
第2部 CTDの概要

一般名：ブデソニド

グリコピロニウム臭化物

ホルモテロールフマル酸塩水和物

版番号：■

2.5 臨床に関する概括評価

PT010

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

目次	頁
目次	2
略語及び専門用語一覧表	7
本概括評価のレビューガイダンス	9
2.5.1 製品開発の根拠	10
2.5.1.1 緒言	10
2.5.1.1.1 薬物送達システム (MDI)	10
2.5.1.2 慢性閉塞性肺疾患について	11
2.5.1.2.1 慢性閉塞性肺疾患	11
2.5.1.2.2 慢性閉塞性肺疾患による負担	11
2.5.1.2.3 現在の治療法及びアンメット・メディカルニーズ	12
2.5.1.3 申請効能・効果及び用法・用量	13
2.5.1.3.1 開発プログラムで使用している名称及び用量表示	13
2.5.1.4 BGF MDI 開発の科学的根拠	14
2.5.1.4.1 ブデソニド	15
2.5.1.4.2 グリコピロニウム	15
2.5.1.4.3 ホルモテロールフマル酸塩	15
2.5.1.5 臨床開発プログラムについて	15
2.5.1.5.1 臨床データパッケージ	15
2.5.1.5.2 BGF MDI	17
2.5.1.5.3 GFF MDI	18
2.5.1.5.4 BFF MDI	18
2.5.1.6 用量の選択	18
2.5.1.6.1 ブデソニドの用量選択の根拠とした試験	19
2.5.1.6.2 ホルモテロールフマル酸塩の用量選択の根拠とした試験	19
2.5.1.6.3 グリコピロニウムの用量選択の根拠とした試験	20
2.5.1.7 規制当局のガイダンス及び助言	20
2.5.1.7.1 本邦における規制当局からの助言	20
2.5.1.8 医薬品の臨床試験の実施に関する基準の遵守	21
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	22
2.5.2.1 製剤	22
2.5.2.2 分析法	22
2.5.2.3 生物薬剤学的試験の概要	23
2.5.2.3.1 BGF MDI 投与時のブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロー ルのバイオアベイラビリティ	23
2.5.2.3.1.1 BGF MDI と BFF MDI の比較	23

2.5 臨床に関する概括評価

一般名：ブデソニド／グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物

2.5.2.3.1.2	BGF MDI と GFF MDI の比較	24
2.5.2.3.1.3	BGF MDI と既存製剤との比較	24
2.5.2.3.1.4	BGF MDI 投与時の BA に及ぼすスパーサーの影響	25
2.5.2.3.2	BFF MDI 投与時のブデソニド及びホルモテロールのバイオアベイラ ビリティ	25
2.5.3	臨床薬理に関する概括評価	25
2.5.3.1	薬物動態	26
2.5.3.1.1	基本的な薬物動態プロファイル	26
2.5.3.1.1.1	吸収	26
2.5.3.1.1.2	分布（血漿蛋白結合）	26
2.5.3.1.1.3	代謝及び排泄	26
2.5.3.1.1.4	用量比例性	27
2.5.3.1.1.5	反復投与時の薬物動態	27
2.5.3.1.2	内因性要因による影響	28
2.5.3.1.2.1	人種／民族	28
2.5.3.1.2.2	年齢	28
2.5.3.1.2.3	性別	28
2.5.3.1.2.4	体重	28
2.5.3.1.2.5	腎機能	28
2.5.3.1.2.6	肝機能	29
2.5.3.1.2.7	COPD 重症度	29
2.5.3.1.3	外因性要因による影響	29
2.5.3.1.3.1	喫煙	29
2.5.3.1.3.2	薬物間相互作用	30
2.5.3.2	薬力学	30
2.5.3.2.1	肺機能を指標とする薬力学的評価	30
2.5.3.2.2	心血管系への影響	31
2.5.3.2.3	副腎機能への影響	31
2.5.4	有効性の概括評価	31
2.5.4.1	主要な有効性試験（PT010006 試験）	32
2.5.4.1.1	試験デザイン	32
2.5.4.1.2	対象集団	32
2.5.4.1.3	統計解析方法	33
2.5.4.1.3.1	解析対象集団	33
2.5.4.1.3.2	Estimand	33
2.5.4.1.3.3	第一種の過誤の制御	34
2.5.4.1.4	実薬対照の選択	34
2.5.4.1.5	患者の内訳	34
2.5.4.1.6	有効性の結果	38
2.5.4.1.6.1	有効性の結果の概要	38
2.5.4.1.6.2	肺機能	41
2.5.4.1.6.3	症状コントロール	43
2.5.4.1.6.4	COPD 増悪	43
2.5.4.1.6.5	QOL	44

2.5 臨床に関する概括評価

一般名：ブデソニド／グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物

2.5.4.1.6.6	12 時間呼吸機能検査サブスタディ	45
2.5.4.1.6.7	サブグループ解析	45
2.5.4.2	日本人における有効性の概要	45
2.5.4.2.1	PT010006 試験	45
2.5.4.2.2	PT010007 試験	49
2.5.4.3	有効性の結論	50
2.5.5	安全性の概括評価	53
2.5.5.1	安全性の主要試験	53
2.5.5.1.1	安全性データの収集及び解析	53
2.5.5.1.2	曝露の程度及び対象集団の特徴	53
2.5.5.1.3	有害事象の評価	54
2.5.5.1.3.1	有害事象の評価	54
2.5.5.1.3.2	死亡に至った有害事象の評価	56
2.5.5.1.3.3	重篤な有害事象の評価	56
2.5.5.1.3.4	投与中止に至った有害事象の評価	58
2.5.5.1.3.5	注目すべき有害事象の評価	58
2.5.5.1.3.5.1	新生物（すべての悪性腫瘍、及び悪性黒色腫以外の皮膚新生物を除く 悪性腫瘍）	59
2.5.5.1.3.5.2	MACE（主要心血管イベント）	59
2.5.5.1.3.5.3	肺炎事象	60
2.5.5.1.3.6	サブグループ別の全有害事象の評価	60
2.5.5.1.3.7	長期投与時の安全性の評価	61
2.5.5.1.4	臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の評価	61
2.5.5.1.4.1	臨床検査値	61
2.5.5.1.4.2	バイタルサイン	62
2.5.5.1.4.3	心電図	62
2.5.5.1.5	その他の安全性所見の評価	63
2.5.5.1.5.1	HPA 系機能の評価	63
2.5.5.1.5.2	BMD 評価	63
2.5.5.1.5.3	眼科的評価	64
2.5.5.2	薬物間相互作用及びその他の相互作用	64
2.5.5.3	特別な患者集団及び状況における安全性	65
2.5.5.3.1	妊娠時及び授乳時の使用	65
2.5.5.3.1.1	妊娠	65
2.5.5.3.1.2	授乳	65
2.5.5.3.2	自動車運転及び機械操作に対する影響	66
2.5.5.3.3	過量投与	66
2.5.5.4	市販後安全性報告	66
2.5.5.5	日本人集団における安全性の概要	66
2.5.5.5.1	有害事象の評価	66
2.5.5.5.1.1	PT010006 試験	66
2.5.5.5.1.2	PT010007 試験	67
2.5.5.5.2	死亡に至った有害事象の評価	68

2.5 臨床に関する概括評価

一般名：ブデソニド／グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物

2.5.5.5.2.1	PT010006 試験.....	68
2.5.5.5.2.2	PT010007 試験.....	68
2.5.5.5.3	重篤な有害事象の評価.....	68
2.5.5.5.3.1	PT010006 試験.....	68
2.5.5.5.3.2	PT010007 試験.....	69
2.5.5.5.4	投与中止に至った有害事象の評価.....	69
2.5.5.5.4.1	PT010006 試験.....	69
2.5.5.5.4.2	PT010007 試験.....	69
2.5.5.5.5	注目すべき有害事象の評価.....	69
2.5.5.5.5.1	注目すべき有害事象.....	69
2.5.5.5.5.2	新生物.....	70
2.5.5.5.5.3	MACE.....	70
2.5.5.5.5.4	肺炎事象.....	71
2.5.5.5.6	長期投与時の安全性の評価.....	71
2.5.5.6	安全性の結論.....	72
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論.....	74
2.5.6.1	COPD 治療における BGF MDI のベネフィット.....	74
2.5.6.2	COPD 治療における BGF MDI のリスク.....	76
2.5.6.3	ベネフィット・リスク評価.....	77
2.5.7	参考文献.....	77

表目次

表 1	各製剤におけるホルモテロールフマル酸塩の用量表記方法及び水和物としての用量.....	9
表 2	BGF MDI の用量.....	13
表 3	GP MDI 及び GFF MDI におけるグリコピロニウム臭化物及びグリコピロニウムで示した用量の比較.....	14
表 4	本申請で評価資料とした BGF MDI の有効性及び安全性を裏付ける第 III 相試験.....	16
表 5	有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の結果の概要（PT010006 試験）.....	38
表 6	有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の結果の概要（PT010006 試験、全体集団及び日本人集団）.....	46

図目次

図 1	臨床データパッケージ.....	16
-----	-----------------	----

2.5 臨床に関する概括評価

一般名：ブデソニド／グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物

図 2	試験デザイン（PT010006 試験）	32
図 3	患者の内訳のフローチャート（PT010006 試験）	36
図 4	朝の投与前トラフ FEV ₁ のベースラインからの調整済み平均変化量 （±標準誤差）の経時的推移（PT010007 試験：日本人 mITT 集団）	49

2.5 臨床に関する概括評価

一般名：ブデソニド／グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物

略語及び専門用語一覧表

略語及び専門用語	用語の説明
AUC	曲線下面積
AUC ₀₋₁₂	投与後 0 時間から 12 時間までの AUC
BA	バイオアベイラビリティ
BCRP	乳がん耐性蛋白質
BD	ブデソニド
BFF	ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物
BGF	ブデソニド／グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物
BMD	骨密度
CAT	COPD アセスメントテスト
CID	臨床的に重要な増悪
CL/F	見かけの全身クリアランス
C _{max}	最高血漿中濃度
C _{min}	トラフ（血漿中）濃度
COPD	慢性閉塞性肺疾患
CTCAE	有害事象共通用語規準
CYP	シトクロム P450
DPI	Dry Powder Inhaler
EMA	欧州医薬品庁
eGFR	推算糸球体濾過量
EU	欧州連合
FDA	米国食品医薬品局（米国保健社会福祉省）
FEV ₁	1 秒量
FEV ₁ AUC	FEV ₁ について算出した曲線下面積
FF	ホルモテロールフマル酸塩水和物
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施に関する基準
GFF	グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物
GP	グリコピロニウム臭化物
HFA	ハイドロフルオロアルカン
HPA	視床下部-下垂体-副腎皮質
ICS	吸入ステロイド薬
ITT	Intent-to-Treat
LABA	長時間作用性 β_2 刺激薬
LAMA	長時間作用性抗コリン薬
LC-MS/MS	超高速液体クロマトグラフィー・エレクトロスプレー陽イオン化タンデム質量分析法
LOCS III	Lens Opacities Classification System III
LS	最小二乗
MACE	主要心血管イベント

2.5 臨床に関する概括評価

一般名：ブデソニド／グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物

略語及び専門用語	用語の説明
MATE	Multidrug and toxin extrusion
MDI	定量噴霧式吸入剤
mITT	修正 Intent-to-Treat
OAT	有機アニオン輸送体
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	有機カチオン輸送体
P-gp	P 糖蛋白質
pMDI	加圧式 MDI
PPK	母集団薬物動態
PT003	グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩定量噴霧式吸入剤：GFF MDI
PT009	ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩定量噴霧式吸入剤：BFF MDI
PT010	ブデソニド／グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩定量噴霧式吸入剤：BGF MD
QOL	生活の質
Qp1/F、Qp2/F、Q/F	見かけのコンパートメント間クリアランス
QTc	補正 QT 間隔
QTcI	被験者ごとに補正した QT
SAP	解析計画書
SGRQ	聖ジョージ病院の呼吸障害に関する質問票
TBH	Turbuhaler
TDI	Transition Dyspnea Index
TQT	綿密な QT/QTc
USP	米国薬局方
Vc/F、Vp/F	見かけの中央及び末梢コンパートメント容積
Vss/F	見かけの定常状態分布容積

本概括評価のレビューガイドンス

本概括評価は、ブデソニド／グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物（BGF）定量噴霧式吸入剤（MDI）（PT010、以下、BGF MDI）の医薬品製造販売承認申請のために作成された。BGF MDI は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者の気流閉塞に対する長期維持療法として開発中の吸入用固定用量 3 剤配合剤であり、吸入ステロイド薬（ICS）であるブデソニド、長時間作用性抗コリン薬（LAMA）であるグリコピロニウム臭化物及び選択的長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）であるホルモテロールフマル酸塩水和物を含有する。

固定用量 3 剤配合剤である BGF MDI に関する本概括評価は、不必要な複雑さを避けて審査を容易にするため、以下の方針に基づき作成した。

- 本概括評価では、BGF MDI の有効性及び安全性を検討した主要な第 III 相試験である PT010006 試験の結果に重点をおいて記載した。
- LAMA/LABA の 2 剤配合剤であるグリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物（GFF）MDI（PT003、以下、GFF MDI）の有効性及び安全性は、GFF MDI の COPD を対象とした臨床開発プログラムで別途検討した。GFF MDI に関する臨床的有效性及び安全性の要約については、第 5 部 3.5.3 項に添付した。
- ICS/LABA の 2 剤配合剤であるブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物（BFF）MDI（PT009、以下、BFF MDI）の有効性は、PT010006 試験において BFF MDI の Symbicort® Turbuhaler®（TBH）（日本ではシムビコート® タービューヘイラー®として既承認）に対する非劣性の検証に基づき評価した。

なお、本概括評価内では、グリコピロニウム臭化物及びホルモテロールフマル酸塩水和物をそれぞれグリコピロニウム及びホルモテロールフマル酸塩（血漿中の測定対象を表す場合は「ホルモテロール」と記載する。また、本概括評価内での Symbicort TBH 及び Symbicort MDI（日本では未承認）の用量は、いずれもブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物としての表記であり、Symbicort TBH では容器内で量り取られる用量（metered dose）、Symbicort MDI では、容器から放出される用量（delivered dose）を記載した。ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物の Symbicort TBH 1 吸入あたり 200/6 μg （metered dose）は delivered dose の 160/4.5 μg に相当する。各製剤におけるホルモテロールフマル酸塩の用量記載方法を表 1 に要約する。

表 1 各製剤におけるホルモテロールフマル酸塩の用量表記方法及び水和物としての用量

	表記内容（1 噴霧当たり）	ホルモテロールフマル酸塩水和物の delivered dose としての用量
BGF/GFF/BFF MDI	4.8 μg （ホルモテロールフマル酸塩の delivered dose として）	5 μg
Symbicort MDI	4.5 μg （ホルモテロールフマル酸塩水和物の delivered dose として）	4.5 μg
Symbicort TBH	6 μg （ホルモテロールフマル酸塩水和物の metered dose として）	4.5 μg

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 緒言

本概括評価は、ブデソニド／グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩の定量噴霧式吸入剤（社内製品コード PT010、以降 BGF 定量噴霧式吸入剤 [MDI]）の製造販売承認申請を裏付けることを目的としている。BGF MDI は、吸入ステロイド薬（ICS）であるブデソニド、吸入長時間作用性抗コリン薬（LAMA）であるグリコピロニウム、及び吸入選択的長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）であるホルモテロールフマル酸塩から成る固定用量 3 剤配合剤であり、慢性閉塞性肺疾患（COPD）の成人患者に対する長期維持治療薬として開発された。

PT010 の臨床開発プログラムでは、BGF MDI による ICS/LAMA/LABA 3 剤併用療法の有効性及び安全性を、LAMA/LABA 2 剤配合剤であるグリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩定量噴霧式吸入剤（以下、GFF MDI [社内製品コード PT003]）及び ICS/LABA 2 剤配合剤であるブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩定量噴霧式吸入剤（以下、BFF MDI [社内製品コード PT009]）と比較し、評価した。BGF MDI の開発プログラムでのこの 2 剤を実薬対照とした科学的根拠については 2.5.1.4 項に示す。また、GFF MDI 及び BFF MDI に関する各試験の概要はそれぞれ 2.5.1.5.3 項及び 2.5.1.5.4 項に示す。

中等症から最重症の COPD 患者における BGF MDI の有効性及び安全性は、主に PT010006 試験により確認された。PT010006 試験は 24 週間投与の主要な第 III 相試験であり、中等症から最重症の COPD 患者を対象に BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 、GFF MDI 14.4/9.6 μg 、BFF MDI 320/9.6 μg 及び非盲検実薬対照とした Symbicort Turbuhaler (TBH) 400/12 μg (metered dose) を 1 日 2 回投与した時の有効性、安全性、薬物動態及び視床下部-下垂体-副腎皮質（HPA）系機能に及ぼす影響を評価するデザインであった。PT010006 試験では、GFF MDI と比較することで ICS のベネフィットを、BFF MDI と比較することで LAMA のベネフィットを立証する頑健なデータが得られており、世界各地での BGF MDI に関する承認申請を可能なものに行っている。BFF MDI と Symbicort TBH の比較では非劣性が検証され、BGF MDI と同一吸入器を用いた ICS/LABA 配合剤である BFF MDI を比較対照薬として設定することの適切性が確認された。PT010006 試験の安全性成績からは、中等症から最重症の COPD 患者における BGF MDI の良好な忍容性が示され、新たな又は予期しない安全性の所見はみられなかった。

BGF MDI の開発プログラムでこれまでに実施した臨床試験から、BGF MDI のベネフィット・リスク・プロファイルを確実に評価するに足る十分な情報が得られている。

2.5.1.1.1 薬物送達システム (MDI)

配合剤である BGF MDI、GFF MDI 及び BFF MDI は、製剤化に共懸濁技術を利用している。薬物送達のための共懸濁技術は、革新的な製剤化基盤技術であり、単剤又は固定用量配合剤をエアロゾルとして効果的かつ安定的に継続投与することを可能にしている。この共懸濁技術では、1,2-Distearoyl-sn-Glycero-3-Phosphocholine (DSPC) 及び塩化カルシウムから成る ████████ した多孔性粒子を、██████ した活性薬理成分と共に噴射剤であるハイドロフルオロアルカン（HFA）に懸濁することで安定した懸濁液ベースの MDI としている。MDI を用いた経口吸入は世界的に COPD 治療の主流であり、コンパクトで使いやすく、しかも確実な送達システムとして患者、医

師及び規制当局によく理解されている。導入から 50 年以上が経つ MDI は、COPD 及び喘息を含め、肺疾患の治療に世界で最も広く使用されている送達システムである（Stein 2014）。

維持治療薬及びレスキュー薬を含め吸入する薬剤すべてに同一タイプの吸入器を用いるようにすれば、患者の教育・訓練が容易となり、患者の使用継続の度合いが高まり、複数の異なる吸入器による混乱のリスクが減る可能性がある（Dolovich 2005）。患者は現在使っている吸入器に満足する傾向があり、慣れた装置を使用することが患者の満足度にも関係している（Molimard 2015）。満足度は治療転帰にも関連し、患者が報告する維持治療用吸入器に対する全般的な満足度と服薬遵守との間に統計学的に有意な関連性が認められている（Chrystyn 2014）。

MDI では明らかな内部抵抗は認められていないため、一定の吸気速度に達しなくても薬剤が放出される。MDI は MDI 製剤の大部分を占める噴射剤の推進力によって薬物及び賦形剤を含む液滴を噴霧することから（Murray 1997、Myrdal 2014）、MDI による治療は肺の基礎疾患の重症度に関係なく幅広い患者に適している。特に、原疾患の閉塞性肺疾患が比較的重症 of の患者にとって、吸気速度に影響されることなく薬剤が放出される MDI は重要な治療の選択肢である。

患者にとって慣れ親しんだ吸入器である MDI は、COPD に対する有効かつ良好な忍容性をもつ治療選択肢である（Bosnic-Anticevich 2017、Melani 2011、Price 2011）。MDI はレスキュー薬の送達に一般的に用いられているため、維持療法にも MDI を使用すれば、患者の教育・訓練が容易となり、異なる吸入器を使用することによる患者の間違いが減少する可能性がある。患者の間違いを生じにくくすることは服薬遵守の向上につながり、全般的な疾患コントロール及び患者の健康にとっても良い影響が出る可能性がある。

2.5.1.2 慢性閉塞性肺疾患について

2.5.1.2.1 慢性閉塞性肺疾患

COPD は、持続的な気流閉塞を特徴とする、予防及び治療が可能な比較的良好にみられる疾患である。通常その気流閉塞は進行性であり、有害な粒子又はガスに対する気道及び肺の慢性炎症を伴う。このような有害物質の中で最も一般的なものがタバコ煙である。

COPD の特徴である慢性的な気流閉塞は、末梢気道病変（閉塞性細気管支炎）と肺実質の破壊（肺気腫）の合併により出現し、それぞれの関与の程度には個人差がある。時間の経過に伴い、慢性的な炎症は構造的な変化、末梢気道の狭窄、肺の弾性収縮力の低下をもたらし、結果的に呼吸中の気道開存能を低下させ、気流閉塞及び粘液線毛機能障害の原因となると考えられる（GOLD 2017）。

日本呼吸器学会による COPD 診断と治療のためのガイドライン第 5 版（JRS 2018）では、COPD は次のように定義される：『タバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入曝露することなどにより生ずる肺疾患であり、呼吸機能検査で気流閉塞を示す。気流閉塞は末梢気道病変と気腫性病変がさまざまな割合で複合的に関与し起こる。臨床的には徐々に進行する労作時の呼吸困難や慢性の咳・痰を示すが、これらの症状に乏しいこともある。』

2.5.1.2.2 慢性閉塞性肺疾患による負担

COPD は全世界で死亡及び罹病の主要な原因となっており、その経済的負担及び社会的影響はいずれも大きく、かつ増大しつつある（GOLD 2017）。COPD は欧州連合（EU）における主要死因の 1 つであり、最近の統計からみて 2030 年までに世界の死因の第 3 位になると予想される

(WHO 2016)。Halbert らの系統的レビュー及びメタアナリシスによると、40 歳以上の成人における生理学的定義による COPD の有病率は 9～10%であった (Halbert 2003、Halbert 2006)。喫煙が COPD の主要な危険因子であるものの、COPD の原因には多数の要因が関係しており、例えば受動喫煙、大気汚染、職業上の危険物質等の環境刺激物の曝露、さらには家族性の危険因子や小児期の呼吸器感染歴が挙げられる (GOLD 2017、American Lung Association 2017)。

日本で行われた住民調査による大規模な COPD 疫学調査 (NICE study) によると、COPD の有病率は 8.6%と推定されている (Fukuchi 2004)。また、2015 年度の調査によると COPD は日本における死因第 10 位と報告されている (平成 27 年 (2015) 人口動態統計 (確定数) の概況)。このように、COPD は日本においても罹病率及び死亡率が高い疾患であり、その社会的負担は大きい。

COPD は時間が経つにつれ次第に悪化し、患者の日常生活遂行能力や日常的な活動を大きく制限する。さらには生命を脅かす可能性のある増悪を来し、肺機能や全般的な身体機能の一層の悪化をもたらす。併存疾患 (心血管疾患、糖尿病、肥満等) を有する場合は患者の QOL、増悪、死亡に大いに悪影響をもたらすとの一貫した証拠も得られている (GOLD 2017)。各患者の全般的な重症度には、増悪及び併存疾患が関与している。

Global Burden of Disease (GBD) 試験 (Murray 1997) の報告者らは、主要疾患・傷害に起因する死亡や障害の影響を総合的に推定する方法として障害調整生存年 (DALY) を開発した (GOLD 2017)。DALY は、早期死亡により失われた年数及び障害のある状態で生存した年数を合計し、障害の重症度で調整した値である。GBD 試験の結果から、COPD の障害及び死亡に対する関与度が全世界で増加しつつあること、DALY の主要原因順位で 2005 年に 8 位であったのが 2013 年には 5 位に上昇していることが明らかになった (GOLD 2017)。

2.5.1.2.3 現在の治療法及びアンメット・メディカルニーズ

COPD では、症状の軽減、増悪の発現頻度及び重症度の抑制、並びに健康状態及び運動耐容能の改善を目的として薬物療法が用いられている (GOLD 2017)。COPD の治療薬としては複数クラスの薬剤 (気管支拡張薬、ステロイド、ホスホジエステラーゼ 4 阻害薬、抗菌薬、ワクチン) が広く用いられているが、薬物療法の中心は気管支拡張薬である。主な気管支拡張薬療法は、 β_2 刺激薬、抗コリン薬及びメチルキサンチンの単剤療法又は併用療法である。

COPD の治療ガイドラインでは、異なる作用機序を有する薬剤を使用することを推奨し、気流閉塞、症状及び増悪のリスクの評価結果に基づいて段階的な COPD 管理を行うことを提案している (GOLD 2017)。

一般に、軽症の COPD は気管支拡張薬 1 剤 (LAMA 又は LABA) で治療する。症状が少なく、増悪のリスクが低い患者には、短時間作用性気管支拡張薬が推奨される。症状が比較的顕著だが増悪のリスクが低い患者には、LABA 及び LAMA などの長時間作用性気管支拡張薬が推奨される。ただし、COPD 増悪の既往がある患者では、ICS の定期投与により症状、肺機能、生活の質が改善され、増悪の頻度が減少する (GOLD 2017)。

