラクソ・スミスクライン株式会社

Feb 04 2019 15:38:52

臨床概要の目次

	項目 - 頁
2.7. 臨床概要	2.7.1 - p.1
2.7.1. 生物薬剤学試験及び関連する分析法	2.7.1 - p.1
2.7.1.1. 背景及び概観	2.7.1 - p.1
2.7.1.2. 個々の試験結果の要約	2.7.1 - p.5
2.7.1.3. 全試験を通しての結果の比較と解析	2.7.1 - p.6
2.7.1.4. 付録	2.7.1 - p.7
2.7.2. 臨床薬理試験	2.7.2 - p.1
2.7.2.1. 背景及び概観	2.7.2 - p.1
2.7.2.2. 個々の試験結果	2.7.2 - p.5
2.7.2.3. 全試験を通しての結果の比較と解析	2.7.2 - p.41
2.7.2.4. 付録	2.7.2 - p.49
2.7.3. 臨床的有効性	2.7.3 - p.1
2.7.3.1. 背景及び概観	2.7.3 - p.1
2.7.3.2. 個々の試験結果の要約	2.7.3 - p.27
2.7.3.3. 全試験を通しての結果の比較と解析	2.7.3 - p.119
2.7.3.4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	2.7.3 - p.196
2.7.3.5. 効果の持続、耐薬性	2.7.3 - p.201
2.7.3.6. 付録	2.7.3 - p.201
2.7.4. 臨床的安全性	2.7.4 - p.1
2.7.4.1. 医薬品への曝露	2.7.4 - p.1
2.7.4.2. 有害事象	2.7.4 - p.56
2.7.4.3. 臨床検査値の評価	2.7.4 - p.137
2.7.4.4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	2.7.4 - p.150
2.7.4.5. 特別な患者集団及び状況下における安全性	2.7.4 - p.177
2.7.4.6. 市販後データ	2.7.4 - p.304
2.7.4.7. 付録	2.7.4 - p.306
2.7.5. 参考文献	2.7.5 - p.1
2.7.6. 個々の試験のまとめ	2.7.6 - p.1
200587 試験	2.7.6 - p.5
CTT116415 試験	2.7.6 - p.13
CTT116855 試験	2.7.6 - p.24

200812 試験 ..... 2.7.6 - p.997
CTT116853 試験..... 2.7.6 - p.1099
200109 試験 ..... 2.7.6 - p.1190
200110 試験 ..... 2.7.6 - p.1244

2.7.1 及び 2.7.2 の略号等一覧

略号（略称）	内容
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCss	定常状態の血漿中濃度－時間曲線下面積
BA	バイオアベイラビリティ
BMI	Body Mass Index（体格指数）
BUD	ブデソニド
CI	信頼区間
CL/F	クリアランス
CLr	腎クリアランス
Cmax	最高血漿中濃度
COPD	慢性閉塞性肺疾患
CV	変動係数
CYP	チトクローム P450
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
HPA-axis	視床下部－下垂体－副腎皮質系
HPLC-MS/MS	高速液体クロマトグラフ／タンデム質量分析
HR	心拍数
ICS	吸入ステロイド薬
ISR	Incurred sample reproducibility
ITT	Intent-To-Treat
IV	静脈内（投与）
Ka	吸収速度定数
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
PD	薬力学
PK	薬物動態
PO	経口（投与）
PPK	母集団薬物動態
Q/F	末梢コンパートメントの分布容積
QC	精度管理
SD	標準偏差
SPE	固相抽出
t1/2	消失半減期
tmax	最高血漿中濃度到達時間
UMEC	ウメクリジニウム／ウメクリジニウム臭化物
V2/F	中央コンパートメントの分布容積
VI	ビランテロール／ビランテロールトリフェニル酢酸塩
VPC	Visual Predictive Check（視覚的事後予測性能評価）

2.7. 臨床概要

2.7.1. 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1. 背景及び概観

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）（FF/UMEC/VI）は、吸入コルチコステロイド（ICS）、長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬（LAMA）及び長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）の 3 剤配合剤である。本剤は、FF 100 µg、UMEC 62.5 µg 及び VI 25 µg の固定用量配合剤であり、単一の吸入器（エリプタ®）を用いて経口吸入投与する。FF/UMEC/VI は、乾燥剤である部分水和シリカゲルを含むアルミニウム製トレイに充てんされており、事前に調合されたマルチドーズタイプのドライパウダー吸入器（エリプタ）で経口吸入する。エリプタには 2 つのブリスターストリップが装てんされており、一方のブリスターストリップには微粉化した FF 及び乳糖水和物の混合物が、もう一方には微粉化した UMEC と VI の混合物、ステアリン酸マグネシウム及び乳糖水和物が充てんされている。

FF/UMEC/VI の固定用量（100/62.5/25 µg）は、単剤及び 2 剤配合剤の開発プログラムにおける広範な試験を経て承認された 2 剤配合剤 FF/VI（100/25 µg）及び UMEC/VI（62.5/25 µg）の用量に基づいて選択された。

FF/UMEC/VI の単回投与臨床薬理試験 2 試験（200587 試験及び CTT116415 試験）で得られた薬物動態（PK）データは、2.7.1.2.1.項に述べる。これらの試験は以下のとおりである。

- 200587 試験は、FF、UMEC 及び VI を FF/UMEC/VI の 3 剤配合剤として投与した場合と、FF/VI 又は UMEC/VI の 2 剤配合剤として投与した場合の PK を比較するランダム化、非盲検、単回投与、4 期クロスオーバー試験であった。
- CTT116415 試験は、FF/UMEC/VI の全身曝露量、薬力学的作用、並びに安全性及び忍容性を FF/VI、UMEC/VI 及び FF/UMEC と比較するランダム化、二重盲検、単回投与、4 期クロスオーバー試験であった。

健康被験者及び COPD 患者における FF、UMEC 及び VI の薬物動態及び薬力学は、FF/VI、UMEC/VI、UMEC 単剤及び FF 単剤の製造販売承認申請時に評価されている（1.13.1.3）。また、3 剤配合剤である FF/UMEC/VI を健康被験者に投与した臨床薬理試験 2 試験（200587 試験及び CTT116415 試験）の結果が得られている。3 剤配合剤投与時に各成分（FF、UMEC 及び VI）間で薬物動態学的相互作用は認められず、3 剤配合剤 FF/UMEC/VI と 2 剤配合剤 FF/VI 及び UMEC/VI との PK に差が無いことから、3 剤配合剤の評価には、単剤及び 2 剤配合剤のデータを利用可能と考えた。

2.7.1.1.1. in vitro 溶出試験データ

溶出試験の分析法及び結果の詳細は 3.2.P.2.2.3.2 項に示す。肺への移行に関する特性を評価するために、人工肺液を用いた in vitro 溶出試験を実施した。FF/UMEC/VI 製剤の成分である FF、UMEC 及び VI のデータを図 2.7.1.1-1 に示す。FF の人工肺液中の溶出率は 180 分

で約 13%に達した。UMEC 及び VI は、人工肺液中でともに速やかに溶出し、約 20 分で溶出率は 80%に達した。FF/UMEC/VI の人工肺液中での各成分のこれらの溶出プロファイルは、エリプタを用いた FF/VI、UMEC/VI、UMEC 及び FF 製剤のこれまでの承認データと同等であった。

溶出試験のデータの要約は表 2.7.1.4-2 に示す。

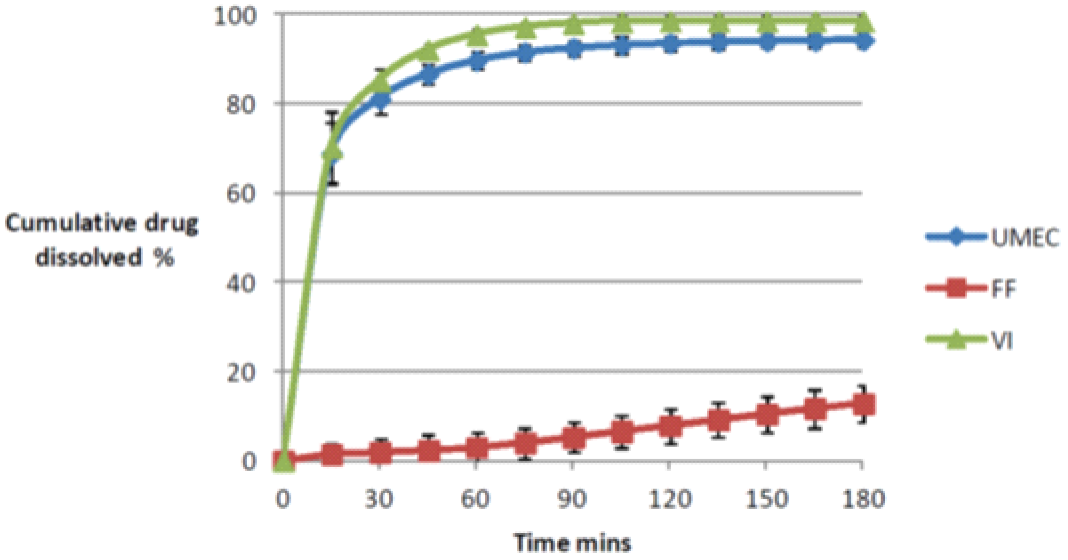


図 2.7.1.1-1　　FF/UMEC/VI 吸入粉末剤中の FF、UMEC 及び VI の溶出プロファイル

FF：フルチカゾンフランカルボン酸エステル、UMEC：ウメクリジニウム、VI：ビランテロール
Data Source: m3.2.P.2.2 Figure 18

2.7.1.1.2.　　分析法

血漿中 FF、UMEC 及び VI 濃度の測定は固相抽出（SPE）で前処理後、LC-MS/MS 法により [redacted]（[redacted]、英国）及び [redacted]（[redacted]、中国）で実施した。血漿中 FF 濃度の測定には FF 単一成分の分析法を用い、血漿中 UMEC 濃度及び VI 濃度の測定には UMEC と VI の 2 成分の同時分析法を用いた。尿中 UMEC 濃度の測定には UMEC 単一成分の分析法を用い、SPE で前処理後、LC-MS/MS 法により [redacted]（英国）で実施した。

2.7.1.1.2.1.　　FF

2.7.1.1.2.1.1.　　血漿中 FF

血漿中 FF 濃度の測定では血漿 150 µL から SPE により FF を抽出し、逆相 HPLC で分離後に MS で検出した。FF の定量範囲、選択性、精度及び真度は予め規定した許容範囲内であり、直線性は 10～1000 pg/mL の範囲で確認された。内標準物質には[$^{13}C^{2}H_{3}$]-FF を使用した（表 2.7.1.4-2）。

2.7.1.1.2.2. UMEC 及び VI

2.7.1.1.2.2.1. 血漿中 UMEC 及び VI

血漿中 UMEC 及び VI 濃度の測定では血漿 250 μL から SPE により UMEC 及び VI を抽出し、逆相 HPLC で分離後に MS で検出した。血漿中 UMEC 及び VI の定量範囲、選択性、精度及び真度は予め規定した許容範囲内であり、直線性はそれぞれ 10～2000 pg/mL 及び 10～1000 pg/mL の範囲で確認された。内標準物質には[$^{13}C_{12}$]-UMEC 及び[$^{2}H_{12}$]-VI を使用した（表 2.7.1.4-2）。

2.7.1.1.2.2.2. 尿中 UMEC

尿中 UMEC 濃度の測定では尿を 20%Tween20 溶液と 100:1 の割合で混和した試料 50 μL から SPE により UMEC を抽出し、逆相 HPLC で分離後に MS で検出した。尿中 UMEC の定量範囲、選択性、精度、及び真度は予め規定した範囲内であり、直線性は 10～5000 pg/mL の範囲で確認された。内標準物質には[$^{13}C_{12}$]-UMEC を使用した（表 2.7.1.4-2）

2.7.1.1.2.3. 精度管理

実試料分析の際には、分析単位ごとに検量線用標準試料により精度管理用試料（QC 試料）の FF、UMEC 及び VI 濃度を定量して分析性能を評価した。QC 試料の定量値と添加濃度との差が 15%を超えるものが全 QC 試料数の 1/3 以下、かつその差が 15%以内の QC 試料数の割合が各濃度において 50%以上であることを分析単位の許容基準とした。

2.7.1.1.2.4. バリデーション

2.7.1.1.2.4.1. FF

FF 分析法の検討項目は、分析対象物質の選択性、直線性、定量範囲、精度及び真度並びにヒト血漿中での安定性とした。選択性では、ヒトブランク血漿（6 個体）を測定し、妨害物質の有無を確認した。ブランク試料及び内標準物質のみを添加したブランク試料も測定し、FF 及び内標準物質の保持時間に妨害ピークがないことを確認した。バリデーション時の検量線用標準試料により 10～1000 pg/mL の範囲で直線性が確認された。精度及び真度については、既知濃度の FF を添加した血漿試料の繰り返し測定（1 回の分析単位で各濃度 6 試料）を異なる 3 回の分析単位で行うことで、分析単位内及び分析単位間の精度及び真度を評価した。

ヒト血漿中 FF は室温保存で 25 時間まで安定であった。また、-20°C 又は-70°C で凍結後に室温で融解するサイクルを 5 回繰り返した後も安定であった。ヒト全血中の FF は室温又は 37°C で保存した場合に 4 時間まで安定であった。ヒト血漿中 FF は、-20°C 又は-70°C で保存したとき 605 日まで安定であった。

2.7.1.1.2.4.2. UMEC

UMEC 分析法の検討項目は、分析対象物質の選択性、直線性、定量範囲、精度及び真度並びにヒト血漿中又は尿中での安定性とした。選択性では、ヒトブランク血漿又はブランク尿

（各 6 個体）を測定し、妨害物質の有無を確認した。ブランク試料及び内標準物質のみを添加したブランク試料も測定し、UMEC 及び内標準物質の保持時間に妨害ピークがないことを確認した。バリデーション時の検量線用標準試料により、血漿中では 10～2000 pg/mL の範囲で、尿中では 10～5000 pg/mL の範囲で直線性が確認された。精度及び真度については、既知濃度の UMEC を添加した血漿又は尿の繰り返し測定（1 回の分析単位で各濃度 6 試料）を異なる 3 回の分析単位で行うことで分析単位内及び分析単位間の精度及び真度を評価した。

ヒト血漿 UMEC は室温保存で 25 時間まで安定であった。また、-20°C 又は-70°C で凍結後に室温で融解するサイクルを 5 回繰り返した後も安定であった。ヒト全血中の UMEC は室温又は氷上で保存した場合に 4 時間まで安定であった。ヒト尿中の UMEC は、室温で 24 時間まで安定であった。また、-20°C で凍結後に室温で融解するサイクルを 5 回繰り返したときの安定性も確認された。ヒト血漿中 UMEC は-20°C 又は-80°C で保存したとき、ヒト尿中 UMEC は-20°C で保存したとき 12 ヵ月まで安定であった。

2.7.1.1.2.4.3. VI

VI 定量法の検討項目は、分析対象物質の選択性、直線性、定量範囲、精度及び真度並びにヒト血漿中での安定性とした。選択性では、ヒトブランク血漿（6 個体）を測定し妨害物質の有無を確認した。ブランク試料及び内標準物質のみを添加したブランク試料も測定し、VI 及び内標準物質の保持時間に妨害ピークがないことを確認した。バリデーション時の検量線用標準試料により 10～1000 pg/mL の範囲で直線性が確認された。精度及び真度については、既知濃度の VI を添加した血漿の繰り返し測定（1 回の分析単位で各濃度 6 試料）を異なる 3 回の分析単位で行うことで分析単位内及び分析単位間の精度及び真度を評価した。

ヒト血漿中 VI は室温保存で 25 時間まで安定であった。ヒト全血中の VI は室温又は氷上で保存した場合に 4 時間まで安定であった。また、-20°C 又は-70°C で凍結後に室温で融解するサイクルを 5 回繰り返したときの安定性も確認された。ヒト血漿中 VI は-20°C 又は-80°C 保存したとき 12 ヵ月まで安定であった。

2.7.1.1.2.5. 薬物濃度測定施設間のクロスバリデーション

ヒト血漿中 FF 濃度及び UMEC/VI 濃度の測定は、[redacted]（英国）及び[redacted]（中国）の 2 つの薬物濃度測定施設で実施されたことから測定施設間のクロスバリデーションを実施した。プールした実試料を両施設で分析した結果、両施設間の乖離度は、2/3 以上の試料で±20%の許容範囲内であり、両施設における濃度測定結果の適切性が確認された。

2.7.1.1.2.6. 実試料測定時の妥当性確認

実試料測定の際は、分析単位ごとに作成した検量線用標準試料を用いて QC 試料（各分析対象物を 3 段階又は 4 段階の濃度で添加し保存）を実試料と同時に定量した。QC 試料の測定値と添加濃度との差が 15%を超えるものが 1/3 以下、かつ 15%以内の測定値の割合が 50%以上であることを分析単位の採用基準とした。各試験の測定報告値には、上記採用基準に適合した分析単位から得られた測定結果を用いた。

実試料を再測定して、FF、UMEC、及び VI の定量値の再現性（Incurred sample reproducibility：ISR）を評価した。その結果、事前に規定した許容基準（初回測定値と再測定値の平均値の差が±20%である割合が 2/3 以上）の範囲内であり、ヒト血漿中の FF、UMEC 及び VI 並びにヒト尿中の UMEC 濃度測定値の再現性が確認された。

2.7.1.1.2.7. 生体試料分析法の結論

ヒト血漿中及び尿中の FF、UMEC 及び VI の濃度測定法は正確であり、選択性及び再現性は良好であった。

2.7.1.2. 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1. 200587 試験及び CTT116415 試験

FF/UMEC/VI を用いた臨床薬理試験 2 試験（200587 試験及び CTT116415 試験）が完了している。これらの試験の詳細は、2.7.2 項に示す。

健康被験者を対象とした臨床薬理試験（200587 試験及び CTT116415 試験）の結果から、3 剤配合剤（FF/UMEC/VI）として投与した場合、FF、UMEC 及び VI の全身曝露量は FF/VI 又は UMEC/VI の 2 剤配合剤投与時と比較して、いずれの成分でも臨床的に意義のある差はみられなかった。これらの in vivo でのデータは、2.7.1.1.1.項で述べた in vitro 溶出試験の結果と一致している。

2.7.1.2.2. バイオアベイラビリティ

FF/UMEC/VI を 3 剤配合剤として投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを評価する試験は実施していないものの、FF、UMEC 及び VI の PK は、様々な製剤及び吸入器を用いて実施した FF、FF/VI、UMEC 及び UMEC/VI の試験で評価されている（1.13.1.3）。既に得られているデータから、嚥下された FF、UMEC 及び VI による曝露はごくわずかであることが示されており、FF/UMEC/VI 吸入により嚥下された薬物による曝露への寄与を評価する必要はないと考えられた。

2.7.1.2.3. FF/UMEC/VI の生物薬剤学に関する考察

FF/UMEC/VI の 3 剤固定用量配合剤はエリプタ吸入器を用いて投与する。この吸入器には、規則的に並んだブリスターを有する 2 つのブリスターストリップが装てんされ、各ブリスターには白色の粉末（一方が微粉化した FF 及び乳糖水和物の混合物、もう一方が微粉化した UMEC 及び VI、乳糖水和物並びにステアリン酸マグネシウムの混合物）が充てんされている。

2.7.1.2.4. in vitro での性能比較データ

FF/UMEC/VI 及び承認済みのエリプタ製剤 FF/VI、UMEC/VI 及び UMEC の in vitro での性能を評価した。これらの製剤に基づき、FF/UMEC/VI の臨床開発プログラム（200587 試験及び CTT116415 試験）で使用する 3 剤配合剤及び対照配合剤を開発した。

これらの製剤の同等性を裏付けるデータにより、FF/UMEC/VI の in vitro での性能は承認済みの製剤と同等であることが確認された（3.2.P.2.2.1.1.6.参照）。

2.7.1.2.5. バイオアベイラビリティに対する食事の影響

FF/UMEC/VI 配合剤は吸入剤として投与されるが、他の吸入剤と同様、投与された薬剤の一部は嚥下されることが予測される。FF、UMEC 及び VI の経口バイオアベイラビリティはいずれもわずか（1～2%未満）であるため、吸入した FF/UMEC/VI の PK が食事の影響を受ける可能性は低いと考えられる。

2.7.1.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

第 III 相臨床プログラム及び申請用安定性試験で使用した FF/UMEC/VI の製剤バッチは、市販予定製剤と同じである。

ヒト血漿中 FF、UMEC 及び VI 濃度の測定法について [redacted]（英国）及び [redacted]（中国）の薬物濃度測定施設間のクロスバリデーションを実施し、両施設における濃度測定結果の適切性が確認された（2.7.1.1.2.5.）。

FF/VI、UMEC/VI 及び UMEC の臨床開発プログラムにおける各成分の評価に加えて、3 剤配合剤である FF/UMEC/VI を健康被験者に投与した臨床薬理試験 2 試験（200587 試験及び CTT116415 試験）の結果から、3 剤配合剤の評価には、単剤及び 2 剤配合剤のデータを外挿できると考えられた。

2.7.1.4. 付録

表 2.7.1.4-1 In Vitro 溶出試験のまとめ

薬物	採取時間 平均溶出率（%）（範囲）		
FF	15 min 1.5 (0.2 – 5.4)	30 min 2.0 (0.3 – 6.5)	45 min 2.4 (0.6 – 7.4)
	60 min 3.0 (1.1 – 8.2)	75 min 4.1 (2.1 – 9.2)	90 min 5.3 (3.2 – 10.5)
	120 min 7.9 (5.8 – 13.5)	150 min 10.5 (8.0 – 16.5)	180 min 12.9 (10.1 – 19.1)
UMEC	15 min 68.9 (64.2 – 79.3)	30 min 81.2 (77.7 – 85.0)	45 min 86.7 (83.9 – 88.8)
	60 min 89.7 (87.2 – 91.9)	75 min 91.5 (89.2 – 93.6)	90 min 92.5 (90.3 – 94.6)
	120 min 93.6 (91.5 – 95.6)	150 min 94.1 (92.2 – 96.1)	180 min 94.4 (92.7 – 96.4)
VI	15 min 70.2 (63.3 – 81.7)	30 min 85.2 (82.4 – 88.2)	45 min 92.1 (91.4 – 92.6)
	60 min 95.5 (95.1 – 95.9)	75 min 97.2 (96.7 – 97.8)	90 min 98.0 (97.5 – 98.7)
	120 min 98.5 (97.9 – 99.2)	150 min 98.5 (97.9 – 99.2)	180 min 98.5 (97.9 – 99.2)

FF=フルチカゾンフランカルボン酸エステル、UMEC=ウメクリジニウム、VI=ビランテロール
Data Source: m3.P.2.2 Table 22

表 2.7.1.4-2 Bioanalytical Methods Summary in Support of Clinical studies for UMEC/VI/FF

Validation Report No.	Clinical Study No.	Summary of Method and Validation Parameters	
UMEC (GSK573719) and VI (GW642444)			
2012N143617_01 (2013N174776_00)[a] (YAY242) ([redacted], UK)	CTT116415 200587	GSK573719 and GW642444 are extracted from 250 µL of human plasma using solid phase extraction with isotopically labelled [$^{13}C_{12}$]-GSK573719 and [$^{2}H_{12}$]-GW642444. Extracts are analysed by HPLC-MS/MS using an electrospray interface and multiple reaction monitoring.	
		LLQ	10.0 pg/mL for GSK573719 and GW642444
		Validated Range	10.0 to 2000 pg/mL for GSK573719 10.0 to 1000 pg/mL for GW642444
		Within-run Precision (%CV)	≤8.1% for GSK573719 ≤7.6% for GW642444
		Between-run Precision (%CV)	≤9.7% for GSK573719 ≤11.4% for GW642444
		Accuracy (%Bias)	-7.0% ≤ bias ≤11.0% for GSK573719 -5.7% ≤ bias ≤5.0% for GW642444 (LLQ : -6.0% ≤ bias ≤19.0%)
		Stability in Human Plasma	5 freeze-thaw cycles from -80°C at least 24 hours at room temperature for GSK573719 and GW642444 at least 12 months at -20°C and -80°C for GSK573719 and GW642444
		Stability in Human Whole Blood	at least 4 hours at room temperature and on ice
		Processed Extract Stability	at least 144 hours at 4°C
		Matrix Dilution	10-fold with human plasma
		Selectivity	GW685698 (FF) at 60 pg/mL does not adversely affect the determination of GSK573719 or GW642444 in human plasma [a]
2012N143619_01 (2013N168006_00)[b] (YAY241) ([redacted], UK)	CTT116415	GSK573719 are extracted from 50 µL human urine (treated with 20% Tween 20 solution) using solid phase extraction with isotopically labelled [$^{13}C_{12}$]-GSK573719. Extracts are analysed by HPLC-MS/MS using an electrospray interface and multiple reaction monitoring.	
		LLQ	10 pg/mL
		Validated Range	10 to 5000 pg/mL
		Within-run Precision (%CV)	≤10.6% (16.3% at LLQ)
		Between-run Precision (%CV)	≤7.3% (16.5% at LLQ)
		Accuracy (%Bias)	-10.0% ≤ bias ≤4.3%
		Stability in Human Urine	5 freeze-thaw cycles from -20°C

Validation Report No.	Clinical Study No.	Summary of Method and Validation Parameters	
			at least 24 hours at room temperature at least 12 months at -20°C
		Processed Extract Stability	at least 169 hours at 4°C
		Matrix Dilution	20-fold with human urine
		Selectivity	GW685698, GW642444, GSK1761002 and GW339067 at 250 pg/mL do not adversely affect the determination of GSK573719 in human urine [b]
2014N190410_00 (2014N204417_00)[c] (2016N285561_00)[d] (13BAS0131) ([redacted], China)	CTT116853 CTT116855 200812	GSK573719 and GW642444 are extracted from 250 µL of human plasma using solid phase extraction with isotopically labelled [13C12]-GSK573719 and [2H12]-GW642444. Extracts are analysed by HPLC-MS/MS using an electrospray interface and multiple reaction monitoring.	
		LLQ	10.0 pg/mL for GSK573719 and GW642444
		Validated Range	10.0 to 2000 pg/mL for GSK573719 10.0 to 1000 pg/mL for GW642444
		Within-run Precision (%CV)	≤6.3% for GSK573719 (15.0% at LLQ) ≤5.9% for GW642444 (10.7% at LLQ)
		Between-run Precision (%CV)	≤7.8% for GSK573719 (11.6% at LLQ) ≤4.5% for GW642444 (9.0% at LLQ)
		Accuracy (%Bias)	-9.3% ≤ bias ≤10.0% for GSK573719 -3.7% ≤ bias ≤7.0% for GW642444
		Stability in Human Plasma	5 freeze-thaw cycles from -20°C and -70°C at least 25 hours at room temperature for GSK573719 and GW642444 at least 301 days at -20°C and -70°C for GSK573719 and GW642444 [c]
		Stability in Human Blood	at least 2 hours at room temperature
		Processed Extract Re-injection	at least 32 hours at room temperature
		Matrix Dilution	10-fold with human plasma
		Stability in the presence of GW685698	at least 418 days at -20°C and -70°C for GSK573719 and GW642444 in human plasma established in the presence of GW685698 [d]

Abbreviations: CV=coefficient of variation; FF=fluticasone furoate; HPLC-MS/MS=high pressure liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection; LLQ=lower limit of quantification; UMEC=umeclidinium; VI=vilanterol:

a) Selectivity determination reported in 2013N174776_00.

b) Selectivity determination reported in 2013N168006_00.

c) Long term stability data reported in 2014N204417_00.

d) Stability in the presence of FF reported in 2016N285561_00

Validation Report No.	Clinical Study No.	Summary of Method and Validation Parameters	
FF (GW685698)			
2012N153939_00 (2013N172192_00)[a] (YAY252) (WD2002/01057/00)[b] (YAY010) (WD2006/01727/00)[c] (YAY031) (2013N159391_00)[d] (YAY259) (2012N152308_00)[e] (YAY234) ([redacted], UK)	CTT116415 200587	GW685698 is extracted from 150 µL of human plasma using solid phase extraction with isotopically labelled [$^{13}C^{2}H_{3}$]-GW685698. Extracts are analysed by HPLC-MS/MS using an APCI interface and multiple reaction monitoring.	
		LLQ	10.0 pg/mL
		Validated Range	10.0 to 1000 pg/mL
		Within-run Precision (%CV)	≤10.9%
		Between-run Precision (%CV)	≤9.8%
		Accuracy (%Bias)	-9.8% ≤ bias ≤8.0%
		Stability in Human Plasma	3 freeze-thaw cycles from -20°C [b] at least 24 hours at room temperature [b] at least 18 months at -20°C [c] at least 6 months at -80°C [d]
		Stability in Human Blood	at least 4 hours at room temperature and 37°C [e]
		Processed Extract Stability	at least 68 hours at 4°C
		Matrix Dilution	5-fold with human plasma
		Selectivity	GW642444 at 500 pg/mL and GSK573719 at 600 pg/mL do not adversely affected the determination of GW685698 in human plasma [a]

Validation Report No.	Clinical Study No.	Summary of Method and Validation Parameters	
2014N211586_00 (14BAS0262) ([redacted], China)	CTT116853 CTT116855 200812	GW685698 is extracted from 150 µL of human plasma using solid phase extraction with isotopically labelled [$^{13}C^{2}H_3$]-GW685698. Extracts are analysed by HPLC-MS/MS using an APCI interface and multiple reaction monitoring.	
		LLQ	10.0 pg/mL
		Validated Range	10.0 to 1000 pg/mL
		Within-run Precision (%CV)	≤8.8%
		Between-run Precision (%CV)	≤9.3%
		Accuracy (%Bias)	-3.7% ≤ bias ≤10.0%
		Stability in Human Plasma	5 freeze-thaw cycles from -20°C and -70°C at least 25 hours at room temperature at least 605 days at -20°C and -70°C
		Stability in Human Blood	at least 2 hours at room temperature
		Processed Extract Stability	at least 137.5 hours at 4°C
		Matrix Dilution	10-fold with human plasma
		Stability in the presence of GW642444 and GSK573719	at least 415 days at -20°C and -70°C for GW685698 in human plasma established in the presence of GW642444 and GSK573719

Abbreviations: APCI=atmospheric-pressure chemical ionization; CV=coefficient of variation; FF=fluticasone furoate; HPLC-MS/MS=high pressure liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection; LLQ=lower limit of quantification; UMEC=umeclidinium; VI=vilanterol:

a) Selectivity determination reported in 2013N172192_00.

b) Stability data at room temperature reported in WD2002/01057/00.

c) Long term stability data at -20°C reported in WD2006/01727/00.

d) Long term stability data at -80°C reported in 2013N159391/00.

e) Stability in whole blood reported in 2012N152308/00.

2.7.2. 臨床薬理試験

2.7.2.1. 背景及び概観

2.7.2.1.1. FF/UMEC/VI 3 剤配合剤

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 3 剤配合剤（FF/UMEC/VI）は、吸入粉末剤としてエリプタ®に充てんされている。エリプタには 2 つのブリスターストリップが組み込まれており、第 1 ストリップには微粉化した FF 及び乳糖水和物の混合粉末が、第 2 ストリップには微粉化した UMEC 及び VI、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物の混合粉末が充てんされている。

健康被験者及び COPD 患者に FF、UMEC 及び 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）の特性が明らかにされており、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）。

本項では、FF/UMEC/VI の健康被験者を対象とした臨床薬理試験 2 試験及び COPD 患者を対象とした第 III 相臨床試験から得られたデータを用いた母集団薬物動態（PPK）解析の結果を示す。

2.7.2.1.2. FF、UMEC 及び VI の単剤及び併用投与による臨床薬理試験の概観

これまでに、FF/VI、UMEC/VI、UMEC 及び FF 吸入投与時の広範な臨床薬理データが得られており、FF/UMEC/VI の各成分の PK の特性が明らかとなっている。FF、UMEC 及び VI の代謝及び PK 特性を表 2.7.2.1-1 に示す。

2.7.2.1.2.1. FF/VI 配合剤、FF 単剤及び VI 単剤

これまでに、FF/VI 配合剤、FF 単剤及び VI 単剤による多くの臨床薬理試験が実施されている。FF 単剤又は VI 単剤の試験では、吸入、静脈内（IV）、皮下及び経口（PO）の各経路で投与が行われた。これらの試験の大部分は健康被験者において実施し、COPD 患者、喘息患者、肝機能低下者、腎機能低下者でも実施した。FF 及び VI を同時に併用吸入投与したとき、各成分の PK パラメータは各単剤投与時と同様であり、薬物相互作用もみられなかった。FF/VI の各成分の全身曝露量は小さく、速やかに消失した。COPD 患者において、肝機能低下、腎機能低下、年齢、性別、体重又は人種による用量調整を要する結果は得られていない。

2.7.2.1.2.2. UMEC/VI 配合剤、UMEC 単剤及び VI 単剤

UMEC/VI 配合剤、UMEC 単剤及び VI 単剤による多くの臨床薬理試験が実施されている。UMEC 単剤又は VI 単剤の試験では吸入、IV、PO の各経路で投与が行われた。これらの試験の大部分は健康被験者を対象とし、COPD 患者、中等度肝機能低下者、重度腎機能低下者でも実施した。UMEC 及び VI を同時に併用吸入投与したとき、各成分の PK パラメータは単剤投与時と同様であり、薬物相互作用もみられなかった。UMEC/VI の各成分の全身曝露

量は小さく、速やかに消失した。COPD 患者において、腎機能低下又は肝機能低下、年齢、性別、体重、人種又は ICS 併用による UMEC/VI の用量調整を要する結果は得られていない。

表 2.7.2.1-1　FF、UMEC 及び VI の PK 特性

パラメータ		FF	UMEC	VI
吸収	tmax[a]	20-45 分	5-15 分	5-15 分
	絶対的 BA（吸入投与）[b]	15%	13%	27%[d]
	定常状態到達期間[c]	～6 日	7-10 日	14 日
	経口吸収率	30%以上（^{14}C 標識体の投与による。）	約 5%（^{14}C 標識体の投与による。経口投与では未変化体の回収なし。）	投与放射能の約 50%（未変化体の回収は 0.5%未満）。初回通過効果による代謝が大きい。
分布	平均分布容積	661 L	86L[e]	165 L
	血漿蛋白結合率	>99.6%	89%[f]	94%
代謝及び排泄	主要代謝経路	S-フルオロメチルカルボチオエート基の加水分解	酸化（水酸化、O-脱アルキル化）の後に抱合化（グルクロン酸及びその他の抱合）	O-脱アルキル化
	消失経路	主に代謝によって糞中に排泄される。尿中に回収された放射能は 3%未満だった。	静脈内投与後に未変化体及び代謝物が胆汁中に排泄される。^{14}C 標識体を静脈内投与後に回収された放射能は、糞中から 72%、尿中から 28%であった。	^{14}C 標識体を経口投与後に回収された放射能は、尿中から 70%、糞中から 30%であった。
	吸入投与後の 尿中排泄 (%)	NA	単回投与：約 1-2% 反復投与：約 2-4%	単回投与：約 1-2% 反復投与：NA
	血漿クリアランス[e]	65.4 L/h	151 L/h	108 L/h
	t1/2（吸入投与）	約 24h[e]	約 19h[e, g]	約 11 h[e, g]
	腎クリアランス	NA	約 6-20 L/h[e]（糸球体ろ過+尿細管分泌）	NA
薬物相互作用		・FF は CYP3A4 及び P-gp の基質である。 ・健康被験者にケトコナゾール（強力な CYP3A4 阻害薬）400 mg の経口投与を FF/VI 200/25 µg の吸入投与と反復併用したとき、FF の AUC 及び Cmax はそれぞれ平均 36 及び 33%増加し、血清コルチゾール(0-24 h)の加重平均値はプラセボ群より 27%低下した。 ・FF 又は FF/VI をケトコナゾールや他の強力な CYP3A4 阻害薬と長期間併用する際には注意する必要がある。	・UMEC は CYP2D6 及び P-gp の基質である。 ・CYP2D6 活性の欠損者で有意な曝露量の増加なし。 ・UMEC の定常状態において、健康被験者に中等度の P-gp 阻害薬であるベラパミルを併用投与すると AUC が 1.4 倍に増加したが、Cmax には影響なし。CYP2D6 活性の欠損者又は P-gp 阻害薬と併用したときの用量調節は必要なし。	・VI は CYP3A4 及び P-gp の基質である。 ・健康被験者に FF/VI 200/25 µg とケトコナゾール（強力な CYP3A4 阻害薬）400 mg（経口）を反復併用投与したとき、VI の Cmax 及び AUC はそれぞれ 22 及び 65%増加した。 ・VI の定常状態において、健康被験者（UMEC/VI を投与）に中等度の CYP3A 阻害薬及び P-gp 阻害薬であるベラパミルを併用しても AUC 及び Cmax には影響なし。 ・FF/VI をケトコナゾールや他の強力な CYP3A4 阻害薬と長期間併用する際には注意する必要がある。

パラメータ		FF	UMEC	VI
内因性 要因	腎機能低下者	・重度の腎機能低下者に FF/VI 200/25 µg を反復投与したときの FF の曝露量に影響なし。重度の腎機能低下者で用量調節は必要なし。	・重度の腎機能低下者で用量調節は必要なし。	・重度の腎機能低下者で用量調節は必要なし。
	肝機能低下者	・軽度～中等度の肝機能低下者に FF/VI 200/25 µg の反復投与、重度の肝機能低下者に FF/VI 100/12.5 µg を反復投与した。 ・FF/VI を反復投与したとき、肝機能低下者における FF の曝露量は健康被験者と比較して最大 3 倍増加した。中等度の肝機能低下者では FF の曝露量増加に伴って血清コルチゾールが 34%低下した。重度の肝機能低下者に FF/VI 100/12.5 µg を投与したときの血清コルチゾールへの影響はなかった（10%の増加）。 ・肝機能低下者に FF を投与する際には注意を要する。	・軽度～中等度の肝機能低下者で用量調節は必要なし。 ・重度の肝機能低下者に UMEC を投与する試験は実施していない。	・軽度～中等度の肝機能低下者で用量調節は必要なし。
	年齢、性別、人種	臨床的に意義のある変化は生じない。用量調節は必要ない。	臨床的に意義のある変化は生じない。用量調節は必要ない。	臨床的に意義のある変化は生じない。用量調節は必要ない。

BA=バイオアベイラビリティ、FF=フルチカゾンフランカルボン酸エステル、NA=該当せず、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
a: 単回及び反復投与時
b: 単回投与
c: 反復投与
d: FF/VI 200/25 µg 4 回吸入時
e 幾何平均
f: In vitro におけるヒト血漿蛋白結合率
g: UMEC/VI 125/25 µg 反復投与時 (DB2114635)

2.7.2.2. 個々の試験結果

2.7.2.2.1. 臨床薬物動態試験

健康被験者及びCOPD患者における各成分（FF、UMEC及びVI）の吸収、分布、代謝、排泄（ADME）、PK及びPD特性は、FF/VI及びUMEC/VIの2剤配合剤及びFF及びUMEC単剤治療薬としての開発段階で検討されている。

2.7.2.2.1.1. 健康被験者における薬物動態

健康被験者に3剤配合剤（FF/UMEC/VI）を投与したときの各成分のPKプロファイルを200587試験及びCTT116415試験で確認した。表 2.7.2.2-1に試験の概略を示す。

表 2.7.2.2-1 健康被験者における臨床薬理試験

試験	デザイン	被験者	投与
200587	OL, R, SD, 4期 XO	健康被験者 19～66歳 44例	FF/UMEC/VI 400/500/100 µg FF/UMEC/VI 400/250/100 µg FF/VI 400/100 µg UMEC/VI 250/100 µg
CTT116415	R, DB, SD, 4期 XO	健康被験者 20～56歳 44例	FF/UMEC/VI 400/500/100 µg FF/VI 400/100 µg FF/UMEC 400/500 µg UMEC/VI 500/100 µg

DB=二重盲検、OL=非盲検、R=ランダム化、SD=単回投与 、XO=クロスオーバー

200587試験

200587試験は、健康被験者を対象とした第I相、非盲検、ランダム化、単回投与、4期、4通りの投与順序によるクロスオーバー試験であった。本試験の目的は、UMECの異なる用量（UMEC 250 µg又は500 µg）におけるFF/UMEC/VI投与時の各成分の全身曝露量を比較することであった。3剤配合剤と2剤配合剤間における各成分のPKを比較するため、FF/VI及びUMEC/VIの2剤配合剤投与も設定した。各成分の全身曝露量の特性を適切に評価するため、臨床用量を上回る用量（FF及びVIは4倍、UMECは4倍又は8倍）を投与した。

CTT116415試験

CTT116415試験は、健康被験者を対象とした第I相、ランダム化、二重盲検、単施設、単回、4期、4通りの投与順序によるクロスーバー試験であった。本試験の目的は、FF、UMEC及びVIのPK及びPD（心拍数、血清カリウム、血糖）を評価し、FF/UMEC/VI配合剤と、FF/VI及びFF/UMECの2剤配合剤における各成分のPKを比較することであった。各成分のPKプロファイルを適切に検討するため、臨床用量を上回る用量（FF及びVIは4倍、UMECは8倍）を投与することとした。また、UMECのPK評価のため、血漿検体に加えて尿検体も採取した。

以下に、上述の2試験におけるFF、UMEC及びVIのPKの結果を示す。

2.7.2.2.1.1.1. FF

2.7.2.2.1.1.1.1. 200587 試験

FF の血漿中濃度－時間推移を図 2.7.2.2-1 に、FF の PK パラメータ及びその比較を表 2.7.2.2-2 及び表 2.7.2.2-3 に示す。

FF/UMEC/VI 400/250/100 µg を吸入投与したとき、FF の平均血漿中濃度－時間推移は FF/UMEC/VI 400/500/100 µg 及び FF/VI 400/100 µg 投与時と類似していた（図 2.7.2.2-1）。tmax（中央値）はいずれの製剤でも 0.225～0.25 時間であり、同程度であった（表 2.7.2.2-2）。3 剤配合剤（FF/UMEC/VI）と 2 剤配合剤（FF/VI）を比較した時、FF の曝露量（AUC(0-4)及び Cmax）の比がほぼ 1 であったことから、2 剤及び 3 剤配合剤投与時の FF の PK に差がないことが示された。

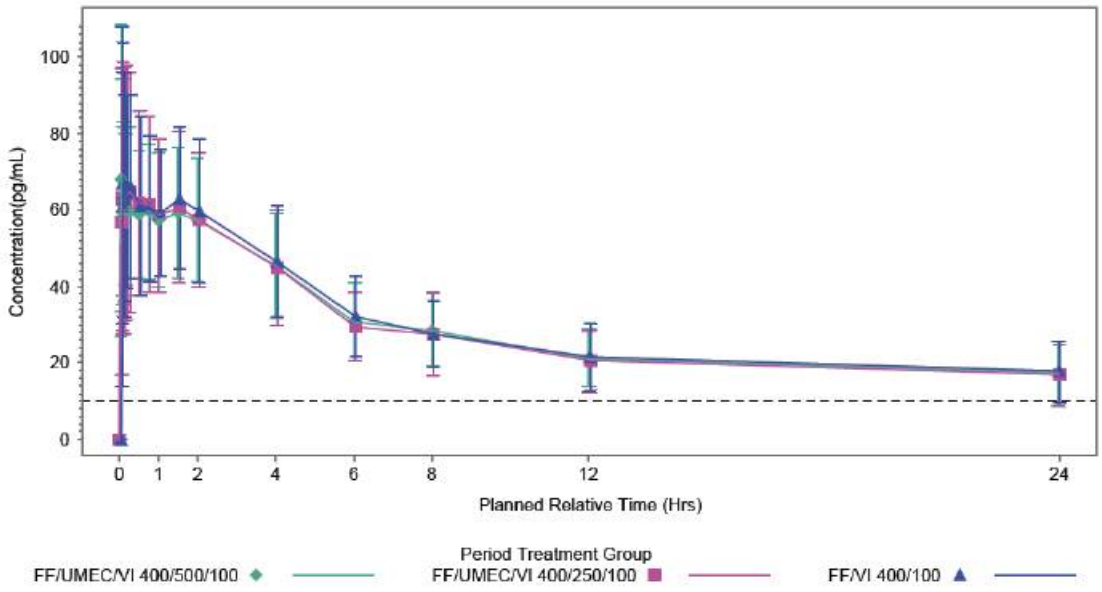


図 2.7.2.2-1 投与別の血漿中 FF 濃度－時間推移（平均値±SD）（200587 試験）

Data Source: 200587 試験 Figure 10.22
SD=標準偏差
FF の定量下限=10 pg/mL

表 2.7.2.2-2　　FF の血漿中 PK パラメータ（200587 試験）

パラメータ	投与	N	n	幾何平均値	95% CI	%CVb[a]
AUC(0–4) (pg･h/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100	44	44	211.9	196.1, 229.1	26.0
	FF/UMEC/VI 400/250/100	43	43	210.9	191.7, 232.1	31.8
	FF/VI 400/100	43	43	218.5	199.8, 238.8	29.6
AUC(0–t) (pg･h/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100	44	44	629.1	554.7, 713.4	43.2
	FF/UMEC/VI 400/250/100	43	43	607.3	525.2, 702.2	49.9
	FF/VI 400/100	43	43	643.6	565.8, 732.1	43.8
Cmax (pg/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100	44	44	81.45	73.27, 90.56	35.9
	FF/UMEC/VI 400/250/100	43	43	81.07	72.19, 91.05	39.1
	FF/VI 400/100	43	43	85.69	76.62, 95.82	37.6
tlast (h)[b]	FF/UMEC/VI 400/500/100	44	44	24.000	3.98, 24.10	NA
	FF/UMEC/VI 400/250/100	43	43	24.000	6.00, 24.12	NA
	FF/VI 400/100	43	43	24.020	8.00, 24.12	NA
tmax (h)[b]	FF/UMEC/VI 400/500/100	44	44	0.225	0.05, 2.00	NA
	FF/UMEC/VI 400/250/100	43	43	0.250	0.05, 2.00	NA
	FF/VI 400/100	43	43	0.250	0.03, 2.02	NA

Data Source: 200587 試験 Table 10.2
AUC=血漿中濃度－時間曲線下面積、CI=信頼区間、Cmax=最高血漿中濃度、CV=変動係数、NA=該当せず、tmax=最高薬物濃度到達時間、tlast=定量可能な血漿中濃度の最終時点
a. 被験者間変動係数
b. 中央値（最小値、最大値）
n=パラメータを算出した被験者数

表 2.7.2.2-3　　FF の PK パラメータの比較（200587 試験）

パラメータ	投与	比 (SE loge)	90% CI	CVw%[a]
AUC(0-4) (pg･h/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100 vs FF/UMEC/VI 400/250/100	1.003 (0.032)	0.951, 1.058	14.9
	FF/UMEC/VI 400/250/100 vs FF/VI 400/100	0.967 (0.032)	0.917, 1.020	-
Cmax (pg/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100 vs FF/UMEC/VI 400/250/100	1.006 (0.049)	0.927, 1.092	23.1
	FF/UMEC/VI 400/250/100 vs FF/VI 400/100	0.946 (0.049)	0.872, 1.026	-

Data Source: 200587 試験 Table 10.3
AUC=血漿中濃度－時間曲線下面積、CI=信頼区間、Cmax=最高血漿中濃度、CV=変動係数、SE=標準誤差、
a. 被験者内変動係数

2.7.2.2.1.1.1.2.　　CTT116415 試験

FF の血漿中濃度－時間推移を図 2.7.2.2-2 に示す。また、FF の PK パラメータ及びその比較を表 2.7.2.2-4 及び表 2.7.2.2-5 に示す。

FF の平均血漿中濃度－時間推移は、FF/UMEC/VI 400/500/100 μg の吸入投与時と FF/UMEC 400/500 μg 及び FF/VI 400/100 μg の 2 剤配合剤吸入投与時で類似していた（図 2.7.2.2-2）。FF/UMEC/VI と FF/VI 投与時の FF の AUC(0-8)及び Cmax は FF/UMEC/VI 投与時の方がそれぞれ 17%及び 23%高かった（表 2.7.2.2-5）。FF/UMEC/VI と FF/UMEC 投与時の FF の AUC(0-8)及び Cmax は同程度であった（表 2.7.2.2-4）。

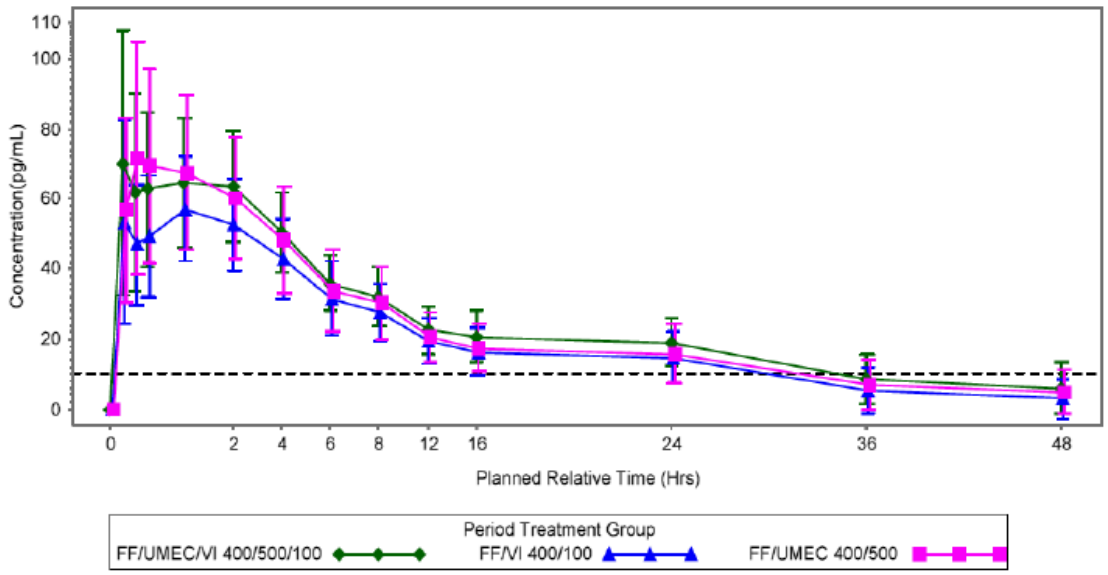


図 2.7.2.2-2　投与別の血漿中 FF 濃度－時間推移［平均（±SD）］（CTT116415 試験）

Data Source: CTT116415 試験 Figure 10.25
SD=標準偏差、
FF の定量下限 =10 pg/mL

表 2.7.2.2-4　FF の血漿中 PK パラメータ（CTT116415 試験）

パラメータ	投与	N	n	幾何平均値	95% CI	%CVb[a]
AUC(0–8) (pg･h/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100	43	43	382.7	356.9, 410.4	23.0
	FF/VI 400/100	42	42	322.0	297.8, 348.1	25.5
	FF/UMEC 400/500	43	42	365.8	333.2, 401.6	30.6
AUC(0–inf) (pg･h/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100	43	23	1249.7	1020.1, 1531.0	49.6
	FF/VI 400/100	42	18	1141.7	860.5, 1514.7	61.8
	FF/UMEC 400/500	43	26	1118.4	899.8, 1390.2	58.0
Cmax (pg/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100	43	43	79.40	71.67, 87.96	34.2
	FF/VI 400/100	42	42	63.57	58.03, 69.64	29.9
	FF/UMEC 400/500	43	42	79.19	70.99, 88.34	36.2
t1/2 (h)	FF/UMEC/VI 400/500/100	43	29	21.597	17.231, 27.068	65.0
	FF/VI 400/100	42	25	22.361	17.640, 28.346	62.5
	FF/UMEC 400/500	43	29	20.713	16.663, 25.746	62.2
tmax (h)[b]	FF/UMEC/VI 400/500/100	43	43	0.230	0.07, 2.03	NA
	FF/VI 400/100	42	42	1.000	0.07, 2.10	NA
	FF/UMEC 400/500	43	42	0.500	0.07, 2.05	NA
tlast (h)[b]	FF/UMEC/VI 400/500/100	43	43	36.030	7.98, 48.25	NA
	FF/VI 400/100	42	42	24.045	8.00, 48.12	NA
	FF/UMEC 400/500	43	42	36.000	8.00, 48.20	NA

Data Source: CTT116415 試験 Table 10.02
AUC=血漿中濃度－時間曲線下面積、CI=信頼区間、Cmax=最高血漿中濃度、CV=変動係数、NA=該当せず、t1/2=半減期、tmax=最高血漿中濃度到達時間、tlast=最終血漿中濃度定量可能時点
a. 被験者間変動係数
b. 中央値（最小値、最大値）
n=パラメータを算出した被験者数

表 2.7.2.2-5　　FF の PK パラメータの比較（CTT116415 試験）

パラメータ	投与	比 (SE loge)	90% CI	CVw%[a]
AUC(0-8) (pg･h/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100 vs FF/VI 400/100	1.173 (0.029)	1.118, 1.230	13.2
	FF/UMEC/VI 400/500/100 vs FF/UMEC 400/500	1.053 (0.029)	1.004, 1.104	-
Cmax (pg/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100 vs FF/VI 400/100	1.233 (0.045)	1.144, 1.328	20.7
	FF/UMEC/VI 400/500/100 vs FF/UMEC 400/500	1.007 (0.045)	0.935, 1.085	-

Data Source: CTT116415 試験 Table 10.03
AUC=血漿中濃度－時間曲線下面積、CI=信頼区間、Cmax=最高血漿中濃度、CV=変動係数、
a. 被験者内変動係数

2.7.2.2.1.1.2.　　UMEC

2.7.2.2.1.1.2.1.　　200587 試験

UMEC の血漿中濃度－時間推移を図 2.7.2.2-3 に示す。また、UMEC の PK パラメータ及びその比較を表 2.7.2.2-6 及び表 2.7.2.2-7 に示す。

UMEC の血漿中濃度－時間推移は FF/UMEC/VI 及び UMEC/VI 投与では同様の推移を示した。FF/UMEC/VI 400/500/100 µg 及び FF/UMEC/VI 400/250/100 µg 投与時、UMEC の血漿中濃度は UMEC の増量（250 µg から 500 µg への増量）に比例して増加した（図 2.7.2.2-3）。FF/UMEC/VI として UMEC 250 µg 及び 500 µg を投与したとき、血漿中 UMEC の濃度は、それぞれ概ね 2 時間及び 4 時間まで定量可能であった。FF/UMEC/VI を吸入投与したときの投与量で補正した UMEC の曝露量（Cmax 及び AUC）は UMEC/VI 吸入投与時と同程度であった（表 2.7.2.2-7）。

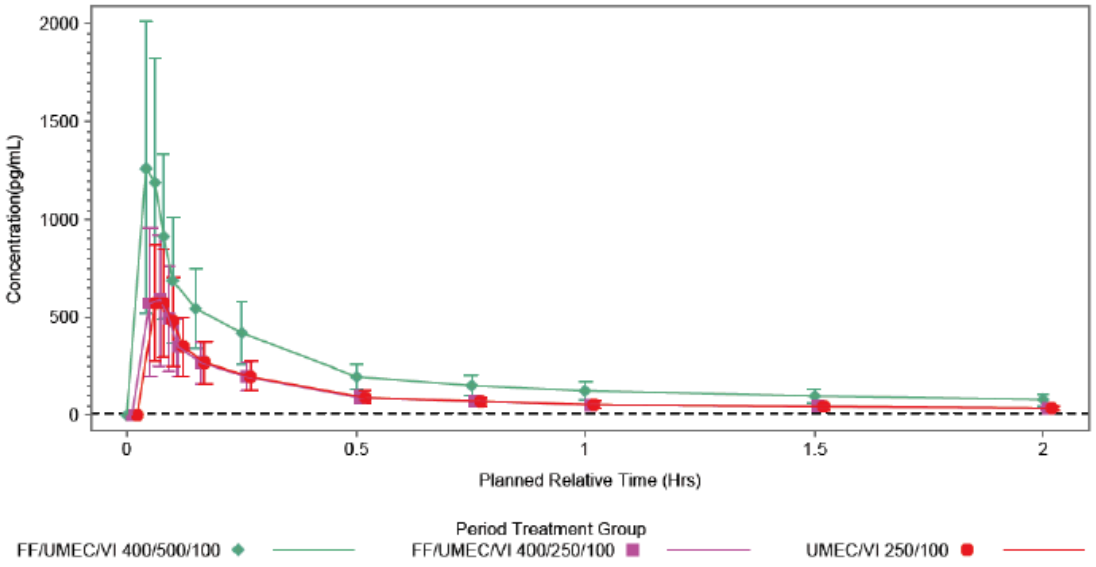


図 2.7.2.2-3　投与別の血漿中 UMEC 濃度－時間推移（平均値±SD）（投与後 2 時間まで）（200587 試験）

Data Source: 200587 試験 Figure 10.25
SD=標準偏差、
UMEC の定量下限=10 pg/mL

表 2.7.2.2-6　UMEC の PK パラメータ（200587 試験）

パラメータ	投与	N	n	幾何平均値	95% CI	%CVb[a]
AUC(0–2) (pg･h/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100	44	44	422.8	383.1, 466.5	33.3
	FF/UMEC/VI 400/250/100	43	43	204.7	186.1, 225.1	31.6
	UMEC/VI 250/100	43	43	203.5	186.3, 222.3	29.3
AUC(0–t) (pg･h/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100	44	44	770.3	688.1, 862.3	38.4
	FF/UMEC/VI 400/250/100	43	43	322.5	282.1, 368.7	45.6
	UMEC/VI 250/100	43	43	309.9	275.0, 349.3	40.4
Cmax (pg/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100	44	44	1098.34	909.97, 1325.71	68.3
	FF/UMEC/VI 400/250/100	43	43	539.47	443.06, 656.86	71.1
	UMEC/VI 250/100	43	43	548.57	462.61, 650.52	59.9
tmax (h)[b]	FF/UMEC/VI 400/500/100	44	44	0.050	0.05, 0.17	NA
	FF/UMEC/VI 400/250/100	43	43	0.080	0.05, 0.12	NA
	UMEC/VI 250/100	43	43	0.070	0.03, 0.20	NA
t1/2 (h)	FF/UMEC/VI 400/500/100	44	15	4.061	2.675, 6.165	87.5
	FF/UMEC/VI 400/250/100	43	22	2.275	1.985, 2.608	31.6
	UMEC/VI 250/100	43	29	2.326	2.099, 2.577	27.4

Data Source: 200587 試験 Table 10.5
AUC=血漿中濃度－時間曲線下面積、CI=信頼区間、Cmax=最高血漿中濃度、CV=変動係数、NA=該当せず、t1/2=消失相半減期、tmax=最高薬物濃度到達時間、
a. 被験者間変動係数
b. 中央値（最小値、最大値）
n=パラメータを算出した被験者数

表 2.7.2.2-7　投与量で補正した UMEC の PK パラメータの比較（200587 試験）

パラメータ	投与	比 (SE loge)	90% CI	CVw%[a]
AUC(0-2) (pg･h/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100 vs FF/UMEC/VI 400/250/100	1.044 (0.031)	0.991, 1.100	14.6
	FF/UMEC/VI 400/250/100 vs UMEC/VI 250/100	1.004 (0.031)	0.953, 1.058	-
Cmax (pg/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100 vs FF/UMEC/VI 400/250/100	1.040 (0.048)	0.960, 1.127	22.7
	FF/UMEC/VI 400/250/100 vs UMEC/VI 250/100	0.983 (0.048)	0.908, 1.066	-

Data Source: 200587 試験 Table 10.6
AUC=血漿中濃度－時間曲線下面積、CI=信頼区間、Cmax=最高血漿中濃度、CV=変動係数、SE=標準誤差、
a. 被験者内変動係数

2.7.2.2.1.1.2.2.　CTT116415 試験

UMEC の血漿中濃度－時間推移を図 2.7.2.2-4 に示す。また、UMEC の血漿中 PK パラメータ及びその比較を表 2.7.2.2-8 及び表 2.7.2.2-9 に、尿中 PK パラメータを表 2.7.2.2-10 に示す。

FF/UMEC/VI 投与時、UMEC の平均血漿中濃度－時間推移は、UMEC/VI 投与時と類似していた（図 2.7.2.2-4）。FF/UMEC/VI 投与時と UMEC/VI 投与時の UMEC の曝露量（Cmax 及び AUC）は同程度であった。FF/UMEC/VI として投与した時と UMEC/VI として投与した時の UMEC の Cmax 及び AUC の比及び 90% CI は、0.80～1.25 の範囲内と両パラメータとも類似していた（表 2.7.2.2-9）。これらの結果も 200587 試験と一致していた（2.7.2.2.1.1.2.1 項）。

また、3 剤及び 2 剤配合剤投与時の UMEC の尿中 PK パラメータも類似していた（表 2.7.2.2-10）。

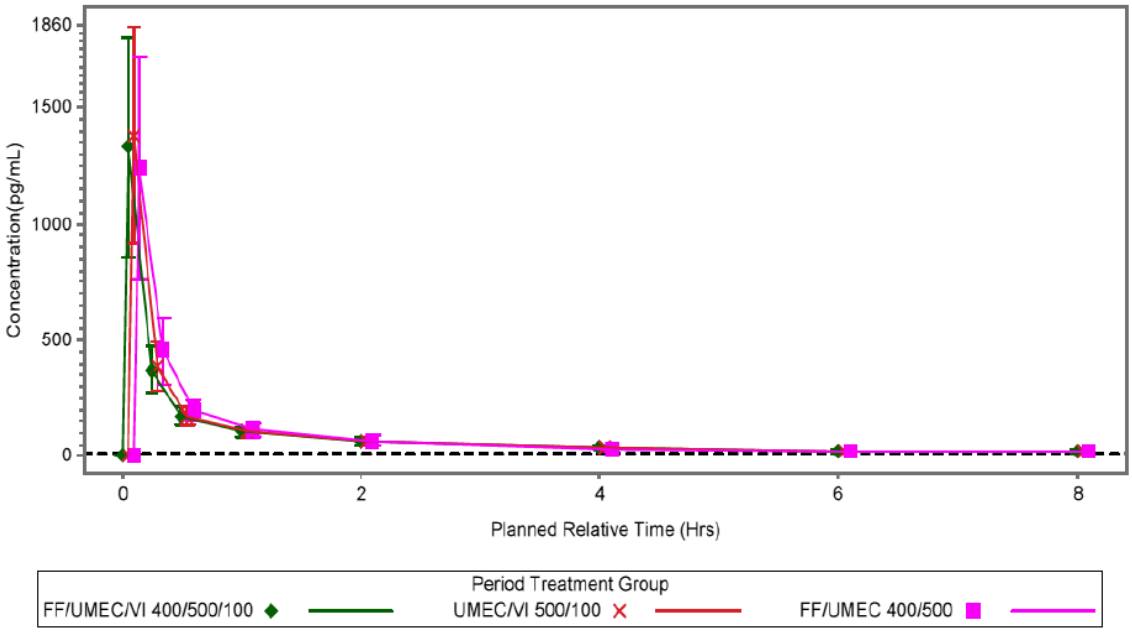


図 2.7.2.2-4　投与別の血漿中 UMEC 濃度－時間推移（平均値±SD）（CTT116415 試験）

Data Source: CTT116415 試験 Figure 10.26
SD=標準偏差、
UMEC の定量下限=10 pg/mL

表 2.7.2.2-8　UMEC の血漿中 PK パラメータ（CTT116415 試験）

パラメータ	投与	N	n	幾何平均値	95% CI	%CVb[a]
AUC(0–4) (pg･h/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100	43	43	493.9	459.4, 531.1	23.9
	UMEC/VI 500/100	41	41	501.9	462.8, 544.3	26.1
	FF/UMEC 400/500	43	42	497.7	461.1, 537.2	24.9
AUC(0–24) (pg･h/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100	43	34	862.2	812.8, 914.5	17.0
	UMEC/VI 500/100	41	37	842.4	763.0, 930.2	30.4
	FF/UMEC 400/500	43	38	794.4	732.1, 862.0	25.2
AUC(0–inf) (pg･h/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100	43	8	1142.9	774.8, 1685.7	49.1
	UMEC/VI 500/100	41	10	889.1	537.0, 1472.3	80.2
	FF/UMEC 400/500	43	14	826.0	631.9, 1079.7	49.0
Cmax (pg/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100	43	43	1188.6	1014.9, 1392.1	54.9
	UMEC/VI 500/100	41	41	1217.2	1015.7, 1458.7	62.4
	FF/UMEC 400/500	43	42	1098.9	950.4, 1270.5	49.2
t1/2 (h)	FF/UMEC/VI 400/500/100	43	12	24.596	12.005, 50.397	160.5
	UMEC/VI 500/100	41	15	17.808	8.484, 37.380	223.8
	FF/UMEC 400/500	43	19	14.301	8.032, 25.463	178.6
tmax (h)[b]	FF/UMEC/VI 400/500/100	43	43	0.080	0.07, 0.25	NA
	UMEC/VI 500/100	41	41	0.080	0.07, 0.32	NA
	FF/UMEC 400/500	43	42	0.080	0.07, 0.25	NA
tlast (h)[b]	FF/UMEC/VI 400/500/100	43	43	36.000	7.98, 48.08	NA
	UMEC/VI 500/100	41	41	36.020	6.00, 48.32	NA
	FF/UMEC 400/500	43	42	24.030	4.02, 48.20	NA

Data Source: CTT116415 試験 Table 10.05
AUC=血漿中濃度－時間曲線下面積、CI=信頼区間、Cmax=最高血漿中濃度、CV=変動係数、NA=該当せず、t1/2=半減期、tmax=最高血漿中濃度到達時間、tlast=定量可能な血漿中濃度の最終時点
a. 被験者間変動係数
b. 中央値（最小値、最大値）
n=パラメータを算出した被験者数

表 2.7.2.2-9　UMEC の PK パラメータの比較（CTT116415 試験）

パラメータ	投与 (Test vs. Ref)	比 (SE loge)	90% CI	CVw%[a]
AUC(0-4) (pg･h/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100 vs UMEC/VI 500/100	0.984 (0.032)	0.933, 1.037	14.4
	FF/UMEC/VI 400/500/100 vs FF/UMEC 400/500	0.986 (0.032)	0.936, 1.039	-
Cmax (pg/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100 vs UMEC/VI 500/100	0.988 (0.075)	0.873, 1.119	35.1
	FF/UMEC/VI 400/500/100 vs FF/UMEC 400/500	1.092 (0.075)	0.965, 1.237	-

Data Source: CTT116415 試験 Table 10.06
AUC=血漿中濃度－時間曲線下面積、CI=信頼区間、Cmax=最高血漿中濃度、CV=変動係数
a. 被験者内変動係数

表 2.7.2.2-10　UMEC の尿中 PK パラメータ（CTT116415 試験）

パラメータ	投与	N	n	幾何平均値	95% CI	%CVb [a]
fe(0-24)[b] (%)	FF/UMEC/VI 400/500/100	43	40	1.96	1.19, 5.08	NA
	UMEC/VI 500/100	41	37	1.96	0.90, 3.24	NA
	FF/UMEC400/500	43	42	1.89	0.90, 3.21	NA
t1/2 (h)	FF/UMEC/VI 400/500/100	43	21	15.927	11.940, 21.246	70.2
	UMEC/VI 500/100	41	17	12.961	10.318, 16.281	46.6
	FF/UMEC 400/500	43	18	15.287	12.238, 19.094	47.1
CLr (L/h)	FF/UMEC/VI 400/500/100	43	32	11.984	10.737, 13.375	31.2
	UMEC/VI 500/100	41	33	11.658	10.584, 12.842	27.8
	FF/UMEC 400/500	43	38	11.991	10.972, 13.106	27.5

Data Source: CTT116415 試験 Table 10.11
CI=信頼区間、CV=変動係数、NA=該当せず、
a: 被験者間変動係数
b. 中央値（最小値, 最大値）

2.7.2.2.1.1.3.　VI

2.7.2.2.1.1.3.1.　200587 試験

VI の血漿中濃度－時間推移を図 2.7.2.2-5 に示す。また、VI の PK パラメータ及びその比較を表 2.7.2.2-11 及び表 2.7.2.2-12 に示す。

FF/UMEC/VI、UMEC/VI 及び FF/VI の投与時、VI の血漿中濃度－時間推移は類似しており、急速に吸収された後（tmax；投与後約 7 分）、急速に分布及び排泄され、消失半減期は約 5 時間であった（表 2.7.2.2-11）。

UMEC の異なる用量（250 及び 500 μg）の FF/UMEC/VI を投与したとき、VI の PK に差はみられなかった。FF/UMEC/VI 400/250/100 μg 投与時の VI の AUC(0-6)は、UMEC/VI 250/100 μg 投与時と同程度であった（表 2.7.2.2-11）。FF/UMEC/VI 400/250/100 μg を投与したとき、VI の Cmax は UMEC/VI 250/100 μg 投与時より約 21%高かったものの、VI の AUC は同程度であることから送達量の違いによるものではないと考えられた。VI の臨床用量を超える用量投与時には心拍数が増加したものの、各製剤間の PD に大きな差はみられず、COPD 患者における曝露量は健康被験者より低いことから、FF/UMEC/VI 400/250/100 μg 投与時の VI の Cmax が高かったことに臨床的に意義はないと考えられた。

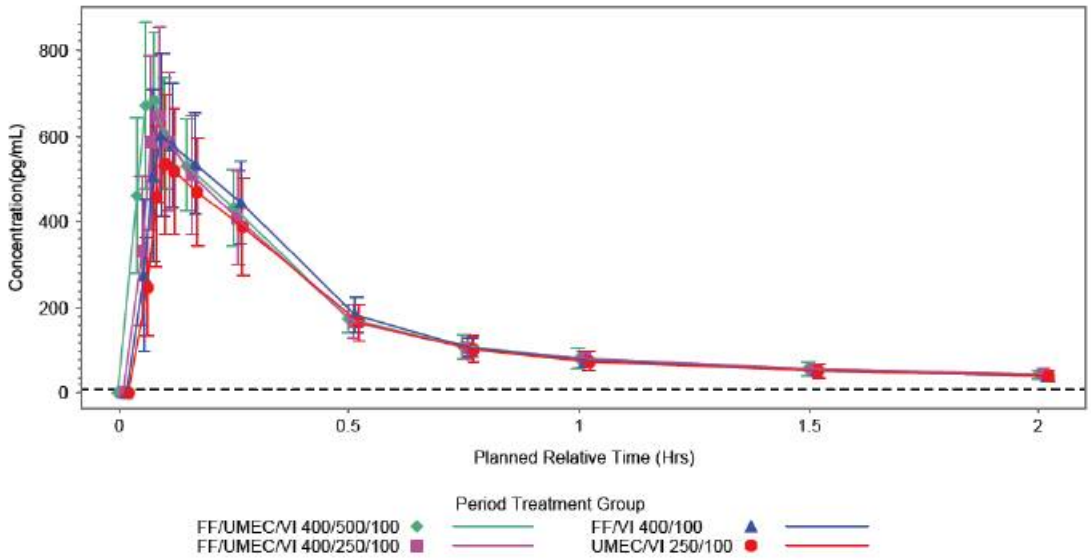


図 2.7.2.2-5　投与別の血漿中 VI 濃度－時間推移（平均値±SD）（投与後 2 時間まで）（200587 試験）

Data Source: 200587 試験 Figure 10.26
SD=標準偏差
VI の定量下限=10 pg/mL

表 2.7.2.2-11　VI の血漿中 PK パラメータ（200587 試験）

パラメータ	投与	N	n	幾何平均値	95% CI	%CVb[a]
AUC(0–6) (pg･h/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100	44	44	422.9	401.8, 445.2	17.0
	FF/UMEC/VI 400/250/100	43	43	402.9	379.0, 428.3	20.0
	FF/VI 400/100	43	43	407.7	383.8, 433.1	19.8
	UMEC/VI 250/100	43	43	370.9	347.1, 396.4	21.9
AUC(0–t) (pg･h/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100	44	44	497.8	464.0, 534.0	23.4
	FF/UMEC/VI 400/250/100	43	43	488.3	449.4, 530.6	27.5
	FF/VI 400/100	43	43	507.0	466.7, 550.6	27.3
	UMEC/VI 250/100	43	43	436.4	398.1, 478.3	30.5
Cmax (pg/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100	44	44	695.83	646.14, 749.33	24.7
	FF/UMEC/VI 400/250/100	43	43	637.53	580.17, 700.55	31.4
	FF/VI 400/100	43	43	600.60	548.49, 657.66	30.1
	UMEC/VI 250/100	43	43	529.39	482.37, 580.99	30.9
tmax (h)[b]	FF/UMEC/VI 400/500/100	44	44	0.120	0.08, 0.20	NA
	FF/UMEC/VI 400/250/100	43	43	0.120	0.08, 0.17	NA
	FF/VI 400/100	43	43	0.120	0.08, 0.20	NA
	UMEC/VI 250/100	43	43	0.120	0.10, 0.20	NA
t1/2 (h)	FF/UMEC/VI 400/500/100	44	19	4.455	3.505, 5.663	53.0
	FF/UMEC/VI 400/250/100	43	20	4.804	3.627, 6.363	65.9
	FF/VI 400/100	43	18	4.854	4.014, 5.870	39.7
	UMEC/VI 250/100	43	19	4.706	3.577, 6.192	61.9

Data Source: 200587 試験 Table 10.8
AUC=血漿中濃度－時間曲線下面積、CI=信頼区間、Cmax=最高血漿中濃度、CV=変動係数、NA=該当せず、t1/2=消失相半減期、tmax=最高薬物濃度到達時間、
a. 被験者間変動係数
b. 中央値（最小値、最大値）
n=パラメータを算出した被験者数

表 2.7.2.2-12　　VI の PK パラメータの比較（200587 試験）

パラメータ	投与	比 (SE loge)	90% CI	CVw%[a]
AUC(0-6) (pg･h/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100 vs FF/UMEC/VI 400/250/100	1.051 (0.024)	1.010, 1.094	11.2
	FF/UMEC/VI 400/250/100 vs FF/VI 400/100	0.988 (0.024)	0.949, 1.028	-
	FF/UMEC/VI 400/250/100 vs UMEC/VI 250/100	1.086 (0.024)	1.043, 1.130	-
Cmax (pg/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100 vs FF/UMEC/VI 400/250/100	1.095 (0.032)	1.038, 1.155	15.1
	FF/UMEC/VI 400/250/100 vs FF/VI 400/100	1.061 (0.032)	1.006, 1.120	-
	FF/UMEC/VI 400/250/100 vs UMEC/VI 250/100	1.205 (0.032)	1.142, 1.271	-

Data Source: 200587 試験 Table 10.9
AUC=血漿中濃度－時間曲線下面積、CI=信頼区間、Cmax=最高血漿中濃度、CV=変動係数、SE=標準誤差
a. 被験者内変動係数

2.7.2.2.1.1.3.2.　　CTT116415 試験

VI の血漿中濃度－時間推移を図 2.7.2.2-6 に示す。また、VI の PK パラメータ及びその比較を表 2.7.2.2-13 及び表 2.7.2.2-14 に示す。

FF/UMEC/VI、FF/VI 及び UMEC/VI を投与したとき、VI の血漿中濃度－時間推移は 200587 試験と同様の推移を示した（図 2.7.2.2-6）。FF/UMEC/VI と FF/VI 及び UMEC/VI を比較した時、VI の AUC の比の 90% CI は 0.80～1.25 の範囲内であり、製剤間で類似していた（表 2.7.2.2-14）。また、FF/UMEC/VI 投与時の VI の Cmax は UMEC/VI 及び FF/VI 投与時と比べて高く（それぞれ平均 33%及び 46%）、これは 200587 試験で FF/UMEC/VI 投与時の VI の Cmax が UMEC/VI 及び FF/VI 投与時と比べて高かったことと一致していた。FF/UMEC/VI 投与時の VI の Cmax が UMEC/VI 及び FF/VI 投与時と比べて高くなる理由については、in vitro での検討において製剤間の粒度分布に有意な差が示唆されていないため不明である。なお、VI の吸収は速やか（tmax：5～15 分）であり、本試験では吸収相の PK 検体が 5 分と 15 分に採取されたことから、Cmax が正確に測定できていない可能性がある。FF/UMEC/VI 投与時の VI の Cmax が UMEC/VI 及び FF/VI 投与時より高いことによる心拍数への大きな変動はみられていない（2.7.2.2.2.2.1.）。

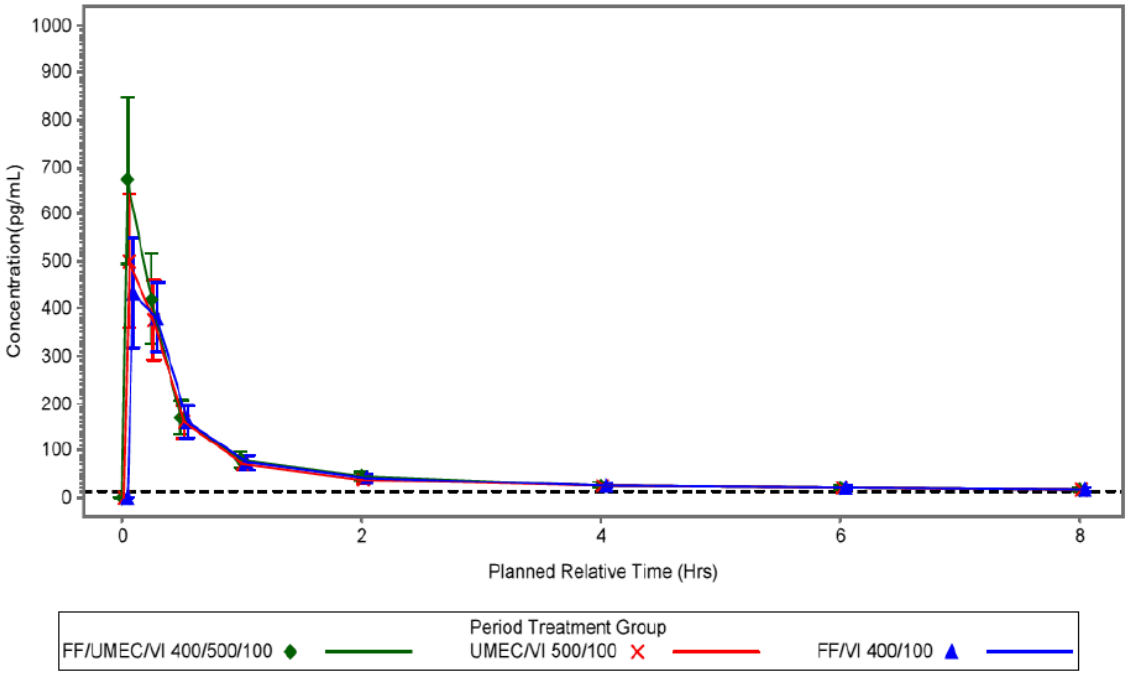


図 2.7.2.2-6　　投与別の血漿中 VI 濃度－時間推移（平均値±SD）（CTT116415 試験）

Data Source: CTT116415 試験 Figure 10.27
SD=標準偏差、
VI の定量下限=10 pg/mL

表 2.7.2.2-13　　VI の血漿中 PK パラメータ（CTT116415 試験）

パラメータ	投与	N	n	幾何平均値	95% CI	%CVb[a]
AUC(0–2) (pg･h/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100	43	43	307.2	289.2, 326.5	19.9
	UMEC/VI 500/100	41	41	264.0	247.3, 281.8	20.9
	FF/VI 400/100	42	42	259.9	246.5, 274.0	17.1
AUC(0–inf) (pg･h/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100	43	39	675.7	617.5, 739.3	28.3
	UMEC/VI 500/100	41	37	587.7	537.9, 642.1	27.0
	FF/VI 400/100	42	35	610.8	550.4, 677.9	31.0
Cmax (pg/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100	43	43	638.9	586.1, 696.4	28.6
	UMEC/VI 500/100	41	41	486.4	445.0, 531.7	28.8
	FF/VI 400/100	42	42	442.0	412.0, 474.2	22.8
t1/2 (h)	FF/UMEC/VI 400/500/100	43	39	8.607	7.391, 10.025	49.7
	UMEC/VI 500/100	41	38	7.607	6.443, 8.982	53.9
	FF/VI 400/100	42	38	8.958	7.393, 10.854	63.8
tmax (h)[b]	FF/UMEC/VI 400/500/100	43	43	0.080	0.07, 0.25	NA
	UMEC/VI 500/100	41	41	0.080	0.07, 0.27	NA
	FF/VI 400/100	42	42	0.080	0.07, 0.27	NA
tlast (h)[b]	FF/UMEC/VI 400/500/100	43	43	12.050	4.02, 24.10	NA
	UMEC/VI 500/100	41	41	12.000	2.00, 24.02	NA
	FF/VI 400/100	42	42	12.020	4.02, 24.17	NA

Data Source: CTT116415 試験 Table 10.08
AUC=血漿中濃度－時間曲線下面積、CI=信頼区間、Cmax=最高血漿中濃度、CV=変動係数、NA=該当せず、t1/2=半減期、tmax=最高血漿中濃度到達時間、tlast=定量可能な血漿中濃度の最終時点
a. 被験者間変動係数
b. 中央値（最小値、最大値）
n=パラメータを算出した被験者数

表 2.7.2.2-14　　VI の PK パラメータの比較（CTT116415 試験）

パラメータ	投与 (Test vs. Ref)	比 (SE loge)	90% CI	CVw%[a]
AUC(0-2) (pg･h/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100 vs UMEC/VI 500/100	1.177 (0.023)	1.132, 1.224	10.6
	FF/UMEC/VI 400/500/100 vs FF/VI 400/100	1.196 (0.023)	1.150, 1.243	-
Cmax (pg/mL)	FF/UMEC/VI 400/500/100 vs UMEC/VI 500/100	1.334 (0.037)	1.254, 1.419	16.9
	FF/UMEC/VI 400/500/100 vs FF/VI 400/100	1.463 (0.037)	1.376, 1.556	-

Data Source: CTT116415 試験 Table 10.09
AUC=血漿中濃度－時間曲線下面積、CI=信頼区間、Cmax=最高血漿中濃度、CV=変動係数
a. 被験者内変動係数

2.7.2.2.1.1.4.　　健康被験者における薬物動態のまとめ

FF

200587 試験及び CTT116415 試験から、2 剤又は 3 剤配合剤を単回吸入投与したときの FF の血漿中濃度－時間推移は類似していた。FF の全身曝露量は 3 剤配合剤（FF/UMEC/VI）及び 2 剤配合剤（FF/UMEC 及び FF/VI）で同程度であった。UMEC の 2 つの異なる用量（250 及び 500 μg）を含有する FF/UMEC/VI 投与による FF の PK への影響はみられなかった。CTT116415 試験では、FF/UMEC/VI 投与時の FF の Cmax が FF/VI 投与時に比べてわずかに高値を示した（平均 23%）ものの、臨床的に意義はないと考えられた。

UMEC

200587 試験及び CTT116415 試験から、2 剤及び 3 剤配合で UMEC を単回吸入投与したとき、UMEC の PK プロファイルはいずれの製剤間でも類似していた。FF/UMEC/VI 中の UMEC 用量の増加（250 から 500 μg）に比例して UMEC の全身曝露量は増加した。

異なる製剤（FF/UMEC/VI、FF/UMEC 及び UMEC/VI）で UMEC を投与したとき、UMEC の曝露量は同程度であった。

VI

200587 試験及び CTT116415 試験から、2 剤及び 3 剤配合で VI を単回吸入投与したとき、VI の血漿中濃度－時間推移は類似していた。FF/UMEC/VI 投与時の VI の Cmax は、FF/VI 及び UMEC/VI より高値（約 33 又は 46%）であったものの、2 剤又は 3 剤配合剤投与時に心拍数に大きな変動がみられなかったことから、臨床的に意義はないと考えられた（2.7.2.2.2.2.1.）。

2.7.2.2.1.2. 対象疾患の患者集団における薬物動態

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 試験から得た FF、UMEC 及び VI の血漿中濃度データを用いて、母集団薬物動態解析（解析試験番号：208059 試験）。を実施し、COPD 患者における PK プロファイルの特性を評価した。

2.7.2.2.1.2.1. 解析方法の概要

2.7.2.2.1.2.1.1. 解析に用いた臨床試験

母集団薬物動態解析に用いた 3 試験（CTT116855、200812 及び CTT116853 試験）の試験の概要を以下に示す。各試験で行った PK 用採血の時点と症例数の要約を表 2.7.2.2-15 に示す。

CTT116855 試験（日本人を含む）

CTT116855 試験は、COPD 患者を対象とした第 IIIa 相、無作為化、二重盲検、3 群の並行群間、多施設国際共同試験で、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 回投与したときの有効性、安全性及び PK を評価した。被験者の治験参加期間は全体で約 55 週間（前観察期 2 週間、治療期 52 週間及び後観察期 1 週間）であった。ITT 集団として 10,355 例（このうち日本人は 385 例）が試験に参加した。

200812 試験（日本人を含む）

200812 試験は、COPD 患者を対象とした第 IIIb 相、無作為化、二重盲検、並行群間、多施設共同試験で、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg 又は FF/VI 100/25 µg ＋ UMEC 62.5 µg を 1 日 1 回投与したときの有効性、PK 及び安全性を評価した。被験者の治験参加期間は全体で約 27 週間（前観察期 2 週間、治療期 24 週間及び後観察期 1 週間）であった。ITT 集団として 1,055 例（このうち日本人は 79 例）が試験に参加した。

CTT116853 試験（日本人を含まない）

CTT116853 試験は、第 IIIa 相、無作為化、二重盲検、並行群間、多施設共同試験で、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg の 1 日 1 回投与とブデソニド（BUD）／ホルモテロール（FOR）400/12 µg の 1 日 2 回投与を比較する試験であった。被験者の治験参加期間は全体で約 27 週間（前観察期 2 週間、治療期 24 週間及び後観察期 1 週間）であった。ITT 集団として 1,810 例が試験に参加した。

表 2.7.2.2-15　　母集団 PK 解析に用いた採血時点及び症例数

試験	採血時点	PK 集団例数
CTT116855	PK サブセット（スパース法による採血）： ・Visit 4（Week 16）：投与前及び投与後 5～15 分 ・Visit 5（Week 28）：投与後 5～15 分及び 45～90 分	520 例
200812	PK サブセット A（スパース法による採血）： ・Visit 4（Week 12）：投与前及び投与後 5～15 分 ・Visit 5（Week 24）：投与後 5～15 分及び 45～90 分 PK サブセット B（頻回採血）： ・Visit 4（Week 12）：投与前及び投与後 5～15 分、45～90 分、2.5～4 時間、6～8 時間、10～12 時間、23～24 時間	PK サブセット A：163 例 PK サブセット B：64 例
CTT116853	PK サブセット A（スパース法による採血）： ・Visit 5（Week 12）：投与前及び投与後 5～15 分 ・Visit 6（Week 24）：投与後 5～15 分及び 45～90 分 PK サブセット B（頻回採血）： ・Visit 6（Week 24）：投与前及び投与後 5～15 分、45～90 分、2.5～4 時間、6～8 時間、10～12 時間、23～24 時間	PK サブセット A：64 例 PK サブセット B：10 例

Data Source: 208059 試験解析報告書（2017N329683_00）Table 2, Section 3.1, Section 3.2, Section 3.3

2.7.2.2.1.2.1.2.　　解析手法

NONMEM version 7.3 を用いて非線形混合効果モデル法により FF、UMEC 及び VI それぞれの血漿中薬物濃度の解析を行った。始めに、過去の試験成績を用いて構築されていた既存の母集団薬物動態モデルを用いてモンテカルロシミュレーションを行い、FF、UMEC 及び VI の薬物濃度の 90%予測区間を求めた。それらの予測区間と CTT116855、200812 及び CTT116853 試験の薬物濃度データの実測値を比較し、既存のモデルにより今回の臨床試験データを適切に予測できるか確認を行った。既存のモデルにより CTT116855、200812 及び CTT116853 試験の薬物濃度データを良好に捕捉できることを確認し、各化合物の構造モデルとして解析を開始した。

FF、UMEC 及び VI それぞれについて、以下の共変量候補の影響を検討した：年齢、人種（White、African American、Japanese、East Asian 又は Other）、性別、体重、BMI、喫煙状況（現喫煙者又は喫煙歴あり）、肺機能のサルブタモールに対する可逆性、FEV_1 値の予測値に対する割合（スクリーニング時）、投与群の効果（FF/UMEC/VI、FF/VI+UMEC、FF/VI 又は UMEC/VI）、試験の効果（200812、CTT116853 又は CTT116855 試験）、クレアチニンクリアランス。

モデルの適切性は診断プロット（diagnostic plots）並びに Visual Predictive Checks（VPC）に基づいて判断した。各被験者の post-hoc 推定値を用いて FF、UMEC 及び VI の定常状態時の全身曝露量（AUC 及び Cmax）を算出し、各カテゴリー毎（試験、投与群、人種など）に要約した。

2.7.2.2.1.2.2. 母集団薬物動態解析の結果

2.7.2.2.1.2.2.1. 人口統計学的特性

FF、UMEC 及び VI の母集団薬物動態解析に用いた被験者の人口統計学的特性の要約を表 2.7.2.2-16 に示す。母集団薬物動態解析対象集団として計 821 例からデータを得た。FF、UMEC 及び VI 解析対象集団における人口統計学的特性は各集団間で類似していた。

表 2.7.2.2-16 母集団 PK 解析に用いた被験者の人口統計学的特性の要約

	FF	UMEC	VI
N	714	622	817
年齢（歳）：中央値（範囲）	66 (41-88)	66 (41-88)	66 (41-88)
性別、n (%)			
女性	206 (29)	169 (27)	233 (29)
男性	508 (71)	453 (73)	584 (71)
BMI (kg/m^2)：中央値（範囲）	25.3 (14.4-49.2)	25.3 (14.4-49.2)	25.3 (14.4-49.2)
体重 (kg)：中央値（範囲）	72.0 (35.4-154)	71.8 (35.4-154)	71.9 (35.4-154)
人種, n (%)			
African American/African	23 (3)	13 (2)	24 (3)
Asian – East Asian	117 (16)	87 (14)	147 (18)
Asian – Japanese	93 (13)	87 (14)	110 (13)
White – Arabic/North African	2 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
White – White/Caucasian/European	479 (67)	433 (70)	534 (65)
喫煙状況, n (%)			
喫煙歴あり	430 (60)	371 (60)	498 (61)
現喫煙者	284 (40)	251 (40)	319 (39)
%Predicted FEV_1：中央値（範囲）	39.7 (6.65-78.2)	39.7 (12.6-79.6)	39.7 (6.65-79.6)

Data Source: 208059 試験解析報告書（2017N329683_00）Table 8, Table 9, Table 10

2.7.2.2.1.2.2.2. 血漿中薬物濃度

CTT116855、200812 及び CTT116853 試験に参加した COPD 患者から PK 用検体を採取し、FF 714 例（薬物濃度：2,948 検体）、UMEC 622 例（2,589 検体）及び VI 817 例（3,331 検体）から血漿中薬物濃度データを得た。これらのうち、FF、UMEC 及び VI の血漿中薬物濃度が定量下限未満であった検体は、それぞれ 41%、13%及び 21%であった。

母集団解析に用いた FF、UMEC 及び VI の血漿中薬物濃度データ及び過去の臨床試験から得たデータの散布図をそれぞれ図 2.7.2.2-7、図 2.7.2.2-8 及び図 2.7.2.2-9 に示す。それぞれ右側の図が今回の解析に用いた CTT116855、200812 及び CTT116853 試験のデータ（FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg、FF/VI + UMEC 100/25 + 62.5 µg、FF/VI 100/25 µg 及び UMEC/VI 62.5/25 µg 投与時のデータ）、左側の図は既存の母集団解析で用いた薬物濃度データを示す。

CTT116855、200812 及び CTT116853 試験における FF、UMEC 及び VI の血漿中薬物濃度データは過去の検討から得たデータセットと概ね同程度に分布していた。

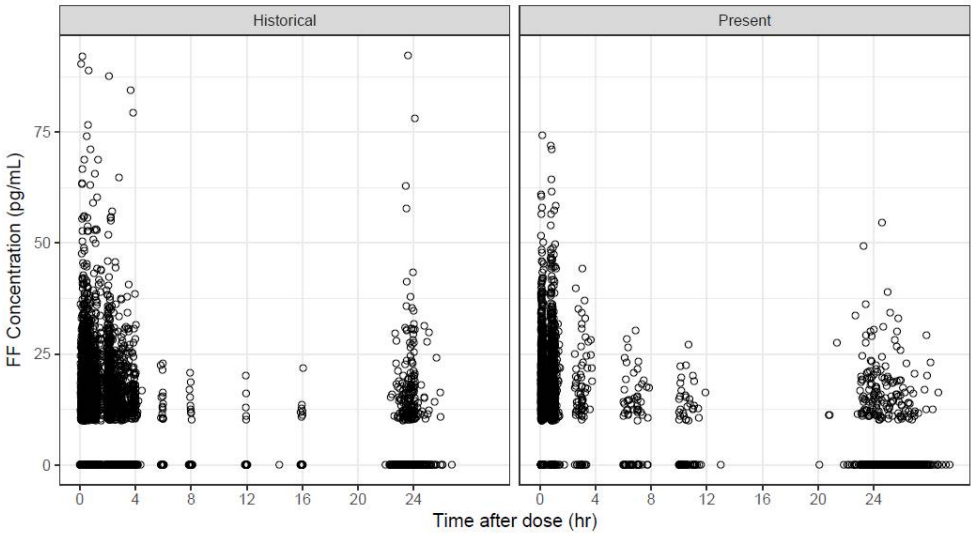


図 2.7.2.2-7　　血漿中 FF 濃度分布の比較

（右図）母集団薬物動態解析データ（CTT116855、200812 及び CTT116853 試験）：FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg、FF/VI + UMEC 100/25 + 62.5 µg 及び FF/VI 100/25 µg 投与時のデータを含む
（左図）過去のデータ（Historical Dataset）：FF/VI 開発時に実施した母集団薬物動態解析の薬物濃度データセット。COPD 患者に FF 100 µg 又は FF/VI 100/25 µg 投与したときのデータを含む
Data Source: 208059 試験解析報告書（2017N329683_00）Figure 4

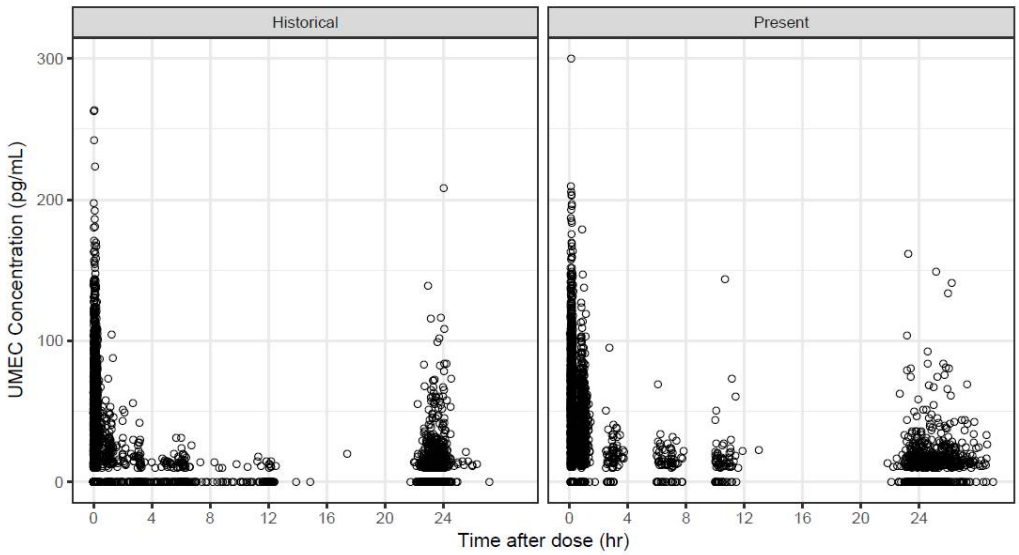


図 2.7.2.2-8　　血漿中 UMEC 濃度分布の比較

（右図）母集団薬物動態解析データ（CTT116855、200812 及び CTT116853 試験）：FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg、FF/VI + UMEC 100/25 + 62.5 µg 及び UMEC/VI 62.5/25 µg 投与時のデータを含む
（左図）過去のデータ（Historical Dataset）：UMEC/VI 開発時に実施した母集団薬物動態解析の薬物濃度データセット。COPD 患者に UMEC 62.5 µg 又は UMEC/VI 62.5/25 µg を投与したときのデータを含む
Data Source: 208059 試験解析報告書（2017N329683_00）Figure 9

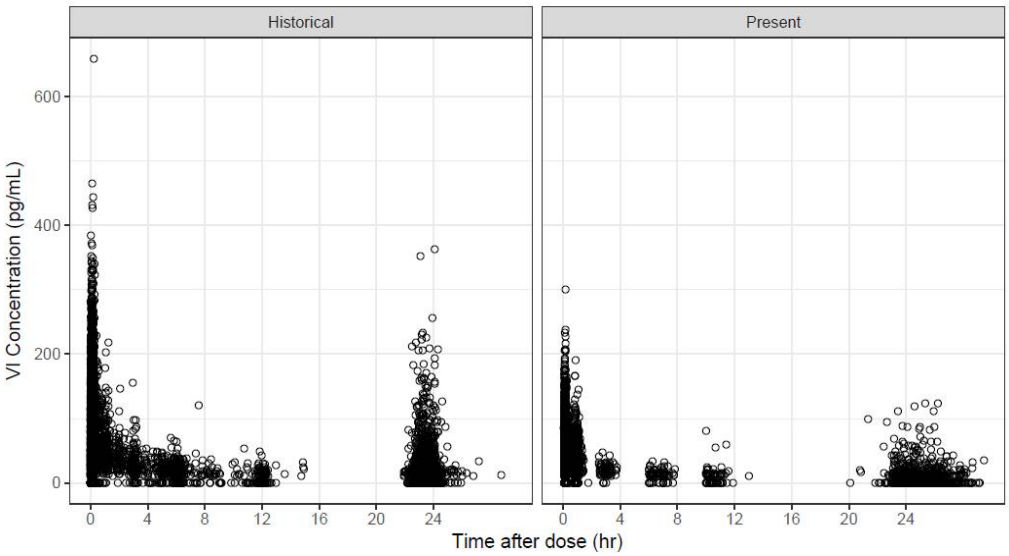


図 2.7.2.2-9　　血漿中 VI 濃度分布の比較

（左）母集団薬物動態解析データ（CTT116855、200812 及び CTT116853 試験）：FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg、FF/VI + UMEC 100/25 + 62.5 µg、FF/VI 100/25 µg 及び UMEC/VI 62.5/25 µg 投与時のデータを含む
（右）過去のデータ（Historical Dataset）：FF/VI 及び UMEC/VI 開発時に実施した母集団薬物動態解析の薬物濃度データセット。COPD 患者に FF/VI 100/25 µg、UMEC/VI 125/25 又は 62.5/25 µg を投与したときのデータを含む
Data Source: 208059 試験解析報告書（2017N329683_00）Figure 15

2.7.2.2.1.2.3.　　母集団薬物動態パラメータ

FF、UMEC 及び VI それぞれの薬物動態は、1 次吸収及び 1 次消失過程を有する 2-コンパートメントモデルで良好に記述された。FF、UMEC 及び VI の最終モデルにおける母集団推定値を表 2.7.2.2-17 に示す。

表 2.7.2.2-17　　FF、UMEC 及び VI の最終モデルパラメータ

FF		UMEC		VI	
パラメータ	母集団推定値 [95% CI]	パラメータ	母集団推定値 [95% CI]	パラメータ	母集団推定値 [95% CI]
CL/F [L/h]	513 [493, 534]	CL/F [L/h]	149 [138, 160]	CL/F [L/h]	73.5 [69.7, 77.3]
V2/F [L]	1.36 FIXED	V2/F [L]	1100 [1030, 1170]	V2/F [L]	352 [333, 371]
Q/F [L/h]	268 FIXED	Q/F [L/h]	854 FIXED	Q/F [L/h]	242 [230, 254]
V3/F [L]	111 FIXED	V3/F [L]	16200 FIXED	V3/F [L]	2250 [1670, 2830]
Ka [h^{-1}]	0.0821 [0.0805, 0.0837]	Ka [h^{-1}]	18.6 [16.2, 21.0]	Ka [h^{-1}]	19.6 FIXED
Japanese heritage on CL/F	0.647 [0.628, 0.666]	Weight exponent on CL/F	0.580 [0.409, 0.751]	Weight exponent on CL/F	0.444 [0.281, 0.607]
FF/VI on CL/F	1.42 [1.38, 1.46]	Age exponent on CL/F	-0.648 [-0.979, -0.317]	Smoking effect on V2/F	1.46 [1.34, 1.59]
-	-	Smoking effect on CL/F	1.28 [1.13, 1.45]	-	-
-	-	Weight exponent on V2/F	0.797 [0.614, 0.980]	-	-

Data Source: 208059 試験解析報告書（2017N329683_00）Table 12, Table 20, Table 26
CL/F=クリアランス、V2/F=中央コンパートメントの分布容積、Q/F=末梢コンパートメントのクリアランス、V3/F=末梢コンパートメントの分布容積、Ka=吸収速度定数

統計学的に有意な共変量として以下のものが特定された：

- FF：クリアランス（CL/F）に対する日本人（Japanese heritage）及び FF/VI の投与
- UMEC：CL/F に対する体重、年齢及び喫煙状況、中央コンパートメントの分布容積（V2/F）に対する体重
- VI：CL/F に対する体重、V2/F に対する喫煙状況

これらの共変量の多くは統計学的に有意であったものの、過去の検討では臨床的に影響を及ぼすと考えられる共変量ではなかった。FF の CL/F に対する FF/VI 投与及び UMEC の CL/F に対する喫煙状況は、今回の母集団解析の結果新たな共変量として特定された。これは過去の被験者集団と比較して、中等度/重度の被験者がより多く参加していたことに由来すると考えられた。各共変量が全身曝露量に及ぼす影響を評価した結果、FF、UMEC 及び VI それぞれの成分について用量調整の必要性はないと考えられた。各共変量の影響を検討した結果を次項（2.7.2.2.1.2.3.）に示す。

2.7.2.2.1.2.3.1.　　共変量の影響

2.7.2.2.1.2.3.1.1.　　FF

人種（Japanese heritage）の影響

外国人 COPD 患者（non-Japanese）における FF の CL/F は 513 L/h であり、日本人患者（Japanese heritage）の CL/F は 35%低かった。

FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μg を 2 つの集団（non-Japanese heritage 対 Japanese heritage）に投与したときの血漿中 FF 濃度をシミュレーションした（図 2.7.2.2-10）。その結果、FF の曝露量は外国人と比較して日本人で高い傾向を示したものの、定常状態時の予測血中濃度推移

の大部分はお互いに重複していた。FF/UMEC/VI 又は FF/VI を投与したとき、日本人の FF の全身曝露量が高いという結果は、過去の FF/VI の臨床開発プログラムで見られた結果と一致していた（1.13 のレルベア COPD CTD の 2.5.3.1.2.参照）。人種間において FF の曝露量に差が生じる理由は明らかではないものの、粘膜繊毛クリアランス、肺溶解度及び肺での沈着の違いなどが寄与している可能性がある（1.13 のレルベア喘息 CTD の 2.7.2.2.1.10.5.参照）。しかしながら、日本人患者において FF の全身曝露量は高いものの、FF/UMEC/VI 又は FF/VI を投与したときの 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*h/mL よりも低いことから[Allen, 2013]、日本人における全身曝露量の高値（日本人において CL/F が低いこと）は臨床的な意義のある差ではなく、用量調整の必要は無いと考えられた。

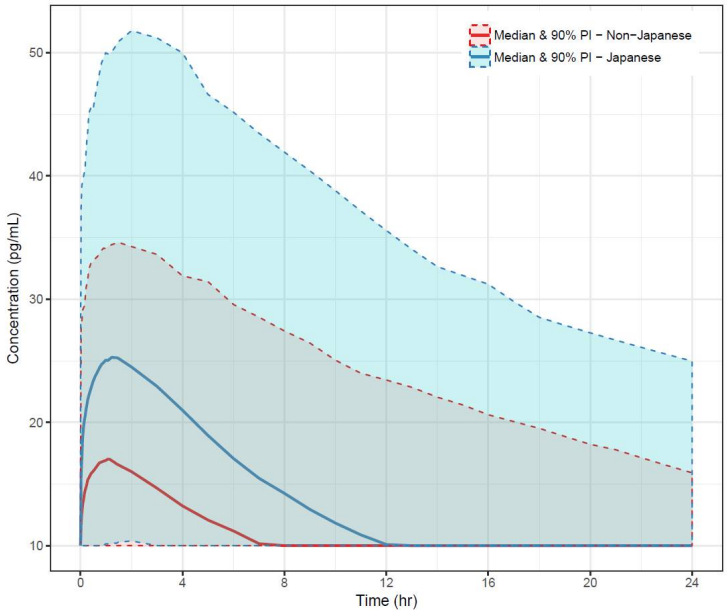


図 2.7.2.2-10　FF の血漿中濃度（定常状態時）に及ぼす人種（Japanese heritage）の影響

Data Source: 208059 試験解析報告書（2017N329683_00）Figure 6

FF/VI 投与の影響

FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg を投与したときの FF の CL/F の母集団推定値は 513 L/h であり、FF/UMEC/VI 投与群又は FF/VI + UMEC 投与群と比較して FF/VI 100/25 µg 投与群の CL/F は 42%高かった。

FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg 又は FF/VI 100/25 µg を投与したときの定常状態における血漿中 FF 濃度をシミュレーションした（図 2.7.2.2-11）。その結果、FF/VI 100/25 µg 投与群における血漿中 FF 濃度は FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg 群より低い傾向がみられたものの、予測区間は互いに重複していた。投与群間で曝露量の差が生じた理由は明確ではないが、FF/VI 群は CTT116855 試験のみで組入れられたことにより交絡が生じた可能性や、本解析における COPD 患者の重症度に伴う個体間変動の影響の可能性などが考えられた。なお、健康被

験者を対象とした臨床薬物動態試験（200587 試験：2.7.2.2.1.1.1.）では、FF/UMEC/VI 及び FF/VI を投与したときの FF の全身曝露量に差は見られなかった。

FF/VI 群と比較して FF/UMEC/VI 群の曝露量が比較的高かったものの、前項（2.7.2.2.1.2.3.1.）で述べたように、コルチゾールの抑制が生じると考えられる AUCss の閾値より低い。このことから、FF/VI 投与が全身曝露量及ぼす影響（FF/VI 群で CL/F が高いこと）は臨床的な意義のある差ではなく、用量調整の必要は無いと考えられた。

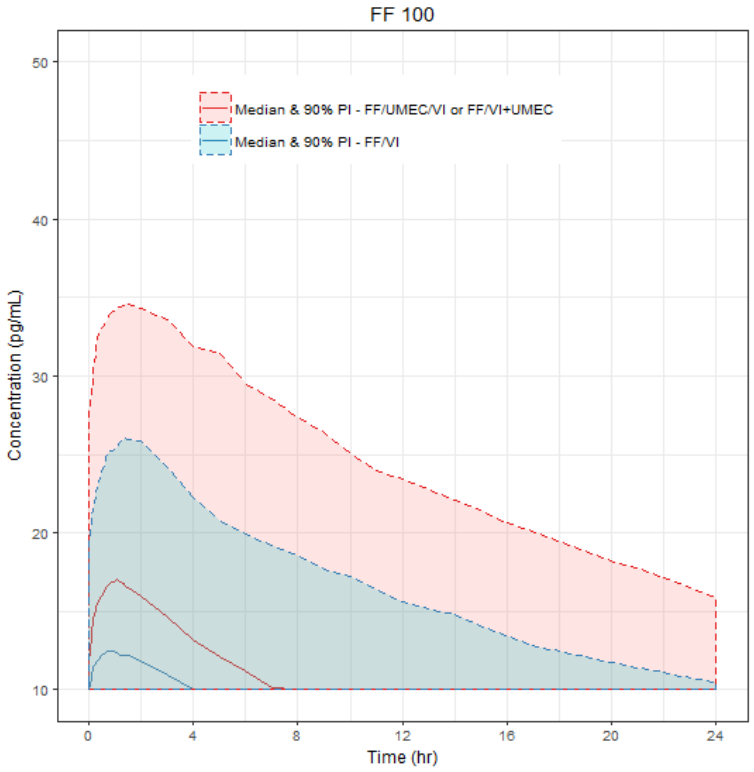


図 2.7.2.2-11　　FF の血漿中濃度（定常状態時）に及ぼす FF/VI 投与の影響

Data Source: 208059 試験解析報告書（2017N329683_00）Figure 7

2.7.2.2.1.2.3.1.2.　　UMEC

年齢の影響

年齢が 60 歳から 10%増加する毎に、UMEC の CL/F は約 6%低下した（例：60 歳の患者と比較して、80 歳の COPD 患者の CL/F は 17%低下する）。

60 歳及び 80 歳の COPD 患者（体重 70 kg かつ喫煙歴あり）に UMEC 62.5 µg を投与したときの血漿中 UMEC 濃度をシミュレーションした（図 2.7.2.2-12）。その結果、血中濃度推移は 60 歳及び 80 歳の 2 群間で同程度であり、年齢に基づく UMEC の用量調整の必要はないと考えられた。

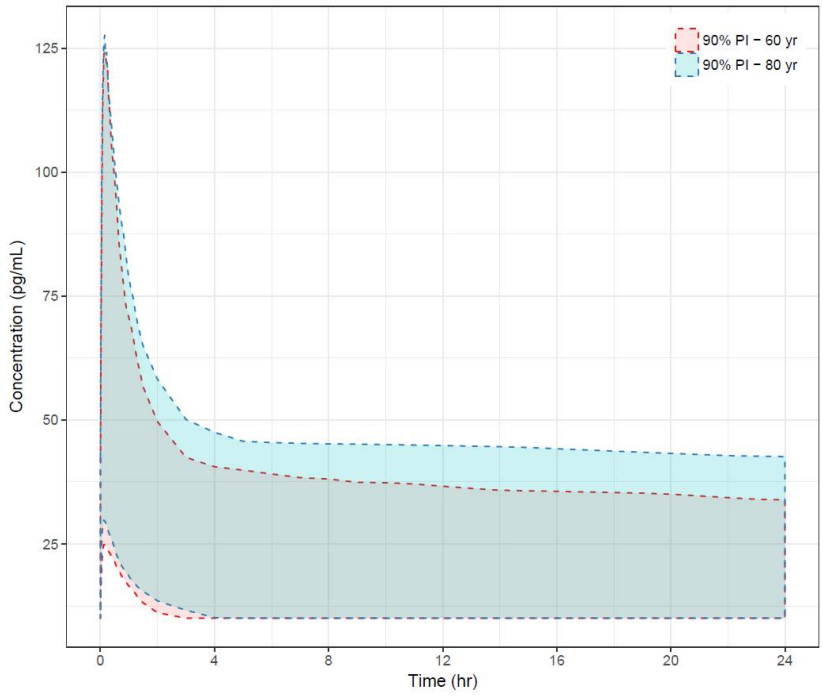


図 2.7.2.2-12　　UMEC の血漿中濃度（定常状態時）に及ぼす年齢の影響

Data Source: 208059 試験解析報告書（2017N329683_00）Figure 11

体重の影響

体重が 70 kg から 10%増加する毎に、UMEC の CL/F は約 6%増加し、V2/F は約 8%増加した。40 kg の COPD 患者では、70 kg の患者と比較して CL/F は 32%低下し、V2/F は 36%低下する。一方 100 kg の COPD 患者では、70 kg の患者と比較して CL/F は 23%増加し、V2/F は 33%増加する。

体重 40 kg、70 kg 及び 100 kg の COPD 患者（60 歳かつ喫煙歴あり）に UMEC 62.5 µg を投与したときの血漿中 UMEC 濃度をシミュレーションした（図 2.7.2.2-13）。その結果、40 kg-70 kg 群間及び 70 kg-100 kg 群間それぞれで血中濃度推移の大部分は重複しており、体重に基づく UMEC の用量調整の必要はないと考えられた。

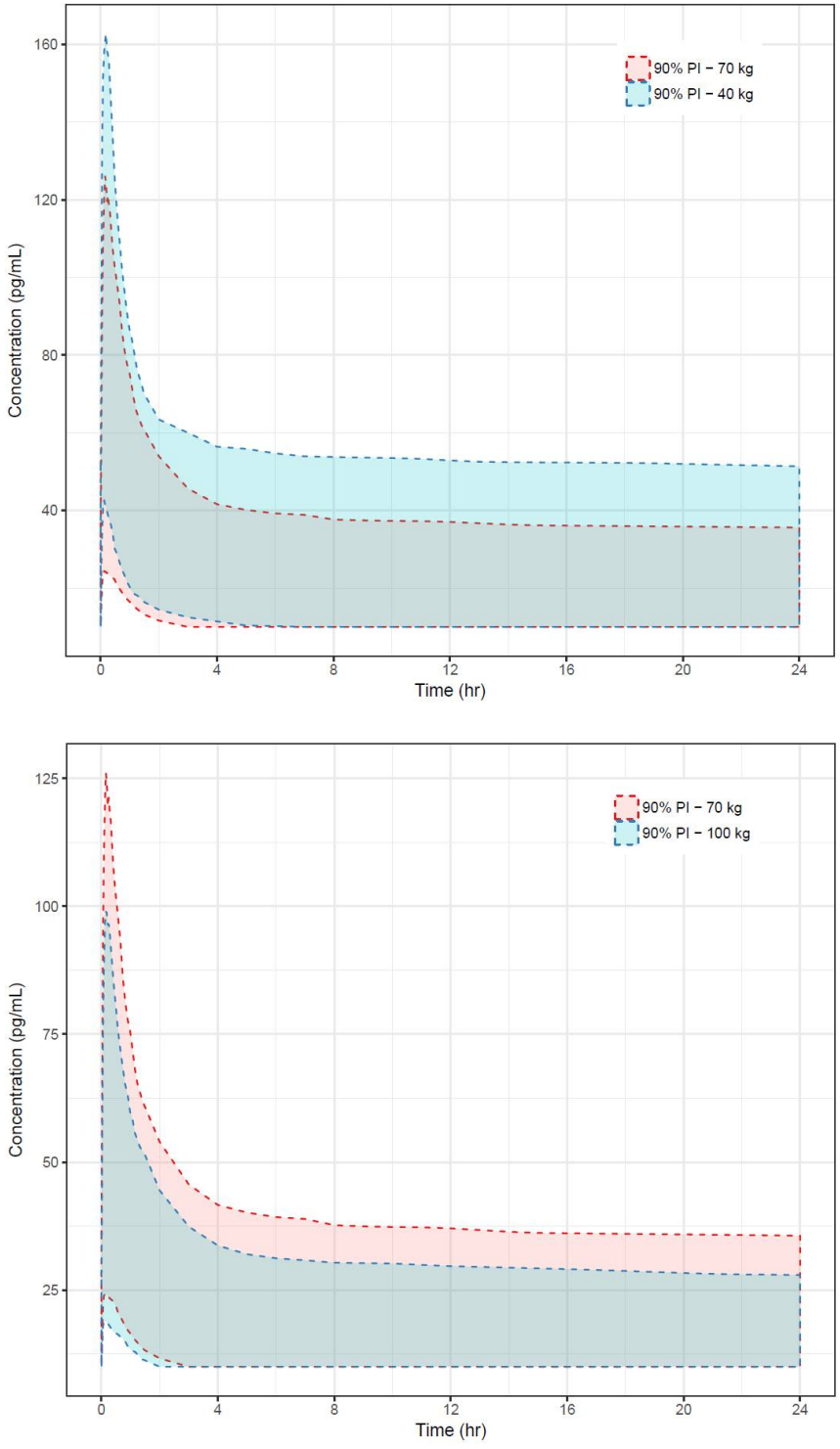


図 2.7.2.2-13　　UMEC の血漿中濃度（定常状態時）に及ぼす体重の影響
（上図：40 kg 対 70 kg、下図：70 kg 対 100 kg）

Data Source: 208059 試験解析報告書（2017N329683_00）Figure 12

喫煙の影響

母集団薬物動態解析に用いた CTT116855、200812 及び CTT116853 の各試験において、10 pack-years 以上の喫煙歴がある（現喫煙者又は喫煙歴あり）ことを組入れ基準の一つとして設定した。母集団薬物動態解析の結果、喫煙状況が UMEC の CL/F の共変量として特定された。喫煙歴ありの患者（60 歳かつ体重 70 kg）の CL/F は 149 L/h であり、喫煙歴ありの患者と比較して現喫煙者の CL/F は 28%高かった。

現喫煙者及び喫煙歴ありの COPD 患者（60 歳かつ体重 70 kg）に UMEC 62.5 µg を投与したときの血漿中 UMEC 濃度をシミュレーションした（図 2.7.2.2-14）。その結果、UMEC の血中濃度推移はこの 2 群間で同程度であり、喫煙状況に基づく UMEC の用量調整の必要はないと考えられた。

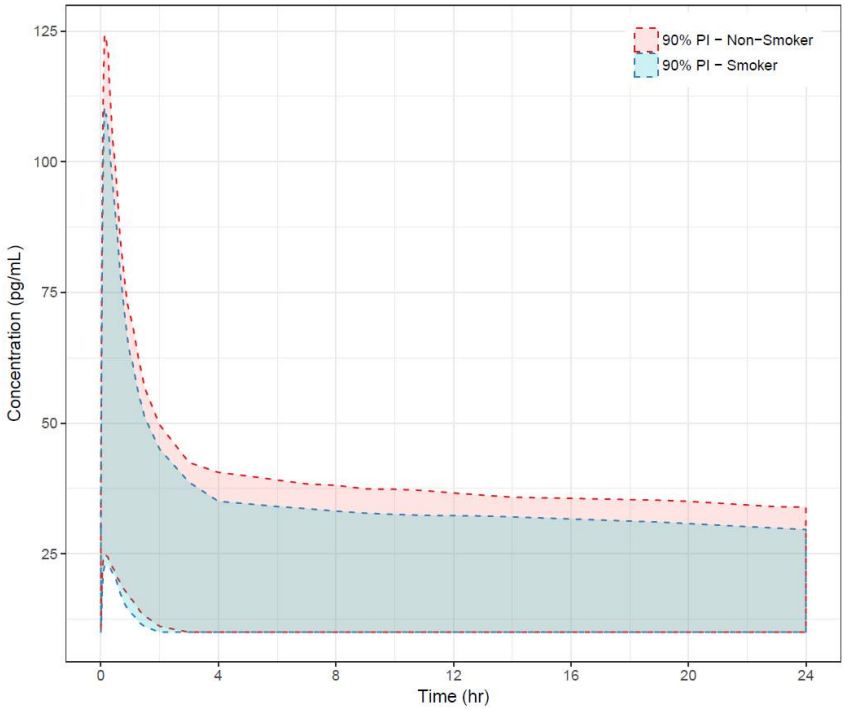


図 2.7.2.2-14　　UMEC の血漿中濃度（定常状態時）に及ぼす喫煙の影響

Data Source: 208059 試験解析報告書（2017N329683_00）Figure 13

2.7.2.2.1.2.3.1.3.　　VI

体重の影響

体重が 70 kg から 10%増加する毎に、VI の CL/F は約 4%増加した。40 kg の COPD 患者では、70 kg の患者と比較して CL/F は 22%低下する。一方 100 kg の COPD 患者では、70 kg の患者と比較して CL/F は 17%増加する。

体重 40 kg、70 kg 及び 100 kg の COPD 患者（60 歳かつ喫煙歴あり）に VI 25 µg を投与したときの血漿中 VI 濃度をシミュレーションした（図 2.7.2.2-15）。その結果、40 kg-70 kg 群間及び 70 kg-100 kg 群間それぞれで血中濃度推移の大部分は重複しており、体重に基づく VI の用量調整の必要はないと考えられた。

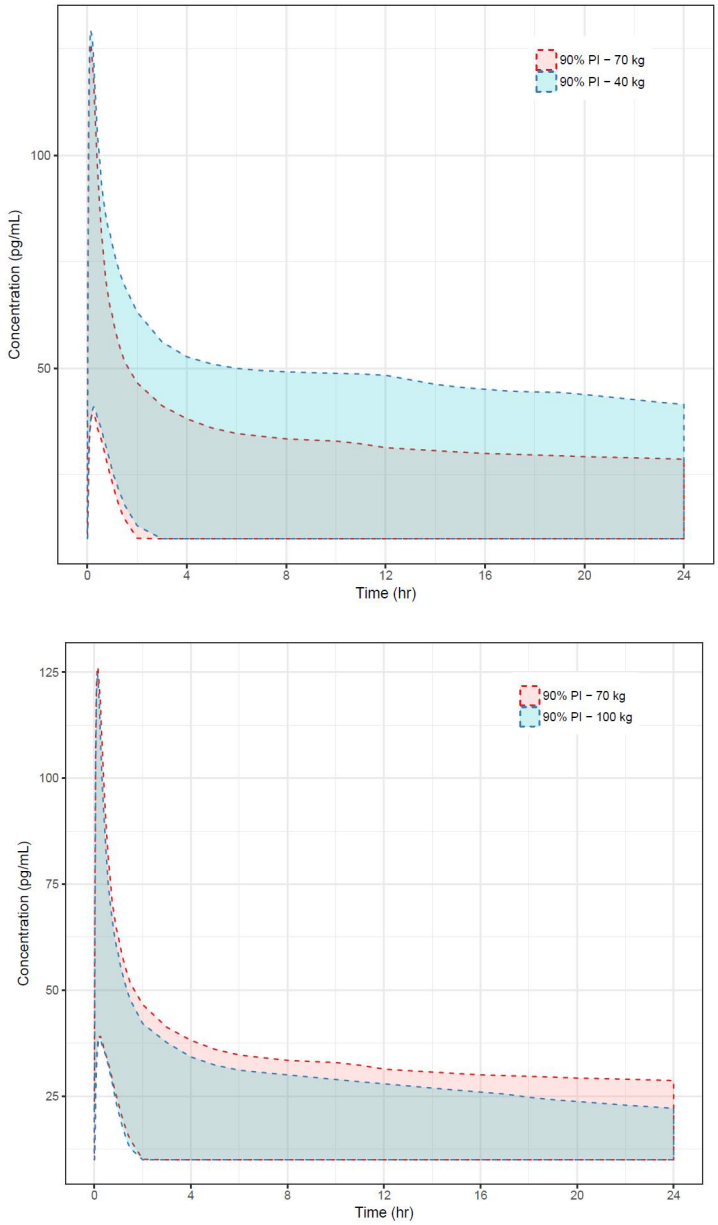


図 2.7.2.2-15　VI の血漿中濃度（定常状態時）に及ぼす体重の影響
（上図：40 kg 対 70 kg、下図：70 kg 対 100 kg）

Data Source: 208059 試験解析報告書（2017N329683_00）Figure 18

喫煙の影響

喫煙状況が VI の V2/F の共変量として特定された。喫煙歴ありの COPD 患者（60 歳かつ体重 70 kg）の V2/F は 352 L であり、喫煙歴ありの患者と比較して現喫煙者の V2/F は 46%高かった。

現喫煙者及び喫煙歴ありの COPD 患者（60 歳かつ体重 70 kg）に VI 25 µg を投与したときの血漿中 VI 濃度をシミュレーションした（図 2.7.2.2-16）。その結果、VI の血中濃度推移はこの 2 群間で同程度であり、喫煙状況に基づく VI の用量調整の必要はないと考えられた。

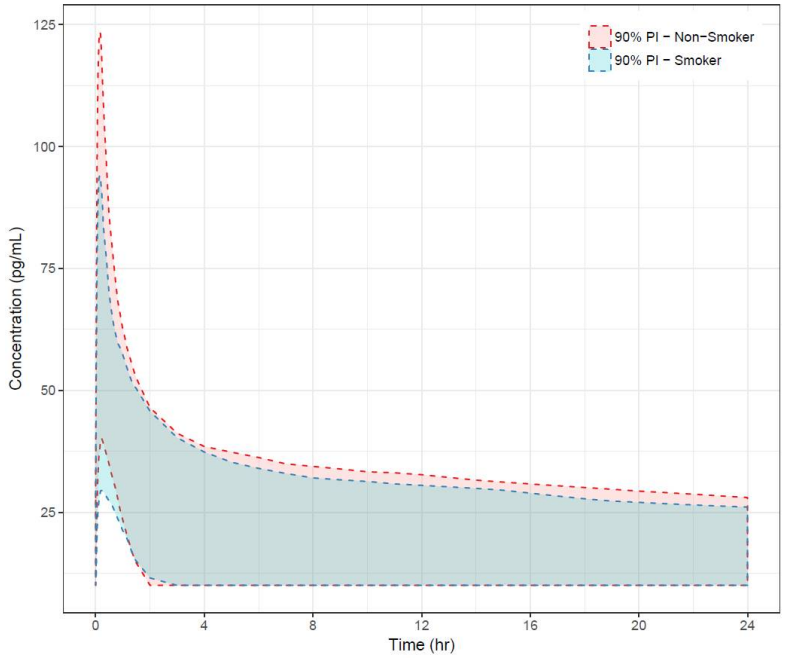


図 2.7.2.2-16　　VI の血漿中濃度（定常状態時）に及ぼす喫煙の影響

Data Source: 208059 試験解析報告書（2017N329683_00）Figure 19

2.7.2.2.1.2.3.2.　　FF の全身曝露量

FF PK パラメータの post-hoc 推定値を用いて、FF 100 µg を 1 日 1 回投与したときの定常状態時の Cmax 及び AUC を算出し、投与群毎に要約した（表 2.7.2.2-18）。また、人種（Japanese heritage）が共変量であったことから、人種別に要約した結果を表 2.7.2.2-19 に示す。

表 2.7.2.2-18　　COPD 患者に FF 100 mcg を投与したときの投与群毎の全身曝露量（モデルによる推定値：幾何平均値及び 95%信頼区間）

試験	投与群	N	Cmax ss (pg/mL)	AUCss (pg*h/mL)
208059 （CTT116855, 200812, CTT116853）	FF/UMEC/VI	413	18.7 [18.0, 19.4]	230 [219, 242]
	FF/VI + UMEC	106	19.5 [17.9, 21.1]	239 [213, 267]
	FF/VI	195	13.3 [12.6, 14.0]	158 [148, 169]
Historical Analyses[a] （HZC112206, HZC112207, HZC110946）	FF	333	11.5 [10.5, 12.4]	181 [167, 196]
	FF/VI	391	11.9 [10.9, 12.9]	182 [170, 195]

Data Source: 208059 試験解析報告書（2017N329683_00）Table 14
a. FF/VI 開発時に実施した母集団薬物動態解析の成績

モデルから推定した FF の全身曝露量は FF/UMEC/VI 及び FF/VI + UMEC の投与群間で同程度であり、FF/VI 投与群の全身曝露量は FF/UMEC/VI 投与群より低かった。この結果は FF/VI 投与群の CL/F が FF/UMEC/VI 投与群より高かったことを反映している（2.7.2.2.1.2.3.1.1.）。

今回の検討では、COPD 患者に FF/UMEC/VI を投与したときの FF の全身曝露量は、過去の検討結果よりやや高い傾向を示した（表 2.7.2.2-18）。しかしながら、FF/UMEC/VI を投与したときの AUCss は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*h/mL よりも低いことから[Allen, 2013]、臨床的な意義のある差ではないと考えられた。

表 2.7.2.2-19　COPD 患者に FF 100 mcg を投与したときの人種毎の全身曝露量（モデルによる推定値：幾何平均値及び 95%信頼区間）

試験	投与群	N	Cmax ss (pg/mL)	AUCss (pg*h/mL)
全体集団	FF/UMEC/VI	413	18.7 [18.0, 19.4]	230 [219, 242]
	FF/VI + UMEC	106	19.5 [17.9, 21.1]	239 [213, 267]
	FF/VI	195	13.3 [12.6, 14.0]	158 [148, 169]
外国人（non-Japnese heritage）	FF/UMEC/VI	357	17.8 [17.1, 18.5]	220 [208, 232]
	FF/VI + UMEC	92	18.9 [17.2, 20.6]	234 [206, 266]
	FF/VI	172	12.6 [12.0, 13.3]	149 [140, 159]
白人	FF/UMEC/VI	288	17.6 [16.9, 18.3]	215 [204, 228]
	FF/VI+UMEC	92	18.9 [17.2, 20.6]	234 [206, 266]
	FF/VI	101	13.2 [12.3, 14.2]	156 [143, 171]
日本人	FF/UMEC/VI	56	25.3 [22.7, 28.2]	311 [270, 358]
	FF/VI+UMEC	14	24.0 [20.5, 28.0]	274 [235, 320]
	FF/VI	23	19.6 [16.6, 23.1]	241 [194, 298]
東アジア人（日本人含む）	FF/UMEC/VI	113	22.0 [20.2, 24.0]	279 [250, 312]
	FF/VI+UMEC	14	24.0 [20.5, 28.0]	274 [235, 320]
	FF/VI	83	13.6 [12.5, 14.8]	162 [146, 179]

Data Source: 208059 試験解析報告書（2017N329683_00）Table 2.2

全体集団及び他の人種グループと比較して、日本人 COPD 患者では FF の全身曝露量は高値を示した。これは日本人（Japanese heritage）が FF の CL/F に対する共変量として特定され、日本人の CL/F が低いという結果（2.7.2.2.1.2.3.1.1.）を反映している。

人種に関する代替解析（Alternate analysis）

今回の解析では、FF の CL/F に対する共変量として人種が特定された（日本人で 35%の CL/F の低下）。別のアプローチとして、最終モデルの人種のカテゴリーを東アジア人グループ（日本人及び東アジア人）に置き換えて解析を再度実施した。東アジア人グループを人種の共変量として解析した結果、当該グループにおける FF の CL/F は 20%低下した。この結果は、過去の FF/VI 臨床プログラムでの検討時に、東アジア人、東南アジア人及び日本人を単一の民族カテゴリー（共変量）として解析したときに得られた人種の影響（19%の CL/F の低下）と一致した。

2.7.2.2.1.2.3.3.　UMEC の全身曝露量

UMEC PK パラメータの post-hoc 推定値を用いて UMEC 62.5 µg を 1 日 1 回投与したときの定常状態時の Cmax 及び AUC を算出し、投与群毎に要約した（表 2.7.2.2-20）。

表 2.7.2.2-20　COPD 患者に UMEC 62.5 mcg を投与したときの全身曝露量（モデルによる推定値：幾何平均値及び 95%信頼区間）

試験	投与群	N	Cmax ss (pg/mL)	AUCss (pg*h/mL)
208059（CTT116855, 200812, CTT116853）	FF/UMEC/VI	413	59.6 [56.9, 62.4]	405 [387, 424]
	FF/VI + UMEC	106	51.4 [46.9, 56.4]	359 [325, 397]
	UMEC/VI	103	67.6 [60.4, 75.6]	408 [368, 452]
Historical Analyses：DB2116975[a]	UMEC 及び UMEC/VI	827	69.3 [67.0, 71.6]	312 [302, 323]
	UMEC/VI	410	68.5 [65.2, 71.9]	308 [293, 328]
	UMEC	417	70.3 [67.0, 73.8]	318 [303, 334]

Data Source: 208059 試験解析報告書（2017N329683_00）Table 22
a. UMEC/VI 開発時に実施した母集団薬物動態解析の成績

モデルから推定した UMEC の全身曝露量は 3 つの投与群間（FF/UMEC/VI、FF/VI+UMEC 及び UMEC/VI）で同程度だった。過去の UMEC 又は UMEC/VI 投与時の検討結果と比較して、208059 試験の解析では Cmax は低い傾向、AUC は高い傾向を示したものの、安全性の観点から FF/UMEC/VI 投与時における臨床的な関連はないと考えられた。

2.7.2.2.1.2.3.4.　VI の全身曝露量

VI PK パラメータの post-hoc 推定値を用いて VI 25 μg を 1 日 1 回投与したときの定常状態時の Cmax 及び AUC を算出し、投与群毎に要約した（表 2.7.2.2 20）。

表 2.7.2.2-21　COPD 患者に VI 25 mcg を投与したときの全身曝露量（モデルによる推定値：幾何平均値及び 95%信頼区間）

試験	投与群	N	Cmax ss (pg/mL)	AUCss (pg*h/mL)
208059（CTT116855, 200812, CTT116853）	FF/UMEC/VI	413	67.4 [65.0, 70.0]	362 [348, 377]
	FF/VI+UMEC	106	64.4 [60.4, 68.6]	349 [321, 380]
	FF/VI	195	56.4 [53.7, 59.2]	351 [330, 372]
	UMEC/VI	103	64.4 [59.6, 69.6]	350 [321, 381]
Historical Analyses				
DB2116975[a]	UMEC/VI (125/25 μg)	402	128 [122, 135]	617 [592, 642]
	VI (25 μg)	404	128 [122, 135]	611 [587, 635]
	UMEC/VI (62.5/25 μg)	410	128 [122, 135]	612 [589, 637]
	VI (25 μg)	421	128 [122, 135]	613 [589, 637]
HZC112206, HZC112207, HZC110946, HZC111348[b]	VI	714	42.3 [40.7, 44.0]	262 [254, 269]
	FF/VI	338	40.1 [37.9, 42.4]	261 [251, 272]

Data Source: 208059 試験解析報告書（2017N329683_00）Table 28
a. UMEC/VI 開発時に実施した母集団薬物動態解析の成績
b. FF/VI 開発時に実施した母集団薬物動態解析の成績

モデルから推定した VI の全身曝露量は 4 つの投与群間（FF/UMEC/VI、FF/VI+UMEC、FF/VI 及び UMEC/VI）で同程度だった。過去の UMEC/VI 投与時の検討結果と比較して、208059 試験の解析では Cmax 及び AUC は低値を示した。これは今回の解析で VI の CL/F が高かった結果を反映している。一方で、過去の FF/VI 投与時の検討結果と比較して、208059 試験の解析における Cmax 及び AUC は高かった。

2.7.2.2.1.2.4. 母集団薬物動態解析の結論

- FF、UMEC 及び VI の血漿中薬物濃度の分布は、過去の検討から得られた薬物濃度データの分布と同程度であった。各化合物の血漿中薬物濃度は 1 次吸収及び 1 次消失過程を有する 2-コンパートメントモデルで良好に記述された。
- FF では、CL/F に対する共変量として日本人及び FF/VI 投与が特定された。UMEC では、CL/F に対する共変量として体重、年齢及び喫煙状況が、V2/F に対する共変量として体重が特定された。VI では、CL/F に対する共変量として体重が、V2/F に対する共変量として喫煙状況が特定された。これらの共変量は過去の検討で特定された共変量と概ね一致していた。
- 日本人（Japanese heritage）において FF の全身曝露量は増加したものの、FF 投与に関連して起こる血清中コルチゾール抑制の閾値より低いことから、共変量による FF 曝露量の変化は臨床的に意義のある変化ではないと考えられた。
- UMEC 及び VI で特定された共変量（年齢、体重及び喫煙状況）が全身曝露量に及ぼす影響を検討した結果、臨床的に意義のある曝露量の変化は生じないと考えられた。
- 母集団 PK 解析の結果、特定された共変量について臨床的に意義のある曝露量の変化は生じず、共変量に基づく用量調整の必要性はないと考えられた。
- FF/UMEC/VI を投与したときの AUC 及び Cmax は、2 剤配合剤（FF/VI 及び UMEC/VI）を投与したときの過去の検討時の結果と一致した。FF/UMEC/VI、UMEC+FF/VI、FF/VI 又は UMEC/VI を投与したとき、FF、UMEC 及び VI の全身曝露量に臨床的に意義のある差は見られなかった。
- COPD 患者を対象とした CTT116855、200812 試験及び CTT116853 試験の計 3 試験から得た血漿中薬物濃度データを用いた母集団薬物動態解析の結果、FF/UMEC/VI 3 剤配合剤を投与したときの FF、UMEC 及び VI の薬物動態特性は 2 剤配合剤（FF/VI 及び UMEC/VI）を投与したときの PK プロファイルと一致していた。また、特定された共変量に基づく用量調整の必要はないと考えられた。

2.7.2.2.1.3. 特別な集団における薬物動態

これまでに実施した FF/VI 及び UMEC/VI の 2 剤配合剤及び FF、UMEC 及び VI の単剤の試験において、腎機能低下及び肝機能低下等の内因性要因による FF、UMEC 及び VI の PK への影響が評価されている（1.13.1.3）。

重度の腎機能低下者に FF/VI 200/25 μg を投与後の FF 及び VI の曝露量は健康被験者と比べて有意な増加は示さず、コルチコステロイド及び β_2 刺激薬に関連する作用の有意な増加も確認されなかった。また、腎機能低下者の曝露量は健康被験者との間に非劣性が示された。このことから、腎機能低下者に FF 及び VI を投与したときの用量整節は不要であると考えられた。

中等度の肝機能低下者に FF/VI 200/25 μg を投与した際には、FF の曝露量の増加に伴い血清中コルチゾール濃度は 34%（幾何平均値）低下し、重度の肝障害患者でも同様の作用が発現すると考えられた。また、軽度～中等度及び重度の肝機能低下者にそれぞれ FF/VI

200/25 μg 及び 100/12.5 μg を反復投与した際の VI の曝露量、心拍数及び血中カリウムに肝機能低下に関連する影響はみられなかった。本試験における重度の肝機能低下者に対する VI の投与量は 12.5 μg であった。VI 25 μg 投与でも β アドレナリン受容体刺激作用が有意に発現する可能性は低いと考えられるが、肝機能低下者に FF/UMEC/VI を投与する際には注意が必要であると考えられた。

重度の腎機能低下者に UMEC 125 μg 及び UMEC/VI 125/25 μg を投与したときの UMEC 及び VI の全身曝露量は、いずれも臨床的に有意な増加を示さず、腎機能低下者での UMEC 及び VI の用量調整は不要と考えられた。

中等度の肝機能低下者に UMEC 125 μg 及び UMEC/VI 125/25 μg を投与したときの UMEC 及び VI の全身曝露量は健康被験者と比較して低く、中等度の肝機能低下患者での用量の調整は不要と考えられた。なお、重度の肝機能低下者における UMEC/VI の PK は検討していない。

母集団薬物動態解析により、年齢及び性別が PK に及ぼす影響を評価したところ、FF、UMEC 及び VI のいずれでも、用量調節を要する臨床的に意義のある影響はみられなかった。

2.7.2.2.1.4. 人種による影響

COPD 患者を対象とした第 III 相試験から得られたデータに基づく PPK 解析では、FF の CL/F に対する共変量として人種が特定された（日本人で 35%の CL/F の低下）（2.7.2.2.1.2.3.1.1.）。

2.7.2.2.1.5. 薬物動態学的相互作用

2.7.2.2.1.5.1. FF、UMEC 及び VI 間の薬物動態学的相互作用

FF/UMEC/VI の臨床薬理試験 2 試験（200587 試験及び CTT116415 試験）において、FF、UMEC 及び VI 間の相互作用を検討した。これらの健康被験者による 2 試験（200587 試験及び CTT116415 試験）において、FF/UMEC/VI と 2 剤配合剤の全身曝露量を比較した結果、各成分の曝露量に大きな差はみられず、FF、UMEC 及び VI の 2 剤又は 3 剤配合による投与により臨床的に意義のある相互作用はみられなかった。

2.7.2.2.1.5.2. FF/UMEC/VI 及び FF/VI 投与時の FF の Cmax（CTT116415 試験）

CTT116415 試験で FF/UMEC/VI 及び FF/VI 投与時の FF の Cmax を比較した結果、FF/VI 投与時より FF/UMEC/VI の方がやや高かった（比：1.233、90% CI：1.144, 1.328）ものの、200587 試験では同程度であった（比：0.946、90% CI：0.872, 1.026）。CTT116415 試験の FF の tmax（中央値）は 0.23～1.0 時間、200587 試験では 0.23～0.25 時間であり、2 試験における FF の Cmax の差は FF の吸収速度（tmax）の差によるものと考えられた。FF の全身曝露量とコルチゾール抑制の関係に関する広範な評価の結果から、FF/UMEC/VI と FF/VI の FF の Cmax の差が臨床的に意義のある可能性は低いと考えられる。

2.7.2.2.1.5.3. FF/UMEC/VI 及び UMEC/VI 投与時の UMEC の Cmax（200587 試験、CTT116415 試験）

いずれの試験においても、FF/UMEC/VI 及び UMEC/VI 間の UMEC の Cmax が同程度であったことから FF 同時投与による UMEC の Cmax への影響について臨床的意義はないと考えられた。

2.7.2.2.1.5.4. FF/UMEC/VI と UMEC/VI 又は FF/VI 投与時の VI の Cmax（200587 試験、CTT116415 試験）

200587 試験及び CTT116415 試験の 2 試験において、FF/UMEC/VI 投与時の VI の Cmax は、2 剤配合剤（FF/VI 及び UMEC/VI）投与時より高い傾向がみられた。CTT116415 試験では、FF/UMEC/VI と 2 剤配合剤（FF/VI 及び UMEC/VI）間の VI の Cmax の比の 90% CI は 0.8～1.25 の範囲外であった（表 2.7.2.2-14）。一方、200587 試験では、FF/UMEC/VI（400/250/100 μg）と FF/VI（400/100 μg）間の VI の Cmax の比の 90% CI（比：1.06、90% CI：1.01, 1.12）は 0.8～1.25 の範囲内であった。同試験において、FF/UMEC/VI（400/250/100 μg）と UMEC/VI（250/100 μg）間の VI の Cmax の比の 90% CI（比：1.21、90% CI：1.14, 1.27）の上限は同等性範囲 0.8～1.25 を超えていた（表 2.7.2.2-12）。Cmax は吸収プロファイルに依存するため、これら 2 試験間の VI の Cmax の差は、200587 試験において、CTT116415 試験より多くの PK 検体採取時点が吸収相で設定されていたことによると考えられた。

2.7.2.2.1.5.5. FF/UMEC/VI と他剤の相互作用

これまでの FF/VI、UMEC/VI、FF、UMEC 及び VI 単剤の臨床薬理試験において、薬物動態学的相互作用（外因性要因）が詳細に検討されている（1.13.1.3）。CYP3A4 阻害剤、P-糖蛋白質阻害剤及び CYP2D6 の poor metaboliser の影響を評価した試験において、FF、UMEC 及び VI の PK に用量調整を要する臨床的に意義のある外因性要因による影響はみられなかった。FF、UMEC 及び VI の同時投与時に各成分間での相互作用は認められていないことから、2 剤配合剤又は単剤のデータを外挿できると考えられる。以上のことから、FF/UMEC/VI 吸入投与時における薬物相互作用は検討していない。

2.7.2.2.2. 臨床薬力学試験

2.7.2.2.2.1. 治療効果に関係する薬力学的特性

FF、UMEC 及び VI のような経口吸入剤の肺機能への作用は、肺機能が低下している患者（COPD 及び喘息患者）において最もよく現れ、安全性及び有効性として評価される。健康被験者又は COPD 患者において、FF/UMEC/VI の治療効果に関連する PD を評価するための試験は実施していない。COPD 患者における FF/UMEC/VI の吸入投与時の有効性及び安全性の詳細な検討及び考察を 2.7.3 及び 2.7.4 項に示す。

2.7.2.2.2.2. その他の薬力学的特性

2.7.2.2.2.2.1. ICS に関連する薬力学的特性

ICS の長期投与時に視床下部－下垂体－副腎皮質系（HPA axis）が影響を受ける可能性があり、多くの副作用と関連がある。これまでの FF/VI の臨床開発プログラムにおいて、健康被験者及び COPD 患者において FF 投与による血清中及び尿中コルチゾールの影響を検討している。健康被験者では COPD 患者より FF の全身曝露量が高かったものの、FF 400 µg 以下の投与では、健康被験者においてコルチゾールに対する抑制はみられなかった（1.13.1.3）。COPD 患者を対象とした試験（FF の最高臨床用量の 200 µg において）では、FF/VI として FF を投与したとき、臨床的に意義のある HPA axis への影響はみられなかった（1.13.1.3）。

2.7.2.2.2.2.2. 全身における薬力学的特性（CTT116415 試験）

CTT116415 試験では FF、UMEC、VI による心拍数、血清カリウム、血糖への影響について検討した。CTT116415 試験で使用された FF、UMEC 及び VI の用量は臨床用量を超えていた（FF 及び VI は臨床用量の 4 倍、UMEC は臨床用量の 8 倍）ため、各投与における PD パラメータの差を評価した。健康被験者対象の CTT116415 試験において、以下の PD パラメータの統計解析を行った。

- 仰臥位心拍数（0～4 時間）の最大値及び加重平均値のベースラインからの変化量
- 血清カリウム（0～4 時間）の最小値及び加重平均値のベースラインからの変化量
- 血糖（0～4 時間）の最大値及び加重平均値のベースラインからの変化量

2.7.2.2.2.2.1. 心拍数

投与別の心拍数を図 2.7.2.2-17 及び表 2.7.2.2-22 に示す。

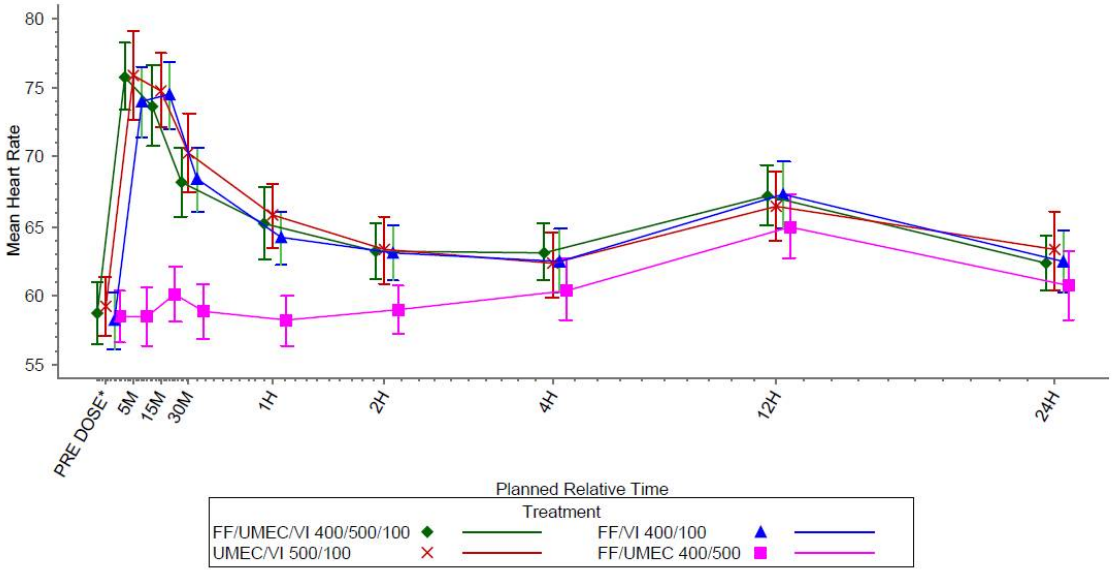


図 2.7.2.2-17 各投与における心拍数（bpm）ー時間推移（平均値 ± 95% CI）（CTT116415 試験）

Data Source: CTT116415 試験 Figure 11.01
CI=信頼区間
注: *=反復測定の平均値

表 2.7.2.2-22 心拍数の統計解析結果（CTT116415 試験）

パラメータ	投与 （Test vs Ref）	調整済平均値（Test）	調整済平均値（Ref）	調整済平均値の差	95% CI
最大値（0-4 時間）のベースラインからの変化量	FF/UMEC/VI 400/500/100 vs UMEC/VI 500/100	18.9	19.1	-0.2	-2.6, 2.1
	FF/UMEC/VI 400/500/100 vs FF/VI 400/100	18.9	17.5	1.4	-0.9, 3.7
	FF/UMEC/VI 400/500/100 vs FF/UMEC 400/500	18.9	5.2	13.6	11.3, 15.9
加重平均値（0-4 時間）のベースラインからの変化量	FF/UMEC/VI 400/500/100 vs UMEC/VI 500/100	6.18	6.08	0.10	-1.16, 1.35
	FF/UMEC/VI 400/500/100 vs FF/VI 400/100	6.18	5.97	0.20	-1.05, 1.46
	FF/UMEC/VI 400/500/100 vs FF/UMEC 400/500	6.18	0.69	5.49	4.25, 6.73

Data Source: CTT116415 試験 Table 11.02

心拍数のベースラインからの増加は VI 含有の製剤投与時のみで認められた（図 2.7.2.2-17）。FF/UMEC/VI 投与時と UMEC/VI 又は FF/VI 投与時を比べたところ、心拍数の最大値及び加重平均値のベースラインからの変化量に大きな差はみられなかった。FF/UMEC/VI 投与時と FF/UMEC 投与時の比較では、臨床用量の 4 倍超の用量では、心拍数がそれぞれ約 14 及び 5 回／分増加した。

2.7.2.2.2.2.2.2. 血清カリウム

投与別の血清カリウムを図 2.7.2.2-18 及び表 2.7.2.2-23 に示す。

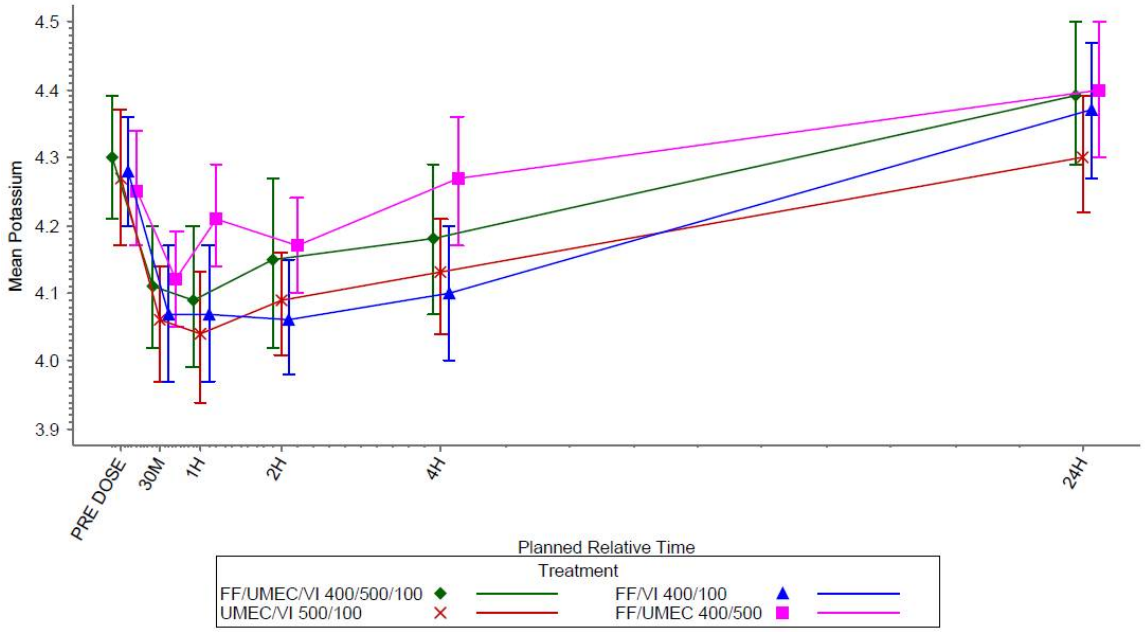


図 2.7.2.2-18 各投与における血清カリウム（mmoL/L）ー時間推移（平均値 ± 95% CI）（CTT116415 試験）

Data Source: CTT116415 試験 Figure 11.04

表 2.7.2.2-23 血清カリウムの統計解析結果（mmol/L）（CTT116415 試験）

パラメータ	投与 Test vs Ref	調整済平均値 （Test）	調整済平均値 （Ref）	調整済 平均値の差	95% CI
最小値（0-4 時間）のベースラインからの変化量	FF/UMEC/VI 400/500/100 vs UMEC/VI 500/100	-0.30	-0.37	0.06	-0.01, 0.14
	FF/UMEC/VI 400/500/100 vs FF/VI 400/100	-0.30	-0.36	0.05	-0.02, 0.13
	FF/UMEC/VI 400/500/100 vs FF/UMEC 400/500	-0.30	-0.24	-0.06	-0.13, 0.01
加重平均値（0-4 時間）のベースラインからの変化量	FF/UMEC/VI 400/500/100 vs UMEC/VI 500/100	-0.123	-0.174	0.051	-0.022, 0.124
	FF/UMEC/VI 400/500/100 vs FF/VI 400/100	-0.123	-0.185	0.063	-0.010, 0.136
	FF/UMEC/VI 400/500/100 vs FF/UMEC 400/500	-0.123	-0.062	-0.061	-0.133, 0.012

Data Source: CTT116415 試験 Table 11.05

FF/UMEC/VI 投与時と UMEC/VI、FF/VI 又は FF/UMEC 投与時の血清カリウムを比較したとき、最小値及び加重平均値のベースラインからの変化量はいずれも同程度（0.1 mmol/L 未満の差）であった。

2.7.2.2.2.2.2.3. 血糖

投与別の血糖の結果を図 2.7.2.2-19 及び表 2.7.2.2-24 に示す。

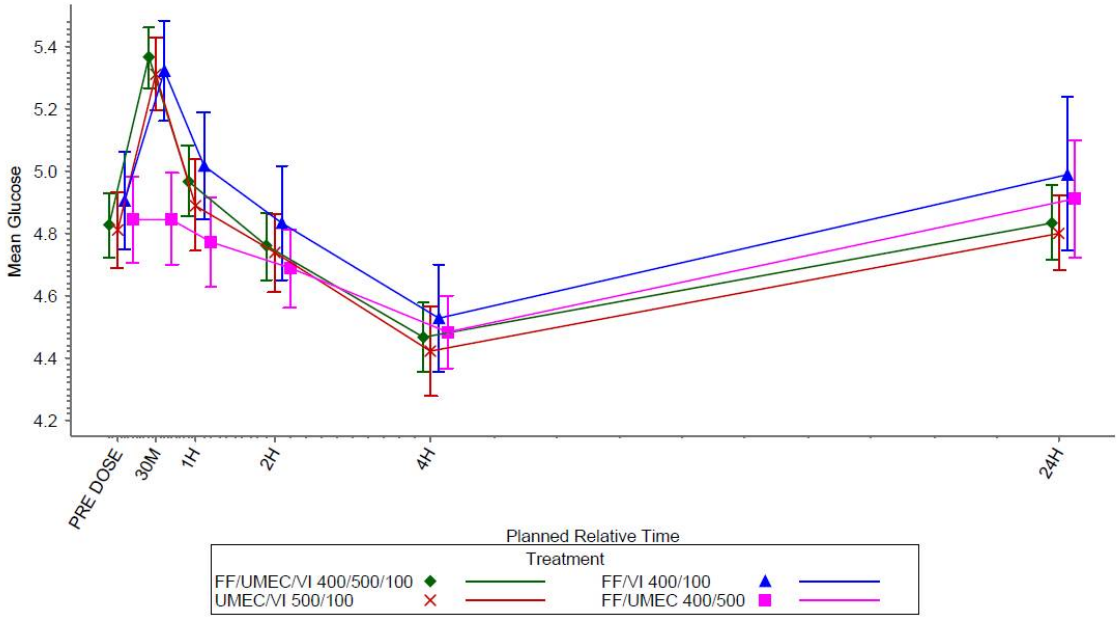


図 2.7.2.2-19　　各投与における血糖（mmol/L）ー時間推移（平均値±95% CI）（CTT116415 試験）

Data Source: CTT116415 試験 Figure 11.07

表 2.7.2.2-24　　血糖の統計解析結果（mmol/L）（CTT116415 試験）

パラメータ	投与 Test vs Ref	調整済平均値（Test）	調整済平均値（Ref）	調整済平均値の差	95% CI
最大値（0-4 時間）のベースラインからの変化量	FF/UMEC/VI 400/500/100 vs UMEC/VI 500/100	0.544	0.507	0.037	-0.044, 0.117
	FF/UMEC/VI 400/500/100 vs FF/VI 400/100	0.544	0.452	0.092	0.011, 0.172
	FF/UMEC/VI 400/500/100 vs FF/UMEC 400/500	0.544	0.061	0.482	0.403, 0.562
加重平均値（0-4 時間）のベースラインからの変化量	FF/UMEC/VI 400/500/100 vs UMEC/VI 500/100	-0.0211	-0.0478	0.0267	-0.0354, 0.0889
	FF/UMEC/VI 400/500/100 vs FF/VI 400/100	-0.0211	-0.0294	0.0083	-0.0539, 0.0705
	FF/UMEC/VI 400/500/100 vs FF/UMEC 400/500	-0.0211	-0.1698	0.1486	0.0871, 0.2102

Data Source: CTT116415 試験 Table 11.07

血糖のベースラインからの増加は VI 含有製剤の投与時のみで認められた（図 2.7.2.2-19）。FF/UMEC/VI 投与時と UMEC/VI 又は FF/VI 投与時の血糖を比較したところ、血糖の最大値及び加重平均値のベースラインからの変化量は同程度であった。FF/UMEC/VI 及び FF/UMEC 投与時の最大血糖値及び血糖の加重平均値のベースラインからの変化量を比較したところ、それぞれ約 0.5 及び 0.15 mmol/L 増加した。

2.7.2.2.2.2.4. 結論

CTT116415 試験において、PD 作用を検討したところ、FF/UMEC/VI と他の VI 含有製剤（FF/VI 及び UMEC/VI）投与時では心拍数に差はみられなかった。FF/UMEC/VI（VI は臨床用量の 4 倍）又は FF/UMEC を投与したとき、FF/UMEC/VI 投与時の心拍数がわずかに増加した。この作用の大きさは、VI（100 μg）を FF 又は UMEC と併用した時にプラセボに対してみられたデータと同様であり（1.13.1.3）、LABA の既知の薬理学的作用と考えられた。FF 及び UMEC はいずれも心拍数への影響を示さなかった（1.13.1.3）。FF/UMEC/VI 投与時と UMEC/VI 又は FF/VI 投与時では、血糖の最大値及び加重平均値のベースラインからの変化量は同程度であった。

LABA に分類される薬剤は、高用量投与により心血管系への影響（脈拍、血圧、及び QT 延長）を引き起こす可能性がある。臨床用量を超えた用量の VI（100 μg、臨床用量の 4 倍）を反復投与したとき、心血管系への有害な作用が心拍数及び QT 間隔にみられた（1.13.1.3）。これらの影響は VI の Cmax に相関していた。しかし、2 剤配合剤（UMEC/VI 及び FF/VI）に比べて FF/UMEC/VI の VI の Cmax がわずかに高かったことは、FF/UMEC/VI 投与時に VI による安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられたため、臨床的に重要ではないと考えられた。このことは以下により裏付けられる。

- 200587 試験において、VI の Cmax は UMEC/VI 投与に比べて FF/UMEC/VI 投与でわずかに高かったが、VI の AUC が同程度であったため、投与薬剤の大きな差によるものとは考えられなかった。
- CTT116415 試験において、健康被験者に臨床治療用量を上回る VI（100 μg）を投与したとき、FF/UMEC/VI 及び UMEC/VI 間において、心拍数の最高又は加重平均値（0～4 時間）に差はみられなかった。
- FF/VI 及び UMEC/VI として VI を投与したとき、COPD 患者における VI の全身曝露量は健康被験者より平均で 2～3 倍低かった（1.13.1.3）。

2.7.2.2.2.2.3. thorough QT 試験

これまでの 2 剤配合剤又は単剤の開発プログラムにおいて、FF、UMEC 及び VI の QT 間隔延長への影響は評価済みである（1.13.1.3）。臨床用量の FF、UMEC 及び VI を投与したとき、QTc(F)に対する影響（プラセボと比較して）は認められなかった（1.13.1.3）。

2.7.2.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

FF/UMEC/VI の開発プログラムにおいて FF/UMEC/VI 吸入投与時の各成分（FF、UMEC 及び VI）の PK の特性を検討した。

2.7.2.3.1. 薬物動態試験

2.7.2.3.1.1. 臨床薬物動態試験

####### 2.7.2.3.1.1.1. 健康被験者における薬物動態

FF、UMEC 及び VI を 1 つの吸入器（FF/UMEC/VI）により単回吸入したときの FF、UMEC 及び VI の全身曝露量は、3 剤配合剤（FF/UMEC/VI）及び 2 剤配合剤間でほぼ同程度であった。いずれの製剤の投与時も FF、UMEC 及び VI の PK プロファイルは同程度であり、個々の成分間の相互作用は示唆されなかった。

UMEC の異なる 2 用量（250 及び 500 µg）の FF/UMEC/VI 配合剤を投与したとき、FF 及び VI の PK への影響はみられなかった。FF/UMEC/VI として投与したときの UMEC の全身曝露量は、UMEC の増量（250 から 500 µg への増加）に比例して増加した。FF/UMEC/VI として投与したときの VI の Cmax は FF/VI 及び UMEC/VI 投与時と比べてわずかに増加した。この VI の Cmax 増加（最高 46%）は、VI 含有の 2 剤又は 3 剤配合剤における心拍数への影響がほとんどなかったことから臨床的な意義はないと考えられた。

####### 2.7.2.3.1.1.2. COPD 患者における薬物動態

第 III 相試験の COPD 患者から得られたデータを用いて PPK 解析を実施した。その結果、FF/UMEC/VI（3 剤配合剤）を 1 つの吸入器により吸入したときの FF、UMEC 及び VI の全身薬物濃度は、2 剤配合剤（FF/VI 及び UMEC/VI）並びに FF 及び UMEC の各単剤吸入時にみられた濃度の範囲内であった。

####### 2.7.2.3.1.1.3. 特別な集団における薬物動態

特別な集団における FF、UMEC 及び VI の PK は、以前の開発プログラムで詳細に評価されている（1.13.1.3）。

####### 2.7.2.3.1.1.4. 薬物相互作用

代謝又はトランスポーター関連の薬物相互作用の試験は、以前の開発プログラムで詳細に評価されている（1.13.1.3）。臨床上重要な薬物相互作用は特定されなかった。

####### 2.7.2.3.1.1.5. FF、UMEC 及び VI 間の薬物動態学的相互作用

FF/UMEC/VI と 2 剤配合剤の全身曝露量を比較した結果、各成分の曝露量に大きな差はみられず、FF、UMEC 及び VI の 2 剤又は 3 剤配合による投与により臨床的に意義のある相互作用はみられなかった（2.7.2.2.1.5.1.）。また、FF/UMEC/VI を吸入投与したときの各成分の PK パラメータは、単剤又は 2 剤配合剤として投与した時と同程度であった（1.13.1.3）。

2.7.2.3.2. 民族差の影響

2.7.2.3.2.1. 健康被験者の薬物動態の比較

日本人健康被験者を対象に 3 剤配合剤の FF/UMEC/VI を投与したときの FF、UMEC 及び VI の薬物動態の検討は行われていない。

200587 及び CTT116415 試験において、外国人健康被験者に 3 剤配合剤の FF/UMEC/VI の薬物動態を評価した。その結果 3 剤配合剤を投与したときの FF、UMEC 及び VI 間では薬物相互作用がないことが確認されている（2.7.2.2.1.5.1.）。

2.7.2.3.2.2. 対象患者集団での PPK での比較

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 試験から得た FF、UMEC 及び VI の血漿中濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を実施し、COPD 患者における PK プロファイルの特性を評価した（2.7.2.2.1.2.）。

2.7.2.3.2.2.1. 人口統計学的特性の比較

母集団薬物動態解析の解析対象となった日本人の人口動態学的特性の要約を表 2.7.2.3-1 に示す。本 PK 解析集団の過半数は白人の集団から構成され、日本人の割合は約 13%だった。全体集団（overall population）又は外国人（non-Japanese）と比較して、日本人集団の年齢層は高く、体重は低く、男性並びに現喫煙者の割合が高かった。

表 2.7.2.3-1 人種毎の人口動態学的特性の要約

	n	年齢 （歳）	体重 （kg）	BMI (kg/m^2)	性別 男性：M 女性：F	喫煙状況 喫煙歴あり：NS 現喫煙者：S
日本人	110	70.4 (7.38)	60.5 (12.1)	22.3 (3.52)	M: 105 (95) F: 5 (5)	NS: 30 (27) S: 80 (73)
外国人	707	64.7 (7.90)	76.5 (19.6)	26.8 (5.91)	M: 479 (68) F: 228 (32)	NS: 289 (41) S: 418 (59)
全体集団	817	65.5 (8.06)	74.3 (19.5)	26.2 (5.85)	M: 584 (71) F: 233 (29)	NS: 319 (39) S: 498 (61)
白人	536	64.4 (8.05)	79.8 (19.8)	27.9 (6.02)	M: 319 (60) F: 217 (40)	NS: 250 (47) S: 286 (53)

年齢、体重、BMI：平均値（SD）
性別、喫煙状況：n（%）
Data Source: 208059 試験解析報告書（2017N329683_00）Table 1.2

2.7.2.3.2.2.2. 血漿中薬物濃度の比較

薬物濃度の解析対象として、FF 714 例（2948 検体）、UMEC 622 例（2589 検体）及び VI 817 例（3331 検体）からデータを得た。このうち日本人の症例数（及び全体に対する割合）は FF、UMEC 及び VI でそれぞれ 93 例（13%）、87 例（14%）及び 110 例（13%）だった。

母集団薬物動態解析に用いた FF、UMEC 及び VI の血中薬物濃度個別値の散布図（日本人及び外国人毎）を図 2.7.2.3-1 に示す。日本人の FF、UMEC 及び VI の血漿中薬物濃度は、概ね他の集団の濃度分布の範囲内だった。

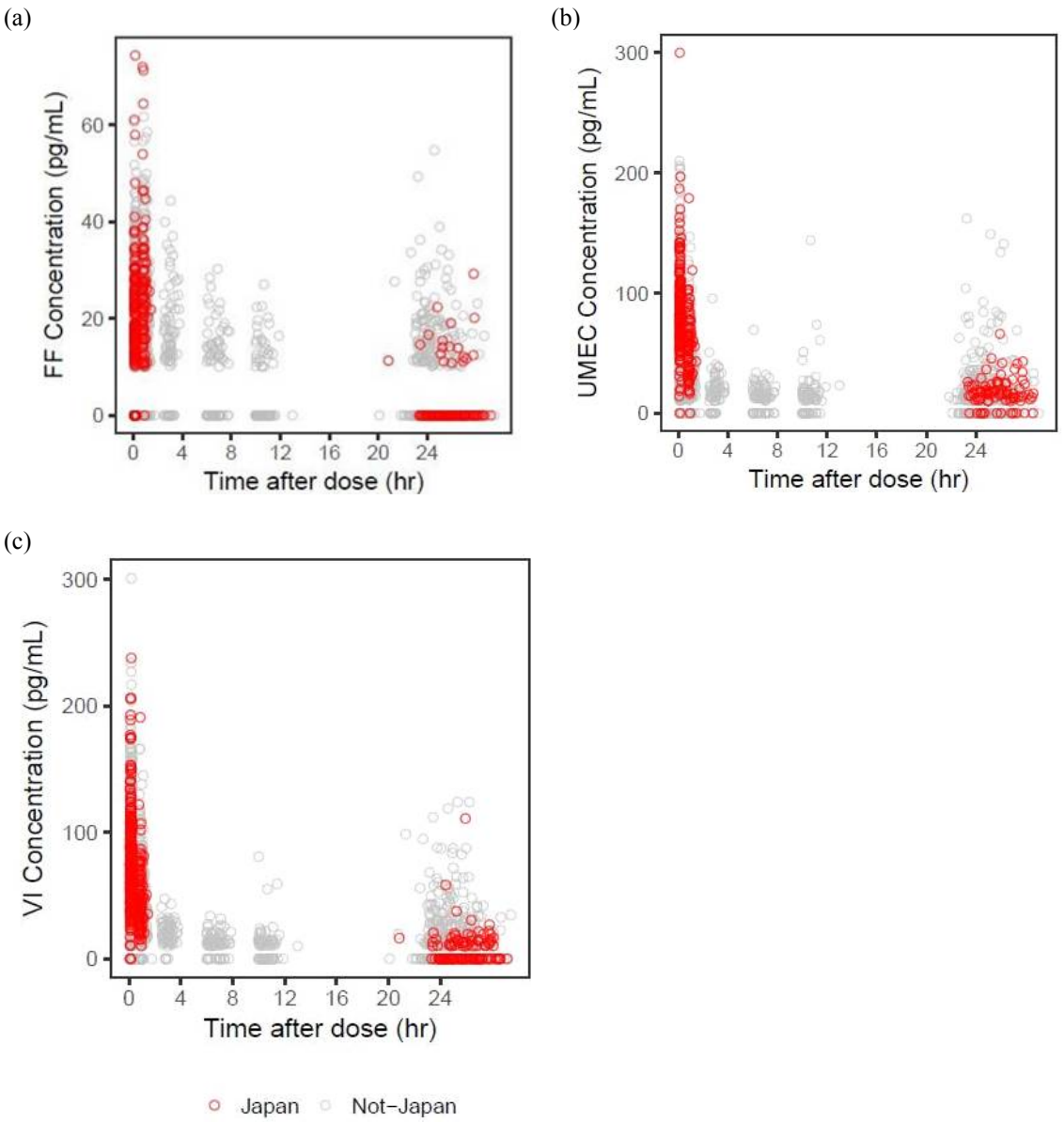


図 2.7.2.3-1 （a）FF 100 mcg、（b）UMEC 62.5 mcg 及び（c）VI 25 mcg を投与したときの血漿中薬物濃度個別値の比較（日本人及び外国人）

Data Source: 208059 試験解析報告書（2017N329683_00）Figure 2.1, Figure 3.1, Figure 4.1
FF 濃度：FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg、FF/VI 100/25 µg、FF/VI+UMEC 100/25 + 62.5 µg 投与時のデータ
UMEC 濃度：FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg、FF/VI +UMEC 100/25 + 62.5 µg、UMEC/VI 62.5/25 µg 投与時のデータ
VI 濃度：FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg、FF/VI +UMEC 100/25 + 62.5 µg、FF/VI 100/25 µg 及び UMEC/VI 62.5/25 µg 投与時のデータ
FF、UMEC 及び VI の定量下限値未満（< 10 pg/mL）の値はそれぞれ 0 に置換した。

2.7.2.3.2.2.3. 全身曝露量の比較

2.7.2.3.2.2.3.1. FF

FF 100 μg（FF/UMEC/VI、FF/VI + UMEC 及び FF/VI）を 1 日 1 回投与したときの定常状態時の Cmax 及び AUC を人種毎に要約した結果を表 2.7.2.3-2 に示す。

表 2.7.2.3-2 COPD 患者に FF 100 mcg を投与したときの人種毎の全身曝露量（モデルによる推定値：幾何平均値及び 95%信頼区間）

	投与群	N	FF Cmax-ss (pg/mL)	FF AUCss* (pg.h/mL)
日本人	FF/UMEC/VI	56	25.3 (22.7, 28.2)	311 (270, 358)
	FF/VI + UMEC	14	24.0 (20.5, 28.0)	274 (235, 320)
	FF/VI	23	19.6 (16.6, 23.1)	241 (194, 298)
外国人	FF/UMEC/VI	357	17.8 (17.1, 18.5)	220 (208, 232)
	FF/VI + UMEC	92	18.9 (17.2, 20.6)	234 (206, 266)
	FF/VI	172	12.6 (12.0, 13.3)	149 (140, 159)
全体集団	FF/UMEC/VI	413	18.7 (18.0, 19.4)	230 (219, 242)
	FF/VI + UMEC	106	19.5 (17.9, 21.1)	239 (213, 267)
	FF/VI	195	13.3 (12.6, 14.0)	158 (148, 169)
白人	FF/UMEC/VI	288	17.6 (16.9, 18.3)	215 (204, 228)
	FF/VI + UMEC	92	18.9 (17.2, 20.6)	234 (206, 266)
	FF/VI	101	13.2 (12.3, 14.2)	156 (143, 171)

Data Source: 208059 試験解析報告書（2017N329683_00）Table 2.2
*AUCss：定常状態時の AUC(0-24)（1 日 1 回投与）

FF の母集団薬物動態解析の結果、CL/F に対する共変量として人種（Japanese-heritage）が特定された。最終モデルの母集団推定値（CL/F：513 L/h）より、日本人では CL/F は 35%低下する（2.7.2.2.1.2.3.1.1.）。日本人 COPD 患者に FF 100 μg を投与したときの Cmax 及び AUC は、外国人と比較してそれぞれ 27～56%及び 17～62%、全体集団と比較して 23～47%及び 15～53%高かった。一方で、外国人、白人、全体集団間の曝露量は同程度だった。この傾向は、過去の FF/VI の開発プログラム時に東アジア人、日本人及び東南アジア人に分類される人種において FF の曝露量が高い（CL/F が低い）という結果と一致していた（m1.13.1.3.4.の 2.7.2.3.1.2.1.1.参照）。

外国人 COPD 患者と比較して、日本人に FF/UMEC/VI を投与したときの FF の全身曝露量は高い値を示したものの、FF/UMEC/VI 又は FF/VI を投与したときの AUCss はコルチゾールの低下（20%以上）が生じると考えられる閾値 1000 pg*h/mL よりも低いことから[Allen, 2013]、臨床的な意義のある差ではなく、日本人において FF の用量調整の必要はないと考えられた（2.7.2.2.1.2.3.1.1.）。

2.7.2.3.2.2.3.2. UMEC

UMEC 62.5 µg（FF/UMEC/VI、FF/VI + UMEC 及び UMEC/VI）を 1 日 1 回投与したときの定常状態時の Cmax 及び AUC を人種毎に要約した結果を表 2.7.2.3-2 に示す。

表 2.7.2.3-3 COPD 患者に UMEC 62.5 mcg を投与したときの人種毎の全身曝露量（モデルによる推定値：幾何平均値及び 95%信頼区間）

	投与群	N	Cmax-ss (pg/mL)	AUCss* (pg.h/mL)
日本人	FF/UMEC/VI	56	85.6 (78.9, 92.8)	529 (476, 587)
	FF/VI + UMEC	14	68.8 (57.9, 81.8)	490 (413, 580)
	UMEC/VI	17	86.4 (62.5, 119)	496 (378, 650)
外国人	FF/UMEC/VI	357	56.3 (53.6, 59.2)	389 (370, 408)
	FF/VI + UMEC	92	49.2 (44.5, 54.4)	343 (307, 382)
	UMEC/VI	86	64.4 (57.2, 72.5)	393 (351, 439)
全体集団	FF/UMEC/VI	413	59.6 (56.9, 62.4)	405 (387, 424)
	FF/VI + UMEC	106	51.4 (46.9, 56.4)	359 (325, 397)
	UMEC/VI	103	67.6 (60.4, 75.6)	408 (368, 452)
白人	FF/UMEC/VI	288	55.0 (52.0, 58.2)	375 (355, 395)
	FF/VI + UMEC	92	49.2 (44.5, 54.4)	343 (307, 382)
	UMEC/VI	55	60.3 (51.5, 70.5)	353 (307, 406)

Data Source: 208059 試験解析報告書（2017N329683_00）Table 3.2
*AUCss：定常状態時の AUC(0-24)（1 日 1 回投与）

日本人 COPD 患者に UMEC 62.5 µg を投与したときの Cmax 及び AUC は、外国人と比較してそれぞれ 34～52%及び 26～43%、全体集団と比較して 28～44%及び 22～36%高かった。一方で、外国人、白人、全体集団間の曝露量は同程度だった。この傾向は、過去の UMEC/VI の開発プログラムの検討時に得られた結果と一致していた（m1.13.1.3.2.の 2.7.2.2.1.6.参照）。

UMEC の母集団薬物動態解析の結果、体重、年齢及び喫煙状況が UMEC の共変量であり、人種は共変量として特定されなかった（2.7.2.2.1.2.3.1.2.）。体重が 70 kg から 10%増加する毎に、UMEC の CL/F は約 6%増加し、V2/F は約 8%増加し、年齢が 60 歳から 10%増加する毎に、UMEC の CL/F は約 6%低下した。また、喫煙歴ありの患者（60 歳かつ体重 70 kg）の CL/F は 149 L/h であり、喫煙歴ありの患者と比較して現喫煙者の CL/F は 28%高かった。

全体集団又は外国人集団と比較して、日本人集団では体重が低く、年齢層が高かったこと、現喫煙者の割合が高かったことから、これら複数の要因によって UMEC の全身曝露量が高くなったと考えられる。2.7.2.2.1.2.3.1.2.に示したように、体重、年齢及び喫煙状況が及ぼす曝露量への影響を検討した結果、それぞれの共変量について、臨床的に意義のある曝露量の変化は生じないと考えられた。したがって、日本人において UMEC の用量調整の必要性はないと考えられた。

2.7.2.3.2.2.3.3. VI

VI 25 μg（FF/UMEC/VI、FF/VI + UMEC、UMEC/VI 及び FF/VI）を 1 日 1 回投与したときの定常状態時の Cmax 及び AUC を人種毎に要約した結果を表 2.7.2.3-4 表 2.7.2.3-3 に示す。

表 2.7.2.3-4 COPD 患者に VI 25 mcg を投与したときの人種毎の全身曝露量（モデルによる推定値：幾何平均値及び 95%信頼区間）

	投与群	N	Cmax-ss (pg/mL)	AUCss* (pg.h/mL)
日本人	FF/UMEC/VI	56	77.8 (69.4, 87.3)	389 (348, 434)
	FF/VI + UMEC	14	67.5 (59.7, 76.4)	381 (330, 440)
	UMEC/VI	17	75.9 (60.0, 96.1)	367 (305, 442)
	FF/VI	23	62.0 (52.6, 73.0)	387 (343, 438)
外国人	FF/UMEC/VI	357	65.9 (63.4, 68.6)	358 (343, 374)
	FF/VI + UMEC	92	63.9 (59.5, 68.7)	345 (314, 379)
	UMEC/VI	86	62.3 (57.5, 67.6)	347 (315, 382)
	FF/VI	172	55.7 (52.9, 58.6)	346 (324, 370)
全体集団	FF/UMEC/VI	413	67.4 (65.0, 70.0)	362 (348, 377)
	FF/VI + UMEC	106	64.4 (60.4, 68.6)	349 (321, 380)
	UMEC/VI	103	64.4 (59.6, 69.6)	350 (321, 381)
	FF/VI	195	56.4 (53.7, 59.2)	351 (330, 372)
白人	FF/UMEC/VI	288	65.7 (62.9, 68.6)	354 (338, 371)
	FF/VI + UMEC	92	63.9 (59.5, 68.7)	345 (314, 379)
	UMEC/VI	55	59.4 (53.5, 66.0)	322 (286, 361)
	FF/VI	101	55.1 (51.5, 58.9)	339 (308, 373)

Data Source: 208059 試験解析報告書（2017N329683_00）Table 4.2
*AUCss：定常状態時の AUC(0-24)（1 日 1 回投与）

日本人 COPD 患者に VI 25 μg を投与したときの Cmax 及び AUC は、外国人と比較してそれぞれ 6～22%及び 6～12%、全体集団と比較して 5～18%及び 5～10%高かった。この傾向は、過去の UMEC/VI の開発プログラムの検討時に得られた結果と一致していた（m1.13.1.3.2.の 2.7.2.2.1.6 参照）。

母集団薬物動態解析の結果、体重及び喫煙状況がそれぞれ CL/F 及び V2/F の共変量であり、人種は共変量として特定されなかった（2.7.2.2.1.2.3.1.3.）。体重が 70 kg から 10%増加する毎に、VI の CL/F は約 4%増加した。喫煙歴ありの患者（60 歳かつ体重 70 kg）の V2/F は 352 L であり、喫煙歴ありの患者と比較して現喫煙者の V2/F は 46%高かった。

全体集団又は外国人集団と比較して、日本人集団では体重が低く、現喫煙者の割合が高かったことから、これら複数の要因によって VI の全身曝露量が高くなったと考えられる。2.7.2.2.1.2.3.1.3.に示したように、体重及び喫煙状況が及ぼす曝露量への影響を検討した結果、それぞれの共変量について、臨床的に意義のある曝露量の変化は生じないと考えられた。

また、血漿中 VI の Cmax - HR（heart rate）モデルにおいて心拍数（0～4 時間）を大きく変化（最大値及び加重平均値）させるには、臨床用量（VI の 25 μg）での VI の曝露量を大きく上回る曝露量が必要であると予測されている（m1.13.1.3.1.の 2.7.2.3.4.2 参照）。プラセボと比べて、最大心拍数（0～4 時間）を 9 bpm 上昇させる、又は、プラセボと比べて心拍数（0～4 時間）の加重平均値を 6 bpm 上昇させる血漿中 VI の Cmax は 600 pg/mL（VI 25 μg

投与時の Cmax の約 6 倍）と推定された。日本人 COPD 患者に FF/UMEC/VI を投与したときの Cmax はこの閾値よりも十分に低く、心拍数に及ぼす可能性は低いと考えられた。

以上のことから、日本人において VI の用量調整の必要性はないと考えられた

民族差の影響のまとめ

母集団薬物動態解析の結果に基づいて日本人に単一の吸入器を用いて FF/UMEC/VI を投与したときの薬物動態を評価したところ、FF、UMEC 及び VI それぞれの成分の薬物動態は 2 剤配合剤（FF/VI 又は UMEC/VI）又は単剤で投与したときの薬物動態と同程度であった。過去の臨床プログラムでも見られていたように、日本人では FF の全身曝露量が外国人より高かったものの、血清中コルチゾールの低下が生じる閾値よりも低く、日本人における FF の用量調整の必要性はないと考えられた。UMEC 及び VI についても年齢、体重及び喫煙状況によって曝露量は変動するものの、日本人における用量調整は必要ないと考えられた。

2.7.2.3.3. 臨床薬力学試験

2.7.2.3.3.1. 治療効果に関係する薬力学的特性

FF の抗炎症作用、並びに UMEC 及び VI の気管支拡張作用が、第 III 相臨床試験における FF/UMEC/VI 投与時の有効性の結果により確認されている（2.5.4.4.）。

2.7.2.3.3.2. その他の薬理学的特性

2.7.2.3.3.2.1. コルチゾール、血清カリウム及び血糖への影響

FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg の 1 日 1 回投与時、COPD 患者における定常状態の FF の AUC（推定値）は 230 pg.h/mL（95% CI：219, 242）であった（2.7.2.2.1.2.3.2.）。FF の全身曝露量が 1000 pg.h/mL 以下である[Allen, 2013]ことから、コルチゾール低下が生じる可能性は低いと考えられた。

血清カリウム及び血糖における変動は β 受容体刺激作用によって認められる既知の薬理学的作用である。健康被験者を対象とした CTT116415 試験において、血清カリウム及び血糖に対する VI の影響を評価したところ、VI による血清カリウム及び血糖への影響は認められなかった（2.7.2.2.2.2.）。

2.7.2.3.3.2.2. QT 間隔への影響

FF、UMEC 及び VI の QT 間隔に及ぼす影響は以前の開発プログラムにおいて詳細に評価された（1.13.1.3）。臨床用量の FF、UMEC 及び VI では、プラセボと比較して QTc(F)間隔に影響する徴候はなかった。

また、第 III 相臨床試験 3 試験において、FF/UMEC/VI 投与による臨床的に意義のある心血管系への影響はみられなかった（2.5.5.5.6.）。

以上より、本申請資料における健康被験者及び COPD 患者の結果から、単一の吸入器から送達される FF、UMEC 及び VI の全身曝露量及び安全性は、既承認の FF/VI 及び

UMEC/VI 投与時と同程度であることが示唆された。臨床用量を上回る用量による FF/UMEC/VI と 2 剤配合剤（FF/VI 及び UMEC/VI）を比較した時、全身の薬力学的相互作用はみられなかった。

2.7.2.4. 付録

表 2.7.2.4-1 臨床薬理試験の一覧表

試験番号	相	試験の目的	試験のデザイン	被験者の種類	投与期間	投与量（μg）	試験の進行状況 報告書の種類	試験報告書 添付場所
200587	I	FF/UMEC/VI と FF/VI 又は UMEC/VI 投与時の PK の比較	無作為化、非盲検、4 期クロスオーバー	健康被験者	単回投与（4 吸入）	FF/UMEC/VI 400/500/100 FF/UMEC/VI 400/250/100 FF/VI 400/100 UMEC/VI 250/100	完了	m5.3.3.1
CTT116415	I	FF/UMEC/VI と FF/VI 又は UMEC/VI 投与時の PK、PD、安全性及び忍容性の比較	無作為化、二重盲検、4 期クロスオーバー	健康被験者	単回投与（4 吸入）	FF/UMEC/VI 400/500/100 FF/VI 400/100 UMEC/VI 500/100 FF/UMEC 400/500	完了	m5.3.3.1

FF=フルチカゾンフランカルボン酸エステル、PK=薬物動態、PD=薬力学、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

表 2.7.2.4-2　臨床薬理試験の成績の要約 - 健康被験者における薬物動態試験 -

試験番号	試験デザイン 主要目的	被験者数 性別（男/女） 年齢（平均、範囲） 対象被験者	投与の詳細 （製剤/用量/剤型/ 経路/頻度）	統計値	血漿中の PK パラメータ			
					Cmax (pg/mL)	tmax[a] (h)	AUC(0-t) (pg･h/mL)	t1/2 (h)
200587	OL、R、単回、4 期 XO 異なる 2 つの UMEC の用量で FF/UMEC/VI の単回吸入投与（4 吸入）したときの FF、UMEC 及び VI の全身曝露を評価する FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg と FFVI 100/25 µg 及び UMEC/VI 62.5/25 µg の単回吸入投与（4 吸入）したときの FF、UMEC 及び VI の全身曝露を比較する	44 例 36 例/8 例 39 歳（19～66） 健康被験者	FF（単回吸入投与）					
			FF/UMEC/VI 400/500/100 µg	N, n Mean SD GeoMean 95% CI	44, 44 86.53 31.927 81.45 73.27, 90.56	44, 44 0.557 0.5908 0.225 0.05-2.00	44, 44 673.6 220.95 629.1 554.7, 713.4	ND
			FF/UMEC/VI 400/250/100 µg	N, n Mean SD GeoMean 95% CI	43, 43 86.94 33.538 81.07 72.19, 91.05	43, 43 0.581 0.6022 0.250 0.05-2.00	43, 43 662.9 239.77 607.3 525.2, 702.2	ND
			FF/VI 400/100 µg	N, n Mean SD GeoMean 95% CI	43, 43 91.41 33.909 85.69 76.62, 95.82	43, 43 0.605 0.6935 0.250 0.03-2.02	43, 43 691.5 232.40 643.6 565.8, 732.1	ND
			UMEC（単回吸入投与）					
			FF/UMEC/VI 400/500/100 µg	N, n Mean SD GeoMean 95% CI	44, 44 1298.82 731.658 1098.34 909.97,1325.71	44, 44 0.068 0.0274 0.050 0.05-0.17	44, 44 819.2 271.67 770.3 688.1, 862.3	44, 15 5.538 5.2312 4.061 2.675, 6.165
			FF/UMEC/VI 400/250/100 µg	N, n Mean SD GeoMean 95% CI	43, 43 650.53 394.832 539.47 443.06,656.86	43, 43 0.073 0.0225 0.080 0.05-0.12	43, 43 353.8 157.54 322.5 282.1, 368.7	43, 22 2.384 0.7787 2.275 1.985, 2.608
			UMEC/VI 250/100 µg	N, n Mean SD GeoMean 95% CI	43, 43 625.78 300.719 548.57 462.61,650.52	43, 43 0.074 0.0302 0.070 0.03-0.20	43, 43 333.8 133.01 309.9 275.0, 349.3	43, 29 2.410 0.6743 2.326 2.099, 2.577

試験番号	試験デザイン 主要目的	被験者数 性別（男/女） 年齢（平均、範囲） 対象被験者	投与の詳細 （製剤/用量/剤型/ 経路/頻度）	統計値	血漿中の PK パラメータ			
					Cmax (pg/mL)	tmax[a] (h)	AUC(0-t) (pg･h/mL)	t1/2 (h)
200587 （続き）			VI（単回吸入投与）					
			FF/UMEC/VI 400/500/100 µg	N, n	44, 44	44, 44	44, 44	44, 19
				Mean	715.65	0.110	511.4	5.114
				SD	167.644	0.0305	125.28	3.3467
				GeoMean	695.83	0.120	497.8	4.455
				95% CI	646.14,749.33	0.08-0.20	464.0, 534.0	3.505, 5.663
			FF/UMEC/VI 400/250/100 µg	N, n	43, 43	43, 43	43, 43	43, 20
				Mean	666.01	0.119	506.2	5.899
				SD	194.827	0.279	139.34	4.6643
				GeoMean	637.53	0.120	488.3	4.804
				95% CI	580.17, 700.55	0.08-0.17	449.4, 530.6	3.627, 6.363
			FF/VI 400/100 µg	N, n	43, 43	43, 43	43, 43	43, 18
				Mean	625.33	0.141	525.0	5.243
				SD	172.705	0.0342	140.72	2.4704
				GeoMean	600.60	0.120	507.0	4.854
				95% CI	548.49, 657.66	0.08-0.20	466.7, 550.6	4.014, 5.870
			UMEC/VI 250/100 µg	N, n	43, 43	43, 43	43, 43	43, 19
				Mean	552.16	0.138	456.7	5.639
				SD	158.796	0.0281	148.03	4.2097
				GeoMean	529.39	0.120	436.4	4.706
				95% CI	482.37, 580.99	0.10-0.20	398.1, 478.3	3.577, 6.192

試験番号	試験デザイン 主要目的	被験者数 性別（男/女） 年齢（平均、範囲） 対象被験者	投与の詳細 （製剤/用量/剤型/ 経路/頻度）	統計値	血漿中の PK パラメータ			
					Cmax (pg/mL)	tmax[a] (h)	AUC(0-t) (pg･h/mL)	t1/2 (h)
CTT116415	R、DB、単回投与、4 期 XO FF/UMEC/VI、UMEC/VI、FF/VI を単回吸入投与（4 吸入）したときの FF、UMEC 及び VI の全身曝露を評価する	44 例 32 例/12 例 37 歳（20～56） 健康被験者	FF（単回吸入投与）					
			FF/UMEC/VI 400/500/100 µg	N, n	43, 43	43, 43	43, 43	43, 29
				Mean	83.90	0.571	951.9	25.071
				SD	29.727	0.6758	341.91	13.8487
				GeoMean	79.40	0.230	882.1	21.597
				95% CI	71.67, 87.96	0.07-2.03	774.4, 1004.7	17.231, 27.068
			FF/VI 400/100 µg	N, n	42, 42	42, 42	42, 42	42, 25
				Mean	66.45	0.917	734.1	25.259
				SD	22.075	0.7884	327.70	10.7370
				GeoMean	63.57	1.000	662.0	22.361
				95% CI	58.03, 69.64	0.07-2.10	570.4, 768.3	17.640, 28.346
			FF/UMEC 400/500 µg	N, n	43, 42	43, 42	43, 42	43, 29
				Mean	83.88	0.675	859.0	23.730
				SD	28.060	0.5988	390.64	11.2266
				GeoMean	79.19	0.500	765.2	20.713
				95% CI	70.99, 88.34	0.07-2.05	653.0, 896.7	16.663, 25.746
			UMEC（単回吸入投与）					
			FF/UMEC/VI 400/500/100 µg	N, n	43, 43	43, 43	43, 43	43, 12
				Mean	1313.5	0.084	944.9	36.672
				SD	489.89	0.0279	319.24	26.4142
				GeoMean	1188.6	0.080	884.6	24.596
				95% CI	1014.9, 1392.1	0.07-0.25	785.2, 996.7	12.005, 50.397
			UMEC/VI 500/100 µg	N, n	41, 41	41, 41	41, 41	41, 15
				Mean	1358.9	0.089	1010.2	35.146
				SD	490.64	0.0475	370.58	40.7561
				GeoMean	1217.2	0.080	930.8	17.808
				95% CI	1015.7, 1458.7	0.07-0.32	810.1, 1069.5	8.484, 37.380
			FF/UMEC 400/500 µg	N, n	43, 42	43, 42	43, 42	43, 19
				Mean	1208.0	0.090	846.8	24.686
				SD	492.72	0.0394	286.21	22.7794
				GeoMean	1098.9	0.080	797.1	14.301
				95% CI	950.4, 1270.5	0.07-0.25	711.8, 892.7	8.032, 25.463

試験番号	試験デザイン 主要目的	被験者数 性別（男/女） 年齢（平均、範囲） 対象被験者	投与の詳細 （製剤/用量/剤型/ 経路/頻度）	統計値	血漿中の PK パラメータ			
					Cmax (pg/mL)	tmax[a] (h)	AUC(0-t) (pg･h/mL)	t1/2 (h)
CTT116415 （続き）			VI（単回吸入投与）					
			FF/UMEC/VI 400/500/100 µg	N, n	43, 43	43, 43	43, 43	43, 39
				Mean	662.6	0.096	538.8	9.575
				SD	176.88	0.0509	136.38	4.6921
				GeoMean	638.9	0.080	521.9	8.607
				95% CI	586.1, 696.4	0.07-0.25	481.9, 565.2	7.391, 10.025
			UMEC/VI 500/100 µg	N, n	41, 41	41, 41	41, 41	41, 38
				Mean	504.6	0.110	455.9	8.665
				SD	133.42	0.0670	123.67	4.8715
				GeoMean	486.4	0.080	438.7	7.607
				95% CI	445.0, 531.7	0.07-0.27	400.6, 480.5	6.443, 8.982
			FF/VI 400/100 µg	N, n	42, 42	42, 42	42, 42	42, 38
				Mean	452.9	0.123	480.5	10.742
				SD	100.47	0.0719	138.41	7.4552
				GeoMean	442.0	0.080	462.3	8.958
				95% CI	412.0, 474.2	0.07-0.27	423.7, 504.3	7.393, 10.854

CI=信頼区間、DB=二重盲検、FF=フルチカゾンフランカルボン酸エステル、GeoMean=幾何平均値、ND=算出せず、OL=非盲検、PK=薬物動態、R=無作為化、SD=標準偏差、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、XO=クロスオーバー

a. tmax：GeoMean 及び 95% CI の欄にそれぞれ中央値及び範囲（最小値及び最大値）を記載した

表 2.7.2.4-3　臨床薬理試験の成績の要約 - 臨床薬力学試験 -

試験番号	試験デザイン及び主要目的	被験者数 性別（男/女） 平均年齢（範囲） 被験者の種類	投与量（μg）	結果
CTT116415	無作為化、二重盲検、4 期クロスオーバー FF/UMEC/VI、UMEC/VI 及び FF/VI を単回吸入投与（4 吸入）したときの FF、UMEC 及び VI の全身曝露量を評価する。	44 例 32/12 37 歳（20～56） 健康被験者	FF/UMEC/VI 400/500/100 FF/VI 400/100 UMEC/VI 500/100 FF/UMEC 400/500 単回投与	最小血清カリウム(0-4hours) (調整済平均値の差（SE）; mmol/L) FF/UMEC/VI 400/500/100 μg - UMEC/VI 500/100 μg: 0.06 (0.037) FF/UMEC/VI 400/500/100 μg - FF/VI 400/100 μg: 0.05 (0.037) FF/UMEC/VI 400/500/100 μg - FF/UMEC 400/500 μg: -0.06 (0.037) 最大血糖値 (0-4hours) (調整済平均値の差（SE）; mmol/L) FF/UMEC/VI 400/500/100 μg - UMEC/VI 500/100 μg: 0.037 (0.0406) FF/UMEC/VI 400/500/100 μg - FF/VI 400/100 μg: 0.092 (0.0407) FF/UMEC/VI 400/500/100 μg - FF/UMEC 400/500 μg: 0.482 (0.0402) 最大心拍数（臥位）(0-4hours) (調整済平均値の差（SE）; bpm) FF/UMEC/VI 400/500/100 μg - UMEC/VI 500/100 μg: -0.2 (1.18) FF/UMEC/VI 400/500/100 μg - FF/VI 400/100 μg: 1.4 (1.17) FF/UMEC/VI 400/500/100 μg - FF/UMEC 400/500 μg: 13.6 (1.16)

FF=フルチカゾンフランカルボン酸エステル、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

表 2.7.2.4-4　母集団薬物動態解析の要約（FF、UMEC 及び VI の最終モデルパラメータ）

パラメータ	FF			UMEC			VI		
	母集団推定値 [95%CI]	%RSE	個体間変動（%CV）	母集団推定値 [95%CI]	%RSE	個体間変動（%CV）	母集団推定値 [95%CI]	%RSE	個体間変動（%CV）
CL/F (L/h)	513 [493, 534]	1.9%	69.2%	149 [138, 160]	3.6%	37.7%	73.5 [69.7, 77.3]	2.7%	28.8%
V2/F (L)	1.36 FIXED	-	397.5%	1100 [1030, 1170]	3.1%	51.5%	352 [333, 371]	2.8%	44.5%
Q/F (L/h)	268 FIXED	-	77.3%	854 FIXED	-	66.9%	242 [230, 254]	2.4%	17.2%
V3/F (L)	111 FIXED	-	67.8%	16200 FIXED	-	80.4%	2250 [1670, 2830]	13.2%	98.7%
Ka (h^{-1})	0.0821 [0.0805, 0.0837]	1.2%	70.6%	18.6 [16.2, 21.0]	6.7%	65%	19.6 FIXED	-	41.4%

CL/F=クリアランス、V2/F=中央コンパートメントの分布容積、Q/F=末梢コンパートメントのクリアランス、V3/F=末梢コンパートメントの分布容積、Ka=吸収速度定数
Data Source: 208059 試験解析報告書（2017N329683_00）Table 12, Table 20, Table 26, Table 2.7, Table 3.7, Table 4.8
%RSE (Relative standard error) = 100*SE (standard error)

表 2.7.2.4-5　母集団薬物動態解析で特定された FF、UMEC 及び VI の共変量の要約

	PK パラメータ	共変量	Effect Subjects with COPD
FF	CL/F (L/h)	人種（Japanese heritage）	外国人患者（non-Japanese heritage）と比較して、日本人の CL/F は 35%低下する。
		FF/VI の投与	FF/UMEC/VI 又は FF/VI + UMEC 投与群と比較して、FF/VI 投与群では CL/F が 42%上昇する。
UMEC	CL/F (L/h)	体重	体重が 70 kg から 100 kg に増加すると、CL/F は 23%上昇する。
		年齢	年齢が 60 歳から 80 歳に増加すると、CL/F は 17%低下する。
		喫煙状況	60 歳かつ 70 kg の被験者の喫煙歴ありの被験者と比較して、現喫煙者の被験者では CL/F が 28%上昇する。
	V2/F (L)	体重	体重が 70 kg から 100 kg に増加すると、V2/F は 33%上昇する。
VI	CL/F (L/h)	体重	体重が 70 kg から 100 kg に増加すると、CL/F は 17%上昇する。
	V2/F (L)	喫煙状況	60 歳かつ 70 kg の被験者の喫煙歴ありの被験者と比較して、現喫煙者の被験者では V2/F が 46%上昇する。

CL/F=クリアランス、V2/F=中央コンパートメントの分布容積

2.7.3 及び 2.7.4 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
ASE Population	全被験者集団
AUC-ss	定常状態における血漿中濃度―時間曲線下面積
BDI	Baseline Dyspnea Index
BMI	ボディマス指数
BUD	ブデソニド
BUN	Blood Urea Nitrogen
CAD	Coronary Artery Disease
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
CEC	独立判定委員会
CI	信頼区間
Cmax-ss	定常状態における最高血漿中濃度
COPD	慢性閉塞性肺疾患
CRF	症例報告書
CSR	総括報告書
CT	Computed Tomography
CV	Cardiovascular（心血管系）
ECG	心電図
eCRF	電子症例報告書
E-RS:COPD	Evaluating Respiratory Symptoms in COPD
ESA	Ethnic Sensitivity Assessment
EU	欧州
EXACT	Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Tool
EXT	継続投与
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
FVC	努力性肺活量
GSK	GlaxoSmithKline
HARP	Harmonization for Analysis and Reporting Program
HLT	MedDRA の高位語
HM	ホルター心電図
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
ICS	吸入ステロイド薬
IDMC	独立データモニタリング委員会
INR	国際標準比
ITT	Intent-To-Treat
J2R	Jump to Reference
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
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
MET	Metabolic Equivalent（歩数及び代謝当量）
mMRC	MRC（英国医学研究協議会）の呼吸困難評価指標

略号（略称）	内容
MMRM	反復測定混合モデル解析
mPP	Modified Per Protocol
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey（米国健康栄養試験調査）
PD	薬力学
PDE4	Phosphodiesterase type 4
PK	薬物動態
PPK	母集団薬物動態
PT	基本語
Q1	第一四分位
Q3	第三四分位
QOL	生活の質
QTc	補正した QT 間隔
QTc（B）	Bazett 式で補正した QT 間隔
QTc（F）	Fridericia 式で補正した QT 間隔
RAP	解析計画書
RMC	Respiratory Medication Class
SABA	短時間作用性 β_2 刺激薬
SAE	重篤な有害事象
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
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
SVE	異所性上室期外収縮
TDI	Transition Dyspnea Index
ULN	基準値上限
UMEC	ウメクリジニウム臭化物
US	米国
VE	異所性心室期外収縮
VI	ビランテロールトリフェニル酢酸塩
WBC	White Blood Cell

2.7.3. 臨床的有効性

2.7.3.1. 背景及び概観

2.7.3.1.1. 緒言

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）配合剤（FF/UMEC/VI 配合剤）は、吸入ステロイド薬（ICS）、長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬（LAMA）及び長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）の吸入粉末剤であり、吸入器エリプタ®を用いて 1 日 1 回投与する。FF/UMEC/VI 配合剤（FF/UMEC/VI）は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）の諸症状の緩解の適応を対象とした開発を進めている。

FF/UMEC/VI、その配合成分である FF、UMEC 及び VI、2 剤配合剤の UMEC/VI 配合剤（UMEC/VI）及び FF/VI 配合剤（FF/VI）の COPD に対する有効性に関して、日本を含む各地域の規制当局の助言に基づき設定した大規模な臨床開発プログラムで評価した。欧州（EU）、米国及び他の地域では、UMEC 単剤、配合剤である UMEC/VI、FF/VI 及び FF/UMEC/VI が、既に COPD の治療を適応として承認されている。なお、本邦では COPD の治療を適応として UMEC 単剤、UMEC/VI 及び FF/VI が承認されている。

本邦における FF/UMEC/VI の臨床データパッケージは、医薬品医療機関総合機構（機構）との対面助言の結果に基づき（2.5.1.6.3.）、米国及び欧州の FF/UMEC/VI の臨床データパッケージを元に構築した。

本 2.7.3.では、第 III 相の 5 試験（評価資料である CTT116855 試験及び 200812 試験、参考資料である CTT116853 試験、200109 試験及び 200110 試験）のデータを示す（表 2.7.3.1-1）。CTT116855 試験は、COPD 患者を対象に、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て、FF/UMEC/VI の 1 日 1 回投与と、FF/VI 又は UMEC/VI の 1 日 1 回投与を比較した 52 週間の試験、200812 試験は COPD 患者を対象に、FF/UMEC/VI の 1 日 1 回投与と UMEC＋FF/VI（併用療法）の 1 日 1 回投与を、投与 24 週目の 1 秒量（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、比較した 24 週間の非劣性試験である（各試験のいずれの治験薬もエリプタにより投与）。また、参考資料の CTT116853 試験は COPD 患者を対象に、FF/UMEC/VI のエリプタによる 1 日 1 回投与とブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物（BUD/FOR）のタービュヘイラーによる 1 日 2 回投与を、FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量及び St. George’s Respiratory Questionnaire（SGRQ）総スコアを 2 つの主要評価項目として比較した 24 週間の試験（一部の被験者では 52 週間まで投与を継続）、200109 試験及び 200110 試験は COPD 患者を対象に、UMEC＋FF/VI 投与と FF/VI 投与（いずれの治験薬もエリプタにより投与）を比較した 12 週間の試験である。

本邦からは、CTT116855 試験及び 200812 試験に参加した。これらの試験の結果を用いて、FF/UMEC/VI の有効性に対する日本人と日本人以外の民族差の影響について検討した（2.7.3.3.4.3.）。

また、2 本の FF/UMEC/VI 単回投与の臨床薬理試験（CTT116415 試験及び 200587 試験）を実施した。FF/UMEC/VI 投与時の FF、UMEC 及び VI の薬物動態（PK）並びに薬力学（PD）の作用において、FF/VI 又は UMEC/VI の投与時と比較して、臨床的に重要な差は認められなかった（2.7.2.2.1.1.及び 2.7.2.2.2.2.）。

2.7.3.1.2. 3 剤の併用療法による COPD 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]。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]。COPD の治療パターンに関する集団研究から、COPD の日常の管理には、複数の吸入器により ICS、LAMA 及び LABA を投与する 3 剤の併用療法が広く用いられていることが示された[Busch, 2016; Tashkin, 2008; Wurst, 2013]。3 剤の併用療法（LAMA＋ICS/LABA）のベネフィットは、本 2.7.3.でも示す 200109 試験及び 200110 試験 [Siler, 2015]を含め、中等症から重症の COPD 患者に対する併用療法に関して評価した複数の公表された試験において示されている。これらの試験では、2 剤配合剤（ICS/LABA）又は LAMA 単剤での治療と比較して、3 剤の併用療法における肺機能、健康関連の生活の質（健康関連 QOL）、入院する患者の割合及び救済薬の使用状況の改善が示された[Aaron, 2007; Cazzola, 2007; Hanania, 2012; Jung, 2012; Welte, 2009]。200812 試験では配合剤（ICS/LAMA/LABA）と併用療法（LAMA＋ICS/LABA）との比較において、有効性及び安全性に臨床的に関連した差は認められなかった[Bremner, 2018]。また、CTT116853 試験[Lipson, 2017]及び CTT116855 試験[Lipson, 2018]で配合剤（ICS/LAMA/LABA）の有効性及び安全性が示された。

2.7.3.1.3. FF/UMEC/VI の開発

配合剤である FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μg の 1 日 1 回、単一吸入器による投与の開発を行う目的は、COPD に対する管理、すなわち COPD 増悪の発現頻度の低下、利便性を向上させることによる多剤併用の負担の軽減、並びに既存の 2 剤の配合剤又は単剤による治療を上回る肺機能、健康関連 QOL 及び症状の改善のための新しい治療の選択肢を提供することであった。本承認申請における FF、UMEC 及び VI の用量は、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 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 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。既に提出済みの過去の臨床試験結果について、FF/VI は 1.13.1.3.4、UMEC/VI は 1.13.1.3.2、UMEC は 1.13.1.3.3 に示す。

2.7.3.1.3.1. 本邦における臨床データパッケージ

本邦における COPD 患者に対する FF/UMEC/VI の臨床データパッケージには、5 本の臨床試験及び 2 本の臨床薬理試験（CTT116415 試験及び 200587 試験）を含めた。この 5 本の臨床試験はすべて第 III 相試験であり、このうち日本から参加した 2 試験（CTT116855 試験及び 200812 試験）を評価資料、残りの 3 試験（CTT116853 試験、200109 試験及び 200110 試験）を参考資料とした。本 2.7.3.ではこの 5 本の第 III 相試験の有効性データについて示す。

FF/UMEC/VI の評価に用いた 5 本の臨床試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示す。

表 2.7.3.1-1　FF/UMEC/VI の有効性評価に用いた臨床試験

試験番号 （報告書番号） 試験開始日 実施場所 （施設数）	評価 ／ 参考	試験の目的	試験デザイン	患者の診断名	投与方法 （被験薬、投与方法、投与経路、治療期間）	目標無作為化被験者数 無作為化した例数／完了被験者数	男性／女性, N 年齢（歳） 平均値（最小値－最大値）	主要評価項目	試験の進行状況 添付場所
CTT116855 （2017N330297_00） 2014 年 6 月 30 日 37 ヵ国 （971 施設）	評価	有効性 安全性	無作為化 二重盲検 並行群間 多施設共同	COPD	・FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg 1 日 1 回朝吸入投与 ・FF/VI 100/25 µg 1 日 1 回朝吸入投与 ・UMEC/VI 62.5/25 µg 1 日 1 回朝吸入投与 52 週間	FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群： 各 4000 例 UMEC/VI 群に 2000 例 10,367（12 例の被験者の無作為割付けに誤りがあったため、これらの被験者に治験薬の投与はされていない） /9087 例	6870/3485 例 65.3 歳 （4[redacted]－9[redacted]）	治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率	完了 5.3.5.1.
200812 （2017N321592_00） 2016 年 6 月 29 日 12 ヵ国 （126 施設）	評価	有効性 安全性	無作為化 二重盲検 並行群間 多施設共同	COPD	・FF/UMEC/VI 100/62.5/25＋プラセボ （いずれも 1 日 1 回朝吸入投与） ・FF/VI 100/25＋UMEC 62.5 µg（いずれも 1 日 1 回朝吸入投与）	1020 例 1055/993 例	785/270 例 66.3 歳 （4[redacted]－8[redacted]）	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	完了 5.3.5.1.
CTT116853 (2015N261950_01) 2015 年 1 月 23 日 ドイツ等 15 ヵ国 （162 施設）	参考	有効性 安全性	第 III 相 無作為化 二重盲検 ダブルダミー 並行群間 多施設共同	COPD	・FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg: 1 日 1 回吸入投与 ・BUD/FOR 400/12 µg: 1 日 2 回吸入投与 24 週間 （430 例は 52 週間まで	1,800 例 FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg 群: 911/866 例 [1] BUD/FOR 400/12 µg 群: 900/842 例 [1]	1,341/469 例 63.9 歳 （3[redacted]－9[redacted]）	・投与 24 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 ・投与 24 週目における SGRQ 総スコアのベースライ	完了 5.3.5.1.