相互に補完的な作用機序を有する複数の薬剤により治療すると、単剤療法で治療した場合に比較し COPD 患者の症状が有意に改善しうることも、複数の試験で明らかになっている。例えば、ICS と LABA を併用すると、それぞれの単剤療法に比較し中等症から最重症の COPD 患者で肺機能及び健康状態がより改善し、増悪が減少する (GOLD 2017)。公表文献では、LABA と LAMA が作用機序を補完しあうことにより、単剤療法に比べ COPD 患者の気管支拡張状態が有意に改善することが報告されている (van Noord 2005、van Noord 2006、Vogelmeier 2008)。

作用が相互補完的な 3 クラスの薬剤、すなわち ICS/LAMA/LABA による「3 剤療法」は、2 剤療法（ICS/LABA 又は LAMA/LABA 等）に比べ、さらなる効果をもたらす（GOLD 2017）。本申請提出時点で、本邦で承認された 3 剤配合剤はない。最近、海外では 2 種類の ICS/LAMA/LABA による 3 剤配合剤が COPD の治療薬として承認された。ドライパウダー吸入器の Trelegy Ellipta[®] 及び加圧式 MDI の Trimbow[®]である。Trelegy Ellipta は、米国では慢性気管支炎及び／又は肺気腫を含め、COPD 患者における気道閉塞の長期維持治療薬として承認された。EU では ICS と LABA の併用療法で十分な治療効果が得られていない中等症から重症の COPD 患者の症状緩和を適応症としている。Trimbow は、ICS と LABA の併用療法で十分な治療効果が得られていない中等症から重症 COPD の成人患者を対象として、EU で承認された。

ICS/LABA 又は LAMA/LABA の 2 剤配合剤による治療は、単剤による 2 剤併用療法と比較して、特に服薬遵守の面で配合剤の利点が認められている。最近では、単一の吸入器による ICS/LAMA/LABA の 3 剤配合剤では、2 剤配合剤（ICS/LABA 又は LAMA/LABA）と比較して、中等症又は重症の COPD 増悪の発現率が有意に低く、肺機能及び健康関連の QOL がより良好であることが示されている（Lipson 2018、Papi 2018）。これらの結果は、単一の吸入器を用いた 3 剤配合剤の投与は、増悪歴がある又は症状がある COPD 患者にベネフィットをもたらすことを示している。

2.5.1.4項で述べるように、ICS/LAMA/LABA の 3 剤配合剤である BGF MDI は、COPD の治療薬として共懸濁技術を利用して開発されている。この共懸濁技術を利用した配合剤を医療関係者及び患者が慣れ親しんでいる吸入器である MDI を用いて開発することにより、患者の用いる吸入薬（維持治療薬及びレスキュー薬）を同一タイプの吸入器に統一することが可能となる。同一タイプの吸入器を用いることにより、患者の教育や訓練が容易となり、患者の使用継続の度合いが高まり、また、複数の異なるタイプの吸入器のためにとまどうリスクが減る可能性がある（Dolovich 2005）。

2.5.1.3 申請効能・効果及び用法・用量

BGF MDI は、「慢性閉塞性肺疾患（慢性気管支炎、肺気腫）の諸症状の緩解（吸入ステロイド剤、長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合）」を予定する効能・効果として開発された、ICS/LAMA/LABA の 3 剤配合剤である。

BGF MDI は、1 回 2 吸入を 1 日 2 回投与する。本申請における BGF MDI の用量を表 2 に示す。

表 2 BGF MDI の用量

成分	1 噴霧あたりの送達量	1 回用量（2 吸入）	1 日総投与量
ブデソニド	160 μg	320 μg	640 μg
グリコピロニウム	7.2 μg	14.4 μg	28.8 μg
ホルモテロールフマル酸塩	4.8 μg	9.6 μg	19.2 μg

BGF：ブデソニド／グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、MDI：定量噴霧式吸入剤

2.5.1.3.1 開発プログラムで使用している名称及び用量表示

グリコピロニウムの用量については、治験総括報告書によって表示方法が異なっている。これは、グリコピロニウムの米国での表示方法が国際的な慣例と異なるためである（表 3）。2012 年

2.5 臨床に関する概括評価

一般名：ブデソニド／グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物

12 月より前に実施した試験では、グリコピロニウムの用量を活性物質の臭化物塩であるグリコピロニウム臭化物の質量に基づき表記した。医薬品国際一般名に準拠するため、2012 年 12 月以降に実施した試験では、グリコピロニウムの用量は臭化物塩を除いたグリコピロニウムとして表記した。この変更は用量の表示に関するものであり、製剤の変更を示すものではない。

各試験の治験総括報告書での記載と一致させるため、本概括評価における GP MDI 及び GFF MDI の用量の表示は、特に断りのない限り各試験の実施時点で用いた表示法に基づき記載した。そのため、2012 年 12 月以降に実施した試験における GP MDI 14.4 µg 及び GFF MDI 14.4/9.6 µg の用量（すなわち、グリコピロニウム 14.4 µg）は、それ以前に実施した試験における GP MDI 18 µg 及び GFF MDI 18/9.6 µg（すなわち、グリコピロニウム臭化物 18 µg）と等しい。グリコピロニウム臭化物の用量及びそれと同等となるグリコピロニウムの用量の対照表を表 3 に示す。なお、BGF MDI を含む臨床試験では、いずれも 2012 年 12 月以降の表示法を用いている。

表 3 GP MDI 及び GFF MDI におけるグリコピロニウム臭化物及びグリコピロニウムで示した用量の比較

グリコピロニウム臭化物	グリコピロニウム
9 µg	7.2 µg
18 µg	14.4 µg
36 µg	28.8 µg

GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、GP：グリコピロニウム、MDI：定量噴霧式吸入剤

BGF MDI、GFF MDI、BFF MDI 及び FF MDI のホルモテロールフマル酸塩水和物は、いずれの試験においてもホルモテロールフマル酸塩の用量として表記した（ホルモテロールフマル酸塩 9.6 µg は、ホルモテロールフマル酸塩水和物 10 µg と等量である）。

特に記載のない限り、本概括評価での MDI（すなわち BGF MDI、GFF MDI、BFF MDI、GP MDI 及び FF MDI）の用量表示は、いずれも MDI のアクチュエーター（マウスピース）から放出される薬剤量とする。

2.5.1.4 BGF MDI 開発の科学的根拠

BGF MDI の有効成分であるブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールフマル酸塩は、いずれも安全性プロファイルが確認され、それぞれ COPD のコントロールを全般的に改善することが知られる固有の作用機序を有している。BGF MDI は、COPD 治療にとって重要な選択肢を追加することになる。1 つの吸入剤で 3 剤を同時に投与できることの利点は、（1）それぞれ固有の作用機序を有する異なる薬理クラスの気管支拡張薬の併用により、気管支拡張薬単剤と比較して肺機能により大きな改善が得られること、（2）COPD 増悪の既往歴がある患者に対していずれの 2 剤併用と比較しても肺機能により大きな改善が得られ、かつ COPD の増悪を大きく減少させられること、（3）患者の服薬遵守が向上し、気管支作動薬又は抗炎症薬のいずれか一方による維持療法を選択しなくて済むことが挙げられる。さらに、MDI を用いた 3 剤療法が、薬物送達法として MDI が望ましい患者で利用可能になり、維持療法とレスキュー薬としての投与の双方に同じ送達法を利用できることから、COPD の転帰改善につながる。

各成分の概略を、それぞれ 2.5.1.4.1 項（ブデソニド）、2.5.1.4.2 項（グリコピロニウム）、2.5.1.4.3 項（ホルモテロールフマル酸塩）に記載する。

2.5.1.4.1 ブデソニド

ブデソニドは、強力なグルココルチコイド活性及び弱いミネラルコルチコイド活性を有する十分に確立されたコルチコステロイドであり、単剤で喘息及びアレルギー性鼻炎の治療薬として、また、併用療法として喘息及び COPD の治療薬として世界の多くの国々で承認されている。鼻腔内及び経口吸入の両製剤の利用が可能である。喘息及び COPD 患者での使用には、吸入ブデソニドとホルモテロールフマル酸塩水和物の配合剤（すなわち、Symbicort MDI [日本では未承認] 又は Symbicort TBH）が世界の多くの国で承認されている。

COPD の病理の 1 つに炎症がある。COPD で認められる炎症細胞で圧倒的に多いのは、好中球、CD8 陽性 T リンパ球、マクロファージである。ブデソニドをはじめとする ICS が COPD 患者の肺及び全身の炎症にどのような作用をもたらすのかは、明確になっていない。しかし、1 秒量（FEV₁）が正常予測値の 60%未満である COPD 患者では、ICS の定期投与により症状、肺機能、QOL が改善され、増悪の頻度が減少することが明らかになっている（GOLD 2017）。

2.5.1.4.2 グリコピロニウム

グリコピロニウムは、気管及び気管支内の平滑筋に存在するムスカリン受容体の阻害を介して気管支拡張作用を発揮する合成 LAMA である。グリコピロニウムはムスカリン受容体サブタイプ M1～M5 に対し同程度の親和性を示す。気道では、平滑筋の M3 受容体を阻害することにより薬理作用を発揮し、気管支拡張を引き起こす。

グリコピロニウムは、COPD の治療を含む異なる適応症に対して、複数の製剤が世界の多くの国で承認されている。

2.5.1.4.3 ホルモテロールフマル酸塩

ホルモテロールフマル酸塩は、 β_2 受容体を介してアデニル酸シクラーゼを活性化することで環状アデノシンーリン酸を増加させることにより、気道平滑筋を直接弛緩させる。

ホルモテロールフマル酸塩は、喘息に対しては ICS との併用で、COPD に対しては単剤療法あるいは ICS 又は抗コリン薬との併用療法で、世界の多くの国々で承認されている強力な選択的 LABA である。

2.5.1.5 臨床開発プログラムについて

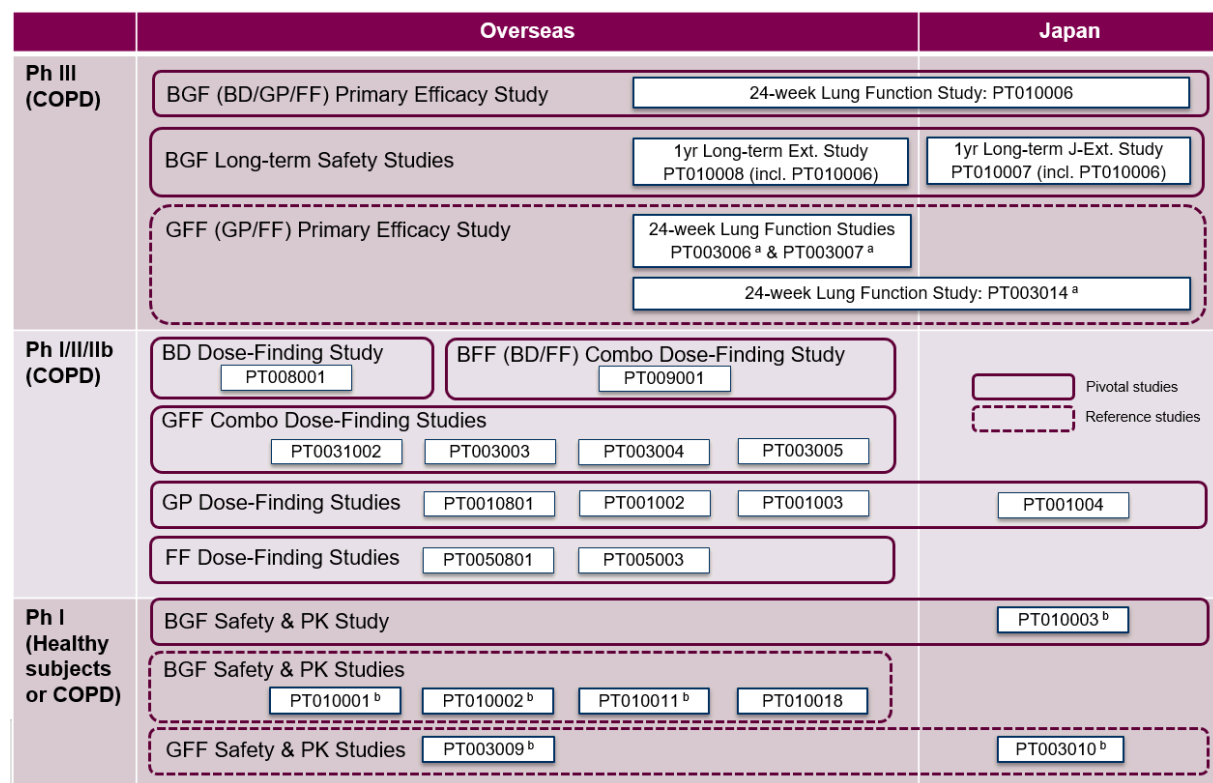
2.5.1.5.1 臨床データパッケージ

本申請で用いる BGF MDI の臨床データパッケージを図 1 に示す。また、評価資料とした BGF MDI の第 III 相試験 3 試験の概略を表 4 に示す。本申請で用いる臨床データパッケージには、評価試験 16 試験及び参考試験 9 試験が含まれる。図 1 には、BGF MDI の各成分（実薬対照とみなす）、GFF MDI（LAMA/LABA 療法）及び BFF MDI（ICS/LABA 療法）の主要な臨床試験も含まれる。図 1 に示した試験の詳しい情報は第 5 部 2 項に記載する。

2.5 臨床に関する概括評価

一般名：ブデソニド／グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物

図 1 臨床データパッケージ



BD：ブデソニド、BFF：ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩、BGF：ブデソニド／グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、COPD：慢性閉塞性肺疾患、FF：ホルモテロールフマル酸塩、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、GP：グリコピロニウム、PK：薬物動態
 実線が評価資料を、破線が参考資料を示す。

a GFF MDI は日本では未承認であることから、PT010006 試験で対照群として設定した GFF MDI 群の妥当性を評価する目的で PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験を参考資料とした。

b 健康被験者を対象とした。

表 4 本申請で評価資料とした BGF MDI の有効性及び安全性を裏付ける第 III 相試験

試験番号 実施国	試験の相 提出目的	試験デザイン	用法・用量	投与期間	mITT 集団 ^a
PT010006 カナダ、 中国、日 本、米国	第 III 相 有効性 安全性	無作為化 二重盲検 実薬対照 並行群間	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID GFF MDI 14.4/9.6 µg BID BFF MDI 320/9.6 µg BID Symbicort TBH 400/12 µg BID ^b	24 週間	BGF MDI：639 例 GFF MDI：625 例 BFF MDI：314 例 Symbicort TBH：318 例 (日本人被験者数 BGF MDI：139 例 GFF MDI：138 例 BFF MDI：70 例 Symbicort TBH：69 例)

2.5 臨床に関する概括評価

一般名：ブデソニド／グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物

表 4 本申請で評価資料とした BGF MDI の有効性及び安全性を裏付ける第 III 相試験

試験番号 実施国	試験の相 提出目的	試験デザイン	用法・用量	投与期間	mITT 集団 ^a
PT010007 日本	第 III 相 有効性 安全性	無作為化 二重盲検 実薬対照 並行群間 (PT010006 試験からの継 続投与試験)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID GFF MDI 14.4/9.6 µg BID BFF MDI 320/9.6 µg BID Symbicort TBH 400/12 µg BID ^b	28 週間	BGF MDI : 139 例 GFF MDI : 138 例 BFF MDI : 70 例 Symbicort TBH : 69 例
PT010008 米国	第 III 相 有効性 安全性	無作為化 二重盲検 実薬対照 並行群間 (PT010006 試験からの継 続投与試験)	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID GFF MDI 14.4/9.6 µg BID BFF MDI 320/9.6 µg BID	52 週間 ^c	BGF MDI : 194 例 GFF MDI : 174 例 BFF MDI : 88 例

BFF : ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩、BGF : ブデソニド／グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、BID : 1 日 2 回、GFF : グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、MDI : 定量噴霧式吸入剤、TBH : Turbuhaler

a PT010007 試験については日本人 mITT 集団の例数。

b 非盲検投与。用量は Delivered dose の 320/9 µg に相当する。なお、12 µg はホルモテロールフマル酸塩水和物としての用量である。

c PT010006 試験の投与期間を含む。

2.5.1.5.2 BGF MDI

本概括評価では、本申請を裏付ける BGF MDI の臨床データパッケージとして、配合剤である BGF MDI の有効性、安全性及び薬物動態を、健康被験者を対象とした第 I 相試験 4 試験（PT010001 試験、PT010002 試験、PT010003 試験及び PT010011 試験）、中等症から重症の COPD 患者を対象とした第 I 相試験 1 試験（PT010018 試験）、及び COPD 患者を対象とした主要な 24 週間の第 III 相試験 1 試験（PT010006 試験）、日本人 COPD 患者を対象とした第 III 相 28 週間長期安全性継続試験（PT010007 試験）並びに米国の COPD 患者を対象とした第 III 相 52 週間長期安全性試験（PT010008 試験）の結果に基づき評価した。

第 III 相の PT010006 試験、PT010007 試験及び PT010008 試験の試験デザイン及び結果の詳細は、臨床的有效性 2.7.3 及び臨床的安全性 2.7.4 に記載する。第 I 相試験の結果の詳細は、生物薬剤学 2.7.1.2.2.3 項及び臨床薬理 2.7.2.2.2 項に記載する。個々の試験の解析法及び結果は、第 5 部に掲載の各試験の統計解析計画書及び治験総括報告書を参照のこと。

本申請の臨床データパッケージには含まれないが、日本人を含む COPD 患者を対象として増悪に対する有効性及び安全性を検討する 52 週間の国際共同第 III 相試験である PT010005 試験も進行中である。

BGF MDI の臨床開発プログラムのさらなる詳細は、第 5 部 2 項に示す。

BGF MDI の有効性及び安全性を評価するための試験（PT010006 試験）では、実薬対照として、以下に示す 2 剤配合剤及び Symbicort TBH を用いた。

- LAMA/LABA の 2 剤配合剤である GFF MDI : GFF MDI の有効性及び安全性は、GFF MDI COPD 開発プログラムで別途評価した。GFF MDI に関する臨床の有効性及び安全性の要約は第 5 部 3.5.3 項に添付した。
- ICS/LABA の 2 剤配合剤である BFF MDI : BFF MDI の有効性については、PT010006 試験の一環として BFF MDI の Symbicort TBH に対する非劣性を検証することにより評価した。このデータは本申請資料の臨床の有効性 2.7.3 に示す。BFF MDI の安全性についても PT010006 試験で評価した。
- ICS/LABA の 2 剤配合剤である Symbicort TBH : 本剤は COPD の治療薬として既に承認されており、非盲検の実薬対照として使用した。

第 I 相試験の概略については第 5 部 5.2 項に示す。

2.5.1.5.3 GFF MDI

GFF MDI の臨床開発プログラムでは、2 剤配合剤である GFF MDI の安全性及び有効性を各成分単剤の GP MDI、FF MDI 及びプラセボ MDI と比較して評価した。

COPD 患者を対象とした GFF MDI の有効性及び安全性を裏付ける中心となる第 III 相臨床開発プログラムは、主要第 III 相試験の 3 試験（PT003006 試験、PT003007 試験及び PT003014 試験）から成る。これらの試験の概略、並びに GFF MDI の有効性及び安全性を裏付けるその他の試験の情報は、第 5 部 2 項、GFF MDI の臨床の有効性及び臨床的安全性の要約（第 5 部 3.5.3 項）を参照のこと。

2.5.1.5.4 BFF MDI

本開発プログラムでは、BFF MDI の有効性は PT010006 試験の中で BFF MDI の Symbicort TBH に対する非劣性を検証することにより評価した。BFF MDI におけるブデソニドの用量は喘息患者又は COPD 患者を対象とした第 II 相試験（PT008001 試験及び PT009001 試験）から得た結果に基づき設定した。これら 2 つの第 II 相試験の概略及び結果は、第 5 部 2 項及び臨床薬理 2.7.2.2.2.6.1 項及び 2.7.2.2.2.6.2 項に示す。

2.5.1.6 用量の選択

2.5.1.3.1 項に記載したとおり、第 III 相試験で用いた用量を選択する根拠となった試験におけるグリコピロニウムの用量表記は、グリコピロニウム臭化物に基づく表記を用いており（例：GP MDI 18 µg 及び GFF MDI 18/9.6 µg）、その後に実施した試験で用いたグリコピロニウムによる用量表記（例：GP MDI 14.4 µg 及び GFF MDI 14.4/9.6 µg）とは異なっている。しかしながら、GFF MDI 又は GP MDI の製剤に変更はなく、用量の表示のみに関する変更である。

規制上のガイダンスに従い、BD MDI、FF MDI 及び GP MDI のそれぞれについて用量設定試験を実施した。これらの試験結果に基づき、COPD 患者を対象とした BGF MDI 並びに 2 剤配合剤の BFF MDI 及び GFF MDI の第 III 相試験で検討するブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールフマル酸塩の適切な用法・用量を選択した（グリコピロニウム及びホルモテロールフマル酸塩の用量選択に関しては第 5 部 3.5.3 項 GFF MDI に関する臨床薬理試験及び臨床の有効性の要約を参照）。

ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールフマル酸塩の用量選択のための試験の概要は、臨床的有効性 2.7.3.4 項に記載した。ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールフマル酸塩の用量選択を裏付ける目的で用いたすべて試験について、第 5 部 2 項の臨床試験一覧表に示す。

2.5.1.6.1 ブデソニドの用量選択の根拠とした試験

第 III 相試験で用いた BGF MDI のブデソニドの用量は、BGF MDI の薬物動態を検討した第 I 相試験 3 試験（PT010001 試験、PT010002 試験及び PT010003 試験）並びに第 II 相 PT009001 試験及び PT008001 試験の結果に基づき選択した。

PT010001 試験は、健康被験者を対象として 3 用量の BGF MDI（320/14.4/9.6 µg、160/14.4/9.6 µg、80/14.4/9.6 µg）、1 用量の GFF MDI（14.4/9.6 µg）及び 2 用量の Symbicort MDI（320/9 µg、160/9 µg）の安全性及び薬物動態を検討する無作為化、二重盲検、単回投与、クロスオーバー試験であった。PT010002 試験は、健康被験者を対象として 1 用量の BGF MDI（320/14.4/9.6 µg）、1 用量の BFF MDI（320/9.6 µg）及び 1 用量の非盲検投与 Symbicort TBH（400/12 µg [metered dose]）の薬物動態及び安全性を検討する無作為化、二重盲検、単回投与、クロスオーバー試験であった。PT010001 試験の結果から、BGF MDI と Symbicort MDI のブデソニド曝露量は同等であることが示された。また、PT010002 試験の結果から BGF MDI のブデソニドの AUC が Symbicort TBH と比較して約 25%高いことが示されたものの、最高血漿中濃度（C_{max}）は類似していることが示された。両試験の結果を総合して、喘息患者を対象とする PT008001 試験及び COPD 患者を対象とする PT009001 試験では 320 µg、160 µg 及び 80 µg のブデソニドを検討することとなった。これらの試験の結果から、320 µg がブデソニドの適切な用量であることが裏付けられた。また、日本人健康被験者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照、2 期クロスオーバー、単回及び反復投与試験である PT010003 試験からも、320 µg が日本人においても適切であることが確認された。

PT009001 試験の肺機能データにおいて、FF MDI 9.6 µg と比較して BFF MDI 320/9.6 µg の優れた有効性が示され、第 III 相試験である PT010006 試験において中等症又は最重症の COPD 患者を対象にさらに詳細な評価を行うべき用量は BFF MDI 320/9.6 µg 1 日 2 回であることが示された。COPD 患者を対象とした PT009001 試験でブデソニドの用量として 320 µg が適切としたことは、PT008001 試験（軽症から中等症の喘息患者を対象）の結果により支持された。

2.5.1.6.2 ホルモテロールフマル酸塩の用量選択の根拠とした試験

BGF MDI 及び BFF MDI で用いるホルモテロールフマル酸塩の用量は、GFF MDI プログラムの一環として検討した。以下に引用する試験の詳細情報は、第 5 部 3.5.3 項 GFF MDI に関する臨床薬理試験及び臨床的有効性の要約に記載されている。

FF MDI 及び Foradil® Aerolizer® の薬物動態及び／又は薬力学特性を検討する試験を 3 試験実施した（PT0050801 試験、PT0031002 試験及び PT005003 試験）。FF MDI 9.6 µg では一貫して Foradil 12 µg（日本では未承認）と同等の FEV₁ の改善効果が認められ、FF MDI 9.6 µg と Foradil 12 µg の間で薬物動態に関する生物学的同等性が認められた。さらに PT003003 試験では、GFF MDI 36/9.6 µg の心血管系に対する安全性を含む全般的な安全性を、成分単剤である GP MDI 36 µg 及び FF MDI 9.6 µg 並びに実薬対照の Foradil 12 µg と比較することにより評価した。FF MDI 9.6 µg の安全性及び有効性については、心血管系試験でも裏付けられ、2 種の製剤間で治療効果に差は認められなかった。

2.5.1.6.3 グリコピロニウムの用量選択の根拠とした試験

GFF MDI の試験で得られた GP MDI に関する結果は、GP MDI の個々の用量選択試験の結果（選択された用量は 14.4 μg ）を概ね支持するものであった。反復投与の 6 試験の併合解析結果も、GP MDI の用量選択を支持するものであった。

2.5.1.7 規制当局のガイダンス及び助言

COPD を対象とした BGF MDI の開発プログラム実施中に規制当局から得た助言等に関する追加情報は第 1 部を参照されたい。

2.5.1.7.1 本邦における規制当局からの助言

相談では、弊社が提案した
について協議した。

2.5 臨床に関する概括評価

一般名：ブデソニド／グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物

- [redacted]：[redacted]及び[redacted]
[redacted]を中心に議論した。機構は、[redacted]
[redacted]受け入れ可能であると述べた。
また、[redacted]適切に検討するため、[redacted]
[redacted]と述べた。
- [redacted]：機構は、[redacted]
との見解を示したが、[redacted]であった場合は[redacted]
[redacted]もあると述べた。
- [redacted]：機構は、[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]を踏まえて、[redacted]とすることは
受け入れ可能との見解を示した。
- [redacted]：機構は、
[redacted]
という計画は受け入れ可能との見
解を示した。
- [redacted]：機構は、[redacted]
[redacted]
[redacted]する
必要があること、[redacted]
[redacted]適切と考えられることとの見解を示した。また、[redacted]
[redacted]ことを推奨した。
相談では、[redacted]
[redacted]について協議した。
- [redacted]：機構は、[redacted]及び[redacted]を[redacted]
[redacted]ことは受け入れ可能と述べた。また、[redacted]
[redacted]であること、[redacted]
[redacted]増やすことを検討することとの見解を示した。[redacted]
[redacted]こととした。
- [redacted]：機構は、[redacted]
[redacted]
[redacted]あると述べた。また、[redacted]
[redacted]することは可能との見解を示した。

2.5.1.8 医薬品の臨床試験の実施に関する基準の遵守

弊社は、社内手順、品質管理手段及び監査プログラムにより、BGF MDI の臨床試験プログラムが医薬品規制調和国際会議（ICH）の「医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）」及び各地域で適応される規制要件を遵守して実施されたことを確認している。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

BGF MDI の生物薬剤学試験に関する詳細は、生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1 に示す。

2.5.2.1 製剤

3 有効成分（ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールフマル酸塩）の固定用量配合剤である BGF MDI には、ブデソニドの用量のみが異なる 2 種類の製剤（BGF MDI 80 及び BGF MDI 160）が存在する。各有効成分の 1 噴霧当たりの用量（ブデソニド／グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩）は、それぞれ 80/7.2/4.8 µg 及び 160/7.2/4.8 µg であるが、本申請にかかる製剤は BGF MDI 160 のみであり、1 投与あたり 2 吸入で用いることとしている。本申請における BGF MDI の推奨臨床用法用量は 320/14.4/9.6 µg を 1 日 2 回（BID）であり、各有効成分の 1 日あたり用量は、ブデソニドが 640 µg、グリコピロニウムが 28.8 µg 及びホルモテロールフマル酸塩が 19.2 µg である。なお、BGF MDI に含まれるブデソニド、グリコピロニウム臭化物及びホルモテロールフマル酸塩水和物の用量表記は、それぞれブデソニド、グリコピロニウム（フリー体）及びホルモテロールフマル酸塩の質量に基づくものであり、特に断らない限り、アクチュエーター（すなわち、マウスピース）から放出された薬物量（噴霧薬物量）を示している。

BGF MDI 製剤、並びに、臨床試験で比較に用いた GFF MDI 製剤及び BFF MDI 製剤は、いずれも ████████ した有効成分を共懸濁技術により懸濁したものである。この共懸濁技術では、DSPC 及び塩化カルシウムから成る ████████ した多孔性粒子を噴射剤である HFA に懸濁する。この粒子は、有効成分と強力に非特異的会合を形成し、懸濁液中で薬物が相互作用するのを防ぎ、再現性のある薬物送達を可能とし、また、長期的に安定である。これらの製剤は、表面をコーティングしたアルミニウム缶に充填され、定量バルブを圧着後、投与量インジケータ及びプラスチック製アクチュエーターを組立て、乾燥剤と共にアルミ袋で包装する。GFF MDI 製剤及び BFF MDI 製剤は、それぞれ 1 有効成分を含まないことを除き、BGF MDI 製剤と同一の製法で処方される。

2.5.2.2 分析法

送達量均一性及び空気力学的粒度分布は、いずれも米国薬局方（USP）“Product Performance Tests - Nasal and Inhalation Aerosols, Sprays, and Powder”及び 1998 年 10 月発行 FDA ガイダンス案“Metered Dose Inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler (DPI) Drug Products”に従って評価した。

ヒト血漿中のブデソニド濃度は、超高速液体クロマトグラフィー・エレクトロスプレー陽イオン化タンデム質量分析法（LC-MS/MS）で測定した。本測定法は、██████ 社にて開発及びバリデートされた。

ヒト血漿中のホルモテロール及びグリコピロニウム濃度も、LC-MS/MS で測定した。本測定法は、当初、██████ 社（██████, █████, USA）にて開発及びバリデートされた。その後、業務委託に関する標準操作手順書及び FDA ガイダンス“Bioanalytical Methods Validation (2001 年 5 月)”に従って、██████ 社（██████, █████, USA）に技術移転された。

すべての臨床試験における薬物動態評価用の検体測定は、受託研究機関で実施した。血漿検体は、抗凝固剤としてエチレンジアミン四酢酸三カリウム塩（K₃EDTA）を添加した採血管に採取した血液から調製した。血漿検体の調製、内標準物質（IS）の添加及び LC-MS/MS による分析までの工程はオフラインで行った。

2.5.2.3 生物薬剤学的試験の概要

BGF MDI の生物薬剤学データを評価した試験には、以下の試験が含まれる：

- BGF MDI と 2 剤配合剤（BFF MDI 及び GFF MDI）の間でブデソニド、ホルモテロール及びグリコピロニウムの相対的バイオアベイラビリティ（BA）を評価した試験（PT010001 試験、PT010002 試験及び PT010006 試験）
- BGF MDI と市販の Symbicort MDI（日本では未承認）又は Symbicort TBH の間でブデソニド及びホルモテロールの全身曝露量を比較した試験（PT010001 試験、PT010002 試験及び PT010006 試験）
- BFF MDI と単剤（BD MDI 及び FF MDI）の間でブデソニド及びホルモテロールの相対的 BA を評価した試験（PT009001 試験）
- BGF MDI を単体又はスプレーサーを使用して投与した際のブデソニド、ホルモテロール及びグリコピロニウムの相対的 BA を評価した試験（PT010011 試験）

PT010001 試験及び PT010002 試験は、健康成人で BGF MDI と 2 剤配合剤又は市販製剤を比較した単回投与クロスオーバー法による標準的な相対的 BA 評価試験であるが、これら試験で得られた相対的 BA に関する結果と同様の結果が、COPD 患者を対象に定常状態の薬物動態を評価した第 III 相試験（PT010006 試験）からも得られている。

BGF MDI の生物薬剤学試験では、絶対的 BA を評価していない。また、吸入剤であることから、BA に及ぼす食事の影響も評価しなかった。開発段階での処方変更に伴う生物学的同等性試験は、その必要がなかったことから実施していない。すべての臨床試験は、BGF MDI の市販予定製剤を用いて実施した。

なお、2 剤配合の GFF MDI と各単剤（GP MDI 又は FF MDI）との相対的 BA 評価の結果は、GFF MDI（PT003）の臨床概要 2.7.1 項に記載している（第 5 部 3.5.3 項を参照）。

2.5.2.3.1 BGF MDI 投与時のブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールのバイオアベイラビリティ

2.5.2.3.1.1 BGF MDI と BFF MDI の比較

第 III 相試験（PT010006 試験）では、BFF MDI を対照に、BGF MDI の有効性に対するグリコピロニウムの寄与を確認している。BGF MDI に含まれるグリコピロニウムがブデソニド又はホルモテロールの薬物動態に影響しないことを確認するため、BGF MDI と BFF MDI の間で薬物動態を比較した。健康被験者を対象とする PT010002 試験では、クロスオーバー法により、BGF MDI と BFF MDI の間でブデソニド及びホルモテロールの薬物動態を直接比較した。さらに、COPD 患者を対象とする PT010006 試験では、並行群間比較により、BGF MDI と BFF MDI の間で定常状態における薬物動態パラメータを比較した。

PT010002 試験の結果から、ブデソニド及びホルモテロールの薬物動態パラメータについて、グリコピロニウム配合による影響を受けないことが確認された。PT010006 試験の結果から、COPD 患者に反復投与後の定常状態においても、BGF MDI と BFF MDI の間で薬物動態の類似性が支持された。

2.5.2.3.1.2 BGF MDI と GFF MDI の比較

第 III 相試験（PT010006 試験）では、GFF MDI を対照に、BGF MDI の有効性に対するブデソニドの寄与を確認している。BGF MDI に含まれるブデソニドがグリコピロニウム又はホルモテロールの薬物動態に影響しないことを確認するため、BGF MDI と GFF MDI の間で薬物動態を比較した。健康被験者を対象とする PT010001 試験では、クロスオーバー法により、BGF MDI と GFF MDI の間でグリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態を直接比較した。さらに、COPD 患者を対象とする PT010006 試験では、並行群間比較により、BGF MDI と GFF MDI の間で定常状態における薬物動態パラメータを比較した。

PT010001 試験の結果から、グリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態パラメータについて、ブデソニド配合による影響を受けないことが確認された。PT010006 試験の結果から、COPD 患者に反復投与後の定常状態においても、BGF MDI と GFF MDI の間で薬物動態の類似性が支持された。

2.5.2.3.1.3 BGF MDI と既存製剤との比較

Symbicort MDI（日本では未承認）及び Symbicort TBH は、いずれもブデソニド及びホルモテロールフマル酸塩の 2 剤配合吸入剤であり、喘息及び COPD の治療に広く用いられている。これらの製品については広範な安全性情報が得られていることから、BGF MDI と Symbicort MDI 又は Symbicort TBH の間でブデソニド及びホルモテロールの薬物動態パラメータを比較することにより、両製剤間の全身曝露量の関係性を評価することは重要と考えられる。

PT010001 試験では、BGF MDI と Symbicort MDI の間で全身曝露量を比較しており、その結果に基づいて、BGF MDI の第 III 相開発プログラムに含めるべきブデソニドの用量を確認した。PT010001 試験の結果から、ブデソニドについて BGF MDI と Symbicort MDI の間で全身曝露量の類似性が確認された。一方、ホルモテロールについて全身曝露量の類似性は示されず、Symbicort MDI と比較して BGF MDI では、ホルモテロールの AUC 及び $C_{\max}$ がそれぞれ約 27%及び約 20% 高かった。

PT010002 試験では、BGF MDI と Symbicort TBH の単回投与時の全身曝露量をクロスオーバー法により比較している。PT010002 試験の結果、ブデソニドの AUC_{0-12} 及び $C_{\max}$ について算出した Symbicort TBH 400/12 μg に対する BGF MDI 320/14.4/9.6 μg の幾何平均比（BGF MDI / Symbicort TBH）の 90%信頼区間はいずれも 0.80～1.25 の範囲外であった。したがって、ブデソニドについて全身曝露量の類似性は示されなかった。また、ホルモテロールについても、 AUC_{0-12} 及び $C_{\max}$ について算出した Symbicort TBH 400/12 μg に対する BGF MDI 320/14.4/9.6 μg の幾何平均比（BGF MDI / Symbicort TBH）の点推定値及び対応する 90%信頼区間はいずれも 0.80～1.25 の範囲外であった。したがって、ホルモテロールについても全身曝露量の類似性は示されなかった。

さらに、COPD 患者を対象とする第 III 相試験（PT010006 試験）では、ブデソニドについて、反復投与後の定常状態における全身曝露量を並行群間比較法により評価している。PT010006 試験の結果、BGF MDI 投与時のブデソニドの AUC_{0-12} は、Symbicort TBH 投与時と比較して約 12% 高く、幾何平均比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲外であった。ブデソニドの $C_{\max}$ は、BGF MDI と Symbicort TBH の間で類似していたが、幾何平均比の 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲外であった。ただし、PT010006 試験は並行群間比較で実施しており、薬物動態パラメータは主に記述的な目的で算出していたこと、BGF MDI 群と比較して Symbicort TBH 群の被験者が少なかつ

たこと、並びに、生物学的同等性の基準を用いた評価に必要な例数設計をしておらず、判定基準を事前に規定していなかったことに留意する必要がある。

2.5.2.3.1.4 BGF MDI 投与時の BA に及ぼすスパーサーの影響

PT010011 試験は、健康被験者を対象とする無作為化非盲験単施設クロスオーバー法による第 I 相試験であり、BGF MDI を単回吸入投与した際の薬物動態及び安全性に及ぼすスパーサー（AeroChamber Plus Flow Vu）使用による影響を評価するために実施した。BGF MDI の投与に際し、活性炭を同時服用する場合（経肺的曝露量）としない場合（全身的総曝露量＝経肺的曝露量＋消化管吸収による曝露量）の各条件下でスパーサーの有無による薬物動態への影響を評価した。

PT010011 試験の結果から、BGF MDI の吸入に際しスパーサーを使用した場合、スパーサーを使用しない場合と比較して、ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの全身的総曝露量及び経肺的曝露量が増加することが明らかとなった。スパーサー使用による曝露量の増加は、評価対象集団全体の平均値に基づく評価では認められたものの、スパーサー非使用時の AUC_{0-4} に基づいて四分位ごとに分割評価した場合、スパーサー非使用時に高い曝露量を示した（優れた吸入手技を有する）被験者では、全身的総曝露量及び経肺的曝露量のいずれについても、スパーサー使用による大きな増加は認められなかった。一方、スパーサー非使用時の曝露量が低かった（吸入手技が未熟な）被験者では、全身的総曝露量及び経肺的曝露量のいずれについても、スパーサー使用による大きな増加が認められた。以上の結果は、実臨床におけるスパーサーの使用目的と合致するものであり、すなわち、吸入手技が未熟な患者が BGF MDI の吸入に際しスパーサーを使用した場合、有効成分の肺への到達量が増加することを意味している。なお、吸入手技が未熟な患者がスパーサーを使用したとしても、全身曝露量が吸入手技の優れた患者における値を超えることはなかった。

2.5.2.3.2 BFF MDI 投与時のブデソニド及びホルモテロールのバイオアベイラビリティ

第 III 相試験（PT010006 試験）では、BFF MDI を対照に、BGF MDI の有効成分としてグリコピロニウムを配合することの有用性を確認した。BFF MDI について比較対照としての適格性を評価するため、PT009001 試験では、COPD 患者を対象として BFF MDI と各単剤（BD MDI 及び FF MDI）の間でブデソニド及びホルモテロールの全身曝露量の類似性を検討した。

PT009001 試験の結果から、ブデソニドの全身曝露量について BFF MDI と BD MDI の間で類似性が示された。したがって、BFF MDI に配合されたホルモテロールフマル酸塩によるブデソニドの全身曝露量への影響はないことが示された。また、ホルモテロールの全身曝露量についても BFF MDI と FF MDI の間で類似性が示された。したがって、BFF MDI に配合されたブデソニドによるホルモテロールの全身曝露量への影響はないことが示された。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

BGF MDI の臨床薬理を評価した試験に関する詳細は、臨床薬理試験 2.7.2 に示す。

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 基本的な薬物動態プロファイル

2.5.3.1.1.1 吸収

MDI として吸入投与後、ブデソニドは速やかに全身循環に吸収され、短時間の分布相を伴って、末梢コンパートメントへと分布する。臨床推奨用量（320 μg ）を単回及び反復投与した際の NCA 法に基づくブデソニドの見かけの消失半減期は、複数の試験間で類似していた（2.9～6.2 時間）。

MDI として吸入投与後、グリコピロニウムは速やかに全身循環に吸収され、短時間の分布相を伴って、末梢コンパートメントへと分布する。臨床推奨用量（14.4 μg ）を単回及び反復投与した際の NCA 法に基づくグリコピロニウムの見かけの消失半減期は、複数の試験間で類似していた（2.5～8.5 時間）。

MDI として吸入投与後、ホルモテロールは速やかに全身循環に吸収され、短時間の分布相を伴って、末梢コンパートメントへと分布する。臨床推奨用量（9.6 μg ）を単回及び反復投与した際のホルモテロールの見かけの消失半減期は、複数の試験間で類似していた（4.5～6.8 時間）。

2.5.3.1.1.2 分布（血漿蛋白結合）

ヒト血漿蛋白に対するブデソニドの非結合率は 12.8%～14.5%であり、1～100 nmol/L の濃度範囲で濃度依存的な変化は認められなかった。ブデソニドは、トランスコルチン（コルチコステロイド結合グロブリン）に殆ど又は全く結合しない。ブデソニドは、濃度非依存的に赤血球中へ移行し、速やかに平衡状態に達する。全血／血漿比は約 0.8 である。母集団薬物動態（PPK）解析により推定されたブデソニドの定常状態における見かけの分布容積（ V_{ss}/F ）は 1200 L であった。

ヒト血漿蛋白に対するグリコピロニウムの非結合率（平均値）は 51.6%（範囲：45.8%～56.8%）であり、2～500 nmol/L の濃度範囲で濃度依存的な変化は認められなかった。PPK 解析により推定されたグリコピロニウムの V_{ss}/F は 5500 L であった。

ヒト血漿蛋白に対するホルモテロールの非結合率は、RR 体及び SS 体の各エナンチオマーについてそれぞれ $54.1 \pm 3.4\%$ 及び $41.9 \pm 2.7\%$ であった。PPK 解析により推定されたホルモテロールの V_{ss}/F は 2400 L であった。

2.5.3.1.1.3 代謝及び排泄

ブデソニドは、肝臓での初回通過効果により広範に代謝され、糖質コルチコイド活性の低い代謝物に代謝される。主代謝物は、水酸化を受けた 6 β -ヒドロキシブデソニド及び 16 α -ヒドロキシプレドニゾロンであり、いずれの活性も未変化体であるブデソニドの 1%以下である。ブデソニドの主代謝酵素は、シトクロム P450（CYP）3A4 である。ヒトにトリチウムで標識したブデソニド 100 μg を単回静脈内投与した際の尿及び糞中への放射能排泄率はそれぞれ 57%及び 34%であり、尿中に未変化体は検出されなかった。

In vitro で認められたグリコピロニウムの主代謝物は、一水酸化体及び二水酸化体、並びに不飽和化を伴う一水酸化体であった。ヒト肝細胞で認められたすべての代謝物は、検討した動物種の少なくとも 1 種類で認められた。ヒト、ラット及びイヌの肺ミクロソームによるグリコピロニウムの代謝は認められなかった。グリコピロニウムの代謝に関与する CYP 分子種についてヒト

CYP 発現系を用いて検討した。グリコピロニウムは、主に CYP2D6 で代謝され、僅かに CYP2A6、2C9、2E1、3A4 及び 3A5 による代謝も認められた。CYP1A2、2B6、2C8 及び 2C19 によるグリコピロニウムの代謝は認められなかった。

ホルモテロールの主要代謝経路は、直接的なグルクロン酸抱合、及び、O-脱メチル化とそれに続く抱合反応による非活性代謝物の生成である。副次的代謝経路として、脱ホルミル化及び硫酸抱合も関与している。O-脱メチル化に関わる主代謝酵素として CYP2D6 及び CYP2C が同定されている。ホルモテロールの排泄については、4 例の健康被験者を対象に、放射性標識体を経口及び静脈内投与した試験で検討されている。その結果、放射能で標識したホルモテロールの投与に由来する放射能の尿及び糞中への排泄率はそれぞれ 62% 及び 24% であった。

2.5.3.1.1.4 用量比例性

PT010001 試験では、健康被験者に 3 用量の BGF MDI をクロスオーバー法で単回投与することにより、ブデソニドの全身曝露量についてブデソニドの用量範囲 80～320 µg における用量比例性を評価した。BGF MDI 320/14.4/9.6 µg と BGF MDI 160/14.4/9.6 µg の比較では、ブデソニドの用量で基準化したブデソニドの全身曝露量 ($AUC_{0-12}/dose$ 及び $C_{max}/dose$) について算出した用量間の比がいずれも 1 に近い値であり、幾何平均比の 90% 信頼区間はいずれも 0.8～1.25 の範囲内であったことから、ブデソニドの曝露量が 2 つの用量間で比例関係にあることが示された。一方、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg と BGF MDI 80/14.4/9.6 µg の比較、及び、BGF MDI 160/14.4/9.6 µg と BGF MDI 80/14.4/9.6 µg の比較においては、いずれも曝露量の増加が用量比をわずかに下回ることが示唆された (BGF MDI 80/14.4/9.6 µg は、市販予定製剤ではなく、第 III 相以降の開発プログラムでは使用されていない)。

グリコピロニウムの全身曝露量に関する用量比例性については、GFF MDI 及び GP MDI を投与した試験で得られた結果に基づいて考察している (BGF MDI に含まれるグリコピロニウムの用量は 14.4 µg のみであるため、BGF MDI 投与時のグリコピロニウムの全身曝露量に関する用量比例性は評価していない)。グリコピロニウムを 14.4～115.2 µg の用量範囲で単回投与した場合、グリコピロニウムの全身曝露量を表すパラメータ (AUC_{0-12} 及び C_{max}) については、概して、用量比例性が確認されている。

ホルモテロールの全身曝露量に関する用量比例性については、GFF MDI 及び FF MDI を投与した試験で得られた結果に基づいて考察している (BGF MDI に含まれるホルモテロールフマル酸塩の用量は 9.6 µg のみであるため、BGF MDI 投与時のホルモテロールの全身曝露量に関する用量比例性は評価していない)。ホルモテロールフマル酸塩を FF MDI 及び GFF MDI として 2.4～38.4 µg の用量範囲で投与した際、ホルモテロールの AUC_{0-12} 及び C_{max} については、概して、用量比例性が確認されている。

2.5.3.1.1.5 反復投与時の薬物動態

健康被験者 (日本人) 及び COPD 患者 (外国人) を対象に BGF MDI を単回及び反復投与した試験 (それぞれ PT010003 試験及び PT010018 試験) で得られた結果に基づいて、ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの C_{max} 及び AUC_{0-12} の累積係数を評価した。健康被験者における累積係数は、BGF MDI の用量間で概して一貫しており、反復投与に伴う AUC_{0-12} の増加は、ブデソニドで 40%～48%、グリコピロニウムで 3～4 倍、ホルモテロールで 44%～74% であった。COPD 患者における累積係数は、健康被験者と比較して低値を示す傾向が認められ、反復投与に

伴う AUC_{0-12} の増加は、ブデソニドで 26%、グリコピロニウムで 82%、ホルモテロールで 42% であった。

2.5.3.1.2 内因性要因による影響

2.5.3.1.2.1 人種／民族

日本人 (PT010003 試験) 及び外国人 (PT010001 試験及び PT010002 試験) の健康成人に BGF MDI の 160/14.4/9.6 μg 及び 320/14.4/9.6 μg を単回投与した際のブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態を比較した結果、いずれの有効成分についても日本人と外国人との間に明らかな薬物動態の違いは認められなかった。なお、PPK 解析の対象集団の 90% が白人であったことから、PPK 解析において人種／民族についての影響は検討されていない。

2.5.3.1.2.2 年齢

PPK 解析において、ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態に対する年齢の影響を検討した。年齢はグリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態パラメータの有意な共変量ではなかった。一方で、ブデソニドでは見かけのクリアランス (CL/F) に年齢の影響 (加齢とともに CL/F が低下) が認められたが、加齢による曝露量の変化の程度は小さいことが示唆されており、臨床的意義はないものと考えられた。

2.5.3.1.2.3 性別

PPK 解析において、ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態に対する性別の影響を検討した。性別はブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態パラメータの有意な共変量ではなかった。したがって、ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの曝露量は男女間で概して一致していた。

2.5.3.1.2.4 体重

PPK 解析において、ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの曝露量に対する体重の影響を検討した。体重はブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの曝露量に影響を及ぼす有意な共変量であることが示された。

ブデソニドの見かけのコンパートメント間クリアランス ($Q_{p1/F}$ 及び $Q_{p2/F}$)、グリコピロニウムの見かけの中央及び末梢コンパートメント容積 (それぞれ V_c/F 及び V_p/F) 及び見かけのコンパートメント間クリアランス (Q/F)、並びに、ホルモテロールの CL/F 及び V_c/F に対して体重の影響 (いずれも体重増加に伴って増加する) が示されたが、シミュレーション結果から、体重が及ぼす曝露量への影響は小さいことが示唆されており、臨床的意義はないものと考えられた。

2.5.3.1.2.5 腎機能

腎機能障害患者を対象に BGF MDI の薬物動態を評価する特定の試験は実施していない。ブデソニド及びホルモテロールの主な消失経路は肝代謝であることから、腎機能障害患者において、これら有効成分の全身曝露量に臨床的に意味のある影響が生じる可能性は低いと考えられる。一