試験番号 （報告書番号） 試験開始日 実施場所 （施設数）	評価 ／ 参考	試験の 目的	試験デザイン	患者の 診断名	投与方法 （被験薬、投与方法、 投与経路、治療期間）	目標無作為化被験者数 無作為化した例数／完了被験者数	男性／女性, N 年齢（歳） 平均値（最小値－最大値）	主要評価項目	試験の進行状況 添付場所
					継続投与）			ンからの変化量	
200109 (2014N198293_00) 2013 年 10 月 4 日 5 ヵ国 （55 施設）	参考	有効性 安全性	第 III 相 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間 多施設共同	COPD	・FF/VI 100/25 µg ＋UMEC 62.5 µg: 1 日 1 回吸入投与 ・FF/VI 100/25 µg ＋UMEC 125 µg: 1 日 1 回吸入投与 ・FF/VI 100/25 µg ＋プラセボ: 1 日 1 回吸入投与 12 週間	600 例 FF/VI 100/25 µg ＋UMEC 62.5 µg 群:206/195 例 FF/VI 100/25 µg ＋UMEC 125 µg 群:207/189 例 FF/VI 100/25 ＋Placebo 群:206/191 例	407/212 例 64.4 歳 (4[redacted]－8[redacted])	投与 85 日目の FEV_1 トラフ値	完了 5.3.5.1.
200110 (2014N198327_01) 2014 年 10 月 24 日 4 ヵ国 （59 施設）	参考	有効性 安全性	第 III 相 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間 多施設共同	COPD	・FF/VI 100/25 µg ＋UMEC 62.5 µg: 1 日 1 回吸入投与 ・FF/VI 100/25 µg ＋UMEC 125 µg: 1 日 1 回吸入投与 ・FF/VI 100/25 µg ＋プラセボ: 1 日 1 回吸入投与 12 週間	600 例 FF/VI 100/25 µg ＋UMEC 62.5 µg 群:206/195 例 FF/VI 100/25 µg ＋UMEC 125 µg 群:208/200 例 FF/VI 100/25 µg ＋Placebo 群 :206/180 例	391/228 例 62.9 歳 (4[redacted]－8[redacted])	投与 85 日目の FEV_1 トラフ値	完了 5.3.5.1.

FEV_1: 1 秒量、SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire

1. Includes data from all subjects with varying lengths of time in the study (up to 53 weeks including one week of safety follow-up)

2.7.3.1.3.2. 有効性の評価に用いた臨床試験

2.7.3.1.3.2.1. 試験デザイン

CTT116855 試験

CTT116855 試験は、FF/UMEC/VI を FF/VI 及び UMEC/VI と比較する第 III 相、無作為化、二重盲検、3 群の並行群間、多施設、国際共同試験であった。本試験の試験デザインを図 2.7.3.1-1 に示す。本試験には、COPD の症状がみられ、過去 1 年以内に COPD 増悪が 1 回以上みられた増悪歴のある被験者を組み入れた。本試験の選択基準及び除外基準の詳細を 2.7.3.1.3.2.2.に示す。被験者の試験参加期間は約 55 週間であり、前観察期間を 2 週間、治療期間を 52 週間、安全性の追跡調査のための後観察期間を 1 週間とした。

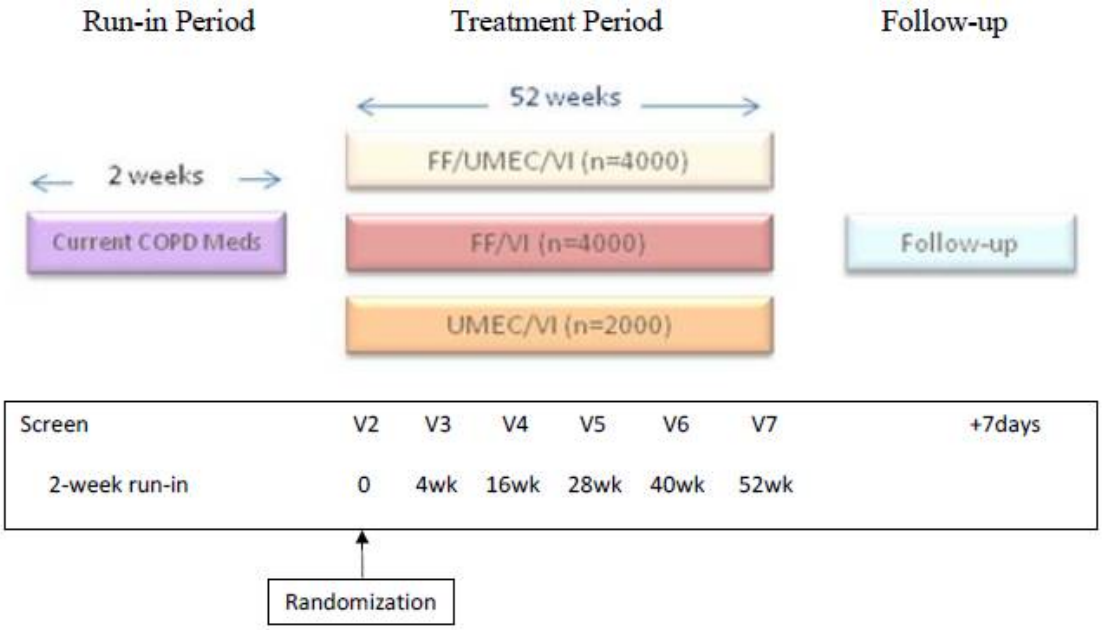


図 2.7.3.1-1 試験デザイン（CTT116855 試験）

スクリーニング時のすべての選択／除外基準を満たした被験者を対象に前観察期間を開始した。前観察期間中に被験者は既に使用している COPD 治療薬の使用を継続した。前観察期間終了後に、適格性を満たした被験者を以下の二重盲検治療群のいずれかに無作為に割り付けた（2:2:1）。

- FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg（1 日 1 回朝投与）
- FF/VI 100/25 µg（1 日 1 回朝投与）
- UMEC/VI 62.5/25 µg（1 日 1 回朝投与）

治療期間開始時に被験者はそれまで使用していたすべての COPD 治療薬の使用を中止した。しかし、酸素療法、粘液溶解薬及び本試験で提供される救済薬のサルブタモールは使用可能であった。

被験者は電子日誌（eDiary）に COPD の症状、活動上の制限及びサルブタモールの使用状況を入力した。投与 0、4、28 週目及び投与 52 週目に、COPD のための St. George's Respiratory Questionnaire（SGRQ-C）を電子的に入力した。また、呼吸困難の評価の指標である Baseline Dyspnea Index（BDI）又は Transition Dyspnea Index（TDI）の翻訳版が使用可能な一部の実施医療機関の被験者は、TDI 又は BDI を電子的に入力した。

独立判定委員会（CEC）が無作為化後に報告されたすべての重篤な有害事象（死亡例及び死亡以外の重篤な有害事象）について判定した。死亡率は有効性評価項目としても設定した。すべての重篤な有害事象の報告は、主要な要因により心血管系（CV）、呼吸器系、癌、その他又は不明に分類し、更に主要な要因毎にサブカテゴリーに分類した。また、すべての死亡例について、CEC が主要な死因を判定した。

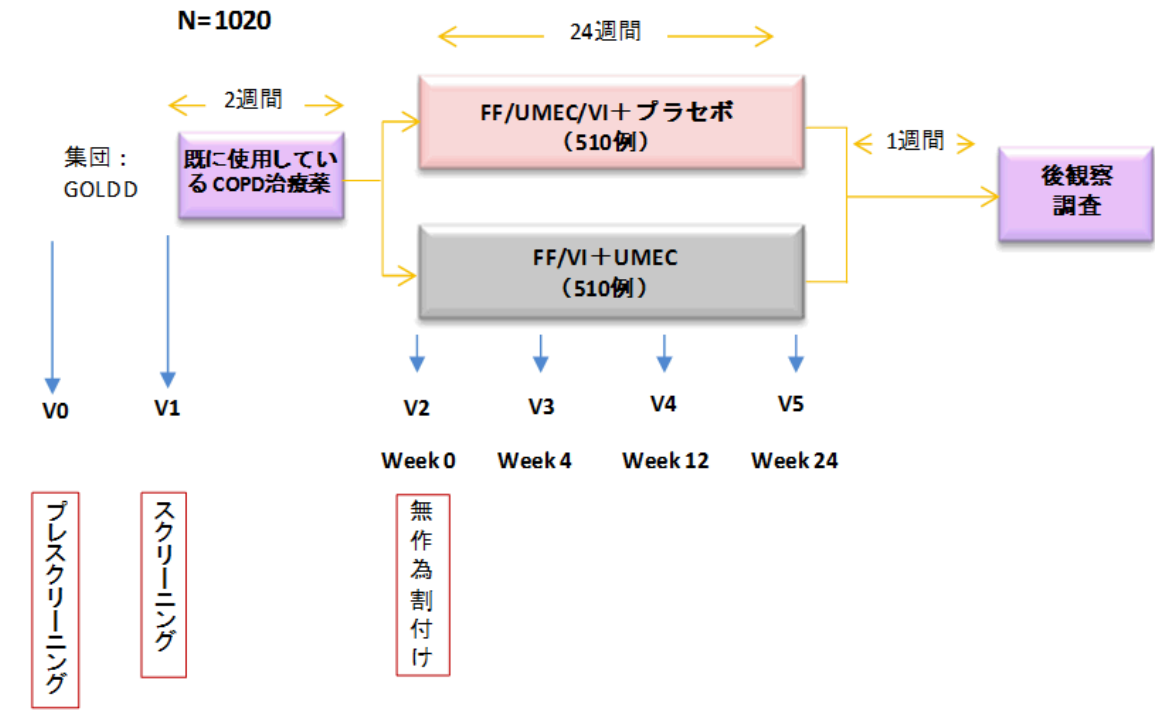
本試験では、被験者が治験薬の投与を中止した場合でも試験を中止する必要はなく、同意を撤回しない限り、重要な安全性及び有効性の評価（例：重篤な有害事象、COPD 増悪、併用薬の情報）を継続することを推奨した。

200812 試験

200812 試験は、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg（3 剤配合剤）及びプラセボの 1 日 1 回投与（それぞれ別のエリプタ®を用いて投与）と、FF/VI（100/25 µg）及び UMEC 62.5 µg（3 剤併用療法）1 日 1 回投与（それぞれ別のエリプタを用いて投与）との有効性、PK 及び安全性を比較する、無作為化、二重盲検、並行群間、多施設共同の第 III 相試験であった。本試験のデザインを図 2.7.3.1-2 に示す。本試験は FF/VI（ICS/LABA）及び UMEC（LAMA）の併用療法に対して、FF/UMEC/VI の非劣性のエビデンスが得られるようにデザインされた。

本試験には、COPD の症状がみられ、過去 1 年以内に COPD 増悪が 1 回以上みられた増悪歴のある被験者を組み入れた。本試験の選択基準及び除外基準の詳細を 2.7.3.1.3.2.2.に示す。

被験者の試験参加期間は約 27 週間とした（前観察期間：2 週間、治療期間：24 週間、後観察期間：1 週間）。



注：例数は無作為割付けの目標症例数

図 2.7.3.1-2　　試験デザイン（200812 試験）

スクリーニング時の選択／除外基準を満たした被験者を対象に前観察期間を開始した。前観察期間中に被験者は既に使用している COPD 治療薬の使用を継続し、必要に応じて使用できるようサルブタモールが提供された。前観察期間終了後に、適格性を満たした被験者を以下の二重盲検治療群のいずれかに無作為に割り付けた（1:1）。

- FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg＋プラセボ（いずれも 1 日 1 回朝にエリプタを用いて投与）
- FF/VI 100/25 µg＋UMEC 62.5 µg（いずれも 1 日 1 回朝にエリプタを用いて投与）

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(LABA 又は LAMA)の使用状況（使用なし、1 日 1 種類又は 2 種類使用）に基づき層別化した。

また、治療期間開始時に被験者はそれまで使用していたすべての COPD 治療薬の使用を中止した。しかし、酸素療法、粘液溶解薬及び本試験で提供される救済薬のサルブタモールは使用可能であった。

被験者は、併用療法の変更及び各来院日の間に発現した有害事象を紙の日誌に記録し、規定の来院時に電子デバイスを用いて SGRQ-C 及び BDI/TDI を入力した。

CTT116853 試験

CTT116853 試験は、FF/UMEC/VI の有効性及び安全性を 24 週間にわたり BUD/FOR と比較検討した試験であった（一部の被験者では 52 週間まで投与を継続）。本試験は増悪リスクを有し、症状のみられる進行した COPD 患者を対象として、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg の 1 日 1 回投与を BUD/FOR 400/12 µg の 1 日 2 回投与と比較検討した第 III 相、無作為化、

二重盲検、ダブルダミー、並行群間、多施設共同試験であった。CTT116853 試験の試験デザインを図 2.7.3.1-3 に示す。

本試験では、スクリーニング時にすべての選択基準を満たし、除外基準のいずれにも該当しない被験者を前観察期間に組み入れた。本試験の選択基準及び除外基準の詳細を 2.7.3.1.3.2.2.に示す。前観察期間中に、被験者はそれまでに使用していた COPD 治療薬をそのまま継続し、必要に応じて試験依頼者から提供された救済薬のサルブタモールを使用した。

前観察期間終了時に適格性を満たした被験者を喫煙状況（現喫煙者／喫煙歴あり）で層別し、二重盲検下で以下の治験薬（ダブルダミー）のいずれかに 1:1 の比で無作為に割り付けた。

- FF/UMEC/VI（エリプタを用いて FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μg を 1 日 1 回朝投与、タービュヘイラーを用いてプラセボを 1 日 2 回投与）
- BUD/FOR（エリプタを用いてプラセボを 1 日 1 回朝投与、タービュヘイラーを用いて BUD/FOR 400/12 μg を 1 日 2 回投与）

被験者は、治療期間開始時にそれまで使用していた COPD 治療薬をすべて中止した（救済薬のサルブタモールは除く）。試験期間中に併用可能な COPD 治療として、救済薬のサルブタモール（ただし、スパイロメトリー実施前の 4 時間は使用不可）、経口又は注射のステロイド薬（14 日間以内の使用）及び抗菌薬（14 日間以内で COPD 増悪及び／又は肺炎の治療目的のみに使用する場合）、粘液溶解薬、長期間の酸素療法、呼吸リハビリテーション（新たに開始は不可）を設定した。また、中等度又は重度の COPD 増悪や肺炎の治療に関しては、いずれの COPD 治療薬も 14 日間以下の使用であれば併用可能とした。

本試験の参加期間は合計で約 27 週間（前観察期間 2 週間、治療期間 24 週間、追跡調査期間 1 週間）であった。なお、一部の被験者に対して 52 週間にわたり治験薬を投与し、長期投与時の安全性及び有効性データを得た。この部分集団には、無作為化された 1,811 例のうち、52 週間の治験薬投与に同意した最初の約 400 例の被験者が含まれた。

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、同意を撤回しない限り、重要な安全性及び有効性の評価（例：重篤な有害事象、COPD 増悪、併用薬の情報）を継続することが推奨された。

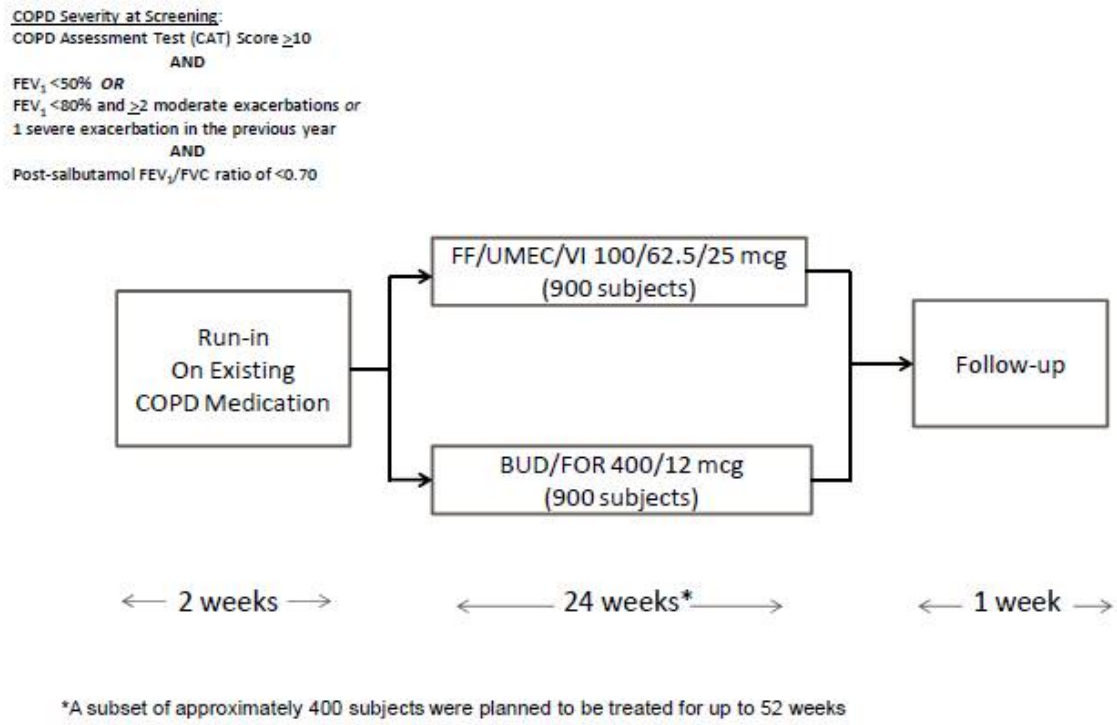


図 2.7.3.1-3　　試験デザイン（CTT116853 試験）

200109 試験及び 200110 試験

200109 試験及び 200110 試験は、COPD 患者を対象とした、治療期間を 12 週間とする多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験であった。試験デザインを図 2.7.3.1-4 に示す。中等症から最重症の COPD 患者を対象に、2 用量の UMEC（62.5 μg 及び 125 μg）を FF/VI に追加投与した際の有効性及び安全性を、12 週間にわたり FF/VI と比較した。両試験は同じデザインであり、スクリーニング時に組入れ基準を満たした被験者を、4 週間の前観察期間（非盲検）に組み入れ、FF/VI 100/25 μg を 1 日 1 回投与した。被験者には、前観察期間中及び治療期間中に使用する救済薬としてサルブタモールを提供した。両試験における選択基準及び除外基準の詳細は 2.7.3.1.3.2.2.に示す。

前観察期間終了時に、無作為化時の基準を満たした被験者を、以下の 3 つの二重盲検治験薬（UMEC 62.5 μg、UMEC 125 μg、プラセボ）のいずれかに 1:1:1 の比で無作為に割り付けた。なお、前観察期間中に投与した FF/VI 100/25 μg の 1 日 1 回朝投与は 12 週間の治療期間中も継続した。

- UMEC 62.5 μg＋FF/VI 100/25 μg（1 日 1 回投与）
- UMEC 125 μg＋FF/VI 100/25 μg（1 日 1 回投与）
- プラセボ＋FF/VI 100/25 μg（1 日 1 回投与）

両試験の総括報告書及び 2.7.6.では UMEC の 2 用量のデータをいずれも記載しているが、本 2.7.3.では 3 剤配合剤の用量とした COPD に対する既承認用量（62.5 μg）のデータのみを示す。

試験期間中に併用可能な COPD 治療薬として、救済薬のサルブタモール（ただし、スパイロメトリー実施前の 4 時間は使用不可）、粘液溶解薬、1 日 12 時間以下の断続的もしくは必要時の酸素療法（ただし、1 日 12 時間を超える長期酸素療法又は夜間酸素療法を除く）を設定した。

本試験の参加期間は約 17 週間（前観察期間 4 週間、治療期間 12 週間、後観察期間 1 週間）であった。

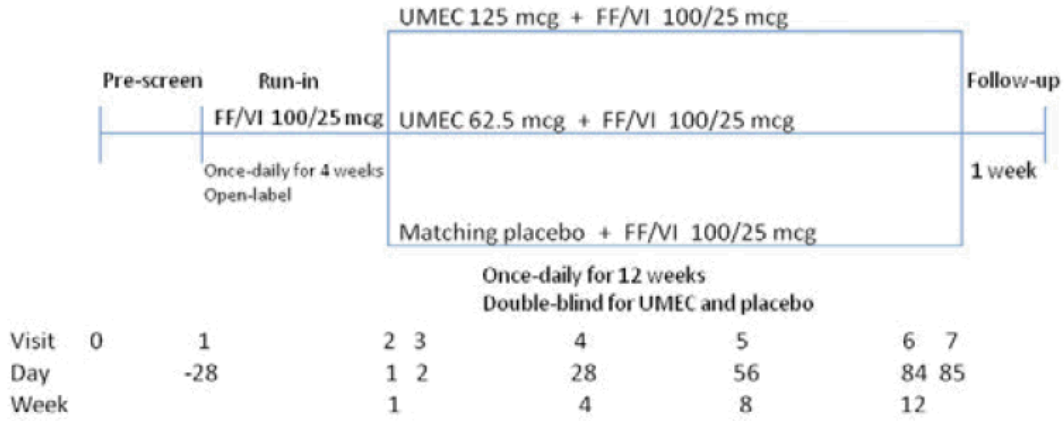


図 2.7.3.1-4　　試験デザイン（200109 試験及び 200110 試験）

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。

2.7.3.1.3.2.2.　　被験者集団／組入れ基準

5 試験のいずれにおいても、被験者は 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 の罹患歴を有することを組入れ基準とした。また、気管支拡張薬投与後の FEV_1／努力性肺活量（FVC）比が 0.70 未満であること、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ていた。

CTT116855 試験及び 200812 試験

CTT116855 試験及び 200812 試験では、前述の共通した組入れ基準以外に、スクリーニング時に COPD Assessment Test（CAT）スコアが 10 点以上であること、気管支拡張薬投与後の FEV_1 が予測値の 50%未満でありかつ過去 12 ヵ月間に中等度又は重度の COPD 増悪が 1

回以上発現した記録があること、あるいは気管支拡張薬投与後の FEV_1 が予測値の 50%以上 80%未満でありかつ過去 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 回以上発現した記録があること、スクリーニング前の少なくとも 3 ヵ月間に毎日の COPD の維持療法を受けていることを組入れ基準とした。

また、CTT116855 試験及び 200812 試験では、現在、喘息と診断されている、α1 アンチトリプシン欠損症による COPD、その他の呼吸器疾患（活動性結核、肺癌、肺高血圧症等）、スクリーニング前 12 ヵ月以内の肺切除術、治験責任（分担）医師がその他の臨床的に重大と判断する疾患がある患者は除外した。また、肺炎及び／又は中等度又は重度の COPD 増悪がスクリーニング時の 14 日以上前に消失しておらず、かつ（該当する場合は）経口／全身性ステロイド薬の最終投与から 30 日が経過していない患者、スクリーニング時の 7 日以上前に呼吸器感染症が消失していない患者、胸部 X 線の異常がみられた患者、ベースライン時に 3 L/min 超の酸素療法を必要とする患者、スクリーニング前の規定期間内に併用禁止薬を使用した患者も除外した。

CTT116853 試験

CTT116853 試験では、前述の共通した組入れ基準以外に、CAT スコアが 10 点以上であること、気管支拡張薬投与後の FEV_1 が予測値の 50%未満（欧州呼吸器学会 Global Lung Function Initiative の標準式[Quanjer, 2012]を用いて算出）又は気管支拡張薬投与後の FEV_1 が予測値の 50%～80%未満[Quanjer, 2012]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）の増悪が発現した記録があることを組入れ基準とした。

また、過去の FF/VI 及び UMEC/VI の第 III 相試験と同様の除外基準を用いて、有効性及び安全性評価の妨げとなる可能性のある重大な病態を有する被験者を除外し、COPD の病態が安定している被験者を組み入れた。すなわち、現在喘息と診断されている、α1 アンチトリプシン欠損症による COPD、その他の呼吸器疾患（結核、肺癌、肺高血圧症等）、スクリーニング前 12 ヵ月以内の肺切除術、その他で治験責任（分担）医師が臨床的に重大と判断する疾患がある被験者は除外した。スクリーニングの 14 日前までに回復していなかった肺炎又は重度の COPD 増悪、スクリーニングの 7 日前までに回復していなかった呼吸器感染、胸部 X 線の異常、スクリーニング前の一定期間における禁止薬の使用があった場合も除外した。

200109 試験及び 200110 試験

200109 試験及び 200110 試験では、前述の共通した組入れ基準以外に、英国医学研究協議会の呼吸困難評価指標（mMRC）スコアが 2 点以上であること、気管支拡張薬投与前及び投与後の FEV_1 が予測値の 70%以下［米国健康栄養試験調査（NHANES）III の標準式を用いて算出］であることを組入れ基準とした。

また、現在喘息と診断されている、スクリーニング前 12 週間以内の COPD 又は肺炎による入院、スクリーニング前 12 ヵ月以内の肺容量減少術、スクリーニング前 6 週間以内の抗菌薬を必要とする下気道感染の発現、長期酸素療法（1 日に 12 時間を超える酸素療法の処方）の使用、スクリーニング前 4 週間以内の急性期呼吸リハビリテーションへの参加、併用

禁止薬の使用、同一デザインのもう一方の試験（200109 試験又は 200110 試験）へ組み入れられている被験者を除外した。

2.7.3.1.3.2.3. 評価項目

各試験の有効性の評価項目を表 2.7.3.1-2 に示す。

5 試験のいずれにおいても、以下の同じ COPD 増悪の定義及び重症度分類を用いた。ただし、CTT116855 試験の結果の統計解析には、重度の COPD 増悪の定義に死亡に至った COPD 症状の悪化を含めた。

- 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を必要としない
- 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：入院を必要とする COPD 症状の悪化

以下の各評価項目に関しては妥当性が検証された臨床的に意義のある最小差（MCID）に基づき評価した。

- FEV_1 トラフ値：ベースラインからの 100 mL の増加[Donohue, 2005]
- SGRQ 総スコア：ベースラインからの 4 点以上の減少[Jones, 2014]
- Evaluating Respiratory Symptoms in COPD（E-RS:COPD）スコア：ベースラインから 2 単位以上の減少[Evidera, 2016a]
- TDI focal score：1 点以上[Witek, 2003]
- CAT スコア：ベースラインからの 2 点以上の減少

次に各試験の評価項目を示す。

CTT116855 試験

主要評価項目は、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 群の FF/VI 群及び UMEC/VI 群との比較であった。また、副次評価項目は、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に関する FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群との比較、投与 52 週目の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に関する FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群との比較、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 群の FF/VI 群及び UMEC/VI 群との比較、血中好酸球数が 150/μL 以上の被験者の部分集団における治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率に関する FF/UMEC/VI 群の UMEC/VI 群との比較、血中好酸球数が 150/μL 以上の被験者の部分集団におけ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に関する FF/UMEC/VI の UMEC/VI との比較、治療期間中の重度の COPD 増悪の年間発現率に関する FF/UMEC/VI の FF/VI 及び UMEC/VI との比較とした。

200812 試験

主要評価項目は投与 24 週目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量であり、FF/UMEC/VI の FF/VI+UMEC に対する非劣性を評価した。副次評価項目は、投与 24 週目の SGRQ 総スコアに基づく奏効例の割合、投与 24 週目の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量、投与 24 週目の TDI focal score に基づく奏効例の割合、投与 24 週目の TDI focal score、中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間とした。

CTT116853 試験

本試験では、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及び投与 24 週目の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量の 2 つを主要評価項目とした。有効性の副次評価項目は、治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率、E-RS:COPD のスコア及び下位尺度（息切れ、咳嗽／喀痰及び胸部症状）スコアに基づく呼吸器症状の評価、投与 24 週目の TDI focal score 及び Daily Activity Question（日常生活動作質問票）のスコア 2（普段よりも多くの日常生活動作を行うことができた）の日数の割合とした。CAT スコアのベースラインからの変化量をその他の有効性評価項目として評価した。

200109 試験及び 200110 試験

この 2 試験の主要評価項目は投与 85 日目の FEV_1 トラフ値、副次評価項目は投与 84 日目の投与後 0～6 時間の FEV_1 加重平均値とした。

表 2.7.3.1-2　有効性の評価項目

Endpoint	CTT116855	200812	CTT116853	200109/200110
COPD 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	-
血中好酸球数が 150/μL 以上の被験者の部分集団における治療期間中の COPD 増悪の年間発現率	S/O[2]	-	-	-
治療期間中の重度の COPD 増悪の年間発現率	S[1]	-	O	-
COPD 増悪の年間発現率［すべての増悪（軽度、中等度又は重度）／中等度のみ（CTT116855 のみ）／治療を要する］	O	-	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[4]
血中好酸球数が 150/μL 以上の被験者の部分集団におけ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	S	-	-	-
COPD 増悪の初回発現までの時間［すべての増悪（軽度、中等度又は重度）／中等度のみ（CTT116855 のみ）／治療を要する（CTT116855 のみ）／重度の増悪（CTT116855 のみ）］	O	-	O	-
全死因死亡	O	-	-	-
肺機能				
FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量	S/O	P/O	P	P/O
FEV_1 トラフ値がベースラインから 100 mL 以上増加した被験者の割合	O	-	P (Support)	O
投与 0～6 時間後の FEV_1 加重平均値	-	-	O	S
投与 1 日目の投与 0～6 時間後のいずれかの時点で、FEV_1 値がベースラインから 12%以上かつ 200 mL 以上増加した被験者の割合	-	-	-	O
投与 1 日目の投与 0～6 時間後における気管支拡張薬の上乗せ効果発現が認められる（FEV_1 値がベースラインを 100 mL 上回る）までの時間	-	-	-	O
投与 1 日目の気管支拡張が効果発現（FEV_1 値がベースラインから 100 mL 以上増加）するまでの時間	-	-	O	-
連続 FEV_1 値	-	-	O	O
FEV_1 ピーク値	-	-	O	O
FVC トラフ値	-	O	O	O
連続 FVC 値	-	-	-	O
健康関連 QOL				
SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量	S/O	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 score	O[3]	S/O	S	-
TDI focal score に基づく奏効例の割合	O[3]	S/O	S (Support)	-
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	-
救済薬の未使用日数の割合	O	-	O	O
救済薬の平均使用回数（回数／日）[5]	O	-	O	O
夜間覚醒	O	-	-	-

Endpoint	CTT116855	200812	CTT116853	200109/200110
被験者の活動制限の評価及び被験者の活動制限の印象変化	O	-	O	-
被験者の COPD 重症度及び COPD の症状の変化	O	-	O	-
日常活動に支障のある日中の症状の割合のベースラインからの変化量	O	-	-	-
身体活動モニタリングの結果のベースラインからの変化量［歩数及び代謝当量（MET）の測定］	-	-	O	-
質問票を用いた吸入器の好みの評価	-	-	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
Note: SGRQ 総スコア奏効例：ベースラインから 4 点以上の総スコアの減少がみられた被験者
TDI focal score に基づく奏効例：評価時点で 1 点以上のスコアがみられた被験者
CAT スコアに基づく奏効例：ベースラインから 2 点以上の CAT スコアの減少がみられた被験者
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を必要としない
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）
1. FF/UMEC/VI の UMEC/VI との比較及び FF/UMEC/VI の FF/VI との比較
2. 副次評価項目は中等度又は重度の COPD 増悪について、その他の評価項目は重度の COPD 増悪について評価
3. 日本では未実施
4. Post-hoc integration only.
5. Defined as occasions/day in CTT116853 and puffs/day in 200109 and 200110.

2.7.3.1.3.3. 臨床薬理試験

健康被験者を対象とした 2 本の臨床薬理試験（CTT116415 試験及び 200587 試験）のデータから、3 剤配合剤の投与と、既承認である 2 剤配合剤（FF/VI 及び UMEC/VI）の投与を比較して、FF/UMEC/VI の各配合成分間で臨床的に重要な全身性の PK の相互作用や全身性の PD の相互作用（心拍数、血糖、血清カリウムへの影響）を生じないことが確認された（2.7.2.2.1.1.及び 2.7.2.2.2.2.）。更に、FF/UMEC/VI の in vitro 性能を既承認の FF/VI 及び UMEC/VI と比較したデータで、これらの製剤の in vitro 性能が同程度であることが示された（3.2.2.1.1.6.～3.2.2.1.1.7.）。なお、いずれの臨床薬理試験においても臨床的に重要な安全性に関わる所見は認められなかった（2.7.4.4.5.）。

2.7.3.1.4. 統計学的考察

個々の試験で用いた統計解析手法の詳細は、各試験の解析計画書に示す。

また、CTT116855 試験及び CTT116853 試験で用いたサブグループの解析手法の詳細は、各試験の有効性のサブグループ解析計画書に示す。いずれの試験においても、サブグループ解析計画書に記載されている評価項目に関する解析手法は、サブグループ解析に特化して調整した点を除き、各解析計画書に規定した手法と同じである。

200109 試験及び 200110 試験の併合解析に関する解析手法の詳細は併合解析計画書に示す。

2.7.3.1.4.1. 解析の変更及び追加（解析計画書、併合解析計画書、サブグループ解析計画書）

CTT116855 試験では、治験実施計画書初版では目的として設定しなかったが、あらかじめ計画した解析により、COPD 増悪の発現がみられた被験者における 2 つの配合剤の長期投与時の有効性を評価した（UMEC/VI 群と FF/VI 群の比較）。この変更は解析計画書に記載し

た。なお、UMEC/VI 群と FF/VI 群の比較の結果に関しては、本 2.7.3.には含めていない。解析計画書からの変更については、総括報告書に示す。

200812 試験の解析計画の変更については総括報告書に示す。

CTT116853 試験では、事前に定めたサブグループのカテゴリーのうち、いくつかのカテゴリーに分類される被験者がきわめて少ないことが判明したため、以下に示す通り、他のカテゴリーの被験者数と合算し解析を行った。詳細はサブグループ解析計画書に示す。

- 年齢のカテゴリーのうち、「75～84 歳」及び「85 歳以上」の被験者数を合算し、カテゴリーを「75 歳以上」とした。
- 人種のカテゴリーのうち、「アメリカ先住民又はアラスカ先住民」、「ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島の先住民」及び「Mixed Race」の被験者数を合算し、カテゴリーを「その他」とした。

地域のカテゴリーである「アジア」に分類されたすべての被験者の人種は「アジア人」であった。そのため、Intent-To-Treat（ITT）集団を対象とした 24 週までのデータに関する人種別のサブグループ解析では、地域による調整は実施しなかった。そのため、継続投与（EXT）集団の被験者は、1 例を除き「白人」であった。また、EXT 集団を対象とした 52 週までのデータに関する人種別のサブグループ解析は実施しなかった。

また、200109 試験及び 200110 試験では、全体での COPD 増悪の発現件数が少なかったため、事後に両試験のデータを併合し、COPD 増悪の初回発現までの時間に関する解析を行った。

2.7.3.1.4.2. 解析対象集団

CTT116855 試験

CTT116855 試験では、有効性評価の解析に以下の解析対象集団を用いた。

- ITT 集団：有効性の要約及び解析に用いた主要な解析対象集団であり、無作為割付けされたすべての被験者で構成された。ただし、誤って無作為割付けされ、治験薬の投与を受けなかった被験者は除いた。スクリーニング脱落又は前観察期間脱落と記録されたが無作為割付けされ、治験薬の投与を受けなかった被験者は、誤って無作為割付けされたとみなした。無作為割付け番号を割り当てられたその他の被験者は、無作為割付けされたとみなした。
  - 有効性の副次評価項目を含む一部の解析は、ベースライン時の血中好酸球数によるサブグループを用いて ITT 集団を対象に行った。本試験で用いた基準値である 150/μL は、末梢血中で好酸球の割合約 2%に相当し、これは増悪時に経口ステロイド薬の効果がみられた患者の喀痰中の好酸球の割合が約 3% [Pizzichini, 1998]であることと関連していることから用いられた。
- TDI 集団：ITT 集団のうち、投与 1 日目に投与前 BDI 評価を完了したすべての被験者で構成された。TDI の要約及び解析に用いた解析対象集団である。翻訳版が利用可能であることを条件とするため、BDI/TDI 評価はベルギー、カナダ、チェコ共和国、デンマーク、ドイツ、オランダ、ポーランド、スペイン、英国及び米国の一部の実施医療機関に限り実施した。

200812 試験

200812 試験では、有効性評価の解析に以下の解析対象集団を用いた。

- ITT 集団

無作為割付けされたすべての被験者で構成され、誤って無作為割付けされた被験者は除外した。プレスクリーニング脱落例又はスクリーニング脱落例あるいは前観察期間脱落例と記録されたにもかかわらず無作為割付けされた被験者は、誤って無作為割付けされたとみなした。無作為割付け番号を割り当てられたその他の被験者は、すべて無作為割付けされたとみなした。

- Modified Per Protocol（mPP）集団

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治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治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。本集団は、有効性の主要評価項目の要約及び解析に用いた。

CTT116853 試験、200109 試験及び 200110 試験

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）。

200109 試験及び 200110 試験の ITT 集団は、治療群に無作為割付けされ、治療期間中に治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者で構成された。無作為割付けされた被験者は、治験薬を投与されていない明らかな証拠がない限り、治験薬が投与されたとみなした。本集団は、両試験のすべての解析を実施するための主な集団とした。また、200109 試験／200110 試験の併合解析の対象集団を ITT 部分集団とした。

2.7.3.1.4.3. 治療群の比較

CTT116855 試験の主要な解析及びサブグループ解析では、FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群の比較、FF/UMEC/VI 群と UMEC/VI 群の比較を関心のある治療群の比較とした。

200812 試験の関心のある治療群の比較は、非劣性を評価するための有効性の主要評価項目の FF/UMEC/VI 群と FF/VI＋UMEC 群の比較とした。

CTT116853 試験の主要な解析及びサブグループ解析では、FF/UMEC/VI 群と BUD/FOR 群の比較を、関心のある治療群の比較とした。

200109 試験及び 200110 試験では、UMEC＋FF/VI 群とプラセボ＋FF/VI 群の比較を、関心のある治療群の比較とした。なお、200109 試験及び 200110 試験の各総括報告書では UMEC の 2 用量（62.5 µg、125 µg）について評価しデータも示したが、本 2.7.3.では UMEC 62.5 µg に注目する。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。

2.7.3.1.4.4. 統計解析の一般的考慮事項

すべてのプログラミングは、Harmonization for Analysis and Reporting Program（HARP）の環境下で SAS Version 9.3 を用いて実施した。

2.7.3.1.4.4.1. 多施設共同試験

5 試験ともに中央割付けにより無作為化を行った。

CTT116855 試験では実施国を地域毎に分類した（表 2.7.3.1-3）。また、米国と米国以外の分類でも一部要約した（人口統計学的特性及び治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪）。本試験では施設に基づき行った。

表 2.7.3.1-3 地域の分類（CTT116855 試験）

Region	Countries
Western Europe	Austria, Belgium, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Netherlands, Norway, Poland, Romania, Spain, Sweden, United Kingdom
Eastern Europe	Israel, Russia, Turkey, Ukraine
Asia	China, Hong Kong, Japan, Korea, Philippines, Singapore, Thailand, Vietnam
North America	Canada, Puerto Rico, United States
South America	Argentina, Brazil, Chile, Colombia, Peru
Other	Australia, New Zealand, South Africa

200812 試験では、無作為化は実施国に基づいて行った。多くの施設では組み入れられた被験者数がわずかであったため、統計解析を実施する際に施設ではなく、地域を用いて調整した。地域の分類は、盲検解除前に国及び国で無作為化された被験者数に基づいて決められた。

CTT116853 試験では組入れ被験者数のきわめて少ない実施医療機関が多数を占めたことから、統計解析に関して実施医療機関で調整するのではなく、地域により調整を行った。地域は、本試験の盲検解除前に実施国及び実施国で無作為割付けされた被験者数に基づいて設定した。

200109 試験及び 200110 試験では統計解析の実施に当たり、実施医療機関（又は地域）による調整は行わなかった。

2.7.3.1.4.4.2. 多重比較及び多重性

CTT116855 試験では、主要評価項目の 2 つの群間比較（FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群の比較、FF/UMEC/VI 群と UMEC/VI 群の比較）の多重性を調整するため、Truncation parameter を γ=0.6 とした Truncated Hochberg 法[Dmitrienko, 2008]を使用した。双方の比較において未調整 p 値が α=0.04 の水準で有意である場合、どちらの比較も統計学的に有意であると判定した。いずれかの比較の p 値が 0.04 を上回った場合は、もう一方の比較の未調整 p 値が 0.025 未満の場合に、後者の比較が統計学的に有意であると判定した。

主要な 2 つの比較のうち少なくとも一方が統計学的に有意であった場合に、すべての副次評価項目及びその他の評価項目における治療群の比較について p 値から推論を行うこととした。更に、すべての評価項目における UMEC/VI 群と FF/VI 群の比較について推論を行うこととした。

主要な 2 つの比較の双方が統計学的に有意であった場合、これらの副次及びその他の評価項目における比較は未調整 p 値が 0.05 未満の場合に有意であると判定することとした。主要な 2 つの比較の一方のみが統計学的に有意であった場合、副次及びその他の評価項目における比較は未調整 p 値が 0.01 未満の場合に有意であると判定することとした。主要な 2 つの比較のいずれも統計学的に有意とみなされなかった場合、副次及びその他の評価項目における比較は記述的に示すのみとした。

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。

CTT116855 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。信頼区間（CI）はすべて 95% CI とした。有意性検定を必要とする解析は、特に断りのない限りすべて有意水準 5%の両側検定を用いた。

200812 試験では、多重性の調整は行わなかった。

CTT116853 試験の主要な解析では、2 つの主要評価項目（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及び SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量）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の 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。

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 UMEC 125 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 125 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。

2.7.3.1.4.4.3. データの取扱いに関する方針

CTT116855 試験では、治験薬を投与中止した被験者が、試験を中止する必要はないこととした。治験薬を中止したが、同意を撤回しなかった被験者は、試験を継続し、治験実施計画書で規定した残りの来院時については電話連絡により完了した。治験薬の投与中止後に収集したデータには、COPD 増悪（治療期間後の有効性データ）、重篤な有害事象（後観察期間の安全性データ）及び併用薬（後観察期間の試験対象集団データ）が含まれた。治験薬を投与中止し、試験を継続した被験者は治験責任（分担）医師又は主治医により処方された薬剤を使用することが許可された。

この治療期間後の COPD 増悪のデータは、欠測値の影響を評価するための COPD 増悪の感度分析や、治療期間後の COPD 増悪のデータの要約に用いられた。

200812 試験では、主要評価項目については mPP 集団を対象として FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の tipping point 感度分析を実施し、データ欠測がある被験者の平均治療効果に関して異なる仮定を用いて欠測値の影響を探索した。仮定には、FF/UMEC/VI を中止した被験者の治療効果は FF/VI+UMEC を中止した被験者より低いというシナリオを含めた。解析結果を使用して非劣性の結論が有効ではなくなる条件を探索した。モデルの共変量を考慮して補完を行った。まず、単調な欠測（投与 24 週目の有効性の主要評価項目を除く）として欠測パターンを確立するため、共変量を考慮せずに MCMC ステートメントとともに PROC MI を用いてデータを補完した。次に、共変量に回帰法を適用し、正規分布を仮定して単調な欠測パターンのデータを補完した。tipping point 解析の表では 95%CI の下限を

表示した。補完するデータ数は 10,000 と予測されたが、モデルが収束し、推定が頑健である場合は、より少ないシミュレーションが好ましい場合もある。

CTT116853 試験の主要な解析及びサブグループ解析のデータの取扱いに関する方針の詳細は、CTT116853 試験の解析計画書に示す。CTT116853 試験では、長期投与の安全性及び有効性の追加データを得るために、約 400 例の被験者（EXT 集団）に盲検下で治験薬を 52 週まで継続投与した。ITT 集団を対象とした有効性及び安全性の集計解析では 24 週までの被験者のデータを用い、24 週より後のデータは用いなかった。EXT 集団を対象に実施した集計解析には、52 週までのすべてのデータを含めた。また、被験者は治験薬を投与中止した場合でも、試験を継続し、治験実施計画書で規定されたすべての残りの来院の評価を完了できることとした。治験薬の投与中止以降に、スパイロメトリー（連続スパイロメトリーは除く）、SGRQ 総スコア、COPD 増悪、重篤な有害事象及び併用薬についてデータを収集した。

200109 試験及び 200110 試験の解析のためのデータの取扱いに関する方針の詳細は、各試験の解析計画書に示す。被験者は治療期間の最終来院日を完了することで、試験を完了したとみなされた。可能な場合は、試験を早期中止した被験者のデータを適切な解析に含めた。一般的に必要とされる最低限のデータは、ベースライン時の評価及びベースライン後の少なくとも 1 時点における評価があることである。被験者が規定した来院日で試験を中止した場合、その来院日の手順に関連して収集したデータは、可能な限りすべての要約及び解析に用いた。それ以外に収集した中止時のデータは“ベースライン後の worst case”の要約及び／又は解析の一部として用いた。早期中止データは関連する一覧に含めた。

2.7.3.1.4.4.4. サブグループ

CTT116855 試験では、血中好酸球数サブグループ（150/μL 未満、150/μL 以上）により、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解析を実施した。更に副次評価項目及びその他の評価項目に関しても要約した。また、サブグループ［性別、年齢、人種、地域、COPD 増悪歴、CV リスク因子、喫煙状況、Body mass index（BMI）及び肺炎の既往歴］により、主要評価項目である治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪に関する要約及び解析を実施した。各サブグループの定義を表 2.7.3.1-4 に示す。

表 2.7.3.1-4　CTT116855 試験におけるサブグループの定義

Region	Categories
Gender	Male, female
Age [1]	≤64 years, 65 to 74 years, 75 to 84 years, ≥85 years
Race [2]	White, Asian, Black or African American, American Indian or Alaska Native, Native Hawaiian or Other Pacific Islander, Multiple
Geographical Region [3]	Western Europe, Eastern Europe, Asia, North America, South America, Other
Exacerbation History	<2 moderate/severe or ≥2 moderate/severe
Cardiovascular Risk	no risk factors, 1 risk factor, ≥2 risk factors at Screening
Smoking Status	current smoker/former smoker at Screening
BMI	<25kg/m^2, ≥25kg/m^2 and ≤21kg/m^2, >21kg/m^2
Pneumonia History	No past history of pneumonia or past history of pneumonia

1. Groups defined for summaries.　For any analysis where age was a subgroup, the last 2 categories were grouped together to give the following groupings; ≤64 years, 65-74 years, and ≥75.
2. Groups defined for summaries.　For any analysis where race was a subgroup, the categories of American Indian or Alaska Native, Native Hawaiian or Other Pacific Islander, and Multiple were grouped together as Other race.
3. In addition, any summaries presented by geographical region were repeated for US and Not US.

CTT116853 試験では、2 つの主要評価項目である FEV_1 トラフ値及び SGRQ 総スコアを、各サブグループ（性別、年齢、人種、地域、喫煙状況、可逆性の有無及び血中好酸球数カテゴリー）で集計した。各サブグループの定義を表 2.7.3.1-5 に示す。

表 2.7.3.1-5　CTT116853 試験におけるサブグループの定義

Subgroup	Definition
Gender	Male, female
Age	≤64 years, 65-74 years, 75-84 years, ≥85 years
Race	African American/African Heritage, American Indian or Alaskan Native, Asian, Native Hawaiian or other Pacific Islander, White, Mixed Race
Geographical Region[1]	Europe 1, Europe 2, Europe 3, Europe 4, Asia, Mexico
Smoking Status	Current smoker
Reversibility	Reversible
Eosinophil Category	<150/μL, ≥150/μL

Note: Some subgroup categories were combined prior to analysis as outlined in Section 2.7.3.1.4.1.
1. Europe 1: Germany, Greece, Italy, Europe 2: Russia, Ukraine, Europe 3: Bulgaria, Romania, Slovakia, Hungary, Europe 4: Estonia, Poland, Czech Republic, Asia: China, Korea

2.7.3.1.4.4.5.　共変量

CTT116855 試験の主要評価項目の主要な解析の共変量は、治療群、性別、増悪歴（中等度又は重度の COPD 増悪が 1 回以下、2 回以上）、スクリーニング時の喫煙状況、地域、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とした。また、サブグループ解析では、更にサブグループ（主な効果として既に主要解析モデルに含まれていない場合）及び治療群とサブグループの交互作用項を含めた。人種のサブグループのモデルには、共線性のため、地域を追加しなかった。

200812 試験では、主要評価項目の主要な解析のモデルには、共変量としてベースラインの 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数）、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を含めた。

CTT116853 試験では、治療群、スクリーニング時の喫煙状況、地域、来院時、ベースライン値、ベースラインと来院日の交互作用及び治療群と来院日の交互作用を共変量として有効性の統計解析モデルに含めた。また、サブグループ解析では、サブグループ（主効果として

主要な解析モデルにまだ含まれていない場合）、サブグループと治療群と来院日の交互作用項もモデルに加えた。

200109 試験及び 200110 試験では、治療群、ベースライン値（投与 1 日目の投与 30 分前及び投与 5 分前の値の平均値）、喫煙状況、来院日、来院日とベースライン値の交互作用及び来院日と治療群の交互作用を共変量として有効性の統計解析モデルに含めた。

2.7.3.1.4.5. CTT116855 試験の有効性の解析

CTT116855 試験の有効性の統計解析に関しては本項に記載し、詳細は解析計画書に示す。その他の 4 本の臨床試験の有効性の統計解析に関しては各試験の 2.7.6.及び解析計画書に示す。

有効性の解析における COPD 増悪及び全死因死亡の対象期間の取り扱いは以下の通りとした。

【COPD 増悪】

- 治療開始前：投与開始前
- 治療期間中：治験薬投与開始日から投与終了／中止日+1 日まで
- 治療期間後／後観察期間：投与終了／中止日+2 日から試験完結日（投与完了例では安全性追跡調査日、投与中止例では最終電話連絡日、最終来院日又は追跡不能となった日のうち最も遅い日）まで

【全死因死亡】

- 投与開始前：投与開始日より前
- 治療期間中：投与開始日から投与終了／中止日+7 日まで
- 治療期間後：
  - 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：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：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
- 試験終了後：
  - 治験薬の投与を完了した被験者：投与終了日+7 日の翌日以降
  - 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：投与 52 週目の来院日+7 日の翌日以降
  - 治験薬の投与を中止し、投与 52 週目の来院前に試験を中止した被験者：投与 52 週目の来院予定日+7 日の翌日以降

2.7.3.1.4.5.1. 主要評価項目の解析

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。主要解析は ITT 集団で治療期間中に報告されたデータのみを用いた。共変量は治療群、性別、COPD 増悪歴（中等度又は重度の COPD 増悪が 1 回以下、2 回以上）、スクリーニング時の喫煙状況、地域、スクリーニング時の気管支拡張薬使用後の FEV_1 の予測値に対する割合とした。

モデルにより推定したCOPD増悪の発現率及び95% CI、対比較として治療群間の発現率の比、増悪率の減少及び95%CIを示した。また、すべての対比較において調整後p値（Hochberg法により多重性を調整）と未調整p値を示した。

2.7.3.1.4.5.2. 副次評価項目の解析

FEV_1トラフ値及びSGRQに関しては治療期間後のデータは収集しておらず、これらの解析は治療期間中のデータのみを用いた。FEV_1トラフ値のベースラインからの変化量及び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）を用いて別々に解析した。最小二乗平均値、ベースラインからの変化量の最小二乗平均値を標準誤差（SE）及び95%CIとともに治療群毎に算出した。群間差の推定値とSE及び95%CI、未調整p値を算出した。また、欠測値をjump to reference（J2R）多重代入法により補完した感度分析を行った（FF/VIを参照群とした場合及びUMEC/VI群を参照群とした場合）。

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期間はCox比例ハザードモデルを用いて解析した。すべての対比較に対してHarzard ratio（HR）とリスク減少を95%CIとともに示し、また、調整後p値、未調整p値を示した。カプランマイヤー曲線を作成し、中等度又は重度のCOPD増悪の経時的な累積発現率を治療群毎に示した。治療期間中にCOPD増悪が認められなかった被験者は、治験薬投与終了／中止日+1日又は死亡日のいずれか早い日で打切りとした。

これらの解析を血中好酸球数のサブグループ（150/μL未満、150/μL以上）毎に行った。

また、以下の感度分析を行った。

- 治療期間中及び治療期間後の中等度又は重度のCOPD増悪の初回発現までの時間
- 治療期間中の中等度又は重度のCOPD増悪の初回発現又は治験薬の投与中止までの時間

2.7.3.1.4.5.3. 階層に含めなかった副次評価項目

重度のCOPD増悪の年間発現率は主要評価項目と同様の方法で解析した。中等度又は重度のCOPD増悪の年間発現率の血中好酸球数サブグループ別解析も主要評価項目と同様の方法で解析したが、血中好酸球数サブグループ、血中好酸球数サブグループと治療群の交互作用もモデルに加えた。

2.7.3.1.4.5.4. その他の評価項目の解析

その他の有効性評価項目の解析では未調整p値のみ示した。

治療期間中及び治療期間後の死因の要約を作成した。Cox比例ハザードモデルを用いて全死因死亡までの時間の解析を行った。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。死亡しなかった被験者は以下の日で打切りとした。

【治療期間中の死亡】

- 試験を完了した被験者：試験完結日又は投与終了／中止日+7日のうちいずれか早い日
- 治療期間後又は試験終了後に死亡した被験者：投与終了／中止日+7日

- 試験を中止し、生存状況のデータが得られた被験者：最終の生存確認日又は投与終了／中止日+7 日のうちいずれか早い日
- 試験を中止し、投与 52 週目の来院予定日の生存状況のデータが得られなかった被験者：試験完結日又は投与終了／中止日+7 日のうちいずれか早い日

【治療期間中及び治療期間後の死亡】

- 試験を完了した被験者：試験完結日又は投与終了／中止日+7 日のうちいずれか早い日
- 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：試験完結日又は投与 52 週目の来院日+7 日のうちいずれか早い日
- 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が、生存状況のデータが得られた被験者：最終の生存確認日又は投与 52 週目の来院予定日+7 日のうちいずれか早い日
- 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、生存状況のデータが得られなかったか、試験終了後に死亡が報告された被験者：試験完結日又は投与 52 週目の来院予定日+7 日のうちいずれか早い日

再発イベントに対する Andersen-Gill 回帰モデルを用いて、COPD 増悪（2 回目以降を含む）までの時間に関する解析を行った。各比較における HR とリスク減少を 95%CI とともに示し、p 値についても示した。

FEV_1 トラフ値、気管支拡張薬投与後の FEV_1、FVC トラフ値、気管支拡張薬投与後の FVC、SGRQ 総スコア、CAT スコア、TDI、救済薬の 1 日当たりの使用回数、救済薬の未使用期間の割合、平均夜間覚醒回数の解析は MMRM モデルを用いた。

FEV_1 トラフ値がベースラインから 100 mL 以上増加した被験者の割合を、Logit link 関数を用いた一般化線形混合モデルにより解析した。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、ベースライン値、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。各来院日における FEV_1 トラフ値がベースラインから 100 mL 以上増加した被験者、増加しなかった被験者の割合を算出し、各比較におけるオッズ比及び 95%CI、未調整 p 値を算出した。

以下の評価項目では、あらかじめ規定したカットオフ値に基づき奏効例を定義した。

- SGRQ 総スコア：ベースラインから 4 点以上の減少
- TDI focal score：1 点以上
- CAT スコア：ベースラインからの 2 点以上の減少

上述の FEV_1 トラフ値がベースラインから 100 mL 以上増加した被験者の割合と同様の方法で解析した。

2.7.3.2. 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1. CTT116855 試験

2.7.3.2.1.1. 被験者の内訳、解析対象集団

合計で 10,367 例の被験者が無作為割付けされたが、12 例の被験者の割付けに誤りがあったため（これらの被験者はスクリーニング脱落とした。なお、これらの 12 例の被験者は、治験薬の投与はされていない）、10,355 例の被験者が ITT 集団に含まれた。米国の被験者が最も多く（2406 例、23%）、次いでドイツ（1187 例、11%）、アルゼンチン（972 例、9%）、中国（535 例、5%）及びスペイン（499 例、5%）であった。実施医療機関当たりの ITT 集団の被験者数は 1～52 例であった。

被験者の大多数（77%）が治験薬の投与を完了し、88%の被験者が試験を完了した（表 2.7.3.2-1）。23%の被験者が治験薬の投与を中止し、主な中止理由は有害事象（7%）、被験者又は代諾者の判断（7%）及び効果不十分（6%）であった。12%の被験者が試験を中止し、主な中止理由は、同意の撤回（6%）及び有害事象（4%）であった。

治験薬の投与を中止した被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群（18%）で FF/VI 群（25%）及び UMEC/VI 群（27%）よりも低かった。有害事象又は効果不十分のために治験薬の投与を中止した被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群（有害事象：6%；効果不十分：4%）で FF/VI 群（有害事象：8%；効果不十分：8%）及び UMEC/VI 群（有害事象：9%；効果不十分：8%）よりも低かった。治験薬の投与を中止した被験者の割合は、試験期間を通して FF/UMEC/VI 群で FF/VI 群又は UMEC/VI 群より低かった。

試験を中止した被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群（11%）で、FF/VI 群（13%）及び UMEC/VI 群（14%）よりやや低かった。中止理由はいずれの治療群でも同様であった。試験を中止した被験者の割合は、試験期間を通して FF/UMEC/VI 群で FF/VI 群又は UMEC/VI 群よりやや低かった。

表 2.7.3.2-1　被験者の内訳（CTT116855 試験、ITT 集団）

Status	Number (%) of Subjects			
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070	Total N=10,355
Study Treatment Completion Status				
Completed [1]	3393 (82)	3094 (75)	1504 (73)	7991 (77)
Prematurely discontinued	758 (18)	1040 (25)	566 (27)	2364 (23)
Adverse event	249 (6)	325 (8)	186 (9)	760 (7)
Lack of efficacy	163 (4)	313 (8)	172 (8)	648 (6)
Protocol deviation	32 (<1)	41 (<1)	19 (<1)	92 (<1)
Noncompliance with study treatment	22 (<1)	22 (<1)	12 (<1)	56 (<1)
Noncompliance with daily diary	11 (<1)	10 (<1)	6 (<1)	27 (<1)
Subject reached protocol defined stopping criteria	4 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	7 (<1)
Liver chemistry	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0
QTc	4 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	7 (<1)
Study closed/terminated	5 (<1)	2 (<1)	5 (<1)	12 (<1)
Lost to follow-up	21 (<1)	25 (<1)	14 (<1)	60 (<1)
Investigator discretion	33 (<1)	36 (<1)	15 (<1)	84 (<1)
Decision by subject or proxy	250 (6)	296 (7)	153 (7)	699 (7)
Subject relocated	31 (<1)	31 (<1)	20 (<1)	82 (<1)
Frequency of visits	8 (<1)	13 (<1)	6 (<1)	27 (<1)
Burden of procedures	51 (1)	49 (1)	38 (2)	138 (1)
Other	155 (4)	203 (5)	94 (5)	452 (4)
Unknown [2]	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)
Study Completion Status				
Completed [3]	3714 (89)	3598 (87)	1775 (86)	9087 (88)
Prematurely withdrawn	437 (11)	536 (13)	295 (14)	1268 (12)
Adverse event	162 (4)	180 (4)	111 (5)	453 (4)
Outcome non-fatal	77 (2)	89 (2)	53 (3)	219 (2)
Outcome fatal	85 (2)	91 (2)	58 (3)	234 (2)
Study closed/terminated	5 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	11 (<1)
Lost to follow-up	30 (<1)	36 (<1)	22 (1)	88 (<1)
Investigator discretion	47 (1)	57 (1)	28 (1)	132 (1)
Withdrew consent	192 (5)	261 (6)	130 (6)	583 (6)
Subject relocated	20 (<1)	27 (<1)	14 (<1)	61 (<1)
Frequency of visits	9 (<1)	8 (<1)	6 (<1)	23 (<1)
Burden of procedures	44 (1)	64 (2)	30 (1)	138 (1)
Other	123 (3)	177 (4)	86 (4)	386 (4)
Unknown [4]	1 (<1)	0	0	1 (<1)

Source: CTT116855 CSR Table 1.03, Table 1.04

1. A subject was considered to have completed study treatment if they did not prematurely discontinue study treatment and attended the Week 52 Visit.
2. Two subjects did not complete the study treatment period but the reason for non-completion was not entered into the eCRF.
3. A subject was considered to have completed the study if they either attended the Week 52 Visit or had a phone contact at Week 52.
4. One subject did not complete the study but reason for non-completion was not entered in the eCRF.

Note: Subjects may have only 1 primary reason for study treatment discontinuation or study withdrawal. Subject may have had more than 1 subreason underneath the primary reason and were not required to indicate subreasons; therefore, the percentages may not sum to 100%.

Note: One subject randomised to FF/UMEC/VI completed the study but was reported as prematurely withdrawn in the eCRF in error. This subject is summarised as “Prematurely withdrawn,” primary reason: Investigator discretion.

Note: 5 subjects (1 FF/UMEC/VI, 3 FF/VI, 1 UMEC/VI) attended Week 52 post-treatment but completed the treatment period. 4 subjects (2 FF/UMEC/VI, 2 FF/VI) attended Week 52 on-treatment. 3 of these did not complete the treatment period. 1 of these (FF/UMEC/VI) did complete the treatment period but is reported here as discontinued w/reason: Decision by subject or proxy, subreason: Other.

解析対象集団は 2.7.6. CTT116855 試験の表 5 に示す。

2.7.3.2.1.2. 人口統計学的特性及びベースライン特性

本項では、ITT 集団全体及び ITT 集団の血中好酸球数サブグループの人口統計学的特性及びベースライン特性を示す。

2.7.3.2.1.2.1. 人口統計学的特性

ITT 集団：人口統計学的特性は各治療群で同様であった（表 2.7.3.2-2）。本試験の被験者集団は主に白人（白人／白色人種／ヨーロッパ系統：77%）であり、非ヒスパニック又はラテン系（84%）であり、大半が男性（66%）であった。平均年齢は 65.3 歳、平均 BMI は 26.62 kg/m^2 であった。

ITT 集団の血中好酸球数サブグループ：ベースライン時の血中好酸球数が 150/μL 以上である被験者のサブグループと 150/μL 未満であるサブグループの人口統計学的特性は、ITT 集団全体と概ね同様であった。UMEC/VI 群における男性の割合が、150/μL 以上のサブグループ（70%）に対して 150/μL 未満のサブグループ（59%）で低かった点を除き、いずれの血中好酸球数サブグループにおいても人口統計学的特性のプロファイルは同様であった。このサブグループ間の男性の割合の差は、FF/UMEC/VI 群（<150/μL：65%、≥150/μL：68%）及び FF/VI 群（<150/μL：64%、≥150/μL：68%）ではみられなかった。その他の人口統計学的特性は各治療群で概ね同様であった。

投与前心電図集団：投与前心電図集団の人口統計学的特性は各治療群で概ね同様であった。

TDI 集団：TDI 集団の人口統計学的特性は各治療群で概ね同様であった。なお、TDI 集団の人口統計学的特性には、北米及び欧州の実施医療機関で評価されたことが反映されていたが、ITT 集団と比較して臨床的に関連のある差はみられなかった。

表 2.7.3.2-2　人口統計学的特性（CTT116855 試験、ITT 集団）

Demographic Characteristic	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070	Total N=10,355
Gender, n (%)				
n	4151	4134	2070	10,355
Male	2766 (67)	2748 (66)	1356 (66)	6870 (66)
Female	1385 (33)	1386 (34)	714 (34)	3485 (34)
Age[1], years				
n	4151	4134	2070	10,355
Mean	65.3	65.3	65.2	65.3
SD	8.24	8.30	8.26	8.27
Median	65.0	66.0	65.0	65.0
Q1, Q3	60.0, 71.0	59.0, 71.0	60.0, 71.0	60.0, 71.0
Min, Max	4[redacted], 9[redacted]	4[redacted], 9[redacted]	4[redacted], 9[redacted]	4[redacted], 9[redacted]
Age Group (years), n (%)				
≤64[2]	1886 (45)	1876 (45)	962 (46)	4724 (46)
65-74	1700 (41)	1693 (41)	832 (40)	4225 (41)
75-84	530 (13)	537 (13)	261 (13)	1328 (13)
≥85	35 (<1)	28 (<1)	15 (<1)	78 (<1)
Race, n (%)				
n	4151	4133	2070	10,354
American Indian or Alaskan Native	87 (2)	86 (2)	45 (2)	218 (2)
Asian – Central/South Asian	6 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	10 (<1)
Asian – East Asian	362 (9)	374 (9)	177 (9)	913 (9)
Asian – Japanese	151 (4)	152 (4)	82 (4)	385 (4)
Asian – South East Asian	149 (4)	147 (4)	75 (4)	371 (4)
Black or African American	122 (3)	99 (2)	43 (2)	264 (3)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	2 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	7 (<1)
White – Arabic/North African	31 (<1)	45 (1)	24 (1)	100 (<1)
White – White/Caucasian/European	3200 (77)	3179 (77)	1604 (77)	7983 (77)
Mixed Asian	0	0	0	0
Mixed White	0	0	0	0
Multiple	41 (<1)	45 (1)	17 (<1)	103 (<1)
Ethnicity, n (%)				
n	4151	4133	2070	10,354
Not Hispanic/Latino	3490 (84)	3471 (84)	1732 (84)	8693 (84)
Hispanic/Latino	661 (16)	662 (16)	338 (16)	1661 (16)
BMI, kg/m^2				
n	4148	4134	2070	10,352
Mean	26.61	26.66	26.58	26.62
SD	6.216	6.081	5.873	6.094
Median	25.79	25.98	25.86	25.88
Q1, Q3	22.15, 30.09	22.48, 29.96	22.46, 29.97	22.35, 30.02
Min, Max	12.4, 66.0	12.6, 59.3	13.9, 52.1	12.4, 66.0

Source: CTT116855 CSR Table 1.13

1. Only year of birth was collected. Age was derived at the date of the Pre-screening Visit. Day and month of birth were imputed as 30 June.

2. Subjects in this age group had to be 40 to 64 years old to participate in this study.

2.7.3.2.1.2.2.　ベースラインの疾患特性

2.7.3.2.1.2.2.1.　COPD の病歴及び COPD 増悪歴

2.7.3.2.1.2.2.1.1.　スクリーニング時の COPD の罹病期間

ITT 集団：スクリーニング時の COPD の罹病期間は各治療群で同程度であった（表 2.7.3.2-3）。また、スクリーニング時において、ほとんどの被験者の COPD の罹病期間は 1～15 年間であった。

表 2.7.3.2-3　スクリーニング時の COPD の罹病期間（CTT116855 試験、ITT 集団）

Duration of COPD	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070	Total N=10,355
n	4151	4134	2069	10,354
<1 year	213 (5)	212 (5)	117 (6)	542 (5)
≥1 to <5 years	1350 (33)	1292 (31)	705 (34)	3347 (32)
≥5 to <10 years	1370 (33)	1400 (34)	654 (32)	3424 (33)
≥10 to <15 years	747 (18)	761 (18)	363 (18)	1871 (18)
≥15 to <20 years	269 (6)	280 (7)	146 (7)	695 (7)
≥20 to <25 years	117 (3)	112 (3)	53 (3)	282 (3)
≥25 years	85 (2)	77 (2)	31 (1)	193 (2)

n (%)
Source: CTT116855 CSR Table 1.42

ITT 集団の血中好酸球数サブグループ：スクリーニング時点での COPD の罹病期間は各血中好酸球数サブグループで同程度であり、ITT 集団の COPD の罹病期間と類似していた（表 2.7.3.2-4）。また、各血中好酸球数サブグループの各治療群で、スクリーニング時点での COPD の罹病期間は同程度であった。

表 2.7.3.2-4　各血中好酸球数サブグループにおけるスクリーニング時の COPD の罹病期間（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	Total N=10,355
Eosinophil subgroup:<150/μL				
Number of subjects in subgroup	1844	1769	869	4482
Duration of COPD				
n	1844	1769	868	4481
<1 year	88 (5)	88 (5)	51 (6)	227 (5)
≥1 to <5 years	607 (33)	548 (31)	288 (33)	1443 (32)
≥5 to <10 years	618 (34)	608 (34)	292 (34)	1518 (34)
≥10 to <15 years	336 (18)	311 (18)	150 (17)	797 (18)
≥15 to <20 years	95 (5)	132 (7)	52 (6)	279 (6)
≥20 to <25 years	54 (3)	57 (3)	25 (3)	136 (3)
≥25 years	46 (2)	25 (1)	10 (1)	81 (2)
Eosinophil subgroup:≥150/μL				
Number of subjects in subgroup	2299	2356	1196	5851
Duration of COPD				
n	2299	2356	1196	5851
<1 year	125 (5)	123 (5)	66 (6)	314 (5)
≥1 to <5 years	739 (32)	742 (31)	416 (35)	1897 (32)
≥5 to <10 years	749 (33)	787 (33)	359 (30)	1895 (32)
≥10 to <15 years	411 (18)	449 (19)	213 (18)	1073 (18)
≥15 to <20 years	173 (8)	148 (6)	94 (8)	415 (7)
≥20 to <25 years	63 (3)	55 (2)	27 (2)	145 (2)
≥25 years	39 (2)	52 (2)	21 (2)	112 (2)

n (%)
Source: CTT116855 CSR Table 1.43

2.7.3.2.1.2.2.1.2. スクリーニング時の COPD の重症度

ITT 集団：スクリーニング時の COPD の重症度は各治療群で同様であった。多くの被験者の重症度は GOLD グレード 3 であり（48%）、82%の被験者でサルブタモールに対する可逆性はみられなかった（表 2.7.3.2-5）。スクリーニング時の CAT スコアの平均値は 20.1 点であった。大半の被験者（70%）では、スクリーニング前の 12 ヵ月間に中等度の COPD 増悪が 2 回以上又は重度の COPD 増悪が 1 回以上みられた。スクリーニング前の 12 ヵ月間に中等度の COPD 増悪が 2 回以上あるいは重度の COPD 増悪が 1 回以上みられた GOLD グレード 1 又は 2 の被験者は 36%、中等度の COPD 増悪が 2 回以上あるいは重度の COPD 増悪が 1 回以上みられた GOLD グレード 3 又は 4 の被験者は 35%、中等度の COPD 増悪が 2 回未満であり重度の COPD 増悪がみられなかった GOLD グレード 3 又は 4 の被験者は 29%、中等度の COPD 増悪が 2 回未満であり重度の COPD 増悪がみられなかった GOLD グレード 1 又は 2 の被験者は 1%未満であった。

表 2.7.3.2-5 スクリーニング時の COPD の重症度及び CAT スコア
（CTT116855 試験、ITT 集団）

COPD Severity	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070	Total N=10,355
GOLD Grade, n (%)				
n	4145	4133	2069	10,347
1 (mild; % predicted FEV_1 ≥80%)	10 (<1)	8 (<1)	4 (<1)	22 (<1)
2 (moderate; 50% ≤% predicted FEV_1 <80%)	1535 (37)	1455 (35)	729 (35)	3719 (36)
3 (severe; 30% ≤% predicted FEV_1 <50%)	1934 (47)	2031 (49)	1017 (49)	4982 (48)
4 (very severe; % predicted FEV_1 <30%)	666 (16)	639 (15)	319 (15)	1624 (16)
Reversible to salbutamol[1], n (%)				
n	4144	4133	2068	10,345
Yes	734 (18)	810 (20)	366 (18)	1910 (18)
No	3410 (82)	3323 (80)	1702 (82)	8435 (82)
Exacerbation History[2,3], n (%)				
n	4151	4134	2070	10,355
<2 moderate and no severe	1198 (29)	1242 (30)	616 (30)	3056 (30)
≥2 moderate or ≥1 severe	2953 (71)	2892 (70)	1454 (70)	7299 (70)
GOLD Grade/Exacerbation History[2,3], n (%)				
n	4145	4133	2069	10,347
Grade 1/2 with <2 moderate and no severe	17 (<1)	21 (<1)	10 (<1)	48 (<1)
Grade 1/2 with ≥2 moderate or ≥1 severe	1528 (37)	1442 (35)	723 (35)	3693 (36)
Grade 3/4 with <2 moderate and no severe	1180 (28)	1220 (30)	606 (29)	3006 (29)
Grade 3/4 with ≥2 moderate or ≥1 severe	1420 (34)	1450 (35)	730 (35)	3600 (35)
CAT Score				
n	4142	4124	2061	10,327
Mean	20.1	20.1	20.2	20.1
SD	6.10	6.13	6.16	6.12
Median	20.0	19.0	20.0	20.0
Q1, Q3	15.0, 24.0	15.0, 24.0	15.0, 24.0	15.0, 24.0
Min, Max	1, 40	0, 40	0, 40	0, 40

Source: CTT116855 CSR Table 1.53, Table 1.56
1. Reversible was defined as an increase in FEV_1 of ≥12% and ≥200 mL following administration of salbutamol. Not reversible was an increase in FEV_1 of <200 mL or a ≥200 mL increase that was <12% of the pre-salbutamol FEV_1.
2. Moderate/severe exacerbations in the past year.
3. Moderate exacerbation: required treatment with oral/systemic corticosteroids and/or antibiotics (not involving hospitalisation or resulting in death); Severe exacerbation: required hospitalisation or resulted in death.

ITT 集団の血中好酸球数サブグループ：スクリーニング時の COPD の重症度及び CAT スコアは、各血中好酸球数サブグループで同程度であり、ITT 集団と類似していた。各血中好酸球数サブグループの各治療群で、スクリーニング時の COPD の重症度及び CAT スコアは同程度であった。

2.7.3.2.1.2.2.1.3. スクリーニング時の COPD 増悪歴

ITT 集団：COPD 増悪歴は各治療群で同様であった（表 2.7.3.2-6）。スクリーニング前の 12 ヵ月間に中等度又は重度の COPD 増悪が 2 回以上みられた被験者は 55%、1 回みられた被験者は 45%であった。ITT 集団の 9 例（FF/UMEC/VI 群で 2 例、FF/VI 群で 5 例及び UMEC/VI 群で 2 例）では、スクリーニング前の 12 ヵ月間に中等度又は重度の COPD 増悪はみられなかった。また、重度の COPD 増悪が 1 回以上みられた被験者は 26%であった。全身性／経口ステロイド薬又は抗菌薬を要する COPD 増悪がみられた被験者の割合は、各治療群で同程度であった。

表 2.7.3.2-6 スクリーニング時の COPD 増悪歴（CTT116855 試験、ITT 集団）

COPD Exacerbations reported in the 12 months prior to Screening	Number (%) of Subjects			
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070	Total N=10,355
Moderate COPD exacerbations, n	4151	4134	2070	10,355
0	766 (18)	792 (19)	378 (18)	1936 (19)
1	1418 (34)	1421 (34)	703 (34)	3542 (34)
2	1622 (39)	1584 (38)	795 (38)	4001 (39)
≥3	345 (8)	337 (8)	194 (9)	876 (8)
≥2	1967 (47)	1921 (46)	989 (48)	4877 (47)
Severe COPD exacerbations, n	4151	4134	2070	10,355
0	3064 (74)	3065 (74)	1555 (75)	7684 (74)
1	940 (23)	921 (22)	439 (21)	2300 (22)
2	112 (3)	121 (3)	66 (3)	299 (3)
≥3	35 (<1)	27 (<1)	10 (<1)	72 (<1)
≥2	147 (4)	148 (4)	76 (4)	371 (4)
Total Moderate/Severe exacerbations, n	4151	4134	2070	10,355
0	2 (<1)	5 (<1)	2 (<1)	9 (<1)
1	1853 (45)	1907 (46)	931 (45)	4691 (45)
2	1829 (44)	1768 (43)	890 (43)	4487 (43)
≥3	467 (11)	454 (11)	247 (12)	1168 (11)
≥2	2296 (55)	2222 (54)	1137 (55)	5655 (55)

Source: CTT116855 CSR Table 1.44
Note: Number of COPD exacerbations reported in the 12 months prior to the Screening Visit.
Note: Moderate exacerbation: required treatment with oral/systemic corticosteroids and/or antibiotics (not involving hospitalisation or resulting in death); Severe exacerbation: required hospitalisation or resulted in death.

ITT 集団の血中好酸球数サブグループ：スクリーニング時の COPD 増悪歴は、各血中好酸球数サブグループで同様であり、ITT 集団と類似していた。また、各血中好酸球数サブグループの各治療群で、スクリーニング時の COPD の増悪歴は同様であった。

2.7.3.2.1.2.2.1.4. スクリーニング時の肺機能検査値

ITT 集団：スクリーニング時の肺機能検査値は各治療群で同程度であった（表 2.7.3.2-7）。気管支拡張薬投与後の平均 FEV_1 値は 1272 mL、平均 FVC 値は 2726 mL であり、FEV_1/FVC 比の平均値は 0.470 であった。気管支拡張薬投与後の FEV_1 の予測値に対する割合の平均値は 45.5%であり、サルブタモールに対する可逆性の平均値は 10.44%であった。

表 2.7.3.2-7　スクリーニング時の肺機能検査値（CTT116855 試験、ITT 集団）

Lung Function Measures	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070	Total N=10,355
Pre-bronchodilator				
FEV_1 (L), n	4146	4133	2069	10,348
Mean	1.170	1.163	1.167	1.166
SD	0.4680	0.4681	0.4643	0.4673
Median	1.100	1.090	1.090	1.090
Q1, Q3	0.810, 1.460	0.820, 1.420	0.810, 1.430	0.810, 1.440
Min, Max	0.28, 3.24	0.23, 3.37	0.21, 3.36	0.21, 3.37
FVC (L), n	4146	4133	2069	10,348
Mean	2.540	2.537	2.529	2.537
SD	0.7935	0.8056	0.7717	0.7940
Median	2.460	2.440	2.460	2.450
Q1, Q3	1.950, 3.050	1.960, 3.050	1.970, 3.020	1.960, 3.040
Min, Max	0.55, 5.79	0.48, 7.64	0.66, 5.36	0.48, 7.64
FEV_1/FVC ratio, n	4146	4133	2069	10,348
Mean	0.462	0.461	0.464	0.462
SD	0.1188	0.1192	0.1213	0.1195
Median	0.456	0.455	0.457	0.456
Q1, Q3	0.371, 0.551	0.373, 0.548	0.373, 0.556	0.372, 0.551
Min, Max	0.17, 1.00	0.11, 1.00	0.19, 0.94	0.11, 1.00
% predicted FEV_1, n	4144	4133	2068	10,345
Mean	41.9	41.6	41.8	41.8
SD	14.58	14.45	14.36	14.48
Median	40.4	40.1	40.4	40.3
Q1, Q3	30.7, 52.0	30.6, 50.8	30.5, 51.9	30.6, 51.5
Min, Max	10, 98	7, 100	11, 85	7, 100
Post-bronchodilator				
FEV_1 (L), n	4145	4133	2069	10,347
Mean	1.275	1.272	1.268	1.272
SD	0.4881	0.4864	0.4812	0.4860
Median	1.210	1.210	1.200	1.200
Q1, Q3	0.900, 1.580	0.910, 1.550	0.910, 1.550	0.910, 1.560
Min, Max	0.32, 3.24	0.29, 3.51	0.28, 3.42	0.28, 3.51
FVC (L), n	4145	4133	2069	10,347
Mean	2.728	2.731	2.710	2.726
SD	0.8191	0.8274	0.8022	0.8190
Median	2.650	2.640	2.630	2.650
Q1, Q3	2.120, 3.240	2.140, 3.230	2.130, 3.240	2.130, 3.240
Min, Max	0.74, 6.13	0.51, 6.60	0.80, 5.64	0.51, 6.60
FEV_1/FVC ratio, n	4145	4133	2069	10,347
Mean	0.470	0.469	0.472	0.470
SD	0.1189	0.1191	0.1221	0.1196
Median	0.467	0.464	0.462	0.465
Q1, Q3	0.379, 0.562	0.379, 0.561	0.379, 0.564	0.379, 0.562
Min, Max	0.15, 0.89	0.14, 0.86	0.17, 0.95	0.14, 0.95
% predicted FEV_1, n	4145	4133	2069	10,347
Mean	45.7	45.5	45.4	45.5
SD	14.98	14.78	14.68	14.84
Median	44.5	44.3	44.1	44.3
Q1, Q3	34.2, 56.7	34.2, 55.9	34.4, 56.2	34.2, 56.2
Min, Max	11, 98	10, 100	14, 83	10, 100
% reversibility to salbutamol, n	4144	4133	2068	10,345
Mean	10.36	10.81	9.89	10.44
SD	12.374	12.555	12.046	12.386
Median	8.14	8.70	7.80	8.33
Q1, Q3	2.58, 15.94	2.52, 16.89	2.24, 15.57	2.47, 16.34
Min, Max	-58.6, 119.6	-53.3, 124.8	-55.4, 121.0	-58.6, 124.8

Lung Function Measures	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070	Total N=10,355
Reversibility to salbutamol (mL), n	4144	4133	2068	10,345
Mean	105.9	109.2	100.8	106.2
SD	129.33	132.01	125.31	129.64
Median	90.0	90.0	90.0	90.0
Q1, Q3	30.0, 160.0	30.0, 170.0	20.0, 160.0	30.0, 170.0
Min, Max	-670, 1040	-1670, 1460	-620, 750	-1670, 1460

Source: CTT116855 CSR Table 1.50

ITT 集団の血中好酸球数サブグループ：スクリーニング時の肺機能検査値は各血中好酸球数サブグループで同程度であり、ITT 集団と類似していた。また、各血中好酸球数サブグループの各治療群で、スクリーニング時の肺機能検査値は同程度であった。

2.7.3.2.1.3. COPD 治療薬

2.7.3.2.1.3.1. スクリーニング時の COPD 治療薬の併用

被験者は、スクリーニング開始前の 3 ヵ月間に COPD 維持療法を受けており、前観察期間中にその治療を継続していることが求められた。

ITT 集団：スクリーニング時に各 COPD 治療薬を併用していた被験者の割合は、各治療群で同程度であった（表 2.7.3.2-8）。スクリーニング時の主な COPD 治療薬の併用は、ICS＋LABA＋LAMA（34%）、ICS＋LABA（26%）、LABA＋LAMA（8%）、及び LAMA（7%）であった。また、ICS のみを使用した被験者は 3%、LABA のみを使用した被験者は 2%、ICS＋LAMA を使用した被験者は 1%未満であった。

表 2.7.3.2-8　スクリーニング時の COPD 治療薬の併用（CTT116855 試験、ITT 集団）

Medication Combination[1]	Number (%) of Subjects			
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070	Total N=10,355
ICS + LABA + LAMA	1396 (34)	1433 (35)	734 (35)	3563 (34)
ICS + LABA	1103 (27)	1067 (26)	523 (25)	2693 (26)
LABA + LAMA	330 (8)	308 (7)	163 (8)	801 (8)
LAMA	273 (7)	331 (8)	140 (7)	744 (7)
ICS + LABA + LAMA + Xanthine	142 (3)	88 (2)	67 (3)	297 (3)
ICS	109 (3)	109 (3)	55 (3)	273 (3)
ICS + LABA + Xanthine	109 (3)	103 (2)	51 (2)	263 (3)
LABA	98 (2)	105 (3)	42 (2)	245 (2)
ICS + LABA + LAMA + PDE4 Inhibitors	39 (<1)	41 (<1)	21 (1)	101 (<1)
ICS + LAMA	42 (1)	36 (<1)	18 (<1)	96 (<1)
LABA + LAMA + Xanthine	23 (<1)	16 (<1)	15 (<1)	54 (<1)
Xanthine	16 (<1)	24 (<1)	7 (<1)	47 (<1)
ICS + Xanthine	16 (<1)	18 (<1)	5 (<1)	39 (<1)
LAMA + Xanthine	14 (<1)	15 (<1)	4 (<1)	33 (<1)
LABA + LAMA + PDE4 Inhibitors	8 (<1)	7 (<1)	9 (<1)	24 (<1)
LABA + Xanthine	10 (<1)	5 (<1)	5 (<1)	20 (<1)
ICS + LABA + PDE4 Inhibitors	8 (<1)	7 (<1)	1 (<1)	16 (<1)
ICS + LABA + LAMA + PDE4 Inhibitors + Xanthine	4 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	9 (<1)
ICS + LAMA + Xanthine	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	5 (<1)
ICS + LAMA +PDE4 Inhibitors	2 (<1)	2 (<1)	0	4 (<1)
PDE4 Inhibitors	1 (<1)	3 (<1)	0	4 (<1)
LABA + PDE4 Inhibitors	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
LAMA + PDE4 Inhibitors	1 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)
ICS + LABA + PDE4 Inhibitors + Xanthine	0	0	1 (<1)	1 (<1)
No selected RMC medication combination[2]	405 (10)	411 (10)	201 (10)	1017 (10)
No COPD medication reported[3]	314 (8)	316 (8)	159 (8)	789 (8)
Other combination of RMC	91 (2)	95 (2)	42 (2)	228 (2)

Source: CTT116855 CSR Table 1.67
Note: Summary included all COPD medications taken on the day of the Screening Visit, excluding medications that stopped on the day of the Screening Visit.
1. COPD RMC combination based on the individual RMC and any combination of the RMCs: ICS, LABA, LAMA, Xanthine and PDE4 Inhibitors. Any other combination of RMC and no COPD medication reported within the specified time window are also summarised.
2. Any other combination of RMC or no COPD medication reported.
3. The vast majority of these subjects were taking COPD medication that stopped on or shortly prior to Screening. However, there were 12 subjects who did not record any COPD medication.
RMC: respiratory medication class, PDE4: phosphodiesterase type 4

ITT 集団の血中好酸球数サブグループ：スクリーニング時に COPD 治療薬を併用していた被験者の割合は、各血中好酸球数サブグループで同程度であり、ITT 集団と類似していた。各血中好酸球数サブグループの各治療群で、スクリーニング時に COPD 治療薬を併用していた被験者の割合は各治療群で同程度であった。

2.7.3.2.1.3.2. 治験薬の投与中止時に併用していた COPD 治療薬

ITT 集団：治験薬を投与中止した被験者のうち、各治療群で相当数の被験者（FF/UMEC/VI 群：34%、FF/VI 群：41%、UMEC/VI 群：39%）が、投与中止後に ICS＋LABA＋LAMA を使用していた（表 2.7.3.2-9）。

表 2.7.3.2-9　治験薬を投与中止した被験者の投与中止後における COPD 治療薬の使用（CTT116855 試験、ITT 集団）

Medication combination at treatment discontinuation[1]	Number (%) of Subjects			
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070	Total N=10,355
Number of subjects that prematurely discontinued study treatment	758	1040	566	2364
No selected RMC medication combination[2]	202 (27)	227 (22)	116 (20)	545 (23)
No COPD medication reported	119 (16)	132 (13)	56 (10)	307 (13)
Other combination of RMC	83 (11)	95 (9)	60 (11)	238 (10)
ICS + LABA + LAMA	257 (34)	425 (41)	219 (39)	901 (38)
ICS + LABA	129 (17)	153 (15)	108 (19)	390 (16)
LABA + LAMA	49 (6)	76 (7)	35 (6)	160 (7)
LAMA	32 (4)	54 (5)	18 (3)	104 (4)
ICS + LABA + LAMA + Xanthine	28 (4)	27 (3)	14 (2)	69 (3)
ICS + LABA + Xanthine	11 (1)	12 (1)	11 (2)	34 (1)
ICS	10 (1)	8 (<1)	12 (2)	30 (1)
ICS + LABA + LAMA + PDE4 Inhibitors	8 (1)	15 (1)	6 (1)	29 (1)
LABA	6 (<1)	11 (1)	4 (<1)	21 (<1)
ICS + LAMA	6 (<1)	4 (<1)	6 (1)	16 (<1)
LABA + LAMA + Xanthine	6 (<1)	3 (<1)	5 (<1)	14 (<1)
Xanthine	4 (<1)	6 (<1)	2 (<1)	12 (<1)
ICS + Xanthine	1 (<1)	4 (<1)	4 (<1)	9 (<1)
ICS + LABA + PDE4 Inhibitors	4 (<1)	4 (<1)	0	8 (<1)
ICS + LABA + LAMA + PDE4 Inhibitors + Xanthine	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	6 (<1)
LABA + LAMA + PDE4 Inhibitors	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	5 (<1)
LAMA + Xanthine	0	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)
LAMA + PDE4 Inhibitors	2 (<1)	1 (<1)	0	3 (<1)
ICS + LAMA + Xanthine	1 (<1)	0	0	1 (<1)
LABA + PDE4 Inhibitors	0	1 (<1)	0	1 (<1)
LABA + Xanthine	0	1 (<1)	0	1 (<1)

Source: CTT116855 CSR Table 1.71
1. COPD RMC combination based on the individual RMC and any combination of the RMCs: ICS, LABA, LAMA, Xanthine, and PDE4 Inhibitors.
2. Any other combination of RMC or no COPD medication reported.
Note: Denominator of percentage is the number of subjects that prematurely discontinued study treatment.
Note: Summary includes COPD medications that were being taken between treatment discontinuation and treatment discontinuation + 14 days (inclusive) for subjects that prematurely discontinued study treatment.

2.7.3.2.1.4.　有効性の結果

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 法を用いて調整した（2.7.3.1.4.4.2.）。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）。

表 2.7.3.2-10　主要及び重要な副次評価項目における FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群又は UMEC/VI 群の比較の解析に関する階層の検定結果の要約（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
Primary Efficacy Endpoint			
Rate of Moderate/Severe Exacerbations			
n	4145	4133	2069
Model-estimated exacerbation rate[1]	0.91	1.07	1.21
FF/UMEC/VI vs Column			
Rate ratio	-	0.85	0.75
95% CI	-	(0.80, 0.90)	(0.70, 0.81)
Unadjusted p-value	-	<0.001	<0.001
Adjusted p-value[2]	-	<0.001	<0.001
Percentage reduction in rate[3]	-	15%	25%
95% CI	-	(10%, 20%)	(19%, 30%)
Key Secondary Efficacy Endpoints			
LS Mean Change from Baseline Trough FEV_1 at Week 52 (FF/UMEC/VI vs FF/VI only) [4]			
n with analysable data at Week 52	3366	3060	1490
LS mean (SE)	1.274 (0.0042)	1.177 (0.0044)	1.220 (0.0063)
LS mean change from Baseline (SE)	0.094 (0.0042)	-0.003 (0.0044)	0.040 (0.0063)
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[5]	-	<0.001	-
LS Mean Change from Baseline SGRQ Total Score at Week 52 (FF/UMEC/VI vs FF/VI only) [4]			
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)
Unadjusted p-value	-	<0.001	<0.001
Adjusted p-value[5]	-	<0.001	-
Time to First On-treatment Moderate or Severe Exacerbation			
n with event	1959	2039	1036
Probability of exacerbation (%)[6]	49.9	53.7	53.3
95% CI	(48.3, 51.5)	(52.1, 55.4)	(51.0, 55.6)
FF/UMEC/VI vs Column			
Hazard ratio[7]	-	0.85	0.84
95% CI	-	(0.80, 0.91)	(0.78, 0.91)
Percentage reduction in risk[8]	-	14.8%	16.0%
95% CI	-	(9.3%, 19.9%)	(9.4%, 22.1%)
Unadjusted p-value	-	<0.001	<0.001
Adjusted p-value[2]	-	<0.001	<0.001

Source: CTT116855 CSR Table 2.004, Table 2.012, Table 2.041, Table 2.061

1. 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. 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.
3. Percentage reduction in rate was calculated as (1-rate ratio)*100.
4. 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.
5. 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 comparisons of FF/UMEC/VI vs FF/VI.
6. Probability of having event, 95% CI, first quartile and median time to onset are taken from the Kaplan-Meier estimates.

7. 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).
8. Percentage reduction in risk was calculated as (1-hazard ratio)*100.

2.7.3.2.1.4.1. COPD 増悪

COPD 増悪は治験責任（分担）医師が報告した増悪に基づいた。

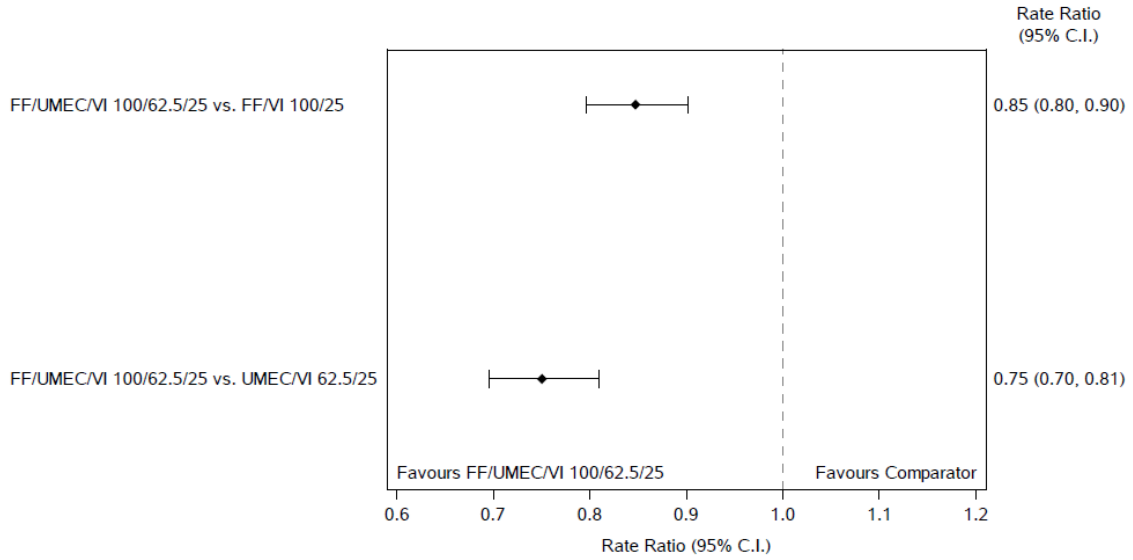
2.7.3.2.1.4.1.1. 中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率（主要評価項目）

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、負の二項分布を仮定した一般化線形モデルを用いて解析を行った。推定モデルにおける年間発現率は、FF/UMEC/VI 群で 0.91、FF/VI 群で 1.07、UMEC/VI 群で 1.21 であった（表 2.7.3.2-11）。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低下がみられた（表 2.7.3.2-11、図 2.7.3.2-1）。

表 2.7.3.2-11 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).



Source: CTT116855 CSR Figure 2.01
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).

図 2.7.3.2-1　治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の調整した発現率の比（FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群又は UMEC/VI 群との比較）（CTT116855 試験、ITT 集団）

治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪が多数みられた後、又は治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪が短期間においてみられた後に、早期に投与中止した被験者ではモデルには完全には適合しなかった。主要評価項目の感度分析及び治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪までの時間の解析の結果から、これらの結果の頑健性が示されたが、治療効果の大きさにばらつきがみられた。

裏付けとなる解析

治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の Poisson Model 解析

主要な解析は Poisson 分布を仮定した一般化線形モデルを用いた結果（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：FF/UMEC/VI 群で 0.88、FF/VI 群で 1.02、UMEC/VI 群で 1.10）により支持された。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に関して、FF/UMEC/VI 群では、FF/VI 群と比較して 14%、UMEC/VI 群と比較して 20%の統計学的に有意な低下がみられた（FF/VI 群に対する FF/UMEC/VI 群の発現率の比：0.86、95%CI：0.82, 0.90、p<0.001、UMEC/VI 群に対する FF/UMEC/VI 群の発現率の比：0.80、95%CI：0.75, 0.84、p<0.001）。

交互作用

主要評価項目における治療の効果が、以下の主要な解析モデルの因子の影響を受けるかどうかを調査するために、ITT 集団を対象に評価した。

因子：性別、COPD 増悪歴（過去 1 年以内の 1 回以下の中等度又は重度の COPD 増悪／過去 1 年以内の 2 回以上の中等度又は重度の COPD 増悪）、スクリーニング時の喫煙歴、地域又は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

p<0.10 の場合、交互作用が有意であると判断した。

主要評価項目において、治療群と COPD 増悪歴及び治療群とスクリーニング時の喫煙歴との間に有意な交互作用が認められた（p=0.010 及び p=0.023）。

COPD 増悪歴の区分（過去 1 年以内の 1 回以下の中等度又は重度の COPD 増悪／過去 1 年以内の 2 回以上の中等度又は重度の COPD 増悪）で、主要評価項目の解析を実施した結果、いずれの区分においても、治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率は、FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比べて、FF/UMEC/VI 群で有意に低下した。

一方、過去 1 年以内に 2 回以上の中等度又は重度の COPD 増悪がみられた被験者における UMEC/VI 群に対する FF/UMEC/VI 群の改善は、過去 1 年以内に 1 回以下の中等度又は重度の COPD 増悪がみられた被験者に対して大きかった。対照的に、過去 1 年以内に 2 回以上の中等度又は重度の COPD 増悪がみられた被験者における FF/VI 群に対する FF/UMEC/VI 群の改善は、過去 1 年以内に 1 回以下の中等度又は重度の COPD 増悪がみられた被験者に対して小さかった。

主要評価項目の解析を喫煙状況の区分（喫煙歴あり／現喫煙者）で実施した結果、いずれの区分においても、治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率は、FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比べて、FF/UMEC/VI 群で有意に低下した。一方、現喫煙者に対して、喫煙歴ありの被験者では UMEC/VI 群よりも FF/UMEC/VI 群で効果がみられた。

欠測値に対する主要な解析の感度分析

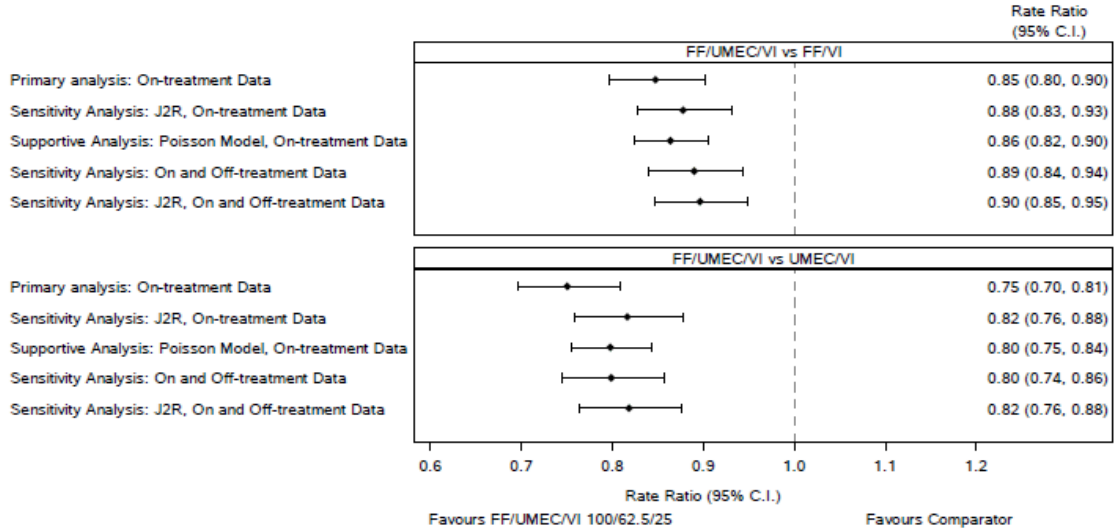
欠測値の影響を検討するために、治療期間中及び治療期間後の両データを用いて感度分析を実施した。同様に、治療期間中のデータを用いた J2R 解析、治療期間中及び治療期間後の両データを用いた J2R 解析を実施した。この評価項目の治療期間後のデータには、治験薬を投与中止したが試験を継続した被験者の治験薬投与中止後のデータも含めた。

治験薬の投与を中止した被験者に対し、治療期間後のデータの収集のために試験継続を促し、治験責任（分担）医師の判断により COPD 治療薬を投与した（表 2.7.3.2-9）。

FF/UMEC/VI 群では、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/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。

すべての感度分析

すべての裏付けとなる分析及び感度分析において、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結果（すべて p<0.001）が認められた。この結果から、治療期間中のデータのみを用いた主要な解析結果が支持され、欠測値の影響に対する主要な解析結果の頑健性が示された（図 2.7.3.2-2）。



Source: CTT116855 CSR Figure 2.03
Note: Analyses performed using generalised linear models assuming a negative binomial distribution (or Poisson distribution for the supportive analysis) and covariates of treatment group, sex, exacerbation history (≤1, ≥2 moderate/severe), smoking status (Screening), geographical region and post-bronchodilator percent predicted FEV_1 (Screening).

図 2.7.3.2-2　治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の調整した発現率の比及び関連する感度分析のフォレストプロット（CTT116855 試験、ITT 集団）

2.7.3.2.1.4.1.2.　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（副次評価項目）

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、いずれの治療群においても 50%以下であった。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（第一四分位）は、FF/VI 群（81 日間）及び UMEC/VI 群（73 日間）と比較して FF/UMEC/VI 群（112 日間）で長かった（表 2.7.3.2-12、図 2.7.3.2-3）。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 の増悪リスクに関して、FF/UMEC/VI 群では、FF/VI 群と比較して 14.8%（HR：0.85、95%CI：0.80, 0.91、p<0.001）、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がみられた。

表 2.7.3.2-12　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（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
Median time to onset (days)	NA	NA	306
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

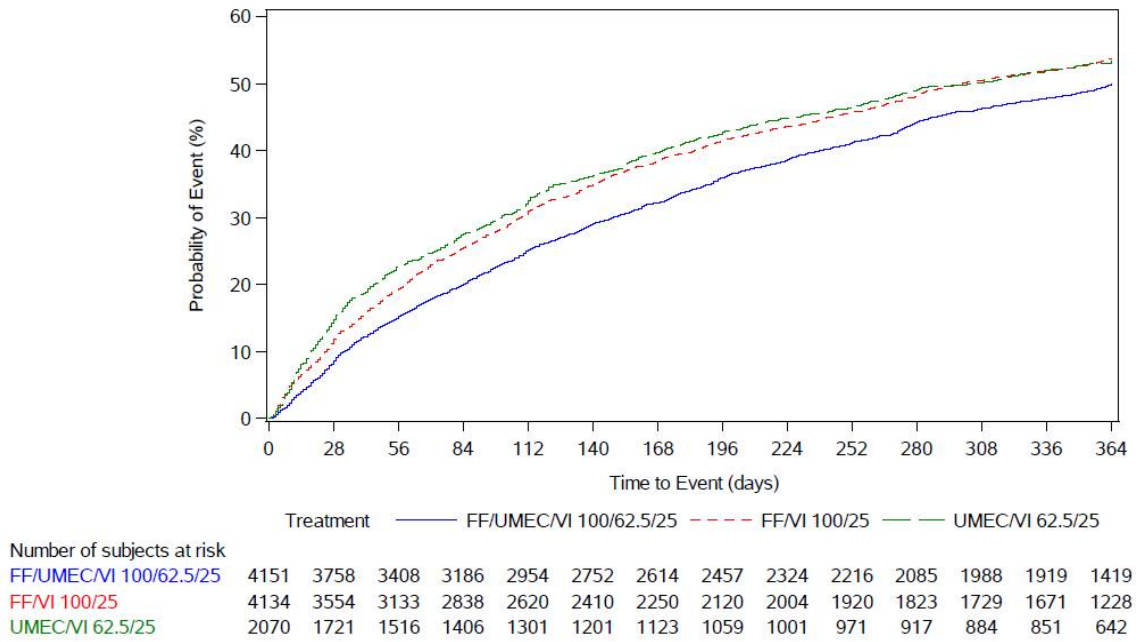
Source: CTT116855 CSR Table 2.012

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.



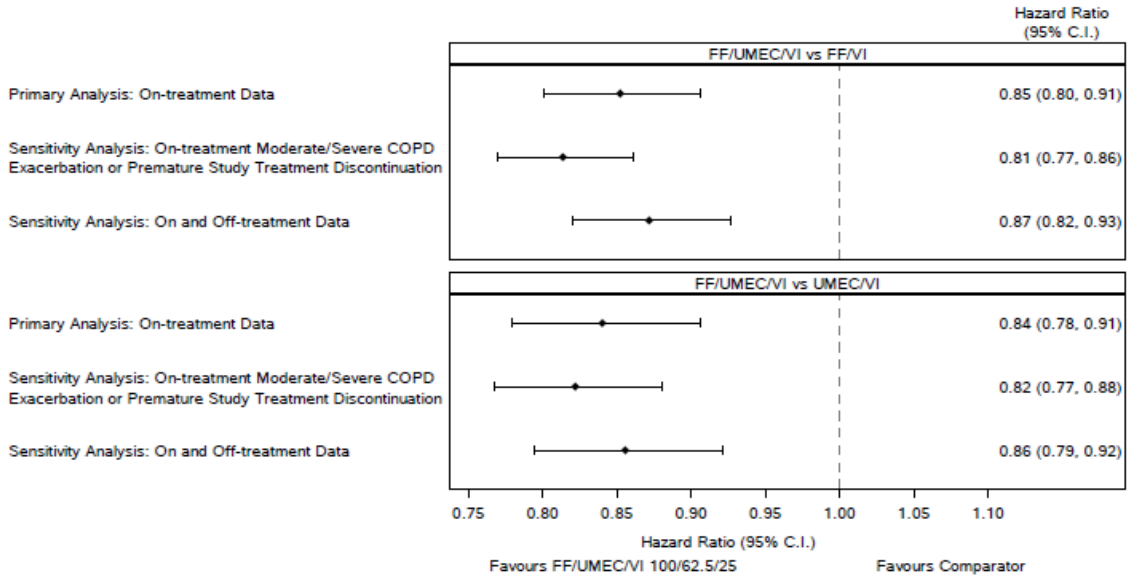
Source: CTT116855 CSR Figure 2.04

図 2.7.3.2-3　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に関するカプランマイヤー曲線（CTT116855 試験、ITT 集団）

欠測値の影響を評価するために感度分析として、治療期間中及び治療期間後の中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間の解析及び治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現又は治験薬の投与中止までの時間の解析を実施した。

治療期間中及び治療期間後の中等度又は重度の COPD の増悪リスクに関して、FF/UMEC/VI 群では FF/VI 群と比較して 12.8%（HR：0.87、95%CI：0.82, 0.93、p<0.001）、UMEC/VI 群と比較して 14.5%（HR：0.86、95%CI：0.79, 0.92、p<0.001）の統計学的に有意な低下がみられた。

すべての感度分析において、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結果（すべて p<0.001）が認められた。この結果から、治療期間中のデータのみを用いた本評価項目の主要な解析結果が支持され、欠測値の影響に対する本評価項目の主要な解析結果の頑健性が示された（図 2.7.3.2-4）。



Source: CTT116855 CSR Figure 2.09
Note: Hazard ratio and 95% C.I. are from Cox proportional hazard models with covariates of treatment group, sex, exacerbation history (≤1, ≥2 moderate/severe), smoking status (Screening), geographical region and post-bronchodilator percent predicted FEV_1 (Screening).

図 2.7.3.2-4　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 HR 及び関連する感度分析のフォレストプロット（CTT116855 試験、ITT 集団）

治療期間中の COPD 増悪の発現までの時間

初回及びその後に発現した中等度又は重度の COPD の増悪リスクに対する治療効果を検討するために、中等度又は重度の COPD 増悪の発現までの時間（その他の評価項目）を評価した。COPD 増悪の発現までの時間の解析結果から、初回及びその後の中等度又は重度の COPD の増悪リスクに関して、FF/UMEC/VI 群では、FF/VI 群と比較して 13.7%（HR：0.86、95%CI：0.81, 0.92、p<0.001）、UMEC/VI 群と比較して 20.5%（HR：0.79、95%CI：0.73, 0.86、p<0.001）の統計学的に有意な低下がみられた（2.7.6.CTT116855 試験の表 26）。

2.7.3.2.1.4.1.3. 治療期間中の重度の COPD 増悪の年間発現率（副次評価項目）

52 週間の治療期間中に重度の COPD 増悪がみられた被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群で 11%、UMEC/VI 群で 13%であった（表 2.7.3.2-13）。Duration at risk で調整した治療期間中の重度の COPD 増悪の 1000 人年当たりの発現率は、FF/VI 群（168.3/1000 人・年）又は UMEC/VI 群（201.4/1000 人・年）よりも FF/UMEC/VI 群（150.7/1000 人・年）で低かった。重度の COPD 増悪がみられた被験者のうち、大部分の被験者では 1 回のみの発現であった。

表 2.7.3.2-13 治療期間中にみられた重度の COPD 増悪（CTT116855 試験、ITT 集団）

On-treatment Exacerbations	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
Total duration at risk (subject-years)	3714.9		3457.9		1698.3	
Subjects with a severe exacerbation	n (%)	Rate [#]	n (%)	Rate [#]	n (%)	Rate [#]
	447 (11)	150.7 [560]	461 (11)	168.3 [582]	272 (13)	201.4 [342]
Total number of severe exacerbations/subject, n (%)						
n	4151		4134		2070	
0	3704 (89)		3673 (89)		1798 (87)	
1	361 (9)		373 (9)		221 (11)	
2	67 (2)		64 (2)		35 (2)	
≥3	19 (<1)		24 (<1)		16 (<1)	
Subjects with ≥2 severe exacerbations, n (%)	86 (2)		88 (2)		51 (2)	

Source: CTT116855 CSR Table 2.018
Note: #=Number of exacerbations.
Note: Rate was event rate per 1000 subject-years, calculated as the number of events x 1000, divided by the total duration at risk.
Note: Severe exacerbations were defined as exacerbations that required hospitalisation or resulted in death.

推定モデルにおける治療期間中の重度の COPD 増悪の年間発現率は、FF/UMEC/VI 群で 0.13、FF/VI 群で 0.15、UMEC/VI 群で 0.19 であった（表 2.7.3.2-14）。治療期間中の重度の 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、UMEC/VI 群と比較して 34%の統計学的に有意な低下がみられた（UMEC/VI 群に対する FF/UMEC/VI 群の発現率の比：0.66、95%CI：0.56, 0.78、p<0.001）（表 2.7.3.2-14、2.7.6.CTT116855 試験の図 8）。また、FF/VI 群と比較して、FF/UMEC/VI 群では 13%の低下がみられたものの（FF/VI 群に対する FF/UMEC/VI 群の発現率の比：0.87、95%CI：0.76, 1.01、p=0.064）、統計学的に有意な差はみられなかった。

表 2.7.3.2-14　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).

2.7.3.2.1.4.2. 肺機能

2.7.3.2.1.4.2.1. FEV1 トラフ値

2.7.3.2.1.4.2.1.1. ベースライン時の FEV1 値

ベースライン時の FEV_1 値は治療群を通して同程度であった（表 2.7.3.2-15）。

表 2.7.3.2-15　ベースライン時の気管支拡張薬投与前の FEV1 値（L）（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
n	4138	4127	2068
Mean	1.170	1.172	1.173
SD	0.4787	0.4755	0.4727
Median	1.100	1.090	1.100
Q1, Q3	0.810, 1.450	0.820, 1.440	0.820, 1.440
Min, Max	0.28, 4.20	0.29, 3.21	0.33, 3.70

Source: CTT116855 CSR Table 2.039
Note: Baseline is defined as the pre/post-bronchodilator measurements performed prior to dosing on Day 1.

2.7.3.2.1.4.2.1.2. FEV1 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

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する FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群との比較は副次評価項目として設定し、FF/UMEC/VI 群の UMEC/VI 群との比較はその他の評価項目として設定した。

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、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 2.7.3.2-16）。投与 52 週目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの

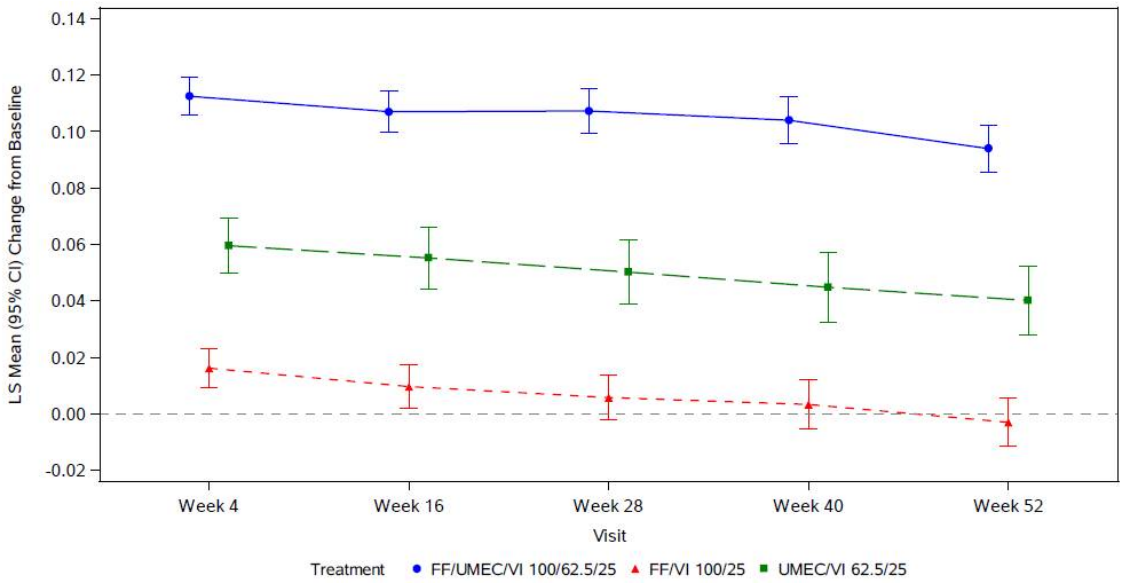
変化量の最小二乗平均値は、FF/UMEC/VI 群（94 mL）及び UMEC/VI 群（40 mL）に対して特に FF/VI 群（-3 mL）で低値を示した（図 2.7.3.2-5）。

表 2.7.3.2-16　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.

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 2.7.3.2-5）。



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 2.7.3.2-5　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）

2.7.3.2.1.4.2.1.3.　FEV1 トラフ値がベースラインから 100 mL 以上増加した被験者の割合

投与 52 週目において、FF/UMEC/VI 群（38%）では、FF/VI 群（23%）及び UMEC/VI 群（27%）と比較して、FEV_1 トラフ値がベースラインから 100 mL 以上増加した被験者の割合が高かった（2.7.6.CTT116855 試験の表 29）。増加しなかった被験者に対する増加した被験者のオッズは、FF/UMEC/VI 群で、FF/VI 群（オッズ比：2.07、95%CI：1.88, 2.28、p<0.001）及び UMEC/VI 群（オッズ比：1.64、95%CI：1.46, 1.84、p<0.001）と比較して統計学的に有意に高かった。

治療期間を通した各評価時点で、100 mL 以上増加しなかった被験者に対する増加した被験者のオッズは、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であった（FF/VI 群に対するオッズ比の範囲：2.07～2.34、UMEC/VI 群に対するオッズ比の範囲：1.56～1.77、すべて p<0.001）。

2.7.3.2.1.4.3.　SGRQ 総スコア

2.7.3.2.1.4.3.1.　ベースライン時の SGRQ 総スコア

ベースライン時の SGRQ 総スコアは、治療群を通して同程度であった（表 2.7.3.2-17）。

表 2.7.3.2-17　ベースライン時の SGRQ 総スコア（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
n	4108	4092	2050
Mean	50.8	50.7	50.2
SD	16.81	17.02	16.69
Median	50.5	50.8	50.3
Q1, Q3	38.4, 63.3	38.2, 63.1	38.1, 61.8
Min, Max	3, 93	3, 93	7, 93

Source: CTT116855 CSR Table 2.059
Note: Baseline was defined as the score recorded prior to dosing on Day 1.

2.7.3.2.1.4.3.2.　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（副次評価項目）

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関して、FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群との比較は副次評価項目とし、FF/UMEC/VI 群の UMEC/VI 群との比較はその他の評価項目とした。

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（MCID：ベースラインからの 4 点以上の減少）。FF/VI 群及び UMEC/VI 群の投与 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は、MCID に近い値を示した（いずれの治療群でも-3.7 点）（表 2.7.3.2-18）。

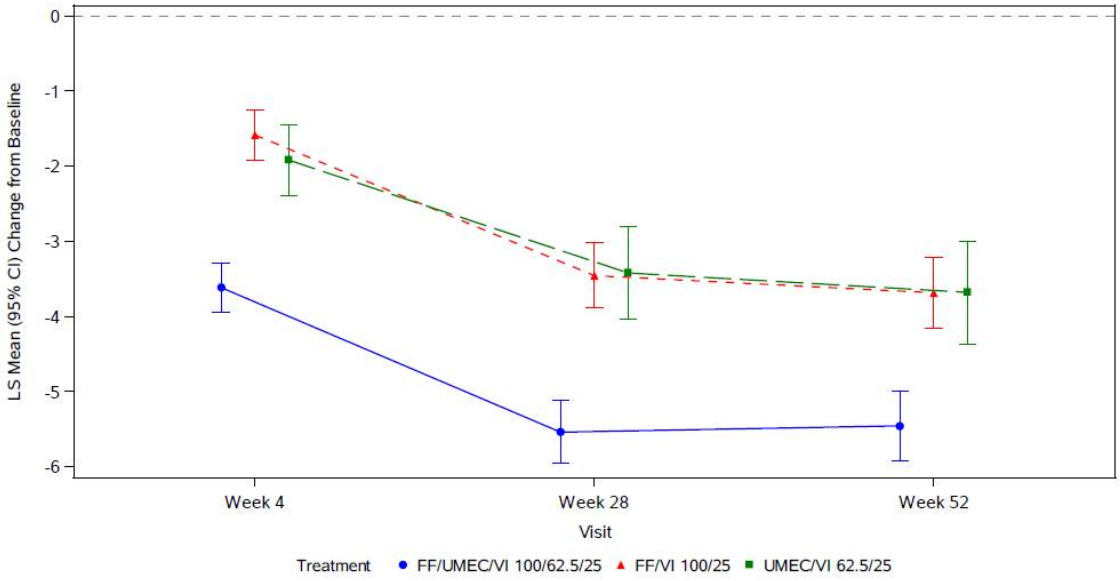
投与 52 週目における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値に、FF/UMEC/VI 群では、FF/VI 群（治療群間の差：-1.8 点、95%CI：-2.4, -1.1、p<0.001）及び UMEC/VI 群（治療群間の差：-1.8 点、95%CI：-2.6, -1.0、p<0.001）と比較して、統計学的に有意な改善がみられた（表 2.7.3.2-18）。

表 2.7.3.2-18　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（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
n analysable data	3987	3870	1931
Number of subjects with analysable data at Week 52	3318	3026	1470
LS Mean (SE)	45.0 (0.23)	46.8 (0.24)	46.8 (0.35)
95% CI	(44.5, 45.4)	(46.3, 47.2)	(46.1, 47.4)
LS Mean change from baseline (SE)	-5.5 (0.23)	-3.7 (0.24)	-3.7 (0.35)
95% CI	(-5.9, 5.0)	(-4.2, -3.2)	(-4.4, 3.0)
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)
Unadjusted p-value	-	<0.001	<0.001
Adjusted p-value[1]	-	<0.001	-

Source: CTT116855 CSR Table 2.061
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/VI 群及び UMEC/VI 群と比較して、FF/UMEC/VI 群では、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、治療期間を通してすべての評価時点で統計学的に有意な改善がみられた（すべて p<0.001）。投与 4 週目に対して投与 28 週目で、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大きな改善がみられ、すべての治療群で、投与 28 週目以降投与 52 週目までその改善が維持された（図 2.7.3.2-6）。



Source: CTT116855 CSR Figure 2.44
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.

図 2.7.3.2-6　治療期間を通した 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（95%CI）（CTT116855 試験、ITT 集団）

2.7.3.2.1.4.3.3.　SGRQ 総スコアに基づく奏効例

SGRQ 総スコアのベースラインからの 4 点以上の減少を奏効と定義した。

投与 52 週目において、FF/UMEC/VI 群（1723 例、42%）の SGRQ 総スコアに基づく奏効例の割合は、FF/VI 群（1390 例、34%）及び UMEC/VI 群（696 例、34%）と比較して高かった（表 2.7.3.2-19）。投与 52 週目の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かった。

また、投与 4 週目及び投与 28 週目においても、非奏効例に対する奏効例のオッズは、FF/VI 群（オッズ比：1.42 及び 1.47、いずれも p<0.001）及び UMEC/VI 群（オッズ比：1.38 及び 1.49、いずれも p<0.001）と比較して、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意に高かった。

表 2.7.3.2-19　投与 52 週目の SGRQ 総スコアに基づく奏効例の割合の解析（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
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 2.069
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. Subjects did not have a responder status derived if baseline SGRQ Total Score was missing. Subjects did not have a responder status derived at particular visits where the SGRQ Total Score was missing but subsequent on-treatment SGRQ Total Scores were present.
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 group-by-visit interactions.

2.7.3.2.1.4.4. CAT スコア

2.7.3.2.1.4.4.1. ベースライン時の CAT スコア

ベースライン時の CAT スコアは治療群を通して同程度であった（表 2.7.3.2-20）。

表 2.7.3.2-20　ベースライン時の CAT スコア（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
n	4076	4047	2034
Mean	18.2	18.3	18.1
SD	6.98	6.99	6.88
Median	18.0	18.0	18.0
Q1, Q3	13.0, 23.0	13.0, 23.0	13.0, 23.0
Min, Max	0, 40	0, 40	0, 40

Source: CTT116855 CSR Table 2.090
Note: Baseline was defined as the score recorded prior to dosing on Day 1.
Note: CAT scores could range from 0 to 40 with higher scores indicating greater disease impact.

2.7.3.2.1.4.4.2. 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

CAT スコアの MCID は、ベースラインからの 2 点以上の減少と定義した。

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）（表 2.7.3.2-21）。

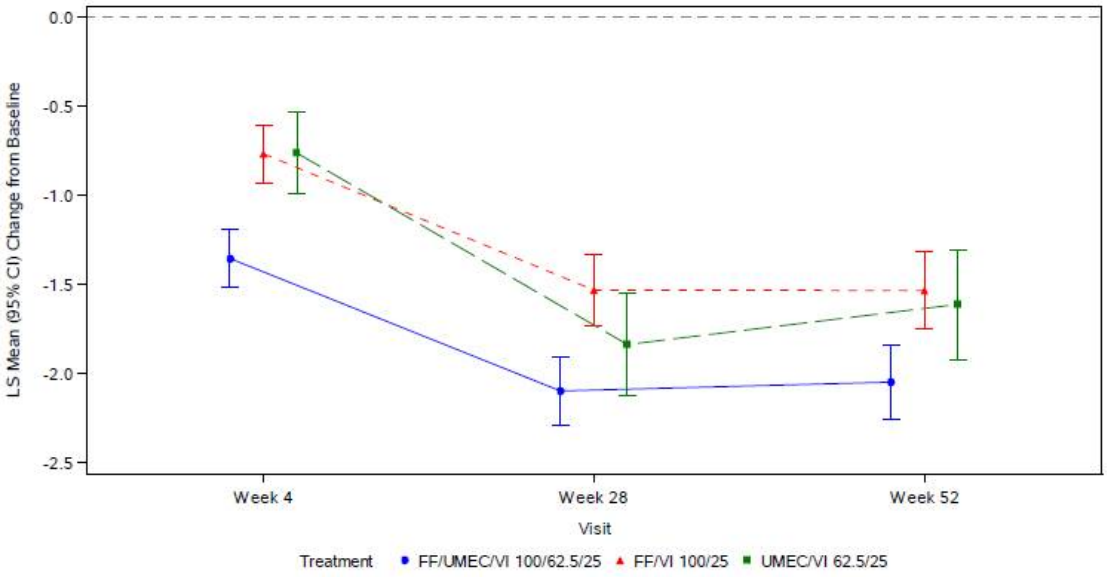
投与 52 週目における CAT スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値に、FF/VI 群（治療群間の差：-0.5 点、95%CI：-0.8, -0.2、p<0.001）及び UMEC/VI 群（治療群間の差：-0.4 点、95%CI：-0.8, -0.1、p=0.021）と比較して、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意な改善がみられた。

表 2.7.3.2-21　投与 52 週目の 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
n analysable data	3951	3821	1909
Number of subjects with analysable data at Week 52	3270	2979	1451
LS Mean (SE)	16.1 (0.11)	16.6 (0.11)	16.6 (0.16)
95% CI	(15.9, 16.3)	(16.4, 16.9)	(16.3, 16.9)
LS Mean change from baseline (SE)	-2.0 (0.11)	-1.5 (0.11)	-1.6 (0.16)
95% CI	(-2.3, -1.8)	(-1.7, -1.3)	(-1.9, -1.3)
FF/UMEC/VI vs Column			
Difference (SE)	-	-0.5 (0.15)	-0.4 (0.19)
95% CI	-	(-0.8, -0.2)	(-0.8, -0.1)
p-value	-	<0.001	0.021

Source: CTT116855 CSR Table 2.094
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.

投与 28 週目の UMEC/VI 群との比較を除き（p=0.139）、他のすべての評価時点で 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 群及び UMEC/VI 群と比較して、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意な改善がみられた（p≤0.021）（図 2.7.3.2-7）。



Source: CTT116855 CSR Figure 2.57
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.

図 2.7.3.2-7　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（95%CI）（CTT116855 試験、ITT 集団）

2.7.3.2.1.4.4.3.　CAT スコアに基づく奏効例

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

また、投与 4 週目及び投与 28 週目においても、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：1.27 及び 1.30、いずれも p<0.001、UMEC/VI 群に対するオッズ比：1.30 及び 1.32、いずれも p<0.001）。

表 2.7.3.2-22　投与 52 週目の CAT スコアに基づく奏効例の割合の解析（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
n	4076	4047	2034
Responder[1], n (%)	1698 (42)	1491 (37)	730 (36)
Non-responder, n (%)	2378 (58)	2556 (63)	1304 (64)
FF/UMEC/VI vs Column			
Odds ratio	-	1.24	1.28
95% CI	-	(1.14, 1.36)	(1.15, 1.43)
p-value	-	<0.001	<0.001

Source: CTT116855 CSR Table 2.096
1. Response was defined as a CAT score of 2 units below baseline or lower. Non-response was defined as a CAT score higher than 2 units below baseline or a missing CAT score with no subsequent non-missing on-treatment scores. The classification was not derived if CAT score was missing but subsequent on treatment CAT scores were present.
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 group-by-visit interactions.

2.7.3.2.1.4.5.　全死因死亡率

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。

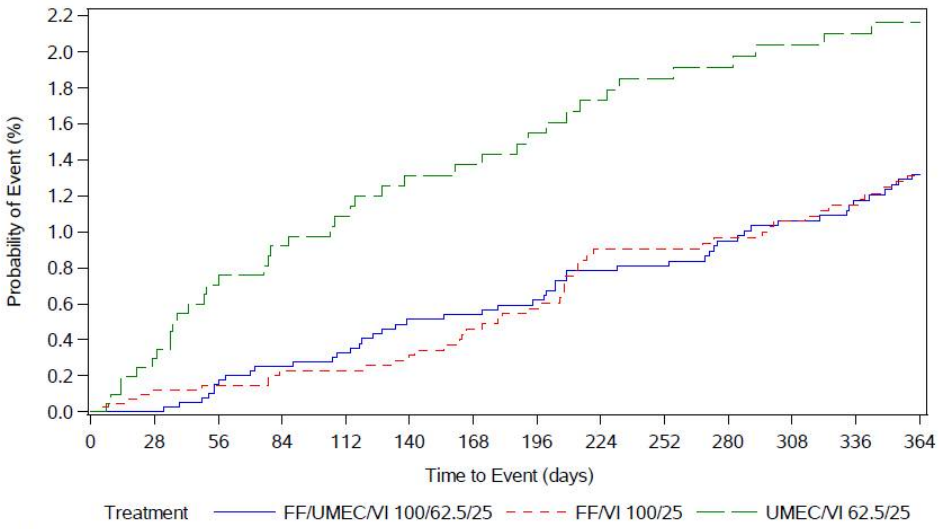
この取り扱いに関連する死亡に至った有害事象がみられた場合は、全死因死亡データに含まれる死亡が、死亡に至った有害事象データに含まれない可能性があった。

2.7.3.2.1.4.5.1.　治療期間中の全死因死亡に至るまでの時間

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%の被験者が治験薬を中止した（表 2.7.3.2-1）。

治療期間中の死亡例の割合は、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 CV（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。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 群及び 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）。



Number of subjects at risk

FF/UMEC/VI 100/62.5/25	4151	4082	3968	3898	3838	3752	3714	3690	3613	3581	3545	3486	3454	3346
FF/VI 100/25	4134	3984	3798	3694	3619	3496	3443	3391	3291	3258	3230	3182	3152	3044
UMEC/VI 62.5/25	2070	1993	1880	1820	1769	1713	1685	1656	1612	1595	1578	1548	1531	1485

Source: CTT116855 CSR Figure 2.50
Note: On-treatment deaths were defined as those that occurred between study treatment start date and 7 days after study treatment stop date (inclusive).

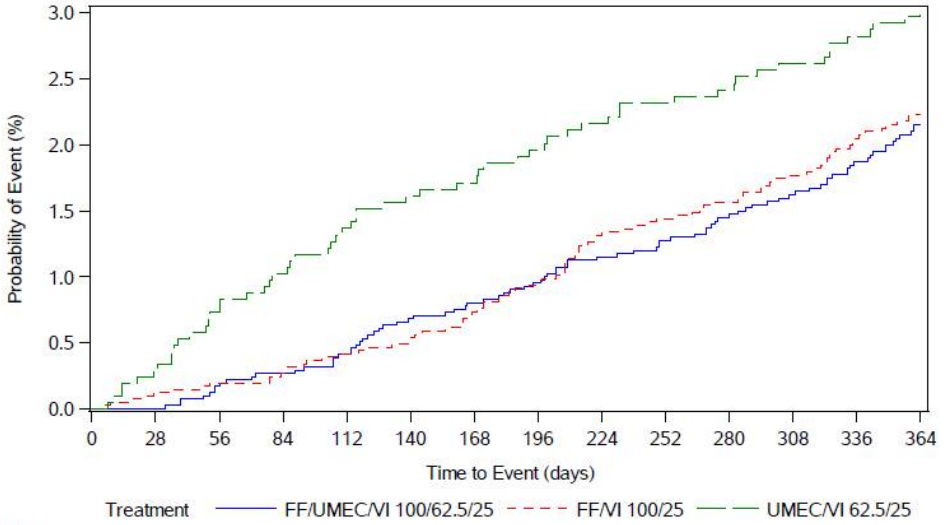
図 2.7.3.2-8　治療期間中の全死因死亡までの時間に関するカプランマイヤー曲線（CTT116855 試験、ITT 集団）

2.7.3.2.1.4.5.2.　全死因死亡に至るまでの時間（治療期間後のデータも含む）

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。

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（HR：0.71、95%CI：0.51, 0.99、p=0.043、28.6%のリスクの低下に相当）。FF/UMEC/VI 群及び 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）（図 2.7.3.2-9）。

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。



Number of subjects at risk														
FF/UMEC/VI 100/62.5/25	4151	4142	4116	4101	4082	4048	4035	4022	3992	3977	3963	3931	3907	3735
FF/VI 100/25	4134	4117	4082	4062	4045	4018	3987	3963	3922	3901	3883	3851	3827	3621
UMEC/VI 62.5/25	2070	2057	2035	2018	2002	1982	1978	1962	1940	1931	1921	1909	1891	1792

Source: CTT116855 CSR Figure 2.52
Note: On- and off-treatment deaths were defined as those that occurred between study treatment start date and 7 days after study treatment stop date (inclusive) for study treatment completers or up to the projected Week 52 date plus 7 days for subjects that prematurely discontinued study treatment.

図 2.7.3.2-9　治療期間中及び治療期間後の全死因死亡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）

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。

2.7.3.2.1.4.6.　BDI Focal Score/TDI Focal Score

TDI 集団は、投与 1 日目に投与前の BDI 評価を完了した特定の医療機関における 5058 例の被験者とした。本項で示すすべての解析は TDI 集団で実施した。

2.7.3.2.1.4.6.1.　BDI focal score

BDI Focal Score は治療群を通して同程度であった（表 2.7.3.2-23）。

表 2.7.3.2-23　BDI Focal Score（CTT116855 試験、TDI 集団）

	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=2029	FF/VI 100/25 N=2014	UMEC/VI 62.5/25 N=1015
n	2029	2014	1015
Mean	5.9	5.9	5.9
SD	1.94	1.98	1.99
Median	6.0	6.0	6.0
Q1, Q3	5.0, 7.0	5.0, 7.0	5.0, 7.0
Min, Max	0, 12	0, 12	0, 12

Source: CTT116855 CSR Table 2.073

2.7.3.2.1.4.6.2.　TDI focal score

TDI Focal Score の低値は、ベースラインと比較した呼吸困難の重症化を示している。臨床的に意義のある呼吸困難の改善は、評価時点における TDI Focal Score が 1 点以上と定義した。

投与 52 週目において、FF/UMEC/VI 群、FF/VI 群及び UMEC/VI 群の TDI focal score の最小二乗平均値は、いずれも MCID に近かった（それぞれ 0.98 点、0.71 点及び 0.89 点）（表 2.7.3.2-24）。

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）。

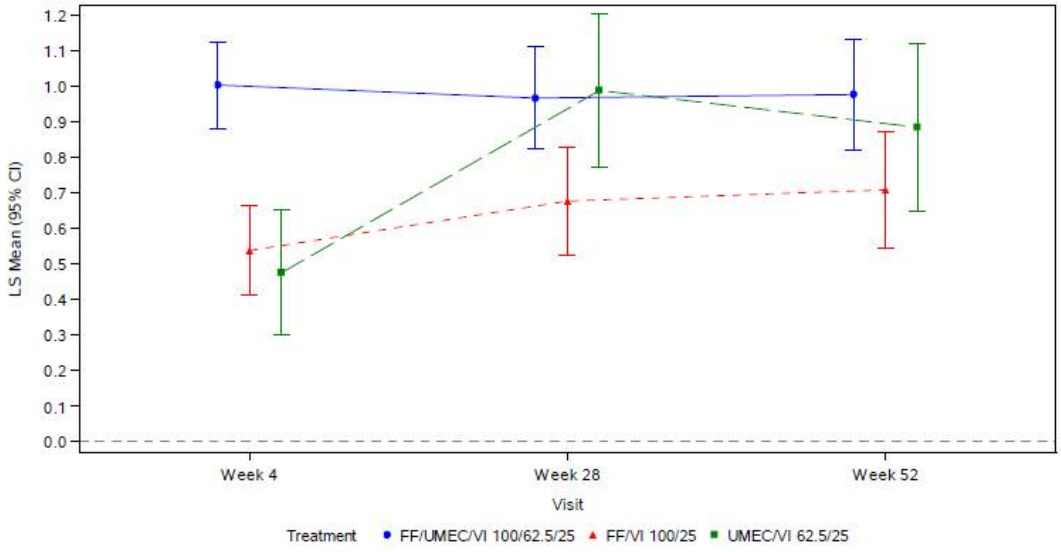
表 2.7.3.2-24　投与 52 週目における TDI Focal Score の最小二乗平均値（FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群又は UMEC/VI 群との比較）（CTT116855 試験、TDI 集団）

	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=2029	FF/VI 100/25 N=2014	UMEC/VI 62.5/25 N=1015
n analysable data	1959	1861	930
Number of subjects 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

Source: CTT116855 CSR Table 2.077
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (Screening), geographical region, visit, BDI focal score, BDI focal score-by-visit, and treatment group-by-visit interactions.

投与 4 週目及び投与 28 週目の TDI focal score の最小二乗平均値においても、FF/UMEC/VI 群では FF/VI 群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（いずれも p≤0.006）（図 2.7.3.2-10）。

また、投与 4 週目の TDI focal score の最小二乗平均値において、FF/UMEC/VI 群では、UMEC/VI 群と比較して、統計学的に有意な改善が認められた（p<0.001）が、投与 28 週目では統計学的に有意な改善は認められなかった（p=0.872）。



Source: CTT116855 CSR Figure 2.54
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (Screening), geographical region, visit, BDI focal score, BDI focal score by visit and treatment group by visit interactions.

図 2.7.3.2-10　　TDI focal score の最小二乗平均値（95%CI）
（CTT116855 試験、TDI 集団）

2.7.3.2.1.4.6.3.　　TDI focal score に基づく奏効例

投与 52 週目において、FF/UMEC/VI 群の TDI focal score に基づく奏効例の割合（730 例、36%）は、FF/VI 群（591 例、29%）及び UMEC/VI 群（302 例、30%）と比較して高かった（表 2.7.3.2-25）。

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 2.7.3.2-25　投与 52 週目の TDI focal score に基づく奏効例の割合の解析（FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群又は UMEC/VI 群との比較）（CTT116855 試験、TDI 集団）

	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=2029	FF/VI 100/25 N=2014	UMEC/VI 62.5/25 N=1015
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 2.080
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.
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, BDI focal score, BDI focal score-by-visit, and treatment group-by-visit interactions.

投与 4 週目及び投与 28 週目においても、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：1.46 及び 1.36、いずれも $p<0.001$、UMEC/VI 群に対するオッズ比：1.41 及び 1.20、いずれも $p\leq0.027$）。

2.7.3.2.1.4.7.　救済薬の使用

2.7.3.2.1.4.7.1.　救済薬の 1 日当たりの使用回数

2.7.3.2.1.4.7.1.1.　ベースライン時の救済薬の 1 日当たりの使用回数

ベースライン時の救済薬の 1 日当たりの使用回数は、治療群を通して同程度であった（表 2.7.3.2-26）。

表 2.7.3.2-26　ベースライン時の救済薬の 1 日当たりの使用回数（CTT116855 試験、ITT 集団）

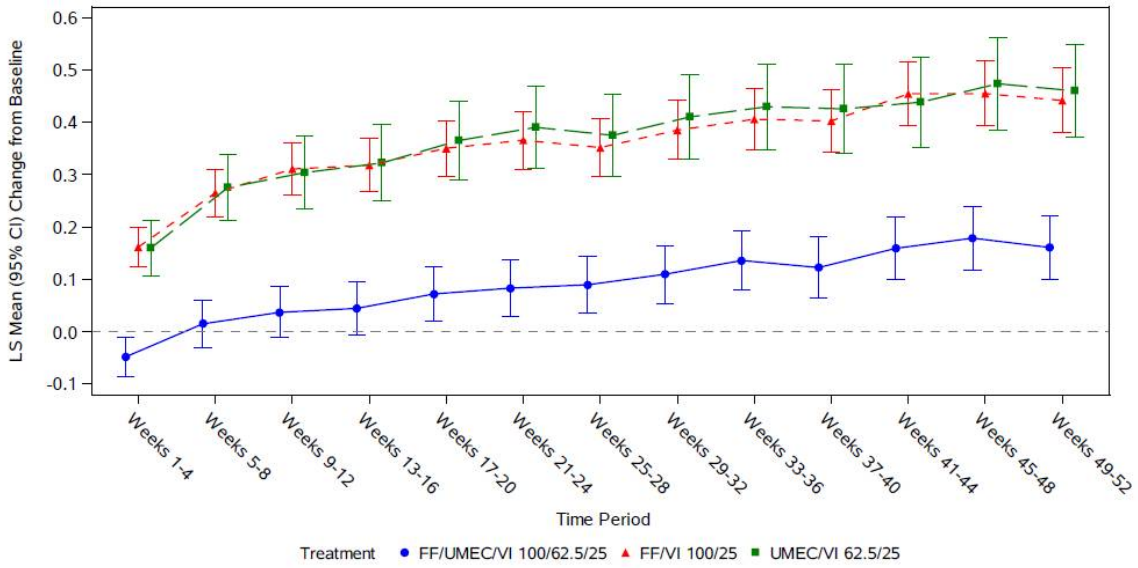
Baseline Mean Number of Occasions of Rescue Medication Use per Day	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
n	4018	3985	2002
Mean	1.55	1.64	1.55
SD	1.924	1.964	1.868
Median	0.93	1.00	1.00
Q1, Q3	0.00, 2.36	0.07, 2.50	0.00, 2.29
Min, Max	0.0, 17.9	0.0, 16.0	0.0, 12.3

Source: CTT116855 CSR Table 2.102
Note: Baseline was defined as the mean percentage of days symptoms stopped usual activities from Day -13 to Day 1. Baseline was only calculated if 7 or more non-missing days were present.

2.7.3.2.1.4.7.1.2. 救済薬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

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の解析結果から、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）。

52 週間の治療期間を通して、3 つの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 週間毎に区切った各期間において、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（すべて p<0.001）（図 2.7.3.2-11）。



Source: CTT116855 CSR Figure 2.60
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (Screening), geographical region, 4-weekly time period, baseline, and baseline-by-4-weekly time period and treatment-group-by 4-weekly time period interactions.

図 2.7.3.2-11 4 週間毎の救済薬の 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（95%CI）（CTT116855 試験、ITT 集団）

2.7.3.2.1.4.7.2. 救済薬の未使用日数の割合

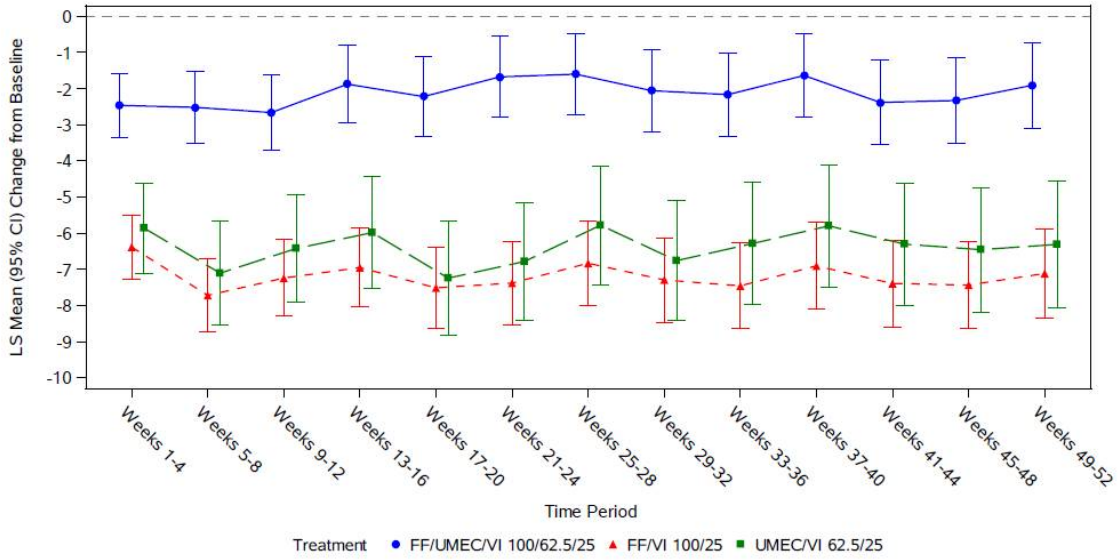
2.7.3.2.1.4.7.2.1. ベースライン時の救済薬の未使用日数の割合

FF/UMEC/VI 群（32.1%）のベースライン時の救済薬の未使用日数の割合（中央値）は、FF/VI 群（23.1%）又は UMEC/VI 群（28.6%）よりも高かった（2.7.6. CTT116855 試験の表 44）。

2.7.3.2.1.4.7.2.2. 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

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/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 FF/UMEC/VI 群（-1.9%）で小さかった（2.7.6. CTT116855 試験の表 45）。

治療期間中の 4 週間毎に区切った各期間において、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）。



Source: CTT116855 CSR Figure 2.63
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (Screening), geographical region, 4-weekly time period, baseline, and baseline-by-4-weekly time period and treatment-group-by-4-weekly time period interactions.

図 2.7.3.2-12 4 週間毎の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（95%CI）（CTT116855 試験、ITT 集団）

2.7.3.2.1.4.8. 夜間覚醒

2.7.3.2.1.4.8.1. ベースライン時の COPD による夜間覚醒

ベースライン時の COPD による一晩当たりの平均夜間覚醒回数は、治療群を通して同程度であった（表 2.7.3.2-27）。

表 2.7.3.2-27　　ベースライン時の COPD による夜間覚醒（CTT116855 試験、ITT 集団）

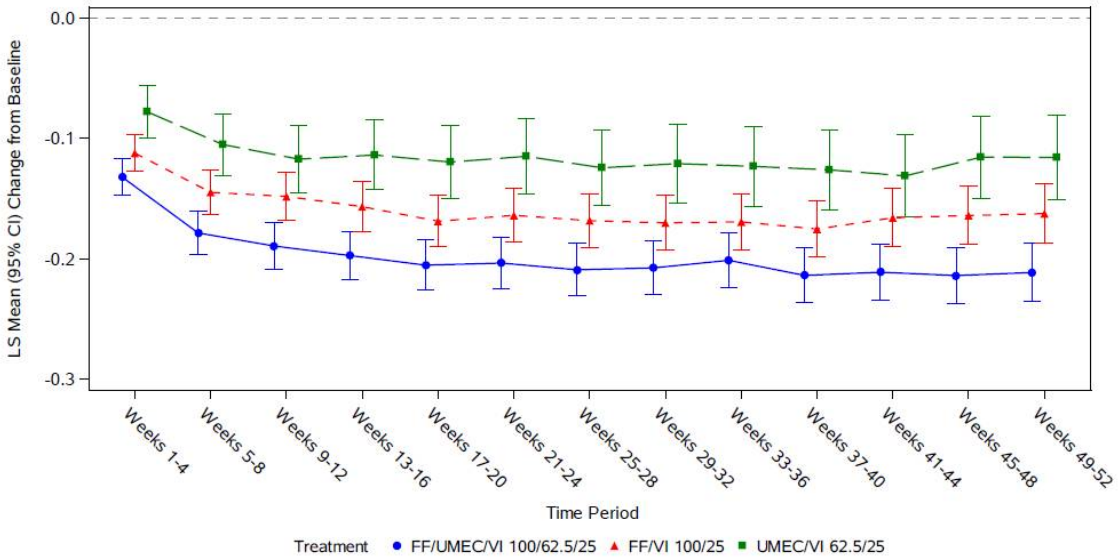
Nighttime Awakenings per Night Due to COPD	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
n	4018	3985	2002
Mean	0.69	0.70	0.69
SD	0.972	0.976	0.962
Median	0.21	0.21	0.21
Q1, Q3	0.00, 1.10	0.00, 1.14	0.00, 1.09
Min, Max	0.0, 8.8	0.0, 12.2	0.0, 7.3

Source: CTT116855 CSR Table 2.106
Note: Baseline is defined as the mean number of nighttime awakenings per night from day -13 to day 1. Baseline is only calculated if 7 or more non-missing days are present.

2.7.3.2.1.4.8.2.　　COPD の症状によ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

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の解析結果から、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、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 47）。

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の 4 週間毎に区切った各期間における解析結果から、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、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意な減少がみられた（p≤0.021）（図 2.7.3.2-13）。UMEC/VI 群との比較では、すべての 4 週間毎の期間において、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意な減少がみられた（すべて p<0.001）。



Source: CTT116855 CSR Figure 2.66
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 2.7.3.2-13　4 週間毎の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（95%CI）（CTT116855 試験、ITT 集団）

2.7.3.2.1.4.9.　血中好酸球数のサブグループ解析

血中好酸球数のサブグループを対象とした解析として、ベースライン時の 2 つの血中好酸球数カテゴリー（<150/μL、≥150/μL）による結果を示す。血中好酸球数サブグループの解析は、150/μL 未満のカテゴリーで合計 4482 例、150/μL 以上のカテゴリーでは 5851 例を対象に実施した。

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。主要な比較として、これらの評価項目に関する FF/UMEC/VI 群と UMEC/VI 群の比較を行ったが、副次的な比較として、FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群の比較も行い、ベースライン時の血中好酸球数が 150/μL 未満の被験者集団においても群間比較を行った。

2.7.3.2.1.4.9.1.　血中好酸球数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（副次評価項目）

ベースライン時の血中好酸球数カテゴリーにかかわらず、投与 52 週目の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に関して、FF/UMEC/VI 群で FF/VI 群（いずれも $p \leq 0.003$）及び UMEC/VI 群（いずれも $p \leq 0.034$）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 群と FF/VI 群の比較では、ベースライン時の血中好酸球数が 150/μL 未満のサブグループ（発現率の低下の割合：20%、発現率

の比：0.80、95% CI：0.73, 0.88、p<0.001）において、ベースライン時の血中好酸球数が150/μL 以上のサブグループ（発現率の低下の割合：12%、発現率の比：0.88、95% CI：0.81, 0.96、p=0.003）より大きな低下がみられた。FF/UMEC/VI 群と UMEC/VI 群の比較では、ベースライン時の血中好酸球数が 150/μL 以上のサブグループ（発現率の低下の割合：32%、発現率の比：0.68、95% CI：0.62, 0.75、p<0.001）において、ベースライン時の血中好酸球数が 150/μL 未満のサブグループ（発現率の低下の割合：12%、発現率の比：0.88、95% CI：0.78, 0.99、p=0.034）より大きな低下がみられた。

2.7.3.2.1.4.9.2. 血中好酸球数サブグループにおける中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間（副次評価項目）

ベースライン時の血中好酸球数が 150/μL 未満又は 150/μL 以上の被験者のサブグループのいずれにおいても、中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間（第一四分位）は、FF/VI 群（83 日間及び 81 日間）及び UMEC/VI 群（98 日間及び 55 日間）と比較して、FF/UMEC/VI 群（それぞれ 118 日間及び 107 日間）で長かった（図 2.7.3.2-14）。

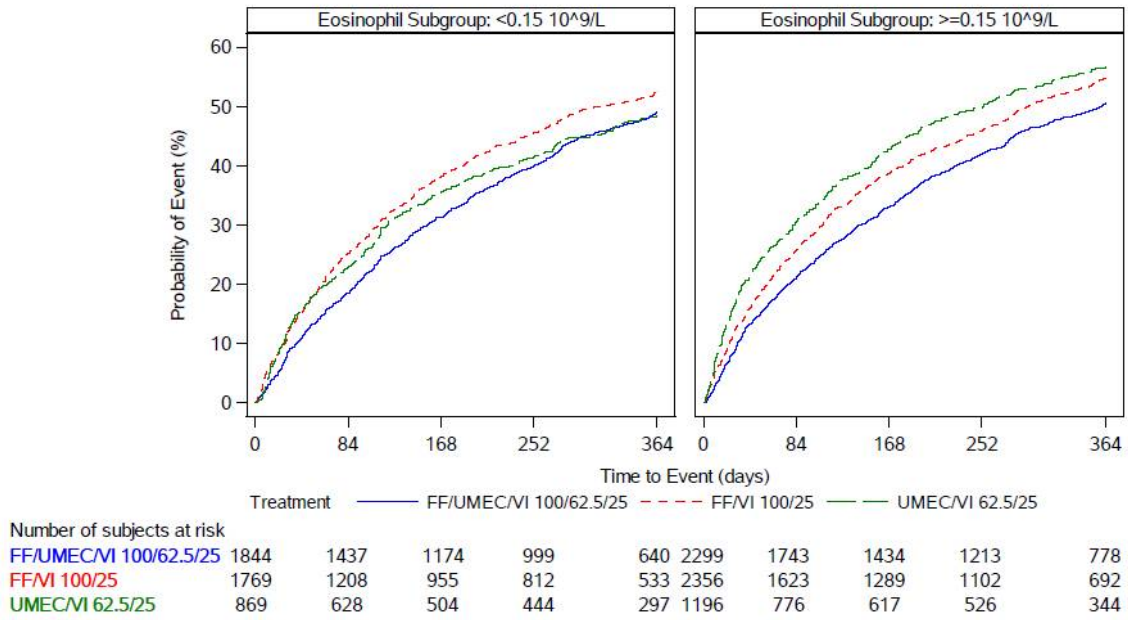
COPD 増悪の初回発現までの時間の解析結果から、ベースライン時の血中好酸球数が150/μL 以上の被験者のサブグループにおいて、FF/UMEC/VI 群の中等度又は重度の COPD の増悪リスクに、FF/VI 群と比較して 15.0%の低下がみられ（HR：0.85、95% CI：7.8, 21.7、p<0.001）、また UMEC/VI 群と比較して 23.2%の低下がみられ（HR：0.77、95% CI：15.4, 30.4、p<0.001）、いずれも統計学的に有意に低下した。ベースライン時の血中好酸球数が150/μL 未満の被験者のサブグループでは、FF/UMEC/VI 群の中等度又は重度の増悪リスクに、FF/VI 群と比較して 14.6%の統計学的に有意な低下がみられたが（HR：0.85、95% CI：6.1, 22.3、p<0.001）、UMEC/VI 群との比較では、FF/UMEC/VI 群の増悪リスクに統計学的に有意な低下（4.0%）はみられなかった（HR：0.96、95% CI：-8.2, 14.8、p=0.503）。

表 2.7.3.2-28　血中好酸球数サブグループにおける副次評価項目の解析結果の要約（CTT116855 試験、ITT 集団）

	ITT Population			Eosinophil count <150 cells/μL			Eosinophil count ≥150 cells/μL		
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=1844	FF/VI 100/25 N=1769	UMEC/VI 62.5/25 N=869	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=2299	FF/VI 100/25 N=2356	UMEC/VI 62.5/25 N=1196
Rate of Moderate/Severe Exacerbations									
Number of subjects	4145	4133	2069	1841	1769	869	2296	2355	1195
Model-estimated exacerbation rate[1]	0.91	1.07	1.21	0.85	1.06	0.97	0.95	1.08	1.39
95% CI	(0.87, 0.95)	(1.02, 1.12)	(1.14, 1.29)	(0.80, 0.91)	(0.99, 1.14)	(0.88, 1.07)	(0.90, 1.01)	(1.02, 1.14)	(1.29, 1.51)
FF/UMEC/VI vs Column									
Rate ratio	-	0.85	0.75	-	0.80	0.88	-	0.88	0.68
95% CI	-	(0.80, 0.90)	(0.70, 0.81)	-	(0.73, 0.88)	(0.78, 0.99)	-	(0.81, 0.96)	(0.62, 0.75)
p-value[2]	-	<0.001	<0.001	-	<0.001	0.034	-	0.003	<0.001
Percentage reduction in rate[3]	-	15%	25%	-	20%	12%	-	12%	32%
95% CI	-	(10%, 20%)	(19%, 30%)	-	(12%, 27%)	(1%, 22%)	-	(4%, 19%)	(25%, 38%)
Time to First On-treatment Moderate/Severe Exacerbation									
Number of subjects with event	1959	2039	1036	852	845	394	1104	1193	639
Probability of exacerbation (%)[4]	49.9	53.7	53.3	49.0	52.5	48.4	50.6	54.8	56.7
95% CI	(48.3, 51.5)	(52.1, 55.4)	(51.0, 55.6)	(46.7, 51.4)	(50.1, 55.0)	(45.0, 52.0)	(48.5, 52.7)	(52.6, 56.9)	(53.8, 59.7)
FF/UMEC/VI vs Column									
Hazard ratio[5]	-	0.85	0.84	-	0.85	0.96	-	0.85	0.77
95% CI	-	(0.80, 0.91)	(0.78, 0.91)	-	(0.78, 0.94)	(0.85, 1.08)	-	(0.78, 0.92)	(0.70, 0.85)
Percentage reduction in risk[6]	-	14.8%	16.0%	-	14.6%	4.0%	-	15.0%	23.2%
95% CI	-	(9.3%, 19.9%)	(9.4%, 22.1%)	-	(6.1%, 22.3%)	(-8.2%, 14.8%)	-	(7.8%, 21.7%)	(15.4%, 30.4%)
p-value	-	<0.001	<0.001	-	0.001	0.503	-	<0.001	<0.001

Sources: CTT116855 CSR Table 2.004, Table 2.012, Table 2.016, Table 2.017

1. Analysis for the exacerbation rate was 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) for the ITT Population. When analysed by baseline blood eosinophil count, eosinophil subgroup and eosinophil subgroup by treatment interaction were added to the model.
2. The p-values should be compared against a reference level of 0.05 in order to infer statistical significance for either of the comparisons.
3. Percentage reduction in rate was calculated as (1-rate ratio)*100.
4. Probability of having event, 95% CI, first quartile and median time to onset were taken from the Kaplan-Meier estimates.
5. Hazard ratio and 95% CI was from a Cox proportional hazards model with covariates of treatment group, gender, exacerbation history (≤1, ≥2 moderate/severe), smoking status (Screening), geographical region, post-bronchodilator percent predicted FEV_1 (Screening) and treatment group by eosinophil subgroup interaction.
6. Percentage reduction in risk was calculated as (1-hazard ratio)*100.



Source: CTT116855 CSR Figure 2.12

図 2.7.3.2-14 血中好酸球数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）

2.7.3.2.2. 200812 試験

200812 試験において、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 mPP 集団を対象とした。有効性の副次評価項目やその他の評価項目の解析はすべて ITT 集団を対象とした。

2.7.3.2.2.1. 被験者の内訳、解析対象集団

合計 1055 例の被験者が無作為割付けされ ITT 集団に含まれ、mPP 集団には 956 例の被験者が含まれた（表 2.7.3.2-29）。ITT 集団の被験者の大半が試験を完了し、6%の被験者が試験を中止した（表 2.7.3.2-30）。

表 2.7.3.2-29 解析対象集団（200812 試験、ITT 集団）

Population	Number of subjects, n (%) [1]		
	FF/UMEC/VI	FF/VI+UMEC	Total
ASE Population, N	-	-	1311
Randomized, N	527	528	1055
ITT Population	527(100)	528 (100)	1055 (100)
mPP Population	478 (91)	478 (91)	956 (91)

Source: 200812 CSR Table 1.1
1. Percentages calculated using the number of subjects in the ITT Population as the denominator.
ASE Population: 全被験者集団（本試験のデータベースに記録が存在するすべての被験者で構成され、プレスクリーニング脱落例及びスクリーニング脱落例、プレスクリーニング又はスクリーニングを受けなかったが同意の日から予定されたスクリーニング来院日までの間に重篤な有害事象が発現した被験者が含まれた）

表 2.7.3.2-30　　被験者の内訳（200812 試験、ITT 集団）

	Number of subjects, n (%)		
	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)	Total (N=1055)
Study Completion Status			
Completed Study [1]	497 (94)	496 (94)	993 (94)
Prematurely Withdrew from Study	30 (6)	32 (6)	62 (6)
Primary Reason [2] for Withdrawal from Study			
Adverse Event	21 (4)	11 (2)	32 (3)
Withdrew Consent	6 (1)	17 (3) [3]	23 (2)
Lost to Follow-up	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
Investigator Discretion	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Lack of Efficacy	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)

Source: 200812 CSR Table 1.4
1. A subject completing all periods of the study (Screening, Run-in, treatment, and Follow up) was considered to have completed the study.
2. Only one primary reason for study withdrawal was recorded for each subject.
3. There was one subject (Subject [redacted]) who experienced an SAE which lead to study withdrawal, although is not included in this table as withdrawing due to an AE. This subject was indicated as withdrawing from the study for the primary reason of 'withdrew consent'.

2.7.3.2.2.2. 人口統計学的特性及びベースライン特性

2.7.3.2.2.2.1. 人口統計学的特性

ITT 集団の人口統計学的特性を表 2.7.3.2-31 に示す。被験者集団は主に白人（全体の 79%）であり、大半が男性（74%）であった。平均年齢は 66.3 歳、BMI の平均値は 26.50 kg/m^2 であった。mPP 集団の人口統計学的特性は ITT 集団と一貫していた。

表 2.7.3.2-31　人口統計学的特性（200812 試験、ITT 集団）

	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)	Total (N=1055)
Gender, n (%)			
n	527	528	1055
Male	391 (74)	394 (75)	785 (74)
Female	136 (26)	134 (25)	270 (26)
Age [1], years			
n	527	528	1055
Mean	66.7	65.9	66.3
(SD)	(8.46)	(8.77)	(8.62)
Median	67.0	67.0	67.0
Min, Max	4[redacted], 8[redacted]	4[redacted], 8[redacted]	4[redacted], 8[redacted]
Age Group, n (%)			
18-64 years [2]	206 (39)	216 (41)	422 (40)
≥65-74 years	219 (42)	222 (42)	441 (42)
≥75-84 years	97 (18)	88 (17)	185 (18)
≥85 years	5 (<1)	2 (<1)	7 (<1)
Race, n (%)			
White	417 (79)	420 (80)	837 (79)
White - White/Caucasian/European Heritage	416 (79)	416 (79)	832 (79)
White - Arabic/North African Heritage	1 (<1)	4 (<1)	5 (<1)
Asian	72 (14)	68 (13)	140 (13)
Asian - Japanese Heritage	41 (8)	38 (7)	79 (7)
Asian - East Asian Heritage	29 (6)	30 (6)	59 (6)
Asian - South East Asian Heritage	2 (<1)	0	2 (<1)
Multiple	20 (4)	26 (5)	46 (4)
American Indian or Alaskan Native	18 (3)	14 (3)	32 (3)
Ethnicity, n (%)			
n	527	528	1055
Hispanic/Latino	71 (13)	77 (15)	148 (14)
Not Hispanic/Latino	456 (87)	451 (85)	907 (86)
BMI, kg/m^2			
n	527	528	1055
Mean	26.23	26.76	26.50
(SD)	(5.076)	(5.631)	(5.365)
Median	25.85	25.99	25.92
Min, Max	16.1, 45.5	15.8, 46.5	15.8, 46.5

Source: 200812 CSR Table 1.13, Table 1.16
1. Age was derived at the date of Pre-Screening where only year of birth was collected. Day and month of birth were imputed as 30 June for all subjects.
2. Subjects had to be over 40 years of age to participate in this study.

2.7.3.2.2.2.2. ベースラインの疾患特性

2.7.3.2.2.2.2.1. COPD の病歴及び増悪歴

スクリーニング時の COPD 重症度

ITT 集団におけるスクリーニング時の COPD の重症度を表 2.7.3.2-32 に示す。スクリーニング時の COPD の重症度は両群で同様であった。全被験者の 49%が GOLD グレード 3（重度）であり、被験者の大半（67%）で過去 12 ヵ月以内に 2 回以上の中等度又は 1 回以上の重度の増悪が発現していた。CAT スコアの平均値は 19.9 であった。過去 12 ヵ月以内に GOLD グレード 1 又は 2 に該当する 2 回以上の中等度又は 1 回以上の重度の増悪を発現した被験者の割合は 35%、GOLD グレード 3 又は 4 に該当する 1 回の中等度の増悪を発現したが重度の増悪を発現しなかった被験者の割合は 33%、GOLD グレード 3 又は 4 に該当する 2 回以上の中等度及び 1 回以上の重度の増悪を発現した被験者の割合は 32%と等しかった。被験

者の大多数（86%）で不可逆性の気道閉塞が認められた。mPP 集団における COPD の重症度は ITT 集団と一貫していた。

表 2.7.3.2-32　スクリーニング時の COPD 重症度及び CAT スコア（200812 試験、ITT 集団）

	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)	Total (N=1055)
GOLD Grade, n (%)			
n	515	512	1027
Grade 1 (mild): FEV_1 ≥80%	0	1 (<1)	1 (<1)
Grade 2 (moderate): 50%≤ FEV_1 <80%	174 (34)	189 (37)	363 (35)
Grade 3 (severe): 30%≤ FEV_1 <50%	251 (49)	253 (49)	504 (49)
Grade 4 (very severe): FEV_1 <30%	90 (17)	69 (13)	159 (15)
COPD Exacerbation History[1], n (%)			
n	527	528	1055
1 Moderate and No Severe	175 (33)	168 (32)	343 (33)
≥2 Moderate or ≥1 Severe	352 (67)	360 (68)	712 (67)
GOLD Grade/Exacerbation History[1], n (%)			
n	514	512	1026
Grade 1 or 2 with ≥2 Moderate or ≥1 Severe	173 (34)	190 (37)	363 (35)
Grade 3 or 4 with 1 Moderate and No Severe	171 (33)	164 (32)	335 (33)
Grade 3 or 4 with ≥2 Moderate or ≥1 Severe	170 (33)	158 (31)	328 (32)
Reversible[2], n (%)			
n	515	511	1026
Reversible	73 (14)	74 (14)	147 (14)
Not Reversible	442 (86)	437 (86)	879 (86)
CAT Score			
n	527	528	1055
Mean	19.6	20.1	19.9
(SD)	(5.84)	(6.06)	(5.95)
Median	19.0	20.0	19.0
Min, Max	9, 37	10, 39	9, 39

Source: 200812 CSR Table 1.28, Table 1.30
Notes:Moderate exacerbation: required treatment with oral/systemic corticosteroids and/or antibiotics (no hospitalization).
Severe exacerbation: required in patient hospitalization.
1. Exacerbations in the past 12 months.
2. Reversible was defined as: increase in FEV_1 of ≥12% and a ≥200 mL following administration of salbutamol. Not reversible was defined as: increase in FEV_1 of <200 mL following administration of salbutamol, or a ≥200 mL increase that was <12% of the pre-bronchodilator FEV_1.

スクリーニング時の COPD 増悪歴

ITT 集団におけるスクリーニング前 12 ヵ月以内の COPD 増悪歴を表 2.7.3.2-33 に示す。スクリーニング時の COPD 増悪歴は両群で同様であった。すべての被験者は、スクリーニング前 12 ヵ月以内に 1 回以上の中等度又は重度の増悪を発現した。

表 2.7.3.2-33　スクリーニング前 12 ヵ月以内の COPD 増悪歴
（200812 試験、ITT 集団）

	Number of subjects, n (%)		
	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)	Total (N=1055)
Moderate COPD Exacerbations			
n	527	528	1055
0	71 (13)	67 (13)	138 (13)
1	207 (39)	198 (38)	405 (38)
≥2	249 (47)	263 (50)	512 (49)
Severe COPD Exacerbations			
n	527	528	1055
0	409 (78)	411 (78)	820 (78)
1	99 (19)	99 (19)	198 (19)
≥2	19 (4)	18 (3)	37 (4)
Total Moderate or Severe COPD Exacerbations			
n	527	528	1055
1	236 (45)	227 (43)	463 (44)
≥2	291 (55)	301 (57)	592 (56)

Source: 200812 CSR Table 1.24
Note: Number of COPD exacerbations reported in the 12 months prior to the Screening Visit.
Note: Moderate exacerbation: Required treatment with oral/systemic corticosteroids and/or antibiotics (no hospitalization). Severe exacerbation: Required in-patient hospitalization.

2.7.3.2.2.2.2.2. 喫煙状況及び喫煙歴

ITT 集団におけるスクリーニング時の喫煙状況を表 2.7.3.2-34 に示す。スクリーニング時の喫煙歴は両群で同様であった。被験者の大半（全体の 62%）が元喫煙者であり、喫煙歴の平均値は 43.8 pack-years であった。

表 2.7.3.2-34　　スクリーニング時の喫煙状況及び喫煙歴（200812 試験、ITT 集団）

	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)	Total (N=1055)
Smoking Status, n (%)			
n	527	528	1055
Former Smoker[1]	318 (60)	336 (64)	654 (62)
Current Smoker	209 (40)	192 (36)	401 (38)
Years Smoked			
n	527	528	1055
Mean	38.7	38.7	38.7
(SD)	(11.27)	(11.32)	(11.29)
Median	40.0	40.0	40.0
Min, Max	10, 74	10, 67	10, 74
Average Cigarettes Smoked/Day			
n	527	528	1055
Mean	22.6	22.7	22.7
(SD)	(11.37)	(11.02)	(11.19)
Median	20.0	20.0	20.0
Min, Max	4, 100	4, 100	4, 100
Number of Pack-Years[2]			
n	527	528	1055
Mean	43.4	44.2	43.8
(SD)	(23.94)	(25.15)	(24.55)
Median	40.0	40.0	40.0
Min, Max	10, 180	10, 184	10, 184

Source: 200812 CSR Table 1.22, Table 1.23
1. Former smoker defined as:　subjects who had ceased smoking at least six months prior to Screening.
2. Pack years calculated as: (Number of cigarettes smoked per day/20) x number of years smoked.

2.7.3.2.2.2.2.3.　　スクリーニング時の肺機能検査値

ITT 集団におけるスクリーニング時の肺機能検査を表 2.7.3.2-35 に示す。スクリーニング時の肺機能は両群で同様であった。ITT 集団における気管支拡張薬投与後の FEV_1 平均値は 1272 mL（予測値の 45.0%）、FVC 平均値は 2887 mL、FEV_1/FVC 比の平均値は 0.447 であった。サルブタモールに対する可逆性の平均値は 8.95%であった。mPP 集団におけるスクリーニング時の肺機能は ITT 集団と一貫していた。

表 2.7.3.2-35　スクリーニング時の肺機能検査（200812 試験、ITT 集団）

		FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)	Total (N=1055)
Pre-Bronchodilator, n		493	490	983
FEV_1, L	Mean	1.157	1.191	1.174
	(SD)	(0.4431)	(0.4529)	(0.4481)
	Median	1.070	1.140	1.100
	Min, Max	0.37, 2.98	0.33, 2.93	0.33, 2.98
FVC, L	Mean	2.690	2.707	2.699
	(SD)	(0.8415)	(0.7932)	(0.8174)
	Median	2.690	2.685	2.690
	Min, Max	1.00, 5.94	0.94, 5.34	0.94, 5.94
FEV_1/FVC Ratio	Mean	0.438	0.445	0.441
	(SD)	(0.1179)	(0.1174)	(0.1176)
	Median	0.420	0.440	0.430
	Min, Max	0.19, 0.74	0.19, 0.72	0.19, 0.74
Percentage Predicted Normal FEV_1, %	Mean	41.4	41.8	41.6
	(SD)	(13.78)	(13.63)	(13.70)
	Median	40.0	40.6	40.4
	Min, Max	15, 79	12, 87	12, 87
Post-Bronchodilator, n		515	512	1027
FEV_1, L	Mean	1.247	1.297	1.272
	(SD)	(0.4654)	(0.4714)	(0.4689)
	Median	1.160	1.235	1.190
	Min, Max	0.45, 2.83	0.36, 2.91	0.36, 2.91
FVC, L	Mean	2.879	2.896	2.887
	(SD)	(0.8851)	(0.8488)	(0.8668)
	Median	2.830	2.850	2.840
	Min, Max	1.08, 6.54	0.75, 6.14	0.75, 6.54
FEV_1/FVC Ratio	Mean	0.440	0.455	0.447
	(SD)	(0.1162)	(0.1194)	(0.1180)
	Median	0.430	0.450	0.440
	Min, Max	0.20, 0.75	0.18, 0.72	0.18, 0.75
Percentage Predicted Normal FEV_1, %	Mean	44.5	45.5	45.0
	(SD)	(14.50)	(14.09)	(14.30)
	Median	43.1	44.4	43.9
	Min, Max	16, 80	13, 89	13, 89
Reversibility to Salbutamol, n		515	511	1026
Reversibility, mL	Mean	94.3	97.0	95.6
	(SD)	(125.72)	(114.90)	(120.40)
	Median	77.0	85.0	81.5
	Min, Max	-418, 953	-594, 705	-594, 953
Reversibility, %	Mean	9.02	8.87	8.95
	(SD)	(11.219)	(10.147)	(10.694)
	Median	7.20	7.70	7.60
	Min, Max	-27.9, 64.6	-26.9, 64.5	-27.9, 64.6

Source: 200812 CSR Table 1.25

2.7.3.2.2.2.2.4.　前観察期間における長時間作用性気管支拡張薬の使用状況

ITT 集団における前観察期間の長時間作用性気管支拡張薬の使用数を表 2.7.3.2-36 に示す。本試験では、前観察期間に使用した長時間作用性気管支拡張薬の数により層別して無作為割付けを行った。無作為化時に、治験責任（分担）医師／治験スタッフが前観察期間に使用した長時間作用性気管支拡張薬の数を治験薬割付けシステムに記録することとしていたが、140 例（13%）が誤って記録されていた。一部の被験者が誤った層に割り当てられたが、いずれの層でも各群の被験者数は同様であった。

前観察期間に全被験者の 43%が 0 又は 1 種類、57%が 2 種類の長時間作用性気管支拡張薬を使用していた。mPP 集団における前観察期間中の長時間作用性気管支拡張薬の使用状況は ITT 集団と一貫していた。

表 2.7.3.2-36　前観察期間の長時間作用性気管支拡張薬の使用状況（200812 試験、ITT 集団）

Long-acting bronchodilators per day	Number of subjects, n (%)		
	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)	Total (N=1055)
n	527	528	1055
0/1	225 (43)	226 (43)	451 (43)
2	302 (57)	302 (57)	604 (57)

Source: 200812 CSR Table 1.31
Note: Derived stratum presented (number of long acting bronchodilators used at Screening based on COPD medications collected from eCRF).

2.7.3.2.2.2.2.5. 合併症及び既往歴、並びに CV 疾患のリスク因子

スクリーニング時において、ITT 集団の被験者の大半（70%）で合併症が認められた。よくみられた合併症は高血圧（56%）、高コレステロール血症（24%）、糖尿病（15%）及び冠動脈疾患（15%）であった。各合併症を有する被験者の割合は両群で同様であった。また、被験者の 35%で既往歴が認められた。両群ともに、最もよくみられた既往歴は肺炎であり、FF/UMEC/VI 群で 16%、FF/VI+UMEC 群で 19%の被験者で認められた。

スクリーニング時において、ITT 集団の被験者の大半（71%）で CV リスク因子が報告され、被験者の 41%では CV リスク因子が 2 つ以上報告された。よくみられた CV リスク因子は高血圧（57%）、高コレステロール血症（26%）、冠動脈疾患（18%）及び糖尿病（16%）であった。これらの CV リスク因子が報告された被験者の割合は FF/UMEC/VI 群と FF/VI+UMEC 群で同様であった。CV リスク因子の家族歴を有する被験者の割合は両群で同様であり、心筋梗塞が 9%、脳卒中が 7%、早発性冠動脈疾患が 6%であった。

2.7.3.2.2.2.2.6. 前治療及び併用療法

2.7.3.2.2.2.2.6.1. スクリーニング時に使用していた COPD 治療薬

ITT 集団において、スクリーニング時によく使用していた COPD 治療薬は ICS＋LABA＋LAMA（37%）、ICS＋LABA（27%）、LABA＋LAMA（13%）であった。COPD 治療薬の使用状況は FF/UMEC/VI 群と FF/VI+UMEC 群で同様であった。その他の COPD 治療薬を使用した被験者は 7%未満であった。mPP 集団におけるスクリーニング時に使用していた COPD 治療薬は ITT 集団と一貫していた。

2.7.3.2.2.2.2.6.2. COPD 増悪の治療以外の目的で使用した COPD 治療薬

COPD 増悪の治療以外を目的とした COPD 治療薬の使用とは、すなわち COPD 維持療法を指す。前観察期間中にほとんどの被験者（FF/UMEC/VI 群 96%、FF/VI+UMEC 群 95%）が COPD 維持療法を受けた。このうち、大半の被験者が LABA（両群ともに 86%）、ICS

（FF/UMEC/VI 群 73%、FF/VI+UMEC 群 71%）、長時間作用性抗コリン薬（FF/UMEC/VI 群 65%、FF/VI+UMEC 群 66%）を使用した。

ITT 集団において、治療期間中に COPD 維持療法を受けた被験者の割合は両群で同様であった（FF/UMEC/VI 群 15%、FF/VI+UMEC 群 16%）。よく使用された COPD 治療薬は粘液溶解薬（FF/UMEC/VI 群 6%、FF/VI+UMEC 群 5%）と LABA（FF/UMEC/VI 群 3%、FF/VI+UMEC 群 4%）であった。

治療期間後に両群の 57%の被験者が COPD 維持療法を受けた。治療期間後によく使用された COPD 治療薬は LABA（両群ともに 52%）、長時間作用性抗コリン薬（FF/UMEC/VI 群 40%、FF/VI+UMEC 群 42%）、ICS（両群ともに 41%）であった。

2.7.3.2.2.2.2.6.3. COPD 増悪のために使用した COPD 治療薬

治療期間中に、FF/UMEC/VI 群の 24%、FF/VI+UMEC 群の 26%が COPD 増悪のために COPD 治療薬を使用した。よく使用された COPD 治療薬は抗感染薬（FF/UMEC/VI 群 19%、FF/VI+UMEC 群 21%）、全身、経口、非経口及び関節内ステロイド薬（両群ともに 19%）であった。

治療期間後に COPD 増悪のために COPD 治療薬を使用した被験者は少なかった（両群ともに 5%）。よく使用された COPD 治療薬は全身、経口、非経口及び関節内ステロイド薬（FF/UMEC/VI 群 3%、FF/VI+UMEC 群 4%）、抗感染薬（両群ともに 3%）であった。

2.7.3.2.2.3. 有効性の結果

2.7.3.2.2.3.1. FEV1 トラフ値のベースラインからの変化量

有効性の主要評価項目である投与 24 週目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量を表 2.7.3.2-37 に示す。ベースラインの FEV_1 平均値及び投与 24 週目における FEV_1 トラフ値の最小二乗平均値は両群で同様であった。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。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。

いずれの群においても、投与 24 週目の FEV_1 トラフ値はベースラインから改善した［ベースラインからの変化量の最小二乗平均値：FF/UMEC/VI 群 113 mL（95%CI：91～135）、FF/VI+UMEC 群 95 mL（95%CI：72～117）］。

表 2.7.3.2-37　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)
Baseline FEV_1 at Week 0, L		
n	448	434
Mean	1.152	1.193
(SD)	(0.4480)	(0.4476)
Median	1.080	1.120
Min, Max	0.37, 3.13	0.38, 2.78
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 2.2, 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.

投与 24 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に関する tipping point 感度分析の結果、中止例の転帰に関する妥当な仮定に対して、本試験で得られた主要な結論の頑健性が実証された（2.7.6. 200812 試験の表 12）。

ITT 集団における FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量を 2.7.6. 200812 試験の表 13 及び図 3 に示す。ベースラインの FEV_1 平均値、投与 4 週目及び投与 12 週目における FEV_1 トラフ値の最小二乗平均値は両治療群で同様であった。投与 4 週目及び投与 12 週目のいずれにおいても、FF/UMEC/VI 群の FEV_1 トラフ値のベースラインからの改善は、同時点での FF/VI+UMEC 群と同程度であった［治療群間差の最小二乗平均値：投与 4 週目 9 mL（95%CI：-16～33）、投与 12 週目 16 mL（95%CI：-10～42）］。同様に、ITT 集団では投与 24 週目に両治療群で FEV_1 トラフ値のベースラインからの同程度の改善が認められ、これは mPP 集団で認められたものと同様であった。mPP 集団におけるベースラインの FEV_1 値は ITT 集団と同様であった。

2.7.3.2.2.3.2. SGRQ 総スコア

2.7.3.2.2.3.2.1. 投与 24 週目の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量

ベースラインの SGRQ 総スコアの平均値、投与 12 週目及び投与 24 週目の SGRQ 総スコアの最小二乗平均値は両群で同様であった（表 2.7.3.2-38）。いずれの群でも、投与 12 週目及び投与 24 週目に SGRQ のベースラインからの変化量による健康関連 QOL の改善が認められた（投与 12 週目：FF/UMEC/VI 群-5.088 点、FF/VI+UMEC 群-4.455 点、投与 24 週目：FF/UMEC/VI 群-5.841 点、FF/VI+UMEC 群-4.935 点）。SGRQ 総スコアの減少は健康関連 QOL の改善を意味し、ベースラインからの 4 点以上の減少を臨床的に意義のある改善と定義した。FF/UMEC/VI 群では、投与 24 週目に FF/VI+UMEC 群と同程度の SGRQ による健康

関連 QOL の改善が認められた［治療群間差の最小二乗平均値：-0.906 点（95%CI：-2.540～0.728）］。

表 2.7.3.2-38　　SGRQ 総スコアの解析（200812 試験、ITT 集団）

	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)
Baseline SGRQ Total Score at Week 0 [1]		
n	526	520
Mean	49.0	48.5
(SD)	(15.51)	(15.94)
Median	48.1	47.5
Min, Max	10, 91	8, 93
Change from Baseline SGRQ Total Score at Week 12		
n (Analyzable Data at Week 12)	497	494
LS Mean Change (SE)	-5.088 (0.5073)	-4.455 (0.5092)
95% CI	(-6.083, -4.092)	(-5.454, -3.455)
FF/UMEC/VI vs FF/VI+UMEC		
Difference (SE)	-0.633 (0.7189)	-
95% CI	(-2.044, 0.778)	-
Change from Baseline SGRQ Total Score at Week 24		
n (Analyzable 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)	-

Source: 200812 CSR Table 2.14, Table 2.16
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of baseline SGRQ, stratum (number of long-acting bronchodilators used during the Run-in period: 0/1 or 2), visit number, geographical region, treatment, visit by treatment, and visit by baseline interaction.
1. Baseline was defined as: the latest pre-dose measurement taken on Week 0.

2.7.3.2.2.3.2.2.　　投与 24 週目の SGRQ 総スコアに基づく奏効例の割合

投与 12 週目及び投与 24 週目の SGRQ 奏効例（ベースラインから総スコアが 4 点以上減少した被験者と定義）の割合は FF/UMEC/VI 群と FF/VI+UMEC 群で同様であった（投与 12 週目：それぞれ 48%及び 49%、投与 24 週目：それぞれ 50%及び 51%）（表 2.7.3.2-39）。投与 24 週目の SGRQ 総スコア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 群で同様であり［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）］、投与 12 週目においても同様であった。

表 2.7.3.2-39　SGRQ 総スコアに基づく奏効例の割合（200812 試験、ITT 集団）

	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)
SGRQ Responders [1] at Week 12		
n	497	494
Responder, n (%)	241 (48)	241 (49)
Non-Responder, n (%)	256 (52)	253 (51)
FF/UMEC/VI vs FF/VI+UMEC		
Odds Ratio [2]	0.98	-
95% CI	(0.76, 1.28)	-
SGRQ Responders [1] at Week 24		
n	489	483
Responder, n (%)	243 (50)	247 (51)
Non-Responder, n (%)	246 (50)	236 (49)
FF/UMEC/VI vs FF/VI+UMEC		
Odds Ratio [2]	0.92	-
95% CI	(0.71, 1.20)	-

Source: 200812 CSR Table 2.17
Note: Analysis performed using a generalized linear mixed model with a logit link function, with covariates of baseline SGRQ score, treatment group, stratum (number of long-acting bronchodilators used during the Run-in period: 0/1 or 2), geographical region, visit number, baseline, visit by baseline interaction, and visit by treatment interaction.
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. Ratio of the odds of response versus non-response.