方、グリコピロニウムの主な消失経路は腎排泄であることから、重度の腎機能障害を有する患者では、グリコピロニウムの消失が遅延する可能性が示唆される。

PPK 解析において、ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの曝露量に対する腎機能の影響について検討を行っており、腎機能はブデソニド及びホルモテロールの薬物動態パラメータの有意な共変量ではなかった。一方で、グリコピロニウムでは CL/F に対する eGFR の影響（eGFR の上昇とともに増加）が認められた。シミュレーション結果から、eGFR が 63.7 mL/min の患者における $C_{\max}$ 、トラフ濃度（ $C_{\min}$ ）及び AUC は、解析対象集団の eGFR の中央値 90 mL/min を有する患者と比べて、それぞれ 12%、41%及び 29%高いことが予測された。グリコピロニウムの曝露量に対する腎機能障害の影響の更なる検討として eGFR が 45.0 mL/min の患者について追加シミュレーションを行った。その結果、eGFR が 45.0 mL/min の患者では $C_{\max}$ 、 $C_{\min}$ 及び AUC がそれぞれ 28%（90%信頼区間 1.17-1.39）、95%（同 1.78-2.15）及び 68%（同 1.55-1.82）高くなることが予測された。

腎機能の低下によりグリコピロニウムの曝露量が増加する恐れがあるため、重度腎機能障害（eGFR が 30 mL/min 未満）の患者にはベネフィットがリスクを上回ると考えられる場合のみ BGF MDI を投与することが推奨される。

2.5.3.1.2.6 肝機能

肝機能障害患者を対象に BGF MDI の薬物動態を評価する特定の試験は実施していない。グリコピロニウムの主な消失経路は腎排泄であることから、肝機能障害患者において、グリコピロニウムの全身曝露量に臨床的に意味のある影響が生じる可能性は低いと考えられる。一方、ブデソニド及びホルモテロールの主な消失経路は肝代謝であることから、重度の肝機能障害を有する患者では、これら有効成分の全身曝露量が上昇する可能性が示唆される。

2.5.3.1.2.7 COPD 重症度

PPK 解析において、ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態に対する COPD 重症度の影響を検討した。COPD 重症度はブデソニド及びグリコピロニウムの薬物動態パラメータの有意な共変量ではなかった。一方で、ホルモテロールでは吸収速度定数（ k_a ）に対する COPD 重症度の影響（軽症・中等症 COPD 患者に対して、重症・最重症 COPD 患者で小さい）が認められた。COPD 重症度の違いによる曝露量への影響は小さいことがシミュレーションから示唆されており、臨床的意義はないものと考えられた。

2.5.3.1.3 外因性要因による影響

2.5.3.1.3.1 喫煙

PPK 解析において、ブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態に対する喫煙の影響を検討した。喫煙はブデソニドの薬物動態パラメータの有意な共変量ではなかった。一方で、喫煙はグリコピロニウム及びホルモテロールの薬物動態に影響を及ぼす有意な共変量であったが、喫煙が薬物動態パラメータに及ぼす影響は小さいことがシミュレーションから示唆されており、臨床的意義はないものと考えられた。

2.5.3.1.3.2 薬物間相互作用

ブデソニドの主代謝酵素は CYP3A4 であることから、CYP3A4 を阻害する薬物との併用により、ブデソニドの全身曝露量が上昇する可能性がある。ブデソニドについて CYP 及びトランスポーターを介する薬物相互作用の可能性を検討した報告（Chen 2018）によれば、ブデソニドのヒト主要 CYP（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）に対する阻害作用は認められず、また、ブデソニドの P 糖蛋白質（P-gp）、乳がん耐性蛋白質（BCRP）、有機アニオン輸送体（OAT）1、OAT3、有機カチオン輸送体（OCT）2、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 及び OATP1B3 に対する阻害作用は認められなかった。さらに、ブデソニドは CYP1A2、2B6 及び 3A4 を誘導しなかった。

ヒト肝ミクロソームを用い、グリコピロニウムの CYP 阻害作用を検討した *in vitro* 試験の結果、グリコピロニウムは、ヒト主要 CYP（CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5）を阻害しなかった。ヒト肝細胞を用い、グリコピロニウムの CYP 誘導作用を検討した *in vitro* 試験の結果、グリコピロニウムは CYP1A2、2B6 及び 3A4 を誘導しなかった。したがって、グリコピロニウムにより、CYP が関与する薬物相互作用が発現する可能性は低いと考えられた。各種トランスポーター発現細胞を用い、グリコピロニウムのトランスポーター阻害作用及び基質である可能性を検討した *in vitro* 試験の結果、グリコピロニウムは OCT1、OCT2、OATP1B1、multidrug and toxin extrusion（MATE）1 及び MATE2-K を阻害したが、これらトランスポーターに対する 50%阻害濃度（IC₅₀）と臨床用量における血漿中濃度の比較から、相互作用は生じないと考えられた。グリコピロニウムの P-gp、BCRP、OAT1、OAT3 及び OATP1B3 に対する阻害作用は認められなかった。また、グリコピロニウムは OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であったが、OAT1、OAT3、P-gp 及び BCRP の基質ではなかった。

(R,R)-ホルモテロール及び(S,S)-ホルモテロールを用い（濃度 1～100 µmol/L）、各種 CYP に対する阻害作用を検討した *in vitro* 試験の結果、ホルモテロールは、濃度 100 µmol/L で CYP2D6 の反応を 40%阻害した。他の CYP（CYP1A2、CYP2A6、CYP2E1 及び CYP3A）に対する阻害率は、25%未満と小さかった。しかしながら、ホルモテロールの臨床用量での血漿中濃度は低いことから、他剤との薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。

2.5.3.2 薬力学

2.5.3.2.1 肺機能を指標とする薬力学的評価

BGF MDI に配合されるブデソニドの用量を設定するため、肺機能を指標とする 2 つの薬力学試験（PT008001 試験及び PT009001 試験）を実施した。なお、BGF MDI に配合されるグリコピロニウム及びホルモテロールフマル酸塩の用量を設定するために実施した肺機能を指標とする薬力学試験の結果及び考察は、GFF MDI（PT003）の臨床概要 2.7.2.3.9 項に記載した（第 5 部 3.5.3 項を参照）。

PT008001 試験では、軽症から中等症の持続型喘息患者を対象に、プラセボ MDI に対する BD MDI の優越性を肺機能に基づいて評価した。PT008001 試験の結果、ベースラインで調整した朝の投与前トラフ FEV₁について、BD MDI のすべての用量でプラセボ MDI に対する統計学的に有意な改善効果が示された。さらに、BD MDI 320 µg 及び 160 µg 群におけるプラセボ MDI との最小二乗平均の差は、いずれも 100 mL 以上であり、統計学的有意差が示された。本試験では、す

すべての被験者がベースライン及び休薬期間に ICS による治療を受けていることを考慮すると、この結果は、臨床的に意義のあるものと考えられた。他の副次的評価項目において、プラセボ MDI に対し一貫性のある有効性が認められたのは、BD MDI 320 µg 及び 160 µg のみであった。したがって、ブデソニドのこれら 2 用量について、軽症から中等症の持続型喘息患者を対象とするさらなる評価を実施することは妥当と判断された。

PT009001 試験では、中等症から重症の COPD 患者を対象に、BD MDI 320 µg に対する BFF MDI 320/9.6 µg の優越性を肺機能に基づいて評価した。PT009001 試験の結果、投与 29 日目の FEV₁ AUC₀₋₁₂ について、FF MDI 9.6 µg との間に統計学的有意差が示されたのは BFF MDI 320/9.6 µg のみであった (56 mL, p=0.0013)。BFF MDI 320/9.6 µg については、ブデソニド及びホルモテロールフマル酸塩のいずれの単剤との比較においても優れた有効性が示されたことから、中等症から重症の COPD 患者を対象とする第 III 相試験での検討用量として BFF MDI 320/9.6 µg の妥当性が示された。

2.5.3.2.2 心血管系への影響

ブデソニドについて、綿密な QT/QTc (TQT) 試験を含む心血管系への影響を評価する試験は実施していない。ブデソニドは、吸入剤、点鼻剤、経口剤、及び坐剤として実臨床の場で広く使用されているが、それら製品の添付文書において心再分極への影響に関する警告や注意は記載されていない。また、市販されている他の多くの ICS 製剤でも同様に、TQT 試験による評価は実施されておらず、心再分極への影響に関する警告や注意は添付文書に記載されていない。フルチカゾンフランカルボン酸エステルでは、臨床用量より高用量の 4000 µg を用いた TQT 試験を実施しているが、QT 間隔への影響は認められなかった (Kempsford 2014)。

グリコピロニウム及びホルモテロールによる QTc 間隔延長の可能性については、二重盲検単回投与プラセボ及び実薬対照 TQT 試験 (PT003009 試験) にて GFF MDI 14.4/9.6 µg 及び GFF MDI 115.2/38.4 µg を健康成人に単回投与することにより検討している。QTcI (被験者ごとに補正した QT) のベースラインからの変化量のプラセボとの差が最大になる時点の平均値 (95%信頼区間の上限値) は、GFF MDI 14.4/9.6 µg 及び GFF MDI 115.2/38.4 µg についてそれぞれ 3.1 (4.7) ms 及び 7.6 (9.2) ms であり、いずれの用量とも臨床的に意味があるとされている閾値 10 ms より小さかった。

2.5.3.2.3 副腎機能への影響

BGF MDI の 1 有効成分であるブデソニドは、副腎抑制作用を有する。このことは、既知であるため、BGF MDI の開発に際し、ブデソニドによる副腎機能への影響を評価するための臨床薬理試験は実施していない。BGF MDI 投与による血漿コルチゾール値への影響については、第 III 相試験 (PT010006 試験におけるベースライン及び治療開始後 24 週時点) で評価している。

2.5.4 有効性の概括評価

BGF MDI の有効性を評価した試験に関する詳細は、臨床的有效性 2.7.3 に示す。

本項では、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 1 日 2 回投与の有効性が立証された第 III 相試験 PT010006 試験の重要な解析について、全体集団及び日本人集団それぞれの結果を記載する。また、PT010007 試験における日本人 COPD 患者の 52 週間の長期投与時の有効性 (朝の投与前のトラフ

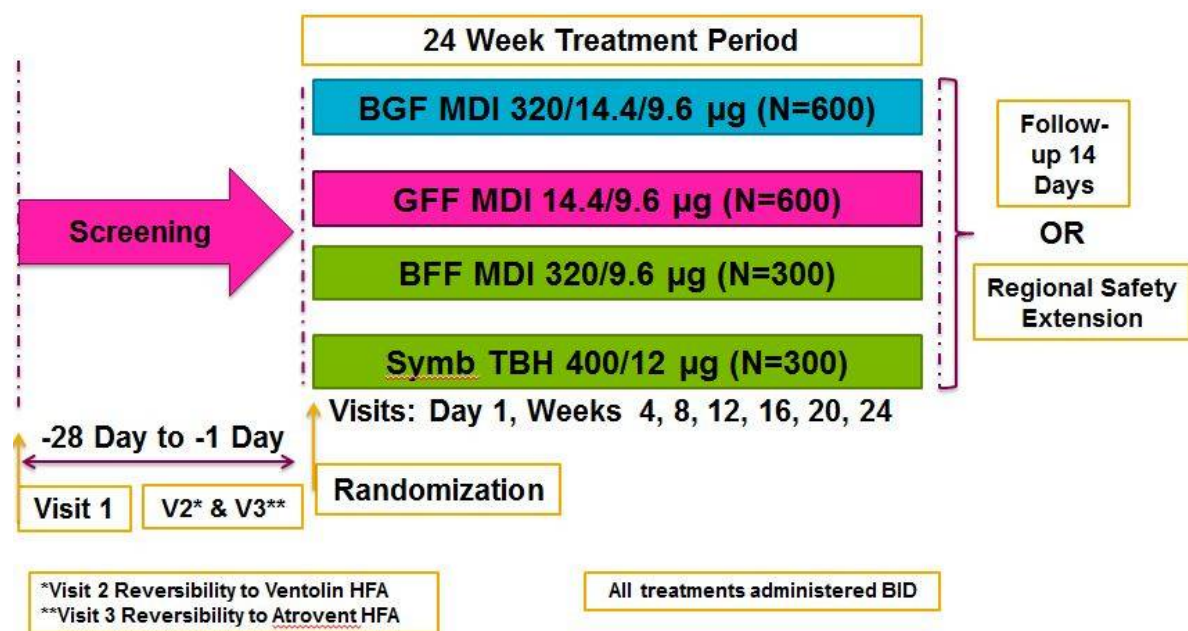
FEV₁) について記載する。米国の COPD 患者を対象とした第 III 相 52 週間長期安全性試験 (PT010008 試験) における BGF MDI の有効性評価については、臨床的有效性 2.7.3 を参照のこと。

2.5.4.1 主要な有効性試験 (PT010006 試験)

2.5.4.1.1 試験デザイン

PT010006 試験は、中等症から最重症の COPD 患者を対象に、BGF MDI (PT010)、GFF MDI (PT003)、BFF MDI (PT009) 及び非盲検の実薬対照とした Symbicort TBH を投与したときの有効性及び安全性を比較検討する多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、24 週間反復投与、実薬対照試験であった。

図 2 試験デザイン (PT010006 試験)



BFF：ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩、BGF：ブデソニド／グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、BID：1 日 2 回投与、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、HFA：ハイドロフルオロアルカン、MDI：定量噴霧式吸入剤、Symb TBH：Symbicort Turbuhaler

注：症例数は計画時における組入れ予定例数 (PT010006 試験の治験総括報告書 5.1 項参照)

患者は 2:2:1:1 の割合で各治療群に無作為割付けした。PT010006 試験では、12 時間肺機能検査、薬物動態及び視床下部-下垂体-副腎皮質 (HPA) 系の 3 つのサブスタディを実施した。

2.5.4.1.2 対象集団

本試験では、40～80 歳で、米国胸部学会 (ATS) / 欧州呼吸器学会 (ERS) (Celli 2004) 又は日本呼吸器学会 (JRS) のガイドライン (JRS 2013) などの治験が実施される地域のガイドライ

ンが定義する COPD が臨床的に確認される患者を対象とした。対象患者は、10 pack-years 以上の喫煙歴のある現喫煙者又は元喫煙者とし、かつ、PT010006 試験の治験総括報告書 5.3 項に規定する COPD の既往歴（すなわち、気管支拡張薬投与前の FEV_1/FVC が 0.70 未満であり、かつ、気管支拡張薬投与後の FEV_1 が正常予測値の 25%以上 80%未満）及び COPD 重症度（CAT スコア 10 以上）が臨床的に確認されていることとした。また、スクリーニング時より 6 週間以上前から COPD 管理のために 2 種類以上の吸入維持療法を受けていることも組入れ基準に含めた。4 カ国 215 実施医療機関で本試験の対象患者をスクリーニングし、208 実施医療機関において 1902 例を無作為割付けした。無作為割付けされた 1902 例中 1689 例（88.9%）が本試験を完了し、1634 例（86.0%）が 24 週間の治験薬投与を完了した。対象集団の詳細は臨床的有効性 2.7.3.3.1.1.1 項に示した。

2.5.4.1.3 統計解析方法

統計解析方法の詳細については、PT010006 試験の統計解析計画書（SAP）に記載した。

主要評価項目は第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量であり、下記の 3 つの対比較を実施した。

- 「BGF MDI 対 BFF MDI」及び「BGF MDI 対 GFF MDI」（優越性）の比較
- 「BFF MDI 対 Symbicort TBH」（非劣性）の比較

非劣性の検証においては、BFF MDI の有効性に関する治療間差の 95%信頼区間の下限値が非劣性マージンである 50 mL を上回っている場合に、非劣性が検証されたとみなした。

2.5.4.1.3.1 解析対象集団

解析対象集団は、ITT 集団（無作為割付けが行われ、治験薬が 1 回以上投与された全被験者からなる集団）及び修正 ITT（mITT）集団（無作為割付けから治験薬投与中止までの間にデータが得られた全被験者からなる ITT 集団の部分集団）とした。さらに、ITT 集団の被験者のうちベースラインにおけるレスキュー薬としての Ventolin[®]（サルブタモール硫酸塩）の平均使用回数が 1.0 噴霧/日以上である全被験者と定義した RVU（Rescue Ventolin Use）集団を設けた。Per Protocol（PP）集団は、無作為割付けから治験実施計画書からの重大な逸脱発現までの間においてデータが得られた全被験者からなる ITT 集団の部分集団とした。これらの詳細については PT010006 試験の SAP に記載した。

2.5.4.1.3.2 Estimand

有効性の主要評価項目及び副次的評価項目は、Efficacy Estimand、Attributable Estimand 及び PP Estimand に基づき提示した。

対象となる主要 Estimand は Efficacy Estimand であり、実際の遵守状況とは無関係に、試験期間中無作為割付け治療が継続されることを想定したすべての無作為割付け被験者における治療の効果とした。Attributable Estimand は、無作為割付け治療に帰属する被験者における治療の効果である。この Estimand では、忍容性や有効性の欠如等の理由による無作為割付け治療の中止は不良な転帰とみなした。PP Estimand では、無作為割付けされた薬剤の投与を含め、治験実施計画書を遵守した被験者（すなわち、重大な治験実施計画書違反がない）に対する治療の効果とした。

本概括評価では、4 つ目の Estimand である Treatment Policy Estimand（無作為割付け治療の継続とは無関係に、観察されたすべてのデータを含めた ITT 集団を対象として解析を実施した）の結

果は示さなかった。なお、Treatment Policy Estimand を用いた結果については PT010006 試験の治験総括報告書を参照のこと。

2.5.4.1.3.3 第一種の過誤の制御

第一種の過誤確率を制御する計画では、主要評価項目における優越性の検定をまず Efficacy Estimand に基づいて行い、その後、副次的評価項目として Attributable Estimand に基づいて行った。その他の副次的評価項目についての第一種の過誤確率の制御は、Efficacy Estimand に基づいた検定に限定した。ただし、非劣性の検証については PP Estimand を用いた。効果発現までの時間を除くすべての副次的評価項目は、第一種の過誤を制御する計画に含めた。

第一種の過誤確率の制御は、主要評価項目の場合、すべての比較に逐次検定アプローチを採用することによって、主要な群間比較を通じて両側 0.05 に維持した。その後の副次的評価項目についても以下に詳述するように、逐次検定アプローチ及び同時検定アプローチを組み合わせることによって制御した。該当する副次的評価項目の第一種の過誤は、検定統計量の間に正の相関があることから (Sarkar 1997, Sarkar 2008)、Hochberg 法 (Hochberg 1988) を用いて同時に制御した。

第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV₁ について、以下の 3 つの群間比較を以下の記載順に行った。それぞれ比較は、先行する比較において統計学的に有意な結果が得られた場合のみ実施した。

- Efficacy Estimand を用いた「BGF MDI 対 BFF MDI」及び「BGF MDI 対 GFF MDI」（優越性）の比較
- PP Estimand を用いた「BFF MDI 対 Symbicort TBH」（非劣性）の比較

「BGF MDI 対 BFF MDI」及び「BGF MDI 対 GFF MDI」の比較がいずれも両側 α 値=0.05 で統計学的に有意であった場合、検定を継続して、同じ順序で Attributable Estimand を用いて比較した。Attributable Estimand の比較も有意であった場合、Efficacy Estimand を用いて副次的評価項目についての比較を行った。副次的評価項目については、Hochberg 法 (両側 α 値=0.05) による同時検定を用いて、各比較 (「BGF MDI 対 BFF MDI」、「BGF MDI 対 GFF MDI」) の中における第一種の過誤を両側 0.05 に制御した。

トラフ FEV₁ に関する BFF MDI と Symbicort TBH の比較で非劣性が検証された場合、更なる第一種の過誤の制御を行わずに、追加副次的評価項目に関する BFF MDI と Symbicort TBH との比較を行った。

2.5.4.1.4 実薬対照の選択

本試験では、BGF MDI を BFF MDI、GFF MDI 及び Symbicort TBH と比較して評価した。BFF MDI 及び GFF MDI は PT010006 試験で 2 剤配合剤として設定した。Symbicort TBH は、有効性及び安全性プロファイルが十分確立しており、COPD の維持治療薬として多くの国で承認されていることから、本開発プログラムでの実薬対照として選択した。2.5.1.6.1 項で論じたように、BFF MDI は Symbicort TBH と同等になるように開発された。

2.5.4.1.5 患者の内訳

患者の内訳をフローチャート形式で図 3 に示す。

計 215 施設の医療機関において患者が登録された (PT010006 試験の治験総括報告書 一覧表 1.1 参照)。無作為割付けされ治験薬の投与を受けた被験者は、1899 例 (99.8%) であった。これらのうち 1634 例 (86.0%) が 24 週間の治験薬投与を完了し、1689 例 (88.9%) が試験を完了し

2.5 臨床に関する概括評価

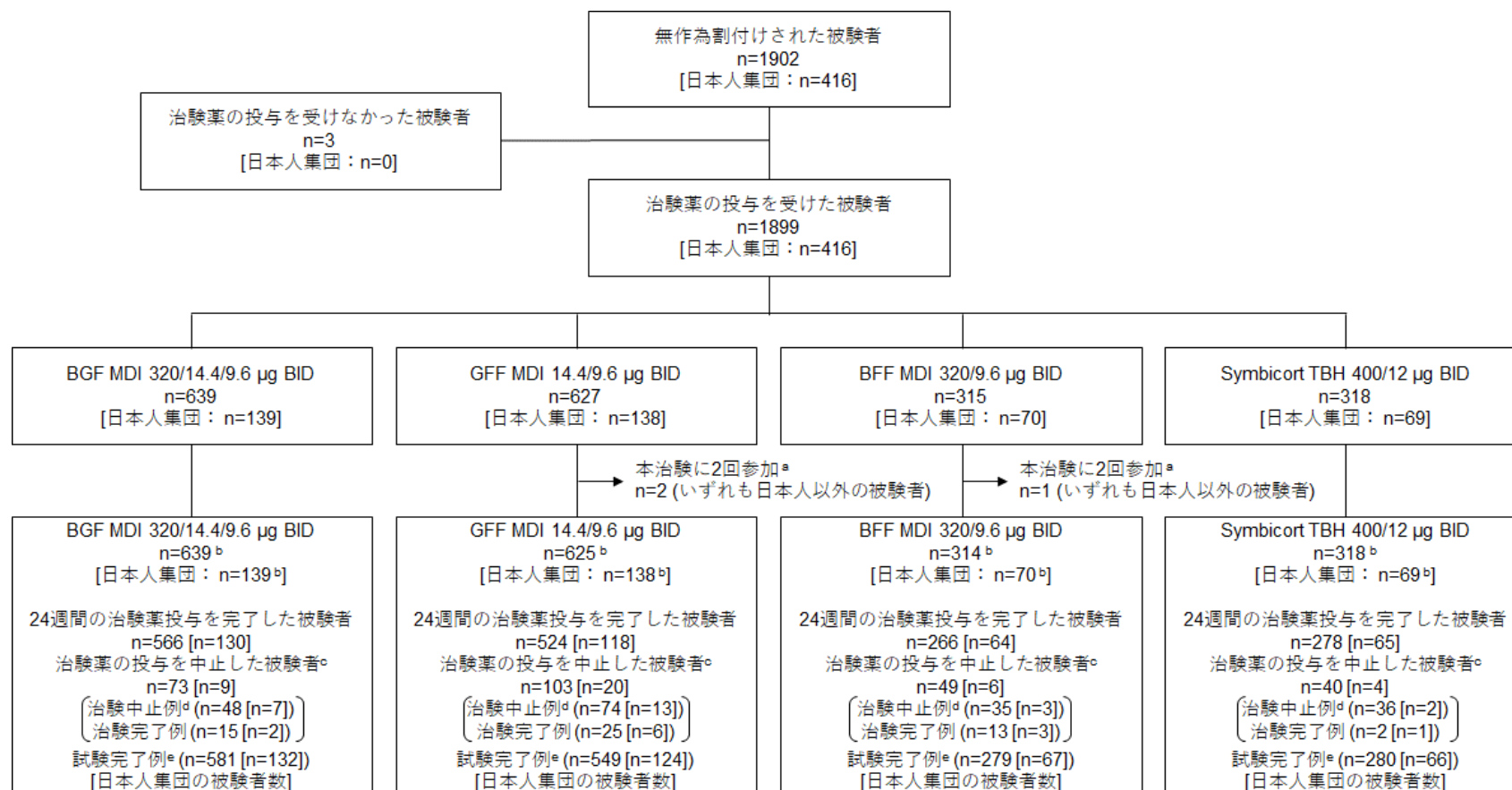
一般名：ブデソニド／グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物

た（PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.1.1.1 参照）。患者の内訳は、無作為割付けされた 2:2:1:1 の比率に応じて治療群間で均衡がとれていた。

2.5 臨床に関する概括評価

一般名：ブデソニド／グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物

図 3 患者の内訳のフローチャート（PT010006 試験）



BFF：ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩、BGF：ブデソニド／グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、BID：1日2回投与、eCRF：電子症例報告書、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、ITT：Intent-to-Treat、MDI：定量噴霧式吸入剤、mITT：修正 Intent-to-Treat、TBH：Turbuhaler

a 複数の治験に参加していた3例は、すべての解析対象集団から除外された（PT010006試験の治験総括報告書 付録12.1.9参照）。

b ITT集団、mITT集団及び安全性解析対象集団の患者数を示す。

c eCRFの試験終了ページが完了となっていない被験者を含む。

d 治験中止例は、最終来院を完了していない被験者と定義した。

2.5 臨床に関する概括評価

一般名：ブデソニド／グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物

- e 試験完了例は、(1) eCRF の投与終了ページが完了となっている被験者、又は (2) 治験薬の投与は中止したがすべての予定された来院を完了し、かつ eCRF の試験終了ページが完了となっている被験者と定義した。

PT010006 試験の治験総括報告書 表 1.1.1.1、表 1.1.1.1A から引用

2.5.4.1.6 有効性の結果

本試験では、BGF MDI 群と BFF MDI 群の比較（優越性の検証）、BGF MDI 群と GFF MDI 群の比較（優越性の検証）及び BFF MDI 群と Symbicort TBH 群の比較（非劣性の検証）の 3 つの対比較を実施した。非劣性の検証においては、BFF MDI 群の有効性に関する治療群間差（又は治療群間比〔該当する場合〕）の 95%信頼区間の下限值が非劣性マージンを上回っている場合に、非劣性が検証されたとした。

PT010006 試験では、3 種類の承認申請アプローチ（すなわち、日本／中国アプローチ、EU／カナダアプローチ、及び米国アプローチ）を用いた。それぞれの地域では、第一種の過誤の制御を考慮した上で、異なる主要評価項目及び副次的評価項目を採用した（PT010006 試験の治験総括報告書 表 12 参照）。いずれのアプローチでも、最初に Efficacy Estimand を用いた主要評価項目の優越性比較を実施し、次いで Attributable Estimand を用いた同様の検討（ただし、この検討は副次的評価項目として取り扱った）を行った。その他の副次的評価項目は、第一種の過誤の制御を考慮した上で Efficacy Estimand を用いた検討のみを実施した。非劣性検証のための比較には PP Estimand を用いた。効果発現までの時間を除くすべての副次的評価項目は、各アプローチの第一種の過誤の制御計画に含めた。

日本／中国、EU／カナダ、及び米国の各アプローチにおける第一種の過誤の制御手順の詳細及びフローチャートについては、PT010006 試験の治験総括報告書 付録 12.1.9 を参照のこと。

2.5.4.1.6.1 有効性の結果の概要

日本／中国アプローチ（特に記載のない限り第 12～24 週の評価）での、対象とした比較における有効性の主要評価項目及び副次的評価項目に関する結果の概要を表 5 に示す。

表 5 有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の結果の概要（PT010006 試験）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID vs GFF MDI 14.4/9.6 µg BID	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID vs BFF MDI 320/9.6 µg BID	BFF MDI 320/9.6 µg BID vs Symbicort TBH ^a BID (PP Estimand)
主要評価項目			
第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV ₁ (mL) のベースラインからの変化量 (Efficacy Estimand ^a ; mITT 集団)			
n1, n2	592, 559	592, 278	263, 273
LSM (標準誤差)	20 (9.7)	77 (11.9)	-11 (14.2)
95%信頼区間	1, 39	53, 100	-39 [‡] , 17
p 値	0.0424*	<0.0001*	0.4314

2.5 臨床に関する概括評価

一般名：ブデソニド／グリコピロニウム臭化物／ホルモテロール fumarate 水和物

表 5 有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の結果の概要（PT010006 試験）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID vs GFF MDI 14.4/9.6 µg BID	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID vs BFF MDI 320/9.6 µg BID	BFF MDI 320/9.6 µg BID vs Symbicort TBH ^a BID (PP Estimand)
主要評価項目（Attributable Estimand）			
第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV₁ (mL) のベースラインからの変化量（Attributable Estimand^a; mITT 集団）			
n1, n2	592, 559	592, 278	263, 273
LSM（標準誤差）	26 (9.8)	77 (12.0)	-11 (14.2)
95%信頼区間	7, 45	54, 101	-39 [‡] , 17
p 値	0.0072*	<0.0001*	0.4314
副次的評価項目			
全 24 週間の朝の投与前トラフ FEV₁ (mL) のベースラインからの変化量（Efficacy Estimand^a; mITT 集団）			
n1, n2	622, 601	622, 300	285, 285
LSM（標準誤差）	22 (8.9)	74 (11.0)	-10 (13.1)
95%信頼区間	4, 39	52, 95	-36 [‡] , 16
p 値	0.0139 [#]	<0.0001*	0.4390
第 12～24 週の FEV₁ AUC₀₋₄ (mL)（Efficacy Estimand^a; mITT 集団）			
n1, n2	458, 432	548, 213	198, 210
LSM（標準誤差）	17 (12.9)	117 (15.8)	-13 (18.9)
95%信頼区間	-9, 42	86, 148	-50 [‡] , 24
p 値	0.1994	<0.0001*	0.4968
第 12～24 週の SGRQ 総スコア（点）のベースラインからの変化量（Efficacy Estimand^a; mITT 集団）			
n1, n2	592, 553	592, 277	262, 269
LSM（標準誤差）	-1.10 (0.610)	-0.52 (0.749)	-0.60 (0.887)
95%信頼区間	-2.29, 0.10	-1.99, 0.95	-2.34 [‡] , 1.14
p 値	0.0717	0.4893	0.4971
第 12～24 週の TDI focal スコア（点）（Efficacy Estimand^a; mITT 集団）			
n1, n2	585, 544	585, 274	259, 267
LSM（標準誤差）	0.074 (0.1382)	0.151 (0.1694)	0.286 (0.2034)
95%信頼区間	-0.197, 0.345	-0.181, 0.483	-0.113 [‡] , 0.685
p 値	0.5928	0.3729	0.1593
全 24 週間のレスキュー薬としての Ventolin HFA の平均 1 日使用回数（噴霧／日）のベースラインからの変化量（Efficacy Estimand^a; mITT 集団^b）			
n1, n2	293, 269	293, 141	134, 140
LSM（標準誤差）	-0.25 (0.174)	-0.24 (0.211)	0.49 (0.249)
95%信頼区間	-0.60, 0.09	-0.65, 0.18	0.00, 0.98
p 値	0.1446	0.2661	0.0481

2.5 臨床に関する概括評価

一般名：ブデソニド／グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物

表 5 有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の結果の概要（PT010006 試験）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID vs GFF MDI 14.4/9.6 µg BID	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID vs BFF MDI 320/9.6 µg BID	BFF MDI 320/9.6 µg BID vs Symbicort TBH ^a BID (PP Estimand)	
第 12～24 週の投与後 4 時間以内のピーク FEV ₁ (mL) のベースラインからの変化量 (Efficacy Estimand ^a ; mITT 集団)				
n1, n2	458, 432	458, 213	198, 210	
LSM (標準誤差)	18 (13.3)	120 (16.3)	-16 (19.5)	
95%信頼区間	-8, 44	88, 152	-54 [‡] , 22	
p 値	0.1830	<0.0001*	0.4136	
CID までの期間 (Efficacy Estimand ^a ; mITT 集団)				
n1, n2	639, 625	639, 314	298, 295	
ハザード比	0.877	0.831	0.982	
95%信頼区間	0.764, 1.005	0.704, 0.980	0.810, 1.191	
p 値	0.0593	0.0276 [#]	0.8541	
第 1 日における効果発現までの時間 ^c (Efficacy Estimand; mITT 集団)				
	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID	GFF MDI 14.4/9.6 µg BID	BFF MDI 320/9.6 µg BID	Symbicort TBH 400/12 µg BID
n	429	417	220	210
ベースラインからの平均 変化量が 100 mL 以上と なる時間 (分)	5	5	5	5
効果発現時におけるベ ースラインからの平均変化 量 (標準偏差) (mL)	175 (122)	180 (131)	160 (116)	164 (122)

AUC₀₋₄ : 投与後 0 から 4 時間までの曲線下面積、BFF : ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩、BGF : ブデソニド／グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、BID : 1 日 2 回投与、CID : 臨床的に重要な増悪、FEV₁ : 1 秒量、GFF : グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、HFA : ハイドロフルオロアルカン、LSM : 最小二乗平均、mITT : 修正 Intent-to-Treat、MDI : 定量噴霧式吸入剤、n1 : 比較における上段の治療群の症例数、n2 : 比較における下段の治療群の症例数、PP : Per Protocol、RVU : レスキュー薬としての Ventolin 使用者、SGRQ : 聖ジョージ病院の呼吸障害に関する質問票、TBH : Turbuhaler、TDI : Transition Dyspnea Index

注 * = 統計学的に有意、# = 名目上有意（すなわち p<0.05 だが、第一種の過誤を制御後は統計学的に有意でない）、[‡] = Symbicort TBH に対し非劣性。

注 BFF MDI 群を Symbicort TBH 群と比較した非劣性のマージンは、朝の投与前トラフ FEV₁ のベースラインからの変化量が -50 mL、FEV₁ AUC₀₋₄ が -75 mL、TDI focal スコアが -0.75 点、ピーク FEV₁ のベースラインからの変化量が -75 mL、SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量が 3 点、レスキュー薬としての Ventolin HFA の平均 1 日使用回数のベースラインからの変化量が 0.75 噴霧/日、CID までの期間のハザード比が 1.1。

a BFF MDI 群の Symbicort TBH 群との比較は PP Estimand を用いた非劣性の検証であり、その他の比較はそれぞれ記載の Estimand を用いた優越性の検証。

b RVU 集団を対象とした被験者数。Efficacy Estimand を用いて解析。

c 第 1 日目における効果発現までの時間は治療群別解析のみ。

PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.1.1、表 2.1.2、表 2.1.5、表 2.1.9、表 2.1.12、表 2.2.1、表 2.2.5、表 2.3.1、表 2.3.5、表 2.4.1、表 2.4.5、表 2.5.1、表 2.5.5、表 2.7.1、表 2.60.1、表 2.60.4 から引用

2.5.4.1.6.2 肺機能

第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV₁（主要評価項目）

Efficacy Estimand を用いた第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV₁ のベースラインからの最小二乗（LS）平均変化量の解析において、BGF MDI 群は GFF MDI 群（群間差：20 mL [p=0.0424]）及び BFF MDI 群（同 77 mL [p<0.0001]）と比較して統計学的に有意な改善を示した（臨床的有効性 2.7.3 表 19 参照）。PP Estimand を用いた BFF MDI 群と Symbicort TBH 群との比較では、群間差の 95%信頼区間の下限値が事前に規定した非劣性マージン（-50 mL）を上回っており、BFF MDI 群は Symbicort TBH 群に対して非劣性を示すことが確認された（群間差 [95%信頼区間]：-11 mL [-39～17 mL]）（臨床的有効性 2.7.3 表 20 参照）。

データの欠測が予想されたことから、Attributable Estimand も定義した。Attributable Estimand では、欠測を無作為割付けした治療に関連する可能性があるとは判断して不良な転帰とみなした。Attributable Estimand を用いた第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV₁ のベースラインからの変化量は、GFF MDI 群及び BFF MDI 群と比較して BGF MDI 群は統計学的に有意に大きかった（臨床的有効性 2.7.3 表 19 参照）。この解析結果により、治療に関連する可能性がある欠測があった場合でも、BGF MDI 群におけるトラフ FEV₁ に対する効果は、GFF MDI 群及び BFF MDI 群と比較して大きいことが確認された。

全 24 週間の朝の投与前トラフ FEV₁（副次的評価項目）

Efficacy Estimand を用いた全 24 週間の朝の投与前トラフ FEV₁ のベースラインからの LS 平均変化量の解析において、BGF MDI 群は GFF MDI 群と比較して名目上有意な改善を示し（22 mL [p=0.0139]）、BFF MDI 群との比較では統計学的に有意な改善を示した（74 mL [p<0.0001]）（臨床的有効性 2.7.3 表 19 参照）。

PP Estimand を用いた BFF MDI 群と Symbicort TBH 群との比較では、群間差の 95%信頼区間の下限値が事前に規定した非劣性マージン（-50 mL）を上回っており、BFF MDI は Symbicort TBH に対して非劣性を示すことが確認された（群間差 [95%信頼区間]：-10 mL [-36～16 mL]）（臨床的有効性 2.7.3 表 20 参照）。Attributable Estimand を用いた解析も同様の結果であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 36 参照）。

第 12～24 週の FEV₁ AUC₀₋₄（副次的評価項目）

いずれの治療群においても FEV₁ AUC₀₋₄ の調整済み平均値に改善が認められたが、その改善は BGF MDI 群で最も大きかった（臨床的有効性 2.7.3 図 7 参照）。また、GFF MDI 群における改善は、BFF MDI 群及び非盲検投与の Symbicort TBH 群と比較してより大きかった。

Efficacy Estimand を用いた第 12～24 週の FEV₁ AUC₀₋₄ の LS 平均において、BGF MDI 群は BFF MDI 群と比較して統計学的に有意な改善を示し（群間差：117 mL [p<0.0001]）、また GFF MDI 群と比較して僅かではあるが数値上の改善を示した（同 17 mL [p=0.1994]）（臨床的有効性 2.7.3 表 21 参照）。

BFF MDI 群と Symbicort TBH 群との比較では、群間差の 95%信頼区間の下限値が事前に規定した非劣性マージン（-75 mL）を上回っており、BFF MDI は Symbicort TBH に対して非劣性を示すことが確認された（群間差 [95%信頼区間]：-13 mL [-50～24 mL]）（臨床的有効性 2.7.3 表 22 参照）。Attributable Estimand を用いた解析も同様の結果であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.1.10 参照）。

第 12～24 週の投与後 4 時間以内のピーク FEV₁ のベースラインからの変化量（副次的評価項目）

いずれの治療群においても第 12～24 週の投与後 4 時間以内のピーク FEV₁ のベースラインからの調整済み平均変化量に改善が認められたが、その改善は BGF MDI 群で最も大きかった（臨床的有效性 2.7.3 図 11 参照）。

Efficacy Estimand を用いた第 12～24 週の投与後 4 時間以内のピーク FEV₁ のベースラインからの LS 平均変化量において、BGF MDI 群は BFF MDI 群と比較して統計学的に有意な改善を示し（群間差：120 mL [$p<0.0001$]）、GFF MDI 群と比較して数値上の改善を示した（同 18 mL [$p=0.1830$]）（臨床的有效性 2.7.3 表 29 参照）。

BFF MDI 群と Symbicort TBH 群との比較では、群間差の 95%信頼区間の下限値が事前に規定した非劣性マージン（-75 mL）を上回っており、BFF MDI は Symbicort TBH に対して非劣性を示すことが確認された（群間差 [95%信頼区間]：-16 mL [-54～22 mL]）（臨床的有效性 2.7.3 表 30 参照）。Attributable Estimand を用いた解析も同様の結果であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.3.2 参照）。

CID までの期間（副次的評価項目）

CID（臨床的に重要な増悪）は、第 24 週までにトラフ FEV₁ のベースラインからの 100 mL 以上低下、SGRQ 総スコアのベースラインからの 4 点以上増加、TDI focal スコア-1 点以下、治験薬投与下での中等度又は重度の COPD 増悪のいずれかが認められた場合と定義した。

CID までの期間の中央値は、BGF MDI 群（13.5 週間）では、GFF MDI 群、BFF MDI 群及び Symbicort TBH 群（いずれも 12.2 週間）と比較して長かった（臨床的有效性 2.7.3 表 31 参照）。

Efficacy Estimand を用いた CID 発現リスクのハザード比は、BGF MDI 群では BFF MDI 群と比較して名目上有意に低く（ハザード比：0.831 [$p=0.0276$]）、Symbicort TBH 群と比較しても名目上有意に低かった（同 0.811 [$p=0.0119$]）。また、GFF MDI 群との比較では数値上低かった（ハザード比：0.877 [$p=0.0593$]）（臨床的有效性 2.7.3 表 31 参照）。

PP Estimand を用いた BFF MDI 群と Symbicort TBH 群との比較では、CID 発現リスクのハザード比の 95%信頼区間の上限値は事前に規定した非劣性マージン（1.1）を下回っておらず、BFF MDI が Symbicort TBH に対して非劣性を示すことは確認できなかった（ハザード比 [95%信頼区間]：0.982 [0.810～1.191]）（臨床的有效性 2.7.3 表 32 参照）。ただし、観測された約 2%のリスク低下の 95%信頼区間が 1 を含んでいることから、BFF MDI と Symbicort TBH で CID のリスクに関する効果が異なると結論付ける証拠は不十分であると考えられる。Attributable Estimand を用いた結果は、BGF MDI 群では GFF MDI 群と比較して CID 発現リスクが名目上有意に低かった点を除いては、上記と同様の結果であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.60.2 参照）。

第 1 日目の効果発現までの時間（副次的評価項目）

第 1 日目における効果発現までの時間は、いずれの治療群においても 5 分であった。投与 5 分後における FEV₁ のベースラインからの変化量は、BGF MDI 群で 181 mL、GFF MDI 群で 194 mL、BFF MDI 群で 167 mL 及び非盲検投与の Symbicort TBH 群で 163 mL であった（臨床的有效性 2.7.3 表 33 参照）。投与 15 分後における FEV₁ のベースラインからの変化量は、BGF MDI 群で 217 mL、GFF MDI 群で 230 mL、BFF MDI 群で 197 mL、Symbicort TBH 群で 190 mL であった。

効果が最大となったのは、BGF MDI 群、GFF MDI 群及び BFF MDI 群では投与 2 時間後であり（FEV₁ のベースラインからの平均変化量は、それぞれ 281 mL、292 mL 及び 241 mL）、

Symbicort TBH 群では投与 4 時間後であった（同 247 mL）（PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.7.1 参照）。

2.5.4.1.6.3 症状コントロール

第 12～24 週の TDI Focal スコア（副次的評価項目）

いずれの治療群においても第 24 週までの TDI Focal スコアの調整済み平均値で評価した呼吸困難に改善が認められたが、その改善は BGF MDI 群で最も大きく、非盲検投与の Symbicort TBH 群で最も小さかった（臨床的有効性 2.7.3 図 9 参照）。

Efficacy Estimand を用いた第 12～24 週の TDI Focal スコアの LS 平均において、BGF MDI 群は GFF MDI 群及び BFF MDI 群と比較して僅かではあるが数値上の改善を示した（臨床的有効性 2.7.3 表 25 参照）。BGF MDI 群と GFF MDI 群との差（0.074 点）及び BFF MDI 群との差（0.151 点）は統計学的に有意でなかった。

BFF MDI 群と Symbicort TBH 群との比較では、群間差の 95%信頼区間の下限値が事前に規定した非劣性マージン（-0.75 点）を上回っており、BFF MDI は Symbicort TBH に対して非劣性を示すことが確認された（群間差 [95%信頼区間]：0.286 点 [-0.113～0.685 点]）（臨床的有効性 2.7.3 表 26 参照）。Attributable Estimand を用いた解析も同様の結果であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.2.2 参照）。

全 24 週間のレスキュー薬としての Ventolin HFA の平均 1 日使用回数のベースラインからの変化量（副次的評価項目）

mITT 集団の 45.4%がベースラインにおいてレスキュー薬としての Ventolin HFA を平均 1 噴霧/日以上使用しており、これらの患者を RVU 集団とした（臨床的有効性 2.7.3.3.1.2.1 項参照）。いずれの治療群においてもレスキュー薬としての Ventolin HFA の平均 1 日使用回数のベースラインからの調整済み平均変化量に改善が認められたが、その改善は BGF MDI 群及び非盲検投与の Symbicort TBH 群で最も大きかった（臨床的有効性 2.7.3 図 10 参照）。

Efficacy Estimand を用いた全 24 週間におけるレスキュー薬としての Ventolin HFA の平均 1 日使用回数のベースラインからの LS 平均変化量において、BGF MDI 群は GFF MDI 群及び BFF MDI 群と比較して僅かではあるが数値上の改善を示したが、Symbicort TBH 群との比較では改善はみられなかった。BGF MDI 群と GFF MDI 群、BFF MDI 群及び Symbicort TBH 群との差（それぞれ -0.25、-0.24 及び 0.23 噴霧/日）は僅かであり、統計学的に有意ではなかった（臨床的有効性 2.7.3 表 27 参照）。

PP Estimand を用いた BFF MDI 群と Symbicort TBH との比較では、群間差の 95%信頼区間の上限値が事前に規定した非劣性マージン（0.75 噴霧/日）を下回っておらず、BFF MDI が Symbicort TBH に対して非劣性を示すことは確認できなかった（群間差 [95%信頼区間]：0.49 噴霧/日 [0.00～0.98 噴霧/日]）（臨床的有効性 2.7.3 表 28 参照）。レスキュー薬としての Ventolin HFA の平均 1 日使用回数の群間差については、Symbicort TBH が非盲検下で投与されたこと、及びその差が小さかったことから、この結果の解釈には注意が必要である。Attributable Estimand を用いた解析も同様の結果であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.5.3 参照）

2.5.4.1.6.4 COPD 増悪

COPD 増悪の重症度の定義は PT010006 試験の治験総括報告書 5.5.1.3 項を参照のこと。COPD 増悪率及び最初の COPD 増悪までの期間は、日本／中国アプローチではその他の有効性評価項目

とした。しかし、その他の地域のアプローチ（EU／カナダアプローチ及び米国アプローチ）では、COPD 増悪率は第一種の過誤の制御を考慮した上で副次的評価項目としている。

COPD 増悪率

中等度又は重度の増悪率は、BGF MDI 群では GFF MDI 群と比較して名目上有意に低く（増悪率比 [95%信頼区間]：0.48 [0.37～0.64]、 $p<0.0001$ ）、BFF MDI 群（同 0.82 [0.58～1.17]、 $p=0.2792$ ）及び非盲検投与の Symbicort TBH 群（同 0.83 [0.59～1.18]、 $p=0.3120$ ）と比較して数値上低かった（臨床的有効性 2.7.3 表 35 参照）。Efficacy Estimand を用いた中等度又は重度の COPD 増悪率は、BFF MDI 群と Symbicort TBH 群で同程度であった（同 1.01 [0.68～1.51]、 $p=0.9435$ ）（PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.13.1 参照）。

Efficacy Estimand を用いた重度の増悪率は、BGF MDI 群では GFF MDI 群と比較して名目上有意に低く（増悪率比 [95%信頼区間]：0.36 [0.18～0.70]、 $p=0.0026$ ）、BFF MDI 群（同 0.85 [0.34～2.13]、 $p=0.7363$ ）及び非盲検投与の Symbicort TBH 群（同 0.69 [0.29～1.61]、 $p=0.3861$ ）と比較して数値上低かった（臨床的有効性 2.7.3 表 35 参照）。Attributable Estimand を用いた解析も同様の結果であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.13.3 参照）。

最初の COPD 増悪までの期間

最初中等度又は重度の COPD 増悪までの期間は、BGF MDI 群では GFF MDI 群、BFF MDI 群及び非盲検投与の Symbicort TBH 群と比較して長く、その差は 24 週間の投与期間を通じて維持された（臨床的有効性 2.7.3 図 13 参照）。

Efficacy Estimand を用いた最初中等度又は重度の COPD 増悪リスクのハザード比は、BGF MDI 群では GFF MDI 群と比較して名目上有意に低く（ハザード比：0.593、 $p<0.0001$ [Cox 回帰] 及び $p=0.0001$ [ログランク検定]）、BFF MDI 群と比較して数値上低く（同 0.747、 $p=0.0685$ 及び $p=0.0281$ ）、Symbicort TBH 群と比較して数値上低かった（同 0.853、 $p=0.3225$ 及び $p=0.0832$ ）。Efficacy Estimand を用いた最初中等度又は重度の COPD 増悪リスクは、BFF MDI 群と Symbicort TBH 群で同程度であった（同 1.142、 $p=0.4572$ 及び $p=0.5893$ ）（PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.13.19 参照）。

Efficacy Estimand を用いた最初重度の COPD 増悪リスクは、BGF MDI 群では GFF MDI 群と比較して名目上有意に低く（ハザード比：0.437、 $p=0.0123$ [Cox 回帰] 及び $p=0.0114$ [ログランク検定]）、BFF MDI 群と比較して数値上低く（同 0.894、 $p=0.7856$ 及び $p=0.4260$ ）、Symbicort TBH 群と比較して数値上低かった（同 0.724、 $p=0.4052$ 及び $p=0.2781$ ）（PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.13.20 参照）。

2.5.4.1.6.5 QOL

第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量（副次的評価項目）

いずれの治療群においても第 24 週までの SGRQ 総スコアのベースラインからの調整済み平均変化量に改善が認められたが、その改善は BGF MDI 群及び BFF MDI 群で最も大きかった（臨床的有効性 2.7.3 図 8 参照）。

Efficacy Estimand を用いた第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの LS 平均変化量において、BGF MDI 群は GFF MDI 群（群間差：-1.10 点 [$p=0.0717$]）及び BFF MDI 群（同 -0.52 点 [$p=0.4893$]）と比較して数値上の改善を示した（臨床的有効性 2.7.3 表 23 参照）。

BFF MDI 群と Symbicort TBH 群との比較では、群間差の 95%信頼区間の上限値が事前に規定した非劣性マージン（3 点）を下回っており、BFF MDI は Symbicort TBH に対して非劣性を示すこ