2.7.3.2.2.3.3.　投与 24 週目の BDI focal score／TDI focal score

2.7.3.2.2.3.3.1.　BDI focal score

ベースラインの BDI focal score の平均値は FF/UMEC/VI 群（6.415 点）と FF/VI+UMEC 群（6.333 点）で同様であり、中等度の呼吸困難であることが示された（表 2.7.3.2-40）。BDI focal score がより低い場合、呼吸困難がより重症であることを示している。

表 2.7.3.2-40　BDI focal score（200812 試験、ITT 集団）

	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)
BDI Focal Score at Week 0		
n	525	520
Mean	6.415	6.333
(SD)	(1.9969)	(1.9618)
Median	6.000	6.000
Min, Max	0.00, 12.00	0.00, 12.00

Source: 200812 CSR Table 2.21
Notes:BDI focal score was recorded prior to dosing on Week 0.
BDI focal score ranges from 0 to 12, with lower scores indicating more impairment.

2.7.3.2.2.3.3.2.　TDI focal score

いずれの治療群でも臨床的に意義のある TDI focal score に基づく呼吸困難の改善が認められた（投与 12 週目の最小二乗平均値：FF/UMEC/VI 群 1.937 点、FF/VI+UMEC 群 1.817 点、投与 24 週目の最小二乗平均値：FF/UMEC/VI 群 2.029 点、FF/VI+UMEC 群 1.892 点）（表 2.7.3.2-41）。なお、TDI focal score が 1 点以上の場合を臨床的に意義のある改善と定義した。投与 24 週目に、FF/UMEC/VI 群では FF/VI+UMEC 群と同程度の呼吸困難の改善が認められた［治療群間差の最小二乗平均値：0.137 点（95%CI：-0.211～0.485）］。

表 2.7.3.2-41　TDI focal score の解析（200812 試験、ITT 集団）

	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)
TDI Focal Score at Week 12		
n (Analyzable Data at Week 12)	496	494
LS Mean (SE)	1.937 (0.1247)	1.817 (0.1251)
95% CI	(1.692, 2.182)	(1.571, 2.062)
FF/UMEC/VI vs FF/VI+UMEC		
Difference (SE)	0.121 (0.1767)	-
95% CI	(-0.226, 0.467)	-
TDI Focal Score at Week 24		
n (Analyzable Data at Week 24)	482	481
LS Mean (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)	-

Source: 200812 CSR Table 2.23
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, stratum (number of long-acting bronchodilators used during the Run-in period: 0/1 or 2), geographical region, visit number, BDI focal score, visit by BDI focal score interaction, and visit by treatment interaction.

2.7.3.2.2.3.3.3.　投与 24 週目の TDI focal score に基づく奏効例の割合

投与 12 週目及び投与 24 週目の TDI 奏効例（TDI focal score が 1 点以上の被験者と定義）の割合は FF/UMEC/VI 群と FF/VI+UMEC 群で同様であった（投与 12 週目：いずれも 56%、投与 24 週目：いずれも 56%）（表 2.7.3.2-42）。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 群で同様であり［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）］、投与 12 週目においても同様であった。

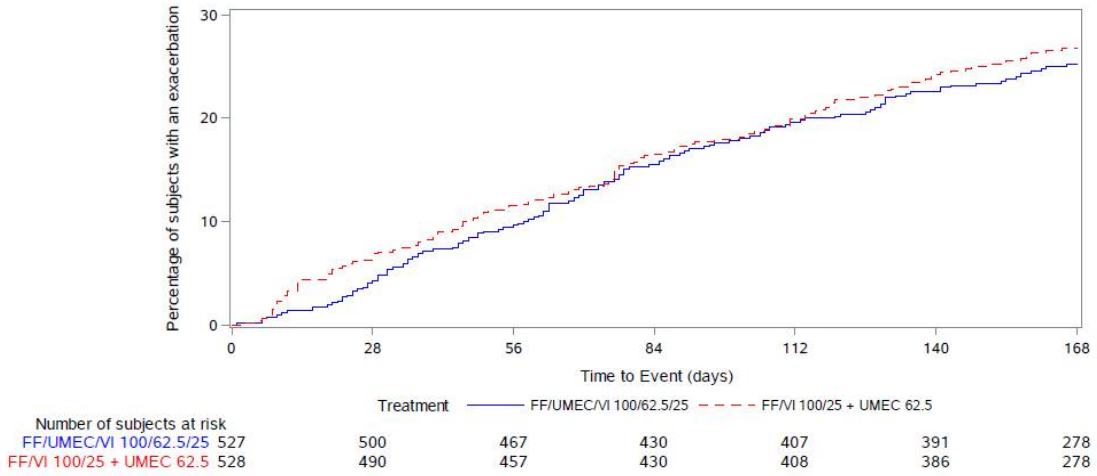
表 2.7.3.2-42　TDI focal score に基づく奏効例の割合（200812 試験、ITT 集団）

	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)
TDI Responders at Week 12		
n	496	494
Responder, n (%)	277 (56)	278 (56)
Non-Responder, n (%)	219 (44)	216 (44)
FF/UMEC/VI vs FF/VI+UMEC		
Odds Ratio [1]	0.97	-
95% CI	(0.74, 1.27)	-
TDI Responders at Week 24		
n	482	481
Responder, n (%)	268 (56)	271 (56)
Non-Responder, n (%)	214 (44)	210 (44)
FF/UMEC/VI vs FF/VI+UMEC		
Odds Ratio [1]	0.95	-
95% CI	(0.72, 1.25)	-

Source: 200812 CSR Table 2.24
Note: Analysis performed using a generalized linear mixed model with a logit link function, with covariates of treatment group, stratum (number of long-acting bronchodilators used during the Run-in period: 0/1 or 2), geographical region, visit number, BDI focal score, visit by BDI focal score interaction, and visit by treatment interaction.
1. Ratio of the odds of response versus non-response.

2.7.3.2.2.3.4. 中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間

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を図 2.7.3.2-15、解析を表 2.7.3.2-43 に示す。スクリーニング時に中等度又は重度の COPD 増悪の経験があった被験者の割合は両群で同程度であった。治療期間中に中等度又は重度の COPD 増悪が発現した被験者の割合は FF/UMEC/VI 群と FF/VI+UMEC 群で同程度であった（それぞれ 24%及び 27%）。FF/UMEC/VI 群の FF/VI+UMEC 群に対する HR は 0.87（95%CI：0.68～1.12）であった。



Source: 200812 CSR Figure 2.9

図 2.7.3.2-15 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）

表 2.7.3.2-43 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
Note: Probability of having an event, 95% CI, and first quartile time to onset were determined using a Kaplan Meier analysis.
Note: 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), smoking status, 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.

2.7.3.2.3. CTT116853 試験

CTT116853 試験の被験者の内訳及び解析対象集団は 2.7.6. CTT116853 試験の表 2 及び表 3 に示す。

2.7.3.2.3.1. 人口統計学的特性及びベースライン特性

ITT 集団の人口統計学的特性は、各治療群で同様であった。被験者は大半が白人（85%）、男性（74%）であった。平均年齢は 63.9 歳で、BMI の平均値は 26.92 kg/m^2 であった。

EXT 集団の人口統計学的特性は ITT 集団と同様であり、ほとんどの被験者は白人（99%超）で、被験者の 74%が男性であった。平均年齢は 63.5 歳で、BMI の平均値は 27.30 kg/m^2 であった（2.7.6. CTT116853 試験の表 4）。

ベースラインの疾患特性

スクリーニング時の COPD の罹病期間及び重症度の集計は、ITT 集団及び EXT 集団のいずれも 2.7.4.1.3.2.1.3.に示す。疾患特性について要約すると、スクリーニング時における COPD の罹病期間は、ITT 集団及び EXT 集団のいずれにおいても、「1 年以上、5 年未満」が約 1/3（それぞれ 36%、33%）、「5 年以上、10 年未満」が約 1/3（32%、34%）、「10 年以上、15 年未満」が各 17%、「15 年以上」が約 10%（10%、12%）であった。また、いずれの集団においても、COPD の罹病期間は両治療群で同程度であった。

スクリーニング前の 12 ヵ月間に COPD 増悪がみられた被験者の割合も ITT 集団及び EXT 集団で同程度であり、スクリーニング前の 12 ヵ月間に中等度又は重度の COPD 増悪が 2 回以上みられた被験者はいずれの集団においても約 1/3（37%、33%）であった。スクリーニング前の 12 ヵ月間に中等度又は重度の COPD 増悪が 1 回みられた被験者の割合は、ITT 集団では 28%、EXT 集団では 36%であった。COPD 増悪がみられた被験者の割合は両集団のいずれの治療群においても同程度であった。また、スクリーニング時の COPD の重症度も両集団で同様であり、いずれの集団も 50%以上の被験者で GOLD グレード 3 以上であり、被験者の大半でサルブタモールに対する可逆性が示されなかった。両集団のスクリーニング時の CAT スコア平均値はいずれも 19.1 であった。スクリーニング時の CAT スコア平均値は、両集団の各治療群でも、同程度であった。

スクリーニング時に測定した肺機能パラメータに関しても、ITT 集団及び EXT 集団で同程度であった。いずれの集団の被験者においても中等度又は高度の気流閉塞がみられ［気管支拡張薬投与後の FEV_1/FVC 比の平均値が 0.450（ITT 集団）、0.459（EXT 集団）］、気管支拡張薬投与後の FEV_1 値の予測値に対する割合の平均値も 45.3%及び 46.2%と同程度であった。サルブタモールに対する可逆性も各集団で 8.69%及び 8.72%であった。また、いずれの集団においても、スクリーニング時に測定した肺機能パラメータは各治療群で同程度であった。

2.7.3.2.3.2. 有効性の結果

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 総スコアの結果について、2.7.3.2.3.2.1.及び 2.7.3.2.3.2.3.に示す。

2.7.3.2.3.2.1. FEV1 トラフ値のベースラインからの変化量

ITT 集団において、ベースライン時の FEV_1 の平均値は各治療群で同程度であった（FF/UMEC/VI 群：1276 mL、BUD/FOR 群：1266 mL）。EXT 集団では、ベースライン時の FEV_1 の平均値は、BUD/FOR 群（1275 mL）と比較して FF/UMEC/VI 群（1328 mL）で 53 mL 高値であった。

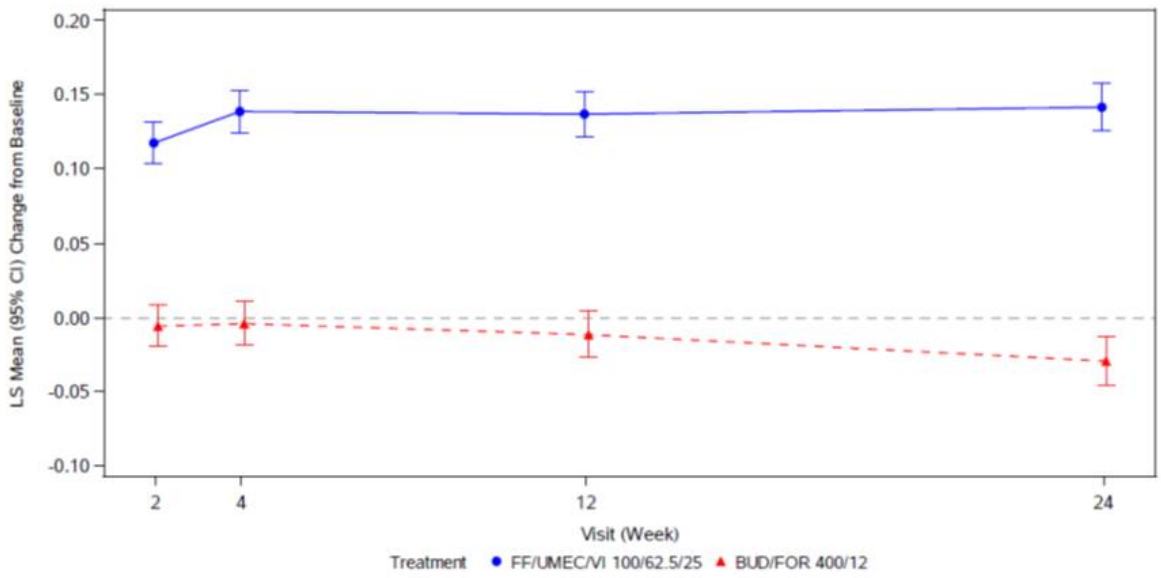
ITT 集団

FEV_1 トラフ値の最小二乗平均値に関して、24 週間の治療期間を通じ、BUD/FOR 群（変化量：-29 mL～-4 mL）ではわずかにベースライン値からの減少がみられたのに対して、FF/UMEC/VI 群（変化量：118 mL～142 mL）では臨床的に意義のあるベースライン値からの改善がみられた（図 2.7.3.2-16、表 2.7.3.2-44）。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する FF/UMEC/VI 群及び BUD/FOR 群間の差は 123～171 mL であり、すべての評価時点において、BUD/FOR 群と比べて、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意な改善が認められた（いずれも $p<0.001$）。

表 2.7.3.2-44 主要評価項目である投与 24 週目の FEV1 トラフ値（L）の解析結果（CTT116853 試験、ITT 集団）

Co-Primary Endpoint of Trough FEV_1 (Week 24)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=911	BUD/FOR 400/12 N=899
n with analyzable data	895	874
n with analyzable data at Week 24	836	781
LS Mean (SE)	1.418 (0.0083)	1.247 (0.0085)
95% CI	1.401, 1.434	1.230, 1.263
LS Mean Change (SE)	0.142 (0.0083)	-0.029 (0.0085)
95% CI	0.126, 0.158	-0.046, -0.013
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. BUD/FOR 400/12		
Difference (SE)	0.171 (0.0118)	-
95% CI	0.148, 0.194	-
Unadjusted p-value	<0.001	-
Adjusted p-value[1]	<0.001	-

Source: CTT116853 CSR Table 2.007
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-by-visit interactions.
1. Adjusted for multiplicity. The adjusted p-value at Week 24 should be compared against a reference level of 0.05 in order to infer statistical significance.



Source: CTT116853 CSR Figure 2.05
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-by-visit interactions.

図 2.7.3.2-16　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の経時変化（24 週間）（CTT116853 試験、ITT 集団）

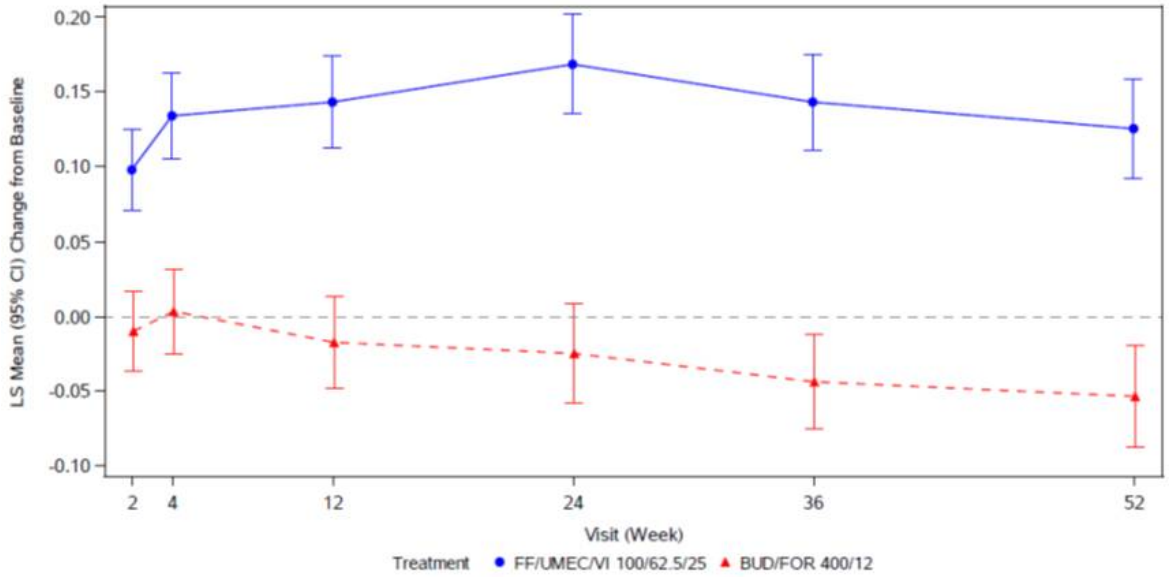
EXT 集団

FEV_1 トラフ値の最小二乗平均値に関して、52 週間の治療期間を通じ、BUD/FOR 群では投与 4 週目にベースライン値からの 3 mL の増加がみられたものの、その他の評価時点ではわずかに減少（変化量：-10 mL～-53 mL）がみられたのに対して、FF/UMEC/VI 群ではベースライン値からの改善（変化量：98 mL～169 mL）がみられた（図 2.7.3.2-17、表 2.7.3.2-45）。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する FF/UMEC/VI 群及び BUD/FOR 群の治療群間差は 108 mL～193 mL であり、すべての評価時点において、BUD/FOR 群と比べて、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意な改善が認められた（いずれも $p<0.001$）。

表 2.7.3.2-45　投与 52 週目の FEV1 トラフ値（L）の解析結果（CTT116853 試験、EXT 集団）

Trough FEV_1 (Week 52)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=210	BUD/FOR 400/12 N=220
n with analyzable data	208	216
n with analyzable data at Week 52	183	171
LS Mean (SE)	1.429 (0.0170)	1.250 (0.0172)
95% CI	1.395, 1.462	1.216, 1.284
LS Mean Change (SE)	0.126 (0.0170)	-0.053 (0.0172)
95% CI	0.092, 0.159	-0.087, -0.020
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. BUD/FOR 400/12		
Difference (SE)	0.179 (0.0242)	-
95% CI	0.131, 0.226	-
Unadjusted p-value	<0.001	-

Source: CTT116853 CSR Table 2.008
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-by-visit interactions.



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

図 2.7.3.2-17　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の経時変化（52 週間）（CTT116853 試験、EXT 集団）

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り、主要な解析結果の頑健性が示された。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。

2.7.3.2.3.2.1.1. FEV1 トラフ値がベースラインから 100 mL 以上増加した被験者の割合

ITT 集団

投与 2、4、12 週目及び投与 24 週目に測定した FEV_1 トラフ値において、ベースラインから 100 mL 以上の増加が認められた被験者の割合が、FF/UMEC/VI 群では BUD/FOR 群と比較して高かった。FF/UMEC/VI 群の BUD/FOR 群に対するオッズ比は 3.27～3.95 の範囲であり、いずれの評価時点においても FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意であった（いずれも $p<0.001$）。

EXT 集団

投与 2、4、12、24、36 週目及び投与 52 週目に測定した FEV_1 トラフ値において、ベースラインから 100 mL 以上の増加が認められた被験者の割合が、FF/UMEC/VI 群では BUD/FOR 群と比較して高かった。FF/UMEC/VI 群の BUD/FOR 群に対するオッズ比は 3.11～5.06 の範囲であり、いずれの評価時点においても FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意であった（いずれも $p<0.001$）。

2.7.3.2.3.2.2. 連続スパイロメトリーによる測定値

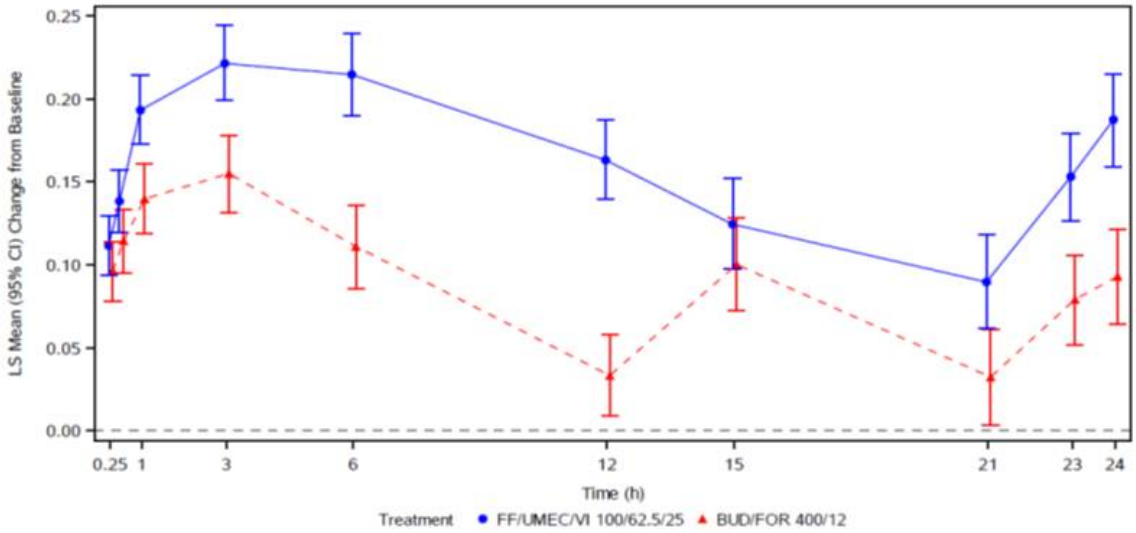
投与 1 日目及び投与 24 週目に、一部の被験者（SS 集団）を対象に、投与後 0～24 時間にわたる連続スパイロメトリーを実施した。

2.7.3.2.3.2.2.1. 連続 FEV1 値

SS 集団において、ベースラインの FEV_1 の平均値は各治療群間で同程度であった。

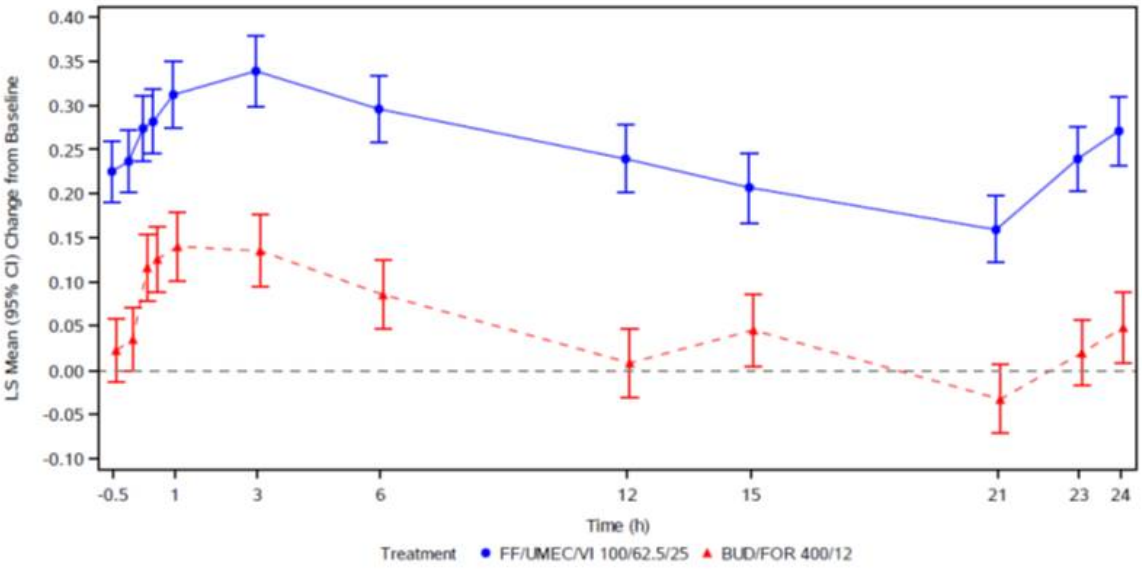
投与 1 日目の FEV_1 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、FF/UMEC/VI 群（90 mL～222 mL）において、BUD/FOR 群（32 mL～155 mL）と比較して大きく増加した（図 2.7.3.2-18）。FEV_1 値のベースラインからの変化量の FF/UMEC/VI 群及び BUD/FOR 群間の差（15 mL～130 mL）は、投与 15、30 分後及び 15 時間後を除くほとんどの評価時点において、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意であった（$p\leq0.006$）。連続スパイロメトリー開始から約 12 時間後に治験薬投与（FF/UMEC/VI 群の被験者にはプラセボ投与、BUD/FOR 群の被験者には実薬投与）を行っていることに留意すべきである。

投与 24 週目にみられた反応のパターンは、投与 1 日目のパターンと同様であった。ただし、治療群間で更に大きな差がみられた。FEV_1 値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 160 mL～339 mL の範囲であったのに対して、BUD/FOR 群では小さく、-32 mL～140 mL であった（図 2.7.3.2-19）。FEV_1 値のベースラインからの変化量に関して、すべての評価時点で、FF/UMEC/VI 群及び BUD/FOR 群間で統計学的に有意な差（156 mL～231 mL）がみられた（$p<0.001$）。



Source: CTT116853 CSR Figure 2.56
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (screening), geographic region, time point, baseline, and baseline-by-time point and treatment-by-time point interactions.

図 2.7.3.2-18　投与 1 日目の FEV1 値（L）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の経時変化（CTT116853 試験、SS 集団）



Source: CTT116853 CSR Figure 2.58
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (screening), geographic region, time point, baseline, and baseline-by-time point and treatment-by-time point interactions.

図 2.7.3.2-19　投与 24 週目の FEV1 値（L）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の経時変化（CTT116853 試験、SS 集団）

2.7.3.2.3.2.2.2.　FEV1 加重平均値

投与 1 日目の FEV_1 加重平均値における FF/UMEC/VI 群及び BUD/FOR 群間の差は 56 mL～93 mL の範囲であり、すべての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）において、FF/UMEC/VI 群で BUD/FOR 群と比較して統計学的に有意な改善がみられた（すべて p≤0.002）（表 2.7.3.2-46）。

投与 24 週目の FEV_1 加重平均値においても、FF/UMEC/VI 群及び BUD/FOR 群間の差は 196 mL～210 mL の範囲であり、すべての投与後の評価時間幅において、FF/UMEC/VI 群で、BUD/FOR 群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（すべて p<0.001）（表 2.7.3.2-46）。注目すべき点は、投与後 0～24 時間の FEV_1 加重平均値に関して、FF/UMEC/VI 群及び BUD/FOR 群間で 205 mL の差がみられたことである。

表 2.7.3.2-46　　FEV1 加重平均値の解析結果（CTT116853 試験、SS 集団）

Weighted Mean FEV_1 (L)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. BUD/FOR 400/12
0-6 hours Post-dose	
Day 1	
LS mean change from baseline	0.199 vs. 0.132
Treatment Difference	0.067
95% CI	0.039, 0.095
p-value	<0.001
Week 24	
LS mean change from baseline	0.316 vs. 0.120
Treatment Difference	0.196
95% CI	0.142, 0.250
p-value	<0.001
0-12 hours Post-dose	
Day 1	
LS mean change from baseline	0.195 vs. 0.102
Treatment Difference	0.093
95% CI	0.064, 0.122
p-value	<0.001
Week 24	
LS mean change from baseline	0.295 vs. 0.085
Treatment Difference	0.210
95% CI	0.157, 0.262
p-value	<0.001
0-24 hours Post-dose	
Day 1	
LS mean change from baseline	0.159 vs. 0.084
Treatment Difference	0.075
95% CI	0.045, 0.105
p-value	<0.001
Week 24	
LS mean change from baseline	0.253 vs. 0.047
Treatment Difference	0.205
95% CI	0.154, 0.256
p-value	<0.001
12-24 hours Post-dose	
Day 1	
LS mean change from baseline	0.122 vs. 0.066
Treatment Difference	0.056
95% CI	0.021, 0.091
p-value	0.002
Week 24	
LS mean change from baseline	0.209 vs. 0.010
Treatment Difference	0.199
95% CI	0.147, 0.251
p-value	<0.001

Source: CTT116853 CSR Table 2.118, Table 2.119, Table 2.120, Table 2.121
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-by-visit interactions.

2.7.3.2.3.2.2.3. 投与 1 日目の投与後 0～6 時間に測定した FEV1 値のベースラインから 100 mL 以上の増加がみられた被験者の割合

投与 1 日目の投与後 0～6 時間のいずれかの評価時点で、FEV_1 値のベースラインからの 100 mL 以上の増加がみられた被験者の割合は、BUD/FOR 群（76%）に比べて、FF/UMEC/VI 群（90%）で高かった。100 mL 以上の増加がみられた被験者の割合に関して、FF/UMEC/VI 群の BUD/FOR 群に対するオッズ比は 2.79（95%CI：1.56, 4.98）であり、統計学的に有意であった（p<0.001）。

投与 1 日目の投与後 1 時間以内に FEV_1 値のベースラインからの 100 mL 以上の増加を達成した被験者の割合は、各評価時点で BUD/FOR 群に比べて FF/UMEC/VI 群で高かった（表 2.7.3.2-47 及び図 2.7.3.2-20）。

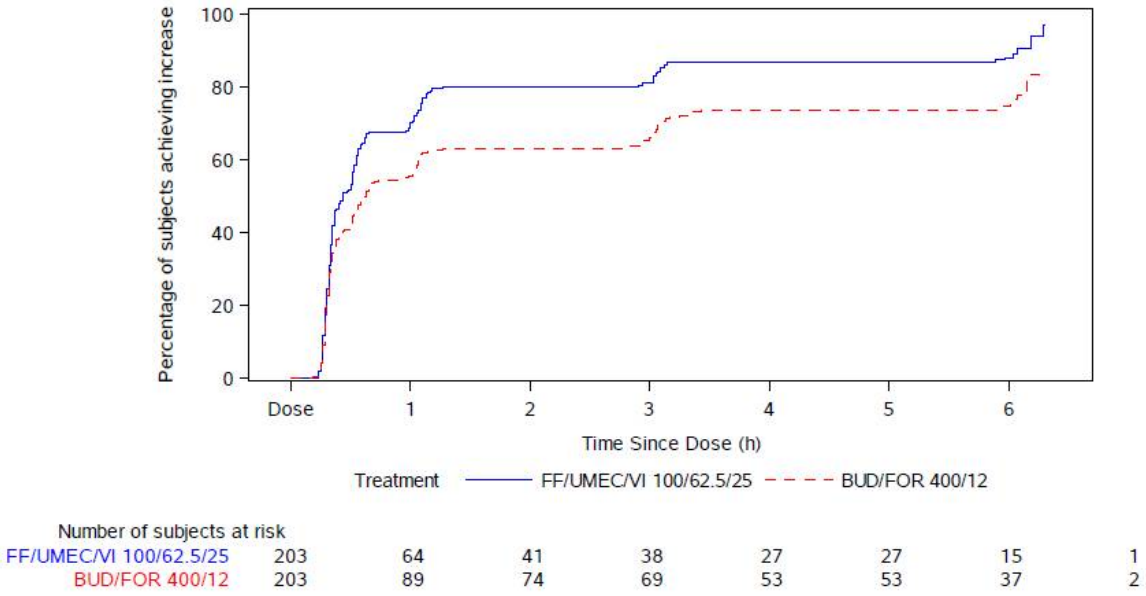
FEV_1 値のベースラインから 100 mL 以上の増加を達成するまでの時間（中央値）は、FF/UMEC/VI 群では 30 分で BUD/FOR 群（39 分）と比較して短時間であった。

投与 1 日目の投与後 6 時間以内に、FEV_1 値がベースラインから 100 mL 以上増加する確率が、BUD/FOR 群と比較して、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意に高かった（HR：1.51、95%CI：1.21, 1.88、p<0.001）。

表 2.7.3.2-47 投与 1 日目の投与後 0～6 時間の FEV1 値がベースラインから 100 mL 以上増加するまでの時間の集計及び解析結果（CTT116853 試験、SS 集団）

FEV_1 on Day 1 (0-6 hr post-dose)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=203	BUD/FOR 400/12 N=203
Time of Achieving Increase of ≥100 mL Over Baseline, n (%)		
n	203	203
15 min	104 (51)	81 (40)
30 min	33 (16)	27 (13)
1 hr	25 (12)	17 (8)
3 hr	13 (6)	21 (10)
6 hr	6 (3)	6 (3)
Censored[1]	22 (11)	51 (25)
Analysis of Time to Achieve Increase of ≥100 mL Over Baseline, n (%)		
Number of subjects with event	180 (89)	151 (74)
Number of subjects censored[1]	23 (11)	52 (26)
Median time to onset (min)[2]	30.0	39.0
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. BUD/FOR 400/12		
Hazard ratio	1.51	-
95% CI	1.21, 1.88	-
p-value	<0.001	-

Source: CTT116853 CSR Table 2.123, Table 2.124
Note: Hazard ratio and 95% CI is from a Cox proportional hazards model with covariates of treatment group, smoking status, geographical region and baseline FEV_1.
1. A subject was classified as censored if they did not achieve an increase of ≥100 mL from baseline at any scheduled FEV_1 assessment or did not have any post-baseline FEV_1 assessments.
2. Median time to onset was taken from the Kaplan-Meier estimate.



Source: CTT116853 CSR Figure 2.68

図 2.7.3.2-20　投与 1 日目の投与後 0～6 時間の FEV1 値がベースラインから 100 mL 以上増加するまでの時間（CTT116853 試験、SS 集団）

2.7.3.2.3.2.3.　SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量

SGRQ 総スコアの減少は健康関連 QOL の改善を意味する。SGRQ 総スコアの臨床的に意義のある改善は、ベースラインからの 4 点以上の減少と定義されている[Jones, 2014]。

ベースライン時の SGRQ 総スコアの平均値は、ITT 集団及び EXT 集団のいずれにおいても各治療群で同程度であった（表 2.7.3.2-48）。

表 2.7.3.2-48　ベースライン時の SGRQ 総スコア（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

Baseline SGRQ Total Scores	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	904	893	209	219
Mean	51.8	50.8	53.0	50.8
SD	(16.29)	(16.73)	(16.14)	(15.49)
Min, Max	7, 91	10, 91	9, 90	12, 91

Source: CTT116853 CSR Table 2.023, Table 2.024
SD: standard deviation
Note: Baseline is defined as the score recorded prior to dosing on Day 1.

ITT 集団

いずれの治療群においても、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がみられ［変化量（最小二乗平均値）：FF/UMEC/VI 群で-6.6 点、BUD/FOR 群で-4.3 点］、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）。FF/UMEC/VI 群では投与 4 週目

においても SGRQ 総スコアのベースラインからの臨床的に意義のある改善（-4.2 点）がみられたが、BUD/FOR 群ではみられなかった（-2.5 点）。

EXT 集団

FF/UMEC/VI 群では投与 24 週目及び投与 52 週目に、BUD/FOR 群では投与 24 週目に、SGRQ 総スコアのベースラインからの臨床的に意義のある改善（減少）がみられた。投与 24 週目及び投与 52 週目において、FF/UMEC/VI 群では BUD/FOR 群と比較して統計学的に有意な減少はみられなかったものの、ITT 集団で投与 24 週目にみられたスコアの減少と同程度の減少はみられた（表 2.7.3.2-49）。投与 4 週目の SGRQ 総スコアのベースラインからの減少は、両治療群で同程度（FF/UMEC/VI 群：-2.3 点、BUD/FOR 群：-2.1 点）であった。

表 2.7.3.2-49　SGRQ 総スコアの解析結果（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

SGRQ Total Score	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
Week 24				
n with analysable data	887	866	207	214
n with analysable data at Week 24	846	791	202	196
LS Mean (SE)	44.7 (0.45)	46.9 (0.46)	45.8 (0.84)	47.9 (0.84)
95% CI	43.8, 45.5	46.0, 47.8	44.2, 47.5	46.2, 49.5
LS Mean Change (SE)	-6.6 (0.45)	-4.3 (0.46)	-6.0 (0.84)	-4.0 (0.84)
95% CI	-7.4, -5.7	-5.2, -3.4	-7.7, -4.4	-5.6, -2.3
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. BUD/FOR 400/12				
Difference (SE)	-2.2 (0.64)	-	-2.0 (1.19)	-
95% CI	-3.5, -1.0	-	-4.4, 0.3	-
p-value	<0.001	-	0.088	-
Week 52				
n with analysable data	-	-	207	214
n with analysable data at Week 52	-	-	182	174
LS Mean (SE)	-	-	47.3 (1.01)	50.0 (1.03)
95% CI	-	-	45.3, 49.3	48.0, 52.0
LS Mean Change (SE)	-	-	-4.6 (1.01)	-1.9 (1.03)
95% CI	-	-	-6.5, -2.6	-3.9, 0.1
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. BUD/FOR 400/12				
Difference (SE)	-	-	-2.7 (1.44)	-
95% CI	-	-	-5.5, 0.2	-
p-value	-	-	0.065	-

Source: CTT116853 CSR Table 2.029, Table 2.030
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-by-visit interactions.

SGRQ 総スコアの主要な解析は、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、得られた結果は主要な解析結果と同様であり、主要な解析結果の頑健性が示された。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 週目のデータが得られなかった被験者の割合は FF/UMEC/VI 群で 5%、BUD/FOR 群で 10%であった。

2.7.3.2.3.2.3.1. SGRQ 総スコアに基づく奏効例の割合

ITT 集団

投与 4 週目及び投与 24 週目において、FF/UMEC/VI 群では SGRQ 総スコアに臨床的に意義のある改善（ベースラインからの 4 点以上の減少）がみられ、奏効例と判定された被験者の割合が BUD/FOR 群と比較して高かった（表 2.7.3.2-50）。奏効例に関して、FF/UMEC/VI 群の BUD/FOR 群に対するオッズ比は 1.44（投与 4 週目）及び 1.41（投与 24 週目）であり、いずれの評価時点においても FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意であった（いずれも $p<0.001$）。

EXT 集団

投与 24 週目及び投与 52 週目において、FF/UMEC/VI 群では SGRQ 総スコアに臨床的に意義のある改善がみられ、奏効例と判定された被験者の割合が BUD/FOR 群と比較して高かった（表 2.7.3.2-50）。奏効例の割合に関して、FF/UMEC/VI 群の BUD/FOR 群に対するオッズ比は 1.51（投与 24 週目）及び 1.50（投与 52 週目）であり、いずれの評価時点においても FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意であった（いずれも $p\leq0.047$）。なお、投与 4 週目では各治療群の奏効例の割合は同程度、オッズ比はほぼ 1 であり、統計学的に有意な差はみられなかった。

表 2.7.3.2-50 SGRQ 総スコアに基づく奏効例の割合の解析
（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

SGRQ Response[1]	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
Week 24				
n	904	893	208	218
Responder	448 (50)	368 (41)	107 (51)	87 (40)
Non-responder	456 (50)	525 (59)	101 (49)	131 (60)
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. BUD/FOR 400/12				
Odds ratio[2]	1.41	-	1.51	-
95% CI	1.16, 1.70	-	1.01, 2.25	-
p-value	<0.001	-	0.047	-
Week 52				
n	-	-	209	219
Responder	-	-	91 (44)	73 (33)
Non-responder	-	-	118 (56)	146 (67)
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. BUD/FOR 400/12				
Odds ratio[2]	-	-	1.50	-
95% CI	-	-	1.01, 2.24	-
p-value	-	-	0.046	-

Source: CTT116853 CSR Table 2.040, Table 2.041
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, and baseline-by-visit and treatment-by-visit interactions.
1. Response was defined as an SGRQ total score of 4 units below baseline or lower. Non-response is 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. The classification is not derived if baseline SGRQ total score is missing or if the SGRQ total score is missing but subsequent on-treatment SGRQ total scores are present.
2. Ratio of odds of response vs. non-response.

2.7.3.2.3.2.4. COPD 増悪がみられた被験者の割合及び年間発現率

本試験では、被験者が電子日誌に COPD 増悪の可能性がある症状を入力した場合、試験責任（分担）医師は電話又は来院時にその症状を評価した。その症状が COPD 増悪であると試験責任（分担）医師が判定した場合には、重症度により分類した。前述したように（2.7.3.2.3.1.）、スクリーニング前の 12 ヵ月間に COPD 増悪がみられた被験者の割合は各治療群で概ね同程度であった。

ITT 集団

24 週間の治療期間を通じ、試験責任（分担）医師が特定した COPD 増悪を発現した被験者の割合は、BUD/FOR 群の 16%に対して、FF/UMEC/VI 群では 11%であった（表 2.7.3.2-51）。COPD 増悪を発現した被験者のうち、ほとんどが中等度又は重度の増悪が 1 回みられた被験者であり、軽度の増悪がみられた被験者はわずかであった（FF/UMEC/VI 群：1%、BUD/FOR 群：2%）。

EXT 集団

EXT 集団では ITT 集団と同様な COPD 増悪の発現プロファイルが認められたが、52 週間の治療期間を通じ、試験責任（分担）医師が特定した COPD 増悪がみられた被験者の割合に治療群間で大きな差がみられた（表 2.7.3.2-51）。FF/UMEC/VI 群の増悪がみられた被験者の割合は、BUD/FOR 群と比較して低かった（FF/UMEC/VI 群：18%、BUD/FOR 群：30%）。軽度の増悪がみられた被験者の割合は、ITT 集団と同様に低かった（FF/UMEC/VI 群：1%、BUD/FOR 群：3%）。

表 2.7.3.2-51 治療期間中の COPD 増悪
（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

	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
On-treatment COPD Exacerbations				
Exacerbation severity, n (%)				
Mild, Moderate or Severe	104 (11)	142 (16)	37 (18)	65 (30)
Mild	11 (1)	18 (2)	3 (1)	7 (3)
Moderate	85 (9)	106 (12)	30 (14)	42 (19)
Severe	12 (1)	22 (2)	5 (2)	20 (9)
Moderate or Severe	95 (10)	126 (14)	34 (16)	60 (27)
Number of Moderate/Severe Exacerbations/ Subject, n (%)				
n	911	899	210	220
0	816 (90)	773 (86)	176 (84)	160 (73)
1	81 (9)	106 (12)	26 (12)	47 (21)
≥2	14 (2)	20 (2)	8 (4)	13 (6)

Source: CTT116853 CSR Table 2.046, Table 2.047

COPD 増悪の年間発現率

ITT 集団

24 週間の評価において、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、FF/UMEC/VI 群のすべての重症度（軽度、中等度又は重度）の増悪の年間発現率も、BUD/FOR 群と比較して統計学的に有意に低かった（35%の低下、p<0.001）。

EXT 集団

52 週間の評価において、FF/UMEC/VI 群の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率は、BUD/FOR 群と比較して統計学的に有意に低かった（44%の低下、p=0.006）（表 2.7.3.2-52）。FF/UMEC/VI 群では、すべての重症度の増悪の年間発現率も BUD/FOR 群と比較して統計学的に有意に低かった（45%の低下、p=0.003）。

表 2.7.3.2-52　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 集団及び EXT 集団）

Annual Rate of COPD Exacerbations	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
Moderate or Severe Exacerbations				
n	907	892	210	219
Mean annual exacerbation rate	0.22	0.34	0.20	0.36
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. BUD/FOR 400/12				
Ratio	0.65	-	0.56	-
95% CI	0.49, 0.86	-	0.37, 0.85	-
p-value	0.002	-	0.006	-
% reduction in annual rate, %	35	-	44	-
95% CI, %	14, 51	-	15, 63	-
Mild, Moderate, or Severe Exacerbations				
n	907	892	210	219
Mean annual exacerbation rate	0.25	0.39	0.22	0.40
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. BUD/FOR 400/12				
Ratio	0.65	-	0.55	-
95% CI	0.50, 0.84	-	0.37, 0.81	-
p-value	<0.001	-	0.003	-
% reduction in annual rate, %	35	-	45	-
95% CI, %	16, 50	-	19, 63	-

Source: CTT116853 CSR Table 2.049, Table 2.050, Table 2.051, Table 2.052
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, post-bronchodilator percent predicted FEV_1 (Day 1). Percent reduction in annual exacerbation rate was calculated as (1-rate ratio) x 100.

2.7.3.2.3.2.4.1.　COPD 増悪の初回発現までの時間

中等度又は重度の COPD 増悪

ITT 集団

投与 24 週目までの中等度又は重度の COPD 増悪の発現率は、BUD/FOR 群に比べ、FF/UMEC/VI 群で低いことが認められ、Cox 比例ハザードモデルを用いた解析結果（HR：

0.67、95%CI：0.52, 0.88、p=0.004）からも、FF/UMEC/VI 群の中等度又は重度の増悪リスクに BUD/FOR 群と比較して統計学的に有意な低下が示された（表 2.7.3.2-53 及び図 2.7.3.2-21）。

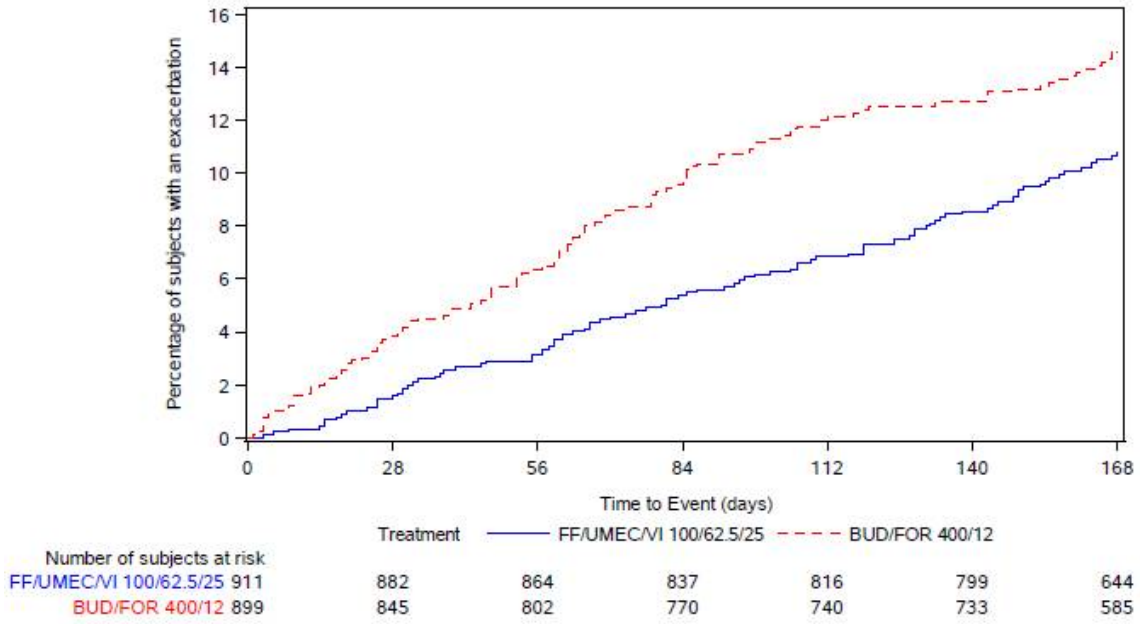
EXT 集団

投与 52 週目までの中等度又は重度の COPD 増悪の発現率は BUD/FOR 群に比べ、FF/UMEC/VI 群で低いことが認められ、Cox 比例ハザードモデルを用いた解析結果（HR：0.54、95%CI：0.36, 0.83、p=0.005）からも、FF/UMEC/VI 群の中等度又は重度の増悪リスクに BUD/FOR 群と比較して統計学的に有意な低下が示された（表 2.7.3.2-53 及び図 2.7.3.2-22）

表 2.7.3.2-53　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解析結果（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

	ITT Population (Week 1-24)		EXT Population (Week 1-52)	
	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
n (%) of subjects with event	95 (10)	126 (14)	34 (16)	60 (27)
n (%) of subjects censored[1]	816 (90)	773 (86)	176 (84)	160 (73)
Probability of having event, %	10.4	14.0	16.2	27.3
95% CI	8.4, 12.4	11.7, 16.3	11.2, 21.2	21.4, 33.2
First quartile time to onset[2] (day)	NA	NA	NA	323.0
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. BUD/FOR 400/12				
Hazard ratio	0.67	-	0.54	-
95% CI	0.52, 0.88	-	0.36, 0.83	-
p-value	0.004	-	0.005	-

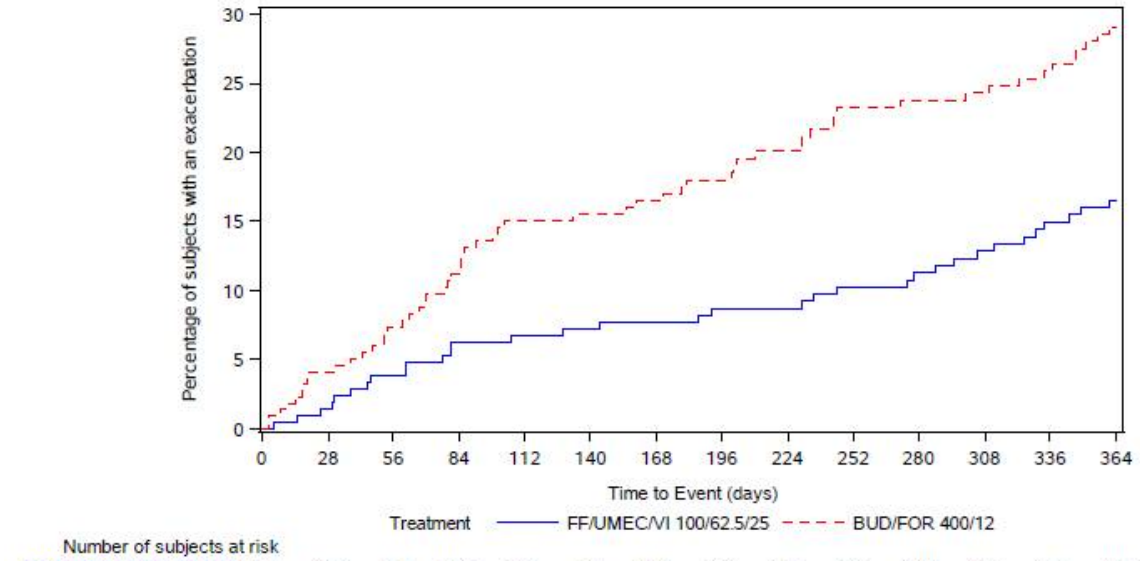
Source: CTT116853 CSR Table 2.053, Table 2.054
Note: Probability of having an event, 95% CI, and first quartile time to onset are taken from the Kaplan-Meier analysis. Hazard ratio and 95% CI is from a Cox proportional hazards model with covariates of treatment group, smoking status (screening), geographical region, percent predicted FEV_1 at baseline, and exacerbation history (0, 1, ≥2 moderate or severe exacerbations in the prior year).
1. Subjects who completed treatment or discontinued treatment prior to having an event.
2. First quartile time to onset is NA because an insufficient number of subjects had the event, making calculation of this statistic inappropriate or impossible.



Number of subjects at risk						
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 911	882	864	837	816	799	644
BUD/FOR 400/12 899	845	802	770	740	733	585

Source: CTT116853 CSR Figure 2.32

図 2.7.3.2-21　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（CTT116853 試験、ITT 集団）



Number of subjects at risk													
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 210	206	201	197	194	193	189	182	181	176	170	167	161	125
BUD/FOR 400/12 220	208	198	188	177	175	168	160	154	147	144	142	139	111

Source: CTT116853 CSR Figure 2.33

図 2.7.3.2-22　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（CTT116853 試験、EXT 集団）

軽度、中等度又は重度の COPD 増悪

ITT 集団

投与 24 週間目までの治療期間中の軽度、中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間を解析した結果は、中等度又は重度の COPD 増悪に関する解析結果と同様であった（HR：0.66、95%CI：0.51, 0.85、p=0.001）。

EXT 集団

投与 52 週間目までの治療期間中の軽度、中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間を解析した結果は、中等度又は重度の COPD 増悪に関する解析結果と同様であった（HR：0.54、95%CI：0.36, 0.81、p=0.003）。

2.7.3.2.3.2.5. 救済薬の使用状況

ITT 集団では、ベースラインの救済薬の平均使用回数（回数／日）は、各治療群で同程度であった［FF/UMEC/VI 群：1.8 回／日［標準偏差（SD）：2.07］、BUD/FOR 群：1.8 回／日（SD：2.04）］。EXT 集団でも、ベースラインの救済薬の平均使用回数（回数／日）は各治療群で同程度であり、ITT 集団と比較して使用回数は少なかった［FF/UMEC/VI 群：1.6 回／日（SD：1.95）、BUD/FOR 群：1.5 回／日（SD：1.87）］。

また、ITT 集団では、ベースラインの救済薬の未使用日数の割合の平均値は、各治療群で同程度であった［FF/UMEC/VI 群：38.5%（SD：42.87）、BUD/FOR 群：38.5%（SD：42.46）］。EXT 集団では、ベースラインの救済薬の未使用日数の割合の平均値は、BUD/FOR 群と比較して、FF/UMEC/VI 群でわずかに低く、ITT 集団よりもわずかに高かった［FF/UMEC/VI 群：39.5%（SD：43.56）、BUD/FOR 群：43.4%（SD：42.36）］。

2.7.3.2.3.2.5.1. 救済薬の平均使用回数のベースラインからの変化量

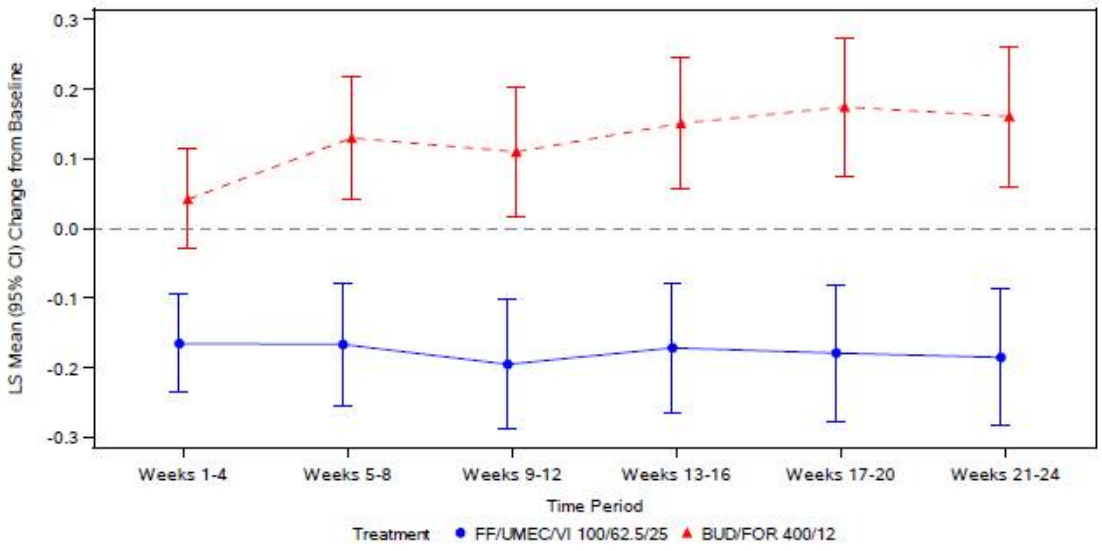
ITT 集団

24 週間の治療期間を通した救済薬の平均使用回数のベースラインからの変化量に関する解析結果から、救済薬の平均使用回数は BUD/FOR 群と比較して FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意に減少した（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）。4 週間毎の結果も同様であった（図 2.7.3.2-23）。

表 2.7.3.2-54　救済薬の平均使用回数（回数／日）及び救済薬の未使用日数の割合に関する解析結果（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

	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
Mean Number of Occasions of Rescue Use per Day				
n	870	859	205	213
LS Mean (SE)	1.6 (0.04)	1.8 (0.04)	1.4 (0.08)	1.7 (0.08)
95% CI	1.6, 1.7	1.8, 1.9	1.3, 1.6	1.5, 1.8
LS Mean Change (SE)	-0.1 (0.04)	0.1 (0.04)	-0.1 (0.08)	0.1 (0.08)
95% CI	-0.2, 0.0	0.0, 0.2	-0.3, 0.1	0.0, 0.3
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. BUD/FOR 400/12				
Difference (SE)	-0.2 (0.05)	-	-0.2 (0.09)	-
95% CI	-0.3, -0.1	-	-0.4, 0.0	-
p-value	<0.001	-	0.019	-
Percentage of Rescue-free Days				
n	870	859	205	213
LS Mean (SE)	42.0 (1.01)	40.7 (1.02)	46.0 (1.97)	43.7 (1.94)
95% CI	40.1, 44.0	38.7, 42.6	42.2, 49.9	39.9, 47.6
LS Mean Change (SE)	3.5 (1.01)	2.1 (1.02)	4.5 (1.97)	2.2 (1.94)
95% CI	1.5, 5.5	0.1, 4.1	0.7, 8.4	-1.6, 6.1
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. BUD/FOR 400/12				
Difference (SE)	1.4 (1.37)	-	2.3 (2.64)	-
95% CI	-1.3, 4.1	-	-2.9, 7.5	-
p-value	0.315	-	0.387	-

Source: CTT116853 CSR Table 2.143, Table 2.144, Table 2.149, Table 2.150
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (screening), geographical region, 4-weekly time period, baseline, and baseline-by-4-weekly time period.

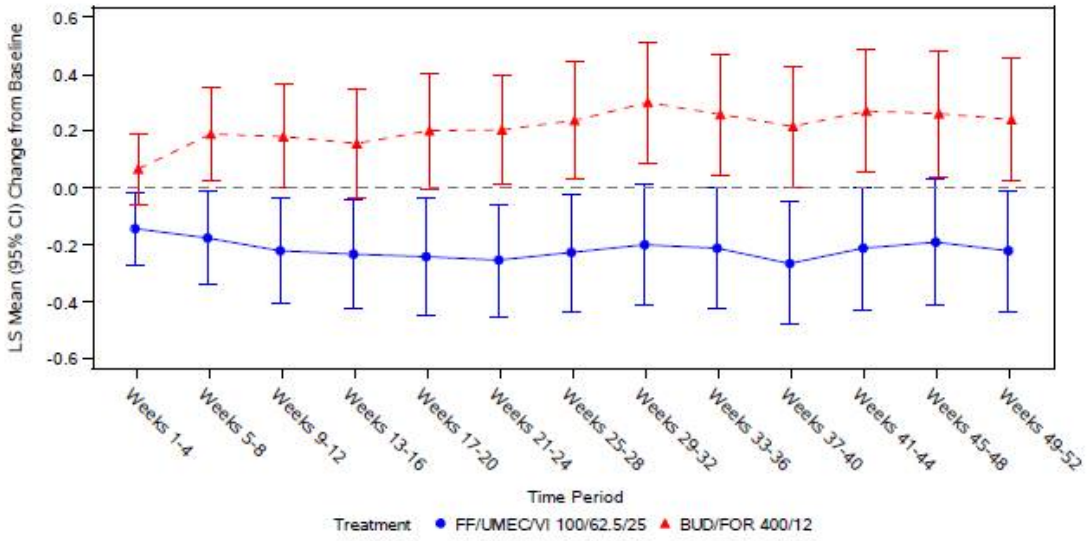


Source: CTT116853 CSR Figure 2.69
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (screening), geographical region, 4-weekly time period, baseline, baseline by 4-weekly time period and treatment group by 4-weekly time period interactions.

図 2.7.3.2-23　24 週間の治療期間における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）

EXT 集団

52 週間の治療期間を通した救済薬の平均使用回数のベースラインからの変化量の解析結果から、救済薬の平均使用回数は BUD/FOR 群と比較して FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意に減少した（ベースラインからの変化量の治療群間差：-0.2 回、p=0.019）（表 2.7.3.2-54）。4 週間毎の結果も同様であった（図 2.7.3.2-24）。



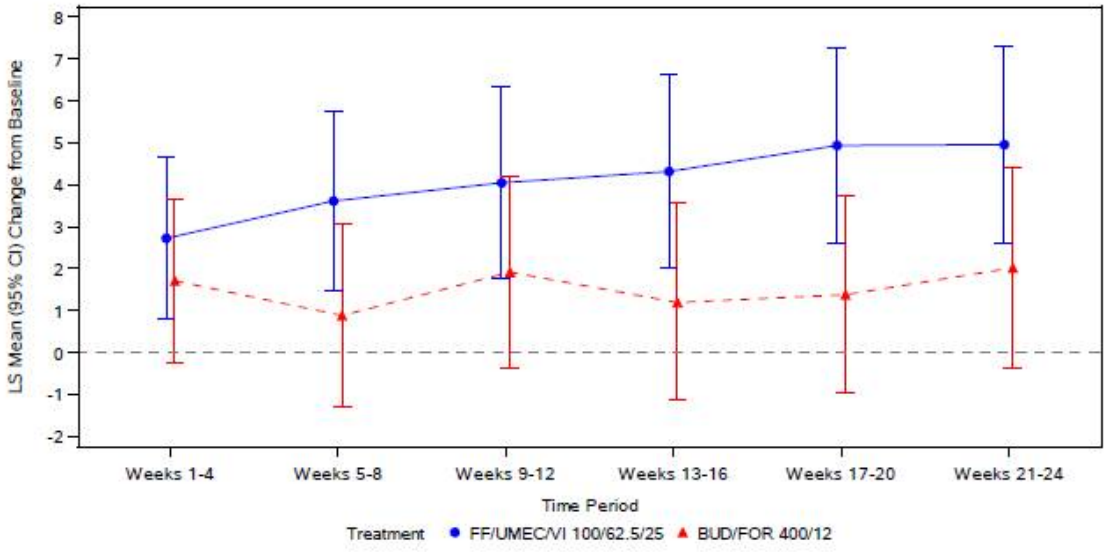
Source: CTT116853 CSR Figure 2.70
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (screening), geographical region, 4-weekly time period, baseline, baseline by 4-weekly time period and treatment group by 4-weekly time period interactions.

図 2.7.3.2-24　52 週間の治療期間における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）

2.7.3.2.3.2.5.2.　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

ITT 集団

24 週間の治療期間を通して、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はわずかであった。FF/UMEC/VI 群（3.5%）では BUD/FOR 群（2.1%）と比較して変化量が大きかったものの、統計学的に有意な差はみられなかった（治療群間の差：1.4%）（表 2.7.3.2-54）。4 週間毎の結果も同様であったが、投与 17～20 週目で統計学的に有意な差（3.5%）がみられた（p=0.037）（図 2.7.3.2-25）。

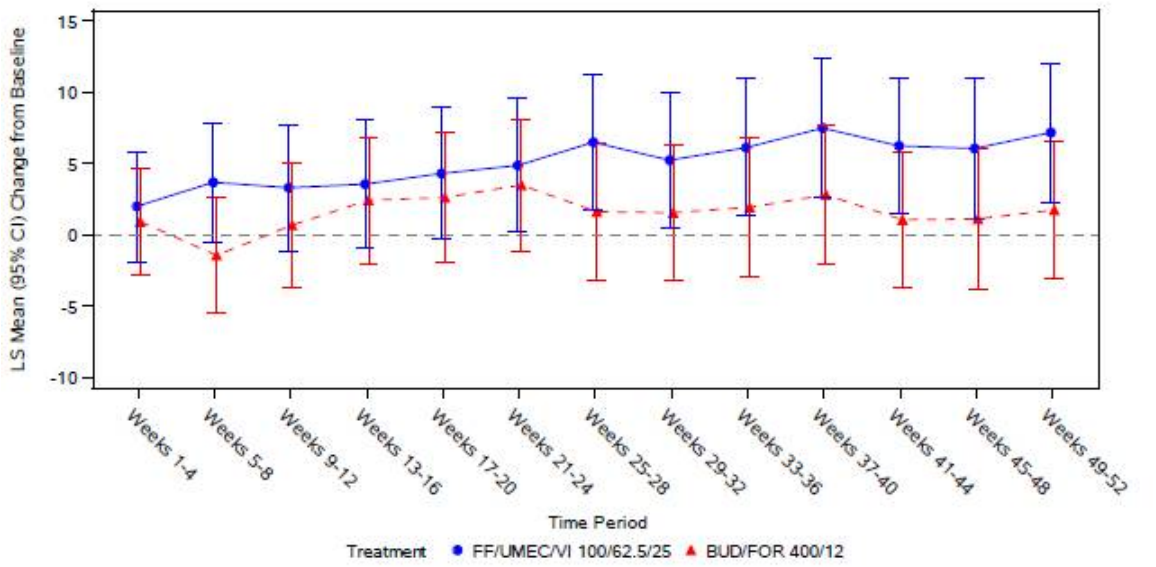


Source: CTT116853 CSR Figure 2.73
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (screening), geographical region, 4-weekly time period, baseline, baseline by 4-weekly time period and treatment group by 4-weekly time period interactions.

図 2.7.3.2-25　24 週間の治療期間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（CTT116853 試験、ITT 集団）

EXT 集団

52 週間の治療期間を通して、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はわずかであった。FF/UMEC/VI 群（4.5%）では BUD/FOR 群（2.2%）と比較して救済薬の未使用日数の割合が増加したものの、統計学的に有意な差はみられなかった（治療群間の差：2.3%）（表 2.7.3.2-54）。4 週毎の結果も同様であった（図 2.7.3.2-26）。



Source: CTT116853 CSR Figure 2.74
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 2.7.3.2-26　52 週間の治療期間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（CTT116853 試験、EXT 集団）

2.7.3.2.3.2.6.　E-RS:COPD スコア

2.7.3.2.3.2.6.1.　E-RS:COPD 総スコア及び下位尺度（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

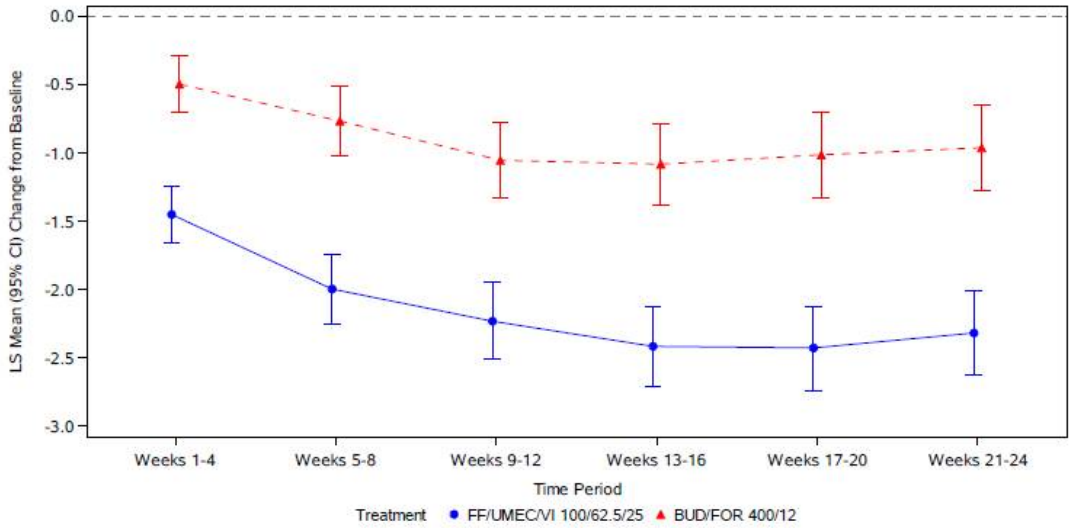
ベースライン時の E-RS:COPD 総スコアの平均値は、ITT 集団及び EXT 集団のいずれにおいても各治療群で同程度であった（表 2.7.3.2-55）。

表 2.7.3.2-55　ベースライン時の E-RS:COPD スコア（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

Baseline E-RS:COPD Scores	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
E-RS:COPD Score				
n	870	860	205	213
Mean (SD)	13.20 (5.828)	12.97 (5.928)	13.54 (5.439)	13.00 (5.576)
Min, Max	0.7, 30.6	0.0, 34.7	1.6, 30.6	0.3, 26.9

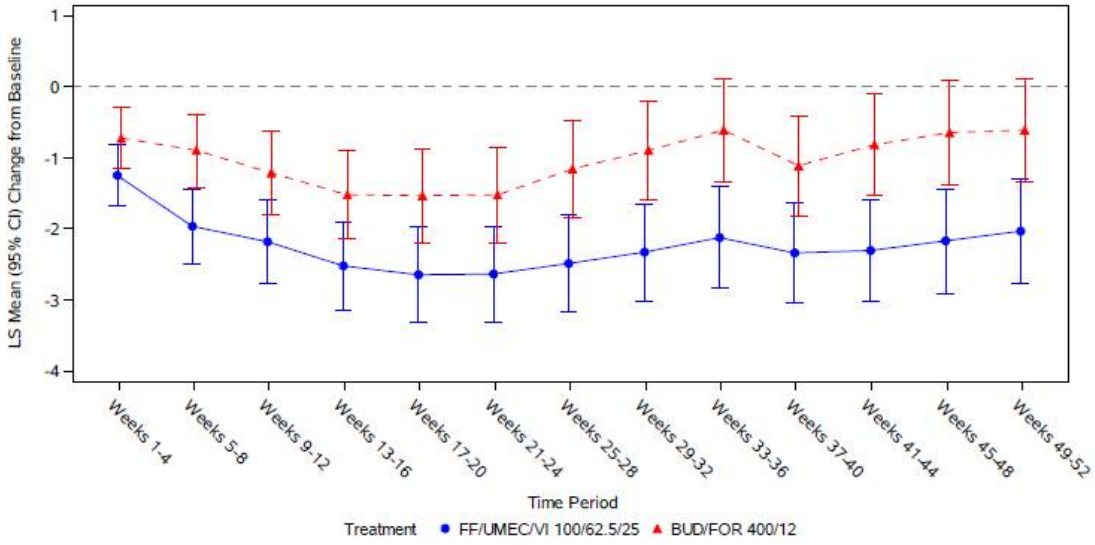
Source: CTT116853 CSR Table 2.059, Table 2.063
Note: Baseline was defined as the mean of E-RS:COPD scores from day -14 to day -1. Baseline was only calculated if 7 or more days had non-missing scores present.
Note: The E-RS:COPD score was computed across 11 of the 14 EXACT items and has a theoretical range of 0 to 40, with higher values indicating more severe symptoms.

FF/UMEC/VI 群は投与 24 週間（ITT 集団）及び投与 52 週間（EXT 集団）のいずれにおいても、E-RS:COPD 総スコアによって 4 週間毎に測定される COPD 症状を BUD/FOR 群に比べて統計学的に有意に軽減させた（ITT 集団：$p<0.001$、EXT 集団：投与 1～4 週目を除き、$p<0.05$）（図 2.7.3.2-27 及び図 2.7.3.2-28）。



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 interaction and treatment by time period interactions.

図 2.7.3.2-27　24 週間の治療期間における E-RS:COPD 総スコアの 4 週間毎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 2.44
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 2.7.3.2-28　52 週間の治療期間における E-RS:COPD 総スコアの 4 週間毎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）

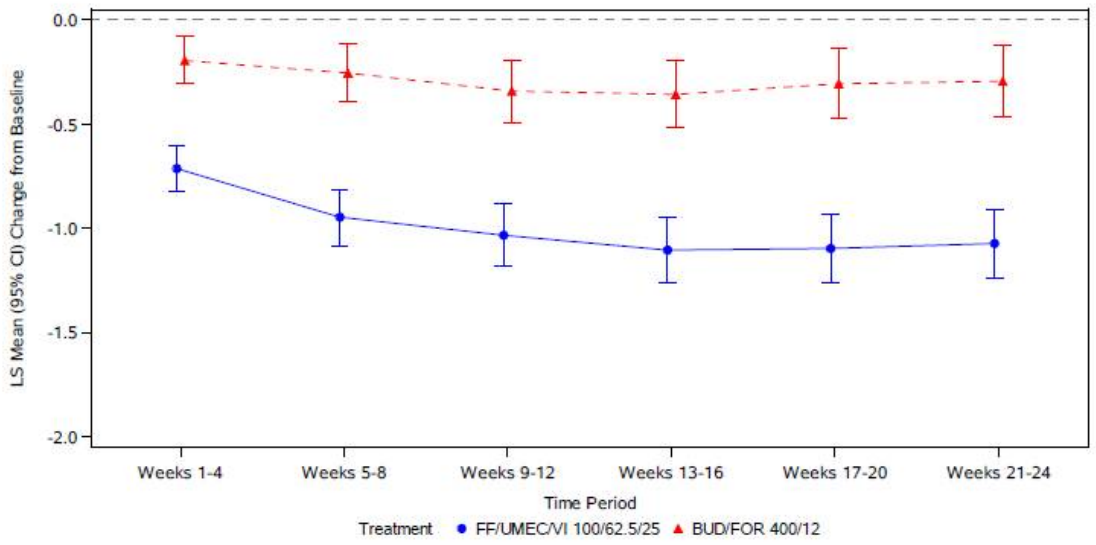
ベースライン時の E-RS:COPD 下位尺度スコアの平均値は、ITT 集団及び EXT 集団のいずれにおいても各治療群で同程度であった（表 2.7.3.2-56）。

表 2.7.3.2-56　ベースライン時の E-RS:COPD 下位尺度スコア（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

Baseline E-RS:COPD Subscale Scores	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
Breathlessness Score				
n	870	860	205	213
Mean (SD)	6.72 (3.140)	6.49 (3.222)	6.95 (3.005)	6.55 (3.100)
Min, Max	0.0, 15.1	0.0, 16.0	0.0, 15.1	0.0, 14.6
Cough & Sputum Score				
n	870	860	205	213
Mean (SD)	3.59 (1.578)	3.59 (1.535)	3.70 (1.534)	3.50 (1.405)
Min, Max	0.0, 8.8	0.0, 9.6	0.0, 8.8	0.0, 8.0
Chest Symptoms Score				
n	870	860	205	213
Mean (SD)	2.88 (1.870)	2.89 (1.906)	2.90 (1.774)	2.96 (1.840)
Min, Max	0.0, 8.8	0.0, 9.3	0.0, 8.3	0.0, 7.4

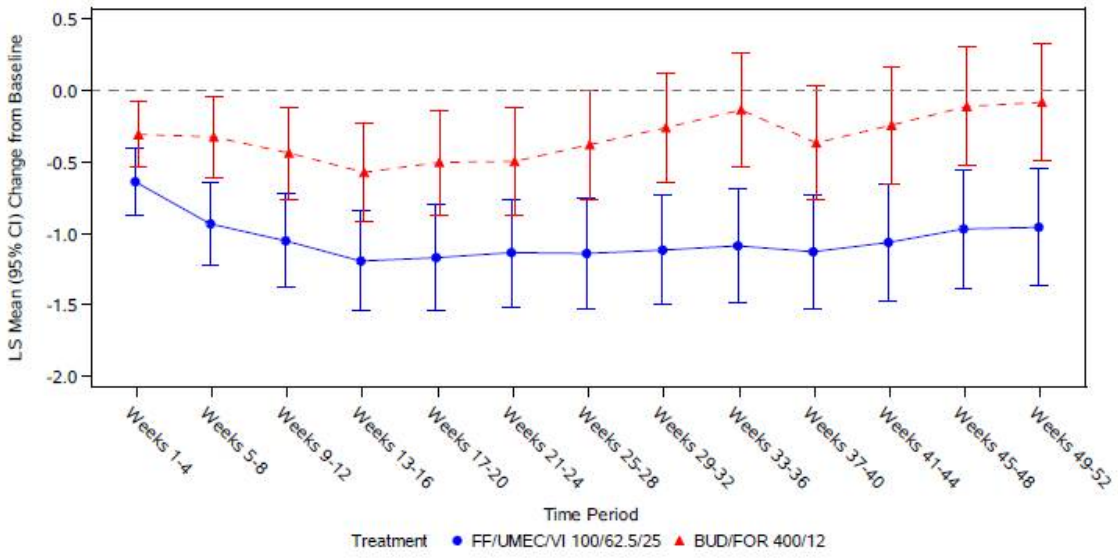
Source: CTT116853 CSR Table 2.060, Table 2.061, Table 2.062, Table 2.064, Table 2.065, Table 2.066
Note: Baseline was defined as the mean of E-RS:COPD scores from Day -14 to Day -1. Baseline was only calculated if 7 or more days had non-missing scores present.

E-RS:COPD 下位尺度スコアでは、ITT 集団における息切れ、咳嗽／喀痰、胸部症状並びに EXT 集団における息切れ、胸部症状の下位尺度スコアで、E-RS:COPD 総スコアと同様の結果がみられた（図 2.7.3.2-29、図 2.7.3.2-30、図 2.7.3.2-31、図 2.7.3.2-33 及び図 2.7.3.2-34）。EXT 集団では、咳嗽／喀痰の下位尺度スコアのベースラインからの減少が BUD/FOR 群と比較して FF/UMEC/VI 群で大きかったが、治療群間で統計学的に有意な差はなかった（図 2.7.3.2-32）。



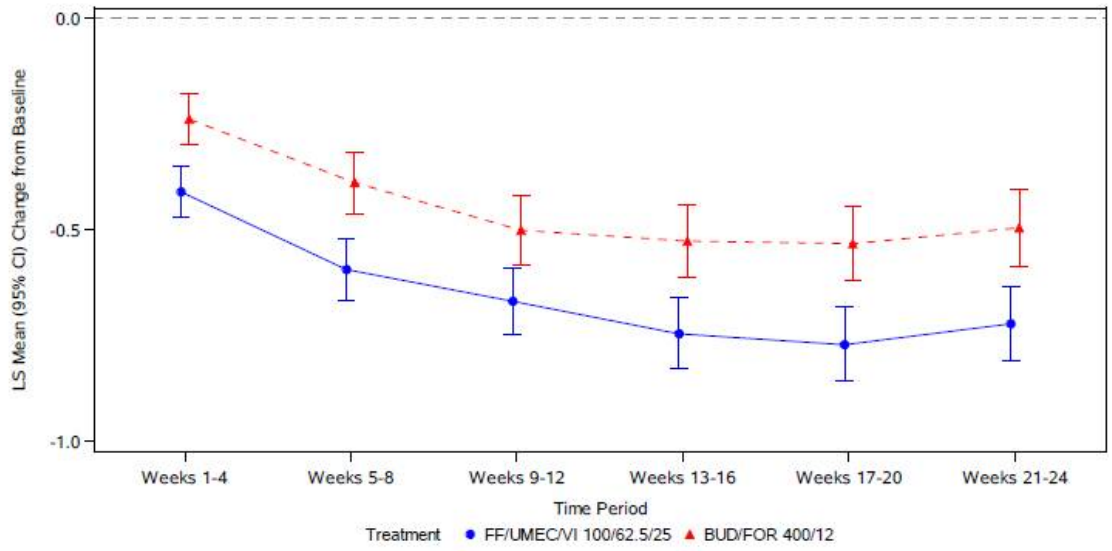
Source: CTT116853 CSR Figure 2.41
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (screening), geographical region, time period, baseline, baseline by time period interaction and treatment by time period interactions.

図 2.7.3.2-29　24 週間の治療期間における E-RS:COPD 息切れスコアの 4 週間毎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）



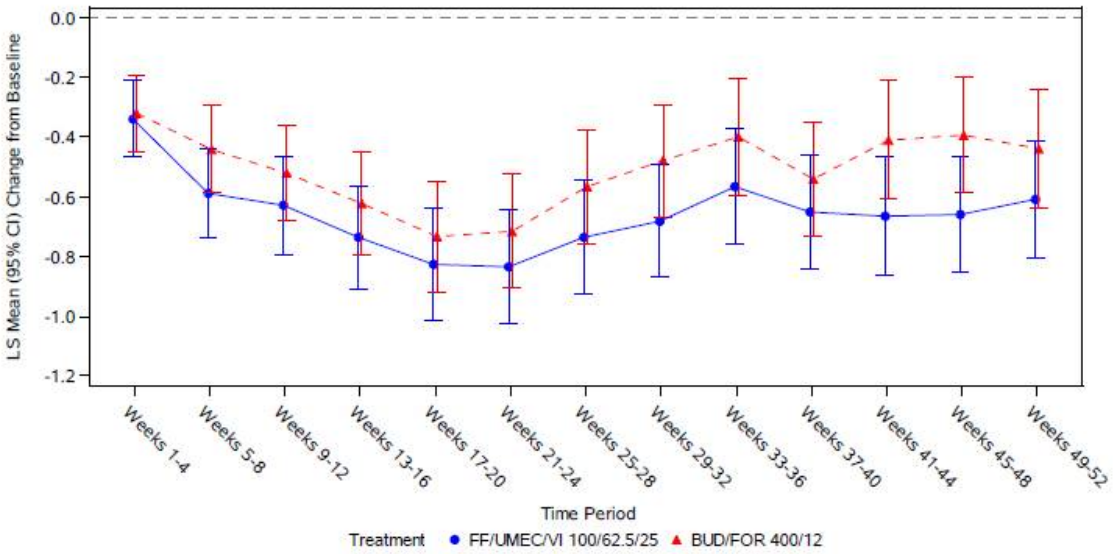
Source: CTT116853 CSR Figure 2.45
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (screening), geographical region, time period, baseline, baseline by time period interaction and treatment by time period interactions.

図 2.7.3.2-30　52 週間の治療期間における E-RS:COPD 息切れスコアの 4 週間毎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）



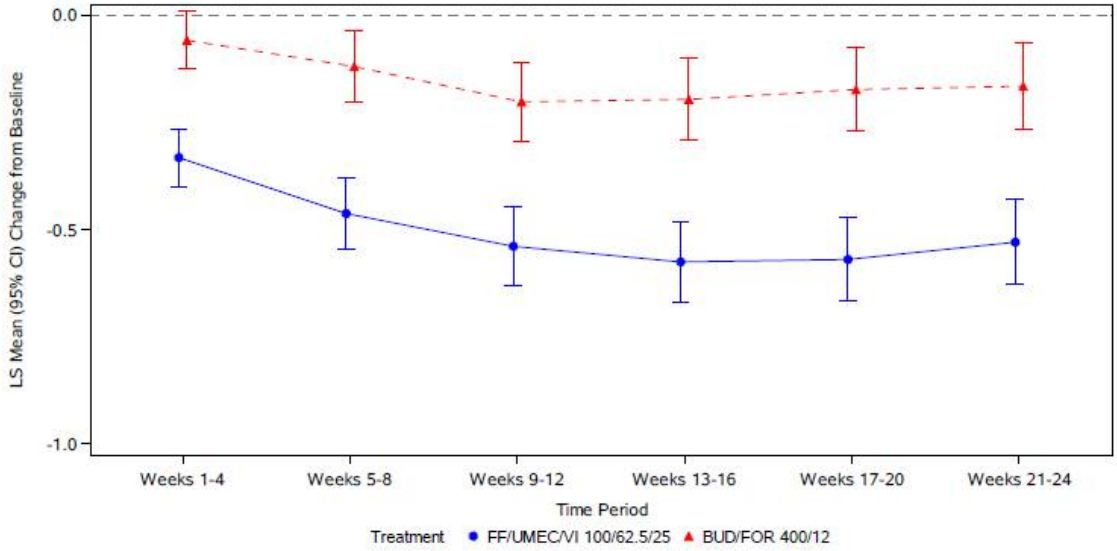
Source: CTT116853 CSR Figure 2.42
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (screening), geographical region, time period, baseline, baseline by time period interaction and treatment by time period interactions.

図 2.7.3.2-31　24 週間の治療期間における E-RS:COPD 咳嗽／喀痰スコアの 4 週間毎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）



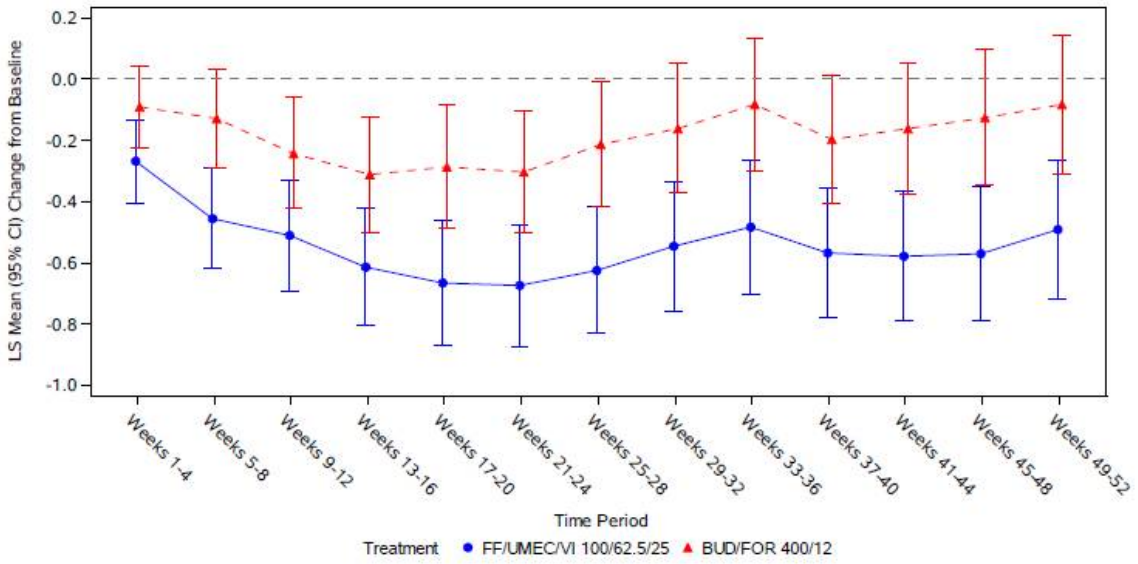
Source: CTT116853 CSR Figure 2.46
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (screening), geographical region, time period, baseline, baseline by time period interaction and treatment by time period interactions.

図 2.7.3.2-32　52 週間の治療期間における E-RS:COPD 咳嗽／喀痰スコアの 4 週間毎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 2.43
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 2.7.3.2-33　24 週間の治療期間における E-RS:COPD 胸部症状スコアの 4 週間毎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 2.47
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 2.7.3.2-34　52 週間の治療期間における E-RS:COPD 胸部症状スコアの 4 週間毎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）

2.7.3.2.3.2.6.2.　E-RS:COPD スコア及び下位尺度（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

投与 24 週間（ITT 集団）及び投与 52 週間（EXT 集団）を通して、E-RS:COPD スコアに臨床的に意義のある改善（4 週間毎のベースラインからの総スコア平均変化量の減少が 2 単位以上）がみられた被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群で BUD/FOR 群と比べて高かった。奏効例に関して、FF/UMEC/VI 群の BUD/FOR 群に対するオッズ比は、統計学的に有意であった（ITT 集団でのオッズ比：1.59～1.76、すべての評価時点で $p<0.001$、EXT 集団でのオッズ比：1.46～2.27、投与 13～16 週目を除き $p<0.05$）（表 2.7.3.2-57）。

ITT 集団における E-RS:COPD 総スコアの 3 つの下位尺度スコアの奏効例のプロファイルは E-RS:COPD 総スコアと同様で、FF/UMEC/VI 群で有意であった（息切れスコアの BUD/FOR 群に対する FF/UMEC/VI 群のオッズ比：1.68～1.91、すべての評価時点で $p<0.001$、咳嗽／喀痰スコアの BUD/FOR 群に対する FF/UMEC/VI 群のオッズ比：1.30～1.60、すべての評価時点で $p<0.05$、胸部症状スコアの BUD/FOR 群に対する FF/UMEC/VI 群のオッズ比：1.53～1.66、すべての評価時点で $p<0.001$）。

EXT 集団における E-RS:COPD の息切れスコアの奏効は E-RS:COPD 総スコアと同様で、4 週間毎の非奏効例に対する奏効例のオッズの治療群の比は、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意であった（オッズ比：1.60～2.32、すべての評価時点で $p<0.05$）。また、E-RS:COPD の咳嗽／喀痰スコア及び胸部症状スコアの奏効は、E-RS:COPD 総スコアと同様の方向性を示した。4 週間毎の非奏効例に対する奏効例のオッズの治療群の比は、咳嗽／喀痰スコアでは 13 の 4 週間の期間のうち 6 期間で FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意であり（オッズ比：1.14～

2.13）、胸部症状スコアでは 13 の 4 週間の期間のうち 10 期間で FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意であった（オッズ比：1.38～1.86）。

表 2.7.3.2-57　E-RS:COPD 総スコア及び下位尺度スコアの奏効例の割合（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

E-RS:COPD and Subscale Responders across 4-weekly Time Periods	Range Over Each 4-Weekly Period			
	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
E-RS:COPD Score				
% Responders[1]	36-49	26-38	36-53	26-42
% Non-responders[1]	51-64	62-74	47-64	58-74
FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR				
Odds ratios	1.59 to 1.76	-	1.46 to 2.27	-
p-values	<0.001	-	≤0.049 except Week 13-16	-
Breathlessness Score				
% Responders[2]	37-47	24-34	36-51	22-37
% Non-responders[2]	53-63	66-76	49-64	63-78
FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR				
Odds ratios	1.68 to 1.91	-	1.60 to 2.32	-
p-values	<0.001	-	≤0.022	-
Cough & Sputum Score				
% Responders[3]	33-47	28-40	35-53	29-44
% Non-responders[3]	53-67	60-72	47-65	56-71
FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR				
Odds ratios	1.30 to 1.60	-	1.14 to 2.13	-
p-values	<0.019	-	≤0.038 at Week 5-8, 29-32, 37-40, 41-44, 45-48 and 49-52	-
Chest Symptoms Score				
% Responders[3]	29-41	22-31	27-46	23-35
% Non-responders	59-71	69-78	54-73	65-77
FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR				
Odds ratio	1.53 to 1.66	-	1.38 to 1.86	-
p-values	<0.001	-	≤0.043 except Week 1-4, 9-12, and 49-52	-

Source: CTT116853 CSR Table 2.075, Table 2.076, Table 2.077, Table 2.078, Table 2.079, Table 2.080, Table 2.081, Table 2.082
1. Response was defined as a 4-weekly mean change from baseline ≤ -2. Non-response was defined as a change from baseline > -2 or a missing score.
2. Response was defined as a 4-weekly mean change from baseline ≤ -1. Non-response was defined as a change from baseline > -1 or a missing score.
3. Response was defined as a 4-weekly mean change from baseline ≤ -0.7. Non-response was defined as a change from baseline > -0.7 or a missing score.
Note: Analysis performed using a generalised linear mixed model with a logit link function and covariates of treatment group, smoking status (screening), geographical region, time period, baseline, and baseline-by-time period and treatment-by-time period interactions.

2.7.3.2.3.2.7.　BDI focal score／TDI focal score

2.7.3.2.3.2.7.1.　BDI focal score

BDI focal score のより低値は、呼吸困難の程度が重度であることを示す。

ITT 集団及び EXT 集団のいずれにおいても、BDI focal score の平均値は両治療群で同程度あり、中等度の呼吸困難の程度であった（表 2.7.3.2-58）。

表 2.7.3.2-58　BDI focal score （CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

BDI Focal Score	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
n	903	888	209	218
Mean (SD)	5.7 (1.77)	5.5 (1.83)	5.9 (1.58)	5.5 (1.70)
Min, Max	0, 12	0, 12	0, 11	0, 12

Source: CTT116853 CSR Table 2.083 and Table 2.084
Note: BDI focal score ranges from 0 to 12 with lower scores indicating more impairment.

2.7.3.2.3.2.7.2.　TDI focal score

投与 24 週目（ITT 集団）の TDI focal score は、両治療群ともに臨床的に意義のある改善（評価時点のスコアが 1 点以上）がみられた（表 2.7.3.2-59）。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）。投与 52 週目（EXT 集団）においても FF/UMEC/VI 群で BUD/FOR 群と比較して TDI focal score に大きな増加がみられたが、治療群間で統計学的に有意な差はみられなかった。

表 2.7.3.2-59　TDI focal score の解析結果
（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

TDI Focal Score Timepoint	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
Week 4				
n[1] analysable data	883	862	207	213
n[2] analysable data at Week 4	876	846	203	209
LS Mean (SE)	1.78 (0.091)	1.29 (0.092)	1.66 (0.194)	0.96 (0.191)
95% CI	1.61, 1.96	1.11, 1.47	1.28, 2.04	0.58, 1.33
FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR				
Difference (SE)	0.49 (0.130)	-	0.71 (0.273)	-
95% CI	0.24, 0.75	-	0.17, 1.24	-
p-value	<0.001	-	0.010	-
Week 24				
n[1] analysable data	883	862	207	213
n[2] analysable data at Week 24	839	788	198	194
LS Mean (SE)	2.29 (0.096)	1.72 (0.099)	1.97 (0.207)	1.70 (0.208)
95% CI	2.10, 2.48	1.52, 1.91	1.56, 2.37	1.29, 2.11
FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR				
Difference (SE)	0.57 (0.138)	-	0.26 (0.294)	-
95% CI	0.30, 0.84	-	-0.32,0.84	-
p-value	<0.001	-	0.373	-
Week 52				
n[1] analysable data	-	-	207	213
n[2] analysable data at Week 52	-	-	182	173
LS Mean (SE)	-	-	1.74 (0.221)	1.39 (0.226)
95% CI	-	-	1.30,2.17	0.95,1.84
FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR				
Difference (SE)	-	-	0.34 (0.317)	-
95% CI	-	-	-0.28,0.97	-
p-value	-	-	0.279	-

Source: CTT116853 CSR Table 2.087, Table 2.088
1. Number of subjects with analysable data for one or more time points.
2. Number of subjects with analysable data at the current time point.
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (screening), geographical region, visit, BDI focal score, BDI focal score by visit and treatment by visit interactions.

2.7.3.2.3.2.7.3. TDI focal score に基づく TDI 奏効例の割合

投与 24 週目（ITT 集団）の TDI focal score に臨床的に意義のある改善（評価時点のスコアが 1 点以上）がみられた被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群で BUD/FOR 群と比べて高かった。奏効例に関して、FF/UMEC/VI 群の BUD/FOR 群に対するオッズ比は、統計学的に有意であった（オッズ比：1.61、p<0.001）（表 2.7.3.2-60）。投与 52 週目（EXT 集団）においても、TDI focal score に臨床的に意義のある改善がみられた被験者の割合は FF/UMEC/VI 群で BUD/FOR 群と比較して高かったが、治療群間で統計学的に有意な差はみられなかった。

表 2.7.3.2-60 TDI focal score の奏効例の割合
（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

TDI Response[1]	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
Week 4				
n	896	872	205	214
Responder	518 (58)	426 (49)	113 (55)	99 (46)
Non-responder	378 (42)	446 (51)	92 (45)	115 (54)
FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR				
Odds ratio[2]	1.52	-	1.51	-
95% CI	1.25, 1.86	-	1.01, 2.26	-
p-value	<0.001	-	0.047	-
Week 24				
n	903	888	204	216
Responder	553 (61)	455 (51)	122 (60)	112 (52)
Non-responder	350 (39)	433 (49)	82 (40)	104 (48)
FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR				
Odds ratio[2]	1.61	-	1.41	-
95% CI	1.33, 1.95	-	0.95, 2.09	-
p-value	<0.001	-	0.089	-
Week 52				
n	-	-	209	218
Responder	-	-	110 (53)	101 (46)
Non-responder	-	-	99 (47)	117 (54)
FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR				
Odds ratio[2]	-	-	1.35	-
95% CI	-	-	0.91,1.99	-
p-value	-	-	0.132	-

Source: CTT116853 CSR Table 2.091, Table 2.092
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 missing data.
2. Ratio of odds of response vs. non-response.
Note: Analysis performed using a generalised linear mixed model with covariates of treatment group, smoking status (screening), geographical region, visit, BDI focal score, and BDI focal score-by-visit and treatment-by-visit interactions.

2.7.3.2.3.2.8. 日常生活動作質問票

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）であった日数の割合は、両治療群ともにベースライン時には低かった（範囲：4.3～5.3%）（表 2.7.3.2-61）。

表 2.7.3.2-61　日常生活動作質問票のベースライン時における各スコアの日数の割合（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

Percentage of Days Reporting:	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
n with Baseline data	870	860	205	213
Score of 0 - Fewer activities than usual				
Mean (SD)	36.9 (36.39)	40.2 (37.25)	39.6 (36.79)	41.2 (37.19)
Min, Max	0, 100	0, 100	0, 100	0, 100
Score of 1 - No effect on activities				
Mean (SD)	57.8 (38.13)	54.9 (38.25)	55.5 (38.21)	54.5 (37.64)
Min, Max	0, 100	0, 100	0, 100	0, 100
Score of 2 - More activities than usual				
Mean (SD)	5.3 (11.70)	4.9 (12.01)	4.8 (10.30)	4.3 (10.37)
Min, Max	0, 100	0, 93	0, 71	0, 71

Source: CTT116853 CSR Table 2.097, Table 2.098
Note: Baseline is defined as the percentage of days reporting each score (0=fewer activities than usual, 1=no effect on activities or 2=more activities than usual) from day -14 to day -1. Baseline is only calculated if 7 or more days have non-missing scores present.

投与 24 週間（ITT 集団）及び投与 52 週間（EXT 集団）を通して、ベースラインからの平均変化量はごくわずか（範囲：-0.1～0.3%）であり、治療群間で統計学的に有意な差はみられなかった（表 2.7.3.2-62）。

表 2.7.3.2-62　日常生活動作質問票のスコア 2 の日数の割合（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

Daily Activity Question - Percentage of Days Reporting a Score of 2[1]	ITT Population (Weeks 1-24)		EXT Population (Weeks 1-52)	
	FF/UMEC/VI N=911	BUD/FOR N=899	FF/UMEC/VI N=210	BUD/FOR N=220
n	909	894	210	219
LS Mean (SE)	5.1 (0.38)	5.0 (0.39)	4.6 (0.70)	4.9 (0.69)
95% CI	4.4, 5.9	4.2, 5.8	3.2, 6.0	3.5, 6.2
LS Mean change (SE)	0.0 (0.38)	-0.1 (0.39)	0.0 (0.70)	0.3 (0.69)
95% CI	-0.7, 0.8	-0.8, 0.7	-1.4, 1.4	-1.1, 1.7
FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR				
Difference (SE)	0.1 (0.51)	-	-0.3 (0.95)	-
95% CI	-0.9, 1.1	-	-2.1, 1.6	-
p-value	0.817	-	0.767	-

Source: CTT116853 CSR Table 2.099, Table 2.100
1. Score of 2 = more activities than usual
Note: Analysis performed using an ANCOVA model with covariates of treatment group, smoking status (screening), geographical region, and baseline.

2.7.3.2.3.2.9.　COPD Assessment Test（CAT）

ベースライン時の CAT スコアの平均値は、ITT 集団及び EXT 集団のいずれにおいても各治療群で同程度であった（表 2.7.3.2-63）。

表 2.7.3.2-63　ベースライン時の CAT スコア
（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

Baseline CAT Score	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	902	885	209	217
Mean	17.6	17.8	18.1	17.7
(SD)	(6.43)	(6.24)	(6.29)	(5.93)
Min, Max	2, 40	0, 39	2, 37	3, 36

Source: CTT116853 CSR Table 2.101, Table 2.102
Note: Baseline was defined as the score recorded prior to dosing on Day 1.
Note: CAT scores can range from 0 to 40 with higher scores indicating greater disease impact.

ITT 集団

投与 4 週目及び投与 24 週目において、FF/UMEC/VI 群では CAT スコアに臨床的に意義のある改善（ベースラインからの 2 点以上の減少と定義）が認められたが、BUD/FOR 群では認められなかった（表 2.7.3.2-64）。投与 4 週目で-0.7 点、投与 24 週目で-0.9 点の治療群間差がみられ、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意であった（いずれも $p \leq 0.003$）。

EXT 集団

投与 24 週目において、FF/UMEC/VI 群では CAT スコアに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（表 2.7.3.2-64）。治療群間差は-1.1 点であり、統計学的に有意な差がみられた（$p=0.035$）。投与 52 週目において、FF/UMEC/VI 群では BUD/FOR 群と比較して、CAT スコアのベースラインからの大幅な減少がみられたが、治療群間差に統計学的に有意な差はみられなかった。投与 4 週目のベースラインからの変化量は、いずれの治療群でも同程度であった。

表 2.7.3.2-64　CAT スコアの解析結果（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

CAT Score	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
Week 4				
n1 / n2	882 / 873	859 / 842	207 / 203	212 / 208
LS Mean (SE)	15.6 (0.17)	16.3 (0.17)	16.3 (0.35)	16.6 (0.34)
95% CI	15.3, 16.0	16.0, 16.7	15.7, 17.0	15.9, 17.2
LS Mean Change (SE)	-2.0 (0.17)	-1.3 (0.17)	-1.6 (0.35)	-1.4 (0.34)
95% CI	-2.4, -1.7	-1.7, -1.0	-2.3, -0.9	-2.0, -0.7
FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR				
Difference (SE)	-0.7 (0.24)		-0.2 (0.49)	
95% CI	-1.2, -0.2		-1.2, 0.7	
p-value	0.003		0.660	
Week 24				
n1 / n2	882 / 837	859 / 785	207 / 198	212 / 193
LS Mean (SE)	15.2 (0.18)	16.0 (0.19)	15.3 (0.37)	16.4 (0.37)
95% CI	14.8, 15.5	15.7, 16.4	14.6, 16.0	15.7, 17.1
LS Mean Change (SE)	-2.5 (0.18)	-1.6 (0.19)	-2.6 (0.37)	-1.5 (0.37)
95% CI	-2.9, -2.2	-2.0, -1.3	-3.3, -1.9	-2.2, -0.8
FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR				
Difference (SE)	-0.9 (0.26)		-1.1 (0.52)	
95% CI	-1.4, -0.4		-2.1, -0.1	
p-value	<0.001		0.035	
Week 52				
n1 / n2	-	-	207 / 182	212 / 172
LS Mean (SE)	-	-	16.2 (0.41)	17.0 (0.42)
95% CI	-	-	15.4, 17.0	16.1, 17.8
LS Mean Change (SE)	-	-	-1.7 (0.41)	-1.0 (0.42)
95% CI	-	-	-2.5, -0.9	-1.8, -0.1
FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR				
Difference (SE)	-		-0.8 (0.58)	
95% CI	-		-1.9, 0.4	
p-value	-		0.181	

Source: CTT116853 CSR Table 2.105, Table 2.106
n1 / n2 = number of subjects with analysable data for one or more endpoints/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.

また、FF/UMEC/VI 群（53%）では CAT の MCID（ベースラインからの 2 点以上の減少）以上の改善がみられた被験者の割合が 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。

2.7.3.2.4. 200109 試験及び 200110 試験

200109 試験の被験者の内訳及び解析対象集団は 2.7.6. 200109 試験の表 6 及び表 7、200110 試験は 2.7.6. 200110 試験の表 6 及び表 7 に示す。

2.7.3.2.4.1. 人口統計学的特性及びベースライン特性

200109 試験及び 200110 試験では、ITT 集団の人口統計学的特性は各治療群で同様であった。各試験のいずれの治療群でも、被験者は主に白人、過半数が男性であり、平均年齢は 62～64 歳であった（2.7.6. 200109 試験の表 8 及び 2.7.6. 200110 試験の表 8）。200110 試験では、200109 試験と比較して、両治療群において現喫煙者が多かった。また、各試験の両治療群において、被験者の大半では、スクリーニング前の 12 ヵ月間に抗菌薬又はステロイド薬のいずれかを必要とする COPD 増悪や入院が必要となる増悪はみられなかった（2.7.6. 200109 試験の表 10 及び 2.7.6. 200110 試験の表 10）。

ベースラインの疾患特性

スクリーニング時における COPD の罹病期間及び GOLD の重症度分類を 2.7.4.1.3.2.1.4.に示す。UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群及びプラセボ＋FF/VI 群について以下に要約する。

200109 試験及び 200110 試験において、COPD の罹病期間及び GOLD の重症度分類でグループ B/D に分類される被験者の割合は、全体においても、いずれの治療群においても同程度であった。COPD 罹病期間は、被験者の過半数（各試験で 60%以上）で 1～10 年間であり、各治療群で同様であった。被験者は中等度～高度の気流閉塞がみられ、各試験の各治療群で気管支拡張薬投与後の FEV_1 の予測値に対する割合は同程度であった（2.7.6. 200109 試験の表 11 及び 2.7.6. 200110 試験の表 11）。サルブタモールに対する可逆性が示された被験者の割合は、両試験の各治療群で同程度（200109 試験：プラセボ＋FF/VI 群で 29%及び UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群で 28%、200110 試験：プラセボ＋FF/VI 群で 25%及び UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群で 32%）であり、両試験の各治療群の被験者の過半数で可逆性が認められなかった（2.7.6. 200109 試験の表 12 及び 2.7.6. 200110 試験の表 12）。

2.7.3.2.4.2. 有効性の結果

200109 試験及び 200110 試験は同じデザインの試験である。そのため、有効性の結果は両試験で設定した各評価項目に関して表形式で横並びに表示する。検定の階層（2.7.3.1.4.4.2.）に従い、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 試験では、FEV_1 トラフ値及び投与後 0～6 時間の FEV_1 加重平均値に関して、プラセボ＋FF/VI 群と比較して、UMEC 125 μg＋FF/VI 群では統計学的に有意であり、当該試験のステップダウン閉検定手順における階層基準に適合したことから、UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群のプラセボ＋FF/VI 群との比較を行った。

2.7.3.2.4.2.1. FEV1 トラフ値のベースラインからの変化量

ベースライン時の FEV_1 値は、両試験のいずれの治療群でも同程度であった。両試験の投与 85 日目の FEV_1 トラフ値に、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なベースラインからの改善がみられた（表 2.7.3.2-65）。

表 2.7.3.2-65 投与 85 日目の FEV1 トラフ値のベースラインからの変化量の解析結果（200109 試験及び 200110 試験、ITT 集団）

Trough FEV_1 (L)	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
Baseline				
All Subjects, n	205	206	205	206
Mean (SD)	1.241 (0.4617)	1.205 (0.4855)	1.391 (0.5165)	1.369 (0.4688)
Day 85 (Primary Endpoint)				
n1/n2	205/190	206/195	205/179	205/195
LS Mean Change (SE)	-0.020 (0.0111)	0.103 (0.0110)	-0.030 (0.0110)	0.092 (0.0107)
UMEC 62.5+FF/VI 100/25 vs. Placebo+FF/VI 100/25				
Difference	-	0.124	-	0.122
95% CI	-	0.093, 0.154	-	0.091, 0.152
p-value	-	<0.001	-	<0.001

Source: 200109 CSR Table 6.01, Table 6.03, 200110 CSR Table 6.01, Table 6.03
n1/n2 =number of subjects with analysable data for one or more endpoints/current timepoint.
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment, baseline (mean of the two assessments made 30 min and 5 min pre-dose on Day 1), smoking status, Day, Day-by-baseline and Day by-treatment interactions.
Note: An additional UMEC 125＋FF/VI arm was included in the analysis but results are not presented here.

いずれの試験においても、プラセボ＋FF/VI 群と比較して、UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群でみられた FEV_1 トラフ値のベースラインからの大きな改善は 12 週間（85 日間）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）。

2.7.3.2.4.2.1.1. FEV1 トラフ値がベースラインから 100 mL 以上の増加した被験者の割合

200109 試験及び 200110 試験では、FEV_1 トラフ値がベースラインから 100 mL 以上増加した被験者の割合を有効性のその他の評価項目とした。

いずれの試験においても、FEV_1 トラフ値がベースラインから 100 mL 以上増加しなかった被験者の割合に対する増加した被験者の割合のオッズは、すべての評価時点で、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高かった（すべての評価時点で $p<0.001$）。投与 85 日目のデータを表 2.7.3.2-66 に示す。

表 2.7.3.2-66　投与 85 日目の FEV1 トラフ値がベースラインから 100 mL 以上増加した被験者の割合に関する解析結果（200109 試験及び 200110 試験、ITT 集団）

	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
Day 85				
n	205	206	205	206
Increase[1], n (%)	27 (13)	94 (46)	28 (14)	88 (43)
No Increase, n (%)	178 (87)	112 (54)	177 (86)	118 (57)
Column vs. Placebo+FF/VI 100/25				
Odds Ratio	-	5.6	-	4.8
95% CI	-	3.4, 9.1	-	2.9, 7.8
p-value	-	<0.001	-	<0.001

Source: 200109 CSR Table 6.14, 200110 CSR Table 6.14

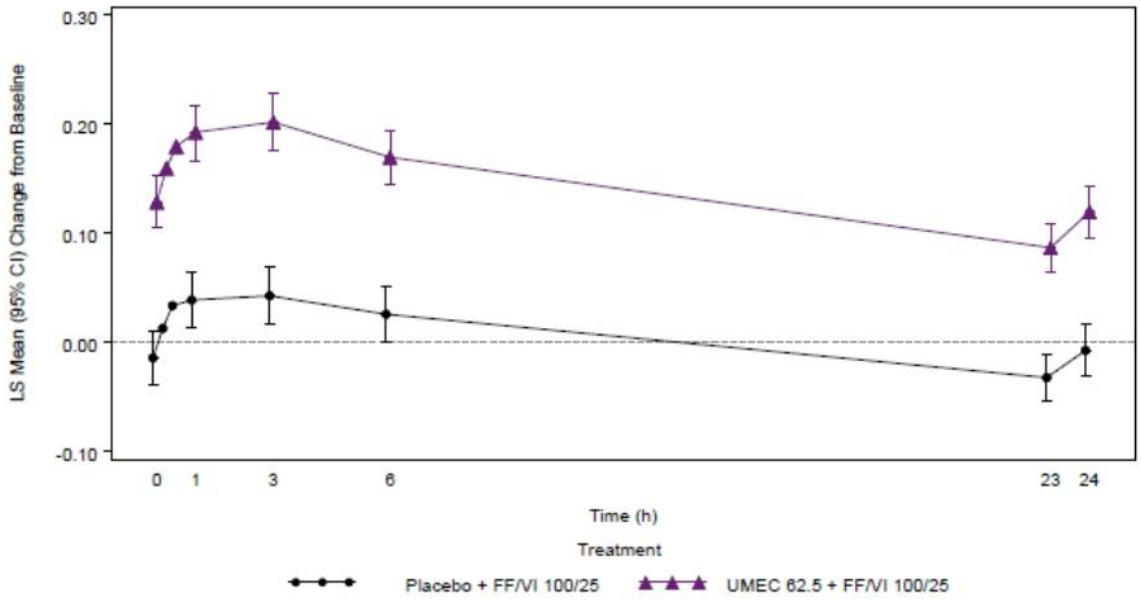
Note: Analysis performed using logistic regression with covariates of treatment, baseline (mean of the two assessments made 30 min and 5 min pre-dose on Day 1) and smoking status. A UMEC 125＋FF/VI treatment arm was also included but data are not presented here.

1. Increase is defined as a trough FEV_1 of ≥100 mL above baseline (the mean of the two values recorded 30 min and 5 min pre-dose on Day 1). No increase is defined as a trough FEV_1 <100 mL above baseline or a missing trough with no subsequent non-missing trough assessments. The classification was not derived if the trough FEV_1 value was missing but subsequent non-missing trough assessments were present.

2.7.3.2.4.2.2.　連続スパイロメトリー測定値

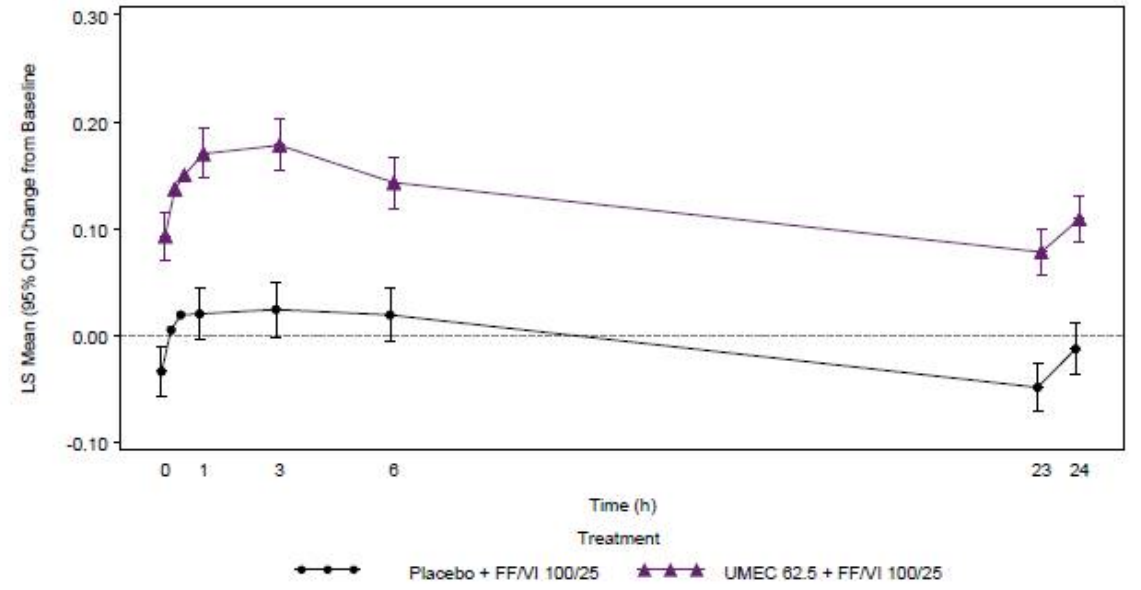
2.7.3.2.4.2.2.1.　連続 FEV1 値

200109 試験及び 200110 試験では、連続 FEV_1 値を有効性のその他の評価項目とした。投与 1 日目、28 日目及び 84 日目の FEV_1 値のベースラインからの変化量は、投与 15 分後以降の全測定時点において、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（両試験のすべての評価時点で $p<0.001$）。投与 84 日目における FEV_1 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の経時的変化を図 2.7.3.2-35（200109 試験）及び図 2.7.3.2-36（200110 試験）に示す。



Source: 200109 Integrated data Figure 99.1
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment, baseline (mean of the two FEV_1 assessments made 30 min and 5 min pre-dose on Day 1), smoking status, time, time by baseline and time by treatment interactions.
Note: The 95% CI values for the 15 min and 30 min measurements are not displayed.
Note: A UMEC 125＋FF/VI treatment arm was also included but data are not presented here.

図 2.7.3.2-35　投与 84 日目の FEV1 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の経時的変化（200109 試験、ITT 集団）



Source: 200110 Integrated data Figure 99.2
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment, baseline (mean of the two FEV_1 assessments made 30 min and 5 min pre-dose on Day 1), smoking status, time, time by baseline and time by treatment interactions.
Note: The 95% CI values for the 15 min and 30 min measurements are not displayed.
Note: A UMEC 125＋FF/VI treatment arm was also included but data are not presented here.

図 2.7.3.2-36　投与 84 日目の FEV1 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の経時変化（200110 試験、ITT 集団）

2.7.3.2.4.2.2.2. FEV1 加重平均値

200109 試験及び 200110 試験では、投与 84 日目の投与後 0～6 時間の FEV_1 加重平均値を有効性の副次評価項目とした。表 2.7.3.2-67 に示したように、いずれの試験の投与 84 日目の投与後 0～6 時間の FEV_1 加重平均値においても、UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群で、プラセボ＋FF/VI 群と比較して統計学的に有意な改善がみられた。

表 2.7.3.2-67 投与 84 日目の投与後 0～6 時間の FEV1 加重平均値（L）の解析結果（200109 試験及び 200110 試験、ITT 集団）

	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
Day 84				
n[1]	205	206	205	206
n[2]	191	195	180	195
LS mean (SE)	1.270 (0.0123)	1.422 (0.0122)	1.402 (0.0118)	1.548 (0.0115)
LS mean change (SE)	0.034 (0.0123)	0.187 (0.0122)	0.017 (0.0118)	0.164 (0.0115)
Column vs. Placebo+FF/VI 100/25				
Difference	-	0.153	-	0.147
95% CI	-	0.118, 0.187	-	0.114, 0.179
p-value	-	<0.001	-	<0.001

Source: 200109 CSR Table 6.08, 200110 CSR Table 6.08
Notes: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment, baseline (mean of the two assessments made 30 min and 5 min pre-dose on Day 1), smoking status, Day, Day by baseline and Day by treatment interactions. A UMEC 125＋FF/VI treatment arm was also included but data are not presented here.
1. Number of subjects with analysable data for one or more time points.
2. Number of subjects with analysable data at the current time point.

2.7.3.2.4.2.2.3. 投与 1 日目の投与後 0～6 時間に FEV1 値がベースラインから 12%以上かつ 200 mL 以上増加した被験者の割合

投与 1 日目の投与後 0～6 時間に FEV_1 値がベースラインから 12%以上かつ 200 mL 以上増加した被験者の割合は、UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群ではプラセボ＋FF/VI 群と比較して高かった。増加しなかった被験者に対する増加した被験者の割合のオッズは、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高かった［200109 試験：オッズ比：6.1、95%CI：3.7, 10.0、p<0.001（2.7.6. 200109 試験の表 20）及び 200110 試験：オッズ比：5.0、95%CI：3.1, 8.1、p<0.001（2.7.6. 200110 試験の表 20）］。

2.7.3.2.4.2.3. SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量

200109 試験及び 200110 試験では、投与 84 日目の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に関して、プラセボ＋FF/VI 群と比較して、UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群で大きな改善がみられた。この改善の差は、200109 試験では統計学的に有意ではなかったものの、200110 試験では統計学的に有意であった（表 2.7.3.2-68）。

表 2.7.3.2-68　投与 84 日目の SGRQ 総スコアの解析結果
（200109 試験及び 200110 試験、ITT 集団）

	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
Baseline				
All Subjects, n	204	205	206	203
Mean, SD	44.52, 16.974	44.48, 17.800	42.20, 17.300	44.14, 16.477
Day 84				
n[1]	200	199	192	195
n[2]	190	194	180	192
LS mean (SE)	42.33 (0.699)	41.51 (0.694)	42.98 (0.607)	40.82 (0.593)
LS mean change (SE)	-2.23 (0.699)	-3.05 (0.694)	0.59 (0.607)	-1.56 (0.593)
Column 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

Source: 200109 CSR Table 6.33, Table 6.38, 200110 CSR Table 6.33, Table 6.38
Notes: 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. SGRQ scores were calculated from the SGRQ-C scores using a standardized adjustment. A UMEC 125＋FF/VI treatment arm was also included but data are not presented here.
1. Number of subjects with analyzable data for one or more time points.
2. Number of subjects with analyzable data at the current time point.

2.7.3.2.4.2.3.1.　SGRQ 総スコアに基づく奏効例の割合

いずれの試験においても、投与 84 日目の SGRQ 総スコアに基づく奏効例［SGRQ 総スコアがベースライン（投与 1 日目の投与前に記録されたスコア）から 4 点以上減少した被験者と定義］の割合が、プラセボ＋FF/VI 群と比較して、UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群で高かった。投与 84 日目の非奏効例に対する奏効例のオッズは、200110 試験ではプラセボ＋FF/VI 群と比較して、UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群で統計学的に有意に高かったが、200109 試験では UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群で統計学的に有意ではなかった（表 2.7.3.2-69）。

表 2.7.3.2-69　投与 84 日目の SGRQ 総スコアに基づく奏効例の集計データ
（200109 試験及び 200110 試験、ITT 集団）

SGRQ Responders	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
Day 84				
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)
Column vs. Placebo+FF/VI 100/25				
Odds Ratio	-	1.20	-	2.01
95% CI	-	0.80, 1.80	-	1.28, 3.14
p-value	-	0.373	-	0.002

Source: 200109 CSR Table 6.40, 200110 CSR Table 6.40
Note: Analysis performed using logistic regression with covariates of treatment, baseline (score recorded prior to dosing on Day 1) and smoking status. A UMEC 125＋FF/VI treatment arm was also included but data are not presented here.
1. Response was defined as an SGRQ Total score of -4 units below baseline (score recorded prior to dosing on Day 1) or lower. Non-response was defined as a SGRQ Total score higher than -4 units below baseline, or a missing SGRQ Total score with no subsequent non-missing scores. The classification was not derived if the SGRQ Total score was missing but subsequent non-missing SGRQ Total scores were present.

2.7.3.2.4.2.4. CAT スコアからのベースラインからの変化量

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（2.7.6. 200109 試験の 17.1.2.及び 2.7.6. 200110 試験の 17.1.2.）。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。

2.7.3.2.4.2.5. 救済薬の使用状況

2.7.3.2.4.2.5.1. 救済薬の 1 日当たりの吸入数

いずれの試験においても、12 週間の治療期間における救済薬の 1 日当たりの平均吸入数のベースラインからの変化量の解析結果から、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減少がみられた（表 2.7.3.2-70）。

表 2.7.3.2-70 12 週間の治療期間の救済薬の平均吸入数（吸入数／日）の解析結果（200109 試験及び 200110 試験、ITT 集団）

Weeks 1-12	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
n	197	198	188	196
LS mean (SE)	1.9 (0.08)	1.5 (0.08)	1.6 (0.08)	1.3 (0.08)
LS mean change (SE)	-0.3 (0.08)	-0.7 (0.08)	-0.1 (0.08)	-0.4 (0.08)
Column 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

Source: 200109 CSR Table 6.32, 200110 CSR Table 6.32
Note: Analysis performed using an ANCOVA model with covariates of treatment, baseline and smoking status.
Note: A UMEC 125＋FF/VI treatment arm was also included but data are not presented here.

2.7.3.2.4.2.5.2. 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

いずれの試験においても、12 週間の治療期間を通して、救済薬の未使用日数の割合のベースラインからの平均変化量は、プラセボ＋FF/VI 群と比較して、UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群で大きかった。200109 試験では UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群で 14.2%（SD: 26.78）、プラセボ＋FF/VI 群で 3.8%（SD: 22.54）、200110 試験では UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群で 6.9%（SD: 23.95）、プラセボ＋FF/VI 群で 2.3%（SD: 21.62）であった（この評価項目については統計解析を実施していない）。

2.7.3.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

FF/UMEC/VI の臨床データパッケージの 5 試験のデータに関して併合解析を実施しなかったため、本項では各試験で共通（全試験もしくは数試験で共通）の評価項目の結果を比較する。200109 試験及び 200110 試験では、全体での COPD 増悪の発現件数が少なかったため、事後に 2 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。本項ではその結果も示す。

2.7.3.3.1. 被験者の内訳

各試験の被験者の内訳を、表 2.7.3.3-1（CTT116855 試験）、表 2.7.3.3-2（200812 試験）、表 2.7.3.3-3（CTT116853 試験）及び表 2.7.3.3-4（200109 試験及び 200110 試験）に示す。

CTT116855 試験及び CTT116853 試験では、被験者は治験薬投与中止後も試験参加の継続が奨励されたため、治験薬投与中止と試験中止の時期や理由が異なっていた。一方、200812 試験、200109 試験及び 200110 試験では、治験薬投与を中止した被験者は試験を中止した。5 試験のいずれにおいても、被験者の大半は治験薬投与を完了した。各試験の主な治験薬の投与中止理由は有害事象及び効果不十分であった。CTT116855 試験では、その他の 4 試験よりも被験者又は代諾者の希望により治験薬投与の中止を決定することが多かった。

表 2.7.3.3-1　被験者の内訳（CTT116855 試験、ITT 集団）

Status	Number (%) of Subjects			
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070	Total N=10,355
Study Treatment Completion Status				
Completed [1]	3393 (82)	3094 (75)	1504 (73)	7991 (77)
Prematurely discontinued	758 (18)	1040 (25)	566 (27)	2364 (23)
Adverse event	249 (6)	325 (8)	186 (9)	760 (7)
Lack of efficacy	163 (4)	313 (8)	172 (8)	648 (6)
Protocol deviation	32 (<1)	41 (<1)	19 (<1)	92 (<1)
Noncompliance with study treatment	22 (<1)	22 (<1)	12 (<1)	56 (<1)
Noncompliance with daily diary	11 (<1)	10 (<1)	6 (<1)	27 (<1)
Subject reached protocol defined stopping criteria	4 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	7 (<1)
Liver chemistry	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0
QTc	4 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	7 (<1)
Study closed/terminated	5 (<1)	2 (<1)	5 (<1)	12 (<1)
Lost to follow-up	21 (<1)	25 (<1)	14 (<1)	60 (<1)
Investigator discretion	33 (<1)	36 (<1)	15 (<1)	84 (<1)
Decision by subject or proxy	250 (6)	296 (7)	153 (7)	699 (7)
Subject relocated	31 (<1)	31 (<1)	20 (<1)	82 (<1)
Frequency of visits	8 (<1)	13 (<1)	6 (<1)	27 (<1)
Burden of procedures	51 (1)	49 (1)	38 (2)	138 (1)
Other	155 (4)	203 (5)	94 (5)	452 (4)
Unknown [2]	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)
Study Completion Status				
Completed [3]	3714 (89)	3598 (87)	1775 (86)	9087 (88)
Prematurely withdrawn	437 (11)	536 (13)	295 (14)	1268 (12)
Adverse event	162 (4)	180 (4)	111 (5)	453 (4)
Outcome non-fatal	77 (2)	89 (2)	53 (3)	219 (2)
Outcome fatal	85 (2)	91 (2)	58 (3)	234 (2)
Study closed/terminated	5 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	11 (<1)
Lost to follow-up	30 (<1)	36 (<1)	22 (1)	88 (<1)
Investigator discretion	47 (1)	57 (1)	28 (1)	132 (1)
Withdrew consent	192 (5)	261 (6)	130 (6)	583 (6)
Subject relocated	20 (<1)	27 (<1)	14 (<1)	61 (<1)
Frequency of visits	9 (<1)	8 (<1)	6 (<1)	23 (<1)
Burden of procedures	44 (1)	64 (2)	30 (1)	138 (1)
Other	123 (3)	177 (4)	86 (4)	386 (4)
Unknown [4]	1 (<1)	0	0	1 (<1)

Source: CTT116855 CSR Table 1.03, Table 1.04

1. A subject was considered to have completed study treatment if they did not prematurely discontinue study treatment and attended the Week 52 Visit.
2. Two subjects did not complete the study treatment period but the reason for non-completion was not entered into the eCRF.
3. A subject was considered to have completed the study if they either attended the Week 52 Visit or had a phone contact at Week 52.
4. One subject did not complete the study but reason for non-completion was not entered in the eCRF.

Note: Subjects may have only 1 primary reason for study treatment discontinuation or study withdrawal. Subject may have had more than 1 subreason underneath the primary reason and were not required to indicate subreasons; therefore, the percentages may not sum to 100%.

Note: One subject randomised to FF/UMEC/VI completed the study but was reported as prematurely withdrawn in the eCRF in error. This subject is summarised as “Prematurely withdrawn,” primary reason: Investigator discretion.

Note: 5 subjects (1 FF/UMEC/VI, 3 FF/VI, 1 UMEC/VI) attended Week 52 post-treatment but completed the treatment period. 4 subjects (2 FF/UMEC/VI, 2 FF/VI) attended Week 52 on-treatment. 3 of these did not complete the treatment period. 1 of these (FF/UMEC/VI) did complete the treatment period but is reported here as discontinued w/reason: Decision by subject or proxy, subreason: Other.

表 2.7.3.3-2　被験者の内訳（200812 試験、ITT 集団）

	Number of subjects, n (%)		
	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)	Total (N=1055)
Study Completion Status			
Completed Study [1]	497 (94)	496 (94)	993 (94)
Prematurely Withdrew from Study	30 (6)	32 (6)	62 (6)
Primary Reason [2] for Withdrawal from Study			
Adverse Event	21 (4)	11 (2)	32 (3)
Withdrew Consent	6 (1)	17 (3) [3]	23 (2)
Lost to Follow-up	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
Investigator Discretion	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Lack of Efficacy	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)

Source: 200812 CSR Table 1.4
1. A subject completing all periods of the study (Screening, Run-in, treatment, and Follow up) was considered to have completed the study.
2. Only one primary reason for study withdrawal was recorded for each subject.
3. There was one subject (Subject [redacted]) who experienced an SAE which lead to study withdrawal, although is not included in this table as withdrawing due to an AE. This subject was indicated as withdrawing from the study for the primary reason of 'withdrew consent'.

表 2.7.3.3-3　被験者の内訳（CTT116853 試験、ITT 集団）

Status	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=911	BUD/FOR 400/12 N=899	Total[3] N=1810
Study Treatment Completion Status[1]			
Completed	840 (92)	782 (87)	1622 (90)
Prematurely discontinued	71 (8)	117 (13)	188 (10)
Decision by subject or proxy	22 (2)	44 (5)	66 (4)
Adverse event	34 (4)	28 (3)	62 (3)
Lack of efficacy	10 (1)	37 (4)	47 (3)
Investigator discretion	1 (<1)	5 (<1)	6 (<1)
Protocol deviation	4 (<1)	1 (<1)	5 (<1)
Subject reached protocol defined stopping criteria	0	1 (<1)	1 (<1)
Lost to follow-up	0	1 (<1)	1 (<1)
Study Completion Status[2]			
Completed	866 (95)	842 (94)	1708 (94)
Prematurely withdrawn	45 (5)	57 (6)	102 (6)
Withdrew consent	25 (3)	33 (4)	58 (3)
Adverse event	16 (2)	19 (2)	35 (2)
Investigator discretion	4 (<1)	4 (<1)	8 (<1)
Lost to follow-up	0	1 (<1)	1 (<1)

Source: CTT116853 CSR Table 1.04, Table 1.05
n (%)
Note: Only one primary reason for study treatment discontinuation or study withdrawal was recorded.
1. Includes data from all subjects with varying lengths of time on study treatment (up to 52 weeks).
2. Includes data from all subjects with varying lengths of time in the study (up to 53 weeks including one week of safety follow-up).
3. A total of 1811 subjects were randomised to receive blinded study treatment. Of these subjects, Subject [redacted] was randomised in error, did not receive study treatment, and was not included in the ITT Population.

表 2.7.3.3-4　被験者の内訳（200109 試験及び 200110 試験、ITT 集団）

Completion Status	200109		200110	
	FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206	FF/VI 100/25 N=206	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=206
Completed[1]	191 (93)	195 (95)	180 (87)	195 (95)
Withdrawn	15 (7)	11 (5)	26 (13)	11 (5)
Primary/Sub-reason for Withdrawal[2]				
Lack of efficacy	5 (2)	4 (2)	11 (5)	3 (1)
COPD exacerbation	5 (2)	4 (2)	11 (5)	2 (<1)
Adverse event	5 (2)	2 (<1)	9 (4)	7 (3)
Withdrew consent	4 (2)	2 (<1)	4 (2)	1 (<1)
Subject relocated	2 (<1)	0	0	0
Frequency of visits	1 (<1)	0	0	0
Other	1 (<1)	2 (<1)	4 (2)	1 (<1)
Protocol deviation	1 (<1)	2 (<1)	0	0
Subject reached protocol-defined stopping criteria	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	1 (<1)	2 (<1)	0

Source: 200109 CSR Table 5.03, 200110 CSR Table 5.03
n (%)
1. Subjects are considered to have completed the treatment period if they attend the last clinic visit
2. Only one primary reason for withdrawal was recorded for subjects and sub-reasons were not required to be indicated. However, if appropriate, more than one sub-reason could be selected.
Note: Data on the UMEC 125 + FF/VI 100/25 treatment arm is not included.

2.7.3.3.2. 試験対象集団

各試験の人口統計学的特性及びベースライン特性（疾患特性及び既往歴等）の結果を 2.7.3.2.に示す。5 試験を通して人口統計学的特性及びベースライン特性に関して、治療群間で臨床的に重要な差はみられなかった。

2.7.3.3.2.1. 試験対象とした被験者集団の概要

5 試験の人口統計学的特性は同様であった。

CTT116855 試験の ITT 集団において、被験者集団は主に白人（77%）及び男性（66%）であった。平均年齢は 65.3 歳、平均 BMI は 26.62 kg/m^2 であった。

200812 試験の ITT 集団において、被験者集団は主に白人（全体の 79%）及び男性（74%）で、平均年齢は 66.3 歳、BMI の平均値は 26.50 kg/m^2 であった。mPP 集団の人口統計学的特性は ITT 集団と一貫していた。

CTT116853 試験の ITT 集団では、被験者の大半は白人（85%）、男性（74%）であり、平均年齢は 63.9 歳で、BMI の平均値は 26.92 kg/m^2 であった。EXT 集団の人口統計学的特性も ITT 集団と同様であり、被験者の大半は白人（99%超）、男性（74%）であり、平均年齢は 63.5 歳で、BMI の平均値は 27.30 kg/m^2 であった。

200109 試験及び 200110 試験では、各治療群の被験者は主に白人（それぞれ 98%、86%）で、過半数を男性（それぞれ 66%、63%）が占め、平均年齢はそれぞれ 64.4 歳及び 62.9 歳で、BMI の平均値はそれぞれ 27.60 kg/m^2 及び 27.34 kg/m^2 であった。

CTT116855 試験、200812 試験、CTT116853 試験、200109 試験及び 200110 試験の被験者のベースラインの疾患特性は概ね同様であったが、200109 試験及び 200110 試験に比べ、

CTT116855 試験、200812 試験及び CTT116853 試験では肺機能値が低く、不可逆的な気道閉塞がみられ、COPD の症状が重い被験者が多くみられた。

CTT116855 試験では被験者の 64%が GOLD グレード 3 又は GOLD グレード 4 であり、82%の被験者でサルブタモールに対する可逆性は認められなかった。200812 試験では、被験者の 49%が GOLD グレード 3 であった。CTT116853 試験の ITT 集団では被験者の過半数（54%）は GOLD グレード 3 であり（33%は GOLD グレード 2）、スクリーニング時に 84%の被験者でサルブタモールに対する可逆性（投与後の FEV_1 値が 12%以上かつ 200 mL 以上増加）は認められなかった。200109 試験／200110 試験では、ステージ 3 の被験者の割合は CTT116853 試験より低く（43%）、ステージ 2 の被験者の割合が高かった（43%）。また、サルブタモールに対する可逆性が認められなかった被験者の割合も 72%であり、CTT116853 試験より低かった。

2.7.3.3.3. 有効性の評価に用いた臨床試験の結果の比較検討

本項では、CTT116855 試験、CTT116853 試験、200109 試験及び 200110 試験を通して、共通する重要な有効性評価項目に限定し（表 2.7.3.3-5）、その結果の比較を示す。各試験のこれらの評価項目の結果は 2.7.3.2.に示す。各試験で事前に規定した評価項目に加えて、可能であれば同様の評価時点（例えば、200109 試験及び 200110 試験の投与 85 日目と CTT116853 試験の ITT 集団の投与 12 週目）のデータを示す。

200812 試験は、2 つの吸入器を用いて投与された FF/VI+UMEC に対する、1 つの吸入器を用いて投与された FF/UMEC/VI の非劣性に関するエビデンスを示すためにデザインされた試験であり、すべての被験者が同一成分を、同一用量で投与されていることから、他の試験と比較はしなかったが、各評価項目の項で 200812 試験の結果を簡潔に示した。

表 2.7.3.3-5　本項で検討した有効性評価項目

	CTT116855	200812	CTT116853	200109 /200110
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]
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	P	P
FEV_1 トラフ値のベースラインからの 100 mL 以上の増加	O	-	P (Support)	O
投与 0～6 時間後の FEV_1 加重平均値	-	-	O	S
連続 FEV_1 値	-	-	O	O
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
TDI focal score	O[3]	S/O	S	-
TDI focal score に基づく奏効例の割合	O[3]	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	O	-	O	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／200110 試験の併合解析で実施
3. 日本で未実施

2.7.3.3.3.1.　治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率（CTT116855 試験、CTT116853 試験）

CTT116855 試験及び CTT116853 試験では、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して、負の二項分布を仮定した一般化線形モデルを用いて解析を行った。CTT116855 試験及び CTT116853 試験のいずれにおいても、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に関して、FF/UMEC/VI 群では、ICS/LABA 又は LABA/LAMA 投与と比較して統計学的に有意な低下がみられた。CTT116855 試験において、FF/UMEC/VI 群では、FF/VI 群と比較して 15%、UMEC/VI 群と比較して 25%の統計学的に有意な低下がみられた（表 2.7.3.3-6）。CTT116853 試験において、FF/UMEC/VI 群では、BUD/FOR 群と比較して統計学的に有意な低下がみられた（ITT 集団：35%の低下、EXT 集団：44%）。

表 2.7.3.3-6　治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の発現率の解析結果（CTT116855 試験の ITT 集団、CTT116853 試験の ITT 集団及び EXT 集団）

	CTT116855			CTT116853			
	ITT Population			ITT Population		EXT Population	
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070	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
Number of subjects	4145	4133	2069	907	892	210	219
Model-estimated exacerbation rate	0.91	1.07	1.21	0.22	0.34	0.20	0.36
FF/UMEC/VI vs Column							
Rate ratio[1]	-	0.85	0.75	-	0.65	-	0.56
95% CI	-	0.80, 0.90	0.70, 0.81	-	0.49, 0.86	-	0.37, 0.85
p-value	-	<0.001	<0.001	-	0.002	-	0.006
Percentage reduction in rate[2]	-	15%	25%	-	35%	-	44%
95% CI	-	10, 20	19, 30	-	14, 51	-	15, 63

Source: CTT116855 CSR Table 2.004, CTT116853 CSR Table 2.049, Table 2.050.
1. CTT116855: 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); CTT116853: 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, post-bronchodilator percent predicted FEV_1 (Day 1)
2. Percent reduction in annual exacerbation rate was calculated as (1-rate ratio) x 100.

2.7.3.3.3.2.　治療期間中の COPD 増悪の初回発現までの時間（CTT116855 試験、200812 試験、CTT116853 試験、200109 試験及び 200110 試験、200109 試験／200110 試験）

各試験の COPD 増悪の初回発現までの時間の解析結果を表 2.7.3.3-7 に示す。

評価期間が 52 週間である CTT116855 試験において、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（第一四分位）は、FF/VI 群（81 日間）及び UMEC/VI 群（73 日間）と比較して FF/UMEC/VI 群（112 日間）で長かった。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 の増悪リスクに関して、FF/UMEC/VI 群では、FF/VI 群と比較して 14.8%（HR：0.85、95%CI：0.80, 0.91、p<0.001）、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がみられた。

CTT116853 試験の ITT 集団（24 週間）では、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結果（HR：0.67、95%CI：0.52, 0.88、p=0.004）から、FF/UMEC/VI 群の中等度又は重度の増悪リスクに BUD/FOR 群と比較して統計学的に有意な低下が示された（図 2.7.3.2-21）。なお、EXT 集団の投与 52 週目までの HR は 0.54（95%CI：0.36, 0.83、p=0.005）であった。

評価期間が 12 週間である 200109 試験では、COPD 増悪がプラセボ＋FF/VI 群及び UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群の各 3%で発現した。同様の評価期間である 200110 試験では、UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群（3%）に比べ、プラセボ＋FF/VI 群（8%）で高かった。いずれの試験においても COPD 増悪が 2 回以上発現した被験者はみられなかった（2.7.6. 200109 試験の表 30 及び 2.7.6. 200110 試験の表 31）。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。この併合解析の結果、UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群の投与 85 日目までの中等度又は重度の COPD 増悪リスクにプラセボ＋FF/VI 群と比較して統計学的に有意な低下が示された（HR：0.47、95%CI：0.23, 0.94、p=0.033）。

表 2.7.3.3-7　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
（CTT116855 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）

	CTT116855			200109/200110 Integrated Data		CTT116853			
						ITT Population (Up to Week 24)		EXT Population (Up to Week 52)	
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=4151)	FF/VI 100/25 (N=4134)	UMEC/VI 62.5/25 (N=2070)	Placebo+ FF/VI 100/25 (N=412)	UMEC 62.5+ FF/VI 100/25 (N=412)	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
Number (%) of subjects with event	1959 (47)	2039 (49)	1036 (50)	24 (6)	12 (3)	95 (10)	126 (14)	34 (16)	60 (27)
Number (%) of subjects censored[1]	2192 (53)	2095 (51)	1034 (50)	388 (94)	400 (97)	816 (90)	773 (86)	176 (84)	160 (73)
Probability of having event, %	49.9	53.7	53.3	-	-	10.4	14.0	16.2	27.3
95% CI	(48.3, 51.5)	(52.1, 55.4)	(51.0, 55.6)	-	-	8.4, 12.4	11.7, 16.3	11.2, 21.2	21.4, 33.2
First quartile Time to Onset[3,4]	112	81	73	-	-	NA	NA	NA	323.0
Median Time to Onset[2] (days)	NA	NA	306	NA	NA	-	-	-	-
Treatment Comparison									
Hazard ratio	-	0.85	0.84	-	0.47	-	0.67	-	0.54
95% CI	-	0.80, 0.91	0.78, 0.91	-	0.23, 0.94	-	0.52, 0.88	-	0.36, 0.83
p-value	-	<0.001	<0.001	-	0.033	-	0.004	-	0.005

Source: CTT116855 CSR Table 2.012, 200109/200110 Integrated data Table 5.12, CTT116853 CSR Table 2.053, Table 2.054.
200109/200110 Notes: Hazard ratios and CIs are from a Cox proportional hazards model with covariates of study, treatment and smoking status at screening.
CTT116853 Notes: Probability of having an event, 95% CI, and first quartile time to onset are taken from the Kaplan-Meier analysis. Hazard ratio and 95% CI is from a Cox proportional hazards model with covariates of treatment group, smoking status (screening), geographical region, percent predicted FEV_1 at baseline, and exacerbation history (0, 1, ≥2 moderate or severe exacerbations in the prior year).
CTT116855 Notes: Hazard ratio and 95% CI are 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).
1. Subjects who completed treatment or discontinued treatment prior to having an event.
2. 200109/200110: Kaplan-Meier estimate. If fewer than 50% of the subjects exacerbate then the median is not applicable.
3. CTT116853: First quartile time to onset was not applicable because an insufficient number of subjects had the event, making calculation of this statistic inappropriate or impossible.
4. CTT116855: Probability of having event (prior to Day 365), 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 Q1 (and median) time to onset were displayed as NA (not applicable) for that treatment.

200812 試験において、治療期間中に中等度又は重度の COPD 増悪が発現した被験者の割合は FF/UMEC/VI 群と FF/VI+UMEC 群で同様であった（それぞれ 24%及び 27%）。FF/UMEC/VI 群の FF/VI+UMEC 群に対する HR は 0.87（95%CI：0.68～1.12）であった（表 2.7.3.2-43）。

2.7.3.3.3.3. FEV1 トラフ値のベースラインからの変化量（CTT116855 試験、200812 試験、CTT116853 試験、200109 試験及び 200110 試験）

CTT116855 試験、CTT116853 試験、200109 試験及び 200110 試験の 4 試験において、FF/UMEC/VI 群又は UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群では、各試験の評価時点の FEV_1 トラフ値が ICS/LABA（BUD/FOR 群又は FF/VI 群）又は LAMA/LABA（UMEC/VI 群）と比較して統計学的に有意に増加し（いずれも $p<0.001$）、肺機能の改善が示された（表 2.7.3.3-8）。また、いずれの試験においても、この FEV_1 トラフ値の改善は、各試験の治療期間を通して持続した。

なお、CTT116853 試験の投与 12 週目の FEV_1 トラフ値は主要評価項目ではないが、200109 試験及び 200110 試験の主要評価項目（投与 85 日目の FEV_1 トラフ値）と直接比較するため、投与 12 週目のデータも示した。

表 2.7.3.3-8 FEV1 トラフ値（L）（CTT116855 試験の ITT 集団、CTT116853 試験の ITT 集団及び EXT 集団、200109 試験及び 200110 試験の ITT 集団）

Study	Treatment Arms	Baseline mean (SD)	LS mean Change (SE)	Treatment Difference (95% CI)
CTT116855	Week 52 (ITT)			
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (n=3366[1])	1.170 (0.4787)	0.094 (0.0042)	0.097 (0.085, 0.109)
	FF/VI 100/25 (n=3060)	1.172 (0.4755)	-0.003 (0.0044)	
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (n=3366)	1.170 (0.4787)	0.094 (0.0042)	0.054 (0.039, 0.069)
	UMEC/VI 62.5/25 (n=1490)	1.173 (0.4727)	0.040 (0.0063)	
CTT116853	Week 12 (ITT)			
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (n=867)	1.276 (0.4638)	0.137 (0.0080)	0.148 (0.126, 0.171)
	BUD/FOR 400/12 (n=826)	1.266 (0.4665)	-0.011 (0.0081)	
	Week 24 (ITT)			
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (n=836)	1.276 (0.4638)	0.142 (0.0083)	0.171 (0.148, 0.194)
	BUD/FOR 400/12 (n=781)	1.266 (0.4665)	-0.029 (0.0085)	
	Week 52 (EXT)			
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (n=183)	1.328 (0.5042)	0.126 (0.0170)	0.179 (0.131, 0.226)
	BUD/FOR 400/12 (n=171)	1.275 (0.4825)	-0.053 (0.0172)	
200109, 200110	Day 85 (Week 12) (ITT)			
200109	UMEC 62.5+FF/VI 100/25 (n=195)	1.205 (0.4855)	0.103 (0.0110)	0.124 (0.093, 0.154)
	Placebo+FF/VI 100/25 (n=190)	1.241 (0.4617)	-0.020 (0.0111)	
200110	UMEC 62.5+FF/VI 100/25 (n=195)	1.369 (0.4688)	0.092 (0.0107)	0.122 (0.091, 0.152)
	Placebo+FF/VI 100/25 (n=179)	1.391 (0.5165)	-0.030 (0.0110)	

Source: CTT116855 CSR Table 2.039, Table 2.041, CTT116853 CSR Table 2.001, Table 2.002, Table 2.007, Table 2.008, 200109 CSR Table 6.01, Table 6.03, 200110 CSR Table 6.01, Table 6.03
Note: p-values < 0.001 for all comparisons shown.
1. All n=number of subjects with analysable data at given post-baseline time point.

200812 試験では、ベースラインの FEV_1 平均値は両群で同様であった（表 2.7.3.2-37）。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いた。治療群間差は 18 mL（95%CI：-13～50）であり、信頼区間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。FF/UMEC/VI 群及び FF/VI+UMEC 群のいずれにおいても、投与 24 週目の FEV_1 トラフ値はベースラインから改善した［ベースラインからの変化量の最小二乗平均値：FF/UMEC/VI 群では 113 mL（95%CI：91～135）、FF/VI+UMEC 群では 95 mL（95%CI：72～117）］。

2.7.3.3.3.4. FEV1 トラフ値のベースラインからの 100 mL 以上の増加がみられた被験者の割合（CTT116855 試験、CTT116853 試験、200109 試験及び 200110 試験）

CTT116855 試験における投与 4 週目、投与 16 週目、投与 28 週目、投与 40 週目及び投与 52 週目、CTT116853 試験における投与 12 週目、投与 24 週目（ITT 集団）及び投与 52 週目（EXT 集団）並びに 200109 試験及び 200110 試験における投与 85 日目（投与 12 週目）の FEV_1 トラフ値に関して、FF/UMEC/VI 群又は UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群では、BUD/FOR 群、FF/VI 群又は UMEC/VI 群と比較して、ベースラインからの 100 mL 以上の増加が認められた被験者の割合が高かった。

CTT116855 試験における投与 4 週目、投与 16 週目、投与 28 週目、投与 40 週目及び投与 52 週目、CTT116853 試験の投与 24 週目（ITT 集団）及び投与 52 週目（EXT 集団）において、FEV_1 トラフ値の 100 mL 以上の増加なしに対する増加ありの被験者のオッズは、いずれの評価時点においても FF/UMEC/VI 群では、ICS/LABA（FF/VI 群又は BUD/FOR 群）又は ICS/LAMA（UMEC/VI 群）と比較して有意に高かった（表 2.7.3.3-9）。同様に、200109 試験及び 200110 試験の投与 85 日目（投与 12 週目）においても、100 mL 以上の増加なしに対する増加ありのオッズは、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高かった。

表 2.7.3.3-9　FEV1 トラフ値がベースラインから 100 mL 以上増加した被験者の割合（CTT116855 試験の ITT 集団、CTT116853 試験の ITT 集団及び EXT 集団、200109 試験及び 200110 試験の ITT 集団）

	Endpoint: Trough FEV_1 Increase from Baseline ≥100 mL			
Study	Treatment Comparison	Odds ratio	95% CI	p-value
CTT116855	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs FF/VI 100/25: Week 4 (ITT)	2.34	2.13, 2.57	<0.001
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs UMEC/VI 62.5/25: Week 4 (ITT)	1.60	1.43, 1.79	<0.001
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs FF/VI 100/25: Week 16 (ITT)	2.25	2.05, 2.47	<0.001
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs UMEC/VI 62.5/25: Week 16 (ITT)	1.56	1.40, 1.74	<0.001
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs FF/VI 100/25: Week 28 (ITT)	2.34	2.12, 2.57	<0.001
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs UMEC/VI 62.5/25: Week 28 (ITT)	1.77	1.58, 1.98	<0.001
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs FF/VI 100/25: Week 40 (ITT)	2.14	1.95, 2.36	<0.001
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs UMEC/VI 62.5/25: Week 40 (ITT)	1.64	1.47, 1.84	<0.001
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs FF/VI 100/25: Week 52 (ITT)	2.07	1.88, 2.28	<0.001
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs UMEC/VI 62.5/25: Week 52 (ITT)	1.64	1.46, 1.84	<0.001
CTT116853	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. BUD/FOR 400/12: Week 12 (ITT)	3.45	2.81, 4.23	<0.001
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. BUD/FOR 400/12: Week 24 (ITT)	3.95	3.21, 4.86	<0.001
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. BUD/FOR 400/12: Week 52 (EXT)	4.92	3.09, 7.83	<0.001
200109	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 vs. Placebo + FF/VI 100/25: Day 85 (Week 12) (ITT)	5.6	3.4, 9.1	<0.001
200110		4.8	2.9, 7.8	<0.001

Source: CTT116855 CSR Table2.049, CTT116853 CSR Table 2.015, Table 2.016, 200109 CSR Table 6.14, 200110 CSR Table 6.14

2.7.3.3.3.5.　投与 0～6 時間後の FEV1 加重平均値（CTT116853 試験、200109 試験及び 200110 試験）

3 試験（CTT116853 試験、200109 試験及び 200110 試験）を通じ、投与後 0～6 時間の FEV_1 加重平均値において、BUD/FOR 群と比較して FF/UMEC/VI 群で、プラセボ＋FF/VI 群と比較して UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群で、統計学的に有意な改善が認められた（表 2.7.3.3-10）。なお、CTT116853 試験では投与 12 週目及び投与 52 週目の時点で評価は実施しなかった。

表 2.7.3.3-10　投与後 0～6 時間の FEV1 加重平均値（L）（CTT116853 試験の SS 集団、200109 試験及び 200110 試験の ITT 集団）

Study	Endpoint: Weighted Mean FEV_1 over 0-6h Post-Dose			
	Treatment Comparison	Difference	95% CI	p-value
CTT116853	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. BUD/FOR 400/12: Week 24 (SS)	0.196	0.142, 0.250	<0.001
200109	UMEC 62.5+FF/VI 100/25 vs. Placebo+FF/VI 100/25: Day 84 (Week 12) (ITT)	0.153	0.118, 0.187	<0.001
200110		0.147	0.114, 0.179	<0.001

Source: CTT116853 CSR Table 2.118, 200109 CSR Table 6.08, 200110 CSR Table 6.08

2.7.3.3.3.6.　連続 FEV1 値（CTT116853 試験、200109 試験及び 200110 試験）

3 試験（CTT116853 試験、200109 試験及び 200110 試験）を通して、投与 1 日目、投与 24 週目（CTT116853 試験）及び投与 84 日目（投与 12 週目；200109 試験及び 200110 試験）の投与後 24 時間にわたり連続して FEV_1 を測定した結果、いずれの評価時点においても、FF/UMEC/VI 群では BUD/FOR 群と比較して、UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群ではプラセボ＋FF/VI 群と比較して、FEV_1 のベースラインからの大きな改善がみられた。CTT116853 試験では FEV_1 のベースラインからの変化量に関して、投与 1 日目の投与 15 分後、投与 30 分後及び

投与 15 時間後の時点を除いた評価時点で、FF/UMEC/VI 群及び BUD/FOR 群間に統計学的に有意な差がみられた（図 2.7.3.2-18、図 2.7.3.2-19）。また 200109 試験及び 200110 試験では、投与 84 日目のすべての評価時点で、UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群とプラセボ＋FF/VI 群間に統計学的に有意な差がみられた（図 2.7.3.2-35、図 2.7.3.2-36）。

2.7.3.3.3.7. SGRQ 総スコア（CTT116855 試験、200812 試験、CTT116853 試験、200109 試験及び 200110 試験）

CTT116855 試験では、投与 4 週目、投与 28 週目及び投与 52 週目の SGRQ 総スコアに、FF/VI 群（-1.6 点、-3.5 点、-3.7 点）及び UMEC/VI 群（-1.9 点、-3.4 点、-3.7 点）と比較して FF/UMEC/VI 群でベースラインからの大きな改善（-3.6 点、-5.5 点、-5.5 点）がみられた（図 2.7.3.2-6）。また、投与 28 週目及び投与 52 週目における FF/UMEC/VI 群のベースラインからの変化量は臨床的に有意であることが示された（MCID：ベースラインからの 4 点以上の減少）。FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群との差及び UMEC/VI 群との差は、すべての評価時点で FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意であることが示された（いずれも $p<0.001$）。

CTT116853 試験の ITT 集団において、投与 4 週目及び投与 24 週目で、BUD/FOR 群と比較して、FF/UMEC/VI 群で SGRQ 総スコアのベースラインからの大きな改善が認められた（投与 4 週目の変化量：FF/UMEC/VI 群で-4.2 点、BUD/FOR 群で-2.5 点、投与 24 週目の変化量：FF/UMEC/VI 群で-6.6 点、BUD/FOR 群で-4.3 点）。EXT 集団においても投与 52 週目に大きな改善が認められた（投与 52 週目のスコア変化量：FF/UMEC/VI 群で-4.6 点、BUD/FOR 群で-1.9 点）。ITT 集団では、投与 4 週目及び投与 24 週目に、FF/UMEC/VI 群で BUD/FOR 群と比較して統計学的に有意な差が認められた。

200109 試験及び 200110 試験では、投与 84 日目のプラセボ＋FF/VI 群と比較して、UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群で SGRQ 総スコアのベースラインからの大きな改善が認められた（200109 試験の変化量：UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群で-3.05 点、プラセボ＋FF/VI 群で-2.23 点、200110 試験の変化量：UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群で-1.56 点、プラセボ＋FF/VI 群で 0.59 点）。この改善の群間差は、200110 試験では統計学的に有意な差であった。

200812 試験では、ベースラインの SGRQ 総スコアの平均値、投与 12 週目及び投与 24 週目の SGRQ 総スコアの最小二乗平均値は、FF/UMEC/VI 群及び FF/VI+UMEC 群で同様であった。いずれの群でも、投与 12 週目及び投与 24 週目に SGRQ のベースラインからの変化量による健康関連 QOL の改善が認められた（投与 12 週目：FF/UMEC/VI 群で-5.088 点、FF/VI+UMEC 群で-4.455 点、投与 24 週目：FF/UMEC/VI 群で-5.841 点、FF/VI+UMEC 群で-4.935 点）。FF/UMEC/VI 群では、投与 24 週目に FF/VI+UMEC 群と同程度の SGRQ による健康関連 QOL の改善が認められた［治療群間差の最小二乗平均値：-0.906 点（95%CI：-2.540～0.728）］（表 2.7.3.2-38）。

2.7.3.3.3.7.1. SGRQ 総スコアに基づく奏効例の割合（CTT116855 試験、200812 試験、CTT116853 試験、200109 試験及び 200110 試験）

CTT116855 試験では、投与 4 週目、投与 28 週目及び投与 52 週目のいずれにおいても、FF/UMEC/VI 群の SGRQ 総スコアに基づく奏効例の割合は、FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比較して高かった。投与 4 週目、投与 28 週目及び投与 52 週目の非奏効例に対する奏効例のオッズは、FF/VI 群（オッズ比：1.42、1.47、1.41、いずれも p<0.001）及び UMEC/VI 群（オッズ比：1.38、1.49、1.41、いずれも p<0.001）と比較して、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意に高かった。

CTT116853 試験の ITT 集団において、FF/UMEC/VI 群では投与 4 週目及び投与 24 週目の SGRQ 総スコアに臨床的に意義のある改善が認められ、奏効例と判定された被験者の割合が BUD/FOR 群と比較して高かった。非奏効例に対する奏効例のオッズはいずれの評価時点においても、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（投与 4 週目及び投与 24 週目時点でのオッズ比：各 1.44 及び 1.41、いずれの比較も p<0.001）。EXT 集団では、投与 24 週目及び投与 52 週目では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に高かったが［オッズ比：1.51（投与 24 週目）、1.50（投与 52 週目）］、投与 4 週目では BUD/FOR 群と比較して統計学的に有意ではなかった。

200109 試験及び 200110 試験では、投与 28 日目及び投与 84 日目の SGRQ 奏効例の割合はプラセボ＋FF/VI 群と比較して UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群で高かったが、SGRQ 非奏効例に対する SGRQ 奏効例のオッズに、UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群でプラセボ＋FF/VI 群と比較して統計学的に有意な差が認められたのは、200110 試験の投与 84 日目のみであった（オッズ比：200110 試験では 2.01、200109 試験では 1.20）。

200812 試験では、投与 12 週目及び投与 24 週目の SGRQ 奏効例（ベースラインから総スコアが 4 点以上減少した被験者と定義）の割合は FF/UMEC/VI 群と FF/VI+UMEC 群で同様であった（投与 12 週目：それぞれ 48%及び 49%、投与 24 週目：それぞれ 50%及び 51%）。投与 24 週目の SGRQ 総スコア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 群で同様であり［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）］、投与 12 週目においても同様であった（表 2.7.3.2-39）。

2.7.3.3.3.8. TDI focal score（CTT116855 試験及び CTT116853 試験）

CTT116855 試験では、投与 4 週目、投与 28 週目及び投与 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（p≤0.020）が認められた。また、投与 4 週目の TDI focal score の最小二乗平均値において、FF/UMEC/VI 群では、UMEC/VI 群と比較して、統計学的に有意な改善が認められた（p<0.001）が、投与 28 週目及び投与 52 週目では統計学的に有意な改善は認められなかった（それぞれ p=0.872、p=0.522）。

CTT116853 試験の ITT 集団では、投与 4 週目及び投与 24 週目の TDI focal score の最小二乗平均値に、FF/UMEC/VI 群で BUD/FOR 群と比較して統計学的に有意な改善がみられた

（p<0.001）（表 2.7.3.2-59）。また、EXT 集団では、投与 4 週目、投与 24 週目及び投与 52 週目のいずれにおいても FF/UMEC/VI 群で BUD/FOR 群と比較して大きな改善がみられたものの、投与 4 週目のみで統計学的に有意な治療群間の差が認められた(p=0.010)。

2.7.3.3.3.8.1. TDI focal score に基づく TDI 奏効例の割合（CTT116855 試験及び CTT116853 試験）

CTT116855 試験では、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 2.7.3.2-25）。また、投与 4 週目及び投与 28 週目のオッズも、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（投与 4 週目：FF/VI 群に対するオッズ比：1.46、95% CI：1.28, 1.66、p<0.001、UMEC/VI 群に対するオッズ比：1.41、95% CI：1.20, 1.66、p<0.001／投与 28 週目：FF/VI 群に対するオッズ比：1.36、95% CI：1.20, 1.56、p<0.001、UMEC/VI 群に対するオッズ比：1.20、95% CI：1.02, 1.40、p＝0.027）。

CTT116853 試験の ITT 集団では、投与 4 週目又は投与 24 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/UMEC/VI 群で BUD/FOR 群と比べて高かった（オッズ比：1.52 及び 1.61, いずれも p<0.001）（表 2.7.3.2-60）。CTT116853 試験の EXT 集団では、投与 4 週目、投与 24 週目及び投与 52 週目の奏効例の割合は、FF/UMEC/VI 群で BUD/FOR 群と比べて高かったものの、FF/UMEC/VI 群の BUD/FOR 群に対するオッズ比が統計学的に有意であったのは投与 4 週目のみであった（オッズ比：1.51、p=0.047)。

2.7.3.3.3.9. 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（CTT116855 試験、CTT116853 試験、200109 試験及び 200110 試験）

4 試験を通して、対照薬よりも FF/UMEC/VI 群及び UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群で救済薬を使用する回数が少ないことが示された。

CTT116855 試験では、52 週間の治療期間を通して、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 週間毎に区切った各期間において 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（いずれも p<0.001）（図 2.7.3.2-11）。同様に、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に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）。

CTT116853 試験の ITT 集団では、24 週間の治療期間を通した FF/UMEC/VI 群の救済薬の平均使用回数のベースラインからの変化量の解析結果から、救済薬の平均使用回数は BUD/FOR 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（治療群間差：-0.2 回／日、p<0.001）（表 2.7.3.2-54）。4 週間毎の結果も同様であった（図 2.7.3.2-23）。また、24 週間の治療期間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平均変化量はわずかであった。FF/UMEC/VI 群では、BUD/FOR 群と比較して割合が大きく増加したものの、統計学的に有意な差はみられなかった（治療群間の差：1.4%）。救済薬の未使用

日数の割合の平均値は、ベースライン時では両治療群で同程度（38.5%）であり、4 週間毎の期間では BUD/FOR 群と比較して FF/UMEC/VI 群で高かった。投与 21～24 週目における救済薬の未使用日数の割合の平均値は FF/UMEC/VI 群の 43.2%に対し、BUD/FOR 群では 41.9%であった。

200109 試験及び 200110 試験では、いずれの試験においても 12 週間の治療期間における救済薬の 1 日当たりの平均吸入数のベースラインからの変化量の解析結果から、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減少がみられた（表 2.7.3.2-70）。また、いずれの試験も投与 1～12 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平均変化量は、プラセボ＋FF/VI 群と比較して UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群で大きく、200109 試験では UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群で 14.2%及びプラセボ＋FF/VI 群で 3.8%、200110 試験では UMEC 62.5 μg＋FF/VI 群で 6.9%及びプラセボ＋FF/VI 群で 2.3%であった。なお、これらの試験では、本評価項目に関する統計解析は実施していない。

2.7.3.3.4. 部分集団における結果の比較

CTT116855 試験及び CTT116853 試験でサブグループの集計解析を実施した。CTT116855 試験の血中好酸球数サブグループ解析の結果は 2.7.3.2.1.4.9.に示す。

2.7.3.3.4.1. 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サブグループ解析結果を示す。また、全死因死亡のサブグループの集計解析結果も本項に示す。交互作用の p 値が 0.10 未満の場合は更に詳細な検討を行ったが、それ以外はいずれの交互作用も統計学的に有意ではないと判断した。

さらに、主要評価項目及び副次／その他の評価項目（FEV1 トラフ値、SGRQ 総スコア及び CAT スコア）におけるサブグループ［血中好酸球数（<300/μL、≥300/μL）及び可逆性］解析結果も本項に示す。

2.7.3.3.4.1.1. 各サブグループの被験者数

表 2.7.3.1-4 の脚注に示したように、年齢及び人種別サブグループの一部のカテゴリーに分類される被験者数が極めて少ないことが判明したため、これらのカテゴリーに関しては他のカテゴリーと合算してから解析を行った。

人口統計学的特性の各サブグループでの要約を表 2.7.3.3-11 に示す。性別及び年齢別サブグループでは、女性は男性よりも低体重及び低身長、加齢による体重の減少といった予想された差が認められた。アジア人のサブグループでは、白人サブグループに比べて年齢層が高く、低体重、BMI 低値、男性の割合の高さが示された。地域別サブグループでは、アジア（低体重、BMI 低値）を除く他の地域の被験者に比べて、人口統計学的特性は概ね同様であった。2 つ以上の CV リスク因子を有する被験者は、1 つ以下の被験者に比べて、高年齢、高体重及び BMI 高値が示された。喫煙歴ありの被験者は現喫煙者よりも高年齢であった。各サブグループの増悪歴、BMI 及び肺炎の既往歴の特性は概ね同様であった。

表 2.7.3.3-11　各サブグループの被験者数及び人口統計学的特性（CTT116855 試験、ITT 集団）

Demographic Characteristic Subgroup	Gender		Mean Age (years)	Mean Height (cm)	Mean Weight (kg)	Mean BMI (kg/m^2)	Total Number N
	Male (%)	Female (%)					
Gender							
Male	-	-	66.2	171.1	77.35	26.26	6870
Female	-	-	63.5	160.4	70.40	27.33	3485
Age Group[1]							
≤64 years	60	40	58.0	167.9	76.46	27.00	4724
65 to 74 years	70	30	69.1	167.4	74.63	26.51	4225
75 to 84 years	76	24	77.8	166.3	71.44	25.73	1328
≥85 years	82	18	86.6	165.3	68.48	24.96	78
Race							
White	61	39	64.8	168.1	78.06	27.51	8083
Asian	95	5	67.8	164.7	60.44	22.22	1679
Black or African American	58	42	62.9	169.3	78.24	27.33	264
American Indian or Alaska Native	66	34	67.1	163.7	71.37	26.62	218
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	43	57	62.7	167.3	104.09	37.01	7
Multiple	64	36	61.9	165.2	71.03	26.13	103
Geographical Region							
Western Europe	64	36	64.2	169.4	78.09	27.11	3164
Eastern Europe	84	16	64.7	170.4	77.97	26.82	685
Asia	95	5	67.8	164.7	60.24	22.15	1644
North America	50	50	65.1	168.3	80.86	28.44	2639
South America	64	36	65.6	164.1	73.23	27.10	1708
Other	59	41	64.8	167.7	75.23	26.72	515
Exacerbation History							
<2 moderate/severe prior year	69	31	65.2	167.9	74.24	26.22	4700
≥2 moderate/severe prior year	64	36	65.3	167.1	75.65	26.95	5655
Cardiovascular Risk							
No risk factors	65	35	62.8	166.8	68.38	24.48	3343
1 risk factor	64	36	65.3	167.0	73.92	26.41	2885
≥2 risk factors	69	31	67.3	168.3	81.15	28.51	4127
Smoking Status							
Current smoker	60	40	62.0	167.8	73.40	25.98	3587
Former smoker	70	30	67.0	167.3	75.86	26.96	6768
BMI							
<25 kg/m^2	68	32	65.6	166.7	59.78	21.43	4526
≥25 kg/m^2	65	35	65.0	168.1	86.84	30.66	5826
≤21 kg/m^2	67	33	65.1	165.6	51.71	18.80	1776
>21 kg/m^2	66	34	65.3	167.9	79.83	28.24	8576
Pneumonia History							
No past history	68	32	65.0	167.4	74.69	26.53	7999
Past history	62	38	66.1	167.7	76.07	26.91	2343

Sources: CTT116855 Additional Analysis Table 1.02, Table 1.03, Table 1.04, Table 1.05, Table 1.07, Table 1.08, Table 1.09, Table 1.10, Table 1.11, Table 1.12

1. Only year of birth was collected. Age was derived at the date of the Pre-screening Visit. Day and month of birth were imputed as 30 June.

Note: Number of subjects for some categories was lower than the N values mentioned. The details are: Gender/male- for weight and BMI, N=6867 (instead of 6870); Age group, ≤64 years- for weight and BMI, N=4723 (instead of 4724); Age group, 65-74 years- for weight and BMI, N=4223 (instead of 4225); Race/White- for weight and BMI, N=8080 (instead of 8083); Geographical region/Western Europe- for weight and BMI, N=3162 (instead of 3164); Geographical region/North America- for weight and BMI, N=2638 (instead of 2639); Exacerbation history for weight and BMI, <2 moderate/severe, N=4697 (instead of 4700); Cardiovascular Risk/ 1 risk factor- for weight and BMI, N=2883 (instead of 2885); Cardiovascular Risk/ ≥2 risk factor- for weight and BMI, N=4126 (instead of 4127); Smoking status/current smoker for weight and BMI, N=3586 (instead of 3587); Smoking status/former smoker for weight and BMI, N=6766 (instead of 6768); and Pneumonia history/no past history for weight and BMI, N=7996 (instead of 7999).

2.7.3.3.4.1.2. サブグループの結果

ITT 集団で評価した主要評価項目（治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率）に対する治療効果を、サブグループ（性別、年齢、人種、地域、増悪歴及び CV リスク）においても評価した。

主要評価項目に関して、治療群と性別、人種、地域、CV リスク因子数との間に有意な交互作用は認められなかった（表 2.7.3.3-12）。COPD 増悪歴（p=0.010）及び年齢（p=0.052）のサブグループで、治療群との間の有意な交互作用が認められた。

表 2.7.3.3-12 各サブグループの治療群との交互作用の有意水準
（CTT116855 試験、ITT 集団）

Interaction of Treatment with:	Annual Rate of On-treatment Moderate/Severe Exacerbations p-value
Gender	0.916
Age Group	0.052
Race	0.297
Geographical Region	0.648
Exacerbation History	0.010
Cardiovascular Risk	0.517

Source: CTT116855 Additional Analysis Table 2.14
Note: Analyses 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), specified factor and the specified factor by treatment interaction.
Note: In the appropriate models, gender, exacerbation history and geographical region were only included once as the specified factor.
Note: The race subgroup model did not additionally include geographical region because of a perfect collinearity issue.
Note: Each interaction was considered significant if the p-value was <0.10.

COPD 増悪歴の各カテゴリー（過去 1 年以内の 1 回以下の中等度又は重度の COPD 増悪／過去 1 年以内の 2 回以上の中等度又は重度の COPD 増悪）で行った主要評価項目の解析を 2.7.3.2.1.4.1.1.に示す。

治療群と年齢で有意な交互作用が認められたため、更に検討したところ、64 歳以下の FF/UMEC/VI 対 FF/VI を除いたすべての年齢層で、FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比較して、FF/UMEC/VI 群ではいずれも統計学的に有意な年間発現率の低下がみられた（表 2.7.3.3-13）。

表 2.7.3.3-13　治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪に関する解析（交互作用の検討）（Negative Binomial Model）年齢別のサブグループ（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
Age Group: ≤64 years			
Number of subjects in subgroup	1886	1876	962
Number of subjects	1882	1876	962
Model estimated annual exacerbation rate	0.93	1.01	1.11
95% CI	(0.87, 0.99)	(0.95, 1.08)	(1.02, 1.22)
FF/UMEC/VI vs Column			
Rate ratio	-	0.92	0.84
95% CI	-	(0.84, 1.01)	(0.75, 0.93)
p-value	-	0.070	0.002
Percentage reduction in annual rate	-	8%	16%
95% CI	-	(-1%, 16%)	(7%, 25%)
Age Group: 65～74 years			
Number of subjects in subgroup	1700	1693	832
Number of subjects	1699	1692	831
Model estimated annual exacerbation rate	0.89	1.13	1.33
95% CI	(0.83, 0.95)	(1.06, 1.21)	(1.21, 1.47)
FF/UMEC/VI vs Column			
Rate ratio	-	0.78	0.67
95% CI	-	(0.71, 0.86)	(0.59, 0.75)
p-value	-	<0.001	<0.001
Percentage reduction in annual rate	-	22%	33%
95% CI	-	(14%, 29%)	(25%, 41%)
Age Group: ≥75 years			
Number of subjects in subgroup	565	565	276
Number of subjects	564	565	276
Model estimated annual exacerbation rate	0.86	1.05	1.12
95% CI	(0.76, 0.97)	(0.93, 1.19)	(0.94, 1.34)
FF/UMEC/VI vs Column			
Rate ratio	-	0.82	0.76
95% CI	-	(0.69, 0.97)	(0.62, 0.94)
p-value	-	0.021	0.012
Percentage reduction in annual rate	-	18%	24%
95% CI	-	(3%, 31%)	(6%, 38%)

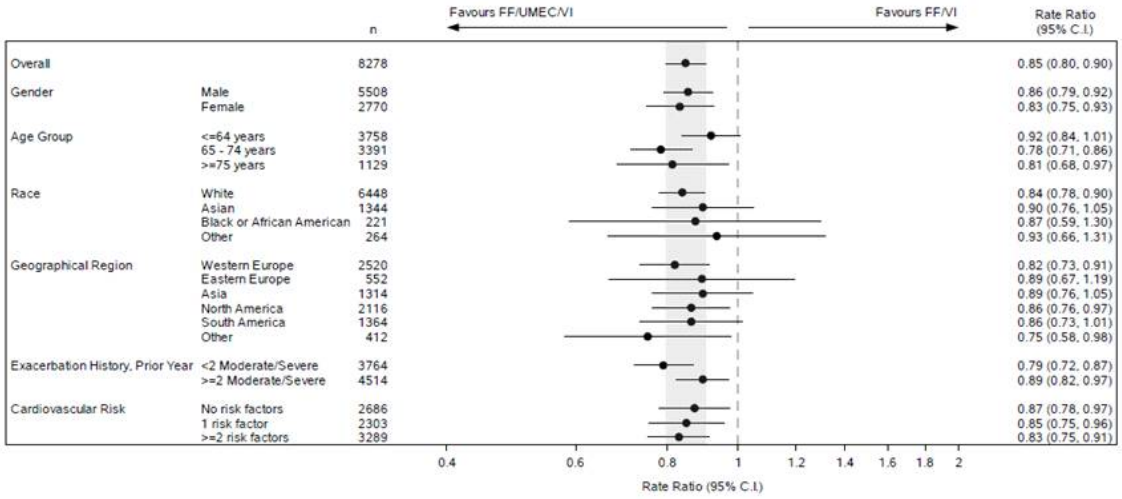
Source: CTT116855 Additional Analysis Table 2.25
Note: Analysis performed using a generalised linear model assuming a negative binomial distribution and covariates of treatment group, sex, exacerbation history (≤1, ≥2 moderate/severe), smoking status (Screening), geographical region and post-bronchodilator percent predicted FEV_1 (Screening).
Note: Percentage reduction in annual rate is calculated as (1-rate ratio)*100.

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

ITT 集団における中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率の FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群の比較では、いずれのサブグループにおいても臨床的に重要な差はみられなかった（図 2.7.3.3-1）。発現率の低下にばらつきがみられたものの、発現率比のすべての点推定値において FF/UMEC/VI 群で FF/VI 群を上回る改善が認められた。

性別及び CV リスク因子数のサブグループに関しては、FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群に対する発現率比のすべての点推定値が ITT 集団全体の比較の 95%CI の範囲内であった。人種、地域、COPD 増悪歴及び年齢のサブグループでは、少なくとも 1 つのカテゴリーの点推定値が ITT 集団全体の比較での 95%CI の範囲から外れていた（図 2.7.3.3-1）。このような結果

は被験者数が少ないサブグループカテゴリーで生じる傾向があり、各サブグループの他のカテゴリーでは 95%CI と重なっていることから、臨床的に重要ではないと考えられた。

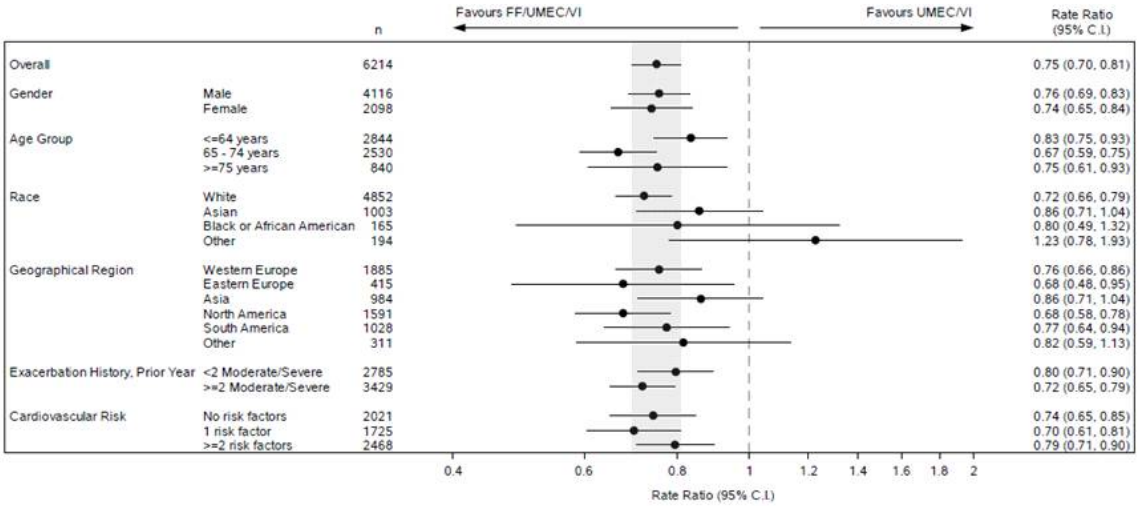


Source: CTT116855 Additional Analysis Figure 2.01
Note: n was the number of subjects included in the analysis for the two treatment groups of interest. Shaded region shows overall 95% CI.
Note: Analyses performed using generalised linear models assuming a negative binomial distribution and covariates of treatment group, gender, exacerbation history (≤1, ≥2 moderate/severe), smoking status (Screening), geographical region and post-bronchodilator percent predicted FEV_1 (Screening). Subgroup analyses additionally included subgroup (if not already included in the model) and treatment group by subgroup interaction.
Note: The race subgroup model does not include geographical region because of a perfect collinearity issue.

図 2.7.3.3-1 ITT 集団全体及びサブグループに関する治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の発現率比のフォレストプロット（FF/UMEC/VI 群の FF/VI 群との比較）（CTT116855 試験、ITT 集団）

ITT 集団全体における中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率の FF/UMEC/VI 群と UMEC/VI 群の比較では、いずれのサブグループカテゴリーにおいても臨床的に重要な差はみられなかった（図 2.7.3.3-2）。発現率の低下にばらつきがみられたものの、人種のその他のカテゴリーを除いた発現率比の点推定値において、FF/UMEC/VI 群で UMEC/VI 群を上回る改善が認められた。

性別、COPD 増悪歴及び CV リスク因子数のサブグループに関して、FF/UMEC/VI 群の UMEC/VI 群に対する発現率比のすべての点推定値が ITT 集団全体の比較の 95% CI 範囲内であった。年齢、人種及び地域のサブグループでは、少なくとも 1 つのカテゴリーの点推定値が ITT 集団全体の比較での 95%CI の範囲から外れていた。このような結果は被験者数が少ないサブグループカテゴリーで生じる傾向があり、各サブグループの他のカテゴリーでは 95%CI と重なっていることから、臨床的に重要ではないと考えられた。



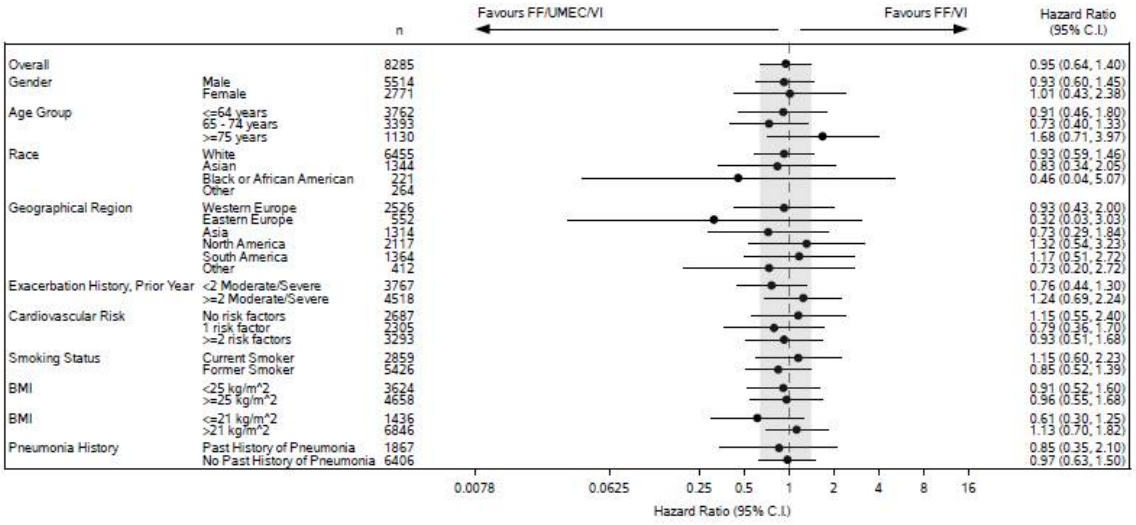
Source: CTT116855 Additional Analysis Figure 2.02
Note: n was the number of subjects included in the analysis for the two treatment groups of interest. Shaded region shows overall 95% CI.
Note: Analyses performed using generalised linear models assuming a negative binomial distribution and covariates of treatment group, gender, exacerbation history (≤1, ≥2 moderate/severe), smoking status (Screening), geographical region and post-bronchodilator percent predicted FEV_1 (Screening). Subgroup analyses additionally included subgroup (if not already included in the model) and treatment group by subgroup interaction.
Note: The race subgroup model did not include geographical region because of a perfect collinearity issue.

図 2.7.3.3-2 ITT 集団全体及びサブグループに関する治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の発現率比のフォレストプロット（FF/UMEC/VI 群の UMEC/VI 群との比較）（CTT116855 試験、ITT 集団）

2.7.3.3.4.1.2.2. 全死因死亡率

ITT 集団の各治療群における治療期間中の判定された死亡例の割合は 1～2%（FF/UMEC/VI 群：50 例、FF/VI 群で 49 例、UMEC/VI 群で 39 例）であり、様々なサブグループに分類すると、HR を算出するための死亡数は更に少なくなる。

ITT 集団における治療期間中の全死因死亡に至るまでの時間の FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群の比較では、いずれのサブグループのカテゴリーにおいても臨床的に重要な差はみられなかった（図 2.7.3.3-3）。性別、COPD 増悪歴、CV リスク因子数、喫煙状況、BMI（25kg/m^2 での区分）及び肺炎の既往歴のサブグループでは、発現率の低下にばらつきがみられたものの、発現率比のすべての点推定値は ITT 集団の比較での 95%CI 範囲内であった。また、年齢、人種、地域及び BMI（21kg/m^2 での区分）のサブグループでは、少なくとも 1 つのカテゴリーの点推定値が ITT 集団の比較における 95%CI の範囲から外れていた（図 2.7.3.3-3）。ITT 集団の比較における 95%CI 範囲から外れていた点推定値は、年齢の 75 歳以上のカテゴリーを除いて FF/UMEC/VI 群で FF/VI 群を上回る改善が認められた。このような結果は被験者数が少ないサブグループカテゴリーで生じる傾向があり、各サブグループの他のカテゴリーでは 95%CI と重なっていることから、臨床的に重要ではないと考えた。



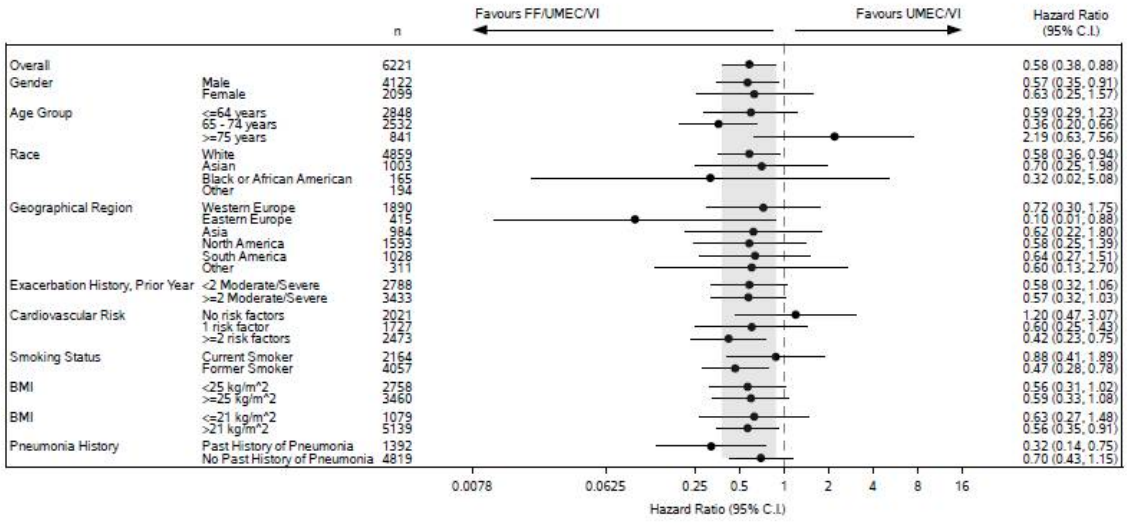
Source: CTT116855 Additional Analysis Figure 2.04
Note: n is the number of subjects included in the analysis for the two treatment groups of interest. Shaded region shows overall 95% CI.
Note: Analyses performed using Cox proportional hazard models with covariates of treatment group, age and sex.
The analysis by age group does not include age as a covariate. The analysis by gender does not include sex as a covariate.
Note: Where there are 0 events within any treatment group in a subgroup category the Cox PH analysis is not performed for that category.

図 2.7.3.3-3　ITT 集団全体及びサブグループに関する
治療期間中の全死因死亡に至るまでの時間の HR のフォレストプロット
（FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群の比較）（CTT116855 試験、ITT 集団）

ITT 集団における治療期間中の全死因死亡に至るまでの時間の FF/UMEC/VI 群と UMEC/VI 群との比較では、いずれのサブグループのカテゴリーにおいても臨床的に重要な差はみられなかった（図 2.7.3.3-4）。

性別、COPD 増悪歴、喫煙状況、BMI のサブグループでは、発現率の低下にばらつきがみられたものの、発現率比のすべての点推定値は ITT 集団の比較における 95%CI の範囲内であった。また、年齢、人種、地域、CV リスク因子数及び肺炎の既往歴のサブグループでは、少なくとも 1 つのカテゴリーの点推定値が ITT 集団の比較における 95%CI の範囲から外れていた（図 2.7.3.3-4）。

ITT 集団の比較における 95%CI の範囲から外れていた点推定値は、年齢の 75 歳以上のカテゴリー及び CV リスク因子数の CV リスク因子なしのカテゴリーを除いて、FF/UMEC/VI 群で UMEC/VI 群を上回る改善が認められた。このような結果は被験者数が少ないサブグループカテゴリーで生じる傾向があり、各サブグループの他のカテゴリーでは 95%CI と重なっていることから、臨床的に重要ではないと考えた。



Source: CTT116855 Additional Analysis Figure 2.05
Note: n is the number of subjects included in the analysis for the two treatment groups of interest. Shaded region shows overall 95% CI.
Note: Analyses performed using Cox proportional hazard models with covariates of treatment group, age and sex.
The analysis by age group does not include age as a covariate. The analysis by gender does not include sex as a covariate.
Note: Where there are 0 events within any treatment group in a subgroup category the Cox PH analysis is not performed for that category.

図 2.7.3.3-4　ITT 集団全体及びサブグループに関する治療期間中の全死因死亡に至るまでの時間の HR のフォレストプロット（FF/UMEC/VI 群と UMEC/VI 群の比較）（CTT116855 試験、ITT 集団）

2.7.3.3.4.1.2.3.　血中好酸球数及び可逆性におけるサブグループの結果

血中好酸球数（<300/μL、≥300/μL）及び可逆性（あり、なし）によるサブグループで、主要評価項目（治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率）及び副次／その他の評価項目（FEV1 トラフ値、SGRQ 総スコア及び CAT スコア）における治療効果を評価した。その結果、血中好酸球数 300/μL 以上で可逆性ありのサブグループにおける COPD 増悪及び CAT スコアの FF/UMEC/VI 対 FF/VI を除いたすべての項目で、FF/UMEC/VI 群は FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比較して数値的又は統計学的に改善が認められた（表 2.7.3.3-14）。

表 2.7.3.3-14　血中好酸球数及び可逆性によるサブグループ解析（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
On-treatment Moderate/Severe COPD Exacerbations [1]			
Reversible [2] and Eosinophil count ≥0.3 10^9/L			
Number of subjects in subgroup	187	192	95
Number of subjects with analysable data	187	192	95
Model estimated annual exacerbation rate	1.16	1.00	1.95
95% CI	(0.96, 1.41)	(0.82, 1.21)	(1.50, 2.53)
FF/UMEC/VI vs Column			
Rate ratio	-	1.17	0.60
95% CI	-	(0.89, 1.54)	(0.43, 0.82)

	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
p-value	-	0.272	0.002
Percentage reduction in annual rate [4]	-	-17%	40%
95% CI	-	(-54%, 11%)	(18%, 57%)
Not Reversible [3] and Eosinophil count <0.3 10^9/L			
Number of subjects in subgroup	2730	2597	1325
Number of subjects with analysable data	2730	2597	1325
Model estimated annual exacerbation rate	0.94	1.14	1.07
95% CI	(0.89, 0.99)	(1.08, 1.21)	(0.99, 1.16)
FF/UMEC/VI vs Column			
Rate ratio	-	0.82	0.88
95% CI	-	(0.76, 0.89)	(0.80, 0.96)
p-value	-	<0.001	0.007
Percentage reduction in annual rate [4]	-	18%	12%
95% CI	-	(11%, 24%)	(4%, 20%)
Trough FEV_1 (L) at Week52 [5]			
Reversible [2] and Eosinophil count ≥0.3 10^9/L			
Number of subjects in subgroup	187	192	95
Number of subjects with analysable data at Week 52	150	160	67
LS Mean (SE)	1.526 (0.0265)	1.378 (0.0259)	1.455 (0.0387)
95% CI	(1.473, 1.578)	(1.328, 1.429)	(1.379, 1.531)
LS Mean Change from baseline (SE)	0.221 (0.0265)	0.074 (0.0259)	0.150 (0.0387)
95% CI	(0.169, 0.273)	(0.023, 0.125)	(0.074, 0.226)
FF/UMEC/VI vs Column			
Difference (SE)	-	0.147 (0.0371)	0.070 (0.0469)
95% CI	-	(0.074, 0.220)	(-0.022, 0.163)
p-value	-	<0.001	0.134
Not Reversible [3] and Eosinophil count <0.3 10^9/L			
Number of subjects in subgroup	2730	2597	1325
Number of subjects with analysable data at Week 52	2208	1862	972
LS Mean (SE)	1.214 (0.0048)	1.122 (0.0051)	1.167 (0.0071)
95% CI	(1.204, 1.223)	(1.112, 1.132)	(1.153, 1.181)
LS Mean Change from baseline (SE)	0.073 (0.0048)	-0.018 (0.0051)	0.027 (0.0071)
95% CI	(0.064, 0.083)	(-0.029, -0.008)	(0.013, 0.041)
FF/UMEC/VI vs Column			
Difference (SE)	-	0.092 (0.0070)	0.046 (0.0086)
95% CI	-	(0.078, 0.106)	(0.030, 0.063)
p-value	-	<0.001	<0.001
SGRQ Total Score at Week52 [5]			
Reversible [2] and Eosinophil count ≥0.3 10^9/L			
Number of subjects in subgroup	187	192	95
Number of subjects with analysable data at Week 52	150	158	67
LS Mean (SE)	43.4 (1.13)	44.6 (1.11)	48.6 (1.67)
95% CI	(41.2, 45.6)	(42.5, 46.8)	(45.3, 51.9)
LS Mean Change from baseline (SE)	-7.2 (1.13)	-6.0 (1.11)	-2.0 (1.67)
95% CI	(-9.4, -5.0)	(-8.2, -3.8)	(-5.3, 1.3)
FF/UMEC/VI vs Column			
Difference (SE)	-	-1.2 (1.58)	-5.2 (2.01)
95% CI	-	(-4.3, 1.9)	(-9.2, -1.3)
p-value	-	0.433	0.010
Not Reversible [3] and Eosinophil count <0.3 10^9/L			
Number of subjects in subgroup	2730	2597	1325
Number of subjects with analysable data at Week 52	2177	1841	959
LS Mean (SE)	45.1 (0.29)	47.6 (0.31)	46.9 (0.43)
95% CI	(44.6, 45.7)	(47.0, 48.2)	(46.1, 47.8)
LS Mean Change from baseline (SE)	-5.3 (0.29)	-2.8 (0.31)	-3.5 (0.43)
95% CI	(-5.8, -4.7)	(-3.4, -2.2)	(-4.3, -2.6)

	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
FF/UMEC/VI vs Column			
Difference (SE)	-	-2.4 (0.42)	-1.8 (0.52)
95% CI	-	(-3.3, -1.6)	(-2.8, -0.8)
p-value	-	<0.001	<0.001
CAT Score at Week52 [5]			
Reversible [2] and Eosinophil count ≥0.3 10^9/L			
Number of subjects in subgroup	187	192	95
Number of subjects with analysable data at Week 52	149	155	65
LS Mean (SE)	16.7 (0.50)	16.4 (0.49)	17.5 (0.75)
95% CI	(15.7, 17.7)	(15.4, 17.3)	(16.0, 18.9)
LS Mean Change from baseline (SE)	-2.1 (0.50)	-2.4 (0.49)	-1.3 (0.75)
95% CI	(-3.1, -1.1)	(-3.4, -1.4)	(-2.8, 0.2)
FF/UMEC/VI vs Column			
Difference (SE)	-	0.3 (0.70)	-0.8 (0.90)
95% CI	-	(-1.1, 1.7)	(-2.6, 1.0)
p-value	-	0.669	0.384
Not Reversible [3] and Eosinophil count <0.3 10^9/L			
Number of subjects in subgroup	2730	2597	1325
Number of subjects with analysable data at Week 52	2148	1813	945
LS Mean (SE)	16.2 (0.13)	16.8 (0.14)	16.6 (0.19)
95% CI	(15.9, 16.4)	(16.5, 17.0)	(16.3, 17.0)
LS Mean Change from baseline (SE)	-1.9 (0.13)	-1.3 (0.14)	-1.5 (0.19)
95% CI	(-2.2, -1.7)	(-1.6, -1.1)	(-1.8, -1.1)
FF/UMEC/VI vs Column			
Difference (SE)	-	-0.6 (0.19)	-0.5 (0.23)
95% CI	-	(-0.9, -0.2)	(-0.9, 0.0)
p-value	-	0.003	0.046

Source: CTT116855 Adhoc Table 102.067, 102.074, 102.06, 102.07, 102.08

1. Analysis performed using a generalised linear model assuming a negative binomial distribution and covariates of treatment group, sex, exacerbation history (≤1, ≥2 moderate/severe), smoking status (Screening) and geographical region.
2. Reversible was defined as increase in FEV_1 of ≥12% and ≥200 mL following administration of salbutamol.
3. Not reversible was defined as increase in FEV_1 of <200 mL following administration of salbutamol, or a ≥200 mL increase that was <12% of the pre-salbutamol FEV_1.
4. Percentage reduction in annual rate is calculated as (1-rate ratio)*100.
5. 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.

2.7.3.3.4.2. CTT116853 試験

CTT116853 試験のサブグループの集計解析は、サブグループ解析計画書に基づき、2 つの主要評価項目である FEV_1 トラフ値及び SGRQ 総スコアに関して実施した。

交互作用の p 値が 0.10 未満の場合は更に詳細な検討を行ったが、それ以外はいずれの交互作用も統計学的に有意でないと判断した。

2.7.3.3.4.2.1. 各サブグループの被験者数

2.7.3.1.4.1.に記載した通り、年齢及び人種別サブグループの一部のカテゴリーに分類される被験者が極めて少ないことが判明したため、これらのカテゴリーに関しては他のカテゴリーと合算し解析を行った。ITT 集団及び EXT 集団について各サブグループの被験者数を表 2.7.3.3-15 及び表 2.7.3.3-16 に示す。

表 2.7.3.3-15　各サブグループの被験者数（CTT116853 試験、ITT 集団）

Subgroups	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=911)	BUD/FOR 400/12 (N=899)
Gender, n	911	899
Male	678 (74)	663 (74)
Female	233 (26)	236 (26)
Age (years), n[1]	911	899
≤64	434 (48)	467 (52)
65 - 74	391 (43)	329 (37)
75 - 84	78 (9)	102 (11)
≥85	8 (<1)	1 (<1)
Race, n	911	899
African American/African Heritage	0	0
American Indian or Alaskan Native	16 (2)	19 (2)
Asian	56 (6)	50 (6)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	1 (<1)
White	776 (85)	767 (85)
Mixed Race	63 (7)	62 (7)
Geographical region, n	911	899
Europe 1	194 (21)	192 (21)
Europe 2	215 (24)	214 (24)
Europe 3	186 (20)	190 (21)
Europe 4	169 (19)	163 (18)
Asia	56 (6)	50 (6)
Mexico	91 (10)	90 (10)
Smoking Status, n	911	899
Current smoker	400 (44)	394 (44)
Former smoker	511 (56)	505 (56)
Reversibility, n	907	897
Reversible	132 (15)	154 (17)
Not reversible	775 (85)	743 (83)
Exacerbation history, n	911	899
<2 moderate and no severe exacerbations in the past year	418 (46)	421 (47)
≥2 moderate or ≥1 severe exacerbations in the past year	493 (54)	478 (53)
Eosinophil Category, n	887	873
<150/μL	367 (41)	379 (43)
≥150/μL	520 (59)	494 (57)

n (%)
Source: CTT116853 Additional Analysis Table 1.01
1. Due to subject numbers, the pre-defined age group categories of 75-84 and ≥85 were combined to ≥75 years prior to analysis.

表 2.7.3.3-16　　各サブグループの被験者数（CTT116853 試験、EXT 集団）

Subgroups	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 (N=210)	BUD/FOR 400/12 (N=220)
Gender, n	210	220
Male	157 (75)	162 (74)
Female	53 (25)	58 (26)
Age (years), n[1]	210	220
≤64	114 (54)	119 (54)
65 - 74	79 (38)	79 (36)
75 - 84	17 (8)	22 (10)
≥85	0	0
Race, n	210	220
African American/African Heritage	0	0
American Indian or Alaskan Native	0	0
Asian	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	1 (<1)
White	210 (100)	219 (>99)
Mixed Race	0	0
Geographical region, n	210	220
Europe 1	53 (25)	57 (26)
Europe 2	74 (35)	70 (32)
Europe 3	55 (26)	66 (30)
Europe 4	28 (13)	27 (12)
Asia	0	0
Mexico	0	0
Smoking Status, n	210	220
Current smoker	95 (45)	97 (44)
Former smoker	115 (55)	123 (56)
Reversibility, n	208	219
Reversible	33 (16)	44 (20)
Not reversible	175 (84)	175 (80)
Exacerbation history, n	210	220
<2 moderate and no severe exacerbations in the past year	90 (43)	103 (47)
≥2 moderate or ≥1 severe exacerbations in the past year	120 (57)	117 (53)
Eosinophil Category, n	201	211
<150/μL	74 (37)	82 (39)
≥150/μL	127 (63)	129 (61)

n (%)
Source: CTT116853 Additional Analysis Table 1.02
1. Due to subject numbers, the pre-defined age group categories of 75-84 and ≥85 were combined to ≥75 years prior to analysis.

2.7.3.3.4.2.2.　　各サブグループの結果（CTT116853 試験）

FEV_1 トラフ値

ITT 集団の投与 24 週目の FEV_1 トラフ値に関して、治療群と性別（男性／女性）（2.7.3.3.4.2.2.1.1.）及び治療群と可逆性（2.7.3.3.4.2.2.1.6.）との間に統計学的に有意な交互作用が認められたが、治療群と年齢（64 歳以下、65～74 歳、75 歳以上）、人種、地域、喫煙状況、可逆性及び血中好酸球数カテゴリー（<150/μL、≥150/μL）との間に統計学的に有意な交互作用は認めらなかった（表 2.7.3.3-17）。EXT 集団の投与 52 週目の FEV_1 トラフ値に関しては、治療群と性別、年齢、地域、喫煙状況、可逆性及び血中好酸球数カテゴリーとの間に統計学的に有意な交互作用は認められなかった。

SGRQ 総スコア

ITT 集団の投与 24 週目の SGRQ 総スコアに関して、治療群と年齢（2.7.3.3.4.2.2.2.2.）との間に統計学的に有意な交互作用が認められたが、治療群と性別（男性／女性）、年齢（64 歳以下、65～74 歳、75 歳以上）、人種、地域、喫煙状況、可逆性及び血中好酸球数カテゴリーとの間に統計学的に有意な交互作用は認められなかった（表 2.7.3.3-17）。EXT 集団の投与 52 週目の SGRQ 総スコアに関しては、治療群と性別、年齢、地域、喫煙状況、可逆性及び血中好酸球数カテゴリーとの間に統計学的に有意な交互作用は認められなかった。

表 2.7.3.3-17　治療群と各サブグループ間の交互作用の有意水準（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

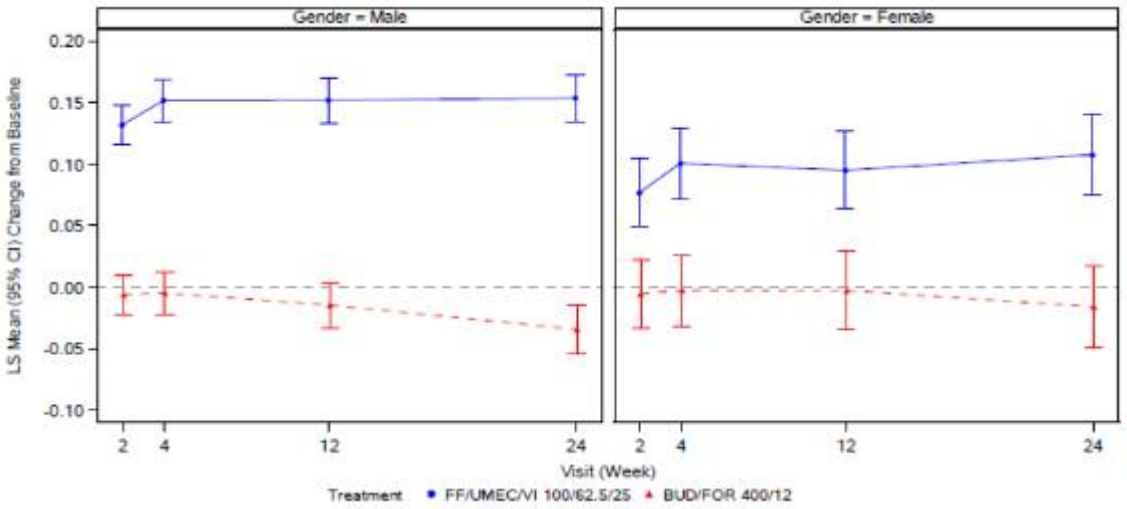
ITT Population		EXT Population	
Trough FEV_1 (L) at Week 24		Trough FEV_1 (L) at Week 52	
Interaction of treatment with:	p-value [1,2]	Interaction of treatment with:	p-value [1,2]
Gender	0.017	Gender	0.430
Age	0.482	Age	0.366
Race	0.825	Race	N/A[3]
Geographical region	0.738	Geographical region	0.972
Smoking status	0.285	Smoking status	0.851
Reversibility	0.011	Reversibility	0.734
Eosinophil category	0.941	Eosinophil category	0.630
SGRQ Total Score at Week 24		SGRQ Total Score at Week 52	
Gender	0.753	Gender	0.561
Age	0.055	Age	0.366
Race	0.114	Race	N/A[3]
Geographical region	0.404	Geographical region	0.811
Smoking status	0.919	Smoking status	0.301
Reversibility	0.352	Reversibility	0.422
Eosinophil category	0.790	Eosinophil category	0.399

Source: CTT116853 Additional Analysis Table 2.22, Table 2.29, Table 2.51, Table 2.58
1. The p-value presented is for the specified factor by treatment interaction at Week 24.
2. Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (screening), geographical region, visit, baseline, specified factor, baseline by visit, treatment by visit, specified factor by treatment, specified factor by visit and specified factor by treatment by visit interactions.
3. All but one subject in the EXT population was of the same race; treatment by race interaction at Week 52 was not assessed.

2.7.3.3.4.2.2.1.　投与 24 週目（ITT 集団）及び投与 52 週目（EXT 集団）の FEV1 トラフ値

2.7.3.3.4.2.2.1.1.　性別

ITT 集団における投与 24 週目の FEV_1 トラフ値に関して、治療群と性別との間に統計学的に有意な交互作用が認められた（図 2.7.3.3-5）。BUD/FOR 群の効果は男性、女性のいずれも同程度であったが、FF/UMEC/VI 群の効果は女性と比較して男性で高かった。この差は臨床的に重要ではないと考えた。



Source: CTT116853 Additional Analysis Figure 2.01

図 2.7.3.3-5　投与 24 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の経時的変化、性別のサブグループ（CTT116853 試験、ITT 集団）

EXT 集団における投与 52 週目の FEV_1 トラフ値に関しては、治療群と性別との間に統計学的に有意な交互作用は認められなかった。

2.7.3.3.4.2.2.1.2.　年齢

ITT 集団の投与 24 週目及び EXT 集団の投与 52 週目における FEV_1 トラフ値に関して、治療群と年齢（64 歳以下、65～74 歳、75 歳以上）との間に統計学的に有意な交互作用を示すエビデンスは認められなかった。

2.7.3.3.4.2.2.1.3.　人種

ITT 集団における投与 24 週目の FEV_1 トラフ値に関しては、治療群と人種との間に統計学的に有意な交互作用を示すエビデンスは認められなかった。なお、EXT 集団では 1 例を除いたすべての被験者が同じ人種であったため、投与 52 週目の FEV_1 トラフ値に関する治療群と人種との交互作用については検討しなかった。

2.7.3.3.4.2.2.1.4.　地域

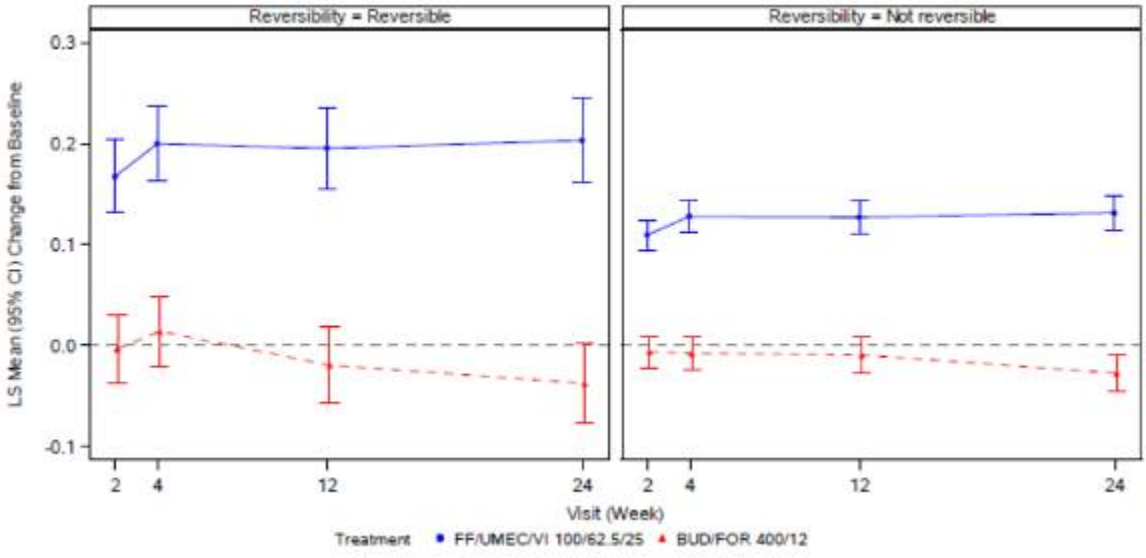
ITT 集団の投与 24 週目及び EXT 集団の投与 52 週目における FEV_1 トラフ値に関して、治療群と地域との間に統計学的に有意な交互作用を示すエビデンスは認められなかった。

2.7.3.3.4.2.2.1.5.　喫煙状況

ITT 集団の投与 24 週目及び EXT 集団の投与 52 週目における FEV_1 トラフ値に関して、治療群と喫煙状況との間に統計学的に有意な交互作用を示すエビデンスは認められなかった。

2.7.3.3.4.2.2.1.6. 可逆性

ITT 集団における投与 24 週目の FEV_1 トラフ値に関して、治療群と可逆性との間に統計学的に有意な交互作用が認められた（図 2.7.3.3-6）。投与 24 週目の効果は BUD/FOR 群では可逆性ありの被験者及び可逆性なしの被験者で同程度であったが、FF/UMEC/VI 群では可逆性なしの被験者と比較して可逆性ありの被験者で高かった。



Source: CTT116853 Additional Analysis Figure 2.06

図 2.7.3.3-6 投与 24 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（95%CI）の経時的変化、可逆性のサブグループ（CTT116853 試験、ITT 集団）

同様に、EXT 集団でも、BUD/FOR 群の効果は可逆性ありの被験者及び可逆性なしの被験者で同程度であったが、FF/UMEC/VI 群では可逆性なしの被験者と比較して可逆性ありの被験者で高かった。ただし、投与 52 週目の FEV_1 トラフ値に関して、治療群と可逆性との間に統計学的に有意な交互作用を示すエビデンスは認められなかった。この差は臨床的に重要ではないと考えられた。

2.7.3.3.4.2.2.1.7. 血中好酸球数カテゴリー

ITT 集団の投与 24 週目及び EXT 集団の投与 52 週目における FEV_1 トラフ値に関して、治療群と血中好酸球数カテゴリーとの間に統計学的に有意な交互作用を示すエビデンスは認められなかった。

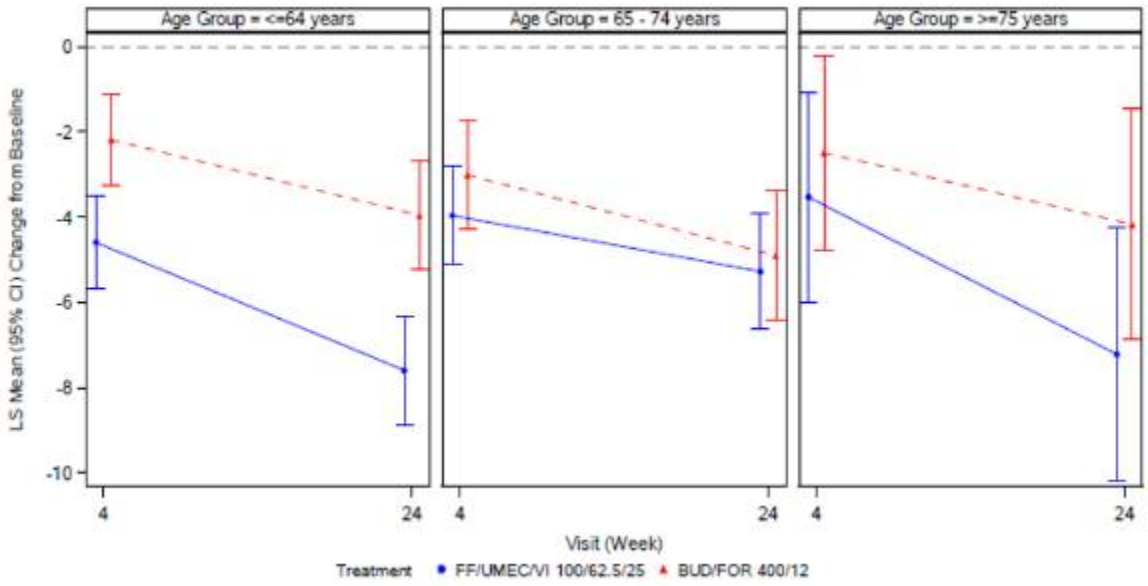
2.7.3.3.4.2.2.2. 投与 24 週目（ITT 集団）及び投与 52 週目（EXT 集団）の SGRQ 総スコア

2.7.3.3.4.2.2.2.1. 性別

ITT 集団の投与 24 週目及び EXT 集団の投与 52 週目における SGRQ 総スコアに関して、治療群と性別との間に統計学的に有意な交互作用を示すエビデンスは認められなかった。

2.7.3.3.4.2.2.2.2. 年齢

ITT 集団における投与 24 週目の SGRQ 総スコアに関して、治療群と年齢との間に統計学的に有意な交互作用が認められたが（図 2.7.3.3-7）、EXT 集団における投与 52 週目の SGRQ 総スコアに関しては、統計学的に有意な交互作用は認められなかった。BUD/FOR 群の効果は、すべての年齢のカテゴリーで同程度であった。また、FF/UMEC/VI 群の効果は、年齢のカテゴリーにより大きさは異なったものの、方向的には同じであり、加齢に伴って効果が増大又は低下するような明らかなパターンはみられなかった。この差は臨床的に重要ではないと考えられた。



Source: CTT116853 Additional Analysis Figure 2.15

図 2.7.3.3-7 投与 24 週目までの 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（95%CI）の経時的変化、年齢のサブグループ（CTT116853 試験、ITT 集団）

2.7.3.3.4.2.2.2.3. 人種

ITT 集団の投与 24 週目の SGRQ 総スコアに関しては、治療群と人種との間に統計学的に有意な交互作用を示すエビデンスは認められなかった。なお、EXT 集団では 1 例を除いたすべての被験者が同じ人種であったため、投与 52 週目の SGRQ 総スコアに関する治療群と人種との交互作用については検討しなかった。

2.7.3.3.4.2.2.2.4. 地域

ITT 集団の投与 24 週目及び EXT 集団の投与 52 週目における SGRQ 総スコアに関しては、治療群と地域との間に統計学的に有意な交互作用を示すエビデンスは認められなかった。

2.7.3.3.4.2.2.2.5. 喫煙状況

ITT 集団の投与 24 週目及び EXT 集団の投与 52 週目における SGRQ 総スコアに関しては、治療群と喫煙状況との間に統計学的に有意な交互作用を示すエビデンスは認められなかった。

2.7.3.3.4.2.2.2.6. 可逆性

ITT 集団の投与 24 週目及び EXT 集団の投与 52 週目における SGRQ 総スコアに関しては、治療群と可逆性との間に統計学的に有意な交互作用を示すエビデンスは認められなかった。

2.7.3.3.4.2.2.2.7. 血中好酸球数カテゴリー

ITT 集団の投与 24 週目及び EXT 集団の投与 52 週目における SGRQ 総スコアに関しては、治療群と血中好酸球数カテゴリーとの間に統計学的に有意な交互作用を示すエビデンスは認められなかった。

2.7.3.3.4.3. 日本人における FF/UMEC/VI の有効性（Ethnic sensitivity assessment）

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。

本項では、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。

2.7.3.3.4.3.1. 日本人の民族差の検討に用いた臨床試験及び解析方法

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、各試験で FF/UMEC/VI の COPD 治療における有効性の民族差を検討した。本項の最後に全体を通した日本人の民族差に関する結論を示した。日本人の民族差の検討に用いた臨床試験の概要を表 2.7.3.3-18 に示す。

表 2.7.3.3-18　　日本人の民族差の検討に用いた臨床試験

	CTT116855 試験	200812 試験
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間
地域（国）	37 ヵ国： 日本、米国、ドイツ、スペイン、アルゼンチン、中国、ロシア、カナダ、オランダ、韓国、南アフリカ、フランス、オーストラリア、チリ、英国、ベルギー、チェコ共和国、イスラエル、ペルー、ブラジル、スウェーデン、ウクライナ、ノルウェー、デンマーク、ルーマニア、タイ、フィンランド、ニュージーランド、フィリピン、ポーランド、ベトナム、オーストリア、プエルトリコ、コロンビア、香港、トルコ、シンガポール	12 ヵ国： メキシコ、アルゼンチン、ドイツ、ロシア、ルーマニア、スペイン、イタリア、フランス、ポーランド、オーストラリア、日本、韓国
無作為化例／ITT	10,367 例／10,355 例	1055 例／1055 例
治療群	・FF/UMEC/VI 100 μg/62.5 μg/25 μg 群 ・FF/VI 100 μg/25 μg 群 ・UMEC/VI 62.5 μg/25 μg 群	・FF/UMEC/VI 100 μg/62.5 μg/25 μg 群 ・FF/VI 100 μg/25 μg + UMEC 62.5 μg 群
治療期間	52 週間	24 週間
各試験の民族差の検討に用いた有効性評価項目		
主要評価項目	中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率	FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量
副次及びその他の評価項目	中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間	SGRQ 総スコアに基づく奏効例の割合
	FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量	SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量
	SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量	TDI focal score に基づく奏効例の割合
	CAT スコアのベースラインからの変化量	TDI focal score のベースラインからの変化量
	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	中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間

CTT116855 試験では、有効性の集計及び解析は ITT 集団を対象とし、日本人、日本人以外の各集団で治療群別に要約した。関心のある比較は FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群の比較、FF/UMEC/VI 群と UMEC/VI 群の比較とした。

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ついては、治療群、喫煙状況、地域、性別、増悪歴、スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の FEV_1 予測値に対する割合及び治療群と地域の交互作用を共変量とし、time at risk の対数をオフセット変数とした負の二項モデルを用いて解析した。地域は日本／日本以外と定義した。各地域の各レベルについて、中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率のモデル推定値を治療群毎に提示した。また、各治療群間の発現率の比と 95%CI、年間発現率の低下率及び 95%CI を示した。さらに、各治療群間の発現率の比について、日本人と日本人以外の比を 95%CI とともに示した。

副次評価項目のうち、FEV_1 トラフ値は治療群、喫煙状態、地域、来院日、ベースラインの FEV_1、ベースライン値と来院日の交互作用、治療群と来院日の交互作用、地域と治療群の交互作用、治療群と来院日と地域の交互作用を共変量とした MMRM を用いて解析した。

地域は日本／日本以外と定義した。各地域の各レベルについて、投与 4 週目、16 週目、28 週目、40 週目及び投与 52 週目における FEV_1 値とベースラインからの変化量の最小二乗平均値と標準誤差をそれぞれ治療群毎に示した。また、各評価時点の群間差の推定値及び 95%CI を示した。さらに、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群間差について、日本人と日本人以外の差を 95%CI とともに示した。

SGRQ 総スコアの集計及び解析は FEV_1 トラフ値と同様の方法で実施した。

治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪までの時間のカプランマイヤー曲線を治療群毎に示し、治療群、喫煙状況、地域、性別、増悪歴、スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の FEV_1 予測値に対する割合、治療と地域の交互作用を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。地域は日本／日本以外と定義した。各治療群間の比較について、HR の推定値及び 95%CI、増悪リスクの低下率と 95%CI を提示した。さらに、各治療群間の HR について、日本人と日本人以外の比を 95%CI とともに示した。

その他の評価項目のうち、気管支拡張薬投与後の FEV_1 値、FVC トラフ値、CAT スコアの集計及び解析は FEV_1 トラフ値と同様の方法で実施した。

治療期間中の救済薬の未使用日数の割合は 4 週間毎に集計し、FEV_1 トラフ値と同様の方法で解析した。モデルは来院日を 4 週間の期間に置き換えた。地域は日本／日本以外と定義した。4 週間毎の救済薬の未使用日数の割合とベースラインからの変化量の最小二乗平均値と標準誤差をそれぞれ治療群毎に示した。また、各評価時点の群間差の推定値及び 95%CI を示した。さらに、投与 49～52 週目の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群間差について、日本人と日本人以外の差を 95%CI とともに示した。

200812 試験では、主要評価項目の集計及び解析は MPP 集団及び ITT 集団のいずれにおいても実施した。その他の有効性評価項目の集計及び解析は ITT 集団のみで表示した。

主要評価項目である各来院日の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量を、日本人、日本人以外の各集団で、投与群別に要約した。FEV_1 トラフ値の解析は MMRM を用いて行い、治療群、喫煙状況、地域、来院日、ベースライン時の FEV_1 値、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、地域と治療群の交互作用及び地域と来院日と治療群の交互作用を共変量とした。

各集団において、投与 4 週目、12 週目及び 24 週目の治療群毎の最小二乗平均値及び最小二乗平均値のベースラインからの変化量を SE とともに表示した。更に、投与 4 週目、12 週目及び 24 週目では、治療群間差の推定値及び 95% CI も表示した。また、投与 4 週目、12 週目及び 24 週目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量に関する治療群間差の最小二乗平均値を図示した。全体集団の結果もこれらの図に含めた。また、投与 24 週目の治療群間差に関する日本人と日本人以外の差を表示及び図示した。

副次評価項目である SGRQ 総スコアに基づく奏効例の割合の解析は一般化線形混合モデルを用いて行い、治療群、喫煙状況、地域、来院日、ベースラインの SGRQ 総スコア、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、地域と治療群の交互作用及び地域と来院日と治療群の交互作用を共変量とした。

各集団において、投与 4 週目、12 週目及び 24 週目の奏効例及び非奏効例の被験者数と割合を表示した。更に、各治療群間のオッズ比及び 95% CI も表示した。また、投与 4 週目、12 週目及び 24 週目の SGRQ 総スコアに基づく奏効例の割合のオッズ比及び 95% CI に関して図示した。全体集団の結果もこれらの図に含めた。また、投与 24 週目のオッズ比及び 95% CI に関する日本人と日本人以外の差を表示及び図示した。

SGRQ 総スコア及び FVC トラフ値の要約統計量、解析及び図に関しては、FEV_1 トラフ値と同様に実施した。TDI focal score に基づく TDI 奏効例の割合の要約統計量、解析及び図に関しては、SGRQ 総スコアに基づく奏効例の割合と同様に実施した。BDI focal score 及び来院日毎の TDI focal score の要約統計量は治療群毎に示した。また、TDI focal score の解析は FEV_1 トラフ値と同様に実施し、ベースラインからの変化量の解析は実施せず、図は TDI focal score の最小二乗平均値に基づき示した。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要約統計量は治療群毎に示した。

2.7.3.3.4.3.2. CTT116855 試験の結果

2.7.3.3.4.3.2.1. 被験者集団

合計で 10,367 例の被験者が FF/UMEC/VI 群、FF/VI 群及び UMEC/VI 群に 2：2：1 の比で無作為割付けされ、10,355 例が少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた（全体集団の ITT 集団）。ITT 集団を主要な解析対象集団とした。

日本人（N=378）は全体集団の 4%であった（表 2.7.3.3-19）。したがって、全体集団の 96%を占める日本人以外（N=9977）の人口統計学的特性やベースラインの疾患特性は、全体集団の特性と一致していた。

表 2.7.3.3-19 日本人、日本人以外及び全体集団の被験者数（CTT116855 試験、ITT 集団）

	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI	Total
Japan ITT n (%)	149 (4)	149 (4)	80 (4)	378 (4)
Not-Japan ITT n (%)	4002 (96)	3985 (96)	1990 (96)	9977 (96)
Overall ITT n	4151	4134	2070	10,355

Source: Japan Subgroup Report CTT116855 Table 1.1 (Japan, Not-Japan), CTT116855 CSR Table 1.01 (Overall)Percentage indicates percentage of the Overall ITT study population

いずれの集団でも被験者の大多数（日本人 80%、日本人以外 77%、全体集団 77%）が治験薬の投与を完了し、86～89%の被験者が試験を完了した（2.7.3.付録の表 2.7.3.6-1）。日本人で治験薬の投与を中止した被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群（14%）で FF/VI 群（23%）及び UMEC/VI 群（24%）よりも低かった。また、効果不十分により中止した被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群（1%）では FF/VI 群（6%）及び UMEC/VI 群（4%）に比べ低かった。これらの傾向は日本人以外及び全体集団と同様であった。

2.7.3.3.4.3.2.2. 人口統計学的特性

日本人では、378 例のすべての被験者が日本人（人種）であった（付録の表 2.7.3.6-2）。また、日本以外の地域で組み入れられた 7 例の人種が日本人であった。この 7 例は本項にお

ける解析では日本人には含めなかった。日本人以外及び全体集団では、被験者の大半が白人（白人／白色人種／ヨーロッパ系統）であった（日本人以外 80%、全体集団 77%）。

日本人、日本人以外及び全体集団を通して、人口統計学的特性は治療群間で概ね同様であった。日本人では日本人以外及び全体集団と比べて、男性の割合が高く（日本人 93%、日本人以外 65%、全体集団 66%）、平均年齢が高く（日本人 70.5 歳、日本人以外 65.1 歳、全体集団 65.3 歳）、また平均体重が低かった（日本人 59.5 kg、日本人以外 75.6 kg、全体集団 75.0 kg）。これらの傾向は、既承認の FF/VI 及び UMEC/VI の COPD 臨床開発プログラム（1.13.1.3.4.及び 1.13.1.3.2.）における試験対象集団でみられた傾向と同様であった。

2.7.3.3.4.3.2.3. ベースラインの疾患特性

スクリーニング時の COPD 罹病期間

いずれの集団でも、ほとんどの被験者のスクリーニング時の COPD 罹病期間は 1～10 年間であった（付録の表 2.7.3.6-3）。少数の日本人では、COPD 罹病期間に治療群間で偏りがみられた。日本人以外及び全体集団では、COPD 罹病期間は治療群間で同程度であった。

スクリーニング時の GOLD グレード

日本人では、スクリーニング時の GOLD グレードに治療群間で偏りがみられた（付録の表 2.7.3.6-4）。UMEC/VI 群では FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群と比べて肺機能障害がより重度であり、GOLD グレード 2 の被験者割合は低く（UMEC/VI 群 34%、FF/UMEC/VI 群 49%、FF/VI 群 44%）、GOLD グレード 3（UMEC/VI 群 54%、FF/UMEC/VI 群 40%、FF/VI 群 48%）及びグレード 4（UMEC/VI 群 13%、FF/UMEC/VI 群 10%、FF/VI 群 8%）の被験者割合は高かった。UMEC/VI 群の GOLD グレードの被験者分布は、全体的に日本人、日本人以外及び全体集団で同様であった。しかし、日本人の FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群では日本人以外及び全体集団の同群と比べて、GOLD グレード 2 の被験者割合が高く（日本人：44～49%、日本人以外／全体集団：いずれも 35～37%）、グレード 4 の被験者割合が低かった（日本人：8～10%、日本人以外：いずれも 16%、全体集団：15～16%）。

サルブタモールに対する可逆性

サルブタモールに対する可逆性についても、日本人では治療群間で偏りがみられた（FF/UMEC/VI 群 11%、FF/VI 群 5%、UMEC/VI 群 1%）（付録の表 2.7.3.6-4）。また、日本人でのサルブタモールに対する可逆性ありの被験者割合は、日本人以外及び全体集団（18～20%）と比べて低かった。

GOLD グレード／COPD 増悪歴

日本人では、スクリーニング時の GOLD グレード／COPD 増悪歴に治療群間で不均衡が認められた（付録の表 2.7.3.6-4）。日本人の UMEC/VI 群では FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群と比べて肺機能障害及び COPD 増悪歴（スクリーニング前の 12 ヵ月間）がより重度であり、中等度の COPD 増悪が 2 回以上あるいは重度の COPD 増悪が 1 回以上みられた GOLD グレード 1 又は 2 の被験者割合がより低く（FF/UMEC/VI 群 50%、FF/VI 群 44%、UMEC/VI 群

34%）、中等度の COPD 増悪が 2 回以上あるいは重度の COPD 増悪が 1 回以上みられた GOLD グレード 3 又は 4 の被験者割合がより高かった（FF/UMEC/VI 群 26%、FF/VI 群 29%、UMEC/VI 群 41%)。

日本人では日本人以外及び全体集団と比べて、中等度の COPD 増悪が 2 回以上あるいは重度の COPD 増悪が 1 回以上みられた GOLD グレード 3 又は 4 の被験者の割合が低かった（日本人 30%、日本人以外 35%、全体集団 35%）。中等度の COPD 増悪が 2 回以上あるいは重度の COPD 増悪が 1 回以上みられた GOLD グレード 1 又は 2 の被験者割合は、日本人では日本人以外及び全体集団よりも高かった（日本人 44%、日本人以外 35%、全体集団 36%）。これらの不一致性は、主に日本人の FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群により生じた。

CAT

日本人のベースラインの CAT スコアの平均値は治療群間で同様であり（FF/UMEC/VI 群 14.6 点、FF/VI 群 14.9 点、UMEC/VI 群 15.4 点）、日本人以外（それぞれ 18.3 点、18.5 点、18.2 点）及び全体集団（それぞれ 18.2 点、18.3 点、18.1 点）の同群と比べて低かった（付録の表 2.7.3.6-4）。

COPD 増悪歴

スクリーニング時の COPD 増悪歴については、日本人でスクリーニング前の 12 ヵ月間に中等度又は重度の COPD 増悪が 2 回以上みられた被験者の割合は治療群間で同様であり（48～53%）、日本人以外及び全体集団（54～55%）の結果とも一致していた（付録の表 2.7.3.6-5）。しかし、日本人の UMEC/VI 群で中等度又は重度の COPD 増悪が 3 回以上みられた被験者の割合（20%）は FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群（9～13%）より高く、また日本人以外及び全体集団の全治療群（11～12%）と比べても高かった。

スクリーニング時の喫煙状況及び喫煙歴

日本人のスクリーニング時における喫煙歴及び喫煙状況は、現喫煙者の割合及び喫煙歴（pack-years）を除き、全体的に治療群間で同程度であった（付録の表 2.7.3.6-6）。日本人では日本人以外及び全体集団と比べて平均喫煙年数及び平均喫煙指数が高かったが、現喫煙者の割合は低かった。

肺炎のリスク因子

日本人では、スクリーニング時の肺炎リスク因子のいくつかに治療群間で不均衡がみられた（付録の表 2.7.3.6-7）。日本人の UMEC/VI 群では FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群と比べて現喫煙者及び BMI 21 kg/m^2 以下の被験者の割合が低く、肺炎の既往歴、GOLD グレード 3 及び 4 の被験者の割合が高かった。他の肺炎リスク因子（男性、65 歳以上）の分布は治療群間で均衡していた。

日本人以外及び全体集団と比べると、日本人では男性、65 歳以上、BMI 25 kg/m^2 未満、BMI 21 kg/m^2 以下、肺炎の既往歴を有する被験者割合が高かったが、他の肺炎リスク因子、例えばスクリーニング時の現喫煙者と GOLD グレード 4 の被験者の割合は低かった。

スクリーニング時の肺機能検査値

日本人では、スクリーニング時に気管支拡張薬投与前の FEV_1 値に治療群間で不均衡がみられた（付録の表 2.7.3.6-8）。気管支拡張薬投与前の平均 FEV_1 値において、日本人の FF/UMEC/VI 群（1171 mL）及び FF/VI 群（1207 mL）では日本人以外（各治療群 1161～1170 mL）や全体集団（各治療群 1163～1170 mL）と同程度であったが、日本人の UMEC/VI 群（1086 mL）では他の治療群より低く、日本人以外及び全体集団より低かった。同様の傾向が気管支拡張薬投与後の平均 FEV_1 値についても認められた。これは、日本人の UMEC/VI 群では他の治療群に比べて GOLD グレードが重度の被験者割合が高いことと一致している。

気管支拡張薬投与前の平均 FVC 値は、日本人（2824 mL）では日本人以外（2526 mL）及び全体集団（2537 mL）よりも高かった。気管支拡張薬投与前の平均 FEV_1/FVC 比は、日本人（0.415）では日本人以外（0.464）及び全体集団（0.462）より低かった。同様の傾向が気管支拡張薬投与後の平均 FVC 値及び平均 FEV_1/FVC 比でもみられた。

気管支拡張薬投与前の FEV_1 の予測値に対する割合の平均値は、日本人（47.2%）では日本人以外（41.5%）及び全体集団（41.8%）よりもわずかに高かった。日本人のサルブタモールに対する可逆性の平均値（7.04%）は、日本人以外（10.57%）及び全体集団（10.44%）よりもわずかに低かった。一方、気管支拡張薬投与後の FEV_1 の予測値に対する割合の平均値は、日本人（50.2%）では日本人以外（45.4%）及び全体集団（45.5%）よりもわずかに高かった。

スクリーニング時の CV 疾患のリスク因子

日本人では、CV リスク因子を有する被験者の割合に治療群間で不均衡がみられた（付録の表 2.7.3.6-9）。日本人の UMEC/VI 群（73%）では FF/UMEC/VI 群（58%）及び FF/VI 群（65%）と比べて CV リスク因子を有する被験者割合が高かった。特に、2 つ以上のリスク因子を有する被験者割合が UMEC/VI 群（40%）では FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群（各 26%）に比べて高かった。

日本人全体で CV リスク因子を有していた被験者割合（64%）は日本人以外（68%）及び全体集団（68%）と同程度であったが、2 つ以上のリスク因子を有する被験者の割合は日本人（29%）では日本人以外及び全体集団（各 40%）より低かった。

日本人で多くみられた CV リスク因子（高血圧、高コレステロール血症、糖尿病）は、日本人以外及び全体集団でも多くみられた。冠動脈疾患を有する被験者割合については、日本人（2%）では日本人以外及び全体集団（各 12%）より顕著に低かった。

スクリーニング時の COPD 治療薬の併用

スクリーニング時の COPD 治療薬が ICS＋LABA＋LAMA とキサンチン併用又は非併用であった被験者の割合は、全体的に日本人、日本人以外及び全体集団で同程度であった（付録の表 2.7.3.6-10）。その他のほとんどの COPD 治療薬（ICS＋LABA、LABA＋LAMA、LAMA）の分布は、日本人と日本人以外及び全体集団とで異なっていた。

日本人でスクリーニング時に COPD 治療薬を併用していた被験者の割合は、治療群間で不均衡がみられた。特に、3 剤療法（ICS＋LABA＋LAMA）とキサンチン併用又は非併用であった被験者割合が、UMEC/VI 群では FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群と比べ高かった。LAMA のみを使用していた被験者割合は UMEC/VI 群では他の治療群より低かった。少数の日本人集団におけるこれらの不均衡の解釈には注意を要する。

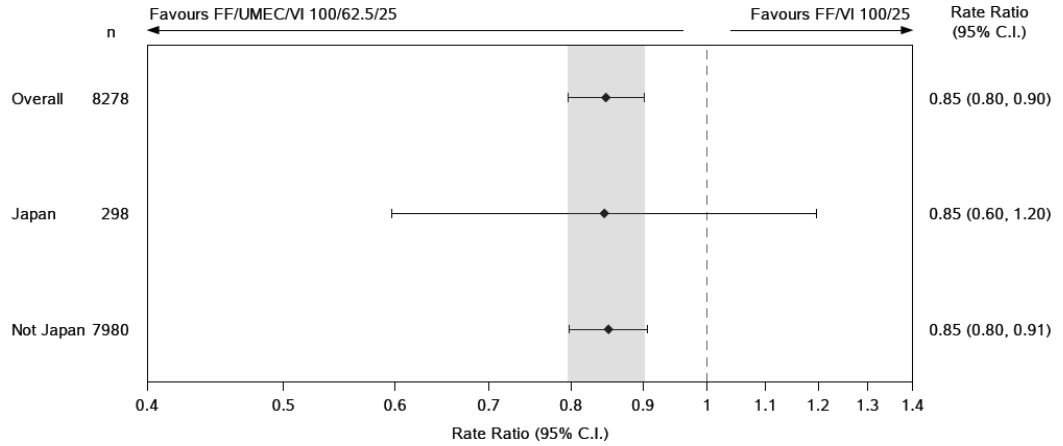
2.7.3.3.4.3.2.4. 有効性の結果

2.7.3.3.4.3.2.4.1. 中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率

FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群の比較

日本人、日本人以外及び全体集団の治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の解析結果を図 2.7.3.3-8 及び付録の表 2.7.3.6-11 に示す。

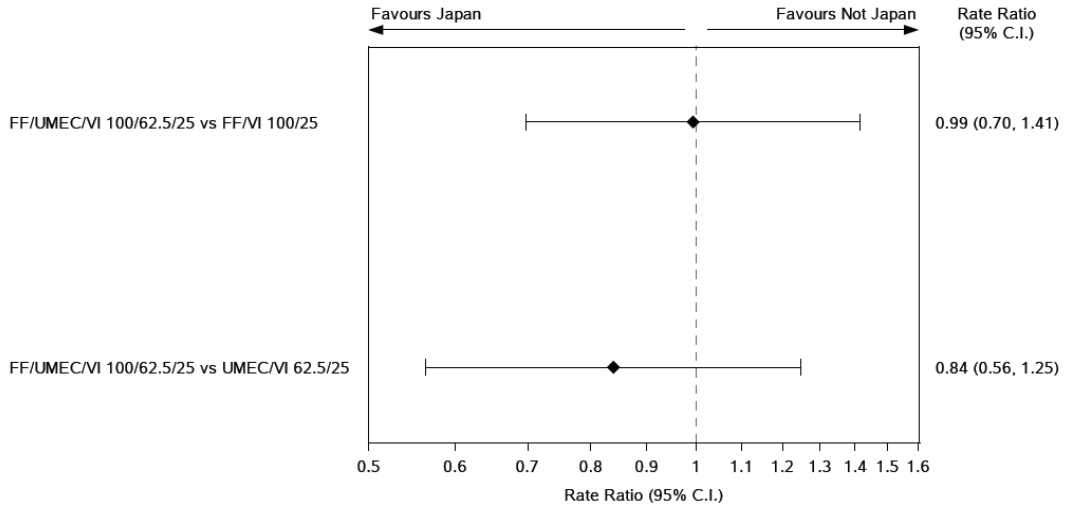
日本人における治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率のモデル推定値は FF/UMEC/VI 群で 0.90、FF/VI 群で 1.07 であった。性別、増悪歴、FEV_1、喫煙状況等（これらに限定されたものではない）を共変量とした負の二項分布モデルを用いた解析では、日本人の FF/UMEC/VI 群では治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率が FF/VI 群に比べて 15%低下した（発現率の比：0.85、95%CI：0.60, 1.20）。日本人の信頼区間の幅は日本人以外や全体集団に比べて広いが、これは日本人の症例数が少ないことが影響している。それにもかかわらず、日本人における点推定値の方向及び大きさは、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）と一貫していた。



Source: Japan Subgroup Report CTT116855 Post hoc Figure 2.47
Note: n is the number of subjects included in the analysis for the two treatment groups of interest. Shaded region shows overall 95% CI.
Note: Overall analysis performed using a generalised linear model assuming a negative binomial distribution and covariates of treatment group, sex, exacerbation history (≤1, ≥2 moderate/severe), smoking status (screening), geographical region (Western Europe, Eastern Europe, Asia, North America, South America, Other) and post-bronchodilator percent predicted FEV_1 (screening).
Note: Subgroup analyses performed using a similar model replacing geographical region with Japan/Not-Japan and including a treatment group by geographical region interaction.

図 2.7.3.3-8　日本人、日本人以外及び全体集団の治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の調整済み年間発現率：FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群の比較（CTT116855 試験、ITT 集団）

中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率に関する FF/UMEC/VI 群と FF/VI の比較に関して、日本人の結果の方向と大きさは日本人以外と同様であり、日本人と日本人以外の比は 0.99（95%CI：0.70, 1.41）であった（図 2.7.3.3-9、表 2.7.3.3-20）。



Source: Japan Subgroup Report CTT116855 Figure 2.3
Note: Analysis performed using a generalised linear model assuming a negative binomial distribution and covariates of treatment group, sex, exacerbation history (≤1, ≥2 moderate/severe), smoking status (screening), geographical region, post-bronchodilator percent predicted FEV_1 (screening) and treatment group by geographical interaction.

図 2.7.3.3-9　治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の調整済み年間発現率の治療群間差に関する日本人と日本人以外の比（CTT116855 試験、ITT 集団）

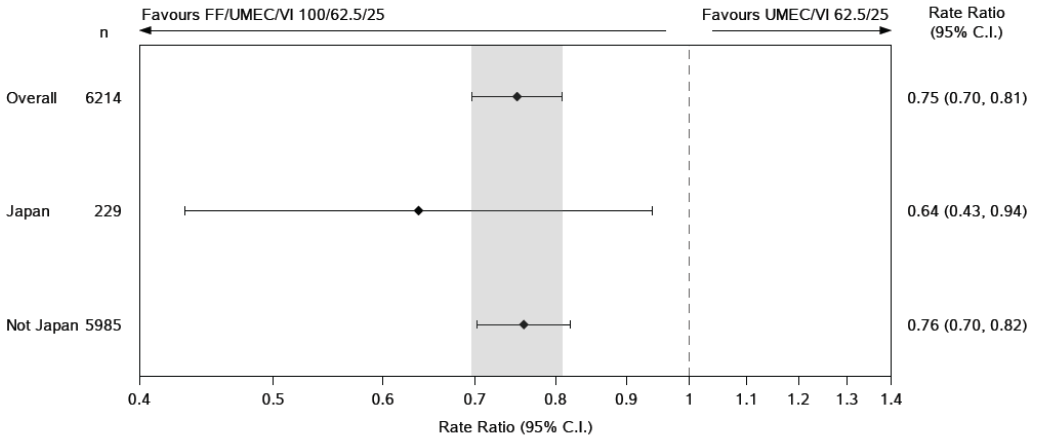
表 2.7.3.3-20　治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の調整済み年間発現率の治療群間差に関する日本人と日本人以外の比（CTT116855 試験、ITT 集団）

	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Number of subjects	4145	4133	2069
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. Column			
Rate ratio between Japan and Not Japan	-	0.99	0.84
95% CI	-	(0.70, 1.41)	(0.56, 1.25)

Source: Japan Subgroup Report CTT116855 Table 2.5 (Japan, Not-Japan)
Note: Analysis performed using a generalised linear model assuming a negative binomial distribution and covariates of treatment group, sex, exacerbation history (≤1, ≥2 moderate/severe), smoking status (screening), geographical region, post-bronchodilator percent predicted FEV_1 (screening) and treatment group by geographical region interaction.

FF/UMEC/VI 群と UMEC/VI 群の比較

日本人における治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率のモデル推定値は FF/UMEC/VI 群で 0.90、UMEC/VI 群で 1.42 であった（付録の表 2.7.3.6-11）。日本人の FF/UMEC/VI 群では、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 36%低下した（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）で認められた良好な結果と一貫していた（図 2.7.3.3-10）。日本人以外よりも日本人で大きな治療群間差（リスク低下）が認められた（日本人 36%、日本人以外 24%）のは、UMEC/VI 群で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で高かった（日本人 20%、日本人以外 12%、付録の表 2.7.3.6-5）ためと考えられた。図 2.7.3.3-10 に示すように日本人の信頼区間の幅は日本人以外や全体集団よりも広く、これは日本人の症例数が少ないためであった。



Source: Japan Subgroup Report CTT116855 Post hoc Figure 2.48
Note: n is the number of subjects included in the analysis for the two treatment groups of interest. Shaded region shows overall 95% CI.
Note: Overall analysis performed using a generalised linear model assuming a negative binomial distribution and covariates of treatment group, sex, exacerbation history (≤1, ≥2 moderate/severe), smoking status (screening), geographical region (Western Europe, Eastern Europe, Asia, North America, South America, Other) and post-bronchodilator percent predicted FEV_1 (screening).
Note: Subgroup analyses performed using a similar model replacing geographical region with Japan/Not-Japan and including a treatment group by geographical region interaction.

図 2.7.3.3-10　日本人、日本人以外及び全体集団の治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の調整済み年間発現率：FF/UMEC/VI 群と UMEC/VI 群の比較（CTT116855 試験、ITT 集団）

中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率における FF/UMEC/VI 群と UMEC/VI 群との比較において、日本人と日本人以外の比は 0.84（95%CI：0.56, 1.25）であり、信頼区間は 1 を含んでいた（図 2.7.3.3-9、表 2.7.3.3-20）。

2.7.3.3.4.3.2.4.2.　中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間

日本人、日本人以外、全体集団におけ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結果を付録の表 2.7.3.6-12 に示す。試験中に中等度又は重度の COPD 増悪が発現した被験者の割合は日本人、日本人以外、全体集団のいずれにおいても 50%以下であった。いずれの集団でも中央値を推定するためのイベント数が不十分であったため、治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の解析では第一四分位数を表示した。

日本人では、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の第一四分位数は FF/UMEC/VI 群（186 日）が FF/VI 群（131 日）及び UMEC/VI 群（93 日）よりも長かった。同様の傾向が日本人以外や全体集団でも認められた。

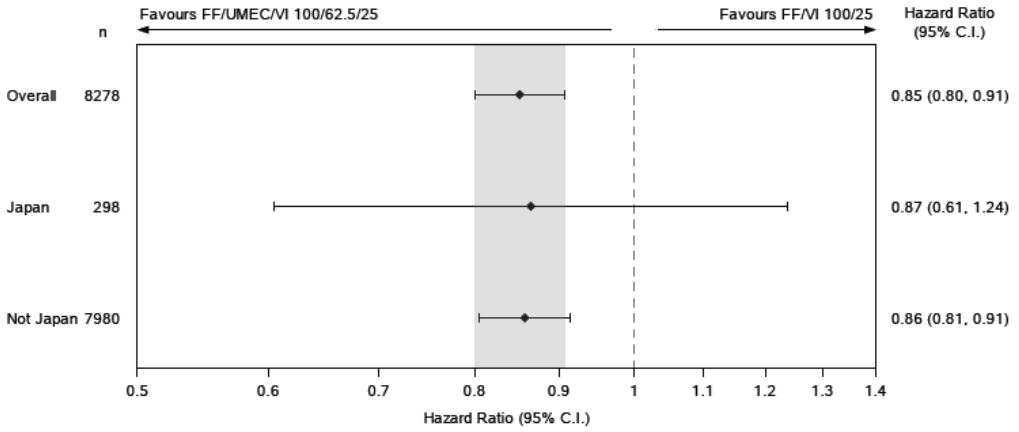
COPD 増悪の初回発現までの時間の解析において、日本人では FF/UMEC/VI 群の中等度又は重度の COPD 増悪の発現リスクが FF/VI 群に比べて 13.5%（HR：0.87、95%CI：0.61, 1.24）、UMEC/VI 群に比べて 20.8%低下した（HR：0.79、95%CI：0.53, 1.19）。

この結果は日本人以外や全体集団と一貫していた。日本人以外の FF/UMEC/VI 群では、増悪リスクが FF/VI 群に比べて 14.2%（HR：0.86、95%CI：0.81, 0.91）、UMEC/VI 群に比べて 14.9%（HR：0.85、95%CI：0.79, 0.92）低下した。また、全体集団の FF/UMEC/VI 群では、

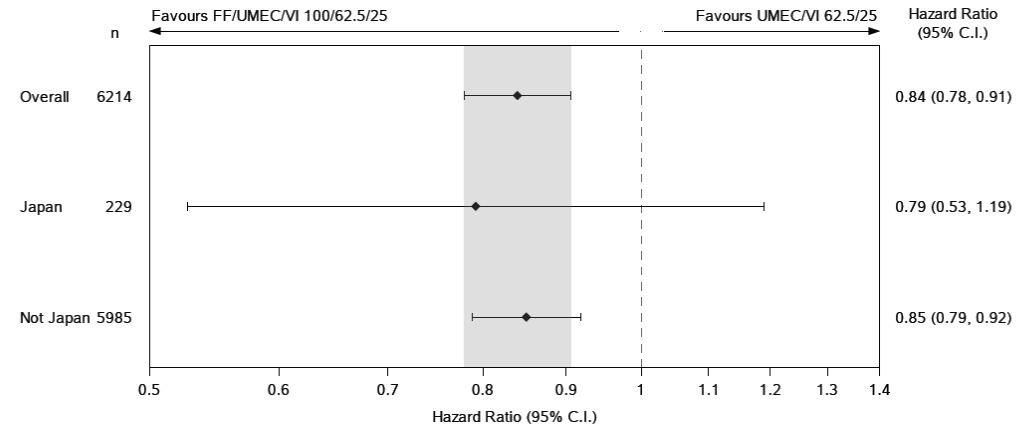
増悪リスクが FF/VI 群に比べて 14.8%（HR：0.85、95%CI：0.80, 0.91、p<0.001）、UMEC/VI 群に比べて 16.0%（HR：0.84、95%CI：0.78, 0.91、p<0.001）低下した。

日本人、日本人以外、全体集団における治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の HR を図 2.7.3.3-11、カプランマイヤー曲線を図 2.7.3.3-12 にそれぞれ示す。

FF/UMEC/VI vs FF/VI

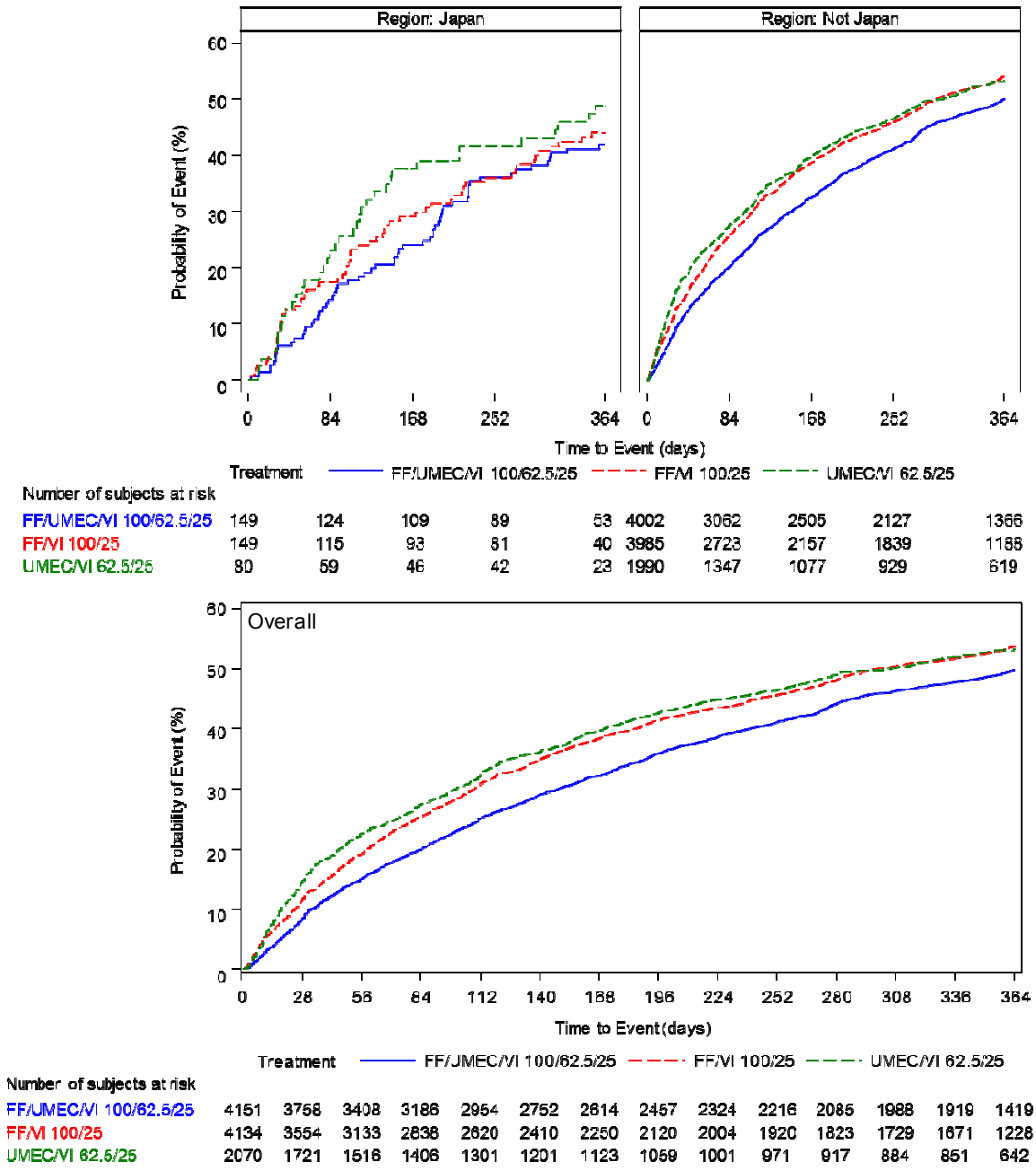


FF/UMEC/VI vs UMEC/VI



Source: Japan Subgroup Report CTT116855 Post hoc Figure 2.49, Figure 2.50
Note: n is the number of subjects included in the analysis for the two treatment groups of interest. Shaded region shows overall 95% CI.
Note: Overall Hazard ratio and 95% CI are from a Cox proportional hazards model with covariates of treatment group, sex, exacerbation history (≤1, ≥2 moderate/severe), smoking status (screening), geographical region (Western Europe, Eastern Europe, Asia, North America, South America, Other) and post-bronchodilator percent predicted FEV_1 (screening).
Note: Subgroup analyses performed using a similar model replacing geographical region with Japan/Not-Japan and including a treatment group by geographical region interaction.

図 2.7.3.3-11　日本人、日本人以外、全体集団におけ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 HR：FF/UMEC/VI 群対 FF/VI 群、FF/UMEC/VI 群対 UMEC/VI 群の比較（CTT116855 試験、ITT 集団）



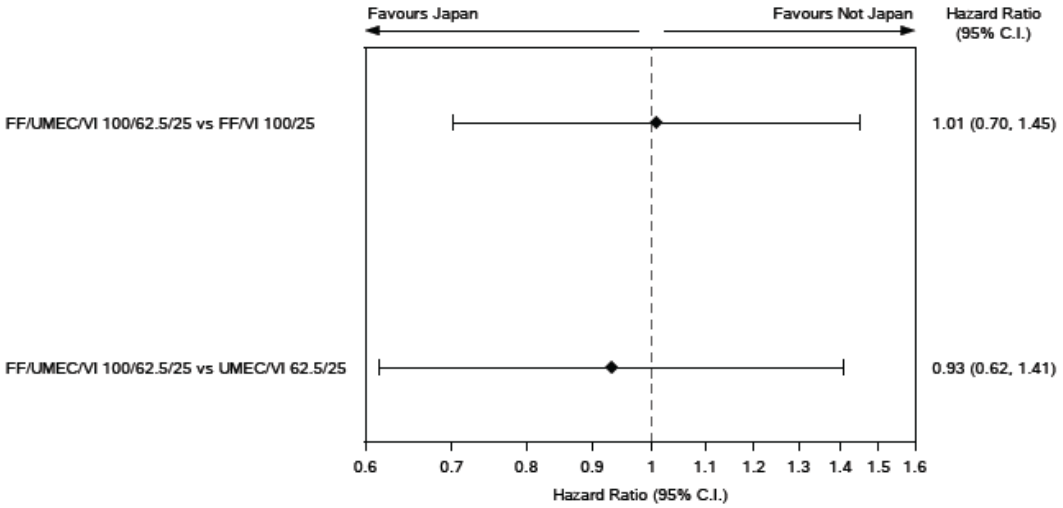
Source: Japan Subgroup Report CTT116855 Figure 2.5, CTT116855 CSR Figure 2.04 (Overall)

図 2.7.3.3-12　日本人、日本人以外、全体集団におけ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カプランマイヤー曲線（CTT116855 試験、ITT 集団）

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日本人と日本人以外の比を図 2.7.3.3-13 及び表 2.7.3.3-21 に示す。

初回発現までの時間の解析に基づく中等度又は重度の COPD 増悪のリスク低下における FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群、FF/UMEC/VI 群と UMEC/VI の比較において、日本人の結果の大きさと方向は日本人以外と同様であった。FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群の比較では、日本人

と日本人以外の比は 1.01（95%CI：0.70, 1.45）であった。また、FF/UMEC/VI 群と UMEC/VI の比較では、日本人と日本人以外の比は 0.93（95%CI：0.62, 1.41）であり、信頼区間は 1 を含んでいた。



Source: Japan Subgroup Report CTT116855 Figure 2.9
Note: Hazard ratio and 95% CI are from a Cox proportional hazards model with covariates of treatment group, sex, exacerbation history (≤1, ≥2 moderate/severe), smoking status (screening), geographical region, post-bronchodilator percent predicted FEV_1 (screening) and treatment group by geographical interaction.

図 2.7.3.3-13　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治療群間差に関する日本人と日本人以外の比（CTT116855 試験、ITT 集団）

表 2.7.3.3-21　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治療群間差に関する日本人と日本人以外の比（CTT116855 試験、ITT 集団）

	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
Number of subjects	4145	4133	2069
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. Column			
Hazard ratio between Japan and Not Japan	-	1.01	0.93
95% CI	-	0.70, 1.45	0.62, 1.41

Source: Japan Subgroup Report CTT116855 Table 2.9 (Japan, Not-Japan)
Note: Hazard ratio and 95% CI are from a Cox proportional hazards model with covariates of treatment group, sex, exacerbation history (≤1, ≥2 moderate/severe), smoking status (screening), geographical region, post-bronchodilator percent predicted FEV_1 (screening) and treatment group by geographical region interaction.

2.7.3.3.4.3.2.4.3.　肺機能

ベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV_1

日本人、日本人以外、全体集団におけるベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV_1 値及び FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化を付録の表 2.7.3.6-13 に示す。

日本人では、ベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV_1 値に治療群間で注目すべき差が認められた。日本人の FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群では、ベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV_1 値は日本人以外や全体集団のすべての群と同様であった。しかし、日本人の UMEC/VI 群では、ベースラインの気管支拡張薬投与前の FEV_1 値（1094 mL）は日本人のその他の群、日本人以外、全体集団（1170～1192 mL）に比べてかなり低かった。

FEV_1 トラフ値

いずれの群、いずれの評価時点においても、日本人における FEV_1 トラフ値のベースラインからの平均変化量は日本人以外や全体集団に比べて 40～70 mL 少なかった（付録の表 2.7.3.6-13）。日本人の FF/VI 群と UMEC/VI 群では投与 52 週目に FEV_1 トラフ値の平均値がベースラインから減少したが、対照的に日本人以外や全体集団ではベースラインから増加した。日本人でベースラインからの平均変化量が少なかったことは、スクリーニング時にサルブタモールへの可逆性がみられ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（付録の表 2.7.3.6-4）、日本人の症例数が少ないことが影響したと考えられた。

日本人、日本人以外、全体集団における投与 52 週目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の解析結果を付録の表 2.7.3.6-14、FEV_1 トラフ値（L）のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の治療群間差（95%CI）の経時的推移を図 2.7.3.3-14 に示す。

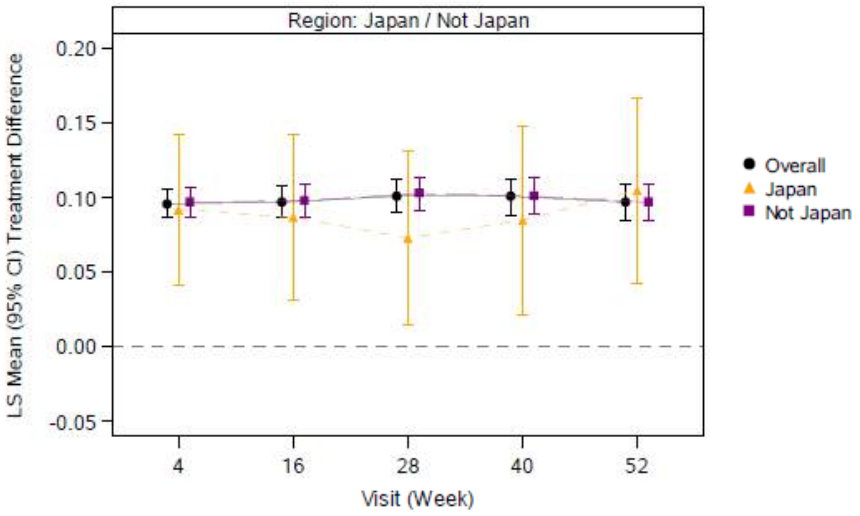
投与 52 週目の FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、日本人では FF/VI 群（-59 mL）が FF/UMEC/VI 群（45 mL）や UMEC/VI 群（-17 mL）に比べて好ましくない結果であった。日本人以外と全体集団でも、FF/VI 群（それぞれ-1 mL、-3 mL）が FF/UMEC/VI 群（それぞれ 96 mL、94 mL）及び UMEC/VI 群（それぞれ 42 mL、40 mL）に比べて非常に少なかった。

日本人では、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は FF/UMEC/VI 群が FF/VI 群及び UMEC/VI 群に比べて大きく改善した（FF/VI 群との差：105 mL、95%CI：43 mL, 167 mL、UMEC/VI 群との差：62 mL、95%CI：-12 mL, 137 mL）。

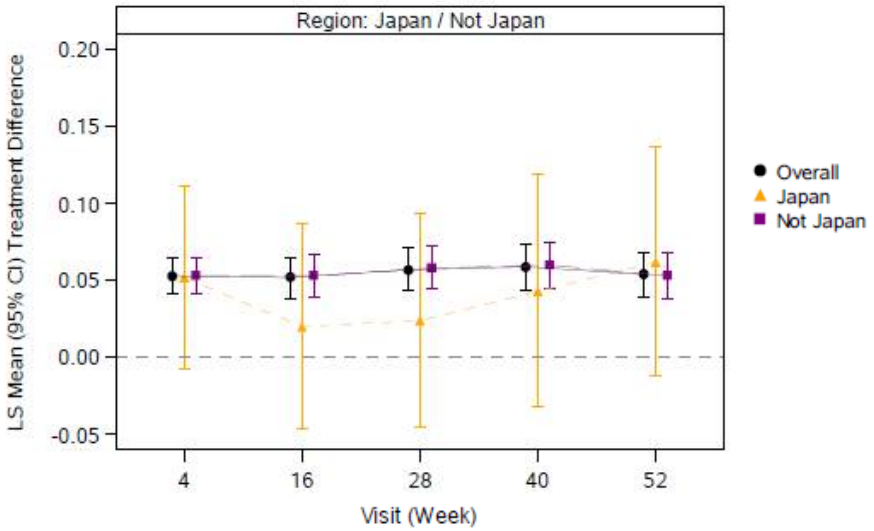
これは日本人以外や全体集団で認められた傾向と同様であった。日本人以外や全体集団でも投与 52 週目の FEV_1 トラフ値は FF/UMEC/VI 群が FF/VI 群及び UMEC/VI 群に比べて改善し、日本人以外では FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群との差は 97 mL（95%CI：84 mL, 109 mL）、UMEC/VI 群との差は 53 mL（95%CI：38 mL, 69 mL）、全体集団では FF/VI 群との差は 97 mL（95%CI：85 mL, 109 mL、$p<0.001$）、UMEC/VI 群との差は 54 mL（95%CI：39 mL, 69 mL、$p<0.001$）であった。

52 週間の治療期間を通して、日本人における FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群の差、FF/UMEC/VI 群と UMEC/VI 群の差は日本人以外や全体集団と一貫していた。

FF/UMEC/VI vs FF/VI



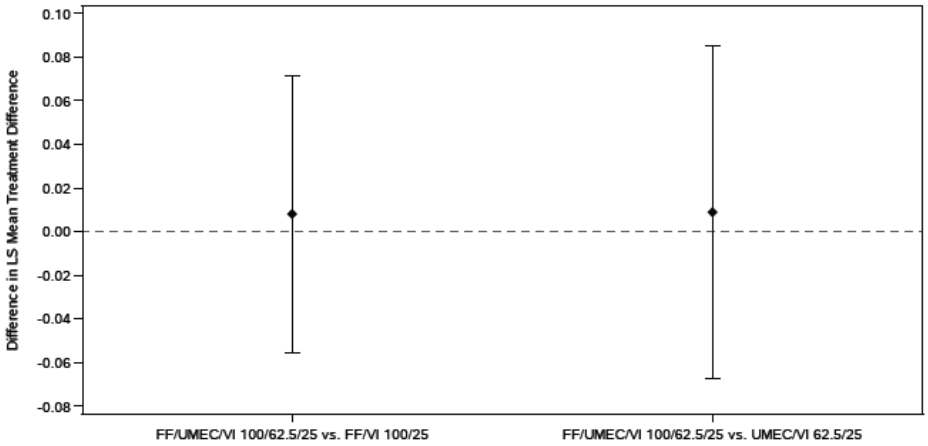
FF/UMEC/VI vs UMEC/VI



Source: Japan Subgroup Report CTT116855 Figure 2.19, Figure 2.20
Note: Overall analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (screening), geographical region (Western Europe, Eastern Europe, Asia, North America, South America, Other), visit, baseline, baseline by visit and treatment group by visit interactions.
Note: Subgroup analyses performed using a similar model replacing geographical region with Japan/Not-Japan and including treatment group by geographical region, visit by geographical region and treatment group by visit by geographical region interactions.

図 2.7.3.3-14　　日本人、日本人以外、全体集団における 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の治療群間差（95%CI）の経時的推移（CTT116855 試験、ITT 集団）

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の FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群の差、FF/UMEC/VI 群と UMEC/VI 群の差は日本人と日本人以外で方向と大きさが同様であった。FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群の比較における日本人と日本人以外の差は 8 mL（95%CI：-55 mL, 71 mL）、FF/UMEC/VI 群と UMEC/VI 群の比較における日本人と日本人以外の差は 9 mL（95%CI：-67 mL, 85 mL）であった（図 2.7.3.3-15、表 2.7.3.3-22）。



Source: Japan Subgroup Report CTT116855 Figure 2.21
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (screening), geographical region, visit, baseline, baseline by visit, treatment group by visit, treatment group by geographical region, visit by geographical region and treatment group by visit by geographical region interactions.

図 2.7.3.3-15　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の治療群間差に関する日本人と日本人以外の差（CTT116855 試験、ITT 集団）

表 2.7.3.3-22　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の治療群間差に関する日本人と日本人以外の差（CTT116855 試験、ITT 集団）

	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
n[1]	4017	3896	1950
n[2]	3366	3060	1490
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. Column			
Difference between Japan and Not Japan	-	0.008	0.009
95% CI	-	(-0.055, 0.071)	(-0.067, 0.085)

Source: Japan Subgroup Report CTT116855 Table 2.24 (Japan, Not-Japan)
1. Number of subjects with analysable data for one or more time points.
2. Number of subjects with analysable data at the 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, treatment group by visit, treatment group by geographical region, visit by geographical region and treatment group by visit by geographical region interactions.

2.7.3.3.4.3.2.4.4.　SGRQ

日本人、日本人以外、全体集団におけるベースラインの SGRQ 総スコア及びベースラインからの変化量の経時的推移を付録の表 2.7.3.6-15 に示す。

日本人では、各治療群におけるベースラインの SGRQ 総スコアの平均値（39.6～42.8 点）は日本人以外（50.5～51.2 点）や全体集団（50.2～50.8 点）に比べて低かった。

SGRQ の各評価時点で、SGRQ 総スコアの平均値は日本人の各治療群で同様であった。日本人における SGRQ 総スコアの平均値は日本人以外や全体集団に比べて低かった。FF/VI 群の投与 4 週目を除き、日本人では SGRQ 総スコアは一貫して減少（改善）した。SGRQ 総スコアは日本人以外や全体集団でも一貫して減少（改善）した。

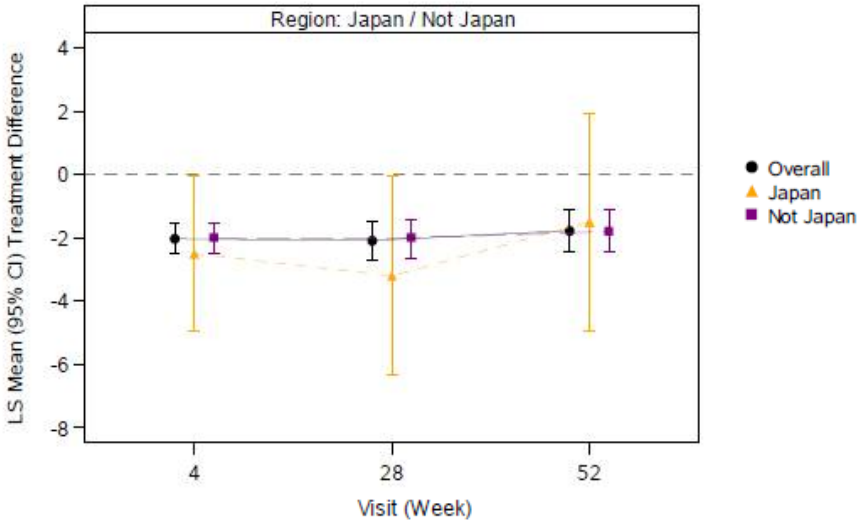
日本人、日本人以外、全体集団における投与 52 週目の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値の解析結果を付録の表 2.7.3.6-16 に示す。

反復測定モデルを用いた解析では、投与 52 週目の 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は日本人の FF/UMEC/VI 群で-5.5 点、FF/VI 群で-4.0 点、UMEC/VI 群で-4.6 点であり、ベースラインからの臨床的に意味のある改善が認められた（MCID：ベースラインからの 4 点以上の減少）。これは日本人以外や全体集団の結果と一貫していた。日本人以外と全体集団では、FF/UMEC/VI 群における投与 52 週目の 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はいずれも-5.5 点であり、臨床的に意味のある改善が認められた。また、FF/VI 群及び UMEC/VI 群における投与 52 週目の 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は日本人以外、全体集団ともにいずれの群でも -3.7 点であり、MCID に近い改善が認められた。

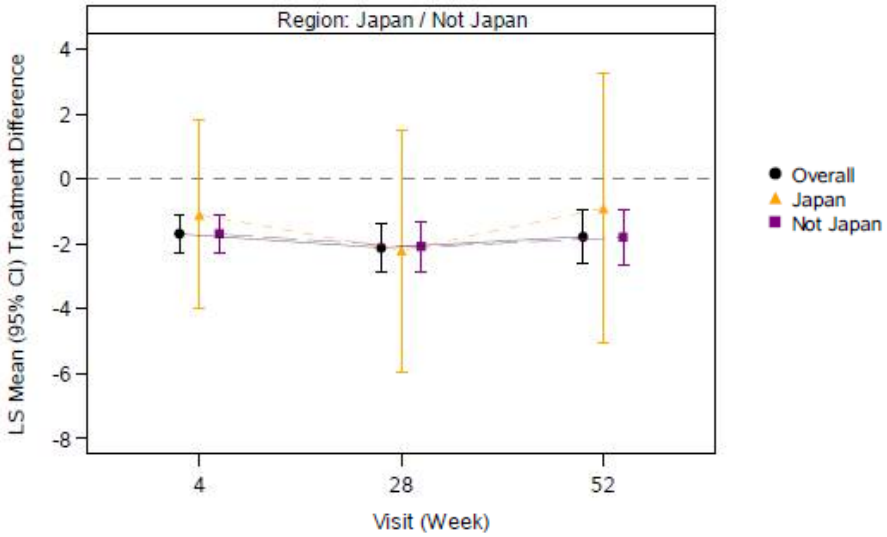
また、日本人では、投与 52 週目の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は FF/UMEC/VI 群が FF/VI 群及び UMEC/VI 群に比べて大きく改善した（FF/VI 群との差：-1.5 点、95%CI：-4.9, 1.9、UMEC/VI 群との差：-0.9 点、95%CI：-5.0, 3.2）。これは日本人以外や全体集団で認められた傾向と同様であった。日本人以外では FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群との差は-1.8 点（95%CI：-2.4, -1.1）、UMEC/VI 群との差は-1.8 点（95%CI：-2.6, -0.9）、全体集団では FF/VI 群との差は-1.8 点（95%CI：-2.4, -1.1、p<0.001）、UMEC/VI 群との差は-1.8 点（95%CI：-2.6, -1.0、p<0.001）であった。

52 週間の治療期間を通して、日本人における 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の FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群の差、FF/UMEC/VI 群と UMEC/VI 群の差は日本人以外や全体集団と一貫していた（図 2.7.3.3-16）。

FF/UMEC/VI vs FF/VI



FF/UMEC/VI vs UMEC/VI

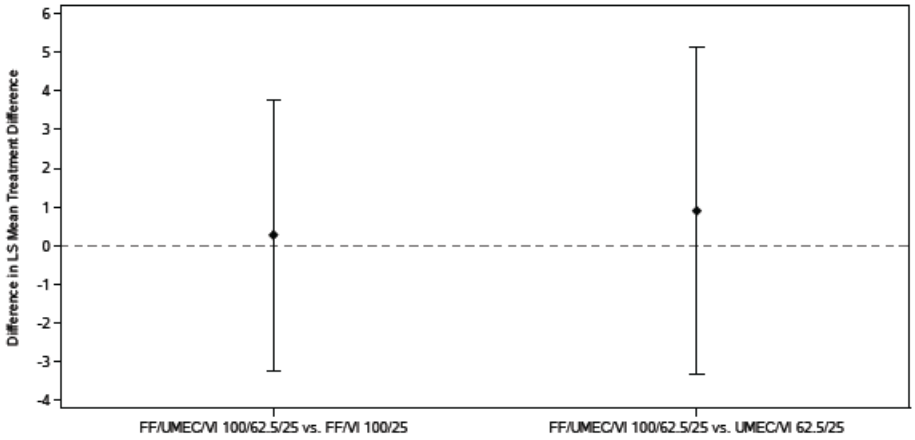


Source: Japan Subgroup Report CTT116855 Figure 2.35, Figure 2.36
Note: Overall analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (screening), geographical region (Western Europe, Eastern Europe, Asia, North America, South America, Other), visit, baseline, baseline by visit and treatment group by visit interactions.
Note: Subgroup analyses performed using a similar model replacing geographical region with Japan/Not-Japan and including treatment group by geographical region, visit by geographical region and treatment group by visit by geographical region interactions.

図 2.7.3.3-16　日本人、日本人以外、全体集団における 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の治療群間差（95%CI）の経時的推移（CTT116855 試験、ITT 集団）

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の FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群の差、FF/UMEC/VI 群と UMEC/VI 群の差は日本人以外や全体集団と一貫していた。FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群の比較における日本人と日本人以外の差は 0.3 点（95%CI：-3.2, 3.8）、FF/UMEC/VI 群と UMEC/VI 群の比較における日本人と日本人

以外の差は 0.9 点（95%CI：-3.3, 5.1）であり、信頼区間は 0 を含んでいた（図 2.7.3.3-17、表 2.7.3.3-23）。



Source: Japan Subgroup Report CTT116855 Figure 2.37
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (screening), geographical region, visit, baseline, baseline by visit, treatment group by visit, treatment group by geographical region, visit by geographical region and treatment group by visit by geographical region interactions.

図 2.7.3.3-17　投与 52 週目の 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の治療群間差に関する日本人と日本人以外の差（CTT116855 試験、ITT 集団）

表 2.7.3.3-23　投与 52 週目の 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の治療群間差に関する日本人と日本人以外の差（CTT116855 試験、ITT 集団）

	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
n[1]	3987	3870	1931
n[2]	3318	3026	1470
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. Column			
Difference between Japan and Not Japan	-	0.3	0.9
95% CI	-	(-3.2, 3.8)	(-3.3, 5.1)

Source: Japan Subgroup Report CTT116855 Table 2.52 (Japan, Not-Japan)
1. Number of subjects with analysable data for one or more time points.
2. Number of subjects with analysable data at the 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, treatment group by visit, treatment group by geographical region, visit by geographical region and treatment group by visit by geographical region interactions.

2.7.3.3.4.3.2.4.5.　CAT スコア

日本人、日本人以外、全体集団におけるベースラインの CAT スコア及びベースラインからの変化量の経時的推移を付録の表 2.7.3.6-17 に示す。

各治療群のベースラインの CAT スコアの平均値は日本人（FF/UMEC/VI 群：14.6 点、FF/VI 群：14.9 点、UMEC/VI 群：15.4 点）が日本人以外（それぞれ 18.3、18.5、18.2 点）や全体集団（それぞれ 18.2、18.3、18.1 点）に比べて低かった。

日本人では、CAT スコアの平均値はいずれの評価時点でも各治療群で同様であった。投与 4 週目を除き、日本人の CAT スコアはベースラインから一貫して減少（改善）した。CAT スコアは日本人以外や全体集団でも一貫して減少（改善）した。

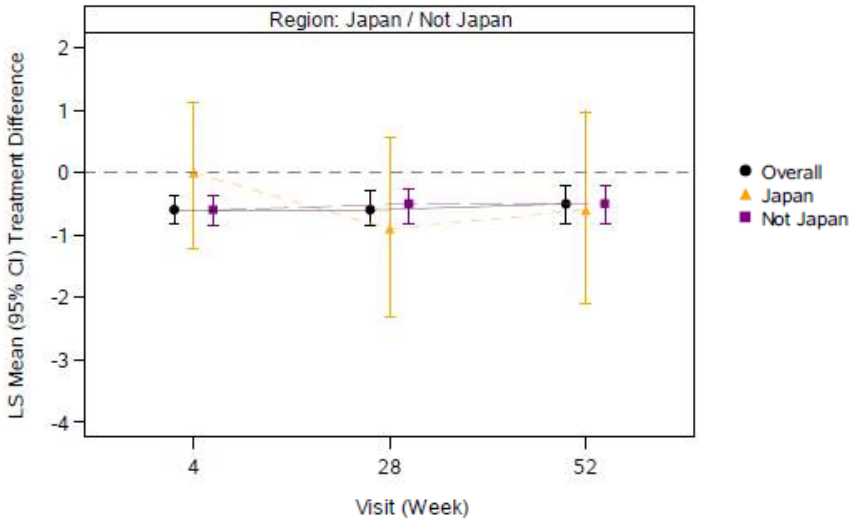
日本人、日本人以外、全体集団における投与 52 週目の CAT スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値の解析結果を付録の表 2.7.3.6-18 に示す。

反復測定モデルを用いた解析では、日本人の FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群では投与 52 週目の 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、それぞれ-2.8 点、-2.2 点であり、ベースラインからの臨床的に意味のある改善が認められた（MCID：ベースラインからの 2 点以上の減少）。また、日本人の UMEC/VI 群では投与 52 週目の CAT スコアのベースラインからの平均値の最小二乗平均値は-1.2 点であり、MCID に近い改善がみられた。これは日本人以外と全体集団の FF/UMEC/VI 群で投与 52 週目に CAT スコアの臨床的に意味のあるベースラインからの改善が認められたこと（いずれも-2.0 点）と一貫していた。日本人以外と全体集団の FF/VI 群と UMEC/VI 群では、投与 52 週目に CAT スコアの MCID に近い改善が認められた（日本人以外、全体集団ともに FF/VI 群：-1.5 点、UMEC/VI 群：-1.6 点）。

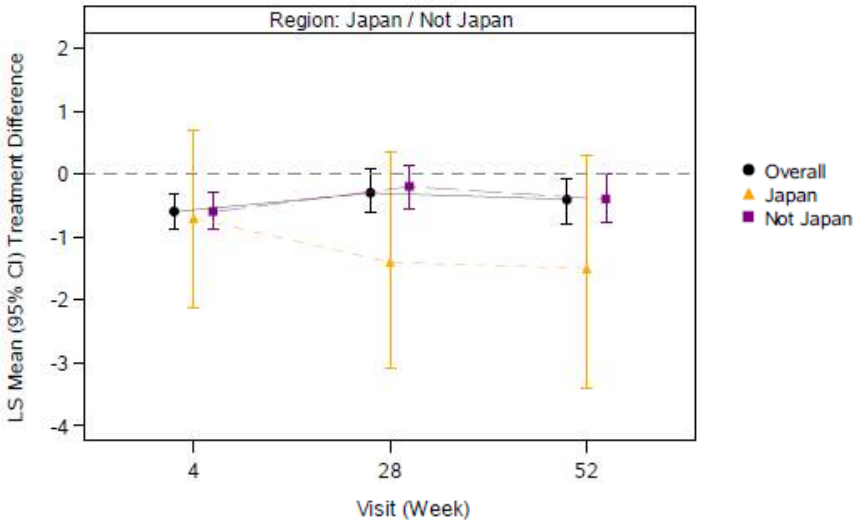
また、日本人では投与 52 週目の CAT スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は FF/UMEC/VI 群が FF/VI 群及び UMEC/VI 群に比べて数値的に改善した（FF/VI 群との差：-0.6 点、95%CI：-2.1, 1.0、UMEC/VI 群との差：-1.5 点、95%CI：-3.4, 0.3）。これは日本人以外や全体集団で認められた傾向と同様であり、また、FF/UMEC/VI 群と UMEC/VI 群の差は日本人が日本人以外や全体集団に比べて大きかった。日本人以外では FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群の差は-0.5 点（95%CI：-0.8, -0.2）、UMEC/VI 群との差は-0.4 点（95%CI：-0.8, 0.0）、全体集団では FF/VI 群との差は-0.5 点（95%CI：-0.8, -0.2、p<0.001）、UMEC/VI 群との差は-0.4 点（95%CI：-0.8, -0.1、p=0.021）であった。

投与 28 週目及び投与 52 週目において、日本人の 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の FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群の差は日本人以外や全体集団と同様であった。また、FF/UMEC/VI 群と UMEC/VI 群の差は日本人以外や全体集団と方向は同じであったが、日本人の方が差が大きかった（図 2.7.3.3-18）。

FF/UMEC/VI vs FF/VI



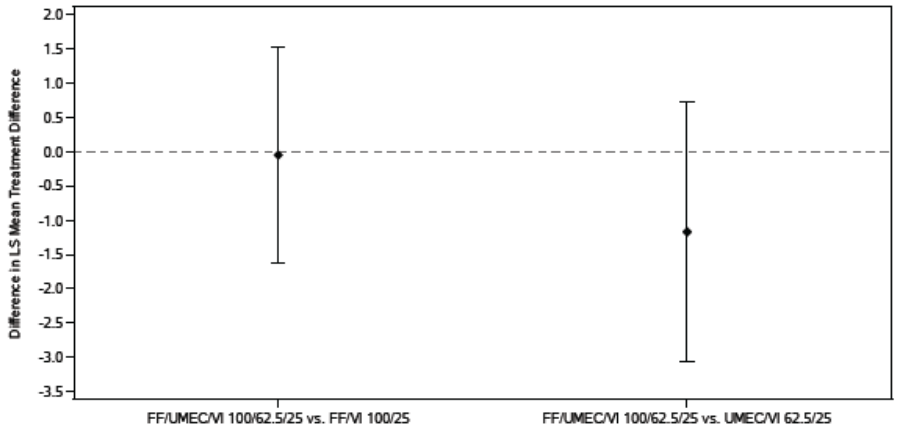
FF/UMEC/VI vs UMEC/VI



Source: Japan Subgroup Report CTT116855 Figure 2.39, Figure 2.40
Note: Overall analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (screening), geographical region (Western Europe, Eastern Europe, Asia, North America, South America, Other), visit, baseline, baseline by visit and treatment group by visit interactions.
Note: Subgroup analyses performed using a similar model replacing geographical region with Japan/Not-Japan and including treatment group by geographical region, visit by geographical region and treatment group by visit by geographical region interactions.

図 2.7.3.3-18　日本人、日本人以外、全体集団における 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の治療群間差（95%CI）の経時的推移（CTT116855 試験、ITT 集団）

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の FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群の差、FF/UMEC/VI 群と UMEC/VI 群の差は日本人以外や全体集団と一貫していた。FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群の比較における日本人と日本人以外の差は -0.1 点（95%CI：-1.6, 1.5）、FF/UMEC/VI 群と UMEC/VI 群の比較における日本人と日本人の差は-1.2 点（95%CI：-3.1, 0.7）であり、いずれも信頼区間は 0 を含んでいた（図 2.7.3.3-19、表 2.7.3.3-24）。



Source: Japan Subgroup Report CTT116855 Figure 2.41
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (screening), geographical region, visit, baseline, baseline by visit, treatment group by visit, treatment group by geographical region, visit by geographical region and treatment group by visit by geographical region interactions.

図 2.7.3.3-19　投与 52 週目 CAT スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値の治療群間差に関する日本人と日本人以外の差（CTT116855 試験、ITT 集団）

表 2.7.3.3-24　投与 52 週目の 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の治療群間差に関する日本人と日本人以外の差（CTT116855 試験、ITT 集団）

	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
n[1]	3951	3821	1909
n[2]	3270	2979	1451
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. Column			
Difference between Japan and Not Japan	-	-0.1	-1.2
(95% CI)	-	(-1.6, 1.5)	(-3.1, 0.7)

Source: Japan Subgroup Report CTT116855 Table 2.60 (Japan, Not-Japan)
1. Number of subjects with analysable data for one or more time points.
2. Number of subjects with analysable data at the 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, treatment group by visit, treatment group by geographical region, visit by geographical region and treatment group by visit by geographical region interactions.

2.7.3.3.4.3.2.4.6.　救済薬の未使用日数の割合

日本人、日本人以外、全体集団におけるベースラインの救済薬未使用日数の割合及びベースラインからの変化量の経時的推移を付録の表 2.7.3.6-19 に示す。

ベースラインにおける救済薬の未使用日数の割合は、日本人（中央値：いずれの群でも100%、平均値：75.9～80.3%）が日本人以外（中央値：21.4～28.6%、平均値：42.0～44.2%）や全体集団（中央値：23.1～32.1%、平均値：43.3～45.6%）に比べて高かった。

いずれの評価期間でも、日本人における救済薬の未使用日数の割合はすべての群でベースラインから低下し、これは日本人以外や全体集団でも同様であった。

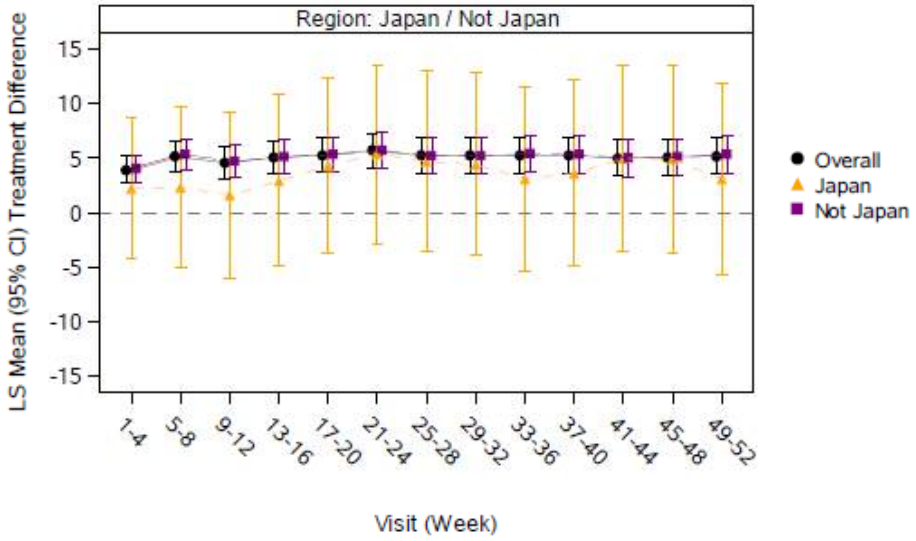
日本人、日本人以外、全体集団における投与 49～52 週目の救済薬未使用日数の割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の解析結果を付録の表 2.7.3.6-20 に示す。反復測

定モデルによる解析では、投与 49～52 週目の救済薬の未使用日数の割合は日本人のすべての群でベースラインから増加した（ベースラインからの変化量の最小二乗平均値：FF/UMEC/VI 群：6.4%、FF/VI 群：3.3%、UMEC/VI 群：7.3%）。一方、日本人以外と全体集団では、投与 49～52 週目の救済薬の未使用日数の割合はすべての群でベースラインから減少した（日本人以外：FF/UMEC/VI 群：-2.2%、FF/VI 群：-7.5%、UMEC/VI 群：-6.8%、全体集団：FF/UMEC/VI 群：-1.9%、FF/VI 群：-7.1%、UMEC/VI 群：-6.3%）。統計モデルにはベースラインの救済薬の未使用日数の割合が共変量として含まれており、日本人でその割合が高かったことから、日本人ではベースラインからの変化量の最小二乗平均値が増加したと考えられる。日本人の被験者数が少ないことから、この結果の解釈には注意が必要である。重要なことに、日本人では、治療群間差（FF/UMEC/VI 群対 FF/VI 群、FF/UMEC/VI 群対 UMEC/VI 群）の点推定値の信頼区間は 52 週間の治療期間のすべての評価期間で重なっていた（図 2.7.3.3-20）。

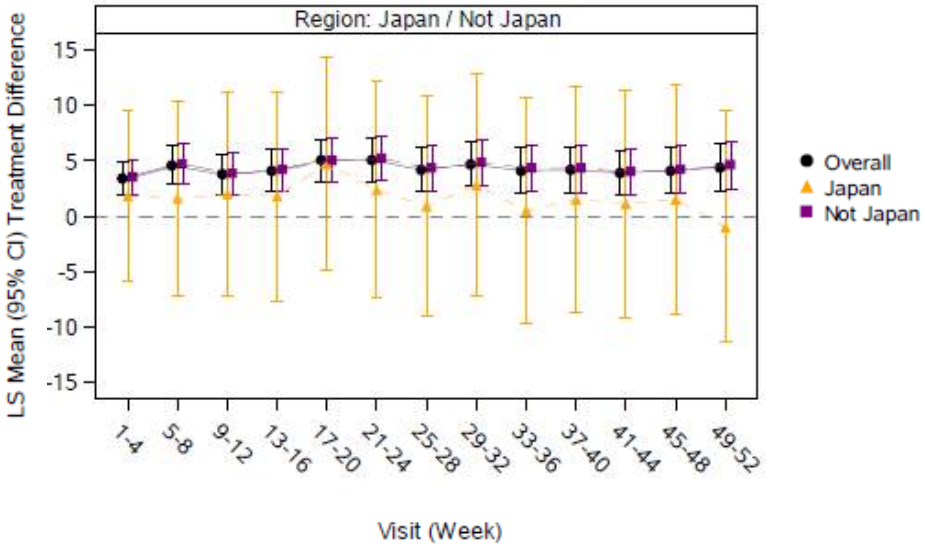
救済薬の未使用日数の割合が日本人のすべての群で増加し、日本人以外と全体集団ではすべての群で減少したにもかかわらず、反復測定モデルを用いた解析では、救済薬の未使用日数の割合のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群の差は日本人、日本人以外、全体集団で方向と大きさが同様であった（図 2.7.3.3-20）。また、FF/UMEC/VI 群と UMEC/VI 群との差は、投与 48 週目までは方向が同様であった（ただし、大きさは小さかった）が、投与 49～52 週目は方向が異なっていた。

日本人における投与 49～52 週目の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の FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群の差は 3.1%（95%CI：-5.7%, 11.9%）であった（付録の表 2.7.3.6-20）。この治療群間差の方向と大きさは日本人以外（治療群間差：5.3%、95%CI：3.5%, 7.0%）や全体集団（治療群間差：5.2%、95%CI：3.5%, 6.9%、p<0.001）と同様であった。一方、日本人における FF/UMEC/VI 群と UMEC/VI 群との差は -1.0%（95%CI：-11.4%, 9.5%）であり、日本人以外（4.6%、95%CI：2.5%, 6.8%）や全体集団（4.4%、95%CI：2.3%, 6.5%、p<0.001）と方向が異なっていた。この最後の評価期間において方向が異なった理由は不明であるが、先行する 48 週間の結果も含めて解釈する必要がある。

FF/UMEC/VI vs FF/VI



FF/UMEC/VI vs UMEC/VI

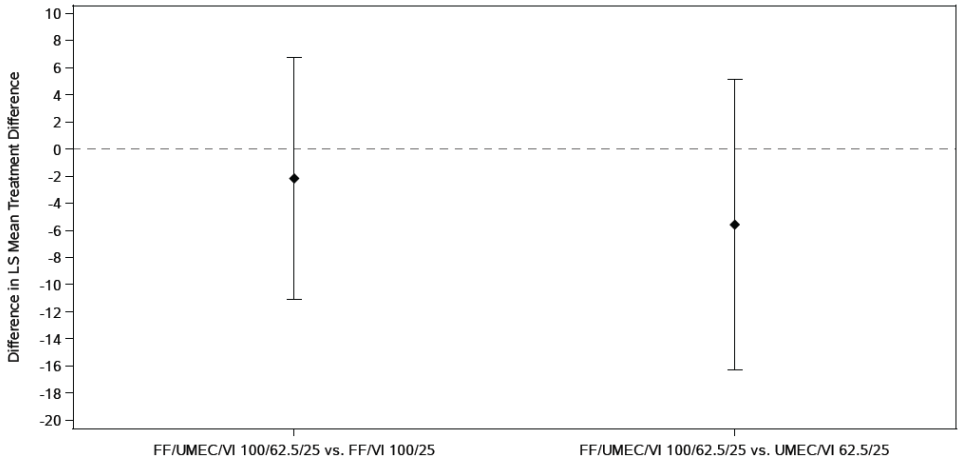


Source: Japan Subgroup Report CTT116855 Figure 2.43, Figure 2.44
Note: Overall analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment group, smoking status (screening), geographical region (Western Europe, Eastern Europe, Asia, North America, South America, Other), 4-weekly time period, baseline, baseline by 4-weekly time period and treatment group by 4-weekly time period interactions.
Note: Subgroup analyses performed using a similar model replacing geographical region with Japan/Not-Japan and including geographical region by treatment group, geographical region by 4-weekly time period and geographical region by 4-weekly time period by treatment group interactions.
Trt=Treatment

図 2.7.3.3-20　日本人、日本人以外、全体集団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の治療群間差（95%CI）の経時的推移（CTT116855 試験、ITT 集団）

投与 49～52 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の FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群の比較における日本人と日本人以外の差は-2.2%（95%CI：-11.1%、6.8%）であった。また、FF/UMEC/VI 群と UMEC/VI 群の比較における

日本人と日本人の差は-5.6%（95%CI：-16.3%、5.1%）であり、いずれも信頼区間は 0 を含んでいた（図 2.7.3.3-21、表 2.7.3.3-25）。



Source: Japan Subgroup Report CTT116855 Figure 2.45
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, treatment group by 4-weekly time period, geographical region by treatment group, geographical region by 4-weekly time period and geographical region by 4-weekly time period by treatment group interactions.

図 2.7.3.3-21　投与 49～52 週目の救済薬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の治療群間差に関する日本人と日本人以外の差（CTT116855 試験、ITT 集団）

表 2.7.3.3-25　投与 49～52 週目の救済薬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の治療群間差に関する日本人と日本人以外の差（CTT116855 試験、ITT 集団）

	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI
n[1]	4014	3982	1999
n[2]	3322	3002	1462
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. Column			
Difference between Japan and Not Japan	-	-2.2	-5.6
(95% CI)	-	(-11.1, 6.8)	(-16.3, 5.1)

Source: Japan Subgroup Report CTT116855 Table 2.68 (Japan, Not-Japan)
1. Number of subjects with analysable data for one or more time points.
2. Number of subjects with analysable data at the current time point.
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, treatment group by 4-weekly time period, geographical region by treatment group, geographical region by 4-weekly time period and geographical region by 4-weekly time period by treatment group interactions.

2.7.3.3.4.3.3.　200812 試験の結果

2.7.3.3.4.3.3.1.　被験者集団

合計 1055 例の被験者（全体集団の ITT 集団）は、FF/UMEC/VI 群又は FF/VI＋UMEC 群に 1:1 の比で無作為に割り付けられ、少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた。そのうち、合計 956 例の被験者が mPP 集団に含まれた。mPP 集団は有効性の主要評価項目の評価に用いられ、その他の有効性の評価項目の解析は ITT 集団で実施された。

日本人（N=78）は全体集団の ITT 集団の 7%を占めた（表 2.7.3.3-26）。

表 2.7.3.3-26　日本人、日本人以外及び全体集団の被験者数（200812 試験）

	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC	Total
Japan ITT n (%)	40 (8)	38 (7)	78 (7)
Not-Japan ITT n (%)	487 (92)	490 (93)	977 (93)
Overall ITT n	527	528	1055
Japan mPP n	38	36	74
Not-Japan mPP n	440	442	882
Overall mPP n	478	478	956

Source: Japan Subgroup Report 200812 Table 1.1, Table 1.8 (Japan, Not-Japan), 200812 CSR Table 1.1 (Overall)
Percentage indicates percentage of the Overall ITT study population

日本人、日本人以外及び全体集団を通して、ほとんどの被験者が試験を完了した（付録の表 2.7.3.6-21）

日本人における試験を完了した被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群（98%）よりも FF/VI＋UMEC 群で低かった（87%）。FF/VI＋UMEC 群で試験を完了した被験者の割合が低かったのは、主に 3 例の同意撤回例によるものであった。日本人以外及び全体集団では、試験を完了した被験者の割合は両治療群で同様であった。

2.7.3.3.4.3.3.2.　人口統計学的特性

日本人では、78 例のすべての被験者が日本人（人種）であった。日本人以外及び全体集団では、被験者の大半が白人（日本人以外：86%、全体集団：79%）で、次いで東アジア人（日本人以外：6%、全体集団：6%）、mixed race［アメリカ先住民又はアラスカ原住民と白人（日本人以外：5%、全体集団：4%）、アメリカ先住民又はアラスカ原住民、アジア人と白人（日本人以外：<1%、全体集団：<1%）］であった（付録の表 2.7.3.6-22）。

日本人、日本人以外及び全体集団を通して、被験者の人口統計学的特性（平均年齢、被験者の年齢区分、性別、平均身長、平均体重、平均 BMI）は概ね両治療群で同様であった（付録の表 2.7.3.6-23）。

日本人の大部分は高齢の男性であった（平均年齢：72.3 歳、65 歳以上の被験者：87%、男性：94%）。日本人と比較して、日本人以外及び全体集団では年齢は低く、男性の割合は低かった（日本人以外では平均年齢：65.8 歳、65 歳以上の被験者：58%、男性：73%、全体集団では平均年齢：66.3 歳、65 歳以上の被験者：60%、男性：74%）。日本人以外及び全体集団と比較して、日本人の被験者の身長は低く、体重は軽かった。この傾向は、一般的なこれらの集団間で知られている差異と一致している。

2.7.3.3.4.3.3.3.　ベースラインの疾患特性

スクリーニング時に併用した COPD 治療薬

本試験における被験者の適格基準として、スクリーニング開始の 3 ヵ月以上前から毎日 COPD 治療薬の維持療法を受けており、2 週間の前観察期間中に治療薬の変更が無く、継続していることとした。被験者は無作為化時に、長時間作用性気管支拡張薬の使用状況（使用なし、1 日 1 種使用又は 2 種使用）により層別化された。いずれの集団においても、被験者

がスクリーニング時に併用した COPD 治療薬は概ね両治療群で同様であった（付録の表 2.7.3.6-24）。

日本人、日本人以外及び全体集団のいずれにおいても、30%を超える被験者で ICS と併用して長時間作用性気管支拡張薬を 2 種類使用していた。また、一方で、日本人でスクリーニング時に使用されたその他の COPD 治療薬のうち、日本人以外及び全体集団に対して明らかな差がみられた治療薬があり、特に LABA＋LAMA（日本人：41%、日本人以外：11%、全体集団：13%）及び ICS＋LABA（日本人：4%、日本人以外：28%、全体集団：27%）で差がみられた。

日本人では、いずれの治療群においても 80%を超える被験者で長時間作用性気管支拡張薬を 1 日 2 種使用していたが、日本人以外及び全体集団ではスクリーニング時に長時間作用性気管支拡張薬を 1 日 2 種使用していた被験者は、両治療群で 55～57%であった。日本人で長時間作用性気管支拡張薬を 1 日 2 種使用していた被験者が多かったことは、最新版の GOLD のガイドラインでの推奨治療を反映している。

スクリーニング時の CV 疾患のリスク因子

いずれの集団においても、スクリーニング時の CV 疾患のリスク因子の被験者の分布は概ね FF/UMEC/VI 群及び FF/VI＋UMEC 群で同様であったものの、日本人では 2 つのリスク因子で群間差がみられた（付録の表 2.7.3.6-25）。1 つは狭心症（FF/UMEC/VI 群：15%, FF/VI＋UMEC 群：5%）、もう 1 つは高コレステロール血症（FF/UMEC/VI 群：13%, FF/VI＋UMEC 群：32%）であった。これらのリスク因子が報告された日本人の被験者数が少ないため、これらのデータに関する更なる解析の実施には限界がある。

日本人では、CV 疾患のリスク因子が報告された被験者は 63%であり、日本人以外及び全体集団（いずれも 71%）よりもわずかに少なかった。

スクリーニング時の喫煙状況及び喫煙歴

日本人、日本人以外及び全体集団を通して、すべての被験者はスクリーニング時に現喫煙者又は喫煙歴ありであった。スクリーニング時の喫煙歴及び喫煙状況は、概ね両治療群で同様であった（表 2.7.3.3-27 及び表 2.7.3.3-28）。日本人では喫煙歴（平均 pack-years 等）が日本人以外及び全体集団よりも高かった。しかし、日本人の現喫煙者の割合（28%）は、日本人以外（39%）及び全体集団（38%）よりも低かった。

表 2.7.3.3-27　日本人、日本人以外及び全体集団のスクリーニング時の喫煙歴
（200812 試験、ITT 集団）

	Japan			Not-Japan			Overall		
	FF/UMEC/VI (N=40)	FF/VI + UMEC (N=38)	Total (N=78)	FF/UMEC/VI (N=487)	FF/VI + UMEC (N=490)	Total (N=977)	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI + UMEC (N=528)	Total (N=1055)
Average number of cigarettes smoked per day									
n	40	38	78	487	490	977	527	528	1055
Mean (SD)	27.0 (14.23)	28.5 (11.76)	27.7 (13.02)	22.3 (11.05)	22.3 (10.85)	22.3 (10.94)	22.6 (11.37)	22.7 (11.02)	22.7 (11.19)
Median (Min, Max)	20.0 (8, 60)	25.0 (7, 50)	20.0 (7, 60)	20.0 (4, 100)	20.0 (4, 100)	20.0 (4, 100)	20.0 (4, 100)	20.0 (4, 100)	20.0 (4, 100)
Number of years during which subject has smoked tobacco									
n	40	38	78	487	490	977	527	528	1055
Mean (SD)	43.3 (9.21)	44.1 (7.97)	43.7 (8.58)	38.3 (11.34)	38.3 (11.44)	38.3 (11.39)	38.7 (11.27)	38.7 (11.32)	38.7 (11.29)
Median (Min, Max)	42.5 (21, 59)	45.0 (25, 60)	43.5 (21, 60)	40.0 (10, 74)	40.0 (10, 67)	40.0 (10, 74)	40.0 (10, 74)	40.0 (10, 67)	40.0 (10, 74)
Number of pack years [1]									
n	40	38	78	487	490	977	527	528	1055
Mean (SD)	56.8 (29.83)	62.7 (28.01)	59.6 (28.92)	42.3 (23.09)	42.7 (24.37)	42.5 (23.73)	43.4 (23.94)	44.2 (25.15)	43.8 (24.55)
Median (Min, Max)	49.0 (20, 135)	58.5 (16, 125)	50.5 (16, 135)	40.0 (10, 180)	40.0 (10, 184)	40.0 (10, 184)	40.0 (10, 180)	40.0 (10, 184)	40.0 (10, 184)

Source: Japan Subgroup Report 200812 Table 1.16 (Japan, Not-Japan), 200812 CSR Table 1.22 (Overall)
1. Pack Years = (Number of cigarettes smoked per day/20) x number of years smoked.

表 2.7.3.3-28　日本人、日本人以外及び全体集団のスクリーニング時の喫煙状況
（200812 試験、ITT 集団）

	Japan			Not-Japan			Overall		
	FF/UMEC /VI (N=40)	FF/VI + UMEC (N=38)	Total (N=78)	FF/UMEC /VI (N=487)	FF/VI + UMEC (N=490)	Total (N=977)	FF/UMEC /VI (N=527)	FF/VI + UMEC (N=528)	Total (N=1055)
Screening, n	40	38	78	487	490	977	527	528	1055
Current smoker	12 (30)	10 (26)	22 (28)	197 (40)	182 (37)	379 (39)	209 (40)	192 (36)	401 (38)
Former smoker	28 (70)	28 (74)	56 (72)	290 (60)	308 (63)	598 (61)	318 (60)	336 (64)	654 (62)

n (%)
Source: Japan Subgroup Report 200812 Table 1.18 (Japan, Not-Japan), 200812 CSR Table 1.23 (Overall)

スクリーニング時の肺機能

日本人で、スクリーニング時の肺機能値のうち、いくつかの測定値に両治療群間で明らかな差がみられた。日本人では気管支拡張薬投与前及び投与後の FEV_1 値のいずれにおいても、平均値（絶対値）は FF/UMEC/VI 群と比較して、FF/VI＋UMEC 群で高かった（治療群間の差：145 mL 及び 193 mL）。同様な傾向が FVC の平均値（絶対値）でもみられた（付録の表 2.7.3.6-26）。日本人の被験者数が少ないために治療群間でばらつきがみられたものの、その他のスクリーニング時の肺機能値（FEV_1 の予測値に対する割合を含め）では日本人の治療群間で特記すべき差はみられなかった。

日本人以外及び全体集団では、スクリーニング時の肺機能値は両治療群で同様であった。

日本人の各治療群を、日本人以外及び全体集団の各治療群と比較した結果、日本人では気管支拡張薬吸入前及び吸入後の平均 FEV_1 値（絶対値）は低かった（吸入前の FF/UMEC/VI 群及び FF/VI+UMEC 群の FEV_1 値：日本人では 954 mL 及び 1099 mL、日本人以外では 1175 mL 及び 1198 mL、全体集団では 1157 mL 及び 1191 mL、吸入後の FF/UMEC/VI 群及び FF/VI+UMEC 群の FEV_1 値：日本人では 1016 mL 及び 1209 mL、日本人以外では 1266 mL 及び 1304 mL、全体集団では 1247 mL 及び 1297 mL）。日本人以外及び全体集団と比較して、日本人では気管支拡張薬吸入前及び吸入後の FVC の予測値に対する割合の平均値は高かった。日本人のその他のスクリーニング時の肺機能値に、日本人以外及び全体集団に対して明らかな差はみられなかった。

GOLD グレード、増悪歴、サルブタモールに対する可逆性、スクリーニング時の GOLD グレード及び増悪歴

日本人では、スクリーニング時の GOLD グレード及び過去 1 年以内の増悪歴で FF/UMEC/VI 群及び FF/VI＋UMEC 群の間で明らかな差がみられた（付録の表 2.7.3.6-27）。日本人では、GOLD グレード 2 の被験者の割合は FF/VI＋UMEC 群（26%）よりも FF/UMEC/VI 群（18%）で低く、GOLD グレード 4 の被験者は FF/VI＋UMEC 群（13%）よりも FF/UMEC/VI 群（23%）で高く、FF/VI＋UMEC 群よりも FF/UMEC/VI 群でより重度の肺機能の障害の患者がみられた。

一方、日本人で過去 1 年以内に中等度の COPD 増悪が 2 回以上又は重度の COPD 増悪がみられた被験者の割合は、FF/VI＋UMEC 群（31 例、82%）よりも FF/UMEC/VI 群（27 例、68%）で低かった（付録の表 2.7.3.6-27）。同様に、日本人で過去 1 年以内に中等度又は重度の COPD 増悪が 2 回以上みられた被験者の割合は FF/VI＋UMEC 群（30 例、79%）よりも FF/UMEC/VI 群（23 例、58%）で低かった。日本人でサルブタモールに対する可逆性がみられた被験者は少なく、FF/UMEC/VI 群で 2 例（5%）及び FF/VI＋UMEC 群で 3 例（8%）であった。

日本人以外及び全体集団では、スクリーニング時の GOLD グレード、サルブタモールに対する可逆性、過去 1 年以内の COPD 増悪歴、GOLD グレード及び増悪歴に関して両治療群で同様であった。

日本人以外及び全体集団と比較して、日本人では、両群合計として GOLD グレード 3 の被験者の割合（日本人：60%、日本人以外：48%、全体集団：49%）及びグレード 4 の被験者の割合（日本人：18%、日本人以外：15%、全体集団：15%）が高く、可逆性がみられた被験者の割合（日本人：6%、日本人以外：15%、全体集団：14%）は低かった（付録の表 2.7.3.6-27）。これは、日本人以外及び全体集団と比較して、日本人でスクリーニング時に長時間作用性気管支拡張薬を 1 日 2 種使用していた被験者の割合が高かったことと一致している（付録の表 2.7.3.6-24）。

過去 1 年以内に中等度の COPD 増悪が 2 回以上又は重度の COPD 増悪がみられた被験者の割合が、日本人以外（67%）及び全体集団（67%）と比較して、日本人（74%）で高かった。特に、過去 1 年以内に中等度の COPD 増悪が 2 回以上又は重度の COPD 増悪がみられ

た GOLD グレード 3 又は 4 の被験者の割合は、日本人以外（30%）及び全体集団（32%）と比較して、日本人（53%）で高かった。更に、過去 1 年以内に中等度又は重度の COPD 増悪が 2 回以上みられた被験者の割合も、日本人以外（55%）及び全体集団（56%）と比較して、日本人（68%）で高かった。

日本人以外及び全体集団と比べて、日本人では主に FF/VI＋UMEC 群でスクリーニング時に COPD 増悪がみられた被験者の割合が高かった。FF/VI＋UMEC 群の過去 1 年以内に中等度の COPD 増悪が 2 回以上又は重度の COPD 増悪がみられた被験者の割合は、日本人以外及び全体集団ではそれぞれ 67%及び 68%であったのに対し、日本人で 82%であった。一方、FF/UMEC/VI 群の被験者の割合は、日本人（68%）、日本人以外（67%）及び全体集団（67%）でいずれも同程度であった。

2.7.3.3.4.3.3.4. 有効性の結果

2.7.3.3.4.3.3.4.1. 肺機能

本試験では全体集団と同様に、日本人及び日本人以外においても有効性の主要評価項目（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 mPP 集団で評価した。すべての副次及びその他の有効性評価項目に関しては ITT 集団で評価した。

ベースラインの FEV_1 値

スクリーニング時で観察されたように（2.7.3.3.4.3.3.3.）、mPP 集団において、日本人の両治療群のベースライン時の FEV_1 値は、日本人以外及び全体集団に比べて低かった。日本人以外及び全体集団のベースライン時の FEV_1 値は両治療群で同程度であった。一方、日本人では、両治療群間でベースライン時の平均 FEV_1 値に 217 mL の差がみられた（表 2.7.3.3-29）。また、mPP 集団の被験者数は ITT 集団よりも少なかったものの、ITT 集団でも mPP 集団と同様な傾向が認められた。

表 2.7.3.3-29　日本人、日本人以外及び全体集団のベースライン時の FEV1 値（L）（200812 試験、mPP 集団）

	Japan		Not-Japan		Overall	
	FF/UMEC/VI (N=38)	FF/VI + UMEC (N=36)	FF/UMEC/VI (N=440)	FF/VI + UMEC (N=442)	FF/UMEC/VI (N=478)	FF/VI + UMEC (N=478)
All Subjects						
n	37	34	414	410	451	444
Mean (SD)	0.895 (0.2754)	1.112 (0.4624)	1.176 (0.4540)	1.206 (0.4530)	1.153 (0.4485)	1.199 (0.4539)
Median	0.860	1.015	1.115	1.150	1.080	1.125
Min, Max.	0.50, 1.63	0.50, 2.32	0.37, 3.13	0.38, 2.78	0.37, 3.13	0.38, 2.78
Subjects with non-missing on-treatment Trough FEV_1 at Week 24						
n	37	32	411	402	448	434
Mean (SD)	0.895 (0.2754)	1.061 (0.4228)	1.175 (0.4536)	1.203 (0.4483)	1.152 (0.4480)	1.193 (0.4476)
Median	0.860	0.995	1.110	1.150	1.080	1.120
Min, Max.	0.50, 1.63	0.50, 2.32	0.37, 3.13	0.38, 2.78	0.37, 3.13	0.38, 2.78
Subjects with missing on-treatment Trough FEV_1 at Week 24						
n	-	2	3	8	3	10
Mean (SD)	-	1.935 (0.2758)	1.273 (0.6103)	1.338 (0.6756)	1.273 (0.6103)	1.457 (0.6534)
Median	-	1.935	1.430	1.155	1.430	1.495
Min, Max.	-	1.74, 2.13	0.60, 1.79	0.51, 2.60	0.60, 1.79	0.51, 2.60

Source: Japan Subgroup Report 200812 Table 2.1 (Japan, Not-Japan), 200812 CSR Table 2.2 (Overall)
Note: Baseline is the latest pre-dose measurement taken on Week 0.

また、日本人で注目すべきこととして、FF/VI＋UMEC 群の投与 24 週目に FEV_1 トラフ値の欠測がみられなかった被験者のベースライン時の平均 FEV_1 値（1061 mL）に対して、欠測がみられた FF/VI＋UMEC 群の 2 例の被験者のベースライン時の平均 FEV_1 値（1935 mL）が大きな値であったことがあげられる（表 2.7.3.3-29）。この 2 例を除いたベースライン時の平均 FEV_1 値の両治療群間の差は 166 mL であった。

FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量

mPP 集団において、日本人の両治療群で、24 週間の治療期間を通した各評価時点で FEV_1 トラフ値のベースラインからの数値的な改善がみられた。日本人の結果に関して、日本人以外及び全体集団の mPP 集団の結果と方向性は一致していた。

投与 24 週目において、日本人の FF/UMEC/VI 群の FEV_1 トラフ値のベースラインからの平均変化量は 109 mL で、日本人以外及び全体集団の両治療群（FF/UMEC/VI 群及び FF/VI＋UMEC 群）の FEV_1 トラフ値のベースラインからの平均変化量（107～120 mL）と同程度であった。一方、投与 24 週目における日本人の FF/VI＋UMEC 群の FEV_1 トラフ値のベースラインからの平均変化量は、日本人以外及び全体集団よりも低値であった（表 2.7.3.3-30）。

日本人では、FF/VI＋UMEC 群と比べて FF/UMEC/VI 群で FEV_1 トラフ値のベースラインからの改善がすべての評価時点で数値的に大きかった。一方、日本人以外及び全体集団では各治療群のベースラインからの変化量は同程度であった。しかしながら、日本人の各治療群間の差の程度は、日本人の被験者数が少ないことや、ベースライン時の FEV_1 値の両治療群間の差が 166 mL であることに留意して解釈すべきである。

日本人では、全体集団と同様に、有効性の結果に影響を及ぼすと考えられた部分的な逸脱が認められた被験者を 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。そのため、日本人で、投与 24 週目に mPP 集団の解析に含まれた被験者（n=39）は ITT 集団

（n=68）よりも少数であった。それにもかかわらず、日本人の mPP 集団及び ITT 集団の投与 24 週目の FEV_1 トラフ値の結果には、FF/UMEC/VI 群と FF/VI＋UMEC 群間に同様な差がみられた（ITT 集団において、ベースラインからの変化量は、FF/UMEC/VI 群では 91 mL、FF/VI＋UMEC 群ではわずかに-7 mL であった）。

表 2.7.3.3-30　日本人、日本人以外及び全体集団の投与 4 週目、12 週目、24 週目の FEV1 トラフ値（L）のベースラインからの変化量（200812 試験、mPP 集団）

	Japan		Not-Japan		Overall	
	FF/UMEC/VI (N=38)	FF/VI + UMEC (N=36)	FF/UMEC/VI (N=440)	FF/VI + UMEC (N=442)	FF/UMEC/VI (N=478)	FF/VI + UMEC (N=478)
Week 4						
Trough FEV_1 (L)						
n	34	29	411	399	445	428
Mean (SD)	0.983 (0.3751)	1.142 (0.4486)	1.295 (0.4790)	1.329 (0.4974)	1.271 (0.4788)	1.316 (0.4960)
Median (Min-Max)	0.935 (0.53, 2.24)	1.070 (0.56, 2.45)	1.230 (0.37, 3.24)	1.270 (0.36, 3.09)	1.190 (0.37, 3.24)	1.245 (0.36, 3.09)
Change from Baseline						
n	34	28	391	371	425	399
Mean (SD)	0.078 (0.1401)	0.047 (0.1160)	0.117 (0.2201)	0.111 (0.1851)	0.114 (0.2150)	0.107 (0.1818)
Median (Min-Max)	0.045 (-0.11, 0.61)	0.055 (-0.21, 0.28)	0.090 (-0.84, 1.13)	0.090 (-0.36, 0.84)	0.080 (-0.84, 1.13)	0.090 (-0.36, 0.84)
Week 12						
Trough FEV_1 (L)						
n	26	23	360	356	386	379
Mean (SD)	1.017 (0.3811)	1.201 (0.4504)	1.320 (0.5009)	1.350 (0.4946)	1.300 (0.4992)	1.341 (0.4928)
Median (Min-Max)	0.935 (0.52, 2.12)	1.040 (0.60, 2.29)	1.240 (0.40, 3.66)	1.280 (0.41, 2.95)	1.220 (0.40, 3.66)	1.270 (0.41, 2.95)
Change from Baseline						
n	26	22	343	331	369	353
Mean (SD)	0.104 (0.1471)	0.019 (0.1292)	0.124 (0.2411)	0.105 (0.1937)	0.123 (0.2356)	0.099 (0.1914)
Median (Min-Max)	0.075 (-0.07, 0.49)	-0.005 (-0.22, 0.30)	0.100 (-1.01, 1.19)	0.080 (-0.44, 0.96)	0.090 (-1.01, 1.19)	0.080 (-0.44, 0.96)
Week 24						
Trough FEV_1 (L)						
n	25	14	295	291	320	305
Mean (SD)	1.059 (0.4203)	1.220 (0.5278)	1.315 (0.4971)	1.366 (0.4910)	1.295 (0.4958)	1.359 (0.4927)
Median (Min-Max)	0.980 (0.51, 2.20)	0.995 (0.61, 2.35)	1.250 (0.42, 3.50)	1.330 (0.41, 3.01)	1.240 (0.42, 3.50)	1.320 (0.41, 3.01)
Change from Baseline						
n	25	14	282	273	307	287
Mean (SD)	0.109 (0.1677)	0.017 (0.1209)	0.120 (0.2335)	0.111 (0.1976)	0.119 (0.2287)	0.107 (0.1955)
Median (Min-Max)	0.060 (-0.13, 0.57)	0.010 (-0.15. 0.21)	0.080 (-0.95, 1.19)	0.110 (-0.43, 0.85)	0.080 (-0.95, 1.19)	0.100 (-0.43, 0.85)

Source: Japan Subgroup Report 200812 Table 2.3 (Japan, Not-Japan), 200812 CSR Table 2.5 (Overall)

FEV_1 トラフ値のベースラインからの変化量の解析

事前に定義した FF/UMEC＋VI 群に対する FF/UMEC/VI 群の非劣性マージン（FF/UMEC/VI と FF/VI+UMEC の治療群間差の 95%CI の下限が-50 mL）は全体集団に基づき選択されたものであり、日本人のような小規模のサブグループに適用させることを意図していなかった。

mPP 集団において、投与 24 週目の日本人の 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（SE）は、FF/UMEC/VI 群で 103 mL（40）、FF/UMEC＋VI 群で 18 mL（49）（治療群間の差は 85 mL、95%CI：-38, 208）であった（表 2.7.3.3-31）。

日本人の ITT 集団においても同様の傾向がみられた（治療群間の差は 80 mL、95%CI：- 20, 181）。治療群間の差に関しては、日本人の被験者数が少ないことや、ベースライン時の FEV_1 値の両治療群間の差が 100 mL を超えていることに留意して解釈すべきである。

日本人では、投与 24 週目の FEV_1 トラフ値に両治療群でベースラインからの数値的な改善がみられており、日本人以外及び全体集団の結果の方向性は一致していた。

表 2.7.3.3-31　日本人、日本人以外及び全体集団の投与 4 週目、12 週目、24 週目の FEV1 トラフ値の解析結果（200812 試験、mPP 集団）

	Japan		Not-Japan		Overall	
	FF/UMEC/VI (N=38)	FF/VI + UMEC (N=36)	FF/UMEC/VI (N=440)	FF/VI + UMEC (N=442)	FF/UMEC/VI (N=478)	FF/VI + UMEC (N=478)
Week 4						
n (Analysable Data at Week 4)	34	28	391	371	425	399
LS Mean (SE)	1.272 (0.0334)	1.256 (0.0370)	1.292 (0.0098)	1.290 (0.0101)	1.291 (0.0093)	1.288 (0.0096)
95% CI	(1.207, 1.338)	(1.183, 1.329)	(1.273, 1.311)	(1.271, 1.310)	(1.272, 1.309)	(1.269, 1.307)
LS Mean Change (SE)	0.094 (0.0334)	0.077 (0.0370)	0.113 (0.0098)	0.112 (0.0101)	0.112 (0.0093)	0.109 (0.0096)
95% CI	(0.028, 0.159)	(0.004, 0.150)	(0.094, 0.132)	(0.092, 0.131)	(0.094, 0.130)	(0.090, 0.128)
FF/UMEC/VI vs. FF/VI + UMEC						
Difference (SE)	0.017 (0.0495)	-	0.002 (0.0141)	-	0.003 (0.0134)	-
95% CI	(-0.081, 0.114)	-	(-0.026, 0.029)	-	(-0.023, 0.029)	-
Week 12						
n (Analysable Data at Week 12)	26	22	343	331	369	353
LS Mean (SE)	1.291 (0.0377)	1.225 (0.0415)	1.296 (0.0107)	1.282 (0.0110)	1.295 (0.0102)	1.277 (0.0105)
95% CI	(1.217, 1.365)	(1.143, 1.306)	(1.274, 1.317)	(1.260, 1.303)	(1.275, 1.315)	(1.257, 1.298)
LS Mean Change (SE)	0.112 (0.0377)	0.046 (0.0415)	0.117 (0.0107)	0.103 (0.0110)	0.116 (0.0102)	0.098 (0.0105)
95% CI	(0.038, 0.186)	(-0.035, 0.127)	(0.096, 0.138)	(0.081, 0.124)	(0.096, 0.136)	(0.078, 0.119)
FF/UMEC/VI vs. FF/VI + UMEC						
Difference (SE)	0.066 (0.0558)	-	0.014 (0.0153)	-	0.018 (0.0147)	-
95% CI	(-0.043, 0.176)	-	(-0.016, 0.044)	-	(-0.011, 0.047)	-
Week 24						
n (Analysable Data at Week 24)	25	14	282	273	307	287
LS Mean (SE)	1.281 (0.0400)	1.197 (0.0488)	1.293 (0.0117)	1.279 (0.0120)	1.292 (0.0112)	1.274 (0.0116)
95% CI	(1.203, 1.360)	(1.101, 1.292)	(1.270, 1.316)	(1.255, 1.303)	(1.270, 1.314)	(1.251, 1.296)
LS Mean Change (SE)	0.103 (0.0400)	0.018 (0.0488)	0.114 (0.0117)	0.100 (0.0120)	0.113 (0.0112)	0.095 (0.0116)
95% CI	(0.024, 0.181)	(-0.078, 0.113)	(0.091, 0.137)	(0.077, 0.124)	(0.091, 0.135)	(0.072, 0.117)
FF/UMEC/VI vs. FF/VI + UMEC						
Difference (SE)	0.085 (0.0628)	-	0.014 (0.0168)	-	0.018 (0.0161)	-
95% CI	(-0.038, 0.208)	-	(-0.019, 0.047)	-	(-0.013, 0.050)	-

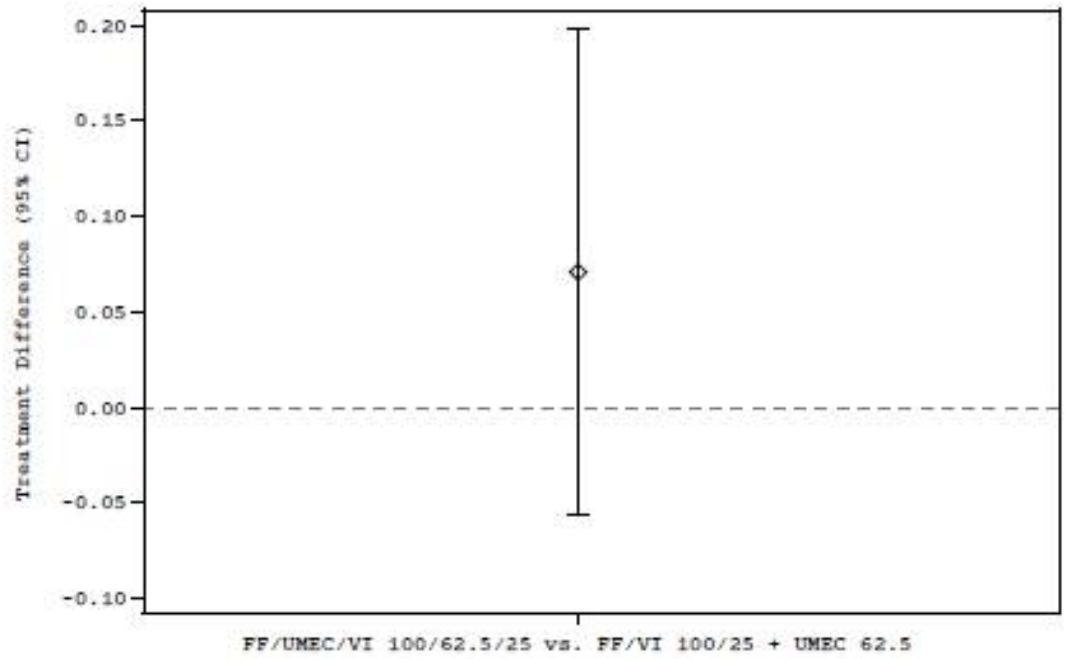
Source: Japan Subgroup Report 200812 Table 2.5 (Japan, Not-Japan), 200812 CSR Table 2.8 (Overall)
Note: Baseline is the latest pre-dose measurement taken on Week 0.
Note: For Overall analysis performed using a repeated measures model with covariates of baseline FEV_1, stratum (number of long-acting bronchodilators used during the Run-in period: 0/1 or 2), visit number, geographical region, treatment, visit by baseline interaction, and visit by treatment interaction.
Note: For Japan/Not-Japan 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, geographic region by treatment and geographic region by visit by treatment interaction.

治療群間の差について、日本人と日本人以外で比較したところ、両集団間の差の 95%CI は 0 を含んでおり、統計学的な有意差はみられなかった（mPP 集団における日本人と日本人以外の差：71 mL、95%CI：-57, 198、表 2.7.3.3-32、図 2.7.3.3-22、ITT 集団における日本人と日本人以外の差：59 mL、95%CI：-46, 163）。

表 2.7.3.3-32　投与 24 週目の FEV1 トラフ値（L）の日本人と日本人以外の差の解析結果（200812 試験、mPP 集団）

	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
Number of Subjects at Week 24:　Japan + Not-Japan	307	287
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. FF/VI 100/25 + UMEC 62.5		
Difference between Japan and Not-Japan	0.071	
95% CI	(-0.057, 0.198)	

Source: Japan Subgroup Report 200812 Table 2.7
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, geographic region by treatment and geographic region by visit by treatment interactions.



Source: Japan Subgroup Report 200812 Figure 2.2
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment, stratum (number of long-acting bronchodilators per day during the run-in: 0/1 or 2), geographical region, visit, baseline, baseline by visit, treatment by visit, geographical region by treatment and geographical region by visit by treatment interactions.

図 2.7.3.3-22　投与 24 週目の FEV1 トラフ値（L）のベースラインからの変化量の治療群間の差の最小二乗平均値（95%CI）の日本人と日本人以外の差（200812 試験、mPP 集団）

2.7.3.3.4.3.3.4.2.　SGRQ

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いる。

ベースラインの SGRQ 総スコア

日本人のベースライン時の SGRQ 総スコアは、いずれの治療群においても日本人以外及び全体集団よりも低値であった（表 2.7.3.3-33）。

表 2.7.3.3-33　日本人、日本人以外及び全体集団のベースラインの SGRQ 総スコア（200812 試験、ITT 集団）

	Japan		Not-Japan		Overall	
	FF/UMEC/VI (N=40)	FF/VI + UMEC (N=38)	FF/UMEC/VI (N=487)	FF/VI + UMEC (N=490)	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI + UMEC (N=528)
SGRQ Total Score						
n	40	38	486	482	526	520
Mean (SD)	44.6 (14.21)	43.7 (15.88)	49.4 (15.57)	48.9 (15.90)	49.0 (15.51)	48.5 (15.94)
Median	42.9	42.9	48.3	47.7	48.1	47.5
Min, Max	16, 69	10, 72	10, 91	8, 93	10, 91	8, 93

Source: Japan Subgroup Report 200812 Table 2.25 (Japan, Not-Japan), 200812 CSR Table 2.14 (Overall)
Note: Baseline is defined as the score recorded prior to dosing on Day 1.

SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量

SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量（未調整）に関して、日本人では、いずれの治療群においても臨床的に意義のある改善はみられなかったが、日本人以外及び全体集団では臨床的に意義のある改善がみられた。これは、日本人以外及び全体集団に比べて、日本人でスクリーニング時に長時間作用性気管支拡張薬を 1 日 2 種使用していた被験者の割合が高かったことや、ベースライン時の SGRQ 総スコアが低値であったこと、また日本人の被験者数が少ないことも影響を及ぼしている可能性がある（表 2.7.3.3-34）。

表 2.7.3.3-34　日本人、日本人以外及び全体集団の SGRQ 総スコア及びベースラインからの変化量（200812 試験、ITT 集団）

	Japan		Not-Japan		Overall	
	FF/UMEC/VI (N=40)	FF/VI + UMEC (N=38)	FF/UMEC/VI (N=487)	FF/VI + UMEC (N=490)	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI + UMEC (N=528)
Week 12						
Score, n	39	33	458	461	497	494
Mean (SD)	43.2 (14.28)	40.3 (15.00)	43.7 (17.16)	44.3 (16.33)	43.6 (16.94)	44.0 (16.26)
Median	44.8	41.0	42.9	43.3	43.0	43.3
Min, Max	17, 71	10, 65	3, 90	6, 93	3, 90	6, 93
Change from Baseline, n	39	33	458	461	497	494
Mean (SD)	-0.7 (8.27)	-3.4 (8.52)	-5.5 (12.81)	-4.5 (11.69)	-5.1 (12.57)	-4.4 (11.51)
Median	-1.3	-3.4	-4.0	-3.6	-3.5	-3.6
Min, Max	-20, 18	-26, 18	-59, 45	-49, 30	-59, 45	-49, 30
Week 24						
Score, n	39	33	450	450	489	483
Mean (SD)	44.5 (15.01)	41.0 (15.67)	42.3 (17.39)	43.5 (17.55)	42.5 (17.21)	43.3 (17.43)
Median	46.0	40.7	41.2	42.6	41.4	42.6
Min, Max	19, 80	8, 69	3, 90	5, 90	3, 90	5, 90
Change from Baseline, n	39	33	450	450	489	483
Mean (SD)	0.6 (8.70)	-2.6 (10.88)	-6.6 (14.46)	-5.1 (14.07)	-6.0 (14.21)	-4.9 (13.88)
Median	1.2	-3.3	-4.8	-4.3	-3.9	-4.3
Min, Max	-15, 25	-33, 22	-50, 33	-66, 42	-50, 33	-66, 42

Source: Japan Subgroup Report 200812 Table 2.27 (Japan, Not-Japan), 200812 CSR Table 2.15 (Overall)
Note: SGRQs completed in a different language to baseline language (and subsequent SGRQs) are excluded.

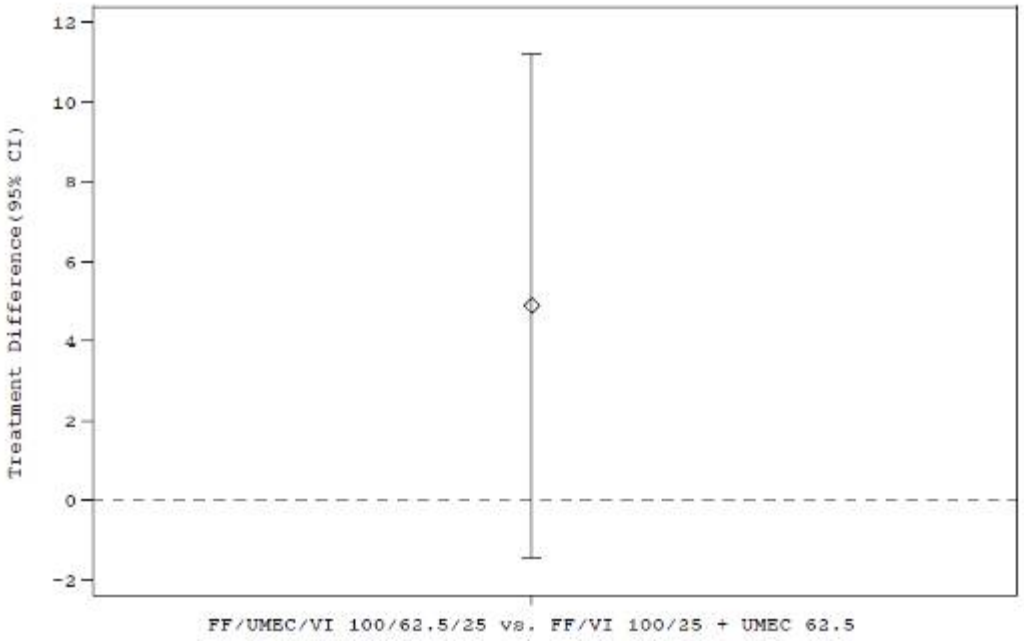
日本人の投与 24 週目の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（SE）は、FF/UMEC/VI 群で-1.559（2.1155）、FF/VI＋UMEC 群で-5.198（2.3059）であった（治療群間の差は 3.640、95%CI：-2.465, 9.744）（付録の表 2.7.3.6-28）。ベースライン時の値は両治療群で同程度であったものの、反復測定モデルの共変量で調整した結果、FF/VI＋UMEC 群のみで臨床的に意義のある改善（最小二乗平均値のベースラインからの 4 点以上の減少）が認められた（付録の表 2.7.3.6-28）。

投与 24 週目の SGRQ 総スコアの治療群間差について日本人と日本人以外で比較したところ、日本人では日本人以外と比べて治療群間の差は大きかったものの（集団間の差 4.887、95%CI：-1.452, 11.226）、95% CI に 0 が含まれていた（表 2.7.3.3-35、図 2.7.3.3-23）

表 2.7.3.3-35　投与 24 週目の 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の治療群間差に関する日本人と日本人以外の差（200812 試験、ITT 集団）

	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
Number of Subjects	489	483
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. FF/VI 100/25 + UMEC 62.5		
Difference between Japan and Not-Japan	4.887	-
95% CI	(-1.452, 11.226)	-

Source: Japan Subgroup Report 200812 Table 2.35 (Japan, Not-Japan)
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment, stratum (number of long-acting bronchodilators per day during the run-in: 0/1 or 2), geographical region, visit, baseline, visit by baseline, visit by treatment, geographical region by treatment and geographical region by treatment by visit interactions.



Source: Japan Subgroup Report 200812 Figure 2.14
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment, stratum, (number of long-acting bronchodilators per day during the run-in: 0/1 or 2), geographical region, visit, baseline, visit by baseline, visit by treatment, geographical region by treatment and geographical region by visit by treatment interactions.

図 2.7.3.3-23　投与 24 週目の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量の治療群間の差の最小二乗平均値（95%CI）の日本人と日本人以外の差（200812 試験、ITT 集団）

SGRQ 総スコアに基づく奏効例の割合

投与 24 週目の日本人の SGRQ 総スコアに基づく奏効例（SGRQ 総スコアがベースラインから 4 点以上減少した被験者と定義）の割合は、FF/VI＋UMEC 群（45%）と比較して、FF/UMEC/VI 群（28%）で数値的に低かった（オッズ比：0.43、95%CI：0.16, 1.18）。日本人以外及び全体集団では対照的に両治療群の奏効例の割合は同程度であったが、日本人の被験者数が少ないことに留意して解釈すべきである（表 2.7.3.3-36）。

表 2.7.3.3-36　日本人、日本人以外及び全体集団の SGRQ 総スコアに基づく奏効例（200812 試験、ITT 集団）

	Japan		Not-Japan		Overall	
	FF/UMEC/VI (N=40)	FF/VI + UMEC (N=38)	FF/UMEC/VI (N=487)	FF/VI + UMEC (N=490)	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI + UMEC (N=528)
Week 12						
n	39	33	458	461	497	494
Responder[1], n (%)	12 (31)	16 (48)	229 (50)	225 (49)	241 (48)	241 (49)
Non-Responder, n (%)	27 (69)	17 (52)	229 (50)	236 (51)	256 (52)	253 (51)
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. FF/VI 100/25 + UMEC 62.5						
Odds Ratio	0.44	-	1.04	-	0.98	-
95% CI	(0.16, 1.17)	-	(0.80, 1.36)	-	(0.76, 1.28)	-
Week 24						
n	39	33	450	450	489	483
Responder[1], n (%)	11 (28)	15 (45)	232 (52)	232 (52)	243 (50)	247 (51)
Non-Responder, n (%)	28 (72)	18 (55)	218 (48)	218 (48)	246 (50)	236 (49)
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. FF/VI 100/25 + UMEC 62.5						
Odds Ratio	0.43	-	0.98	-	0.92	-
95% CI	(0.16, 1.18)	-	(0.75, 1.28)	-	(0.71, 1.20)	-

Source: Japan Subgroup Report 200812 Table 2.29 (Japan, Not-Japan), 200812 CSR Table 2.17 (Overall)
1. Response is defined as an SGRQ total score of 4 units below baseline or lower. Non-response is 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. The classification is not derived if baseline SGRQ total score is missing or if the SGRQ total score is missing but subsequent on-treatment SGRQ total scores are present.
Note: Analysis for Japan/Not-Japan performed using a generalised linear mixed model with a logit link function and covariates of treatment, stratum (number of long-acting bronchodilators per day during the run-in: 0/1 or 2), geographical region, visit, baseline, visit by baseline, visit by treatment, geographical region by treatment and geographical region by visit by treatment interactions.
Note: Analysis for Overall performed using a generalised linear mixed model with a logit link function and covariates of treatment group, stratum (number of long-acting bronchodilators per day during the run-in: 0/1 or 2), geographical region, visit, baseline, baseline by visit and treatment by visit interactions.

全体集団のオッズ比（0.92、95%CI：0.71, 1.20）から、投与 24 週目の SGRQ 総スコアに基づく奏効例の割合が FF/UMEC/VI 群及び FF/VI＋UMEC 群で同程度であったことが示された。日本人及び日本人以外の比（0.44、95%CI：0.16, 1.25）は 1 よりも小さかったが、95%CI に 1 が含まれており、統計学的に有意な差はみられなかった（表 2.7.3.3-37）。

表 2.7.3.3-37　投与 24 週目の SGRQ 総スコアに基づく奏効例の割合のオッズ比に関する日本人と日本人以外の比（200812 試験、ITT 集団）

	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
Number of Subjects	489	483
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. FF/VI 100/25 + UMEC 62.5		
Odds Ratio between Japan and Not-Japan	0.44	-
95% CI	(0.16, 1.25)	-

Source: Japan Subgroup Report 200812 Table 2.31 (Japan, Not-Japan)
Note: Analysis performed using a generalised linear mixed model with a logit link function and covariates of treatment, stratum (number of long-acting bronchodilators per day during the run-in: 0/1 or 2), geographical region, visit, baseline, visit by baseline, visit by treatment, geographical region by treatment and geographical region by visit by treatment interactions.

2.7.3.3.4.3.3.4.3.　呼吸困難の指標

TDI focal score の MCID は評価時点の TDI focal score が 1 点以上と定義されている。

BDI focal score

日本人のベースラインの BDI focal score は、日本人以外及び全体集団と比べてわずかに高かった（表 2.7.3.3-38）。BDI focal score の高値は呼吸困難の程度が低いことを示す。これは、日本人以外及び全体集団に対して、日本人ではスクリーニング時に長時間作用性気管支拡張薬を 1 日 2 種使用していた被験者の割合が高かったことが影響を及ぼしている可能性がある（2.7.3.3.4.3.3.3.）。

表 2.7.3.3-38　　日本人、日本人以外及び全体集団の BDI focal score（200812 試験、ITT 集団）

	Japan		Not-Japan		Overall	
	FF/UMEC/VI (N=40)	FF/VI + UMEC (N=38)	FF/UMEC/VI (N=487)	FF/VI + UMEC (N=490)	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI + UMEC (N=528)
n	40	38	469	476	525	520
Mean (SD)	6.9 (2.18)	7.6 (2.35)	6.4 (1.99)	6.2 (1.89)	6.415 (1.9969)	6.333 (1.9618)
Median	7.0	8.0	6.0	6.0	6.000	6.000
Min, Max	2, 12	3, 12	0, 12	0, 12	0.00, 12.00	0.00, 12.00
Q1	-	-	-	-	5.000	5.000
Q3	-	-	-	-	8.000	8.000

Source: Japan Subgroup Report 200812 Table 2.37 (Japan, Not-Japan), 200812 CSR Table 2.21 (Overall)

TDI focal score

日本人の未調整の TDI focal score において、投与 24 週目にいずれの治療群でもベースラインからの明らかな改善はみられなかった（表 2.7.3.3-39）。一方、日本人以外及び全体集団では、いずれの治療群においてもベースラインからの改善がみられた。日本人以外及び全体集団に対して、日本人で反応が小さかったことに関して、日本人では BDI focal score が高かったこと及び日本人の被験者数が少なかったことが原因の可能性がある。一方、反復測定モデルにおける共変量（BDI focal score を含む）による調整後では、日本人の FF/VI＋UMEC 群において最小二乗平均値のベースラインからの改善がみられた（日本人の FF/UMEC/VI 群ではみられなかった）（表 2.7.3.3-40）。

表 2.7.3.3-39　日本人、日本人以外及び全体集団の TDI focal score（200812 試験、ITT 集団）

	Japan		Not-Japan		Overall	
	FF/UMEC/VI (N=40)	FF/VI + UMEC (N=38)	FF/UMEC/VI (N=487)	FF/VI + UMEC (N=490)	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI + UMEC (N=528)
Week 12						
n	39	33	457	461	496	494
Mean (SD)	0.3 (2.17)	0.9 (2.07)	2.1 (3.05)	1.9 (2.92)	1.94 (3.029)	1.80 (2.878)
Median	0.3	0.5	1.8	1.5	1.58	1.38
Min, Max	-7, 6	-6, 5	-9, 9	-8, 9	-9.0, 9.0	-7.7, 9.0
Q1	-	-	-	-	0.2	0.2
Q3	-	-	-	-	3.9	3.7
Week 24						
n	39	33	443	448	482	481
Mean (SD)	0.6 (2.48)	0.8 (1.66)	2.2 (3.00)	2.0 (2.99)	2.08 (2.991)	1.92 (2.932)
Median	0.3	0.5	1.7	1.8	1.50	1.60
Min, Max	-5, 7	-4, 5	-7, 9	-9, 9	-7.0, 9.0	-9.0, 9.0
Q1	-	-	-	-	0.2	0.2
Q3	-	-	-	-	4.1	4.0

Source: Japan Subgroup Report 200812 Table 2.39 (Japan, Not-Japan), 200812 CSR Table 2.22 (Overall)

表 2.7.3.3-40　日本人、日本人以外及び全体集団の TDI focal score の解析結果（200812 試験、ITT 集団）

	Japan		Not-Japan		Overall	
	FF/UMEC/VI (N=40)	FF/VI + UMEC (N=38)	FF/UMEC/VI (N=487)	FF/VI + UMEC (N=490)	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI + UMEC (N=528)
Week 12						
n[1]	39	33	464	466	503	499
n[2]	39	33	457	461	496	494
LS Mean (SE)	0.484 (0.4646)	1.201 (0.5093)	2.058 (0.1348)	1.873 (0.1345)	1.937 (0.1247)	1.817 (0.1251)
95% CI	(-0.428, 1.396)	(0.201, 2.200)	(1.794, 2.323)	(1.609, 2.137)	(1.692, 2.182)	(1.571, 2.062)
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. FF/VI 100/25 + UMEC 62.5						
Difference (SE)	-0.717 (0.6838)	-	0.185 (0.1903)	-	0.121 (0.1767)	-
95% CI	(-2.059, 0.625)	-	(-0.188, 0.559)	-	(-0.226, 0.467)	-
Week 24						
n[1]	39	33	464	466	503	499
n[2]	39	33	443	448	482	481
LS Mean (SE)	0.800 (0.4609)	1.023 (0.5054)	2.130 (0.1353)	1.961 (0.1348)	2.029 (0.1252)	1.892 (0.1254)
95% CI	(-0.104, 1.705)	(0.031, 2.015)	(1.864, 2.395)	(1.696, 2.225)	(1.784, 2.275)	(1.646, 2.138)
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. FF/VI 100/25 + UMEC 62.5						
Difference (SE)	-0.223 (0.6783)	-	0.169 (0.1910)	-	0.137 (0.1773)	-
95% CI	(-1.554, 1.109)	-	(-0.206, 0.544)	-	(-0.211, 0.485)	-

Source: Japan Subgroup Report 200812 Table 2.45 (Japan, Not-Japan), 200812 CSR Table 2.23 (Overall)
1. Number of subjects with analysable data for one or more time points.
2. Number of subjects with analysable data at the current time point.
Note: Analysis for Japan/Not-Japan performed using a repeated measures model with covariates of treatment, stratum (number of long-acting bronchodilators per day during the run-in: 0/1 or 2), geographical region, visit, baseline, visit by baseline, visit by treatment, geographical region by treatment and geographical region by treatment by visit interactions.
Note: Analysis for Overall performed using a repeated measures model with covariates of BDI focal score, stratum (number of long-acting bronchodilators per day during the run-in: 0/1 or 2), visit, geographical region, treatment, visit by treatment and visit by BDI Focal score interactions.

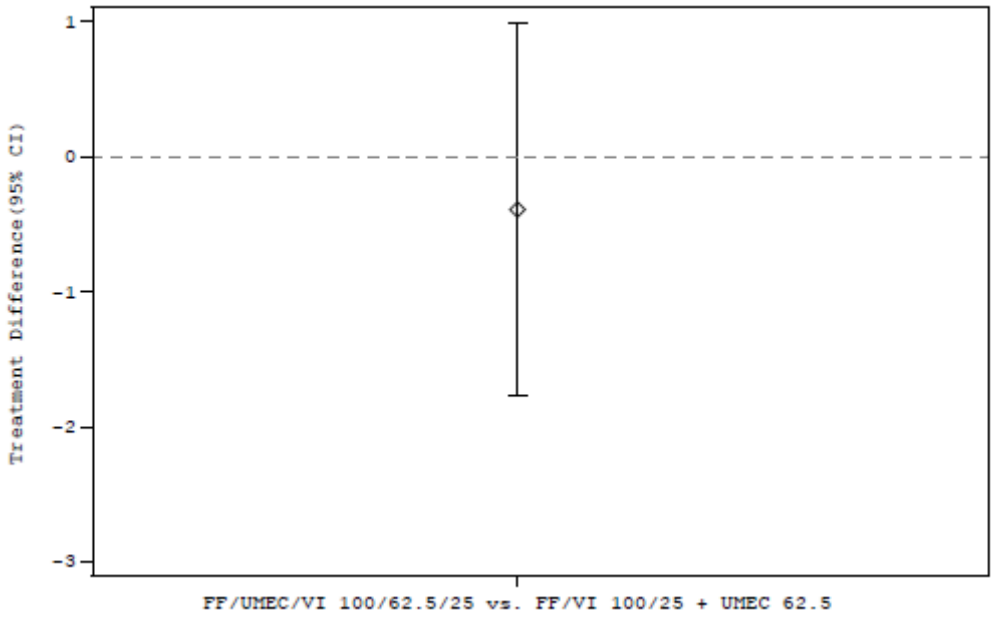
投与 24 週目の日本人の TDI focal score の最小二乗平均値（SE）は、FF/UMEC/VI 群で 0.800（0.4609）及び FF/VI＋UMEC 群で 1.023（0.5054）であった（治療群間の差：-0.223、

95%CI：-1.554, 1.109）。日本人と日本人以外の差は-0.392（95%CI：-1.775, 0.992）であり、95%CI に 0 が含まれた（表 2.7.3.3-41、図 2.7.3.3-24）。

表 2.7.3.3-41　投与 24 週目の TDI focal score に関する日本人と日本人以外の差（200812 試験、ITT 集団）

	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
Number of Subjects	482	481
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. FF/VI 100/25 + UMEC 62.5		
Difference between Japan and Not-Japan	-0.392	-
95% CI	(-1.775, 0.992)	-

Source: Japan Subgroup Report 200812 Table 2.47 (Japan, Not-Japan)
Note: Analysis perfrmed using a repeated measures model with covariates of treatment, stratum (number of long-acting bronchodilators per day during the run-in: 0/1 or 2), geographical region, visit, baseline, visit by baseline, visit by treatment, geographical region by treatment and geographical region by treatment by visit interactions.



Source: Japan Subgroup Report 200812 Figure 2.20
Note: Analysis performed using a repeated measures model with covariates of treatment, stratum, (number of long-acting bronchodilators per day during the run-in: 0/1 or 2), geographical region, visit, baseline, visit by baseline, visit by treatment, geographical region by treatment and geographical region by visit by treatment interactions.

図 2.7.3.3-24　投与 24 週目の TDI focal score の最小二乗平均値（95%CI）に関する日本人と日本人以外の差の解析結果（200812 試験、ITT 集団）

TDI focal score に基づく奏効例の割合

投与 24 週目の日本人の TDI focal score に基づく奏効例（評価時点のスコアが 1 点以上）の割合は、FF/UMEC/VI 群（38%）及び FF/VI＋UMEC 群（36%）で同程度であった（オッズ比：1.01、95%CI：0.38, 2.66）。これは、日本人以外及び全体集団でみられた傾向と一致していた（表 2.7.3.3-42）。

表 2.7.3.3-42　日本人、日本人以外及び全体集団の TDI focal score に基づく奏効例の割合（200812 試験、ITT 集団）

	Japan		Not-Japan		Overall	
	FF/UMEC/VI (N=40)	FF/VI + UMEC (N=38)	FF/UMEC/VI (N=487)	FF/VI + UMEC (N=490)	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI + UMEC (N=528)
Week 12						
n	39	33	457	461	496	494
Responder[1], n (%)	8 (21)	12 (36)	269 (59)	266 (58)	277 (56)	278 (56)
Non-Responder, n (%)	31 (79)	21 (64)	188 (41)	195 (42)	219 (44)	216 (44)
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. FF/VI 100/25 + UMEC 62.5						
Odds Ratio	0.40	-	1.03	-	0.97	-
95% CI	(0.14, 1.18)	-	(0.79, 1.35)	-	(0.74, 1.27)	-
Week 24						
n	39	33	443	448	482	481
Responder[1], n (%)	15 (38)	12 (36)	253 (57)	259 (58)	268 (56)	271 (56)
Non-Responder, n (%)	24 (62)	21 (64)	190 (43)	189 (42)	214 (44)	210 (44)
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. FF/VI 100/25 + UMEC 62.5						
Odds Ratio	1.01	-	0.95	-	0.95	-
95% CI	(0.38, 2.66)	-	(0.72, 1.24)	-	(0.72, 1.25)	-

Source: Japan Subgroup Report 200812 Table 2.41 (Japan, Not-Japan), 200812 CSR Table 2.24 (Overall)
1. Response is defined as a TDI focal score of at least 1 unit. Non-response is 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 is not derived if BDI focal score is missing or if the TDI focal score is missing but subsequent on-treatment TDI focal scores are present.
Note: Analysis for Japan/Not-Japan performed using a generalised linear mixed model with a logit link function and covariates of treatment, stratum (number of long-acting bronchodilators per day during the run-in: 0/1 or 2), geographical region, visit, baseline, visit by baseline, visit by treatment, geographical region by treatment and geographical region by visit by treatment interactions.
Note: Analysis for Overall performed using a generalised linear mixed model with a logit link function and covariates of treatment group, stratum (number of long-acting bronchodilators per day during the run-in: 0/1 or 2), geographical region, visit, BDI focal score, BDI focal score by visit and treatment by visit interactions.

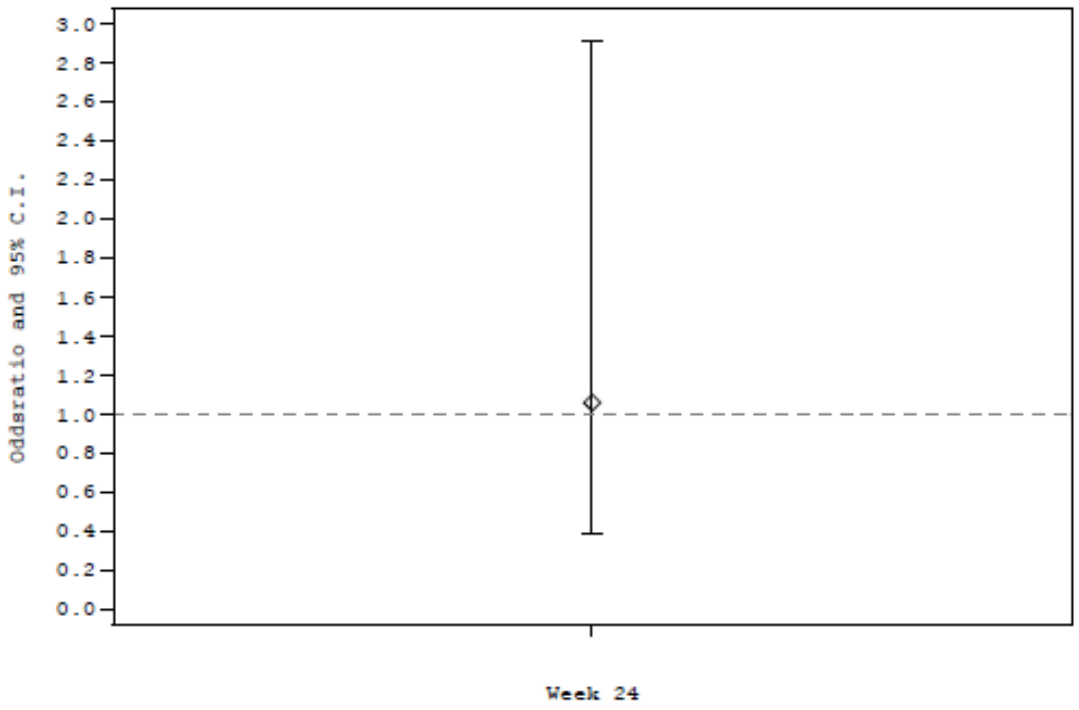
全体集団のオッズ比（0.95、95%CI：0.72, 1.25）から、投与 24 週目の TDI focal score に基づく奏効例の割合が FF/UMEC/VI 群及び FF/VI＋UMEC 群で同程度であったことが示された。

TDI focal score に基づく奏効例の割合に関する日本人と日本人以外の比（1.06、95%CI：0.39, 2.92）はほぼ 1 であり、日本人と日本人以外の結果は類似していた（表 2.7.3.3-43、図 2.7.3.3-25）。

表 2.7.3.3-43　投与 24 週目の TDI focal score に基づく奏効例の割合のオッズ比に関する日本人と日本人以外の比（200812 試験、ITT 集団）

	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC
Number of Subjects	482	481
FF/UMEC/VI 100/62.5/25 vs. FF/VI 100/25 + UMEC 62.5		
Odds Ratio between Japan and Not-Japan	1.06	-
95% CI	(0.39, 2.92)	-

Source: Japan Subgroup Report 200812 Table 2.43 (Japan, Not-Japan)
Note: Analysis performed using a generalised linear mixed model with a logit link function and covariates of treatment, stratum (number of long-acting bronchodilators per day during the run-in: 0/1 or 2), geographical region, visit, baseline, visit by baseline, visit by treatment, geographical region by treatment and geographical region by visit by treatment interactions.



Source: Japan Subgroup Report 200812 Figure 2.17
Note: Analysis performed using a generalised linear mixed model with a logit link function and covariates of treatment, stratum (number of long-acting bronchodilators per day during the run-in: 0/1 or 2), geographical region, visit, baseline, visit by baseline, visit by treatment, geographical region by treatment and geographical region by visit by treatment interactions.

図 2.7.3.3-25　投与 24 週目の TDI focal score に基づく奏効例のオッズ比に関する日本人と日本人以外の比（200812 試験、ITT 集団）

2.7.3.3.4.3.3.4.4.　COPD 増悪

全体集団の治療期間中に中等度又は重度の COPD 増悪が報告された被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群（24%）と FF/VI＋UMEC 群（27%）で同程度であった。全体集団の治療期間中に報告された中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間に関する FF/VI＋UMEC 群に対する FF/UMEC/VI 群の HR は 0.87（95% CI：0.68、1.12）であった。日本人では、この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は、被験者数が少ないため実施しなかった。したがって、この評価項目のすべてのデータは、被験者数が少ないため解釈に留意する必要がある。

日本人以外及び全体集団と比べて、日本人ではスクリーニング前の過去 1 年以内に中等度又は重度の COPD 増悪がみられた被験者の割合が高く、更に治療群間で差がみられた（日本人で過去 1 年以内に中等度又は重度の COPD 増悪が 2 回以上みられた被験者の割合：FF/UMEC/VI 群で 23 例、58%、FF/VI＋UMEC 群で 30 例、79%）（付録の表 2.7.3.6-27）。

日本人で治療期間中に COPD 増悪（軽度、中等度又は重度）がみられた被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群で 30%、FF/VI＋UMEC 群で 47%であった（付録の表 2.7.3.6-29）。FF/VI＋UMEC 群で高い割合が示されたことは、スクリーニング時に日本人の FF/VI＋UMEC 群で COPD 増悪歴を有する被験者の割合が高かったことと一致した。

日本人以外及び全体集団と比べて、日本人では両治療群で治療期間中の COPD 増悪がみられた被験者の割合は高かった（付録の表 2.7.3.6-29）。この結果も、日本人ではスクリーニング時に COPD 増悪歴を有する被験者の割合が、日本人以外及び全体集団に対して高かったことと一致した（2.7.3.3.4.3.3.3.）。

日本人で治療期間中に COPD 増悪がみられた被験者のうち、抗菌薬を投与した被験者の割合は FF/UMEC/VI 群（8 例、36%）と比べて、FF/VI＋UMEC 群（18 例、67%）で高かったものの、救急治療室への来院を必要とした被験者の割合は FF/VI＋UMEC 群（0 例）と比べて FF/UMEC/VI 群（3 例、14%）で高かった。一方、日本人で治療期間中にみられた COPD 増悪の重症度別の被験者の割合は、両治療群（FF/UMEC/VI 群及び FF/VI＋UMEC 群）で概ね同程度であった（軽度：それぞれ 0%、4%、中等度：82%、78%、重度：18%、19%）。

日本人の COPD 増悪の平均期間（SD）は、日本人以外及び全体集団と比較して数値的に長かったものの、日本人以外及び全体集団と同様に両治療群で同程度であった［FF/UMEC/VI 群：17.7 日間（9.38）、FF/VI＋UMEC 群：18.5 日間（17.56）］（付録の表 2.7.3.6-29）。

2.7.3.4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1. FF、UMEC 及び VI の用量及び投与間隔の選択

本承認申請における FF、UMEC 及び VI 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 の過去の臨床試験に基づいて設定したものである。従って、FF/UMEC/VI 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。

以下の第 III 相臨床試験成績により、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg 1 日 1 回投与の用法・用量の妥当性が裏付けられた。

- CTT116855 試験において、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg は既承認の ICS/LABA（FF/VI 100/25 µg）及び LAMA/LABA（UMEC/VI 62.5/25 µg）と比較して、進行した COPD の患者集団にとって臨床的に重要な多数の評価項目（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、救済薬の使用並びに夜間覚醒）について、有意な改善効果を示すことが実証された。UMEC/VI 及び FF/VI を上回る有効性上のベネフィットは最長 52 週間にわたり持続した。
- 200812 試験において、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg を 24 週間投与した際の有効性を FF/VI 100/25 µg と UMEC 62.5 µg の併用療法と比較した。その結果、FEV_1 トラフ値、中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの時間、SGRQ スコア及び TDI focal score において両治療群ともに改善効果が示され、FF/UMEC/VI の FF/VI と UMEC の併用に対する非劣性が示された。
- CTT116853 試験において、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg は既に確立されている ICS/LABA（BUD/FOR 400/12 µg）と比較して、進行した COPD の患者集団にとって臨床的に重要な多数の評価項目（肺機能、COPD 増悪、健康関連 QOL 及び COPD の症状等）において、統計的に有意な有効性を示すことが実証された。BUD/FOR を上回る有効性上のベネフィットは最長 52 週間にわたり持続した。
- 200109 試験及び 200110 試験において、UMEC 62.5 µg 及び FF/VI 100/25 µg 併用投与の有効性を肺機能及び救済薬の使用状況を指標に FF/VI 100/25 µg のみの投与と 12 週間にわたり比較した。その結果、主要評価項目の投与 85 日目の FEV_1 トラフ値において、UMEC＋FF/VI は FF/VI よりも優れたベースラインからの改善を示した。また、副次的評価項目及びその他の評価項目である肺機能、COPD 増悪、及び救済薬の使用状況が、統計学的に有意に改善された。

2.7.3.4.2. 特別な集団への投与

有効性のサブグループ解析の結果に基づき（2.7.3.3.4.及び 2.7.3.2.1.4.9.）、性別、年齢、人種、地域、喫煙状況、可逆性、COPD 増悪歴、CV リスク又は血中好酸球数カテゴリーによって FF/UMEC/VI の予定の用法・用量（100/62.5/25 µg 1 日 1 回）を変更する必要はないと考えられる。

2.7.3.4.3. 日本人における用法・用量の考察

本邦からは 2 本の第 III 相国際共同臨床試験（CTT116855 試験及び 200812 試験）に参加し、有効性及び安全性における民族差の有無を評価し（Ethnic Sensitivity Assessment：ESA）、日本人における用法・用量の妥当性について検討した。両試験ともに、日本人と日本人以外及び全体集団の結果の比較を行った。これらの結果を以下に示す。

【有効性】

CTT116855 試験

主要評価項目である治療期間中における年間の中等度又は重度の増悪の発現率について、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μg を UMEC/VI 62.5/25 μg 又は FF/VI 100/25 μg と比較したところ、全体集団において統計的に有意な減少を示した［FF/VI との比較：15%（発現率の比：0.85、95%CI：0.80, 0.90、p<0.001）、UMEC/VI との比較：25%（発現率の比：0.75、95%CI：0.70, 0.81、p<0.001）］。また、日本人においても全体集団と同様に、FF/UMEC/VI は FF/VI 及び UMEC/VI と比べ、数値的な減少を示した［FF/VI との比較：15%（発現率の比：0.85、95%CI：0.60, 1.20）、UMEC/VI との比較：36%（発現率の比：0.64、95%CI：0.43, 0.94）］（2.7.3.3.4.3.2.4.1.）。

FF/UMEC/VI と FF/VI との比較において、日本人で評価したすべての副次評価項目及びその他の評価項目（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 スコア及び救済薬未使用期間）について、日本人の結果は日本人以外及び全体集団の結果と治療群間差の程度及び方向性が一貫していた。
FF/UMEC/VI と UMEC/VI との比較において、副次評価項目及びその他の評価項目の大半について、治療効果の程度は被験者数の少ない日本人の方が日本人以外及び全体集団に比べばらつきがみられたものの、結果の方向性は同じであった（2.7.3.3.4.3.2.4.）。

日本人の結果は、有効性に関する主要評価項目、複数の副次評価項目及びその他の評価項目で FF/VI 及び UMEC/VI に対して FF/UMEC/VI の効果は良好であり、FF/UMEC/VI の有効性について統計的に適切な検定力を持つ全体集団と比較して臨床的に意義のある民族差がないことが示された。

200812 試験

日本人では症例数が少ないため、ベースライン及び評価項目（FEV_1 トラフ値、SGRQ 総スコア、TDI、COPD 増悪等）により治療群間で結果にばらつきがあるものの、FF/UMEC/VI 又は FF/VI＋UMEC の一方の治療群が優位であるとする一貫した傾向は認められなかった。また、全体集団と比較して、日本人における FF/UMEC/VI 又は FF/VI＋UMEC の有効性の民族間の差についても、明確なシグナルは認められなかった（2.7.3.3.4.3.3.4.）。

以上のことから、CTT116855 試験及び 200812 試験の ESA 解析結果より、FF/UMEC/VI の広範な臨床開発プログラムから得られた有効性の結果を日本人の COPD 患者にもあてはめることができるという結論が支持された。

【安全性】

CTT116855 試験

CTT116855 試験の全体集団の安全性データは、ICS、LAMA 及び LABA の既知のクラスエフェクト並びに中等症から重症の COPD の患者集団において予測される範囲内であり、FF/UMEC/VI について新たな所見又は予期しない所見は特定されなかった。本患者集団における中等度及び重度の COPD 増悪のリスクは、入院及び死亡につながる可能性があり、肺炎のリスク又は他の注目すべき有害事象のリスクよりも高いと考えられるため、本試験から得られた有効性及び安全性のデータは、本リスクのある COPD 患者集団における FF/UMEC/VI の良好なプロファイルを支持するものである。

CTT116855 試験における日本人の治療期間中の有害事象の発現割合（76～79%）は、各治療群で、日本人以外（67～69%）及び全体集団（68～70%）と比較して高かったものの、日本人でよくみられる有害事象及び治験薬との因果関係がある有害事象のパターンは、日本人以外及び全体集団と概ね同様であった。日本人でよくみられた治療期間中の重篤な有害事象である慢性閉塞性肺疾患及び肺炎は、日本人以外及び全体集団においてもよくみられた治療期間中の重篤な有害事象であった。日本人において死亡に至る重篤な有害事象が 4 例発現したが、これは日本人以外及び全体集団における発現割合（各治療群で 2～3%）と同程度の低い発現割合であった（2.7.4.5.1.10.2.5.）。

COPD 患者において、肺炎は ICS の使用と関連するクラスエフェクトとして知られている。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、日本人以外及び全体集団の結果と同様に、FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群で UMEC/VI 群と比較して高かった（2.7.4.5.1.10.2.5.7.）。

日本人の FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群における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（FF/UMEC/VI 群：18%、238.4/1000 人・年、FF/VI 群：21%、288.7/1000 人・年）は、日本人以外（FF/UMEC/VI 群：7%、90.3/1000 人・年、FF/VI 群：7%、89.4/1000 人・年）及び全体集団（FF/UMEC/VI 群：8%、95.8/1000 人・年、FF/VI 群：7%、96.6/1000 人・年）と比較して高かった（2.7.4.5.1.10.2.5.7.）。日本人では肺炎のリスク因子を有する被験者の割合が高く［高齢（65 歳以上：日本人 82%、日本人以外 53%、全体集団 54%）、BMI 低値（21 kg/m^2 以下：日本人 39%、日本人以外 16%、全体集団 17%）、肺炎の既往歴（肺炎の既往歴あり：日本人 37%、日本人以外 22%、全体集団 23%）］、このことは、注目すべき有害事象の肺炎グループの発現割合が日本人において高いことと一貫していた（2.7.4.5.1.10.2.5.9.）。

FF/UMEC/VI 群における肺炎の発現割合は、日本人以外及び全体集団と比較して日本人で顕著に高かったが、死亡に至った有害事象の全体の発現割合は、全治療群を通して日本人（FF/UMEC/VI 群：1%、FF/VI 群：1%未満、UMEC/VI 群：0%）と日本人以外（各治療群 2%）で同様に低かった（2.7.4.5.1.10.2.5.4.）。また、死亡に至った有害事象の duration at risk で調整した発現率は、日本人（FF/UMEC/VI 群：14.4/1000 人・年、FF/VI 群：8.0/1000 人・年、UMEC/VI 群：0/1000 人・年）では日本人以外（FF/UMEC/VI 群：26.8/1000 人・年、FF/VI 群：28.5/1000 人・年、UMEC/VI 群：39.9/1000 人・年）と比べて低かった。

心電図及びバイタルサインについても、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（2.7.4.5.1.10.2.5.11.）。

以上のことから、日本人における FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μg、1 日 1 回、52 週投与時の安全性及び忍容性が示された。

200812 試験

200812 試験の全体集団において、COPD 患者に FF/UMEC/VI を投与した際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 の過去の試験から得られたデータと比べて新たな安全性のシグナルは確認されなかった。日本人における有害事象の種類は、日本人以外及び全体集団と概ね同様であった。

200812 試験における両治療群の肺炎の発現割合は、CTT116855 試験と同様に日本人以外及び全体集団と比較して日本人で高かった（2.7.4.5.1.10.3.5.8.）。日本人で肺炎の発現割合が高いことは、日本人集団においてベースライン時の肺炎のリスク因子（高齢、長期の喫煙歴、BMI 低値）の割合が高いことと一貫していた。

その他の安全性の評価項目については、日本人における被験者数が限定的であり事象の発現数が少なかったことより、有害事象の発現数がどちらか一方の治療群に偏るという一貫した傾向は認められなかった（2.7.4.5.1.10.3.5.）。

心電図及びバイタルサインについても、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（2.7.4.5.1.10.3.5.10.）。

以上のことから、CTT116855 試験及び 200812 試験の ESA 解析結果より、FF/UMEC/VI の広範な臨床開発プログラムから得られた安全性の結果を日本人の COPD 患者にもあてはめることができるという結論が支持された。

【薬物動態】

健康成人を対象に FF、UMEC 及び VI を 3 剤併用投与（FF/UMEC/VI）した時の PK は、2 剤併用投与（UMEC/VI 又は FF/VI）した時の PK と同程度であり、FF、UMEC 及び VI 間での相互作用がないことが示された（200587 試験及び CTT116415 試験）。

更に、本邦より参加した第 III 相国際共同試験 2 試験（CTT116855 試験及び 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を用いて、PPK 解析を実施した。

FF 100 μg の PPK 解析（2.7.2.3.2.2.3.1.）では、過去の FF/VI の臨床プログラムで見られた結果と同様に、日本人 COPD 患者における FF の AUC-ss（平均値）は外国人 COPD 患者と比較して高かったものの、コルチゾールの抑制が生じると考えられる閾値（1000 pg·hr/mL）よりも低かった[Allen, 2013]。

UMEC 62.5 μg 及び VI 25 μg の PPK 解析では、過去の UMEC/VI 及び FF/VI の臨床プログラムで見られた結果と同様に、外国人 COPD 患者と比較して日本人 COPD 患者における各薬物の曝露量は高かった。しかしながら、この傾向は人種による影響ではなく、日本人 COPD 患者の集団特性が外国人患者集団と比較して高齢、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.）。

以上より、日本人 COPD 患者に FF/UMEC/VI（100/62.5/25 μg）を投与した際の FF、VI 及び UMEC の PPK 解析では、それぞれの 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見られず、日本人 COPD 患者における用量調節の必要性はないと考えられた。

2.7.3.4.4. 用量設定のまとめ

FF/UMEC/VI の用量については、単剤及び 2 剤併用の過去の広範な臨床試験を通じて COPD の適応承認を得た 2 剤配合剤 FF/VI 及び UMEC/VI の承認用量（それぞれ 100/25 μg 及び 62.5/25 μg）に基づき、100/62.5/25 μg を選択した。本申請資料に記載した試験のデータから、全体集団において、COPD 増悪の減少や肺機能及び健康関連 QOL の改善が認められており、増悪リスクのある COPD 患者における用量として FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μg が適切であることが示された。また日本人においても、全体集団と同様に有効性及び安全性が確認されたことから、日本人における用法・用量を FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μg、1 日 1 回投与と設定することとした。

2.7.3.5. 効果の持続、耐薬性

CTT116855 試験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、投与 52 週目の肺機能パラメータ（FEV_1 トラフ値）及び SGRQ 総スコアによる健康関連 QOL の評価により、FF/UMEC/VI の効果の持続が確認された（表 2.7.3.2-11、表 2.7.3.2-16、表 2.7.3.2-18）。また、ITT 集団のその他の有効性評価項目（COPD 増悪に関するその他の評価項目、投与 52 週目の肺機能及び SGRQ 総スコアに基づく奏効例の割合）において、FF/VI 及び UMEC/VI に対して FF/UMEC/VI で有意な改善傾向が認められ、ほとんどの評価時点での治療群間の差が統計学的に有意であったことからも効果の持続が示された。

また、CTT116853 試験の肺機能及び SGRQ に関する解析結果から、24 週間の治療期間を通して FF/UMEC/VI による効果が持続することが示された（2.7.3.2.3.2.1.及び 2.7.3.2.3.2.3.）。また、被験者の一部においても、52 週間の治療期間を通して同様の効果が持続した。中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率及び COPD 増悪の初回発現までの時間に関して、FF/UMEC/VI の効果は 24 週間を通して評価した場合も、また被験者の一部を対象に 52 週間を通して評価した場合も同程度であったことから、24～52 週間にわたる効果の持続が示された（2.7.3.2.3.2.4.）。このような効果の持続は、救済薬の平均使用回数の減少においても、BUD/FOR 群と比較して認められ［24 週間（ITT 集団）及び 52 週間（EXT 集団）における FF/UMEC/VI 群の BUD/FOR 群との差がいずれも-0.2 回／日］、治療期間を通して効果は減少しなかった（2.7.3.2.3.2.5.1.）。

2.7.3.6. 付録

以下を本 2.7.3.の付録とした。

付録 2.7.3.6-1　有効性試験の結果
付録 2.7.3.6-2　日本人における FF/UMEC/VI の有効性の検討に用いた表

2.7.4. 臨床的安全性

2.7.4.1. 医薬品への曝露

2.7.4.1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1. 緒言

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）は、吸入ステロイド薬（ICS）、長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬（LAMA）及び長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）の吸入粉末剤からなる配合剤であり、吸入器エリプタ®を用いて 1 日 1 回投与する。FF/UMEC/VI 配合剤（FF/UMEC/VI）は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）の諸症状の緩解を目的とした維持療法のための 1 日 1 回の吸入剤として開発を進めている。

配合剤の用量（FF/UMEC/IVI 100/62.5/25 μg）は、本邦及び海外（欧州及び米国）で COPD の治療を目的として承認されている FF/VI、UMEC/VI 並びに UMEC 単剤の用量と同一である。

2.7.4.1.1.2. 非臨床安全性試験プログラム

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、UMEC/VI 及び FF/UMEC 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、更にラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（FF/VI）及び心血管系に関する安全性薬理試験（UMEC/VI）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。

2.7.4.1.1.3. 安全性評価に用いた試験

2.7.4.1.1.3.1. 臨床データパッケージ

本承認申請の臨床データパッケージは、第 III 相試験 5 試験（評価資料：CTT116855 試験及び 200812 試験、参考資料：CTT116853 試験、200109 試験及び 200110 試験）、並びに第 I 相臨床薬理試験 2 試験（評価資料：200587 試験、参考資料：CTT116415 試験）の 7 試験で構成した。

FF/UMEC/VI の安全性に関する主なエビデンスは、COPD 患者を対象として有効性及び安全性を検討した第 III 相試験 5 試験から得られたものであり、健康被験者を対象とした臨床薬理試験 2 試験からも安全性を支持する結果を得た。

- CTT116855 試験：FF/UMEC/VI の有効性及び安全性を FF/VI 及び UMEC/VI と比較して評価する 52 週間、無作為化、二重盲検、多施設共同、並行群間比較試験
- 200812 試験：FF/UMEC/VI の有効性及び安全性を FF/VI + UMEC と比較して評価する 24 週間、無作為化、二重盲検、多施設共同、並行群間比較試験
- CTT116853 試験：FF/UMEC/VI の 1 日 1 回投与の有効性及び安全性をブデソニド／ホルモテロール（BUD/FOR）の 1 日 2 回投与と比較して評価する 24 週間、無作為化、二重盲検、多施設共同、並行群間比較試験及び一部の被験者における 52 週間継続投与試験
- 200109 試験及び 200110 試験：同一デザインで UMEC + FF/VI の有効性及び安全性をプラセボ+ FF/VI と比較して評価する 12 週間、無作為化、二重盲検、多施設共同、並行群間比較試験
- 200587 試験：FF/UMEC/VI の薬物動態（PK）を FF/VI 及び UMEC/VI と比較して評価する無作為化、非盲検、単回投与、4 期クロスオーバー試験
- CTT116415 試験：FF/UMEC/VI の全身曝露量、薬力学（PD）及び安全性を FF/VI、UMEC/VI 及び FF/UMEC と比較して評価する無作為化、二重盲検、単回投与、4 期クロスオーバー試験

第 III 相試験 5 試験のうち CTT116855 試験及び 200812 試験には本邦からも参加した。これら 2 試験を用いて日本人の 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（2.7.4.5.1.10.）、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。

また、評価済みであることから本承認申請資料中で再掲しないものの、FF/VI 及び UMEC/VI 並びに UMEC 単剤に関する過去の臨床試験から得られた各単剤又は配合剤の安全性データは、FF/UMEC/VI の安全性についてより幅広い評価を可能にしている。各単剤又は配合剤の安全性データは既承認申請資料（FF/VI は 1.13.1.3.4.、UMEC/VI は 1.13.1.3.2.、UMEC は 1.13.1.3.3.）に示す。

本承認申請の臨床データパッケージを表 2.7.4.1-1 に示す。

表 2.7.4.1-1　FF/UMEC/VI の臨床データパッケージ

試験番号	相	試験の目的	試験デザイン	対象集団	治療期間	治療群（その他記載のない限り 1 日 1 回投与、単位 μg）	ITT 集団/治験薬投与完了例	データの併合
COPD 患者を対象とした第 III 相試験　有効性及び安全性試験（日本人被験者を含む）								
CTT116855（評価）	第 III 相	有効性、安全性、忍容性	無作為化、二重盲検、並行群間比較	COPD 患者	52 週間	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 FF/VI 100/25 UMEC/VI 62.5/25	4151/3393 4134/3094 2070/1504	なし
200812（評価）	第 III 相	有効性、安全性	無作為化、二重盲検、並行群間比較	COPD 患者	24 週間	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 + プラセボ FF/VI 100/25+UMEC 62.5	527/497 528/496	なし
COPD 患者を対象とした第 III 相試験　有効性及び安全性試験（日本人被験者を含まない）								
CTT116853（参考）	第 III 相	有効性、安全性、忍容性	無作為化、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較	COPD 患者	24 週間、（一部の被験者は 52 週間まで継続投与）	FF/UME/VI 100/62.5/25 BUD/FOR 400/12 BID（タービュヘラー）	911/840 899/782 （52 週間までの）投与完了	なし
200109（参考）	第 III 相	有効性、安全性	無作為化、二重盲検、並行群間比較	COPD 患者	12 週間	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 UMEC 125 + FF/VI 100/25 プラセボ + FF/VI 100/25	206/195 207/189 206/191	あり
200110（参考）	第 III 相	有効性、安全性	無作為化、二重盲検、並行群間比較	COPD 患者	12 週間	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 UMEC 125 + FF/VI 100/25 プラセボ + FF/VI 100/25	206/195 207/200 206/180	
健康被験者を対象とした第 I 相臨床薬理試験（日本人日本人被験者を含まない）								
200587（評価）	第 I 相	薬物動態	無作為化、非盲検、4 期クロスオーバー、単回投与	健康被験者	各製剤を単回投与（それぞれ 4 吸入）	FF/UMEC/VI 400/500/100 FF/UMEC/VI 400/250/100 FF/VI 400/100 UMEC/VI 250/100	44/43 44/43 44/43 44/43	なし
CTT116415（参考）	第 I 相	薬物動態、薬力学、安全性、忍容性	無作為化、二重盲検、4 期クロスオーバー、単回投与	健康被験者	各製剤を単回投与（それぞれ 4 吸入）	FF/UMEC/VI 400/500/100 FF/VI 400/100 UMEC/VI 500/100 FF/UMEC 400/500	44/41 44/41 44/41 44/41	なし

2.7.4.1.1.3.1.1. 臨床薬理試験

健康被験者及びCOPD患者にFF、UMEC及びVIを投与したときの吸収、分布、代謝、排泄、PK及びPDの特性が明らかにされており、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）。

健康被験者を対象として完了したこの2つの臨床薬理試験（200587試験及びCTT116415試験）のデータから、既承認のFF/VI及びUMEC/VIを投与したときと比較して、単一の吸入器を用いてFF/UMEC/VIを投与したときに各成分間で臨床的に重要なPKの変動又は全身薬力学的相互作用（心拍数、血中グルコース、血清カリウム）は認められなかった（2.7.2.3.）。いずれの試験でも、臨床的に重大な安全性に関する所見はなかった（2.7.4.4.5.）。更に、FF/UMEC/VIのin vitro性能を既承認のFF/VI及びUMEC/VIと比較したデータで、これらの製剤のin vitro性能が同程度であることが示された（3.2.2.1.1.6.～3.2.2.1.1.7.）。

本承認申請では、COPD患者を対象とした3つの臨床試験（CTT116855試験、200812試験、CTT116853試験）のPK解析集団を併合して母集団薬物動態解析を実施した。単一の吸入器を用いてFF/UMEC/VIを投与したとき、各成分の全身曝露量は2剤併用又は単剤投与の際に観察された結果と同様であった（2.7.2.2.1.2.）。

2.7.4.1.1.4. 臨床試験の記述

臨床試験の概要（目的、デザイン、治療内容、並びに治療群ごとの組入れ被験者数及び完了した被験者数等）を表 2.7.4.1-1 に示す。

2.7.4.1.1.4.1. COPD患者を対象とした試験

2.7.4.1.1.4.1.1. CTT116855試験

本試験は、FF/UMEC/VI（100 µg/62.5 µg/25 µg、吸入粉末、1日1回朝投与）の有効性及び安全性をFF/VI（100 µg/25 µg、吸入粉末、1日1回朝投与）及びUMEC/VI（62.5 µg/25 µg、吸入粉末、1日1回朝投与）と比較する52週間、無作為化、二重盲検、多施設共同、3群並行群間比較試験であった。本試験では10,355例の被験者が無作為化された。本承認申請におけるFF/UMEC/VIの安全性に関する主要なエビデンスが示された。本試験の目的の1つは、FF/UMEC/VIの長期安全性を2剤配合剤のFF/VI又はUMEC/VIと比較することであった。試験デザインの詳細は2.7.3.1.3.2.1.に記載した。

本試験の主な選択基準を以下に示す。

現喫煙者又は元喫煙者であり（スクリーニング時点で10 pack-years以上）、米国胸部学会／欧州呼吸器学会の定義[Celli, 2004]に基づきCOPDと診断された、40歳以上の男性又は妊娠していない女性を、本試験の被験者として適格とした。被験者は、スクリーニング時に下記の条件を満たすこととした。

- COPDアセスメントテスト（CAT）でスコア10以上

- 気管支拡張薬投与後の 1 秒量（FEV_1）が正常予測値の 50%未満、かつ過去 12 ヵ月間に中等度又は重度の増悪 1 回以上の既往が確認できること、
  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、かつ過去 12 ヵ月間に中等度の増悪 2 回以上又は重度の（入院した）増悪 1 回以上の既往が確認できること
- 気管支拡張薬投与後の FEV_1/努力性肺活量（FVC）が 0.70 未満

予測値は欧州呼吸器学会 Global Lung Function Initiative の標準式[Quanjer, 2012]を用いて算出した。スクリーニング前 3 ヵ月以上にわたって COPD の維持治療薬を連日投与されていることも条件とした。

主な除外基準については、現在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 以外の呼吸器疾患を有する患者（活動性結核、肺癌、肺高血圧症等）、スクリーニング前 12 ヵ月以内に肺容量減少術を受けた患者、治験責任（分担）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、本試験の対象から除外した。
肺炎のリスク因子増加（重要な免疫抑制、上気道のコントロールに影響する神経疾患等）が認められる被験者は不適格とし、ボディマス指数（BMI）又は FEV_1 が非常に低値である被験者は、治験責任（分担）医師が適格と判断した場合にのみ、肺炎及び／又は中等度又は重度の COPD 増悪がスクリーニング時の 14 日以上前に消失しておらず、かつ（該当する場合は）経口／全身ステロイド薬の最終投与から 30 日以上が経過していない患者、スクリーニング時の 7 日以上前に呼吸器感染症が消失していない患者、胸部 X 線異常がみられた患者、ベースライン時に 3 L/min 超の酸素療法を必要とする患者、スクリーニング前 4 週間以内に急性期呼吸リハビリテーションプログラムを受けた患者、スクリーニング前の規定期間内に併用禁止薬を使用した患者も対象外とした。

本試験は、通常の臨床試験よりも、投与対象として想定される被験者集団により近い集団で安全性の評価を行うため、心血管系疾患を有する被験者に対しても可能な限り含めるよう計画した。スクリーニング時よりも 6 ヵ月超前に発現した心筋梗塞の既往を有する患者、ニューヨーク心臓協会の重症度分類 I～III 度の心不全を有する患者、スクリーニング時よりも 3 ヵ月超前に発現した治療介入が必要な不安定又は生命を脅かす不整脈の既往を有する患者は組入れ可能であった。

本試験の安全性評価項目は、有害事象、肺炎の発現割合、心血管系事象［Major Adverse Cardiac Events（MACE）及び心血管系の注目すべき有害事象を含む］の発現割合、独立判定委員会（CEC）が判定した重篤な有害事象の症例報告、心電図測定値、血液学的検査及び血液生化学的検査パラメータ、口腔咽頭異常、及び骨折の発現割合であった。安全性評価項目の詳細は 2.7.6.（CTT116855 試験）に記載した。

本試験では CEC が、無作為化後、試験期間中に発現したすべての重篤な有害事象の判定を行った。CEC は盲検下でデータを検討し、無作為化後のすべての重篤な有害事象の報告

を、主な原因別、すなわち心血管系、呼吸器系、癌、その他、又は不明に分類し、更に主な原因に一致する下位カテゴリーを選択した。独立データモニタリング委員会（IDMC）は試験期間中、盲検下で安全性データの評価を実施した。

2.7.4.1.1.4.1.2. 200812 試験

本試験は、FF/UMEC/VI（100 µg/62.5 µg/25 µg）（3 剤配合剤）及びプラセボの 1 日 1 回投与（それぞれ別のエリプタ®を用いて投与）と、FF/VI（100 µg/25 µg）及び UMEC（62.5 µg）（3 剤併用療法）1 日 1 回投与（それぞれ別のエリプタを用いて投与）との有効性、PK 及び安全性を比較する、多施設共同、第 III 相、無作為化、二重盲検、並行群間試験であった。試験デザインの詳細は 2.7.3.1.3.2.1.に記載した。

本試験の主な選択除外基準は CTT116855 試験と同様であった。

安全性の評価項目は有害事象（重篤な有害事象を含む）の発現割合、注目すべき有害事象の発現割合［肺炎グループ及び X 線検査、心血管系作用グループ（上室性不整脈及び非致死的な心筋梗塞を含む）、骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折グループ］、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的検査であった。

2.7.4.1.1.4.1.3. CTT116853 試験

本試験は、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg を 1 日 1 回投与した際の有効性及び安全性を BUD/FOR 400/12 µg の 1 日 2 回投与と比較して検討する 24 週間の無作為化、二重盲検、多施設共同、並行群間比較試験であり、一部の被験者では 52 週間まで継続投与した。試験デザインの詳細は 2.7.3.1.3.2.1.に記載した。

本試験の主な選択基準を以下に示す。

現喫煙者又は元喫煙者であり（スクリーニング時点で 10 pack-years 以上）、米国胸部学会／欧州呼吸器学会の定義[Celli, 2004]に基づき COPD と診断された、40 歳以上の男性又は妊娠していない女性を、本試験の被験者として適格とした。被験者は、スクリーニング時に下記の条件を満たすこととした。

- CAT でスコア 10 以上
- 気管支拡張薬投与後の 1 秒量（FEV_1）が正常予測値の 50%未満
  又は、気管支拡張薬投与後の FEV_1 が予測値の 50%以上 80%未満かつ過去 12 ヵ月間に中等度の増悪 2 回以上又は重度の（入院した）増悪 1 回以上の既往が確認できること
- 気管支拡張薬投与後の FEV_1/ FVC が 0.70 未満

予測値は欧州呼吸器学会 Global Lung Function Initiative の標準式[Quanjer, 2012]を用いて算出した。スクリーニング前 3 ヵ月以上にわたって COPD の維持治療薬を連日投与されていることも条件とした。

過去の FF/VI 及び UMEC/VI の第 III 相試験と同様、以下の除外基準を用いて、有効性及び安全性評価の妨げとなる可能性のある重大な病態を有する被験者を除外し、COPD の病態が安定している被験者を組み入れた。

すなわち、現在喘息と診断されている、α1 アンチトリプシン欠損症による COPD、その他の呼吸器疾患（結核、肺癌、肺高血圧症等）、スクリーニング前 12 ヵ月以内の肺切除術、その他で治験責任（分担）医師が臨床的に重大と判断する疾患がある被験者は除外した。スクリーニングの 14 日前までに回復していなかった肺炎又は重度の COPD 増悪、スクリーニングの 7 日前までに回復していなかった呼吸器感染、胸部 X 線の異常、スクリーニング前の一定期間における禁止薬の使用があった場合も除外した。

既承認の FF/VI、UMEC/VI 及び UMEC 単剤の安全性プロファイルが確立されていることから、本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計画した。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の心不全の重症度分類 I～III 度の心不全を有する被験者であっても本試験に組み入れられるようにし、また補正した QT 間隔（QTc）に関する基準も緩くした［Fridericia 式で補正した QT 間隔（QTc(F)）が 500 msec 未満かつ QRS が 120 msec 未満、又は QTc(F)が 530 msec 未満かつ QRS が 120 msec 以上であっても組入れが可能］。

本試験の評価対象は、増悪リスクがあり症状のみられる進行した COPD の被験者であった。FF/VI 及び UMEC/VI の過去の臨床試験では、CTT116853 試験よりも COPD の重症度に関してより幅広い被験者を組み入れていたが、それらの臨床試験に組み入れられたかなりの数の被験者が、FF/UMEC/VI の治療対象患者にも入ると考えられた。FF/VI の第 III 相試験では、1 年間の COPD 増悪試験 2 試験の被験者の 4 分の 3、及び 6 ヵ月間の肺機能試験 2 試験の被験者のほぼ半数が、「ハイリスク」（GOLD グループ C/D）と考えられる。UMEC/VI の有効性試験及び UMEC 62.5 µg + FF/VI の第 III 相試験では、被験者のほぼ半数が GOLD グループ D に分類されると考えられる。

本試験の安全性評価項目は、有害事象、肺炎の発現割合及び X 線検査、心血管系事象（上室性不整脈、及び死亡以外の心筋梗塞等）の発現割合、骨折の発現割合、心電図検査、24 時間ホルター心電図（一部の被験者）、血液学的検査値及び血液生化学的検査値、口腔咽頭検査、バイタルサインであった。

本試験期間中に発現したすべての重篤な有害事象の報告を、CEC が主な原因別（心血管系、呼吸器系、癌、その他、又は不明）に分類した。また、死亡と COPD の関連の有無も明らかにした（2.7.4.2.1.2.3.1.）。

2.7.4.1.1.4.1.4. 200109 試験及び 200110 試験

COPD 患者を対象とした UMEC + FF/VI の第 III 相試験 2 試験（200109 試験及び 200110 試験）は、FF/UMEC/VI の安全性及び有効性を評価するために用いた。

この同一デザインの 200109 試験及び 200110 試験は、中等症から最重症の COPD に対する 3 剤併用療法として、2 用量の UMEC（62.5 µg 及び 125 µg 1 日 1 回投与）と FF/VI（100/25 µg 1 日 1 回投与）を併用した時の有効性及び安全性を、FF/VI と比較して検討する 12 週間の第 III 相、無作為化、二重盲検、並行群間比較、多施設共同試験であった。これら 2 試験では 2 用量の UMEC が用いられているが、本 2.7.4.では UMEC の申請用量である 62.5 µg のみ示す。本試験のデザインの詳細は 2.7.3.1.3.2.1.に記載した。

200109 試験及び 200110 試験の組入れ基準は、FF/VI、UMEC/VI 及び UMEC 単剤の各申請資料で評価した被験者集団と同様である、増悪リスクがあり症状のみられる COPD 患者集団を評価した。その基準は、COPD 患者を対象として長時間作用性気管支拡張薬及び 3 剤併用療法について検討した過去の臨床試験で用いた基準と概ね一致している[Cazzola, 2007; Aaron, 2007; Jung, 2012; Hanania, 2012; Welte, 2009]。40 歳以上の男女を適格とした。各被験者の COPD の既往歴は、米国胸部学会／欧州呼吸器学会の定義[Celli, 2004]に合致することとした。また、喫煙歴（10 pack-years 以上）があり、中等症から最重症の気道閉塞［気管支拡張薬投与前及び投与後の FEV_1 が National Health and Nutrition Examination Survey（NHANES）III の標準式[Hankinson, 1999; Hankinson, 2010]を用いて算出した正常予測値の 70%以下、かつ投与前及び投与後の FEV_1/FVC が 0.70 未満］を有することとした。Visit 1（スクリーニング）に英国医学研究協議会の呼吸困難評価指標（mMRC）スコアが 2 以上であることとした。

全身性ステロイド薬及び長時間作用性気管支拡張薬（テオフィリン等）の併用は禁止した。同一デザインのもう一方の試験（200109 試験又は 200110 試験）に組み入れられた被験者も除外した。

現在喘息と診断されている、Visit 1 前 12 週間以内の COPD 又は肺炎による入院、Visit 1 前 12 ヵ月以内の肺容量減少術、Visit 1 前 6 週間以内の抗菌薬投与を要する下気道感染、長期酸素療法（1 日に 12 時間を超える酸素療法の処方）の使用、Visit 1 前 4 週間以内の急性期呼吸リハビリテーションへの参加も除外基準とした。

両試験とも、安全性評価項目は有害事象、バイタルサイン（脈拍数、収縮期血圧、拡張期血圧）、COPD 増悪の発現割合であった。

2.7.4.1.1.5. 臨床試験のグループ分け

本申請において、5 試験の安全性データは併合を行わなかった。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）。

UMEC + FF/VI を用いた 200109 試験及び 200110 試験は、同一デザインの試験であるため安全性データの併合を行った。これらの試験については、FF/UMEC/VI（100/62.5/25 µg）の 3 剤配合剤の各成分で予定している用量である UMEC 62.5 µg + FF/VI 100/25 µg 群及びプラセボ + FF/VI 100/25 µg 群の 2 治療群の結果を提示する。

なお、200109 試験及び 200110 試験の個々の試験の結果は 2.7.6.に示す。

2.7.4.1.1.6. 安全性の解析対象集団

2.7.4.1.1.6.1. CTT116855 試験

本試験では安全性データの解析に以下の解析対象集団を用いた。

- 全被験者集団：本試験のデータベースに記録が存在するすべての被験者で構成され、スクリーニングを終了した被験者及びスクリーニングを終了してはいないが同意書に署名した被験者の双方が含まれた。

- Intent-to-Treat（ITT）集団：無作為割付けされたすべての被験者で構成された。ただし、誤って無作為割付けされ、治験薬の投与を受けなかった被験者は除いた。スクリーニング脱落又は前観察期間脱落と記録されたが無作為割付けされ、治験薬の投与を受けなかった被験者は、誤って無作為化されたとみなした。無作為化番号を割り当てられたその他の被験者は、無作為化されたとみなした。
- 投与前心電図集団：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。この解析対象集団の目的は、FF/UMEC/VI が 4 週間投与後の血中濃度最低（トラフ）時に心電図検査値、特に心拍数に及ぼす影響を評価し、血中濃度最高（ピーク）時の値と比較することであった。

2.7.4.1.1.6.2. 200812 試験

本試験では安全性データの解析に以下の解析対象集団を用いた。

- Intent-to-treat（ITT）集団：無作為割付けされたすべての被験者で構成され、誤って無作為割付けされた被験者は除外した。プレスクリーニング脱落例又はスクリーニング脱落例あるいは前観察期間脱落例と記録されたにもかかわらず無作為割付けされた被験者は、誤って無作為割付けされたとみなした。無作為割付け番号を割り当てられたその他の被験者は、すべて無作為割付けされたとみなした。

2.7.4.1.1.6.3. CTT116853 試験

本試験では安全性データの解析に以下の解析対象集団を用いた。

- 全被験者集団：本試験のデータベースに記録が存在するすべての被験者で構成された。スクリーニングを受けた被験者及びスクリーニングを受けていないが同意説明文書に署名した被験者の両方を含む。
- Intent-to-treat（ITT）集団：無作為割付けされた被験者のうち、誤って無作為化された被験者（スクリーニング脱落又は前観察期間脱落し、治験薬が全く投与されていない被験者）を除く、すべての被験者で構成された。無作為割付け番号を割り当てられたその他の被験者はすべて、無作為化されたとみなした。ITT 集団については、投与 24 週目までのデータを提示する。
- 継続投与（EXT）集団：ITT 集団のうち、52 週間まで継続投与するサブグループに組み入れられたすべての被験者で構成された。この集団は、無作為化され 52 週間までの投与に同意した被験者で構成され、試験開始当初に 400 例の組入れを計画した。
- ホルター心電図（HM）集団： ITT 集団のうち、ホルター心電図検査を少なくとも 1 回実施したすべての被験者で構成された。

2.7.4.1.1.6.4. 200109 試験及び 200110 試験

本試験では安全性データの解析に以下の解析対象集団を用いた。

200109 試験及び 200110 試験の ITT 集団は、無作為化され治療期間中に二重盲検治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。無作為化された被験者は、投与されなかったと

いう明らかな証拠がない限り、治験薬の投与を受けたものとした。結果は、割り付けられた治療群に基づいて報告した。

本 2.7.4.での「ITT 部分集団」とは、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をいう。この 2 治療群は、FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg の安全性を裏付けるために注目した。200109 試験/200110 試験の併合解析には、ITT 部分集団を主要な解析対象集団として用いた（2.7.4.1.1.7.4.）。

2.7.4.1.1.6.5. 臨床薬理試験

臨床薬理試験は双方とも、全被験者集団（All Subjects Population）をすべての安全性評価項目に関する主要な解析の対象集団とした。この集団は、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者と定義した。

2.7.4.1.1.7. 解析手法

各試験の解析手法は、各解析計画書に記載した。サブグループ解析のための解析手法は、各試験のサブグループ解析計画書に記載した。解析はすべて、データベースを固定し、治験薬の割付けの開鍵後に実施した。

2.7.4.1.1.7.1. CTT116855 試験

有害事象の集計は ITT 集団を対象とした。心電図の集計は ITT 集団の他に投与前心電図集団における結果も記載した。

各治療群における有害事象を発現した被験者の割合は国際医薬用語集（MedDRA）Ver.20.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いて要約した。以下の有害事象データを要約した：治療期間中のすべての有害事象、治療期間中のよくみられた有害事象、治療期間中の治験薬と因果関係のある有害事象、治療開始前の重篤な有害事象（すべての事象、死亡に至った事象、試験中止に至った事象）、治療期間中の重篤な有害事象（死亡に至った事象、死亡以外の事象、治験薬と因果関係がある事象）、後観察期間の重篤な有害事象（すべての事象、死亡に至った事象）。有害事象の収集期間の定義は 2.7.6.に記載した。

また、duration at risk で調整した有害事象の発現率についても算出した。duration at risk の期間の定義は 2.7.6.に記載した。

重篤な有害事象については CEC が判定を行い、表 2.7.4.2-19 に基づき分類した。判定された重篤な有害事象と電子症例報告書（eCRF）で収集した重篤な有害事象の双方について報告した。

注目すべき有害事象を表 2.7.4.2-34 のように定義し、事象グループとサブグループの集計を行った。肺炎グループに該当する事象の初回発現までの時間、心血管系グループに該当する事象の初回発現までの時間（すべての事象、死亡又は入院／入院延長に至った事象）の解析は Cox 比例ハザードモデルを用いた。イベントが発現しなかった被験者は、投与終了／中止日+1 日又は死亡日のいずれか早い日で打切りとした。

更に、以下のイベントの初回発現までの時間についても解析を行った。

- 肺炎グループに該当する事象、あるいは中等度又は重度の増悪
- 重度の COPD 増悪、あるいは死亡又は入院／入院延長に至った肺炎グループに該当する事象
- 重度の COPD 増悪、あるいは死亡又は入院／入院延長に至った心血管系グループに該当する事象、あるいは死亡又は入院／入院延長に至った肺炎グループに該当する事象

臨床検査値、バイタルサイン（脈拍数、収縮期及び拡張期血圧）、心電図［PR 間隔、Bazett 式で補正した QT 間隔（QTc（B））、QTc（F）、心拍数］について要約した。

サブグループ解析

検討したサブグループは、性別、年齢、人種、地域（米国／米国以外の地域については集計のみ）、増悪歴、心血管系リスク、喫煙状況、BMI、及び肺炎の既往歴であった。サブグループについて追加で調整を行ったことを除き、サブグループ解析の解析方法及びデータの取り扱いは全体集団における方法に従った。

関心のある比較は、FF/UMEC/VI 群と UMEC/VI 群の比較及び FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群の比較であった。

2.7.4.1.1.7.2. 200812 試験

有害事象の集計は ITT 集団を対象とした。安全性評価項目に関しては、統計手法を用いた解析は行わなかった。ITT 集団の有害事象、注目すべき有害事象、心電図、バイタルサイン、血液学的検査及び血液生化学的検査を記述的に要約した。

MedDRA（Ver. 20.0）の SOC 及び PT を用いて、有害事象を発現した被験者の割合を治療群別に要約した。また、有害事象（肺炎、骨折を含む）の 1000 人・年当たりの有害事象発現率を算出した（有害事象件数×1000／総曝露量）。

治験薬投与開始日から投与終了日翌日までに発現した有害事象を治療期間中の有害事象、投与終了日翌々日から試験完了日（治験薬投与を完了した被験者の安全性の後観察調査日）までに発現した有害事象を後観察期間の有害事象とした。

治験薬の各成分［ICS（FF）、LAMA（UMEC）、LABA（VI）］又は COPD 患者集団で関心のある領域の有害事象を本試験で注目すべき有害事象とした（表 2.7.4.2-34）。

臨床検査値は治療群ごと、来院時ごとに要約した。基準値外の検査値が認められた被験者数と割合、検査値がベースラインに比べて基準値外に変化した被験者数と割合を来院時ごとに要約した。バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）、心電図パラメータ［QTc（F）、PR 間隔］の測定値とベースラインからの変化量を治療群ごと、来院時ごとに要約した。

2.7.4.1.1.7.3. CTT116853 試験

有害事象の集計は ITT 集団を対象とした。有害事象を発現した被験者の割合は、治療群ごとに MedDRA（Ver.19.0）の SOC 及び PT を用いて要約した。有害事象の概略、治療期間中に発現した有害事象、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、治療期間終

了後の有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った重篤な有害事象、死亡以外の重篤な有害事象、並びに治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象について要約した。注目すべき有害事象を表 2.7.4.2-34 のとおり定義して注目すべき有害事象グループ及びサブグループごとに集計した。1000 人・年当たりの発現率を算出し、有害事象の図表に含めた。CEC 判定された死亡に至った有害事象、及び CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象も要約した。肺炎及び骨折に関する詳細を要約した。注目すべき有害事象である肺炎グループに該当する事象が最初に発現するまでの時間は、Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。MACE の解析（広義及び狭義）は CEC 判定された心血管系の死亡及び治験責任（分担）医師より報告された死亡以外の有害事象を用いて実施した。

バイタルサイン（脈拍数、収縮期及び拡張期血圧）、Fridericia 式で補正した QT 間隔［QTc(F)］及び PR 間隔については、測定値及びベースラインからの変化量を治療群及び来院ごとに要約し、これらの測定値は反復測定混合モデル解析（MMRM）を用いて解析した。

臨床検査値及び臨床検査値のベースラインからの変化量は、治療群及び来院ごとに要約統計量を用いて要約した。

サブグループ解析

検討したサブグループは、性別、年齢、人種、心血管系リスク、増悪歴、肺炎の既往歴、好酸球数カテゴリー、地域、喫煙状況であった。サブグループについて追加で調整した以外は、サブグループ解析の解析方法及びデータの取扱いは、全体集団における方法に従った。

データの取扱い規定は、CTT116853 試験の解析計画書の記載に従った。

関心のある比較は、FF/UMEC/VI 群と BUD/FOR 群の比較であった。

なお、本試験の盲検解除後かつ重要な結果の検討後、統計解析すべてが完了する前に、ボディマス指数（BMI）（25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 以上）に基づくサブグループ解析を追加した。

事前に定義したサブグループで一部のカテゴリーの被験者数が極めて少ないことが明らかになったため、解析実施前にカテゴリーを以下のとおり統合した。

- 年齢：「75～84 歳」と「85 歳以上」を合わせて「75 歳以上」とした
- 人種：「アメリカ先住民又はアラスカ先住民」、「ハワイ先住民又は他の太平洋諸島の先住民」及び「Mixed Race」を合わせて「その他」とした

上記のカテゴリーは解析手法を用いた解析では統合したが、記述統計量の集計については統合しなかった。

地域で「アジア」に該当する被験者は全例が人種は「アジア人」であり、EXT 集団は「1 例を除きすべて人種が「白人」であった。その結果、投与 24 週目までの ITT 集団での人種によるサブグループ解析では地域について調整を行わず、また投与 52 週目までの EXT 集団での人種によるサブグループ解析は行わなかった。

2.7.4.1.1.7.4. 200109 試験/200110 試験

200109 試験及び 200110 試験の以下の評価項目に関するデータを併合した。

- 曝露量
- 背景情報（被験者の内訳、人口統計学的特性、人種、COPD 歴、増悪歴、喫煙歴、合併症、既往歴）
- 有害事象（要約、治療期間中の事象、比較的よくみられた事象、死亡に至った事象、注目すべき有害事象）
- COPD 増悪

この 2 試験は 3 治療群を設けていたが、本 2.7.4.では 2 治療群（UMEC 62.5 µg + FF/VI 群及びプラセボ+ FF/VI 群）の結果のみを示す。この 2 治療群を併合した集団を ITT 部分集団とした。

併合解析のデータの取扱いは、個々の試験の取扱いに従った。個々の試験は MedDRA Ver. 16.1、併合データは Ver. 17.1 を用いた。

曝露量（人・年での曝露期間を含む）を治療群別に集計した。有害事象は、MedDRA version 17.1 を用い、SOC 及び PT によりコーディングし要約した。

有害事象の概要は、無作為割付けされた治療群別に示した。有害事象は、治療期間中に発現した有害事象、治療期間中に発現した治験薬と因果関係がある有害事象、治療期間中に発現した治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象、治療期間中に発現した死亡以外の重篤な有害事象、治療期間中に発現した治験薬と因果関係がある重篤な有害事象及び治療期間中に発現した死亡に至った有害事象について分類した。

他の試験とは異なり、200109 試験及び 200110 試験では後観察期間について定義しなかった。そのため、1 週間の安全性後観察期間中に発現した事象は治療期間中に発現した事象とみなした。

UMEC、FF、VI に対して又は COPD 患者集団に対しての注目すべき事象を、注目すべき有害事象グループとして定義した。この基本語一覧表を付録の表 2.7.4.7-10 に示す。

治療期間中に COPD 増悪を発現した被験者数及びその割合を、無作為割付けされた治療群別に示した。その転帰別（死亡、回復、未回復）の被験者数及びその割合、増悪により中止した被験者数及びその割合、またステロイド薬又は抗菌薬による治療を受けた被験者数及びその割合、あるいは救急診療部受診又は入院をした被験者数及びその割合も提示した。更に、増悪の持続期間について集計し、増悪の主要原因別の被験者数及びその割合を提示した。

各試験の結果については、「200109 試験及び 200110 試験」と記載した。2 試験の併合データについては、「200109 試験/200110 試験」と記載した。両試験を併合した解析結果については 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提示した。本 2.7.4.ではこの併合解析の対象集団を「ITT 部分集団」と記載した。

データは、実際に投与された治験薬ではなく無作為割付けされた治験薬に基づいて示した。

2.7.4.1.1.7.5. ESA 解析

日本人が参加した CTT116855 試験及び 200812 試験について、日本人の COPD 患者における FF/UMEC/VI の安全性プロファイルを評価するため、日本人集団と日本人以外及び全被験者集団で比較を行った（Ethnic Sensitivity Assessment：ESA）。詳細は 2.7.4.5.1.10.に記載した。

2.7.4.1.2. 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1. 曝露状況の概要

治験薬の曝露状況の概要を表 2.7.4.1-2 に示す。

CTT116855 試験、200812 試験及び CTT116853 試験の ITT 集団の合計 5589 例で FF/UMEC/VI が投与された。また、200812 試験の ITT 集団及び 200109 試験/200110 試験の ITT 部分集団の合計 940 例で FF/VI+UMEC が投与された。

表 2.7.4.1-2 治験薬の曝露状況（CTT116855 試験、200812 試験、CTT116853 試験の ITT 集団及び 200109 試験、200110 試験の ITT 部分集団）

Study Grouping Study Number	Number of Subjects				
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25	BUD/FOR 400/12	FF/VI 100/25	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25	UMEC/VI 62.5/25
Pivotal Studies					
CTT116855[1]	4151	-	4134	-	2070
200812[1]	527	-	-	528	-
Supporting Studies					
CTT116853[1]	911	899	-	-	-
200109[2]	-	-	206	206	-
200110[2]	-	-	206	206	-
Total	5589	899	4546	940	2070

Source: CTT116855 CSR Table 1.01, CTT116853 CSR Table 1.01, 200109 CSR Table 5.01, 200110 CSR Table 5.01
1. Number of subjects randomised (excluding those randomised in error).
2. Number of subjects randomised and treated with at least 1 dose of study medication.