とが確認された（群間差 [95%信頼区間]：-0.60 点 [-2.34～1.14 点]）（臨床的有効性 2.7.3 表 24 参照）。Attributable Estimand を用いた解析も同様の結果であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.4.3 参照）。

2.5.4.1.6.6 12 時間呼吸機能検査サブスタディ

12 時間呼吸機能検査サブスタディの目的は、12 時間にわたる呼吸機能検査パラメータに対する BGF MDI、GFF MDI、BFF MDI 及び Symbicort TBH の効果を評価することであった。12 時間呼吸機能検査サブスタディの対象患者は 687 例であった（PT010006 試験の治験総括報告書 6.3 項参照）。いずれの治療群においても第 24 週の投与後 12 時間にわたる FEV₁ のベースラインからの調整済み平均変化量に速やかな改善が認められ、その効果は投与 2 時間後に最大となり、2～12 時間後で徐々に低下した（PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.17.4 参照）。GFF MDI 群及び BGF MDI 群では他の治療群と比較して大きな改善が認められた（臨床的有効性 2.7.3 図 14 参照）。

2.5.4.1.6.7 サブグループ解析

有効性の主要評価項目とした第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV₁ のベースラインからの LS 平均変化量に関して、人種、年齢区分及び性別のサブグループの各カテゴリーにおいて顕著な違いは認められなかった。BGF MDI 群と GFF MDI 群、及び BGF MDI 群と BFF MDI 群の群間差は、いずれのサブグループのカテゴリーでも概ね一貫していた。

COPD 重症度によるサブグループ解析において、第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV₁ のベースラインからの LS 平均変化量に関する BGF MDI 群と GFF MDI 群、及び BGF MDI 群と BFF MDI 群の群間差は、いずれの重症度（中等症、重症、最重症）でも概ね同程度であった。

GOLD 分類によるサブグループ解析において、第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV₁ のベースラインからの LS 平均変化量の BGF MDI 群と GFF MDI 群の群間差は、本試験の全被験者の 87.8%を占めていた GOLD 分類 B の患者による影響が大きかった。第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV₁ のベースラインからの LS 平均変化量の BGF MDI 群と BFF MDI 群の群間差は、GOLD 分類 D の患者は少数であったものの（全被験者の 13%未満）、GOLD 分類 B の患者と GOLD 分類 D の患者で概ね同程度であった。

ベースラインの好酸球数によるサブグループ解析において、第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV₁ のベースラインからの LS 平均変化量の BGF MDI 群と GFF MDI 群の群間差は、ベースラインの好酸球数が 150/mm³ 以上の患者による影響が大きかった。第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV₁ のベースラインからの LS 平均変化量の BGF MDI 群と BFF MDI 群の群間差は、ベースラインの好酸球数が 150/mm³ 未満の患者と 150/mm³ 以上の患者で概ね同程度であった。

2.5.4.2 日本人における有効性の概要

2.5.4.2.1 PT010006 試験

PT010006 試験において全体で 416 例の日本人患者が無作為割付けされ、その全例が治験薬の投与を受けた（BGF MDI 群 139 例、GFF MDI 群 138 例、BFF MDI 群 70 例、Symbicort TBH 群 69 例）。このうち治験薬投与を完了した日本人患者は 377 例（90.6%）であった。無作為割付けされた日本人患者は全例が mITT 集団、ITT 集団及び安全性解析対象集団に含まれた。

2.5 臨床に関する概括評価

一般名：ブデソニド／グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物

日本人集団において人口統計学的特性及びその他の基準値特性は治療群間で均衡がとれていた。日本人患者の 90%以上が男性であり（94.2%）、約 80%が 65 歳以上であった（80.5%）。スクリーニング時に ICS を使用していた割合は 31.5%であった。喫煙に関しては過半数（70.9%）が元喫煙者で、平均喫煙指数は 60.5 pack-years であった。ベースライン時の CAT スコアは過半数（58.6%）が 15 未満で、平均スコアは 14.9 であった。COPD の平均罹病期間は 5.3 年で、89.7%が GOLD 分類 B であった。Ventolin HFA 及び Atrovent HFA による気道可逆性は、それぞれ 37.5%及び 29.8%の日本人患者が有していた（詳細は臨床の有効性 2.7.3.3.1.7.3 項参照）。

日本人集団における主要及び副次的評価項目の結果を全体集団の結果と共に表 6 に要約する。

主要評価項目である Efficacy Estimand を用いた第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV₁ のベースラインからの LS 平均変化量は、日本人集団と全体集団で概ね同様であった。全体集団と同様に日本人集団においても、BGF MDI 群は GFF MDI 群及び BFF MDI 群と比較して、第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV₁ のベースラインからの LS 平均変化量に改善を示した（群間差 [95%信頼区間]：それぞれ 37 mL [3～72mL] 及び 67 mL [25～109 mL]）。日本人集団による PP Estimand を用いた BFF MDI 群の Symbicort TBH 群に対する正式な非劣性の検証は計画していなかった。

日本人集団における副次的評価項目（全 24 週間の朝の投与前トラフ FEV₁ のベースラインからの LS 平均変化量、第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量、第 12～24 週の TDI Focal スコアの LS 平均値、CID までの期間）の結果は、全体集団の結果と概ね同様であった。日本人集団では、BGF MDI 群は GFF MDI 群及び BFF MDI 群と比較して SGRQ 総スコアを除くすべての副次的評価項目について、数値上の改善を示した。日本人集団では、第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量が BFF MDI 群と比較して BGF MDI 群で数値上小さかったが、その差はごくわずかであった（群間差 [95%信頼区間]：0.20 点 [-2.33～2.73 点]）。

表 6 有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の結果の概要（PT010006 試験、全体集団及び日本人集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID vs GFF MDI 14.4/9.6 µg BID	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID vs BFF MDI 320/9.6 µg BID	BFF MDI 320/9.6 µg BID vs Symbicort TBH ^a BID (PP Estimand)
主要評価項目			
第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV₁ (mL) のベースラインからの変化量 (Efficacy Estimand^a; mITT 集団)			
全体集団			
n1, n2	592, 559	592, 278	263, 273
LSM (標準誤差)	20 (9.7)	77 (11.9)	-11 (14.2)
95%信頼区間	1, 39	53, 100	-39 [‡] , 17
p 値	0.0424*	<0.0001*	0.4314
日本人集団			
n1, n2	134, 126	134, 65	NA
LSM (標準誤差)	37 (17.5)	67 (21.4)	
95%信頼区間	3, 72	25, 109	
p 値	0.0337	0.0020	

2.5 臨床に関する概括評価

一般名：ブデソニド／グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物

表 6 有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の結果の概要（PT010006 試験、全体集団及び日本人集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID vs GFF MDI 14.4/9.6 µg BID	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID vs BFF MDI 320/9.6 µg BID	BFF MDI 320/9.6 µg BID vs Symbicort TBH ^a BID (PP Estimand)
副次的評価項目			
全 24 週間の朝の投与前トラフ FEV ₁ (mL) のベースラインからの変化量 (Efficacy Estimand ^a ; mITT 集団)			
全体集団			
n1, n2	622, 601	622, 300	285, 285
LSM (標準誤差)	22 (8.9)	74 (11)	-10 (13.1)
95%信頼区間	4, 39	52, 95	-36 [‡] , 16
p 値	0.0139 [#]	<0.0001*	0.4390
日本人集団			
n1, n2	137, 134	137, 68	NA
LSM (標準誤差)	34 (16.2)	62 (19.8)	
95%信頼区間	2, 66	23, 101	
p 値	0.0368	0.0020	
第 12~24 週の SGRQ 総スコア (点) のベースラインからの変化量 (Efficacy Estimand ^a ; mITT 集団)			
全体集団			
n1, n2	592, 553	592, 277	262, 269
LSM (標準誤差)	-1.10 (0.610)	-0.52 (0.749)	-0.60 (0.887)
95%信頼区間	-2.29, 0.10	-1.99, 0.95	-2.34 [‡] , 1.14
p 値	0.0717	0.4893	0.4971
日本人集団			
n1, n2	133, 126	133, 65	NA
LSM (標準誤差)	-1.52 (1.055)	0.20 (1.285)	
95%信頼区間	-3.60, 0.55	-2.33, 2.73	
p 値	0.1495	0.8766	
第 12~24 週の TDI focal スコア (点) (Efficacy Estimand ^a ; mITT 集団)			
全体集団			
n1, n2	585, 544	585, 274	259, 267
LSM (標準誤差)	0.074 (0.1382)	0.151 (0.1694)	0.286 (0.2034)
95%信頼区間	-0.197, 0.345	-0.181, 0.483	-0.113 [‡] , 0.685
p 値	0.5928	0.3729	0.1593
日本人集団			
n1, n2	133, 126	133, 64	NA
LSM (標準誤差)	0.165 (0.1686)	0.223 (0.2060)	
95%信頼区間	-0.166, 0.497	-0.182, 0.628	
p 値	0.3279	0.2804	

表 6 有効性の主要評価項目及び副次的評価項目の結果の概要（PT010006 試験、全体集団及び日本人集団）

	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID vs GFF MDI 14.4/9.6 µg BID	BGF MDI 320/14.4/9.6 µg BID vs BFF MDI 320/9.6 µg BID	BFF MDI 320/9.6 µg BID vs Symbicort TBH ^a BID (PP Estimand)
CID までの期間（Efficacy Estimand^a; mITT 集団）			
全体集団			
n1, n2	639, 625	639, 314	298, 295
LSM（標準誤差）	0.877	0.831	0.982
95%信頼区間	0.764, 1.005	0.704, 0.980	0.810, 1.191
p 値	0.0593	0.0276 [#]	0.8541
日本人集団			
n1, n2	139, 138	139, 70	NA
LSM（標準誤差）	0.934	0.894	
95%信頼区間	0.697, 1.251	0.628, 1.273	
p 値	0.6461	0.5348	

BFF：ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩、BGF：ブデソニド／グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、BID：1日2回投与、CID：臨床的に重要な増悪、FEV₁：1秒量、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、LSM：最小二乗平均、mITT：修正 Intent-to-Treat、MDI：定量噴霧式吸入剤、n1：比較における上段の治療群の症例数、n2：比較における下段の治療群の症例数、NA：該当なし、PP：Per Protocol、SGRQ：聖ジョージ病院の呼吸障害に関する質問票、TBH：Turbuhaler、TDI：Transition Dyspnea Index

注 全体集団の結果について以下を付記した：*＝統計学的に有意、#＝名目上有意（すなわち p<0.05 だが、第一種の過誤を制御後は統計学的に有意でない）、‡＝Symbicort TBH 群に対し非劣性。

注 BFF MDI 群を Symbicort TBH 群と比較した非劣性のマージンは、朝の投与前トラフ FEV₁ のベースラインからの変化量が -50 mL、TDI focal スコアが -0.75 点、SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量が 3 点、CID までの期間のハザード比が 1.1。

a BFF MDI 群の Symbicort TBH 群との比較は PP Estimand を用いた非劣性の検証であり、その他の比較はそれぞれ記載の Estimand を用いた優越性の検証。日本人集団による PP Estimand を用いた BFF MDI 群の Symbicort TBH 群に対する正式な非劣性の検証は計画していなかった。

PT010006 試験の治験総括報告書 表 2.1.1、表 2.1.5、表 2.2.1、表 2.2.5、表 2.4.1、表 2.4.5、表 2.60.1、表 2.60.4、表 6.1.2、表 6.3.2、表 6.5.2、表 6.12.2 から引用

Efficacy Estimand を用いた中等度又は重度の COPD 増悪率の解析から、日本人集団において BGF MDI 群は GFF MDI 群と比較して名目上有意に低い増悪率を示した（増悪率比 [95%信頼区間]：0.40 [0.19～0.83]）。一方、BFF MDI 群及び Symbicort TBH 群との比較では BGF MDI 群で数値的に高かった（同 1.39 [0.47～4.13] 及び 1.16 [0.43～3.16]）。BFF MDI 群及び Symbicort TBH 群との比較については COPD 増悪の件数が少なく、かつ推定量のばらつきが大きかったため、結果の解釈には注意を要する。

日本人集団における Efficacy Estimand を用いた中等度又は重度の COPD 増悪率の BGF MDI 群と GFF MDI 群との比較は、全体集団での結果と同様であった。

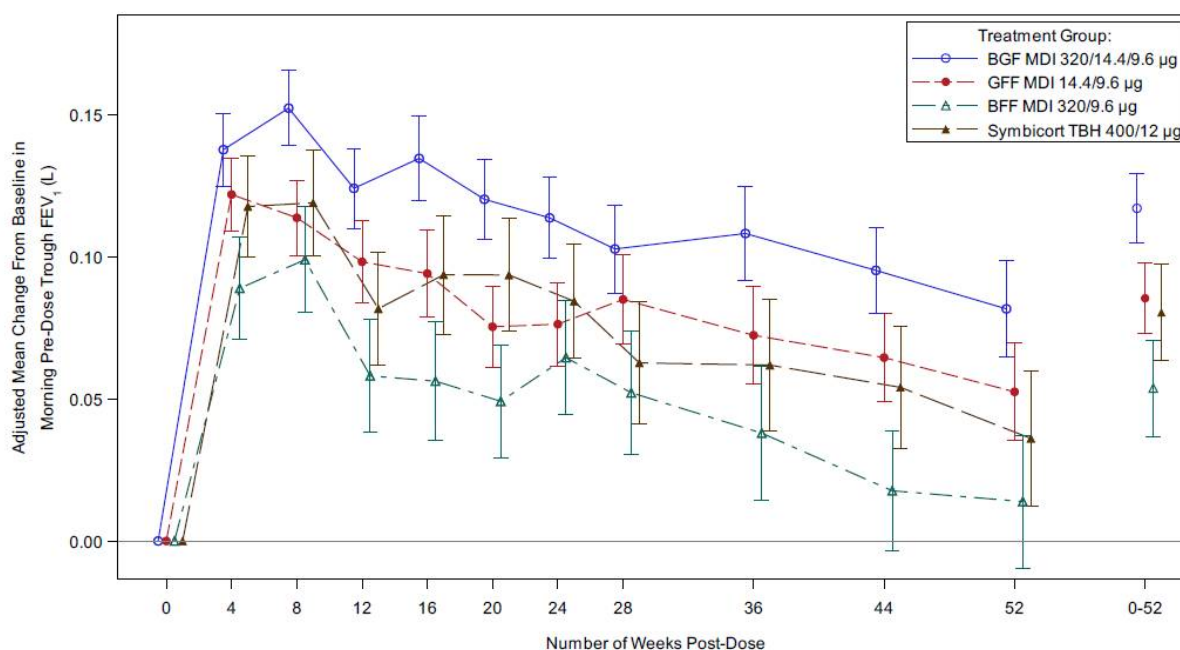
2.5.4.2.2 PT010007 試験

PT010007 試験のデザイン、有効性に関する目的及び評価項目については、臨床的有効性 2.7.3.1.4.1 項を参照のこと。

PT010007 試験の日本人 mITT 集団には、PT010006 試験において治験薬の投与を受けたすべての日本人被験者である 416 例を含めた。結果として PT010007 試験の日本人 mITT 集団は、PT010006 試験の mITT 集団における日本人集団と同一であった（臨床的有効性 2.7.3.3.1.2.2 項参照）。このうち、PT010006 試験の 24 週間の治験薬投与を完了した被験者は 377 例（90.6%）で、PT010007 試験の ICF に署名した被験者は 347 例（83.4%）であった。また、PT010007 試験を通じて 52 週間の治験薬投与を完了した被験者は 324 例（77.9%）であった。

日本人 mITT 集団における朝の投与前トラフ FEV₁ のベースラインからの平均変化量の推移を図 4 に示す。BGF MDI 群、GFF MDI 群、BFF MDI 群及び Symbicort TBH 群のいずれにおいても 52 週間にわたる朝の投与前トラフ FEV₁ のベースラインからの調整済み平均変化量に改善が認められたが、その改善は BGF MDI 群で最も大きく、この傾向は 52 週間の投与期間を通して維持された。全 52 週間における朝の投与前トラフ FEV₁ のベースラインからの変化量は、BGF MDI 群で 117 mL、GFF MDI 群で 85 mL、BFF MDI 群で 54 mL 及び Symbicort TBH 群で 81 mL であった（詳細は臨床的有効性 2.7.3.3.2.2 項参照）。

図 4 朝の投与前トラフ FEV₁ のベースラインからの調整済み平均変化量（±標準誤差）の経時的推移（PT010007 試験：日本人 mITT 集団）



BGF：ブデソニド／グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、GFF：グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸塩、BFF：ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩、MDI：定量噴霧式吸入剤、TBH：Turbuhaler
PT010007 試験の治験総括報告書 図 5 から引用

2.5.4.3 有効性の結論

総合的な PT010006 試験の評価から、BGF MDI は BFF MDI 及び GFF MDI と比較して、肺機能、症状及び COPD 増悪を統計学的に有意に、名目上有意に、あるいは数値的に改善することが示された。さらに、BFF MDI の有効性プロファイルは、既に確立されている Symbicort TBH の有効性プロファイルと同様であることも示された。

肺機能

Efficacy Estimand を用いた主要評価項目である第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV₁ のベースラインからの LS 平均変化量の評価において、BGF MDI 群は GFF MDI 群と比較して統計学的に有意な改善を示したことから（群間差：20 mL [p=0.0424]）、BGF MDI の肺機能の効果におけるブデソニドの上乗せ効果が確認された。この Efficacy Estimand を用いた結果は特に欠測データに対して頑健でないものの、脱落例の性質の差異も無作為割付けされた治療の有効性を示すものであると考えられるということが重要である。無作為割付けされた治療に起因する可能性がある（有効性又は安全性／忍容性の理由による）投与中止を不良な転帰として補完して Attributable Estimand（すなわち最初の副次的評価項目）を推定すると、この比較についての結果はより強くなり、欠測データの影響に関する懸念に対してより頑健な結果であった。

BGF MDI 群は全 24 週間の朝の投与前トラフ FEV₁ のベースラインからの LS 平均変化量においても GFF MDI 群と比較して名目上有意な改善を示しており、第 12～24 週の評価で認められた改善と一致した。

第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV₁ のベースラインからの LS 平均変化量（群間差：77 mL [p<0.0001]）、FEV₁ AUC₀₋₄（同 117 mL [p<0.0001]）及びピーク FEV₁（同 120 mL [p<0.0001]）において、BGF MDI 群は BFF MDI 群と比較して統計学的に有意な改善を示したことから、BGF MDI の肺機能に対するグリコピロニウムの上乗せ効果が確認された。BGF MDI 群と BFF MDI 群との比較におけるこれらの結果は、欠測データに対し極めて頑健であり、これは Attributable Estimand を用いた評価からも明らかであった。

効果発現までの時間はすべての治療群で 5 分であった。

症状

実薬群のみを設けた試験では症状に基づく評価項目で認められる群間差は概して小さいため、これらの評価項目は実薬群間の差別化因子としては比較的感受度が弱いと考えられる（Papi 2018、Singh 2016、Vestbo 2017）。しかし、PT010006 試験ではすべての治療群において、症状の評価項目（SGRQ 総スコア、TDI Focal スコア、レスキュー薬としての Ventolin HFA 使用回数、最初の CID までの期間）に数値的な改善が認められた。また、BGF MDI 群は比較対照薬よりも数値的に大きな改善を示しており、これは肺機能の評価項目で BGF MDI が比較対照薬よりも効果があった点と一致している。

BFF MDI の Symbicort TBH に対する非劣性は、有効性のほとんどの評価項目（トラフ FEV₁、FEV₁ AUC₀₋₄、SGRQ 総スコア、TDI Focal スコア、及びピーク FEV₁）において検証された。CID までの期間では BFF MDI の Symbicort TBH に対する非劣性が示されなかったが、両治療間の差は小さく、かつ 95%信頼区間に 1 が含まれていたことから、CID 発現リスクに対する効果に BFF MDI と Symbicort TBH とで差があると結論するに十分なエビデンスはないことが示唆された。さらに、Symbicort TBH は非盲検であり、また差が小さかったことから、レスキュー薬としての Ventolin HFA の使用回数に関する治療間差の解釈には注意を要する。以上の結果は全体として、

BFF MDI の有効性プロファイルが既に確立されている Symbicort TBH の有効性プロファイルと同様であることを示していると考えられた。

COPD 増悪

COPD 増悪率及び最初の増悪までの期間は、日本／中国アプローチではその他の有効性評価項目であった。しかし、COPD 増悪率は臨床的に重要な評価項目であることから、他の地域のアプローチ（EU／カナダアプローチ及び米国アプローチ）では第一種の過誤を制御した副次的評価項目とした。COPD 増悪は COPD 患者で重要な転帰評価項目であり、COPD 患者に ICS を含む維持治療を行う主たる理由は増悪を減らすことである。そこで、有効性のその他の評価項目として中等度又は重度の COPD 増悪率に対する BGF MDI の効果を検討した。その結果、BGF MDI 群の中等度又は重度の増悪率は GFF MDI 群と比較して名目上有意に低く（増悪率比：0.48 [$p<0.0001$] 52%低下）、BFF MDI 群と比較して数値上低く（同 0.82 [$p=0.2792$] 18%低下）、非盲検投与の Symbicort TBH 群と比較して数値上低かった（同 0.83 [$p=0.3120$] 17%低下）。

総合すると、日本／中国アプローチでの結果から、BGF MDI は GFF MDI と比較して、また BFF MDI と比較して、肺機能及び症状を改善し、中等度又は重度の COPD 増悪を減らすのに有効であるとのエビデンスが得られた。

年齢区分、性別、人種、COPD の重症度、GOLD 分類又はベースラインの好酸球数によるサブグループ解析から、BGF MDI の使用に制限を設けるべき集団はないことが示された。

日本人集団における有効性

日本人集団における主要及び副次的評価項目の結果は全体集団と概ね同様であった。

日本人集団において、BGF MDI 群は GFF MDI 群及び BFF MDI 群と比較して第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV₁ のベースラインからの LS 平均変化量に改善を示した（群間差：それぞれ 37 mL [95%信頼区間：3～72 mL] 及び 67 mL [25～109 mL]）。また、BGF MDI 群は GFF MDI 群及び BFF MDI 群と比較して全 24 週の朝の投与前トラフ FEV₁ のベースラインからの変化量に改善を示した（群間差：それぞれ 34 mL [95%信頼区間：2～66 mL] 及び 62 mL [23～101 mL]）。

日本人集団における第 12～24 週の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量について、BGF MDI 群と GFF MDI 群との比較、及び BGF MDI 群と Symbicort TBH 群との比較は、全体集団における結果と同様であった。全体集団では BGF MDI 群は BFF MDI 群と比較して SGRQ 総スコアに数値上の改善が認められたが、日本人集団では認められなかった。ただし、日本人集団は例数が限られていたため、この結果の解釈には注意を要する。

日本人集団における第 12～24 週の TDI Focal スコア及び CID 発現リスク低下の結果は、全体集団での結果と概ね同様であった。

日本人集団における中等度又は重度の COPD 増悪率の結果は、全体集団での結果と同様であった。中等度又は重度の COPD 増悪率は、GFF MDI 群と比較して BGF MDI 群で名目上有意に低かった。

52 週間にわたる長期投与では、BGF MDI 群、GFF MDI 群、BFF MDI 群及び Symbicort TBH 群のいずれにおいても朝の投与前トラフ FEV₁ のベースラインからの調整済み平均変化量に改善が認められた。その改善は BGF MDI 群で最も大きく、この傾向は 52 週間の投与期間を通して維持された。

他の臨床プログラムとの比較

PT010006 試験において BGF MDI に認められたトラフ FEV₁ の改善は、他の 3 剤配合剤でみられた改善と同様である (Papi 2018、Singh 2016)。対象患者等が異なり解釈に注意を要するが、例えば TRIBUTE 試験では、重症から最重症の COPD 患者を対象に 12 カ月間にわたりベクロメタゾン、グリコピロニウム及びホルモテロールフマル酸塩の配合剤 (ICS/LAMA/LABA) を pMDI で投与した場合と、グリコピロニウム及びインダカテロールの 2 剤配合剤 (LAMA/LABA) を DPI で投与した場合を比較した (Papi 2018)。この TRIBUTE 試験で 52 週間の治療期間におけるトラフ FEV₁ に認められた治療群間差は 22 mL であり、PT010006 試験で BGF MDI と GFF MDI との比較でみられた第 12～24 週及び全 24 週間のトラフ FEV₁ の差 (それぞれ 20 mL 及び 22 mL) と同程度であった。同様に、PT010006 試験でみられた GFF MDI と比較したときの BGF MDI による第 12～24 週及び全 24 週間の投与後ピーク FEV₁ の変化量の改善は、それぞれ 120 mL 及び 105 mL であった。これは、TRILOGY 試験の第 26 週におけるベクロメタゾンプロピオン酸エステル／グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩の配合剤の pMDI とベクロメタゾンプロピオン酸エステル／ホルモテロールフマル酸塩の 2 剤配合剤の pMDI とを比較したときの投与 2 時間後 FEV₁ に認められた改善 (117 mL) と同程度であった (Singh 2016)。フルチカゾンフランカルボン酸エステル、ウメクリジニウム及びビランテロールの配合剤を Ellipta DPI により 52 週間投与した IMPACT 試験では、トラフ FEV₁ にウメクリジニウム／ビランテロールの配合剤を Ellipta DPI により投与したときと比較して 54 mL、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロールの配合剤を Ellipta DPI により投与したときと比較して 97 mL の改善が認められた (Lipson 2018)。