2.7.4.1.2.2. 試験別の曝露状況

2.7.4.1.2.2.1. CTT116855 試験

ITT 集団の治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-3 及び図 2.7.4.1-1 に示す。

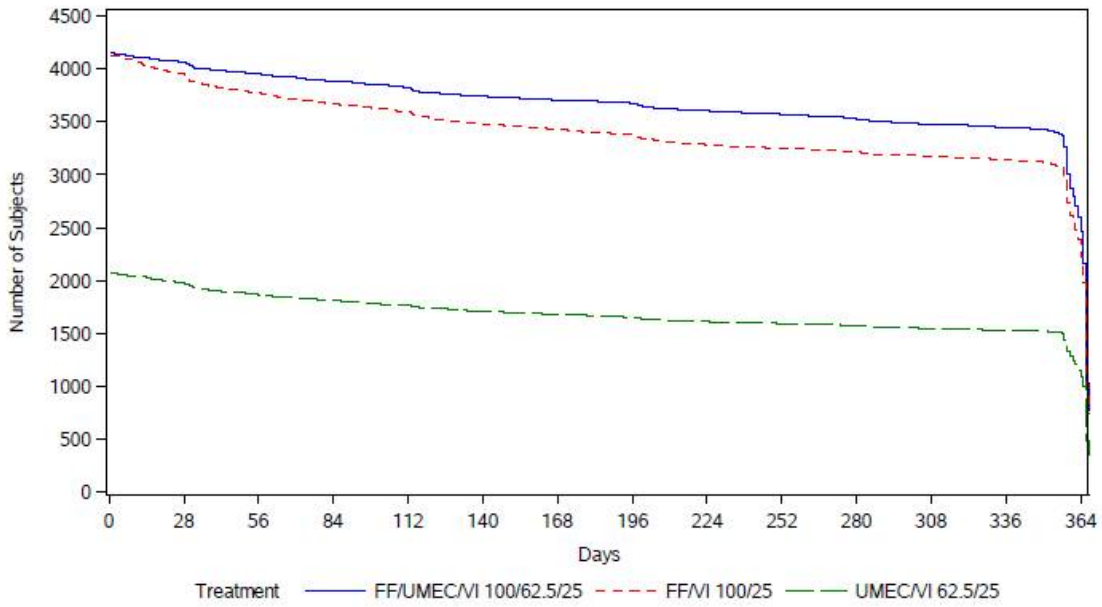
CTT116855 試験で計画された治療期間は 52 週間（364 日）であった。

ITT 集団：曝露期間の平均値は FF/UMEC/VI 群（325.9 日）で FF/VI 群（304.5 日）及び UMEC/VI 群（298.7 日）よりも長かった。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。

表 2.7.4.1-3　　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
Length of Exposure, n (%)			
≥1 day	4151 (100)	4134 (100)	2070 (100)
≥4 weeks	4067 (98)	3948 (96)	1969 (95)
≥8 weeks	3954 (95)	3773 (91)	1864 (90)
≥12 weeks	3887 (94)	3674 (89)	1810 (87)
≥16 weeks	3821 (92)	3595 (87)	1766 (85)
≥20 weeks	3745 (90)	3481 (84)	1709 (83)
≥24 weeks	3707 (89)	3430 (83)	1677 (81)
≥28 weeks	3677 (89)	3375 (82)	1646 (80)
≥32 weeks	3605 (87)	3283 (79)	1608 (78)
≥36 weeks	3572 (86)	3251 (79)	1590 (77)
≥40 weeks	3529 (85)	3217 (78)	1571 (76)
≥44 weeks	3478 (84)	3176 (77)	1539 (74)
≥48 weeks	3450 (83)	3144 (76)	1529 (74)
≥52 weeks	2460 (59)	2219 (54)	1089 (53)
51-53 weeks	3155 (76)	2869 (69)	1399 (68)

Source: CTT116855 CSR Table 3.001



Source: CTT116855 CSR Figure 3.01

図 2.7.4.1-1　　治験薬の曝露状況（CTT116855 試験、ITT 集団）

2.7.4.1.2.2.2. 200812 試験

治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-4 に示す。

治験薬の曝露期間の平均値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）。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。

表 2.7.4.1-4 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
Length of Exposure, n (%)		
≥1 day	527 (100)	528 (100)
≥4 weeks	521 (99)	518 (98)
≥8 weeks	513 (97)	513 (97)
≥12 weeks	505 (96)	511 (97)
≥16 weeks	501 (95)	502 (95)
≥20 weeks	496 (94)	500 (95)
≥24 weeks	339 (64)	338 (64)
23-25 weeks	481 (91)	486 (92)

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.

2.7.4.1.2.2.3. CTT116853 試験

CTT116853 試験の治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-5 及び図 2.7.4.1-2 に示す。

CTT116853 試験で計画された治療期間は ITT 集団で 24 週間（168 日）、EXT 集団で 52 週間（364 日）であった。

ITT 集団：曝露期間の平均値は、両治療群で同程度であった（FF/UMEC/VI 群 163.2 日、BUD/FOR 群 158.2 日）（表 2.7.4.1-5 及び図 2.7.4.1-2）。いずれの治療群でも被験者の 90%超が治験薬の投与を 20 週間以上受け、24 週間以上投与を受けた被験者の割合は FF/UMEC/VI 群で 69%、BUD/FOR 群で 65%であった。曝露期間別の被験者の割合は、24 週間の治療期間を通じて両治療群で同程度であった。

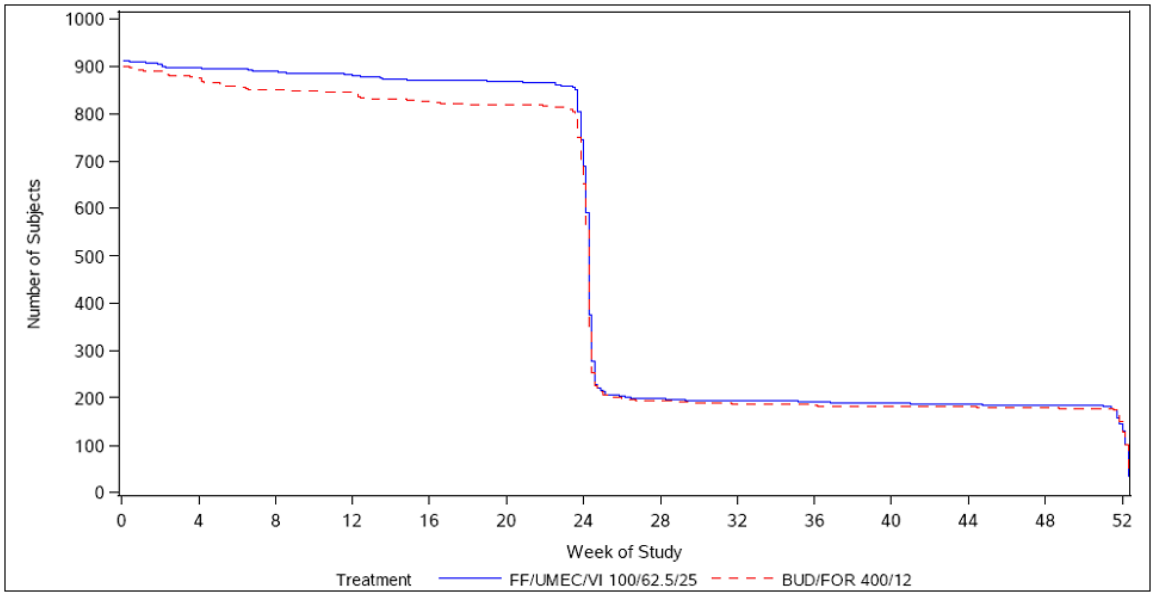
EXT 集団：曝露期間の平均値は、FF/UMEC/VI 群（342.5 日）で BUD/FOR 群（323.1 日）より長かった（表 2.7.4.1-5 及び図 2.7.4.1-2）。いずれの治療群でも被験者の 90%超が治験薬の投与を 20 週間以上受け、24 週間以上投与を受けた被験者の割合は FF/UMEC/VI 群で 96%、

BUD/FOR 群で 90%であった。投与 24 週目から 48 週目までは治療期間が進むにつれ投与を受けている被験者の割合が低下し、48 週間以上投与を受けた被験者の割合は FF/UMEC/VI 群で 88%、BUD/FOR 群で 81%であった。52 週間以上投与を受けた被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群で 62%、BUD/FOR 群で 58%であった。曝露期間別の被験者の割合は、52 週間の治療期間を通じて FF/UMEC/VI 群で BUD/FOR 群に比較し高かった。

表 2.7.4.1-5　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[1]	407.0	389.3	196.9	194.6
Exposure (days)				
n	911	899	210	220
Mean	163.2	158.2	342.5	323.1
(SD)	(26.22)	(35.59)	(64.66)	(93.62)
Median	169.0	169.0	364.0	364.0
Min, Max	2, 245	2, 221	14, 379	4, 372
Length of Exposure, n (%)				
≥1 day	911 (100)	899 (100)	210 (100)	220 (100)
≥4 weeks	895 (98)	875 (97)	208 (>99)	216 (98)
≥8 weeks	888 (97)	849 (94)	207 (99)	212 (96)
≥12 weeks	880 (97)	844 (94)	207 (99)	210 (95)
≥16 weeks	870 (95)	825 (92)	206 (98)	204 (93)
≥20 weeks	867 (95)	820 (91)	206 (98)	203 (92)
≥24 weeks	630 (69)	584 (65)	201 (96)	197 (90)
≥28 weeks	-	-	196 (93)	188 (85)
≥32 weeks	-	-	193 (92)	186 (85)
≥36 weeks	-	-	191 (91)	184 (84)
≥40 weeks	-	-	187 (89)	181 (82)
≥44 weeks	-	-	186 (89)	180 (82)
≥48 weeks	-	-	184 (88)	179 (81)
≥52 weeks	-	-	130 (62)	128 (58)

Source: CTT116853 CSR Table 3.001, Table 3.002
1. Used for event rate calculations



Source: CTT116853 CSR Figure 3.01

図 2.7.4.1-2　治験薬の曝露状況（CTT116853 試験、ITT 集団）

2.7.4.1.2.2.4. 200109 試験/200110 試験

200109 試験/200110 試験の治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1-6 に示す。

200109 試験及び 200110 試験それぞれで計画された治療期間は 12 週間（84 日）であった。

曝露期間の平均値は両治療群で同程度であり（プラセボ+ FF/VI 群：79.7 日、UMEC 62.5 µg+ FF/VI 群：81.2 日）、各群の曝露期間中央値はそれぞれ 84.0 日及び 85.0 日であった（表 2.7.4.1-6）。いずれの治療群でも被験者の 90%超が治験薬の投与を 8 週間超受け、50%が 12 週間超の投与を受けた。曝露期間別の被験者の割合は、12 週間の治療期間を通じて両治療群で同程度であった。

表 2.7.4.1-6 治験薬の曝露状況（200109 試験/200110 試験、ITT 部分集団）

	Placebo + FF/VI 100/25 N=412	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=412	Total N=824
Exposure (days)			
n	412	412	824
Mean	79.7	81.2	80.4
(SD)	(16.08)	(13.40)	(14.81)
Median	84.0	85.0	85.0
Min, Max	2, 92	1, 93	1, 93
Exposure			
Total subject-years exposure	89.91	91.58	181.49
Length of exposure, n (%)			
≥1 day	412 (100)	412 (100)	824 (100)
>4 weeks	392 (95)	399 (97)	791 (96)
>8 weeks	383 (93)	395 (96)	778 (94)
>12 weeks	205 (50)	208 (50)	413 (50)

Source: 200109/200110 Integrated data Table 5.2

2.7.4.1.2.3. 被験者の内訳

2.7.4.1.2.3.1. CTT116855 試験

CTT116855 試験の被験者の内訳を表 2.7.4.1-7 に示す。

合計で 10,367 例の被験者が無作為割付けされたが、12 例の被験者の割付けに誤りがあったため（これらの被験者はスクリーニング脱落とした。なお、これらの 12 例の被験者は、治験薬の投与はされていない）、10,355 例の被験者が ITT 集団に含まれた。米国の被験者が最も多く（2406 例、23%）、次いでドイツ（1187 例、11%）、アルゼンチン（972 例、9%）、中国（535 例、5%）及びスペイン（499 例、5%）であった。実施医療機関当たりの ITT 集団の被験者数は 1～52 例であった。

被験者の大多数（77%）が治験薬の投与を完了し、88%の被験者が試験を完了した（表 2.7.4.1-7）。23%の被験者が治験薬の投与を中止し、主な中止理由は有害事象（7%）、被験者又は代諾者の判断（7%）及び効果不十分（6%）であった。12%の被験者が試験を中止し、主な中止理由は、同意の撤回（6%）及び有害事象（4%）であった。

治験薬の投与を中止した被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群（18%）で FF/VI 群（25%）及び UMEC/VI 群（27%）よりも低かった。有害事象又は効果不十分のために治験薬の投与を中止した被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群（有害事象：6%；効果不十分：4%）で FF/VI 群（有害事象：8%；効果不十分：8%）及び UMEC/VI 群（有害事象：9%；効果不十分：8%）

よりも低かった。治験薬の投与を中止した被験者の割合は、試験期間を通して FF/UMEC/VI 群で FF/VI 群又は UMEC/VI 群より低かった（CTT116855 試験 2.7.6.の図 3）。

試験を中止した被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群（11%）で、FF/VI 群（13%）及び UMEC/VI 群（14%）よりやや低かった。中止理由はいずれの治療群でも同様であった。試験を中止した被験者の割合は、試験期間を通して FF/UMEC/VI 群で FF/VI 群又は UMEC/VI 群よりやや低かった（CTT116855 試験 2.7.6.の図 4）。

表 2.7.4.1-7　被験者の内訳（CTT116855 試験、ITT 集団）

Status	Number (%) of Subjects			
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070	Total N=10,355
Study Treatment Completion Status				
Completed [1]	3393 (82)	3094 (75)	1504 (73)	7991 (77)
Prematurely discontinued	758 (18)	1040 (25)	566 (27)	2364 (23)
Adverse event	249 (6)	325 (8)	186 (9)	760 (7)
Lack of efficacy	163 (4)	313 (8)	172 (8)	648 (6)
Protocol deviation	32 (<1)	41 (<1)	19 (<1)	92 (<1)
Noncompliance with study treatment	22 (<1)	22 (<1)	12 (<1)	56 (<1)
Noncompliance with daily diary	11 (<1)	10 (<1)	6 (<1)	27 (<1)
Subject reached protocol defined stopping criteria	4 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	7 (<1)
Liver chemistry	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0
QTc	4 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	7 (<1)
Study closed/terminated	5 (<1)	2 (<1)	5 (<1)	12 (<1)
Lost to follow-up	21 (<1)	25 (<1)	14 (<1)	60 (<1)
Investigator discretion	33 (<1)	36 (<1)	15 (<1)	84 (<1)
Decision by subject or proxy	250 (6)	296 (7)	153 (7)	699 (7)
Subject relocated	31 (<1)	31 (<1)	20 (<1)	82 (<1)
Frequency of visits	8 (<1)	13 (<1)	6 (<1)	27 (<1)
Burden of procedures	51 (1)	49 (1)	38 (2)	138 (1)
Other	155 (4)	203 (5)	94 (5)	452 (4)
Unknown [2]	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)
Study Completion Status				
Completed [3]	3714 (89)	3598 (87)	1775 (86)	9087 (88)
Prematurely withdrawn	437 (11)	536 (13)	295 (14)	1268 (12)
Adverse event	162 (4)	180 (4)	111 (5)	453 (4)
Outcome non-fatal	77 (2)	89 (2)	53 (3)	219 (2)
Outcome fatal	85 (2)	91 (2)	58 (3)	234 (2)
Study closed/terminated	5 (<1)	2 (<1)	4 (<1)	11 (<1)
Lost to follow-up	30 (<1)	36 (<1)	22 (1)	88 (<1)
Investigator discretion	47 (1)	57 (1)	28 (1)	132 (1)
Withdrew consent	192 (5)	261 (6)	130 (6)	583 (6)
Subject relocated	20 (<1)	27 (<1)	14 (<1)	61 (<1)
Frequency of visits	9 (<1)	8 (<1)	6 (<1)	23 (<1)
Burden of procedures	44 (1)	64 (2)	30 (1)	138 (1)
Other	123 (3)	177 (4)	86 (4)	386 (4)
Unknown [4]	1 (<1)	0	0	1 (<1)

Source: CTT116855 CSR Table 1.03, Table 1.04

1. A subject was considered to have completed study treatment if they did not prematurely discontinue study treatment and attended the Week 52 Visit.
2. Two subjects did not complete the study treatment period but the reason for non-completion was not entered into the eCRF.
3. A subject was considered to have completed the study if they either attended the Week 52 Visit or had a phone contact at Week 52.
4. One subject did not complete the study but reason for non-completion was not entered in the eCRF.

Note: Subjects may have only 1 primary reason for study treatment discontinuation or study withdrawal. Subject may have had more than 1 subreason underneath the primary reason and were not required to indicate subreasons; therefore, the percentages may not sum to 100%.

Note: One subject randomised to FF/UMEC/VI completed the study but was reported as prematurely withdrawn in the eCRF in error. This subject is summarised as “Prematurely withdrawn,” primary reason: Investigator discretion.

2.7.4.1.2.3.2. 200812 試験

12 ヵ国で合計 1311 例の被験者がプレスクリーニングを受け、1278 例がスクリーニングを受けた。プレスクリーニング脱落例は 33 例、スクリーニング脱落例は 175 例、前観察期間脱落例は 48 例であった。合計 1055 例が無作為割付けされ、治験薬の投与を受けた（ITT 集

団）。国ごとの無作為化された被験者数は 22～200 例であった。また、被験者の 94%が試験を完了した（200812 試験 2.7.6.の表 2）。

ITT 集団の被験者の内訳を表 2.7.4.1-8 に示す。いずれの群でも被験者の 6%が試験を中止した。主な中止理由は治療期間中又は後観察期間の有害事象（FF/UMEC/VI 群 4%、FF/VI+UMEC 群 2%）と同意撤回（FF/UMEC/VI 群 1%、FF/VI+UMEC 群 3%）であった。

FF/VI+UMEC 群では、更に 1 例が治療期間中の重篤な有害事象として重度の慢性閉塞性肺疾患（医師記載用語：COPD 増悪）を発現し、治験責任（分担）医師は本被験者の試験を中止した。治験責任（分担）医師は本被験者の試験中止理由を有害事象ではなく同意撤回と記録していたが、試験中止に至った有害事象の集計には本被験者が含まれている。本被験者はこの重篤な有害事象のために治験薬の投与を中止し、治験責任（分担）医師は、この重篤な有害事象と治験薬との因果関係はないと判定した。

表 2.7.4.1-8　被験者の内訳（200812 試験、ITT 集団）

	Number of subjects, n (%)		
	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)	Total (N=1055)
Study Completion Status			
Completed Study [1]	497 (94)	496 (94)	993 (94)
Prematurely Withdrew from Study	30 (6)	32 (6)	62 (6)
Primary Reason [2] for Withdrawal from Study			
Adverse Event	21 (4)	11 (2)	32 (3)
Withdrew Consent	6 (1)	17 (3) [3]	23 (2)
Lost to Follow-up	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
Investigator Discretion	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Lack of Efficacy	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)

Source: 200812 CSR Table 1.4
1. A subject completing all periods of the study (Screening, Run-in, treatment, and Follow up) was considered to have completed the study.
2. Only one primary reason for study withdrawal was recorded for each subject.
3. There was one subject (Subject [redacted]) who experienced an SAE which lead to study withdrawal, although is not included in this table as withdrawing due to an AE. This subject was indicated as withdrawing from the study for the primary reason of 'withdrew consent'.

2.7.4.1.2.3.3. CTT116853 試験

CTT116853 試験の被験者の内訳を表 2.7.4.1-9 に示す。

15 ヵ国の合計 2121 例の被験者から本試験への参加同意を得て試験に組み入れた。そのうち 1810 例を ITT 集団とした。

最長 52 週間の投与期間において治験薬の投与を完了した被験者は 90%、試験を完了した被験者は 94%であった。治験薬投与を早期中止した被験者は 10%で、主な中止理由は、被験者又は代諾者の希望、有害事象、効果不十分であった。試験中止に至った被験者は 6%で、主な中止理由は、同意の撤回及び有害事象であった。試験期間中に治験薬の投与を早期中止した割合及び試験を中止した割合は、両治療群で概ね同程度であった。

表 2.7.4.1-9　被験者の内訳（CTT116853 試験、ITT 集団）

Status	Number (%) of Subjects		
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=911	BUD/FOR 400/12 N=899	Total[4] N=1810
Study Treatment Completion Status[1]			
Completed	840 (92)	782 (87)	1622 (90)
Prematurely discontinued	71 (8)	117 (13)	188 (10)
Decision by subject or proxy	22 (2)	44 (5)	66 (4)
Adverse event	34 (4)	28 (3)	62 (3)
Lack of efficacy	10 (1)	37 (4)	47 (3)
Investigator discretion	1 (<1)	5 (<1)	6 (<1)
Protocol deviation	4 (<1)	1 (<1)	5 (<1)
Subject reached protocol defined stopping criteria	0	1 (<1)[3]	1 (<1)
Lost to follow-up	0	1 (<1)	1 (<1)
Study Completion Status[2]			
Completed	866 (95)	842 (94)	1708 (94)
Prematurely withdrawn	45 (5)	57 (6)	102 (6)
Withdrew consent	25 (3)	33 (4)	58 (3)
Adverse event	16 (2)	19 (2)	35 (2)
Investigator discretion	4 (<1)	4 (<1)	8 (<1)
Lost to follow-up	0	1 (<1)	1 (<1)

Source: CTT116853 CSR Table 1.04, Table 1.05
Note: Only one primary reason for study treatment discontinuation or study withdrawal was recorded.
1. Includes data from all subjects with varying lengths of time on study treatment (up to 52 weeks).
2. Includes data from all subjects with varying lengths of time in the study (up to 53 weeks including one week of safety follow-up)
3. Additional details for this subject are provided in Section 2.7.4.4.2.3.1.3..
4. A total of 1811 subjects were randomised to receive blinded study treatment. Of these subjects, Subject [redacted] was randomised in error, did not receive study treatment, and was not included in the ITT Population.

ITT 集団：各来院予定日の来院／電話連絡の実施率は 96～100%であり、投与 24 週目の実施率が最も低かった。

EXT 集団：各来院予定日の来院／電話連絡の実施率は 90～100%であり、投与 52 週目の実施率が最も低かった。

2.7.4.1.2.3.4.　200109 試験/200110 試験

200109 試験/200110 試験の被験者の内訳を表 2.7.4.1-10 に示す。

合計 824 例の被験者が無作為割付けされて治験薬の投与を受けた（ITT 部分集団、各群 412 例）。そのうち治療期間を完了した被験者の割合は、UMEC 62.5 µg + FF/VI 群で 95%、プラセボ+ FF/VI 群で 90%であった。

表 2.7.4.1-10　被験者の内訳（200109 試験/200110 試験、ITT 部分集団）

Status	Number (%) of Subjects		
	Placebo + FF/VI 100/25 N=412	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=412	Total N=824
Completion status			
Completed[1]	371 (90)	390 (95)	761 (92)
Withdrawn	41 (10)	22 (5)	63 (8)
Primary/Sub-reason for Withdrawal[2]			
Adverse event	14 (3)	9 (2)	23 (3)
Lack of efficacy	16 (4)	7 (2)	23 (3)
Exacerbation	16 (4)	6 (1)	22 (3)
Protocol deviation	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)
Subject reached protocol defined stopping criteria	0	0	0
Study closed/terminated	0	0	0
Lost to follow-up	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
Withdrew consent	8 (2)	3 (<1)	11 (1)
Subject relocated	2 (<1)	0	2 (<1)
Frequency of visits	1 (<1)	0	1 (<1)
Other	5 (1)	3 (<1)	8 (<1)

Source: 200109/200110 Integrated data Table 5.3
1. Subjects are considered to have completed the treatment period if they attend the last clinic visit and did not withdraw at the visit.
2. Only one primary reason for withdrawal was recorded for subjects and sub-reasons were not required to be indicated. However, if appropriate, more than one sub-reason could be selected.

2.7.4.1.3.　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1.　人口統計学的特性

2.7.4.1.3.1.1.　CTT116855 試験

CTT116855 試験の人口統計学的特性及びベースラインの特性の集計はすべて ITT 集団を対象として要約した。また、人口統計学的特性、合併症及び既往歴は投与前心電図集団も対象として要約した。ITT 集団と比較して、投与前心電図集団で臨床的に問題となる差は認められなかったため、本項では ITT 集団との比較のみ記載した。投与前心電図集団の被験者数は ITT 集団（N=10,355）と比較して少数（N=865）であることから、集団間での差の解釈には注意を要する。

CTT116855 試験の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-11 に示す。

ITT 集団：人口統計学的特性は各治療群で同様であった。本試験の被験者集団は主に白人（白人／白色人種／ヨーロッパ系統：77%）であり、非ヒスパニック又はラテン系（84%）であり、大半が男性（66%）であった。平均年齢は 65.3 歳、平均 BMI は 26.62 kg/m^2 であった。

投与前心電図集団：投与前心電図集団の人口統計学的特性は各治療群で概ね同様であった。

表 2.7.4.1-11　　人口統計学的特性（CTT116855 試験、ITT 集団）

Demographic Characteristic	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070	Total N=10,355
Gender, n (%)				
n	4151	4134	2070	10,355
Male	2766 (67)	2748 (66)	1356 (66)	6870 (66)
Female	1385 (33)	1386 (34)	714 (34)	3485 (34)
Age[1], years				
n	4151	4134	2070	10,355
Mean	65.3	65.3	65.2	65.3
SD	8.24	8.30	8.26	8.27
Median	65.0	66.0	65.0	65.0
Q1, Q3	60.0, 71.0	59.0, 71.0	60.0, 71.0	60.0, 71.0
Min, Max	4[redacted], 9[redacted]	4[redacted], 9[redacted]	4[redacted], 9[redacted]	4[redacted], 9[redacted]
Age Group (years), n (%)				
≤64[2]	1886 (45)	1876 (45)	962 (46)	4742 (46)
65-74	1700 (41)	1693 (41)	832 (40)	4225 (41)
75-84	530 (13)	537 (13)	261 (13)	1328 (13)
≥85	35 (<1)	28 (<1)	15 (<1)	78 (<1)
Race, n (%)				
n	4151	4133	2070	10,354
American Indian or Alaskan Native	87 (2)	86 (2)	45 (2)	218 (2)
Asian – Central/South Asian	6 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	10 (<1)
Asian – East Asian	362 (9)	374 (9)	177 (9)	913 (9)
Asian – Japanese	151 (4)	152 (4)	82 (4)	385 (4)
Asian – South East Asian	149 (4)	147 (4)	75 (4)	371 (4)
Black or African American	122 (3)	99 (2)	43 (2)	264 (3)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	2 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	7 (<1)
White – Arabic/North African	31 (<1)	45 (1)	24 (1)	100 (<1)
White – White/Caucasian/European	3200 (77)	3179 (77)	1604 (77)	7983 (77)
Mixed Asian	0	0	0	0
Mixed White	0	0	0	0
Multiple	41 (<1)	45 (1)	17 (<1)	103 (<1)
Ethnicity, n (%)				
n	4151	4133	2070	10,354
Not Hispanic/Latino	3490 (84)	3471 (84)	1732 (84)	8693 (84)
Hispanic/Latino	661 (16)	662 (16)	338 (16)	1661 (16)
BMI, kg/m^2				
n	4148	4134	2070	10,352
Mean	26.61	26.66	26.58	26.62
SD	6.216	6.081	5.873	6.094
Median	25.79	25.98	25.86	25.88
Q1, Q3	22.15, 30.09	22.48, 29.96	22.46, 29.97	22.35, 30.02
Min, Max	12.4, 66.0	12.6, 59.3	13.9, 52.1	12.4, 66.0

Source: CTT116855 CSR Table 1.13
1. Only year of birth was collected.　Age was derived at the date of the Pre-screening Visit.　Day and month of birth were imputed as 30 June.
2. Subjects in this age group had to be 40 to 64 years old to participate in this study.

2.7.4.1.3.1.2.　　200812 試験

ITT 集団の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-12 に示す。被験者集団は主に白人（全体の 79%）であり、大半が男性（74%）であった。平均年齢は 66.3 歳、BMI の平均値は 26.50 kg/m^2 であった。

表 2.7.4.1-12　人口統計学的特性（200812 試験、ITT 集団）

Demographic Characteristic	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)	Total (N=1055)
Gender, n (%)			
n	527	528	1055
Male	391 (74)	394 (75)	785 (74)
Female	136 (26)	134 (25)	270 (26)
Age [1], years			
n	527	528	1055
Mean	66.7	65.9	66.3
(SD)	(8.46)	(8.77)	(8.62)
Median	67.0	67.0	67.0
Min, Max	4[redacted], 8[redacted]	4[redacted], 8[redacted]	4[redacted], 8[redacted]
Age Group, n (%)			
18-64 years [2]	206 (39)	216 (41)	422 (40)
≥65-74 years	219 (42)	222 (42)	441 (42)
≥75-84 years	97 (18)	88 (17)	185 (18)
≥85 years	5 (<1)	2 (<1)	7 (<1)
Race, n (%)			
White	417 (79)	420 (80)	837 (79)
White - White/Caucasian/European Heritage	416 (79)	416 (79)	832 (79)
White - Arabic/North African Heritage	1 (<1)	4 (<1)	5 (<1)
Asian	72 (14)	68 (13)	140 (13)
Asian - Japanese Heritage	41 (8)	38 (7)	79 (7)
Asian - East Asian Heritage	29 (6)	30 (6)	59 (6)
Asian - South East Asian Heritage	2 (<1)	0	2 (<1)
Multiple	20 (4)	26 (5)	46 (4)
American Indian or Alaskan Native	18 (3)	14 (3)	32 (3)
Ethnicity, n (%)			
n	527	528	1055
Hispanic/Latino	71 (13)	77 (15)	148 (14)
Not Hispanic/Latino	456 (87)	451 (85)	907 (86)
BMI, kg/m^2			
n	527	528	1055
Mean	26.23	26.76	26.50
(SD)	(5.076)	(5.631)	(5.365)
Median	25.85	25.99	25.92
Min, Max	16.1, 45.5	15.8, 46.5	15.8, 46.5

Source: 200812 CSR Table 1.13, Table 1.16
1. Age was derived at the date of Pre-Screening where only year of birth was collected. Day and month of birth were imputed as 30 June for all subjects.
2. Subjects had to be over 40 years of age to participate in this study.

2.7.4.1.3.1.3. CTT116853 試験

CTT116853 試験の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-13 に示す。

ITT 集団：ITT 集団の大部分が白人であり（85%）、74%が男性であった。平均年齢は 63.9 歳、BMI の平均値は 26.92 kg/m^2 であった。

EXT 集団：EXT 集団の大部分が白人であり（>99%）、74%が男性であった。平均年齢は 63.5 歳、BMI の平均値は 27.30 kg/m^2 であった。

表 2.7.4.1-13　　人口統計学的特性（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

Demographic Characteristic	ITT Population (24 weeks)			EXT Population (52 weeks)		
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=911	BUD/FOR 400/12 N=899	Total N=1810	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=210	BUD/FOR 400/12 N=220	Total N=430
Gender, n (%)						
n	911	899	1810	210	220	430
Male	678 (74)	663 (74)	1341 (74)	157 (75)	162 (74)	319 (74)
Female	233 (26)	236 (26)	469 (26)	53 (25)	58 (26)	111 (26)
Age[1], yr						
n	911	899	1810	210	220	430
Mean	64.2	63.7	63.9	63.7	63.3	63.5
(SD)	(8.56)	(8.71)	(8.64)	(7.76)	(8.43)	(8.10)
Min, Max	3[redacted], 9[redacted]	4[redacted], 9[redacted]	3[redacted], 9[redacted]	4[redacted], 8[redacted]	4[redacted], 8[redacted]	4[redacted], 8[redacted]
Age Group, n (%)						
18-64[2]	434 (48)	467 (52)	901 (50)	114 (54)	119 (54)	233 (54)
65-74	391 (43)	329 (37)	720 (40)	79 (38)	79 (36)	158 (37)
75-84	78 (9)	102 (11)	180 (10)	17 (8)	22 (10)	39 (9)
≥85	8 (<1)	1 (<1)	9 (<1)	0	0	0
Race, n (%)						
n	911	899	1810	210	220	430
White	776 (85)	767 (85)	1543 (85)	210 (100)	219 (>99)	429 (>99)
Asian	56 (6)	50 (6)	106 (6)	0	0	0
American Indian or Alaskan Native & White	63 (7)	62 (7)	125 (7)	0	0	0
American Indian or Alaskan Native	16 (2)	19 (2)	35 (2)	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
Ethnicity, n (%)						
n	911	899	1810	210	220	430
Not Hispanic/Latino	817 (90)	804 (89)	1621 (90)	209 (>99)	219 (>99)	428 (>99)
Hispanic/Latino	94 (10)	95 (11)	189 (10)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
BMI, kg/m^2						
n	908	897	1805	209	220	429
Mean	26.86	26.98	26.92	27.61	27.01	27.30
(SD)	(5.181)	(5.098)	(5.139)	(5.269)	(5.074)	(5.173)
Min, Max	13.5, 46.0	15.1, 48.4	13.5, 48.4	16.5, 46.0	15.6, 48.4	15.6, 48.4

Source: CTT116853 CSR Table 1.12, Table 1.13, Table 1.15, Table 1.16
1. Only year of birth was collected. Age is derived at the date of the Pre-screening Visit. Day and month of birth are imputed as 30 June.
2. Subjects in this age group had to be 40 - 64 years old to participate in this study.

2.7.4.1.3.1.4.　　200109 試験/200110 試験

200109 試験/200110 試験の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-14 に示す。

ITT 部分集団の大部分が白人－白人／白色人種／ヨーロッパ系統（92%）であり、66%が男性であった。平均年齢は 63.7 歳、BMI の平均値は 27.23 kg/m^2 であった。

表 2.7.4.1-14　人口統計学的特性（200109 試験/200110 試験、ITT 部分集団）

Demographic Characteristic	Placebo + FF/ VI 100/25 N=412	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=412	Total N=824
Age (yr), n	412	412	824
Mean	63.6	63.7	63.7
(SD)	(8.52)	(8.49)	(8.50)
Median	63.0	63.0	63.0
Min, Max	4[redacted], 8[redacted]	4[redacted], 8[redacted]	4[redacted], 8[redacted]
Gender, n	412	412	824
Female, n (%)	146 (35)	138 (33)	284 (34)
Male, n (%)	266 (65)	274 (67)	540 (66)
Ethnicity, n	412	412	824
Hispanic/Latino, n (%)	63 (15)	63 (15)	126 (15)
Not Hispanic/Latino, n (%)	349 (85)	349 (85)	698 (85)
Race and Racial Combinations, n	412	412	824
African American/African Heritage, n (%)	11 (3)	10 (2)	21 (3)
American Indian or Alaskan Native, n (%)	1 (<1)	0	1 (<1)
Asian - East Asian Heritage, n (%)	19 (5)	25 (6)	44 (5)
White - Arabic/North African Heritage, n (%)	0	1 (<1)	1 (<1)
White-White/Caucasian/European Heritage, n (%)	380 (92)	375 (91)	755 (92)
Mixed Race, n (%)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Height (cm), n	412	412	824
Mean	168.5	169.3	168.9
(SD)	(9.29)	(9.70)	(9.50)
Median	169.0	169.0	169.0
Min, Max	141, 198	140, 198	140, 198
Weight (kg), n	412	412	824
Mean	76.76	79.08	77.92
(SD)	(16.968)	(19.810)	(18.469)
Median	75.00	75.80	75.00
Min, Max	41.0, 150.0	36.3, 172.7	36.3, 172.7
BMI (kg/m^2), n	412	412	824
Mean	26.97	27.50	27.23
(SD)	(5.364)	(6.086)	(5.739)
Median	26.10	26.80	26.50
Min, Max	15.6, 57.7	15.1, 48.9	15.1, 57.7

Source：200109/200110 Integrated data Table 5.4, Table 5.5

2.7.4.1.3.2.　ベースラインの特性

2.7.4.1.3.2.1.　COPD 歴及び増悪歴

2.7.4.1.3.2.1.1.　CTT116855 試験

スクリーニング時の COPD 罹病期間

ITT 集団：スクリーニング時の COPD の罹病期間は各治療群で同程度であった（CTT116855 試験 2.7.6.の表 7）。また、スクリーニング時において、ほとんどの被験者の COPD の罹病期間は 1～15 年間であった（1 年以上 5 年未満：32%、5 年以上 10 年未満：33%、10 年以上 15 年未満：18%）。

スクリーニング時の COPD 重症度

ITT 集団：スクリーニング時の COPD の重症度は各治療群で同様であった。多くの被験者の重症度は GOLD グレード 3 であり（48%）、82%の被験者でサルブタモールに対する可逆性はみられなかった（表 2.7.4.1-15）。スクリーニング時の CAT スコアの平均値は 20.1 点で

あった。大半の被験者（70%）では、スクリーニング前の 12 ヵ月間に中等度の COPD 増悪が 2 回以上又は重度の COPD 増悪が 1 回以上みられた。スクリーニング前の 12 ヵ月間に中等度の COPD 増悪が 2 回以上あるいは重度の COPD 増悪が 1 回以上みられた GOLD グレード 1 又は 2 の被験者は 36%、中等度の COPD 増悪が 2 回以上あるいは重度の COPD 増悪が 1 回以上みられた GOLD グレード 3 又は 4 の被験者は 35%、中等度の COPD 増悪が 2 回未満であり重度の COPD 増悪がみられなかった GOLD グレード 3 又は 4 の被験者は 29%、中等度の COPD 増悪が 2 回未満であり重度の COPD 増悪がみられなかった GOLD グレード 1 又は 2 の被験者は 1%未満であった。

表 2.7.4.1-15　スクリーニング時の COPD の重症度及び CAT スコア（CTT116855 試験、ITT 集団）

COPD Severity	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070	Total N=10,355
GOLD Grade, n (%)				
n	4145	4133	2069	10,347
1 (mild; % predicted FEV_1 ≥80%)	10 (<1)	8 (<1)	4 (<1)	22 (<1)
2 (moderate; 50% ≤% predicted FEV_1 <80%)	1535 (37)	1455 (35)	729 (35)	3719 (36)
3 (severe; 30% ≤% predicted FEV_1 <50%)	1934 (47)	2031 (49)	1017 (49)	4982 (48)
4 (very severe; % predicted FEV_1 <30%)	666 (16)	639 (15)	319 (15)	1624 (16)
Reversible to salbutamol[1], n (%)				
n	4144	4133	2068	10,345
Yes	734 (18)	810 (20)	366 (18)	1910 (18)
No	3410 (82)	3323 (80)	1702 (82)	8435 (82)
Exacerbation History[2,3], n (%)				
n	4151	4134	2070	10,355
<2 moderate and no severe	1198 (29)	1242 (30)	616 (30)	3056 (30)
≥2 moderate or ≥1 severe	2953 (71)	2892 (70)	1454 (70)	7299 (70)
GOLD Grade/Exacerbation History[2,3], n (%)				
n	4145	4133	2069	10,347
Grade 1/2 with <2 moderate and no severe	17 (<1)	21 (<1)	10 (<1)	48 (<1)
Grade 1/2 with ≥2 moderate or ≥1 severe	1528 (37)	1442 (35)	723 (35)	3693 (36)
Grade 3/4 with <2 moderate and no severe	1180 (28)	1220 (30)	606 (29)	3006 (29)
Grade 3/4 with ≥2 moderate or ≥1 severe	1420 (34)	1450 (35)	730 (35)	3600 (35)
CAT Score				
n	4142	4124	2061	10,327
Mean	20.1	20.1	20.2	20.1
SD	6.10	6.13	6.16	6.12
Median	20.0	19.0	20.0	20.0
Q1, Q3	15.0, 24.0	15.0, 24.0	15.0, 24.0	15.0, 24.0
Min, Max	1, 40	0, 40	0, 40	0, 40

Source: CTT116855 CSR Table 1.53, Table 1.56
1. Reversible was defined as an increase in FEV_1 of ≥12% and ≥200 mL following administration of salbutamol. Not reversible was an increase in FEV_1 of <200 mL or a ≥200 mL increase that was <12% of the pre-salbutamol FEV_1.
2. Moderate/severe exacerbations in the past year.
3. Moderate exacerbation: required treatment with oral/systemic corticosteroids and/or antibiotics (not involving hospitalisation); Severe exacerbation: required hospitalisation.

スクリーニング時の COPD 増悪歴

ITT 集団：COPD 増悪歴は各治療群で同様であった（表 2.7.4.1-16）。スクリーニング前の 12 ヵ月間に中等度又は重度の COPD 増悪が 2 回以上みられた被験者の割合は 55%、1 回みられた被験者の割合は 45%であった。ITT 集団の 9 例（FF/UMEC/VI 群で 2 例、FF/VI 群で 5 例及び UMEC/VI 群で 2 例）では、スクリーニング前の 12 ヵ月間に中等度又は重度の

COPD 増悪はみられなかった。また、重度の COPD 増悪が 1 回以上みられた被験者は 26%であった。全身性／経口ステロイド薬又は抗菌薬を要する COPD 増悪がみられた被験者の割合は、各治療群で同程度であった。

表 2.7.4.1-16　スクリーニング時の COPD 増悪歴（CTT116855 試験、ITT 集団）

COPD Exacerbations reported in the 12 months prior to Screening	Number (%) of Subjects			
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070	Total N=10,355
Moderate COPD exacerbations, n	4151	4134	2070	10,355
0	766 (18)	792 (19)	378 (18)	1936 (19)
1	1418 (34)	1421 (34)	703 (34)	3542 (34)
2	1622 (39)	1584 (38)	795 (38)	4001 (39)
≥3	345 (8)	337 (8)	194 (9)	876 (8)
≥2	1967 (47)	1921 (46)	989 (48)	4877 (47)
Severe COPD exacerbations, n	4151	4134	2070	10,355
0	3064 (74)	3065 (74)	1555 (75)	7684 (74)
1	940 (23)	921 (22)	439 (21)	2300 (22)
2	112 (3)	121 (3)	66 (3)	299 (3)
≥3	35 (<1)	27 (<1)	10 (<1)	72 (<1)
≥2	147 (4)	148 (4)	76 (4)	371 (4)
Total Moderate/Severe exacerbations, n	4151	4134	2070	10,355
0	2 (<1)	5 (<1)	2 (<1)	9 (<1)
1	1853 (45)	1907 (46)	931 (45)	4691 (45)
2	1829 (44)	1768 (43)	890 (43)	4487 (43)
≥3	467 (11)	454 (11)	247 (12)	1168 (11)
≥2	2296 (55)	2222 (54)	1137 (55)	5655 (55)

Source: CTT116855 CSR Table 1.44
Note: Moderate COPD exacerbation: required treatment with oral/systemic corticosteroids and/or antibiotics (not involving hospitalisation); Severe COPD exacerbation: required hospitalisation.

2.7.4.1.3.2.1.2.　200812 試験

スクリーニング時の COPD 重症度

ITT 集団におけるスクリーニング時の COPD の重症度を表 2.7.4.1-17 に示す。スクリーニング時の COPD の重症度は両治療群で同様であった。全被験者の 49%が GOLD グレード 3（重度）であり、被験者の大半（67%）で過去 12 ヵ月以内に 2 回以上の中等度又は 1 回以上の重度の増悪が発現していた。CAT スコアの平均値は 19.9 であった。過去 12 ヵ月以内に GOLD グレード 1 又は 2 に該当する 2 回以上の中等度又は 1 回以上の重度の増悪を発現した被験者の割合は 35%、GOLD グレード 3 又は 4 に該当する 1 回の中等度の増悪を発現したが重度の増悪を発現しなかった被験者の割合は 33%、GOLD グレード 3 又は 4 に該当する 2 回以上の中等度及び 1 回以上の重度の増悪を発現した被験者の割合は 32%と等しかった。被験者の大多数（86%）で不可逆性気道閉塞が認められた。

表 2.7.4.1-17　スクリーニング時の COPD 重症度及び CAT スコア
（200812 試験、ITT 集団）

	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)	Total (N=1055)
GOLD Grade, n (%)			
n	515	512	1027
Grade 1 (mild): FEV_1 ≥80%	0	1 (<1)	1 (<1)
Grade 2 (moderate): 50%≤ FEV_1 <80%	174 (34)	189 (37)	363 (35)
Grade 3 (severe): 30%≤ FEV_1 <50%	251 (49)	253 (49)	504 (49)
Grade 4 (very severe): FEV_1 <30%	90 (17)	69 (13)	159 (15)
COPD Exacerbation History [1], n (%)			
n	527	528	1055
1 Moderate and No Severe	175 (33)	168 (32)	343 (33)
≥2 Moderate or ≥1 Severe	352 (67)	360 (68)	712 (67)
GOLD Grade/Exacerbation History [1], n (%)			
n	514	512	1026
Grade 1 or 2 with ≥2 Moderate or ≥1 Severe	173 (34)	190 (37)	363 (35)
Grade 3 or 4 with 1 Moderate and No Severe	171 (33)	164 (32)	335 (33)
Grade 3 or 4 with ≥2 Moderate or ≥1 Severe	170 (33)	158 (31)	328 (32)
Reversible [2], n (%)			
n	515	511	1026
Reversible	73 (14)	74 (14)	147 (14)
Not Reversible	442 (86)	437 (86)	879 (86)
CAT Score			
n	527	528	1055
Mean	19.6	20.1	19.9
(SD)	(5.84)	(6.06)	(5.95)
Median	19.0	20.0	19.0
Min, Max	9, 37	10, 39	9, 39

Source: 200812 CSR Table 1.28, Table 1.30
Notes: Moderate exacerbation: required treatment with oral/systemic corticosteroids and/or antibiotics (no hospitalization).
Severe exacerbation: required in patient hospitalization.
1. Exacerbations in the past 12 months.
2. Reversible was defined as: increase in FEV_1 of ≥12% and a ≥200 mL following administration of salbutamol. Not reversible was defined as: increase in FEV_1 of <200 mL following administration of salbutamol, or a ≥200 mL increase that was <12% of the pre-bronchodilator FEV_1.

スクリーニング時の COPD 増悪歴

ITT 集団におけるスクリーニング前 12 ヵ月以内の COPD 増悪歴を表 2.7.4.1-18 に示す。スクリーニング時の COPD 増悪歴は両治療群で同様であった。すべての被験者は、スクリーニング前 12 ヵ月以内に 1 回以上の中等度又は重度の増悪を発現した。

表 2.7.4.1-18　スクリーニング前 12 ヵ月以内の COPD 増悪歴
（200812 試験、ITT 集団）

	Number of subjects, n (%)		
	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)	Total (N=1055)
Moderate COPD Exacerbations			
n	527	528	1055
0	71 (13)	67 (13)	138 (13)
1	207 (39)	198 (38)	405 (38)
≥2	249 (47)	263 (50)	512 (49)
Severe COPD Exacerbations			
n	527	528	1055
0	409 (78)	411 (78)	820 (78)
1	99 (19)	99 (19)	198 (19)
≥2	19 (4)	18 (3)	37 (4)
Total Moderate or Severe COPD Exacerbations			
n	527	528	1055
1	236 (45)	227 (43)	463 (44)
≥2	291 (55)	301 (57)	592 (56)

Source: 200812 CSR Table 1.24
Notes:Moderate exacerbation: Required treatment with oral/systemic corticosteroids and/or antibiotics (no hospitalization).
Severe exacerbation: Required in-patient hospitalization.

2.7.4.1.3.2.1.3. CTT116853 試験

スクリーニング時の COPD 罹病期間

ITT 集団：スクリーニング時の COPD 罹病期間が 1 年以上 5 年未満の被験者（36%）が最も多かった。次いで 5 年以上 10 年未満（32%）及び 10 年以上 15 年未満（17%）が多かった。スクリーニング時の COPD 罹病期間は両治療群で同程度であった。

EXT 集団：スクリーニング時の COPD 罹病期間が 5 年以上 10 年未満の被験者（34%）が最も多かった。次いで 1 年以上 5 年未満（33%）及び 10 年以上 15 年未満（17%）が多かった。スクリーニング時の COPD 罹病期間は両治療群で同程度であった。

スクリーニング時の COPD 重症度

スクリーニング時の COPD 重症度を表 2.7.4.1-19 に示す。

ITT 集団：スクリーニング時の COPD 重症度は、両治療群で同程度であった。GOLD グレード 3 の被験者は 54%であり、可逆性がなかった被験者は 84%であった。CAT の平均スコアは 19.1 であった。スクリーニング前の 12 ヵ月間に COPD の中等度の増悪が 2 回未満で重度の増悪の経験がない被験者の割合は比較的低く（46%）、中等度の増悪を 2 回以上又は重度の増悪を 1 回以上経験した被験者の方が多かった（54%）。COPD の重症度分類の中で最も多かったのは、GOLD グレード 3/4 でスクリーニング前の 12 ヵ月間に中等度の増悪が 2 回未満かつ重度の増悪の経験なしの被験者であった（46%）。更に、被験者の約 3 分の 2 が、過去 1 年間に中等度又は重度の COPD 増悪を少なくとも 1 回経験していた。

EXT 集団：スクリーニング時の COPD 重症度は、両治療群で同程度であった。GOLD グレード 3 の被験者は 51%であり、可逆性がなかった被験者は 82%であった。CAT の平均スコアは 19.1 であった。スクリーニング前の 12 ヵ月間に COPD の中等度の増悪が 2 回未満で重度の増悪の経験がない被験者の割合は比較的低く（45%）、中等度の増悪を 2 回以上又は重度の増悪を 1 回以上経験した被験者の方が多かった（55%）。COPD の重症度分類の中で最も多かったのは、GOLD グレード 3/4 でスクリーニング前の 12 ヵ月間に中等度の増悪が 2 回未満かつ重度の増悪の経験なしの被験者であった（45%）。

表 2.7.4.1-19　スクリーニング時の COPD 重症度
（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

COPD Severity	ITT Population (24 weeks)			EXT Population (52 weeks)		
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=911	BUD/FOR 400/12 N=899	Total N=1810	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=210	BUD/FOR 400/12 N=220	Total N=430
GOLD Grade, n (%)						
n	908	897	1805	208	219	427
1 (mild)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
2 (moderate)	298 (33)	291 (32)	589 (33)	76 (37)	74 (34)	150 (35)
3 (severe)	503 (55)	480 (54)	983 (54)	108 (52)	108 (49)	216 (51)
4 (very severe)	107 (12)	125 (14)	232 (13)	24 (12)	36 (16)	60 (14)
Reversible[1], n (%)						
n	907	897	1804	208	219	427
Yes	132 (15)	154 (17)	286 (16)	33 (16)	44 (20)	77 (18)
No	775 (85)	743 (83)	1518 (84)	175 (84)	175 (80)	350 (82)
Exac[2, 3] History, n (%)						
n	911	899	1810	210	220	430
<2 mod & no severe	418 (46)	421 (47)	839 (46)	90 (43)	103 (47)	193 (45)
≥2 mod or ≥1 severe	493 (54)	478 (53)	971 (54)	120 (57)	117 (53)	237 (55)
GOLD Grade/Exac[2, 3], n (%)						
n	906	895	1801	208	219	427
Grade 1/2 with ≥2 mod or ≥1 severe	296 (33)	290 (32)	586 (33)	76 (37)	75 (34)	151 (35)
Grade 3/4 with <2 mod & no severe	415 (46)	418 (47)	833 (46)	90 (43)	102 (47)	192 (45)
Grade 3/4 with ≥2 mod or ≥1 severe	195 (22)	187 (21)	382 (21)	42 (20)	42 (19)	84 (20)
CAT Score						
n	911	899	1810	210	220	430
Mean	19.2	19.1	19.1	19.3	19.0	19.1
(SD)	(5.23)	(5.21)	(5.22)	(4.71)	(4.68)	(4.69)
Min, Max	6, 37	9, 40	6, 40	10, 37	11, 35	10, 37
% Oxygen in Blood[4]						
n	911	899	1810	210	220	430
Mean	95.2	95.2	95.2	95.6	95.7	95.6
(SD)	(2.60)	(2.59)	(2.60)	(2.11)	(2.13)	(2.12)
Min, Max	75, 99	81, 100	75, 100	89, 99	87, 100	87, 100

Source: CTT116853 CSR Table 1.38, Table 1.39, Table 1.40, Table 1.41, Table 1.42, Table 1.43
1. Reversible is an increase in FEV_1 of ≥12% and ≥200 mL following administration of salbutamol.
2. Exacerbations in the past year.
3. Moderate (mod) exacerbation: required treatment with oral/systemic corticosteroids and/or antibiotics (no hospitalisation); Severe exacerbation: required in-patient hospitalisation.
4. Measured by pulse oximetry at Baseline (pre-dose Day 1)

2.7.4.1.3.2.1.4. 200109 試験/200110 試験

COPD 罹病期間及び GOLD グループ（B/D）別の被験者の割合は両治療群で同程度であった。ITT 部分集団のスクリーニング時の COPD 罹病期間が 1 年以上 5 年未満及び 5 年以上 10 年未満の被験者が最も多く、いずれも 37%であった。次いで 10 年以上 15 年未満の被験者（16%）が多かった。GOLD グループ D の被験者は 59%、GOLD グループ B は 41%であった。

200109 試験/200110 試験のスクリーニング時の COPD 増悪歴を表 2.7.4.1-20 に示す。

ITT 部分集団の被験者の大半（86%）は、スクリーニング前の 12 ヵ月間に経口全身性ステロイド薬及び／又は抗菌薬の使用を必要とする COPD 増悪（入院を必要とする増悪を除く）を経験しておらず、その割合は両治療群で同程度であった（プラセボ+ FF/VI 群 85%、UMEC 62.5 µg + FF/VI 群 86%）。大部分の被験者（97%）は、入院を必要とする COPD 増悪を経験しておらず、その割合は両治療群で同じであった（各群 97%）。

表 2.7.4.1-20 スクリーニング時の COPD 増悪歴（入院を必要とする増悪を除く）（200109 試験/200110 試験、ITT 部分集団）

	Number (%) of Subjects		
	Placebo + FF/VI 100/25 N=412	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=412	Total N=824
Required oral/systemic corticosteroids and/or antibiotics (not involving hospitalisation)			
n	412	412	824
0	352 (85)	356 (86)	708 (86)
1	46 (11)	43 (10)	89 (11)
2	12 (3)	10 (2)	22 (3)
>2	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)

Source: 200109/200110 Integrated data Table 5.7
Note: Number of COPD exacerbations reported in the 12 months prior to Screening.

2.7.4.1.3.2.2. 喫煙歴及び喫煙状況

2.7.4.1.3.2.2.1. CTT116855 試験

ITT 集団：スクリーニング時における喫煙歴及び喫煙状況は、すべての治療群で同程度であった（表 2.7.4.1-21）。合計では、被験者の喫煙歴は平均 38.8 年、平均 46.6 pack-years であった。被験者の 35%は現喫煙者であった。

投与前心電図集団：投与前心電図集団でのスクリーニング時の喫煙歴はすべての治療群で同程度であったが、現喫煙者の割合は UMEC/VI 群（47%）で FF/UMEC/VI 群（37%）及び FF/VI 群（39%）より高かった。

表 2.7.4.1-21　スクリーニング時の喫煙状況（CTT116855 試験、ITT 集団）

Smoking History	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070	Total N=10,355
Smoking status, n (%)				
n	4151	4134	2070	10,355
Current smoker	1436 (35)	1423 (34)	728 (35)	3587 (35)
Former smoker	2715 (65)	2711 (66)	1342 (65)	6768 (65)
Years smoked				
n	4151	4134	2070	10,355
Mean	38.8	38.9	38.8	38.8
SD	10.96	10.82	10.81	10.87
Median	40.0	40.0	40.0	40.0
Q1, Q3	30.0, 46.0	30.0, 46.0	31.0, 46.0	30.0, 46.0
Min, Max	5, 71	8, 70	6, 70	5, 71
Number of pack years[1]				
n	4151	4134	2070	10,355
Mean	46.7	46.4	47.0	46.6
SD	26.73	26.15	27.41	26.64
Median	40.0	40.0	41.0	40.0
Q1, Q3	30.0, 57.0	30.0, 57.0	30.0, 58.0	30.0, 57.0
Min, Max	10, 271	5, 240	10, 250	5, 271

Source: CTT116855 CSR Table 1.34, Table 1.37
1. Pack years= (Number of cigarettes smoked per day/20) x number of years smoked
Note: Former smokers were defined as subjects who had not smoked for >6 months prior to the visit.

2.7.4.1.3.2.2.2.　200812 試験

ITT 集団におけるスクリーニング時の喫煙状況を表 2.7.4.1-22 に示す。スクリーニング時の喫煙歴は両治療群で同様であった。被験者の大半（全体の 62%）が元喫煙者であり、喫煙歴の平均値は 43.8 pack-years であった。

表 2.7.4.1-22　　スクリーニング時の喫煙状況（200812 試験、ITT 集団）

	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)	Total (N=1055)
Smoking Status, n (%)			
n	527	528	1055
Former Smoker [1]	318 (60)	336 (64)	654 (62)
Current Smoker	209 (40)	192 (36)	401 (38)
Years Smoked			
n	527	528	1055
Mean	38.7	38.7	38.7
(SD)	(11.27)	(11.32)	(11.29)
Median	40.0	40.0	40.0
Min, Max	10, 74	10, 67	10, 74
Average Cigarettes Smoked/Day			
n	527	528	1055
Mean	22.6	22.7	22.7
(SD)	(11.37)	(11.02)	(11.19)
Median	20.0	20.0	20.0
Min, Max	4, 100	4, 100	4, 100
Number of Pack-Years [2]			
n	527	528	1055
Mean	43.4	44.2	43.8
(SD)	(23.94)	(25.15)	(24.55)
Median	40.0	40.0	40.0
Min, Max	10, 180	10, 184	10, 184

Source: 200812 CSR Table 1.22, Table 1.23
1. Former smoker defined as:　subjects who had ceased smoking at least six months prior to Screening.
2. Pack years calculated as: (Number of cigarettes smoked per day/20) x number of years smoked.

2.7.4.1.3.2.2.3.　　CTT116853 試験

CTT116853 試験のスクリーニング時の喫煙状況を表 2.7.4.1-23 に示す。

ITT 集団：両治療群の喫煙歴は同程度であった。全体として現喫煙者の割合は 44%であり、喫煙歴の平均値は 39.4 pack-years であった。

EXT 集団：両治療群の喫煙歴は同程度であった。全体として現喫煙者の割合は 45%であり、喫煙歴の平均値は 39.7 pack-years であった。

表 2.7.4.1-23　スクリーニング時の喫煙状況

（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

Smoking History	ITT Population (24 weeks)			EXT Population (52 weeks)		
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=911	BUD/FOR 400/12 N=899	Total N=1810	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=210	BUD/FOR 400/12 N=220	Total N=430
Smoking Status, n (%)						
n	911	899	1810	210	220	430
Current smoker	400 (44)	394 (44)	794 (44)	95 (45)	97 (44)	192 (45)
Former smoker	511 (56)	505 (56)	1016 (56)	115 (55)	123 (56)	238 (55)
Years Smoked						
n	911	899	1810	210	220	430
Mean	37.0	36.4	36.7	37.9	36.1	37.0
(SD)	(11.16)	(11.27)	(11.21)	(9.79)	(10.63)	(10.26)
Min, Max	10, 70	5, 74	5, 74	12, 60	11, 58	11, 60
Average cigarettes/day						
n	911	899	1810	210	220	430
Mean	21.3	21.7	21.5	20.9	21.9	21.4
(SD)	(8.89)	(10.35)	(9.64)	(8.04)	(10.08)	(9.14)
Min, Max	4, 90	5, 100	4, 100	10, 60	5, 80	5, 80
Number pack-years[1]						
n	911	899	1810	210	220	430
Mean	39.5	39.2	39.4	39.8	39.6	39.7
(SD)	(21.87)	(22.15)	(22.00)	(19.92)	(23.12)	(21.59)
Min, Max	10, 225	10, 230	10, 230	12, 165	10, 150	10, 165

Source: CTT116853 CSR Table 1.27, Table 1.28, Table 1.29, Table 1.30
1. Pack years = (Number of cigarettes smoked per day/20) x number of years smoked

2.7.4.1.3.2.2.4.　200109 試験/200110 試験

200109 試験/200110 試験では、両治療群の喫煙歴は同程度であった（表 2.7.4.1-24）。ITT 部分集団の 50%が現喫煙者であり、喫煙歴の平均値は 48.5 pack-years であった。

表 2.7.4.1-24　スクリーニング時の喫煙状況
（200109 試験/200110 試験、ITT 部分集団）

Smoking History	Placebo + FF/ VI 100/25 N=412	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=412	Total N=824
Smoking status[1], n	412	412	824
Current smoker, n (%)	209 (51)	201 (49)	410 (50)
Former smoker, n (%)	203 (49)	211 (51)	414 (50)
Years smoked, n	412	412	824
Mean	39.6	39.7	39.7
(SD)	(10.11)	(10.06)	(10.08)
Median	40.0	40.0	40.0
Min, Max	10, 70	12, 68	10, 70
Cigarettes/day, n	412	412	824
Mean	24.6	24.5	24.6
(SD)	(11.28)	(12.59)	(11.95)
Median	20.0	20.0	20.0
Min, Max	4, 80	5, 100	4, 100
Number pack-years[2], n	412	412	824
Mean	48.4	48.5	48.5
(SD)	(25.30)	(26.01)	(25.64)
Median	43.8	42.0	43.0
Min, Max	10, 200	10, 166	10, 200

Source: 200109/200110 Integrated data Table 5.8
1. A subject was classified as a current smoker unless they had not smoked in the 6 months prior to Screening.
2. Pack-years = (number of cigarettes smoked per day/20) x number of years smoked.

2.7.4.1.3.3.　合併症及び既往歴並びに心血管系疾患のリスク因子

2.7.4.1.3.3.1.　合併症及び既往歴

CRF で特定した被験者の合併症及び既往歴を収集した。それぞれ試験で事前に規定した合併症及び既往歴の選択肢は異なっていた。したがって、試験間で合併症・既往歴を有する被験者数を比較することは適切でない。

2.7.4.1.3.3.1.1.　CTT116855 試験

ITT 集団：試験組入れ時、COPD に加えて合併症を有していた被験者の割合は 68%であった（表 2.7.4.1-25）。多くみられた合併症は、高血圧（51%）、高コレステロール血症（31%）、糖尿病（15%）、及び冠動脈疾患（9%）であった。試験組入れ時に合併症を有していた被験者の割合は、すべての治療群で同程度であった。

既往歴を有する被験者の割合は 41%であった。多くみられた既往歴は肺炎（23%）、白内障（9%）、心筋梗塞（7%）であった。これらの既往歴を有する被験者の割合はすべての治療群で同程度であった。

投与前心電図集団：投与前心電図集団では、高血圧を有する被験者の割合が FF/UMEC/VI 群（54%）で FF/VI 群（62%）及び UMEC/VI 群（66%）より低かった点を除き、試験組入れ時に合併症を有していた被験者の割合はすべての治療群で同程度であった。

また、肺炎の既往歴を有する被験者の割合が UMEC/VI 群（37%）で FF/UMEC/VI 群（44%）及び FF/VI 群（45%）より低かった。それ以外の既往歴を有していた被験者の割合は同程度であった。

表 2.7.4.1-25　いずれかの治療群で 5%以上の被験者にみられた合併症の分類（CTT116855 試験、ITT 集団）

Current Medical Conditions	Number (%) of Subjects			
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070	Total N=10,355
Any condition	2766 (67)	2824 (68)	1422 (69)	7012 (68)
Cardiac Disorders	656 (16)	636 (15)	328 (16)	1620 (16)
Coronary artery disease	387 (9)	365 (9)	200 (10)	952 (9)
Arrhythmia	197 (5)	198 (5)	87 (4)	482 (5)
Vascular Disorders	2087 (50)	2170 (52)	1086 (52)	5343 (52)
Hypertension	2061 (50)	2138 (52)	1079 (52)	5278 (51)
Metabolism and Nutrition Disorders	1700 (41)	1667 (40)	856 (41)	4223 (41)
Hypercholesterolaemia	1285 (31)	1258 (30)	639 (31)	3182 (31)
Diabetes mellitus	629 (15)	631 (15)	306 (15)	1566 (15)
Osteoporosis	279 (7)	287 (7)	162 (8)	728 (7)
Eye Disorders	313 (8)	312 (8)	150 (7)	775 (7)
Cataract	241 (6)	236 (6)	117 (6)	594 (6)

Source: CTT116855 CSR Table 1.22

2.7.4.1.3.3.1.2.　200812 試験

スクリーニング時において、ITT 集団の被験者の大半（70%）で合併症が認められた。よくみられた合併症は高血圧（56%）、高コレステロール血症（24%）、糖尿病（15%）及び冠動脈疾患（15%）であった。各合併症を有する被験者の割合は両治療群で同様であった。また、被験者の 35%で既往歴が認められた。両治療群ともに、最もよくみられた既往歴は肺炎であり、FF/UMEC/VI 群で 16%、FF/VI+UMEC 群で 19%の被験者で認められた。

表 2.7.4.1-26　いずれかの治療群で 5%以上の被験者にみられた合併症の分類（200812 試験、ITT 集団）

Current Medical Conditions	Number of subjects, n (%)		
	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)	Total (N=1055)
Any Condition	368 (70)	371 (70)	739 (70)
Vascular Disorders			
Any Condition	312 (59)	292 (55)	604 (57)
Hypertension	306 (58)	288 (55)	594 (56)
Angiopathy	26 (5)	19 (4)	45 (4)
Metabolism and Nutrition Disorders			
Any Condition	181 (34)	190 (36)	371 (35)
Hypercholesterolemia	126 (24)	129 (24)	255 (24)
Diabetes Mellitus	79 (15)	82 (16)	161 (15)
Osteoporosis	26 (5)	20 (4)	46 (4)
Cardiac Disorders			
Any Condition	124 (24)	114 (22)	238 (23)
Coronary Artery Disease	82 (16)	78 (15)	160 (15)
Cardiac Failure Congestive	52 (10)	47 (9)	99 (9)
Angina Pectoris	28 (5)	30 (6)	58 (5)
Arrhythmia	26 (5)	27 (5)	53 (5)
Eye Disorders			
Any Condition	32 (6)	38 (7)	70 (7)
Cataract	28 (5)	24 (5)	52 (5)

Source: 200812 CSR Table 1.18

2.7.4.1.3.3.1.3. CTT116853 試験

CTT116853 試験のいずれかの治療群で 5%以上の被験者にみられた合併症を表 2.7.4.1-27 に示す。

ITT 集団：全体として試験開始時点で COPD 以外の合併症を有していた被験者は 67%であった。最も多かった合併症は、高血圧（56%）で、次いで高コレステロール血症（18%）、冠動脈疾患（13%）及び糖尿病（13%）であった。合併症を有する被験者の割合は、両治療群で同程度であった。

EXT 集団：全体として試験開始時点で COPD 以外の合併症を有していた被験者は 70%であった。最も多かった合併症は、高血圧（58%）で、次いで高コレステロール血症（18%）、冠動脈疾患（15%）及び糖尿病（15%）であった。合併症を有する被験者の割合は、両治療群で同程度であった。

表 2.7.4.1-27 いずれかの治療群で 5%以上の被験者にみられた合併症
（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

Current Medical Conditions	Number (%) of Subjects		
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25	BUD/FOR 400/12	Total
ITT Population (24 weeks), N	911	899	1810
Any condition	599 (66)	610 (68)	1209 (67)
Cardiac Disorders	180 (20)	199 (22)	379 (21)
Coronary Artery Disease	107 (12)	124 (14)	231 (13)
Angina pectoris	58 (6)	45 (5)	103 (6)
Congestive heart failure	59 (6)	72 (8)	131 (7)
Vascular Disorders	510 (56)	509 (57)	1019 (56)
Hypertension	504 (55)	503 (56)	1007 (56)
Metabolism and Nutrition Disorders	256 (28)	239 (27)	495 (27)
Hypercholesterolemia	166 (18)	152 (17)	318 (18)
Diabetes Mellitus	132 (14)	110 (12)	242 (13)
EXT Population (52 weeks), N	210	220	430
Any condition	141 (67)	159 (72)	300 (70)
Cardiac Disorders	48 (23)	51 (23)	99 (23)
Coronary Artery Disease	30 (14)	34 (15)	64 (15)
Congestive heart failure	14 (7)	15 (7)	29 (7)
Angina pectoris	15 (7)	8 (4)	23 (5)
Arrhythmia	3 (1)	13 (6)	16 (4)
Vascular Disorders	122 (58)	128 (58)	250 (58)
Hypertension	121 (58)	127 (58)	248 (58)
Metabolism and Nutrition Disorders	64 (30)	59 (27)	123 (29)
Hypercholesterolaemia	41 (20)	35 (16)	76 (18)
Diabetes Mellitus	34 (16)	30 (14)	64 (15)

Source: CTT116853 CSR Table 1.19, Table 1.20

ITT 集団：何らかの既往歴を有していた被験者は 24%であった。最も多かった既往歴は、肺炎（10%）で、次いで心筋梗塞（6%）及び白内障（3%）であった。既往歴を有する被験者の割合は、両治療群で同程度であった。

EXT 集団：何らかの既往歴を有していた被験者は 24%であった。最も多かった既往歴は、肺炎（9%）で、次いで心筋梗塞（5%）及び白内障（4%）であった。既往歴を有する被験者の割合は、両治療群で同程度であった。

2.7.4.1.3.3.1.4. 200109 試験/200110 試験

200109 試験/200110 試験のいずれかの治療群で 10%以上の被験者にみられた合併症を表 2.7.4.1-28 に示す。

スクリーニング時に何らかの合併症を有した被験者は 89%であった。10%以上の被験者で報告された合併症について、スクリーニング時に合併していた被験者の割合は両治療群で同程度であった。多かった合併症の分類は「心血管系疾患のリスク因子」、「筋骨格系および結合組織障害」、「その他」及び「心臓障害」であった。

表 2.7.4.1-28 いずれかの治療群で 10%以上の被験者にみられた合併症の分類（200109 試験/200110 試験、ITT 部分集団）

	Number (%) of Subjects		
	Placebo + FF/VI 100/25 N=412	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=412	Total N=824
Any condition	365 (89)	370 (90)	735 (89)
Cardiovascular risk factors[1]			
Any condition	280 (68)	287 (70)	567 (69)
Angina pectoris	15 (4)	9 (2)	24 (3)
Diabetes	74 (18)	78 (19)	152 (18)
Hyperlipidaemia	154 (37)	149 (36)	303 (37)
Hypertension	230 (56)	243 (59)	473 (57)
Cardiac disorders	123 (30)	115 (28)	238 (29)
Endocrine disorders	68 (17)	72 (17)	140 (17)
Metabolism and nutrition disorders	102 (25)	95 (23)	197 (24)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	175 (42)	164 (40)	339 (41)
Nervous system disorders	70 (17)	57 (14)	127 (15)
Psychiatric disorders	96 (23)	73 (18)	169 (21)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	76 (18)	67 (16)	143 (17)
Skin and subcutaneous tissue disorders	47 (11)	43 (10)	90 (11)
Vascular disorders	100 (24)	90 (22)	190 (23)
Other	117 (28)	129 (31)	246 (30)

Source: 200109/200110 Integrated data Table 5.9
Note: All individual cardiovascular risk factors are presented even though they were reported by <10% in each treatment as they were thought to be of interest.
1. No subject recorded MI or stroke as a cardiovascular risk factor.

200109 試験/200110 試験では、何らかの既往歴を有していた被験者は 58%であった。多かった既往歴の分類は、「心血管系疾患のリスク因子」（15%）、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（12%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（11%）並びに「生殖系および乳房障害」（10%）であった。更に、「その他」が 18%であった。既往歴の状況は、両治療群で同程度であった。

2.7.4.1.3.3.2. 心血管系疾患のリスク因子

CTT116855 試験、200812 試験及び CTT116853 試験では、被験者がスクリーニング時に狭心症、冠動脈疾患、心筋梗塞、不整脈、うっ血性心不全、高血圧、脳血管発作、頸動脈疾患、大動脈大腿動脈疾患、糖尿病又は高コレステロール血症の既往又は合併症を少なくとも一つ有する場合に、心血管系疾患のリスク因子があると分類した。この試験では心血管系の合併症を有する被験者を意図的に組み入れるデザインとなっており（2.7.4.1.1.4.1.3.）、この患者集団における心血管系の安全性をよりよく把握するため、過去の呼吸器の臨床試験に比べ心血管系疾患に関する組入れ基準を緩くした。

200109 試験/200110 試験では、被験者がスクリーニング時に狭心症、糖尿病、高脂血症、高血圧、心筋梗塞又は脳卒中の既往又は合併症を少なくとも一つ有する場合に、心血管系疾患のリスク因子があると分類した。これらの試験では、心血管系疾患のリスク因子の既往歴と合併症を分けて報告した（2.7.4.1.3.3.1.4.）。

2.7.4.1.3.3.2.1. CTT116855 試験

ITT 集団：心血管系リスク因子を有していた被験者の割合は、すべての治療群で同程度であった（表 2.7.4.1-29）。合計で、心血管系リスク因子を有する被験者は 68%、2 つ以上のリスク因子を有する被験者は 40%であった。多くみられた心血管系リスク因子は高血圧（53%）、高コレステロール血症（33%）、糖尿病（15%）、及び冠動脈疾患（12%）であった。早発性冠動脈疾患、心筋梗塞、又は脳卒中の家族歴（一親等血縁者に限定）を有する被験者の割合は全体の 11～16%であり、その割合はすべての治療群で同程度であった。

投与前心電図集団：投与前心電図集団では、高血圧の既往歴又は合併症を有する被験者の割合が FF/UMEC/VI 群（57%）で FF/VI 群（63%）及び UMEC/VI 群（68%）より低かった。その他の心血管系リスク因子を有する被験者の割合はすべての治療群で同程度であった。早発性冠動脈疾患、心筋梗塞、又は脳卒中の家族歴（一親等血縁者に限定）を有する被験者の割合は、脳卒中の家族歴を有する被験者の割合が FF/UMEC/VI 群（18%）で FF/VI 群（23%）及び UMEC/VI 群（26%）より低かったが、その他はすべての治療群で同程度であった。

表 2.7.4.1-29　　心血管系疾患のリスク因子（CTT116855 試験、ITT 集団）

CV Risk Parameter	Number (%) of Subjects			
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070	Total N=10,355
CV Risk Factors[1]				
Any CV Risk Factor				
n	4151	4134	2070	10,355
Yes	2786 (67)	2812 (68)	1414 (68)	7012 (68)
No	1365 (33)	1322 (32)	656 (32)	3343 (32)
No. of CV Risk Factors				
n	4151	4134	2070	10,355
0	1365 (33)	1322 (32)	656 (32)	3343 (32)
1	1147 (28)	1158 (28)	580 (28)	2885 (28)
≥2	1639 (39)	1654 (40)	834 (40)	4127 (40)
CV Risk Factor				
Hypertension	2132 (51)	2207 (53)	1107 (53)	5446 (53)
Hypercholesterolemia	1354 (33)	1332 (32)	681 (33)	3367 (33)
Diabetes mellitus	641 (15)	645 (16)	313 (15)	1599 (15)
Coronary artery disease	510 (12)	488 (12)	254 (12)	1252 (12)
Arrhythmia	335 (8)	323 (8)	158 (8)	816 (8)
Angina pectoris	291 (7)	307 (7)	139 (7)	737 (7)
Myocardial infarction	270 (7)	274 (7)	137 (7)	681 (7)
Congestive heart failure	223 (5)	192 (5)	124 (6)	539 (5)
Cerebrovascular accident	199 (5)	165 (4)	94 (5)	458 (4)
Vascular disease[2]	133 (3)	148 (4)	61 (3)	342 (3)
Family History of CV Risk Factors[3]				
Premature CAD (premature = women <65 years, men <55 years)				
n	4151	4134	2070	10,355
Yes	432 (10)	430 (10)	234 (11)	1096 (11)
No	3160 (76)	3097 (75)	1529 (74)	7786 (75)
Unknown	559 (13)	607 (15)	307 (15)	1473 (14)
Myocardial Infarction				
n	4151	4134	2070	10,355
Yes	651 (16)	673 (16)	361 (17)	1685 (16)
No	3004 (72)	2954 (71)	1431 (69)	7389 (71)
Unknown	496 (12)	507 (12)	278 (13)	1281 (12)
Stroke				
n	4151	4134	2070	10,355
Yes	448 (11)	464 (11)	230 (11)	1142 (11)
No	3191 (77)	3150 (76)	1565 (76)	7906 (76)
Unknown	512 (12)	520 (13)	275 (13)	1307 (13)

Source: CTT116855 CSR Table 1.28, Table 1.31
1.Includes past or current medical conditions recorded at Screening.
2.Carotid or aorto-femoral
3.History in first degree relatives only (biological mother or father, brother or sister, son or daughter)
CAD = coronary artery disease (premature = women <65 years, men <55 years).

2.7.4.1.3.3.2.2.　　200812 試験

スクリーニング時において、ITT 集団の被験者の大半（71%）で心血管系のリスク因子が報告され、被験者の 41%では心血管系のリスク因子が 2 つ以上報告された。よくみられた心血管系のリスク因子は高血圧（57%）、高コレステロール血症（26%）、冠動脈疾患（18%）及び糖尿病（16%）であった（表 2.7.4.1-30）。これらの心血管系のリスク因子が報告された被験者の割合は FF/UMEC/VI 群と FF/VI+UMEC 群で同様であった。心血管系のリスク因子の家族歴を有する被験者の割合は両治療群で同様であり、心筋梗塞が 9%、脳卒中が 7%、早発性冠動脈疾患が 6%であった。

表 2.7.4.1-30　　心血管系疾患のリスク因子（200812 試験、ITT 集団）

CV Risk Parameter	Number of subjects, n (%)		
	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)	Total (N=1055)
CV Risk Factors [1]			
Any CV Risk Factor			
n	527	528	1055
Yes	379 (72)	367 (70)	746 (71)
No	148 (28)	161 (30)	309 (29)
Number of CV Risk Factors			
n	527	528	1055
0	148 (28)	161 (30)	309 (29)
1	162 (31)	149 (28)	311 (29)
≥2	217 (41)	218 (41)	435 (41)
CV Risk Factor			
Hypertension	309 (59)	296 (56)	605 (57)
Hypercholesterolemia	137 (26)	134 (25)	271 (26)
Coronary Artery Disease	98 (19)	91 (17)	189 (18)
Diabetes Mellitus	82 (16)	84 (16)	166 (16)
Congestive Heart Failure	56 (11)	52 (10)	108 (10)
Angina Pectoris	48 (9)	49 (9)	97 (9)
Arrhythmia	42 (8)	45 (9)	87 (8)
Myocardial Infarction	36 (7)	33 (6)	69 (7)
Cerebrovascular Accident	12 (2)	22 (4)	34 (3)
Family History [2] of CV Risk Factors Myocardial Infarction			
n	527	528	1055
Yes	43 (8)	51 (10)	94 (9)
No	401 (76)	401 (76)	802 (76)
Unknown	83 (16)	76 (14)	159 (15)
Stroke			
n	527	528	1055
Yes	31 (6)	38 (7)	69 (7)
No	409 (78)	413 (78)	822 (78)
Unknown	87 (17)	77 (15)	164 (16)
Premature Coronary Artery Disease [3]			
n	527	528	1055
Yes	36 (7)	28 (5)	64 (6)
No	399 (76)	414 (78)	813 (77)
Unknown	92 (17)	86 (16)	178 (17)

Source: 200812 CSR Table 1.20, Table 1.21
1. Included past or current medical conditions recorded at Screening.
2. History in first degree relatives only (biological mother or father, brother or sister, son or daughter).
3. In women <65 years and men <55 years only.
Note: CV risk factors included past or current medical conditions recorded at Screening.

2.7.4.1.3.3.2.3.　　CTT116853 試験

CTT116853 試験の心血管系疾患のリスク因子を表 2.7.4.1-31 に示す。

ITT 集団：心血管系疾患のリスク因子を有した被験者は 66%で、そのうち 37%は複数のリスク因子を有していた。最も多くみられたリスク因子は高血圧（56%）、高コレステロール血症（18%）、冠動脈疾患（14%）及び糖尿病（14%）であった。これらのリスク因子の割合は両治療群で同程度であった。リスク因子それぞれの家族歴（一親等血縁者に限定）を有する被験者は 5%以下であり、その割合は両治療群で同程度であった。

EXT 集団：被験者の 69%が心血管系疾患のリスク因子を有しており、38%は複数のリスク因子があった。最も多くみられたリスク因子は高血圧（58%）、高コレステロール血症（19%）、冠動脈疾患（16%）及び糖尿病（15%）であった。これらのリスク因子の割合は両治療群で同程度であった。心血管系疾患のリスク因子の家族歴（一親等血縁者に限定）を有する被験者は 5%以下であり、その割合は両治療群で同程度であった。

表 2.7.4.1-31　心血管系疾患のリスク因子（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

CV Risk Parameter	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	Total N=1810	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=210	BUD/FOR 400/12 N=220	Total N=430
CV Risk Factors[1]						
Any CV Risk Factor						
n	911	899	1810	210	220	430
Yes	599 (66)	602 (67)	1201 (66)	144 (69)	152 (69)	296 (69)
No	312 (34)	297 (33)	609 (34)	66 (31)	68 (31)	134 (31)
No. of CV Risk Factors						
n	911	899	1810	210	220	430
0	312 (34)	297 (33)	609 (34)	66 (31)	68 (31)	134 (31)
1	264 (29)	269 (30)	533 (29)	58 (28)	75 (34)	133 (31)
≥2	335 (37)	333 (37)	668 (37)	86 (41)	77 (35)	163 (38)
CV Risk Factor						
Angina pectoris	77 (8)	66 (7)	143 (8)	20 (10)	16 (7)	36 (8)
Coronary Artery Dis.	127 (14)	134 (15)	261 (14)	33 (16)	35 (16)	68 (16)
Myocardial infarction	50 (5)	52 (6)	102 (6)	9 (4)	11 (5)	20 (5)
Arrhythmia	49 (5)	52 (6)	101 (6)	9 (4)	16 (7)	25 (6)
Congestive heart failure	76 (8)	80 (9)	156 (9)	21 (10)	19 (9)	40 (9)
Hypertension	508 (56)	506 (56)	1014 (56)	121 (58)	128 (58)	249 (58)
CVA[4]	25 (3)	22 (2)	47 (3)	9 (4)	3 (1)	12 (3)
Vascular disease[2]	39 (4)	26 (3)	65 (4)	11 (5)	6 (3)	17 (4)
Hypercholesterolaemia	174 (19)	160 (18)	334 (18)	44 (21)	36 (16)	80 (19)
Diabetes mellitus	135 (15)	110 (12)	245 (14)	34 (16)	30 (14)	64 (15)
Family History of CV Risk Factors[3]						
Premature CAD[4]						
n	911	899	1810	210	220	430
Yes	34 (4)	43 (5)	77 (4)	5 (2)	10 (5)	15 (3)
No	810 (89)	784 (87)	1594 (88)	192 (91)	199 (90)	391 (91)
Unknown	67 (7)	72 (8)	139 (8)	13 (6)	11 (5)	24 (6)
Myocardial Infarction						
n	911	899	1810	210	220	430
Yes	37 (4)	47 (5)	84 (5)	8 (4)	7 (3)	15 (3)
No	813 (89)	788 (88)	1601 (88)	192 (91)	201 (91)	393 (91)
Unknown	61 (7)	64 (7)	125 (7)	10 (5)	12 (5)	22 (5)
Stroke						
n	911	899	1810	210	220	430
Yes	51 (6)	39 (4)	90 (5)	13 (6)	9 (4)	22 (5)
No	801 (88)	796 (89)	1597 (88)	188 (90)	198 (90)	386 (90)
Unknown	59 (6)	64 (7)	123 (7)	9 (4)	13 (6)	22 (5)

Source: CTT116853 CSR Table 1.23, Table 1.24, Table 1.25, Table 1.26
1. Includes past or current medical conditions recorded at Screening.
2. Carotid or aorto-femoral.
3. History in first degree relatives only (biological mother or father, brother or sister, son or daughter).
4. CVA = cerebrovascular accident, CAD = coronary artery disease (premature = women <65 years, men <55 years).

2.7.4.1.3.3.2.4. 200109 試験/200110 試験

200109 試験/200110 試験では、スクリーニング時の合併症に基づいて心血管系疾患のリスク因子を有した被験者は 69%であった（表 2.7.4.1-28）。合併症で最も多くみられたリスク因子は、高血圧（57%）及び高脂血症（37%）であった。これらのリスク因子の割合は両治療群で同程度であった。いずれの治療群でも 29%の被験者が心臓障害を有していた。

また、スクリーニング時の既往歴に基づいて心血管系疾患のリスク因子を有した被験者は 15%であった。既往歴で最も多くみられたリスク因子は、心筋梗塞（6%）、狭心症（5%）及び脳卒中（4%）であった。これらのリスク因子の割合は両治療群で同程度であった。いずれの治療群でも心臓障害を報告した被験者は 4%以下であった。

200109 試験及び 200110 試験の試験ごとでは、UMEC 62.5 µg + FF/VI 群及びプラセボ+ FF/VI 群で心血管系疾患の家族歴（一親等血縁者に限定した女性の場合は 65 歳未満、男性の場合は 55 歳未満で発症した早発性冠動脈疾患と定義）を有する被験者の割合は、19%から 23%であった（200109 試験の UMEC 62.5 µg + FF/VI 群 22%、プラセボ+FF/VI 群 19%、200110 試験の UMEC 62.5 µg + FF/VI 群 20%、プラセボ+FF/VI 群 23%）。

2.7.4.1.3.4. 前治療薬及び併用薬

2.7.4.1.3.4.1. COPD 治療薬

2.7.4.1.3.4.1.1. CTT116855 試験

スクリーニング時の COPD 治療薬の併用

被験者は、スクリーニング開始前の 3 ヵ月間に COPD 維持療法を受けており、前観察期間中にその治療を継続していることが求められた。

ITT 集団：スクリーニング時に各 COPD 治療薬を併用していた被験者の割合は、各治療群で同程度であった（表 2.7.4.1-32）。スクリーニング時の主な COPD 治療薬の併用は、ICS＋LABA＋LAMA（34%）、ICS＋LABA（26%）、LABA＋LAMA（8%）、及び LAMA（7%）であった。また、ICS のみを使用した被験者は 3%、LABA のみを使用した被験者は 2%、ICS＋LAMA を使用した被験者は 1%未満であった。

表 2.7.4.1-32 スクリーニング時の COPD 治療薬の併用（CTT116855 試験、ITT 集団）

Medication Combination[1]	Number (%) of Subjects			
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070	Total N=10,355
ICS + LABA + LAMA	1396 (34)	1433 (35)	734 (35)	3563 (34)
ICS + LABA	1103 (27)	1067 (26)	523 (25)	2693 (26)
LABA + LAMA	330 (8)	308 (7)	163 (8)	801 (8)
LAMA	273 (7)	331 (8)	140 (7)	744 (7)
ICS + LABA + LAMA + Xanthine	142 (3)	88 (2)	67 (3)	297 (3)
ICS	109 (3)	109 (3)	55 (3)	273 (3)
ICS + LABA + Xanthine	109 (3)	103 (2)	51 (2)	263 (3)
LABA	98 (2)	105 (3)	42 (2)	245 (2)
ICS + LABA + LAMA + PDE4 Inhibitors	39 (<1)	41 (<1)	21 (1)	101 (<1)
ICS + LAMA	42 (1)	36 (<1)	18 (<1)	96 (<1)
LABA + LAMA + Xanthine	23 (<1)	16 (<1)	15 (<1)	54 (<1)

Medication Combination[1]	Number (%) of Subjects			
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070	Total N=10,355
Xanthine	16 (<1)	24 (<1)	7 (<1)	47 (<1)
ICS + Xanthine	16 (<1)	18 (<1)	5 (<1)	39 (<1)
LAMA + Xanthine	14 (<1)	15 (<1)	4 (<1)	33 (<1)
LABA + LAMA + PDE4 Inhibitors	8 (<1)	7 (<1)	9 (<1)	24 (<1)
LABA + Xanthine	10 (<1)	5 (<1)	5 (<1)	20 (<1)
ICS + LABA + PDE4 Inhibitors	8 (<1)	7 (<1)	1 (<1)	16 (<1)
ICS + LABA + LAMA + PDE4 Inhibitors + Xanthine	4 (<1)	1 (<1)	4 (<1)	9 (<1)
ICS + LAMA + Xanthine	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	5 (<1)
ICS + LAMA +PDE4 Inhibitors	2 (<1)	2 (<1)	0	4 (<1)
PDE4 Inhibitors	1 (<1)	3 (<1)	0	4 (<1)
LABA + PDE4 Inhibitors	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
LAMA + PDE4 Inhibitors	1 (<1)	0	2 (<1)	3 (<1)
ICS + LABA + PDE4 Inhibitors + Xanthine	0	0	1 (<1)	1 (<1)
No selected RMC medication combination[2]	405 (10)	411 (10)	201 (10)	1017 (10)
No COPD medication reported[3]	314 (8)	316 (8)	159 (8)	789 (8)
Other combination of RMC	91 (2)	95 (2)	42 (2)	228 (2)

Source: CTT116855 CSR Table 1.67
Note: Summary included all COPD medications taken on the day of the Screening Visit, excluding medications that stopped on the day of the Screening Visit.
1. COPD RMC combination based on the individual RMC and any combination of the RMCs: ICS, LABA, LAMA, Xanthine and PDE4 Inhibitors. Any other combination of RMC and no COPD medication reported within the specified time window are also summarised.
2. Any other combination of RMC or no COPD medication reported.
3. The vast majority of these subjects were taking COPD medication that stopped on or shortly prior to Screening. However, there were 12 subjects who did not record any COPD medication.

COPD 増悪の治療以外の目的で使用した COPD 治療薬

試験で提供したサルブタモールは、併用薬として記録しなかった。各期間に各クラスの COPD 治療薬を使用した被験者の割合は、すべての治療群で同程度であった。

ITT 集団：治療期間中に COPD 増悪の治療以外の目的で COPD 治療薬を使用した被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群で各 21%、UMEC/VI 群で 22%であった。治療期間中に使用の報告が多かったクラスの COPD 治療薬は、粘液溶解薬（各群 7%）、酸素（FF/UMEC/VI 群 7%、FF/VI 群 7%、UMEC/VI 群 8%）、及び短時間作用性 β_2 刺激薬（FF/UMEC/VI 群 5%、FF/VI 群 4%、UMEC/VI 群 4%）であった。

COPD 増悪のために使用した併用薬

ITT 集団：治療期間中に COPD 増悪の治療のために他剤を併用した被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群で 46%、FF/VI 群で 48%、UMEC/VI 群で 47%であった（表 2.7.4.1-33）。使用の報告が多かった併用薬は、抗感染症薬（FF/UMEC/VI 群 40%、FF/VI 群 41%、UMEC/VI 群 38%）及びステロイド薬（FF/UMEC/VI 群 37%、FF/VI 群 39%、UMEC/VI 群 41%）であった。各クラスの併用薬を使用した被験者の割合は、すべての治療群で同程度であった。

表 2.7.4.1-33　COPD 増悪のために使用した併用薬（CTT116855 試験、ITT 集団）

Respiratory Class	Number (%) of Subjects		
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
Any medication	1926 (46)	1993 (48)	980 (47)
Anti-infective (antibiotics, antifungals, antivirals, antiseptics)	1670 (40)	1700 (41)	788 (38)
Corticosteroid – systemic, oral, parenteral and intra-articular	1535 (37)	1628 (39)	842 (41)
Other medication given for exacerbation	536 (13)	577 (14)	258 (12)
Short-acting beta-2 agonist	417 (10)	466 (11)	236 (11)
Mucolytics	384 (9)	423 (10)	173 (8)
Short-acting anticholinergic	320 (8)	354 (9)	190 (9)
Corticosteroid – inhaled	158 (4)	165 (4)	107 (5)
Xanthine	150 (4)	172 (4)	81 (4)
Oxygen	93 (2)	103 (2)	52 (3)
Long-acting beta2 agonist	97 (2)	86 (2)	61 (3)
Corticosteroid – depot	96 (2)	78 (2)	46 (2)
Long-acting anticholinergic	41 (<1)	51 (1)	37 (2)
Corticosteroid – other	37 (<1)	41 (<1)	16 (<1)
Leukotriene receptor antagonist	29 (<1)	34 (<1)	13 (<1)
Nedocromil or cromolyn sodium	2 (<1)	5 (<1)	3 (<1)
PDE4 inhibitors	5 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
Not coded[1]	1 (<1)	0	1 (<1)

Source: CTT116855 CSR Table 1.65
1. “Not coded” medications represent medications that were not coded at the time the database was frozen. The “Not coded” reported medications in FF/UMEC/VI and UMEC/VI were both Alocin.
Note: Combination products were included in all applicable respiratory classes.

治験薬の投与中止後に併用していた COPD 治療薬

ITT 集団：治験薬を投与中止した被験者のうち、各治療群で相当数の被験者（FF/UMEC/VI 群：34%、FF/VI 群：41%、UMEC/VI 群：39%）が、投与中止後に ICS＋LABA＋LAMA を使用していた（表 2.7.4.1-34）。

表 2.7.4.1-34　治験薬を投与中止した被験者の投与中止後における COPD 治療薬の使用（CTT116855 試験、ITT 集団）

Medication combination at treatment discontinuation[1]	Number (%) of Subjects			
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070	Total N=10,355
Number of subjects that prematurely discontinued study treatment	758	1040	566	2364
No selected RMC medication combination[2]	202 (27)	227 (22)	116 (20)	545 (23)
No COPD medication reported	119 (16)	132 (13)	56 (10)	307 (13)
Other combination of RMC	83 (11)	95 (9)	60 (11)	238 (10)
ICS + LABA + LAMA	257 (34)	425 (41)	219 (39)	901 (38)
ICS + LABA	129 (17)	153 (15)	108 (19)	390 (16)
LABA + LAMA	49 (6)	76 (7)	35 (6)	160 (7)
LAMA	32 (4)	54 (5)	18 (3)	104 (4)
ICS + LABA + LAMA + Xanthine	28 (4)	27 (3)	14 (2)	69 (3)
ICS + LABA + Xanthine	11 (1)	12 (1)	11 (2)	34 (1)
ICS	10 (1)	8 (<1)	12 (2)	30 (1)
ICS + LABA + LAMA + PDE4 Inhibitors	8 (1)	15 (1)	6 (1)	29 (1)
LABA	6 (<1)	11 (1)	4 (<1)	21 (<1)
ICS + LAMA	6 (<1)	4 (<1)	6 (1)	16 (<1)

Medication combination at treatment discontinuation[1]	Number (%) of Subjects			
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070	Total N=10,355
LABA + LAMA + Xanthine	6 (<1)	3 (<1)	5 (<1)	14 (<1)
Xanthine	4 (<1)	6 (<1)	2 (<1)	12 (<1)
ICS + Xanthine	1 (<1)	4 (<1)	4 (<1)	9 (<1)
ICS + LABA + PDE4 Inhibitors	4 (<1)	4 (<1)	0	8 (<1)
ICS + LABA + LAMA + PDE4 Inhibitors + Xanthine	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	6 (<1)
LABA + LAMA + PDE4 Inhibitors	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	5 (<1)
LAMA + Xanthine	0	3 (<1)	2 (<1)	5 (<1)
LAMA + PDE4 Inhibitors	2 (<1)	1 (<1)	0	3 (<1)
ICS + LAMA + Xanthine	1 (<1)	0	0	1 (<1)
LABA + PDE4 Inhibitors	0	1 (<1)	0	1 (<1)
LABA + Xanthine	0	1 (<1)	0	1 (<1)

Source: CTT116855 CSR Table 1.71
1. COPD RMC combination based on the individual RMC and any combination of the RMCs: ICS, LABA, LAMA, Xanthine, and PDE4 Inhibitors.
2. Any other combination of RMC or no COPD medication reported.
Note: Denominator of percentage is the number of subjects that prematurely discontinued study treatment.
Note: Summary includes COPD medications that were being taken between treatment discontinuation and treatment discontinuation + 14 days (inclusive) for subjects that prematurely discontinued study treatment.

全被験者（治験薬の投与を完了した被験者及び早期に中止した被験者を含む）のうち治験薬の投与終了／中止後 14 日間の間に維持療法又は COPD 増悪のため COPD 治療薬を併用した被験者は 69%であった。投与終了／中止後に使用が多かった COPD 治療薬の併用は、ICS + LABA + LAMA（25%）、ICS + LABA（17%）、及び LABA + LAMA（9%）であった。また、各 COPD 治療薬を併用していた被験者の割合は、すべての治療群で同程度であった。

2.7.4.1.3.4.1.2. 200812 試験

スクリーニング時に使用していた COPD 治療薬

ITT 集団において、スクリーニング時に主に使用されていた COPD 治療薬は ICS＋LABA＋LAMA（37%）、ICS＋LABA（27%）、LABA＋LAMA（13%）であった。COPD 治療薬の使用状況は FF/UMEC/VI 群と FF/VI+UMEC 群で同様であった（表 2.7.4.1-35）。その他の COPD 治療薬を使用した被験者は 7%未満であった。

表 2.7.4.1-35 いずれかの治療群で 5%以上であったスクリーニング時の COPD 治療薬の併用（200812 試験、ITT 集団）

Medication Combination [1]	Number of subjects, n (%)		
	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)	Total (N=1055)
ICS+LAMA+LABA	198 (38)	193 (37)	391 (37)
ICS+LABA	144 (27)	137 (26)	281 (27)
LABA+LAMA	62 (12)	76 (14)	138 (13)
LAMA	32 (6)	35 (7)	67 (6)
ICS+LAMA+LABA+Xanthine	29 (6)	25 (5)	54 (5)
None [2]	22 (4)	24 (5)	46 (4)

Source: 200812 CSR Table 1.33
1. COPD RMC combination was based on the individual RMC and any combination of the RMCs: ICS, LABA, LAMA, Xanthine, and PDE4 Inhibitors.
2. These subjects met the eligibility criteria of taking continuous, daily maintenance COPD medication for at least the three months prior to Screening, though no COPD medications were collected in the eCRF by the investigator/study staff.

COPD 増悪の治療以外の目的で使用した COPD 治療薬

COPD 増悪の治療以外を目的とした COPD 治療薬の使用とは、すなわち COPD 維持療法を指す。前観察期間中にほとんどの被験者（FF/UMEC/VI 群 96%、FF/VI+UMEC 群 95%）が COPD 維持療法を受けた。このうち、大半の被験者が LABA（両治療群ともに 86%）、ICS（FF/UMEC/VI 群 73%、FF/VI+UMEC 群 71%）、長時間作用性抗コリン薬（FF/UMEC/VI 群 65%、FF/VI+UMEC 群 66%）を使用した。

ITT 集団において、治療期間中に COPD 維持療法を受けた被験者の割合は両治療群で同様であった（FF/UMEC/VI 群 15%、FF/VI+UMEC 群 16%）。よく使用された COPD 治療薬は粘液溶解薬（FF/UMEC/VI 群 6%、FF/VI+UMEC 群 5%）と LABA（FF/UMEC/VI 群 3%、FF/VI+UMEC 群 4%）であった。

治療期間後に両治療群の 57%の被験者が COPD 維持療法を受けた。治療期間後によく使用された COPD 治療薬は LABA（両治療群ともに 52%）、長時間作用性抗コリン薬（FF/UMEC/VI 群 40%、FF/VI+UMEC 群 42%）、ICS（両治療群ともに 41%）であった。

COPD 増悪のために使用した COPD 治療薬

治療期間中に、FF/UMEC/VI 群の 24%、FF/VI+UMEC 群の 26%が COPD 増悪のために COPD 治療薬を使用した。主に使用された COPD 治療薬は抗感染薬（FF/UMEC/VI 群 19%、FF/VI+UMEC 群 21%）、全身、経口、非経口及び関節内ステロイド薬（両治療群ともに 19%）であった。

治療期間後に COPD 増悪のために COPD 治療薬を使用した被験者は少なかった（両治療群ともに 5%）。主に使用された COPD 治療薬は全身、経口、非経口及び関節内ステロイド薬（FF/UMEC/VI 群 3%、FF/VI+UMEC 群 4%）、抗感染薬（両治療群ともに 3%）であった。

2.7.4.1.3.4.1.3. CTT116853 試験

スクリーニング時に使用していた COPD の併用療法を表 2.7.4.1-36 に示す。

スクリーニング時に使用していた COPD の併用療法で最も多かったのは、ICS + LABA（各群 29%）、ICS + LABA + LAMA（各群 28%）及び LABA + LAMA（FF/UMEC/VI 群 11%、BUD/FOR 群 9%）。その他の併用療法は、使用していた被験者の割合がいずれも 10%未満であった。

表 2.7.4.1-36　スクリーニング時にいずれかの治療群で 5 例以上の被験者が使用していた COPD 併用療法（CTT116853 試験、ITT 集団）

Medication Combination[1] Full Medication Combination[2]	Number (%) of Subjects		
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=911	BUD/FOR 400/12 N=899	Total N=1810
ICS + LABA	268 (29)	259 (29)	527 (29)
ICS + LABA	252 (28)	241 (27)	493 (27)
ICS + LABA + Short-acting anticholinergic + Short-acting beta-2 agonist	9 (<1)	6 (<1)	15 (<1)
ICS + LABA + Short-acting anticholinergic	3 (<1)	5 (<1)	8 (<1)
ICS + LABA + LAMA	257 (28)	256 (28)	513 (28)
ICS + LABA + LAMA	220 (24)	221 (25)	441 (24)
ICS + LABA + LAMA + Short-acting anticholinergic + Short-acting beta-2 agonist	11 (1)	6 (<1)	17 (<1)
ICS + LABA + LAMA + Oxygen	5 (<1)	8 (<1)	13 (<1)
ICS + LABA + LAMA + Mucolytics	5 (<1)	6 (<1)	11 (<1)
LABA + LAMA	101 (11)	84 (9)	185 (10)
LABA + LAMA	89 (10)	77 (9)	166 (9)
LAMA	79 (9)	79 (9)	158 (9)
LAMA	64 (7)	70 (8)	134 (7)
LAMA + Short-acting anticholinergic + Short-acting beta-2 agonist	8 (<1)	5 (<1)	13 (<1)
LABA	37 (4)	42 (5)	79 (4)
LABA	27 (3)	30 (3)	57 (3)
LABA + Short-acting anticholinergic	6 (<1)	6 (<1)	12 (<1)
ICS + LABA + LAMA + Xanthine	33 (4)	44 (5)	77 (4)
ICS + LABA + LAMA + Xanthine	18 (2)	31 (3)	49 (3)
ICS + LABA + Xanthine	19 (2)	18 (2)	37 (2)
ICS + LABA + Xanthine	13 (1)	16 (2)	29 (2)
ICS	15 (2)	12 (1)	27 (1)
ICS	14 (2)	11 (1)	25 (1)
LABA + LAMA + Xanthine	10 (1)	12 (1)	22 (1)
LABA + LAMA + Xanthine	9 (<1)	7 (<1)	16 (<1)
ICS + LAMA	5 (<1)	11 (1)	16 (<1)
ICS + LAMA	3 (<1)	11 (1)	14 (<1)
LAMA + Xanthine	6 (<1)	3 (<1)	9 (<1)

Source: CTT116853 CSR Table 1.44
1. COPD respiratory medication class (RMC) combination based on the individual RMC and any combination of the RMCs: ICS, LABA, LAMA, Xanthine and PDE4 Inhibitors.
2. COPD RMC combination based on all RMCs.

COPD 増悪の治療以外の目的で使用した COPD 治療薬

前観察期間中に増悪の治療以外の目的で COPD 治療薬を使用した被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群で 95%、BUD/FOR 群で 94%であった。COPD の維持治療を 3 ヵ月以上要するという選択基準を、すべての被験者が満たしていた。しかし、全被験者の治験薬投与開始前の COPD 治療薬の詳細が、eCRF に記録されたわけではない。前観察期間中に使用の報告が多かった COPD 治療薬は、LABA（FF/UMEC/VI 群 81%、BUD/FOR 群 80%）、ICS（FF/UMEC/VI 群 66%、BUD/FOR 群 67%）及び長時間作用性抗コリン薬（各群 55%）であった。

治療期間中に増悪の治療以外の目的で COPD 治療薬を使用した被験者の割合は、両治療群とも 7%であった。治療期間中に使用の報告が多かった COPD 治療薬は、粘液溶解薬（各群 2%）及び酸素（各群 2%）であった。

後観察期間中に増悪の治療以外の目的でCOPD治療薬を使用した被験者の割合は、両治療群とも98%であった。後観察期間中に使用の報告が多かったCOPD治療薬は、LABA（各群87%）、ICS（FF/UMEC/VI群70%、BUD/FOR群71%）、短時間作用性β_2刺激薬（SABA）（FF/UMEC/VI群61%、BUD/FOR群60%）及び長時間作用性抗コリン薬（FF/UMEC/VI群56%、BUD/FOR群58%）であった。

COPD増悪のために使用した併用薬

前観察期間中に増悪のために併用薬を使用した被験者はいなかった。

治療期間中に増悪のために併用薬を使用した被験者の割合は、FF/UMEC/VI群で12%、BUD/FOR群で17%であった。治療期間中に使用の報告が多かった併用薬は、抗感染症薬（FF/UMEC/VI群10%、BUD/FOR群13%）及びステロイド薬（FF/UMEC/VI群8%、BUD/FOR群12%）であった。

後観察期間中に増悪のために併用薬を使用した被験者の割合は、FF/UMEC/VI群で3%、BUD/FOR群で5%であった。後観察期間中に使用の報告が多かった併用薬は、抗感染症薬（FF/UMEC/VI群2%、BUD/FOR群4%）及びステロイド薬（FF/UMEC/VI群2%、BUD/FOR群4%）であった。

投与24週目来院より前に治験薬の投与を中止した被験者の投与中止後におけるCOPD治療薬の使用

治験薬の投与中止から3日間の間にCOPD治療薬を併用していた被験者は、いずれの治療群でも97%であった。（表 2.7.4.1-37）。治験薬の投与中止後に多く使用されていたCOPD治療薬は、ICS + LABA（FF/UMEC/VI群33%、BUD/FOR群31%）及びICS + LABA + LAMA（FF/UMEC/VI群29%、BUD/FOR群30%）であった。

表 2.7.4.1-37　治験薬の投与中止後に併用していた COPD 治療の併用療法
（CTT116853 試験、ITT 集団）

Medication class at treatment discontinuation[1,2]	Number (%) of Subjects	
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=911	BUD/FOR 400/12 N=899
No treatment	26 (3)	30 (3)
ICS	4 (<1)	4 (<1)
ICS + LABA	298 (33)	280 (31)
ICS + LABA + LAMA	263 (29)	270 (30)
ICS + LABA + LAMA + PDE4 Inhibitors	6 (<1)	1 (<1)
ICS + LABA + LAMA + PDE4 Inhibitors + Xanthine	2 (<1)	0
ICS + LABA + LAMA + Xanthine	26 (3)	40 (4)
ICS + LABA + PDE4 Inhibitors	1 (<1)	0
ICS + LABA + Xanthine	19 (2)	16 (2)
ICS + LAMA	6 (<1)	8 (<1)
ICS + LAMA + Xanthine	0	1 (<1)
ICS + Xanthine	2 (<1)	1 (<1)
LABA	35 (4)	37 (4)
LABA + LAMA	119 (13)	110 (12)
LABA + LAMA + PDE4 Inhibitors	1 (<1)	2 (<1)
LABA + LAMA + Xanthine	7 (<1)	7 (<1)
LABA + Xanthine	2 (<1)	0
LAMA	66 (7)	61 (7)
LAMA + Xanthine	2 (<1)	2 (<1)
Xanthine	2 (<1)	4 (<1)
Other	24 (3)	25 (3)

Source: CTT116853 CSR Table 1.56
1. Medications that were being taken between treatment discontinuation date and treatment discontinuation date + 3 days (inclusive).
2. COPD RMC combination based on the individual respiratory medication class (RMC) and any combination of the RMCs: ICS, LABA, LAMA, Xanthine and PDE4 Inhibitors.

2.7.4.1.3.4.1.4.　200109 試験及び 200110 試験

COPD 治療薬については、200109 試験と 200110 試験のデータを併合しなかった。

この 2 試験では、治験薬の投与を中止した又は増悪を認めた被験者は試験を中止しており、投与中止後に使用した COPD 治療薬についてデータを収集しなかった（COPD 増悪により試験を中止した被験者を除く）。治療期間終了後に COPD 増悪を治療するために使用した薬剤は記録した。

COPD 増悪の治療以外の目的で使用した COPD 治療薬

200109 試験及び 200110 試験の各試験では、大部分の被験者（各試験で 92%以上）が無作為割付け前に増悪の治療以外の目的で COPD 治療薬を使用しており、各治療薬の使用の割合はいずれの試験でも両治療群で同程度であった。ほとんどの被験者は、SABA、LABA、ICS 及び／又は短時間作用性又は長時間作用性抗コリン薬といった中等症から最重症の気流閉塞を有する患者集団にとって標準的な COPD 治療薬を使用していた。

200109 試験及び 200110 試験の各試験で、治療期間中に増悪の治療以外の目的で COPD 治療薬を使用した被験者はいずれの治療群でも 11%以下であり、各治療薬の使用の割合はいずれの試験でも両治療群で同程度であった。

COPD 増悪のために使用した併用薬

200109 試験及び 200110 試験で、無作為割付け前に増悪のために併用薬を使用した被験者はいなかった。

いずれの試験でも、治療期間中に増悪のために併用薬を使用した被験者の割合は 4%以下であり、各治療薬の使用の割合はいずれの試験でも両治療群で同程度であった。いずれの試験でも、治療期間中に使用の報告が最も多かった併用薬は抗菌薬であった。

200109 試験及び 200110 試験の各試験で、後観察期間中に増悪のために併用薬を使用した被験者の割合は 7%以下であった。200109 試験では両治療群で類似していたが［各群 6 例（3%）］、200110 試験では群間で差が認められた［UMEC 62.5 µg + FF/VI 群 2 例（1%未満）、プラセボ+ FF/VI 群 15 例（7%）］。いずれの試験でも、後観察期間中に使用の報告が最も多かった併用薬は抗菌薬であった。

2.7.4.1.3.4.2. COPD 治療薬以外の薬剤

2.7.4.1.3.4.2.1. CTT116855 試験

ITT 集団：治療期間中に COPD 治療以外の薬剤を使用していた被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群で 88%、FF/VI 群で 87%、UMEC/VI 群で 87%であった。治療期間中に使用の報告が多かった併用薬は、アセチルサリチル酸（各治療群 24%）、アセトアミノフェン（FF/UMEC/VI 群、FF/VI 群各 17%、UMEC/VI 群 16%）、オメプラゾール（FF/UMEC/VI 群 13%、FF/VI 群 12%、UMEC/VI 群 12%）、及びシンバスタチン（FF/UMEC/VI 群 11%、FF/VI 群 10%、UMEC/VI 群 11%）であった。

治験薬投与が終了するまでのいずれかの時点でインフルエンザワクチン又は肺炎ワクチンの接種を受けた被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群で 17%、FF/VI 群で 16%、及び UMEC/VI 群で 16%であった。肺炎ワクチンの接種を受けた被験者の割合は各治療群で 8%、インフルエンザワクチンの接種を受けた被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群で 16%、FF/VI 群で 15%、及び UMEC/VI 群で 14%であった。

2.7.4.1.3.4.2.2. 200812 試験

治療期間中に COPD 治療薬以外の併用薬を使用した被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群で 87%、FF/VI+UMEC 群で 89%であった。主な COPD 治療薬以外の併用薬は、Anatomical Therapeutic Chemical（ATC）分類 1 の循環器系（各治療群 66%）、消化管及び代謝（FF/UMEC/VI 群 54%、FF/VI+UMEC 群 53%）、神経系（FF/UMEC/VI 群 50%、FF/VI+UMEC 群 46%）及び筋骨格系（FF/UMEC/VI 群 40%、FF/VI+UMEC 群 39%）であった。

後観察期間中に COPD 治療薬以外の併用薬を使用した被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群で 80%、FF/VI+UMEC 群で 81%であった。主な COPD 治療薬以外の併用薬は、ATC 分類 1 の循環器系（FF/UMEC/VI 群 64%、FF/VI+UMEC 群 65%）並びに消化管及び代謝（FF/UMEC/VI 群 49%、FF/VI+UMEC 群 47%）であった。

2.7.4.1.3.4.2.3. CTT116853 試験

治療期間中に COPD 治療薬以外の併用薬を使用した被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群で 76%、BUD/FOR 群で 78%であった。治療期間中に使用の報告が多かった併用薬は、アセチルサリチル酸（FF/UMEC/VI 群 18%、BUD/FOR 群 17%）、アムロジピン（FF/UMEC/VI 群 6%、BUD/FOR 群 7%）及びアセトアミノフェン（FF/UMEC/VI 群 6%、BUD/FOR 群 6%）であった。

後観察期間中に COPD 治療薬以外の併用薬を使用した被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群で 69%、BUD/FOR 群で 71%であった。後観察期間中に使用の報告が多かった併用薬は、アセチルサリチル酸（FF/UMEC/VI 群 17%、BUD/FOR 群 16%）、アムロジピン（FF/UMEC/VI 群 6%、BUD/FOR 群 7%）、エナラプリル（FF/UMEC/VI 群 5%、BUD/FOR 群 6%）及びラミプリル（FF/UMEC/VI 群 6%、BUD/FOR 群 4%）であった。

2.7.4.1.3.4.2.4. 200109 試験及び 200110 試験

COPD 治療薬以外の併用薬については、200109 試験と 200110 試験のデータを併合しなかった。

200109 試験及び 200110 試験では、多くの被験者が治療期間中に COPD 治療薬以外の併用薬を使用しており、その割合は各試験の各群で 85～90%であった（200109 試験の UMEC 62.5 µg + FF/VI 群 88%、プラセボ+ FF/VI 群 85%、200110 試験の UMEC 62.5 µg + FF/VI 群 86%、プラセボ+ FF/VI 群 90%）。各群で使用の報告が多かった COPD 治療薬以外の薬剤は、200109 試験ではアセチルサリチル酸（UMEC 62.5 µg + FF/VI 群 28%、プラセボ+ FF/VI 群 29%）及びアセトアミノフェン（UMEC 62.5 µg + FF/VI 群 15%、プラセボ+ FF/VI 群 17%）、200110 試験ではアセチルサリチル酸（UMEC 62.5 µg + FF/VI 群 20%、プラセボ+ FF/VI 群 25%）及びシンバスタチン（UMEC 62.5 µg + FF/VI 群 13%、プラセボ+ FF/VI 群 14%）であった。

2.7.4.2. 有害事象

CTT116855 試験、200812 試験、CTT116853 試験、200109 試験及び 200110 試験では、有害事象を「治験薬が投与された患者又は被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとをいい、当該治験薬との因果関係の有無は問わないものである。」と定義した。したがって、有害事象とは、治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくない及び意図しない兆候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は疾患（新たな疾患又は増悪）のことである。

有害事象には、試験開始前より存在した慢性的又は断続的な症状の増悪（症状の頻度の増加又は重症度の悪化を含む）、治験薬投与開始後に新たに検出又は診断された症状（試開始前に既に存在していた可能性があっても、治験薬投与後に検出又は診断された場合は有害事象に含める）、相互作用が疑われる兆候、症状又は後遺症、又は治験薬又は併用薬の過量投与が疑われる兆候、症状又は後遺症（過量投与自体は有害事象として報告しない）が含まれた。

重篤な有害事象とは、投与量にかかわらず、あらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、以下のものとした。

a. 死に至るもの
b. 生命を脅かすもの
c. 治療のため入院又は入院期間の延長が必要であるもの
d. 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
e. 先天異常を来すもの
f. その他の医学的に重要な状態、すなわち即座に生命を脅かしたり死や入院に至らなくとも、患者を危険にさらしたり、上記 a～e のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な事象
g. 高ビリルビン血症を伴う肝疾患［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限（ULN）の 3 倍以上かつビリルビンが ULN の 2 倍以上（直接ビリルビンが 35%超）又は国際標準比（INR）が測定されている場合、ALT が ULN の 3 倍以上かつ INR が 1.5 超と定義］を伴う薬物に起因する可能性がある肝疾患の全事象（Hy's Law）
（INR は測定する必要はなく、また、この INR の基準は抗凝固薬投与中の患者には該当しない）

ベースラインからの悪化を含むあらゆる臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査又は尿検査）又は安全性評価（例：心電図、放射線スキャン、バイタルサインの測定）で、治験責任（分担）医師の医学的かつ科学的判断により臨床的に重要とされたものは、有害事象又は重篤な有害事象として記録することとした。

治験薬と因果関係がある有害事象又は重篤な有害事象は、治験薬により引き起こされたと考えられる合理的な可能性があると治験責任（分担）医師が判断した事象とした。

CTT116853 試験では、EXT 集団の被験者で投与 24 週目までに発現した有害事象は、投与 24 週目までの ITT 集団及び投与 52 週目までの EXT 集団の双方の適切なデータ表示に含めた。

5 試験のすべてで、COPD 増悪は予想される疾患関連の転帰であったため、重篤な有害事象の定義に該当しない限り、有害事象としては記録しなかった。CTT116855 試験、200812 試験及び CTT116853 試験では、COPD 増悪を認めた被験者であっても試験を中止することはなく、COPD 増悪の評価を有効性の評価項目とした。200109 試験及び 200110 試験では、COPD 増悪を認めた被験者では試験を中止し、COPD 増悪の発現割合を安全性の評価項目とした。COPD 増悪について 2.7.4.4.4.に要約する。

2.7.4.2.1. 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1. 比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.1.1. 治療期間中の有害事象の概略

2.7.4.2.1.1.1.1. CTT116855 試験

CTT116855 試験の有害事象の要約を表 2.7.4.2-1 に示す。

治療期間中の有害事象、duration at risk で調整した有害事象（1000 人・年当たりの発現率）、治験薬と因果関係のある有害事象［治験責任（分担）医師による判断］、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。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一致している（2.7.3.2.1.4.5.）。治験薬と因果関係のある死亡に至った有害事象の発現例数は FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群で各 3 例（各 1%未満）、UMEC/VI 群で 1 例（1%未満）であった。

表 2.7.4.2-1　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

2.7.4.2.1.1.1.2.　200812 試験

200812 試験の治療期間中の有害事象の要約を表 2.7.4.2-2 に示す。

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。治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係があると判定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 群の被験者 1 例（1%未満）及び FF/VI+UMEC 群の被験者 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定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定された。

表 2.7.4.2-2　　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.

2.7.4.2.1.1.1.3.　　CTT116853 試験

CTT116853 試験の治療期間中の有害事象の要約を表 2.7.4.2-3 に示す。

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（それぞれ 38.9%及び 5.4%）と BUD/FOR 群（それぞれ 37.7%及び 5.7%）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定された有害事象、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（それぞれ 5.0%及び 3.1%）と BUD/FOR 群（それぞれ 4.6%及び 2.8%）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定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定された。

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（それぞれ 47.6%及び 10.0%）で BUD/FOR 群（それぞれ 55.5%及び 12.7%）と比較して低かった。治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係があると判定された有害事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群（3.8%）で BUD/FOR 群（7.7%）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（4.8%）と BUD/FOR 群（4.1%）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（9.0%）で BUD/FOR 群（12.3%）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定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定された。

表 2.7.4.2-3　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
Any AE	354 (38.9)	339 (37.7)	100 (47.6)	122 (55.5)
Drug-related[1]	46 (5.0)	41 (4.6)	8 (3.8)	17 (7.7)
Led to permanent discontinuation of study treatment or withdrawal from study	28 (3.1)	25 (2.8)	10 (4.8)	9 (4.1)
Any SAE	49 (5.4)	51 (5.7)	21 (10.0)	28 (12.7)
Drug-related[1]	2 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.5)
Non-fatal	45 (4.9)	47 (5.2)	19 (9.0)	27 (12.3)
Fatal	4 (0.4)	6 (0.7)	2 (1.0)	1 (0.5)
Drug-related[1] fatal	0	0	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.004, Table 3.005
1. Investigator's judgement of causality

2.7.4.2.1.1.1.4.　200109 試験/200110 試験

200109 試験/200110 試験の治療期間中の有害事象の要約を表 2.7.4.2-4 に示す。

有害事象の発現割合は両治療群で同程度であった（UMEC 62.5 μg + FF/VI 群 34%、プラセボ+ FF/VI 群 37%）。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定された有害事象、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（UMEC 62.5 μg + FF/VI 群それぞれ 5%及び 2%、プラセボ+ FF/VI 群それぞれ 5%及び 3%）。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定された。

表 2.7.4.2-4　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.

2.7.4.2.1.1.2. 治療期間中のよくみられる有害事象

2.7.4.2.1.1.2.1. CTT116855 試験

CTT116855 試験の治療期間中によくみられた有害事象（PT）はウイルス性上気道感染及び慢性閉塞性肺疾患であった（表 2.7.4.2-5）。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。肺炎及び口腔カンジダ症の詳細については 2.7.4.2.1.4.2.2.及び 2.7.4.4.3. でそれぞれ記載した。

なお、SOC、PT ごとに提示した治療期間中の有害事象の要約を 2.7.6.表 CTT116855-1 に示す。

表 2.7.4.2-5 治療期間中によくみられた有害事象（各群の上位 10 事象）（CTT116855 試験、ITT 集団）

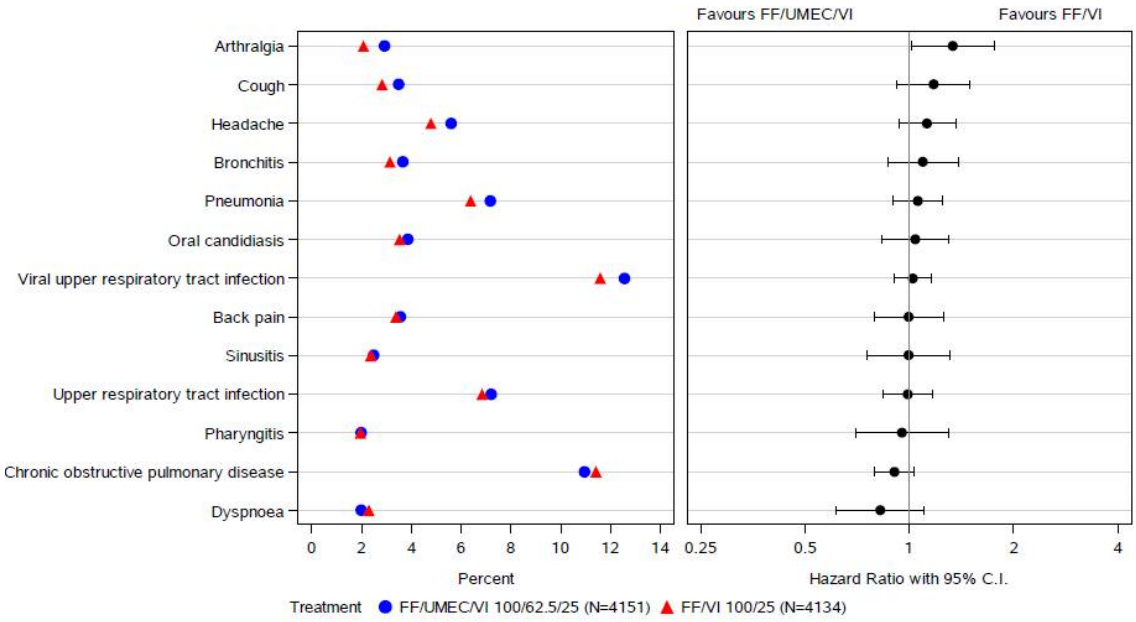
有害事象 PT	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
Total duration at risk (subject-years)	3714.9		3457.9		1698.3	
ウイルス性上気道感染	521 (13)	191.9 [713]	479 (12)	190.3 [658]	223 (11)	186.7 [317]
慢性閉塞性肺疾患	455 (11)	152.9 [568]	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 Hazard ratio（HR）を図 2.7.4.2-1（FF/UMEC/VI 群対 FF/VI 群）及び図 2.7.4.2-2（FF/UMEC/VI 群対 UMEC/VI 群）にそれぞれ示す。

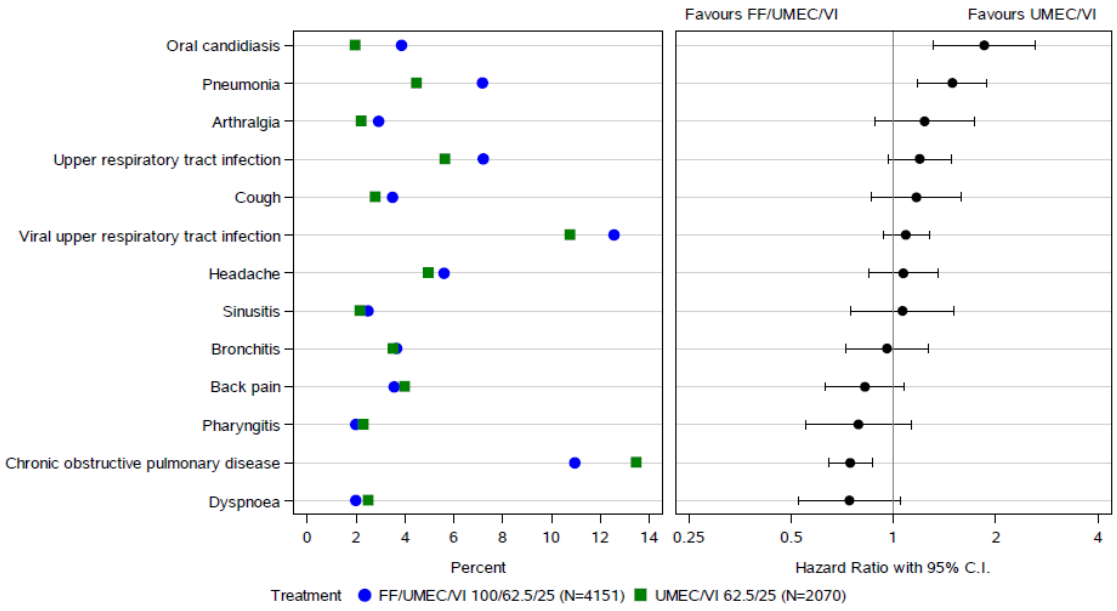
FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群の比較では、発現割合の高かった有害事象（ウイルス性上気道感染、慢性閉塞性肺疾患、上気道感染及び肺炎）の発現リスクは両治療群で同様であった

（図 2.7.4.2-1）。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 2.7.4.2-2）。



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 2.7.4.2-1　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 2.7.4.2-2　　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）

2.7.4.2.1.1.2.2.　　200812 試験

200812 試験の治療期間中によくみられた有害事象（各群の上位 10 事象）を表 2.7.4.2-6 に示す。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。

なお、SOC、PT ごとに提示した治療期間中の有害事象の要約を 2.7.6.表 200812-1 に示す。

表 2.7.4.2-6　治療期間中に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.

2.7.4.2.1.1.2.3.　CTT116853 試験

CTT116853 試験の治療期間中によくみられた有害事象（各群の上位 10 事象）を表 2.7.4.2-7 に示す。

ITT 集団：最もよくみられた有害事象は鼻咽頭炎で、FF/UMEC/VI 群の 64 例（7%）及び BUD/FOR 群の 43 例（5%）に発現した。続いて頭痛が FF/UMEC/VI 群の 44 例（5%）及び BUD/FOR 群の 53 例（6%）に発現した。それ以外の有害事象は、いずれの治療群でも発現割合が 3%以下であり、その割合は両治療群で同程度であった。血圧上昇の発現割合は両治療群とも 1%未満であったが、1000 人・年当たりの発現率は FF/UMEC/VI 群（9.8/1000 人・年、4 件）で BUD/FOR 群（56.5/1000 人・年、22 件）より低かった。

肺炎の発現割合は、FF/UMEC/VI 群（19 例、2%）で BUD/FOR 群（7 例、1%未満）より高かった。慢性閉塞性肺疾患については FF/UMEC/VI 群で 15 例（2%）、BUD/FOR 群で 23 例（3%）であった。

ITT 集団における投与 24 週目までの治療期間中の有害事象発現割合についてドットプロットを作成したところ、FF/UMEC/VI 群では肺炎、BUD/FOR 群では鼻漏のリスク上昇が認められた［HR の 95%信頼区間（CI）が 1 を含まなかった］。その他に ITT 集団でよくみられた治療期間中の有害事象すべてについて、HR の 95% CI は 1 を含んでいた（付録の図 2.7.4.7-1）。

EXT 集団：最もよくみられた有害事象は鼻咽頭炎であり、FF/UMEC/VI 群の 23 例（11%）及び BUD/FOR 群の 22 例（10%）で報告された。続いてよくみられた有害事象は頭痛であり、FF/UMEC/VI 群の 17 例（8%）及び BUD/FOR 群の 22 例（10%）で報告された。この次に多かったのが慢性閉塞性肺疾患であり、FF/UMEC/VI 群（5 例、2%）で BUD/FOR 群（22

例、10%）と比較し少なかった。それ以外の有害事象は、いずれの治療群でも発現割合が5%以下であり、その割合は両治療群で同程度であった。肺炎はFF/UMEC/VI群の4例（2%）及びBUD/FOR群の4例（2%）で報告された。

EXT集団における投与52週目までの治療期間中の有害事象発現割合についてドットプロットを作成したところ、BUD/FOR群で慢性閉塞性肺疾患のリスク上昇が認められた（HRの95% CIが1を含まなかった）。その他にEXT集団でよくみられた治療期間中の有害事象すべてについて、HRの95% CIは1を含んでいた（付録の図2.7.4.7-2）。

表 2.7.4.2-7　治療期間中に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.

2.7.4.2.1.1.2.4. 200109 試験/200110 試験

200109 試験/200110 試験の ITT 部分集団でよくみられた有害事象（いずれかの治療群で3%以上に発現）は、鼻咽頭炎、頭痛及び背部痛であった（表 2.7.4.2-8）。

表 2.7.4.2-8 いずれかの治療群で 3%以上に発現した治療期間中の有害事象（200109 試験/200110 試験、ITT 部分集団）

Adverse Event (Preferred Term)	Number (%) of Subjects	
	Placebo + FF/VI 100/25 N=412	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=412
鼻咽頭炎	29 (7)	18 (4)
頭痛	11 (3)	17 (4)
背部痛	7 (2)	15 (4)

Source: 200109/200110 Integrated data Table 5.14
MedDRA Ver.17.1/MedDRA J Ver.17.1
Note: AEs with onset during the Follow-up Period were considered on-treatment and were assigned to the treatment previously received.

UMEC 62.5 μg + FF/VI 群の 1%以上に報告され、発現割合がプラセボ+ FF/VI 群より高かった治療期間中の有害事象は、頭痛、背部痛、上気道感染、下痢、味覚異常、咳嗽、胃腸炎及び口腔咽頭痛であった（表 2.7.4.2-9）。

表 2.7.4.2-9 UMEC + FF/VI 群の 1%以上に報告され発現割合がプラセボ+ FF/VI 群より高かった治療期間中の有害事象（200109 試験/200110 試験、ITT 部分集団）

Adverse Event (Preferred Term)	Number (%) of Subjects	
	Placebo + FF/VI 100/25 N=412	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=412
頭痛	11 (3)	17 (4)
背部痛	7 (2)	15 (4)
上気道感染	9 (2)	10 (2)
下痢	3 (<1)	10 (2)
味覚異常	4 (<1)	7 (2)
咳嗽	2 (<1)	6 (1)
胃腸炎	0	6 (1)
口腔咽頭痛	0	5 (1)

Source: 200109/200110 Integrated data Table 5.15
MedDRA Ver.17.1/MedDRA J Ver.17.1

2.7.4.2.1.1.3. 発現時期別の有害事象

発現時期別の有害事象の解析は CTT116855 試験及び CTT116853 試験でのみ実施した。

2.7.4.2.1.1.3.1. CTT116855 試験

各治療群で、治験薬の投与開始から 6 ヵ月以内に発現した有害事象と比較して 6 ヵ月超で発現した有害事象の発現割合及び duration at risk で調整した発現率に増加はみられなかった。いずれの治療期間でも治療群間で同程度の有害事象の発現割合及び発現率であった（6 ヵ月以内：FF/UMEC/VI 群 57%、2972.3/1000 人・年、FF/VI 群 55%、2959.6/1000 人・年、

UMEC/VI 群 57%、3008.0/1000 人・年、6 ヵ月超：FF/UMEC/VI 群 48%、2255.6/1000 人・年、FF/VI 群 49%、2180.8/1000 人・年、UMEC/VI 群 47%、2092.8/1000 人・年）。

表 2.7.4.2-10　いずれかの治療群で上位 10 事象であった治療期間中の有害事象－発現時期別－（CTT116855 試験、ITT 集団）

Adverse Event PT	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151				FF/VI 100/25 N=4134				UMEC/VI 62.5/25 N=2070			
	≤6 Months		>6 Months		≤6 Months		>6 Months		≤6 Months		>6 Months	
	n (%)	Rate [#] [1]	n (%)	Rate [#] [1]	n (%)	Rate [#] [1]	n (%)	Rate [#] [1]	n (%)	Rate [#] [1]	n (%)	Rate [#] [1]
Number of Subjects at Risk	4151		3696		4134		3399		2070		1667	
Total duration at risk (subject-years)	1933.5		1781.4		1833.3		1624.6		904.6		793.7	
Any event	2356 (57)	2972.3 [5747]	1772 (48)	2255.6 [4018]	2282 (55)	2959.6 [5426]	1653 (49)	2180.8 [3543]	1173 (57)	3008.0 [2721]	782 (47)	2092.8 [1661]
ウイルス性上気道感染	350 (8)	222.9 [431]	239 (6)	158.3 [282]	321 (8)	209.5 [384]	230 (7)	168.7 [274]	150 (7)	217.8 [197]	103 (6)	151.2 [120]
慢性閉塞性肺疾患	277 (7)	166.0 [321]	221 (6)	138.7 [247]	286 (7)	184.4 [338]	223 (7)	158.2 [257]	193 (9)	250.9 [227]	110 (7)	157.5 [125]
上気道感染	196 (5)	123.6 [239]	140 (4)	92.1 [164]	206 (5)	133.1 [244]	116 (3)	86.2 [140]	75 (4)	103.9 [94]	54 (3)	85.7 [68]
頭痛	177 (4)	139.6 [270]	79 (2)	64.6 [115]	140 (3)	122.2 [224]	77 (2)	67.1 [109]	74 (4)	102.8 [93]	38 (2)	60.5 [48]
肺炎	165 (4)	89.0 [172]	144 (4)	88.1 [157]	150 (4)	86.7 [159]	129 (4)	86.8 [141]	57 (3)	65.2 [59]	38 (2)	49.1 [39]
口腔カンジダ症	103 (2)	57.9 [112]	76 (2)	51.1 [91]	99 (2)	60.0 [110]	61 (2)	40.6 [66]	29 (1)	36.5 [33]	16 (<1)	21.4 [17]
背部痛	94 (2)	56.9 [110]	64 (2)	40.4 [72]	90 (2)	53.5 [98]	58 (2)	41.9 [68]	54 (3)	64.1 [58]	34 (2)	54.2 [43]
咳嗽	93 (2)	53.3 [103]	60 (2)	36.5 [65]	85 (2)	49.6 [91]	37 (1)	22.8 [37]	46 (2)	54.2 [49]	19 (1)	32.8 [26]
気管支炎	81 (2)	46.0 [89]	79 (2)	48.3 [86]	80 (2)	50.2 [92]	62 (2)	43.7 [71]	45 (2)	56.4 [51]	31 (2)	44.1 [35]
インフルエンザ	77 (2)	44.5 [86]	42 (1)	24.1 [43]	66 (2)	39.3 [72]	37 (1)	22.8 [37]	36 (2)	45.3 [41]	16 (<1)	21.4 [17]
呼吸困難	58 (1)	32.1 [62]	29 (<1)	20.8 [37]	82 (2)	50.7 [93]	15 (<1)	10.5 [17]	42 (2)	50.9 [46]	14 (<1)	21.4 [17]

Source: CTT116855 Additional Analysis Table 3.164

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: Study CTT116855 used MedDRA Version 20.0, whilst other studies in this summary used other MedDRA versions. An update to MedDRA from Version 19.1 to 20.0 included a change in the way that the common cold is coded as a PT, from nasopharyngitis in Version 19.1 to viral URTI in Version 20.0

2.7.4.2.1.1.3.2. CTT116853 試験

CTT116853 試験の発現時期別の有害事象を表 2.7.4.2-11 に示す。

EXT 集団の投与 1～24 週目における有害事象の発現割合は、投与 24～52 週目より高かった。投与 1～24 週目における有害事象の発現割合は両治療群で同程度であった（FF/UMEC/VI 群 39%、BUD/FOR 群 41%）。投与 24～52 週目における発現割合は、FF/UMEC/VI 群（21%）で BUD/FOR 群（32%）より低かった。

表 2.7.4.2-11　いずれかの治療群で 1%超に発現した治療期間中の有害事象
－発現時期別－（CTT116853 試験、EXT 集団）

Adverse Event (SOC or Preferred Term)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=210		BUD/FOR 400/12 N=220	
	n (%)	Rate[1] [# Events]	n (%)	Rate[1] [# Events]
Week 1 to Week 24	N[2]=210		N[2]=220	
Any AE	82 (39)	1694.3 [162]	91 (41)	2273.1 [219]
感染症および寄生虫症	35 (17)	449.7 [43]	37 (17)	508.6 [49]
鼻咽頭炎	15 (7)	188.3 [18]	14 (6)	176.5 [17]
上気道感染	4 (2)	41.8 [4]	8 (4)	124.6 [12]
肺炎	4 (2)	41.8 [4]	2 (<1)	20.8 [2]
神経系障害	22 (10)	449.7 [43]	29 (13)	467.1 [45]
頭痛	17 (8)	376.5 [36]	19 (9)	301.0 [29]
浮動性めまい	1 (<1)	10.5 [1]	6 (3)	83.0 [8]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (5)	167.3 [16]	22 (10)	269.9 [26]
慢性閉塞性肺疾患	1 (<1)	10.5 [1]	11 (5)	134.9 [13]
口腔咽頭痛	5 (2)	52.3 [5]	1 (<1)	10.4 [1]
筋骨格系および結合組織障害	13 (6)	219.6 [21]	12 (5)	197.2 [19]
関節痛	5 (2)	52.3 [5]	6 (3)	83.0 [8]
背部痛	4 (2)	62.8 [6]	3 (1)	41.5 [4]
胃腸障害	8 (4)	94.1 [9]	14 (6)	259.5 [25]
心臓障害	2 (<1)	20.9 [2]	9 (4)	93.4 [9]
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (2)	41.8 [4]	5 (2)	72.7 [7]
血管障害	6 (3)	73.2 [7]	5 (2)	72.7 [7]
高血圧	4 (2)	41.8 [4]	5 (2)	72.7 [7]
臨床検査	2 (<1)	20.9 [2]	5 (2)	62.3 [6]
Week 24 to Week 52	N[2]=196		N[2]=193	
Any AE	42 (21)	789.6 [80]	61 (32)	844.5 [83]
感染症および寄生虫症	24 (12)	296.1 [30]	29 (15)	335.8 [33]
鼻咽頭炎	10 (5)	157.9 [16]	9 (5)	101.7 [10]
上気道感染	4 (2)	39.5 [4]	5 (3)	61.0 [6]
神経系障害	7 (4)	79.0 [8]	6 (3)	81.4 [8]
頭痛	3 (2)	29.6 [3]	5 (3)	71.2 [7]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (3)	98.7 [10]	15 (8)	152.6 [15]
慢性閉塞性肺疾患	4 (2)	69.1 [7]	13 (7)	132.3 [13]
筋骨格系および結合組織障害	4 (2)	59.2 [6]	3 (2)	30.5 [3]
胃腸障害	2 (1)	19.7 [2]	3 (2)	30.5 [3]
心臓障害	4 (2)	49.3 [5]	3 (2)	30.5 [3]
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2)	29.6 [3]	3 (2)	40.7 [4]
血管障害	3 (2)	39.5 [4]	1 (<1)	10.2 [1]
高血圧	3 (2)	29.6 [3]	1 (<1)	10.2 [1]
傷害、中毒および処置合併症	1 (<1)	9.9 [1]	3 (2)	30.5 [3]
皮膚および皮下組織障害	3 (2)	29.6 [3]	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.008
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. Number of subjects with any treatment exposure during the study phase.

2.7.4.2.1.1.4. 治療期間中の治験薬と因果関係がある有害事象

治験薬と因果関係がある有害事象又は重篤な有害事象とは、治験薬により引き起こされたと考えられる合理的な可能性があると治験責任（分担）医師が判断した事象とした。解析対象の 5 試験はすべて二重盲検試験であった。

2.7.4.2.1.1.4.1. CTT116855 試験

CTT116855 試験の治療期間中に治験薬と因果関係があると治験責任（分担）医師より判定された有害事象の発現割合は、治療群を通して同程度であった（表 2.7.4.2-12）。いずれかの治療群において 1%以上で発現した有害事象は口腔カンジダ症及び肺炎であった。治験薬と因果関係がある口腔カンジダ症及び肺炎の duration at risk で調整した発現率は、ICS が含まれる治療群（FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群）の方が UMEC/VI 群よりも高かった。

表 2.7.4.2-12 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と因果関係がある有害事象（CTT116855 試験、ITT 集団）

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 [#][2]	n (%)	Rate [#][2]	n (%)	Rate [#][2]
Any drug-related AE [1]	478 (12)	181.7 [675]	492 (12)	207.9 [719]	214 (10)	175.5 [298]
感染症および寄生虫症	223 (5)	74.3 [276]	228 (6)	78.4 [271]	76 (4)	53.0 [90]
口腔カンジダ症	100 (2)	35.5 [132]	96 (2)	32.1 [111]	27 (1)	20.6 [35]
肺炎	44 (1)	13.5 [50]	35 (<1)	10.4 [36]	14 (<1)	8.2 [14]

Source: CTT116855 CSR Table 3.010
MedDRA Ver.20.0/MedDRA J Ver.20.0
1. Investigator's assessment of causality.
2. Rate was event rate per 1000 subject-years, calculated as the number of events x 1000, divided by the total treatment exposure.
#=number of events

2.7.4.2.1.1.4.2. 200812 試験

200812 試験の治療期間中の治験薬と因果関係がある有害事象（いずれかの群で 2 例以上に発現）を表 2.7.4.2-13 に示す。治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係があると判定された有害事象の発現割合は両治療群ともに低く（FF/UMEC/VI 群 5%、FF/VI+UMEC 群 4%）、個々の事象の発現割合は各群ともに 1%未満であった。

表 2.7.4.2-13　いずれかの群で 2 例以上に発現した治療期間中の治験薬と因果関係がある有害事象（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]
Any Drug-Related [2] AE	27 (5)	166.8 [39]	19 (4)	81.1 [19]
ウイルス性上気道感染 [3]	3 (<1)	12.8 [3]	3 (<1)	12.8 [3]
頭痛	3 (<1)	17.1 [4]	2 (<1)	8.5 [2]
発声障害	2 (<1)	8.6 [2]	1 (<1)	4.3 [1]
呼吸困難	2 (<1)	8.6 [2]	0	0
咽喉刺激感	2 (<1)	8.6 [2]	0	0
口内乾燥	2 (<1)	8.6 [2]	0	0
口腔真菌感染	1 (<1)	4.3 [1]	3 (<1)	12.8 [3]

Source: 200812 CSR Table 3.6
MedDRA Ver.20.0/MedDRA J Ver.20.0
1. Event rate calculated as: (number of events x 1000)/total treatment exposure.
2. Investigator's judgement of causality.
3. A noteworthy update in the version of MedDRA used for study 200812 (version 20.0; compared with version 19.1) is the re categorization of some Lower Level Terms (cold, cold symptoms, common cold, common cold syndrome, febrile cold, head cold, and pyrexial cold) from the preferred term of nasopharyngitis to the preferred term of viral upper respiratory tract infection.

2.7.4.2.1.1.4.3.　CTT116853 試験

CTT116853 試験のいずれかの治療群で 2 例以上に発現した治療期間中の治験薬と因果関係がある有害事象を表 2.7.4.2-14 に示す。

ITT 集団：治験責任（分担）医師によって治験薬と因果関係があると判定された有害事象の発現割合は、両治療群で各 5%であった。個々の事象の発現割合は、いずれの治療群でもすべて 1%未満であった。

EXT 集団：治験責任（分担）医師によって治験薬と因果関係があると判定された有害事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群（4%）で BUD/FOR 群（8%）より低かった。個々の事象の発現割合は、いずれの治療群でもすべて 1%未満であった。

表 2.7.4.2-14　いずれかの治療群で 2 例以上に発現した治療期間中の治験薬と因果関係がある有害事象（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

Drug-related[1] Adverse Event (SOC or PT)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25		BUD/FOR 400/12	
	n (%)	Rate[2] [# Events]	n (%)	Rate[2] [# Events]
ITT Population (24 weeks), N	911		899	
Any drug-related AE	46 (5)	172.0 [70]	41 (5)	131.0 [51]
感染症および寄生虫症	17 (2)	49.1 [20]	11 (1)	28.3 [11]
鼻咽頭炎	4 (<1)	12.3 [5]	3 (<1)	7.7 [3]
口腔真菌感染	2 (<1)	4.9 [2]	3 (<1)	7.7 [3]
肺炎	5 (<1)	12.3 [5]	0	0
カンジダ感染	1 (<1)	2.5 [1]	3 (<1)	7.7 [3]
口腔カンジダ症	2 (<1)	4.9 [2]	1 (<1)	2.6 [1]
鼻炎	2 (<1)	4.9 [2]	1 (<1)	2.6 [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (<1)	24.6 [10]	9 (1)	23.1 [9]
呼吸困難	2 (<1)	4.9 [2]	3 (<1)	7.7 [3]
発声障害	2 (<1)	4.9 [2]	2 (<1)	5.1 [2]
口腔咽頭痛	2 (<1)	7.4 [3]	0	0
呼吸障害	0	0	2 (<1)	5.1 [2]
胃腸障害	8 (<1)	29.5 [12]	9 (1)	25.7 [10]
口内乾燥	1 (<1)	2.5 [1]	2 (<1)	5.1 [2]
消化不良	0	0	3 (<1)	7.7 [3]
悪心	3 (<1)	7.4 [3]	0	0
神経系障害	5 (<1)	14.7 [6]	5 (<1)	12.8 [5]
頭痛	3 (<1)	7.4 [3]	2 (<1)	5.1 [2]
筋骨格系および結合組織障害	6 (<1)	14.7 [6]	2 (<1)	5.1 [2]
筋痙縮	5 (<1)	12.3 [5]	1 (<1)	2.6 [1]
心臓障害	2 (<1)	4.9 [2]	4 (<1)	10.3 [4]
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (<1)	7.4 [3]	1 (<1)	2.6 [1]
皮膚および皮下組織障害	2 (<1)	7.4 [3]	2 (<1)	7.7 [3]
血管障害	1 (<1)	2.5 [1]	2 (<1)	5.1 [2]
臨床検査	2 (<1)	4.9 [2]	0	0
EXT Population (52 weeks), N	210		220	
Any drug-related AE	8 (4)	50.8 [10]	17 (8)	113.0 [22]
感染症および寄生虫症	2 (<1)	10.2 [2]	7 (3)	41.1 [8]
鼻咽頭炎	2 (<1)	10.2 [2]	2 (<1)	10.3 [2]
カンジダ感染	0	0	2 (<1)	10.3 [2]
口腔真菌感染	0	0	2 (<1)	15.4 [3]
胃腸障害	0	0	4 (2)	20.6 [4]
口内乾燥	0	0	2 (<1)	10.3 [2]
神経系障害	2 (<1)	10.2 [2]	2 (<1)	10.3 [2]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (<1)	15.2 [3]	2 (<1)	10.3 [2]
発声障害	2 (<1)	10.2 [2]	1 (<1)	5.1 [1]
心臓障害	0	0	3 (1)	15.4 [3]
心房細動	0	0	2 (<1)	10.3 [2]

Source: CTT116853 CSR Table 3.012, Table 3.013
MedDRA Ver.19.0/MedDRA J Ver.19.0
1. Investigator's judgement of causality
2. Event rate per 1000 subject-years calculated as the number of events x 1000, divided by the total treatment exposure.

2.7.4.2.1.1.4.4. 200109 試験/200110 試験

200109 試験/200110 試験のいずれかの治療群で 2 例以上に発現した治験薬と因果関係がある有害事象を表 2.7.4.2-15 に示す。

200109 試験/200110 試験の ITT 部分集団において、治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係があると判定された有害事象の発現割合は両治療群で各 5%であった。いずれかの治療群で 1%以上に発現した有害事象は味覚異常のみで、UMEC 62.5 µg + FF/VI 群で 2%、プラセボ+ FF/VI 群で 1%未満であった。

表 2.7.4.2-15 いずれかの治療群で 2 例以上に発現した治療期間中の治験薬と因果関係がある有害事象（200109 試験/200110 試験、ITT 部分集団）

SOC PT	Number (%) of Subjects	
	Placebo + FF/VI 100/25 N=412	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=412
Any drug-related AE	22 (5)	21 (5)
神経系障害	9 (2)	10 (2)
味覚異常	4 (<1)	7 (2)
頭痛	4 (<1)	2 (<1)
胃腸障害	9 (2)	3 (<1)
便秘	2 (<1)	1 (<1)
悪心	2 (<1)	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (<1)	8 (2)
咳嗽	0	3 (<1)
咽喉刺激感	0	2 (<1)

Source: 200109/200110 Integrated data Table 5.16
MedDRA Ver.17.1/MedDRA J Ver.17.1

2.7.4.2.1.1.5. 後観察期間中の有害事象

200812 試験及び CTT116853 試験では、治験薬の投与中止後の有害事象について検討するため、治療期間終了後の後観察期間中に発現した有害事象を治療期間中の有害事象とは別に提示した。ただし、CTT116853 試験では治験実施計画書で使用を許可していたこともあり、2.7.4.1.3.4.1.3.でも述べたように、被験者の 98%は後観察期間中に別の COPD 治療薬を処方されていたため、後観察期間中の有害事象データの解釈は困難である。200109 試験/200110 試験では、後観察期間中に発現した有害事象は治療期間中の事象とみなし、それまでの治療群に基づき解析した。

2.7.4.2.1.1.5.1. CTT116855 試験

CTT116855 試験では、後観察期間は重篤な有害事象のみを収集し、提示した（2.7.4.2.1.3.1.）。

2.7.4.2.1.1.5.2. 200812 試験

200812 試験の後観察期間中の有害事象の発現割合は FF/UMEC/VI 群（3%）及び FF/VI+UMEC 群（2%）で同様であった。よくみられた後観察期間中の有害事象は慢性閉塞

性肺疾患［両治療群ともに 4 例（1%未満）］及び肺炎［FF/UMEC/VI 群 1 例（1%未満）及び FF/VI+UMEC 群 2 例（1%未満）］であった。

治療期間終了時又は試験中止後、被験者は医師が処方した COPD の治療を再開することができた。

2.7.4.2.1.1.5.3. CTT116853 試験

CTT116853 試験のいずれかの治療群で 2 例以上に発現した後観察期間中の有害事象を表 2.7.4.2-16 に示す。

ITT 集団における後観察期間中の有害事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群（1%）と BUD/FOR 群（2%）で同程度であった［投与期間（最長 52 週間）及び後観察期間は被験者ごとに異なる］。後観察期間中の最もよくみられた有害事象はインフルエンザ及び慢性閉塞性肺疾患であり、いずれの事象も FF/UMEC/VI 群で 1 例（1%未満）及び BUD/FOR 群で 2 例（1%未満）であった。

表 2.7.4.2-16 いずれかの治療群で 2 例以上に発現した後観察期間中の有害事象（CTT116853 試験、ITT 集団）

System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25		BUD/FOR 400/12	
	n (%)	Rate[1] [# Events]	n (%)	Rate[1] [# Events]
N	911		899	
Any AE	11 (1)	492.2 [15]	20 (2)	761.8 [35]
感染症および寄生虫症	4 (<1)	131.3 [4]	10 (1)	239.4 [11]
インフルエンザ	1 (<1)	32.8 [1]	2 (<1)	43.5 [2]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (<1)	32.8 [1]	5 (<1)	108.8 [5]
慢性閉塞性肺疾患	1 (<1)	32.8 [1]	2 (<1)	43.5 [2]

Source: CTT116853 CSR Table 3.011
MedDRA Ver.19.0/MedDRA J Ver.19.0
Note: Post-treatment AEs are presented for all subjects with varying lengths of treatment period (up to 52 weeks) and varying lengths of follow-up period, as subjects that discontinued study treatment prematurely may remain in follow-up for up to 24 or 52 weeks.
1. Rate is event rate per 1000 post-treatment subject-years, calculated as the number of events x 1000, divided by the total time in study post-treatment.

2.7.4.2.1.2. 死亡

治療期間中に 5 試験で、合計 219 例の死亡が報告された（CTT116855 試験で 193 例、200812 試験で 8 例、CTT116853 試験で 12 例、200109 試験/200110 試験で 6 例）。

臨床薬理試験ではいずれの試験でも死亡例の報告はなかった。

CTT116855 試験、CTT116853 試験では、すべての重篤な有害事象（死亡及び死亡以外）報告について CEC が判定した。判定結果については 2.7.4.2.1.2.1.1.及び 2.7.4.2.1.2.3.1.にそれぞれ記載した。200812 試験、200109 試験及び 200110 試験では、重篤な有害事象の CEC による判定は行わなかった。

各試験の死亡に至った有害事象の症例一覧を付録表 2.7.4.7-1 に示す。また、CTT116855 試験及び 200812 試験の死亡及び治験薬と因果関係がある重篤な有害事象の症例の叙述は各試験の 2.7.6.に示した。

2.7.4.2.1.2.1. CTT116855 試験

治療期間中の死亡に至った有害事象

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治療群で 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。

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も 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 PT（肺炎）として報告されたものである。

表 2.7.4.2-17 治療期間中の死亡に至った有害事象（CTT116855 試験、ITT 集団）

Fatal SAE 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 Fatal SAE	68 (2)	26.4 [98]	76 (2)	27.8 [96]	49 (2)	38.3 [65]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (<1)	6.7 [25]	27 (<1)	9.3 [32]	18 (<1)	13.0 [22]
慢性閉塞性肺疾患	13 (<1)	3.5 [13]	22 (<1)	6.4 [22]	11 (<1)	6.5 [11]
急性呼吸不全	4 (<1)	1.1 [4]	3 (<1)	0.9 [3]	4 (<1)	2.4 [4]
呼吸不全	3 (<1)	0.8 [3]	4 (<1)	1.2 [4]	1 (<1)	0.6 [1]
肺塞栓症	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	3 (<1)	1.8 [3]
呼吸停止	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
急性肺水腫	0	0	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
息詰まり	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
慢性呼吸不全	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
低酸素症	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
特発性肺線維症	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
誤嚥性肺炎	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
肺水腫	0	0	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
呼吸窮迫	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
心臓障害	15 (<1)	4.8 [18]	16 (<1)	4.6 [16]	13 (<1)	7.7 [13]
心肺停止	4 (<1)	1.1 [4]	4 (<1)	1.2 [4]	5 (<1)	2.9 [5]
心停止	4 (<1)	1.1 [4]	1 (<1)	0.3 [1]	2 (<1)	1.2 [2]
心不全	1 (<1)	0.3 [1]	3 (<1)	0.9 [3]	0	0
心筋梗塞	2 (<1)	0.5 [2]	0	0	2 (<1)	1.2 [2]
心房細動	2 (<1)	0.5 [2]	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
うっ血性心不全	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	1 (<1)	0.6 [1]
心原性ショック	1 (<1)	0.3 [1]	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
冠動脈不全	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	1 (<1)	0.6 [1]
心室細動	1 (<1)	0.3 [1]	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
急性心筋梗塞	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
冠動脈硬化症	0	0	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
心障害	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0

Fatal SAE 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]
急性心不全	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
心肺不全	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
うっ血性心筋症	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
虚血性心筋症	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
左室不全	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	12 (<1)	4.0 [15]	9 (<1)	3.5 [12]	8 (<1)	6.5 [11]
肺炎	10 (<1)	2.7 [10]	5 (<1)	1.4 [5]	3 (<1)	1.8 [3]
肺結核	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	1 (<1)	0.6 [1]
敗血症	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	1 (<1)	0.6 [1]
敗血症性ショック	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
尿路感染	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	1 (<1)	0.6 [1]
H1N1 インフルエンザ	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
C 型肝炎	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
感染性静脈瘤	0	0	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
インフルエンザ	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
院内感染	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
真菌性肺炎	0	0	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
ブドウ球菌性肺炎	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
術後創感染	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
敗血症症候群	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
ブドウ球菌感染	0	0	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
重複感染	0	0	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
結核	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (<1)	1.9 [7]	11 (<1)	3.2 [11]	5 (<1)	2.9 [5]
死亡	3 (<1)	0.8 [3]	5 (<1)	1.4 [5]	2 (<1)	1.2 [2]
突然死	3 (<1)	0.8 [3]	2 (<1)	0.6 [2]	0	0
多臓器機能不全症候群	0	0	2 (<1)	0.6 [2]	1 (<1)	0.6 [1]
心突然死	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	2 (<1)	1.2 [2]
無力症	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
治癒不良	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	12 (<1)	3.5 [13]	6 (<1)	1.7 [6]	5 (<1)	4.1 [7]
腺癌	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	2 (<1)	1.2 [2]
脳新生物	2 (<1)	0.5 [2]	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
遠隔転移を伴う肺癌	1 (<1)	0.3 [1]	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
肺の悪性新生物	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	1 (<1)	0.6 [1]
膵癌	2 (<1)	0.5 [2]	0	0	0	0
膀胱癌	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
結腸癌	0	0	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
肝血管肉腫	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
遠隔転移を伴う肝癌	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
肝新生物	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
喉頭扁平上皮癌	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
肺腺癌	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
中枢神経系転移	0	0	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
リンパ節転移	0	0	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
非小細胞肺癌	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
食道癌	0	0	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
小細胞肺癌	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
遠隔転移を伴う小細胞肺癌	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
肺扁平上皮癌	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0

Fatal SAE 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]
神経系障害	3 (<1)	1.3 [5]	8 (<1)	2.3 [8]	2 (<1)	1.2 [2]
脳血管発作	2 (<1)	0.5 [2]	3 (<1)	0.9 [3]	1 (<1)	0.6 [1]
虚血性脳卒中	0	0	2 (<1)	0.6 [2]	0	0
脳幹卒中	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
脳出血	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
脳血管障害	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
不全片麻痺	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
代謝性脳症	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
失神	0	0	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
一過性脳虚血発作	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (<1)	1.3 [5]	3 (<1)	0.9 [3]	0	0
頭蓋脳損傷	1 (<1)	0.3 [1]	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
多発性外傷	1 (<1)	0.3 [1]	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
アルコール中毒	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
化学性腹膜炎	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
異物誤嚥	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
下肢骨折	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
腎および尿路障害	3 (<1)	0.8 [3]	4 (<1)	1.2 [4]	1 (<1)	0.6 [1]
腎不全	2 (<1)	0.5 [2]	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
急性腎障害	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	1 (<1)	0.6 [1]
慢性腎臓病	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
末期腎疾患	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
蛋白尿	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
血管障害	1 (<1)	0.3 [1]	3 (<1)	0.9 [3]	1 (<1)	0.6 [1]
大動脈瘤破裂	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
末梢動脈閉塞	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
末梢性虚血	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
出血性ショック	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
静脈瘤性潰瘍	0	0	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
胃腸障害	1 (<1)	0.3 [1]	1 (<1)	0.3 [1]	1 (<1)	0.6 [1]
腸閉塞	0	0	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
腸管穿孔	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
上部消化管出血	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	2 (<1)	1.2 [2]
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
アナフィラキシーショック	0	0	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
代謝および栄養障害	2 (<1)	0.5 [2]	0	0	0	0
低ナトリウム血症	2 (<1)	0.5 [2]	0	0	0	0
精神障害	2 (<1)	0.5 [2]	0	0	0	0
自殺既遂	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
精神状態変化	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
白血球増加症	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.023
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 treatment exposure.
#=number of events

後観察期間中に発現した死亡に至った有害事象

治療期間終了から 2 日以上経過後かつ被験者が試験を終了する前に発現した死亡に至った有害事象を表 2.7.4.2-18 に示す。後観察期間中に発現した死亡に至った有害事象は、治療期間中に被験者が受けた治療群に基づいて集計したが、後観察期間中は被験者が他の薬剤の投与を受けた可能性もあった。

後観察期間中の死亡に至った有害事象の発現割合は、各治療群で 1%未満であり、duration at risk で調整した発現率は FF/UMEC/VI 群（112.7/1000 人・年）及び FF/VI 群（93.7/1000 人・年）で UMEC/VI 群（68.7/1000 人・年）と比較して高かった（表 2.7.4.2-18）。最も多くみられた後観察期間中の死亡に至った有害事象は敗血症であったが、その発現割合は 1%未満であり、duration at risk で調整した発現率は FF/UMEC/VI 群（19.3/1000 人・年）で FF/VI 群（4.3/1000 人・年）及び UMEC/VI 群（4.0/1000 人・年）と比較して高かった。
発現例数が少なかったため、これらの事象の解釈には注意を要する。

表 2.7.4.2-18　後観察期間中の死亡に至った有害事象（CTT116855 試験、ITT 集団）

Fatal SAE 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 fatal SAE	28 (<1)	112.7 [35]	28 (<1)	93.7 [44]	14 (<1)	68.7 [17]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (<1)	19.3 [6]	11 (<1)	27.7 [13]	4 (<1)	16.2 [4]
慢性閉塞性肺疾患	4 (<1)	12.9 [4]	6 (<1)	12.8 [6]	1 (<1)	4.0 [1]
呼吸不全	1 (<1)	3.2 [1]	3 (<1)	6.4 [3]	1 (<1)	4.0 [1]
急性呼吸不全	1 (<1)	3.2 [1]	2 (<1)	4.3 [2]	1 (<1)	4.0 [1]
慢性呼吸不全	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
肺ヘルニア	0	0	0	0	1 (<1)	4.0 [1]
気胸	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
感染症および寄生虫症	8 (<1)	32.2 [10]	7 (<1)	14.9 [7]	5 (<1)	24.2 [6]
敗血症	6 (<1)	19.3 [6]	2 (<1)	4.3 [2]	1 (<1)	4.0 [1]
肺炎	1 (<1)	3.2 [1]	1 (<1)	2.1 [1]	3 (<1)	12.1 [3]
敗血症性ショック	1 (<1)	3.2 [1]	2 (<1)	4.3 [2]	1 (<1)	4.0 [1]
気管支肺アスペルギルス症	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
下気道感染	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
肺膿瘍	1 (<1)	3.2 [1]	0	0	0	0
ブドウ球菌性肺炎	1 (<1)	3.2 [1]	0	0	0	0
術後創感染	0	0	0	0	1 (<1)	4.0 [1]
心臓障害	8 (<1)	25.8 [8]	6 (<1)	17.0 [8]	3 (<1)	12.1 [3]
心停止	3 (<1)	9.7 [3]	3 (<1)	6.4 [3]	2 (<1)	8.1 [2]
心筋梗塞	2 (<1)	6.4 [2]	1 (<1)	2.1 [1]	1 (<1)	4.0 [1]
冠動脈硬化症	1 (<1)	3.2 [1]	0	0	0	0
心臓瘤	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
心不全	1 (<1)	3.2 [1]	0	0	0	0
うっ血性心不全	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
心肺停止	1 (<1)	3.2 [1]	0	0	0	0
冠動脈疾患	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
心室細動	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (<1)	12.9 [4]	4 (<1)	8.5 [4]	0	0
死亡	2 (<1)	6.4 [2]	2 (<1)	4.3 [2]	0	0
多臓器機能不全症候群	1 (<1)	3.2 [1]	2 (<1)	4.3 [2]	0	0
突然死	1 (<1)	3.2 [1]	0	0	0	0

Fatal SAE 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]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (<1)	3.2 [1]	3 (<1)	6.4 [3]	2 (<1)	8.1 [2]
肺の悪性新生物	0	0	2 (<1)	4.3 [2]	0	0
胆管細胞癌	0	0	0	0	1 (<1)	4.0 [1]
遠隔転移を伴う新生物	1 (<1)	3.2 [1]	0	0	0	0
食道扁平上皮癌	0	0	0	0	1 (<1)	4.0 [1]
小細胞肺癌	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
腎および尿路障害	1 (<1)	3.2 [1]	3 (<1)	8.5 [4]	1 (<1)	4.0 [1]
急性腎障害	1 (<1)	3.2 [1]	2 (<1)	4.3 [2]	0	0
慢性腎臓病	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
腎不全	0	0	0	0	1 (<1)	4.0 [1]
腎尿細管壊死	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
神経系障害	1 (<1)	3.2 [1]	2 (<1)	4.3 [2]	1 (<1)	4.0 [1]
脳損傷	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
脳梗塞	1 (<1)	3.2 [1]	0	0	0	0
虚血性脳卒中	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
尿毒症性脳症	0	0	0	0	1 (<1)	4.0 [1]
血液およびリンパ系障害	2 (<1)	6.4 [2]	0	0	0	0
播種性血管内凝固	1 (<1)	3.2 [1]	0	0	0	0
汎血球減少症	1 (<1)	3.2 [1]	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (<1)	3.2 [1]	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
肋骨骨折	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
交通事故	1 (<1)	3.2 [1]	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
大腸穿孔	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
代謝および栄養障害	1 (<1)	3.2 [1]	0	0	0	0
悪液質	1 (<1)	3.2 [1]	0	0	0	0
精神障害	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
自殺既遂	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.027
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 treatment exposure.
#=number of events

2.7.4.2.1.2.1.1. CEC 判定された死亡に至った有害事象

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 が判定した。治療期間中及び後観察期間の重篤な有害事象の報告すべてを、重篤な有害事象報告書に記載された主な原因別、すなわち心血管系、呼吸器系、癌、その他、又は不明（確定するに十分な情報がない又は確定不能）により分類し、更に主な死因に応じた下位分類から選択した（表 2.7.4.2-19）。更に、CEC は各報告について主要な死因を決定した。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。

表 2.7.4.2-19　重篤な有害事象の主な原因の分類

Primary Serious Adverse Report	Subcategory
心血管系	突然死（死亡のみ） 心筋梗塞／虚血性心疾患 うっ血性心不全 脳卒中 　出血性卒中 　血栓塞栓性卒中 　分類不能の脳卒中 その他の心血管系の要因
呼吸器系	COPD 増悪 　肺炎の兆候あり 　肺炎の兆候なし 肺炎／COPD 増悪以外の気道感染 喘息関連の疾患 肺塞栓症 その他の呼吸器系の要因
癌	肺癌 乳癌 結腸直腸癌 原発巣不明の癌 その他の癌の要因
その他	該当せず
不明	情報不足 特定できず

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 2.7.4.2-20）。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 2.7.4.2-20　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]
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]

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]
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.

2.7.4.2.1.2.2. 200812 試験

死亡の要約を表 2.7.4.2-21（治療期間中）及び表 2.7.4.2-22（後観察期間）に示す。試験期間中に合計 12 例の死亡が認められ、その内訳は治療期間中が 8 例、後観察期間が 5 例であった（1 例は治療期間中、後観察期間の両方で死亡に至った重篤な有害事象が記録されていた）。前観察期間中の死亡例はなかった。治療期間中又は後観察期間に発現した死亡に至った有害事象のうち、治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係があると判定されたものはなかった。

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。よくみられた事象は肺炎（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。

後観察期間に 5 例（FF/UMEC/VI 群 4 例及び FF/VI+UMEC 群 1 例）で 5 件の死亡に至った重篤な有害事象が報告された。FF/UMEC/VI 群の 1 例では、死亡に至った重篤な有害事象名が「死亡（医師記載用語：原因不明の死亡）」と記録された。

表 2.7.4.2-21　　治療期間中の死亡の一覧（200812 試験、ITT 試験）

Subject #	Age/ Gender	Fatal SAE(s) [1]	Onset [2] (study day)	Days Since Last Dose	Duration (days)	Drug Related [3] (Y/N)
FF/UMEC/VI (N=527)						
[redacted] ([redacted]) [4, 5]	7[redacted]/M	慢性閉塞性肺疾患	Day 132	1	8	N
[redacted]	6[redacted]/F	肺炎	Day 37	2	8	N
[redacted]	6[redacted]/M	急性心筋梗塞	Day 53	1	25	N
([redacted]) [4]						
[redacted]	5[redacted]/M	心肺不全	Day 4	2	1	N
FF/VI+UMEC (N=528)						
[redacted]	7[redacted]/F	急性心筋梗塞	Day 80	1	1	N
[redacted]	5[redacted]/F	慢性閉塞性肺疾患	Day 5	1	13	N
[redacted]	6[redacted]/M	肺炎	Day 128	1	11	N
([redacted]) [4]						
[redacted]	6[redacted]/M	肺炎	Day 83	1	10	N
		心肺停止	Day 91	1	2	N
		敗血症性ショック	Day 92	2	1	N

Source: 200812 CSR Listing 14
MedDRA Ver.20.0/MedDRA J Ver.20.0
Note: Events with onset up to an including the day after last dose were considered on-treatment.
1. Preferred term.
2. Days since first dose.
3. Investigator's judgement of causality.
4. Subjects who had previously enrolled in any GSK study were listed in the SAC package under the original GSK study assigned subject number.
5. Subject [redacted] ([redacted]) had both an on treatment and post treatment fatal SAE recorded in the eCRF.

表 2.7.4.2-22　　後観察期間の死亡の一覧（200812 試験、ITT 試験）

Subject #	Age/ Gender	Fatal SAE(s) [1]	Onset [2] (study day)	Days Since Last Dose	Duration (days)	Drug Related [3] (Y/N)
FF/UMEC/VI (N=527)						
[redacted] ([redacted]) [4, 5, 6]	7[redacted]/M	脳血管発作	Day 137	6	3	N
[redacted] [5]	7[redacted]/F	死亡（原因不明の死亡）[7]	Day 37	6	1	N
[redacted] ([redacted]) [4]	6[redacted]/M	慢性閉塞性肺疾患（慢性閉塞性肺疾患の悪化）[7]	Day 20	4	1	N
[redacted]	7[redacted]/M	急性心筋梗塞	Day 130	8	10	N
FF/VI+UMEC (N=528)						
[redacted]	6[redacted]/M	心原性ショック	Day 39	4	1	N

Source: 200812 CSR Listing 14
MedDRA Ver.20.0/MedDRA J Ver.20.0
1. Preferred term.
2. Days since first dose.
3. Investigator's judgement of causality.
4. Subjects who had previously enrolled in any GSK study were listed in the SAC package under the original GSK study assigned subject number.
5. These subjects were not recorded as withdrawing from the study for the reason of 'AE'.
6. Subject [redacted] ([redacted]) had both an on treatment and post treatment fatal SAE recorded in the eCRF.
7. Verbatim text.

2.7.4.2.1.2.3.　　CTT116853 試験

CTT116853 試験の死亡の要約を表 2.7.4.2-23 に示す。

試験実施中に発現した死亡に至った有害事象は 12 例（各群 6 例）であった。治療期開始前の死亡例はなかった。投与 24 週目までの ITT 集団では、治療期間中の死亡に至った有害

事象の発現は FF/UMEC/VI 群で 4 例（0.4%）及び BUD/FOR 群で 6 例（0.7%）であった。投与 52 週目までの EXT 集団では、治療期間中に発現した死亡に至った有害事象は FF/UMEC/VI 群で 2 例（1.0%）及び BUD/FOR 群で 1 例（0.5%）であった。EXT 集団でみられた死亡に至った有害事象のうち、BUD/FOR 群の 1 例（被験者 [redacted]）は 24 週時までに発現しており、同事象のみ ITT 集団及び EXT 集団の双方の集計に含まれている。

後観察期間中に発現した死亡に至った有害事象は、FF/UMEC/VI 群ではなく、BUD/FOR 群では 2 例（0.2%）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定された死亡に至った有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-23　死亡の要約（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

Population[1]	Subject	Age/ Sex	Fatal SAE(s) (Preferred Term)	Onset (Study Day)[2]	Time Since Last Dose (days)	Duration (days)	Drug Related
FF/UMEC/VI 100/62.5/25							
ITT/EXT	[redacted]	6[redacted]/ Male	心突然死	201	0	1	No
ITT	[redacted]	6[redacted]/ Female	肝転移	171	1	21	No
ITT	[redacted]	8[redacted]/ Male	肺炎	34	0	9	No
ITT/EXT	[redacted]	6[redacted]/ Male	虚血性脳卒中	268	1	8	No
ITT	[redacted]	6[redacted]/ Male	心突然死	94	0	1	No
ITT	[redacted]	6[redacted]/ Male	出血性卒中	93	0	1	No
BUD/FOR 400/12							
ITT	[redacted]	7[redacted]/ Male	心不全	85	1	1	No
ITT	[redacted]	7[redacted]/ Male	急性心筋梗塞	100	0	9	No
ITT/EXT	[redacted]	6[redacted]/ Male	急性心不全	81	0	1	No
ITT	[redacted]	8[redacted]/ Male	上部消化管出血	154	1	72	No
			細菌性関節炎[3]	164	11	62	No
ITT	[redacted]	7[redacted]/ Male	心不全	40	0	1	No
ITT	[redacted]	6[redacted]/ Male	急性肺水腫	108	0	8	No
			カテーテル留置部位静脈炎				
			慢性腎臓病				
			慢性呼吸不全				
			敗血症				
			心肺停止[3]	115	3	1	No

Source: CTT116853 CSR Listing 15
MedDRA Ver.19.0/MedDRA J Ver.19.0
Note: Events with onset up to an including the day after last dose were considered on-treatment.
1. ITT Population up to 24 weeks of treatment; EXT Population up to 52 weeks of treatment.
2. Time since first dose.
3. This AE occured post-treatment.

2.7.4.2.1.2.3.1.　CEC 判定された死亡に至った有害事象

本試験の重篤な有害事象の主な原因の分類は CTT116855 試験と同様であった（表 2.7.4.2-19）。

CTT116853 試験の治療期間中の CEC 判定された死亡に至った有害事象を表 2.7.4.2-24 に示す。

ITT 集団：治療期間中の CEC 判定され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%）であり、COPD に関連する死亡は各群で 1 例（0.1%）であった。治療期間中の CEC 判定された死亡に至った有害事象の分類で最もよくみられたのは心血管系で、FF/UMEC/VI 群で 2 例（0.2%）及び BUD/FOR 群で 4 例（0.4%）であった。後観察期間中の CEC 判定された死亡に至った有害事象はなかった。

EXT 集団：治療期間中の CEC 判定され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%）であり、COPD に関連する死亡は FF/UMEC/VI 群では 0 例、BUD/FOR 群では 1 例（0.5%）であった。治療期間中の CEC 判定された死亡に至った有害事象はすべて、心血管系事象に分類された。

表 2.7.4.2-24　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.

2.7.4.2.1.2.4.　200109 試験/200110 試験

200109 試験/200110 試験の治療期間中に発現した死亡に至った有害事象を表 2.7.4.2-25 に示す。

ITT 部分集団では治療期間中に死亡が 6 例報告され、UMEC 62.5 μg + FF/VI 群で 1 例、プラセボ+ FF/VI 群で 5 例であった。死亡に至った有害事象の個々の事象の発現割合は、いずれの治療群でもすべて 1%以下であった。治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係があると判定された死亡例はなかった。

表 2.7.4.2-25　治療期間中の死亡に至った有害事象
（200109 試験/200110 試験、ITT 部分集団）

SOC PT	Number (%) of Subjects	
	Placebo + FF/VI 100/25 N=412	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 N=412
Any AE	5 (1)	1 (<1)
心臓障害	4 (<1)	1 (<1)
心筋梗塞	3 (<1)	1 (<1)
心房細動	0	1 (<1)
心肺停止	1 (<1)	0
心原性ショック	0	1 (<1)
胃腸障害	0	1 (<1)
出血性胃潰瘍	0	1 (<1)
感染症および寄生虫症	1 (<1)	0
肺炎	1 (<1)	0

Source: 200109/200110 Integrated data Table 5.17
MedDRA Ver.17.1/MedDRA J Ver.17.1
Note: AEs with onset during the Follow-up Period were considered on-treatment and were assigned to the treatment previously received.

2.7.4.2.1.3.　その他の重篤な有害事象

CTT116855 試験及び CTT116853 試験では、CEC が重篤な有害事象の報告すべてについて判定を行った（2.7.4.2.1.2.3.1.）。200812 試験、200109 試験及び 200110 試験では、重篤な有害事象の判定は行わなかった。

CTT116855 試験及び 200812 試験について、本項では重篤な有害事象すべて及び死亡以外の重篤な有害事象を要約した。また、CTT116855 試験では CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象を 2.7.4.2.1.3.1.1.に示す。

CTT116853 試験について、本項では重篤な有害事象すべてを要約し、また CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象を 2.7.4.2.1.3.3.1.に示す。200109 試験及び 200110 試験については、死亡以外の重篤な有害事象について要約する。

重篤な有害事象が報告された症例の詳細な叙述の記載場所は、2.7.4.2.2.に示す。また、各試験のその他の重篤な有害事象の症例一覧を付録の表 2.7.4.7-2 に示す。

2.7.4.2.1.3.1.　CTT116855 試験

治療期間中の重篤な有害事象

治療期間中の重篤な有害事象の発現割合は治療群を通して同程度であった（FF/UMEC/VI 群 22%、FF/VI 群 21%、UMEC/VI 群 23%）（表 2.7.4.2-26）。治療期間中によくみられた重篤な有害事象は慢性閉塞性肺疾患（FF/UMEC/VI 群 11%、FF/VI 群 11%、UMEC/VI 群 13%）及び肺炎（FF/UMEC/VI 群 4%、FF/VI 群 4%、UMEC/VI 群 3%）であった。肺炎の duration at risk で調整した発現率は UMEC/VI 群（32.4/1000 人・年）に比べて FF/UMEC/VI 群（53.3/1000 人・年）及び FF/VI 群（47.7/1000 人・年）で高かった。

表 2.7.4.2-26　いずれかの治療群で 1%以上に発現した治療期間中の重篤な有害事象（CTT116855 試験、ITT 集団）

SAE 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 SAE	895 (22)	431.8 [1604]	850 (21)	423.7 [1465]	470 (23)	443.4 [753]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	482 (12)	179.3 [666]	486 (12)	191.7 [663]	290 (14)	227.9 [387]
慢性閉塞性肺疾患	443 (11)	149.1 [554]	450 (11)	164.5 [569]	269 (13)	198.4 [337]
感染症および寄生虫症	263 (6)	88.3 [328]	254 (6)	88.8 [307]	98 (5)	68.9 [117]
肺炎	184 (4)	53.3 [198]	152 (4)	47.7 [165]	54 (3)	32.4 [55]

Source: CTT116855 CSR Table 3.021
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

後観察期間中の重篤な有害事象

後観察期間中に発現した重篤な有害事象の発現割合は治療群を通して同程度であった（FF/UMEC/VI 群 3%、FF/VI 群 4%、UMEC/VI 群 4%）。1%以上で発現した後観察期間中の重篤な有害事象は慢性閉塞性肺疾患であり、治療群を通して同程度であった（FF/UMEC/VI 群 1%、FF/VI 群 2%、UMEC/VI 群 2%）。

治療期間中の死亡以外の重篤な有害事象

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 2.7.4.2-27）。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 2.7.4.2-27　いずれかの治療群で 1%以上に発現した治療期間中の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.

2.7.4.2.1.3.1.1.　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を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決定した（表 2.7.4.2-19）。そのため、表 2.7.4.2-27 に示した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）。よくみられた後観察期間中の 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。

表 2.7.4.2-28　CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象
（CTT116855 試験、ITT 集団）

Non-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	834 (20)	304.5 [1131]	791 (19)	304.2 [1052]	429 (21)	324.4 [551]
心血管系	115 (3)	36.9 [137]	78 (2)	24.0 [83]	53 (3)	33.0 [56]
心筋梗塞／虚血性心疾患	35 (<1)	10.2 [38]	24 (<1)	6.9 [24]	18 (<1)	11.2 [19]
うっ血性心不全	25 (<1)	8.6 [32]	17 (<1)	4.9 [17]	8 (<1)	5.9 [10]
脳卒中	15 (<1)	4.0 [15]	9 (<1)	2.9 [10]	2 (<1)	1.2 [2]
出血性卒中	1 (<1)	0.3 [1]	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
血栓塞栓性脳卒中	7 (<1)	1.9 [7]	6 (<1)	2.0 [7]	2 (<1)	1.2 [2]
分類不能の脳卒中	7 (<1)	1.9 [7]	2 (<1)	0.6 [2]	0	0
その他の心血管系の要因	50 (1)	14.0 [52]	31 (<1)	9.3 [32]	25 (1)	14.7 [25]
呼吸器系	524 (13)	183.3 [681]	530 (13)	198.1 [685]	289 (14)	216.1 [367]
COPD 増悪	457 (11)	156.1 [580]	475 (11)	173.2 [599]	267 (13)	199.6 [339]
肺炎の兆候あり	115 (3)	35.5 [132]	123 (3)	38.2 [132]	51 (2)	34.7 [59]
肺炎の兆候なし	370 (9)	120.6 [448]	382 (9)	135.1 [467]	227 (11)	164.9 [280]
肺炎／COPD 増悪以外の気道感染	61 (1)	17.2 [64]	58 (1)	17.1 [59]	19 (<1)	11.2 [19]
肺塞栓症	6 (<1)	1.6 [6]	3 (<1)	0.9 [3]	2 (<1)	1.2 [2]
その他の呼吸器系の要因	26 (<1)	8.3 [31]	22 (<1)	6.9 [24]	7 (<1)	4.1 [7]
癌	46 (1)	12.4 [46]	45 (1)	13.6 [47]	19 (<1)	11.2 [19]
肺癌	17 (<1)	4.6 [17]	18 (<1)	5.2 [18]	3 (<1)	1.8 [3]
乳癌	3 (<1)	0.8 [3]	2 (<1)	0.6 [2]	2 (<1)	1.2 [2]
結腸直腸癌	2 (<1)	0.5 [2]	3 (<1)	0.9 [3]	2 (<1)	1.2 [2]
原発巣不明の癌	3 (<1)	0.8 [3]	0	0	0	0
その他の癌の要因	21 (<1)	5.7 [21]	22 (<1)	6.9 [24]	12 (<1)	7.1 [12]
不明	10 (<1)	2.7 [10]	5 (<1)	1.4 [5]	2 (<1)	1.2 [2]
情報不足	9 (<1)	2.4 [9]	4 (<1)	1.2 [4]	1 (<1)	0.6 [1]
特定できず	1 (<1)	0.3 [1]	1 (<1)	0.3 [1]	1 (<1)	0.6 [1]

Non-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]
後観察期間						
Total duration at risk (subject-years)	310.5		469.8		247.6	
合計	81 (2)	383.3 [119]	136 (3)	402.3 [189]	64 (3)	395.8 [98]
心血管系	9 (<1)	29.0 [9]	17 (<1)	38.3 [18]	5 (<1)	24.2 [6]
心筋梗塞／虚血性心疾患	3 (<1)	9.7 [3]	4 (<1)	8.5 [4]	4 (<1)	20.2 [5]
うっ血性心不全	3 (<1)	9.7 [3]	9 (<1)	19.2 [9]	0	0
脳卒中	2 (<1)	6.4 [2]	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
血栓塞栓性脳卒中	1 (<1)	3.2 [1]	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
分類不能の脳卒中	1 (<1)	3.2 [1]	0	0	0	0
その他の心血管系の要因	1 (<1)	3.2 [1]	4 (<1)	8.5 [4]	1 (<1)	4.0 [1]
呼吸器系	60 (1)	254.4 [79]	98 (2)	281.0 [132]	49 (2)	282.7 [70]
COPD 増悪	54 (1)	228.7 [71]	87 (2)	246.9 [116]	49 (2)	282.7 [70]
肺炎の兆候あり	8 (<1)	25.8 [8]	14 (<1)	31.9 [15]	12 (<1)	52.5 [13]
肺炎の兆候なし	49 (1)	202.9 [63]	75 (2)	215.0 [101]	42 (2)	230.2 [57]
肺炎／COPD 増悪以外の気道感染	5 (<1)	16.1 [5]	7 (<1)	14.9 [7]	0	0
肺塞栓症	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
その他の呼吸器系の要因	3 (<1)	9.7 [3]	8 (<1)	17.0 [8]	0	0
癌	3 (<1)	9.7 [3]	5 (<1)	10.6 [5]	2 (<1)	8.1 [2]
肺癌	1 (<1)	3.2 [1]	2 (<1)	4.3 [2]	0	0
乳癌	0	0	0	0	1 (<1)	4.0 [1]
結腸直腸癌	0	0	0	0	1 (<1)	4.0 [1]
原発巣不明の癌	0	0	1 (<1)	2.1 [1]	0	0
その他の癌の要因	2 (<1)	6.4 [2]	2 (<1)	4.3 [2]	0	0
不明	2 (<1)	9.7 [3]	3 (<1)	6.4 [3]	1 (<1)	4.0 [1]
情報不足	2 (<1)	9.7 [3]	3 (<1)	6.4 [3]	1 (<1)	4.0 [1]

Source: CTT116855 CSR Table 3.029, Table 3.032
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: The primary event for the serious adverse report was the event considered of greatest medical significance by the adjudicators.
Note: Indeterminate=unable to determine based on evidence available; Inadequate information=not enough information available to determine.

2.7.4.2.1.3.2. 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定された。

2.7.4.2.1.3.3. CTT116853 試験

治療期開始前に発現した重篤な有害事象はなかった。

ITT 集団：治療期間中の重篤な有害事象の発現割合は両治療群で同程度であり、FF/UMEC/VI 群で 5.4%（49 例）、BUD/FOR 群で 5.7%（51 例）であった。最も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及び肺炎であった。慢性閉塞性肺疾患は、FF/UMEC/VI 群（12 例、1.3%）と BUD/FOR 群（21 例、2.3%）で発現例数に差がみられた。肺炎についても、FF/UMEC/VI 群（9 例、1.0%）と BUD/FOR 群（3 例、0.3%）で発現例数に差がみられた。SOC「心臓障害」についても、FF/UMEC/VI 群（3 例、0.3%）と BUD/FOR 群（9 例、1.0%）で発現例数に差がみられた。

後観察期間中の重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）の発現割合は、両治療群で同程度であった。後観察期間中の重篤な有害事象は、FF/UMEC/VI 群で 3 例（0.3%）、BUD/FOR 群で 8 例（0.9%）であった。

EXT 集団：治療期間中の重篤な有害事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群で 10.0%（21 例）、BUD/FOR 群で 12.7%（28 例）であった。最も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及び肺炎であった。慢性閉塞性肺疾患の発現割合は、FF/UMEC/VI 群で（5 例、2.4%）、BUD/FOR 群（20 例、9.1%）に比較し低かった。肺炎を発現した被験者は、FF/UMEC/VI 群で 4 例（1.9%）、BUD/FOR 群で 4 例（1.8%）であった。

2.7.4.2.1.3.3.1. CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象

CTT116853 試験の CEC 判定された治療期間中及び後観察期間中の死亡以外の重篤な有害事象を表 2.7.4.2-29 に示す。

ITT 集団：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、両治療群で同程度であった。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、FF/UMEC/VI 群で 45 例（4.9%）、BUD/FOR 群で 47 例（5.2%）であった。治療期間中の CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象の分類で最も発現割合が高かったのは、COPD 増悪及び肺炎／COPD 増悪以外の気道感染であった。COPD 増悪が報告された被験者は、FF/UMEC/VI 群で 14 例（1.5%）、BUD/FOR 群で 22 例（2.4%）であった。これら COPD 増悪を認めた被験者のうち肺炎の兆候が認められたのは、FF/UMEC/VI 群で 4 例（0.4%）、BUD/FOR 群で 3 例（0.3%）であった。肺炎又は COPD 増悪以外の気道感染が報告された被験者は、FF/UMEC/VI 群で 8 例（0.9%）、BUD/FOR 群で 3 例（0.3%）であった。

後観察期間中の CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象報告の割合は、両治療群で同程度であった。後観察期間中の CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象が報告された被験者は、FF/UMEC/VI 群で 2 例（0.2%）、BUD/FOR 群で 6 例（0.7%）であった。

EXT 集団：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 群で BUD/FOR 群に比較し低かった。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、FF/UMEC/VI 群で 19 例（9.0%）、BUD/FOR 群で 27 例（12.3%）であった。治療期間中の CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象の分類で最も発現割合が高かったのは、COPD 増悪及び肺炎又は COPD 増悪以外の気道感染であった。COPD 増悪は、FF/UMEC/VI 群（5 例、2.4%）で BUD/FOR 群（21 例、9.5%）に比較し低かった。これら COPD 増悪を認めた被験者のうち肺炎の兆候が認められたのは、FF/UMEC/VI 群で 2 例（1.0%）、BUD/FOR 群で 5 例（2.3%）であった。肺炎又は COPD 増悪以外の気道感染は、FF/UMEC/VI 群で 3 例（1.4%）、BUD/FOR 群で 2 例（0.9%）であった。

表 2.7.4.2-29　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
治療期間中				
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)
後観察期間				
心血管系	1 (0.1)	1 (0.1)	-	-
心筋梗塞／虚血性心疾患	1 (0.1)	1 (0.1)	-	-
呼吸器系	1 (0.1)	2 (0.2)	-	-
COPD 増悪	1 (0.1)	2 (0.2)	-	-
癌	0	2 (0.2)	-	-
その他の癌の要因	0	2 (0.2)	-	-

Source: CTT116853 CSR Table 3.046, Table 3.047, Table 3.050

2.7.4.2.1.3.4.　200109 試験/200110 試験

200109 試験/200110 試験の ITT 部分集団で、死亡以外の重篤な有害事象の発現割合は、UMEC 62.5 μg + FF/VI 群（9 例、2%）とプラセボ+ FF/VI 群（12 例、3%）で同程度であった。よくみられた死亡以外の重篤な有害事象は慢性閉塞性肺疾患［UMEC 62.5 μg + FF/VI 群 3 例

（1%未満）、プラセボ+ FF/VI 群 4 例（1%未満）］及び肺炎［各群 2 例（1%未満）］であった。それ以外の死亡以外の重篤な有害事象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。

2.7.4.2.1.3.5. 治療期間中の治験薬と因果関係のある重篤な有害事象

CTT116855 試験については治験薬と因果関係のあるすべての重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）について要約する。

200812 試験及び CTT116853 試験については治験薬と因果関係のあるすべての重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）について要約し、200109 試験/200110 試験については治験薬と因果関係のある死亡以外の重篤な有害事象について要約する。

2.7.4.2.1.3.5.1. CTT116855 試験

治療期間中の治験薬と因果関係がある重篤な有害事象の発現割合は全体的に低く、治療群を通して同程度であった（FF/UMEC/VI 群 2%、FF/VI 群 1%、UMEC/VI 群 1%）（表 2.7.4.2-1）。

治療期間中の治験薬と因果関係がある死亡に至った有害事象の発現割合は低く、すべての治療群を通して同様であった（FF/UMEC/VI 群 3 例、1%未満、FF/VI 群 3 例、1%未満、UMEC/VI 群 1 例、1%未満）（表 2.7.4.2-30）。

表 2.7.4.2-30 治療期間中の治験薬と因果関係がある死亡に至った有害事象（CTT116855 試験、ITT 集団）

Drug-related Fatal SAE 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 fatal SAE	3 (<1)	1.3 [5]	3 (<1)	0.9 [3]	1 (<1)	1.2 [2]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (<1)	0.5 [2]	2 (<1)	0.6 [2]	1 (<1)	1.2 [2]
慢性閉塞性肺疾患	1 (<1)	0.3 [1]	1 (<1)	0.3 [1]	1 (<1)	0.6 [1]
急性呼吸不全	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
肺塞栓症	0	0	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
呼吸不全	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
感染症および寄生虫症	2 (<1)	0.5 [2]	0	0	0	0
H1N1 インフルエンザ	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
ブドウ球菌性肺炎	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
心臓障害	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
心肺停止	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0
突然死	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.025
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

2.7.4.2.1.3.5.2. 200812 試験

200812 試験の治療期間中に治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係があると判定された重篤な有害事象は 3 例であり、FF/UMEC/VI 群で重度の洞性徐脈（医師記載用語：洞

性徐脈）1 例、FF/VI+UMEC 群で重度の脊椎骨折（医師記載用語：脊椎骨折）1 例及び重度の細菌性肺炎（医師記載用語：細菌性肺炎）1 例であった。

2.7.4.2.1.3.5.3. CTT116853 試験

ITT 集団：治験薬と因果関係のある重篤な有害事象は、FF/UMEC/VI 群の 2 例（0.2%）及び BUD/FOR 群の 1 例（0.1%）に発現した。治療期間中に報告された治験薬と因果関係のある死亡以外の重篤な有害事象は、FF/UMEC/VI 群では心不全、肺感染及び肺炎、BUD/FOR 群では心房粗動のみであった（各事象 1 例）。

EXT 集団：治験薬と因果関係のある重篤な有害事象は、BUD/FOR 群の 1 例（0.5%）に発現した。治験薬と因果関係のある死亡以外の重篤な有害事象は肺炎のみであった。

2.7.4.2.1.3.5.4. 200109 試験/200110 試験

200109 試験/200110 試験において、治験薬と因果関係のある死亡以外の重篤な有害事象は、UMEC 62.5 µg + FF/VI 群では発現例がなく、プラセボ+ FF/VI 群では 1 例（1%未満）に発現した。治験薬と因果関係のある死亡以外の重篤な有害事象は慢性閉塞性肺疾患のみであった。

2.7.4.2.1.4. その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1. 治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象

各試験の投与中止に至った有害事象の症例一覧を付録の表 2.7.4.7-3 に示す。

2.7.4.2.1.4.1.1. 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 2.7.4.2-31）。

表 2.7.4.2-31 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

2.7.4.2.1.4.1.2. 200812 試験

200812 試験の治療期間中によくみられた試験中止に至った有害事象（いずれかの治療群で 2 例以上に発現）を表 2.7.4.2-32 に示す。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 2.7.4.2-32 いずれかの治療群で 2 例以上に発現した治療期間中に試験中止に至った有害事象（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]
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.

FF/UMEC/VI 群では、治療期間中に試験中止に至った有害事象を発現した上記の 18 例の他に、有害事象のために試験を中止した被験者が 3 例あったが、治験責任（分担）医師は当該事象の転帰を試験中止と記録しなかった（肺炎及び中毒性ショック症候群 1 例、急性心筋梗塞 1 例、慢性閉塞性肺疾患 1 例）。肺炎及び中毒性ショック症候群は重篤な有害事象であり、いずれも治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係はないと判定された。急性心筋梗塞と慢性閉塞性肺疾患はいずれも死亡に至った重篤な有害事象であった（2.7.4.2.1.2.2.）。

FF/VI+UMEC 群では、試験中止に至った有害事象を発現した上記の 11 例の他に、有害事象のために試験を中止した被験者が 1 例あったが、治験責任（分担）医師は当該事象の転帰を試験中止と記録しなかった（死亡に至った心原性ショック、2.7.4.2.1.2.2.）

2.7.4.2.1.4.1.3. CTT116853 試験

CTT116853 試験では治療期開始前に、試験中止に至った有害事象の報告はなかった。

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を表 2.7.4.2-33 に示す。

ITT 集団：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、両治療群で同程度であった。治療期間中に治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象が発現した被験者は、FF/UMEC/VI 群で 28 例（3%）、BUD/FOR 群で 25 例（3%）であった。

EXT 集団：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、両治療群で同程度であった。治療期間中に治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象が発現した被験者は、FF/UMEC/VI 群で 10 例（5%）、BUD/FOR 群で 9 例（4%）であった。

表 2.7.4.2-33　いずれかの治療群で 2 例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（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

AE Leading to Discontinuation of Study Treatment or Withdrawal from the Study (SOC or Preferred Term)	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	
治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象	28 (3)	86.0 [35]	25 (3)	84.8 [33]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (1)	27.0 [11]	11 (1)	30.8 [12]
慢性閉塞性肺疾患	7 (<1)	17.2 [7]	2 (<1)	5.1 [2]
呼吸困難	2 (<1)	4.9 [2]	4 (<1)	10.3 [4]
感染症および寄生虫症	7 (<1)	17.2 [7]	2 (<1)	5.1 [2]
肺炎	4 (<1)	9.8 [4]	1 (<1)	2.6 [1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (<1)	4.9 [2]	5 (<1)	15.4 [6]
肺の悪性新生物	0	0	2 (<1)	7.7 [3]
心臓障害	0	0	6 (<1)	15.4 [6]
心不全	0	0	2 (<1)	5.1 [2]
胃腸障害	2 (<1)	7.4 [3]	2 (<1)	5.1 [2]
神経系障害	3 (<1)	9.8 [4]	1 (<1)	5.1 [2]
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (<1)	2.5 [1]	2 (<1)	5.1 [2]
臨床検査	2 (<1)	4.9 [2]	0	0
EXT Population (52 weeks), N	210		220	
治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象	10 (5)	60.9 [12]	9 (4)	51.4 [10]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1)	20.3 [4]	4 (2)	20.6 [4]
慢性閉塞性肺疾患	2 (<1)	10.2 [2]	3 (1)	15.4 [3]
心臓障害	1 (<1)	5.1 [1]	2 (<1)	10.3 [2]
感染症および寄生虫症	2 (<1)	10.2 [2]	1 (<1)	5.1 [1]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (1)	15.2 [3]	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.032, Table 3.033
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

2.7.4.2.1.4.1.4.　200109 試験/200110 試験

200109 試験/200110 試験の ITT 部分集団において、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、UMEC 62.5 μg + FF/VI 群（10 例、2%）とプラセボ+ FF/VI 群（14 例、3%）で同程度であった。試験中止に至った有害事象で発現割合が高かったのは、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）、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）ですべて 1%未満であった。

2.7.4.2.1.4.2. 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象は、すべての試験で事前に規定した。可能な場合は、適切な MedDRA 標準検索式（SMQ）又は MedDRA の高位語（HLT）を用いて関連する有害事象用語を選択した。MedDRA の SMQ 又は HLT が利用できなかった場合は、MedDRA の適切な基本語を選択した。選択された基本語は必ずしも診断的なものではなく、注目すべき安全性の問題に関連する事象用語の場合もある。

CTT116855 試験、200812 試験及び CTT116853 試験では、治験薬の各成分［ICS（FF）、LAMA（UMEC）又は LABA（VI）］あるいは COPD 患者集団全般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した。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及びサブグループを表 2.7.4.2-34 に示す。選択された基本語で構成している注目すべき有害事象を脚注で示し、その該当する基本語は付録の表 2.7.4.7-5～表 2.7.4.7-7 に示す。

これらの注目すべき有害事象のうち、FF/UMEC/VI の全般的なベネフィット／リスクに最も影響を及ぼしやすいと考えられるのは肺炎及び心血管系作用であり、これらの事象について評価しやすくするため、これらに関する追加データを収集した。肺炎に関する追加データを補足するために、eCRF の肺炎の報告用ページ及び eCRF の X 線画像のページのデータを用いて報告し、また CTT116855 試験及び CTT116853 試験では心血管系作用については CEC 判定された心血管系の死亡及び治験責任（分担）医師が報告した死亡以外の有害事象から、MACE を規定した。

表 2.7.4.2-34　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

200109 試験及び 200110 試験では、注目すべき有害事象グループとして心血管系作用グループ、並びに肺炎及び下気道感染グループを事前に規定した。200109 試験/200110 試験の注目すべき有害事象グループ及びサブグループを表 2.7.4.2-35 に示す。肺炎及び下気道感染の注目すべき有害事象グループは、選択された基本語で構成された（付録の表 2.7.4.7-10）。

注目すべき有害事象の心血管系作用グループ、肺炎及び下気道感染グループに該当する基本語一覧は、200109 試験/200110 試験と CTT116853 試験で全体的に同様であった。両試験間にみられた心血管系作用グループの基本語の相違は、MedDRA の version の違いによるものであった（200109 試験/200110 試験の併合データでは MedDRA version 17.1、CTT116853 では MedDRA version 19.0）。肺炎に該当する基本語の選択に 200109 試験/200110 試験と

CTT116853 試験の間で若干相違があるが、これは本剤の臨床開発中に継時的に変化したものであった。

表 2.7.4.2-35　注目すべき有害事象グループ、サブグループ及び用語の選択（200109 試験/200110 試験）

注目すべき有害事象グループ	サブグループ	用語の選択
心血管系作用	不整脈	不整脈（SMQ）
	心不全	心不全（SMQ）
	心虚血	心筋梗塞（SMQ） その他の虚血性心疾患（SMQ）
	高血圧	高血圧（SMQ）
	脳卒中	中枢神経系出血および脳血管性疾患（SMQ）
肺炎及び下気道感染	肺炎	選択された基本語
	肺炎を除く下気道感染	選択された基本語

MedDRA Ver.17.1/MedDRA J Ver.17.1

2.7.4.2.1.4.2.1.　注目すべき有害事象の概略

2.7.4.2.1.4.2.1.1.　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 2.7.4.2-36）。よくみられた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 2.7.4.2-36　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]

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]
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 2.7.4.2-37）。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。

注目すべき有害事象の肺炎グループ内では、治療期間中に発現した死亡に至った肺炎（PT）の発現例数は FF/UMEC/VI 群で 10 例（1%未満）、FF/VI 群で 5 例（1%未満）、UMEC/VI 群で 3 例（1%未満）であった。FF/UMEC/VI 群では、死亡に至った事象（PT）として誤嚥性肺炎、ブドウ球菌性肺炎及び結核が各 1 例（1%未満）で報告された。FF/VI 群では、死亡に至った事象（PT）として肺結核が 1 例（1%未満）で報告された。UMEC/VI 群では、死亡に至った事象（PT）として肺結核及び真菌性肺炎が各 1 例（1%未満）で報告された。

表 2.7.4.2-37　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。注目すべき有害事象の肺炎グループに該当する重篤な有害事象を 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。治療期間中の重篤な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。注目すべき有害事象の心血管系作用グループに該当する重篤な有害事象を 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。

2.7.4.2.1.4.2.1.2.　200812 試験

200812 試験の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）を表 2.7.4.2-38 に示す。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 2.7.4.2-38　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.

2.7.4.2.1.4.2.1.3.　CTT116853 試験

CTT116853 試験の注目すべき有害事象を表 2.7.4.2-39 に示す。

注目すべき有害事象の肺炎グループの詳細については 2.7.4.2.1.4.2.2.に、心血管系作用グループについては 2.7.4.2.1.4.2.3.3..に示す。骨折事象の詳細は、2.7.4.2.1.4.2.4.3.に示す。

ITT 集団：注目すべき有害事象グループの発現割合は、両治療群で同程度であった。これらの有害事象グループのうち最も発現割合が高かったのは心血管系作用グループであった（FF/UMEC/VI 群 39 例、4.3%、BUD/FOR 群 47 例、5.2%）。心血管系作用グループの発現率（1000 人・年当たり）は FF/UMEC/VI 群（105.6/1000 人・年、43 件）で BUD/FOR 群（179.8/1000 人・年、70 件）に比較し低かった。次いで多かったグループは局所ステロイド作用グループであり、発現割合は FF/UMEC/VI 群（19 例、2.1%）と BUD/FOR 群（24 例、2.7%）で同程度であった。抗コリン作動性症候群グループの発現割合は FF/UMEC/VI 群（16 例、1.8%）と BUD/FOR 群（17 例、1.9%）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は FF/UMEC/VI 群（20 例、2.2%）で BUD/FOR 群（7 例、0.8%）より高く、FF/UMEC/VI 群では結核の被験者が 1 例含まれていた。注目すべき有害事象の肺炎グループの発現率（1000 人・年当たり）は、FF/UMEC/VI 群で 54.0/1000 人・年（22 件）、BUD/FOR 群で 18.0/1000 人・年（7 件）であった。副腎抑制、カリウムへの作用、消化管の閉塞（SMQ）及び振戦の注目すべき有害事象グループに該当する事象の報告はなかった。

EXT 集団：注目すべき有害事象グループの発現割合は、両治療群で同程度であった。これらの有害事象グループのうち最も発現割合が高かったのは心血管系作用グループであった

（FF/UMEC/VI 群 18 例、8.6%、BUD/FOR 群 22 例、10.0%）。心血管系作用グループの発現率（1000 人・年当たり）は FF/UMEC/VI 群で 111.7/1000 人・年（22 件）、BUD/FOR 群で 133.6/1000 人・年（26 件）であった。抗コリン作動性症候群グループの発現割合は、FF/UMEC/VI 群（4 例、1.9%）で BUD/FOR 群（12 例、5.5%）と比較して発現例数に差があった。次いで多かったグループが局所性ステロイド作用グループであり、その発現割合は FF/UMEC/VI 群（8 例、3.8%）と BUD/FOR 群（7 例、3.2%）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は、FF/UMEC/VI 群（4 例、1.9%）と BUD/FOR 群（4 例、1.8%）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率（1000 人・年当たり）は、FF/UMEC/VI 群で 25.4/1000 人・年（5 件）、BUD/FOR 群で 20.6/1000 人・年（4 件）であった。副腎抑制、喘息／気管支痙攣（SMQ）、カリウムへの作用、消化管の閉塞（SMQ）、眼への作用、振戦及び尿閉の注目すべき有害事象グループに該当する事象の報告はなかった。

表 2.7.4.2-39　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.

治療期間中の重篤な注目すべき有害事象

ITT 集団：治療期間中の重篤な注目すべき有害事象グループで最も多くみられたの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（9 例、1.0%）と BUD/FOR 群（10 例、1.1%）で同程度であった。肺炎グループに該当する重篤な事象の発現割合は

FF/UMEC/VI 群（11 例、1.2%）で BUD/FOR 群（3 例、0.3%）に比較し高かった。その他の治療期間中に発現した重篤な注目すべき有害事象の発現例数は、いずれの治療群でも少数であった。

治療期間中の死亡に至った重篤な注目すべき有害事象グループで最も多くみられたのは心血管系作用グループであり、FF/UMEC/VI 群の 2 例（0.2%）及び BUD/FOR 群の 5 例（0.6%）に発現した。

EXT 集団：治療期間中の重篤な注目すべき有害事象グループで最も多くみられたの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（6 例、2.9%）と BUD/FOR 群（3 例、1.4%）で同程度であった。肺炎グループに該当する重篤な事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群（4 例、1.9%）と BUD/FOR 群（4 例、1.8%）で同程度であった。その他の治療期間中に発現した重篤な注目すべき有害事象の発現例数は、いずれの治療群でも少数であった。

治療期間中の死亡に至った重篤な注目すべき有害事象グループで最も多くみられたのは心血管系作用グループであり、FF/UMEC/VI 群の 2 例（1.0%）及び BUD/FOR 群の 1 例（0.5%）に発現した。

2.7.4.2.1.4.2.1.4. 200109 試験/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 2.7.4.2.1.4.2.2.4.、心血管系作用については 2.7.4.2.1.4.2.3.4.に記載した。

2.7.4.2.1.4.2.2. 肺炎

2.7.4.2.1.4.2.2.1. CTT116855 試験

注目すべき有害事象の肺炎グループの事象及び治験責任（分担）医師が肺炎と報告した（eCRF の肺炎の報告用ページに記入された）事象それぞれの発現件数の要約を示し、注目すべき有害事象の肺炎グループに該当する重篤な有害事象についても示した。治験責任（分担）医師が肺炎と報告した事象は、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）又はそうでないものに分類した。注目すべき有害事象の肺炎グループには、肺膿瘍及び結核などの PT も含まれているため、同グループの事象であっても治験責任（分担）医師が肺炎とみなさなかった可能性もあった。表 2.7.4.2-40 に示した肺炎の事象は、eCRF の肺炎用の報告ページで収集した事象であるため、その発現割合が表 2.7.4.2-36 の発現割合と一致しない場合がある。

注目すべき有害事象の肺炎グループ

表 2.7.4.2-36 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。

治療期間中の肺炎（eCRF の肺炎の報告用ページから収集した事象）

治療期間中の肺炎（eCRF の肺炎の報告用ページから収集した事象）の発現割合は、FF/UMEC/VI 群［312 例（8%）］及び FF/VI 群［282 例（7%）］で UMEC/VI 群［95 例（5%）］と比較して高かった（表 2.7.4.2-40）。これらのうち X 線又は CT 画像により肺炎と診断された被験者は、FF/UMEC/VI 群で 154 例（4%）、FF/VI 群で 147 例（4%）、UMEC/VI 群で 40 例（2%）であった。

肺炎の総発現件数は、FF/UMEC/VI 群（346 件）及び FF/VI 群（319 件）で UMEC/VI 群（101 件）と比較して多かった（表 2.7.4.2-41）。入院に至った肺炎の割合（肺炎の発現件数に占める割合）は、すべての治療群で概ね同程度であった［FF/UMEC/VI 群で 346 件中 207 件（60%）、FF/VI 群で 319 件中 177 件（55%）、UMEC/VI 群で 101 件中 58 件（57%）］。X 線又は CT 画像で浸潤が認められた肺炎の割合（肺炎の発現件数に占める割合）は、FF/UMEC/VI 群で 48%（346 件中 166 件）、FF/VI 群で 49%（319 件中 156 件）、UMEC/VI 群で 40%（101 件中 40 件）であった。

表 2.7.4.2-40　治療期間中の肺炎の発現割合（CTT116855 試験、ITT 集団）

Pneumonia Incidence	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	
Subjects with pneumonia	312 (8)	93.1 [346]	282 (7)	92.3 [319]	95 (5)	59.5 [101]
Supported by X-ray/CT scan	154 (4)	44.7 [166]	147 (4)	45.1 [156]	40 (2)	23.6 [40]
Pneumonias/subject, n (%)						
0	3839 (92)		3852 (93)		1975 (95)	
1	284 (7)		250 (6)		89 (4)	
2	24 (<1)		28 (<1)		6 (<1)	
≥3	4 (<1)		4 (<1)		0	

Source: CTT116855 CSR Table 3.048
1. Rate was event rate per 1000 subject-years calculated as the number of events x 1000, divided by the total duration at risk.
Note: A chest X-ray/CT scan was associated with pneumonia if it was performed within the duration of the pneumonia or between -7 to +10 days (inclusive) of the date of onset.
Note: Pneumonia was supported by a chest X-ray/CT scan if there was an associated X-ray/CT scan that showed the presence of infiltrates.
Note: Summary only included pneumonia events reported on the pneumonia eCRF page.
#=number of events
CT=computed tomography

表 2.7.4.2-41　治療期間中の肺炎の詳細（CTT116855 試験、ITT 集団）

Pneumonia Details	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
Total number of pneumonia events, n [1]	346	319	101
Onset within 14 days after onset of a moderate/severe exacerbation[2], n (%)	150 (43)	148 (46)	47 (47)
X-ray/CT scan performed, n (%)	284 (82)	263 (82)	73 (72)
Infiltrates	166 (48)	156 (49)	40 (40)
No infiltrates	118 (34)	107 (34)	33 (33)

Pneumonia Details	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
Infiltrate status unknown	0	0	0
No imaging performed, n (%)	62 (18)	56 (18)	28 (28)
Hospitalised, n (%)	207 (60)	177 (55)	58 (57)
Infiltrates	102 (29)	96 (30)	22 (22)
No infiltrates	71 (21)	50 (16)	17 (17)
Infiltrate status unknown	0	0	0
No imaging performed	34 (10)	31 (10)	19 (19)
Fatal, n (%)	12 (3)	5 (2)	4 (4)
Infiltrates	6 (2)	3 (<1)	1 (<1)
No infiltrates	3 (<1)	0	0
Infiltrate status unknown	0	0	0
No imaging performed	3 (<1)	2 (<1)	3 (3)
Symptom(s) present, n (%)			
Increased cough	255 (74)	245 (77)	81 (80)
Increased sputum purulence	218 (63)	212 (66)	72 (71)
Crackles/rales	182 (53)	163 (51)	48 (48)
Worsening dyspnea	285 (82)	264 (83)	91 (90)
Pleural effusion	65 (19)	40 (13)	13 (13)
Hypoxemia	109 (32)	111 (35)	36 (36)
WBC count performed	232 (67)	197 (62)	57 (56)
Elevated WBC	168 (49)	145 (45)	43 (43)
BUN >19 mg/dL	58 (17)	54 (17)	19 (19)
Confusion	27 (8)	18 (6)	6 (6)
Inpatient when developed	77 (22)	64 (20)	16 (16)
Culture taken	146 (42)	115 (36)	32 (32)

Source: CTT116855 CSR Table 3.049
1. Table summarises event counts. Percentages were calculated using the number of pneumonias as the denominator.
2. Includes pneumonia with an onset date between the onset date of a moderate/severe COPD exacerbation and the onset date of a moderate/severe COPD exacerbation + 14 days (inclusive).
Note: A chest X-ray/CT scan was associated with pneumonia if it was performed within the duration of the pneumonia or between -7 to +10 days (inclusive) of the date of onset.
Note: Summary only includes pneumonia events reported on the Pneumonia eCRF page.
BUN=Blood Urea Nitrogen, WBC=white blood cell

治療期間中の死亡又は入院／入院延長に至った肺炎

治療期間中に発現した死亡又は入院／入院延長に至った肺炎は、FF/UMEC/VI 群で 195 例（5%）、FF/VI 群で 165 例（4%）、UMEC/VI 群で 56 例（3%）に報告された。これらの被験者のうち X 線又は CT 画像により浸潤が確認され肺炎と診断された被験者は、FF/UMEC/VI 群で 99 例（2%）、FF/VI 群で 93 例（2%）、UMEC/VI 群で 22 例（1%）であった。

治療期間中の死亡又は入院／入院延長に至った肺炎の総発現件数は、FF/UMEC/VI 群（211 件）及び FF/VI 群（177 件）で UMEC/VI 群（58 件）と比較して多かった。いずれの治療群でもそのほとんどが入院に至った肺炎であった［FF/UMEC/VI 群で 211 件中 207 件（98%）、FF/VI 群で 177 件中 177 件（100%）、UMEC/VI 群で 58 件中 58 件（100%）］。FF/UMEC/VI 群では 4 例が入院せずに死亡した。死亡に至った肺炎は、FF/UMEC/VI 群で 211 件中 12 件（6%）、FF/VI 群で 177 件中 5 件（3%）、UMEC/VI 群で 58 件中 4 件（7%）であった。

注目すべき有害事象の肺炎グループの事象を発現した被験者の肺炎リスク因子

注目すべき有害事象の肺炎グループの事象を発現した被験者はFF/UMEC/VI群で317例であり、その内訳は65歳以上が68%、BMI 25 kg/m^{2}未満が52%、現喫煙者が28%、試験開始前12ヵ月間に肺炎の既往歴があった被験者は35%であった（表 2.7.4.2-42）。FF/VI群では292例であり、65歳以上が70%、BMI 25 kg/m^{2}未満が56%、現喫煙者が28%、試験開始前12ヵ月間に肺炎の既往歴があった被験者は40%であった。UMEC/VI群では97例であり、65歳以上が63%、BMI 25 kg/m^{2}未満が56%、現喫煙者が35%、試験開始前12ヵ月間に肺炎の既往歴があった被験者は38%であった。

肺炎リスク因子をITT集団と比較したところ、注目すべき有害事象の肺炎グループの事象が発現した被験者は、いずれの治療群でも年齢が高く、肺炎の既往歴を有する割合が高く、BMI 25 kg/m^{2}未満の被験者が多かった（表 2.7.4.2-42）。FF/UMEC/VI群及びFF/VI群で注目すべき有害事象の肺炎グループの事象が発現した被験者では、UMEC/VI群の同被験者及びITT集団と比較して現喫煙者が少なかった。

表 2.7.4.2-42　注目すべき有害事象の肺炎グループの事象を発現した被験者の肺炎リスク因子（CTT116855試験、ITT集団）

Demographic Characteristic	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151 n (%)	FF/VI 100/25 N=4134 n (%)	UMEC/VI 62.5/25 N=2070 n (%)	Baseline Total N=10,355 n (%)
Number of subjects with an on-treatment event in the Pneumonia AESI group	317	292	97	-
Gender				
n	317	292	97	10,355
Male	234 (74)	217 (74)	72 (74)	6870 (66)
Female	83 (26)	75 (26)	25 (26)	3485 (34)
Age Group, years				
n	317	292	97	10,355
<65	102 (32)	87 (30)	36 (37)	4724 (46)
≥65	215 (68)	205 (70)	61 (63)	5631 (54)
BMI category, kg/m^2				
n	317	292	97	10,352
≤21	73 (23)	83 (28)	23 (24)	1776 (17)
>21	244 (77)	209 (72)	74 (76)	8576 (83)
<25	166 (52)	164 (56)	54 (56)	4526 (44)
≥25	151 (48)	128 (44)	43 (44)	5826 (56)
Smoking Status at Screening				
n	317	292	97	10,355
Current smoker	90 (28)	82 (28)	34 (35)	3587 (35)
Former smoker	227 (72)	210 (72)	63 (65)	6768 (65)
Pneumonia History				
n	317	292	97	10,342
Past history of pneumonia	110 (35)	118 (40)	37 (38)	2343 (23)
No past history of pneumonia	207 (65)	174 (60)	60 (62)	7999 (77)
GOLD Grade at Screening				
n	316	292	97	10,347
1 (mild; % predicted FEV_1 ≥80%)	3 (<1)	0	0	22 (<1)
2 (moderate; 50% ≤% predicted FEV_1 <80%)	96 (30)	90 (31)	19 (20)	3719 (36)
3 (severe; 30% ≤% predicted FEV_1 <50%)	157 (50)	147 (50)	55 (57)	4982 (48)
4 (very severe; % predicted FEV_1 <30%)	60 (19)	55 (19)	23 (24)	1624 (16)

Source: CTT116855 CSR Table 1.40, Table 3.038
Note: Summary only included subjects with an on-treatment event in the Pneumonia AESI group.

胸部画像検査

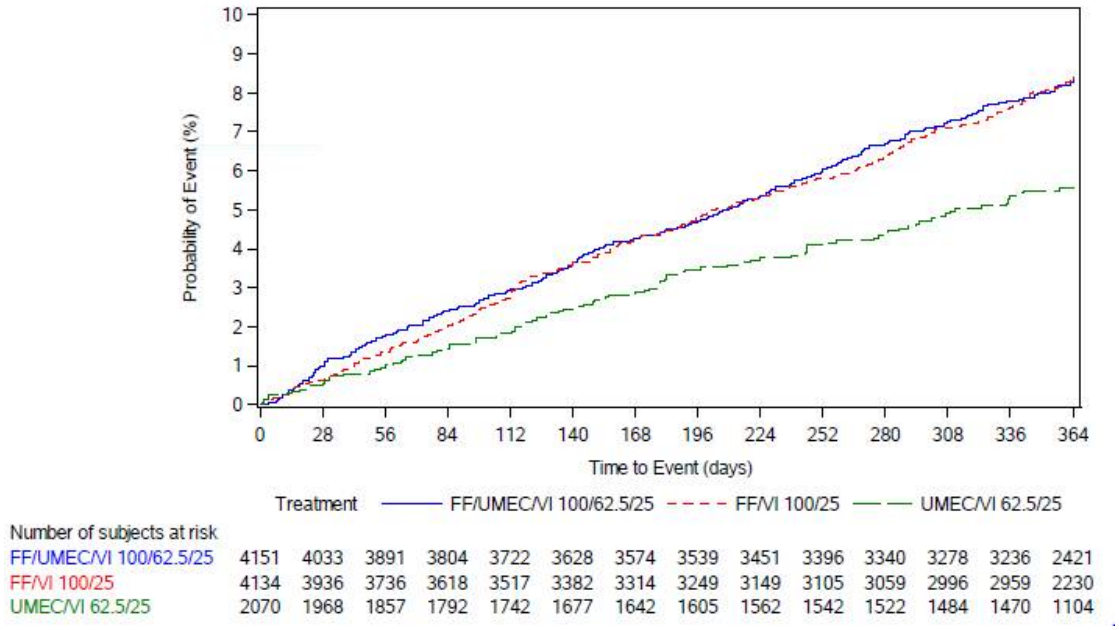
COPD 増悪と肺炎の臨床的特徴には共通する部分があり、CTT116855 試験では肺炎であることを確認するため、肺炎が疑われる被験者及び中等度又は重度の COPD 増悪の被験者に胸部画像検査を実施することとしていた。肺炎が疑われる被験者で実施した胸部画像検査のデータを表 2.7.4.2-40 及び表 2.7.4.2-41 に示す。中等度又は重度の COPD 増悪に対して実施した胸部画像検査のデータは、画像所見の評価に重要であり、肺炎の所見が示唆されている可能性がある。

このデータについて以下に記載する。

FF/UMEC/VI 群では、治療期間中に中等度又は重度の COPD 増悪が認められた 2226 例について X 線撮影又は CT スキャンを実施し、そのうち 420 例で浸潤が認められた。FF/VI 群では、治療期間中に中等度又は重度の COPD 増悪が認められた 2377 例について X 線撮影又は CT スキャンを実施し、そのうち 382 例で浸潤が認められた。UMEC/VI 群では、治療期間中に中等度又は重度の COPD 増悪が認められた 1260 例について X 線撮影又は CT スキャンを実施し、そのうち 183 例で浸潤が認められた。

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

投与 52 週目までの治療期間中における注目すべき有害事象の肺炎グループの事象の発現割合は、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（表 2.7.4.2-36）。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 2.7.4.2-3）。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 2.7.4.2-3　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）

表 2.7.4.2-43　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（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 subjects with event, n (%)	317 (8)	292 (7)	97 (5)
Number subjects censored, n (%)	3834 (92)	3842 (93)	1973 (95)
Probability of having event, %	8.3	8.4	5.6
95% CI	(7.5, 9.2)	(7.5, 9.4)	(4.6, 6.7)
First quartile time to onset (days)	NA	NA	NA
Median time to onset (days)	NA	NA	NA
FF/UMEC/VI vs. Column			
Hazard ratio	-	1.02	1.53
95% CI	-	(0.87, 1.19)	(1.22, 1.92)
Percentage reduction in risk	-	-1.6%	-52.7%
95% CI	-	(-19.1%, 13.4%)	(-91.7%, -21.7%)
p-value	-	0.848	<0.001
UMEC/VI vs. Column			
Hazard ratio	-	0.66	-
95% CI	-	(0.53, 0.84)	-
Percentage reduction in risk	-	33.5%	-
95% CI	-	(16.3%, 47.1%)	-
p-value	-	<0.001	-

Source: CTT116855 CSR Table 3.036

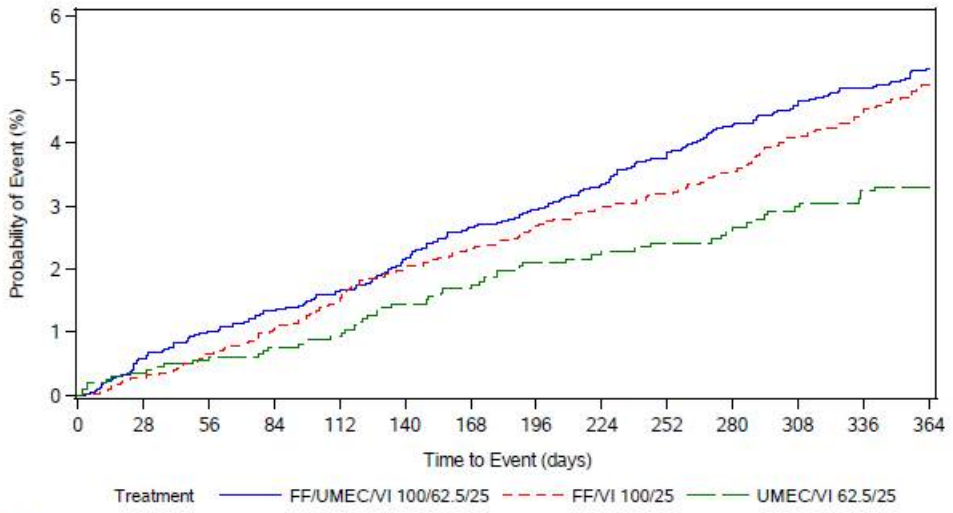
Note: Probability of having an event and first quartile and median time to onset are taken from the Kaplan-Meier estimates. If <25% (and <50%) of subjects experienced the event within a treatment, then first quartile and median time to onset were displayed as NA (not applicable) for that treatment. Hazard ratio and 95% CI are from a Cox proportional hazards model with covariates of treatment group and geographical region.

Note: Percentage reduction in risk was calculated as (1-hazard ratio)*100.

Note: Censored subject refers to a subject without an event.

治療期間中の死亡又は入院／入院延長に至った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

治療期間中（投与 52 週目まで）の死亡又は入院／入院延長に至った注目すべき有害事象の肺炎グループの事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群［199 例（5%）］及び FF/VI 群［170 例（4%）］で UMEC/VI 群［57 例（3%）］と比較して高かった。事象の初回発現までの時間について解析した結果、FF/UMEC/VI 群で治療期間中の死亡又は入院／入院延長に至った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 群と比較して 9.6%上昇したが（HR：1.10、95% CI：0.89, 1.34、p=0.382）、統計学的に有意な差ではなかった（図 2.7.4.2-4）。FF/UMEC/VI 群で治療期間中の注目すべき有害事象の肺炎グループの死亡又は入院／入院延長に至った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：1.62、95% CI：1.21, 2.17、p=0.001）（図 2.7.4.2-4）。



Number of subjects at risk

FF/UMEC/VI 100/62.5/25	4151	4050	3921	3845	3772	3681	3631	3598	3517	3470	3418	3360	3326	2500
FF/VI 100/25	4134	3948	3758	3649	3557	3431	3374	3314	3218	3180	3140	3083	3049	2303
UMEC/VI 62.5/25	2070	1971	1865	1804	1758	1695	1661	1628	1586	1568	1548	1512	1499	1125

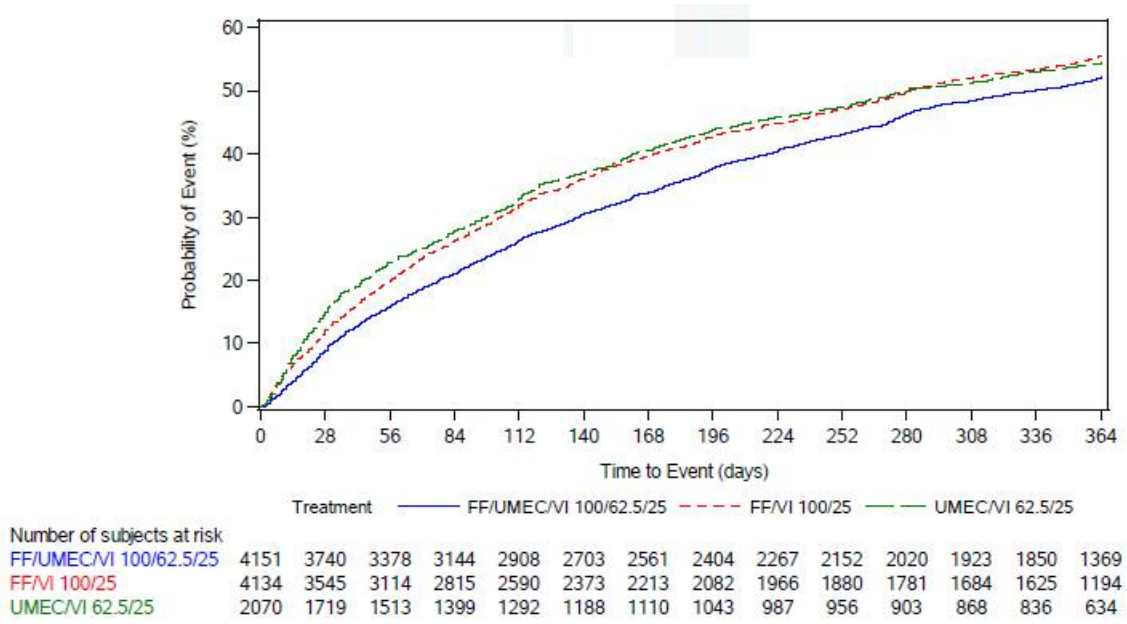
Source: CTT116855 CSR Figure 3.06

図 2.7.4.2-4　治療期間中の死亡又は入院／入院延長に至った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

投与 52 週目までの治療期間中における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 増悪の発現割合は、FF/UMEC/VI 群［2053 例（49%）］で FF/VI 群［2106 例（51%）］及び UMEC/VI 群［1057 例（51%）］と比較して低かった。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 2.7.4.2-5）。

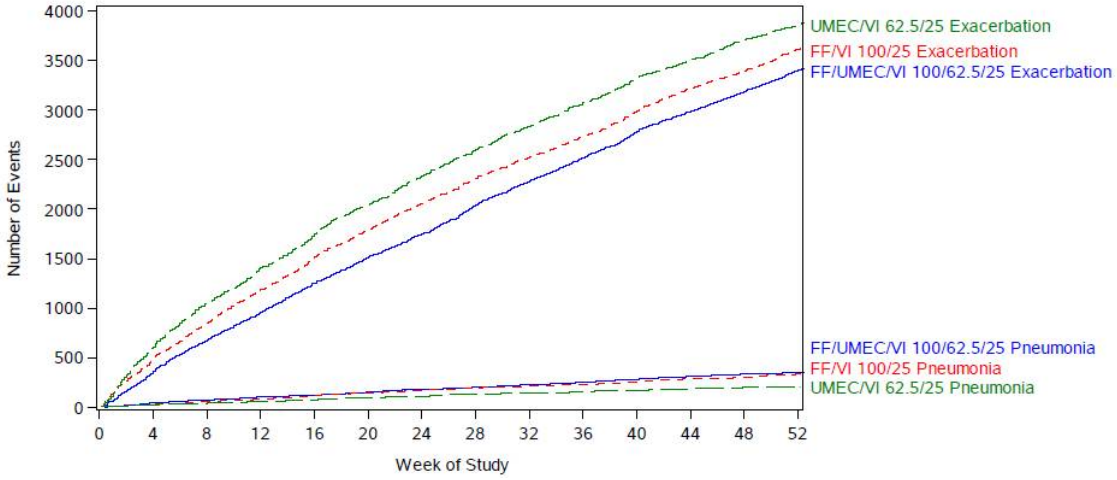


Source: CTT116855 CSR Figure 3.10

図 2.7.4.2-5　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）

各治療群における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事象の発現件数及び中等度又は重度の COPD 増悪の発現件数を図 2.7.4.2-6 に示す。

52 週間の治療期間中に、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リスクが UMEC/VI 群と比較して FF/UMEC/VI 群で高かったにもかかわらず（表 2.7.4.2-43）、FF/UMEC/VI 群の治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の発現件数は FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比較して少なかった。なお、治験実施計画書で不均等な無作為割付けを規定していたことから UMEC/VI 群に無作為割付けされた被験者数は FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群の無作為割付け例数の半分であったため、図 2.7.4.2-6 では治療群間で比較しやすくするために UMEC/VI 群の発現件数を 2 倍にして示した。



Source: CTT116855 CSR Figure 3.31
Note: The number of events in the UMEC/VI group has been doubled since approximately half the number of subjects were randomised to UMEC/VI compared with FF/UMEC/VI and FF/VI, according to the unequal randomisation defined in the protocol.
Note: There were 20 and 23 on-treatment moderate/severe COPD exacerbations in the FF/UMEC/VI and FF/VI groups, respectively, and 19 (38 when doubled) moderate/severe COPD exacerbations in the UMEC/VI group that occurred after the Week 52 (Day 364) cut-off date.
Note: There were 5 and 1 on-treatment events in the Pneumonia AESI group in the FF/UMEC/VI and FF/VI groups, respectively, and 1 (2 when doubled) event in the Pneumonia AESI group in the UMEC/VI group that occurred after the Week 52 (Day 364) cut-off date.

図 2.7.4.2-6　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発現件数及び中等度又は重度の COPD 増悪の発現件数（UMEC/VI 群の件数は 2 倍）（CTT116855 試験、ITT 集団）

2.7.4.2.1.4.2.2.2.　200812 試験

200812 試験でも eCRF の有害事象／重篤な有害事象のページで収集した注目すべき有害事象の肺炎グループの事象について記載した。同様に eCRF の肺炎の報告用ページに医学的エピソードとして記入された肺炎及び eCRF の X 線画像のページ上の情報を記載した。eCRF の注目すべき肺炎の報告用ページの目的は、他の方法では収集できなかった可能性のある肺炎事象に関する追加の臨床情報、例えば当該事象に伴う症状（喀痰増加、呼吸困難増悪、低酸素血症等）の収集であった。eCRF の X 線画像のページの目的は X 線画像データを収集することであり、肺炎及び／又は中等度若しくは重度の COPD 増悪が疑われた場合可能な限り速やかに胸部画像検査（X 線撮影又は CT スキャン）を実施することとしていた。

注目すべき有害事象の肺炎グループ

表 2.7.4.2-38 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、細菌性肺炎及び肺感染であった。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。

治療期間中の肺炎（eCRF の肺炎の報告用ページから収集した事象）

治療期間中の肺炎（eCRF の肺炎の報告用ページから収集した事象）の発現割合は FF/UMEC/VI 群（3%）及び FF/VI+UMEC 群（4%）で同程度であった（表 2.7.4.2-44）。このうち、ほとんどの被験者は試験実施中に 1 件の肺炎を発現しており（FF/UMEC/VI 群 12 例及び FF/VI+UMEC 群 19 例）、X 線撮影又は CT スキャンによって確定診断された肺炎がほとんどであった（FF/UMEC/VI 群 10 例及び FF/VI+UMEC 群 12 例）。

肺炎（eCRF）の総発現件数は FF/UMEC/VI 群で 18 件、FF/VI+UMEC 群で 19 件であった。ほとんどの肺炎において、X 線撮影又は CT スキャンで浸潤（それぞれ 67%及び 63%）が認められ、入院（それぞれ 56%及び 68%）となり、呼吸困難の悪化（それぞれ 72%及び 74%）を伴った。

死亡に至った肺炎（eCRF）は、合計 3 例（FF/UMEC/VI 群 1 例及び FF/VI+UMEC 群 2 例）であった。

後観察期間中の肺炎（eCRF）は、FF/UMEC/VI 群で 1 例（1%未満）、FF/VI+UMEC 群（1%未満）で 2 例に発現した。そのうち各治療群の 1 例は入院を要する肺炎であった。

表 2.7.4.2-44　治療期間中の肺炎の詳細（200812 試験、ITT 集団）

	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI+UMEC (N=528)
Subjects with Pneumonia, n (%)	15 (3)	19 (4)
Supported by X-ray/CT Scan [1]	10 (2)	12 (2)
Pneumonias/Subject, n (%)		
0	512 (97)	509 (96)
1	12 (2)	19 (4)
≥2	3 (<1)	0
Total Pneumonia Events [2]		
n	18	19
Chest X-ray/CT Scan Performed [1]	16 (89)	17 (89)
Infiltrates	12 (67)	12 (63)
Did Not Show Infiltrates	4 (22)	4 (21)
Infiltrates Unknown	0	1 (5)
No Chest X-ray/CT Scan Performed	2 (11)	2 (11)
Hospitalized	10 (56)	13 (68)
Fatal	1 (6)	2 (11)
Symptoms Present		
Worsening Dyspnea	13 (72)	14 (74)
Elevated WBC	12 (67)	10 (53)
Crackles/Rales	10 (56)	9 (47)
Increased Cough	8 (44)	12 (63)
Increased Sputum	6 (33)	11 (58)
Onset During COPD Exacerbation [3]	10 (56)	8 (42)

Source: 200812 CSR Table 3.22, Table 3.23
1.A chest x-ray/CT scan was considered to be associated with pneumonia if it was performed within the duration of the pneumonia or within -7 to +10 days (inclusive) of the date of pneumonia onset. Pneumonia is considered to be supported by a chest x ray/CT scan if there was an associated x ray/CT scan showing the presence of infiltrates.
2.Percentages calculated using the number of pneumonias as the denominator.
3.Pneumonia with an onset ≤14 days after onset of a moderate or severe COPD exacerbation.
Note: Only pneumonia events reported on the pneumonia eCRF page are presented.

胸部画像検査

COPD 増悪と肺炎の臨床的特徴には共通する部分があり、CTT116855 試験と同様に 200812 試験でも肺炎であることを確認するため、肺炎が疑われる被験者及び中等度又は重度の COPD 増悪の被験者すべてに胸部画像検査を実施することとしていた。中等度又は重度の COPD 増悪に対して実施した胸部画像検査のデータは、画像所見の評価に重要であり、肺炎の所見が示唆されている可能性がある。

治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の発現割合及び肺炎に関連した当該事象の発現数は、治療群間で同様であった。FF/UMEC/VI 群において、治療期間中に中等度又は重度の COPD 増悪が 163 件発現し、そのうち 87 件で X 線撮影又は CT スキャンを実施し、11 件で浸潤が認められた。FF/VI+UMEC 群においては、治療期間中に中等度又は重度の COPD 増悪が 198 件発現し、そのうち 104 件で X 線撮影又は CT スキャンを実施し、13 件で浸潤が認められた。中等度又は重度の COPD 増悪の発現と関連がある肺炎は、FF/UMEC/VI 群で 56%、FF/VI+UMEC 群で 42%であった。

後観察期間中で、肺炎に関連した中等度又は重度の COPD 増悪の発現数は、両治療群で同程度であった。FF/UMEC/VI 群で中等度又は重度の COPD 増悪が 5 件発現し、うち 3 件で X 線撮影又は CT スキャンを実施し、1 件で浸潤が認められた。FF/VI+UMEC 群では、中等度又は重度の COPD 増悪が 6 件発現し、うち 2 件で X 線撮影又は CT スキャンを実施し、1 件に浸潤が認められた。

2.7.4.2.1.4.2.2.3. CTT116853 試験

CTT116853 試験では、eCRF の有害事象／重篤な有害事象のページで収集した注目すべき有害事象の肺炎グループの事象について記載した。同様に eCRF の肺炎の報告用ページに医学的エピソードとして記入された肺炎及び eCRF の X 線画像のページ上の情報を記載した。eCRF の注目すべき肺炎の報告用ページの目的は、他の方法では収集できなかった可能性のある肺炎事象に関する追加の臨床情報、例えば当該事象に伴う症状（喀痰増加、呼吸困難増悪、低酸素血症等）の収集であった。eCRF の X 線画像のページの目的は X 線画像データを収集することであり、肺炎及び／又は中等度若しくは重度の COPD 増悪が疑われた場合可能な限り速やかに胸部画像検査（X 線撮影又は CT スキャン）を実施することとしていた。更に、重篤な肺炎の症例の叙述の検討からも、重篤な肺炎を発現した被験者に関する追加情報を得た。これらの事例について以下に記載する。

ITT 集団：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（20 例、2.2%）で BUD/FOR 群（7 例、0.8%）に比較し高かった（表 2.7.4.2-39）。FF/UMEC/VI 群では、肺炎グループのうち肺炎が 19 例、肺感染が 1 例であった。肺炎と診断された 1 例では結核も認められた。

EXT 集団：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（4 例、1.9%）と BUD/FOR 群（4 例、1.8%）で同程度であった。

表 2.7.4.2-45 に示す肺炎は、eCRF の肺炎の報告用ページから収集した情報であるため、eCRF の有害事象／重篤な有害事象のページから収集したデータに基づく表 2.7.4.2-39 又は注目すべき有害事象の肺炎に関する上記の記載とは発現割合が一致しない場合がある。治験依頼者が注目すべき有害事象の肺炎グループに分類した有害事象を、治験責任（分担）医師が肺炎とみなさず肺炎の報告用ページに記入しなかった場合もあると考えられた。

治療期間中の肺炎（eCRF の肺炎の報告用ページから収集した事象）

CTT116853 試験の治療期間中の肺炎の詳細を表 2.7.4.2-45 に示す。

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発現割合は、FF/UMEC/VI 群（20 例、2%）で BUD/FOR 群（7 例、1%未満）に比較し高かった。これらの被験者のうち、X 線検査／CT スキャンで肺炎が確認された被験者は、FF/UMEC/VI 群で 10 例（1%）、BUD/FOR 群で 3 例（1%未満）であった。入院に至った肺炎は、FF/UMEC/VI 群で 11 件、BUD/FOR 群で 3 件であった。治験期間中の死亡に至った肺炎が FF/UMEC/VI 群で 1 件報告された。

EXT 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発現割合は、FF/UMEC/VI 群（4 例、2%）と BUD/FOR 群（4 例、2%）で同程度であった。これらのうち、X 線検査／CT スキャンで肺炎が確認された被験者は、FF/UMEC/VI 群で 2 例（1%未満）、BUD/FOR 群で 1 例（1%未満）であった。入院に至った肺炎は各群 4 件であった。

表 2.7.4.2-45　治療期間中の肺炎の詳細（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

Pneumonia Details	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] [#]
Subjects with pneumonia	20 (2)	51.6 [21]	7 (<1)	18.0 [7]	4 (2)	25.4 [5]	4 (2)	20.6 [4]
Supported by X-ray/ CT scan	10 (1)	24.6 [10]	3 (<1)	7.7 [3]	2 (<1)	10.2 [2]	1 (<1)	5.1 [1]
Supported by X-ray/ CT scan or for which X ray/ CT scan status unknown/not performed	15 (2)	39.3 [16]	5 (<1)	12.8 [5]	3 (1)	15.2 [3]	3 (1)	15.4 [3]
Pneumonias/subject, n (%)								
0	891 (98)		892 (>99)		206 (98)		216 (98)	
1	19 (2)		7 (<1)		3 (1)		4 (2)	
≥2	1 (<1)		0		1 (<1)		0	
Total Pneumonias[2], n (%)								
X-ray/CT scan performed	15 (71)		5 (71)		4 (80)		2 (50)	
Infiltrates	10 (48)		3 (43)		2 (40)		1 (25)	
No infiltrates	5 (24)		2 (29)		2 (40)		1 (25)	
Infiltrate status unknown	0		0		0		0	
No imaging performed	6 (29)		2 (29)		1 (20)		2 (50)	
Hospitalised	11 (52)		3 (43)		4 (80)		4 (100)	
Fatal	1 (5)		0		0		0	
Onset during exacerbation	4 (19)		0		1 (20)		0	
Symptom(s) present								
Increased cough	18 (86)		5 (71)		2 (40)		3 (75)	
Increased sputum	13 (62)		3 (43)		2 (40)		3 (75)	
Crackles/rales	14 (67)		4 (57)		4 (80)		3 (75)	
Worsening dyspnoea	19 (90)		7 (100)		4 (80)		3 (75)	
Hypoxemia	4 (19)		3 (43)		1 (20)		3 (75)	
Elevated WBC	7 (33)		4 (57)		3 (60)		2 (50)	

Source: CTT116853 CSR Table 3.056, Table 3.057
Note: A chest X-ray/CT scan is associated with pneumonia if it was performed within -7 to +14 days of the date of onset. Pneumonia is considered to be supported by a chest X-ray/CT scan if there was an associated X-ray/CT scan that showed the presence of infiltrates.
Note: Summary only includes pneumonia events reported on the pneumonia eCRF page.
Note: n = number of subjects, # = number of events
1. Event rate per 1000 subject-years calculated as the number of events x 1000, divided by the total treatment exposure.
2. Percentages calculated using the number of pneumonias as the denominator.

注目すべき有害事象の肺炎グループに該当する事象を発現した被験者の肺炎リスク因子（事後解析）

CTT116853 試験の肺炎グループに該当する事象を発現した被験者の肺炎リスク因子の要約を表 2.7.4.2-46 に示す。

ITT 集団：FF/UMEC/VI 群の肺炎グループに該当する事象を発現した被験者 20 例では、65 歳以上は 80%、BMI 25 kg/m^2 未満は 45%、現喫煙者は 35%であり、試験開始前の 12 ヵ月間に肺炎の既往があった被験者は 25%であった。BUD/FOR 群の 7 例では、65 歳以上は 100%、BMI 25 kg/m^2 未満は 86%、現喫煙者は 29%であり、試験開始前の 12 ヵ月間に肺炎の既往があった被験者は 14%であった。

EXT 集団：FF/UMEC/VI 群の肺炎グループに該当する事象を発現した被験者 4 例では、65 歳以上は 75%、BMI 25 kg/m^2 未満は 25%、現喫煙者は 50%であり、試験開始前の 12 ヵ月間

に肺炎の既往があった被験者は 25%であった。BUD/FOR 群の被験者 4 例では、65 歳以上は 50%、BMI 25 kg/m^2 未満は 100%、現喫煙者は 50%であり、試験開始前の 12 ヵ月間に肺炎の既往があった被験者は 25%であった。

表 2.7.4.2-46　肺炎グループに該当する事象を発現した被験者の肺炎リスク因子の要約（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

Subgroup	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
Number of subjects with event in pneumonia AESI group	20	7	4	4
Age Group				
≤64 years	4 (20)	0	1 (25)	2 (50)
≥65 years	16 (80)	7 (100)	3 (75)	2 (50)
Gender				
Male	16 (80)	5 (71)	3 (75)	4 (100)
Female	4 (20)	2 (29)	1 (25)	0
BMI Category				
<21 kg/m^2	3 (15)	2 (29)	0	0
≥21 kg/m^2	17 (85)	5 (71)	4 (100)	4 (100)
BMI Category				
<25 kg/m^2	9 (45)	6 (86)	1 (25)	4 (100)
≥25 kg/m^2	11 (55)	1 (14)	3 (75)	0
Smoking Status at Screening				
Current Smoker	7 (35)	2 (29)	2 (50)	2 (50)
Former Smoker	13 (65)	5 (71)	2 (50)	2 (50)
Pneumonia History				
Past History of Pneumonia	5 (25)	1 (14)	1 (25)	1 (25)
No Past History of Pneumonia	15 (75)	6 (86)	3 (75)	3 (75)
GOLD Grade (1-4) at Screening				
Grade 1 (mild): Percent predicted FEV_1 ≥80%	0	0	0	0
Grade 2 (moderate): 50%≤ Percent predicted FEV_1 <80%	5 (25)	4 (57)	1 (25)	1 (25)
Grade 3 (severe): 30%≤ Percent predicted FEV_1 <50%	13 (65)	2 (29)	3 (75)	1 (25)
Grade 4 (very severe): Percent predicted FEV_1 <30%	2 (10)	0	0	1 (25)

Source: CTT116853 CSR Table 3.125, Table 3.126
Note: Percentages calculated using the number of subjects with an event in the pneumonia AESI group as the denominator.

治療期間中の入院に至った肺炎

ITT 集団：FF/UMEC/VI 群では治療期間中に入院に至った肺炎は 10 例（1%）に認められ、11 件の入院が報告された。BUD/FOR 群では、3 例（1%未満）に認められ、3 件の入院が報告された。BUD/FOR 群の 1 例に後観察期間中に肺炎が発現したが、入院の必要はなかった。

EXT 集団：治療期間中に入院に至った肺炎は FF/UMEC/VI 群及び BUD/FOR 群の各 4 例（各 2%）に発現し、各群で 4 件の入院が報告された。

胸部画像検査

COPD 増悪と肺炎の臨床的特徴には共通する部分があり、CTT116853 試験では肺炎であることを確認するため、肺炎が疑われる被験者及び中等度又は重度の COPD 増悪の被験者に胸部画像検査を実施することとしていた。肺炎が疑われる被験者で実施した胸部画像検査のデータを表 2.7.4.2-45 に示す。中等度又は重度の COPD 増悪に対して実施した胸部画像検査のデータは、画像所見の評価に重要であり、肺炎の所見が示唆されている可能性がある。このデータについて以下に記載する。

ITT 集団：FF/UMEC/VI 群では、胸部 X 線検査又は CT スキャンを実施した治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪が 61 件あり、そのうち 7 件（6%）で浸潤が認められた。BUD/FOR 群では、胸部 X 線検査又は CT スキャンを実施した治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪が 88 件あり、そのうち 21 件（14%）で浸潤が認められた。

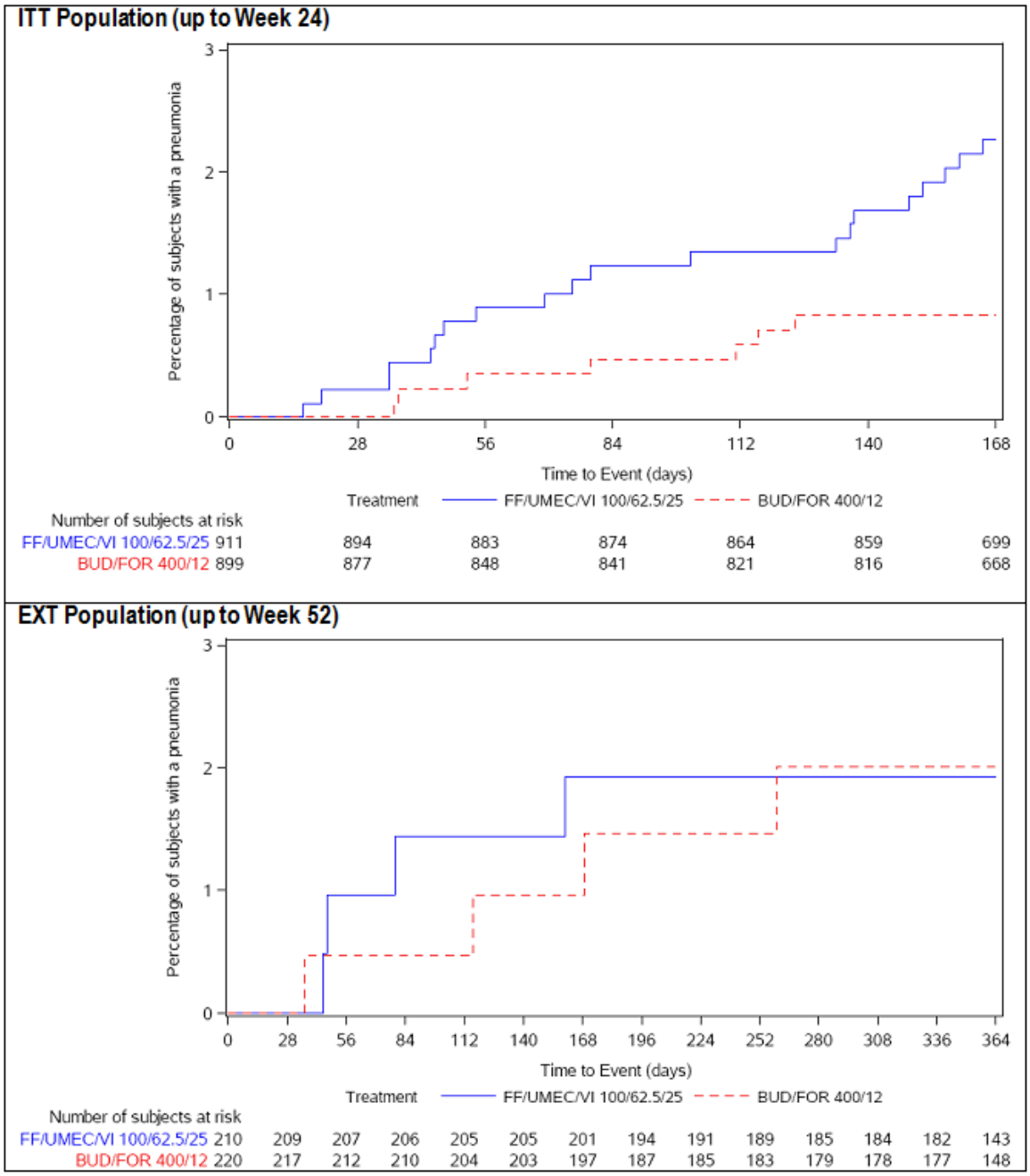
胸部 X 線検査又は CT スキャンを実施した後観察期間中の中等度又は重度の COPD 増悪が 1 件あり、その画像検査では浸潤が認められた。BUD/FOR 群では、胸部 X 線検査又は CT スキャンを実施した後観察期間中の中等度又は重度の COPD 増悪が 7 件あったが、そのいずれでも浸潤は認められなかった。

EXT 集団：FF/UMEC/VI 群では、胸部 X 線検査又は CT スキャンを実施した治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪が 22 件あり、そのうち 5 件（12%）で浸潤が認められた。BUD/FOR 群では、胸部 X 線検査又は CT スキャンを実施した治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪が 43 件あり、そのうち 6 件（8%）で浸潤が認められた。

治療期間中の肺炎グループに該当する事象の初回発現までの時間

ITT 集団：投与 24 週目までの肺炎グループに該当する事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群（20 例、2.2%）で BUD/FOR 群（7 例、0.8%）に比較し高かった（表 2.7.4.2-39）。初回発現までの時間について解析したところ、FF/UMEC/VI 群では BUD/FOR 群に比較して注目すべき有害事象としての肺炎のリスクが統計学的に有意に高かった（HR：2.71、95% CI：1.15, 6.41、p=0.023）（表 2.7.4.2-47 及び図 2.7.4.2-7）。

EXT 集団：投与 52 週目までの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、FF/UMEC/VI 群（4 例、1.9%）と BUD/FOR 群（4 例、1.8%）で同程度であった（表 2.7.4.2-39）。初回発現までの時間について解析したところ、注目すべき有害事象としての肺炎のリスクは FF/UMEC/VI 群と BUD/FOR 群で同程度であった（HR：1.00、95% CI：0.25, 4.01、p=0.997）（表 2.7.4.2-47 及び図 2.7.4.2-7）。



Source: CTT116853 CSR Figure 3.02, Figure 3.03

図 2.7.4.2-7　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事象の初回発現までの時間のカプランマイヤー曲線
（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

表 2.7.4.2-47　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事象の初回発現までの時間（日）（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

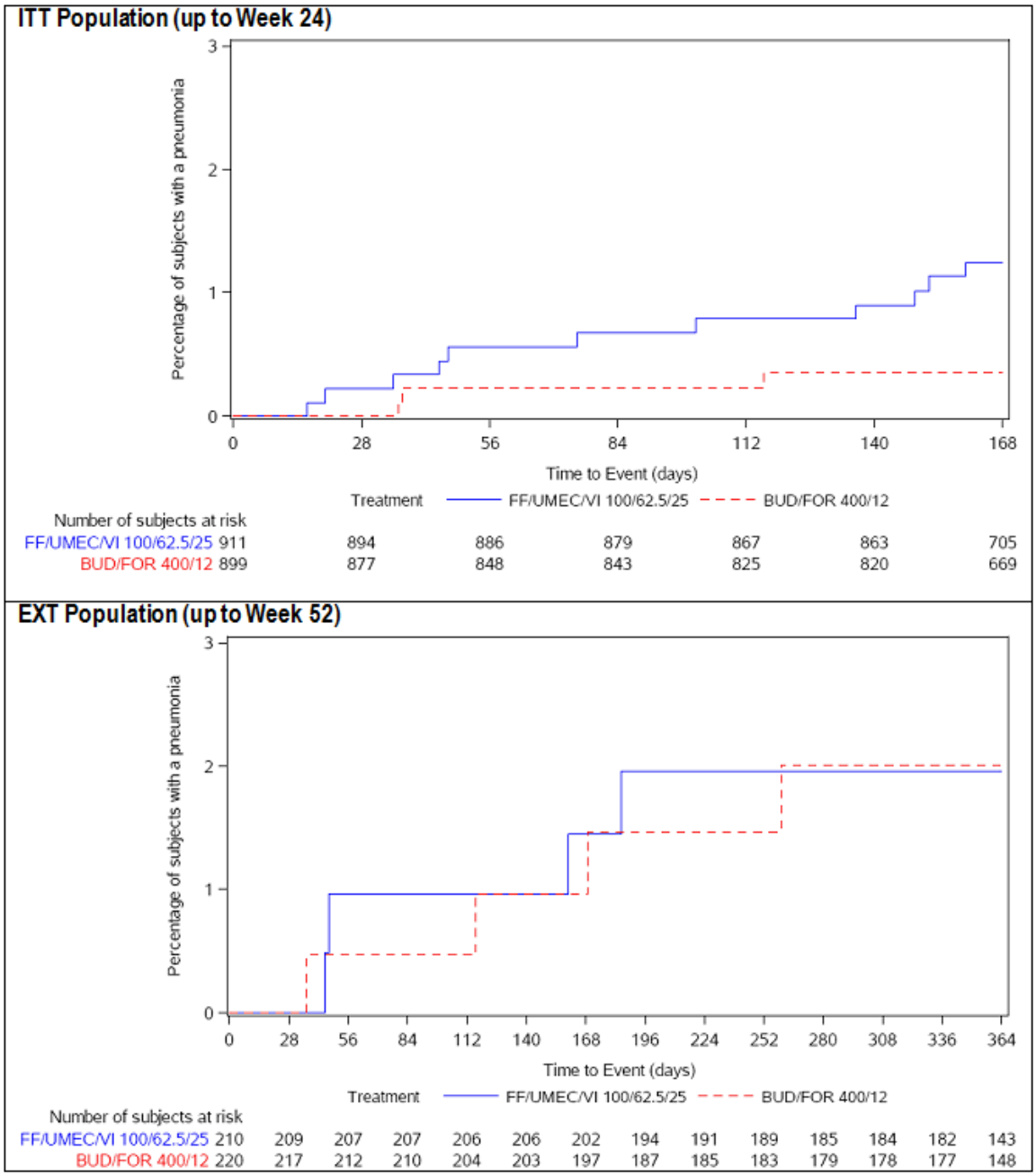
	ITT Population (Week 1-24)		EXT Population (Week 1-52)	
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=911	BUD/FOR 400/12 N=899	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=210	BUD/FOR 400/12 N=220
Number subjects with event	20 (2)	7 (<1)	4 (2)	4 (2)
Number subjects censored	891 (98)	892 (>99)	206 (98)	216 (98)
Probability of having event, %	2.2	0.8	1.9	1.8
95% CI	1.3, 3.4	0.3, 1.6	0.5, 4.8	0.5, 4.6
First quartile time to onset	NA	NA	NA	NA
FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR				
Hazard ratio	2.71	-	1.00	-
95% CI	1.15, 6.41	-	0.25, 4.01	-
p-value	0.023	-	0.997	-

Source: CTT116853 CSR Table 3.061, Table 3.063
Note: Probability of having an event and first quartile time to onset are taken from the Kaplan-Meier analysis. Hazard ratio and 95% CI are from a Cox proportional hazards model with covariates of treatment group, smoking status (Screening), and geographical region.

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初回発現までの時間

ITT 集団：投与 24 週目まで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、FF/UMEC/VI 群（11 例、1.2%）で BUD/FOR 群（3 例、0.3%）に比較し高かった。初回発現までの時間について解析したところ、FF/UMEC/VI 群では BUD/FOR 群に比較して肺炎グループに該当する重篤な事象の発現リスクが高かったが、有意差は認められなかった（HR：3.56、95% CI：0.99, 12.75、p=0.052）（図 2.7.4.2-8）。

EXT 集団：投与 52 週目まで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、FF/UMEC/VI 群（4 例、1.9%）と BUD/FOR 群（4 例、1.8%）で同程度であった。初回発現までの時間について解析したところ、肺炎グループに該当する重篤な事象の発現リスクは FF/UMEC/VI 群と BUD/FOR 群で同程度であった（HR：1.00、95% CI：0.25, 3.98、p=0.995）（図 2.7.4.2-8）。



Source: CTT116853 CSR Figure 3.04, Figure 3.05

図 2.7.4.2-8　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初回発現までの時間のカプランマイヤー曲線
（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

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時間（事後解析）

COPD 増悪と肺炎の臨床的特徴には共通する部分があることから、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時間の事後解析を実施した。

ITT 集団：投与 24 週目ま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に該当する事象の発現率は、FF/UMEC/VI 群（12.0%）で、BUD/FOR 群（14.5%）に比較し低かった。初回発現までの時間について解析したところ、FF/UMEC/VI 群では BUD/FOR 群に比較して中等度又は重度の COPD 増悪あるいは注目すべき有害事象としての肺炎に該当する事象のリスクが統計学的に有意に低かった（HR：0.75、95% CI：0.58, 0.97、p=0.027）（表 2.7.4.2-48）。

EXT 集団：投与 52 週目ま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に該当する事象の発現率は、FF/UMEC/VI 群（17.6%）で BUD/FOR 群（28.6%）に比較し低かった。初回発現までの時間について解析したところ、FF/UMEC/VI 群では BUD/FOR 群に比較して中等度又は重度の COPD 増悪あるいは注目すべき有害事象としての肺炎に該当する事象のリスクが統計学的に有意に低かった（HR：0.56、95% CI：0.38, 0.85、p=0.006）（表 2.7.4.2-48）。

表 2.7.4.2-48　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時間（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

	ITT Population (Week 24)		EXT Population (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
Number of subjects with event	109 (12)	130 (14)	37 (18)	63 (29)
Number of subjects censored	802 (88)	769 (86)	173 (82)	157 (71)
Probability of having event, %	12.0	14.5	17.6	28.6
95% CI	9.9, 14.1	12.2, 16.8	12.4, 22.8	22.6, 34.6
First quartile time to onset	NA	NA	NA	272.0
FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR				
Hazard ratio	0.75	-	0.56	-
95% CI	0.58, 0.97	-	0.38, 0.85	-
p-value	0.027	-	0.006	-

Source: CTT116853 CSR Table 2.162, Table 2.163
Note: Probability of having an event and first quartile time to onset are taken from the Kaplan-Meier analysis. Hazard ratio and 95% CI are from a Cox proportional hazards model with covariates of treatment group, smoking status (Screening), geographical region, percent predicted FEV_1 at baseline and exacerbation history (0, 1, ≥2 moderate/severe exacerbations, prior year).

2.7.4.2.1.4.2.2.4.　200109 試験/200110 試験

200109 試験/200110 試験の ITT 部分集団において、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で同程度であった。注目すべき有害事象の肺炎サブグループの肺炎

（PT）は、UMEC 62.5 µg + FF/VI 群で 2 例（1%未満）、プラセボ+ FF/VI 群で 4 例（1%未満）であった。

2.7.4.2.1.4.2.3. 心臓及び心血管系の事象

心血管系の安全性については、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性疾患を含む注目すべき有害事象に該当する有害事象（表 2.7.4.2-34）を分類して解析することにより検討した。更に、全被験者でバイタルサイン測定（2.7.4.4.1.）及び心電図（2.7.4.4.2.）を実施した。

CTT116855 試験及び CTT116853 試験では判定された心血管系の死亡及び治験責任（分担）医師が報告した死亡以外の有害事象に基づいて、事前に規定した MACE の解析を実施したので、これらの結果を本項に提示する。

事前に広義の MACE の基準を以下のように定めた（この基準を満たす事象グループは、「広義の MACE」と記載）。

- CEC 判定された心血管系の死亡
- 死亡に至った事象を除く中枢神経系出血および脳血管性疾患 SMQ
- 死亡に至った事象を除く虚血性心疾患 SMQ（心筋梗塞 SMQ 及びその他の虚血性心疾患 SMQ）

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、基本語の「心筋梗塞」及び「急性心筋梗塞」に限定して狭義の MACE と定義した。

狭義の MACE は、以下のとおり定めた（この基準を満たす事象グループは、「狭義の MACE」と記載）。

- 死亡に至った事象を除く中枢神経系出血および脳血管性疾患 SMQ
- CEC 判定された心血管系の死亡
- 基本語の「心筋梗塞」
- 基本語の「急性心筋梗塞」

2.7.4.2.1.4.2.3.1. CTT116855 試験

表 2.7.4.2-36 に示したように、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%）。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（FF/UMEC/VI 群 4%、FF/VI 群 4%、UMEC/VI 群 4%）であり、続いて心不全（SMQ）（FF/UMEC/VI 群 3%、FF/VI 群 3%、UMEC/VI 群 3%）及び高血圧（SMQ）（FF/UMEC/VI 群 3%、FF/VI 群 3%、UMEC/VI 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）

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 2.7.4.2-49）。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。

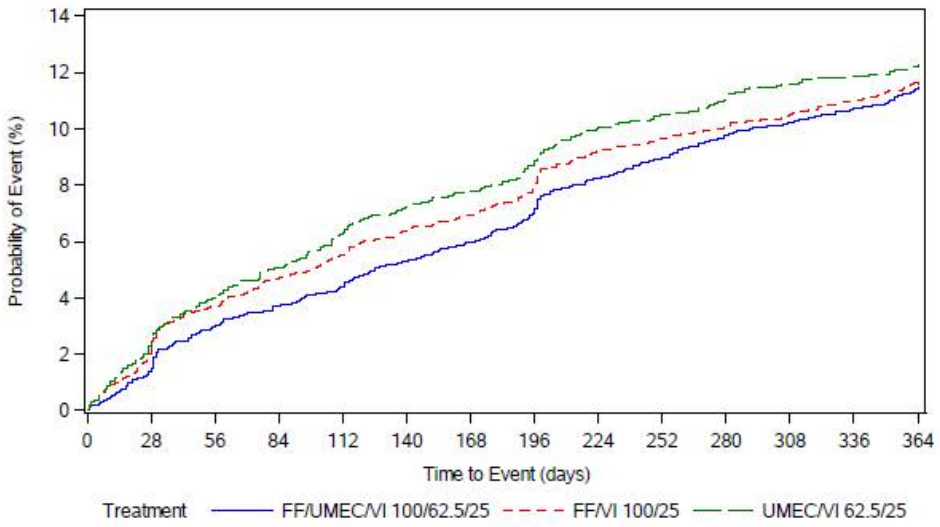
表 2.7.4.2-49　治療期間中の MACE（CTT116855 試験、ITT 集団）

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

治療期間中の注目すべき有害事象の心血管系作用グループの事象の初回発現までの時間

投与 52 週目までの治療期間中における注目すべき有害事象の心血管系作用グループの事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群［450 例（11%）］、FF/VI 群［430 例（10%）］及び UMEC/VI 群［224 例（11%）］で同程度であった（表 2.7.4.2-36）。事象の初回発現までの時間について解析した結果、FF/UMEC/VI 群の治療期間の注目すべき有害事象の心血管系作用グループの事象が発現するリスクは FF/VI 群と同程度であり（HR：0.98、95% CI：0.85, 1.11、p=0.711）、UMEC/VI 群と比較しても同程度であった（HR：0.92、95% CI：0.78, 1.08、p=0.317）（図 2.7.4.2-9）。



Number of subjects at risk														
FF/UMEC/VI 100/62.5/25	4151	4019	3849	3758	3674	3570	3511	3446	3339	3288	3228	3170	3134	2352
FF/VI 100/25	4134	3883	3652	3526	3426	3294	3228	3156	3037	2994	2956	2907	2870	2156
UMEC/VI 62.5/25	2070	1935	1812	1741	1684	1615	1579	1542	1484	1462	1436	1403	1388	1051

Source: CTT116855 CSR Figure 3.04

図 2.7.4.2-9　治療期間中の注目すべき有害事象の心血管系作用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）

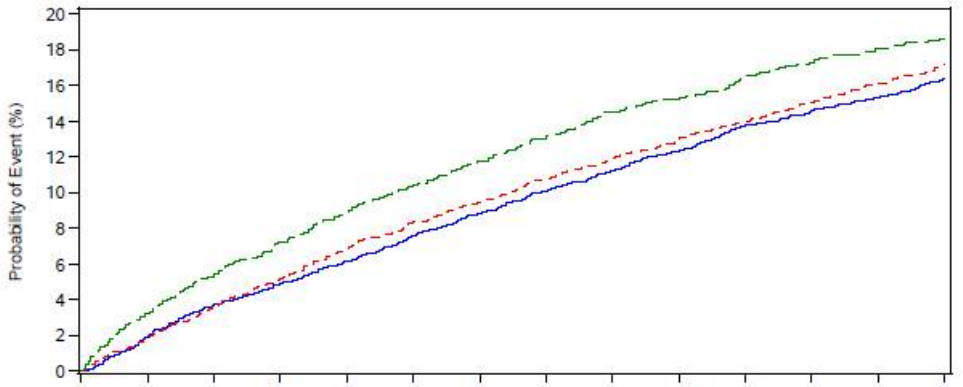
治療期間中の死亡又は入院／入院延長に至った注目すべき有害事象の心血管系作用グループの事象の初回発現までの時間

投与 52 週目までの治療期間中に発現した死亡又は入院／入院延長に至った注目すべき有害事象の心血管系作用グループの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 4%、FF/VI 群 3%、UMEC/VI 群 3%）。

事象の初回発現までの時間について解析した結果、FF/UMEC/VI 群の治療期間中に入院又は入院期間の延長あるいは死亡に至った注目すべき有害事象の心血管系作用グループの事象が発現するリスクは、FF/VI 群と同程度であり（HR：1.19、95% CI：0.93, 1.51、p=0.167）、UMEC/VI 群と比較しても同程度であった（HR：0.96、95% CI：0.72, 1.27、p=0.760）。

治療期間中の重度の COPD 増悪、死亡又は入院／入院延長に至った注目すべき有害事象の心血管系作用グループの事象、死亡又は入院／入院延長に至った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

投与 52 週目までの治療期間中に発現した重度の COPD 増悪、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の死亡又は入院／入院延長に至った事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群［631 例（15%）］及び FF/VI 群［618 例（15%）］で UMEC/VI 群［345 例（17%）］と比較して低かった。事象の初回発現までの時間について解析した結果、FF/UMEC/VI 群の治療期間中の重度の COPD 増悪若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の死亡又は入院／入院延長に至った事象が発現するリスクは、FF/VI 群と同程度であった（HR：0.94、95% CI：0.84, 1.05、p=0.276）（図 2.7.4.2-10）。FF/UMEC/VI 群の治療期間中の重度の COPD 増悪若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の死亡又は入院／入院延長に至った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低かった（HR：0.84、95% CI：0.74, 0.96、p=0.009）。



Number of subjects at risk														
FF/UMEC/VI 100/62.5/25	4151	4006	3840	3739	3645	3526	3458	3389	3296	3231	3158	3097	3052	2279
FF/VI 100/25	4134	3898	3676	3537	3417	3278	3198	3114	3010	2954	2901	2839	2795	2096
UMEC/VI 62.5/25	2070	1931	1807	1731	1673	1603	1560	1521	1463	1439	1409	1372	1356	1019

Source: CTT116855 CSR Figure 3.14

図 2.7.4.2-10　治療期間中の重度の COPD 増悪、死亡又は入院／入院延長に至った注目すべき有害事象の心血管系作用グループの事象、死亡又は入院／入院延長に至った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）

2.7.4.2.1.4.2.3.2.　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群でもすべて 1%未満であった。

2.7.4.2.1.4.2.3.3. CTT116853 試験

ITT 集団：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、その発現割合は FF/UMEC/VI 群（39 例、4.3%）と BUD/FOR 群（47 例、5.2%）で同程度であった。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高血圧であり、その発現割合は FF/UMEC/VI 群で 1.3%（12 例）及び BUD/FOR 群で 2.3%（21 例）であった。次いで多かったのは不整脈であり、その発現割合は FF/UMEC/VI 群（11 例、1.2%）と BUD/FOR 群（11 例、1.2%）で同程度であった。次に多かったのが心不全であり、その発現割合は FF/UMEC/VI 群（8 例、0.9%）と BUD/FOR 群（9 例、1.0%）で同程度であった。

EXT 集団：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、その発現割合は FF/UMEC/VI 群（18 例、8.6%）と BUD/FOR 群（22 例、10.0%）で同程度であった。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高血圧であり、その発現割合は FF/UMEC/VI 群（7 例、3.3%）と BUD/FOR 群（10 例、4.5%）で同程度であった。次いで多かったのは不整脈であり、その発現割合は FF/UMEC/VI 群で 1.9%（4 例）、BUD/FOR 群で 3.6%（8 例）であった。次に多かったのが虚血性心疾患であり、その発現割合は FF/UMEC/VI 群（4 例、1.9%）と BUD/FOR 群（3 例、1.4%）で同程度であった。

Major Adverse Cardiac Events（MACE）

CTT116853 試験の MACE を表 2.7.4.2-50 に示す。

ITT 集団：狭義の MACE を発現した被験者は、FF/UMEC/VI 群で 4 例（0.4%）及び BUD/FOR 群で 7 例（0.8%）であった。判定された心血管系の死亡は、FF/UMEC/VI 群で 2 例、BUD/FOR 群で 4 例であった。広義の MACE を発現した被験者は、FF/UMEC/VI 群で 12 例（1.3%）及び BUD/FOR 群で 11 例（1.2%）であった。

EXT 集団：狭義の MACE を発現した被験者は、FF/UMEC/VI 群で 5 例（2.4%）及び BUD/FOR 群で 2 例（0.9%）であった。判定された心血管系の死亡は、FF/UMEC/VI 群で 2 例、BUD/FOR 群で 1 例であった。広義の MACE を発現した被験者は、FF/UMEC/VI 群で 7 例（3.3%）及び BUD/FOR 群で 5 例（2.3%）であった。

表 2.7.4.2-50　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.

2.7.4.2.1.4.2.3.4.　200109 試験/200110 試験

200109 試験/200110 試験の治療期間中に発現した注目すべき有害事象の心血管系作用の要約を表 2.7.4.2-51 に示す。

注目すべき有害事象の心血管系作用の発現割合は、UMEC 62.5 µg + FF/VI 群（2%）よりプラセボ+ FF/VI 群（4%）で高かった。心血管系作用サブグループでは、不整脈及び高血圧の発現割合は UMEC 62.5 µg + FF/VI 群では 1%未満だがプラセボ+ FF/VI 群で 1%であり、その他の事象はいずれの治療群でもすべて 1%未満であった。

表 2.7.4.2-51　治療期間中に発現した注目すべき有害事象の心血管系作用の要約
（200109 試験/200110 試験、ITT 部分集団）

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	Any event	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.

2.7.4.2.1.4.2.4. 骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折

参考資料である 200109 試験及び 200110 試験では注目すべき有害事象に骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折グループが含まれないため、本項では記載しなかった。

2.7.4.2.1.4.2.4.1. CTT116855 試験

本試験では骨ミネラル濃度を測定しなかった。注目すべき有害事象である骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折グループに該当する事象に関する情報は、eCRF の有害事象／重篤な有害事象の報告ページ及び eCRF の骨折の報告ページを用いて収集したデータから把握した。eCRF に骨折の報告ページを特別に設けた目的は、本ページでしか得られない可能性のある骨折に関する追加の臨床情報を得ることであった。表 2.7.4.2-52 に示す骨折は eCRF の骨折報告ページで収集した事象であるため、その発現割合は eCRF の有害事象／重篤な有害事象の報告ページで収集したデータに基づいている表 2.7.4.2-36 の発現割合と一致しない場合がある。治験依頼者によって分類された注目すべき有害事象の骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折グループに該当する事象は、治験責任（分担）医師の判定では骨折とみなされず、骨折の報告ページに記載されなかった場合もあると考えられた。

治療期間中の注目すべき有害事象の骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折グループの事象の発現割合は、各治療群で 2%であった（表 2.7.4.2-36）。

治療期間中の骨折の発現割合は、すべての治療群で同程度であった（FF/UMEC/VI 群 2%、FF/VI 群 2%、UMEC/VI 群 1%）。骨折の duration at risk で調整した発現率は、FF/UMEC/VI 群（23.7/1000 人・年）及び FF/VI 群（20.5/1000 人・年）で UMEC/VI 群（18.8/1000 人・年）と比較して高かったが、この差は主に外傷性骨折の発現の差によるものであった（表 2.7.4.2-52）。

表 2.7.4.2-52 治療期間中の骨折（CTT116855 試験、ITT 集団）

Bone Fractures	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	
n with ≥1 bone fracture incident[2]	80 (2)	23.7 [88]	68 (2)	20.5 [71]	31 (1)	18.8 [32]
Incidents/subject, n (%)						
0	4071 (98)		4066 (98)		2039 (99)	
1	72 (2)		65 (2)		30 (1)	
≥2	8 (<1)		3 (<1)		1 (<1)	
Fracture incident[3], n (%)						
Non-traumatic	20 (23)		23 (32)		16 (50)	
Traumatic	68 (77)		48 (68)		16 (50)	
n with ≥1 bone fracture	80 (2)	25.3 [94]	68 (2)	20.8 [72]	31 (1)	20.0 [34]
Fracture location[4,5], n (%)						
Ankle joint	6 (6)		4 (6)		0	
Arm	5 (5)		5 (7)		2 (6)	
Cervical vertebra	0		1 (1)		0	
Chest	0		1 (1)		2 (6)	
Facial bone	1 (1)		3 (4)		0	

Bone Fractures	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]
Finger	2 (2)		1 (1)		1 (3)	
Foot	3 (3)		5 (7)		6 (18)	
Hand	3 (3)		8 (11)		1 (3)	
Hip	5 (5)		3 (4)		3 (9)	
Leg	10 (11)		12 (17)		3 (9)	
Lumbar vertebra	8 (9)		7 (10)		1 (3)	
Pelvis	3 (3)		2 (3)		1 (3)	
Rib	22 (23)		10 (14)		7 (21)	
Sacral vertebra	1 (1)		0		0	
Shoulder	4 (4)		5 (7)		0	
Thoracic vertebra	4 (4)		2 (3)		1 (3)	
Toe	4 (4)		1 (1)		3 (9)	
Wrist joint	13 (14)		2 (3)		3 (9)	

Source: CTT116855 CSR Table 3.055
1. Rate was event rate per 1000 subject-years calculated as the number of fracture incidents (or bone fractures) x 1000, divided by the total duration at risk.
2. If a subject suffered fractures in multiple locations with the same date of fracture, this was considered to be one fracture incident.
3. Percentages calculated using the number of bone fracture incidents as the denominator.
4. Percentages calculated using the number of bone fractures as the denominator.
5. Fracture locations are only displayed for those locations where there is at least one fracture in any treatment group.
#=number of fracture incidents (or bone fractures)

2.7.4.2.1.4.2.4.2. 200812 試験

治療期間中の骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折グループの発現割合は FF/UMEC/VI 群［5 例（1%未満）］と FF/VI+UMEC 群［6 例（1%）］で同様であった。2 例の被験者で eCRF の「骨折」のページに非外傷性骨折が記録され、いずれも FF/VI+UMEC 群の被験者であった。

2.7.4.2.1.4.2.4.3. CTT116853 試験

ITT 集団：治療期間中の骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折グループの発現割合は FF/UMEC/VI 群［4 例（0.4%）］と BUD/FOR 群［6 例（0.7%）］で同様であった。
EXT 集団：治療期間中の骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折グループの発現割合は FF/UMEC/VI 群［1 例（0.5%）］と BUD/FOR 群［1 例（0.5%）］で同様であった。

2.7.4.2.1.5. 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1. 治療期間中の有害事象の器官別大分類別の要約

2.7.4.2.1.5.1.1. CTT116855 試験

CTT116855 試験の治療期間中によくみられた有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」であり、その発現割合及び duration at risk で調整した発現率は UMEC/VI 群［38%（784 例）、797.9/1000 人・年］と比較して FF/UMEC/VI 群［43%（1804 例）、858.2/1000 人・年］及び FF/VI 群［41%（1690 例）、859.5/1000 人・年］で高かった（表 2.7.4.2-53）。次に多かった有害事象の SOC は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」で、いずれの群でも同程度の発現割合であった（FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群各 24%、UMEC/VI 群 25%）。また、duration at risk で調整した発現率は、UMEC/VI 群（462.2/1000 人・年）と比較して

FF/UMEC/VI 群（407.8/1000 人・年）及び FF/VI 群（423.4/1000 人・年）で低かった。その他の 1%以上に発現した SOC はすべての群で同程度であった。

表 2.7.4.2-53　いずれかの治療群で 1%以上に発現した治療期間中の器官別大分類（CTT116855 試験、ITT 集団）

SOC	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 event	2897 (70)	2628.6 [9765]	2800 (68)	2593.7 [8969]	1429 (69)	2580.3 [4382]
感染症および寄生虫症	1804 (43)	858.2 [3188]	1690 (41)	859.5 [2972]	784 (38)	797.9 [1355]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	976 (24)	407.8 [1515]	981 (24)	423.4 [1464]	526 (25)	462.2 [785]
筋骨格系および結合組織障害	589 (14)	225.3 [837]	535 (13)	212.8 [736]	262 (13)	222.0 [377]
胃腸障害	503 (12)	198.9 [739]	486 (12)	201.3 [696]	223 (11)	177.2 [301]
神経系障害	433 (10)	178.5 [663]	366 (9)	158.8 [549]	181 (9)	153.1 [260]
一般・全身障害および投与部位の状態	286 (7)	91.0 [338]	292 (7)	100.6 [348]	138 (7)	100.7 [171]
傷害、中毒および処置合併症	285 (7)	94.5 [351]	252 (6)	94.3 [326]	109 (5)	75.4 [128]
心臓障害	236 (6)	87.8 [326]	223 (5)	79.8 [276]	117 (6)	84.8 [144]
皮膚および皮下組織障害	209 (5)	67.6 [251]	193 (5)	62.8 [217]	109 (5)	74.8 [127]
代謝および栄養障害	207 (5)	71.3 [265]	171 (4)	62.5 [216]	107 (5)	72.4 [123]
血管障害	183 (4)	55.5 [206]	175 (4)	56.4 [195]	90 (4)	57.7 [98]
臨床検査	167 (4)	63.3 [235]	175 (4)	59.6 [206]	79 (4)	65.4 [111]
精神障害	146 (4)	44.4 [165]	127 (3)	42.2 [146]	72 (3)	47.1 [80]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	114 (3)	34.2 [127]	90 (2)	29.2 [101]	54 (3)	35.9 [61]
腎および尿路障害	81 (2)	25.0 [93]	102 (2)	35.9 [124]	47 (2)	34.2 [58]
眼障害	86 (2)	26.6 [99]	84 (2)	30.7 [106]	48 (2)	31.2 [53]
血液およびリンパ系障害	61 (1)	18.6 [69]	62 (1)	20.2 [70]	31 (1)	20.6 [35]
耳および迷路障害	71 (2)	21.0 [78]	49 (1)	15.3 [53]	20 (<1)	13.5 [23]
生殖系および乳房障害	52 (1)	15.3 [57]	43 (1)	12.7 [44]	22 (1)	13.0 [22]
免疫系障害	41 (<1)	12.4 [46]	44 (1)	13.6 [47]	20 (<1)	12.4 [21]
肝胆道系障害	44 (1)	13.7 [51]	35 (<1)	11.6 [40]	18 (<1)	12.4 [21]

Source: CTT116855 CSR Table 3.008
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

2.7.4.2.1.5.1.2.　200812 試験

200812 試験の治療期間中によくみられた有害事象の SOC（いずれかの群で 1%超で発現）を表 2.7.4.2-54 に示す。SOC 別で治療期間中に最もよくみられた有害事象は「感染症および寄生虫症」の有害事象であり、その発現割合は FF/UMEC/VI 群（28%）と FF/VI+UMEC 群（29%）で同様であった。次に多かったのは「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の有害事象であり、その発現割合は FF/UMEC/VI 群（11%）及び FF/VI+UMEC 群（12%）で同様であった。いずれかの群で 1%超に発現したその他の SOC でも、発現割合は両治療群で同様であった。

表 2.7.4.2-54　　いずれかの治療群で 1%超に発現した治療期間中の器官別大分類
（200812 試験、ITT 集団）

SOC	FF/UMEC/VI (N=527)		FF/VI+UMEC (N=528)	
	n (%)	Rate [1] [# Events]	n (%)	Rate [1] [# Events]
感染症および寄生虫症	149 (28)	838.1 [196]	151 (29)	909.0 [213]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	56 (11)	329.3 [77]	64 (12)	354.2 [83]
神経系障害	46 (9)	312.2 [73]	44 (8)	298.7 [70]
胃腸障害	34 (6)	162.5 [38]	35 (7)	183.5 [43]
筋骨格系および結合組織障害	34 (6)	196.7 [46]	32 (6)	170.7 [40]
皮膚および皮下組織障害	17 (3)	72.7 [17]	15 (3)	68.3 [16]
心臓障害	13 (2)	68.4 [16]	13 (2)	68.3 [16]
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (2)	68.4 [16]	10 (2)	42.7 [10]
傷害、中毒および処置合併症	12 (2)	51.3 [12]	15 (3)	76.8 [18]
臨床検査	12 (2)	81.2 [19]	6 (1)	29.9 [7]
血管障害	10 (2)	47.0 [11]	15 (3)	76.8 [18]
代謝および栄養障害	9 (2)	38.5 [9]	7 (1)	29.9 [7]
精神障害	8 (2)	42.8 [10]	3 (<1)	12.8 [3]

Source: 200812 CSR Table 3.3
MedDRA Ver.20.0/MedDRA J Ver.20.0
1. Event rate calculated as: (number of events x 1000)/total treatment exposure.

2.7.4.2.1.5.1.3.　　CTT116853 試験

CTT116853 試験の治療期間中のいずれかの治療群で 1%超に発現した SOC の有害事象を表 2.7.4.2-55 に示す。

ITT 集団：治療期間中に最も多くみられた SOC の有害事象は、「感染症および寄生虫症」であり、その発現割合は FF/UMEC/VI 群（168 例、18%）で BUD/FOR 群（132 例、15%）に比較し高かった。次いで多かったのは「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であり、その発現割合は FF/UMEC/VI 群（51 例、6%）で BUD/FOR 群（85 例、9%）に比較し低かった。いずれかの治療群で 1%超に発現したその他の SOC の有害事象については、それぞれの発現割合は両治療群で同程度であった。

EXT 集団：治療期間中に最も多くみられた SOC の有害事象は、「感染症および寄生虫症」の有害事象であり、その発現割合は FF/UMEC/VI 群（50 例、24%）と BUD/FOR 群（56 例、25%）で同程度であった。次いで多かったのは「神経系障害」であり、その発現割合は FF/UMEC/VI 群（26 例、12%）で BUD/FOR 群（33 例、15%）に比較し低かった。その次に多くみられたのが「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であり、その発現割合は FF/UMEC/VI 群（17 例、8%）で BUD/FOR 群（34 例、15%）に比較し低かった。いずれかの治療群で 1%超に発現したその他の SOC の有害事象については、それぞれの発現割合は両治療群で同程度であった。

表 2.7.4.2-55　いずれかの治療群で 1%超に発現した治療期間中の器官別大分類
（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

SOC	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	
感染症および寄生虫症	168 (18)	530.7 [216]	132 (15)	431.5 [168]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	51 (6)	167.1 [68]	85 (9)	274.8 [107]
神経系障害	60 (7)	238.3 [97]	69 (8)	264.5 [103]
筋骨格系および結合組織障害	57 (6)	199.0 [81]	50 (6)	161.8 [63]
胃腸障害	56 (6)	181.8 [74]	50 (6)	172.1 [67]
一般・全身障害および投与部位の状態	26 (3)	68.8 [28]	23 (3)	74.5 [29]
心臓障害	16 (2)	41.8 [17]	23 (3)	66.8 [26]
臨床検査	19 (2)	46.7 [19]	15 (2)	79.6 [31]
血管障害	16 (2)	49.1 [20]	16 (2)	51.4 [20]
傷害、中毒および処置合併症	11 (1)	27.0 [11]	15 (2)	43.7 [17]
皮膚および皮下組織障害	14 (2)	44.2 [18]	11 (1)	33.4 [13]
EXT Population (52 weeks), N	210		220	
感染症および寄生虫症	50 (24)	370.7 [73]	56 (25)	421.3 [82]
神経系障害	26 (12)	259.0 [51]	33 (15)	272.3 [53]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (8)	132.0 [26]	34 (15)	210.7 [41]
筋骨格系および結合組織障害	16 (8)	137.1 [27]	15 (7)	113.0 [22]
胃腸障害	10 (5)	55.9 [11]	17 (8)	143.9 [28]
心臓障害	6 (3)	35.5 [7]	12 (5)	61.7 [12]
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (3)	35.5 [7]	8 (4)	56.5 [11]
血管障害	9 (4)	55.9 [11]	6 (3)	41.1 [8]
臨床検査	3 (1)	15.2 [3]	6 (3)	36.0 [7]
傷害、中毒および処置合併症	2 (<1)	10.2 [2]	6 (3)	30.8 [6]
精神障害	4 (2)	30.5 [6]	3 (1)	20.6 [4]
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (2)	25.4 [5]	2 (<1)	10.3 [2]
皮膚および皮下組織障害	4 (2)	20.3 [4]	2 (<1)	15.4 [3]
耳および迷路障害	1 (<1)	5.1 [1]	4 (2)	20.6 [4]
代謝および栄養障害	0	0	4 (2)	25.7 [5]

Source: CTT116853 CSR Table 3.006, Table 3.007
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.

2.7.4.2.1.5.2.　200109 試験/200110 試験

200109 試験/200110 試験の治療期間中のいずれかの治療群で 1%超に発現した SOC の有害事象を表 2.7.4.2-56 に示す。

治療群間で、治療期間中の SOC の有害事象の発現割合に特に差は認められなかった。最も多くみられた SOC は「感染症および寄生虫症」であり、その発現割合は UMEC 62.5 μg + FF/VI 群で 11%、プラセボ+ FF/VI 群で 18%であった。

表 2.7.4.2-56　いずれかの治療群で 1%超に発現した治療期間中の器官別大分類（200109 試験/200110 試験、ITT 部分集団）

SOC	Number (%) of Subjects	
	Placebo + FF/VI 100/25 (N=412)	UMEC 62.5 + FF/VI100/25 (N=412)
感染症および寄生虫症	74 (18)	47 (11)
胃腸障害	28 (7)	27 (7)
神経系障害	22 (5)	29 (7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (4)	26 (6)
筋骨格系および結合組織障害	27 (7)	25 (6)
傷害、中毒および処置合併症	11 (3)	8 (2)
心臓障害	9 (2)	4 (<1)
血管障害	8 (2)	2 (<1)

Source: 200109/200110 Integrated data Table 5.22
MedDRA Ver.17.1/MedDRA J Ver.17.1

2.7.4.2.2.　個別有害事象の文章による説明

本承認申請における、すべての死亡、死亡以外の重篤な有害事象、あるいは治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象を発現した症例の叙述の記載場所を表 2.7.4.2-57 に示す。

また、翻訳された症例の叙述（治験依頼者の見解を含む）については、評価資料である CTT116855 試験及び 200812 試験の死亡例及び治験薬と因果関係のある重篤な有害事象を 2.7.6.に添付した。

表 2.7.4.2-57　本承認申請における死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、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症例の叙述の記載場所

Study	Death	Non-fatal SAE	Permanent Discontinuation of Study Drug or Withdrawal from the Study due to AE
	Location	Location	Location
Clinical Studies			
CTT116855	CSR Section 15.1	CSR Section 15.1	CSR Section 15.2
200812	CSR Section 11.1	CSR Section 11.1	CSR Section 11.2
CTT116853	CSR Section 13.1	CSR Section 13.2	CSR Section 13.3
200109	CSR Section 10.1	CSR Section 10.2	CSR Section 10.4
200110	CSR Section 10.1	CSR Section 10.2	CSR Section 10.3
Clinical Pharmacology Studies			
CTT116415	None reported	CSR Section 10	None reported
200587	None reported	None reported	None reported

2.7.4.3.　臨床検査値の評価

CTT116855 試験では、スクリーニング時、無作為化割付け時（血液学的検査のみ）、投与 16、28 週目及び投与 52 週目又は該当する場合は治験薬の投与中止来院時に、通常の非空腹時の臨床検査を実施した。

高血糖及び低カリウム血症は、一部の β_2 刺激薬及びステロイド薬の作用として知られており（ステロイド薬は高血糖のみ）、一般に全身曝露量に関係している。グルコース及びカリウムは、同試験では通常の臨床検査の一環として評価するとともに、カリウムへの作用及び高血糖／糖尿病の発症という注目すべき有害事象としても評価した（2.7.4.2.1.4.2.）。副

腎抑制及び血清コルチゾール減少等の視床下部 - 下垂体 - 副腎皮質系（HPA-axis）への作用は、ICS のクラスエフェクトとして知られている。本承認申請において臨床データパッケージに含まれる臨床試験では特にコルチゾールの検査値に関する特別な評価は行わなかったが、副腎抑制に関連する注目すべき有害事象について評価した。

200812 試験では、スクリーニング時、投与 24 週目又は該当する場合は治験薬の投与中止来院時に臨床検査を実施した。治験責任（分担）医師の判断により、有害事象の追跡調査として血液生化学的検査又は血液学的検査を実施することができた。

CTT116853 試験では、スクリーニング時、投与 12 週目及び投与 24 週目（一部の被験者では投与 52 週目）又は該当する場合は治験薬の投与中止来院時に、通常の非空腹時の臨床検査を実施した。CTT116855 試験と同様に、グルコース及びカリウムは、同試験では通常の臨床検査の一環として評価するとともに、カリウムへの作用及び高血糖／糖尿病の発症という注目すべき有害事象としても評価した（2.7.4.2.1.4.2.）。また、副腎抑制についても CTT116855 試験と同様に、副腎抑制に関連する注目すべき有害事象について評価した。

200109 試験及び 200110 試験では、治験責任（分担）医師が被験者の適格性を判定することを目的として、血液生化学的検査及び血液学的検査をスクリーニング時に限り実施した。治験責任（分担）医師の判断により、有害事象の追跡調査として血液生化学的検査又は血液学的検査を実施することができた。

2.7.4.3.1. 血液生化学的検査

2.7.4.3.1.1. CTT116855 試験

被験者は血液生化学検査時に空腹時採血を必須としなかった。血液生化学検査項目の平均値は全体的にすべての治療群で同程度であった。ベースラインからの変化量の平均値は試験期間を通してすべての治療群で軽微であった。ベースライン後のいずれかの時点（治療期間中の予定及び予定外の来院を含む）において基準値外に変化した被験者の割合はすべての治療群で概ね同程度であり、被験者の割合が高かった項目はグルコース高値（FF/UMEC/VI 群 27%、FF/VI 群 29%、UMEC/VI 群 27%）、クレアチニン低値（FF/UMEC/VI 群 22%、FF/VI 群 24%、UMEC/VI 群 22%）、重炭酸塩低値（FF/UMEC/VI 群 16%、FF/VI 群 15%、UMEC/VI 群 18%）及びγグルタミルトランスフェラーゼ高値（FF/UMEC/VI 群 14%、FF/VI 群 13%、UMEC/VI 群 16%）であった。

ベースライン後の基準値外への変化

血液生化学的検査値が基準値より増加又は減少した被験者の割合は、すべての治療群で概ね同程度であった（表 2.7.4.3-1）。ベースライン後のいずれかの来院時に基準値から外れた被験者の割合が最も多かった検査項目は、グルコース値の増加であった。グルコース値の変化はすべての治療群で同様であり、また被験者が採血前に必ずしも空腹状態でなかった点に注意すべきである。

表 2.7.4.3-1　ベースライン後のいずれかの時点において基準値外に変化した血液生化学的検査項目（いずれかの治療群で 2%超）（CTT116855 試験、ITT 集団）

Clinical Chemistry Parameter	Change from Baseline	Number (%) of Subjects		
		FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
Alanine aminotransferase (IU/L)	To High	131 (3)	115 (3)	63 (4)
Aspartate aminotransferase (IU/L)	To High	99 (3)	86 (2)	53 (3)
Alkaline phosphatase (IU/L)	To High	167 (4)	136 (4)	65 (4)
Calcium (mmol/L)	To High	97 (3)	92 (3)	48 (3)
Chloride (mmol/L)	To High	207 (5)	164 (5)	93 (5)
Creatine kinase (IU/L)	To High	271 (7)	234 (7)	143 (8)
Creatinine (µmol/L)	To Low	344 (9)	380 (11)	148 (9)
Carbon dioxide (mmol/L)	To Low	516 (14)	442 (13)	288 (17)
Gamma glutamyl transferase (IU/L)	To High	218 (6)	192 (5)	120 (7)
Glucose (mmol/L)	To Low	107 (3)	114 (3)	55 (3)
	To High	618 (16)	625 (18)	299 (17)
Potassium (mmol/L)	To High	153 (4)	156 (4)	79 (5)
Phosphate (mmol/L)	To Low	143 (4)	141 (4)	93 (5)
	To High	222 (6)	229 (7)	104 (6)
Sodium (mmol/L)	To Low	148 (4)	129 (4)	68 (4)
Urate (µmol/L)	To Low	166 (4)	181 (5)	89 (5)
	To High	202 (5)	166 (5)	101 (6)
Urea (mmol/L)	To High	132 (4)	133 (4)	78 (5)

Source: CTT116855 CSR Table 3.062
Note: Includes labs performed at scheduled, unscheduled, and study treatment discontinuation visits. Subjects could have values that fall in more than one category.
IU=International Units

2.7.4.3.1.2.　200812 試験

血液生化学的検査の平均値は、スクリーニング、ベースライン又はベースライン後のいずれの来院時においても FF/UMEC/VI 群と FF/VI+UMEC 群で同程度であった。血液生化学的検査のベースラインからの変化量の平均値は両治療群で同程度であった。

血液生化学的検査項目の大半で、基準値外の検査値を示した被験者は少数であった。ベースライン後に基準値外の検査値を示した被験者がよくみられた検査項目はグルコース高値（FF/UMEC/VI 群 18%、FF/VI+UMEC 群 19%）及びクレアチニン低値（FF/UMEC/VI 群 14%、FF/VI+UMEC 群 17%）であった。

ベースライン後の基準値外への変化

血液生化学的検査項目でベースライン後に基準値外（高値又は低値）への変化がみられた被験者の割合は FF/UMEC/VI 群及び FF/VI+UMEC 群間で同程度であった。ベースライン後に基準値外に変化した被験者がよくみられた検査項目はグルコース増加（FF/UMEC/VI 群 7%、FF/VI+UMEC 群 10%）、重炭酸塩減少（両治療群ともに 6%）及びクレアチニン減少（FF/UMEC/VI 群 5%、FF/VI+UMEC 群 6%）であった。

2.7.4.3.1.3. CTT116853 試験

ITT 集団：血液生化学的検査の各項目の平均値は、試験期間を通じて FF/UMEC/VI 群と BUD/FOR 群で同程度であった。血液生化学的検査値の試験期間中におけるベースラインからの変化は、いずれの治療群でもほとんどみられなかった。血液生化学的検査で、基準値を外れた検査値を示した被験者の割合はほとんどの項目で低かった。ベースライン後に基準値を外れた検査値として最も多くみられたのは、クレアチニン低値であった（各群 21%）。次に多くみられたのはグルコース高値であった（FF/UMEC/VI 群 22%、BUD/FOR 群 19%）。

EXT 集団：血液生化学的検査の各項目の平均値は、試験期間を通じて FF/UMEC/VI 群と BUD/FOR 群で同程度であった。血液生化学的検査値の試験期間中におけるベースラインからの変化は、いずれの治療群でもほとんどみられなかった。血液生化学的検査で、基準値を外れた検査値を示した被験者の割合はほとんどの項目で低かった。ベースライン後に基準値を外れた検査値として最も多くみられたのは、グルコース高値であった（FF/UMEC/VI 群 34%、BUD/FOR 群 27%）。次に多くみられたのはクレアチニン低値であった（FF/UMEC/VI 群 28%、BUD/FOR 群 24%）。

ベースライン後の基準値外への変化

ベースライン後のいずれかの時点において基準値外に変化した血液生化学的検査の結果を表 2.7.4.3-2 に示す。

ITT 集団：ベースライン後のいずれかの時点において基準値外への変化が多くみられた血液生化学的検査項目は、グルコース、重炭酸塩、クレアチンキナーゼ及びクレアチニンであった。これらの発現割合は、重炭酸塩（FF/UMEC/VI 群 11%、BUD/FOR 群 6%）を除き、両治療群で同程度であった。いずれかの治療群において 2%超の被験者で基準値より高値又は低値への変化が認められた他の血液生化学的検査項目すべてについて、発現割合は FF/UMEC/VI 群と BUD/FOR 群で同程度であった。

EXT 集団：ベースライン後のいずれかの時点において基準値外への変化が多くみられた血液生化学的検査項目は、グルコース、クレアチニン、クレアチンキナーゼ及び重炭酸塩であり、これらの発現割合は両治療群で同程度であった。いずれかの治療群において 2%超の被験者で基準値より高値又は低値への変化が認められた他の血液生化学的検査項目すべてについて、発現割合は FF/UMEC/VI 群と BUD/FOR 群で同程度であった。

表 2.7.4.3-2　ベースライン後のいずれかの時点において基準値外に変化した血液生化学的検査項目（いずれかの治療群で 2%超）（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

Clinical Chemistry Parameter	Change from Baseline	Number (%) of Subjects	
		FF/UMEC/VI 100/62.5/25	BUD/FOR 400/12
ITT Population (up to 24 weeks), N		911	899
Alanine Aminotransferase (IU/L)	To High	31 (3)	30 (3)
Aspartate Aminotransferase (IU/L)	To High	35 (4)	28 (3)
Bilirubin (µmol/L)	To High	21 (2)	24 (3)
Chloride (mmol/L)	To High	50 (6)	38 (4)
Creatine Kinase (IU/L)	To High	77 (9)	79 (9)
Creatinine (µmol/L)	To Low	62 (7)	64 (7)
Carbon Dioxide (mmol/L)	To Low	100 (11)	56 (6)
Gamma Glutamyl Transferase (IU/L)	To High	49 (6)	43 (5)
Glucose (mmol/L)	To High	94 (11)	89 (10)
Potassium (mmol/L)	To High	53 (6)	33 (4)
Phosphate (mmol/L)	To Low	31 (3)	32 (4)
	To High	38 (4)	30 (3)
Urate (µmol/L)	To Low	24 (3)	25 (3)
	To High	53 (6)	46 (5)
Urea (mmol/L)	To High	25 (3)	29 (3)
EXT Population (up to 52 weeks), N		210	220
Alanine Aminotransferase (IU/L)	To High	10 (5)	7 (3)
Aspartate Aminotransferase (IU/L)	To High	10 (5)	5 (2)
Bilirubin (µmol/L)	To High	6 (3)	12 (6)
Calcium (mmol/L)	To High	9 (4)	5 (2)
Chloride (mmol/L)	To High	14 (7)	17 (8)
Creatine Kinase (IU/L)	To High	28 (14)	26 (12)
Creatinine (µmol/L)	To Low	29 (14)	28 (13)
	To High	7 (3)	4 (2)
Carbon Dioxide (mmol/L)	To Low	29 (14)	21 (10)
Gamma Glutamyl Transferase (IU/L)	To High	14 (7)	19 (9)
Glucose (mmol/L)	To Low	2 (<1)	7 (3)
	To High	37 (18)	31 (14)
Potassium (mmol/L)	To High	21 (10)	19 (9)
Phosphate (mmol/L)	To Low	8 (4)	10 (5)
	To High	20 (10)	16 (7)
Sodium (mmol/L)	To Low	6 (3)	3 (1)
Urate (µmol/L)	To Low	4 (2)	8 (4)
	To High	14 (7)	13 (6)
Urea (mmol/L)	To High	11 (5)	15 (7)

Source: CTT116853 CSR Table 3.077, Table 3.078
Note: Any post baseline includes labs performed at scheduled, unscheduled, and study treatment discontinuation visits. Subjects could have values that fall in more than one category.

2.7.4.3.1.4.　200109 試験及び 200110 試験

200109 試験及び 200110 試験では、治験責任（分担）医師が被験者の適格性を判定することを目的として、血液生化学的検査をスクリーニング時に限り実施した。

2.7.4.3.2.　肝機能検査

5 試験（CTT116855 試験、200812 試験、CTT116853 試験、200109 試験及び 200110 試験）すべてで、事前に治験依頼者が肝機能検査値に基づく中止基準及び追跡調査基準を規定し、被験者の安全性を確保するとともに、肝事象の病因を評価した。これらの基準は、各試験の

治験実施計画書に規定した。肝機能検査値に基づく中止基準のいずれかに該当した場合は、個々の試験の治験実施計画書の規定に従った追跡調査を実施して被験者の状態を評価する必要があった。

GSK では、ALT 及びビリルビンについて、ULN 及び／又は INR に基づく中止基準を規定しており、第 III～IV 相試験における肝機能検査値に関する標準的な中止基準は以下のとおりである。

- ALT が ULN の 3 倍以上かつビリルビンが ULN の 2 倍以上（直接ビリルビンが 35%超）（あるいは INR が測定されている場合に、ALT が ULT の 3 倍以上かつ INR が 1.5 超）
- ALT が ULN の 8 倍以上
- ULT の 5 倍以上、8 倍未満の ALT が 2 週間以上持続
- 肝炎に関連すると考えられる症状（疲労、悪心、嘔吐、右上腹部の疼痛又は圧痛、黄疸等）あるいは過敏症の症状（発熱、発疹、好酸球増加等）の発現又は悪化を伴う場合は ALT が ULN の 3 倍以上
- ALT が ULN の 5 倍以上、8 倍未満であり、毎週 1 回のモニタリングを 2 週間以上実施できない。

薬物に起因する可能性があり高ビリルビン血症を伴う肝障害の全事象（ALT が ULN の 3 倍以上かつビリルビンが ULN の 2 倍以上及び／又は INR が 1.5 超と定義）すなわち Hy's Law に該当する場合は、ただちに治験薬の投与を中止し、重篤な有害事象として報告することとした。

注：検査が可能な場合、ビリルビン分画を行った。検査が不可能な場合、尿検査で直接ビリルビンの上昇を示し、肝障害を示唆する尿中ビリルビンの存在を確認した。検査が不可能な場合で、総ビリルビンが ULN の 2 倍以上となったときにも、重篤な有害事象として報告した。INR を測定した場合は、その値を重篤な有害事象の報告ページに記載した。INR が 1.5 超の場合は重度の肝障害が示唆された。

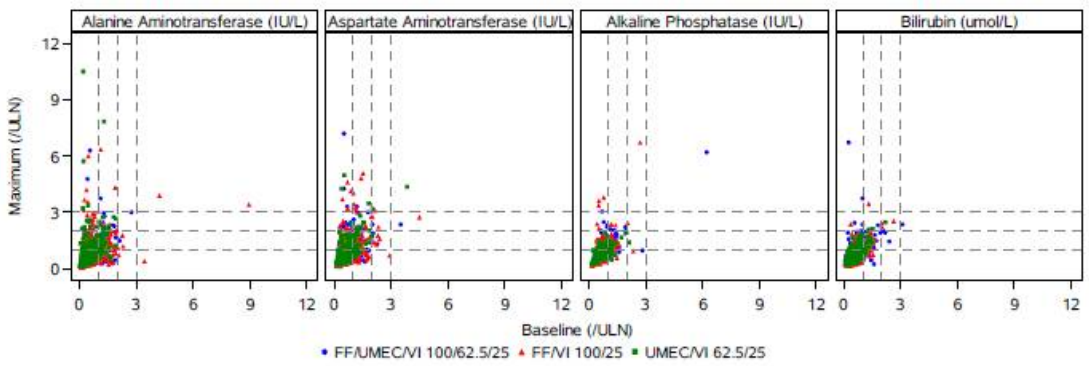
2.7.4.3.2.1. CTT116855 試験

いずれの治療群でも、ALT 又は AST が ULN の 3 倍超、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 倍超になった被験者はごく少数であった（図 2.7.4.3-1）。

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 例であり、その内訳は各治療群で 1 例であった。この 3 例の肝機能モニタリング事象はいずれも治療期間中に発現していた。重篤な有害事象の肝機能モニタリング事象は 2 例で報告された。6[redacted] 歳の白人男性で重篤な有害事象として肝酵素上昇が報告されたが、治験薬との因果関係はないと治験責任（分担）医師により判断され、転帰は回復／消失であった。7[redacted] 歳のアジア人男性で、重篤な有害事象として胆石症が報告されたが、治験薬との因果関係はないと治験責任（分担）医師により

判断され、転帰は回復／消失であった。もう 1 例の肝機能モニタリング事象は重篤な有害事象ではなく、これについて以下に記載する。

UMEC/VI 群の 5[redacted] 歳の男性が、[redacted] 年 2 月 22 日（投与 52 週目の来院時）に肝機能検査値による中止基準に該当した。スクリーニング来院（　前年*　2 月 9 日）の時点で、同被験者の ALT は正常（11 IU/L、基準値：0～48）、AST は正常（14 IU/L、基準値：0～42）、アルカリホスファターゼも正常であった（54 IU/L、基準値：20～125）。肝機能検査値による中止基準に該当する事象の発現前後に同被験者で報告された有害事象は、ゆるい便（　同年* 2 月 17 日～ 同年* 2 月 23 日）、回転性めまい（ 同年* 2 月 17 日～ 同年* 2 月 28 日）、頭痛（ 同年* 2 月 17 日～ 同年* 2 月 26 日）、上腹部痛（　同年*　2 月 17 日～　同年* 2 月 26 日）及び ALT 増加（505 IU/L）（　同年* 2 月 22 日～　同年* 3 月 2 日）であった。同被験者への治験薬の投与を中止した。この肝機能モニタリング事象に関して重篤な有害事象としての報告はなかった。治験責任（分担）医師は、これらの有害事象のいずれも治験薬との因果関係はないと判断した。有害事象の転帰はすべて回復／消失であった。この被験者は平均 20単位／週の飲酒をしていた。肝臓既往歴の報告はなかった。



Source: CTT116855 CSR Figure 3.18
Note: Included data from scheduled, unscheduled, and study treatment discontinuation visits.
Note: Threshold values, which might be considered as potential values of clinical concern were: 3x ULN for alanine aminotransferase and 2x ULN for bilirubin.
Note: Excluded Subject [redacted] with a maximum/ULN of Alanine aminotransferase (IU/L)=1.92, Aspartate aminotransferase (IU/L)=3.40, Alkaline phosphatase (IU/L)=2.69, and Bilirubin (µmol/L)=22.95

図 2.7.4.3-1　肝機能検査のベースラインとベースライン後最大値のトレリス表示（CTT116855 試験、ITT 集団）

2.7.4.3.2.2.　200812 試験

200812 試験では、いずれの治療群でも肝機能検査値に基づく中止基準及び追跡調査基準に合致する肝機能検査値異常は認められなかった。

2.7.4.3.2.3.　CTT116853 試験

いずれの治療群でも、ALT 又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が ULN の 3 倍超、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 倍超になった

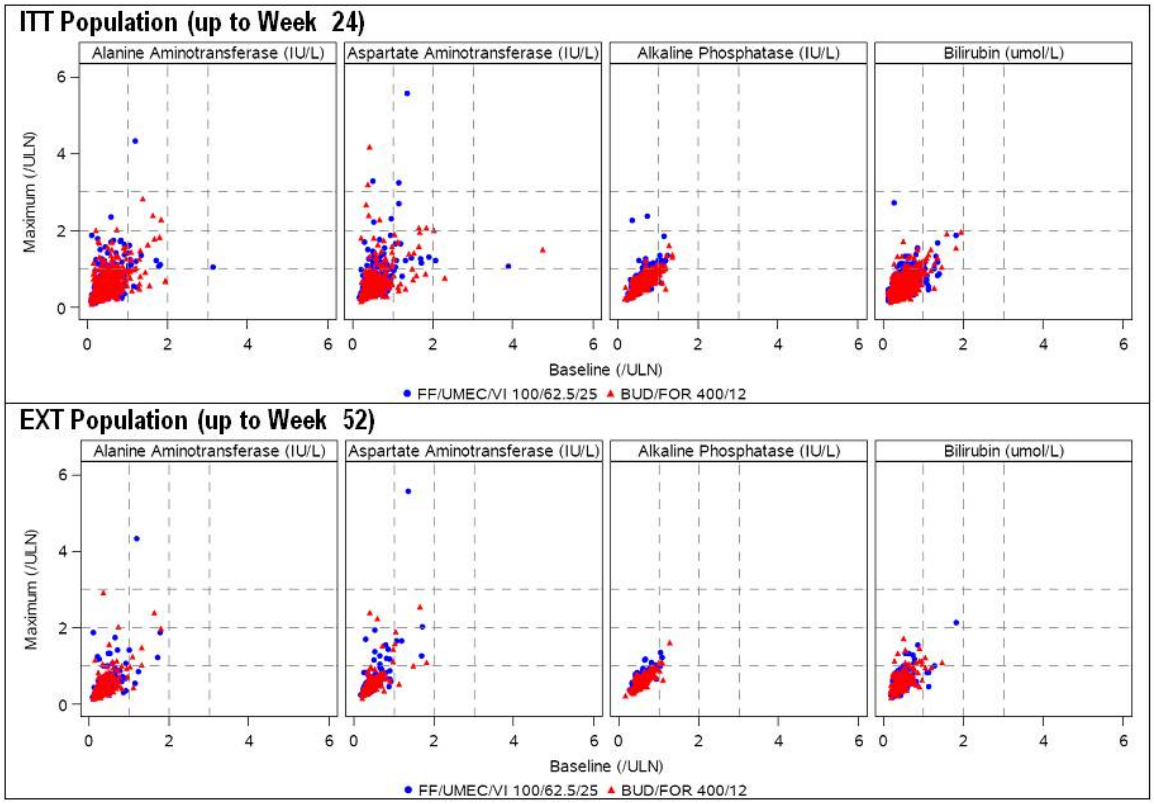
*新薬承認情報提供時に置き換え

被験者はごく少数であった（図 2.7.4.3-2）。同時点で ALT が ULN の 3 倍以上かつビリルビンが ULN の 2 倍以上になった被験者はいなかった。

BUD/FOR 群の 7[redacted] 歳の男性（被験者番号[redacted]）が、[redacted]年 11 月 18 日（投与 167 日目）に肝機能検査値に基づく中止基準に合致し、同日に治験薬の投与を中止した。スクリーニング時の ALT 及び AST は正常であり、肝事象発現時点で肝臓関連の病態（ウイルス性肝炎、アルコール性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、胆嚢疾患等）はなかった。治験薬投与中の 同年* 11 月 18 日に、ALT は ULN の 40.19 倍、AST は 43.98 倍、アルカリホスファターゼは 0.63 倍、ビリルビンは 0.64 倍であった。同年* 12 月 11 日には ALT 及び AST が基準値に戻り、同事象は消失した。治験薬の投与は再開しなかった。この被験者では、 同年* 11 月 18 日に重篤な有害事象の心房粗動も発現したが、同年* 11 月 23 日に消失した。

FF/UMEC/VI 群の 5[redacted] 歳の男性（被験者番号[redacted]）が、[redacted]年 6 月 11 日（投与 81 日目）に肝機能モニタリング基準に合致した。スクリーニング時の ALT（ULN の 1.19 倍）及び AST（ULN の 1.36 倍）はやや高かった。冠動脈疾患、高血圧及び糖尿病の既往歴があり、スクリーニング時に C 型肝炎抗体検査陽性であった。同年* 6 月 11 日に総ビリルビンは正常であったが ALT が ULN の 3.58 倍となり、CTT116853 試験の治験実施計画書に従って肝機能検査の追跡調査基準に合致すると判断された。同年* 7 月 28 日に、ALT 及び AST はベースライン値に戻り、同事象は消失した。治験薬の投与は継続し、翌年* 3 月 22 日（52 週目来院）の最終測定時点で ALT は ULN の 2.4 倍、AST は ULN の 2.67 倍であった。 同年* 6 月 26 日に有害事象として慢性 C 型肝炎増悪が発現し、同年* 7 月 28 日に消失した。

*新薬承認情報提供時に置き換え



Source: CTT116853 CSR Figure 3.06, Figure 3.07
Note: Includes data from scheduled, unscheduled and study treatment discontinuation visits.
Note: Threshold values, which might be considered as potential values of clinical concern are:
3 times the ULN for Alanine Aminotransferase and 2 times the ULN for bilirubin.
Note: ITT Population excludes subject [redacted] with maximum/ULN of Alanine Aminotransferase (IU/L) = 40.19, Aspartate Aminotransferase (IU/L) = 43.98, Alkaline Phosphatase (IU/L) = 0.63 and Bilirubin (umol/L) = 0.64.

図 2.7.4.3-2 肝機能検査のベースラインとベースライン後最大値のトレリス表示（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

2.7.4.3.2.4. 200109 試験及び 200110 試験

200109 試験及び 200110 試験では、UMEC 62.5 μg + FF/VI 群及びプラセボ+ FF/VI 群のいずれにおいても、肝機能検査値に基づく中止基準及び追跡調査基準に合致する肝機能検査値異常は認められなかった。

2.7.4.3.3. 血液学的検査

2.7.4.3.3.1. CTT116855 試験

血液学的検査項目の平均値は、試験期間を通じてすべての治療群で概ね同程度であった。血液学的検査項目のベースラインからの平均変化量は、試験期間を通じてすべての治療群で軽微であった。ベースライン後のいずれかの来院時において基準値外に変化した被験者の割合は、すべての治療群で概ね同程度であり、項目別で同被験者の割合が高かったのはヘマトクリット高値（各治療群 33%）、好中球百分率高値及び分葉核好中球百分率高値（FF/UMEC/VI 群各 26%、FF/VI 群各 27%、UMEC/VI 群各 24%）、白血球数高値（FF/UMEC/VI 群 22%、FF/VI 群 23%、UMEC/VI 群 22%）、リンパ球百分率低値

（FF/UMEC/VI 群 21%、FF/VI 群 21%、UMEC/VI 群 19%）、好中球数高値及び分葉核好中球数高値（FF/UMEC/VI 群各 20%、FF/VI 群各 19%、UMEC/VI 群各 19%）及び好酸球数低値（各治療群 19%）であった。

ベースライン後の基準値外への変化

血液学的検査値が基準値より増加又は減少した被験者の割合は、すべての治療群で概ね同程度であった（表 2.7.4.3-3）。ベースライン後のいずれかの来院時に基準値から外れた被験者の割合が最も多かった検査項目は好中球百分率の増加、分葉核好中球百分率の増加、ヘマトクリット値の増加、好中球数の増加、分葉核好中球数の増加、白血球数の増加、好酸球数の減少及びリンパ球百分率の減少であり、変化が認められた被験者の割合はすべての治療群で同程度であった（変化の範囲：13～19%）。

表 2.7.4.3-3　ベースライン後のいずれかの時点において基準値外に変化した血液学的検査項目（いずれかの治療群で 2%超）（CTT116855 試験、ITT 集団）

Haematology Parameter	Change from Baseline	Number (%) of Subjects		
		FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
Eosinophils (10^9/L)	To Low	508 (13)	495 (14)	236 (14)
	To High	227 (6)	206 (6)	137 (8)
Eosinophils/Leukocytes (%)	To High	226 (6)	216 (6)	150 (9)
Lymphocytes (10^9/L)	To Low	128 (3)	133 (4)	63 (4)
	To High	95 (3)	97 (3)	51 (3)
Lymphocytes/Leukocytes (%)	To Low	556 (15)	544 (15)	240 (14)
	To High	171 (5)	139 (4)	81 (5)
Monocytes (10^9/L)	To Low	398 (11)	382 (11)	171 (10)
	To High	107 (3)	92 (3)	46 (3)
Monocytes/Leukocytes (%)	To High	166 (4)	153 (4)	82 (5)
Neutrophils (10^9/L)	To High	562 (15)	487 (14)	252 (15)
Neutrophils/Leukocytes (%)	To Low	120 (3)	102 (3)	62 (4)
	To High	688 (18)	682 (19)	299 (17)
Neutrophils, Segmented (10^9/L)	To High	561 (15)	488 (14)	252 (15)
Neutrophils, Segmented/Leukocytes (%)	To Low	120 (3)	102 (3)	62 (4)
	To High	687 (18)	683 (19)	299 (17)
Erythrocytes (10^{12}/L)	To Low	100 (3)	115 (3)	53 (3)
	To High	247 (7)	204 (6)	124 (7)
Haematocrit (fraction of 1)	To Low	108 (3)	123 (3)	55 (3)
	To High	615 (16)	559 (16)	265 (15)
Haemoglobin (g/L)	To Low	189 (5)	210 (6)	87 (5)
	To High	200 (5)	155 (4)	104 (6)
Leukocytes (10^9/L)	To High	588 (16)	539 (15)	257 (15)
Platelets (10^9/L)	To Low	60 (2)	68 (2)	45 (3)
	To High	140 (4)	118 (3)	59 (3)

Source: CTT116855 CSR Table 3.066
Note: Includes labs performed at scheduled, unscheduled, and study treatment discontinuation visits. Subjects could have values that fall in more than one category.

2.7.4.3.3.2. 200812 試験

血液学的検査項目の平均値は、試験期間を通じて FF/UMEC/VI 群と FF/VI+UMEC 群で概して同程度であった。血液学的検査項目のベースラインからの変化量の平均値は、試験期間を通じていずれの群でも最小かつ同程度であった。

血液学的検査項目の大半で、スクリーニング時又はその後の来院時に基準値外の検査値を示した被験者が認められた。ベースライン後に基準値外の検査値を示した被験者が最も多く認められた検査項目はヘマトクリット高値であった（FF/UMEC/VI 群 16%、FF/VI+UMEC 群 19%）。次に多かったのは分葉核好中球百分率高値及び好中球百分率高値であった（いずれも FF/UMEC/VI 群 12%、FF/VI+UMEC 群 11%）。

ベースライン後の基準値外への変化

血液学的検査項目でベースライン後に基準値外（高値又は低値）への変化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。ベースライン後に基準値外に変化した被験者がよくみられた検査項目は分葉核好中球百分率増加及び好中球百分率増加であった（いずれも FF/UMEC/VI 群 8%、FF/VI+UMEC 群 9%）。

2.7.4.3.3.3. CTT116853 試験

ITT 集団：血液学的検査の各項目の平均値は、試験期間を通じて FF/UMEC/VI 群と BUD/FOR 群で同程度であった。血液学的検査値の試験期間中におけるベースラインからの変化は、いずれの治療群でも軽微であった。血液学的検査項目について、検査値が基準値を外れた被験者の割合はほとんどの項目で低かった。ベースライン後に基準値を外れた検査値として最も多くみられたのは、ヘマトクリット高値であった（FF/UMEC/VI 群 36%、BUD/FOR 群 34%）。

EXT 集団：血液学的検査の各項目の平均値は、試験期間を通じて FF/UMEC/VI 群と BUD/FOR 群で同程度であった。血液学的検査値の試験期間中におけるベースラインからの変化は、いずれの治療群でも軽微であった。血液学的検査項目について、検査値が基準値を外れた被験者の割合はほとんどの項目で低かった。ベースライン後に基準値を外れた検査値として最も多くみられたのは、ヘマトクリット高値であった（FF/UMEC/VI 群 38%、BUD/FOR 群 35%）。

ベースライン後の基準値外への変化

ベースライン後のいずれかの時点において基準値外に変化した血液学的検査項目を表 2.7.4.3-4 に示す。

ITT 集団：ベースライン後のいずれかの時点において基準値外への変化が多くみられた血液学的検査項目は、ヘマトクリットの増加、好中球（分葉核好中球／白血球）の増加及び好中球／白血球増加であり、これらの発現割合は両治療群で同程度であった。いずれかの治療群において 2%超の被験者で基準値より増加又は減少の変化が認められた他の血液学的検査項

目すべてについて、発現割合はFF/UMEC/VI群とBUD/FOR群で同程度であった（表2.7.4.3-4）。

EXT集団：ベースライン後のいずれかの時点において基準値外への変化が多くみられた血液学的検査項目は、ヘマトクリットの増加、好中球（分葉核好中球／白血球）の増加、好中球／白血球の増加及びリンパ球／白血球の減少であり、これらの発現割合は両治療群で同程度であった。いずれかの治療群において2%超の被験者で基準値より増加又は減少の変化が認められた他の血液学的検査項目については、好中球の増加及び分葉核好中球の増加（両項目ともFF/UMEC/VI群の15%及びBUD/FOR群の9%で高値に変化）を除き、すべての発現割合はFF/UMEC/VI群とBUD/FOR群で同程度であった（表 2.7.4.3-4）。

表 2.7.4.3-4　ベースライン後のいずれかの時点において基準値外に変化した血液学的検査項目（いずれかの治療群で 2%超）
（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

Haematology Parameter	Change from Baseline	Number (%) of Subjects	
		FF/UMEC/VI 100/62.5/25	BUD/FOR 400/12
ITT Population (up to 24 weeks), N		911	899
Eosinophils (10^9/L)	To Low	78 (9)	79 (9)
	To High	29 (3)	25 (3)
Eosinophils/Leukocytes (%)	To High	32 (4)	29 (3)
Lymphocytes (10^9/L)	To Low	24 (3)	12 (1)
Lymphocytes/Leukocytes (%)	To Low	85 (10)	68 (8)
Monocytes (10^9/L)	To Low	47 (5)	39 (5)
Monocytes/Leukocytes (%)	To High	20 (2)	22 (3)
Neutrophils (10^9/L)	To High	76 (9)	66 (8)
Neutrophils, Segmented (10^9/L)	To High	76 (9)	66 (8)
Neutrophils, Segmented/Leukocytes (%)	To High	97 (11)	100 (12)
Neutrophils/Leukocytes (%)	To High	97 (11)	100 (12)
Erythrocytes (10^{12}/L)	To Low	17 (2)	27 (3)
	To High	33 (4)	17 (2)
Haematocrit (fraction of 1)	To High	134 (15)	129 (15)
Haemoglobin (g/L)	To Low	31 (4)	28 (3)
	To High	28 (3)	20 (2)
Leukocytes (10^9/L)	To High	78 (9)	75 (9)
EXT Population (up to 52 weeks), N		210	220
Eosinophils (10^9/L)	To Low	23 (11)	27 (13)
	To High	12 (6)	11 (5)
Eosinophils/Leukocytes (%)	To High	14 (7)	14 (7)
Lymphocytes (10^9/L)	To Low	8 (4)	2 (<1)
	To High	8 (4)	3 (1)
Lymphocytes/Leukocytes (%)	To Low	27 (13)	31 (15)
	To High	5 (2)	6 (3)
Monocytes (10^9/L)	To Low	15 (7)	6 (3)
	To High	5 (2)	6 (3)
Monocytes/Leukocytes (%)	To High	10 (5)	11 (5)
Neutrophils (10^9/L)	To High	30 (15)	19 (9)
Neutrophils, Segmented (10^9/L)	To High	30 (15)	19 (9)
Neutrophils, Segmented/Leukocytes (%)	To Low	3 (1)	6 (3)
	To High	33 (16)	27 (13)
Neutrophils/Leukocytes (%)	To Low	3 (1)	6 (3)
	To High	33 (16)	27 (13)
Erythrocytes (10^{12}/L)	To Low	6 (3)	8 (4)
	To High	10 (5)	4 (2)
Haematocrit (fraction of 1)	To Low	9 (4)	2 (<1)
	To High	43 (21)	39 (18)
Haemoglobin (g/L)	To Low	11 (5)	11 (5)
	To High	9 (4)	2 (<1)
Leukocytes (10^9/L)	To High	30 (15)	25 (12)
Platelets (10^9/L)	To High	3 (1)	6 (3)

Source: CTT116853 CSR Table 3.085, Table 3.086
Note: Any post baseline includes labs performed at scheduled, unscheduled, and study treatment discontinuation visits. Subjects could have values that fall in more than one category.

2.7.4.3.3.4.　200109 試験及び 200110 試験

200109 試験及び 200110 試験では、治験責任（分担）医師が被験者の適格性を判定することを目的として、血液生化学的検査及び血液学的検査をスクリーニング時に限り実施した。

2.7.4.4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

CTT116855 試験では、スクリーニング時、投与 4、24 週目及び投与 52 週目又は該当する場合は治験薬の投与中止来院時の朝の治験薬投与及びスパイロメトリーの測定前に、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）を測定した。

200812 試験では、スクリーニング時、投与 4 週目及び投与 24 週目又は該当する場合は治験薬の投与中止来院時の朝の治験薬投与及びスパイロメトリーの測定前に、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）を測定した。

CTT116853 試験では、スクリーニング時、並びに投与 4 週目及び投与 24 週目（継続投与試験に参加した被験者では投与 52 週目まで）又は該当する場合は治験薬の投与中止来院時の朝の治験薬投与及びスパイロメトリーの測定前に、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）を測定した。

200109 試験及び 200110 試験では、スクリーニング時、投与 84 日目及び該当する場合は早期中止時にバイタルサイン（血圧及び脈拍数）を測定した。

いずれの試験においても、臨床的に重要なバイタルサインの変化は認められなかった。

2.7.4.4.1. バイタルサイン

2.7.4.4.1.1. CTT116855 試験

ベースラインのバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）の平均値は、FF/UMEC/VI 群（それぞれ 130.0 mmHg、77.6 mmHg 及び 76.2 bpm）、FF/VI 群（それぞれ 130.4 mmHg、78.0 mmHg 及び 76.3 bpm）及び UMEC/VI 群（それぞれ 129.7 mmHg、77.5 mmHg 及び 76.2 bpm）で同程度であった。バイタルサインのベースラインからの変化は、試験期間を通じてすべての治療群でごく軽微であった。

バイタルサインの解析

投与 52 週目のバイタルサインの解析結果を表 2.7.4.4-1 に示す。

脈拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量の最小二乗平均値について治療群間でみられた差の程度を考慮すると、投与 4、28 週目及び投与 52 週目の変化量は、いずれも臨床的に意味があるとはみなされなかった。

表 2.7.4.4-1 投与 52 週目のバイタルサインの解析（CTT116855 試験、ITT 集団）

Vital Sign	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
Pulse Rate (bpm)			
n analysable data	4034	3915	1953
n analysable data at time point	3393	3090	1503
LS Mean (SE)	75.5 (0.17)	76.2 (0.17)	76.5 (0.25)
95% CI	(75.2, 75.9)	(75.9, 76.5)	(76.0, 76.9)
LS Mean Change (SE)	-0.6 (0.17)	0.0 (0.17)	0.3 (0.25)
95% CI	(-1.0, -0.3)	(-0.3, 0.4)	(-0.2, 0.8)

Vital Sign	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
FF/UMEC/VI vs. Column			
Difference (SE)	-	-0.7 (0.24)	-0.9 (0.30)
95% CI	-	(-1.1, -0.2)	(-1.5, -0.3)
p-value	-	0.006	0.002
Systolic Blood Pressure (mm Hg)			
n analysable data	4032	3912	1953
n analysable data at time point	3392	3091	1503
LS Mean (SE)	129.2 (0.23)	129.1 (0.24)	128.6 (0.34)
95% CI	(128.8, 129.6)	(128.6, 129.6)	(127.9, 129.2)
LS Mean Change (SE)	-0.9 (0.23)	-1.0 (0.24)	-1.5 (0.34)
95% CI	(-1.3, -0.4)	(-1.4, -0.5)	(-2.2, -0.8)
FF/UMEC/VI vs. Column			
Difference (SE)	-	0.1 (0.33)	0.6 (0.41)
95% CI	-	(-0.5, 0.7)	(-0.2, 1.4)
p-value	-	0.746	0.131
Diastolic Blood Pressure (mm Hg)			
n analysable data	4032	3912	1953
n analysable data at time point	3392	3091	1503
LS Mean (SE)	77.0 (0.15)	76.9 (0.15)	77.0 (0.22)
95% CI	(76.7, 77.3)	(76.6, 77.2)	(76.5, 77.4)
LS Mean Change (SE)	-0.8 (0.15)	-0.9 (0.15)	-0.8 (0.22)
95% CI	(-1.0, -0.5)	(-1.2, -0.5)	(-1.2, -0.4)
FF/UMEC/VI vs. Column			
Difference (SE)	-	0.1 (0.21)	0.0 (0.26)
95% CI	-	(-0.3, 0.5)	(-0.5, 0.6)
p-value	-	0.651	0.874

Sources: CTT116855 CSR Table 3.069, Table 3.070, Table 3.071
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-by-visit interactions.
bpm=beats per minute

2.7.4.4.1.2. 200812 試験

ベースラインのバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）の平均値はFF/UMEC/VI 群と FF/VI+UMEC 群で同程度であった（FF/UMEC/VI 群：それぞれ 130.2 mmHg、77.9 mmHg 及び 74.5 bpm、FF/VI+UMEC 群：それぞれ 129.4 mmHg、77.2 mmHg 及び 75.1 bpm）。

いずれの治療群でも、バイタルサインのすべての項目で、ベースライン後の最大値はベースライン値と同程度であった。バイタルサインのすべての項目で、ベースラインからの変化量の平均値は両治療群で同程度であった。FF/UMEC/VI 群及び FF/VI+UMEC 群で、ベースライン後の最大変化量の平均値は収縮期血圧がそれぞれ 4.4 mmHg 及び 5.0 mmHg、拡張期血圧がそれぞれ 3.3 mmHg 及び 3.3 mmHg、脈拍数がそれぞれ 5.5 bpm 及び 5.1 bpm であった。

2.7.4.4.1.3. CTT116853 試験

ITT 集団：ベースライン時のバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）の平均値は、FF/UMEC/VI 群（それぞれ 130.8 mmHg、78.5 mmHg 及び 75.2 bpm）と BUD/FOR 群（それぞれ 130.8 mmHg、79.5 mmHg 及び 75.4 bpm）で同程度であり、投与 4 週目、投与 24 週目及びベースライン後の最大値はベースライン値と同程度であった。

EXT 集団：ベースライン時のバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）の平均値は、FF/UMEC/VI 群（それぞれ 132.5 mmHg、79.4 mmHg 及び 75.0 bpm）と BUD/FOR 群（それぞれ 131.6 mmHg、79.4 mmHg 及び 75.6 bpm）で同程度であり、投与 4 週目、24 週目、投与 52 週目及びベースライン後の最大値はベースライン値と同程度であった。

バイタルサインの解析

投与 24 週目及び投与 52 週目のバイタルサインの解析結果を表 2.7.4.4-2 に示す。
ITT 集団：投与 4 週目及び投与 24 週目の脈拍数に、治療群間で統計学的に有意な差は認められなかった（それぞれ p=0.266 及び p=0.526）。投与 4 週目の収縮期血圧については、治療群間で-1.1 mmHg の統計学的に有意な差が認められた（95% CI：-2.1, -0.1、p=0.026）。投与 24 週目の収縮期血圧では、治療群間で 0.1 mmHg の差が認められたが、統計学的に有意な差ではなかった（95% CI：-1.0, 1.2、p=0.849）。投与 4 週目及び投与 24 週目の拡張期血圧に、治療群間で統計学的に有意な差は認められなかった（それぞれ p=0.641 及び p=0.613）。脈拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧の変化量の最小二乗平均値の群間差の大きさから考えて、これらの差はいずれも臨床的に問題はないとみなされた。

EXT 集団：投与 4 週目の脈拍数に、治療群間で統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.059）。投与 24 週目及び投与 52 週目の脈拍数には、治療群間でそれぞれ 2.3 bpm（95% CI：0.6, 3.9、p=0.008）及び 2.6 bpm（95% CI：0.7, 4.5、p=0.007）の統計学的に有意な差が認められた。投与 4 週目、24 週目及び投与 52 週目の収縮期血圧に、治療群間で統計学的に有意な差は認められなかった（それぞれ p=0.893、p=0.319 及び p=0.183）。投与 4 週目、24 週目及び投与 52 週目の拡張期血圧に、治療群間で統計学的に有意な差は認められなかった（それぞれ p=0.408、p=0.853 及び p=0.253）。脈拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧の変化量の最小二乗平均値の群間差の大きさから考えて、これらの差はいずれも臨床的に問題はないとみなされた。

表 2.7.4.4-2　投与 24 週目及び投与 52 週目のバイタルサインの解析結果
（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

	ITT Population (Week 24)		EXT Population (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
Pulse Rate (bpm)				
n analysable data	893	873	208	216
n analysable data at timepoint	855	805	184	175
LS Mean (SE)	74.7 (0.31)	74.4 (0.32)	75.9 (0.67)	73.3 (0.69)
95% CI	(74.0, 75.3)	(73.7, 75.0)	74.6, 77.3	72.0, 74.7
LS Mean Change (SE)	-0.5 (0.31)	-0.8 (0.32)	0.7 (0.67)	-1.9 (0.69)
95% CI	-1.1, 0.1	-1.4, -0.2	-0.6, 2.0	-3.3, -0.5
FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR				
Difference (SE)	0.3 (0.45)	-	2.6 (0.96)	-
95% CI	-0.6, 1.2	-	0.7, 4.5	-
p-value	0.526	-	0.007	-
Systolic Blood Pressure (mmHg)				
n analysable data	893	873	208	216
n analysable data at timepoint	855	805	184	175
LS Mean (SE)	129.8 (0.39)	129.7 (0.40)	130.6 (0.83)	132.2 (0.85)
95% CI	(129.0, 130.6)	(128.9, 130.5)	(129.0, 132.3)	(130.6, 133.9)
LS Mean Change (SE)	-1.0 (0.39)	-1.1 (0.40)	-1.3 (0.83)	0.3 (0.85)
95% CI	-1.7, -0.2	-1.8, -0.3	-3.0, 0.3	-1.4, 1.9
FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR				
Difference (SE)	0.1 (0.56)	-	-1.6 (1.19)	-
95% CI	-1.0, 1.2	-	-3.9, 0.8	-
p-value	0.849	-	0.183	-
Diastolic Blood Pressure (mmHg)				
n analysable data	893	873	208	216
n analysable data at timepoint	855	805	184	175
LS Mean (SE)	78.6 (0.27)	78.4 (0.27)	78.9 (0.52)	79.8 (0.53)
95% CI	(78.1, 79.1)	(77.8, 78.9)	(77.9, 79.9)	(78.7, 80.8)
LS Mean Change (SE)	-0.3 (0.27)	-0.5 (0.27)	-0.4 (0.52)	0.4 (0.53)
95% CI	-0.9, 0.2	-1.1, 0.0	-1.4, 0.6	-0.6, 1.5
FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR				
Difference (SE)	0.2 (0.38)	-	-0.9 (0.75)	-
95% CI	-0.6, 0.9	-	-2.3, 0.6	-
p-value	0.613	-	0.253	-

Source: CTT116853 CSR Table 3.091, Table 3.092, Table 3.093, Table 3.094, Table 3.095, Table 3.096
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-by-visit interactions.

2.7.4.4.1.4.　200109 試験及び 200110 試験

各試験のデータから、投与 84 日目の投与前測定における脈拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量は小さく、治療群間で同程度であった。ベースラインからの平均変化量は、200109 試験の UMEC 62.5 µg + FF/VI 群及びプラセボ+ FF/VI 群で脈拍数がそれぞれ-0.9 bpm 及び 1.2 bpm、収縮期血圧が-3.5 mmHg 及び-1.1 mmHg、拡張期血圧が-2.5 mmHg 及び-0.4 mmHg、200110 試験の UMEC 62.5 µg + FF/VI 群及びプラセボ+ FF/VI 群で脈拍数がそれぞれ-0.4 bpm 及び 0.3 bpm、収縮期血圧が-1.0 mmHg 及び-2.2 mmHg、拡張期血圧が-0.7 mmHg 及び-0.6 mmHg であった。いずれの変化も臨床的に問題があるとは考えられなかった。

2.7.4.4.2. 心電図及びホルター心電図

FF/UMEC/VI の臨床開発に関する[redacted]において、CHMP は[redacted]が、[redacted]に同意した。これは、[redacted]に基づいたものであった。

CTT116855 試験では、バイタルサイン及びスパイロメトリーの測定後に 12 誘導心電図及びリズムストリップを 1 回実施し記録した。この記録はスクリーニング時（Visit 1）及び投与 4、28、52 週目（又は治験薬の投与中止来院時）の投与後約 15～45 分に行った。また、選択された治験実施医療機関における一部の被験者では、投与 4 週目の投与前にも 1 回測定した。本試験ではホルター心電図検査は実施しなかった。

200812 試験では、心電図検査をスクリーニング時（Visit 1）及び投与 24 週目（Visit 5）又は早期中止来院時に実施し、すべて被験者を仰臥位にて約 5 分間安静にさせた後に記録した。本試験ではホルター心電図検査は実施しなかった。

CTT116853 試験では、バイタルサイン及びスパイロメトリー測定後に 12 誘導心電図及びリズムストリップを 1 回実施し記録した。この記録はスクリーニング時と投与 4 週目及び投与 24 週目（継続投与試験に参加した被験者では投与 52 週目も）又は該当する場合は治験薬の投与中止来院時の投与後約 15～45 分に行った。選定した一部の施設では、一部の被験者でスクリーニング時及び投与 24 週目来院前の 24 時間にホルター心電図検査を実施した。心電図及びホルター心電図のデータはすべて、独立した外部の心臓専門医に電送された。独立心臓専門医は、治験薬の割付けについて盲検状態で、心拍数及び QT 間隔を測定し、収集したすべての心電図所見及びホルター心電図所見について読影した。

200109 試験及び 200110 試験では、スクリーニング時（Visit 1）に限り 12 誘導心電図を測定した。これは、治験実施計画書に規定された異常及び臨床的に重要と考えられる心電図所見、又はそれ以外で治験責任（分担）医師の判断による心電図異常が認められる被験者の組入れを防ぐ目的で実施したものである。200109 試験及び 200110 試験では、ホルター心電図検査は実施しなかった。

2.7.4.4.2.1. 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。更に、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の双方についての心電図データの解析結果を本項に示す。

2.7.4.4.2.1.1. 心電図所見

ITT 集団：ベースラインに心電図所見で異常となった被験者の割合は、すべての治療群で同程度であった（FF/UMEC/VI 群 32%、FF/VI 群 32%、UMEC/VI 群 31%）。ベースライン後のいずれかの時点で異常所見が報告された被験者は、FF/UMEC/VI 群で 1783 例（44%）、FF/VI 群で 1757 例（44%）、UMEC/VI 群で 860 例（44%）であった。ベースラインで心電

図所見が正常であり、ベースライン後の最悪値が異常となった被験者は、FF/UMEC/VI 群で 584 例（14%）、FF/VI 群で 602 例（15%）、UMEC/VI 群で 297 例（15%）であった。

投与前心電図集団：ベースラインに心電図所見で異常となった被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群で 138 例（38%）、FF/VI 群で 118 例（36%）、UMEC/VI 群で 66 例（42%）であった。ベースライン後のいずれかの時点で異常所見が報告された被験者は、FF/UMEC/VI 群で 190 例（52%）、FF/VI 群で 155 例（47%）、UMEC/VI 群で 73 例（46%）であった。ベースラインで心電図所見が正常であり、ベースライン後の最悪値が異常となった被験者は、FF/UMEC/VI 群で 57 例（16%）、FF/VI 群で 44 例（13%）、UMEC/VI 群で 12 例（8%）であった。

2.7.4.4.2.1.2. 心電図異常

報告されたすべての心電図異常について以下に示す。ただし、報告された心電図異常の結果と心電図所見の結果が一致するわけではない。

ITT 集団：ベースラインに心電図異常が認められた被験者の割合は、すべての治療群で同程度であった（各治療群 38%）（表 2.7.4.4-3）。ベースラインで最もよく報告された心電図異常は、左脚前枝ブロック（FF/UMEC/VI 群 8%、FF/VI 群 7%、UMEC/VI 群 8%）、次いで第一度房室ブロック（PR 間隔 200 msec 超）であった（FF/UMEC/VI 群 6%、FF/VI 群 7%、UMEC/VI 群 6%）。

ベースライン後のいずれかの時点で心電図異常が認められた被験者の割合は、すべての治療群で同程度であった（各治療群 54%）（表 2.7.4.4-3）。ベースライン後のいずれかの時点で最もよく報告された心電図異常は、異所性上室性調律（FF/UMEC/VI 群 11%、FF/VI 群 11%、UMEC/VI 群 12%）、次いで T 波平低（FF/UMEC/VI 群 10%、FF/VI 群 11%、UMEC/VI 群 11%）であった。

表 2.7.4.4-3 いずれかの治療群で 3%以上に発現した心電図異常
（CTT116855 試験、ITT 集団）

ECG Abnormality	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]
Baseline[2]						
n	4148	-	4133	-	2068	-
Any abnormal ECG finding	1583 (38)	-	1555 (38)	-	789 (38)	-
Left anterior fascicular block	321 (8)	-	290 (7)	-	166 (8)	-
First degree AV block (PR interval > 200 msec)	261 (6)	-	278 (7)	-	134 (6)	-
Right bundle branch block	242 (6)	-	210 (5)	-	96 (5)	-
Ectopic supraventricular rhythm	223 (5)	-	194 (5)	-	121 (6)	-
T waves flat	177 (4)	-	197 (5)	-	107 (5)	-
T wave inversion	151 (4)	-	163 (4)	-	75 (4)	-

ECG Abnormality	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]
Ectopic ventricular rhythm	141 (3)	-	147 (4)	-	79 (4)	-
St depression	131 (3)	-	151 (4)	-	53 (3)	-
Any time post-baseline						
n	4066	-	3962	-	1974	-
Any abnormal ECG finding	2201 (54)	2030.8 [7544]	2139 (54)	2057.0 [7113]	1059 (54)	2003.8 [3403]
Ectopic supraventricular rhythm	452 (11)	178.5 [663]	441 (11)	181.9 [629]	238 (12)	197.8 [336]
T waves flat	421 (10)	187.9 [698]	431 (11)	196.4 [679]	210 (11)	190.2 [323]
First degree AV block (PR interval > 200 msec)	405 (10)	213.7 [794]	415 (10)	235.4 [814]	180 (9)	210.8 [358]
Left anterior fascicular block	389 (10)	267.6 [994]	368 (9)	261.4 [904]	186 (9)	276.8 [470]
Ectopic ventricular rhythm	370 (9)	138.6 [515]	329 (8)	126.1 [436]	158 (8)	124.8 [212]
T wave inversion	297 (7)	150.5 [559]	312 (8)	166.9 [577]	140 (7)	148.4 [252]
Right bundle branch block	284 (7)	213.7 [794]	246 (6)	183.9 [636]	113 (6)	176.1 [299]
St depression	262 (6)	129.2 [480]	294 (7)	150.7 [521]	129 (7)	127.8 [217]
Sinus tachycardia (rate >100 beats/min)	205 (5)	73.2 [272]	215 (5)	84.7 [293]	110 (6)	81.3 [138]
Other conduction	132 (3)	59.2 [220]	166 (4)	83.9 [290]	81 (4)	79.5 [135]
Atrial fibrillation	126 (3)	83.2 [309]	113 (3)	78.1 [270]	51 (3)	71.8 [122]

Source: CTT116855 CSR Table 3.081, Table 3.083
1. Rate is event rate per 1000 subject-years, calculated as the number of reports of abnormal finding x 1000, divided by the total duration at risk.
2. Baseline abnormalities are abnormalities from the most recent ECG performed prior to first dose of study treatment.

2.7.4.4.2.1.3. 心電図測定値

ITT 集団：ベースラインの心電図測定値の平均値は FF/UMEC/VI 群、FF/VI 群及び UMEC/VI 群で同程度であり、QTc（F）はそれぞれ 415.1 msec、414.7 msec 及び 415.0 msec、QTc（B）はそれぞれ 428.3 msec、428.1 msec 及び 428.3 msec、心拍数はそれぞれ 73.3 bpm、73.5 bpm、73.3 bpm、PR 間隔はそれぞれ 162.4 msec、163.3 msec 及び 163.7 msec であった。これらの心電図測定値のベースラインから投与 52 週目までの変化量の平均値も、FF/UMEC/VI 群、FF/VI 群及び UMEC/VI 群で同程度であり、QTc（F）はそれぞれ 0.7 msec、-0.1 msec 及び 1.3 msec、QTc（B）はそれぞれ 0.9 msec、0.5 msec 及び 2.7 msec、心拍数はそれぞれ 0.2 bpm、0.7 bpm、1.5 bpm、PR 間隔はそれぞれ 0.8 msec、0.6 msec 及び-0.4 msec であった。

投与前心電図集団：ベースラインの心電図測定値の平均値は FF/UMEC/VI 群、FF/VI 群及び UMEC/VI 群で同程度であり、QTc（F）はそれぞれ 420.2 msec、418.3 msec 及び 418.3 msec、QTc（B）はそれぞれ 432.7 msec、430.8 msec 及び 432.0 msec、心拍数はそれぞれ 72.4 bpm、72.4 bpm、73.5 bpm、PR 間隔はそれぞれ 166.0 msec、163.2 msec 及び 164.7 msec であった。これらの心電図測定値のベースラインから投与 52 週目までの変化量の平均値も、FF/UMEC/VI 群、FF/VI 群及び UMEC/VI 群で同程度であり、QTc（F）はそれぞれ 1.4 msec、0.1 msec 及び 0.2 msec、QTc（B）はそれぞれ 1.3 msec、1.3 msec 及び 1.8 msec、心拍数はそれぞれ 0.0 bpm、1.3 bpm、1.7 bpm、PR 間隔がそれぞれ-0.2 msec、0.6 msec 及び-0.8 msec であった。

投与前心電図集団の心拍数の平均値は、すべての治療群で ITT 集団全体と概ね同程度であった。

2.7.4.4.2.1.4. QTc（F）

ITT 集団：QTc（F）に関する結果は、すべての治療群で概ね類似していた（表 2.7.4.4-4）。ほとんどの被験者は、ベースライン後の最大 QTc（F）は 450 msec 以下であった（FF/UMEC/VI 群 87%、FF/VI 群 88%、UMEC/VI 群 87%）。QTc（F）が 530 msec を超えた被験者は、FF/UMEC/VI 群で 6 例（1%未満）、FF/VI 群で 1 例（1%未満）、UMEC/VI 群で 2 例（1%未満）であった。ほとんどの被験者はベースライン後の QTc（F）の最大変化量が 0～30 msec 未満であり（FF/UMEC/VI 群 65%、FF/VI 群 64%、UMEC/VI 群 65%）、60 msec 以上であった被験者の割合はすべての治療群で 1%未満であった。

投与前心電図集団：QTc（F）に関する結果は、すべての治療群で概ね類似していた（表 2.7.4.4-4）。ほとんどの被験者はベースライン後の最大 QTc（F）は 450 msec 以下（FF/UMEC/VI 群 81%、FF/VI 群 83%、UMEC/VI 群 81%）であった。QTc（F）が 530 msec を超えた被験者は UMEC/VI 群の 1 例（1%未満）のみであった。ほとんどの被験者はベースライン後の QTc（F）の最大変化量が 0～30 msec 未満であり（FF/UMEC/VI 群 63%、FF/VI 群 69%、UMEC/VI 群 69%）、60 msec 以上であった被験者の割合はすべての治療群で 2%以下であった。

表 2.7.4.4-4　カテゴリー別の QTc（F）及びそのベースラインからの変化量の要約（CTT116855 試験、ITT 集団）

QTc(F) Values, msec	ITT Population			Pre-dose ECG Population		
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=367	FF/VI 100/25 N=332	UMEC/VI 62.5/25 N=157
Baseline						
n	4138	4127	2067	366	332	157
≤450	3870 (94)	3882 (94)	1940 (94)	328 (90)	298 (90)	145 (92)
>450 to ≤480	228 (6)	213 (5)	113 (5)	35 (10)	30 (9)	11 (7)
>480 to ≤500	36 (<1)	24 (<1)	9 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	0
>500 to ≤530	4 (<1)	7 (<1)	4 (<1)	0	2 (<1)	0
>530	0	1 (<1)	1 (<1)	0	0	1 (<1)
Maximum Post-baseline						
n	4066	3960	1974	367	332	157
≤450	3539 (87)	3500 (88)	1721 (87)	297 (81)	274 (83)	127 (81)
>450 to ≤480	446 (11)	388 (10)	217 (11)	62 (17)	51 (15)	23 (15)
>480 to ≤500	58 (1)	55 (1)	25 (1)	6 (2)	6 (2)	3 (2)
>500 to ≤530	17 (<1)	16 (<1)	9 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	3 (2)
>530	6 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0	1 (<1)
Maximum Post-baseline Change						
n	4053	3955	1972	366	332	157
< -60	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0	1 (<1)	0
≥-60 to < -30	25 (<1)	38 (<1)	23 (1)	2 (<1)	5 (2)	0
≥-30 to <0	887 (22)	938 (24)	414 (21)	82 (22)	59 (18)	27 (17)
≥0 to <30	2640 (65)	2529 (64)	1281 (65)	230 (63)	228 (69)	109 (69)
≥30 to <60	465 (11)	419 (11)	234 (12)	51 (14)	37 (11)	18 (11)
≥60	35 (<1)	30 (<1)	17 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (2)

Source: CTT116855 CSR Table 3.084, Table 3.085, Table 3.086, Table 3.087
Note: n=number of subjects
n (%)

QTc（F）の異常

QTc（F）が 530 msec 超又はベースラインからの変化量が 60 msec 超の QTc に関する中止基準に合致した被験者は、投与 4 週目、投与 28 週目で各 3 例であった（FF/UMEC/VI 群 3 例、FF/VI 群 1 例、UMEC/VI 群 2 例）。これらの異常はすべて治験責任（分担）医師によって重篤と判断されなかったため、治験薬の投与は継続され、このうち 3 例は正常範囲内に戻った。このことから、これらの被験者では治験薬投与においては安全性上で問題となる所見は認められなかった。他の 3 例中 1 例の QTc は後観察期間中も高値であり、1 例は投与中止時に正常値に戻り、残りの 1 例は治験薬投与の変更をしない状況で、正常と延長の間で変動が認められた。

2.7.4.4.2.1.4.1.　QTc（F）の解析

ITT 集団：投与後 QTc（F）の解析結果を表 2.7.4.4-5 に示す。投与 52 週目の QTc（F）の変化量の最小二乗平均値は治療群間で小さな差が認められたが、臨床的に意味があるとはみなされなかった（表 2.7.4.4-5）。

投与前心電図集団：投与 4 週目における QTc（F）の変化量の最小二乗平均値は治療群間で同程度であった（FF/UMEC/VI 群 -1.9 msec、FF/VI 群 -3.0 msec、UMEC/VI 群 -0.3 msec）。

表 2.7.4.4-5　投与後 QTc（F）の解析（CTT116855 試験、ITT 集団）

Week	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
Week 4			
n analysable data	3967	3814	1915
n analysable data at time point	3752	3618	1810
LS Mean (SE)	416.7 (0.27)	415.9 (0.27)	417.4 (0.38)
95% CI	(416.1, 417.2)	(415.4, 416.4)	(416.6, 418.1)
LS Mean Change (SE)	1.8 (0.27)	1.0 (0.27)	2.5 (0.38)
95% CI	(1.2, 2.3)	(0.5, 1.5)	(1.7, 3.2)
FF/UMEC/VI vs. Column			
Difference (SE)	-	0.8 (0.38)	-0.7 (0.47)
95% CI	-	(0.0, 1.5)	(-1.6, 0.2)
p-value	-	0.042	0.127
Week 28			
n analysable data	3967	3814	1915
n analysable data at time point	3451	3160	1546
LS Mean (SE)	417.1 (0.29)	415.5 (0.30)	417.4 (0.43)
95% CI	(416.6, 417.7)	(414.9, 416.1)	(416.6, 418.2)
LS Mean Change (SE)	2.2 (0.29)	0.6 (0.30)	2.5 (0.43)
95% CI	(1.7, 2.8)	(0.0, 1.2)	(1.7, 3.4)
FF/UMEC/VI vs. Column			
Difference (SE)	-	1.7 (0.42)	-0.3 (0.52)
95% CI	-	(0.8, 2.5)	(-1.3, 0.8)
p-value	-	<0.001	0.609
Week 52			
n analysable data	3967	3814	1915
n analysable data at time point	3278	2989	1458
LS Mean (SE)	415.6 (0.29)	414.7 (0.31)	415.9 (0.44)
95% CI	(415.0, 416.1)	(414.1, 415.3)	(415.1, 416.8)
LS Mean Change (SE)	0.7 (0.29)	-0.2 (0.31)	1.0 (0.44)
95% CI	(0.1, 1.2)	(-0.8, 0.4)	(0.2, 1.9)
FF/UMEC/VI vs Column			
Difference (SE)	-	0.9 (0.43)	-0.4 (0.53)
95% CI	-	(0.1, 1.7)	(-1.4, 0.7)
p-value	-	0.036	0.475

Source: CTT116855 CSR Table 3.088
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-by-visit interactions.

2.7.4.4.2.2.　200812 試験

2.7.4.4.2.2.1.　心電図所見

ベースラインに両治療群の 30%の被験者に心電図の異常所見が報告された。ベースライン後のいずれかの時点の最悪の所見が異常であった被験者は FF/UMEC/VI 群で 31%、FF/VI+UMEC 群で 31%であった。

FF/UMEC/VI 群では、心電図所見がベースラインに正常でベースライン後の最悪の所見が異常であった被験者の割合が 7%、ベースラインに異常でベースライン後の最悪の所見も異常のままであった被験者の割合が 23%であった。

FF/VI+UMEC 群では、心電図所見がベースラインに正常でベースライン後の最悪の所見が異常であった被験者の割合が 6%、ベースラインに異常でベースライン後の最悪の所見も異常のままであった被験者の割合が 25%であった。

2.7.4.4.2.2.2. 心電図異常

心電図異常が認められた被験者の割合は、ベースライン（FF/UMEC/VI 群 34%、FF/VI+UMEC 群 36%）及びベースライン後（FF/UMEC/VI 群 37%、FF/VI+UMEC 群 37%）のいずれにおいても両治療群で同様であった。ベースラインに報告された心電図異常としてよくみられたのは第一度房室ブロック（FF/UMEC/VI 群 7%、FF/VI+UMEC 群 8%）及び左脚前枝ブロック（両治療群ともに 7%）であった。ベースライン後に報告された心電図異常としてよくみられたのは異所性上室性調律（FF/UMEC/VI 群 8%、FF/VI+UMEC 群 4%）及び左脚前枝ブロック（FF/UMEC/VI 群 7%、FF/VI+UMEC 群 9%）であった。これ以外に報告された心電図異常の発現割合はいずれも低く、ベースライン後のいずれの時点においても群間に著しい差は認められなかった。

2.7.4.4.2.2.3. 心電図測定値

ベースラインの心電図測定値の平均値は、すべての項目において FF/UMEC/VI 群及び FF/VI+UMEC 群で同程度であった。心電図測定値の平均値は QTc（F）が両治療群ともに 412.0 msec、QTc（B）がそれぞれ 423.7 msec 及び 424.1 msec、心拍数がそれぞれ 72.0 bpm 及び 72.3 bpm、PR 間隔がそれぞれ 164.8 msec 及び 164.1 msec であった。

すべての項目において、ベースライン後の最大変化量の平均値は FF/UMEC/VI 群と FF/VI+UMEC 群で同程度であった。ベースライン後の最大変化量の平均値は QTc（F）がそれぞれ 2.6 msec 及び 1.2 msec、QTc（B）がそれぞれ 3.6 msec 及び 2.4 msec、心拍数がそれぞれ 1.0 bpm 及び 1.4 bpm、PR 間隔がそれぞれ 1.2 msec 及び 0.5 msec であった。

2.7.4.4.2.2.4. QTc（F）

QTc（F）間隔の結果は、両治療群で概して同様であった。被験者の大半でベースライン後の QTc（F）の最大値は 450 msec 以下であった（FF/UMEC/VI 群 93%、FF/VI+UMEC 群 96%）。ベースライン後の QTc（F）の最大変化量は被験者の多くで 0～30 msec 未満（FF/UMEC/VI 群 56%、FF/VI+UMEC 群 50%）又は-30～0 msec 未満であった（FF/UMEC/VI 群 38%、FF/VI+UMEC 群 42%）。

2.7.4.4.2.3. CTT116853 試験

2.7.4.4.2.3.1. 心電図

2.7.4.4.2.3.1.1. 心電図所見

ITT 集団：ベースラインに心電図所見で異常となった被験者は、FF/UMEC/VI 群で 395 例（43%）及び BUD/FOR 群で 367 例（41%）であった。ベースライン後のいずれかの時点の最悪値が異常であった被験者は、FF/UMEC/VI 群で 456 例（51%）、BUD/FOR 群で 455 例（52%）であった。FF/UMEC/VI 群では、ベースラインで心電図所見が正常であったのがベースライン後の最悪値が「異常」となった被験者が 109 例（12%）、ベースラインで「異常」であり、ベースライン後の最悪値も「異常」のままであった被験者が 347 例（39%）であった。BUD/FOR 群では、ベースラインで心電図所見が正常であったのがベースライン後

の最悪値が「異常」となった被験者が 131 例（15%）、ベースラインで「異常」であり、ベースライン後の最悪値も「異常」のままであった被験者が 324 例（37%）であった。

EXT 集団：ベースラインに心電図所見が異常となった被験者は、FF/UMEC/VI 群で 89 例（42%）及び BUD/FOR 群で 95 例（43%）であった。ベースライン後のいずれかの時点の最悪値が異常であった被験者は、FF/UMEC/VI 群で 117 例（56%）、BUD/FOR 群で 125 例（58%）であった。FF/UMEC/VI 群では、ベースラインで心電図所見が正常であったのがベースライン後の最悪値が「異常」となった被験者が 39 例（19%）、ベースラインで「異常」であり、ベースライン後の最悪値も「異常」のままであった被験者が 78 例（38%）であった。BUD/FOR 群では、ベースラインで心電図所見が正常であったのがベースライン後の最悪値が「異常」となった被験者が 39 例（18%）、ベースラインで「異常」であり、ベースライン後の最悪値も「異常」のままであった被験者が 86 例（40%）であった。

2.7.4.4.2.3.1.2. 心電図異常

報告されたすべての心電図異常について以下に示す。ただし、報告された心電図異常の結果と心電図所見の結果が一致するわけではない。

いずれかの治療群で 3%以上に発現した心電図異常を表 2.7.4.4-6 に示す。

ITT 集団：ベースラインに心電図異常が認められた被験者は、FF/UMEC/VI 群で 395 例（43%）及び BUD/FOR 群で 367 例（41%）であった。ベースライン後のいずれかの時点で心電図異常が報告された被験者は、FF/UMEC/VI 群が 455 例（51%）、BUD/FOR 群が 455 例（52%）であった。ベースラインに報告された心電図異常として最も多かったのは左軸偏位であり、その発現割合は FF/UMEC/VI 群（63 例、7%）と BUD/FOR 群（66 例、7%）で同程度であった。次いで多かったのは左脚前枝ブロックであり、その発現割合は FF/UMEC/VI 群（67 例、7%）と BUD/FOR 群（56 例、6%）で同程度であった。ベースライン後に報告された心電図異常として最も多かったのは ST 低下であり、その発現割合は FF/UMEC/VI 群（89 例、10%）と BUD/FOR 群（81 例、9%）で同程度であった。次に多かったのは左軸偏位であり、その発現割合は FF/UMEC/VI 群（82 例、9%）と BUD/FOR 群（79 例、9%）で同程度であった。これら以外のベースライン後のいずれかの時点でみられた心電図異常に、治療群間で大きな差は認められなかった。

EXT 集団：ベースラインに心電図異常が認められた被験者は、FF/UMEC/VI 群で 89 例（42%）及び BUD/FOR 群で 95 例（43%）であった。ベースライン後のいずれかの時点で心電図異常が報告された被験者は、FF/UMEC/VI 群が 117 例（56%）、BUD/FOR 群が 125 例（58%）であった。ベースラインに報告された心電図異常として最も多かったのは左脚前枝ブロックであり、その発現割合は FF/UMEC/VI 群（18 例、9%）と BUD/FOR 群（16 例、7%）で同程度であった。次いで多かったのは左軸偏位であり、その発現割合は FF/UMEC/VI 群で 6%（13 例）及び BUD/FOR 群で 9%（20 例）であった。ベースラインにおける心房細動の発現割合は、FF/UMEC/VI 群で 2%（4 例）及び BUD/FOR 群で 5%（10

例）であった。ベースライン後に報告された心電図異常として最も多かったのは ST 低下であり、その発現割合は FF/UMEC/VI 群で 14%（30 例）及び BUD/FOR 群で 11%（23 例）であった。次に多かったのは左脚前枝ブロックであり、その発現割合は FF/UMEC/VI 群（23 例、11%）と BUD/FOR 群（23 例、11%）で同程度であった。これら以外のベースライン後のいずれかの時点の心電図異常に、治療群間で大きな差は認められなかった。心房細動の発現割合は FF/UMEC/VI 群で 2%に対し BUD/FOR 群では 5%であった。

表 2.7.4.4-6　いずれかの治療群で 3%以上に発現した心電図異常
（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

ECG Abnormality	Number (%) of Subjects	
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25	BUD/FOR 400/12
ITT Population (24 weeks), N	911	899
Baseline		
Any abnormal ECG finding	395 (43)	367 (41)
First degree AV block (PR interval >200 msec)	40 (4)	41 (5)
Left anterior fascicular block	67 (7)	56 (6)
Left axis deviation (QRS axis more negative than -30 degrees)	63 (7)	66 (7)
Premature ventricular complex	38 (4)	29 (3)
Right bundle branch block	31 (3)	27 (3)
ST depression	55 (6)	51 (6)
T wave inversion	23 (3)	28 (3)
T waves flat	38 (4)	35 (4)
Any Time Post-baseline		
Any abnormal ECG finding	455 (51)	455 (52)
Ectopic supraventricular rhythm	69 (8)	55 (6)
First degree AV block (PR interval >200 msec)	62 (7)	70 (8)
Left anterior fascicular block	81 (9)	64 (7)
Left axis deviation (QRS axis more negative than -30 degrees)	82 (9)	79 (9)
Premature ventricular complex	39 (4)	43 (5)
Right bundle branch block	32 (4)	35 (4)
ST depression	89 (10)	81 (9)
T wave inversion	32 (4)	42 (5)
T waves flat	61 (7)	53 (6)
EXT Population (52 weeks), N	210	220
Baseline		
Any abnormal ECG finding	89 (42)	95 (43)
Atrial fibrillation (ventricular rate ≤120 beats/min)	4 (2)	10 (5)
Bifascicular block	6 (3)	9 (4)
First degree AV block (PR interval >200 msec)	7 (3)	10 (5)
Left anterior fascicular block	18 (9)	16 (7)
Left axis deviation (QRS axis more negative than -30 degrees)	13 (6)	20 (9)
Premature ventricular complex	5 (2)	11 (5)
Sinus tachycardia (rate >100 beats/min)	3 (1)	8 (4)
ST depression	15 (7)	12 (5)
T wave inversion	3 (1)	11 (5)
T waves flat	11 (5)	6 (3)
Any Time Post-baseline		
Any abnormal ECG finding	117 (56)	125 (58)
Atrial fibrillation (ventricular rate ≤120 beats/min)	5 (2)	10 (5)
Bifascicular block	7 (3)	8 (4)
Ectopic supraventricular rhythm	23 (11)	19 (9)
First degree AV block (PR interval >200 msec)	20 (10)	18 (8)
Left anterior fascicular block	23 (11)	23 (11)
Left axis deviation (QRS axis more negative than -30 degrees)	20 (10)	22 (10)
Other conduction	8 (4)	6 (3)
Premature ventricular complex	16 (8)	18 (8)
Right bundle branch block	8 (4)	7 (3)
Sinus bradycardia	4 (2)	7 (3)
Sinus tachycardia (rate >100 beats/min)	7 (3)	9 (4)
ST depression	30 (14)	23 (11)
T wave inversion	12 (6)	17 (8)
T waves flat	17 (8)	23 (11)

Source: CTT116853 CSR Table 3.113, Table 3.114, Table 3.115, Table 3.116

2.7.4.4.2.3.1.3. 心電図測定値

ITT 集団：ベースラインの心電図測定値の平均値は FF/UMEC/VI 群と BUD/FOR 群で同程度であった。QTc（F）が FF/UMEC/VI 群と BUD/FOR 群でそれぞれ 409.3 msec 及び 408.8 msec、QTc（B）がそれぞれ 421.9 msec 及び 421.3 msec、心拍数が両治療群とも 72.2 bpm、PR 間隔がそれぞれ 161.7 msec 及び 161.1 msec であった。投与 24 週目の心電図測定値のベースラインからの変化量の平均値も FF/UMEC/VI 群と BUD/FOR 群で同程度であった。QTc（F）が FF/UMEC/VI 群と BUD/FOR 群でそれぞれ 2.6 msec 及び 0.6 msec、QTc（B）がそれぞれ 1.5 msec 及び-0.7 msec、心拍数がそれぞれ-1.1 bpm 及び-1.2 bpm、PR 間隔がそれぞれ-0.1 msec 及び 0.4 msec であった。

EXT 集団：ベースラインの心電図測定値の平均値は FF/UMEC/VI 群と BUD/FOR 群で同程度であった。QTc（F）が FF/UMEC/VI 群と BUD/FOR 群でそれぞれ 409.4 msec 及び 405.5 msec、QTc（B）がそれぞれ 422.9 msec 及び 418.7 msec、心拍数がそれぞれ 73.1 bpm 及び 73.2 bpm、PR 間隔がそれぞれ 161.3 msec 及び 158.4 msec であった。投与 52 週目の心電図測定値のベースラインからの変化量の平均値も FF/UMEC/VI 群と BUD/FOR 群で同程度であった。QTc（F）が FF/UMEC/VI 群と BUD/FOR 群でそれぞれ 0.7 msec 及び 3.2 msec、QTc（B）がそれぞれ 0.9 msec 及び 2.2 msec、心拍数がそれぞれ 0.2 bpm 及び-1.0 bpm、PR 間隔がそれぞれ 1.4 msec 及び 0.4 msec であった。

QTc（F）

カテゴリー別の QTc（F）及びベースラインからの変化量の要約を表 2.7.4.4-7 に示す。

ITT 集団：QTc（F）に関する結果は、両治療群で同程度であった。ほぼすべての被験者のベースライン後の最大 QTc（F）は 450 msec 以下であった（FF/UMEC/VI 群 95%、BUD/FOR 群 94%）。ベースライン後に QTc（F）が 480 msec 超 500 msec 以下となった被験者は、FF/UMEC/VI 群で 7 例、BUD/FOR 群で 5 例であった。ベースライン後に QTc（F）が 530 msec を超えた被験者は、FF/UMEC/VI 群及び BUD/FOR 群で各 1 例であった。被験者の多くはベースライン後の QTc（F）の最大変化量が 0～30 msec 未満であった（FF/UMEC/VI 群 63%、BUD/FOR 群 61%）。ベースライン後の QTc（F）の最大変化量が 30～60 msec 未満であった被験者の割合は FF/UMEC/VI 群で 8%、BUD/FOR 群で 7%であり、60 msec 以上であった被験者の割合は FF/UMEC/VI 群で 1%、BUD/FOR 群で 1%未満であった。

EXT 集団：QTc（F）に関する結果は、両治療群で同程度であった。ほぼすべての被験者のベースライン後の最大 QTc（F）は 450 msec 以下であった（両治療群とも 94%）。ベースライン後に QTc（F）が 480 msec 超 500 msec 以下となった被験者は、FF/UMEC/VI 群で 2 例、BUD/FOR 群で 1 例であった。ベースライン後に QTc（F）が 530 msec を超えた被験者は、FF/UMEC/VI 群及び BUD/FOR 群で各 1 例であった。被験者の多くはベースライン後の QTc（F）の最大変化量が 0～30 msec 未満であった（FF/UMEC/VI 群 70%、BUD/FOR 群 67%）。ベースライン後の QTc（F）の最大変化量が 30～60 msec 未満であった被験者の割合は

FF/UMEC/VI 群で 10%、BUD/FOR 群で 12%であり、60 msec 以上であった被験者の割合は FF/UMEC/VI 群で 1%未満、BUD/FOR 群で 1%であった。

表 2.7.4.4-7　カテゴリー別の QTc（F）及びそのベースラインからの変化量の要約（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

	Number (%) of Subjects			
	ITT Population (24 weeks)		EXT Population (52 weeks)	
QTc(F) Values, msec	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
Baseline				
n	911	899	210	220
≤450	884 (97)	864 (96)	205 (98)	213 (97)
>450 to ≤480	23 (3)	32 (4)	2 (<1)	6 (3)
>480 to ≤500	4 (<1)	2 (<1)	3 (1)	0
>500 to ≤530	0	1 (<1)	0	1 (<1)
>530	0	0	0	0
Maximum Post-Baseline				
n	898	878	208	216
≤450	853 (95)	824 (94)	195 (94)	202 (94)
>450 to ≤480	37 (4)	48 (5)	10 (5)	11 (5)
>480 to ≤500	7 (<1)	5 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
>500 to ≤530	0	0	0	1 (<1)
>530	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Maximum Post-Baseline Change				
n	898	878	208	216
< -60	0	0	0	0
≥-60 to <-30	8 (<1)	11 (1)	1 (<1)	4 (2)
≥-30 to <0	247 (28)	267 (30)	40 (19)	39 (18)
≥0 to <30	566 (63)	533 (61)	145 (70)	144 (67)
≥30 to <60	68 (8)	62 (7)	21 (10)	26 (12)
≥60	9 (1)	5 (<1)	1 (<1)	3 (1)

Source: CTT116853 CSR Table 3.101, Table 3.102, Table 3.103, Table 3.104

BUD/FOR 群の 5[redacted] 歳の男性（被験者番号 [redacted]）が、治験実施計画書に規定の QTc に関する中止基準に合致し、[redacted] 年 9 月 30 日（投与 183 日目）に治験薬の投与を中止した。スクリーニング時の QTc（F）は 321 msec であり、治験薬の投与期間中にベースラインから 60 msec を超える増加を示し、治験実施計画書に規定の QTc に関する中止基準に合致した。無作為割付け後のいずれの時点でも、QTc（F）の絶対値が 400 msec を超えることはなかった。重篤な有害事象の慢性閉塞性肺疾患が 翌年* 3 月 10 日に発現し、翌年* 3 月 23 日に消失した。

QTc（F）の解析

QTc（F）の解析の結果を表 2.7.4.4-8 に示す。

ITT 集団：投与 24 週目の QTc（F）の最小二乗平均値は、FF/UMEC/VI 群で 411.6 msec、BUD/FOR 群で 409.8 msec であった。投与 4 週目の QTc（F）の最小二乗平均値を FF/UMEC/VI 群と BUD/FOR 群で比較したところ、1.5 msec の統計学的に有意な差が認められた（95% CI：0.0, 3.0、p=0.049）。投与 24 週目の QTc（F）の最小二乗平均値では、治療

*新薬承認情報提供時に置き換え

群間で 1.8 msec の統計学的に有意な差が認められた（95% CI：0.3, 3.4、p=0.023）。なお、投与 4 週目及び投与 24 週目における QTc（F）の最小二乗平均値の群間差は、臨床的に重要ではないと考えられた。

EXT 集団：QTc（F）に関する結果は両治療群で同程度であった。投与 52 週目の QTc（F）の最小二乗平均値は、FF/UMEC/VI 群で 408.6 msec、BUD/FOR 群で 409.7 msec であった。投与 4 週目及び投与 24 週目の QTc（F）について解析した結果、治療群間で統計学的に有意な差は認められなかった。投与 52 週目の QTc（F）の最小二乗平均値の群間差は-1.1 msec で、統計学的に有意な差は認められなかった（95% CI：-4.7, 2.5、p=0.564）。投与 4 週目、投与 24 週目及び投与 52 週目における QTc（F）の最小二乗平均値の群間差は、臨床的に重要ではないと考えられた。

表 2.7.4.4-8　QTc（F）の解析結果（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

	ITT Population (Week 24)		EXT Population (Week 52)	
QTc(F), msec	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
Week 4				
n analysable data	890	861	208	213
n analysable data at Week 4	869	841	200	205
LS Mean (SE)	411.1 (0.53)	409.6 (0.54)	409.5 (1.09)	409.4 (1.07)
95% CI	410.1, 412.2	408.6, 410.7	407.4, 411.7	407.3, 411.5
LS Mean Change (SE)	2.0 (0.53)	0.5 (0.54)	2.3 (1.09)	2.2 (1.07)
95% CI	0.9, 3.0	-0.6, 1.5	(0.2, 4.4)	(0.1, 4.3)
FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR				
Difference (SE)	1.5 (0.76)	-	0.1 (1.53)	-
95% CI	0.0, 3.0	-	-2.9, 3.1	-
p-value	0.049	-	0.949	-
Week 24				
n analysable data	890	861	208	213
n analysable data at Week 24	840	787	202	193
LS Mean (SE)	411.6 (0.56)	409.8 (0.58)	410.8 (1.15)	409.9 (1.17)
95% CI	410.5, 412.7	408.6, 410.9	408.5, 413.0	407.6, 412.2
LS Mean Change (SE)	2.5 (0.56)	0.6 (0.58)	3.5 (1.15)	2.7 (1.17)
95% CI	1.4, 3.6	-0.5, 1.8	1.3, 5.8	0.4, 5.0
FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR				
Difference (SE)	1.8 (0.81)	-	0.8 (1.64)	-
95% CI	0.3, 3.4	-	-2.4, 4.0	-
p-value	0.023	-	0.621	-
Week 52	N/A	N/A		
n analysable data	-	-	208	213
n analysable data at Week 52	-	-	181	169
LS Mean (SE)	-	-	408.6 (1.27)	409.7 (1.31)
95% CI	-	-	406.1, 411.1	407.1, 412.2
LS Mean Change (SE)	-	-	1.4 (1.27)	2.4 (1.31)
95% CI	-	-	-1.1, 3.9	-0.2, 5.0
FF/UMEC/VI vs. BUD/FOR				
Difference (SE)	-	-	-1.1 (1.83)	-
95% CI	-	-	-4.7, 2.5	-
p-value	-	-	0.564	-

Source: CTT116853 CSR Table 3.105, Table 3.106
N/A = Not applicable
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-by-visit interactions.