先に述べたように、COPD 患者にブデソニド等の ICS を投与する大きな目的として、中等度又は重度の COPD 増悪率の低減があげられる。この点に関し、PT010006 試験では BGF MDI 群の中等度又は重度の COPD 増悪率は GFF MDI 群と比較して (統計学的又は名目上) 有意に低く (増悪率比：0.48、 $p<0.0001$ 、52%減少)、BFF MDI 群と比較し数値的に低く (同 0.82、 $p=0.2792$ 、18%低下)、Symbicort TBH 群と比較して数値的に低かった (同 0.83、 $p=0.3120$ 、17%低下)。この結果は、TRIBUTE 試験におけるベクロメタゾン／グリコピロニウム／ホルモテロールフマル酸の配合剤をグリコピロニウム／インダカテロールの 2 剤配合剤と比較した結果 (増悪率比：0.848、15%低下) (Papi 2018) と一致した。PT010006 試験におけるトラフ FEV₁ の改善は IMPACT 試験での改善に比べ数値的に小さかったものの、COPD 増悪率の低下はフルチカゾンフランカルボン酸エステル／ウメクリジニウム／ビランテロールの配合剤を Ellipta DPI により 52 週間投与した IMPACT 試験の結果 (すなわち、ウメクリジニウム／ビランテロールの配合剤を Ellipta DPI により投与したときと比較して 25%、フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロールの配合剤を Ellipta DPI により投与したときと比較して 15%の増悪率低下 [Lipson 2018]) と比較して優れていた。

症状に関する評価項目については、PT010006 試験ではすべての治療群において、SGRQ のレスポonder評価で名目上有意な改善がみられ、SGRQ 総スコア、TDI Focal スコア、レスキュー薬としての Ventolin HFA 使用回数、及び CID までの期間で数値上の改善傾向が認められた。BGF MDI 群では対照群と比較して概ね数値的に良好な改善が認められた。PT010006 試験においてこれらの評価項目で認められた結果は、他の 3 剤配合剤の試験で認められた結果 (Papi 2018、Singh 2016、Vestbo 2017) と概ね同程度であった。

2.5.5 安全性の概括評価

BGF MDI の安全性を評価した試験に関する詳細は、臨床的安全性 2.7.4 に示す。

このうち第 I 相試験については、生物薬剤学及び関連する分析法 2.7.1.2.2.1 項（PT010001 試験）、2.7.1.2.2.2 項（PT010002 試験）及び 2.7.1.2.2.3 項（PT010011 試験）、並びに臨床薬理 2.7.2.2.2.1.1 項（PT010003 試験、PT010010 試験）及び 2.7.2.2.2.1.2 項（PT010018 試験）に要約を示す。個々の試験の解析及び結果は、第 5 部にある各試験の統計解析計画書及び治験総括報告書に記載してある。

第 III 相 PT010006 試験の結果から、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 1 日 2 回投与の安全性及び忍容性が立証されている。また、第 III 相 PT010007 試験及び PT010008 試験から 52 週間の長期投与時の安全性及び忍容性が立証されている。これらの結果の重要な解析を以下の 2.5.5.1.1 項～2.5.5.1.5.1 項に示す。

2.5.5.1 安全性の主要試験

2.5.5.1.1 安全性データの収集及び解析

PT010006 試験、PT010007 試験及び PT010008 試験では、有害事象、身体所見、バイタルサイン、心電図、臨床検査による安全性評価を行った。加えて、PT010006 試験では HPA 系機能を、また PT010008 試験では骨密度（BMD）及び眼科検査による安全性評価も行った。

有害事象は、無作為割付けされた治験薬の初回投与日から最終投与日+1 日まで（治験薬投与中止例）、又は最終投与日まで（治験薬投与完了例）に発現した場合に、治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）とみなした。

ICS、LAMA 及び LABA で予想される薬理作用に基づく一定の有害事象を注目すべき有害事象として特定した。注目すべき有害事象は、LAMA では心血管系への作用、眼障害、尿閉、胃腸障害及び抗コリン作用、LABA では心血管系作用、振戦、高血糖及び低カリウム血症、ICS ではステロイドのクラスエフェクトとしての局所作用（カンジダ症、発声への影響等）及び全身作用（骨及び皮膚への影響、糖尿病コントロール、眼及び味覚への影響、副腎抑制等）並びに肺感染であるが、これらに限定されない。

PT010006 試験では臨床評価項目に関する外部判定委員会を設け、主要心血管イベント（MACE）、死亡に至った有害事象及び肺炎事象について判定を行った。

2.5.5.1.2 曝露の程度及び対象集団の特徴

PT010006 試験

PT010006 試験の安全性解析対象集団における治験薬の平均曝露日数は、治療群を通じて同程度であった（範囲：153.8～158.5 日）。総曝露量人・年については、BGF MDI 群と GFF MDI 群は同程度であり（それぞれ 277.3 及び 264.5 人・年）、両群とも BFF MDI 群及び非盲検投与の Symbicort TBH 群の曝露量（それぞれ 132.2 及び 136.5 人・年）のほぼ 2 倍であった。この差は、2:2:1:1 の無作為割付け比から予想されるものであった。曝露期間が 24 週間以上であった患者の割合は、治療群を通じて同程度であった（範囲：73.9～78.7%）（臨床的安全性 2.7.4 表 9 参照）。

mITT 集団の大多数が男性（71.2%）で、非ヒスパニック系又は非ラテン系（97.6%）であった。全体の 50.1%が白人であり、アジア人も高い割合を占めていた（44.9%）。本試験は中国及び日本でも実施されたため、アジア人の割合が高かった（臨床的安全性 2.7.4 表 6 参照）。平均年齢は 65.2 歳で、過半数（55.4%）が 65 歳以上であった。人口統計学的特性は治療群を通じて概ね同様であった（臨床的安全性 2.7.4 表 19 参照）。

PT010007 試験

PT010007 試験（PT010006 試験を含む）の日本人安全性解析対象集団における 52 週間の治験薬の平均曝露日数は 317 日で、治療群間で同程度であった。総曝露量人・年についても、BGF MDI 群と GFF MDI 群で同程度（それぞれ 122.85 及び 116.13 人・年）となり、両群とも BFF MDI 群及び Symbicort TBH 群における曝露量（61.29 及び 61.56 人・年）のほぼ 2 倍であった。この差は、2:2:1:1 の無作為割付け比率から予測されるものであった（臨床的安全性 2.7.4 表 18 参照）。

PT010007 試験は日本でのみ実施された。日本人安全性解析対象集団はすべてアジア人であり、大部分（94.2%）を男性が占めた。年齢は 65 歳以上が多く（80.5%）、平均年齢は 69.5 歳であった。人口統計学的特性は治療群を通じて概ね同様であった（臨床的安全性 2.7.4 表 28 参照）。

PT010008 試験

PT010008 試験の安全性解析対象集団における治験薬の平均曝露日数は、治療群を通じて同程度であった（範囲：298.2～310.4 日）。総曝露量人・年については、BGF MDI 群と GFF MDI 群は同程度であり（それぞれ 162.2 及び 147.9 人・年）、両群とも BFF MDI 群の曝露量（71.8 人・年）のほぼ 2 倍であった。この差は、2:2:1 の無作為割付け比率から予想されるものであった。曝露期間が 24 週間以上及び 48 週間以上であった患者の割合は、治療群を通じて同程度であった（範囲：24 週間以上：81.8～86.2%、48 週間以上：72.2～75.0%）（臨床的安全性 2.7.4 表 10 参照）。

PT010008 試験は米国のみで実施された。安全性解析対象集団のうち男性は半数以上（53.1%）であり、非ヒスパニック又は非ラテン系が大半（95.6%）を占めた。全体の 90.8%が白人であった。平均年齢は 62.8 歳で、過半数（57.5%）が 65 歳未満であった。人口統計学的特性は治療群を通じて概ね同様であった（臨床的安全性 2.7.4 表 20 参照）。

2.5.5.1.3 有害事象の評価

有害事象の評価について、本項では第 III 相試験である PT010006 試験及び米国で実施された PT010008 試験の結果について述べる。日本人を対象とした PT010007 試験の結果は、日本人集団における安全性の概要として 2.5.5.5 項に示す。

2.5.5.1.3.1 有害事象の評価

PT010006 試験

PT010006 試験において有害事象の発現パターン及び割合は治療群を通じて同様であった。基本語別にみると、全体で発現割合の高かった有害事象は上咽頭炎（7.7%）、上気道感染（7.5%）、慢性閉塞性肺疾患（3.7%）であった。その他の各有害事象（基本語）の発現頻度は全体の 3%未満であり、治療群間差もわずかであった（臨床的安全性 2.7.4 表 35 参照）。比較的発現割合の高かった有害事象の 1000 人・年あたりの発現率も治療群を通じて概ね同程度であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.3.1 参照）。

個々の基本語でみると、治験責任医師等により治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現割合は治療群を通じて低かった。治験薬と関連ありと判断された有害事象のうち、発現割合が最も高かった有害事象は発声障害（2.1%）であり、その発現割合は ICS を含まない GFF MDI 群（0.5%）と比較して、ICS を含む BGF MDI 群（3.0%）、BFF MDI 群（4.1%）及び Symbicort TBH 群（1.6%）で高かった。治験薬と関連ありと判断されたその他の有害事象の発現頻度は治療群を通じて概ね同程度であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.4.1 参照）。

最も発現割合の高かった重度の有害事象（基本語）は慢性閉塞性肺疾患であり、その発現割合は治療群を通じて同程度（範囲：2.5%～5.1%）であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.11.1.1、表 3.11.2.1、表 3.11.3.1 及び表 3.11.4.1 参照）。COPD は本試験の対象疾患であり、COPD 増悪は予測された事象であったため、COPD 増悪は治験実施計画書に規定された重篤な有害事象に該当しない限り、有害事象として収集しないこととしていた（PT010006 試験の治験総括報告書 5.5.1.3 項参照）。慢性閉塞性肺疾患の他にいずれかの治療群で発現割合が 1%以上であった重度の有害事象はなかった。

PT010008 試験

PT010008 試験において、1000 人・年あたりの有害事象発現率は BGF MDI 群で 3317.8 件／1000 人・年、GFF MDI 群で 3104.0 件／1000 人・年、BFF MDI 群で 2602.7 件／1000 人・年であった。有害事象の種類及び発現頻度は治療群を通じて同様であった。基本語別にみると、全体で高頻度に認められた有害事象は上気道感染（9.2%）、気管支炎（4.8%）、慢性閉塞性肺疾患（4.8%）及び尿路感染（4.6%）であった。治験実施計画書の COPD 増悪の記録に関する規定に基づき、慢性閉塞性肺疾患の増悪は、重篤な有害事象に該当しない限り、有害事象として収集しないこととした（PT010008 試験の治験総括報告書 5.5.1.3 項参照）。これら以外の個々の有害事象（基本語）の発現割合は全体で 4.4%以下であり、治療群間の差もわずかであった（臨床的安全性 2.7.4.2.1.2.2 項参照）。

24 週以降も投与を継続した被験者による部分集団全体（PT010008 試験安全性解析対象集団）では、最初の 24 週間に 61.1%の被験者で有害事象が認められ、24 週以降に 55.6%の被験者で有害事象が認められた。有害事象の発現割合は最初の 24 週間（範囲：57.1～63.8%）と 24 週以降（範囲：51.4～58.1%）で治療群を通じて概ね同様であった。最初の 24 週間で、全体で高頻度に認められた有害事象は上気道感染（5.0%）、上咽頭炎（4.0%）、及び筋痙縮（3.2%）であった。24 週以降で、高頻度に認められた有害事象は、上気道感染（6.3%）、ウイルス性上気道感染（4.5%）及び慢性閉塞性肺疾患（3.2%）であった。全体として、最初の 24 週間と 24 週以降で認められた有害事象の種類や頻度は治療群を通じて同様であった（臨床的安全性 2.7.4.2.1.2.2 項参照）。

PT010008 試験において、81 例（17.8%）に治験責任医師等により治験薬と関連ありと判断された有害事象が認められた。基本語別で、最も高頻度に認められた事象は、発声障害（2.2%）、筋痙縮（1.8%）及び口腔カンジダ症（1.5%）であり、これらは GFF MDI 群と比較して、ICS を含む治療群でわずかに高かった。しかしながら、全体的な発現割合は低かった。BFF MDI 群の 2.3%で報告された胃食道逆流性疾患を除くと、その他のすべての治験薬と関連ありと判断された有害事象はいずれの治療群でも 2%未満であり、治療群間の差は小さかった（臨床的安全性 2.7.4.2.1.3.2 項参照）。

PT010008 試験において、61 例（13.3%）に少なくとも 1 件の重度の有害事象が認められた。基本語別で、最も高頻度に認められた重度の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 BFF MDI 群（1.1%）と比較して、BGF MDI 群及び GFF MDI 群（それぞれ 6.2%及び 5.2%）で高かった。肺炎の発現割合は全体的に低かったが、BGF MDI 群及び

BFF MDI 群（それぞれ 0.5%及び 0%）と比較して、GFF MDI 群（2.3%）でわずかに高かった。PT010008 試験におけるその他の重度の有害事象はいずれの投与群においても発現割合は 1.1%以下であった（臨床的安全性 2.7.4.2.1.4.2 項参照）。

2.5.5.1.3.2 死亡に至った有害事象の評価

PT010006 試験

PT010006 試験において死亡に至った有害事象の発現例数は全体で少数であった。本試験の投与期間中に 12 例で死亡に至った有害事象が報告された。その内訳は BGF MDI 群 6 例（0.9%）、GFF MDI 群 3 例（0.5%）、BFF MDI 群 2 例（0.6%）、非盲検投与の Symbicort TBH 群 1 例（0.3%）であった。BGF MDI 群の死亡 6 例のうち、2 例は心血管系の原因、2 例は悪性腫瘍による死亡と確定され、残る 2 例がそれ以外の原因（煙の吸引及び敗血症）であった（臨床的安全性 2.7.4 表 40 参照）。

死亡に至った有害事象の大半は治験責任医師等により治験薬と関連なしと判断された（12 例中 10 例 [83.3%]）。治験責任医師等により治験薬と関連ありと判断された 2 例の死亡は GFF MDI 群で認められたものであり、ともに判定委員会の判定に基づき呼吸器系の原因による死亡と判定された（すべての死亡例の死亡原因の判定については PT010006 試験の治験総括報告書 5.5.2.1 項参照）。

判定委員会が判定した死亡に至った事象の種類や頻度について、治療群を通じて一定の傾向は認められなかった。3 例の死亡は呼吸器系の原因による死亡と確定された。これら 3 例の内訳は、GFF MDI 群の 2 例（基本語：肺炎及び死亡）及び非盲検投与の Symbicort TBH 群の 1 例（基本語：脊椎転移 [注意：この事象は判定委員会により呼吸器系の事象（肺炎）と判定]）であった。さらに、3 例の死亡が心血管系の原因による死亡と確定された。これら 3 例の内訳は BGF MDI 群の 2 例（基本語：急性心筋梗塞及び脳梗塞）及び GFF MDI 群の 1 例（基本語：心肺停止）であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.15.1.1 参照）。治験薬投与終了後の死亡はなかった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.15.1.3 参照）。

死亡例に関する叙述は PT010006 試験の治験総括報告書 11.6.1 項に記載している。

PT010008 試験

PT010008 試験において、試験期間中に 4 例（BGF MDI 群 3 例、GFF MDI 群 1 例）の死亡に至った有害事象（投与期間中）が報告された。このうち 3 例は最初の 24 週中に発現しており、1 例は 24 週以降の発現であった。治験薬と関連ありと判断された死亡はなかった。判定委員会が判定した死亡に至った事象の種類や頻度について、治療群を通じて一定の傾向は認められなかった。2 例の死亡は判定委員会により心血管系の原因による死亡と確定された。これらの内訳は、BGF MDI 群 1 例（基本語：脳梗塞）、GFF MDI 群 1 例（基本語：心筋虚血）であった。呼吸器系の原因による死亡と確定されたものはなかった（臨床的安全性 2.7.4.2.1.5.2 項参照）。

死亡例に関する叙述は PT010008 試験の治験総括報告書 11.6.1 項に記載している。

2.5.5.1.3.3 重篤な有害事象の評価

PT010006 試験

PT010006 試験全体で 173 例（9.1%）に重篤な有害事象が認められた。最も発現割合が高かった重篤な有害事象の器官別大分類は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（4.1%）であり、次いで

「感染症および寄生虫症」（2.0%）、及び「心臓障害」（1.1%）であった。また、最も発現割合が高かった重篤な有害事象の基本語は慢性閉塞性肺疾患（3.7%）であり、次いで肺炎（0.8%）であった。その他の重篤な有害事象はいずれも全体の発現割合が0.3%以下であった。重篤な有害事象の発現割合及び種類は治療群を通じて概ね同様であった（臨床的安全性 2.7.4 表 42 参照）。曝露期間で調整した重篤な有害事象の発現率にみられた傾向は、重篤な有害事象の発現割合にみられた傾向と同様であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.8.3.1 参照）。

全体として治験責任医師等に治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象の発現割合は低く（1.5%）、治療群を通じて同程度（範囲：1.0～1.9%）であった。基本語別でみると、最も発現頻度が高かった治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は慢性閉塞性肺疾患（0.9%）であった。2 例以上で発現した治験薬と関連ありと判断されたその他の重篤な有害事象は肺炎のみであった（BGF MDI 群及び GFF MDI 群各 1 例の計 2 例）。残りの治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象はいずれも 1 例の発現であった。治験責任医師等に治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象の発現割合及び種類は治療群を通じて概ね同様であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.9.1 参照）。

投与期間中に重篤な有害事象を発現した症例の叙述は PT010006 試験の治験総括報告書 11.6.2 項に記載している。

PT010008 試験

PT010008 試験において、62 例（13.6%）に重篤な有害事象が認められた。最も高頻度に認められた重篤な有害事象の器官別大分類は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であり、次いで「感染症および寄生虫症」であった。また、高頻度に認められた重篤な有害事象の基本語は慢性閉塞性肺疾患（4.8%）であり、次いで肺炎（1.3%）であった。その他の重篤な有害事象はいずれも、全体で 2 例以下の発現であった。重篤な有害事象の発現割合及び種類は治療群を通じて概ね同様であった（臨床的安全性 2.7.4.2.1.6.2 項参照）。

24 週以降も投与を継続した被験者による部分集団全体（PT010008 試験安全性解析対象集団）では、最初の 24 週間に 5.8%の被験者で重篤な有害事象が認められ、24 週以降に 8.5%の被験者で認められた。重篤な有害事象の発現割合は最初の 24 週間では、BGF MDI 群（6.9%）と GFF MDI 群（6.1%）で同様であり、BFF MDI 群（2.9%）よりわずかに高かった。24 週以降では、GFF MDI 群（7.4%）及び BFF MDI 群（4.3%）と比較して BGF MDI 群（11.3%）で高かった。しかしながら、個々の重篤な有害事象の基本語の発現割合は低く、24 週までと 24 週以降において、治療群を通じて同様であった（臨床的安全性 2.7.4.2.1.6.2 項参照）。

PT010008 試験の安全性解析対象集団において、治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象の発現割合は低く（0.9%）、治療群間で同様であった（範囲：0～1.1%）。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象の基本語はいずれも 1 例のみで報告された（GFF MDI 群の急性心筋梗塞、BGF MDI 群の白内障、BGF MDI 群の慢性閉塞性肺疾患、GFF MDI 群の心電図 T 波逆転）（臨床的安全性 2.7.4.2.1.6.2 項参照）。

治療期間中に発現したすべての重篤な有害事象に関する症例の叙述は PT010008 試験の治験総括報告書 11.6.2 項に記載している。

2.5.5.1.3.4 投与中止に至った有害事象の評価

PT010006 試験

PT010006 試験全体で 82 例（4.3%）に投与中止に至った有害事象が認められた。基本語別にみて最も発現割合が高かった投与中止に至った有害事象は慢性閉塞性肺疾患（14 例 [0.7%]）であった。これ以外の投与中止に至った有害事象は、すべて 4 例（0.2%）以下であった（臨床的安全性 2.7.4 表 45 参照）。

有害事象により治験薬の投与を中止した症例の叙述は PT010006 試験の治験総括報告書 11.6.3 項に記載している。

PT010008 試験

PT010008 試験の安全性解析対象集団において、34 例（7.5%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は治療群を通じて同様であった（範囲：6.8～8.2%）。最も高頻度に認められた投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は急性呼吸不全、慢性閉塞性肺疾患及び肺炎で、これらの事象は GFF MDI 群で報告された（各 1.1%）。投与中止に至った有害事象の半数以上（34 例中 20 例 [58.8%]）は 24 週までに発現していた（臨床的安全性 2.7.4.2.1.7.2 項参照）。

有害事象による治験薬の投与中止例に関する詳細な症例の叙述は PT010008 試験の治験総括報告書 11.6.3 項に記載している。

2.5.5.1.3.5 注目すべき有害事象の評価

注目すべき有害事象は、ICS、LAMA 及び LABA の薬理学的に予測可能な作用に基づいて定義した（全一覧表については PT010006 試験の治験総括報告書 付録 12.1.9 及び PT010008 試験の治験総括報告書 付録 12.1.9 参照）。

PT010006 試験

PT010006 試験において注目すべき有害事象の発現割合は低く、治療群を通じて同程度であった。全体で発現割合が高かった注目すべき有害事象は気管支炎（3%）、発声障害（2.4%）及び高血圧（1.8%）であった。これらのうち気管支炎及び高血圧の発現割合は治療群を通じて概ね同程度であった（範囲：それぞれ 2.4～3.8%及び 1.3～2.5%）。発声障害の発現割合は BFF MDI 群（4.8%）、BGF MDI 群（3.1%）、非盲検投与の Symbicort TBH 群（1.9%）、GFF MDI 群（0.8%）の順で高かった。気管支炎及び発声障害はいずれも重篤な有害事象ではなく、重篤な有害事象は高血圧の 1 件（GFF MDI 群）であった（臨床的安全性 2.7.4 表 47 参照）。

GFF MDI 群の 1 例で認められた注目すべき有害事象の奇異性気管支痙攣は、FEV₁ のベースラインから 20%超の低下及び関連する咳嗽を伴っており（患者の診療録に基づく）、治験実施計画書に規定した奇異性気管支痙攣の定義を満たしていた。別の 2 例（BGF MDI 群及び GFF MDI 群の各 1 例）においても注目すべき有害事象の奇異性気管支痙攣が認められたが、治験実施計画書に規定した定義を満たしていなかった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.2.3.1 及び一覧表 7.1 参照）。

PT010008 試験

PT010008 試験において注目すべき有害事象の発現割合は低く、概ね治療群間で同様であった。全体で比較的高い頻度で認められた注目すべき有害事象は気管支炎（4.8%）、高血圧（3.9%）、肺炎（3.1%）及び発声障害（2.9%）であった。気管支炎の発現割合は、BGF MDI 群及び GFF

MDI 群（それぞれ、6.2%及び4.6%）と比較して、BFF MDI 群（2.3%）で低かった。肺炎の発現割合は、ICS を含む治療群（BGF MDI 群 2.6%、BFF MDI 群 1.1%）と比較して、GFF MDI 群（4.6%）が高かった。一方、発声障害は BGF MDI 群（3.1%）及び BFF MDI 群（5.7%）に対し、GFF MDI 群（1.1%）で低かった。注目すべき有害事象の高血圧の発現割合は、治療群間で同様であった（範囲：3.4～4.5%）。気管支炎、高血圧及び発声障害の事象はいずれも重篤ではなかった。肺炎については6件（1.3%）の症例が重篤であった（臨床的安全性 2.7.4.2.1.8.1 項参照）。

2.5.5.1.3.5.1 新生物（すべての悪性腫瘍、及び悪性黒色腫以外の皮膚新生物を除く悪性腫瘍）

PT010006 試験

PT010006 試験において、基本語別では、最も発現割合が高かった新生物は基底細胞癌及び皮膚乳頭腫（各 0.2%）であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.10.1.1 参照）。その他にはいずれの治療群でも2例以上に発現した新生物（基本語）はなかった。新生物（基本語）の発現割合は全体で低く（範囲：0.1～0.2%）、治療群を通じて同程度（範囲：0～0.6%）であった。治療群を通じて報告のあった新生物の発現割合及び種類には一定の傾向はみられなかった。

全体として、新生物の曝露期間で調整した発現率も低い傾向がみられた（46.9 件/1000 人・年）（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.10.3.1 参照）。