PR 間隔

ITT 集団：PR 間隔に関する結果は両治療群で同程度であった。投与 24 週目の PR 間隔の最小二乗平均値は、FF/UMEC/VI 群で 161.2 msec、BUD/FOR 群で 161.7 msec であった。PR 間隔を FF/UMEC/VI 群と BUD/FOR 群で比較したところ、投与 24 週目の治療群間差は -0.6 msec であり、統計学的に有意な差は認められなかった（95% CI：-2.1, 1.0、p=0.471）。治療群間差はいずれも臨床的に重要ではないと考えられた。

EXT 集団：PR 間隔に関する結果は両治療群で同程度であった。投与 52 週目の PR 間隔の最小二乗平均値は、FF/UMEC/VI 群で 161.3 msec、BUD/FOR 群で 161.1 msec であった。投与 52 週目の PR 間隔の治療群間差は 0.2 msec であり、統計学的に有意な差は認められなかった（95% CI：-2.9, 3.3、p=0.908）。治療群間差はいずれも臨床的に重要ではないと考えられた。

2.7.4.4.2.3.2. ホルター心電図

CTT116853 試験のホルター心電図（HM）集団は、ITT 集団のうちホルター心電図検査を少なくとも 1 回記録した被験者すべてとした。

報告されたすべてのホルター心電図異常について以下に記載する。ただし、報告された異常の結果とホルター心電図所見の「異常」が一致するわけではない。

2.7.4.4.2.3.2.1. ホルター心電図所見

ホルター心電図の異常の発現割合は、スクリーニング時（FF/UMEC/VI 群 42%、BUD/FOR 群 45%）及び投与 24 週目（FF/UMEC/VI 群 44%、BUD/FOR 群 45%）の双方において両治療群で同程度であった。

FF/UMEC/VI 群では、ベースラインでホルター心電図所見が正常であった被験者の 16%が投与 24 週時に「異常」に変化した。FF/UMEC/VI 群の被験者の 29%は、ベースラインと投与 24 週目の両時点で異常であった。BUD/FOR 群では、ベースラインでホルター心電図所見が正常であった被験者の 13%が投与 24 週目に「異常」に変化した。BUD/FOR 群の被験者の 32%は、ベースラインと投与 24 週目の両時点で異常であった。

ホルター心電図異常は、スクリーニング時に FF/UMEC/VI 群で 99%超及び BUD/FOR 群で 100%であり、投与 24 週目では両治療群とも 100%であった。スクリーニング時のホルター心電図異常で最も多かったのは異所性上室収縮であり、その発現割合は両治療群で同程度であった（各 96%）（表 2.7.4.4-9）。その他の異常の発現割合は FF/UMEC/VI 群（99%）と BUD/FOR 群（96%）で同程度であった。スクリーニング時の心室性不整脈（非持続性心室性頻脈）の発現割合は、FF/UMEC/VI 群で 10%、BUD/FOR 群で 11%であった。投与 24 週目に最も多くみられたのは異所性上室収縮であり、その発現割合は FF/UMEC/VI 群（98%）と BUD/FOR 群（97%）で同程度であった。その他の異常の発現割合も FF/UMEC/VI 群（97%）と BUD/FOR 群（99%）で同程度であった。投与 24 週目における非持続性心室性頻脈の発現割合は、FF/UMEC/VI 群で 10%、BUD/FOR 群で 13%であった。

スクリーニング時又は投与 24 週目の発現割合が低いホルター心電図異常について、両治療群間で大きな差は認められなかった。心房細動の発現割合はスクリーニング時に FF/UMEC/VI 群で 1%未満及び BUD/FOR 群で 3%、投与 24 週目にはそれぞれ 1%及び 3%であり、第二度房室ブロック（モービッツ 1 型）の発現割合は投与 24 週目に FF/UMEC/VI 群で 3%及び BUD/FOR 群で 1%未満であった。

表 2.7.4.4-9　いずれかの治療群で 3%以上に発現したホルター心電図異常（CTT116853 試験、HM 集団）

Holter Abnormality	Number (%) of Subjects	
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=212	BUD/FOR 400/12 N=206
Screening		
n	212	206
Any abnormal Holter finding	211 (>99)	206 (100)
Atrial fibrillation	2 (<1)	7 (3)
Bigeminy	57 (27)	54 (26)
Ectopic supraventricular beats	204 (96)	198 (96)
Ectopic supraventricular rhythm	48 (23)	38 (18)
Idioventricular rhythm (≤100 beats/min, defined by wide QRS complex)	9 (4)	8 (4)
Non-sustained ventricular tachycardia (>100 beats/min, 3-30 beats)	22 (10)	22 (11)
Other abnormality	209 (99)	198 (96)
Premature ventricular complex > 1000/24 hr	16 (8)	16 (8)
Trigeminy	47 (22)	41 (20)
Ventricular couplets	73 (34)	60 (29)
Week 24		
n	180	165
Any abnormal Holter finding	180 (100)	165 (100)
Atrial fibrillation	2 (1)	5 (3)
Bigeminy	45 (25)	36 (22)
Ectopic supraventricular beats	176 (98)	160 (97)
Ectopic supraventricular rhythm	35 (19)	37 (22)
Idioventricular rhythm (≤100 beats/min, defined by wide QRS complex)	8 (4)	6 (4)
Non-sustained ventricular tachycardia (>100 beats/min, 3-30 beats)	18 (10)	22 (13)
Other abnormality	174 (97)	163 (99)
Premature ventricular complex > 1000/24 hr	12 (7)	16 (10)
Trigeminy	37 (21)	36 (22)
Ventricular couplets	64 (36)	59 (36)

Source: CTT116853 CSR Table 3.123, Table 3.124
Note: Subjects may have more than one abnormality at each visit.

2.7.4.4.2.3.2.2.　異所性心室期外収縮及び異所性上室期外収縮

スクリーニング時及び投与 24 週目のホルター心電図における異所性心室期外収縮及び異所性上室期外収縮を表 2.7.4.4-10 に示す。

スクリーニング時の異所性心室期外収縮（VE）の発現回数の中央値は、FF/UMEC/VI 群（21.5 回）で BUD/FOR 群（32.0 回）に比較し少なかった。いずれの治療群でも多くの被験者は単発性 VE であった（FF/UMEC/VI 群 94%、BUD/FOR 群 91%）。投与 24 週目の VE の発現回数の中央値は、FF/UMEC/VI 群（31.0 回）と BUD/FOR 群（35.0 回）で同程度であった。いずれの治療群でも多くの被験者は単発性 VE であった（FF/UMEC/VI 群 93%、BUD/FOR 群 96%）。BUD/FOR 群では、スクリーニング時と比較して投与 24 週目に単発 VE、二連発性 VE 及び三連発以上の VE が増加した。

スクリーニング時の異所性上室期外収縮（SVE）の発現回数の中央値は、FF/UMEC/VI 群（49.0 回）と BUD/FOR 群（46.0 回）で同程度であった。いずれの治療群でも多くの被験者は単発性 SVE であった（FF/UMEC/VI 群 96%、BUD/FOR 群 97%）。投与 24 週目の SVE の発現回数の中央値は、FF/UMEC/VI 群（46.0 回）で BUD/FOR 群（58.0 回）に比較し少なかった。いずれの治療群でも多くの被験者は単発性 SVE であった（FF/UMEC/VI 群 98%、BUD/FOR 群 97%）。

表 2.7.4.4-10　スクリーニング時及び投与 24 週目のホルター心電図における異所性心室期外収縮及び異所性上室期外収縮（CTT116583 試験、HM 集団）

Holter Monitor Data	Screening		Week 24	
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=212	BUD/FOR 400/12 N=206	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=212	BUD/FOR 400/12 N=206
Subjects with Holter data	n=210	n=203	n=177	n=161
Ventricular Ectopics				
Number of VEs				
Min	0	0	0	0
25th Percentile	4.0	5.0	4.0	5.0
Median	21.5	32.0	31.0	35.0
75th Percentile	173.0	237.0	191.0	236.0
Max	22926	16528	24257	23059
Number of Subjects, n (%)				
0 VEs	13 (6)	18 (9)	13 (7)	7 (4)
>50 VEs	85 (40)	89 (44)	72 (41)	76 (47)
>20 VE Couplets	9 (4)	13 (6)	7 (4)	10 (6)
Single VEs	197 (94)	185 (91)	164 (93)	154 (96)
VE Couplets	73 (35)	59 (29)	63 (36)	59 (37)
VE Runs	22 (10)	19 (9)	18 (10)	22 (14)
Supraventricular Ectopics				
Number of SVEs				
Min	0	0	0	0
25th Percentile	18.0	14.0	17.0	16.0
Median	49.0	46.0	46.0	58.0
75th Percentile	267.0	208.0	200.0	195.0
Max	30259	10356	18737	15042
Number of Subjects, n (%)				
0 SVEs	7 (3)	7 (3)	4 (2)	5 (3)
>50 SVEs	103 (49)	99 (49)	86 (49)	86 (53)
>20 SVE Couplets	18 (9)	24 (12)	22 (12)	15 (9)
Single SVEs	202 (96)	196 (97)	173 (98)	156 (97)
SVE Couplets	131 (62)	134 (66)	112 (63)	107 (66)

Source: CTT116853 CSR Table 3.119, Table 3.120
Note: Summary only includes Holter data with ≥16 hours analysable time.

2.7.4.4.3.　口腔咽頭検査

CTT116855 試験及び CTT116853 試験では、治療期間中の各来院時に口腔咽頭検査を実施し、感染（カンジダ・アルビカンス感染等）の有無を確認した。感染が認められた被験者は、治験責任（分担）医師の判断により、適切な抗感染治療を行いながら治験薬の投与を継続することができた。カンジダ症が疑われた場合は、すべて有害事象として報告した。

200812 試験、200109 試験及び 200110 試験では、口腔咽頭検査を実施しなかった。

2.7.4.4.3.1. CTT116855 試験

口腔カンジダ症（すなわち鵞口瘡）の発現割合は、FF/UMEC/VI 群［161 例（4%）］及び FF/VI 群［146 例（4%）］で UMEC/VI 群［41 例（2%）］と比較して高かった。口腔咽頭痛の発現割合は、すべての治療群で同程度であった（各治療群 2%）。

2.7.4.4.3.2. CTT116853 試験

ITT 集団：注目すべき有害事象の局所ステロイド作用の発現割合は、FF/UMEC/VI 群（19 例、2.1%）と BUD/FOR 群（24 例、2.7%）で同程度であった。最も多くみられた事象は口腔咽頭痛であり、その発現割合は FF/UMEC/VI 群（9 例、1.0%）と BUD/FOR 群（10 例、1.1%）で同程度であった。次いで多かったのが口腔カンジダ症であり、その発現割合は FF/UMEC/VI 群（2 例、0.2%）と BUD/FOR 群（4 例、0.4%）で同程度であった。

EXT 集団：注目すべき有害事象の局所ステロイド作用の発現割合は、FF/UMEC/VI 群（8 例、3.8%）と BUD/FOR 群（7 例、3.2%）で同程度であった。最も多くみられた事象は口腔咽頭痛であり、FF/UMEC/VI 群の 6 例（2.9%）及び BUD/FOR 群の 1 例（0.5%）に発現した。

2.7.4.4.4. COPD 増悪

COPD 増悪の年間発現率（CTT116855 試験、CTT116853 試験）及び COPD 増悪の初回発現までの時間（すべての試験）はそれぞれ有効性の評価項目であるため、COPD 増悪の詳細な解析については、2.7.3.3.3.1.及び 2.7.3.3.3.2.に示す。

本項では治療期間中の COPD 増悪について記載した。

これらの試験の治療期間中に発現した COPD 増悪について、以下に要約する。

2.7.4.4.4.1. CTT116855 試験

COPD の診断には、主な症状として呼吸困難、喀痰量又は膿性痰の 2 つ以上の症状、あるいはこれら 3 つの症状のうち 1 つと咽頭痛、感冒症状（鼻汁及び／又は鼻閉等）、37.5℃ を超える発熱、咳嗽の増加又は喘鳴の増加のうち 2 つ以上が悪化した被験者に対して、治験責任（分担）医師は COPD 増悪かどうかを検討し、診断した。

軽度の COPD 増悪は被験者が自己管理できる COPD 症状の悪化と定義された。中等度の COPD 増悪は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 症状の悪化であり、重度は死亡又は入院の必要な COPD 症状の悪化と定義された。COPD 増悪は本試験の対象疾患に関連するため、重篤な有害事象でない事象は報告されなかった。

COPD 増悪の発現割合は、eCRF の COPD 増悪の報告専用ページで収集された治験責任（分担）医師の報告に基づいたものであった。

52 週間の治療期間をとおして、中等度又は重度の COPD 増悪の発現割合は、FF/UMEC/VI 群で 47%、FF/VI 群で 49%、UMEC/VI 群で 50%であった（表 2.7.4.4-11）。COPD 増悪を認めた被験者のうち、ほとんどの被験者は 1 回のみの中等度又は重度の COPD 増悪の報告であった。治療期間中に 2 回以上の中等度又は重度の COPD 増悪を報告した被験者は、FF/UMEC/VI 群で 20%、FF/VI 群及び UMEC/VI 群で各 22%であった。COPD 増悪期間の中

央値は、いずれの治療群でも同程度であった（FF/UMEC/VI 群 12 日、FF/VI 群 12 日、UMEC/VI 群 11 日）。入院に至った COPD 増悪の発現割合は、FF/UMEC/VI 群で 16%、FF/VI 群で 16%及び UMEC/VI 群で 18%であった。死亡に至った COPD 増悪は各治療群で 1%未満であり、2:2:1 の無作為割付けを考慮すると FF/VI 群又は UMEC/FI 群と比較して FF/UMEC/VI 群の死亡件数は約半数であった。

表 2.7.4.4-11　治療期間中の COPD 増悪（CTT116855 試験、ITT 集団）

On-treatment Exacerbations	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
Total duration at risk (subject-years)	3714.9		3457.9		1698.3	
Summaries of subjects with exacerbations						
Subjects with exacerbation (severity)	n (%)	Rate [#]	n (%)	Rate [#]	n (%)	Rate [#]
Moderate	1719 (41)	772.0 [2868]	1795 (43)	883.2 [3054]	887 (43)	946.3 [1607]
Severe	447 (11)	150.7 [560]	461 (11)	168.3 [582]	272 (13)	201.4 [342]
Moderate or Severe	1959 (47)	922.8 [3428]	2039 (49)	1051.5 [3636]	1036 (50)	1147.6 [1949]
Total number of moderate/severe exacerbations/subject, n (%)						
n	4151		4134		2070	
0	2192 (53)		2095 (51)		1034 (50)	
1	1115 (27)		1126 (27)		589 (28)	
2	480 (12)		509 (12)		203 (10)	
≥3	364 (9)		404 (10)		244 (12)	
Subjects with ≥2 moderate/severe exacerbations, n (%)	844 (20)		913 (22)		447 (22)	
Summaries of total exacerbations						
Total number of moderate/severe exacerbations	3428		3636		1949	
Treatment[1,2], n (%)						
Oral/Systemic corticosteroids	2753 (80)		2960 (81)		1700 (87)	
Antibiotics	2836 (83)		2946 (81)		1415 (73)	
Visited emergency room	567 (17)		605 (17)		365 (19)	
Hospitalised	559 (16)		580 (16)		342 (18)	
Exacerbation Severity[1], n (%)						
Moderate	2868 (84)		3054 (84)		1607 (82)	
Severe	560 (16)		582 (16)		342 (18)	
Exacerbation Duration (days)						
n	3411		3611		1937	
Mean	15.2		15.1		14.7	
SD	14.43		12.70		13.43	
Median	12.0		12.0		11.0	
Q1, Q3	8.0, 17.0		8.0, 17.0		8.0, 17.0	
Min, Max	1, 298		1, 227		1, 198	
Outcome[1], n (%)						
Resolved	3394 (>99)		3587 (99)		1922 (99)	
Fatal	11 (<1)		21 (<1)		11 (<1)	
Not resolved	23 (<1)		28 (<1)		16 (<1)	

Source: CTT116855 CSR Table 2.001, Table 2.002
1. Percentages calculated using the number of moderate/severe exacerbations as the denominator.
2. More than one treatment could be selected for a single exacerbation.
Note: #=Number of exacerbations.
Note: Rate was event rate per 1000 subject-years, calculated as the number of events x 1000, divided by the total duration at risk.
Note: Moderate exacerbations were defined as exacerbations that required treatment with oral/systemic corticosteroids and/or antibiotics (not involving hospitalisation or resulting in death). Severe exacerbations were defined as exacerbations that required hospitalisation or resulted in death.

2.7.4.4.4.2. 200812 試験

スクリーニング時に中等度又は重度の COPD 増悪の経験があった被験者の割合は両治療群で同様であった。治療期間中に中等度又は重度の COPD 増悪が発現した被験者の割合は FF/UMEC/VI 群と FF/VI+UMEC 群で同様であった（それぞれ 24%及び 27%）。FF/UMEC/VI 群の FF/VI+UMEC 群に対する HR は 0.87（95%CI：0.68, 1.12）であった（表 2.7.3.2-43）。

2.7.4.4.4.3. CTT116853 試験

CTT116853 試験では、主な症状として呼吸困難、喀痰量又は膿性痰の 2 つ以上の症状、あるいはこれら 3 つの症状のうち 1 つと咽頭痛、感冒症状（鼻汁及び／又は鼻閉等）、37.5°C を超える発熱、咳嗽の増加又は喘鳴の増加のうち 2 つ以上が悪化した被験者に対して、治験責任（分担）医師は COPD 増悪かどうかを検討し、診断した。治験責任（分担）医師は、これらの症状が被験者の通常の COPD の日間変動から外れると感じた場合に、確定診断を実施した。救済薬の増加により治療可能な場合は軽度の増悪とした。抗菌薬及び／又は経口ステロイド薬による治療を必要とする場合を中等度の増悪、入院を要する場合を重度の増悪と定義した。

COPD 増悪の発現割合は、治験責任（分担）医師の判定による増悪に基づいた。治療期間中の COPD 増悪を表 2.7.4.4-12 に示す。

ITT 集団：24 週間の治療期間中で治験責任（分担）医師の判定による COPD 増悪の発現割合は、FF/UMEC/VI 群で 11%、BUD/FOR 群で 16%であった。これらの COPD 増悪のうちほとんどは中等度又は重度であり、軽度の COPD 増悪はわずかであった（FF/UMEC/VI 群 1%、BUD/FOR 群 2%）。COPD 増悪の持続期間の平均値は、両治療群で同程度であった。入院した被験者は、FF/UMEC/VI 群で 13 例、BUD/FOR 群で 25 例であった。COPD 増悪による死亡例はなく、FF/UMEC/VI 群の 2 件は未回復でありそれ以外の COPD 増悪はすべて回復した。

EXT 集団：52 週間の治療期間中で治験責任（分担）医師の判定による COPD 増悪の発現割合は治療群間で差が認められたが（FF/UMEC/VI 群 18%、BUD/FOR 群 30%）、ITT 集団と COPD 増悪のプロファイルは同様であった。COPD 増悪の発現割合は、FF/UMEC/VI 群（18%）で BUD/FOR 群（30%）に比較して低かった。軽度の COPD 増悪の発現割合は低かった（FF/UMEC/VI 群 1%、BUD/FOR 群 3%）。入院した被験者は、FF/UMEC/VI 群で 8 例、BUD/FOR 群で 24 例であった。COPD 増悪による死亡例はなく、BUD/FOR 群の 1 件は未回復でありそれ以外の増悪はすべて回復した。

表 2.7.4.4-12　治療期間中の COPD 増悪
（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

On-treatment COPD Exacerbations	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
Exacerbation Severity, n (%)				
Mild, Moderate or Severe	104 (11)	142 (16)	37 (18)	65 (30)
Mild	11 (1)	18 (2)	3 (1)	7 (3)
Moderate	85 (9)	106 (12)	30 (14)	42 (19)
Severe	12 (1)	22 (2)	5 (2)	20 (9)
Moderate or Severe	95 (10)	126 (14)	34 (16)	60 (27)
No. Mod/Severe Exacerbation/ Subject, n (%)				
n	911	899	210	220
0	816 (90)	773 (86)	176 (84)	160 (73)
1	81 (9)	106 (12)	26 (12)	47 (21)
≥2	14 (2)	20 (2)	8 (4)	13 (6)
Treatment[1, 2], n (%)				
Oral/Systemic corticosteroids	80 (64)	113 (65)	30 (65)	58 (70)
Antibiotics	93 (74)	127 (73)	40 (87)	60 (72)
Visited emergency room	5 (4)	12 (7)	2 (4)	5 (6)
Hospitalised	13 (10)	25 (14)	8 (17)	24 (29)
Exacerbation Severity[1], n (%)				
Mild	11 (9)	19 (11)	3 (7)	7 (8)
Moderate	101 (81)	129 (75)	35 (76)	52 (63)
Severe	13 (10)	25 (14)	8 (17)	24 (29)
Exacerbation Duration (days)				
n	123	173	46	82
Mean	11.7	12.2	11.3	12.9
(SD)	(7.98)	(7.35)	(6.07)	(8.46)
Median	10.0	10.0	9.5	10.5
Min, Max	2, 71	1, 53	3, 32	3, 63
Outcome[1], n (%)				
Resolved	123 (98)	173 (100)	46 (100)	82 (99)
Not resolved	2 (2)	0	0	1 (1)
Fatal	0	0	0	0

Source: CTT116853 CSR Table 2.046, Table 2.047
1. Percentages calculated using the number of exacerbations (any severity) as the denominator.
2. More than one treatment could be selected for a single exacerbation.

2.7.4.4.4.4.　200109 試験/200110 試験

200109 試験及び 200110 試験では、治験薬や救済薬サルブタモール以外の治療を要する急性の COPD の症状悪化を COPD 増悪と定義した。全身性ステロイド薬、抗菌薬の使用、及び／又は救急診療部受診又は入院を要する場合がこれに該当した。COPD 増悪は試験の対象疾患に関連するものであり、重篤な有害事象の定義に合致しない限り有害事象としては記録しないこととした。

200109 試験/200110 試験の治療期間中の COPD 増悪の発現割合を表 2.7.4.4-13 に示す。

COPD 増悪の発現割合は、UMEC 62.5 μg + FF/VI 群（3%）よりプラセボ+ FF/VI 群（6%）で高かった。COPD 増悪を発現した被験者については試験を中止するよう治験実施計画書で規定していたため、COPD 増悪が 2 回以上発現した被験者はいなかった。

表 2.7.4.4-13　治療期間中の COPD 増悪（200109 試験/200110 試験、ITT 部分集団）

On-treatment COPD Exacerbations	Placebo + FF/VI 100/25 (N=412)	UMEC 62.5 + FF/VI 100/25 (N=412)
Number of subjects with a COPD exacerbation, n (%)[1]	24 (6)	12 (3)
Number of COPD Exacerbations, n (%)[1]		
0	388 (94)	400 (97)
1	24 (6)	12 (3)
2	0	0
>2	0	0
Total number of exacerbations	24	12
Withdrawn due to an exacerbation, n (%)[2]	20 (83)	8 (67)
Treatment, n (%)[2]		
Took oral/systemic corticosteroids	16 (67)	9 (75)
Took antibiotics	21 (88)	10 (83)
Visited emergency room	5 (21)	3 (25)
Hospitalised	4 (17)	3 (25)
Outcome, n (%)[2]		
Resolved	19 (79)	11 (92)
Fatal	0	0
Not resolved	5 (21)	1 (8)
Duration of COPD exacerbation (days), n	19	11
Mean	14.9	9.1
(SD)	(10.80)	(4.11)
Median	12.0	9.0
Min, Max	5, 45	1, 15

Source: 200109/200110 Integrated data Table 5.23
Note: More than one treatment could be selected for a single exacerbation.
Note: Exacerbations with onset during the Follow-up Period were considered on-treatment and were assigned to the treatment previously received.
1. Percentages calculated using N as the denominator.
2. Percentages calculated using the number of subjects with a COPD exacerbation as the denominator.

2.7.4.4.5.　臨床薬理試験における安全性

FF/UMEC/VI の臨床薬理試験は 2 試験が完了しており、いずれも健康被験者を対象とした単回投与（4 吸入）試験であった。いずれの試験でも臨床的に問題となる安全性所見はなかった。

2.7.4.4.5.1.　200587 試験

200587 試験では健康被験者 44 例が組み入れられ、43 例（98%）が全投与期間を完了し、予定したそれぞれの治験薬の投与を受けた。1 例は第 1 期の投与しか受けず、FF/UMEC/VI 400/500/100 µg の投与を 1 回（4 吸入）受けた後、第 2 期の-1 日目に試験を中止した。健康被験者を対象とした本試験の有害事象の発現割合は低く、治療群間で特に差は認められなかった。重篤な有害事象の報告及び有害事象による試験中止例はなかった。報告された有害事象はすべて軽度であり、治験薬との因果関係はないと判定された。

2.7.4.4.5.2.　CTT116415 試験

CTT116415 試験では健康被験者 44 例が組み入れられ、41 例（93%）が全投与期間を完了し、予定したそれぞれの治験薬の投与を受けた。全投与期間を完了しなかった被験者は 3 例で、1 例は第 1 期の投与期間を終了後に中止し、2 例は第 3 期の投与期間開始前に中止した。有害事象の発現割合は低く、治療群（FF/UMEC/VI、FF/VI、UMEC/VI 及び FF/UMEC）の間

で特に差は認められなかった。最もよくみられた有害事象は頭痛であり、反復投与及び臨床薬理試験の実施施設に1晩滞在するときに発現することが多かった。有害事象はすべて軽度から中等度であった。

1例で重篤な有害事象として糖尿病が報告され同事象により試験を中止したが、治験薬との因果関係はないと判断された。同事象について検査及び管理を行う過程で、試験開始時点でこの被験者のグルコース値（空腹時及び非空腹時の双方）が高かったことが明らかになった。死亡に至った有害事象はなかった。

本試験で、臨床的に重要な心電図異常又はバイタルサイン異常の報告はなかった。臨床的に重要と判断された唯一の臨床検査結果は、糖尿病が重篤な有害事象として報告された被験者のグルコース値であった。

2.7.4.5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

本項では、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。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。両試験の内因性要因の結果を 2.7.4.5.1.、外因性要因の結果を 2.7.4.5.2.、最初の事象発現までの時間の結果を 2.7.4.5.2.4.に示す。

CTT116855 試験

解析計画書で、CTT116855 試験のサブグループ別［性、年齢、人種、地域（米国／米国以外の地域別については集計のみ）、増悪歴及び心血管系リスク］の集計及び解析を規定した。死亡に至った事象については、肺炎のリスク因子、特に喫煙状況、BMI 及び肺炎の既往歴別の評価を実施した。好中球数カテゴリー（150/μL 未満、150/μL 以上）のサブグループを用いて注目すべき有害事象のみ評価した。

安全性サブグループ解析は、治療期間中の有害事象、治療期間中の死亡に至った有害事象、治療期間中の重篤な有害事象、治療期間中の CEC 判定された重篤な有害事象、治療期間中の CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象、治療期間中の CEC 判定された死亡に至った有害事象、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、及び治療期間中の注目すべき有害事象に対して実施した。

サブグループ間でわずかな差が認められたが、主に被験者数及び／又は発現件数が少ないことによるものであった（2.7.4.5.1.及び 2.7.4.5.2.）。全体的に、臨床的に重要な又は予測されないサブグループ間での明らかな差は認められなかった。

サブグループ解析では以下のカテゴリーの事象の初回発現までの時間を示した；死亡に至った有害事象、治療期間中の重篤な有害事象、治験薬投与中止又は試験中止に至った有害事象、及びいずれかの治療群で 3%以上の被験者にみられた注目すべき有害事象。

いくつかのサブグループ解析において FF/UMEC/VI 群を FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比較した点推定値に集団間で差が認められたものの、いずれもその 95% CI はその他のサブグループ及び ITT 集団における 95% CI と重なっていた。なお、黒人又はアフリカ系アメリカ人、その他の人種、東欧、その他の地域のサブグループは被験者の割合が比較的小さかったため（いずれのサブグループも各治療群で 10%以下）、結果の解釈には注意を要する。最初の事象発現までの時間に関するサブグループ解析の詳細は 2.7.4.5.2.4.に示す。

CTT116853 試験

CTT116853 試験については、ITT 集団及び EXT 集団双方の規定したサブグループに基づいた安全性データについて要約する。ITT 集団の被験者数（1810 例）が EXT 集団の被験者数（430 例）に比較して多いため主に ITT 集団の安全性データに注目するが、EXT 集団の安全性データも各項で提示する。

有害事象のプロファイルを評価するための内因性要因（2.7.4.5.1.）、外因性要因（2.7.4.5.2.）並びに内因性要因及び外因性要因ごとの最初の事象発現までの時間（2.7.4.5.2.4.）の安全性データを各項に示す。

ITT 集団及び EXT 集団のサブグループ別の安全性データは、治療期間中の有害事象の概要（有害事象、治験薬と因果関係がある有害事象、重篤な有害事象、CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象を含む）、FF/UMEC/VI 群でよくみられた上位 3 つの有害事象、及び治療期間中の注目すべき有害事象の順に示す。治療期間中の注目すべき有害事象の発現割合は、ITT 集団及び EXT 集団で低かった（2.7.4.2.1.4.2.1.3.）。そのため、サブグループ別の注目すべき有害事象の評価は、ITT 集団でよくみられた注目すべき有害事象（すなわち心血管系作用）及び ITT 集団において FF/UMEC/VI 群で発現割合がより高かった注目すべき有害事象（すなわち肺炎グループ、2.7.4.2.1.4.2.2.3.）に注目した。EXT 集団は被験者数が少なく、治療期間中の注目すべき有害事象の発現割合が全体的に低かったため、治療期間中の注目すべき有害事象については ITT 集団のみを対象に記載した。

性別、年齢、人種、BMI カテゴリー、心血管系リスク、増悪歴、肺炎の既往歴、好酸球数カテゴリー、地域又は喫煙状況に基づく有害事象の発現割合に、治療群間で差がみられた（2.7.4.5.1.及び 2.7.4.5.2.）。しかし、特定の傾向は認められず臨床的に問題はないと考えられ、全般的なベネフィットリスクのプロファイルに影響を及ぼすこともないと考えられた。

ITT 集団における投与 24 週目までのデータを用いたサブグループ別の最初の事象発現までの時間の解析で、治療群と各サブグループの統計学的に有意な交互作用が一部で認められた（2.7.4.5.2.4.）。しかし、この交互作用は有害事象のカテゴリー全体に一貫してみられなかったため、臨床的に問題のある治療群間の差はみられなかった。

2.7.4.5.1. 内因性要因

本項では、COPD 患者の治療方針の決定に関連する人口統計学的要因及び内因性要因に基づいて安全性データを要約する。サブグループごとの有害事象の要約を、2.7.4.5.1.2.（性別）、2.7.4.5.1.3.（年齢別）、2.7.4.5.1.4.（人種別）、2.7.4.5.1.5.（BMI カテゴリー別）、2.7.4.5.1.6.（心血管系リスク別）、2.7.4.5.1.7.（増悪歴別）、2.7.4.5.1.8.（肺炎の既往歴別）及び 2.7.4.5.1.9.（好酸球数カテゴリー別）に示す。

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 の臨床開発プログラム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。FF、UMEC 及び VI（FF/VI 又は UMEC/VI）を用いて完了した肝機能障害及び腎機能障害に関する試験のいずれでも、臨床的に重要な問題が認められていない。

特別な患者集団における FF/VI、UMEC/VI 及び UMEC 単剤療法の適切な使用法については、それぞれの添付文書に詳しく記載されている。

2.7.4.5.1.1. サブグループ別の被験者数、曝露状況及び人口統計学的特性

2.7.4.5.1.1.1. CTT116855 試験

CTT116855 試験の内因性要因のサブグループ別の被験者数の要約を表 2.7.4.5-1 に示す。

内因性要因サブグループ別の被験者数の分布は、FF/UMEC/VI 群、FF/VI 群及び UMEC/VI 群間で同様であった。一部のサブグループカテゴリーでは、被験者数が少なかった（ITT 集

団の 10%未満）。被験者数が比較的少なかった以下のサブグループについては、データのばらつきが予想されるとともにデータの解釈に注意を要するため、本項では安全性データを提示しない

- 年齢 85 歳以上の被験者（すべての治療群で 1%未満）
- 黒人又はアフリカ系アメリカ人の被験者（FF/UMEC/VI 群 3%、FF/VI 群 2%、UMEC/VI 群 2%）
- アメリカ先住民又はアラスカ先住民の被験者（すべての治療群で 2%）
- ハワイ先住民又は他の太平洋諸島の先住民の被験者（すべての治療群で 1%未満）
- Multiple Race の被験者（FF/UMEC/VI 群 1%未満、FF/VI 群 1%、UMEC/VI 群 1%未満）

表 2.7.4.5-1　内因性要因のサブグループ別の被験者数の要約
（CTT116855 試験、ITT 集団）

Demographic Characteristic	Number (%) of Subjects		
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
Gender, n	4151	4134	2070
Male	2766 (67)	2748 (66)	1356 (66)
Female	1385 (33)	1386 (34)	714 (34)
Age Group[1], n	4151	4134	2070
≤64 years	1886 (45)	1876 (45)	962 (46)
65 to 74 years	1700 (41)	1693 (41)	832 (40)
75 to 84 years	530 (13)	537 (13)	261 (13)
≥85 years	35 (<1)	28 (<1)	15 (<1)
Age Group[2], n	4151	4134	2070
≤64 years	1886 (45)	1876 (45)	962 (46)
65 to 74 years	1700 (41)	1693 (41)	832 (40)
≥75 years	565 (14)	565 (14)	276 (13)
Race[1], n	4151	4133	2070
White	3231 (78)	3224 (78)	1628 (79)
Asian	668 (16)	676 (16)	335 (16)
Black or African American	122 (3)	99 (2)	43 (2)
American Indian or Alaska Native	87 (2)	86 (2)	45 (2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	2 (<1)	3 (<1)	2 (<1)
Multiple	41 (<1)	45 (1)	17 (<1)
Race[2], n	4151	4133	2070
White	3231 (78)	3224 (78)	1628 (79)
Asian	668 (16)	676 (16)	335 (16)
Black or African American	122 (3)	99 (2)	43 (2)
Other	130 (3)	134 (3)	64 (3)
Exacerbation History, n	4151	4134	2070
<2 moderate/severe exacerbations prior year	1855 (45)	1912 (46)	933 (45)
≥2 moderate/severe exacerbations prior year	2296 (55)	2222 (54)	1137 (55)
Cardiovascular Risk, n	4151	4134	2070
No risk factors	1365 (33)	1322 (32)	656 (32)
1 risk factor	1147 (28)	1158 (28)	580 (28)
≥2 risk factors	1639 (39)	1654 (40)	834 (40)
BMI Classification, n	4148	4134	2070
<25 kg/m^2	1856 (45)	1768 (43)	902 (44)
≥25 kg/m^2	2292 (55)	2366 (57)	1168 (56)
BMI Classification, n	4148	4134	2070
≤21 kg/m^2	739 (18)	697 (17)	340 (16)
>21 kg/m^2	3409 (82)	3437 (83)	1730 (84)
Eosinophil category[3], n	4143	4125	2065
<0.15x10^9/L	1844 (45)	1769 (43)	869 (42)

Demographic Characteristic	Number (%) of Subjects		
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
≥0.15x10^9/L	2299 (55)	2356 (57)	1196 (58)
Pneumonia History, n	4142	4131	2069
Past history	916 (22)	951 (23)	476 (23)
No past history	3226 (78)	3180 (77)	1593 (77)

Source: CTT116855 CSR Table 1.01, CTT116855 Additional Analysis Table 1.01
1. Used for summaries only.
2. Used for analyses only.
3. ITT subjects who had a baseline eosinophil assessment.

内因性要因のサブグループ別の治験薬の曝露

いずれの治療群でも、治験薬の曝露期間の平均日数について内因性要因のサブグループ間に特に差は認められなかった（表 2.7.4.5-2）。治療群間では、サブグループに関係なく曝露期間の平均日数は、FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比較して FF/UMEC/VI 群で多かった。

表 2.7.4.5-2　内因性要因のサブグループ別の曝露状況（CTT116855 試験、ITT 集団）

Subgroups	Mean exposure (days) Total exposure (subject-years)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
Overall ITT Population	n	4151	4134	2070
	Mean[1] (SD)	325.9 (94.94)	304.5 (116.19)	298.7 (120.82)
	Total Exposure[2]	3703.6	3446.8	1692.7
Gender				
Male	n	2766	2748	1356
	Mean[1] (SD)	328.0 (92.39)	310.7 (110.06)	303.2 (116.43)
	Total Exposure[2]	2483.7	2337.3	1125.7
Female	n	1385	1386	714
	Mean[1] (SD)	321.7 (99.74)	292.4 (126.65)	290.1 (128.38)
	Total Exposure[2]	1220.0	1109.5	567.0
Age Group				
≤64 years	n	1886	1876	962
	Mean[1] (SD)	326.1 (95.66)	311.4 (110.63)	309.6 (114.18)
	Total Exposure[2]	1684.0	1599.3	815.3
65 to 74 years	n	1700	1693	832
	Mean[1] (SD)	327.9 (92.00)	301.4 (118.68)	289.5 (124.89)
	Total Exposure[2]	1526.3	1397.3	659.5
75 to 84 years	n	530	537	261
	Mean[1] (SD)	320.0 (98.85)	290.2 (125.26)	290.8 (126.64)
	Total Exposure[2]	464.4	426.6	207.8
Race				
White	n	3231	3224	1628
	Mean[1] (SD)	324.1 (96.96)	300.5 (119.68)	293.5 (124.38)
	Exposure[2]	2867.1	2652.6	1308.2
Asian	n	668	676	335
	Mean[1] (SD)	336.4 (82.66)	320.3 (99.24)	317.5 (105.01)
	Exposure[2]	615.2	592.7	291.2
Exacerbation History				
<2 moderate/severe prior year	n	1855	1912	933
	Mean[1] (SD)	322.7 (98.70)	297.6 (120.95)	295.9 (123.75)
	Exposure[2]	1639.1	1558.1	755.8
≥2 moderate/severe prior year	n	2296	2222	1137
	Mean[1] (SD)	328.4 (91.73)	310.5 (111.62)	301.0 (118.36)

Subgroups	Mean exposure (days) Total exposure (subject-years)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
	Exposure[2]	2064.5	1888.7	936.9
Cardiovascular Risk				
No risk factors	n	1365	1322	656
	Mean[1] (SD)	330.5 (89.84)	309.7 (112.94)	308.3 (114.60)
	Exposure[2]	1235.0	1121.1	553.7
1 risk factor	n	1147	1154	580
	Mean[1] (SD)	324.4 (96.83)	305.4 (115.81)	292.4 (125.97)
	Exposure[2]	1018.7	968.3	464.4
≥2 risk factors	n	1639	1654	834
	Mean[1] (SD)	323.1 (97.61)	299.7 (118.87)	295.5 (121.60)
	Exposure[2]	1449.9	1357.4	674.6
BMI Classification				
<25 kg/m^2	n	1856	1768	902
	Mean[1] (SD)	321.4 (99.54)	296.9 (120.53)	298.4 (121.25)
	Exposure[2]	1633.3	1436.9	737.0
≥25 kg/m^2	n	2292	2366	1168
	Mean[1] (SD)	329.4 (90.96)	310.3 (112.52)	298.9 (120.54)
	Exposure[2]	2067.3	2009.8	955.7
BMI Classification				
≤21 kg/m^2	n	739	697	340
	Mean[1] (SD)	316.4 (103.66)	287.2 (125.71)	310.0 (110.33)
	Exposure[2]	640.1	548.1	288.5
>21 kg/m^2	n	3409	3437	1730
	Mean[1] (SD)	327.9 (92.86)	308.0 (113.86)	296.5 (122.68)
	Exposure[2]	3060.5	2898.7	1404.2
Eosinophil Category				
<0.15x10^9/L	n	1844	1769	869
	Mean[1] (SD)	325.8 (95.79)	298.9 (119.51)	304.4 (116.26)
	Exposure[2]	1644.7	1447.8	724.2
≥0.15x10^9/L	N	2299	2356	1196
	Mean[1] (SD)	326.0 (94.23)	308.8 (113.41)	294.8 (123.69)
	Exposure[2]	2052.0	1991.8	965.4
Pneumonia History, n				
Past history	N	916	951	476
	Mean [1] (SD)	314.2 (103.47)	285.7 (130.47)	280.1 (131.28)
	Exposure[2]	787.9	744.0	365.1
No past history	N	3226	3180	1593
	Mean [1] (SD)	329.3 (91.98)	310.1 (111.01)	304.2 (117.01)
	Exposure[2]	2908.4	2699.7	1326.7

Sources: CTT116855 CSR Table 3.001, Table 3.002, CTT116855 Additional Analysis Table 3.001 to Table 3.003, Table 3.006, Table 3.007, Table 3.009 to Table 3.011
1. The units for mean exposure were days.
2. The units for total exposure were subject-years.

内因性要因のサブグループ別の人口統計学的特性

内因性要因のサブグループ別の人口統計学的特性の要約を表 2.7.4.5-3 に示す。

性別及び年齢別のサブグループで認められた差は予測されたものであった。例えば、女性は男性よりも体重が軽く、身長が低かった。同様に、被験者の年齢が高い程平均体重は低かった。アジア人の被験者では、白人の被験者と比較して年齢が高く、体重が軽く、BMI が低く、被験者の大半を男性が占めていた。また、心血管系のリスク因子を 2 つ以上有する被験者は、心血管系のリスク因子がない又は 1 つの被験者に比べて、年齢が高く、体重及び BMI が高かった。UMEC/VI 群でベースラインの好酸球数 150/μL 未満（59%）のサブグループが

150/μL 以上（70%）のサブグループより男性の割合が低かったことを除いて、いずれの好酸球数カテゴリーでも人口統計学的特性は同様であった。ベースラインの好酸球数が 150/μL 未満と 150/μL 以上のサブグループ間でみられたこの差は、FF/UMEC/VI 群（男性：65%対 68%）及び FF/VI 群（男性：64%対 68%）では見られなかった。増悪歴別、BMI カテゴリー別及び肺炎の既往歴別の人口統計学的特性は概ね同様であった。

表 2.7.4.5-3　内因性要因のサブグループ別の人口統計学的特性の要約（CTT116855 試験、ITT 集団）

Demographic Characteristic Subgroup	Gender		Mean Age (years)	Mean Height (cm)	Mean Weight (kg)	Mean BMI (kg/m^2)	Total Number N
	Male (%)	Female (%)					
Gender, n							
Male			66.2	171.1	77.35	26.26	6870
Female			63.5	160.4	70.40	27.33	3485
Age Group[1]							
≤64 years	60	40	58.0	167.9	76.46	27.00	4724
65 to 74 years	70	30	69.1	167.4	74.63	26.51	4225
75 to 84 years	76	24	77.8	166.3	71.44	25.73	1328
≥85 years	82	18	86.6	165.3	68.48	24.96	78
Race							
White	61	39	64.8	168.1	78.06	27.51	8083
Asian	95	5	67.8	164.7	60.44	22.22	1679
Black or African American	58	42	62.9	169.3	78.24	27.33	264
American Indian or Alaska Native	66	34	67.1	163.7	71.37	26.62	218
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	43	57	62.7	167.3	104.09	37.01	7
Multiple	64	36	61.9	165.2	71.03	26.13	103
Exacerbation History							
<2 moderate/severe prior year	69	31	65.2	167.9	74.24	26.22	4700
≥2 moderate/severe prior year	64	36	65.3	167.1	75.65	26.95	5655
Cardiovascular Risk							
No risk factors	65	35	62.8	166.8	68.38	24.48	3343
1 risk factor	64	36	65.3	167.0	73.92	26.41	2885
≥2 risk factors	69	31	67.3	168.3	81.15	28.51	4127
BMI category							
<25 kg/m^2	68	32	65.6	166.7	59.78	21.43	4526
≥25 kg/m^2	65	35	65.0	168.1	86.84	30.66	5826
≤21 kg/m^2	67	33	65.1	165.6	51.71	18.80	1776
>21 kg/m^2	66	34	65.3	167.9	79.83	28.24	8576
Eosinophil Category							
<0.15x10^9/L	63	37	65.5	166.9	73.64	26.33	4482
≥0.15x10^9/L	69	31	65.1	167.9	76.05	26.85	5851
Pneumonia History							
No past history	68	32	65.0	167.4	74.69	26.53	7999
Past history	62	38	66.1	167.7	76.07	26.91	2343

Sources: CTT116855 CSR Table 1.14, CTT116855 Additional Analysis Table 1.02 to Table 1.04, Table 1.07, Table 1.08, Table 1.10 to Table 1.12

1. Only year of birth was collected. Age was derived at the date of the Pre-screening Visit. Day and month of birth were imputed as 30 June.

Note: Number of subjects for some categories was lower than the N values mentioned. The details are: Gender/male- for weight and BMI, N=6867 (instead of 6870); Age group, ≤64 years- for weight and BMI, N=4723 (instead of 4724); Age group, 65-74 years- for weight and BMI, N=4223 (instead of 4225); Race/White- for weight and BMI, N=8080 (instead of 8083); Exacerbation history for weight and BMI, <2 moderate/severe, N=4697 (instead of 4700); and Pneumonia history/no past history for weight and BMI, N=7996 (instead of 7999).

2.7.4.5.1.1.2. CTT116853 試験

CTT116853 試験の内因性要因のサブグループ別の被験者数の要約を表 2.7.4.5-4 に示す。

内因性要因のサブグループ別の被験者数の分布は、ITT 集団及び EXT 集団のいずれでも治療群間で同程度であった。下記のサブグループは被験者数が少なかったので、それらに関する結果の解釈には注意が必要である。

- ITT 集団及び EXT 集団の双方における年齢 75～84 歳の被験者（8～11%）及び 85 歳以上の被験者（1%未満）
- ITT 集団の白人以外の被験者（いずれの人種も 7%以下）、EXT 集団の白人以外の被験者（1 例のみ）

表 2.7.4.5-4 内因性要因のサブグループ別の被験者数の要約
（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

Subgroup	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
Gender, n	911	899	210	220
Male	678 (74)	663 (74)	157 (75)	162 (74)
Female	233 (26)	236 (26)	53 (25)	58 (26)
Age, n	911	899	210	220
≤64 years	434 (48)	467 (52)	114 (54)	119 (54)
65-74 years	391 (43)	329 (37)	79 (38)	79 (36)
75-84 years	78 (9)	102 (11)	17 (8)	22 (10)
≥85 years	8 (<1)	1 (<1)	0	0
Race, n	911	899	210	220
African-American/African Heritage	0	0	0	0
American Indian or Alaskan Native	16 (2)	19 (2)	0	0
Asian	56 (6)	50 (6)	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (<1)	0	1 (<1)
White	776 (85)	767 (85)	210 (100)	219 (>99)
Mixed Race	63 (7)	62 (7)	0	0
Cardiovascular risk, n	911	899	210	220
No risk factors	312 (34)	297 (33)	66 (31)	68 (31)
1 risk factor	264 (29)	269 (30)	58 (28)	75 (34)
≥2 risk factors	335 (37)	333 (37)	86 (41)	77 (35)
Exacerbation history, n	911	899	210	220
<2 moderate and no severe exacerbations in the past year	418 (46)	421 (47)	90 (43)	103 (47)
≥2 moderate or ≥1 severe exacerbations in the past year	493 (54)	478 (53)	120 (57)	117 (53)
Pneumonia history, n	911	899	210	220
Past history of pneumonia	87 (10)	99 (11)	18 (9)	20 (9)
No past history of pneumonia	824 (90)	800 (89)	192 (91)	200 (91)
Eosinophil category, n	887	873	201	211
<150/μL	367 (41)	379 (43)	74 (37)	82 (39)
≥150/μL	520 (59)	494 (57)	127 (63)	129 (61)
BMI category, n	908	897	209	220
<25 kg/m^2	360 (40)	323 (36)	68 (33)	82 (37)
≥25 kg/m^2	548 (60)	574 (64)	141 (67)	138 (63)

Source: CTT116853 Additional Analysis Table 1.01, Table 1.02

ITT 集団及び EXT 集団の曝露期間及び曝露量の範囲について、性別、年齢、人種、心血管系リスク、増悪歴、肺炎の既往歴、好酸球数カテゴリー並びに BMI カテゴリーの各サブグループでは治療群間で差は認められなかった。しかし、EXT 集団の各サブグループでは平均曝露期間が FF/UMEC/VI 群で BUD/FOR 群に比較して長かった。

内因性要因のサブグループ別の人口統計学的特性の要約を表 2.7.4.5-5（ITT 集団）、表 2.7.4.5-6（EXT 集団）に示す。

人口統計学的特性は、ITT 集団及び EXT 集団の双方においてすべてのサブグループで同程度であったが、特定のサブグループでは予測された差が認められた。女性は男性よりも体重が軽い傾向があった。同様に 75～84 歳及び 85 歳以上のサブグループでは 64 歳以下及び 65～74 歳のサブグループに比較し体重及び BMI がやや低かった。また、ITT 集団ではアジア人の被験者が白人の被験者に比較して年齢が高く、体重及び BMI は低めであった。心血管系のリスク因子を 2 つ以上有する被験者は心血管系のリスク因子がない又は 1 つの被験者に比較し、年齢が高く、体重及び BMI も高かった。

表 2.7.4.5-5　内因性要因のサブグループ別の人口統計学的特性の要約
（CTT116853 試験、ITT 集団）

Subgroup	Gender		Mean Age, years	Mean Height (cm)	Mean Weight, kg	Mean BMI, kg/m^2	Total Number, N
	Male, n (%)	Female, n (%)					
Gender							
Male			64.7	172.4	80.09	26.89	1341
Female			61.7	161.2	70.20	27.01	469
Age group (yrs)							
≤64	618 (69)	283 (31)	57.1	170.4	78.51	26.94	901
65-74	567 (79)	153 (21)	68.8	169.1	77.55	27.07	720
75-84	148 (82)	32 (18)	77.6	166.7	73.16	26.32	180
≥85	8 (89)	1 (11)	88.2	165.0	64.74	24.10	9
Race							
American Indian or Alaskan Native	24 (69)	11 (31)	64.8	161.7	70.17	26.76	35
Asian	102 (96)	4 (4)	67.8	165.9	59.33	21.53	106
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (100)	0	51.0	177.0	99.30	31.70	1
White	1150 (75)	393 (25)	63.9	170.6	79.38	27.23	1543
Mixed Race	64 (51)	61 (49)	61.5	161.1	72.06	27.73	125
Reversibility							
Reversible[1]	235 (82)	51 (18)	62.1	172.0	81.48	27.51	286
Not reversible	1100 (72)	418 (28)	64.3	169.0	76.80	26.81	1518
Cardiovascular risk							
No risk factors	425 (70)	184 (30)	61.0	168.7	72.14	25.27	609
1 risk factor	397 (74)	136 (26)	64.6	169.4	77.67	26.99	533
≥2 risk factors	519 (78)	149 (22)	66.1	170.3	82.33	28.36	668
Exacerbation history							
<2 moderate and no severe exacerbations in the past year	652 (78)	187 (22)	64.3	169.7	76.70	26.52	839
≥2 moderate or ≥1 severe exacerbations in the past year	689 (71)	282 (29)	63.6	169.3	78.25	27.26	971
Pneumonia history							
Past history of pneumonia	144 (77)	42 (23)	64.5	170.7	80.38	27.52	186
No past history of pneumonia	1197 (74)	427 (26)	63.9	169.3	77.20	26.85	1624
Eosinophil category							
<150/μL	535 (72)	211 (28)	63.9	168.4	75.15	26.44	746

Subgroup	Gender		Mean Age, years	Mean Height (cm)	Mean Weight, kg	Mean BMI, kg/m^2	Total Number, N
	Male, n (%)	Female, n (%)					
≥150/μL	765 (75)	249 (25)	63.9	170.4	79.38	27.28	1014
Body mass index category							
<25 kg/m^2	501 (73)	182 (27)	64.1	169.3	63.33	22.03	683
≥25 kg/m^2	836 (75)	286 (25)	63.8	169.6	86.17	29.90	1122

Source: CTT116853 Additional Analysis Table 1.03, Table 1.04, Table 1.05, Table 1.08, Table 1.09, Table 1.10, Table 1.11, Table 1.12, Table 1.13

Note: Percentages are based on the number of subjects within each subgroup.

Note: Only year of birth is collected. Age is derived at the date of the Pre-screening Visit. Day and month of birth are imputed as 30 June.

1. Reversible was defined as an increase in FEV_1 of ≥12% and ≥200 mL following administration of salbutamol.

表 2.7.4.5-6　内因性要因のサブグループ別の人口統計学的特性の要約（CTT116853 試験、EXT 集団）

Subgroup	Gender		Mean Age, years	Mean Height (cm)	Mean Weight, kg	Mean BMI, kg/m^2	Total Number, N
	Male, n (%)	Female, n (%)					
Gender							
Male			64.0	173.0	82.41	27.52	319
Female			62.1	161.4	69.43	26.69	111
Age group (yrs)							
≤64	164 (70)	69 (30)	57.6	170.7	79.47	27.19	233
65-74	123 (78)	35 (22)	68.8	169.3	79.24	27.64	158
75-84	32 (82)	7 (18)	77.2	168.7	75.82	26.60	39
≥85	0	0	-	-	-	-	0
Race							
American Indian or Alaskan Native	0	0	-	-	-	-	0
Asian	0	0	-	-	-	-	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (100)	0	51.0	177.0	99.30	31.70	1
White	318 (74)	111 (26)	63.5	170.0	79.01	27.29	429
Mixed Race	0	0	-	-	-	-	0
Reversibility							
Reversible[1]	61 (79)	16 (21)	61.0	172.6	83.01	27.80	77
Not reversible	255 (73)	95 (27)	64.0	169.5	78.28	27.22	350
Cardiovascular risk							
No risk factors	91 (68)	43 (32)	59.6	169.6	74.59	25.88	134
1 risk factor	101 (76)	32 (24)	65.1	169.5	78.29	27.18	133
≥2 risk factors	127 (78)	36 (22)	65.4	170.8	83.38	28.58	163
Exacerbation history							
<2 moderate and no severe exacerbations in the past year	144 (75)	49 (25)	63.6	169.2	77.63	27.06	193
≥2 moderate or ≥1 severe exacerbations in the past year	175 (74)	62 (26)	63.4	170.6	80.21	27.50	237
Pneumonia history							
Past history of pneumonia	28 (74)	10 (26)	64.0	170.4	77.33	26.58	38
No past history of pneumonia	291 (74)	101 (26)	63.4	170.0	79.22	27.37	392
Eosinophil category							
<150/μL	114 (73)	42 (27)	63.8	168.4	75.17	26.48	156
≥150/μL	190 (74)	66 (26)	63.2	171.0	81.39	27.76	256
Body mass index category							
<25 kg/m^2	103 (69)	47 (31)	63.0	169.4	64.10	22.30	150
≥25 kg/m^2	215 (77)	64 (23)	63.8	170.3	87.10	29.99	279

Source: CTT116853 Additional Analysis Table 1.14, Table 1.15, Table 1.16, Table 1.19, Table 1.20, Table 1.21, Table 1.22, Table 1.23, Table 1.24

Note: Percentages are based on the number of subjects within each subgroup.

Note: Only year of birth is collected. Age is derived at the date of the Pre-screening Visit. Day and month of birth are imputed as 30 June.

1. Reversible was defined as an increase in FEV_1 of ≥12% and ≥200 mL following administration of salbutamol.

2.7.4.5.1.2. 性別の有害事象

2.7.4.5.1.2.1. CTT116855 試験

2.7.4.5.1.2.1.1. 治療期間中の有害事象の要約

治療群ごとに性別のサブグループ解析の結果を ITT 集団と比較したところ、全体として治療期間中の有害事象の発現割合は女性で高く、治療期間中の重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象（CEC 判定された重篤な有害事象を含む）の発現割合は男性で高かった。また、FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群では、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が男性で高かった（表 2.7.4.5-7）。

表 2.7.4.5-7 治療期間中の有害事象の要約：性別（CTT116855 試験、ITT 集団）

Population or subgroup category	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 in subgroup, n						
Overall ITT Population	4151		4134		2070	
Male	2766		2748		1356	
Female	1385		1386		714	
Total duration at risk (subject-years)						
Overall ITT Population	3714.9		3457.9		1698.3	
Male	2491.1		2344.7		1129.3	
Female	1223.7		1113.2		568.9	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
Any On-treatment AE						
Overall ITT Population	2897 (70)	2628.6 [9765]	2800 (68)	2593.7 [8969]	1429 (69)	2580.3 [4382]
Male	1907 (69)	2425.8 [6043]	1842 (67)	2367.4 [5551]	915 (67)	2389.9 [2699]
Female	990 (71)	3041.5 [3722]	958 (69)	3070.4 [3418]	514 (72)	2958.2 [1683]
Any On-treatment Fatal SAE						
Overall ITT Population	68 (2)	26.4 [98]	76 (2)	27.8 [96]	49 (2)	38.3 [65]
Male	53 (2)	27.7 [69]	63 (2)	34.5 [81]	37 (3)	46.9 [53]
Female	15 (1)	23.7 [29]	13 (<1)	13.5 [15]	12 (2)	21.1 [12]
Any On-treatment SAE						
Overall ITT Population	895 (22)	431.8 [1604]	850 (21)	423.7 [1465]	470 (23)	443.4 [753]
Male	637 (23)	448.4 [1117]	616 (22)	461.0 [1081]	312 (23)	461.3 [521]
Female	258 (19)	398.0 [487]	234 (17)	344.9 [384]	158 (22)	407.8 [232]
Any On-treatment Adjudicated Serious Adverse Reports						
Overall ITT Population	891 (21)	323.3 [1201]	850 (21)	326.8 [1130]	469 (23)	353.9 [601]
Male	635 (23)	345.6 [861]	616 (22)	356.1 [835]	311 (23)	362.2 [409]
Female	256 (18)	277.8 [340]	234 (17)	265.0 [295]	158 (22)	337.5 [192]
Any On-treatment Adjudicated Non-fatal Serious Adverse Reports						
Overall ITT Population	834 (20)	304.5 [1131]	791 (19)	304.2 [1052]	429 (21)	324.4 [551]
Male	588 (21)	323.5 [806]	565 (21)	328.4 [770]	283 (21)	328.5 [371]
Female	246 (18)	265.6 [325]	226 (16)	253.3 [282]	146 (20)	316.4 [180]
Any On-treatment Adjudicated Fatal Serious Adverse Reports						
Overall ITT Population	70 (2)	18.8 [70]	78 (2)	22.6 [78]	50 (2)	29.4 [50]
Male	55 (2)	22.1 [55]	65 (2)	27.7 [65]	38 (3)	33.6 [38]
Female	15 (1)	12.3 [15]	13 (<1)	11.7 [13]	12 (2)	21.1 [12]
Any On-treatment AE Leading to Permanent Discontinuation of Study Treatment or Withdrawal from the Study						
Overall ITT Population	252 (6)	92.1 [342]	327 (8)	128.7 [445]	187 (9)	144.3 [245]
Male	177 (6)	93.9 [234]	229 (8)	134.8 [316]	118 (9)	139.9 [158]
Female	75 (5)	88.3 [108]	98 (7)	115.9 [129]	69 (10)	152.9 [87]

Sources: CTT116855 CSR Table 3.007, CTT116855 Additional Analysis Table 3.012

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

2.7.4.5.1.2.1.2. 治療期間中のよくみられた有害事象

各治療群において、治療期間中にみられた有害事象の duration at risk で調整した発現率は男性より女性の方が高かった。治療期間中のよくみられた（いずれかの治療群で上位 10 位）有害事象のうち、頭痛、口腔カンジダ症、呼吸困難及び副鼻腔炎の発現率はいずれの治療群でも男性より女性の方が高かった。逆に、上気道感染及び肺炎の発現率は女性に比較して男性で高かった（表 2.7.4.5-8）。

表 2.7.4.5-8 治療期間中によくみられた有害事象（各治療群の上位 10 事象）：性別（CTT116855 試験、ITT 集団）

Adverse Event (PT)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Number of subjects in subgroup, n	2766	1385	2748	1386	1356	714
Total duration at risk (subject-years)	2491.1	1223.7	2344.7	1113.2	1129.3	568.9
	Rate [#][1]					
Any On-treatment AE	2425.8 [6043]	3041.5 [3722]	2367.4 [5551]	3070.4 [3418]	2389.9 [2699]	2958.2 [1683]
慢性閉塞性肺疾患	158.6 [395]	141.4 [173]	188.1 [441]	138.3 [154]	207.2 [234]	207.4 [118]
ウイルス性上気道感染	193.1 [481]	189.6 [232]	188.5 [442]	194.0 [216]	181.5 [205]	196.9 [112]
上気道感染	116.4 [290]	92.3 [113]	123.3 [289]	85.3 [95]	103.6 [117]	79.1 [45]
肺炎	97.5 [243]	70.3 [86]	94.3 [221]	71.0 [79]	63.8 [72]	45.7 [26]
頭痛	83.5 [208]	144.6 [177]	65.7 [154]	160.8 [179]	49.6 [56]	149.4 [85]
気管支炎	47.8 [119]	45.8 [56]	41.4 [97]	59.3 [66]	54.9 [62]	42.2 [24]
背部痛	43.0 [107]	61.3 [75]	38.4 [90]	68.3 [76]	41.6 [47]	94.9 [54]
咳嗽	34.1 [85]	67.8 [83]	34.1 [80]	43.1 [48]	34.5 [39]	63.3 [36]
口腔カンジダ症	37.7 [94]	89.1 [109]	37.1 [87]	79.9 [89]	21.3 [24]	45.7 [26]
咽頭炎	33.3 [83]	20.4 [25]	25.6 [60]	26.1 [29]	38.1 [43]	28.1 [16]
関節痛	29.7 [74]	50.7 [62]	18.3 [43]	47.6 [53]	29.2 [33]	43.9 [25]
呼吸困難	19.7 [49]	40.9 [50]	26.4 [62]	43.1 [48]	27.4 [31]	56.2 [32]
副鼻腔炎	16.5 [41]	63.7 [78]	15.4 [36]	71.0 [79]	22.1 [25]	38.7 [22]

Sources: CTT116855 Additional Analysis Table 3.019, Table 3.030
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

2.7.4.5.1.2.1.3. 治療期間中の死亡に至った有害事象

全体として、各治療群における治療期間中の死亡に至った有害事象の duration at risk で調整した発現率は、女性と比較して男性で高かった。よくみられた死亡に至った有害事象（いずれかの治療群で発現率が 5.0/1000 人・年以上）は慢性閉塞性肺疾患であった。
FF/UMEC/VI 群では、慢性閉塞性肺疾患の発現率は男女ともに 5.0/1000 人・年未満であり、男女で同程度であった。FF/VI 群及び UMEC/VI 群では、慢性閉塞性肺疾患の発現率は女性と比較して男性で高かった（表 2.7.4.5-9）。

治療期間中に CEC 判定された死亡に至った有害事象についても、性別のサブグループ解析で同様の結果がみられた。

表 2.7.4.5-9　いずれかの治療群で発現率が 5.0/1000 人・年以上の治療期間中の死亡に至った有害事象：性別（CTT116855 試験、ITT 集団）

Adverse Event System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Number of subjects in subgroup, n	2766	1385	2748	1386	1356	714
Total duration at risk (subject-years)	2491.1	1223.7	2344.7	1113.2	1129.3	568.9
	Rate [#][1]					
Any Fatal SAE	27.7 [69]	23.7 [29]	34.5 [81]	13.5 [15]	46.9 [53]	21.1 [12]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6.0 [15]	8.2 [10]	11.5 [27]	4.5 [5]	17.7 [20]	3.5 [2]
慢性閉塞性肺疾患	3.6 [9]	3.3 [4]	7.3 [17]	4.5 [5]	8.0 [9]	3.5 [2]

Source: CTT116855 Additional Analysis Table 3.038
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

2.7.4.5.1.2.1.4.　治療期間中の重篤な有害事象

各治療群における治療期間中の重篤な有害事象の duration at risk で調整した発現率は、女性と比較して男性で高かった。FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群では、慢性閉塞性肺疾患の発現率は女性と比較して男性で高かった。各治療群内で、肺炎の発現率は女性と比較して男性で高かった（表 2.7.4.5-10）。

CEC 判定された治療期間中の重篤な有害事象報告及び CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象報告についても、性別のサブグループ解析で同様の結果がみられた。

表 2.7.4.5-10　いずれかの治療群で発現率が 10/1000 人・年以上の治療期間中の重篤な有害事象：性別（CTT116855 試験、ITT 集団）

Adverse Event System Organ Class Preferred Term	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Number of subjects in subgroup, n	2766	1385	2748	1386	1356	714
Total duration at risk (subject-years)	2491.1	1223.7	2344.7	1113.2	1129.3	568.9
	Rate [#][1]					
Any SAE	448.4 [1117]	398.0 [487]	461.0 [1081]	344.9 [384]	461.3 [521]	407.8 [232]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	187.1 [466]	163.4 [200]	215.0 [504]	142.8 [159]	230.2 [260]	223.2 [127]
慢性閉塞性肺疾患	155.8 [388]	135.7 [166]	181.3 [425]	129.4 [144]	198.3 [224]	198.6 [113]
急性呼吸不全	7.2 [18]	7.4 [9]	4.7 [11]	5.4 [6]	13.3 [15]	8.8 [5]
感染症および寄生虫症	91.5 [228]	81.7 [100]	96.0 [225]	73.7 [82]	76.2 [86]	54.5 [31]
肺炎	55.8 [139]	48.2 [59]	55.4 [130]	31.4 [35]	36.3 [41]	24.6 [14]

Source: CTT116855 Additional Analysis Table 3.049
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

2.7.4.5.1.2.1.5. 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

各治療群における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 duration at risk で調整した発現率に、男女間で明らかな差は認められなかった。治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象のうち最もよくみられた有害事象は、男女とも慢性閉塞性肺疾患であった（表 2.7.4.5-11）。

表 2.7.4.5-11 いずれかの治療群で発現率が 10/1000 人・年以上の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：性別（CTT116855 試験、ITT 集団）

Adverse Event SOC PT	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Number of subjects in subgroup, n	2766	1385	2748	1386	1356	714
Total duration at risk (subject-years)	2491.1	1223.7	2344.7	1113.2	1129.3	568.9
	Rate [#][1]					
Any AEs Leading to Permanent Discontinuation of Study Treatment or Withdrawal from the Study	93.9 [234]	88.3 [108]	134.8 [316]	115.9 [129]	139.9 [158]	152.9 [87]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	29.3 [73]	37.6 [46]	50.3 [118]	49.4 [55]	58.4 [66]	89.6 [51]
慢性閉塞性肺疾患	16.9 [42]	18.8 [23]	29.4 [69]	21.6 [24]	39.8 [45]	47.5 [27]
呼吸困難	2.8 [7]	5.7 [7]	6.4 [15]	19.8 [22]	3.5 [4]	10.5 [6]
咳嗽	1.6 [4]	2.5 [3]	1.7 [4]	0.9 [1]	0	10.5 [6]
感染症および寄生虫症	15.7 [39]	13.1 [16]	22.2 [52]	10.8 [12]	23.0 [26]	7.0 [4]
肺炎	7.6 [19]	9.0 [11]	11.9 [28]	4.5 [5]	7.1 [8]	3.5 [2]

Source: CTT116855 Additional Analysis Table 3.106
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

2.7.4.5.1.2.1.6. 治療期間中の注目すべき有害事象

各治療群における注目すべき有害事象の骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折グループ並びに局所ステロイド作用グループに該当する事象の duration at risk で調整した発現率は、男性と比較して女性で高かった。逆に、注目すべき有害事象の肺炎グループの発現率は女性と比較して男性で高かった（表 2.7.4.5-12）。

死亡又は入院／入院延長に至った注目すべき有害事象の duration at risk で調整した発現率に、男女間で明らかな差は認められなかった。

表 2.7.4.5-12　　治療期間中の注目すべき有害事象：性別（CTT116855 試験、ITT 集団）

Special Interest Group	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female
Number of subjects in subgroup, n	2766	1385	2748	1386	1356	714
Total duration at risk (subject-years)	2491.1	1223.7	2344.7	1113.2	1129.3	568.9
	Rate [#][1]					
抗コリン作動性症候群（SMQ）	55.8 [139]	71.1 [87]	43.9 [103]	53.9 [60]	47.8 [54]	47.5 [27]
喘息／気管支痙攣（SMQ）	6.8 [17]	9.0 [11]	8.1 [19]	14.4 [16]	8.0 [9]	12.3 [7]
心血管系作用	170.6 [425]	160.2 [196]	162.9 [382]	144.6 [161]	190.4 [215]	119.5 [68]
骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折	23.3 [58]	51.5 [63]	17.9 [42]	45.8 [51]	13.3 [15]	47.5 [27]
カリウムへの作用	8.4 [21]	10.6 [13]	6.4 [15]	9.9 [11]	5.3 [6]	3.5 [2]
消化管の閉塞（SMQ）	3.6 [9]	0.8 [1]	3.0 [7]	2.7 [3]	0.9 [1]	1.8 [1]
高血糖／糖尿病の発症（SMQ）	46.2 [115]	49.8 [61]	34.5 [81]	44.9 [50]	46.9 [53]	45.7 [26]
過敏症	50.6 [126]	83.4 [102]	59.3 [139]	76.4 [85]	51.4 [58]	75.6 [43]
肺炎を除く下気道感染	62.6 [156]	63.7 [78]	65.3 [153]	79.1 [88]	77.9 [88]	72.1 [41]
局所ステロイド作用	89.5 [223]	165.1 [202]	80.6 [189]	163.5 [182]	69.1 [78]	101.9 [58]
眼への作用	14.9 [37]	20.4 [25]	14.9 [35]	14.4 [16]	16.8 [19]	12.3 [7]
肺炎	106.8 [266]	73.5 [90]	107.0 [251]	74.6 [83]	69.1 [78]	45.7 [26]
振戦	2.0 [5]	2.5 [3]	0.9 [2]	1.8 [2]	3.5 [4]	3.5 [2]
尿閉	2.8 [7]	2.5 [3]	4.7 [11]	0.9 [1]	7.1 [8]	1.8 [1]

Source: CTT116855 Additional Analysis Table 3.120
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

2.7.4.5.1.2.2.　　CTT116853 試験

治療期間中の性別の有害事象の要約を表 2.7.4.5-13 に示す。

ITT 集団： ITT 集団と比較して、女性では両治療群とも治療期間中の有害事象の発現割合が高かった。治療期間中の治験薬と因果関係がある有害事象、重篤な有害事象、CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象、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には、両治療群とも ITT 集団と比較して性別による大きな差は認められなかった。

EXT 集団：EXT 集団と比較して、女性では FF/UMEC/VI 群において治療期間中の有害事象の発現割合が高く、BUD/FOR 群において治療期間中の治験薬と因果関係がある有害事象、重篤な有害事象及び CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象の発現割合が低かった。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の発現割合には、両治療群とも EXT 集団と比較して性別による大きな差は認められなかった。

表 2.7.4.5-13　治療期間中の有害事象の要約：性別
（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

	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
Any On-Treatment AE				
Overall Population	354 (38.9)	339 (37.7)	100 (47.6)	122 (55.5)
Male	251 (37)	231 (35)	72 (46)	89 (55)
Female	103 (44)	108 (46)	28 (53)	33 (57)
Any On-Treatment Drug-Related AE[1]				
Overall Population	46 (5.0)	41 (4.6)	8 (3.8)	17 (7.7)
Male	32 (5)	28 (4)	7 (4)	15 (9)
Female	14 (6)	13 (6)	1 (2)	2 (3)
Any On-Treatment SAE				
Overall Population	49 (5.4)	51 (5.7)	21 (10.0)	28 (12.7)
Male	41 (6)	41 (6)	16 (10)	26 (16)
Female	8 (3)	10 (4)	5 (9)	2 (3)
Any On-Treatment Adjudicated Non-Fatal Serious Adverse Report				
Overall Population	45 (4.9)	47 (5.2)	19 (9.0)	27 (12.3)
Male	38 (6)	37 (6)	14 (9)	25 (15)
Female	7 (3)	10 (4)	5 (9)	2 (3)
Any On-Treatment AE Leading to Discontinuation of Study Treatment or Withdrawal from Study				
Overall Population	28 (3.1)	25 (2.8)	10 (4.8)	9 (4.1)
Male	25 (4)	23 (3)	9 (6)	8 (5)
Female	3 (1)	2 (<1)	1 (2)	1 (2)

Source: CTT116853 Additional Analysis Table 3.63, Table 3.73, CTT116853 CSR Table 3.004, Table 3.005
1. Investigator's judgement of causality.

FF/UMEC/VI 群でよくみられた上位 3 つの有害事象の種類は、男性及び女性のいずれでも ITT 集団及び EXT 集団と類似していた。

また、ITT 集団（表 2.7.4.2-39）と比較して、男性又は女性のいずれの治療群でも注目すべき有害事象である心血管系作用グループ（男性：FF/UMEC/VI 群 4.4%、BUD/FOR 群 5.6%、女性：FF/UMEC/VI 群 3.9%、BUD/FOR 群 4.2%）及び肺炎グループ（男性：FF/UMEC/VI 群 2.4%、BUD/FOR 群 0.8%、女性：FF/UMEC/VI 群 1.7%、BUD/FOR 群 0.8%）の発現割合に大きな差は認められなかった。

2.7.4.5.1.3.　年齢別の有害事象

2.7.4.5.1.3.1.　CTT116855 試験

2.7.4.5.1.3.1.1.　治療期間中の有害事象

加齢に関連する特有の安全性面に配慮しながら FF/UMEC/VI の開発及び評価を進められるようにするため、投与 52 週目までの ITT 集団のデータについて、高齢者で特に問題となる有害事象の発現割合を年齢別に区分した（表 2.7.4.5-14）。

なお、85 歳以上のサブグループは、全体集団に占める割合が相対的に小さく（各治療群の被験者集団の 1%未満）データのばらつきが予想されるため、高齢者で特に問題となる有害事象に関する安全性データについての考察には含めなかった（この最も高い年齢区分の結果の解釈には注意を要する）。

いずれの治療群でも、すべての有害事象、治験薬投与又は試験中止に至った有害事象、及び高齢者で特に問題となる有害事象の発現割合に、64 歳以下、65～74 歳及び 75～84 歳のサブグループ間で特に差は認められなかった。UMEC/VI 群以外の治療群で、重篤な有害事象の発現割合が加齢とともに増加する傾向が認められた。重篤と判断された理由で最も多かったのはすべての治療群及び年齢カテゴリーで「入院又は入院期間の延長」であった。

表 2.7.4.5-14　治療期間中の高齢者で特に問題となる有害事象の発現割合：年齢別（CTT116855 試験、ITT 集団）

Adverse Event Groupings of Interest	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151				FF/VI 100/25 N=4134				UMEC/VI 62.5/25 N=2070			
	≤64 yr[1] N=1886	65 to 74 yr N=1700	75 to 84 yr N=530	≥85 yr N=35	≤64 yr[1] N=1876	65 to 74 yr N=1693	75 to 84 yr N=537	≥85 yr N=28	≤64 yr[1] N=962	65 to 74 yr N=832	75 to 84 yr N=261	≥85 yr N=15
	n (%)											
すべての有害事象	1276 (68)	1211 (71)	386 (73)	24 (69)	1231 (66)	1181 (70)	364 (68)	24 (86)	660 (69)	566 (68)	192 (74)	11 (73)
重篤な有害事象	343 (18)	391 (23)	149 (28)	12 (34)	339 (18)	358 (21)	143 (27)	10 (36)	197 (20)	217 (26)	53 (20)	3 (20)
死に至るもの	20 (1)	29 (2)	16 (3)	3 (9)	24 (1)	34 (2)	16 (3)	2 (7)	15 (2)	28 (3)	5 (2)	1 (7)
生命を脅かすもの	14 (<1)	22 (1)	5 (<1)	0	11 (<1)	13 (<1)	7 (1)	0	8 (<1)	9 (1)	8 (3)	1 (7)
治療のため入院又は入院期間の延長が必要であるもの	323 (17)	368 (22)	138 (26)	11 (31)	317 (17)	334 (20)	129 (24)	10 (36)	180 (19)	204 (25)	50 (19)	2 (13)
永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの	4 (<1)	2 (<1)	0	0	2 (<1)	5 (<1)	1 (<1)	0	0	1 (<1)	2 (<1)	0
その他（医学的に重要な状態）	8 (<1)	9 (<1)	4 (<1)	0	8 (<1)	11 (<1)	12 (2)	0	7 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	0
薬物に起因する可能性がある肝疾患	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	0	0	0	0
治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象	91 (5)	113 (7)	43 (8)	5 (14)	116 (6)	154 (9)	54 (10)	3 (11)	68 (7)	90 (11)	25 (10)	4 (27)
精神障害	81 (4)	47 (3)	17 (3)	1 (3)	68 (4)	44 (3)	13 (2)	2 (7)	38 (4)	21 (3)	12 (5)	1 (7)
神経系障害	215 (11)	158 (9)	57 (11)	3 (9)	186 (10)	133 (8)	45 (8)	2 (7)	98 (10)	67 (8)	15 (6)	1 (7)
事故および損傷	102 (5)	102 (6)	51 (10)	2 (6)	89 (5)	98 (6)	38 (7)	6 (21)	46 (5)	38 (5)	14 (5)	2 (13)
心臓障害	80 (4)	111 (7)	41 (8)	4 (11)	84 (4)	89 (5)	44 (8)	6 (21)	48 (5)	46 (6)	22 (8)	1 (7)
血管障害	71 (4)	77 (5)	31 (6)	4 (11)	79 (4)	69 (4)	24 (4)	3 (11)	39 (4)	39 (5)	9 (3)	3 (20)
脳血管障害	16 (<1)	15 (<1)	10 (2)	0	10 (<1)	14 (<1)	4 (<1)	1 (4)	3 (<1)	7 (<1)	1 (<1)	0
感染症および寄生虫症	802 (43)	754 (44)	235 (44)	13 (37)	745 (40)	715 (42)	216 (40)	14 (50)	346 (36)	324 (39)	108 (41)	6 (40)
抗コリン作動性症候群	68 (4)	83 (5)	30 (6)	3 (9)	64 (3)	56 (3)	18 (3)	2 (7)	30 (3)	32 (4)	7 (3)	1 (7)
体位性低血圧、転倒、失神、浮動性めまい、運動失調、骨折	72 (4)	66 (4)	29 (5)	2 (6)	52 (3)	61 (4)	34 (6)	4 (14)	26 (3)	26 (3)	10 (4)	0

Source: CTT116855 CSR Table 3.014
MedDRA Ver.20.0/MedDRA J Ver. 20.0
1. Subjects in this age group had to be 40 to 64 years old to participate in this study.

2.7.4.5.1.3.1.2. 治療期間中の有害事象の要約

各治療群において、すべての有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象（CEC判定された重篤な有害事象を含む）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duration at risk で調整した発現率を ITT 集団と比較すると、全体として 64 歳以下のサブグループでは低く、65～74 歳のサブグループでは同程度又は高く、75～84 歳のサブグループでは高かった（ただし、UMEC/VI 群の 75～84 歳のサブグループでは ITT 集団と比較して発現率が同程度又は低かった）。ただし、UMEC/VI 群では、他の年齢サブグループと比較して、75～84 歳のサブグループの被験者数が最も少なかったことに注意する必要があり、同治療群で認められた差は、total duration at risk が短かったことに起因する可能性がある（表 2.7.4.5-15）。

表 2.7.4.5-15 治療期間中の有害事象：年齢別（CTT116855 試験、ITT 集団）

Population or subgroup category	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 in subgroup, n						
Overall ITT Population	4151		4134		2070	
≤64 years	1886		1876		962	
65 to 74 years	1700		1693		832	
75 to 84 years	530		537		261	
Total duration at risk (subject-years)						
Overall ITT Population	3714.9		3457.9		1698.3	
≤64 years	1689.1		1604.4		817.9	
65 to 74 years	1530.9		1401.8		661.8	
75 to 84 years	465.8		428.1		208.5	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
Any On-treatment AE						
Overall ITT Population	2897 (70)	2628.6 [9765]	2800 (68)	2593.7 [8969]	1429 (69)	2580.3 [4382]
≤64 years	1276 (68)	2559.3 [4323]	1231 (66)	2487.5 [3991]	660 (69)	2459.9 [2012]
65 to 74 years	1211 (71)	2614.8 [4003]	1181 (70)	2625.1 [3680]	566 (68)	2712.5 [1795]
75 to 84 years	386 (73)	2898.1 [1350]	364 (68)	2849.9 [1220]	192 (74)	2590.4 [540]
Any On-treatment Fatal SAE						
Overall ITT Population	68 (2)	26.4 [98]	76 (2)	27.8 [96]	49 (2)	38.3 [65]
≤64 years	20 (1)	13.0 [22]	24 (1)	18.1 [29]	15 (2)	23.2 [19]
65 to 74 years	29 (2)	24.8 [38]	34 (2)	30.7 [43]	28 (3)	55.9 [37]
75 to 84 years	16 (3)	75.1 [35]	16 (3)	51.4 [22]	5 (2)	28.8 [6]
Any On-treatment SAE						
Overall ITT Population	895 (22)	431.8 [1604]	850 (21)	423.7 [1465]	470 (23)	443.4 [753]
≤64 years	343 (18)	344.6 [582]	339 (18)	347.2 [557]	197 (20)	354.6 [290]
65 to 74 years	391 (23)	454.6 [696]	358 (21)	449.4 [630]	217 (26)	544.0 [360]
75 to 84 years	149 (28)	637.6 [297]	143 (27)	591.0 [253]	53 (20)	455.7 [95]
Any On-treatment Adjudicated Serious Adverse Reports						
Overall ITT Population	891 (21)	323.3 [1201]	850 (21)	326.8 [1130]	469 (23)	353.9 [601]
≤64 years	341 (18)	270.6 [457]	339 (18)	276.7 [444]	196 (20)	294.7 [241]
65 to 74 years	390 (23)	337.1 [516]	358 (21)	340.3 [477]	217 (26)	427.6 [283]
75 to 84 years	148 (28)	450.8 [210]	143 (27)	457.9 [196]	53 (20)	340.6 [71]
Any On-treatment Adjudicated Non-fatal Serious Adverse Reports						
Overall ITT Population	834 (20)	304.5 [1131]	791 (19)	304.2 [1052]	429 (21)	324.4 [551]
≤64 years	322 (17)	258.7 [437]	320 (17)	261.8 [420]	185 (19)	276.3 [226]
65 to 74 years	364 (21)	317.5 [486]	330 (19)	314.6 [441]	191 (23)	383.8 [254]
75 to 84 years	138 (26)	414.3 [193]	133 (25)	420.5 [180]	51 (20)	316.6 [66]

Population or subgroup category	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
Any On-treatment Adjudicated Fatal Serious Adverse Reports						
Overall ITT Population	70 (2)	18.8 [70]	78 (2)	22.6 [78]	50 (2)	29.4 [50]
≤64 years	20 (1)	11.8 [20]	24 (1)	15.0 [24]	15 (2)	18.3 [15]
65 to 74 years	30 (2)	19.6 [30]	36 (2)	25.7 [36]	29 (3)	43.8 [29]
75 to 84 years	17 (3)	36.5 [17]	16 (3)	37.4 [16]	5 (2)	24.0 [5]
Any On-treatment AE Leading to Permanent Discontinuation of Study Treatment or Withdrawal from the Study						
Overall ITT Population	252 (6)	92.1 [342]	327 (8)	128.7 [445]	187 (9)	144.3 [245]
≤64 years	91 (5)	62.2 [105]	116 (6)	94.1 [151]	68 (7)	106.4 [87]
65 to 74 years	113 (7)	98.0 [150]	154 (9)	146.9 [206]	90 (11)	179.8 [119]
75 to 84 years	43 (8)	173.9 [81]	54 (10)	179.9 [77]	25 (10)	158.3 [33]

Sources: CTT116855 CSR Table 3.007, CTT116855 Additional Analysis Table 3.013
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: The age group of ≥85 years of age was not included in the summary table due to the small proportion of subjects in each treatment group (all <1%).

2.7.4.5.1.3.1.3. 治療期間中のよくみられた有害事象

各治療群において、治療期間中の有害事象の duration at risk で調整した発現率は年齢が上がるとともに増加した（UMEC/VI 群の 75～84 歳のサブグループを除く）。

ITT 集団の各治療群でよくみられた治療期間中の有害事象上位 10 事象のうち、上位 2 事象であるウイルス性上気道感染及び慢性閉塞性肺疾患の発現率は、64 歳以下、65～74 歳及び 75～84 歳のサブグループ間で特に差は認められなかった。各年齢カテゴリーで発現率が高かった有害事象はウイルス性上気道感染及び慢性閉塞性肺疾患であった。各治療群において年齢カテゴリーが上になるにつれ頭痛の発現率は低下し、肺炎の発現率は増加した。FF/UMEC/VI 群では、年齢カテゴリーが上になるにつれ副鼻腔炎の発現率が低下した（表 2.7.4.5-16）。

表 2.7.4.5-16　治療期間中によくみられた有害事象（ITT 集団における各治療群の上位 10 事象）：年齢別（CTT116855 試験、ITT 集団）

Adverse Event (PT)	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151			FF/VI 100/25 N=4134			UMEC/VI 62.5/25 N=2070		
	≤64 yr	65 to 74 yr	75 to 84 yr	≤64 yr	65 to 74 yr	75 to 84 yr	≤64 yr	65 to 74 yr	75 to 84 yr
Number of subjects in subgroup, n	1886	1700	530	1876	1693	537	962	832	261
Total duration at risk (subject-years)	1689.1	1530.9	465.8	1604.4	1401.8	428.1	817.9	661.8	208.5
	Rate [#][1]								
Any On-treatment AE	2559.3 [4323]	2614.8 [4003]	2898.1 [1350]	2487.5 [3991]	2625.1 [3680]	2849.9 [1220]	2459.9 [2012]	2712.5 [1795]	2590.4 [540]
ウイルス性上気道感染	194.2 [328]	195.3 [299]	165.3 [77]	175.8 [282]	215.4 [302]	154.2 [66]	209.1 [171]	179.8 [119]	119.9 [25]
慢性閉塞性肺疾患	138.5 [234]	165.3 [253]	161.0 [75]	172.6 [277]	161.2 [226]	200.9 [86]	190.7 [156]	238.8 [158]	167.9 [35]
頭痛	117.2 [198]	104.5 [160]	58.0 [27]	129.6 [208]	72.8 [102]	53.7 [23]	117.4 [96]	58.9 [39]	28.8 [6]
上気道感染	103.6 [175]	114.3 [175]	111.6 [52]	93.5 [150]	127.7 [179]	123.8 [53]	79.5 [65]	102.8 [68]	139.1 [29]
肺炎	59.2 [100]	99.3 [152]	154.6 [72]	53.6 [86]	110.6 [155]	128.5 [55]	41.6 [34]	69.5 [46]	76.8 [16]
口腔カンジダ症	69.9 [118]	39.2 [60]	51.5 [24]	63.6 [102]	44.2 [62]	25.7 [11]	37.9 [31]	24.2 [16]	14.4 [3]
背部痛	63.9 [108]	38.5 [59]	32.2 [15]	51.1 [82]	40.7 [57]	60.7 [26]	61.1 [50]	71.0 [47]	19.2 [4]
気管支炎	48.0 [81]	45.7 [70]	49.4 [23]	42.4 [68]	48.5 [68]	60.7 [26]	46.5 [38]	40.8 [27]	95.9 [20]
咳嗽	43.8 [74]	51.0 [78]	34.3 [16]	34.9 [56]	33.5 [47]	56.1 [24]	53.8 [44]	31.7 [21]	38.4 [8]
副鼻腔炎	44.4 [75]	24.2 [37]	15.0 [7]	35.5 [57]	37.1 [52]	14.0 [6]	28.1 [23]	28.7 [19]	24.0 [5]
関節痛	36.1 [61]	38.5 [59]	34.3 [16]	30.5 [49]	22.8 [32]	32.7 [14]	26.9 [22]	42.3 [28]	33.6 [7]
呼吸困難	27.2 [46]	23.5 [36]	36.5 [17]	26.2 [42]	39.2 [55]	28.0 [12]	35.5 [29]	43.8 [29]	24.0 [5]
咽頭炎	26.0 [44]	31.4 [48]	30.1 [14]	24.9 [40]	28.5 [40]	21.0 [9]	24.5 [20]	34.8 [23]	76.8 [16]

Sources: CTT116855 Additional Analysis Table 3.013, Table 3.031
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
Note: The age group of ≥85 years of age was not included in the summary table due to the small proportion of subjects in each treatment group (all <1%).

2.7.4.5.1.3.1.4. 治療期間中の死亡に至った有害事象

各治療群において、治療期間中の死亡に至った有害事象の duration at risk で調整した発現率は、年齢カテゴリーが上になるにつれ増加した（UMEC/VI 群の 75～84 歳の被験者を除く）。FF/UMEC/VI 群で、5.0/1000 人・年以上にみられたのは肺炎のみであった（75～84 歳のサブグループ）（表 2.7.4.5-17）。

治療期間中に CEC 判定された死亡に至った有害事象でも結果は同様であった。

表 2.7.4.5-17　いずれかの治療群で発現率が 5.0/1000 人・年以上の治療期間中の死亡に至った有害事象：年齢別

（CTT116855 試験、ITT 集団）

Adverse Event SOC PT	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151			FF/VI 100/25 N=4134			UMEC/VI 62.5/25 N=2070		
	≤64 yr	65 to 74 yr	75 to 84 yr	≤64 yr	65 to 74 yr	75 to 84 yr	≤64 yr	65 to 74 yr	75 to 84 yr
Number of subjects in subgroup, n	1886	1700	530	1876	1693	537	962	832	261
Total duration at risk (subject-years)	1689.1	1530.9	465.8	1604.4	1401.8	428.1	817.9	661.8	208.5
	Rate [#][1]								
Any Fatal SAE	13.0 [22]	24.8 [38]	75.1 [35]	18.1 [29]	30.7 [43]	51.4 [22]	23.2 [19]	55.9 [37]	28.8 [6]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3.0 [5]	7.8 [12]	12.9 [6]	6.2 [10]	10.0 [14]	18.7 [8]	11.0 [9]	15.1 [10]	9.6 [2]
慢性閉塞性肺疾患	1.8 [3]	4.6 [7]	4.3 [2]	4.4 [7]	7.1 [10]	11.7 [5]	7.3 [6]	6.0 [4]	4.8 [1]
感染症および寄生虫症	1.2 [2]	3.3 [5]	17.2 [8]	2.5 [4]	4.3 [6]	4.7 [2]	3.7 [3]	7.6 [5]	4.8 [1]
肺炎	0.6 [1]	2.0 [3]	12.9 [6]	1.2 [2]	1.4 [2]	2.3 [1]	0	3.0 [2]	4.8 [1]

Source: CTT116855 Additional Analysis Table 3.039
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
Note: The age group of ≥85 years of age was not included in the summary table due to the small proportion of subjects in each treatment group (all <1%).

2.7.4.5.1.3.1.5. 治療期間中の重篤な有害事象

各治療群において治療期間中の重篤な有害事象の duration at risk で調整した発現率は、年齢カテゴリーが上になるにつれ増加した（UMEC/VI 群の 75～84 歳のサブグループを除く）。SOC では「感染症および寄生虫症」、「心臓障害」及び「腎及び尿路障害」の発現率が、PT では肺炎及びうっ血性心不全の発現率が、年齢カテゴリーが上になるにつれ増加した（表 2.7.4.5-18）。

表 2.7.4.5-18　いずれかの治療群で発現率が 10/1000 人・年以上の治療期間中の重篤な有害事象：年齢別（CTT116855 試験、ITT 集団）

Adverse Event SOC PT	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151			FF/VI 100/25 N=4134			UMEC/VI 62.5/25 N=2070		
	≤64 yr	65 to 74 yr	75 to 84 yr	≤64 yr	65 to 74 yr	75 to 84 yr	≤64 yr	65 to 74 yr	75 to 84 yr
Number of subjects in subgroup, n	1886	1700	530	1876	1693	537	962	832	261
Total duration at risk (subject-years)	1689.1	1530.9	465.8	1604.4	1401.8	428.1	817.9	661.8	208.5
	Rate [#][1]								
Any SAE	344.6 [582]	454.6 [696]	637.6 [297]	347.2 [557]	449.4 [630]	591.0 [253]	354.6 [290]	544.0 [360]	455.7 [95]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	161.6 [273]	192.0 [294]	197.5 [92]	185.7 [298]	181.2 [254]	240.6 [103]	199.3 [163]	273.5 [181]	187.1 [39]
慢性閉塞性肺疾患	137.3 [232]	159.4 [244]	156.7 [73]	162.7 [261]	154.8 [217]	198.6 [85]	179.7 [147]	232.7 [154]	158.3 [33]
急性呼吸不全	4.1 [7]	11.1 [17]	6.4 [3]	4.4 [7]	5.7 [8]	4.7 [2]	9.8 [8]	15.1 [10]	4.8 [1]
気胸	3.0 [5]	3.3 [5]	6.4 [3]	1.2 [2]	3.6 [5]	11.7 [5]	1.2 [1]	1.5 [1]	4.8 [1]
感染症および寄生虫症	60.4 [102]	94.7 [145]	158.9 [74]	56.1 [90]	110.6 [155]	123.8 [53]	47.7 [39]	86.1 [57]	81.6 [17]
肺炎	34.9 [59]	58.1 [89]	98.7 [46]	26.8 [43]	60.6 [85]	79.4 [34]	22.0 [18]	39.3 [26]	48.0 [10]
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	1.8 [3]	2.0 [3]	4.3 [2]	3.1 [5]	5.7 [8]	14.0 [6]	3.7 [3]	7.6 [5]	0
心臓障害	26.0 [44]	42.5 [65]	88.0 [41]	22.4 [36]	25.7 [36]	67.7 [29]	35.5 [29]	43.8 [29]	67.2 [14]
うっ血性心不全	3.0 [5]	8.5 [13]	21.5 [10]	2.5 [4]	2.9 [4]	7.0 [3]	3.7 [3]	4.5 [3]	19.2 [4]
心房細動	5.3 [9]	7.2 [11]	6.4 [3]	2.5 [4]	2.1 [3]	14.0 [6]	2.4 [2]	4.5 [3]	4.8 [1]
腎および尿路障害	0.6 [1]	5.2 [8]	15.0 [7]	6.2 [10]	11.4 [16]	14.0 [6]	3.7 [3]	13.6 [9]	14.4 [3]
急性腎障害	0	2.0 [3]	4.3 [2]	0	5.0 [7]	2.3 [1]	0	12.1 [8]	4.8 [1]

Source: CTT116855 Additional Analysis Table 3.050
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
Note: The age group of ≥85 years of age was not included in the summary table due to the small proportion of subjects in each treatment group (all <1%).

2.7.4.5.1.3.1.6. 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

各治療群において、治験薬の投与中止又は試験中止に至った治療期間中の有害事象の duration at risk で調整した発現率は、年齢カテゴリーが上になるにつれ増加した（UMEC/VI 群の 75～84 歳のサブグループを除く）。慢性閉塞性肺疾患及び肺炎が、年齢カテゴリーが上になるにつれ発現率が増加した（UMEC/VI 群の 75～84 歳のサブグループの肺炎を除く）（表 2.7.4.5-19）。

表 2.7.4.5-19　いずれかの治療群で発現率が 10/1000 人・年以上の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：年齢別（CTT116855 試験、ITT 集団）

Adverse Event SOC PT	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151			FF/VI 100/25 N=4134			UMEC/VI 62.5/25 N=2070		
	≤64 yr	65 to 74 yr	75 to 84 yr	≤64 yr	65 to 74 yr	75 to 84 yr	≤64 yr	65 to 74 yr	75 to 84 yr
Number of subjects in subgroup, n	1886	1700	530	1876	1693	537	962	832	261
Total duration at risk (subject-years)	1689.1	1530.9	465.8	1604.4	1401.8	428.1	817.9	661.8	208.5
	Rate [#][1]								
Any AEs Leading to Permanent Discontinuation of Study Treatment or Withdrawal from the Study	62.2 [105]	98.0 [150]	173.9 [81]	94.1 [151]	146.9 [206]	179.9 [77]	106.4 [87]	179.8 [119]	158.3 [33]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24.9 [42]	36.6 [56]	38.6 [18]	38.0 [61]	60.6 [85]	53.7 [23]	57.5 [47]	78.6 [52]	81.6 [17]
慢性閉塞性肺疾患	14.2 [24]	19.6 [30]	21.5 [10]	24.3 [39]	26.4 [37]	32.7 [14]	34.2 [28]	48.4 [32]	57.6 [12]
呼吸困難	3.6 [6]	4.6 [7]	2.1 [1]	5.6 [9]	18.5 [26]	4.7 [2]	4.9 [4]	7.6 [5]	4.8 [1]
感染症および寄生虫症	6.5 [11]	13.7 [21]	47.2 [22]	12.5 [20]	20.7 [29]	30.4 [13]	11.0 [9]	19.6 [13]	24.0 [5]
肺炎	3.6 [6]	7.2 [11]	27.9 [13]	6.2 [10]	10.0 [14]	18.7 [8]	1.2 [1]	10.6 [7]	9.6 [2]

Source: CTT116855 Additional Analysis Table 3.107
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
Note: The age group of ≥85 years of age was not included in the summary table due to the small proportion of subjects in each treatment group (all <1%).

2.7.4.5.1.3.1.7. 治療期間中の注目すべき有害事象

FF/UMEC/VI 群では、注目すべき有害事象の心血管系作用グループ及び肺炎グループの duration at risk で調整した発現率が、年齢カテゴリーが上になるにつれ増加した。各治療群では、尿閉グループの発現率が 75～84 歳のサブグループで 64 歳以下及び 65～74 歳のサブグループと比較して高かった（表 2.7.4.5-20）。

死亡又は入院／入院延長に至った注目すべき有害事象については、各治療群において肺炎グループの発現率が、年齢カテゴリーが上になるにつれ増加した。

表 2.7.4.5-20　治療期間中の注目すべき有害事象：年齢別（CTT116855 試験、ITT 集団）

Special Interest Group	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151			FF/VI 100/25 N=4134			UMEC/VI 62.5/25 N=2070		
	≤64 yr	65 to 74 yr	75 to 84 yr	≤64 yr	65 to 74 yr	75 to 84 yr	≤64 yr	65 to 74 yr	75 to 84 yr
Number of subjects in subgroup, n	1886	1700	530	1876	1693	537	962	832	261
Total duration at risk (subject-years)	1689.1	1530.9	465.8	1604.4	1401.8	428.1	817.9	661.8	208.5
	Rate [#][1]								
抗コリン作動性症候群（SMQ）	50.3 [85]	66.6 [102]	77.3 [36]	44.3 [71]	44.9 [63]	63.1 [27]	44.0 [36]	55.9 [37]	33.6 [7]
喘息／気管支痙攣（SMQ）	10.1 [17]	5.9 [9]	4.3 [2]	12.5 [20]	7.8 [11]	9.3 [4]	8.6 [7]	7.6 [5]	14.4 [3]
心血管系作用	135.6 [229]	164.0 [251]	272.6 [127]	137.7 [221]	158.4 [222]	212.6 [91]	150.4 [123]	178.3 [118]	187.1 [39]
骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折	37.9 [64]	26.8 [41]	32.2 [15]	18.1 [29]	27.1 [38]	56.1 [24]	23.2 [19]	27.2 [18]	24.0 [5]
カリウムへの作用	10.1 [17]	9.1 [14]	6.4 [3]	5.0 [8]	10.0 [14]	9.3 [4]	4.9 [4]	6.0 [4]	0
消化管の閉塞（SMQ）	0.6 [1]	4.6 [7]	4.3 [2]	3.7 [6]	2.1 [3]	0	0	3.0 [2]	0
高血糖／糖尿病の発症（SMQ）	44.4 [75]	48.3 [74]	58.0 [27]	37.4 [60]	39.2 [55]	35.0 [15]	40.3 [33]	60.4 [40]	28.8 [6]
過敏症	65.7 [111]	55.5 [85]	60.1 [28]	61.7 [99]	68.5 [96]	65.4 [28]	57.5 [47]	60.4 [40]	62.4 [13]
肺炎を除く下気道感染	62.2 [105]	63.4 [97]	66.5 [31]	59.8 [96]	72.0 [101]	95.8 [41]	66.0 [54]	74.0 [49]	115.1 [24]
局所ステロイド作用	140.9 [238]	92.8 [142]	90.2 [42]	122.2 [196]	101.3 [142]	72.4 [31]	90.5 [74]	78.6 [52]	48.0 [10]
眼への作用	13.6 [23]	19.6 [30]	17.2 [8]	14.3 [23]	15.0 [21]	16.4 [7]	4.9 [4]	24.2 [16]	28.8 [6]
肺炎	64.5 [109]	106.5 [163]	169.6 [79]	57.3 [92]	125.5 [176]	142.5 [61]	45.2 [37]	72.5 [48]	81.6 [17]
振戦	3.0 [5]	0.7 [1]	4.3 [2]	0	1.4 [2]	2.3 [1]	4.9 [4]	1.5 [1]	4.8 [1]
尿閉	0.6 [1]	3.3 [5]	6.4 [3]	1.9 [3]	2.9 [4]	11.7 [5]	3.7 [3]	6.0 [4]	9.6 [2]

Source: CTT116855 Additional Analysis Table 3.121
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
Note: The age group of ≥85 years of age was not included in the summary table due to the small proportion of subjects in each treatment group (all <1%).

2.7.4.5.1.3.2. CTT116853 試験

ITT 集団：ITT 集団と比較して、治療期間中の有害事象、重篤な有害事象、CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象、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が、FF/UMEC/VI 群の 75～84 歳のサブグループでは高かったが、BUD/FOR 群の同サブグループでは差がなかった。ただし、高齢者で通常よくみられる事象［神経系障害、精神障害、心臓障害、血管障害、体位性低血圧／転倒／失神／浮動性めまい／運動失調／骨折等）の発現割合は、FF/UMEC/VI 群と BUD/FOR 群ともに各年齢サブグループ間で同程度であった（表 2.7.4.5-21）。治療期間中の治験薬と因果関係がある有害事象の発現割合は、両治療群とも ITT 集団と比較して年齢による大きな差は認められなかった。85 歳以上の被験者は計 9 例と少なかったため、これらのデータから結論を導き出すことは困難であった。

EXT 集団：EXT 集団と比較して、治療期間中の重篤な有害事象及び CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象の発現割合が FF/UMEC/VI 群の 65～74 歳のサブグループで低かった。治療期間中の有害事象、治験薬と因果関係がある有害事象、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、両治療群とも EXT 集団と比較して年齢による大きな差は認められなかった。75～84 歳の被験者は計 39 例と少なかったため、これらのデータから結論を導き出すことは困難であった。85 歳以上の被験者はいなかった。

なお、FF/UMEC/VI 群でよくみられた上位 3 つの有害事象の種類は、64 歳以下及び 65～74 歳のサブグループでは ITT 集団及び EXT 集団と類似していた。75～84 歳の被験者では若い被験者に比較して肺炎（PT）の発現件数が高かった。

表 2.7.4.5-21　治療期間中の高齢者で特に問題となる有害事象の発現割合：年齢別（CTT116853 試験、ITT 集団）

Adverse Event Groupings of Interest	Number (%) of Subjects							
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=911				BUD/FOR 400/12 N=899			
	18-64[1] yr N=434	65-74 yr N=391	75-84 yr N=78	≥85 yr N=8	18-64[1] yr N=467	65-74 yr N=329	75-84 yr N=102	≥85 yr N=1
すべての有害事象	165 (38)	148 (38)	37 (47)	4 (50)	181 (39)	123 (37)	35 (34)	0
重篤な有害事象	15 (3)	21 (5)	12 (15)	1 (13)	21 (4)	23 (7)	7 (7)	0
死に至るもの	2 (<1)	1 (<1)	1 (1)	0	2 (<1)	2 (<1)	2 (2)	0
生命を脅かすもの	0	0	1 (1)	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
治療のため入院又は入院期間の延長が必要であるもの	14 (3)	20 (5)	12 (15)	1 (13)	20 (4)	22 (7)	6 (6)	0
永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
その他（医学的に重要な状態）	1 (<1)	0	1 (1)	0	0	0	0	0
治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象	6 (1)	16 (4)	6 (8)	0	9 (2)	12 (4)	4 (4)	0
精神障害	6 (1)	0	1 (1)	0	4 (<1)	3 (<1)	0	0
神経系障害	34 (8)	21 (5)	5 (6)	0	40 (9)	20 (6)	9 (9)	0
事故および損傷	5 (1)	3 (<1)	1 (1)	0	5 (1)	5 (2)	1 (<1)	0
心臓障害	5 (1)	9 (2)	2 (3)	0	11 (2)	8 (2)	4 (4)	0
血管障害	7 (2)	9 (2)	0	0	8 (2)	5 (2)	3 (3)	0
中枢神経系血管障害	0	3 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0	0
感染症および寄生虫症	81 (19)	67 (17)	18 (23)	2 (25)	68 (15)	48 (15)	16 (16)	0
抗コリン作動性症候群	7 (2)	5 (1)	4 (5)	0	9 (2)	4 (1)	4 (4)	0
体位性低血圧、転倒、失神、浮動性めまい、運動失調、骨折	5 (1)	2 (<1)	3 (4)	0	5 (1)	5 (2)	3 (3)	0

Source: CTT116853 CSR Table 3.045
MedDRA Ver.19.0/MedDRA J Ver.19.0
1. Subjects in this age group had to be 40 - 64 years old to participate in this study.

2.7.4.5.1.4. 人種別の有害事象

2.7.4.5.1.4.1. CTT116855 試験

2.7.4.5.1.4.1.1. 治療期間中の有害事象の要約

ITT 集団で 10%を超える人種サブグループ（各治療群で白人 78～79%、アジア人 16%）における治療期間中の有害事象の要約を表 2.7.4.5-22 に示す。その他の人種サブグループについては、ITT 集団の 3%以下で構成されるため［黒人又はアフリカ系アメリカ人（3%）、アメリカ先住民又はアラスカ先住民（2%）、ハワイ先住民又は他の太平洋諸島の先住民（1%未満）、Multiple（1%未満）］、意味のある結論を導き出すことは困難であり、要約に含めなかった。

ITT 集団の大半が白人であり、全体として各治療群の白人被験者における有害事象の duration at risk で調整した発現率は、ITT 集団と同程度であった（表 2.7.4.5-22）。アジア人では、治療期間中の有害事象、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象（CEC 判定された重篤な有害事象及び CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象を含む）の発現率は、各治療群において ITT 集団と比較して高かった（FF/UMEC/VI 群の治療期間中の有害事象及び死亡に至った有害事象を除く）。CEC 判定された死亡に至った有害事象、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象の発現率は、アジア人で ITT 集団と比較して同程度又は低かった（表 2.7.4.5-22）。

表 2.7.4.5-22 治療期間中の有害事象の要約：人種別（CTT116855 試験、ITT 集団）

Population or subgroup category	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 in subgroup, n						
Overall ITT Population	4151		4134		2070	
White	3231		3224		1628	
Asian	668		676		335	
Total duration at risk (subject-years)						
Overall ITT Population	3714.9		3457.9		1698.3	
White	2875.8		2661.3		1312.6	
Asian	617.0		594.6		292.1	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
Any On-treatment AE						
Overall ITT Population	2897 (70)	2628.6 [9765]	2800 (68)	2593.7 [8969]	1429 (69)	2580.3 [4382]
White	2245 (69)	2641.7 [7597]	2150 (67)	2592.8 [6900]	1114 (68)	2593.3 [3404]
Asian	493 (74)	2603.1 [1606]	504 (75)	2723.0 [1619]	246 (73)	2639.4 [771]
Any On-treatment Fatal SAE						
Overall ITT Population	68 (2)	26.4 [98]	76 (2)	27.8 [96]	49 (2)	38.3 [65]
White	52 (2)	27.5 [79]	56 (2)	24.0 [64]	38 (2)	36.6 [48]
Asian	12 (2)	24.3 [15]	15 (2)	40.4 [24]	6 (2)	41.1 [12]
Any On-treatment SAE						
Overall ITT Population	895 (22)	431.8 [1604]	850 (21)	423.7 [1465]	470 (23)	443.4 [753]
White	675 (21)	416.6 [1198]	627 (19)	396.1 [1054]	374 (23)	452.5 [594]
Asian	170 (25)	496.0 [306]	179 (26)	534.8 [318]	80 (24)	465.6 [136]
Any On-treatment Adjudicated Serious Adverse Reports						
Overall ITT Population	891 (21)	323.3 [1201]	850 (21)	326.8 [1130]	469 (23)	353.9 [601]
White	674 (21)	311.2 [895]	627 (19)	312.3 [831]	374 (23)	357.3 [469]
Asian	168 (25)	380.9 [235]	179 (26)	396.9 [236]	80 (24)	383.4 [112]
Any On-treatment Adjudicated Non-fatal Serious Adverse Reports						
Overall ITT Population	834 (20)	304.5 [1131]	791 (19)	304.2 [1052]	429 (21)	324.4 [551]

Population or subgroup category	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
White	629 (19)	292.8 [842]	580 (18)	290.5 [773]	342 (21)	327.6 [430]
Asian	156 (23)	359.8 [222]	171 (25)	371.7 [221]	75 (22)	362.9 [106]
Any On-treatment Adjudicated Fatal Serious Adverse Reports						
Overall ITT Population	70 (2)	18.8 [70]	78 (2)	22.6 [78]	50 (2)	29.4 [50]
White	53 (2)	18.4 [53]	58 (2)	21.8 [58]	39 (2)	29.7 [39]
Asian	13 (2)	21.1 [13]	15 (2)	25.2 [15]	6 (2)	20.5 [6]
Any On-treatment AE Leading to Permanent Discontinuation of Study Treatment or Withdrawal from the Study						
Overall ITT Population	252 (6)	92.1 [342]	327 (8)	128.7 [445]	187 (9)	144.3 [245]
White	196 (6)	95.6 [275]	254 (8)	128.1 [341]	154 (9)	151.6 [199]
Asian	38 (6)	77.8 [48]	55 (8)	134.6 [80]	24 (7)	119.8 [35]

Sources: CTT116855 CSR Table 3.007, CTT116855 Additional Analysis Table 3.014
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: The race categories of Black or African American, American Indian or Alaska Native, Native Hawaiian or other Pacific Islander, or Multiple were not included in the summary table due to the small proportion of subjects in each treatment group (all ≤3%).

2.7.4.5.1.4.1.2. 治療期間中のよくみられた有害事象

治療期間中の有害事象の duration at risk で調整した発現率は、FF/UMEC/VI 群ではアジア人で白人より低かった。各治療群において、ITT 集団でよくみられた上位 10 事象のうち、頭痛、背部痛、口腔カンジダ症、咳嗽、副鼻腔炎、関節痛及び呼吸困難の発現率は、白人でアジア人より高かった。一方、ウイルス性上気道感染、慢性閉塞性肺疾患、肺炎、上気道感染、気管支炎及び咽頭炎の発現率は、白人でアジア人より低かった（表 2.7.4.5-23）。

表 2.7.4.5-23　治療期間中によくみられた有害事象（各治療群の上位 10 事象）：人種別（CTT116855 試験、ITT 集団）

Adverse Event PT	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	White	Asian	White	Asian	White	Asian
Number of subjects in subgroup, n	3231	668	3224	676	1628	335
Total duration at risk (subject-years)	2875.8	617.0	2661.3	594.6	1312.6	292.1
	Rate [#][1]					
Any On-treatment AE	2641.7 [7597]	2603.1 [1606]	2592.8 [6900]	2723.0 [1619]	2593.3 [3404]	2639.4 [771]
ウイルス性上気道感染	187.4 [539]	248.0 [153]	175.1 [466]	279.2 [166]	166.8 [219]	273.9 [80]
慢性閉塞性肺疾患	137.0 [394]	220.4 [136]	159.7 [425]	228.7 [136]	204.2 [268]	256.8 [75]
頭痛	121.0 [348]	24.3 [15]	114.6 [305]	26.9 [16]	96.8 [127]	30.8 [9]
肺炎	78.9 [227]	150.7 [93]	72.5 [193]	166.5 [99]	55.6 [73]	68.5 [20]
上気道感染	61.9 [178]	327.4 [202]	65.8 [175]	333.0 [198]	50.3 [66]	311.5 [91]
背部痛	54.2 [156]	24.3 [15]	54.9 [146]	16.8 [10]	64.8 [85]	27.4 [8]
口腔カンジダ症	57.4 [165]	35.7 [22]	51.5 [137]	35.3 [21]	35.8 [47]	6.8 [2]
咳嗽	49.7 [143]	24.3 [15]	39.1 [104]	33.6 [20]	53.3 [70]	10.3 [3]
気管支炎	43.8 [126]	76.2 [47]	38.0 [101]	100.9 [60]	45.7 [60]	75.3 [22]
副鼻腔炎	38.3 [110]	3.2 [2]	41.3 [110]	1.7 [1]	31.2 [41]	13.7 [4]
関節痛	40.3 [116]	17.8 [11]	29.7 [79]	10.1 [6]	38.9 [51]	6.8 [2]
呼吸困難	30.9 [89]	9.7 [6]	39.8 [106]	5.0 [3]	47.2 [62]	3.4 [1]
咽頭炎	19.1 [55]	55.1 [34]	18.0 [48]	58.9 [35]	21.3 [28]	75.3 [22]

Sources: CTT116855 Additional Analysis Table 3.014, Table 3.032
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
Note: The race categories of Black or African American, American Indian or Alaska Native, Native Hawaiian or other Pacific Islander, or Multiple were not included in the summary table due to the small proportion of subjects in each treatment group (all ≤3%).

2.7.4.5.1.4.1.3.　治療期間中の死亡に至った有害事象

治療期間中の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 UMEC/VI 群では白人とアジア人で同程度であったが、FF/VI 群では白人よりアジア人で高かった。FF/UMEC/VI 群では 5.0/1000 人・年以上の発現率でみられた事象は白人及びアジア人ともになかった（表 2.7.4.5-24）。

治療期間中の CEC 判定された死亡に至った有害事象についても、人種別のサブグループ解析より同様の結果がみられた。

表 2.7.4.5-24　いずれかの治療群で発現率が 5.0/1000 人・年以上の治療期間中の死亡に至った有害事象：人種別（CTT116855 試験、ITT 集団）

Adverse Event SOC PT	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	White	Asian	White	Asian	White	Asian
Number of subjects in subgroup, n	3231	668	3224	676	1628	335
Total duration at risk (subject-years)	2875.8	617.0	2661.3	594.6	1312.6	292.1
	Rate [#][1]					
Any Fatal SAE	27.5 [79]	24.3 [15]	24.0 [64]	40.4 [24]	36.6 [48]	41.1 [12]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7.0 [20]	8.1 [5]	5.6 [15]	20.2 [12]	12.2 [16]	17.1 [5]
慢性閉塞性肺疾患	3.5 [10]	4.9 [3]	4.1 [11]	15.1 [9]	6.9 [9]	6.8 [2]
肺塞栓症	0	1.6 [1]	0	0	0.8 [1]	6.8 [2]
心臓障害	5.2 [15]	3.2 [2]	5.6 [15]	1.7 [1]	5.3 [7]	10.3 [3]
心肺停止	1.4 [4]	0	1.5 [4]	0	1.5 [2]	6.8 [2]
感染症および寄生虫症	3.5 [10]	6.5 [4]	1.9 [5]	10.1 [6]	6.9 [9]	6.8 [2]
肺炎	2.1 [6]	4.9 [3]	0.4 [1]	5.0 [3]	2.3 [3]	0

Source: CTT116855 Additional Analysis Table 3.040
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
Note: The race categories of Black or African American, American Indian or Alaska Native, Native Hawaiian or other Pacific Islander, or Multiple were not included in the summary table due to the small proportion of subjects in each treatment group (all ≤3%).

2.7.4.5.1.4.1.4.　治療期間中の重篤な有害事象

FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群において、治療期間中の重篤な有害事象の duration at risk で調整した発現率は白人よりアジア人で高く、UMEC/VI 群では白人とアジア人で同程度であった。よくみられた治療期間中の重篤な有害事象（いずれかの治療群で 10/1000 人・年以上）は、慢性閉塞性肺疾患、急性呼吸不全、肺塞栓症、肺炎及びうっ血性心不全であった。各治療群において、慢性閉塞性肺疾患の発現率は白人よりアジア人で高かった。肺炎の発現率は、FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群では白人よりアジア人で高く、UMEC/VI 群では白人とアジア人で同程度であった。うっ血性心不全の発現率は、FF/UMEC/VI 群ではアジア人より白人で高く、FF/VI 群ではアジア人と白人で同程度、UMEC/VI 群ではアジア人より白人で低かった。急性呼吸不全及び肺塞栓症については、UMEC/VI 群では肺塞栓症の発現率が白人よりアジア人で高かったことを除き、各治療群においてアジア人と白人との間に特に差は認められなかった。肺塞栓症については発現件数が少ないため、この結果から意味ある結論を導き出すことは困難であった（表 2.7.4.5-25）。

CEC 判定された治療期間中の死亡以外の重篤な有害事象報告についても、人種別の結果は同様であった。

表 2.7.4.5-25　いずれかの治療群で発現率が 10/1000 人・年以上の治療期間中の重篤な有害事象：人種別（CTT116855 試験、ITT 集団）

Adverse Event SOC PT	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	White	Asian	White	Asian	White	Asian
Number of subjects in subgroup, n	3231	668	3224	676	1628	335
Total duration at risk (subject-years)	2875.8	617.0	2661.3	594.6	1312.6	292.1
	Rate [#][1]					
Any SAE	416.6 [1198]	496.0 [306]	396.1 [1054]	534.8 [318]	452.5 [594]	465.6 [136]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	160.3 [461]	256.1 [158]	175.9 [468]	260.7 [155]	222.5 [292]	287.6 [84]
慢性閉塞性肺疾患	132.5 [381]	218.8 [135]	151.1 [402]	225.4 [134]	193.5 [254]	253.3 [74]
急性呼吸不全	5.9 [17]	11.3 [7]	4.1 [11]	6.7 [4]	12.2 [16]	10.3 [3]
肺塞栓症	1.4 [4]	3.2 [2]	2.6 [7]	0	2.3 [3]	10.3 [3]
感染症および寄生虫症	81.7 [235]	128.0 [79]	74.4 [198]	154.7 [92]	71.6 [94]	68.5 [20]
肺炎	46.9 [135]	92.4 [57]	37.2 [99]	100.9 [60]	33.5 [44]	30.8 [9]
心臓障害	44.2 [127]	24.3 [15]	30.4 [81]	28.6 [17]	46.5 [61]	24.0 [7]
うっ血性心不全	8.7 [25]	1.6 [1]	3.4 [9]	1.7 [1]	5.3 [7]	10.3 [3]

Source: CTT116855 Additional Analysis Table 3.051
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
Note: The race categories of Black or African American, American Indian or Alaska Native, Native Hawaiian or other Pacific Islander, or Multiple were not included in the summary table due to the small proportion of subjects in each treatment group (all ≤3%).

2.7.4.5.1.4.1.5.　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

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 duration at risk で調整した発現率は、FF/UMEC/VI 群及び UMEC/VI 群ではアジア人より白人で高く、FF/VI 群では白人よりアジア人で高かった。よくみられた有害事象（いずれかの治療群で 10/1000 人・年以上）は慢性閉塞性肺疾患であった。同事象の発現率は、FF/UMEC/VI 群ではアジア人より白人で高く、FF/VI 群では白人よりアジア人で高く、UMEC/VI 群では両治療群間で同程度であった。各治療群において、呼吸困難が白人でのみ報告された。各治療群において肺炎の発現率は白人よりアジア人で高かった（表 2.7.4.5-26）。

表 2.7.4.5-26　いずれかの治療群で発現率が 10/1000 人・年以上の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：人種別（CTT116855 試験、ITT 集団）

Adverse Event SOC PT	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	White	Asian	White	Asian	White	Asian
Number of subjects in subgroup, n	3231	668	3224	676	1628	335
Total duration at risk (subject-years)	2875.8	617.0	2661.3	594.6	1312.6	292.1
	Rate [#][1]					
Any AEs Leading to Permanent Discontinuation of Study Treatment or Withdrawal from the Study	95.6 [275]	77.8 [48]	128.1 [341]	134.6 [80]	151.6 [199]	119.8 [35]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	32.0 [92]	24.3 [15]	48.8 [130]	52.1 [31]	73.1 [96]	58.2 [17]
慢性閉塞性肺疾患	17.0 [49]	11.3 [7]	24.4 [65]	38.7 [23]	44.2 [58]	41.1 [12]
呼吸困難	4.9 [14]	0	13.5 [36]	0	7.6 [10]	0
感染症および寄生虫症	13.2 [38]	25.9 [16]	15.0 [40]	35.3 [21]	17.5 [23]	24.0 [7]
肺炎	7.7 [22]	11.3 [7]	6.8 [18]	21.9 [13]	6.1 [8]	6.8 [2]

Source: CTT116855 Additional Analysis Table 3.108
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
Note: The race categories of Black or African American, American Indian or Alaska Native, Native Hawaiian or other Pacific Islander, or Multiple were not included in the summary table due to the small proportion of subjects in each treatment group (all ≤3%).

2.7.4.5.1.4.1.6.　治療期間中の注目すべき有害事象

各治療群において注目すべき有害事象の duration at risk で調整した発現率は、以下の点を除き、注目すべき有害事象の各グループを通して白人とアジア人との間に特に差は認められなかった（表 2.7.4.5-27）。

- 各治療群内で、注目すべき有害事象の肺炎グループ、肺炎を除く下気道感染グループの発現率が白人と比較してアジア人で高かった。
- FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群内で、注目すべき有害事象のカリウムへの作用グループの発現率が白人と比較してアジア人で高かった。
- 各治療群内で、注目すべき有害事象の骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折グループ並びに尿閉グループに該当する事象の発現率がアジア人と比較して白人で高かった。

死亡又は入院／入院延長に至った注目すべき有害事象については、注目すべき有害事象の各グループを通して白人とアジア人との間で特に差は認められなかった（FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群において肺炎グループの発現率が白人よりアジア人で高かったことを除く）。

表 2.7.4.5-27　治療期間中の注目すべき有害事象：人種別
（CTT116855 試験、ITT 集団）

Special Interest Group	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	White	Asian	White	Asian	White	Asian
Number of subjects in subgroup, n	3231	668	3224	676	1628	335
Total duration at risk (subject years)	2875.8	617.0	2661.3	594.6	1312.6	292.1
	Rate [#][1]					
抗コリン作動性症候群（SMQ）	61.9 [178]	60.0 [37]	49.2 [131]	40.4 [24]	48.8 [64]	58.2 [17]
喘息／気管支痙攣（SMQ）	7.3 [21]	4.9 [3]	10.5 [28]	6.7 [4]	6.9 [9]	20.5 [6]
心血管系作用	178.0 [512]	128.0 [79]	156.3 [416]	173.2 [103]	178.3 [234]	126.7 [37]
骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折	36.2 [104]	19.5 [12]	28.9 [77]	21.9 [13]	28.2 [37]	10.3 [3]
カリウムへの作用	7.3 [21]	16.2 [10]	6.4 [17]	15.1 [9]	5.3 [7]	3.4 [1]
消化管の閉塞（SMQ）	2.8 [8]	0	3.0 [8]	3.4 [2]	0.8 [1]	3.4 [1]
高血糖／糖尿病の発症（SMQ）	47.3 [136]	48.6 [30]	36.8 [98]	40.4 [24]	51.8 [68]	30.8 [9]
過敏症	59.8 [172]	71.3 [44]	59.0 [157]	94.2 [56]	57.9 [76]	61.6 [18]
肺炎を除く下気道感染	59.5 [171]	94.0 [58]	59.7 [159]	119.4 [71]	71.6 [94]	99.3 [29]
局所ステロイド作用	121.7 [350]	77.8 [48]	112.4 [299]	70.6 [42]	83.8 [110]	54.8 [16]
眼への作用	16.3 [47]	13.0 [8]	12.4 [33]	20.2 [12]	13.0 [17]	27.4 [8]
肺炎	84.2 [242]	170.2 [105]	77.4 [206]	200.1 [119]	57.9 [76]	78.7 [23]
振戦	2.4 [7]	1.6 [1]	1.5 [4]	0	3.8 [5]	0
尿閉	3.5 [10]	0	4.1 [11]	1.7 [1]	6.9 [9]	0

Source: CTT116855 Additional Analysis Table 3.122
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
Note: The race categories of Black or African American, American Indian or Alaska Native, Native Hawaiian or other Pacific Islander, or Multiple were not included in the summary table due to the small proportion of subjects in each treatment group (all ≤3%).

2.7.4.5.1.4.2.　CTT116853 試験

治療期間中の人種別の有害事象の要約を表 2.7.4.5-28 に示す。

ITT 集団：ITT 集団と比較して、BUD/FOR 群の Mixed Race のサブグループでは治療期間中の有害事象の発現割合が高かった。治療期間中の治験薬と因果関係がある有害事象、重篤な有害事象、CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象、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には、両治療群ともアジア人、白人、又は Mixed Race の各サブグループで、ITT 集団と比較して大きな差は認められなかった。その他の人種サブグループは被験者数が少ないため、結論を導き出すことはできなかった。

EXT 集団：EXT 集団は 1 例を除きすべて白人であったため、人種別の発現割合に関する結論を導き出すことはできなかった（表 2.7.4.5-28）。

表 2.7.4.5-28　治療期間中の有害事象の要約：人種別
（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

	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
Any On-Treatment AE				
Overall Population	354 (38.9)	339 (37.7)	100 (47.6)	122 (55.5)
American Indian or Alaskan Native	9 (56)	12 (63)	0	0
Asian	24 (43)	21 (42)	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	1 (100)	0	1 (100)
White	295 (38)	276 (36)	100 (48)	121 (55)
Mixed Race	26 (41)	29 (47)	0	0
Any On-Treatment Drug-Related AE[1]				
Overall Population	46 (5.0)	41 (4.6)	8 (3.8)	17 (7.7)
American Indian or Alaskan Native	1 (6)	0	0	0
Asian	4 (7)	2 (4)	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0
White	39 (5)	38 (5)	8 (4)	17 (8)
Mixed Race	2 (3)	1 (2)	0	0
Any On-Treatment SAE				
Overall Population	49 (5.4)	51 (5.7)	21 (10.0)	28 (12.7)
American Indian or Alaskan Native	1 (6)	2 (11)	0	0
Asian	3 (5)	3 (6)	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	1 (100)	0	1 (100)
White	41 (5)	42 (5)	21 (10)	27 (12)
Mixed Race	4 (6)	3 (5)	0	0
Any On-Treatment Adjudicated Non-Fatal Serious Adverse Report				
Overall Population	45 (4.9)	47 (5.2)	19 (9.0)	27 (12.3)
American Indian or Alaskan Native	1 (6)	2 (11)	0	0
Asian	3 (5)	3 (6)	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	1 (100)	0	1 (100)
White	37 (5)	38 (5)	19 (9)	26 (12)
Mixed Race	4 (6)	3 (5)	0	0
Any On-Treatment AE Leading to Discontinuation of Study Treatment or Withdrawal from Study				
Overall Population	28 (3.1)	25 (2.8)	10 (4.8)	9 (4.1)
American Indian or Alaskan Native	0	2 (11)	0	0
Asian	1 (2)	2 (4)	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0
White	26 (3)	21 (3)	10 (5)	9 (4)
Mixed Race	1 (2)	0	0	0

Source: CTT116853 Additional Analysis Table 3.65, Table 3.75, CTT116853 CSR Table 3.004, Table 3.005
1. Investigator's judgement of causality.

FF/UMEC/VI 群でよくみられた上位 3 つの有害事象の種類は、すべての人種別サブグループで ITT 集団と類似しており、Mixed Race 及びアメリカ先住民又はアラスカ先住民のサブグループで相違がみられたものの、これらのサブグループは被験者数が比較的少なかった。

ITT 集団と比較して、FF/UMEC/VI 群のアジア人サブグループでは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［7.1%（4 例）、ITT 集団：2.2%（20 例）］。アジア人の肺炎の発現件数は限られていたため、これらのデータから結論を導き出すことはできない。これ以外には、以下に示すように注目すべき有害事象である心血管系作用グループ及び肺炎グループの発現割合に、各サブグループのいずれの治療群においても ITT 集団（表 2.7.4.2-39）と比較して大きな差は認められなかった。

2.7.4.5.1.5. BMI カテゴリー別の有害事象

2.7.4.5.1.5.1. CTT116855 試験

COPD 患者では BMI の低値が死亡リスクを高めることにつながり、既知の肺炎リスク因子の 1 つでもある。このため、2 種類の BMI カテゴリー別（BMI 25 kg/m^2 未満 vs. 25 kg/m^2 以上、又は BMI 21 kg/m^2 以下 vs. 21 kg/m^2 超）に有害事象を集計した。

治療期間中の有害事象カテゴリーのうち、死亡に至った有害事象及び CEC 判定された死亡に至った有害事象についてのみ BMI 別に集計した。各治療群において治療期間中の死亡に至った有害事象の duration at risk で調整した発現率は、ITT 集団と比較して BMI 25 kg/m^2 未満及び BMI 21 kg/m^2 以下のサブグループで高かった。治療期間中の CEC 判定された死亡に至った有害事象の BMI サブグループ解析でも同様の結果が得られているが、発現率に明確な差は認められなかった。治療期間中の死亡に至った有害事象及び治療期間中の CEC 判定された死亡に至った有害事象の発現率は、ITT 集団と比較して 25 kg/m^2 以上及び 21 kg/m^2 超のサブグループで低かった（表 2.7.4.5-29）。

表 2.7.4.5-29 治療期間中の有害事象の要約：BMI カテゴリー別（CTT116855 試験、ITT 集団）

Population or subgroup category	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 in subgroup, n						
Overall ITT Population	4151		4134		2070	
BMI <25 kg/m^2	1856		1768		902	
BMI ≥25 kg/m^2	2292		2366		1168	
BMI ≤21 kg/m^2	739		697		340	
BMI >21 kg/m^2	3409		3437		1730	
Total duration at risk (subject-years)						
Overall ITT Population	3714.9		3457.9		1698.3	
BMI <25 kg/m^2	1638.3		1441.7		739.4	
BMI ≥25 kg/m^2	2073.5		2016.2		958.9	
BMI ≤21 kg/m^2	642.1		550.0		289.4	
BMI >21 kg/m^2	3069.7		2908.0		1408.8	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
Any On-treatment Fatal SAE						
Overall ITT Population	68 (2)	26.4 [98]	76 (2)	27.8 [96]	49 (2)	38.3 [65]
BMI <25 kg/m^2	35 (2)	33.0 [54]	37 (2)	34.0 [49]	27 (3)	52.7 [39]
BMI ≥25 kg/m^2	33 (1)	21.2 [44]	39 (2)	23.3 [47]	22 (2)	27.1 [26]
BMI ≤21 kg/m^2	17 (2)	38.9 [25]	23 (3)	60.0 [33]	10 (3)	51.8 [15]
BMI >21 kg/m^2	51 (1)	23.8 [73]	53 (2)	21.7 [63]	39 (2)	35.5 [50]
Any On-treatment Adjudicated Fatal Serious Adverse Reports						
Overall ITT Population	70 (2)	18.8 [70]	78 (2)	22.6 [78]	50 (2)	29.4 [50]
BMI <25 kg/m^2	36 (2)	22.0 [36]	38 (2)	26.4 [38]	27 (3)	36.5 [27]
BMI ≥25 kg/m^2	34 (1)	16.4 [34]	40 (2)	19.8 [40]	23 (2)	24.0 [23]
BMI ≤21 kg/m^2	18 (2)	28.0 [18]	23 (3)	41.8 [23]	10 (3)	34.6 [10]
BMI >21 kg/m^2	52 (2)	16.9 [52]	55 (2)	18.9 [55]	40 (2)	28.4 [40]

Sources: CTT116855 CSR Table 3.007, CTT116855 Additional Analysis Table 3.046, Table 3.047, Table 3.092, Table 3.093
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

2.7.4.5.1.5.1.1. 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有害事象

注目すべき有害事象の肺炎グループの duration at risk で調整した発現率は、各治療群内において BMI 25 kg/m² 以上より 25 kg/m² 未満の被験者で高かった（表 2.7.4.5-30）。また、死亡又は入院／入院延長に至った注目すべき有害事象の肺炎グループの発現率についても、頻度は低いものの同様の結果が得られた。

BMI が 21 kg/m² 以下及び 21 kg/m² 超のサブグループ間で比較した場合も、各治療群において同様の結果が得られた。

表 2.7.4.5-30 治療期間中の注目すべき有害事象の肺炎グループ：BMI カテゴリー別（CTT116855 試験、ITT 集団）

Special Interest Group	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	BMI <25 kg/m²	BMI ≥25 kg/m²	BMI <25 kg/m²	BMI ≥25 kg/m²	BMI <25 kg/m²	BMI ≥25 kg/m²
Number of subjects in subgroup, n	1856	2292	1768	2366	902	1168
Total duration at risk (subject-years)	1638.3	2073.5	1441.7	2016.2	739.4	958.9
	Rate [#][1]					
肺炎	116.0 [190]	80.1 [166]	132.5 [191]	70.9 [143]	75.7 [56]	50.1 [48]

Source: CTT116855 Additional Analysis Table 3.128
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

2.7.4.5.1.5.2. CTT116853 試験

CTT116853 試験の盲検解除後に、BMI カテゴリーによるサブグループを追加した（2.7.4.1.1.7.3.）。本試験の治療期間中の BMI カテゴリー別有害事象の要約を表 2.7.4.5-31 に示す。

ITT 集団：治療期間中の有害事象、治験薬と因果関係がある有害事象、重篤な有害事象、CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象、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に、両治療群とも ITT 集団と比較し BMI カテゴリー別サブグループで大きな差は認められなかった。

EXT 集団：EXT 集団と比較して、治療期間中の有害事象の発現割合が FF/UMEC/VI 群の BMI が 25 kg/m² 未満のサブグループでは低く、BUD/FOR 群の BMI が 25 kg/m² 未満のサブグループでは高かった。治療期間中の治験薬と因果関係がある有害事象、重篤な有害事象、CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象、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には、両治療群とも EXT 集団と比較し BMI カテゴリーによる大きな差は認められなかった。

表 2.7.4.5-31　治療期間中の有害事象の要約：BMI カテゴリー別
（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

	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
Any On-Treatment AE				
Overall Population	354 (38.9)	339 (37.7)	100 (47.6)	122 (55.5)
<25 kg/m^2	145 (40)	131 (41)	28 (41)	50 (61)
≥25 kg/m^2	208 (38)	208 (36)	72 (51)	72 (52)
Any On-Treatment Drug-Related AE[1]				
Overall Population	46 (5.0)	41 (4.6)	8 (3.8)	17 (7.7)
<25 kg/m^2	18 (5)	14 (4)	1 (1)	7 (9)
≥25 kg/m^2	28 (5)	27 (5)	7 (5)	10 (7)
Any On-Treatment SAE				
Overall Population	49 (5.4)	51 (5.7)	21 (10.0)	28 (12.7)
<25 kg/m^2	19 (5)	23 (7)	7 (10)	12 (15)
≥25 kg/m^2	29 (5)	28 (5)	14 (10)	16 (12)
Any On-Treatment Adjudicated Non-Fatal Serious Adverse Report				
Overall Population	45 (4.9)	47 (5.2)	19 (9.0)	27 (12.3)
<25 kg/m^2	19 (5)	22 (7)	7 (10)	12 (15)
≥25 kg/m^2	25 (5)	25 (4)	12 (9)	15 (11)
Any On-Treatment AE Leading to Discontinuation of Study Treatment or Withdrawal from Study				
Overall Population	28 (3.1)	25 (2.8)	10 (4.8)	9 (4.1)
<25 kg/m^2	11 (3)	11 (3)	5 (7)	3 (4)
≥25 kg/m^2	17 (3)	14 (2)	5 (4)	6 (4)

Source: CTT116853 Additional Analysis Table 3.72, Table 3.82, CTT116853 CSR Table 3.004, Table 3.005
1. Investigator's judgement of causality.

FF/UMEC/VI 群でよくみられた上位 3 つの有害事象の種類は、BMI が 25 kg/m^2 未満及び 25 kg/m^2 以上のいずれでも ITT 集団及び EXT 集団の場合と類似していた。

BMI が 25 kg/m^2 未満又は 25 kg/m^2 以上のサブグループでは ITT 集団（表 2.7.4.2-39）と比較して、いずれの治療群でも注目すべき有害事象である心血管系作用グループ及び肺炎グループの発現割合に大きな差は認められなかった。

2.7.4.5.1.6.　心血管系リスク別の有害事象

2.7.4.5.1.6.1.　CTT116855 試験

各治療群において、心血管系のリスク因子がない、リスク因子が 1 つ又はリスク因子が 2 つ以上の被験者と ITT 集団で比較した結果、有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象（CEC 判定された重篤な有害事象を含む）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 duration at risk で調整した発現率は、心血管系のリスク因子が 2 つ以上の被験者で ITT 集団より高かった（表 2.7.4.5-32）。

表 2.7.4.5-32　治療期間中の有害事象の要約：心血管系リスク別
（CTT116855 試験、ITT 集団）

Population or subgroup category	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 in subgroup, n						
Overall ITT Population	4151		4134		2070	
No risk factors	1365		1322		656	
1 risk factor	1147		1158		580	
≥2 risk factors	1639		1654		834	
Total duration at risk (subject-years)						
Overall ITT Population	3714.9		3457.9		1698.3	
No risk factors	1238.7		1124.7		555.5	
1 risk factor	1021.8		971.4		465.9	
≥2 risk factors	1454.3		1361.8		676.9	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
Any On-treatment AE						
Overall ITT Population	2897 (70)	2628.6 [9765]	2800 (68)	2593.7 [8969]	1429 (69)	2580.3 [4382]
No risk factors	911 (67)	2300.0 [2849]	861 (65)	2315.3 [2604]	437 (67)	2381.7 [1323]
1 risk factor	788 (69)	2401.6 [2454]	773 (67)	2452.0 [2382]	413 (71)	2509.0 [1169]
≥2 risk factors	1198 (73)	3068.1 [4462]	1166 (70)	2924.8 [3983]	579 (69)	2792.3 [1890]
Any On-treatment Fatal SAE						
Overall ITT Population	68 (2)	26.4 [98]	76 (2)	27.8 [96]	49 (2)	38.3 [65]
No risk factors	22 (2)	25.8 [32]	16 (1)	17.8 [20]	7 (1)	21.6 [12]
1 risk factor	17 (1)	21.5 [22]	23 (2)	28.8 [28]	13 (2)	34.3 [16]
≥2 risk factors	29 (2)	30.3 [44]	37 (2)	35.2 [48]	29 (3)	54.7 [37]
Any On-treatment SAE						
Overall ITT Population	895 (22)	431.8 [1604]	850 (21)	423.7 [1465]	470 (23)	443.4 [753]
No risk factors	221 (16)	304.4 [377]	247 (19)	353.0 [397]	127 (19)	354.6 [197]
1 risk factor	238 (21)	385.6 [394]	197 (17)	335.6 [326]	126 (22)	384.2 [179]
≥2 risk factors	436 (27)	572.8 [833]	406 (25)	544.9 [742]	217 (26)	557.0 [377]
Any On-treatment Adjudicated Serious Adverse Reports						
Overall ITT Population	891 (21)	323.3 [1201]	850 (21)	326.8 [1130]	469 (23)	353.9 [601]
No risk factors	220 (16)	237.4 [294]	247 (19)	292.5 [329]	126 (19)	289.8 [161]
1 risk factor	237 (21)	301.4 [308]	197 (17)	259.4 [252]	126 (22)	334.8 [156]
≥2 risk factors	434 (26)	411.9 [599]	406 (25)	403.1 [549]	217 (26)	419.6 [284]
Any On-treatment Adjudicated Non-fatal Serious Adverse Reports						
Overall ITT Population	834 (20)	304.5 [1131]	791 (19)	304.2 [1052]	429 (21)	324.4 [551]
No risk factors	199 (15)	219.6 [272]	235 (18)	278.3 [313]	120 (18)	277.2 [154]
1 risk factor	223 (19)	284.8 [291]	179 (15)	235.7 [229]	115 (20)	306.9 [143]
≥2 risk factors	412 (25)	390.6 [568]	377 (23)	374.5 [510]	194 (23)	375.3 [254]
Any On-treatment Adjudicated Fatal Serious Adverse Reports						
Overall ITT Population	70 (2)	18.8 [70]	78 (2)	22.6 [78]	50 (2)	29.4 [50]
No risk factors	22 (2)	17.8 [22]	16 (1)	14.2 [16]	7 (1)	12.6 [7]
1 risk factor	17 (1)	16.6 [17]	23 (2)	23.7 [23]	13 (2)	27.9 [13]
≥2 risk factors	31 (2)	21.3 [31]	39 (2)	28.6 [39]	30 (4)	44.3 [30]
Any On-treatment AE Leading to Permanent Discontinuation of Study Treatment or Withdrawal from the Study						
Overall ITT Population	252 (6)	92.1 [342]	327 (8)	128.7 [445]	187 (9)	144.3 [245]
No risk factors	74 (5)	78.3 [97]	84 (6)	97.8 [110]	46 (7)	97.2 [54]
1 risk factor	58 (5)	75.4 [77]	87 (8)	113.2 [110]	54 (9)	133.1 [62]
≥2 risk factors	120 (7)	115.5 [168]	156 (9)	165.2 [225]	87 (10)	190.6 [129]

Sources: CTT116855 CSR Table 3.007, CTT116855 Additional Analysis Table 3.018

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

2.7.4.5.1.6.2. CTT116853 試験

治療期間中の心血管系リスク別の有害事象の要約を表 2.7.4.5-33 に示す。

ITT 集団：治療期間中の有害事象、治験薬と因果関係がある有害事象、重篤な有害事象、CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象、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に、両治療群とも ITT 集団と比較し心血管系リスク別サブグループで大きな差は認められなかった。

EXT 集団：心血管系のリスク因子がない被験者では BUD/FOR 群において複数の有害事象分類で有害事象の発現割合が EXT 集団と比較して低かったが、リスク因子が 1 つの被験者では EXT 集団と比較して高かった。FF/UMEC/VI 群ではそのような傾向は認められなかった。

表 2.7.4.5-33 治療期間中の有害事象の要約：心血管系リスク別
（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

	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
Any On-Treatment AE				
Overall Population	354 (38.9)	339 (37.7)	100 (47.6)	122 (55.5)
No risk factors	116 (37)	104 (35)	31 (47)	27 (40)
1 risk factor	104 (39)	104 (39)	28 (48)	51 (68)
≥2 risk factors	134 (40)	131 (39)	41 (48)	44 (57)
Any On-Treatment Drug-Related AE[1]				
Overall Population	46 (5.0)	41 (4.6)	8 (3.8)	17 (7.7)
No risk factors	11 (4)	11 (4)	3 (5)	3 (4)
1 risk factor	19 (7)	17 (6)	1 (2)	5 (7)
≥2 risk factors	16 (5)	13 (4)	4 (5)	9 (12)
Any On-Treatment SAE				
Overall Population	49 (5.4)	51 (5.7)	21 (10.0)	28 (12.7)
No risk factors	10 (3)	11 (4)	6 (9)	6 (9)
1 risk factor	11 (4)	17 (6)	7 (12)	14 (19)
≥2 risk factors	28 (8)	23 (7)	8 (9)	8 (10)
Any On-Treatment Adjudicated Non-Fatal Serious Adverse Report				
Overall Population	45 (4.9)	47 (5.2)	19 (9.0)	27 (12.3)
No risk factors	9 (3)	11 (4)	6 (9)	6 (9)
1 risk factor	10 (4)	15 (6)	6 (10)	13 (17)
≥2 risk factors	26 (8)	21 (6)	7 (8)	8 (10)
Any On-Treatment AE Leading to Discontinuation of Study Treatment or Withdrawal from Study				
Overall Population	28 (3.1)	25 (2.8)	10 (4.8)	9 (4.1)
No risk factors	7 (2)	5 (2)	4 (6)	0
1 risk factor	13 (5)	7 (3)	4 (7)	5 (7)
≥2 risk factors	8 (2)	13 (4)	2 (2)	4 (5)

Source: CTT116853 Additional Analysis Table 3.68, Table 3.78, CTT116853 CSR Table 3.004, Table 3.005
1. Investigator's judgement of causality.

FF/UMEC/VI 群でよくみられた上位 3 つの有害事象の種類は、被験者の心血管系リスク因子の有無又は数に関係なく、ITT 集団及び EXT 集団の場合と類似していた。

心血管系リスク因子の有無又は数による各サブグループではITT集団（表2.7.4.2-39）と比較して、いずれの治療群でも注目すべき有害事象である心血管系作用グループ及び肺炎グループの発現割合に大きな差は認められなかった。

2.7.4.5.1.7. 増悪歴別の有害事象

2.7.4.5.1.7.1. CTT116855試験

「過去1年間に中等度又は重度の増悪が2回未満」及び「過去1年間に中等度又は重度の増悪が2回以上」のサブグループとITT集団とを比較して、各治療群における有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象（CEC判定された重篤な有害事象を含む）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duration at riskで調整した発現率に明らかな差は認められなかった（表 2.7.4.5-34）。

表 2.7.4.5-34 治療期間中の有害事象の要約：増悪歴別
（CTT116855試験、ITT集団）

Population or subgroup category	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 in subgroup, n						
Overall ITT Population	4151		4134		2070	
<2 moderate/severe exacerbations	1855		1912		933	
≥2 moderate/severe exacerbations	2296		2222		1137	
Total duration at risk (subject-years)						
Overall ITT Population	3714.9		3457.9		1698.3	
<2 moderate/severe exacerbations	1644.2		1563.2		758.3	
≥2 moderate/severe exacerbations	2070.7		1894.7		940.0	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
Any On-treatment AE						
Overall ITT Population	2897 (70)	2628.6 [9765]	2800 (68)	2593.7 [8969]	1429 (69)	2580.3 [4382]
<2 moderate/severe exacerbations	1300 (70)	2564.8 [4217]	1312 (69)	2665.0 [4166]	637 (68)	2417.3 [1833]
≥2 moderate/severe exacerbations	1597 (70)	2679.3 [5548]	1488 (67)	2535.0 [4803]	792 (70)	2711.8 [2549]
Any On-treatment Fatal SAE						
Overall ITT Population	68 (2)	26.4 [98]	76 (2)	27.8 [96]	49 (2)	38.3 [65]
<2 moderate/severe exacerbations	30 (2)	26.2 [43]	46 (2)	37.1 [58]	24 (3)	48.8 [37]
≥2 moderate/severe exacerbations	38 (2)	26.6 [55]	30 (1)	20.1 [38]	25 (2)	29.8 [28]
Any On-treatment SAE						
Overall ITT Population	895 (22)	431.8 [1604]	850 (21)	423.7 [1465]	470 (23)	443.4 [753]
<2 moderate/severe exacerbations	444 (24)	473.2 [778]	431 (23)	504.1 [788]	210 (23)	456.3 [346]
≥2 moderate/severe exacerbations	451 (20)	398.9 [826]	419 (19)	357.3 [677]	260 (23)	433.0 [407]
Any On-treatment Adjudicated Serious Adverse Reports						
Overall ITT Population	891 (21)	323.3 [1201]	850 (21)	326.8 [1130]	469 (23)	353.9 [601]
<2 moderate/severe exacerbations	442 (24)	359.5 [591]	431 (23)	372.9 [583]	210 (23)	348.2 [264]
≥2 moderate/severe	449 (20)	294.6 [610]	419 (19)	288.7 [547]	259 (23)	358.5 [337]

Population or subgroup category	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
exacerbations						
Any On-treatment Adjudicated Non-fatal Serious Adverse Reports						
Overall ITT Population	834 (20)	304.5 [1131]	791 (19)	304.2 [1052]	429 (21)	324.4 [551]
<2 moderate/severe exacerbations	417 (22)	340.6 [560]	398 (21)	342.9 [536]	190 (20)	316.5 [240]
≥2 moderate/severe exacerbations	417 (18)	275.8 [571]	393 (18)	272.3 [516]	239 (21)	330.9 [311]
Any On-treatment Adjudicated Fatal Serious Adverse Reports						
Overall ITT Population	70 (2)	18.8 [70]	78 (2)	22.6 [78]	50 (2)	29.4 [50]
<2 moderate/severe exacerbations	31 (2)	18.9 [31]	47 (2)	30.1 [47]	24 (3)	31.7 [24]
≥2 moderate/severe exacerbations	39 (2)	18.8 [39]	31 (1)	16.4 [31]	26 (2)	27.7 [26]
Any On-treatment AE Leading to Permanent Discontinuation of Study Treatment or Withdrawal from the Study						
Overall ITT Population	252 (6)	92.1 [342]	327 (8)	128.7 [445]	187 (9)	144.3 [245]
<2 moderate/severe exacerbations	113 (6)	90.6 [149]	183 (10)	163.1 [255]	84 (9)	164.8 [125]
≥2 moderate/severe exacerbations	139 (6)	93.2 [193]	144 (6)	100.3 [190]	103 (9)	127.7 [120]

Sources: CTT116855 CSR Table 3.007, CTT116855 Additional Analysis Table 3.017
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

2.7.4.5.1.7.2. CTT116853 試験

治療期間中の増悪歴別の有害事象の要約を表 2.7.4.5-35 に示す。

ITT 集団：治療期間中の有害事象、治験薬と因果関係がある有害事象、重篤な有害事象、CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象、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に、両治療群とも ITT 集団と比較し増悪歴別サブグループで大きな差は認められなかった。

EXT 集団：EXT 集団と比較して、治療期間中の重篤な有害事象、CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象、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が FF/UMEC/VI 群の「過去 1 年間の増悪が中等度 2 回未満かつ重度の増悪なし」のサブグループでは高く、「過去 1 年間の増悪が中等度 2 回以上又は重度の増悪が 1 回以上」のサブグループでは低かった。治療期間中の有害事象及び治験薬と因果関係がある有害事象の発現割合には、両治療群とも EXT 集団と比較し増悪歴別サブグループで大きな差は認められなかった。

表 2.7.4.5-35　治療期間中の有害事象の要約：増悪歴別
（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

	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
Any On-Treatment AE				
Overall Population	354 (38.9)	339 (37.7)	100 (47.6)	122 (55.5)
<2 moderate and no severe exacerbations in the past year	156 (37)	152 (36)	45 (50)	62 (60)
≥2 moderate or ≥1 severe exacerbations in the past year	198 (40)	187 (39)	55 (46)	60 (51)
Any On-Treatment Drug-Related AE[1]				
Overall Population	46 (5.0)	41 (4.6)	8 (3.8)	17 (7.7)
<2 moderate and no severe exacerbations in the past year	24 (6)	20 (5)	2 (2)	9 (9)
≥2 moderate or ≥1 severe exacerbations in the past year	22 (4)	21 (4)	6 (5)	8 (7)
Any On-Treatment SAE				
Overall Population	49 (5.4)	51 (5.7)	21 (10.0)	28 (12.7)
<2 moderate and no severe exacerbations in the past year	20 (5)	24 (6)	13 (14)	15 (15)
≥2 moderate or ≥1 severe exacerbations in the past year	29 (6)	27 (6)	8 (7)	13 (11)
Any On-Treatment Adjudicated Non-Fatal Serious Adverse Report				
Overall Population	45 (4.9)	47 (5.2)	19 (9.0)	27 (12.3)
<2 moderate and no severe exacerbations in the past year	19 (5)	22 (5)	12 (13)	14 (14)
≥2 moderate or ≥1 severe exacerbations in the past year	26 (5)	25 (5)	7 (6)	13 (11)
Any On-Treatment AE Leading to Discontinuation of Study Treatment or Withdrawal from Study				
Overall Population	28 (3.1)	25 (2.8)	10 (4.8)	9 (4.1)
<2 moderate and no severe exacerbations in the past year	16 (4)	13 (3)	7 (8)	5 (5)
≥2 moderate or ≥1 severe exacerbations in the past year	12 (2)	12 (3)	3 (3)	4 (3)

Source: CTT116853 Additional Analysis Table 3.69, Table 3.79, CTT116853 CSR Table 3.004, Table 3.005
1. Investigator's judgement of causality.

FF/UMEC/VI 群でよくみられた上位 3 つの有害事象の種類は、「過去 1 年間に中等度の増悪が 2 回未満かつ重度の増悪なし」のサブグループ及び「過去 1 年間に中等度の増悪が 2 回以上又は重度の増悪が 1 回以上」のサブグループのいずれでも ITT 集団及び EXT 集団と全体的に類似していた。

「過去 1 年間に中等度の増悪が 2 回未満かつ重度の増悪なし」及び「過去 1 年間に中等度の増悪が 2 回以上又は重度の増悪が 1 回以上」のサブグループでは ITT 集団（表 2.7.4.2-39）と比較して、いずれの治療群でも注目すべき有害事象である心血管系作用グループ及び肺炎グループの発現割合に大きな差は認められなかった。

2.7.4.5.1.8.　肺炎の既往歴別の有害事象

2.7.4.5.1.8.1.　CTT116855 試験

肺炎の既往歴別の治療期間中の有害事象については、死亡に至った有害事象及び CEC 判定された死亡に至った有害事象のみ要約した。肺炎の既往歴あり又はなしのサブグループでは ITT 集団と比較して、いずれの治療群でも死亡に至った有害事象及び CEC 判定された死亡に至った有害事象の duration at risk で調整した発現率に特に差は認められなかった（表 2.7.4.5-36）。

表 2.7.4.5-36　治療期間中の有害事象の要約：肺炎の既往歴別

（CTT116855 試験、ITT 集団）

Population or subgroup category	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 in subgroup, n						
Overall ITT Population	4151		4134		2070	
Past history of pneumonia	916		951		476	
No past history of pneumonia	3226		3180		1593	
Total duration at risk (subject-years)						
Overall ITT Population	3714.9		3457.9		1698.3	
Past history of pneumonia	790.4		746.5		366.3	
No past history of pneumonia	2917.2		2708.3		1331.0	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
Any On-treatment Fatal SAE						
Overall ITT Population	68 (2)	26.4 [98]	76 (2)	27.8 [96]	49 (2)	38.3 [65]
Past history of pneumonia	14 (2)	40.5 [32]	14 (1)	21.4 [16]	19 (4)	71.0 [26]
No past history of pneumonia	54 (2)	22.6 [66]	62 (2)	29.5 [80]	30 (2)	29.3 [39]
Any On-treatment Adjudicated Fatal Serious Adverse Reports						
Overall ITT Population	70 (2)	18.8 [70]	78 (2)	22.6 [78]	50 (2)	29.4 [50]
Past history of pneumonia	14 (2)	17.7 [14]	15 (2)	20.1 [15]	20 (4)	54.6 [20]
No past history of pneumonia	56 (2)	19.2 [56]	63 (2)	23.3 [63]	30 (2)	22.5 [30]

Sources: CTT116855 CSR Table 3.007, CTT116855 Additional Analysis Table 3.048, Table 3.094
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

2.7.4.5.1.8.1.1.　治療期間中の注目すべき有害事象の肺炎グループ：肺炎の既往歴別

各治療群において注目すべき有害事象の肺炎グループの duration at risk で調整した発現率は、肺炎の既往歴がない被験者と比較して肺炎の既往歴がある被験者で高かった（表 2.7.4.5-37）。死亡又は入院／入院延長に至った注目すべき有害事象の肺炎グループについても、肺炎の既往歴別にサブグループ解析した結果、同じ傾向が認められた。

表 2.7.4.5-37　治療期間中の注目すべき有害事象の肺炎グループ：肺炎の既往歴別

（CTT116855 試験、ITT 集団）

Special Interest Group	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	History	No History	History	No History	History	No History
Number of subjects in subgroup, n	916	3226	951	3180	476	1593
Total duration at risk (subject-years)	790.4	2917.2	746.5	2708.3	366.3	1331.0
	Rate [#][1]					
肺炎	161.9 [128]	78.2 [228]	174.1 [130]	75.3 [204]	109.2 [40]	48.1 [64]

Source: CTT116855 Additional Analysis Table 3.130
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

2.7.4.5.1.8.2. CTT116853 試験

治療期間中の肺炎の既往歴別の有害事象の要約を表 2.7.4.5-38 に示す。

ITT 集団：ITT 集団と比較して、肺炎の既往歴がある被験者では治療期間中の有害事象の発現割合が両治療群で高かった。また、肺炎の既往歴がある被験者の FF/UMEC/VI 群で治療期間中の治験薬と因果関係がある有害事象、重篤な有害事象及び CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象の発現割合が ITT 集団と比較して高かったが、BUD/FOR 群では差がなかった。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の発現割合には、両治療群とも ITT 集団と比較し肺炎の既往歴の有無による大きな差は認められなかった。

EXT 集団：EXT 集団と比較して、肺炎の既往歴がある被験者では治療期間中の有害事象、重篤な有害事象及び CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象の発現割合が両治療群で高く、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 群で高かったが、BUD/FOR 群では差がなかった。治療期間中の治験薬と因果関係がある有害事象の発現割合には、両治療群とも EXT 集団と比較し肺炎の既往歴の有無による大きな差は認められなかった。肺炎の既往歴がある被験者の数は少なかったため（合計 38 例）、これらのデータから結論を導き出すことは困難であった。

表 2.7.4.5-38 治療期間中の有害事象の要約：肺炎の既往歴別
（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

	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
Any On-Treatment AE				
Overall Population	354 (38.9)	339 (37.7)	100 (47.6)	122 (55.5)
Past history of pneumonia	39 (45)	44 (44)	12 (67)	16 (80)
No past history of pneumonia	315 (38)	295 (37)	88 (46)	106 (53)
Any On-Treatment Drug-Related AE[1]				
Overall Population	46 (5.0)	41 (4.6)	8 (3.8)	17 (7.7)
Past history of pneumonia	11 (13)	5 (5)	1 (6)	2 (10)
No past history of pneumonia	35 (4)	36 (5)	7 (4)	15 (8)
Any On-Treatment SAE				
Overall Population	49 (5.4)	51 (5.7)	21 (10.0)	28 (12.7)
Past history of pneumonia	8 (9)	6 (6)	4 (22)	6 (30)
No past history of pneumonia	41 (5)	45 (6)	17 (9)	22 (11)
Any On-Treatment Adjudicated Non-Fatal Serious Adverse Report				
Overall Population	45 (4.9)	47 (5.2)	19 (9.0)	27 (12.3)
Past history of pneumonia	8 (9)	6 (6)	3 (17)	6 (30)
No past history of pneumonia	37 (4)	41 (5)	16 (8)	21 (11)
Any On-Treatment AE Leading to Discontinuation of Study Treatment or Withdrawal from Study				
Overall Population	28 (3.1)	25 (2.8)	10 (4.8)	9 (4.1)
Past history of pneumonia	4 (5)	0	2 (11)	0
No past history of pneumonia	24 (3)	25 (3)	8 (4)	9 (5)

Source: CTT116853 Additional Analysis Table 3.70, Table 3.80, CTT116853 CSR Table 3.004, Table 3.005
1. Investigator's judgement of causality.

FF/UMEC/VI 群でよくみられた上位 3 つの有害事象の種類は、ITT 集団と比較して肺炎の既往歴のある被験者集団及びない被験者集団と類似していた。EXT 集団では肺炎の既往歴がある被験者集団と相違がみられた。

ITT 集団と比較して、FF/UMEC/VI 群の肺炎の既往歴がある被験者集団では注目すべき有害事象の心血管系作用グループの事象の発現割合が高く［10.3%（9 例）、ITT 集団：4.3%（39 例）］、注目すべき有害事象の肺炎グループの発現割合も高かった［5.7%（5 例）、ITT 集団：2.2%（20 例）］。

2.7.4.5.1.9. 好酸球数カテゴリー別の有害事象

2.7.4.5.1.9.1. CTT116855 試験

注目すべき有害事象の好酸球数カテゴリー別の発現状況は、ITT 集団と比較して全体的に同様であった（表 2.7.4.5-39）。好酸球数サブグループに関わらず、最もよくみられたのは心血管系作用グループの事象であった。

表 2.7.4.5-39 いずれかの治療群で発現率が 50.0/1000 人／年以上の治療期間中の注目すべき有害事象：好酸球数カテゴリー別（CTT116855 試験、ITT 集団）

Special Interest Group	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	$<0.15\times10^9$/L	$\geq0.15\times10^9$/L	$<0.15\times10^9$/L	$\geq0.15\times10^9$/L	$<0.15\times10^9$/L	$\geq0.15\times10^9$/L
Number of subjects in subgroup, n	1844	2299	1769	2356	869	1196
Total duration at risk (subject-years)	1649.7	2058.2	1452.6	1998.2	726.5	968.6
	Rate [#][1]					
抗コリン作動性症候群（SMQ）	63.6 [105]	58.8 [121]	53.0 [77]	43.0 [86]	45.4 [33]	49.6 [48]
心血管系作用	166.1 [274]	167.1 [344]	176.9 [257]	142.6 [285]	155.5 [113]	175.5 [170]
過敏症	61.8 [102]	61.2 [126]	62.6 [91]	66.6 [133]	66.1 [48]	53.7 [52]
局所ステロイド作用	115.8 [191]	113.7 [234]	115.0 [167]	102.1 [204]	74.3 [54]	84.7 [82]
肺炎を除く下気道感染	68.5 [113]	58.8 [121]	74.4 [108]	66.1 [132]	79.8 [58]	73.3 [71]
肺炎	98.2 [162]	94.3 [194]	102.6 [149]	92.6 [185]	57.8 [42]	61.9 [60]

Source: CTT116855 CSR Table 3.035
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

2.7.4.5.1.9.2. CTT116853 試験

治療期間中の好酸球数カテゴリー別の有害事象の要約を表 2.7.4.5-40 に示す。

ITT 集団：ITT 集団と比較して、治療期間中の有害事象、治験薬と因果関係がある有害事象、重篤な有害事象、CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象、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に両治療群とも好酸球数カテゴリー別サブグループで大きな差は認められなかった。

EXT 集団：EXT 集団と比較して、治療期間中の有害事象、治験薬と因果関係がある有害事象、重篤な有害事象、CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象、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に両治療群とも好酸球数カテゴリー別サブグループで大きな差は認められなかった。

表 2.7.4.5-40　治療期間中の有害事象の要約：好酸球数カテゴリー別（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

	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
Any On-Treatment AE				
Overall Population	354 (38.9)	339 (37.7)	100 (47.6)	122 (55.5)
<150/μL	144 (39)	141 (37)	34 (46)	46 (56)
≥150/μL	200 (38)	184 (37)	62 (49)	71 (55)
Any On-Treatment Drug-Related AE[1]				
Overall Population	46 (5.0)	41 (4.6)	8 (3.8)	17 (7.7)
<150/μL	18 (5)	19 (5)	1 (1)	8 (10)
≥150/μL	28 (5)	21 (4)	7 (6)	9 (7)
Any On-Treatment SAE				
Overall Population	49 (5.4)	51 (5.7)	21 (10.0)	28 (12.7)
<150/μL	20 (5)	27 (7)	9 (12)	10 (12)
≥150/μL	29 (6)	19 (4)	12 (9)	15 (12)
Any On-Treatment Adjudicated Non-Fatal Serious Adverse Report				
Overall Population	45 (4.9)	47 (5.2)	19 (9.0)	27 (12.3)
<150/μL	19 (5)	24 (6)	8 (11)	9 (11)
≥150/μL	26 (5)	18 (4)	11 (9)	15 (12)
Any On-Treatment AE Leading to Discontinuation of Study Treatment or Withdrawal from Study				
Overall Population	28 (3.1)	25 (2.8)	10 (4.8)	9 (4.1)
<150/μL	10 (3)	13 (3)	5 (7)	5 (6)
≥150/μL	18 (3)	11 (2)	5 (4)	4 (3)

Source: CTT116853 Additional Analysis Table 3.71, Table 3.81, CTT116853 CSR Table 3.004, Table 3.005
1. Investigator's judgement of causality.

FF/UMEC/VI 群でよくみられた上位 3 つの有害事象の種類は、好酸球数が 150/μL 未満の被験者集団又は 150/μL 以上の被験者集団で、ITT 集団及び EXT 集団の場合と類似していた。

好酸球数が 150/μL 未満又は 150/μL 以上のサブグループでは ITT 集団（表 2.7.4.2-39）と比較して、注目すべき有害事象である心血管系作用グループ及び肺炎グループの発現割合に大きな差は認められなかった。

2.7.4.5.1.10.　日本人における FF/UMEC/VI の安全性（Ethnic sensitivity assessment）

2.7.4.5.1.10.1.　日本人の民族差の検討に用いた臨床試験及び解析方法

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。

2.7.4.5.1.10.2. CTT116855 試験

CTT116855 試験は全世界 37 ヵ国、北米（カナダ、プエルトリコ、米国）、南米（アルゼンチン、ブラジル、チリ、コロンビア、ペルー）、西欧及び東欧（オーストリア、ベルギー、チェコ共和国、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、オランダ、ノルウェー、ポーランド、ルーマニア、スペイン、スウェーデン、英国、イスラエル、ロシア、トルコ、ウクライナ）、アジア（中国、香港、日本、韓国、フィリピン、シンガポール、タイ、ベトナム）、更にオーストラリア、ニュージーランド、南アフリカで実施された。被験者は治験薬の割付けの際に施設ごとに均等となるよう無作為化された。本試験で COPD を有する日本人被験者における FF/UMEC/VI の FF/VI 及び UMEC/VI に対する有効性、安全性及び薬物動態を評価した。本項では、日本人の安全性評価項目の結果を、日本人以外及び全体集団の結果と比較して提示する。

2.7.4.5.1.10.2.1. 解析対象集団

合計で 10,367 例の被験者が FF/UMEC/VI 群、FF/VI 群及び UMEC/VI 群に 2:2:1 の比で無作為割付けされ、10,355 例が少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた（全体集団の ITT 集団）。ITT 集団を安全性の解析対象集団とした。

日本人（N=378）は全体集団の 4%であった（表 2.7.4.5-41）。従って、全体集団の 96%を占める日本人以外（N=9977）の人口統計学的特性やベースラインの疾患特性は、全体集団の結果を表わすと考えられた。

表 2.7.4.5-41 日本人、日本人以外及び全体集団の被験者数（CTT116855 試験、ITT 集団）

	FF/UMEC/VI	FF/VI	UMEC/VI	Total
Japan ITT n (%)	149 (4)	149 (4)	80 (4)	378 (4)
Not-Japan ITT n (%)	4002 (96)	3985 (96)	1990 (96)	9977 (96)
Overall ITT n	4151	4134	2070	10,355

Source: Japan Subgroup Report CTT116855 Table 1.1 (Japan, Not-Japan), CTT116855 CSR Table 1.01 (Overall)
Percentage indicates percentage of the Overall ITT study population

いずれの集団でも被験者の大多数（日本人 80%、日本人以外 77%、全体集団 77%）が治験薬の投与を完了し、86～89%の被験者が試験を完了した（付録の表 2.7.3.6-1）。日本人で治験薬の投与を中止した被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群（14%）で FF/VI 群（23%）及び UMEC/VI 群（24%）よりも低かった。また、効果不十分により中止した被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群（1%）では FF/VI 群（6%）及び UMEC/VI 群（4%）に比べ低かった。これらの傾向は日本人以外及び全体集団と同様であった。

2.7.4.5.1.10.2.2. 人口統計学的特性

日本人では、378 例のすべての被験者が日本人（人種）であった（付録の表 2.7.3.6-2）。また、日本以外の地域で組み入れられた 7 例の人種が日本人であった。日本人以外及び全体集団では、被験者の大半が白人（白人／白色人種／ヨーロッパ系統）であった（日本人以外 80%、全体集団 77%）。

日本人、日本人以外及び全体集団を通して、人口統計学的特性は治療群間で概ね同様であった。日本人では日本人以外及び全体集団と比べて、男性の割合が高く（日本人 93%、日本人以外 65%、全体集団 66%）、平均年齢が高く（日本人 70.5 歳、日本人以外 65.1 歳、全体集団 65.3 歳）、また平均体重が低かった（日本人 59.5 kg、日本人以外 75.6 kg、全体集団 75.0 kg）。これらの傾向は、既承認の FF/VI 及び UMEC/VI の COPD 臨床開発プログラム [FF/VI COPD Japan Ethnic Sensitivity Assessment (ESA); UMEC/VI Japan ESA]における試験対象集団でみられた傾向と同様であった。

2.7.4.5.1.10.2.3. ベースラインの疾患特性

スクリーニング時の喫煙状況及び喫煙歴

日本人のスクリーニング時における喫煙歴及び喫煙状況は、現喫煙者の割合及び喫煙指数（pack-years）を除き、全体的に治療群間で同程度であった（付録の表 2.7.3.6-6）。日本人では日本人以外及び全体集団と比べて平均喫煙年数及び平均喫煙指数が高かったが、現喫煙者の割合は低かった。

肺炎のリスク因子

日本人では、スクリーニング時の肺炎リスク因子のいくつかに治療群間で不均衡がみられた（付録の表 2.7.3.6-7）。日本人の UMEC/VI 群では FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群と比べて現喫煙者及び BMI 21 kg/m^2 以下の被験者の割合が低く、肺炎の既往歴、GOLD グレード 3 及び 4 の被験者の割合が高かった。他の肺炎リスク因子（男性、65 歳以上）の分布は治療群間で均衡していた。

日本人以外及び全体集団と比べると、日本人では男性、65 歳以上、BMI 25 kg/m^2 未満、BMI 21 kg/m^2 以下、肺炎の既往歴を有する被験者割合が高かったが、他の肺炎リスク因子、例えばスクリーニング時の現喫煙者と GOLD グレード 4 の被験者の割合は低かった。

スクリーニング時の心血管系疾患のリスク因子

日本人では、心血管系リスク因子を有する被験者の割合に治療群間で不均衡がみられた（付録の表 2.7.3.6-9）。日本人の UMEC/VI 群（73%）では FF/UMEC/VI 群（58%）及び FF/VI 群（65%）と比べて心血管系リスク因子を有する被験者割合が高かった。特に、2 つ以上のリスク因子を有する被験者割合が UMEC/VI 群（40%）では FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群（各 26%）に比べて高かった。

日本人全体で心血管系リスク因子を有していた被験者割合（64%）は日本人以外（68%）及び全体集団（68%）と同程度であったが、2 つ以上のリスク因子を有する被験者の割合は日本人（29%）では日本人以外及び全体集団（各 40%）より低かった。

日本人で多くみられた心血管系リスク因子（高血圧、高コレステロール血症、糖尿病）は、日本人以外及び全体集団でも多くみられた。冠動脈疾患を有する被験者割合については、日本人（2%）では日本人以外及び全体集団（各 12%）より顕著に低かった。

2.7.4.5.1.10.2.4. 曝露状況

日本人の曝露期間の平均日数は、FF/UMEC/VI 群（338.3 日）では FF/VI 群（304.7 日）及び UMEC/VI 群（311.2 日）と比較して長かった。この治療群間でみられた曝露期間の傾向は日本人以外及び全体集団でみられた傾向と同様であった。

2.7.4.5.1.10.2.5. 安全性の結果

2.7.4.5.1.10.2.5.1. 治療期間中の有害事象の要約

CTT116855 試験の各集団における治療期間中に発現した有害事象の要約を表 2.7.4.5-42 に示す。

日本人で治療期間中に発現した有害事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群、FF/VI 群及び UMEC/VI 群で同程度（76～79%）であったが、日本人以外（67～69%）及び全体集団（68～70%）と比べて高かった。この傾向は、FF/VI 及び UMEC/VI の臨床開発プログラムの COPD 患者を対象とした第 III 相試験の結果と同様であった（1.13.1.3.2.及び 1.13.1.3.4.）。また、日本人では、治療期間中の重篤な有害事象（死亡例を含む）の発現割合が FF/UMEC/VI 群（23%）及び UMEC/VI 群（21%）では同程度であったが、FF/VI 群（30%）では高かった。一方、日本人以外及び全体集団では、治療期間中の重篤な有害事象（死亡例を含む）は治療群間で同程度であった（各々、20～23%、21～23%）。日本人の死亡に至った有害事象の発現割合（FF/UMEC/VI 群 1%、FF/VI 群 1%未満、UMEC/VI 群 0%）、日本人以外及び全体集団（いずれの集団でも各治療群 2%）より低かった。

表 2.7.4.5-42　日本人、日本人以外及び全体集団における治療期間中の有害事象の要約（CTT116855 試験、ITT 集団）

On-treatment Adverse Event Type	Japan						Not-Japan						Overall					
	FF/UMEC/VI N=149		FF/VI N=149		UMEC/VI N=80		FF/UMEC/VI N=4002		FF/VI N=3985		UMEC/VI N=1990		FF/UMEC/VI N=4151		FF/VI N=4134		UMEC/VI N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
Total duration at risk (subject-years)	138.4		124.7		68.4		3576.4		3333.2		1629.9		3714.9		3457.9		1698.3	
Any AE	117 (79)	2788.4 [386]	116 (78)	3135.2 [391]	61 (76)	2749.5 [118]	2780 (69)	2622.4 [9379]	2684 (67)	2573.5 [8578]	1368 (69)	2573.2 [4194]	2897 (70)	2628.6 [9765]	2800 (68)	2593.7 [8969]	1429 (69)	2580.3 [4382]
Drug-related[2]	19 (13)	209.5 [29]	19 (13)	248.6 [31]	7 (9)	117.0 [8]	459 (11)	180.6 [646]	473 (12)	206.4 [688]	207 (10)	177.9 [290]	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	10 (7)	101.1 [14]	14 (9)	128.3 [16]	6 (8)	102.4 [7]	242 (6)	91.7 [328]	313 (8)	128.7 [429]	181 (9)	146.0 [238]	252 (6)	92.1 [342]	327 (8)	128.7 [445]	187 (9)	144.3 [245]
Any SAE	35 (23)	426.2 [59]	44 (30)	553.3 [69]	17 (21)	438.8 [30]	860 (21)	432.0 [1545]	806 (20)	418.8 [1396]	453 (23)	443.6 [723]	895 (22)	431.8 [1604]	850 (21)	423.7 [1465]	470 (23)	443.4 [753]
Drug-related[2]	4 (3)	43.3 [6]	6 (4)	56.1 [7]	0	0	60 (1)	21.0 [75]	51 (1)	19.8 [66]	27 (1)	23.3 [38]	64 (2)	21.8 [81]	57 (1)	21.1 [73]	27 (1)	22.4 [38]
Non-fatal	34 (23)	411.8 [57]	44 (30)	545.2 [68]	17 (21)	438.8 [30]	813 (20)	405.2 [1449]	757 (19)	390.3 [1301]	416 (21)	403.7 [658]	847 (20)	405.4 [1506]	801 (19)	395.9 [1369]	433 (21)	405.1 [688]
Fatal[3]	2 (1)	14.4 [2]	1 (<1)	8.0 [1]	0	0	66 (2)	26.8 [96]	75 (2)	28.5 [95]	49 (2)	39.9 [65]	68 (2)	26.4 [98]	76 (2)	27.8 [96]	49 (2)	38.3 [65]
Drug-related[2] fatal	0	0	0	0	0	0	3 (<1)	1.4 [5]	3 (<1)	0.9 [3]	1 (<1)	1.2 [2]	3 (<1)	1.3 [5]	3 (<1)	0.9 [3]	1 (<1)	1.2 [2]
Any adjudicated serious adverse report	35 (23)	346.7 [48]	44 (30)	457.0 [57]	17 (21)	351.0 [24]	856 (21)	322.4 [1153]	806 (20)	321.9 [1073]	452 (23)	354.0 [577]	891 (21)	323.3 [1201]	850 (21)	326.8 [1130]	469 (23)	353.9 [601]
Non-fatal	32 (21)	325.1 [45]	44 (30)	449.0 [56]	17 (21)	351.0 [24]	802 (20)	303.7 [1086]	747 (19)	298.8 [996]	412 (21)	323.3 [527]	834 (20)	304.5 [1131]	791 (19)	304.2 [1052]	429 (21)	324.4 [551]
Fatal[4]	3 (2)	21.7 [3]	1 (<1)	8.0 [1]	0	0	67 (2)	18.7 [67]	77 (2)	23.1 [77]	50 (3)	30.7 [50]	70 (2)	18.8 [70]	78 (2)	22.6 [78]	50 (2)	29.4 [50]

Source: Japan Subgroup Report 116855 Table 3.5 (Japan, Not-Japan), CTT116855 CSR Table 3.007 (Overall)

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 ≤ Onset date determined by the independent adjudication committee ≤ Treatment stop date + 7 days.

2.7.4.5.1.10.2.5.2. 治療期間中のよくみられた有害事象

日本人でよくみられた有害事象の傾向は、全体的に日本人以外及び全体集団と同様であった（表 2.7.4.5-43）。日本人でよくみられた上位 4 事象は呼吸器系の事象（ウイルス性上気道感染、肺炎、慢性閉塞性肺疾患及び気管支炎）であり、日本人以外（慢性閉塞性肺疾患、ウイルス性上気道感染、上気道感染、肺炎）及び全体集団（ウイルス性上気道感染、慢性閉塞性肺疾患、上気道感染、肺炎）でよくみられた上位 4 事象と類似していた。

日本人では、ウイルス性上気道感染の duration at risk で調整した発現率が FF/VI 群で FF/UMEC/VI 群及び UMEC/VI 群と比べて高かった。日本人でこの傾向がみられた理由は明確ではなく、日本人以外及び全体集団ではウイルス性上気道感染の duration at risk で調整した発現率は治療群間で同程度であった。また、肺炎の duration at risk で調整した発現率は、日本人、日本人以外及び全体集団のいずれの集団でも UMEC/VI 群と比べて FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群で高かった。肺炎については、2.7.4.5.1.10.2.5.9.で後述する。慢性閉塞性肺疾患の duration at risk で調整した発現率については、3 集団いずれにおいても FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比べて FF/UMEC/VI 群で低かった。

表 2.7.4.5-43　日本人のいずれかの群で治療期間中によくみられた有害事象の上位 10 事象及びそれに対応する日本人以外及び全体集団の結果（CTT116855 試験、ITT 集団）

Adverse Event PT	Japan						Not-Japan						Overall					
	FF/UMEC/VI N=149		FF/VI N=149		UMEC/VI N=80		FF/UMEC/VI N=4002		FF/VI N=3985		UMEC/VI N=1990		FF/UMEC/VI N=4151		FF/VI N=4134		UMEC/VI N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
Total duration at risk (subject-years)	138.4		124.7		68.4		3576.4		3333.2		1629.9		3714.9		3457.9		1698.3	
ウイルス性上気道感染	39 (26)	440.7 [61]	51 (34)	713.6 [89]	20 (25)	438.8 [30]	482 (12)[2]	182.3 [652]	428 (11)[2]	170.7 [569]	203 (10)[2]	176.1 [287]	521 (13)[3]	191.9 [713]	479 (12)[3]	190.3 [658]	223 (11)[3]	186.7 [317]
肺炎	25 (17)	216.7 [30]	27 (18)	256.6 [32]	4 (5)	73.1 [5]	273 (7)[2]	83.6 [299]	237 (6)[2]	80.4 [268]	89 (4)[2]	57.1 [93]	298 (7)[3]	88.6 [329]	264 (6)[3]	86.8 [300]	93 (4)[3]	57.7 [98]
慢性閉塞性肺疾患	15 (10)	137.3 [19]	18 (12)	200.5 [25]	10 (13)	234.0 [16]	440 (11)[2]	153.5 [549]	454 (11)[2]	171.0 [570]	269 (14)[2]	206.1 [336]	455 (11)[3]	152.9 [568]	472 (11)[3]	172.1 [595]	279 (13)[3]	207.3 [352]
気管支炎	11 (7)	122.8 [17]	10 (7)	144.3 [18]	6 (8)	117.0 [8]	141 (4)[2]	44.2 [158]	120 (3)[2]	43.5 [145]	67 (3)[2]	47.9 [78]	152 (4)[3]	47.1 [175]	130 (3)[3]	47.1 [163]	73 (4)[3]	50.6 [86]
咽頭炎	3 (2)	57.8 [8]	9 (6)	88.2 [11]	5 (6)	87.8 [6]	79 (2)	28.0 [100]	72 (2)	23.4 [78]	43 (2)	32.5 [53]	82 (2)[3]	29.1 [108]	81 (2)[3]	25.7 [89]	48 (2)[3]	34.7 [59]
下痢	4 (3)	28.9 [4]	6 (4)	48.1 [6]	5 (6)	73.1 [5]	84 (2)	25.4 [91]	66 (2)	21.0 [70]	41 (2)	27.0 [44]	88 (2)	25.6 [95]	72 (2)	22.0 [76]	46 (2)	28.9 [49]
上気道感染	9 (6)	79.5 [11]	4 (3)	32.1 [4]	2 (3)	29.3 [2]	290 (7)[2]	109.6 [392]	279 (7)[2]	114.0 [380]	115 (6)[2]	98.2 [160]	299 (7)[3]	108.5 [403]	283 (7)[3]	111.0 [384]	117 (6)[3]	95.4 [162]
湿疹	5 (3)	43.3 [6]	5 (3)	40.1 [5]	3 (4)	43.9 [3]	26 (<1)	7.3 [26]	13 (<1)	4.2 [14]	10 (<1)	6.7 [11]	31 (<1)	8.6 [32]	18 (<1)	5.5 [19]	13 (<1)	8.2 [14]
便秘	7 (5)	50.6 [7]	5 (3)	40.1 [5]	1 (1)	14.6 [1]	58 (1)	17.3 [62]	58 (1)	21.0 [70]	15 (<1)	11.0 [18]	65 (2)	18.6 [69]	63 (2)	21.7 [75]	16 (<1)	11.2 [19]
背部痛	5 (3)	36.1 [5]	3 (2)	24.1 [3]	4 (5)	58.5 [4]	143 (4)[2]	49.5 [177]	137 (3)[2]	48.9 [163]	79 (4)[2]	59.5 [97]	148 (4)[3]	49.0 [182]	140 (3)[3]	48.0 [166]	83 (4)[3]	59.5 [101]
口腔カンジダ症	6 (4)	72.2 [10]	5 (3)	48.1 [6]	0	0	155 (4)[2]	54.0 [193]	141 (4)[2]	51.0 [170]	41 (2)[2]	30.7 [50]	161 (4)[3]	54.6 [203]	146 (4)[3]	50.9 [176]	41 (2)[3]	29.4 [50]
上気道の炎症	4 (3)	28.9 [4]	3 (2)	32.1 [4]	3 (4)	73.1 [5]	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0	5 (<1)	1.3 [5]	3 (<1)	1.2 [4]	3 (<1)	2.9 [5]
高血圧	3 (2)	21.7 [3]	5 (3)	40.1 [5]	2 (3)	29.3 [2]	88 (2)	26.3 [94]	74 (2)	23.4 [78]	39 (2)	24.5 [40]	91 (2)	26.1 [97]	79 (2)	24.0 [83]	41 (2)	24.7 [42]
口腔咽頭痛	6 (4)	43.3 [6]	1 (<1)	8.0 [1]	2 (3)	29.3 [2]	93 (2)	28.5 [102]	70 (2)	24.3 [81]	37 (2)	28.2 [46]	99 (2)	29.1 [108]	71 (2)	23.7 [82]	39 (2)	28.3 [48]

Adverse Event PT	Japan						Not-Japan						Overall					
	FF/UMEC/VI N=149		FF/VI N=149		UMEC/VI N=80		FF/UMEC/VI N=4002		FF/VI N=3985		UMEC/VI N=1990		FF/UMEC/VI N=4151		FF/VI N=4134		UMEC/VI N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
発声障害	3 (2)	21.7 [3]	1 (<1)	8.0 [1]	4 (5)	73.1 [5]	37 (<1)	10.6 [38]	29 (<1)	9.3 [31]	10 (<1)	6.1 [10]	40 (<1)	11.0 [41]	30 (<1)	9.3 [32]	14 (<1)	8.8 [15]
糖尿病	0	0	3 (2)	24.1 [3]	4 (5)	58.5 [4]	16 (<1)	4.5 [16]	13 (<1)	3.9 [13]	3 (<1)	1.8 [3]	16 (<1)	4.3 [16]	16 (<1)	4.6 [16]	7 (<1)	4.1 [7]
肝機能異常	5 (3)	43.3 [6]	0	0	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	2 (<1)	0.6 [2]	1 (<1)	0.6 [1]	6 (<1)	1.9 [7]	2 (<1)	0.6 [2]	1 (<1)	0.6 [1]

Source: Japan Subgroup Report 116855 Table 3.10, Table 3.24 (Japan, Not-Japan), CTT116855 CSR Table 3.008, Table 3.012 (Overall)
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. This event is among the 10 most frequent adverse events reported in the Not-Japan cohort.
3. This event is among the 10 most frequent adverse events reported in the Overall population.

2.7.4.5.1.10.2.5.3. 治療期間中の治験薬と因果関係がある有害事象

日本人で治験責任（分担）医師により治験薬と因果関係があると判定された有害事象の発現割合は、全体的に FF/UMEC/VI 群（13%）及び FF/VI 群（13%）では同様であり、UMEC/VI 群（9%）と比べて高かった（表 2.7.4.5-44）。日本人以外及び全体集団では、治験薬と因果関係のある有害事象の発現割合は治療群間中で 10～12%であった。日本人でよくみられた治験薬と因果関係のある有害事象は口腔カンジダ症及び肺炎であり、日本人以外及び全体集団の結果とも一致していた。3 集団いずれにおいても、治験薬と因果関係がある口腔カンジダ症及び肺炎の duration at risk で調整した発現率は、ICS が含まれる治療群（FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群）の方が UMEC/VI 群と比べて高かった。日本人でその他にみられた治験薬と因果関係のある有害事象は、いずれも各治療群で 2 例以下の発現であった。

表 2.7.4.5-44　日本人のいずれかの群で治療期間中に 1%以上に発現した治験薬と因果関係がある有害事象及びそれに対応する日本人以外及び全体集団の結果（CTT116855 試験、ITT 集団）

Drug-related[1] Adverse Event PT	Japan						Not-Japan						Overall					
	FF/UMEC/VI N= 149		FF/VI N= 149		UMEC/VI N= 80		FF/UMEC/VI N= 4002		FF/VI N= 3985		UMEC/VI N= 1990		FF/UMEC/VI N=4151		FF/VI N=4134		UMEC/VI N=2070	
	n (%)	Rate [#][2]	n (%)	Rate [#][2]	n (%)	Rate [#][2]	n (%)	Rate [#][2]	n (%)	Rate [#][2]	n (%)	Rate [#][2]	n (%)	Rate [#][2]	n (%)	Rate [#][2]	n (%)	Rate [#][2]
Any drug-related AE	19 (13)	209.5 [29]	19 (13)	248.6 [31]	7 (9)	117.0 [8]	459 (11)	180.6 [646]	473 (12)	206.4 [688]	207 (10)	177.9 [290]	478 (12)	181.7 [675]	492 (12)	207.9 [719]	214 (10)	175.5 [298]
口腔カンジダ症	4 (3)	57.8 [8]	5 (3)	48.1 [6]	0	0	96 (2)	34.7 [124]	91 (2)	31.5 [105]	27 (1)	21.5 [35]	100 (2)	35.5 [132]	96 (2)	32.1 [111]	27 (1)	20.6 [35]
肺炎	5 (3)	50.6 [7]	3 (2)	24.1 [3]	0	0	39 (<1)	12.0 [43]	32 (<1)	9.9 [33]	14 (<1)	8.6 [14]	44 (1)	13.5 [50]	35 (<1)	10.4 [36]	14 (<1)	8.2 [14]
発声障害	2 (1)	14.4 [2]	0	0	2 (3)	29.3 [2]	24 (<1)	7.0 [25]	15 (<1)	4.8 [16]	6 (<1)	3.7 [6]	26 (<1)	7.3 [27]	15 (<1)	4.6 [16]	8 (<1)	4.7 [8]
中咽頭カンジダ症	0	0	2 (1)	24.1 [3]	1 (1)	14.6 [1]	7 (<1)	2.2 [8]	10 (<1)	3.3 [11]	0	0	7 (<1)	2.2 [8]	12 (<1)	4.0 [14]	1 (<1)	0.6 [1]
口内炎	0	0	1 (<1)	8.0 [1]	2 (3)	29.3 [2]	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	1 (<1)	0.6 [1]	1 (<1)	0.3 [1]	1 (<1)	0.3 [1]	3 (<1)	1.8 [3]
口渇	2 (1)	14.4 [2]	0	0	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	0	0	3 (<1)	0.8 [3]	0	0	0	0
咽頭炎	0	0	2 (1)	16.0 [2]	0	0	4 (<1)	1.1 [4]	3 (<1)	0.9 [3]	4 (<1)	2.5 [4]	4 (<1)	1.1 [4]	5 (<1)	1.4 [5]	4 (<1)	2.4 [4]
筋痙縮	0	0	2 (1)	16.0 [2]	0	0	12 (<1)	3.4 [12]	8 (<1)	3.3 [11]	3 (<1)	1.8 [3]	12 (<1)	3.2 [12]	10 (<1)	3.8 [13]	3 (<1)	1.8 [3]
気管支炎	0	0	0	0	1 (1)	14.6 [1]	3 (<1)	0.8 [3]	7 (<1)	2.1 [7]	1 (<1)	0.6 [1]	3 (<1)	0.8 [3]	7 (<1)	2.0 [7]	2 (<1)	1.2 [2]
右脚ブロック	0	0	0	0	1 (1)	14.6 [1]	3 (<1)	0.8 [3]	0	0	0	0	3 (<1)	0.8 [3]	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
胃腸炎	0	0	0	0	1 (1)	14.6 [1]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0.6 [1]

Source: Japan Subgroup Report 116855 Table 3.12 (Japan, Not-Japan), CTT116855 CSR Table 3.010 (Overall)
MedDRA Ver.20.0/MedDRA J Ver.20.0
1. Investigator's assessment of causality.
2. 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

2.7.4.5.1.10.2.5.4. 死亡

日本人では、死亡に至った有害事象が計 4 例報告された（治療期間：3 例、後観察期間：1 例）（表 2.7.4.5-45）。FF/UMEC/VI 群で報告された死亡に至った有害事象は肺塞栓症、播種性血管内凝固、肺炎（各 1 例）であり、FF/VI 群では慢性閉塞性肺疾患（1 例）であった。播種性血管内凝固で死亡した 1 例は、治験責任（分担）医師からは後観察期間中に発現した重篤な有害事象と報告されたが、CEC において主な死因は治験責任（分担）医師の判断とは異なり治療期間中に発現したと判定された。従って、日本人では治験責任（分担）医師から報告された治療期間中に発現した死亡に至った有害事象は計 3 例（表 2.7.4.5-45）、CEC 判定された治療期間中に発現した死亡に至った有害事象は計 4 例であった。

日本人で治療期間中の死亡に至った有害事象の発現割合（FF/UMEC/VI 群 1%、FF/VI 群 1%未満、UMEC/VI 群 0%）は、日本人以外及び全体集団と同様に低かった（両集団ともに各治療群 2%）。特に、死亡に至った有害事象の duration at risk で調整した発現率は、日本人（FF/UMEC/VI 群 14.4/1000 人・年、FF/VI 群 8.0/1000 人・年、UMEC/VI 群 0/1000 人・年）では日本人以外（FF/UMEC/VI 群 26.8/1000 人・年、FF/VI 群 28.5/1000 人・年、UMEC/VI 群 39.9/1000 人・年）及び全体集団（FF/UMEC/VI 群 26.4/1000 人・年、FF/VI 群 27.8/1000 人・年、UMEC/VI 群 38.3/1000 人・年）と比べて低かった。

表 2.7.4.5-45　日本人で治療期間中及び後観察期間中に発現した死亡に至った有害事象及びそれに対応する日本人以外及び全体集団の結果（CTT116855 試験、ITT 集団）

PT	Japan						Not-Japan						Overall					
	FF/UMEC/VI N=149		FF/VI N=149		UMEC/VI N=80		FF/UMEC/VI N=4002		FF/VI N=3985		UMEC/VI N=1990		FF/UMEC/VI N=4151		FF/VI N=4134		UMEC/VI N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
On-treatment Total duration at risk (subject-years)	138.4		124.7		68.4		3576.4		3333.2		1629.9		3714.9		3457.9		1698.3	
Any On-treatment Fatal SAE	2 (1)	14.4 [2]	1 (<1)	8.0 [1]	0	0	66 (2)	26.8 [96]	75 (2)	28.5 [95]	49 (2)	39.9 [65]	68 (2)	26.4 [98]	76 (2)	27.8 [96]	49 (2)	38.3 [65]
慢性閉塞性肺疾患	0	0	1 (<1)	8.0 [1]	0	0	13 (<1)	3.6 [13]	21 (<1)	6.3 [21]	11 (<1)	6.7 [11]	13 (<1)	3.5 [13]	22 (<1)	6.4 [22]	11 (<1)	6.5 [11]
肺塞栓症	1 (<1)	7.2 [1]	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (<1)	1.8 [3]	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	3 (<1)	1.8 [3]
肺炎	1 (<1)	7.2 [1]	0	0	0	0	9 (<1)	2.5 [9]	5 (<1)	1.5 [5]	3 (<1)	1.8 [3]	10 (<1)	2.7 [10]	5 (<1)	1.4 [5]	3 (<1)	1.8 [3]
Post-treatment Total duration at risk (subject-years)	5.5		14.8		6.5		305.0		455.0		241.1		310.5		469.8		247.6	
Any Post-treatment Fatal SAE	1 (<1)	182.5 [1]	0	0	0	0	27 (<1)	111.5 [34]	28 (<1)	96.7 [44]	14 (<1)	70.5 [17]	28 (<1)	112.7 [35]	28 (<1)	93.7 [44]	14 (<1)	68.7 [17]
播種性血管内凝固	1 (<1)	182.5 [1]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	3.2 [1]	0	0	0	0

Source: Japan Subgroup Report 116855 Table 3.18, Table 3.22 (Japan, Not-Japan), CTT116855 CSR Table 3.023, Table 3.027 (Overall)
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

2.7.4.5.1.10.2.5.5. 治療期間中の重篤な有害事象

日本人で治療期間中に発現した重篤な有害事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群（23%）及び UMEC/VI 群（21%）で同程度であり、FF/VI 群（30%）では高かった（表 2.7.4.5-46）。日本人以外及び全体集団では、治療期間中に発現した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（各集団、20～23%、21～23%）。

日本人で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（各治療群で 10～13%）及び肺炎（各治療群で 0～11%）であった。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もよくみられた治療期間中の重篤な有害事象であった（各治療群で慢性閉塞性肺疾患 11～13%、肺炎 3～4%）。日本人でみられた重篤な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（137.3/1000 人・年）及び FF/VI 群（200.5/1000 人・年）では UMEC/VI 群（234.0/1000 人・年）と比べて低く、日本人以外及び全体集団でみられた傾向と同様であった。また、日本人でみられた重篤な肺炎の duration at risk で調整した発現率は、FF/UMEC/VI 群（122.8/1000 人・年）及び FF/VI 群（136.3/1000 人・年）では UMEC/VI 群（0/1000 人・年）と比べて高かった。日本人でみられた重篤な肺炎の duration at risk で調整した発現率は日本人以外及び全体集団と比べて高かったが、治療群間でみられた傾向はいずれの集団でも同様であった。肺炎については、2.7.4.5.1.10.2.5.9. で後述する。

表 2.7.4.5-46　日本人、日本人以外及び全体集団において治療期間中いずれかの群で 1%超に発現した重篤な有害事象（CTT116855 試験、ITT 集団）

SAE PT	Japan						Not-Japan						Overall					
	FF/UMEC/VI N=149		FF/VI N=149		UMEC/VI N=80		FF/UMEC/VI N=4002		FF/VI N=3985		UMEC/VI N=1990		FF/UMEC/VI N=4151		FF/VI N=4134		UMEC/VI N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
Total duration at risk (subject-years)	138.4		124.7		68.4		3576.4		3333.2		1629.9		3714.9		3457.9		1698.3	
Any SAE	35 (23)	426.2 [59]	44 (30)	553.3 [69]	17 (21)	438.8 [30]	860 (21)	432.0 [1545]	806 (20)	418.8 [1396]	453 (23)	443.6 [723]	895 (22)	431.8 [1604]	850 (21)	423.7 [1465]	470 (23)	443.4 [753]
慢性閉塞性肺疾患	15 (10)	137.3 [19]	18 (12)	200.5 [25]	10 (13)	234.0 [16]	428 (11)	149.6 [535]	432 (11)	163.2 [544]	259 (13)	196.9 [321]	443 (11)	149.1 [554]	450 (11)	164.5 [569]	269 (13)	198.4 [337]
肺炎	15 (10)	122.8 [17]	17 (11)	136.3 [17]	0	0	169 (4)	50.6 [181]	135 (3)	44.4 [148]	54 (3)	33.7 [55]	184 (4)	53.3 [198]	152 (4)	47.7 [165]	54 (3)	32.4 [55]
細菌性肺炎	1 (<1)	14.4 [2]	4 (3)	32.1 [4]	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	5 (<1)	1.5 [5]	0	0	2 (<1)	0.8 [3]	9 (<1)	2.6 [9]	0	0
うっ血性心不全	0	0	1 (<1)	8.0 [1]	2 (3)	29.3 [2]	21 (<1)	7.8 [28]	11 (<1)	3.3 [11]	5 (<1)	4.9 [8]	21 (<1)	7.5 [28]	12 (<1)	3.5 [12]	7 (<1)	5.9 [10]

Source: Japan Subgroup Report 116855 Table 3.16 (Japan, Not-Japan), CTT116855 CSR Table 3.021 (Overall)
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

2.7.4.5.1.10.2.5.6. 治験薬投与中止又は試験中止に至った有害事象

治験薬投与中止又は試験中止に至った有害事象の発現割合（duration at risk で調整した発現率）は、日本人では治療群を通して 7～9%（101.1～128.3/1000 人・年）であり、日本人以外及び全体集団では 6～9%（91.7～146.0/1000 人・年）であった（表 2.7.4.5-47）。

日本人では、治験薬投与中止又は試験中止に至った有害事象のうち複数例にみられた事象は慢性閉塞性肺疾患及び肺炎のみであった。いずれの集団でも、中止に至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 群で FF/VI 群及び UMEC/VI 群より低く、中止に至った肺炎の duration at risk で調整した発現率は UMEC/VI 群で FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群より低かった。

表 2.7.4.5-47　日本人、日本人以外及び全体集団において治療期間中いずれかの群で 1%以上に発現した治験薬投与中止又は試験中止に至った有害事象（CTT116855 試験、ITT 集団）

AE Leading to Discontinuation of Study Treatment or Withdrawal from the Study PT	Japan						Not-Japan						Overall					
	FF/UMEC/VI N=149		FF/VI N=149		UMEC/VI N=80		FF/UMEC/VI N=4002		FF/VI N=3985		UMEC/VI N=1990		FF/UMEC/VI N=4151		FF/VI N=4134		UMEC/VI N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
Any AE leading to discontinuation of treatment or withdrawal from study	10 (7)	101.1 [14]	14 (9)	128.3 [16]	6 (8)	102.4 [7]	242 (6)	91.7 [328]	313 (8)	128.7 [429]	181 (9)	146.0 [238]	252 (6)	92.1 [342]	327 (8)	128.7 [445]	187 (9)	144.3 [245]
慢性閉塞性肺疾患	1 (<1)	7.2 [1]	6 (4)	48.1 [6]	3 (4)	43.9 [3]	64 (2)	17.9 [64]	87 (2)	26.1 [87]	69 (3)	42.3 [69]	65 (2)	17.5 [65]	93 (2)	26.9 [93]	72 (3)	42.4 [72]
肺炎	3 (2)	21.7 [3]	2 (1)	16.0 [2]	0	0	27 (<1)	7.5 [27]	31 (<1)	9.3 [31]	10 (<1)	6.1 [10]	30 (<1)	8.1 [30]	33 (<1)	9.5 [33]	10 (<1)	5.9 [10]
胃癌	0	0	1 (<1)	8.0 [1]	1 (1)	14.6 [1]	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0.3 [1]	1 (<1)	0.6 [1]
喘息	0	0	0	0	1 (1)	14.6 [1]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (1)	14.6 [1]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0.6 [1]
うっ血性心不全	0	0	0	0	1 (1)	14.6 [1]	4 (<1)	1.1 [4]	2 (<1)	0.6 [2]	1 (<1)	0.6 [1]	4 (<1)	1.1 [4]	2 (<1)	0.6 [2]	2 (<1)	1.2 [2]

Source: Japan Subgroup Report 116855 Table 3.14 (Japan, Not-Japan), CTT116855 CSR Table 3.011 (Overall)
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 event

2.7.4.5.1.10.2.5.7. 注目すべき有害事象

治療期間中に発現した注目すべき有害事象のうち、日本人で最も多くみられたのは肺炎グループであった。肺炎はICSのクラスエフェクトとして知られている。いずれの集団でも、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/UMEC/VI群及びFF/VI群でUMEC/VI群と比べて高かった（表 2.7.4.5-48）。肺炎に関する詳細は2.7.4.5.1.10.2.5.9.で後述する。その他の日本人でいずれかの群で5%超にみられた注目すべき有害事象は、過敏症グループ、局所ステロイド作用グループ、肺炎を除く下気道感染グループ、心血管系作用グループ及び高血糖／糖尿病の発症（SMQ）であった。これらのうち、過敏症グループ及び肺炎を除く下気道感染グループの発現割合及びduration at riskで調整した発現率は、いずれの治療群においても日本人で日本人以外及び全体集団と比べて高かった。この日本人で過敏症グループ及び肺炎を除く下気道感染グループが多くみられた理由は明らかでなく、少数例であったことによる可能性が考えられる。その他の注目すべき有害事象グループの発現割合は全体的に、日本人では日本人以外及び全体集団と比べて同程度又は低かった。

表 2.7.4.5-48　日本人、日本人以外及び全体集団における治療期間中の注目すべき有害事象（CTT116855 試験、ITT 集団）

Adverse Event Groups and Subgroups of Special Interest	Japan						Not-Japan						Overall					
	FF/UMEC/VI N=149		FF/VI N= 149		UMEC/VI N= 80		FF/UMEC/VI N= 4002		FF/VI N= 3985		UMEC/VI N= 1990		FF/UMEC/VI N=4151		FF/VI N=4134		UMEC/VI N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
抗コリン作動性症候群（SMQ）	8 (5)	72.2 [10]	4 (3)	32.1 [4]	3 (4)	43.9 [3]	176 (4)	60.4 [216]	136 (3)	47.7 [159]	67 (3)	47.9 [78]	184 (4)	60.8 [226]	140 (3)	47.1 [163]	70 (3)	47.7 [81]
喘息／気管支痙攣（SMQ）	0	0	0	0	2 (3)	29.3 [2]	27 (<1)	7.8 [28]	34 (<1)	10.5 [35]	14 (<1)	8.6 [14]	27 (<1)	7.5 [28]	34 (<1)	10.1 [35]	16 (<1)	9.4 [16]
心血管系作用	10 (7)	93.9 [13]	11 (7)	112.3 [14]	8 (10)	131.6 [9]	440 (11)	170.0 [608]	419 (11)	158.7 [529]	216 (11)	168.1 [274]	450 (11)	167.2 [621]	430 (10)	157.0 [543]	224 (11)	166.6 [283]
眼への作用	1 (<1)	7.2 [1]	3 (2)	24.1 [3]	1 (1)	14.6 [1]	54 (1)	17.1 [61]	42 (1)	14.4 [48]	25 (1)	15.3 [25]	55 (1)	16.7 [62]	45 (1)	14.7 [51]	26 (1)	15.3 [26]
骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折	6 (4)	43.3 [6]	2 (1)	16.0 [2]	1 (1)	14.6 [1]	92 (2)	32.2 [115]	83 (2)	27.3 [91]	36 (2)	25.2 [41]	98 (2)	32.6 [121]	85 (2)	26.9 [93]	37 (2)	24.7 [42]
カリウムへの作用	1 (<1)	7.2 [1]	3 (2)	24.1 [3]	0	0	33 (<1)	9.2 [33]	22 (<1)	6.9 [23]	8 (<1)	4.9 [8]	34 (<1)	9.2 [34]	25 (<1)	7.5 [26]	8 (<1)	4.7 [8]
消化管の閉塞（SMQ）	0	0	1 (<1)	8.0 [1]	0	0	9 (<1)	2.8 [10]	9 (<1)	2.7 [9]	2 (<1)	1.2 [2]	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）	6 (4)	43.3 [6]	4 (3)	32.1 [4]	5 (6)	73.1 [5]	146 (4)	47.5 [170]	113 (3)	38.1 [127]	68 (3)	45.4 [74]	152 (4)	47.4 [176]	117 (3)	37.9 [131]	73 (4)	46.5 [79]
過敏症	13 (9)	115.6 [16]	14 (9)	128.3 [16]	9 (11)	131.6 [9]	183 (5)	59.3 [212]	181 (5)	62.4 [208]	86 (4)	56.4 [92]	196 (5)	61.4 [228]	195 (5)	64.8 [224]	95 (5)	59.5 [101]
局所ステロイド作用	15 (10)	144.5 [20]	10 (7)	104.2 [13]	6 (8)	117.0 [8]	322 (8)	113.2 [405]	291 (7)	107.4 [358]	102 (5)	78.5 [128]	337 (8)	114.4 [425]	301 (7)	107.3 [371]	108 (5)	80.1 [136]
肺炎	27 (18)	238.4 [33]	31 (21)	288.7 [36]	4 (5)	73.1 [5]	290 (7)	90.3 [323]	261 (7)	89.4 [298]	93 (5)	60.7 [99]	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	13 (9)	144.5 [20]	12 (8)	160.4 [20]	7 (9)	146.3 [10]	187 (5)	59.8 [214]	187 (5)	66.3 [221]	101 (5)	73.0 [119]	200 (5)	63.0 [234]	199 (5)	69.7 [241]	108 (5)	76.0 [129]
振戦	0	0	0	0	0	0	8 (<1)	2.2 [8]	4 (<1)	1.2 [4]	6 (<1)	3.7 [6]	8 (<1)	2.2 [8]	4 (<1)	1.2 [4]	6 (<1)	3.5 [6]
尿閉	0	0	0	0	0	0	8 (<1)	2.8 [10]	12 (<1)	3.6 [12]	9 (<1)	5.5 [9]	8 (<1)	2.7 [10]	12 (<1)	3.5 [12]	9 (<1)	5.3 [9]

Source: Japan Subgroup Report 116855 Table 3.29 (Japan, Not-Japan), CTT116855 CSR Table 3.034 (Overall)
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 event

2.7.4.5.1.10.2.5.8. 重篤な注目すべき有害事象

いずれの集団でも、治療期間中の重篤な注目すべき有害事象のうち最も多くみられたものは肺炎グループであった（表 2.7.4.5-49）。日本人でみられた重篤な肺炎グループの duration at risk で調整した発現率は、FF/UMEC/VI 群（144.5/1000 人・年）及び FF/VI 群（168.4/1000 人・年）で UMEC/VI 群（0/1000 人・年）と比べて高く、この傾向は日本人以外及び全体集団でも同様であった。次に発現割合が高かったのは心血管系作用グループであった。

重篤な心血管系作用グループの duration at risk で調整した発現率は、日本人以外及び全体集団では FF/UMEC/VI 群及び UMEC/VI 群で FF/VI 群と比べて高かったが、日本人では UMEC/VI 群（43.9/1000 人・年）で FF/UMEC/VI 群（21.7/1000 人・年）及び FF/VI 群（32.1/1000 人・年）と比べて高かった。日本人では重篤な心血管系作用グループの発現例数が各治療群で 3 例であったため、この結果の解釈には注意を要する。また、日本人では重篤な骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折グループの発現割合が、FF/UMEC/VI 群（21.7/1000 人・年）で FF/VI 群（8.0/1000 人・年）及び UMEC/VI 群（0/1000 人・年）と比べて高かった。また、この日本人の FF/UMEC/VI 群でみられた重篤な骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折グループの発現割合は、日本人以外及び全体集団のいずれの治療群と比べても高かった。日本人の FF/UMEC/VI 群では重篤な骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折グループの発現例数が 3 例のみであったため、結果の解釈には注意を要する。

その他の治療期間中の重篤な注目すべき有害事象の発現割合は、いずれの集団でも各治療群で 1%以下であった。

表 2.7.4.5-49　日本人、日本人以外及び全体集団における治療期間中の重篤な注目すべき有害事象（CTT116855 試験、ITT 集団）

Special Interest Group	Japan						Not-Japan						Overall					
	FF/UMEC/VI N=149		FF/VI N=149		UMEC/VI N=80		FF/UMEC/VI N=4002		FF/VI N=3985		UMEC/VI N=1990		FF/UMEC/VI N=4151		FF/VI N=4134		UMEC/VI N=2070	
	n (%)	Rate [#]	n (%)	Rate [#]	n (%)	Rate [#]	n (%)	Rate [#]	n (%)	Rate [#]	n (%)	Rate [#]	n (%)	Rate [#]	n (%)	Rate [#]	n (%)	Rate [#]
Total duration at risk (subject-years)	138.4		124.7		68.4		3576.4		3333.2		1629.9		3714.9		3457.9		1698.3	
副腎抑制	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
抗コリン作動性症候群（SMQ）	0	0	1 (<1)	8.0 [1]	1 (1)	14.6 [1]	8 (<1)	2.8 [10]	8 (<1)	2.7 [9]	5 (<1)	3.1 [5]	8 (<1)	2.7 [10]	9 (<1)	2.9 [10]	6 (<1)	3.5 [6]
喘息／気管支痙攣（SMQ）	0	0	0	0	0	0	4 (<1)	1.1 [4]	4 (<1)	1.2 [4]	1 (<1)	0.6 [1]	4 (<1)	1.1 [4]	4 (<1)	1.2 [4]	1 (<1)	0.6 [1]
心血管系作用	3 (2)	21.7 [3]	3 (2)	32.1 [4]	3 (4)	43.9 [3]	148 (4)	55.4 [198]	116 (3)	38.4 [128]	71 (4)	51.5 [84]	151 (4)	54.1 [201]	119 (3)	38.2 [132]	74 (4)	51.2 [87]
骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折	3 (2)	21.7 [3]	1 (<1)	8.0 [1]	0	0	34 (<1)	11.7 [42]	24 (<1)	7.8 [26]	9 (<1)	6.7 [11]	37 (<1)	12.1 [45]	25 (<1)	7.8 [27]	9 (<1)	6.5 [11]
カリウムへの作用	0	0	0	0	0	0	7 (<1)	2.0 [7]	1 (<1)	0.3 [1]	0	0	7 (<1)	1.9 [7]	1 (<1)	0.3 [1]	0	0
消化管の閉塞（SMQ）	0	0	1 (<1)	8.0 [1]	0	0	5 (<1)	1.4 [5]	3 (<1)	0.9 [3]	1 (<1)	0.6 [1]	5 (<1)	1.3 [5]	4 (<1)	1.2 [4]	1 (<1)	0.6 [1]
高血糖／糖尿病の発症（SMQ）	0	0	0	0	1 (1)	14.6 [1]	17 (<1)	5.3 [19]	12 (<1)	3.6 [12]	4 (<1)	2.5 [4]	17 (<1)	5.1 [19]	12 (<1)	3.5 [12]	5 (<1)	2.9 [5]
過敏症	0	0	1 (<1)	8.0 [1]	0	0	5 (<1)	1.4 [5]	3 (<1)	0.9 [3]	4 (<1)	2.5 [4]	5 (<1)	1.3 [5]	4 (<1)	1.2 [4]	4 (<1)	2.4 [4]
肺炎を除く下気道感染	1 (<1)	7.2 [1]	2 (1)	16.0 [2]	1 (1)	29.3 [2]	30 (<1)	8.7 [31]	32 (<1)	10.2 [34]	14 (<1)	9.2 [15]	31 (<1)	8.6 [32]	34 (<1)	10.4 [36]	15 (<1)	10.0 [17]
局所ステロイド作用	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼への作用	1 (<1)	7.2 [1]	1 (<1)	8.0 [1]	1 (1)	14.6 [1]	4 (<1)	1.4 [5]	6 (<1)	1.8 [6]	2 (<1)	1.2 [2]	5 (<1)	1.6 [6]	7 (<1)	2.0 [7]	3 (<1)	1.8 [3]
肺炎	17 (11)	144.5 [20]	21 (14)	168.4 [21]	0	0	183 (5)	55.4 [198]	150 (4)	49.8 [166]	57 (3)	36.8 [60]	200 (5)	58.7 [218]	171 (4)	54.1 [187]	57 (3)	35.3 [60]
振戦	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿閉	0	0	0	0	0	0	2 (<1)	0.8 [3]	1 (<1)	0.3 [1]	2 (<1)	1.2 [2]	2 (<1)	0.8 [3]	1 (<1)	0.3 [1]	2 (<1)	1.2 [2]

Source: Japan Subgroup Report 116855 Table 3.31 (Japan, Not-Japan), CTT116855 CSR Table 3.042 (Overall)
MedDRA Ver.20.0/MedDRA J Ver.20.0
Note: n=Number of subjects, #=Number of events
Note: Rate is event rate per 1000 subject-years, calculated as the number of events x 1000, divided by the total duration at risk.

2.7.4.5.1.10.2.5.9. 治療期間中の肺炎

前述のとおり、CTT116855 試験の日本人ではスクリーニング時に肺炎のリスク因子を有する被験者割合が、高齢（65 歳以上：日本人 82%、日本人以外 53%、全体集団 54%）、BMI 低値（21 kg/m^2 以下：日本人 39%、日本人以外 16%、全体集団 17%）、肺炎の既往（日本人 37%、日本人以外 22%、全体集団 23%）など、日本人以外及び全体集団と比較して高かった（2.7.4.5.1.10.2.3.）。また、日本人では治療群間においても肺炎リスク因子の被験者分布にいくつかの不均衡がみられており、FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群では UMEC/VI 群と比較して、BMI 低値（21 kg/m^2 以下：FF/UMEC/VI 群 42%、FF/VI 群 38%、UMEC/VI 群 33%）及び現喫煙者（FF/UMEC/VI 群 27%、FF/VI 群 25%、UMEC/VI 群 18%）の被験者割合が高かった。このように、日本人の FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群において肺炎リスク因子を有する被験者割合が高かったことは、日本人の FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群では日本人以外及び全体集団の FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群と比べて肺炎の発現割合が高かったことと一致しており、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）］のすべてにおいて示された。以上については、過去の日本人 COPD 患者を対象とした 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.）。

肺炎（注目すべき有害事象）

表 2.7.4.5-48 に示すとおり、日本人において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（18%）及び FF/VI 群（21%）で UMEC/VI 群（5%）と比べて高かった。これは日本人以外及び全体集団でみられた傾向と一致していた。

日本人の FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群における肺炎グループの発現割合は日本人以外及び全体集団の当該治療群より高かったが（肺炎リスク因子を有する被験者割合が高いことと一致）、日本人の両治療群間で肺炎グループの発現割合は同程度であり、これは日本人以外及び全体集団の両治療群間でみられた傾向とも一致した。

肺炎（eCRF の肺炎の報告用ページから収集した事象）

日本人で eCRF の肺炎の報告用ページに記載された肺炎の発現割合及び発現件数は、FF/UMEC/VI 群（18%、33 件）及び FF/VI 群（21%、36 件）で UMEC/VI 群（5%、5 件）と比べて多く、日本人以外及び全体集団でみられた傾向とも一致した（表 2.7.4.5-50、表 2.7.4.5-51）。

いずれの集団でも、各治療群で報告されたほとんどの肺炎事象は X 線又は CT による画像検査を実施していた（日本人 80～97%、日本人以外 72～81%、全体集団 72～82%）。肺炎事象のうち X 線又は CT 画像で浸潤が認められた割合は、日本人では 55～60%であり、日本人以外では 39～48%、全体集団では 40～49%であった（表 2.7.4.5-51）。

入院に至った肺炎事象の割合は、日本人以外及び全体集団では治療群間で全体的に同様であった（日本人以外 55～60%、全体集団 55～60%）。日本人の FF/UMEC/VI 群（58%）及び

FF/VI 群（58%）では入院に至った肺炎事象の割合が UMEC/VI 群（0%）と比べて高かったが、日本人以外及び全体集団の各治療群と同程度であった（表 2.7.4.5-51）。

咳嗽の増加を伴う肺炎事象の割合は、日本人の各治療群（40～52%）では日本人以外（76～82%）及び全体集団（74～80%）より低い傾向がみられた。白血球数検査を行った肺炎事象の割合は、日本人の各治療群（86～100%）では日本人以外（54～65%）及び全体集団（56～67%）と比べて高かった。培養検査を行った肺炎事象の割合も、日本人の各治療群（60～70%）では日本人以外（30～39%）及び全体集団（32～42%）と比べて高かった。その他の症状に関しては、日本人と日本人以外及び全体集団との間に明確な治療群間の傾向の違いはみられなかった（表 2.7.4.5-51）。

死亡又は入院／入院延長に至った肺炎

日本人で治療期間中にみられた死亡又は入院／入院延長に至った肺炎事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群で 11%及び FF/VI 群で 14%であり、日本人以外（FF/UMEC/VI 群 4%、FF/VI 群 4%）及び全体集団（FF/UMEC/VI 群 5%、FF/VI 群 4%）の同治療群と比べて高かった（表 2.7.4.5-52）。日本人の UMEC/VI 群では、死亡又は入院／入院延長に至った肺炎事象の報告はなく、日本人以外及び全体集団（各々、UMEC/VI 群で 3%）より低かった。

死亡又は入院／入院延長に至った肺炎事象の総発現件数は、いずれの集団でも、FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群では UMEC/VI 群と比べて高かった（表 2.7.4.5-52）。

日本人で死亡に至った肺炎事象は FF/UMEC/VI 群でみられた 1 件（5%）のみであり［本事象は死亡に至った肺炎（PT）として治験責任（分担）医師が報告］、日本人以外及び全体集団の FF/UMEC/VI 群における肺炎の発現件数に占める割合（各 6%）と同程度であった（表 2.7.4.5-53）。

胸部画像検査

日本人では、治療期間中にみられた中等度又は重度の COPD 増悪のうち 92～94%で胸部 X 線検査又は CT 画像検査を実施しており、その結果 62～72%で浸潤が認められなかった（表 2.7.4.5-54）。日本人以外及び全体集団では、中等度又は重度の COPD 増悪のうち浸潤が確認されたのは 8～12%であったが、両集団の胸部 X 線検査又は CT 画像検査の実施割合は 63～65%であるため、日本人の結果と比較するのは困難である。

表 2.7.4.5-50　日本人、日本人以外及び全体集団における治療期間中の肺炎事象（eCRF）（CTT116855 試験、ITT 集団）

	Japan						Not-Japan						Overall					
	FF/UMEC/VI N=149		FF/VI N=149		UMEC/VI N=80		FF/UMEC/VI N=4002		FF/VI N=3985		UMEC/VI N=1990		FF/UMEC/VI N=4151		FF/VI N=4134		UMEC/VI N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
Total duration at risk (subject-years)	138.4		124.7		68.4		3576.4		3333.2		1629.9		3714.9		3457.9		1698.3	
Subjects with pneumonia	27 (18)	238.4 [33]	31 (21)	288.7 [36]	4 (5)	73.1 [5]	285 (7)	87.5 [313]	251 (6)	84.9 [283]	91 (5)	58.9 [96]	312 (8)	93.1 [346]	282 (7)	92.3 [319]	95 (5)	59.5 [101]
Supported by X-ray/CT scan	16 (11)	130.0 [18]	18 (12)	160.4 [20]	3 (4)	43.9 [3]	138 (3)	41.4 [148]	129 (3)	40.8 [136]	37 (2)	22.7 [37]	154 (4)	44.7 [166]	147 (4)	45.1 [156]	40 (2)	23.6 [40]
Pneumonias/subject																		
0	122 (82)		118 (79)		76 (95)		3717 (93)		3734 (94)		1899 (95)		3839 (92)		3852 (93)		1975 (95)	
1	21 (14)		26 (17)		3 (4)		263 (7)		224 (6)		86 (4)		284 (7)		250 (6)		89 (4)	
2	6 (4)		5 (3)		1 (1)		18 (<1)		23 (<1)		5 (<1)		24 (<1)		28 (<1)		6 (<1)	
≥3	0		0		0		4 (<1)		4 (<1)		0		4 (<1)		4 (<1)		0	

Source: Japan Subgroup Report 116855 Table 3.39 (Japan, Not-Japan), CTT116855 CSR Table 3.048 (Overall)

1. Event rate per 1000 subject-years calculated as the number of events x 1000, divided by the total duration at risk.

Note: A chest X-ray/CT scan was associated with pneumonia if it was performed within the duration of the pneumonia or between -7 to +10 days (inclusive) of the date of onset.

Note: Pneumonia was considered to be supported by a chest X-ray/CT scan if there was an associated X-ray/CT scan that showed the presence of infiltrates.

Note: Summary only included pneumonia events reported on the pneumonia eCRF page.

表 2.7.4.5-51　日本人、日本人以外及び全体集団における治療期間中の肺炎事象の詳細（eCRF）（CTT116855 試験、ITT 集団）

Pneumonia Details	Japan			Not-Japan			Overall		
	FF/UMEC/VI N=149	FF/VI N=149	UMEC/VI N=80	FF/UMEC/VI N=4002	FF/VI N=3985	UMEC/VI N=1990	FF/UMEC/VI N=4151	FF/VI N=4134	UMEC/VI N=2070
Total number of pneumonias[1]	33	36	5	313	283	96	346	319	101
Onset within 14 days after onset of a moderate/severe exacerbation[2], n(%)	17 (52)	11 (31)	3 (60)	133 (42)	137 (48)	44 (46)	150 (43)	148 (46)	47 (47)
X-ray/CT scan performed	31 (94)	35 (97)	4 (80)	253 (81)	228 (81)	69 (72)	284 (82)	263 (82)	73 (72)
Infiltrates	18 (55)	20 (56)	3 (60)	148 (47)	136 (48)	37 (39)	166 (48)	156 (49)	40 (40)
No infiltrates	13 (39)	15 (42)	1 (20)	105 (34)	92 (33)	32 (33)	118 (34)	107 (34)	33 (33)
Infiltrate status unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0
No imaging performed	2 (6)	1 (3)	1 (20)	60 (19)	55 (19)	27 (28)	62 (18)	56 (18)	28 (28)
Hospitalised	19 (58)	21 (58)	0	188 (60)	156 (55)	58 (60)	207 (60)	177 (55)	58 (57)
Infiltrates	11 (33)	13 (36)	0	91 (29)	83 (29)	22 (23)	102 (29)	96 (30)	22 (22)
No infiltrates	7 (21)	7 (19)	0	64 (20)	43 (15)	17 (18)	71 (21)	50 (16)	17 (17)
Infiltrate status unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0
No imaging performed	1 (3)	1 (3)	0	33 (11)	30 (11)	19 (20)	34 (10)	31 (10)	19 (19)
Fatal	1 (3)	0	0	11 (4)	5 (2)	4 (4)	12 (3)	5 (2)	4 (4)
Infiltrates	1 (3)	0	0	5 (2)	3 (1)	1 (1)	6 (2)	3 (<1)	1 (<1)
No infiltrates	0	0	0	3 (<1)	0	0	3 (<1)	0	0
Infiltrate status unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0
No imaging performed	0	0	0	3 (<1)	2 (<1)	3 (3)	3 (<1)	2 (<1)	3 (3)
Symptom(s) present									
Increased cough	17 (52)	15 (42)	2 (40)	238 (76)	230 (81)	79 (82)	255 (74)	245 (77)	81 (80)
Increased sputum purulence	16 (48)	25 (69)	3 (60)	202 (65)	187 (66)	69 (72)	218 (63)	212 (66)	72 (71)
Crackles/rales	17 (52)	13 (36)	0	165 (53)	150 (53)	48 (50)	182 (53)	163 (51)	48 (48)
Worsening dyspnoea	21 (64)	23 (64)	4 (80)	264 (84)	241 (85)	87 (91)	285 (82)	264 (83)	91 (90)
Pleural effusion	3 (9)	0	1 (20)	62 (20)	40 (14)	12 (13)	65 (19)	40 (13)	13 (13)
Hypoxemia	10 (30)	11 (31)	2 (40)	99 (32)	100 (35)	34 (35)	109 (32)	111 (35)	36 (36)
WBC count performed	30 (91)	31 (86)	5 (100)	202 (65)	166 (59)	52 (54)	232 (67)	197 (62)	57 (56)
Elevated WBC	22 (67)	21 (58)	1 (20)	146 (47)	124 (44)	42 (44)	168 (49)	145 (45)	43 (43)
BUN >19 mg/dL	10 (30)	3 (8)	1 (20)	48 (15)	51 (18)	18 (19)	58 (17)	54 (17)	19 (19)
Confusion	0	1 (3)	0	27 (9)	17 (6)	6 (6)	27 (8)	18 (6)	6 (6)
Inpatient when developed	1 (3)	1 (3)	1 (20)	76 (24)	63 (22)	15 (16)	77 (22)	64 (20)	16 (16)
Culture taken	23 (70)	23 (64)	3 (60)	123 (39)	92 (33)	29 (30)	146 (42)	115 (36)	32 (32)

Source: Japan Subgroup Report 116855 Table 3.41 (Japan, Not-Japan); CTT116855 CSR Table 3.049 (Overall)

1. Table summarises event counts. Percentages were calculated using the number of pneumonias as the denominator.

2. Includes pneumonia with an onset date between the onset date of a moderate/severe COPD exacerbation and the onset date of a moderate/severe COPD exacerbation + 14 days (inclusive).
Note: A chest X-ray/CT scan was associated with pneumonia if it was performed within the duration of the pneumonia or between -7 to +10 days (inclusive) of the date of onset.
Note: Summary only includes pneumonia events reported on the Pneumonia eCRF page.

表 2.7.4.5-52　日本人、日本人以外及び全体集団における治療期間中の死亡又は入院／入院延長に至った肺炎（CTT116855 試験、ITT 集団）

	Japan						Not-Japan						Overall					
	FF/UMEC/VI N=149		FF/VI N=149		UMEC/VI N=80		FF/UMEC/VI N=4002		FF/VI N=3985		UMEC/VI N=1990		FF/UMEC/VI N=4151		FF/VI N=4134		UMEC/VI N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
Total duration at risk (subject-years)	138.4		124.7		68.4		3576.4		3333.2		1629.9		3714.9		3457.9		1698.3	
Subjects with pneumonia	17 (11)	144.5 [20]	21 (14)	168.4 [21]	0	0	178 (4)	53.4 [191]	144 (4)	46.8 [156]	56 (3)	35.6 [58]	195 (5)	56.8 [211]	165 (4)	51.2 [177]	56 (3)	34.2 [58]
Supported by X-ray/CT scan	11 (7)	86.7 [12]	13 (9)	104.2 [13]	0	0	88 (2)	25.7 [92]	80 (2)	24.9 [83]	22 (1)	13.5 [22]	99 (2)	28.0 [104]	93 (2)	27.8 [96]	22 (1)	13.0 [22]
Pneumonias/subject																		
0	132 (89)		128 (86)		80 (100)		3824 (96)		3841 (96)		1934 (97)		3956 (95)		3969 (96)		2014 (97)	
1	14 (9)		21 (14)		0		166 (4)		134 (3)		54 (3)		180 (4)		155 (4)		54 (3)	
2	3 (2)		0		0		11 (<1)		8 (<1)		2 (<1)		14 (<1)		8 (<1)		2 (<1)	
≥3	0		0		0		1 (<1)		2 (<1)		0		1 (<1)		2 (<1)		0	

Source: Japan Subgroup Report 116855 Table 3.43 (Japan, Not-Japan), CTT116855 CSR Table 3.050 (Overall)
1. Event rate per 1000 subject-years calculated as the number of events x 1000, divided by the total duration at risk.
Note: A chest X-ray/CT scan was associated with pneumonia if it was performed within the duration of the pneumonia or between -7 to +10 days (inclusive) of the date of onset.
Note: Pneumonia was considered to be supported by a chest X-ray/CT scan if there was an associated X-ray/CT scan that showed the presence of infiltrates.
Note: Summary only included pneumonia events reported on the pneumonia eCRF page.

表 2.7.4.5-53　日本人、日本人以外及び全体集団における治療期間中の死亡又は入院／入院延長に至った肺炎の詳細（CTT116855 試験、ITT 集団）

Pneumonia Details	Japan			Not-Japan			Overall		
	FF/UMEC/VI N=149	FF/VI N=149	UMEC/VI N=80	FF/UMEC/VI N=4002	FF/VI N=3985	UMEC/VI N=1990	FF/UMEC/VI N=4151	FF/VI N=4134	UMEC/VI N=2070
Total number of pneumonias[1]	20	21	0	191	156	58	211	177	58
Onset within 14 days after onset of a moderate/severe exacerbation[2], n(%)	11 (55)	9 (43)	0	86 (45)	77 (49)	28 (48)	97 (46)	86 (49)	28 (48)
X-ray/CT scan performed	19 (95)	20 (95)	0	156 (82)	126 (81)	39 (67)	175 (83)	146 (82)	39 (67)
Infiltrates	12 (60)	13 (62)	0	92 (48)	83 (53)	22 (38)	104 (49)	96 (54)	22 (38)
No infiltrates	7 (35)	7 (33)	0	64 (34)	43 (28)	17 (29)	71 (34)	50 (28)	17 (29)
Infiltrate status unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0
No imaging performed	1 (5)	1 (5)	0	35 (18)	30 (19)	19 (33)	36 (17)	31 (18)	19 (33)
Hospitalised	19 (95)	21 (100)	0	188 (98)	156 (100)	58 (100)	207 (98)	177 (100)	58 (100)
Infiltrates	11 (55)	13 (62)	0	91 (48)	83 (53)	22 (38)	102 (48)	96 (54)	22 (38)
No infiltrates	7 (35)	7 (33)	0	64 (34)	43 (28)	17 (29)	71 (34)	50 (28)	17 (29)
Infiltrate status unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0
No imaging performed	1 (5)	1 (5)	0	33 (17)	30 (19)	19 (33)	34 (16)	31 (18)	19 (33)
Fatal	1 (5)	0	0	11 (6)	5 (3)	4 (7)	12 (6)	5 (3)	4 (7)
Infiltrates	1 (5)	0	0	5 (3)	3 (2)	1 (2)	6 (3)	3 (2)	1 (2)
No infiltrates	0	0	0	3 (2)	0	0	3 (1)	0	0
Infiltrate status unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0
No imaging performed	0	0	0	3 (2)	2 (1)	3 (5)	3 (1)	2 (1)	3 (5)
Symptom(s) present									
Increased cough	11 (55)	7 (33)	0	136 (71)	123 (79)	47 (81)	147 (70)	130 (73)	47 (81)
Increased sputum purulence	10 (50)	15 (71)	0	117 (61)	99 (63)	43 (74)	127 (60)	114 (64)	43 (74)
Crackles/rales	10 (50)	8 (38)	0	107 (56)	89 (57)	32 (55)	117 (55)	97 (55)	32 (55)
Worsening dyspnoea	14 (70)	16 (76)	0	165 (86)	136 (87)	53 (91)	179 (85)	152 (86)	53 (91)
Pleural effusion	2 (10)	0	0	50 (26)	26 (17)	9 (16)	52 (25)	26 (15)	9 (16)
Hypoxemia	10 (50)	8 (38)	0	79 (41)	73 (47)	28 (48)	89 (42)	81 (46)	28 (48)

Pneumonia Details	Japan			Not-Japan			Overall		
	FF/UMEC/VI N=149	FF/VI N=149	UMEC/VI N=80	FF/UMEC/VI N=4002	FF/VI N=3985	UMEC/VI N=1990	FF/UMEC/VI N=4151	FF/VI N=4134	UMEC/VI N=2070
WBC count performed	20 (100)	20 (95)	0	160 (84)	128 (82)	41 (71)	180 (85)	148 (84)	41 (71)
Elevated WBC	16 (80)	16 (76)	0	119 (62)	97 (62)	35 (60)	135 (64)	113 (64)	35 (60)
BUN >19 mg/dL	6 (30)	2 (10)	0	40 (21)	45 (29)	17 (29)	46 (22)	47 (27)	17 (29)
Confusion	0	1 (5)	0	21 (11)	15 (10)	6 (10)	21 (10)	16 (9)	6 (10)
Inpatient when developed	0	1 (5)	0	63 (33)	53 (34)	11 (19)	63 (30)	54 (31)	11 (19)
Culture taken	16 (80)	18 (86)	0	110 (58)	79 (51)	26 (45)	126 (60)	97 (55)	26 (45)

Source: Japan Subgroup Report 116855 Table 3.45 (Japan, Not-Japan), CTT116855 CSR Table 3.051 (Overall)
1. Table summarises event counts. Percentages were calculated using the number of pneumonias as the denominator.
2. Includes pneumonia with an onset date between the onset date of a moderate/severe COPD exacerbation and the onset date of a moderate/severe COPD exacerbation + 14 days (inclusive).
Note: A chest X-ray/CT scan was associated with pneumonia if it was performed within the duration of the pneumonia or between -7 to +10 days (inclusive) of the date of onset.
Note: Summary only includes pneumonia events reported on the Pneumonia eCRF page.

表 2.7.4.5-54　日本人、日本人以外及び全体集団における治療期間中に実施された胸部画像検査（CTT116855 試験、ITT 集団）

	Number (%) of Subjects								
	Japan			Not-Japan			Overall		
	FF/UMEC/VI N=149	FF/VI N=149	UMEC/VI N=80	FF/UMEC/VI N=4002	FF/VI N=3985	UMEC/VI N=1990	FF/UMEC/VI N=4151	FF/VI N=4134	UMEC/VI N=2070
Total number of moderate and severe on-treatment exacerbations	109	105	81	3319	3531	1868	3428	3636	1949
For which:									
Chest x-ray/CT scan performed	102 (94)	97 (92)	76 (94)	2124 (64)	2280 (65)	1184 (63)	2226 (65)	2377 (65)	1260 (65)
Chest x-ray/CT scan performed and shows infiltrates	28 (26)	21 (20)	26 (32)	392 (12)	361 (10)	157 (8)	420 (12)	382 (11)	183 (9)
Chest x-ray/CT scan performed and does not show infiltrates	74 (68)	76 (72)	50 (62)	1726 (52)	1910 (54)	1026 (55)	1800 (53)	1986 (55)	1076 (55)
Chest x-ray/CT scan performed and infiltrates unknown/missing	0	0	0	6 (<1)	9 (<1)	1 (<1)	6 (<1)	9 (<1)	1 (<1)
No chest x-ray/CT scan performed	7 (6)	8 (8)	5 (6)	1195 (36)	1251 (35)	684 (37)	1202 (35)	1259 (35)	689 (35)

Source: Japan Subgroup Report 116855 Table 3.47 (Japan, Not-Japan), CTT116855 CSR Table 3.056 (Overall)
Note: A chest x-ray/CT scan is associated with pneumonia if it is performed within the duration of the pneumonia or performed within -7 to +10 days (inclusive) of the date of onset.
Note: A chest x-ray/CT scan is associated with an exacerbation if it is performed within the duration of the exacerbation or performed within -7 to +10 days (inclusive) of the date of onset.
Note: A single x-ray/CT scan can be associated with both pneumonia and an exacerbation.
Note: Summary includes on-treatment chest x-rays/CT scans which were associated with an on-treatment pneumonia and/or exacerbation.
Note: Percentages are based on the total number of assessments/events within each summary

2.7.4.5.1.10.2.5.10. Major Adverse Cardiac Events（MACE）

日本人では、広義及び狭義の両定義を使用した治療期間中の MACE の発現割合はすべての治療群で 1%以下であり、日本人以外（広義 3%以下、狭義 2%以下）及び全体集団（広義 3%以下、狭義 2%以下）と同程度又は低かった（表 2.7.4.5-55）。日本人では、CEC 判定された心血管系の死亡（広義及び狭義）はなかった。

表 2.7.4.5-55　日本人、日本人以外及び全体集団における治療期間中の MACE（CTT116855 試験、ITT 集団）

MACE	Japan						Not-Japan						Overall					
	FF/UMEC/VI		FF/VI		UMEC/VI		FF/UMEC/VI		FF/VI		UMEC/VI		FF/UMEC/VI		FF/VI		UMEC/VI	
	N=149		N=149		N=80		N=4002		N=3985		N=1990		N=4151		N=4134		N=2070	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
狭義																		
Any MACE	0	0	1 (<1)	8.0 [1]	1 (1)	14.6 [1]	80 (2)	23.2 [83]	59 (1)	19.2 [64]	36 (2)	22.7 [37]	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	0	0	0	0	0	0	20 (<1)	5.6 [20]	27 (<1)	8.1 [27]	16 (<1)	9.8 [16]	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）	0	0	1 (<1)	8.0 [1]	1 (1)	14.6 [1]	38 (<1)	11.2 [40]	20 (<1)	7.2 [24]	9 (<1)	5.5 [9]	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）	0	0	0	0	0	0	9 (<1)	2.5 [9]	6 (<1)	1.8 [6]	5 (<1)	3.1 [5]	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）	0	0	0	0	0	0	13 (<1)	3.9 [14]	7 (<1)	2.1 [7]	7 (<1)	4.3 [7]	13 (<1)	3.8 [14]	7 (<1)	2.0 [7]	7 (<1)	4.1 [7]
広義																		
Any MACE	2 (1)	21.7 [3]	1 (<1)	8.0 [1]	1 (1)	14.6 [1]	131 (3)	45.6 [163]	99 (2)	36.3 [121]	65 (3)	46.0 [75]	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	0	0	0	0	0	0	20 (<1)	5.6 [20]	27 (<1)	8.1 [27]	16 (<1)	9.8 [16]	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）	0	0	1 (<1)	8.0 [1]	1 (1)	14.6 [1]	38 (<1)	11.2 [40]	20 (<1)	7.2 [24]	9 (<1)	5.5 [9]	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）	2 (1)	14.4 [2]	0	0	0	0	47 (1)	14.0 [50]	29 (<1)	9.6 [32]	24 (1)	15.3 [25]	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）	1 (<1)	7.2 [1]	0	0	0	0	40 (<1)	14.8 [53]	32 (<1)	11.4 [38]	25 (1)	15.3 [25]	41 (<1)	14.5 [54]	32 (<1)	11.0 [38]	25 (1)	14.7 [25]

Sources: Japan Subgroup Report 116855 Table 3.35, Table 3.37 (Japan, Not-Japan), CTT116855 CSR Table 3.046, Table 3.047 (Overall)
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

2.7.4.5.1.10.2.5.11. 心電図及びバイタルサイン

心電図測定値

日本人では日本人以外及び全体集団と同様に、ベースラインの心電図測定値［QTc（F）、QTc（B）、心拍数、PR 間隔］は治療群間で同程度であった。ベースラインからの最大変化量の平均値は、日本人、日本人以外及び全体集団いずれも治療群間で同程度であった（表 2.7.4.5-56）。従って、日本人では日本人以外及び全体集団と同様に、本試験の心電図評価において新たな安全性シグナルはみられなかった。

心電図異常

以下に示す結果は、報告されたすべての心電図異常に関するものであるが、報告された異常は必ずしも臨床的に異常な心電図所見であるとは限らない。

ベースラインに心電図異常がみられた被験者の割合は、日本人では FF/UMEC/VI 群（45%）及び FF/VI 群（40%）が UMEC/VI 群（34%）と比べて高かったが、日本人以外及び全体集団（各治療群で 38%）では治療群間で同程度であった（表 2.7.4.5-57）。ベースライン後のいずれかの時点で心電図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の傾向と同様に UMEC/VI 群（47%）で FF/UMEC/VI（57%）及び FF/VI 群（54%）と比べて低かったが、日本人以外及び全体集団では治療群間で同程度であった（各治療群 54%）。日本人でベースライン後のいずれかの時点でみられた心電図異常の duration at risk で調整した発現率（1798.8～1972.5/1000 人・年）は、日本人以外（2010.6～2060.2/1000 人・年）及び全体集団（2003.8～2057.0/1000 人・年）と同程度又は低かった。

バイタルサイン

日本人、日本人以外及び全体集団において、ベースラインの収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値は治療群間で同程度であった（表 2.7.4.5-58）。いずれの集団でも、ベースラインからの最大変化量の平均値は、収縮期血圧及び拡張期血圧ともに治療群間で同程度であった。

各治療群の心拍数のベースラインの平均値は、日本人（78.8～79.5 bpm）では日本人以外（76.1～76.2 bpm）及び全体集団（76.2～76.3 bpm）よりも 2～3 bpm 高かった。日本人の各治療群における心拍数のベースラインからの最大変化量の平均値（6.3～9.5 bpm）は、日本人以外（6.0～6.4 bpm）及び全体集団（6.0～6.5 bpm）と同程度又はやや高かった。以上、日本人では全体集団と同様に、本試験のバイタルサイン評価において新たな安全性シグナルは認められなかった。

表 2.7.4.5-56　　日本人、日本人以外及び全体集団における心電図の測定値（CTT116855 試験、ITT 集団）

	Japan			Not-Japan			Overall		
	FF/UMEC/VI N=149	FF/VI N=149	UMEC/VI N=80	FF/UMEC/VI N=4002	FF/VI N= 3985	UMEC/VI N= 1990	FF/UMEC/VI N=4151	FF/VI N=4134	UMEC/VI N=2070
QTc(F) (msec)									
Baseline									
n	149	149	80	3989	3978	1987	4138	4127	2067
Mean (SD)	418.3 (24.37)	416.9 (19.68)	413.6 (20.30)	414.9 (22.32)	414.6 (22.55)	415.1 (22.44)	415.1 (22.40)	414.7 (22.45)	415.0 (22.36)
Median (Min, Max)	417.0 (353, 498)	417.0 (367, 468)	415.5 (369, 464)	413.0 (349, 508)	413.0 (311, 531)	414.0 (342, 538)	413.0 (349, 508)	413.0 (311, 531)	414.0 (342, 538)
Maximum Post-Baseline[1] Change from Baseline									
n	149	146	79	3904	3809	1893	4053	3955	1972
Mean (SD)	11.2 (14.25)	9.4 (13.64)	13.4 (16.27)	11.6 (16.95)	10.2 (17.31)	11.3 (17.71)	11.6 (16.86)	10.2 (17.19)	11.4 (17.66)
Median (Min, Max)	11.0 (-33, 56)	10.0 (-27, 42)	13.0 (-13, 76)	11.0 (-63, 121)	10.0 (-62, 130)	11.0 (-81, 130)	11.0 (-63, 121)	10.0 (-62, 130)	11.0 (-81, 130)
QTc(B) (msec)									
Baseline									
n	149	149	80	3989	3978	1987	4138	4127	2067
Mean (SD)	432.9 (26.26)	432.0 (22.55)	428.0 (23.00)	428.1 (24.71)	427.9 (25.19)	428.3 (25.06)	428.3 (24.78)	428.1 (25.11)	428.3 (24.98)
Median (Min, Max)	432.0 (377, 512)	431.0 (369, 493)	426.5 (373, 481)	427.0 (360, 528)	427.0 (323, 545)	427.0 (347, 542)	427.0 (360, 528)	427.0 (323, 545)	427.0 (347, 542)
Maximum Post-Baseline[1] Change from Baseline									
n	149	146	79	3904	3809	1893	4053	3955	1972
Mean (SD)	12.0 (17.24)	10.3 (18.06)	16.1 (21.08)	13.5 (20.18)	12.2 (20.22)	13.9 (20.74)	13.4 (20.08)	12.1 (20.15)	14.0 (20.75)
Median (Min, Max)	12.0 (-37, 59)	9.0 (-48, 66)	12.0 (-17, 86)	13.0 (-75, 111)	12.0 (-65, 135)	13.0 (-67, 148)	13.0 (-75, 111)	11.0 (-65, 135)	13.0 (-67, 148)
Heart Rate (beats/min)									
Baseline									
n	149	149	80	3993	3981	1987	4142	4130	2067
Mean (SD)	75.0 (15.24)	75.3 (13.94)	74.9 (14.07)	73.3 (12.85)	73.5 (12.65)	73.2 (12.38)	73.3 (12.95)	73.5 (12.70)	73.3 (12.45)
Median (Min, Max)	74.0 (45, 123)	73.0 (44, 115)	72.5 (48, 113)	72.0 (35, 125)	73.0 (39, 130)	72.0 (40, 127)	72.0 (35, 125)	73.0 (39, 130)	72.0 (40, 127)
Maximum Post-Baseline[1] Change from Baseline									
n	149	146	79	3908	3811	1893	4057	3957	1972
Mean (SD)	5.1 (11.75)	4.4 (10.50)	5.7 (11.35)	5.9 (10.93)	5.9 (10.49)	6.7 (11.05)	5.9 (10.96)	5.8 (10.50)	6.6 (11.06)
Median (Min, Max)	5.0 (-23, 88)	4.0 (-28, 38)	4.0 (-23, 58)	5.0 (-54, 77)	5.0 (-42, 55)	6.0 (-42, 97)	5.0 (-54, 88)	5.0 (-42, 55)	6.0 (-42, 97)

	Japan			Not-Japan			Overall		
	FF/UMEC/VI N=149	FF/VI N=149	UMEC/VI N=80	FF/UMEC/VI N=4002	FF/VI N= 3985	UMEC/VI N= 1990	FF/UMEC/VI N=4151	FF/VI N=4134	UMEC/VI N=2070
PR Interval (msec)									
Baseline									
n	145	145	76	3858	3875	1932	4003	4020	2008
Mean (SD)	169.2 (21.28)	169.2 (26.36)	169.1 (20.37)	162.1 (25.92)	163.1 (26.01)	163.5 (25.74)	162.4 (25.79)	163.3 (26.05)	163.7 (25.58)
Median (Min, Max)	167.0 (124, 225)	167.0 (113, 295)	166.5 (128, 212)	160.0 (93, 410)	160.0 (83, 387)	160.0 (95, 310)	160.0 (93, 410)	161.0 (83, 387)	161.0 (95, 310)
Maximum Post-Baseline[1] Change from Baseline									
n	145	142	75	3772	3701	1835	3917	3843	1910
Mean (SD)	7.7 (11.41)	6.8 (12.79)	8.4 (11.52)	8.4 (13.60)	7.7 (14.21)	6.7 (13.17)	8.4 (13.52)	7.6 (14.16)	6.8 (13.11)
Median (Min, Max)	6.0 (-37, 41)	6.0 (-25, 54)	8.0 (-27, 43)	8.0 (-87, 118)	7.0 (-78, 198)	6.0 (-55, 71)	7.0 (-87, 118)	7.0 (-78, 198)	6.0 (-55, 71)

Source: Japan Subgroup Report 116855 Table 3.53, Table 3.55 (Japan, Not-Japan), CTT116855 CSR Table 3.072, Table 3.074 (Overall)
1. Includes scheduled, unscheduled and study treatment discontinuation visits.
Note: Baseline is the most recent value prior to first dose of study treatment.

表 2.7.4.5-57　日本人、日本人以外及び全体集団におけるいずれかの群で 3%以上にみられた心電図異常値（CTT116855 試験、ITT 集団）

ECG Abnormality	Japan						Not-Japan						Overall					
	FF/UMEC/VI N=149		FF/VI N=149		UMEC/VI N=80		FF/UMEC/VI N=4002		FF/VI N=3985		UMEC/VI N=1990		FF/UMEC/VI N=4151		FF/VI N=4134		UMEC/VI N=2070	
	n (%)	Rate[1] [#]	n (%)	Rate[1] [#]	n (%)	Rate[1] [#]	n (%)	Rate[1] [#]	n (%)	Rate[1] [#]	n (%)	Rate[1] [#]	n (%)	Rate[1] [#]	n (%)	Rate[1] [#]	n (%)	Rate[1] [#]
Baseline[2]																		
n	149		149		80		3999		3984		1988		4148		4133		2068	
Any abnormal ECG finding	67 (45)	-	60 (40)	-	27 (34)	-	1516 (38)	-	1495 (38)	-	762 (38)	-	1583 (38)	-	1555 (38)	-	789 (38)	-
First degree AV block (PR Interval > 200 msec)	17 (11)	-	14 (9)	-	7 (9)	-	244 (6)	-	264 (7)	-	127 (6)	-	261 (6)	-	278 (7)	-	134 (6)	-
Right bundle branch block	12 (8)	-	12 (8)	-	2 (3)	-	230 (6)	-	198 (5)	-	94 (5)	-	242 (6)	-	210 (5)	-	96 (5)	-
Left anterior fascicular block	10 (7)	-	5 (3)	-	6 (8)	-	311 (8)	-	285 (7)	-	160 (8)	-	321 (8)	-	290 (7)	-	166 (8)	-
Sinus tachycardia (Rate >100 beats/min)	11 (7)	-	5 (3)	-	2 (3)	-	96 (2)	-	92 (2)	-	41 (2)	-	107 (3)	-	97 (2)	-	43 (2)	-
Ectopic supraventricular rhythm	5 (3)	-	10 (7)	-	2 (3)	-	218 (5)	-	184 (5)	-	119 (6)	-	223 (5)	-	194 (5)	-	121 (6)	-
ST depression	7 (5)	-	8 (5)	-	1 (1)	-	124 (3)	-	143 (4)	-	52 (3)	-	131 (3)	-	151 (4)	-	53 (3)	-
Atrial fibrillation	4 (3)	-	4 (3)	-	4 (5)	-	96 (2)	-	86 (2)	-	38 (2)	-	100 (2)	-	90 (2)	-	42 (2)	-
T waves flat	5 (3)	-	5 (3)	-	2 (3)	-	172 (4)	-	192 (5)	-	105 (5)	-	177 (4)	-	197 (5)	-	107 (5)	-
Sinus bradycardia	6 (4)	-	2 (1)	-	2 (3)	-	56 (1)	-	49 (1)	-	15 (<1)	-	62 (1)	-	51 (1)	-	17 (<1)	-
T wave inversion	4 (3)	-	5 (3)	-	1 (1)	-	147 (4)	-	158 (4)	-	74 (4)	-	151 (4)	-	163 (4)	-	75 (4)	-
Ectopic ventricular rhythm	3 (2)	-	4 (3)	-	0	-	138 (3)	-	143 (4)	-	79 (4)	-	141 (3)	-	147 (4)	-	79 (4)	-
Incomplete right bundle branch block	3 (2)	-	0	-	2 (3)	-	15 (<1)	-	12 (<1)	-	6 (<1)	-	18 (<1)	-	12 (<1)	-	8 (<1)	-

ECG Abnormality	Japan						Not-Japan						Overall					
	FF/UMEC/VI N=149		FF/VI N=149		UMEC/VI N=80		FF/UMEC/VI N=4002		FF/VI N=3985		UMEC/VI N=1990		FF/UMEC/VI N=4151		FF/VI N=4134		UMEC/VI N=2070	
	n (%)	Rate[1] [#]	n (%)	Rate[1] [#]	n (%)	Rate[1] [#]	n (%)	Rate[1] [#]	n (%)	Rate[1] [#]	n (%)	Rate[1] [#]	n (%)	Rate[1] [#]	n (%)	Rate[1] [#]	n (%)	Rate[1] [#]
Any time post-baseline																		
n	149		146		79		3917		3816		1895		4066		3962		1974	
Any abnormal ECG finding	85 (57)	1798.8 [249]	79 (54)	1972.5 [246]	37 (47)	1842.8 [126]	2116 (54)	2039.7 [7295]	2060 (54)	2060.2 [6867]	1022 (54)	2010.6 [3277]	2201 (54)	2030.8 [7544]	2139 (54)	2057.0 [7113]	1059 (54)	2003.8 [3403]
First degree AV block (PR Interval > 200 msec)	17 (11)	274.5 [38]	20 (14)	304.7 [38]	8 (10)	263.3 [18]	388 (10)	211.4 [756]	395 (10)	232.8 [776]	172 (9)	208.6 [340]	405 (10)	213.7 [794]	415 (10)	235.4 [814]	180 (9)	210.8 [358]
Ectopic supraventricular rhythm	17 (11)	144.5 [20]	17 (12)	168.4 [21]	5 (6)	102.4 [7]	435 (11)	179.8 [643]	424 (11)	182.4 [608]	233 (12)	201.9 [329]	452 (11)	178.5 [663]	441 (11)	181.9 [629]	238 (12)	197.8 [336]
Right bundle branch block	16 (11)	303.4 [42]	12 (8)	232.5 [29]	6 (8)	307.1 [21]	268 (7)	210.3 [752]	234 (6)	182.1 [607]	107 (6)	170.6 [278]	284 (7)	213.7 [794]	246 (6)	183.9 [636]	113 (6)	176.1 [299]
ST depression	9 (6)	122.8 [17]	16 (11)	224.5 [28]	5 (6)	131.6 [9]	253 (6)	129.5 [463]	278 (7)	147.9 [493]	124 (7)	127.6 [208]	262 (6)	129.2 [480]	294 (7)	150.7 [521]	129 (7)	127.8 [217]
Left anterior fascicular block	11 (7)	209.5 [29]	8 (5)	160.4 [20]	9 (11)	365.6 [25]	378 (10)	269.8 [965]	360 (9)	265.2 [884]	177 (9)	273.0 [445]	389 (10)	267.6 [994]	368 (9)	261.4 [904]	186 (9)	276.8 [470]
Sinus tachycardia (Rate >100 beats/min)	13 (9)	158.9 [22]	9 (6)	112.3 [14]	3 (4)	73.1 [5]	192 (5)	69.9 [250]	206 (5)	83.7 [279]	107 (6)	81.6 [133]	205 (5)	73.2 [272]	215 (5)	84.7 [293]	110 (6)	81.3 [138]
Ectopic ventricular rhythm	11 (7)	101.1 [14]	11 (8)	128.3 [16]	2 (3)	29.3 [2]	359 (9)	140.1 [501]	318 (8)	126.0 [420]	156 (8)	128.8 [210]	370 (9)	138.6 [515]	329 (8)	126.1 [436]	158 (8)	124.8 [212]
T waves flat	9 (6)	93.9 [13]	9 (6)	136.3 [17]	3 (4)	43.9 [3]	412 (11)	191.5 [685]	422 (11)	198.6 [662]	207 (11)	196.3 [320]	421 (10)	187.9 [698]	431 (11)	196.4 [679]	210 (11)	190.2 [323]
T wave inversion	7 (5)	122.8 [17]	7 (5)	120.3 [15]	3 (4)	102.4 [7]	290 (7)	151.5 [542]	305 (8)	168.6 [562]	137 (7)	150.3 [245]	297 (7)	150.5 [559]	312 (8)	166.9 [577]	140 (7)	148.4 [252]
Atrial fibrillation	3 (2)	50.6 [7]	4 (3)	96.2 [12]	5 (6)	160.9 [11]	123 (3)	84.4 [302]	109 (3)	77.4 [258]	46 (2)	68.1 [111]	126 (3)	83.2 [309]	113 (3)	78.1 [270]	51 (3)	71.8 [122]
Sinus bradycardia	5 (3)	43.3 [6]	2 (1)	16.0 [2]	1 (1)	14.6 [1]	89 (2)	36.1 [129]	84 (2)	37.2 [124]	37 (2)	36.2 [59]	94 (2)	36.3 [135]	86 (2)	36.4 [126]	38 (2)	35.3 [60]
T waves biphasic	1 (<1)	7.2 [1]	5 (3)	72.2 [9]	1 (1)	43.9 [3]	74 (2)	27.4 [98]	83 (2)	30.6 [102]	37 (2)	29.4 [48]	75 (2)	26.6 [99]	88 (2)	32.1 [111]	38 (2)	30.0 [51]
Other conduction	0	0	5 (3)	64.1 [8]	1 (1)	43.9 [3]	132 (3)	61.5 [220]	161 (4)	84.6 [282]	80 (4)	81.0 [132]	132 (3)	59.2 [220]	166 (4)	83.9 [290]	81 (4)	79.5 [135]

ECG Abnormality	Japan						Not-Japan						Overall					
	FF/UMEC/VI N=149		FF/VI N=149		UMEC/VI N=80		FF/UMEC/VI N=4002		FF/VI N=3985		UMEC/VI N=1990		FF/UMEC/VI N=4151		FF/VI N=4134		UMEC/VI N=2070	
	n (%)	Rate[1] [#]	n (%)	Rate[1] [#]	n (%)	Rate[1] [#]	n (%)	Rate[1] [#]	n (%)	Rate[1] [#]	n (%)	Rate[1] [#]	n (%)	Rate[1] [#]	n (%)	Rate[1] [#]	n (%)	Rate[1] [#]
Other abnormal rhythm	2 (1)	14.4 [2]	0	0	2 (3)	29.3 [2]	72 (2)	28.8 [103]	67 (2)	29.4 [98]	34 (2)	25.8 [42]	74 (2)	28.3 [105]	67 (2)	28.3 [98]	36 (2)	25.9 [44]

Source: Japan Subgroup Report 116855 Table 3.57 (Japan, Not-Japan), CTT116855 CSR Table 3.081 (Overall)
1. Rate is event rate per 1000 subject-years, calculated as the number of reports of abnormal finding x 1000, divided by the total duration at risk.
2. Baseline abnormalities are abnormalities from the most recent ECG performed prior to first dose of study treatment.

表 2.7.4.5-58　日本人、日本人以外及び全体集団におけるバイタルサイン（CTT116855 試験、ITT 集団）

	Japan			Not-Japan			Overall		
	FF/UMEC/VI N=149	FF/VI N=149	UMEC/VI N=80	FF/UMEC/VI N=4002	FF/VI N=3985	UMEC/VI N=1990	FF/UMEC/VI N=4151	FF/VI N=4134	UMEC/VI N=2070
Systolic Blood Pressure (mmHg)									
Baseline									
n	149	149	80	4001	3984	1990	4150	4133	2070
Mean (SD)	130.1 (16.59)	131.3 (16.38)	130.6 (17.24)	130.0 (15.67)	130.4 (15.61)	129.6 (15.12)	130.0 (15.70)	130.4 (15.64)	129.7 (15.21)
Median (Min, Max)	131.0 (82, 163)	132.0 (95, 184)	132.0 (102, 189)	130.0 (74, 200)	130.0 (80, 200)	130.0 (88, 192)	130.0 (74, 200)	130.0 (80, 200)	130.0 (88, 192)
Maximum Post-Baseline Change from Baseline[1]									
n	149	147	79	3928	3834	1905	4077	3981	1984
Mean (SD)	8.1 (12.52)	6.9 (14.75)	7.4 (13.73)	6.6 (14.33)	6.6 (13.97)	6.1 (13.72)	6.6 (14.27)	6.6 (14.00)	6.2 (13.72)
Median (Min, Max)	8.0 (-23, 48)	5.0 (-31, 66)	8.0 (-29, 38)	6.0 (-60, 82)	6.0 (-64, 82)	5.0 (-47, 68)	6.0 (-60, 82)	6.0 (-64, 82)	5.0 (-47, 68)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)									
Baseline									
n	149	149	80	4001	3984	1990	4150	4133	2070
Mean (SD)	78.6 (11.71)	78.6 (10.95)	77.7 (9.88)	77.6 (9.77)	78.0 (9.62)	77.5 (9.48)	77.6 (9.85)	78.0 (9.67)	77.5 (9.49)
Median (Min, Max)	79.0 (47, 112)	79.0 (49, 112)	78.0 (58, 97)	78.0 (40, 124)	80.0 (40, 121)	79.0 (45, 109)	79.0 (40, 124)	79.0 (40, 121)	79.0 (45, 109)
Maximum Post-Baseline Change from Baseline[1]									
n	149	147	79	3928	3834	1905	4077	3981	1984
Mean (SD)	4.1 (8.55)	4.0 (9.45)	4.6 (8.68)	4.3 (9.34)	4.0 (9.15)	4.0 (8.91)	4.3 (9.32)	4.0 (9.16)	4.0 (8.90)
Median (Min, Max)	4.0 (-17, 31)	3.0 (-17, 28)	3.0 (-15, 25)	4.0 (-43, 52)	3.0 (-38, 50)	4.0 (-30, 43)	4.0 (-43, 52)	3.0 (-38, 50)	4.0 (-30, 43)
Pulse Rate (beats/min)									
Baseline									
n	149	149	80	4002	3985	1990	4151	4134	2070
Mean (SD)	79.5 (14.35)	78.8 (13.82)	79.1 (12.49)	76.1 (11.68)	76.2 (11.49)	76.1 (11.24)	76.2 (11.80)	76.3 (11.59)	76.2 (11.30)

	Japan			Not-Japan			Overall		
	FF/UMEC/VI N=149	FF/VI N=149	UMEC/VI N=80	FF/UMEC/VI N=4002	FF/VI N=3985	UMEC/VI N=1990	FF/UMEC/VI N=4151	FF/VI N=4134	UMEC/VI N=2070
Median (Min, Max)	78.0 (49, 137)	78.0 (43, 118)	78.5 (50, 107)	75.0 (39, 128)	76.0 (43, 136)	76.0 (37, 122)	75.0 (39, 137)	76.0 (43, 136)	76.0 (37, 122)
Maximum Post-Baseline Change from Baseline[1]									
n	149	147	79	3931	3837	1906	4080	3984	1985
Mean (SD)	7.1 (13.56)	9.5 (14.17)	6.3 (11.34)	6.0 (11.86)	6.4 (11.20)	6.2 (11.44)	6.0 (11.92)	6.5 (11.33)	6.2 (11.43)
Median (Min, Max)	4.0 (-30, 90)	8.0 (-20, 67)	5.0 (-14, 60)	5.0 (-40, 83)	5.0 (-41, 77)	5.0 (-34, 89)	5.0 (-40, 90)	5.0 (-41, 77)	5.0 (-34, 89)

Source: Japan Subgroup Report 116855 Table 3.49, Table 3.51 (Japan, Not-Japan), CTT116855 CSR Table 3.067, Table 3.068 (Overall).
Note: Baseline is the most recent value prior to first dose of study treatment.
1. Includes scheduled, unscheduled and study treatment discontinuation visits and assessments associated with a pneumonia event.

2.7.4.5.1.10.3. 200812 試験

200812 試験は 12 ヵ国で実施された（メキシコ、アルゼンチン、ドイツ、ロシア連邦、ルーマニア、スペイン、イタリア、フランス、ポーランド、オーストラリア、日本及び韓国）。200812 試験では、被験者は治験薬の割付けの際に国ごとに無作為化された。COPD を有する日本人被験者における FF/VI＋UMEC と比較した FF/UMEC/VI の有効性、安全性及び薬物動態のプロファイルが 200812 試験から得られた。本項では、日本人以外及び全体集団と比較した日本人の安全性評価項目の結果を提示する。全体集団の 90%を上回る被験者が日本以外で試験に組み入れられており、日本人以外の結果は全体集団の結果を表わすと考えられた。

2.7.4.5.1.10.3.1. 解析対象集団

合計 1055 例の被験者が、FF/UMEC/VI 群又は FF/VI＋UMEC 群に 1：1 の比で無作為に割り付けられ、少なくとも 1 回の投与を受けた（全体集団の ITT 集団）。

日本人（N=78）は全体集団の ITT 集団の 7%を占めた（表 2.7.4.5-59）。

表 2.7.4.5-59 日本人、日本人以外及び全体集団の被験者数（200812 試験）

	FF/UMEC/VI	FF/VI + UMEC	Total
Japan ITT, n (%)	40 (8)	38 (7)	78 (7)
Not-Japan ITT, n (%)	487 (92)	490 (93)	977 (93)
Overall ITT, n	527	528	1055
Japan mPP, n	38	36	74
Not-Japan mPP, n	440	442	882
Overall mPP, n	478	478	956

Source: Japan Subgroup Report 200812 Table 1.1, Table 1.8 (Japan, Not-Japan), 200812 CSR Table 1.1 (Overall)
Percentage indicates percentage of the Overall ITT study population

日本人、日本人以外及び全体集団を通して、ほとんどの被験者が本試験を完了した（付録の表 2.7.3.6-21）。

日本人の試験を完了した被験者の割合は、FF/UMEC/VI 群（98%）よりも FF/VI＋UMEC 群で低かった（87%）。FF/VI＋UMEC 群で試験を完了した被験者の割合が低かったのは、主に 3 例の同意撤回例によるものであった。日本人以外及び全体集団では、試験を完了した被験者の割合は両治療群で同様であった。

2.7.4.5.1.10.3.2. 人口統計学的特性

日本人では、78 例のすべての被験者が日本人（人種）であった。日本人以外及び全体集団では、被験者の大半が白人（日本人以外：86%、全体集団：79%）で、次いで東アジア人（日本人以外：6%、全体集団：6%）、mixed race ［アメリカ先住民又はアラスカ原住民と及び白人（日本人以外：5%、全体集団：4%）、アメリカ先住民又はアラスカ原住民、アジア人と及び白人（日本人以外：<1%、全体集団：<1%）］であった（付録の表 2.7.3.6-22）。

日本人、日本人以外及び全体集団を通して、被験者の人口統計学的特性（平均年齢、被験者の年齢区分、性別、平均身長、平均体重、平均 BMI）は概ね両治療群で同様であった（付録の表 2.7.3.6-23）。

日本人の大部分は高齢の男性であった（平均年齢：72.3 歳、65 歳以上の被験者：87%、男性：94%）。日本人と比較して、日本人以外及び全体集団では年齢は低く、男性の割合は低かった（日本人以外では平均年齢：65.8 歳、65 歳以上の被験者：58%、男性：73%、全体集団では平均年齢：66.3 歳、65 歳以上の被験者：60%、男性：74%）。日本人以外及び全体集団と比較して、日本人の被験者の身長は低く、体重は軽かった。この傾向は、一般的なこれらの集団間で知られている差異と一致している。

2.7.4.5.1.10.3.3. ベースラインの疾患特性

スクリーニング時の喫煙状況及び喫煙歴

日本人、日本人以外及び全体集団を通して、すべての被験者はスクリーニング時に現喫煙者又は元喫煙者であった。スクリーニング時の喫煙歴及び喫煙状況は、概ね両治療群で同様であった（表 2.7.3.3-26 及び表 2.7.3.3-27）。日本人では喫煙指数（平均 pack-years 等）が日本人以外及び全体集団よりも高かった。日本人の現喫煙者の割合（28%）は、日本人以外（39%）及び全体集団（38%）よりも低かった。

スクリーニング時の GOLD グレード、増悪歴、サルブタモールに対する可逆性、GOLD グレード／増悪歴

日本人では、スクリーニング時の GOLD グレード及び過去 1 年以内の増悪歴で FF/UMEC/VI 群及び FF/VI＋UMEC 群の間で明らかな差がみられた（付録の表 2.7.3.6-27）。日本人では、GOLD グレード 2 の被験者の割合は FF/VI＋UMEC 群（26%）よりも FF/UMEC/VI 群（18%）で低く、GOLD グレード 4 の被験者は FF/VI＋UMEC 群（13%）よりも FF/UMEC/VI 群（23%）で高く、FF/VI＋UMEC 群よりも FF/UMEC/VI 群でより重度の肺機能の障害の患者がみられた。

一方、日本人で過去 1 年以内に中等度の COPD 増悪が 2 回以上又は重度の COPD 増悪がみられた被験者の割合は、FF/VI＋UMEC 群（31 例、82%）よりも FF/UMEC/VI 群（27 例、68%）で低かった（付録の表 2.7.3.6-27）。同様に、日本人で過去 1 年以内に中等度又は重度の COPD 増悪が 2 回以上みられた被験者の割合は FF/VI＋UMEC 群（30 例、79%）よりも FF/UMEC/VI 群（23 例、58%）で低かった。日本人でサルブタモールに対する可逆性がみられた被験者は少なく、FF/UMEC/VI 群で 2 例（5%）及び FF/VI＋UMEC 群で 3 例（8%）であった。

日本人以外及び全体集団では、スクリーニング時の GOLD グレード、サルブタモールに対する可逆性、過去 1 年以内の COPD 増悪歴、GOLD グレード及び増悪歴に関して両治療群で同様であった。

日本人以外及び全体集団と比較して、日本人では、両治療群合計として GOLD グレード 3 の被験者の割合（日本人：60%、日本人以外：48%、全体集団：49%）及びグレード 4 の被験者の割合（日本人：18%、日本人以外：15%、全体集団：15%）が高く、可逆性がみられた被験者の割合（日本人：6%、日本人以外：15%、全体集団：14%）は低かった。これは、日本人以外及び全体集団と比較して、日本人でスクリーニング時に長時間作用性気管支拡張

薬を 1 日 2 種使用していた被験者の割合が高かったことと一致している（付録の表 2.7.3.6-24）。

過去 1 年以内に中等度の COPD 増悪が 2 回以上又は重度の COPD 増悪がみられた被験者の割合が、日本人以外（67%）及び全体集団（67%）と比較して、日本人（74%）で高かった。特に、過去 1 年以内に中等度の COPD 増悪が 2 回以上又は重度の COPD 増悪がみられた GOLD グレード 3 又は 4 の被験者の割合は、日本人以外（30%）及び全体集団（32%）と比較して、日本人（53%）で高かった。更に、過去 1 年以内に中等度又は重度の COPD 増悪が 2 回以上みられた被験者の割合も、日本人以外（55%）及び全体集団（56%）と比較して、日本人（68%）で高かった。

日本人以外及び全体集団に対して、日本人では主に FF/VI＋UMEC 群でスクリーニング時に COPD 増悪がみられた被験者の割合が高かった。FF/VI＋UMEC 群の過去 1 年以内に中等度の COPD 増悪が 2 回以上又は重度の COPD 増悪がみられた被験者の割合は、日本人以外及び全体集団ではそれぞれ 67%であったのに対し、日本人で 82%であった。一方、FF/UMEC/VI 群の被験者の割合は、日本人（68%）、日本人以外（67%）及び全体集団（67%）でいずれも同程度であった。

2.7.4.5.1.10.3.4. 曝露状況

日本人の曝露期間の平均日数は、FF/VI+UMEC 群（152.2 日）と比較して FF/UMEC/VI 群（165.0 日）で高かった（表 2.7.4.5-60）。

全体集団又は日本人以外の曝露期間の平均日数は、いずれの集団も FF/UMEC/VI 群と FF/VI+UMEC 群で同程度であった（全体集団の各治療群 162.1 日、日本人以外の FF/UMEC/VI 群 161.8 日、FF/VI+UMEC 群 162.9 日）。

表 2.7.4.5-60　日本人、日本人以外及び全体集団における治験薬の曝露状況（200812 試験、ITT 集団）

	Japan		Not-Japan		Overall	
	FF/UMEC/VI (N=40)	FF/VI + UMEC (N=38)	FF/UMEC/VI (N=487)	FF/VI + UMEC (N=490)	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI + UMEC (N=528)
Exposure (days)						
n	40	38	487	490	527	528
Mean (SD)	165.0 (18.57)	152.2 (40.28)	161.8 (27.04)	162.9 (25.73)	162.1 (26.49)	162.1 (27.13)
Median (Min, Max)	169.0 (55, 192)	167.5 (17, 174)	169.0 (1, 181)	169.0 (2, 205)	169.0 (1, 192)	169.0 (2, 205)
Total treatment exposure (subject-years)	18.1	15.8	215.8	218.5	233.9	234.3
Duration of exposure						
≥1 day, n (%)	40 (100)	38 (100)	487 (100)	490 (100)	527 (100)	528 (100)
≥4 weeks, n (%)	40 (100)	36 (95)	481 (99)	482 (98)	521 (99)	518 (98)
≥8 weeks, n (%)	39 (98)	36 (95)	474 (97)	477 (97)	513 (97)	513 (97)
≥12 weeks, n (%)	39 (98)	35 (92)	466 (96)	476 (97)	505 (96)	511 (97)
≥16 weeks, n (%)	39 (98)	33 (87)	462 (95)	469 (96)	501 (95)	502 (95)
≥20 weeks, n (%)	39 (98)	33 (87)	457 (94)	467 (95)	496 (94)	500 (95)
≥24 weeks, n (%)	26 (65)	19 (50)	313 (64)	319 (65)	339 (64)	338 (64)
23-25 weeks, n (%)	38 (95)	33 (87)	443 (91)	453 (92)	481 (91)	486 (92)

Source: Japan Subgroup Report 200812 Table 3.1 (Japan, Not-Japan), 200812 CSR Table 3.1 (Overall)

2.7.4.5.1.10.3.5.　安全性の結果

2.7.4.5.1.10.3.5.1.　治療期間中の有害事象の要約

各集団における治療期間中の有害事象の要約を表 2.7.4.5-61 に示す。

日本人の治療期間中の有害事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群（26 例、65%）で FF/VI+UMEC 群（21 例、55%）より高かった。日本人の治療期間中の重篤な有害事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群（5 例、13%）で FF/VI+UMEC 群（10 例、26%）より低かった。日本人の FF/VI+UMEC 群の 1 例に重篤な有害事象として細菌性肺炎が発現し、本事象は治験責任（分担）医師から治験薬と因果関係があると判定された。日本人で死亡に至った有害事象の報告は無かった。

日本人以外及び全体集団では、治療期間中の有害事象、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象、重篤な有害事象の発現割合は、両治療群で同程度であった（表 2.7.4.5-61）。日本人以外及び全体集団のいずれの集団でも、各治療群 4 例（各 1%未満）で死亡に至った有害事象が認められたが、いずれの事象も治験責任（分担）医師によって治験薬と因果関係がないと判定された。

表 2.7.4.5-61　日本人、日本人以外及び全体集団における治療期間中の有害事象の要約（200812 試験、ITT 集団）

	Japan		Not-Japan		Overall	
	FF/UMEC/VI (N=40)	FF/VI + UMEC (N=38)	FF/UMEC/VI (N=487)	FF/VI + UMEC (N=490)	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI + UMEC (N=528)
Any on-treatment AEs	26 (65)	21 (55)	229 (47)	232 (47)	255 (48)	253 (48)
Any on-treatment drug-related AEs	1 (3)	3 (8)	26 (5)	16 (3)	27 (5)	19 (4)
Any on-treatment AEs leading to permanent discontinuation of study treatment or withdrawal from study	1 (3)	1 (3)	17 (3)	10 (2)	18 (3)	11 (2)
Any on-treatment SAEs	5 (13)	10 (26)	47 (10)	47 (10)	52 (10)	57 (11)
Any on-treatment non-fatal SAEs	5 (13)	10 (26)	45 (9)	44 (9)	50 (9)	54 (10)
Any on-treatment fatal SAEs	0	0	4 (<1)	4 (<1)	4 (<1)	4 (<1)
Any on-treatment drug-related SAEs	0	1 (3)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Any on-treatment drug-related fatal SAEs	0	0	0	0	0	0

n (%)
Source: Japan Subgroup Report 200812 Table 3.3 (Japan, Not-Japan), 200812 CSR Table 3.2 (Overall)

2.7.4.5.1.10.3.5.2.　治療期間中のよくみられた有害事象

日本人の有害事象の発現割合（FF/UMEC/VI 群 65%、FF/VI+UMEC 群 55%）は、日本人以外（各治療群 47%）、全体集団（各治療群 48%）と比べて高かった。この傾向は、FF/VI 及び UMEC/VI の開発中に実施された COPD 患者を対象とした第 III 相試験でみられた傾向とも一致しており、これらの試験では有害事象の発現割合は全体的に全体集団と比べて日本人で高かった（1.13.1.3.2.及び 1.13.1.3.4.）。

日本人でよくみられた有害事象の発現傾向は、日本人以外及び全体集団と類似していた（表 2.7.4.5-62）。3 集団ともに最もよくみられた有害事象はウイルス性上気道感染であった。日本人で発現した有害事象上位 4 事象は、ウイルス性上気道感染、肺炎、慢性閉塞性肺疾患、インフルエンザであり、これらの事象は日本人以外及び全体集団の上位 10 事象に入っていた。日本人のウイルス性上気道感染（FF/UMEC/VI 群 28%、FF/VI+UMEC 群 11%）及び肺炎（FF/UMEC/VI 群 10%、FF/VI+UMEC 群 21%）の発現割合は、治療群間で差がみられた。一方、日本人以外及び全体集団のこれらの事象は、両治療群で同程度の発現割合であった。慢性閉塞性肺疾患及びインフルエンザの発現割合については、3 集団いずれも両治療群で同程度であった。

なお、日本人集団の発現割合に群間の差がみられたが日本人の被験者数が少ないため（1 例の発現で 3%以上）、結果の解釈には注意が必要である。

表 2.7.4.5-62　日本人のいずれかの群で 2 例以上にみられた治療期間中の有害事象及びそれに対応する日本人以外及び全体集団の結果（200812 試験、ITT 集団）

	Japan		Not-Japan		Overall	
	FF/UMEC/VI (N=40)	FF/VI + UMEC (N=38)	FF/UMEC/VI (N=487)	FF/VI + UMEC (N=490)	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI + UMEC (N=528)
ウイルス性上気道感染	11 (28)	4 (11)	45 (9)[1]	48 (10)[1]	56 (11)[2]	52 (10)[2]
肺炎	4 (10)	8 (21)	10 (2)[1]	10 (2)[1]	14 (3)[2]	18 (3)[2]
慢性閉塞性肺疾患	4 (10)	5 (13)	19 (4)[1]	26 (5)[1]	23 (4)[2]	31 (6)[2]
インフルエンザ	4 (10)	4 (11)	13 (3)[1]	14 (3)[1]	17 (3)[2]	18 (3)[2]
気管支炎	3 (8)	3 (8)	6 (1)	4 (<1)	9 (2)[2]	7 (1)[2]
下痢	0	4 (11)	5 (1)	4 (<1)	5 (<1)	8 (2)
うっ血性心不全	0	2 (5)	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (<1)
浮動性めまい	2 (5)	0	5 (1)	2 (<1)	7 (1)	2 (<1)
高血圧	2 (5)	0	6 (1)[1]	11 (2)[1]	8 (2)[2]	11 (2)[2]
アレルギー性鼻炎	0	2 (5)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)

n (%)
Source: Japan Subgroup Report 200812 Table 3.8, Table 3.18 (Japan, Not-Japan), 200812 CSR Table 3.3, Table 3.20 (Overall)
MedDRA Ver.20.0/MedDRA J Ver.20.0
1. This event is among the 10 most frequent adverse events reported in any treatment arm in the Not-Japan cohort based on event rate.
2. This event is among the 10 most frequent adverse events reported in any treatment arm in the Overall population based on event rate.

2.7.4.5.1.10.3.5.3.　治療期間中の治験薬と因果関係がある有害事象

日本人で治験薬と因果関係があると判定された有害事象の発現例数は、各治療群 3 例以下（FF/UMEC/VI 群 1 例、3%、FF/VI+UMEC 群 3 例、8%）であり、日本人以外及び全体集団でも各治療群 5%以下と低い発現割合であった（表 2.7.4.5-63）。

日本人では、治験薬と因果関係がある有害事象の発現に明らかな傾向はみられず、各事象の発現例数はいずれも 1 例であった（FF/UMEC/VI 群：中毒性皮疹、FF/VI+UMEC 群：細菌性肺炎、筋痙縮、末梢性浮腫）。日本人以外及び全体集団でも治験薬と因果関係がある有害事象はいずれの事象も各治療群 1%未満の発現割合であり、日本人の結果は日本人以外及び全体集団の結果と類似していた。

表 2.7.4.5-63　日本人で治療期間中にみられた治験薬と因果関係がある有害事象及びそれに対応する日本人以外及び全体集団の結果（200812 試験、ITT 集団）

SOC PT	Japan		Not-Japan		Overall	
	FF/UMEC/VI (N=40)	FF/VI + UMEC (N=38)	FF/UMEC/VI (N=487)	FF/VI + UMEC (N=490)	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI + UMEC (N=528)
ANY EVENT	1 (3)	3 (8)	26 (5)	16 (3)	27 (5)	19 (4)
感染症および寄生虫症						
Any event	0	1 (3)	7 (1)	8 (2)	7 (1)	9 (2)
細菌性肺炎	0	1 (3)	0	0	0	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害						
Any event	1 (3)	0	2 (<1)	0	3 (<1)	0
中毒性皮疹	1 (3)	0	0	0	1 (<1)	0
筋骨格系および結合組織障害						
Any event	0	1 (3)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
筋痙縮	0	1 (3)	0	0	0	1 (<1)
一般・全身障害および投与部位の状態						
Any event	0	1 (3)	0	0	0	1 (<1)
末梢性浮腫	0	1 (3)	0	0	0	1 (<1)

n (%)
Source: Japan Subgroup Report 200812 Table 3.10 (Japan, Not-Japan), 200812 CSR Table 3.6 (Overall)
MedDRA Ver.20.0/MedDRA J Ver.20.0

2.7.4.5.1.10.3.5.4.　死亡

日本人の死亡例はなく、日本人以外及び全体集団でみても死亡例の発現割合は低かった（1%未満）。なお、すべての集団で死亡に至った有害事象のうち治験薬と因果関係があると判定されたものはなかった（2.7.4.2.1.2.2.）。

2.7.4.5.1.10.3.5.5.　重篤な有害事象

日本人の重篤な有害事象の発現割合は、FF/UMEC/VI 群（5 例、13%）では FF/VI+UMEC 群（10 例、26%）と比較して低かった。また、この日本人における発現割合は両治療群ともに、日本人以外及び全体集団と比較して高かった（日本人以外：各治療群 47 例、各 10%、全体集団：FF/UMEC/VI 群 52 例、10%、FF/VI+UMEC 群 57 例、11%）（表 2.7.4.5-64）。3 集団のいずれにおいても最も多くみられた重篤な有害事象は慢性閉塞性肺疾患であり、次に多かった事象は肺炎であった。

日本人では重篤な有害事象の発現割合に両治療群間で差がみられたが、SOC でみると「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「感染症および寄生虫症」の発現割合が FF/UMEC/VI 群より FF/VI+UMEC 群で高かった。これはスクリーニングの前 12 ヵ月以内に中等度又は重度の COPD の増悪を経験した被験者の割合が FF/VI+UMEC 群で高かったことが影響している可能性がある（2.7.4.5.1.10.3.3.）。

表 2.7.4.5-64　日本人で治療期間中にみられた重篤な有害事象及びそれに対応する日本人以外及び全体集団の結果（200812 試験、ITT 集団）

SOC PT	Japan		Not-Japan		Overall	
	FF/UMEC/VI (N=40)	FF/VI + UMEC (N=38)	FF/UMEC/VI (N=487)	FF/VI + UMEC (N=490)	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI + UMEC (N=528)
重篤な有害事象	5 (13)	10 (26)	47 (10)	47 (10)	52 (10)	57 (11)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (10)	6 (16)	18 (4)	27 (6)	22 (4)	33 (6)
慢性閉塞性肺疾患	4 (10)	5 (13)	17 (3)	25 (5)	21 (4)	30 (6)
自然気胸	0	1 (3)	0	0	0	1 (<1)
感染症および寄生虫症	2 (5)	7 (18)	11 (2)	12 (2)	13 (2)	19 (4)
肺炎	2 (5)	5 (13)	6 (1)	7 (1)	8 (2)	12 (2)
感染性腸炎	0	1 (3)	0	0	0	1 (<1)
細菌性肺炎	0	1 (3)	0	1 (<1)	0	2 (<1)
心臓障害	0	1 (3)	8 (2)	4 (<1)	8 (2)	5 (<1)
ストレス心筋症	0	1 (3)	0	0	0	1 (<1)
耳および迷路障害	1 (3)	0	0	0	1 (<1)	0
突発性難聴	1 (3)	0	0	0	1 (<1)	0

n (%)
Source: Japan Subgroup Report 200812 Table 3.14 (Japan, Not-Japan), 200812 CSR Table 3.8 (Overall)
MedDRA Ver.20.0/MedDRA J Ver.20.0

2.7.4.5.1.10.3.5.6.　試験中止に至った有害事象

日本人の試験中止に至った有害事象の発現割合は、治療群間で同様であった（各治療群 1 例、各 3%）。これは日本人以外（FF/UMEC/VI 群 17 例、3%、FF/VI+UMEC 群 10 例、2%）及び全体集団（FF/UMEC/VI 群 18 例、3%、FF/VI+UMEC 群 11 例、2%）の結果と同様であった（表 2.7.4.5-65）。

日本人では試験中止に至った有害事象として FF/UMEC/VI 群の 1 例で慢性閉塞性肺疾患が発現し、FF/VI+UMEC 群の 1 例で自然気胸が発現した。

日本人以外及び全体集団で最も多かった試験中止に至った有害事象は、慢性閉塞性肺疾患であった（日本人以外：FF/UMEC/VI 群 2 例、1%未満、FF/VI+UMEC 群 4 例、1%未満、全体集団：FF/UMEC/VI 群 3 例、1%未満、FF/VI+UMEC 群 4 例、1%未満）。

表 2.7.4.5-65　日本人で治療期間中にみられた試験中止に至った有害事象及びそれに対応する日本人以外及び全体集団の結果（200812 試験、ITT 集団）

SOC PT	Japan		Not-Japan		Overall	
	FF/UMEC/VI (N=40)	FF/VI + UMEC (N=38)	FF/UMEC/VI (N=487)	FF/VI + UMEC (N=490)	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI + UMEC (N=528)
ANY EVENT	1 (3)	1 (3)	17 (3)	10 (2)	18 (3)	11 (2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
Any event	1 (3)	1 (3)	3 (<1)	5 (1)	4 (<1)	6 (1)
慢性閉塞性肺疾患	1 (3)	0	2 (<1)	4 (<1)	3 (<1)	4 (<1)
自然気胸	0	1 (3)	0	0	0	1 (<1)

n (%)
Source: Japan Subgroup Report 200812 Table 3.12 (Japan, Not-Japan), 200812 CSR Table 3.15 (Overall)
MedDRA Ver.20.0/MedDRA J Ver.20.0

2.7.4.5.1.10.3.5.7. 注目すべき有害事象

日本人で多くみられた注目すべき有害事象の上位 3 グループは、肺炎グループ、肺炎を除く下気道感染グループ、心血管系作用グループであった。これらの 3 グループは、日本人以外及び全体集団でも多くみられた上位 3 グループであった。日本人以外及び全体集団で最も多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、日本人では肺炎グループであった。

日本人の肺炎グループの発現割合は、FF/VI+UMEC 群（9 例、24%）と比較して FF/UMEC/VI 群（4 例、10%）で低かった。また、日本人の肺炎グループの発現割合は、日本人以外（FF/UMEC/VI 群 10 例、2%、FF/VI+UMEC 群 12 例、2%）及び全体集団（FF/UMEC/VI 群 14 例、3%、FF/VI+UMEC 群 21 例、4%）よりも高かった。しかし、日本人の被験者数が少ないため結果の解釈には注意が必要である。

日本人で肺炎の次に多かった注目すべき有害事象グループは、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（いずれのグループも各治療群 3 例、各 8%）、いずれも両治療群で同程度の発現割合であった。また、過敏症グループについては FF/UMEC/VI 群で 1 例（3%）、FF/VI+UMEC 群で 3 例（8%）の発現でありその他の注目すべき有害事象はいずれも 2 例以下の発現であった。

2.7.4.5.1.10.3.5.8. 重篤な注目すべき有害事象

日本人で最も多かった重篤な注目すべき有害事象は肺炎グループであった（FF/UMEC/VI 群 2 例、5%、FF/VI+UMEC 群 6 例、16%）（表 2.7.4.5-66）。その他に報告された重篤な注目すべき有害事象は心血管作用グループのみであった（FF/VI+UMEC 群のみ 1 例、3%）。

日本人以外及び全体集団で最も多かった重篤な注目すべき有害事象も肺炎グループ及び心血管系作用グループであり、これらの発現割合は各治療群間で同様であった。日本人以外及び全体集団の肺炎グループ又は心血管系作用グループ以外の重篤な注目すべき有害事象の発現割合は、いずれも 1%未満であった。

表 2.7.4.5-66 日本人で治療期間中にみられた重篤な注目すべき有害事象及びそれに対応する日本人以外及び全体集団の結果（200812 試験、ITT 集団）

Special Interest Group	Japan		Not-Japan		Overall	
	FF/UMEC/VI (N=40)	FF/VI + UMEC (N=38)	FF/UMEC/VI (N=487)	FF/VI + UMEC (N=490)	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI + UMEC (N=528)
心血管系作用	0	1 (3)	10 (2)	5 (1)	10 (2)	6 (1)
肺炎	2 (5)	6 (16)	6 (1)	8 (2)	8 (2)	14 (3)

n (%)
Source: Japan Subgroup Report 200812 Table 3.25 (Japan, Not-Japan), 200812 CSR Table 3.17 (Overall)
MedDRA Ver.20.0/MedDRA J Ver.20.0

2.7.4.5.1.10.3.5.9. 肺炎

日本人のベースライン時の人口統計学的特性は、日本人以外及び全体集団と比較して高齢で BMI 低値であり、また GOLD グレード 4 の割合が高く、喫煙歴も長かった（2.7.4.5.1.10.3.3.）。このように日本人では肺炎のリスクが高かったが、これは日本人では

200812 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以外及び全体集団よりも高かったことと一致している。以上について、過去に実施された FF/VI の臨床試験でも日本人で同様の結果が得られている（1.13.1.3.4.）。

治療期間中の肺炎（eCRF の肺炎の報告用ページから収集した事象）

日本人では、eCRF の肺炎の報告用ページに記載された肺炎の例数及び件数は FF/UMEC/VI 群（4 例、6 件）で FF/VI+UMEC 群（9 例、9 件）より低かった（表 2.7.4.5-67）。FF/UMEC/VI 群の 6 件のうち治験薬と因果関係があると判定された肺炎はなく、1 例の未回復を除きすべて回復した。FF/VI+UMEC 群の 9 件のうち 1 件の肺炎のみ治験薬と因果関係があると判定され、本事象の転帰は後遺症を伴うも回復した。残りの 8 件については治験薬と因果関係はないと判定され、すべて回復した。FF/UMEC/VI 群の 6 件及び FF/VI+UMEC 群 9 件すべての肺炎について X 線検査が実施された。浸潤が確認された肺炎はいずれの群も 6 件で、同様であった。日本人では死亡に至った肺炎は報告されなかった。

日本人以外及び全体集団では、eCRF に記載された肺炎の件数は各集団の両治療群で同様であった（日本人以外：FF/UMEC/VI 群 12 件、FF/VI+UMEC 群 10 件、全体集団：FF/UMEC/VI 群 18 件、FF/VI+UMEC 群 19 件）。これらの肺炎のうち 80%以上で胸部 X 線検査又は CT スキャンが実施され、50%以上に浸潤が認められた。全体集団では、死亡に至った肺炎が 3 件（FF/UMEC/VI 群 1 件、FF/VI+UMEC 群 2 件）eCRF の記載ページにより報告された。

表 2.7.4.5-67　日本人、日本人以外及び全体集団における治療期間中の肺炎事象の詳細（eCRF）（200812 試験、ITT 集団）

	Japan		Not-Japan		Overall	
	FF/UMEC/VI (N=40)	FF/VI + UMEC (N=38)	FF/UMEC/VI (N=487)	FF/VI + UMEC (N=490)	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI + UMEC (N=528)
Subjects with Pneumonia	4 (10)	9 (24)	11 (2)	10 (2)	15 (3)	19 (4)
Subjects with Pneumonia supported by x-ray/CT scan	4 (10)	6 (16)	6 (1)	6 (1)	10 (2)	12 (2)
Number of Pneumonias per Subject						
0	36 (90)	29 (76)	476 (98)	480 (98)	512 (97)	509 (96)
1	2 (5)	9 (24)	10 (2)	10 (2)	12 (2)	19 (4)
≥2	2 (5)	0	1 (<1)	0	3 (<1)	0
Total Pneumonia Events						
n	6	9	12	10	18	19
Chest X-ray/CT Scan Performed	6 (100)	9 (100)	10 (83)	8 (80)	16 (89)	17 (89)
Infiltrates	6 (100)	6 (67)	6 (50)	6 (60)	12 (67)	12 (63)
Did Not Show Infiltrates	0	3 (33)	4 (33)	1 (10)	4 (22)	4 (21)
Infiltrates Unknown	0	0	0	1 (10)	0	1 (5)
No Chest X-ray/CT Scan Performed	0	0	2 (17)	2 (20)	2 (11)	2 (11)
Hospitalised	2 (33)	6 (67)	8 (67)	7 (70)	10 (56)	13 (68)
Fatal	0	0	1 (8)	2 (20)	1 (6)	2 (11)
Symptoms Present						
Worsening Dyspnoea	3 (50)	8 (89)	10 (83)	6 (60)	13 (72)	14 (74)
Elevated WBC	5 (83)	6 (67)	7 (58)	4 (40)	12 (67)	10 (53)
Crackles/Rales	4 (67)	6 (67)	6 (50)	3 (30)	10 (56)	9 (47)
Increased Cough	1 (17)	5 (56)	7 (58)	7 (70)	8 (44)	12 (63)
Increased Sputum	2 (33)	8 (89)	4 (33)	3 (30)	6 (33)	11 (58)
Onset During COPD Exacerbation[1]	2 (33)	5 (56)	8 (67)	3 (30)	10 (56)	8 (42)

n (%)
Source: Japan Subgroup Report 200812 Table 3.29, Table 3.31 (Japan, Not-Japan), 200812 CSR Table 3.22, Table 3.23 (Overall)
Note: Table summarises event counts. Percentages are calculated using the number of pneumonias as the denominator.
Note: A chest x-ray/CT scan is associated with pneumonia if it is performed within the duration of the pneumonia or performed within -7 to +10 days (inclusive) of the date of onset.
Note: Pneumonia is considered to be supported by a chest x-ray/CT scan if there is an associated x-ray/CT scan which shows the presence of infiltrates.
Note: Summary only includes pneumonia events reported on the pneumonia eCRF page.
1.Pneumonia with an onset ≤14 days after onset of a moderate or severe COPD exacerbation.

胸部画像検査

日本人では治療期間中にみられた中等度又は重度の COPD 増悪のうち 95%以上（FF/UMEC/VI 群 95%、FF/VI+UMEC 群 100%）で胸部 X 線検査を実施しており、その結果 68%以上で浸潤は確認されなかった（表 2.7.4.5-68）。

日本人以外及び全体集団では中等度又は重度の COPD 増悪のうち浸潤が確認されたのは 7%以下であったが、中等度又は重度の COPD 増悪で胸部 X 線検査を実施したのは約半数（45～53%）であることから日本人と比較するのは困難である。

表 2.7.4.5-68　日本人、日本人以外及び全体集団における胸部画像検査（200812 試験、ITT 集団）

	Japan		Not-Japan		Overall	
	FF/UMEC/VI (N=40)	FF/VI + UMEC (N=38)	FF/UMEC/VI (N=487)	FF/VI + UMEC (N=490)	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI + UMEC (N=528)
Total number of on-treatment chest x-rays/CT scans taken	35	37	92	99	127	136
For which:						
X-ray/CT scan shows infiltrates	14 (40)	8 (22)	10 (11)	16 (16)	24 (19)	24 (18)
X-ray/CT scan does not show infiltrates	21 (60)	29 (78)	80 (87)	81 (82)	101 (80)	110 (81)
Infiltrates unknown/missing	0	0	2 (2)	2 (2)	2 (2)	2 (1)
Total number of moderate and severe on-treatment exacerbations	22	26	141	172	163	198
For which:						
Chest x-ray/CT scan performed	21 (95)	26 (100)	66 (47)	78 (45)	87 (53)	104 (53)
Chest x-ray/CT scan performed and shows infiltrates	6 (27)	3 (12)	5 (4)	10 (6)	11 (7)	13 (7)
Chest x-ray/CT scan performed and does not show infiltrates	15 (68)	23 (88)	59 (42)	66 (38)	74 (45)	89 (45)
Chest x-ray/CT scan performed and infiltrates unknown/missing	0	0	2 (1)	2 (1)	2 (1)	2 (1)
No chest x-ray/CT scan performed	1 (5)	0	75 (53)	94 (55)	76 (47)	94 (47)

n (%)
Source: Japan Subgroup Report 200812 Table 3.33 (Japan, Not-Japan), 200812 CSR Table 3.28 (Overall)
Note: A chest x-ray/CT scan is associated with pneumonia if it is performed within the duration of the pneumonia or performed within -7 to +10 days (inclusive) of the date of onset.
Note: A chest x-ray/CT scan is associated with an exacerbation if it is performed within the duration of the exacerbation or performed within -7 to +10 days (inclusive) of the date of onset.
Note: A single x-ray/CT scan can be associated with both pneumonia and an exacerbation.
Note: Summary includes on-treatment chest x-rays/CT scans which were associated with an on-treatment pneumonia and/or exacerbation.
Note: Percentages are based on the total number of assessments/events within each summary.

2.7.4.5.1.10.3.5.10.　心電図及びバイタルサイン

心電図異常

日本人ではベースライン時点で心電図異常を認めた被験者の割合は FF/VI+UMEC 群（42%、16 例）より FF/UMEC/VI 群（50%、20 例）で高かった（表 2.7.4.5-69）。ベースライン後のいずれかの時点で心電図異常を認めた被験者の割合（FF/UMEC/VI 群 44%、17 例、FF/VI+UMEC 群 30%、11 例）は、各治療群それぞれベースラインと比較して低かった。

日本人以外及び全体集団ではベースライン及びベースライン後のいずれかの時点での心電図異常を認めた被験者の割合はともに、両治療群で同様であった。

表 2.7.4.5-69　日本人におけるいずれかの群で 3%以上にみられた心電図異常値及びそれに対応する日本人以外及び全体集団の結果（200812 試験、ITT 集団）

	Japan		Not-Japan		Overall	
	FF/UMEC /VI (N=40)	FF/VI + UMEC (N=38)	FF/UMEC /VI (N=487)	FF/VI + UMEC (N=490)	FF/UMEC /VI (N=527)	FF/VI + UMEC (N=528)
Visit (Time point): Baseline						
n	40	38	487	490	527	528
Abnormal finding:						
Any finding	20 (50)	16 (42)	160 (33)	173 (35)	180 (34)	189 (36)
Atrial Fibrillation	0	1 (3)	10 (2)	15 (3)	10 (2)	16 (3)
Bifascicular Block	1 (3)	1 (3)	4 (<1)	7 (1)	5 (<1)	8 (2)
Ectopic Supraventricular rhythm	4 (10)	2 (5)	35 (7)	24 (5)	39 (7)	26 (5)
Ectopic Ventricular Rhythm	0	2 (5)	6 (1)	14 (3)	6 (1)	16 (3)
First Degree AV Block (PR Interval >200 msec)	6 (15)	6 (16)	31 (6)	35 (7)	37 (7)	41 (8)
Incomplete Right Bundle Branch Block	0	1 (3)	1 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	4 (<1)
Left Anterior Fascicular Block	2 (5)	2 (5)	35 (7)	37 (8)	37 (7)	39 (7)
Left Ventricular Hypertrophy	1 (3)	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)
Other Conduction	1 (3)	2 (5)	10 (2)	9 (2)	11 (2)	11 (2)
Right Bundle Branch Block	4 (10)	3 (8)	17 (3)	11 (2)	21 (4)	14 (3)
Septal Myocardial Infarction	1 (3)	1 (3)	5 (1)	6 (1)	6 (1)	7 (1)
ST Depression	3 (8)	1 (3)	18 (4)	21 (4)	21 (4)	22 (4)
T Wave Inversion	2 (5)	2 (5)	15 (3)	12 (2)	17 (3)	14 (3)
T Waves Flat	1 (3)	0	13 (3)	11 (2)	14 (3)	11 (2)
Wolff-Parkinson-White Syndrome	0	1 (3)	0	0	0	1 (<1)
Visit (Time point): Any time post-baseline						
n	39	37	456	463	495	500
Abnormal finding:						
Any finding	17 (44)	11 (30)	165 (36)	173 (37)	182 (37)	184 (37)
Atrial Fibrillation	1 (3)	1 (3)	10 (2)	15 (3)	11 (2)	16 (3)
Ectopic Supraventricular Rhythm	6 (15)	1 (3)	35 (8)	17 (4)	41 (8)	18 (4)
Ectopic Ventricular Rhythm	1 (3)	0	9 (2)	14 (3)	10 (2)	14 (3)
First Degree AV Block (PR Interval >200 msec)	3 (8)	3 (8)	31 (7)	30 (6)	34 (7)	33 (7)
Left Anterior Fascicular Block	1 (3)	0	36 (8)	43 (9)	37 (7)	43 (9)
Low QRS Voltage	1 (3)	0	0	0	1 (<1)	0
Other Abnormal Rhythm	1 (3)	0	0	2 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
Other Conduction	0	2 (5)	12 (3)	8 (2)	12 (2)	10 (2)
Right Bundle Branch Block	5 (13)	3 (8)	17 (4)	15 (3)	22 (4)	18 (4)
Septal Myocardial Infarction	1 (3)	1 (3)	6 (1)	4 (<1)	7 (1)	5 (1)
ST Depression	3 (8)	0	14 (3)	14 (3)	17 (3)	14 (3)
T Wave Inversion	1 (3)	1 (3)	18 (4)	10 (2)	19 (4)	11 (2)
T Waves Flat	1 (3)	0	16 (4)	21 (5)	17 (3)	21 (4)

n (%)
Source: Japan Subgroup Report 200812 Table 3.43 (Japan, Not-Japan), 200812 CSR Table 3.46 (Overall)
Note: ECG was collected at Week 24 Visit and Early Withdrawal Visit.

心電図測定値

日本人のベースラインの心電図測定値［QTc（F）、QTc（B）、心拍数、PR 間隔］は、日本人以外及び全体集団と同様に、治療群間で同程度であった（表 2.7.4.5-70）。日本人のベースライン後のいずれかの時点でみられたベースラインからの最大変化量の平均値は、日本人以外及び全体集団と同様に低値であった。

表 2.7.4.5-70　日本人、日本人以外及び全体集団における心電図の測定値
（200812 試験、ITT 集団）

	Japan		Not-Japan		Overall	
	FF/UMEC/VI (N=40)	FF/VI + UMEC (N=38)	FF/UMEC/VI (N=487)	FF/VI + UMEC (N=490)	FF/UMEC/VI (N=527)	FF/VI + UMEC (N=528)
QTc(F) (msec)						
Baseline						
n	40	38	485	490	525	528
Mean (SD)	421.6 (24.35)	417.1 (21.00)	411.2 (21.94)	411.6 (21.59)	412.0 (22.28)	412.0 (21.58)
Median (Min, Max)	422.0 (366, 481)	417.0 (380, 461)	409.0 (364, 533)	410.0 (343, 494)	410.0 (364, 533)	411.0 (343, 494)
Maximum Post-Baseline[1] Change from Baseline						
n	39	37	451	459	490	496
Mean (SD)	-4.0 (17.34)	-0.2 (18.37)	3.2 (15.68)	1.3 (17.85)	2.6 (15.92)	1.2 (17.88)
Median (Min, Max)	0.0 (-50, 28)	2.0 (-44, 47)	4.0 (-45, 45)	2.0 (-70, 91)	4.0 (-50, 45)	2.0 (-70, 91)
QTc(B) (msec)						
Baseline						
n	40	38	485	490	525	528
Mean (SD)	432.5 (22.93)	429.4 (21.53)	423.0 (24.56)	423.7 (24.34)	423.7 (24.55)	424.1 (24.18)
Median (Min, Max)	434.5 (378, 485)	431.0 (387, 472)	422.0 (366, 548)	422.0 (335, 510)	423.0 (366, 548)	423.0 (335, 510)
Maximum Post-Baseline[1] Change from Baseline						
n	39	37	451	459	490	496
Mean (SD)	-2.3 (20.11)	0.5 (21.92)	4.2 (18.73)	2.6 (21.35)	3.6 (18.91)	2.4 (21.38)
Median (Min, Max)	2.0 (-46, 40)	4.0 (-59, 45)	5.0 (-66, 65)	3.0 (-72, 101)	4.0 (-66, 65)	3.0 (-72, 101)
Heart Rate (beats/min)						
Baseline						
n	40	38	487	490	527	528
Mean (SD)	71.1 (12.81)	72.4 (11.33)	72.0 (12.27)	72.3 (12.67)	72.0 (12.30)	72.3 (12.57)
Median (Min, Max)	69.0 (51, 99)	72.0 (54, 97)	71.0 (45, 120)	71.0 (40, 120)	71.0 (45, 120)	71.0 (40, 120)
Maximum Post-Baseline[1] Change from Baseline						
n	39	37	456	461	495	498
Mean (SD)	1.8 (9.14)	0.5 (10.20)	0.9 (10.57)	1.5 (12.31)	1.0 (10.46)	1.4 (12.16)
Median (Min, Max)	2.0 (-19, 31)	0.0 (-24, 24)	1.0 (-58, 38)	0.0 (-59, 65)	1.0 (-58, 38)	0.0 (-59, 65)
PR Interval (msec)						
Baseline						
n	40	37	475	474	515	511
Mean (SD)	176.2 (24.95)	172.1 (21.85)	163.8 (26.07)	163.5 (27.41)	164.8 (26.17)	164.1 (27.12)
Median (Min, Max)	175.0 (128, 247)	169.0 (126, 217)	161.0 (77, 312)	159.0 (104, 293)	161.0 (77, 312)	159.0 (104, 293)
Maximum Post-Baseline[1] Change from Baseline						
n	38	36	439	442	477	478
Mean (SD)	-4.6 (13.32)	-3.0 (10.15)	1.7 (14.21)	0.8 (16.14)	1.2 (14.23)	0.5 (15.80)
Median (Min, Max)	-3.0 (-39, 23)	-1.5 (-29, 12)	1.0 (-58, 71)	1.5 (-89, 64)	1.0 (-58, 71)	1.0 (-89, 64)

Source: Japan Subgroup Report 200812 Table 3.39, Table 3.41 (Japan, Not-Japan), 200812 CSR Table 3.40, Table 3.41 (Overall)
1. Includes scheduled, unscheduled and study treatment discontinuation visits.
Note: Baseline is the most recent value prior to first dose of study treatment.
Note: ECG was collected at Week 24 Visit and Early Withdrawal Visit.

よって、心電図の評価より、日本人では日本人以外及び全体集団と同様に新たな安全性上の問題は認められなかった。

バイタルサイン

日本人のベースラインのバイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、脈拍数）の平均値は、日本人以外及び全体集団と同様に、両治療群で同程度であった。

日本人の FF/VI+UMEC 群では、収縮期血圧のベースライン後のいずれかの時点でみられたベースラインからの最大変化量の平均値（10.7 mmHg）が、日本人以外（4.6 mmHg）及び全体集団（5.0 mmHg）と比較して高かった。

その他のバイタルサインに関してはベースライン後のいずれかの時点でみられたベースラインからの最大変化量の平均値はすべての集団において全体的に低かった。

2.7.4.5.2. 外因性要因

本項では、COPD 患者の治療方針の決定に関連する外因性要因に基づいて安全性データを要約する。CTT116855 試験及び CTT116853 試験に関するサブグループごとの有害事象の要約を、2.7.4.5.2.2.（地域別）及び 2.7.4.5.2.3.（喫煙状況別）に示す。

2.7.4.5.2.1. サブグループ別の被験者数

2.7.4.5.2.1.1. CTT116855 試験

地域別及び喫煙状況別の被験者分布は、FF/UMEC/VI 群、FF/V 群及び UMEC/VI 群で同様であった（表 2.7.4.5-71）。一部のサブグループカテゴリーでは被験者数が少なかった（ITT 集団の 10%未満）。このように被験者数が比較的少ないサブグループについては、データのばらつきが予想されるため、ここでは安全性データを提示しない。また、データの解釈には注意を要する。これに該当するサブグループを以下に示す。

- 東欧：FF/UMEC/VI 群 7%、FF/VI 群 7%、UMEC/VI 群 6%
- 他の地域：すべての治療群で 5%

表 2.7.4.5-71 外因性要因のサブグループ別の被験者数（CTT116855 試験、ITT 集団）

Demographic Characteristic Subgroup	Number (%) of Subjects		
	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
Geographical Region, n	4151	4134	2070
Western Europe	1252 (30)	1274 (31)	638 (31)
Eastern Europe	282 (7)	270 (7)	133 (6)
Asia	654 (16)	660 (16)	330 (16)
North America	1071 (26)	1046 (25)	522 (25)
South America	684 (16)	680 (16)	344 (17)
Other	208 (5)	204 (5)	103 (5)
Smoking Status, n	4151	4134	2070
Current smoker	1436 (35)	1423 (34)	728 (35)
Former smoker	2715 (65)	2711 (66)	1342 (65)

Source: CTT116855 Additional Analysis Table 1.01

外因性要因のサブグループ別の曝露

いずれの治療群でも、曝露期間の平均日数について外因性要因のサブグループ間に特に差は認められなかった（表 2.7.4.5-72）。治療群間では、サブグループに関係なく曝露期間の平均日数は、FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比較して FF/UMEC/VI 群で高かった。

表 2.7.4.5-72　外因性要因のサブグループ別の曝露状況（CTT116855 試験、ITT 集団）

Subgroups	Statistic	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151	FF/VI 100/25 N=4134	UMEC/VI 62.5/25 N=2070
Overall ITT Population	n	4151	4134	2070
	Mean[1] (SD)	325.9 (94.94)	304.5 (116.19)	298.7 (120.82)
	Total Exposure[2]	3703.6	3446.8	1692.7
Geographical Region				
Western Europe	n	1252	1274	638
	Mean[1] (SD)	324.8 (96.56)	295.9 (123.80)	295.1 (123.92)
	Exposure[2]	1113.5	1032.2	515.5
Asia	n	654	660	330
	Mean[1] (SD)	337.8 (80.31)	320.4 (98.73)	317.9 (104.50)
	Exposure[2]	604.9	579.0	287.2
North America	n	1071	1046	522
	Mean[1] (SD)	310.3 (107.71)	283.2 (130.99)	270.5 (137.01)
	Exposure[2]	909.8	811.0	386.6
South America	n	684	680	344
	Mean[1] (SD)	340.5 (77.16)	331.0 (88.85)	327.2 (94.35)
	Exposure[2]	637.7	616.2	308.2
Smoking Status				
Current smoker	n	1436	1423	728
	Mean[1] (SD)	327.4 (91.74)	303.7 (116.22)	301.7 (118.81)
	Exposure[2]	1287.4	1183.4	601.3
Former smoker	n	2715	2711	1342
	Mean[1] (SD)	325.1 (96.60)	305.0 (116.19)	297.1 (121.91)
	Exposure[2]	2416.3	2263.4	1091.4

Source: CTT116855 CSR Table 3.001, CTT116855 Additional Analysis Table 3.004, Table 3.008
1. The units for mean exposure were days.
2. The units for total exposure were subject-years.

外因性要因のサブグループ別人口統計学的特性

アジア人被験者で、その他の地域すべての被験者と比較して体重が軽く BMI が低かったことを除けば、地域別の人口統計学的特性は概ね同様であった（表 2.7.4.5-73）。現喫煙者と比較して元喫煙者の被験者で年齢が高かった。

表 2.7.4.5-73　外因性要因のサブグループ別の人口統計学的特性の要約
（CTT116855 試験、ITT 集団）

Demographic Characteristic Subgroup	Gender		Mean Age (years)	Mean Height (cm)	Mean Weight (kg)	Mean BMI (kg/m^2)	Total Number N
	Male (%)	Female (%)					
Geographical Region							
Western Europe	64	36	64.2	169.4	78.09	27.11	3164
Eastern Europe	84	16	64.7	170.4	77.97	26.82	685
Asia	95	5	67.8	164.7	60.24	22.15	1644
North America	50	50	65.1	168.3	80.86	28.44	2639
South America	64	36	65.6	164.1	73.23	27.10	1708
Other	59	41	64.8	167.7	75.23	26.72	515
Smoking Status							
Current smoker	60	40	62.0	167.8	73.40	25.98	3587
Former smoker	70	30	67.0	167.3	75.86	26.96	6768

Source: CTT116855 Additional Analysis Table 1.05, Table 1.09
Note: Number of subjects for some categories was lower than the N values mentioned. The details are: Geographical region/Western Europe- for weight and BMI, N=3162 (instead of 3164); Geographical region/North America- for weight and BMI, N=2638 (instead of 2639).

2.7.4.5.2.1.2.　CTT116853 試験

外因性要因のサブグループ別の被験者数を表 2.7.4.5-74 に示す。

地域及び喫煙状況によるサブグループの被験者分布は、ITT 集団及び EXT 集団の双方で治療群を通じ同様であった（表 2.7.4.5-74）。一部の地域は被験者数が少なかったため、それらに関する結果の解釈には注意が必要である。

表 2.7.4.5-74　外因性要因のサブグループ別の被験者数
（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

Subgroup	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
Geographical region, n	911	899	210	220
Europe 1	194 (21)	192 (21)	53 (25)	57 (26)
Europe 2	215 (24)	214 (24)	74 (35)	70 (32)
Europe 3	186 (20)	190 (21)	55 (26)	66 (30)
Europe 4	169 (19)	163 (18)	28 (13)	27 (12)
Asia	56 (6)	50 (6)	0	0
Mexico	91 (10)	90 (10)	0	0
Smoking status, n	911	899	210	220
Current smoker	400 (44)	394 (44)	95 (45)	97 (44)
Former smoker	511 (56)	505 (56)	115 (55)	123 (56)

Source: CTT116853 Additional Analysis Table 1.01, Table 1.02

ITT 集団及び EXT 集団の曝露期間及び曝露量の範囲に、地域並びに喫煙状況の各サブグループにおいて治療群を通じ大きな差はなかった。

人口統計学的特性は、ITT 集団及び EXT 集団の双方においてすべてのサブグループで同様であったが、ITT 集団でアジア人の被験者は他の地域の被験者に比較し年齢がやや高く、BMI が低かった［表 2.7.4.5-75（ITT 集団）、表 2.7.4.5-76（EXT 集団）］。

表 2.7.4.5-75　全体集団における外因性要因のサブグループ別の人口統計学的特性の要約（CTT116853 試験、ITT 集団）

Subgroup	Gender		Mean Age, years	Mean Height (cm)	Mean Weight, kg	Mean BMI, kg/m^2	Total Number, N
	Male, n (%)	Female, n (%)					
Geographical region							
Europe 1	288 (75)	98 (25)	64.5	170.4	80.37	27.61	386
Europe 2	334 (78)	95 (22)	62.3	171.9	79.76	26.98	429
Europe 3	278 (74)	98 (26)	63.4	170.1	78.29	26.98	376
Europe 4	235 (71)	97 (29)	65.2	170.0	79.59	27.47	332
Asia	102 (96)	4 (4)	67.8	165.9	59.33	21.53	106
Mexico	104 (57)	77 (43)	63.2	161.7	71.36	27.32	181
Smoking status							
Current smoker	559 (70)	235 (30)	61.5	170.4	76.70	26.29	794
Former smoker	782 (77)	234 (23)	65.8	168.7	78.18	27.41	1016

Source: CTT116853 Additional Analysis Table 1.06, Table 1.07
Note: Percentages are based on the number of subjects within each subgroup.
Note: Only year of birth was collected. Age is derived at the date of the Pre-screening Visit. Day and month of birth are imputed as 30 June.

表 2.7.4.5-76　全体集団における外因性要因のサブグループ別の人口統計学的特性の要約（CTT116853 試験、EXT 集団）

Subgroup	Gender		Mean Age, years	Mean Height (cm)	Mean Weight, kg	Mean BMI, kg/m^2	Total Number, N
	Male, n (%)	Female, n (%)					
Geographical region							
Europe 1	86 (78)	24 (22)	64.0	170.1	79.25	27.25	110
Europe 2	121 (84)	23 (16)	62.5	171.9	78.16	26.44	144
Europe 3	79 (65)	42 (35)	62.6	168.8	79.56	27.80	121
Europe 4	33 (60)	22 (40)	67.3	167.5	79.92	28.57	55
Asia	0	0	-	-	-	-	0
Mexico	0	0	-	-	-	-	0
Smoking status							
Current smoker	131 (68)	61 (32)	60.5	169.9	77.73	26.81	192
Former smoker	188 (79)	50 (21)	65.9	170.1	80.13	27.70	238

Source: CTT116853 Additional Analysis Table 1.17, Table 1.18
Note: Percentages are based on the number of subjects within each subgroup.
Note: Only year of birth was collected. Age is derived at the date of the Pre-screening Visit. Day and month of birth were imputed as 30 June.

2.7.4.5.2.2.　地域別の有害事象

2.7.4.5.2.2.1.　CTT116855 試験

2.7.4.5.2.2.1.1.　治療期間中の有害事象の要約

4 つの地域サブグループ（西欧、アジア、北米及び南米）について検討したところ、各治療群において治療期間中の有害事象、重篤な有害事象（CEC 判定された重篤な有害事象を含む）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 duration at risk で調整した発現率は、ITT 集団と比較して南米の被験者で低かった。ITT 集団と比較して、治療期間中の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率が最も高かったのは、いずれの治療群でも北米の被験者であった。また、治療期間中の重篤な有害事象及び CEC 判定された重篤な有害事象の発現率が ITT 集団と比較して高かったのは、FF/UMEC/VI 群及び UMEC/VI 群の北米の被験者及び FF/VI 群のアジアの被験者であった。

治療期間中の死亡に至った有害事象の発現率は、各治療群内で西欧の被験者で低かった（表 2.7.4.5-77）。

表 2.7.4.5-77　治療期間中の有害事象の要約：地域別（CTT116855 試験、ITT 集団）

Population or subgroup category	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 in subgroup, n						
Overall ITT Population	4151		4134		2070	
Western Europe	1252		1274		638	
Asia	654		660		330	
North America	1071		1046		522	
South America	684		680		344	
Total duration at risk (subject-years)						
Overall ITT Population	3714.9		3457.9		1698.3	
Western Europe	1116.9		1035.6		517.2	
Asia	606.6		580.8		288.1	
North America	912.7		813.8		388.0	
South America	639.5		618.1		309.1	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
Any On-treatment AE						
Overall ITT Population	2897 (70)	2628.6 [9765]	2800 (68)	2593.7 [8969]	1429 (69)	2580.3 [4382]
Western Europe	880 (70)	2580.4 [2882]	845 (66)	2539.5 [2630]	436 (68)	2581.2 [1335]
Asia	485 (74)	2619.3 [1589]	498 (75)	2765.1 [1606]	244 (74)	2659.1 [766]
North America	790 (74)	3310.1 [3021]	739 (71)	3273.4 [2664]	360 (69)	3020.7 [1172]
South America	404 (59)	1712.2 [1095]	389 (57)	1664.9 [1029]	217 (63)	1795.7 [555]
Any On-treatment Fatal SAE						
Overall ITT Population	68 (2)	26.4 [98]	76 (2)	27.8 [96]	49 (2)	38.3 [65]
Western Europe	19 (2)	17.0 [19]	17 (1)	19.3 [20]	11 (2)	21.3 [11]
Asia	11 (2)	23.1 [14]	15 (2)	41.3 [24]	6 (2)	41.7 [12]
North America	18 (2)	47.1 [43]	15 (1)	23.3 [19]	13 (2)	43.8 [17]
South America	14 (2)	23.5 [15]	19 (3)	35.6 [22]	10 (3)	48.5 [15]
Any On-treatment SAE						
Overall ITT Population	895 (22)	431.8 [1604]	850 (21)	423.7 [1465]	470 (23)	443.4 [753]
Western Europe	272 (22)	411.9 [460]	262 (21)	401.7 [416]	149 (23)	427.3 [221]
Asia	167 (26)	499.5 [303]	179 (27)	547.5 [318]	80 (24)	472.1 [136]
North America	264 (25)	619.1 [565]	228 (22)	543.1 [442]	124 (24)	556.7 [216]
South America	84 (12)	179.8 [115]	86 (13)	234.6 [145]	55 (16)	252.4 [78]
Any On-treatment Adjudicated Serious Adverse Reports						
Overall ITT Population	891 (21)	323.3 [1201]	850 (21)	326.8 [1130]	469 (23)	353.9 [601]
Western Europe	272 (22)	327.7 [366]	262 (21)	333.1 [345]	149 (23)	369.3 [191]
Asia	165 (25)	382.4 [232]	179 (27)	406.3 [236]	80 (24)	388.8 [112]
North America	262 (24)	393.4 [359]	228 (22)	389.5 [317]	124 (24)	394.3 [153]
South America	84 (12)	157.9 [101]	86 (13)	179.6 [111]	54 (16)	210.3 [65]
Any On-treatment Adjudicated Non-fatal Serious Adverse Reports						
Overall ITT Population	834 (20)	304.5 [1131]	791 (19)	304.2 [1052]	429 (21)	324.4 [551]
Western Europe	254 (20)	310.7 [347]	248 (19)	315.8 [327]	141 (22)	348.0 [180]
Asia	154 (24)	362.7 [220]	171 (26)	380.5 [221]	75 (23)	368.0 [106]
North America	249 (23)	373.6 [341]	214 (20)	369.9 [301]	113 (22)	360.8 [140]
South America	74 (11)	136.0 [87]	70 (10)	148.9 [92]	43 (13)	174.7 [54]

Population or subgroup category	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
Any On-treatment Adjudicated Fatal Serious Adverse Reports						
Overall ITT Population	70 (2)	18.8 [70]	78 (2)	22.6 [78]	50 (2)	29.4 [50]
Western Europe	19 (2)	17.0 [19]	18 (1)	17.4 [18]	11 (2)	21.3 [11]
Asia	12 (2)	19.8 [12]	15 (2)	25.8 [15]	6 (2)	20.8 [6]
North America	18 (2)	19.7 [18]	16 (2)	19.7 [16]	13 (2)	33.5 [13]
South America	14 (2)	21.9 [14]	19 (3)	30.7 [19]	11 (3)	35.6 [11]
Any On-treatment AE Leading to Permanent Discontinuation of Study Treatment or Withdrawal from the Study						
Overall ITT Population	252 (6)	92.1 [342]	327 (8)	128.7 [445]	187 (9)	144.3 [245]
Western Europe	87 (7)	96.7 [108]	114 (9)	143.9 [149]	58 (9)	133.4 [69]
Asia	36 (6)	75.8 [46]	55 (8)	137.7 [80]	24 (7)	121.5 [35]
North America	75 (7)	137.0 [125]	98 (9)	175.7 [143]	57 (11)	213.9 [83]
South America	20 (3)	32.8 [21]	34 (5)	68.0 [42]	21 (6)	77.7 [24]

Source: CTT116855 CSR Table 3.007, CTT116855 Additional Analysis Table 3.015
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: The geographical regions of Eastern Europe and Other region were not included in the summary table due to the small proportion of subjects in each treatment group (each ≤7%).

2.7.4.5.2.2.1.2. 治療期間中のよくみられた有害事象

全体として、治療期間中の有害事象の発現率は、各治療群において北米の被験者で最も高く、南米の被験者で最も低かった。各治療群において、上位 10 事象の治療期間中のよくみられた有害事象のうち、口腔カンジダ症は他の地域の被験者と比較して北米の被験者で最も高かった。一方、慢性閉塞性肺疾患、肺炎及び上気道感染の発現率は、他の地域の被験者と比較してアジアの被験者で最も高かった（表 2.7.4.5-78）。

表 2.7.4.5-78　治療期間中によくみられた有害事象（各治療群の上位 10 事象）：地域別（CTT116855 試験、ITT 集団）

Adverse Event PT	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151				FF/VI 100/25 N=4134				UMEC/VI 62.5/25 N=2070			
	W Eur	Asia	N Am	S Am	W Eur	Asia	N Am	S Am	W Eur	Asia	N Am	S Am
No. subjects in subgroup, n	1252	654	1071	684	1274	660	1046	680	638	330	522	344
Total duration at risk (subject-yrs)	1116.9	606.6	912.7	639.5	1035.6	580.8	813.8	618.1	517.2	288.1	388.0	309.1
	Rate [#][1]											
Any On-treatment AE	2580.4 [2882]	2619.3 [1589]	3310.1 [3021]	1712.2 [1095]	2539.5 [2630]	2765.1 [1606]	3273.4 [2664]	1664.9 [1029]	2581.2 [1335]	2659.1 [766]	3020.7 [1172]	1795.7 [555]
ウイルス性上気道感染	255.2 [285]	250.6 [152]	111.8 [102]	153.2 [98]	249.1 [258]	285.8 [166]	100.8 [82]	155.3 [96]	235.9 [122]	270.8 [78]	90.2 [35]	148.8 [46]
慢性閉塞性肺疾患	148.6 [166]	220.9 [134]	180.8 [165]	64.1 [41]	169.0 [175]	234.2 [136]	208.9 [170]	80.9 [50]	212.7 [110]	260.4 [75]	239.7 [93]	106.8 [33]
頭痛	133.4 [149]	24.7 [15]	57.0 [52]	114.1 [73]	114.9 [119]	27.5 [16]	82.3 [67]	92.2 [57]	127.6 [66]	31.2 [9]	56.7 [22]	74.4 [23]
背部痛	66.3 [74]	24.7 [15]	31.8 [29]	67.2 [43]	57.9 [60]	15.5 [9]	39.3 [32]	55.0 [34]	83.1 [43]	27.8 [8]	43.8 [17]	64.7 [20]
肺炎	68.9 [77]	153.3 [93]	110.7 [101]	45.3 [29]	52.1 [54]	170.5 [99]	111.8 [91]	53.4 [33]	58.0 [30]	69.4 [20]	49.0 [19]	51.8 [16]
咳嗽	70.7 [79]	23.1 [14]	44.9 [41]	12.5 [8]	47.3 [49]	34.4 [20]	47.9 [39]	6.5 [4]	73.5 [38]	10.4 [3]	59.3 [23]	19.4 [6]
呼吸困難	46.6 [52]	9.9 [6]	21.9 [20]	7.8 [5]	50.2 [52]	5.2 [3]	57.8 [47]	3.2 [2]	59.9 [31]	3.5 [1]	43.8 [17]	19.4 [6]
口腔カンジダ症	45.7 [51]	36.3 [22]	100.8 [92]	28.1 [18]	56.0 [58]	34.4 [20]	73.7 [60]	17.8 [11]	23.2 [12]	6.9 [2]	69.6 [27]	12.9 [4]
関節痛	44.8 [50]	14.8 [9]	43.8 [40]	36.0 [23]	28.0 [29]	10.3 [6]	41.8 [34]	24.3 [15]	54.1 [28]	6.9 [2]	28.4 [11]	22.6 [7]
上気道感染	44.8 [50]	333.0 [202]	97.5 [89]	20.3 [13]	39.6 [41]	340.9 [198]	102.0 [83]	25.9 [16]	25.1 [13]	315.9 [91]	92.8 [36]	19.4 [6]
副鼻腔炎	24.2 [27]	1.6 [1]	75.6 [69]	12.5 [8]	18.3 [19]	1.7 [1]	82.3 [67]	29.1 [18]	19.3 [10]	13.9 [4]	61.9 [24]	19.4 [6]
気管支炎	20.6 [23]	77.5 [47]	48.2 [44]	82.9 [53]	17.4 18]	103.3 [60]	45.5 [37]	77.7 [48]	11.6 [6]	76.4 [22]	56.7 [22]	100.3 [31]
咽頭炎	20.6 [23]	56.0 [34]	5.5 [5]	48.5 [31]	10.6 [11]	60.3 [35]	9.8 [8]	42.1 [26]	19.3 [10]	72.9 [21]	5.2 [2]	61.5 [19]

Source: CTT116855 Additional Analysis Table 3.022, Table 3.033
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
Note: The geographical regions of Eastern Europe and Other were not included in the summary table due to the small proportion of subjects in each treatment group (each ≤7%).
N Am=North America, S Am= South America, W Eur=Western Europe

2.7.4.5.2.2.1.3. 治療期間中の死亡に至った有害事象

治療期間中に発現した死亡に至った有害事象の duration at risk で調整した発現率は、各治療群においてアジア、北米及び南米の被験者と比較して西欧の被験者で低かった。PT レベルで、治療期間中のよくみられた死亡に至った有害事象（いずれかの治療群で 5.0/1000 人・年以上）は、FF/UMEC/VI 群では認められず、FF/VI 群では慢性閉塞性肺疾患及び肺炎であった（いずれもアジアの被験者で報告された）（表 2.7.4.5-79）。

CEC 判定された死亡に至った有害事象の地域別発現率についても、結果は同様であった。

表 2.7.4.5-79　いずれかの治療群で発現率が 5.0/1000 人・年以上の治療期間中の死亡に至った有害事象：地域別（CTT116855 試験、ITT 集団）

Adverse Event SOC PT	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151				FF/VI 100/25 N=4134				UMEC/VI 62.5/25 N=2070			
	W Eur	Asia	N Am	S Am	W Eur	Asia	N Am	S Am	W Eur	Asia	N Am	S Am
Number of subjects in subgroup, n	1252	654	1071	684	1274	660	1046	680	638	330	522	344
Total duration at risk (subject-years)	1116.9	606.6	912.7	639.5	1035.6	580.8	813.8	618.1	517.2	288.1	388.0	309.1
	Rate [#][1]											
Any Fatal SAE	17.0 [19]	23.1 [14]	47.1 [43]	23.5 [15]	19.3 [20]	41.3 [24]	23.3 [19]	35.6 [22]	21.3 [11]	41.7 [12]	43.8 [17]	48.5 [15]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5.4 [6]	8.2 [5]	12.1 [11]	3.1 [2]	4.8 [5]	20.7 [12]	7.4 [6]	6.5 [4]	5.8 [3]	17.4 [5]	15.5 [6]	19.4 [6]
慢性閉塞性肺疾患	2.7 [3]	4.9 [3]	4.4 [4]	3.1 [2]	3.9 [4]	15.5 [9]	4.9 [4]	4.9 [3]	1.9 [1]	6.9 [2]	7.7 [3]	9.7 [3]
肺塞栓症	0	1.6 [1]	0	0	0	0	0	0	0	6.9 [2]	2.6 [1]	0
心臓障害	3.6 [4]	1.6 [1]	7.7 [7]	7.8 [5]	3.9 [4]	1.7 [1]	4.9 [4]	8.1 [5]	3.9 [2]	10.4 [3]	7.7 [3]	3.2 [1]
心肺停止	0.9 [1]	0	1.1 [1]	3.1 [2]	0	0	2.5 [2]	3.2 [2]	0	6.9 [2]	5.2 [2]	3.2 [1]
感染症および寄生虫症	0	6.6 [4]	6.6 [6]	4.7 [3]	1.0 [1]	10.3 [6]	1.2 [1]	4.9 [3]	3.9 [2]	6.9 [2]	10.3 [4]	6.5 [2]
肺炎	0	4.9 [3]	2.2 [2]	4.7 [3]	0	5.2 [3]	1.2 [1]	0	1.9 [1]	0	5.2 [2]	0

Source: CTT116855 Additional Analysis Table 3.041
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
Note: The geographical regions of Eastern Europe and Other region were not included in the summary table due to the small proportion of subjects in each treatment group (each ≤7%).

2.7.4.5.2.2.1.4. 治療期間中の重篤な有害事象

治療期間中の重篤な有害事象の duration at risk で調整した発現率は、各治療群において、西欧、アジア及び北米と比較して南米の被験者で低かった。最もよくみられた重篤な有害事象（いずれかの治療群で 10/1000 人・年以上）については、各治療群とも、アジアで慢性閉塞性肺疾患の発現率が高く、FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群で、肺炎の発現率が高かった（表 2.7.4.5-80）。

CEC 判定された重篤な有害事象の地域別発現割合についても、4 つの地域について結果は同様であった。

表 2.7.4.5-80　いずれかの治療群で発現率が 10/1000 人・年以上の治療期間中の重篤な有害事象：地域別（CTT116855 試験、ITT 集団）

Adverse Event SOC PT	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151				FF/VI 100/25 N=4134				UMEC/VI 62.5/25 N=2070			
	W Eur	Asia	N Am	S Am	W Eur	Asia	N Am	S Am	W Eur	Asia	N Am	S Am
Number of subjects in subgroup, n	1252	654	1071	684	1274	660	1046	680	638	330	522	344
Total duration at risk (subject-years)	1116.9	606.6	912.7	639.5	1035.6	580.8	813.8	618.1	517.2	288.1	388.0	309.1
	Rate [#][1]											
Any SAE	411.9 [460]	499.5 [303]	619.1 [565]	179.8 [115]	401.7 [416]	547.5 [318]	543.1 [442]	234.6 [145]	427.3 [221]	472.1 [136]	556.7 [216]	252.4 [78]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	165.6 [185]	257.2 [156]	241.1 [220]	65.7 [42]	177.7 [184]	266.9 [155]	244.5 [199]	90.6 [56]	210.7 [109]	291.6 [84]	293.8 [114]	119.7 [37]
慢性閉塞性肺疾患	139.7 [156]	219.2 [133]	180.8 [165]	62.5 [40]	155.5 [161]	230.7 [134]	197.8 [161]	80.9 [50]	193.3 [100]	256.9 [74]	234.5 [91]	106.8 [33]
急性呼吸不全	0.9 [1]	11.5 [7]	19.7 [18]	0	1.9 [2]	6.9 [4]	12.3 [10]	0	7.7 [4]	10.4 [3]	28.4 [11]	3.2 [1]
呼吸不全	7.2 [8]	6.6 [4]	12.1 [11]	0	1.9 [2]	5.2 [3]	13.5 [11]	6.5 [4]	0	0	10.3 [4]	3.2 [1]
肺塞栓症	2.7 [3]	3.3 [2]	2.2 [2]	0	1.9 [2]	0	4.9 [4]	0	1.9 [1]	10.4 [3]	2.6 [1]	3.2 [1]
感染症および寄生虫症	74.3 [83]	130.2 [79]	116.1 [106]	40.7 [26]	62.8 [65]	158.4 [92]	108.1 [88]	58.2 [36]	54.1 [28]	69.4 [20]	97.9 [38]	42.1 [13]
肺炎	42.1 [47]	94.0 [57]	63.6 [58]	29.7 [19]	21.2 [22]	103.3 [60]	57.8 [47]	34.0 [21]	34.8 [18]	31.2 [9]	30.9 [12]	19.4 [6]
敗血症	1.8 [2]	1.6 [1]	7.7 [7]	0	1.0 [1]	1.7 [1]	7.4 [6]	0	0	3.5 [1]	12.9 [5]	0
心臓障害	44.8 [50]	23.1 [14]	62.5 [57]	23.5 [15]	30.9 [32]	29.3 [17]	35.6 [29]	16.2 [10]	54.1 [28]	24.3 [7]	43.8 [17]	22.6 [7]
うっ血性心不全	2.7 [3]	1.6 [1]	21.9 [20]	1.6 [1]	1.9 [2]	1.7 [1]	6.1 [5]	0	0	10.4 [3]	2.6 [1]	12.9 [4]
心房細動	6.3 [7]	0	12.1 [11]	4.7 [3]	4.8 [5]	3.4 [2]	6.1 [5]	1.6 [1]	1.9 [1]	0	5.2 [2]	3.2 [1]
急性心筋梗塞	5.4 [6]	1.6 [1]	5.5 [5]	0	0	1.7 [1]	3.7 [3]	3.2 [2]	3.9 [2]	0	10.3 [4]	0
腎および尿路障害	5.4 [6]	1.6 [1]	6.6 [6]	1.6 [1]	7.7 [8]	3.4 [2]	18.4 [15]	9.7 [6]	7.7 [4]	3.5 [1]	20.6 [8]	0
急性腎障害	3.6 [4]	0	1.1 [1]	1.6 [1]	1.0 [1]	0	6.1 [5]	3.2 [2]	1.9 [1]	0	18.0 [7]	0

Source: CTT116855 Additional Analysis Table 3.052
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
Note: The geographical regions of Eastern Europe and Other region were not included in the summary table due to the small proportion of subjects in each treatment group (each ≤7%).

2.7.4.5.2.2.1.5. 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

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 duration at risk で調整した発現率は、各治療群において、北米で最も高く、南米で最も低かった。よくみられた有害事象（いずれかの治療群で 10/1000 人・年以上）は、慢性閉塞性肺疾患、呼吸困難、咳嗽及び肺炎で、各治療群内で、4 つの地域間に特に差は認められなかった（表 2.7.4.5-81）。

表 2.7.4.5-81　いずれかの治療群で発現率が 10/1000 人・年以上の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：地域別（CTT116855 試験、ITT 集団）

Adverse Event SOC PT	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151				FF/VI 100/25 N=4134				UMEC/VI 62.5/25 N=2070			
	W Eur	Asia	N Am	S Am	W Eur	Asia	N Am	S Am	W Eur	Asia	N Am	S Am
Number of subjects in subgroup, n	1252	654	1071	684	1274	660	1046	680	638	330	522	344
Total duration at risk (subject-years)	1116.9	606.6	912.7	639.5	1035.6	580.8	813.8	618.1	517.2	288.1	388.0	309.1
	Rate [#][1]											
Any AEs Leading to Permanent Discontinuation of Study Treatment or Withdrawal from Study	96.7 [108]	75.8 [46]	137.0 [125]	32.8 [21]	143.9 [149]	137.7 [80]	175.7 [143]	68.0 [42]	133.4 [69]	121.5 [35]	213.9 [83]	77.7 [24]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	31.3 [35]	23.1 [14]	51.5 [47]	6.3 [4]	55.0 [57]	53.4 [31]	73.7 [60]	17.8 [11]	59.9 [31]	59.0 [17]	121.1 [47]	35.6 [11]
慢性閉塞性肺疾患	17.0 [19]	11.5 [7]	27.4 [25]	6.3 [4]	26.1 [27]	39.6 [23]	35.6 [29]	12.9 [8]	34.8 [18]	41.7 [12]	64.4 [25]	22.6 [7]
呼吸困難	6.3 [7]	0	4.4 [4]	0	15.4 [16]	0	20.9 [17]	1.6 [1]	11.6 [6]	0	10.3 [4]	0
咳嗽	1.8 [2]	0	1.1 [1]	0	2.9 [3]	0	2.5 [2]	0	3.9 [2]	0	10.3 [4]	0
感染症および寄生虫症	6.3 [7]	26.4 [16]	20.8 [19]	7.8 [5]	16.4 [17]	36.2 [21]	18.4 [15]	9.7 [6]	13.5 [7]	24.3 [7]	23.2 [9]	9.7 [3]
肺炎	4.5 [5]	11.5 [7]	9.9 [9]	6.3 [4]	6.8 [7]	22.4 [13]	9.8 [8]	3.2 [2]	7.7 [4]	6.9 [2]	7.7 [3]	0

Source: CTT116855 Additional Analysis Table 3.109
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
Note: The geographical regions of Eastern Europe and Other region were not included in the summary table due to the small proportion of subjects in each treatment group (each ≤7%).

2.7.4.5.2.2.1.6. 治療期間中の注目すべき有害事象

各治療群において注目すべき有害事象の心血管系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の発現率は、西欧、アジア及び南米の被験者と比較して北米の被験者で高かった。注目すべき有害事象の肺炎グループの発現率は、他の地域の被験者と比較してアジアの被験者で高かった（表 2.7.4.5-82）。

各治療群内において死亡又は入院／入院延長に至った注目すべき有害事象については、注目すべき有害事象グループの心血管系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に該当する事象の発現率が、西欧、アジア及び南米の被験者と比較して北米の被験者で高かった。肺炎グループの発現率は、アジアの被験者で、他の 3 つの地域の被験者と比較して高かった。

表 2.7.4.5-82　治療期間中の注目すべき有害事象：地域別（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			
Special Interest Group	W Eur	Asia	N Am	S Am	W Eur	Asia	N Am	S Am	W Eur	Asia	N Am	S Am
Number of subjects in subgroup, n	1252	654	1071	684	1274	660	1046	680	638	330	522	344
Total duration at risk (subject-years)	1116.9	606.6	912.7	639.5	1035.6	580.8	813.8	618.1	517.2	288.1	388.0	309.1
	Rate [#][1]											
抗コリン作動性症候群（SMQ）	51.0 [57]	59.3 [36]	85.5 [78]	31.3 [20]	44.4 [46]	39.6 [23]	67.6 [55]	25.9 [16]	59.9 [31]	59.0 [17]	51.5 [20]	25.9 [8]
喘息／気管支痙攣（SMQ）	5.4 [6]	4.9 [3]	17.5 [16]	0	1.9 [2]	6.9 [4]	23.3 [19]	1.6 [1]	1.9 [1]	17.4 [5]	15.5 [6]	9.7 [3]
心血管系作用	143.3 [160]	128.6 [78]	238.9 [218]	100.1 [64]	134.2 [139]	175.6 [102]	211.3 [172]	84.1 [52]	160.5 [83]	128.4 [37]	188.1 [73]	110.0 [34]
骨ミネラル濃度の減少及び関連した骨折	23.3 [26]	19.8 [12]	60.3 [55]	21.9 [14]	25.1 [26]	22.4 [13]	34.4 [28]	27.5 [17]	27.1 [14]	10.4 [3]	41.2 [16]	9.7 [3]
カリウムへの作用	3.6 [4]	16.5 [10]	20.8 [19]	0	1.9 [2]	15.5 [9]	16.0 [13]	1.6 [1]	5.8 [3]	3.5 [1]	7.7 [3]	3.2 [1]
消化管の閉塞（SMQ）	1.8 [2]	0	5.5 [5]	4.7 [3]	2.9 [3]	3.4 [2]	4.9 [4]	0	0	3.5 [1]	0	0
高血糖／糖尿病の発症（SMQ）	43.9 [49]	49.5 [30]	67.9 [62]	29.7 [19]	30.9 [32]	41.3 [24]	66.4 [54]	19.4 [12]	59.9 [31]	31.2 [9]	72.2 [28]	16.2 [5]
過敏症	50.1 [56]	72.5 [44]	92.0 [84]	46.9 [30]	48.3 [50]	96.4 [56]	78.6 [64]	50.2 [31]	52.2 [27]	59.0 [17]	87.6 [34]	45.3 [14]
肺炎を除く下気道感染	39.4 [44]	95.6 [58]	55.9 [51]	98.5 [63]	42.5 [44]	122.2 [71]	51.6 [42]	116.5 [72]	25.1 [13]	100.7 [29]	82.5 [32]	126.2 [39]
局所ステロイド作用	125.4 [140]	75.8 [46]	169.8 [155]	61.0 [39]	122.6 [127]	70.6 [41]	140.1 [114]	59.9 [37]	88.9 [46]	55.5 [16]	113.4 [44]	42.1 [13]
眼への作用	21.5 [24]	13.2 [8]	23.0 [21]	4.7 [3]	17.4 [18]	18.9 [11]	14.7 [12]	8.1 [5]	11.6 [6]	27.8 [8]	12.9 [5]	6.5 [2]
肺炎	69.8 [78]	173.1 [105]	121.6 [111]	50.0 [32]	57.0 [59]	204.9 [119]	116.7 [95]	58.2 [36]	59.9 [31]	79.8 [23]	51.5 [20]	51.8 [16]
振戦	5.4 [6]	1.6 [1]	1.1 [1]	0	1.9 [2]	0	0	1.6 [1]	3.9 [2]	0	5.2 [2]	0
尿閉	0	0	6.6 [6]	0	2.9 [3]	1.7 [1]	8.6 [7]	1.6 [1]	7.7 [4]	0	5.2 [2]	3.2 [1]

Source: CTT116855 Additional Analysis Table 3.123
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
Note: The geographical regions of Eastern Europe and Other region were not included in the summary table due to the small proportion of subjects in each treatment group (each ≤7%).

2.7.4.5.2.2.2. CTT116853 試験

治療期間中の地域別の有害事象の要約を表 2.7.4.5-83 に示す。

ITT 集団：ITT 集団と比較して、FF/UMEC/VI 群の欧州 1 地域のサブグループでは治療期間中の有害事象、治験薬と因果関係がある有害事象、重篤な有害事象、CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象、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が高かったが、両治療群ともいずれの地域別サブグループでも他に一貫した相違のパターンは認められなかった。
EXT 集団：EXT 集団と比較して、両治療群ともいずれの地域別サブグループでも一貫した相違のパターンは認められなかった。

表 2.7.4.5-83 治療期間中の有害事象の要約：地域別
（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

	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
Any On-Treatment AE				
Overall Population	354 (38.9)	339 (37.7)	100 (47.6)	122 (55.5)
Europe 1	95 (49)	76 (40)	27 (51)	30 (53)
Europe 2	85 (40)	89 (42)	34 (46)	44 (63)
Europe 3	57 (31)	60 (32)	24 (44)	34 (52)
Europe 4	53 (31)	49 (30)	15 (54)	14 (52)
Asia	24 (43)	21 (42)	0	0
Mexico	40 (44)	44 (49)	0	0
Any On-Treatment Drug-Related AE[1]				
Overall Population	46 (5.0)	41 (4.6)	8 (3.8)	17 (7.7)
Europe 1	19 (10)	20 (10)	1 (2)	8 (14)
Europe 2	7 (3)	3 (1)	2 (3)	1 (1)
Europe 3	6 (3)	7 (4)	4 (7)	6 (9)
Europe 4	7 (4)	7 (4)	1 (4)	2 (7)
Asia	4 (7)	2 (4)	0	0
Mexico	3 (3)	2 (2)	0	0
Any On-Treatment SAE				
Overall Population	49 (5.4)	51 (5.7)	21 (10.0)	28 (12.7)
Europe 1	16 (8)	14 (7)	7 (13)	7 (12)
Europe 2	9 (4)	14 (7)	4 (5)	12 (17)
Europe 3	4 (2)	10 (5)	6 (11)	7 (11)
Europe 4	10 (6)	4 (2)	4 (14)	2 (7)
Asia	3 (5)	3 (6)	0	0
Mexico	7 (8)	6 (7)	0	0
Any On-Treatment Adjudicated Non-Fatal Serious Adverse Report				
Overall Population	45 (4.9)	47 (5.2)	19 (9.0)	27 (12.3)
Europe 1	16 (8)	13 (7)	7 (13)	7 (12)
Europe 2	7 (3)	14 (7)	3 (4)	12 (17)
Europe 3	4 (2)	8 (4)	5 (9)	6 (9)
Europe 4	9 (5)	4 (2)	4 (14)	2 (7)
Asia	3 (5)	3 (6)	0	0
Mexico	6 (7)	5 (6)	0	0
Any On-Treatment AE Leading to Discontinuation of Study Treatment or Withdrawal from Study				
Overall Population	28 (3.1)	25 (2.8)	10 (4.8)	9 (4.1)
Europe 1	16 (8)	9 (5)	7 (13)	5 (9)
Europe 2	2 (<1)	2 (<1)	1 (1)	0

	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
Europe 3	2 (1)	4 (2)	1 (2)	2 (3)
Europe 4	5 (3)	5 (3)	1 (4)	2 (7)
Asia	1 (2)	2 (4)	0	0
Mexico	2 (2)	3 (3)	0	0

Source: CTT116853 Additional Analysis Table 3.66, Table 3.76, CTT116853 CSR Table 3.004, Table 3.005
1. Investigator's judgement of causality.

FF/UMEC/VI 群でよくみられた上位 3 つの有害事象の種類は、地域別サブグループのいずれでも ITT 集団及び EXT 集団の場合と類似していた。

ITT 集団（表 2.7.4.2-39）と比較して、FF/UMEC/VI 群のアジア地域のサブグループでは、注目すべき有害事象の肺炎グループに該当する事象の発現割合が高かった［7.1%（4 例）、ITT 集団：2.2%（20 例）］。人種別のアジア人サブグループでも同じ結果が認められた（2.7.4.5.1.4.2.）。それ以外は注目すべき有害事象の心血管系作用グループ及び肺炎グループの発現割合に、いずれの治療群でも ITT 集団と比較して地域別サブグループで大きな差は認められなかった。

2.7.4.5.2.3. 喫煙状況別の有害事象

2.7.4.5.2.3.1. CTT116855 試験

2.7.4.5.2.3.1.1. 治療期間中の有害事象の要約

治療期間中の有害事象の喫煙状況別の要約については、死亡に至った有害事象及び CEC 判定された死亡に至った有害事象についてのみ集計を実施した。全体として、各治療群おいて、死亡に至った有害事象及び CEC 判定された死亡に至った有害事象の duration at risk で調整した発現率において、現喫煙者及び元喫煙者で、ITT 集団と比較して特に差は認められなかった（表 2.7.4.5-84）。

表 2.7.4.5-84 治療期間中の有害事象の要約：喫煙状況別（CTT116855 試験、ITT 集団）

Population or subgroup category	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 in subgroup, n						
Overall ITT Population	4151		4134		2070	
Current Smoker	1436		1423		728	
Former Smoker	2715		2711		1342	
Total duration at risk (subject-years)						
Overall ITT Population	3714.9		3457.9		1698.3	
Current Smoker	1291.3		1187.2		603.2	
Former Smoker	2423.6		2270.8		1095.0	
	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]	n (%)	Rate [#][1]
Any On-treatment Fatal SAE						
Overall ITT Population	68 (2)	26.4 [98]	76 (2)	27.8 [96]	49 (2)	38.3 [65]
Current Smoker	25 (2)	24.8 [32]	23 (2)	23.6 [28]	12 (2)	19.9 [12]

Population or subgroup category	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
Former Smoker	43 (2)	27.2 [66]	53 (2)	29.9 [68]	37 (3)	48.4 [53]
Any On-treatment Adjudicated Fatal Serious Adverse Reports						
Overall ITT Population	70 (2)	18.8 [70]	78 (2)	22.6 [78]	50 (2)	29.4 [50]
Current Smoker	27 (2)	20.9 [27]	23 (2)	19.4 [23]	13 (2)	21.6 [13]
Former Smoker	43 (2)	17.7 [43]	55 (2)	24.2 [55]	37 (3)	33.8 [37]

Source: CTT116855 CSR Table 3.007, CTT116855 Additional Analysis Table 3.045, Table 3.091
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

2.7.4.5.2.3.1.2. 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有害事象

各治療群において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率は、現喫煙者と比較して元喫煙者で高かった（表 2.7.4.5-85）。各治療群内で、現喫煙者及び元喫煙者について、注目すべき有害事象の肺炎グループに該当する事象で死亡又は入院／入院延長に至った事象の発現率に特に差は認められなかった。

表 2.7.4.5-85 注目すべき有害事象の肺炎グループ：喫煙状況別（CTT116855 試験、ITT 集団）

Special Interest Group	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 N=4151		FF/VI 100/25 N=4134		UMEC/VI 62.5/25 N=2070	
	Current	Former	Current	Former	Current	Former
Number of subjects in subgroup, n	1436	2715	1423	2711	728	1342
Total duration at risk (subject-years)	1291.3	2423.6	1187.2	2270.8	603.2	1095.0
	Rate [#][1]					
肺炎	74.3 [96]	107.3 [260]	83.4 [99]	103.5 [235]	58.0 [35]	63.0 [69]

Source: CTT116855 Additional Analysis Table 3.127
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

2.7.4.5.2.3.2. CTT116853 試験

CTT116853 試験の治療期間中の喫煙状況別の有害事象の要約を表 2.7.4.5-86 に示す。

ITT 集団：治療期間中の有害事象、治験薬と因果関係がある有害事象、重篤な有害事象、CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象、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に、両治療群ともに ITT 集団と比較し喫煙状況別サブグループで大きな差は認められなかった。

EXT 集団：治療期間中の有害事象、治験薬と因果関係がある有害事象、重篤な有害事象、CEC 判定された死亡以外の重篤な有害事象、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に、両治療群ともに EXT 集団と比較し喫煙状況別サブグループで大きな差は認められなかった。

表 2.7.4.5-86　治療期間中の有害事象の要約：喫煙状況別
（CTT116853 試験、ITT 集団及び EXT 集団）

	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
Any On-Treatment AE				
Overall Population	354 (38.9)	339 (37.7)	100 (47.6)	122 (55.5)
Current smoker	158 (40)	147 (37)	47 (49)	56 (58)
Former smoker	196 (38)	192 (38)	53 (46)	66 (54)
Any On-Treatment Drug-Related AE[1]				
Overall Population	46 (5.0)	41 (4.6)	8 (3.8)	17 (7.7)
Current smoker	20 (5)	18 (5)	0	8 (8)
Former smoker	26 (5)	23 (5)	8 (7)	9 (7)
Any On-Treatment SAE				
Overall Population	49 (5.4)	51 (5.7)	21 (10.0)	28 (12.7)
Current smoker	20 (5)	18 (5)	12 (13)	13 (13)
Former smoker	29 (6)	33 (7)	9 (8)	15 (12)
Any On-Treatment Adjudicated Non-Fatal Serious Adverse Report				
Overall Population	45 (4.9)	47 (5.2)	19 (9.0)	27 (12.3)
Current smoker	19 (5)	17 (4)	11 (12)	12 (12)
Former smoker	26 (5)	30 (6)	8 (7)	15 (12)
Any On-Treatment AE Leading to Discontinuation of Study Treatment or Withdrawal from Study				
Overall Population	28 (3.1)	25 (2.8)	10 (4.8)	9 (4.1)
Current smoker	9 (2)	7 (2)	4 (4)	3 (3)
Former smoker	19 (4)	18 (4)	6 (5)	6 (5)

Source: CTT116853 Additional Analysis Table 3.67, Table 3.77, CTT116853 CSR Table 3.004, Table 3.005
1. Investigator's judgement of causality.

FF/UMEC/VI 群でよくみられた上位 3 つの有害事象の種類は、現喫煙者及び元喫煙者の被験者のいずれでも ITT 集団及び EXT 集団の場合と類似していた。

現喫煙者及び元喫煙者のサブグループでは ITT 集団（表 2.7.4.2-39）と比較して、いずれの治療群でも注目すべき有害事象である心血管系作用グループ及び肺炎グループの発現割合に大きな差は認められなかった。

2.7.4.5.2.4.　サブグループ別の事象の初回発現までの時間

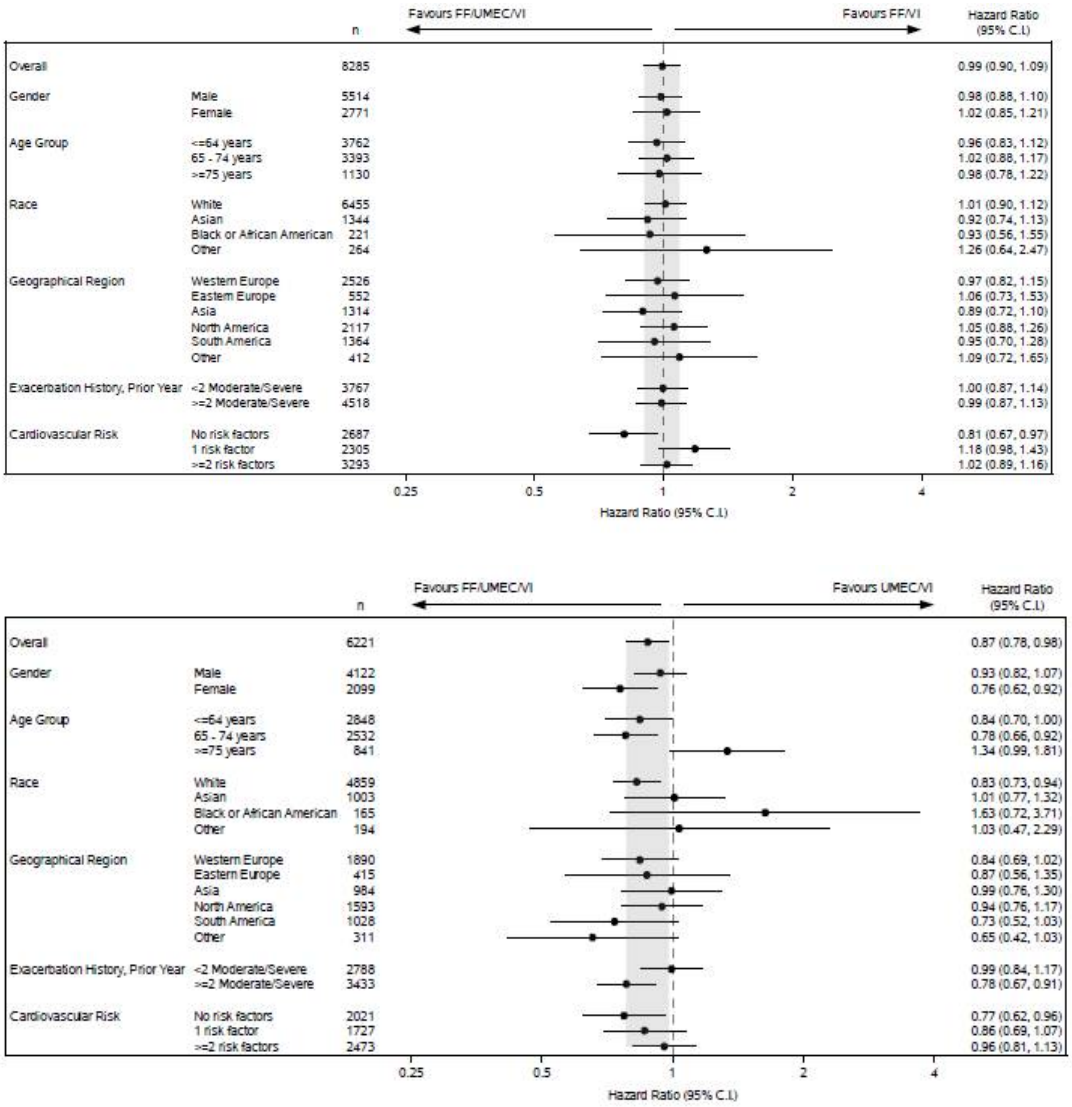
2.7.4.5.2.4.1.　CTT116855 試験

治験薬投与中に発現する潜在的な事象及び／又はまれに発現する可能性がある事象を評価するために、様々な有害事象カテゴリーの事象の初回発現までの時間をサブグループ別に集計及び解析した。注目すべき有害事象の肺炎グループ及び心血管系作用グループに該当する治療期間中の有害事象について、事象の初回発現までの時間を 2.7.4.5.2.4.1.4.1.に示す。

2.7.4.5.2.4.1.1.　治療期間中の重篤な有害事象の初回発現までの時間

治療期間中の重篤な有害事象及び CEC 判定された重篤な有害事象のそれぞれの初回発現までの時間を、ITT 集団及びサブグループごとに治療群間で比較した（図 2.7.4.5-1）。

FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群との比較では、いずれのサブグループにおいても重篤な有害事象の発現リスクに明らかな差は認められなかった。FF/UMEC/VI 群と UMEC/VI 群との比較では、重篤な有害事象の発現リスクは各サブグループを通して両治療群間で同程度又は FF/UMEC/VI 群でより低かった。



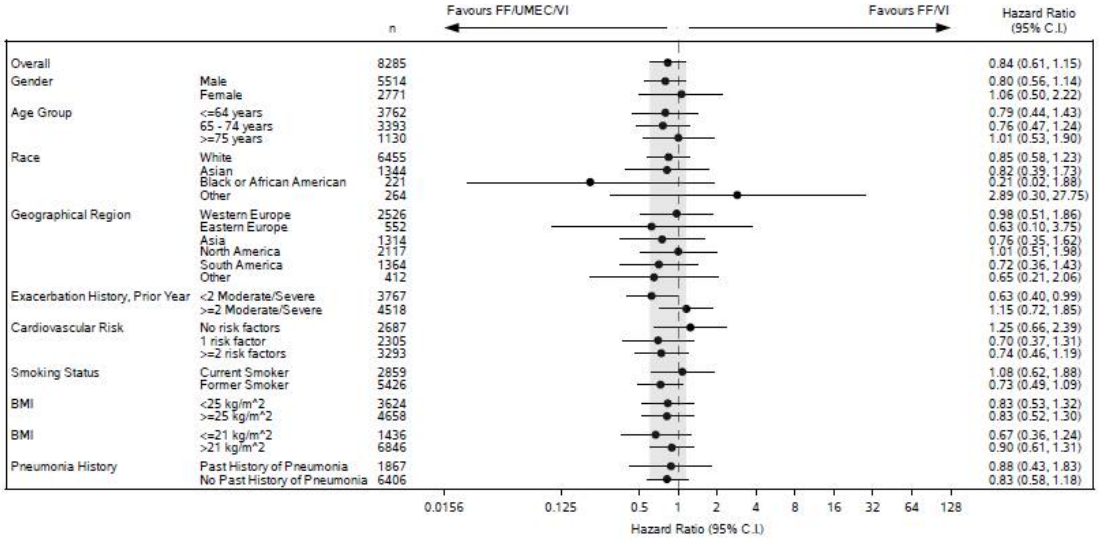
Source: CTT116855 Additional Analysis Figure 3.04, Figure 3.05
Note: n is the number of subjects included in the analysis for the two treatment groups of interest. Shaded region shows overall 95% CI
Note: Analyses performed using Cox proportional hazard models with a covariate of treatment group.

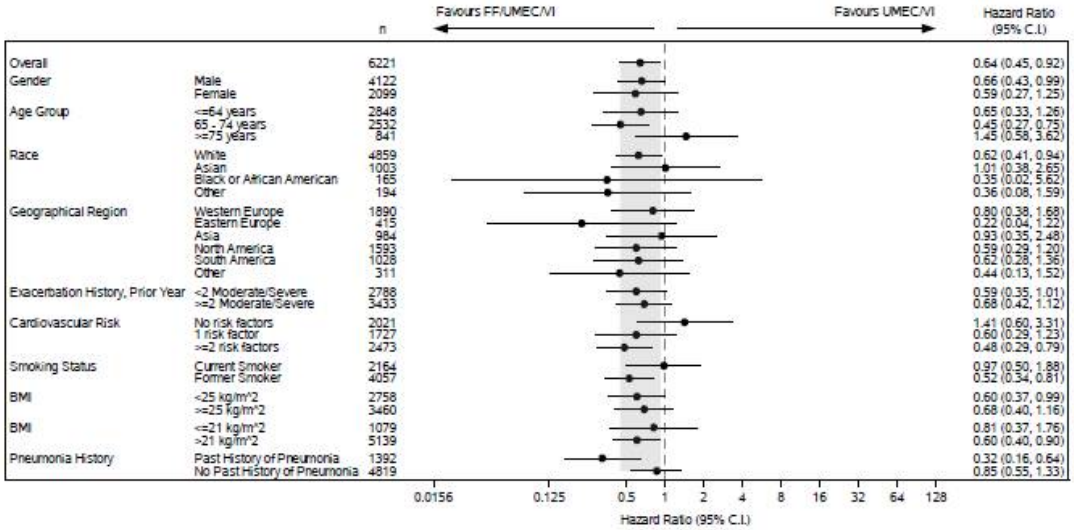
図 2.7.4.5-1　治療期間中の重篤な有害事象の初回発現までの時間の HR のフォレストプロット：全体集団及びサブグループ別（CTT116855 試験、ITT 集団）

2.7.4.5.2.4.1.2. 治療期間中の CEC 判定された死亡に至った有害事象の初回発現までの時間

治療期間中の CEC 判定された死亡に至った有害事象の初回発現までの時間を、ITT 集団及びサブグループごとに治療群間で比較した（図 2.7.4.5-2）。

FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群との比較では、治療期間中の CEC 判定された死亡に至った有害事象の発現リスクは、各サブグループを通して両治療群間で同程度又は FF/UMEC/VI 群でより低かった。FF/UMEC/VI 群と UMEC/VI 群との比較では、治療期間中の CEC 判定された死亡に至った有害事象の発現リスクは、各サブグループを通して両治療群間で同程度又は FF/UMEC/VI 群でより低かった。





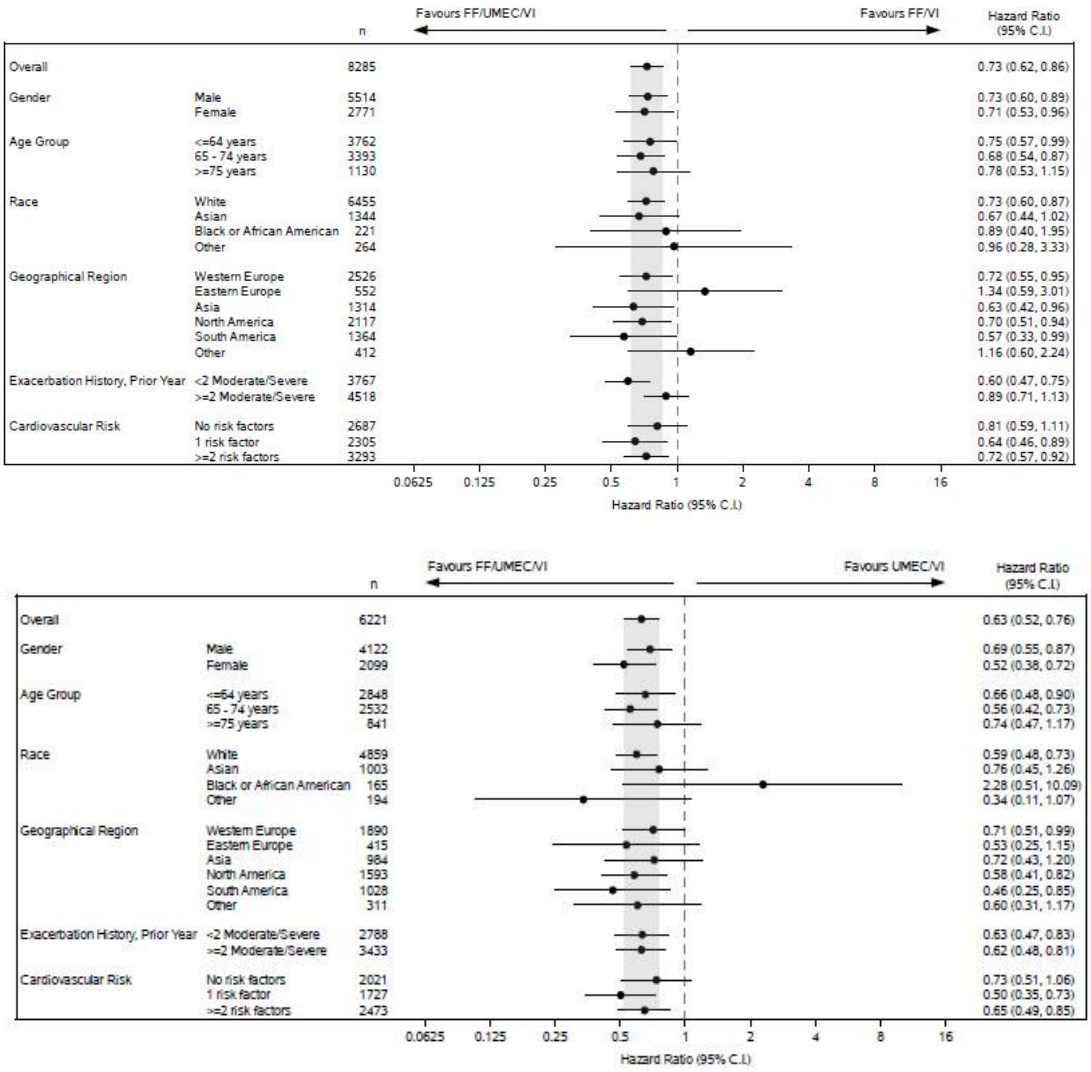
Source: CTT116855 Additional Analysis Figure 3.10, Figure 3.11
Note: n is the number of subjects included in the analysis for the two treatment groups of interest. Shaded region shows overall 95% CI
Note: Analyses performed using Cox proportional hazard models with a covariate of treatment group.

図 2.7.4.5-2　治療期間中の死亡に至った有害事象の初回発現までの時間の HR のフォレストプロット：全体集団及びサブグループ別（CTT116855 試験、ITT 集団）

2.7.4.5.2.4.1.3.　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初回発現までの時間

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初回発現までの時間を、ITT 集団及びサブグループごとに治療群間で比較した（図 2.7.4.5-3）。

FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群との比較では、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リスクは、各サブグループを通して FF/UMEC/VI 群でより低かった。FF/UMEC/VI 群と UMEC/VI 群との比較では、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リスクは、各サブグループ通して FF/UMEC/VI 群でより低かった。



Source: CTT116855 Additional Analysis Figure 3.13, Figure 3.14
Note: n is the number of subjects included in the analysis for the two treatment groups of interest. Shaded region shows overall 95% CI
Note: Analyses performed using Cox proportional hazard models with a covariate of treatment group.

図 2.7.4.5-3　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初回発現までの時間の HR のフォレストプロット：全体集団及びサブグループ別（CTT116855 試験、ITT 集団）

2.7.4.5.2.4.1.4.　いずれかの治療群で 3%以上の被験者にみられた注目すべき有害事象の初回発現までの時間

いずれかの治療群で 3%以上の被験者にみられた治療期間中の注目すべき有害事象の初回発現までの時間を、ITT 集団及びサブグループごとに治療群間で比較した。以下の注目すべき有害事象グループ（又は注目すべき有害事象サブグループ）について評価した：抗コリン作動性症候群（SMQ）、心血管系作用、心血管系作用のサブグループ［不整脈、心不全（SMQ）、高血圧（SMQ）］、高血糖／糖尿病の発症（SMQ）、過敏症、局所ステロイド作用、肺炎、及び肺炎を除く下気道感染。

FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群間の比較（付録の図 2.7.4.7-3）及び FF/UMEC/VI 群と UMEC/VI 群間の比較（付録の図 2.7.4.7-4）では、いずれかの治療群で 3%以上の被験者にみられた注目すべき有害事象グループ（又はサブグループ）の発現リスクは、各サブグループを通して治療群間で概ね同程度であり、治療群間で差が認められた場合も統計学的に有意な差ではなかった。個々の注目すべき有害事象（又は注目すべき有害事象サブグループ）について、FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群及び UMEC/VI 群とを比較した HR の点推定値の一部に差が認められたものの、個々のサブグループの比較における 95%CI は、その他のサブグループ及び ITT 集団における 95%CI と一部重なっていた。

2.7.4.5.2.4.1.4.1. 治療期間中の死亡又は入院／入院延長に至った注目すべき有害事象グループの事象の初回発現までの時間

肺炎

死亡又は入院／入院延長に至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事象のリスクについてサブグループ別に評価した。

増悪歴別、喫煙状況別及び肺炎の既往歴別のサブグループでは、死亡又は入院／入院延長に至った治療期間中の注目すべき有害事象グループの肺炎に該当する事象について、FF/UMEC/VI 群を FF/VI 群と比較した HR の点推定値は、いずれも ITT 集団での比較の 95% CI 内に含まれていた（付録の図 2.7.4.7-5）。性別、年齢別、人種別、地域別、心血管系リスク因子の数別及び BMI 別のサブグループでは、カテゴリー別点推定値の少なくとも 1 つが ITT 集団での比較の 95% CI から外れていた。「アジア人」、「黒人又はアフリカ系アメリカ人」、「アジア」及び「心血管系リスク因子なし」のサブグループでは、FF/UMEC/VI 群でリスクの低下が認められ、「女性」、「64 歳以下」、「他の人種」、「西欧」、1 つの心血管系リスク因子を有する」及び「BMI 25 kg/m^2 以上」のサブグループでは FF/VI 群でのリスクの低下が認められた。しかし、「BMI 21 kg/m^2 以下」という既知のリスク因子を有する被験者で肺炎のリスクが高かった点を除けば、当該サブグループ内の他のカテゴリーと 95% CI が重なっていたため、これらの結果に臨床的な意味があるとは考えられなかった。

性別、年齢別、増悪歴別、心血管系リスク因子の数別、BMI 別及び肺炎の既往歴別のサブグループでは、死亡又は入院／入院延長に至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事象について、FF/UMEC/VI 群を UMEC/VI 群と比較した HR の点推定値は、いずれも ITT 集団での比較の 95% CI 内に含まれていた（付録の図 2.7.4.7-6）。人種別、地域別及び喫煙状況別のサブグループでは、カテゴリー別点推定値の少なくとも 1 つが ITT 集団での比較の 95% CI から外れていた。「黒人又はアフリカ系アメリカ人」、「西欧」、「東欧」、「その他の地域」及び「現喫煙者」のサブグループでは FF/UMEC/VI 群のリスクの低下が認められ、「アジア人」及び「アジア」では UMEC/VI 群のリスク低下が認められた。しかし、当該サブグループ内の他のカテゴリーと 95% CI が重なっていたため、これらの結果に臨床的な意味があるとは考えられなかった。

心血管系作用

死亡又は入院／入院延長に至った治療期間中の注目すべき有害事象の心血管系作用グループに該当する事象のリスクについてサブグループ別に評価した。「黒人又はアフリカ系アメリカ人」、「その他の人種」、「東欧」及び「その他の地域」のサブグループについては、被験者数が少ない（各治療群で全体の 7%以下）ため結果の解釈には注意を要する。

治療期間中の死亡又は入院／入院延長に至った注目すべき有害事象の心血管系作用グループに該当する事象のリスクを性別、年齢別、人種別、地域別又は心血管系リスク因子の数別に解析したところ、ITT 集団に比べて、FF/UMEC/VI 群と FF/VI 群間及び FF/UMEC/VI 群と UMEC/VI 群間で結果は同様であった（付録の図 2.7.4.7-5、付録の図 2.7.4.7-6）。増悪歴別のサブグループ解析では、死亡又は入院／入院延長に至った治療期間中の注目すべき有害事象の心血管系作用グループに該当する事象のリスクは、「過去 1 年間に中等度又は重度の増悪が 2 回以上」のサブグループではリスクが FF/VI 群で高かったことを除き、FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比較して FF/UMEC/VI 群ではサブグループ間で同程度であった。

2.7.4.5.2.4.2. CTT116853 試験

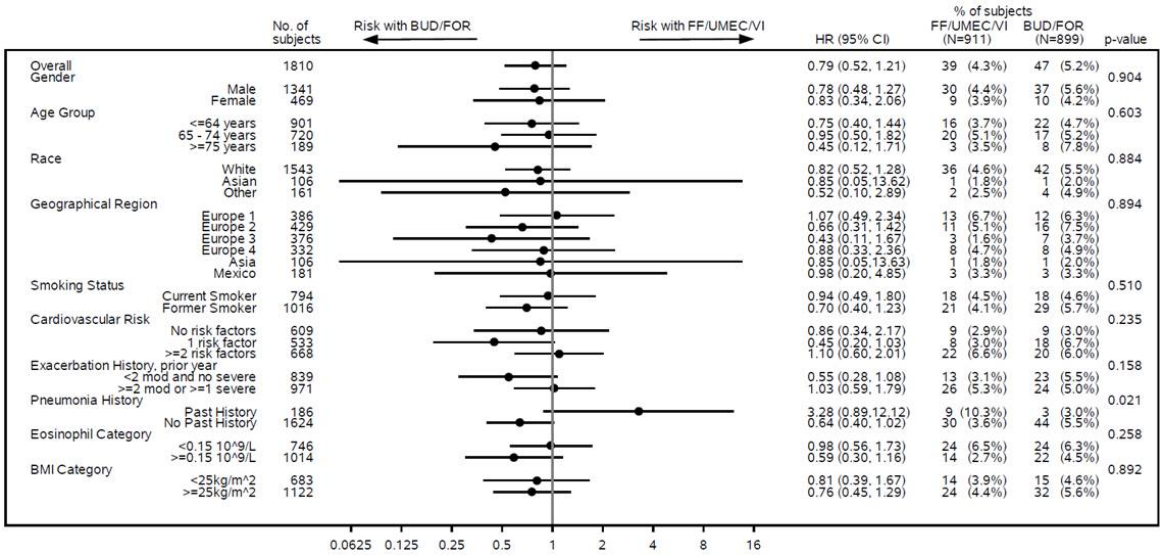
CTT116853 試験では ITT 集団における投与 24 週目までのデータを用いて、最初の事象発現までの時間について解析した。有意水準 10%として治療群と各サブグループの交互作用が示された場合に、その該当するサブグループの治療群間の HR の 95% CI について以下に記載した。

ITT 集団の投与 24 週目までのデータを用いてサブグループ別の最初の事象発現までの時間の解析を実施した結果、治療期間中の有害事象（付録の図 2.7.4.7-7）、死亡に至った有害事象（付録の図 2.7.4.7-8）及び治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象（付録の図 2.7.4.7-9）の最初の事象発現までの時間について、重要な交互作用は認められなかった。下記に示すように一部で治療群とサブグループの統計学的に有意な交互作用が認められたが、各有害事象の分類を通して一貫した交互作用は認められなかった。特にサブグループによっては被験者数が少ないこともあり、これらの交互作用について決定的な結論を導き出すことはできないが、これらの治療群間の差に臨床的な意味があるとは考えられなかった。

- 治療期間中の重篤な有害事象の最初の発現までの時間について、好酸球数カテゴリーによる統計学的に有意な交互作用が認められ（p=0.086）、好酸球数が 150/μL 未満の被験者では BUD/FOR 群でリスクが高く（HR：0.71）、好酸球数が 150/μL 以上の被験者では FF/UMEC/VI 群でリスクが高かった（HR：1.45）（付録の図 2.7.4.7-10）。
- 治療期間中の治験薬と因果関係がある有害事象の最初の発現までの時間について、肺炎の既往歴による統計学的に有意な交互作用が認められ（p=0.083）、肺炎の既往歴がある被験者では FF/UMEC/VI 群でリスクが高かった（HR：2.55）（付録の図 2.7.4.7-11）。
- 治療期間中の注目すべき有害事象である心血管系作用グループの最初の発現までの時間について、肺炎の既往歴による統計学的に有意な交互作用が認められ（p=0.021）、肺

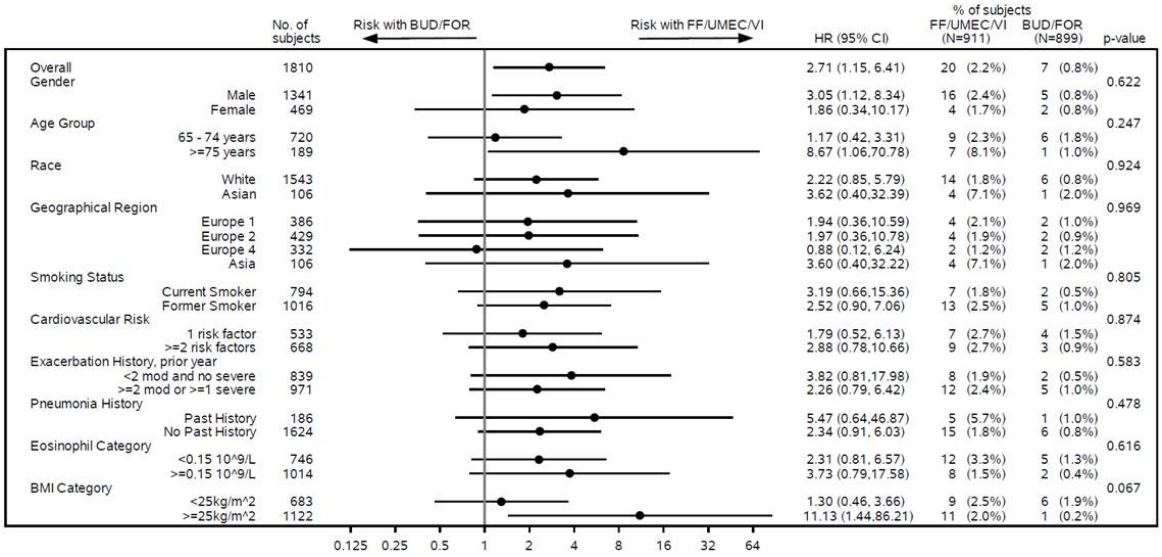
炎の既往歴がある被験者では FF/UMEC/VI 群でリスクが高かった HR：3.28）（図 2.7.4.5-4）。

- 治療期間中の注目すべき有害事象である肺炎グループの最初の発現までの時間について、BMI カテゴリーによる統計学的に有意な交互作用が認められ（p=0.067）、BMI カテゴリーが 25 kg/m^2 以上の被験者では FF/UMEC/VI 群でリスクが高かった（HR：11.13）（図 2.7.4.5-5）。



Source: CTT116853 Additional Analysis Figure 3.8
Note: Subgroup categories for which no events were reported in one or other treatment arm are not presented.
Note: Analysis performed using a Cox proportional hazards model with covariates of treatment group, smoking status (Screening), geographical region, plus the specified subgroup (if not already included), and specified subgroup-by-treatment group interaction.

図 2.7.4.5-4　全体集団及びサブグループ別の投与 24 週目までの注目すべき有害事象の心血管系作用グループの事象の初回発現までの時間（CTT116853 試験、ITT 集団）



Source: CTT116853 Additional Analysis Figure 3.9
Note: Subgroup categories for which no events were reported in one or other treatment arm are not presented.
Note: Analysis performed using a Cox proportional hazards model with covariates of treatment group, smoking status (Screening), geographical region, plus the specified subgroup (if not already included), and specified subgroup-by-treatment group interaction.

図 2.7.4.5-5　全体集団及びサブグループ別の投与 24 週目まで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（CTT116853 試験、ITT 集団）

2.7.4.5.3.　薬物相互作用

FF/UMEC/VI に関する[redacted]において、[redacted]との欧州規制当局の同意が得られた。

欧州規制当局の同意が得られたことから、[redacted]に基づき、[redacted]は実施しなかった。

2.7.4.5.4.　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。公表文献の調査において、妊娠の関連するリスクについての追加情報は特定されていない。

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 の患者集団は一般的に高齢であるため妊娠の可能性は低い。FF/UMEC/VI の妊娠中の使用は、予測されるベネフィットが胎児への潜在的リスクを上回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に移行するかは不明である。ただし、他のステロイド剤、ムスカリン受容体拮抗薬及び β_2 刺激薬では母乳への移行が認められている。授乳される新生児／乳児でのリスクの可能性は除外できない。

授乳を中止するか FF/UMEC/VI 療法を中止するかは、新生児／乳児にとっての授乳のベネフィットと母体にとっての治療のベネフィットを考慮して判断を下さなければならない。

非臨床生殖発生毒性試験の詳細情報については、2.4.4.5.を参照のこと。

2.7.4.5.5. 過量投与

FF/UMEC/VI の過量投与に関する臨床試験データはない。

FF/UMEC/VI の過量投与の結果、個々の配合成分の薬理作用による兆候、症状又は有害作用が生じる可能性がある。

FF/UMEC/VI の過量投与に対する特別な治療方法はない。過量投与がみられた患者に対しては、必要に応じて支持的治療を行い、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、補助的治療に反応しない臨床的に深刻な VI の過量投与にのみ考慮されるべきである。気管支痙攣の既往がある患者では、心選択性の β 遮断薬を慎重に使用すること。

2.7.4.5.6. 薬物乱用

FF/UMEC/VI の乱用及び依存の可能性について評価する試験は実施していない。

作用機序及び薬理作用からみて、FF/UMEC/VI が乱用又は依存を引き起こすことは考えられない。

2.7.4.5.7. 離脱症状及び反跳現象

FF/UMEC/VI の COPD 患者を対象とした臨床試験では、被験者は治験薬の投与完了又は中止後に維持療法を再開する場合があり、この維持療法には ICS、LAMA 及び／又は LABA が用いられていた。

治験薬の投与中止後に他の適切な COPD の治療薬が処方されない場合、COPD の兆候及び症状が悪化することが予測される。

CTT116855 試験では、多くの被験者（FF/UMEC/VI 群 67%、FF/VI 群 67%、UMEC/VI 群 68%）が、後観察期間に COPD 治療薬、特に LABA、ICS、SABA 及び LABA による治療を受けていた。

CTT116853 試験のいずれの治療群でも 98%の被験者が治療期間終了後に COPD 治療薬を投与されており、主に使用されていたのは LABA、ICS、SABA 及び LABA であった。いずれの試験のデザインでも、後観察期間のデータはすべて併用薬による交絡の可能性があったため、反跳効果について評価するのは困難であった。しかし、後観察期間の有害事象（2.7.4.2.1.1.5.）、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 の増悪（表 2.7.4.7-11 及び表 2.7.4.7-12）の検討結果で、FF/UMEC/VI の投与中止後に離脱症状又は反跳現象が生じる可能性は示唆されなかった。

2.7.4.5.8. 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

判断、運動又は認知技能を必要とする操作能力（例：自動車運転、機械操作）に FF/UMEC/VI が及ぼす影響について検討した試験はない。

FF/UMEC/VI 又はその成分である FF、UMEC 又は VI の自動車運転及び機械操作の能力への影響並びに精神機能への障害の報告はなく、その可能性もないと考えられる。CTT116853 試験では FF/UMEC/VI 投与時に BUD/FOR 投与時と比較し浮動性めまい、失神寸前の状態、疲労又は倦怠感といった有害事象の発現の増加は示唆されなかった。同試験の EXT 集団の BUD/FOR 群で 3%の被験者に浮動性めまいが発現したのを除き、これらの有害事象の発現割合は ITT 集団及び EXT 集団のいずれの治療群でもすべて 1%未満であり、また治療期間中に失神、傾眠及び嗜眠の発現はなかった。

200109 試験/200110 試験では、浮動性めまい及び疲労の発現割合はプラセボ＋FF/VI 群及び UMEC 62.5 μg + FF/VI 群のいずれでも 1%未満であり、傾眠、嗜眠、失神寸前の状態、失神及び倦怠感はいずれの治療群でも発現しなかった。

2.7.4.5.9. 被験者により報告された潜在的な医療機器の事故又は不具合

本申請に関して試験依頼者から提供された医療機器（スペーサー／保持式のエアロチャンバー）の使用に伴う事故又は不具合は報告されなかった。

2.7.4.5.10. 長期安全性試験

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。

2.7.4.6. 市販後データ

2.7.4.6.1. 海外における市販後データ

FF/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。

2.7.4.6.2. 海外で報告された重篤な有害事象

FF/UMEC/VI の国際誕生日から 2018 年 1 月 10 日までに、海外市販後において FF/UMEC/VI が被疑薬として報告された自発報告は 17 例であり、そのうち FF/UMEC/VI との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 2 例 2 件（MedDRA PT：入院 1 件、仮死 1 件）であった。なお、同期間に FF/UMEC/VI との関連ありと報告された臨床試験からの重篤な有害事象はなかった。市販後に入手されている情報は非常に限られているため、新たな安全性シグナルは見出されていない。

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。

2.7.4.7. 付録

以下を 2.7.4 の付録とした。

図 2.7.4.7-1　24 週までの治療期間中のよくみられた有害事象のドットプロット（CTT116855 試験、ITT 集団）
図 2.7.4.7-2　52 週までの治療期間中のよくみられた有害事象のドットプロット（CTT116855 試験、ITT 集団）
図 2.7.4.7-3　いずれかの治療群で 3%以上の被験者にみられた注目すべき有害事象の初回発現までの時間のハザード比のフォレストプロット：全体及びサブグループ別－FF/UMEC/VI vs. FF/VI（CTT116855 試験、ITT 集団）
図 2.7.4.7-4　いずれかの治療群で 3%以上の被験者にみられた注目すべき有害事象の初回発現までの時間のハザード比のフォレストプロット：全体及びサブグループ別－FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI（CTT116855 試験、ITT 集団）
図 2.7.4.7-5　治療期間中の死亡又は入院／入院延長に至った注目すべき有害事象の初回発現までの時間のハザード比のフォレストプロット：全体及びサブグループ別－FF/UMEC/VI vs. FF/VI（CTT116855 試験、ITT 集団）
図 2.7.4.7-6　治療期間中の死亡又は入院／入院延長に至った注目すべき有害事象の初回発現までの時間のハザード比のフォレストプロット：全体及びサブグループ別－FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI（CTT116855 試験、ITT 集団）
図 2.7.4.7-7　治療期間中の有害事象の初回発現までの時間のハザード比のフォレストプロット：全体及びサブグループ別（CTT116853 試験、ITT 集団）
図 2.7.4.7-8　治療期間中の死亡に至った有害事象の初回発現までの時間のハザード比のフォレストプロット：全体及びサブグループ別（CTT116853 試験、ITT 集団）
図 2.7.4.7-9　治療期間中の治験薬の投与中止に至った有害事象の初回発現までの時間のハザード比のフォレストプロット：全体及びサブグループ別（CTT116853 試験、ITT 集団）
図 2.7.4.7-10　治療期間中の重篤な有害事象の初回発現までの時間のハザード比のフォレストプロット：全体及びサブグループ別（CTT116853 試験、ITT 集団）
図 2.7.4.7-11　治療期間中の治験薬との因果関係のある有害事象の初回発現までの時間のハザード比のフォレストプロット：全体及びサブグループ別（CTT116853 試験、ITT 集団）

表 2.7.4.7-1　死亡に至った有害事象の症例一覧
表 2.7.4.7-2　その他の重篤な有害事象の症例一覧
表 2.7.4.7-3　投与中止に至った有害事象の症例一覧
表 2.7.4.7-4　発現時期別有害事象（各治療群で上位 10 事象）（CTT116855 試験）
表 2.7.4.7-5　注目すべき有害事象のグループ及び該当する有害事象（CTT116855 試験）
表 2.7.4.7-6　注目すべき有害事象のグループ及び該当する有害事象（200812 試験）
表 2.7.4.7-7　注目すべき有害事象のグループ及び該当する有害事象（CTT116853 試験）
表 2.7.4.7-8　高齢者用で特に問題となる有害事象のグループ、サブグループ及び SMQ（CTT116853 試験）

表 2.7.4.7-9　注目すべき有害事象のグループ及び該当する有害事象（高齢者用）（CTT116853 試験）
表 2.7.4.7-10　注目すべき有害事象のグループ（肺炎及び下気道感染）及び該当する有害事象（200109 試験/200110 試験）
表 2.7.4.7-11　治療期間後の中等度又は重度の COPD 増悪（CTT116855 試験、ITT 集団）
表 2.7.4.7-12　後観察期間の COPD 増悪（CTT116853 試験、ITT 集団）

2.7.5. 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.

Bremner PR, Birk R, Brealey N, et al. Single-inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol plus umeclidinium using two inhalers for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized non-inferiority study. Respir Res. 2018 Jan 25;19(1): doi: 10.1186/s12931-018-0724-0

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.

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.

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

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 Jan;159(1):179-87.

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.

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.

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.

Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. N Engl J Med. 2018. Apr;doi: 10.1056/NEJMoa1713901.

Pizzichini E, Pizzichini MM, Gibson P, et al. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis. Am J Respir Crit Care Med. 1998 Nov;158(5 Pt 1):1511-7.

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.

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.

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, Bushnell G, Shukla A, et al. Factors associated with time to triple therapy in newly diagnosed COPD patients in the UK General Practice Research Database.29th Annual International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management of the International Society for Pharmacoepidemiology, Montreal. 2013 Aug 25;Abstract 62.

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. 4th ed. 東京:株式会社メディカルレビュー社; 2013:Available on request.