PT010008 試験

PT010008 試験において、基本語別では、全体で最も高頻度に認められた新生物（すべての悪性腫瘍）は、扁平上皮癌（0.7%）及び基底細胞癌（0.4%）であった。悪性腫瘍の発現割合は BGF MDI 群（2.1%）及び GFF MDI 群（2.9%）で同様であり、BFF MDI 群では報告がなかった。さらに、曝露期間で調整した発現率（すべての悪性腫瘍）は低く、BGF MDI 群及び GFF MDI 群で同様であった（それぞれ 37.0 及び 33.8 件/1000 人・年）。同様に、悪性黒色腫以外の皮膚新生物を除くと、扁平上皮癌（基本語）のみが2例以上で報告された事象で、悪性腫瘍の発現率は BGF MDI 群（2.1%）と GFF MDI 群（1.1%）で同様であった。曝露期間で調整した悪性腫瘍（悪性黒色腫以外の皮膚新生物を除いたデータ）の発現率は、BGF MDI 群及び GFF MDI 群ともに低かった（それぞれ 37.0 及び 13.5 件/1000 人・年）（臨床的安全性 2.7.4.2.1.8.2 項参照）。

2.5.5.1.3.5.2 MACE（主要心血管イベント）

COPD 患者にみられる心血管系疾患の有病率を考慮し、判定委員会の手順書で事前に定めた判定基準に従い MACE について評価した（PT010006 試験の治験総括報告書 5.5.2.1 項及び PT010008 試験の治験総括報告書 5.5.1.3 項参照）。判定委員会は重篤な心血管系・脳血管系（CCV）イベントを評価し、MACE に該当するか判断した。

PT010006 試験

PT010006 試験では、合計で23例（1.2%）において認められた24件の重篤な CCV イベントが判定委員会に提出され、このうち9例（0.5%）で認められた9件が MACE と判定された（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.13.3.1 参照）。MACE と判定された事象は非致死性心筋梗塞（6 例 [0.3%]）及び心血管死（3 例 [0.2%]）であった。MACE と判定された事象の発現割合は低く、治療群を通じて同程度（範囲：0.3～0.6%）であった（臨床的安全性 2.7.4 表 49 参照）。MACE 事象の曝露期間で調整した発現率は全体で 11.1 件/1000 人・年であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.13.2.1 参照）。

PT010008 試験

合計で 10 例（2.2%）において認められた 11 件のイベントが判定委員会に提出され、6 例（1.3%）が MACE と判定された（最初の 24 週間に 2 例、24 週以降に 4 例）。MACE と判定された事象は非致死性心筋梗塞（4 例 [0.9%]）及び心血管死（2 例 [0.4%]）であった。MACE と判定された各事象の発現割合は低く、BGF MDI 群及び GFF MDI 群で同様であった（範囲：0.5～1.1%）であった。BFF MDI 群では MACE と判定された事象はなかった。全体として、MACE の曝露期間で調整した発現率は低く、BGF MDI 群及び GFF MDI 群で同様であった（18.5 及び 20.3 件／1000 人・年）（臨床的安全性 2.7.4.2.1.8.3 項参照）。

2.5.5.1.3.5.3 肺炎事象

患者の肺炎リスクをバイアスがかからない方法で、十分に評価し、その特徴を明らかにするため、外部の独立した判定委員会が肺炎として報告されたすべての有害事象を精査し、事前に定められた臨床症状等と整合性のある肺炎の基準を満たすかどうかを判定した。

医師が報告したすべての肺炎をさらに詳細に評価するため、肺炎に関連すると考えられるすべての有害事象及び重篤な有害事象（基本語）について判定を行った（詳細は PT010006 試験の治験総括報告書 5.5.2.1 項及び PT010008 試験の治験総括報告書の「注目すべき有害事象」の項参照）。

PT010006 試験

PT010006 試験では、合計で 40 例（2.1%）において認められた 42 件の肺炎に関連すると考えられる事象（基本語）が判定委員会に提出され、このうち 32 例（1.7%）で認められた事象が肺炎事象と判定された。肺炎事象の発現割合は治療群を通じて同程度（範囲：1.3～1.9%）であった。重要なことに、ICS を含む BGF MDI 群と ICS を含まない GFF MDI 群に認められた肺炎事象の発現割合は同程度（それぞれ 1.9%及び 1.6%）であった（臨床的安全性 2.7.4 表 51 参照）。

肺炎事象の曝露期間で調整した発現率は全体で 39.5 件／1000 人・年であった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.14.2.1 参照）。

PT010008 試験

PT010008 試験では、合計で 16 例（3.5%）において認められた 16 件の肺炎に関連すると考えられる事象（基本語）が判定委員会に提出され、11 例（2.4%）で認められた事象が肺炎事象と判定された。2 件以上の肺炎事象と判定された事象を発現した被験者はなかった。肺炎事象の発現割合は治療群間で同程度（範囲：1.1～3.4%）であった。重要なことに、BGF MDI 群と GFF MDI 群における肺炎事象の発現割合は同程度（それぞれ 2.1%及び 3.4%）であった。全体として、曝露期間で調整した肺炎事象の発現割合は、治療群を通じて低かった（13.9～40.6 件／1000 人・年）（臨床的安全性 2.7.4.2.1.8.4 項参照）。

2.5.5.1.3.6 サブグループ別の全有害事象の評価

治療群内で又は治療群を通じて、年齢別、性別、人種別及び国別サブグループ間で小さな数値上の差が幾つか認められた。ただし、各サブグループの例数が比較的少数であった点を考慮すると、これらの差は予測されたものであった。

2.5.5.1.3.7 長期投与時の安全性の評価

BGF MDI、GFF MDI 及び BFF MDI を中等症から最重症の COPD 患者に投与したときの安全性プロファイルは、PT010008 試験の 52 週を通して良好であった。PT010008 試験の被験者集団の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は PT010006 試験の被験者集団と概ね同様であった。

ICS（ブデソニド）、LAMA（グリコピロニウム）及び LABA（ホルモテロールフマル酸塩）の配合剤である BGF MDI の安全性プロファイルは個々の承認済みの成分の確立された安全性プロファイルと同様であった。重要なことに、PT010008 試験のみで評価した BMD、LOCS III 評価に BGF MDI と GFF MDI で大きな差異は認められなかった。また、中等症から最重症の COPD 患者に BGF MDI を 1 日 2 回、52 週間にわたって投与しても、新たな又は未知の安全性シグナルや問題は特定されなかった。さらに、最初の 24 週間と 24 週以降で報告された有害事象及び重篤な有害事象の種類や発現率が同様であったことから示唆されるとおり、経時的な蓄積性の有害事象は認められなかった。

2.5.5.1.4 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の評価

2.5.5.1.4.1 臨床検査値

臨床検査値の経時変化

PT010006 試験の安全性解析対象集団、PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団及び PT010008 試験の安全性解析対象集団のいずれの治療群においても、血液学的検査値、血液生化学検査値、腎機能検査値、尿検査値の経時変化に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。臨床検査値のベースラインからの平均変化量は概して小さく、治療群を通じて概ね同程度であった。

患者内の変動

PT010006 試験の安全性解析対象集団、PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団及び PT010008 試験の安全性解析対象集団において、試験期間中に血液学的検査値、血液生化学検査値及び eGFR について有害事象共通用語規準（CTCAE）グレードにベースラインから 2 段階以上の変化が認められた患者は少数であった。

PT010006 試験の安全性解析対象集団において、BGF MDI 群の 1 例で血液学的検査項目の血小板数が減少し、CTCAE グレード 0 からグレード 4 に変化したことが、これは検査エラーによるものであった（臨床的安全性 2.7.4 表 71 参照）。PT010006 試験の安全性解析対象集団では、試験期間中に血液生化学検査において散発的に CTCAE グレード 4 に変化した例があったが、治療に関連する可能性のある一定の傾向は認められなかった（臨床的安全性 2.7.4 表 72 参照）。

臨床的に重要と考えられる（PCS）臨床検査値の変化

PT010006 試験の安全性解析対象集団、PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団及び PT010008 試験の安全性解析対象集団において、ベースライン以降に新たに発現又は悪化した PCS に該当する血液学的検査値、血液生化学検査値及び eGFR 値が認められた患者の例数は少なく、治療群を通じて同程度であった。それらの変化で、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象として報告されたものはほとんどなかった。これらの事象がみられた症例の叙述

は PT010006 試験の治験総括報告書 11.6.2 項及び 11.6.3 項、PT010007 試験の治験総括報告書 11.5.2 項、並びに PT010008 試験の治験総括報告書 11.6.2 項に記載してある。

PT010006 試験の安全性解析対象集団、PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団及び PT010008 試験の安全性解析対象集団において、Hy's Law の基準に該当した症例はなかった（臨床的安全性 2.7.4.3.3.2 項参照）。

2.5.5.1.4.2 バイタルサイン

PT010006 試験の安全性解析対象集団、PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団及び PT010008 試験の安全性解析対象集団のいずれの治療群においても、バイタルサイン（心拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧）の経時変化に臨床的に意味のある傾向はみられなかった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.17.1.1、PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.17.1.2 及び PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.44 参照）。バイタルサインの平均経時変化量は小さく、治療群を通じて同程度であった。さらに、投与 30 分後及び 2 時間後のバイタルサインに臨床的に意味のある傾向はみられず、バイタルサイン測定時に得られた投与後バイタルサインの投与前からの変化量は小さく、治療群を通じて同程度であった。

PT010006 試験の安全性解析対象集団、PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団及び PT010008 試験の安全性解析対象集団において、ベースライン以降に新たに発現又は悪化した PCS に該当するバイタルサイン値が認められた患者の例数は少なく、治療群を通じて同程度であった。バイタルサインに関連する重篤な有害事象として、高血圧が PT010006 試験の GFF MDI 群の 1 例で、不整脈が PT010007 試験の BGF MDI 群の 1 例（本症例は治験薬の投与中止に至った）で、上室性頻脈が PT010008 試験の BFF MDI 群の 1 例で認められた（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.7.1.1.1、PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.7.1.1.2、PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.11.1）。バイタルサインに関連する投与中止に至った有害事象として、高血圧が PT010006 試験の非盲検 Symbicort TBH 群の 1 例で、不整脈が PT010007 試験の BGF MDI 群の 1 例（上述の 1 例）で認められ、PT010008 試験では認められなかった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.5.1、PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.5.2、PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.9）。重篤な有害事象に関する症例の叙述は PT010006 試験の治験総括報告書 11.6.2 項、PT010007 試験の治験総括報告書 11.5.2 項、PT010008 試験の治験総括報告書 11.6.2 項に、投与中止に至った有害事象に関する症例の叙述は PT010006 試験の治験総括報告書 11.6.3 項、PT010007 試験の治験総括報告書 11.5.3 項に記載している。

2.5.5.1.4.3 心電図

心電図の経時変化

PT010006 試験の安全性解析対象集団、PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団及び PT010008 試験の安全性解析対象集団において、心拍数及び Fridericia の補正式により求めた補正 QT 間隔（QTcF）のベースラインからの平均経時変化量は小さく、治療群を通じて同程度であった（臨床的安全性 2.7.4 図 4 及び図 5 参照）。いずれの治療群においても心電図パラメータ（QTcF、PR、QRS 間隔）の経時変化に臨床的に問題となる傾向は認められなかった（PT010006 試験の治験総括報告書 表 3.18.1、PT010007 試験の治験総括報告書 表 3.18.2、PT010008 試験の治験総括報告書 表 4.1.48 参照）。さらに、心電図パラメータの平均経時変化量も小さく、治療群を通じて同程度であった。

PT010006 試験の安全性解析対象集団、PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団及び PT010008 試験の安全性解析対象集団において、ベースライン以降に新たに発現又は悪化した PCS に該当する心電図パラメータ値の発現割合は低く、治療群を通じて同程度であった（臨床的安全性 2.7.4.4.2.4 項参照）。それらのうち重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象として報告されたものはごく少数であった。これらの事象がみられた症例の叙述は、それぞれ PT010006 試験の治験総括報告書 11.6.2 項及び 11.6.3 項、並びに PT010008 試験の治験総括報告書 11.6.2 項に記載してある。PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団において、心電図に関連する重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.5.5.1.5 その他の安全性所見の評価

2.5.5.1.5.1 HPA 系機能の評価

PT010006 試験の治験総括報告書 5.1 項に記載したとおり、薬物動態サブスタディ（HPA 系サブスタディ集団 168 例）の症例サブセットにおいて、血清コルチゾールの経時的な測定により HPA 系機能評価を行った。

血清コルチゾールのグラフは 24 時間の測定期間を通して、予想されたとおりの日内変動を示し、各治療群のベースライン値と 24 週時点の値は概ね同様であった（臨床的安全性 2.7.4 図 6、図 7、図 8 及び図 9 参照）。

すべての治療群を通じてベースラインと 24 週間の治療終了時点との間で、血清コルチゾール幾何平均値にわずかな数値上の低下が認められた（臨床的安全性 2.7.4 表 77 参照）。

概して 0～24 時間平均血清コルチゾールのベースラインに対する幾何平均比は BGF MDI 群、GFF MDI 群及び非盲検投与の Symbicort TBH 群間で同程度であった（それぞれ 0.86、0.94 及び 0.94）。BGF MDI 群と ICS を含まない GFF MDI 群とを比較した場合の幾何平均比は 0.90（90% 信頼区間：0.80～1.02）であり、血清コルチゾールの AUC に及ぼす BGF MDI と GFF MDI の影響は同等であったことが示唆された。

一方、BFF MDI 群については 0～24 時間平均血清コルチゾールのベースライン値に対する幾何平均比は 0.73 であった。この結果は、本治療群の患者が少数であったことが影響している可能性が高く、そのために 0～24 時間平均血清コルチゾールのベースライン値に対する真の幾何平均比をあまり正確に推定できなかったと考えられる。BFF MDI 群は血清コルチゾールの平均ベースライン値が 211.83 nmol/L であり、BGF MDI 群、GFF MDI 群及び非盲検投与の Symbicort TBH 群（平均値：それぞれ 189.19、187.95 及び 182.08 nmol/L）と比較して著しく高かった。

2.5.5.1.5.2 BMD 評価

PT010008 試験では、主要評価項目として 52 週時点でのベースラインからの腰椎骨密度（BMD）の変化率を評価した。

52 週時点で、腰椎 BMD のベースラインからの変化率はわずかであり、治療群間で同様であった（範囲：-0.1～0.4%）。BGF MDI 及び BFF MDI の、GFF MDI に対する非劣性が評価され、両群の腰椎 BMD 変化は GFF MDI 群に対して非劣性であることが示された。具体的には、各治療群比較での 95%信頼区間の下限は、事前に規定した非劣性マージン（52 週時点で-2%）を上回っていた（BGF MDI 群 vs GFF MDI 群 [95%信頼区間]：-0.5% [-1.4～0.5%]、GFF MDI 群 vs BFF MDI 群：0.5% [-0.7～1.7%]）。さらに、BGF MDI 群及び BFF MDI 群の治療群間の差の最小二

乗平均及びその 95%信頼区間から、52 週時点におけるベースラインからの変化率は両群で同様であることが示された（0.0% [-1.1～1.2%]）（臨床的安全性 2.7.4 表 78 参照）。

52 週時点で、いずれかの群で腰椎 BMD の T スコア区分がベースライン時から悪化した被験者は少数であり、治療群間で同様であった。52 週時点で腰椎 BMD の T スコアが -2.5 以下に変化した被験者はいなかった（臨床的安全性 2.7.4 表 79 参照）。

大腿骨近位部 BMD の解析結果は主要評価項目の腰椎 BMD の結果と同様であった（臨床的安全性 2.7.4.4.4 項参照）。

2.5.5.1.5.3 眼科的評価

PT010008 試験では、主要評価項目として 52 週時点でのベースラインからの LOCS III P スコアの変化率を評価した。

52 週時点の LOCS III P スコアのベースラインからの変化率（最小二乗平均）は小さく、いずれの投与群でも同様であった（範囲：0～0.2%）。BGF MDI 群及び BFF MDI 群それぞれについて GFF MDI 群に対する非劣性が評価され、BGF MDI 群及び BFF MDI 群の LOCS III P スコアのベースラインからの変化率は GFF MDI 群に対して非劣性であることが示された。具体的には、群間差の 95%信頼区間が事前に規定した非劣性マージンの 0.5%を下回っていた（BGF MDI 群 vs GFF MDI 群 [95%信頼区間]：0.1% [0.0～0.2%]、GFF MDI 群 vs BFF MDI 群 [95%信頼区間]：0.0 [-0.1～0.1%]）。さらに、52 週時点の LOCS III スコアのベースラインからの変化率の最小二乗平均の差及び 95%CI は BGF MDI 群及び BFF MDI 群で同様であることが示された（0.1% [-0.0～0.3%]）（臨床的安全性 2.7.4 表 80 参照）。

いずれの投与群においても、第 52 週に LOCS III P スコアのグレードが 1.5 以上増加（クラス 3）した被験者は少数であった（範囲：0～7.2%）。52 週時点で LOCS III P スコアのグレードが 0.5 以上増加（クラス 1）及び 1.0 以上増加（クラス 2）したのは、29 例（11.4%）及び 20 例（7.9%）であった。ICS を含む治療群（BGF MDI 群及び BFF MDI 群）で LOCS III P スコアのグレードが 0.5 以上増加（クラス 1）した被験者の割合は、GFF MDI 群よりも高かった（14.4% vs 12.2% vs 7.4%）。さらに、52 週時点で LOCS III P スコアのグレードが 1.0 以上増加（クラス 2）した BGF MDI 群の被験者割合は、BFF MDI 群及び GFF MDI 群よりも高かった（10.8% vs 6.1% 及び 5.3%）。全体として、LOCS III P スコアのグレードが 0.5 以上増加（クラス 1）、1.0 以上増加（クラス 2）、1.5 以上増加（クラス 3）した被験者の割合は、28 週時点（7.1%、2.8%及び 1.1%）と比較して、52 週時点（11.4%、7.9%及び 4.7%）で高かった（臨床的安全性 2.7.4 表 64 参照）。

その他の評価項目である LOCS III 核混濁（NO）、核色調（NC）、皮質白内障（C）スコア、LogMAR 視力及び水平陥凹乳頭径比の結果は眼科的評価の主要評価項目と一貫性が認められた（臨床的安全性 2.7.4.4.5.2 項参照）。

2.5.5.2 薬物間相互作用及びその他の相互作用

BGF MDI の正式な薬物間相互作用試験は実施していない。

COPD 治療薬

BGF MDI と他の抗コリン薬及び／又は長時間作用性 β_2 刺激薬を含有する医薬品との併用について試験は実施していないので、この併用は推奨されない。

代謝相互作用

ホルモテロールは、治療上使用される濃度では CYP を阻害しない。グリコピロニウムは、治療上使用される濃度では CYP を阻害及び誘導しない。

ブデソニドの代謝には主として CYP3A4 が関与する。CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール、ケトコナゾール、HIV プロテアーゼ阻害薬、コビススタット含有製剤等）と併用投与すると、全身性副作用の発現リスクが増大すると予想される。短期間（1～2 週間）の併用であれば臨床的な重要性は限られているが、強力な CYP3A4 阻害剤を長期投与している場合はこの点を考慮すべきである。

薬物誘発性低カリウム血症

非カリウム保持性利尿薬等の併用薬により、投与初期に生じうる低カリウム血症が増強されるおそれがある。

β 遮断薬

β 遮断薬（点眼剤を含む）はホルモテロールの作用を減弱又は阻害する可能性がある。

その他の薬力学的相互作用

QTc 間隔を延長することが知られている薬剤により治療中の患者には、BGF MDI を慎重に投与すべきである。

2.5.5.3 特別な患者集団及び状況における安全性

2.5.5.3.1 妊娠時及び授乳時の使用

2.5.5.3.1.1 妊娠

BGF MDI の妊婦への投与に関する十分なデータは得られていない。

吸入ブデソニドについて得られている 2500 件以上の妊娠時の曝露データからは、ブデソニドの使用に伴う催奇形性リスクの増大は確認されていない。グリコピロニウムについては、ヒトを対象とする単回投与臨床試験でごく少量が胎盤関門を通過することが認められた。一方、妊婦へのホルモテロール又はグリコピロニウムの投与については、十分なデータは得られていない。

BGF MDI の動物を用いた生殖毒性試験は実施していない。ブデソニドはラット及びウサギで胚・胎児毒性を誘発することが明らかになっており、これはグルココルチコイドのクラスエフェクトである。ホルモテロールは、極めて高い用量／全身曝露量では着床後胚損失、出生時体重減少及び出生後早期の生存率低下をもたらしたが、グリコピロレートでは生殖に対する重大な影響は認められなかった。

妊娠中は、期待されるベネフィットが予測されるリスクを上回ると判断される場合に限って BGF MDI を投与すべきである。

2.5.5.3.1.2 授乳

臨床薬理試験では吸入投与したブデソニドが乳汁中に移行することが示されている。しかし、乳児の血液中にブデソニドは検出されなかった。薬物動態パラメータに基づくと、乳児における

2.5 臨床に関する概括評価

一般名：ブデソニド／グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物

ブデソニドの血漿中濃度は授乳中の母親の血漿中濃度の 0.17%未満と推定される。したがって授乳中の母親が治療量の BGF MDI の投与を受けている場合、その乳児にブデソニドに起因する影響が生じることはないと予測される（Fält 2007）。グリコピロニウム又はホルモテロールがヒトの乳汁中に移行するかどうかは明らかでない。なお、ラットでは、少量のホルモテロールが母動物の乳汁中で検出されている。ラットではグリコピロニウム及びホルモテロールが母動物の乳汁中に移行したことが確認されたと報告されている。

授乳中の女性には、当該女性に対する期待されるベネフィットが予測されるリスクを上回ると判断される場合に限って BGF MDI を投与すべきである。

2.5.5.3.2 自動車運転及び機械操作に対する影響

自動車運転や機械操作能に及ぼす影響に関する試験はこれまで実施していない。薬理学的プロファイルに基づくと、BGF MDI は自動車運転や機械操作能に対しほとんど又は全く影響を及ぼさないと予想される。

2.5.5.3.3 過量投与

PT010006 試験における過量投与とは、PT010006 試験の治験実施計画書 6.2 項（製品の説明）に記載したとおり、本試験で検討した用量レベルを超える用量が投与されて臨床徴候及び臨床症状が認められた場合と定義した（PT010006 試験の治験総括報告書 付録 12.1.1 参照）。本試験期間中に、過量投与の基準に該当した患者はいなかった。

BGF MDI の過量投与の管理に関するエビデンスは限られている。BGF MDI の過量投与が生じた場合、抗コリン作用及び／又は β_2 刺激作用による過度の徴候・症状が発現する可能性がある。これらのうち、高頻度に見られる徴候・症状としては、霧視、口内乾燥、悪心、筋痙縮、振戦、頭痛、動悸、収縮期高血圧が挙げられる。なお、ブデソニドの短期間の過量投与は、過剰な用量の投与であっても臨床的に問題になることはないと予想される。しかし、ブデソニドを過剰な用量で長期にわたり使用すると、グルココルチコイドによる全身作用が生じるおそれがある。

2.5.5.4 市販後安全性報告

本申請提出時点で、BGF MDI はまだいずれの国でも承認及び市販されていない。

2.5.5.5 日本人集団における安全性の概要

2.5.5.5.1 有害事象の評価

2.5.5.5.1.1 PT010006 試験

PT010006 試験の半数以上の日本人被験者（66.6%）で 1 件以上の有害事象が認められた。日本人集団における重篤な有害事象の発現割合は比較的低く（9.1%）、治験責任医師等により治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象の発現例は少数（1.2%）であった。投与中止に至った有害事象及び投与中止に至った重篤な有害事象の日本人集団における発現割合は低く、それぞれ 3.8%（範囲：2.9～4.3%）及び 2.4%（範囲：1.4～3.6%）であった。治験薬投与期間中に死亡した

日本人患者は少数であった（GFF MDI 群 1 例、BFF MDI 群 1 例）。日本人集団におけるこれら有害事象の各カテゴリー別の発現割合は、全体集団と概ね同様であった（臨床的安全性 2.7.4.2.2.1.1 項参照）。

日本人集団で発現割合の高かった有害事象は、基本語でみると、上咽頭炎（19.7%）、気管支炎（5.3%）、発声障害（5.0%）、筋痙縮（5.0%）、上気道感染（3.4%）及び上気道の炎症（3.1%）であった。これら以外の個々の有害事象の日本人集団における発現割合はいずれも 3% 以下であり、治療群間での差は小さかった。日本人集団と全体集団で有害事象の発現傾向は類似していた。BGF MDI 群における上咽頭炎及び筋痙縮の発現割合は、全体集団と比較して日本人集団で高かったが（上咽頭炎：20.9% vs 7.7%、筋痙縮：8.6% vs 3.3%）、両集団においてこれらの事象の発現割合は治療群を通して同程度であり、いずれの治療群においても全体集団と比較して日本人集団で高かった。日本人集団における上咽頭炎及び筋痙縮はいずれも軽度又は中等度であった。その他の有害事象に関して、日本人集団と全体集団とで発現割合に顕著な差は認められなかった（臨床的安全性 2.7.4.2.2.2.1 項参照）。

日本人集団で発現割合の高かった治験責任医師等により治験薬と関連ありと判断された有害事象は、発声障害（18 例、4.3%）であった。その他の治験薬と関連ありと判断された有害事象の日本人集団における発現割合はいずれも 2.0%未満であった。全体集団と同様に日本人集団でも治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現割合は低く、その傾向は全体集団と概ね同様であった（臨床的安全性 2.7.4.2.2.3.1 項参照）。

日本人集団でみられた重度の有害事象の発現割合は低かった（範囲：4.3～7.2%）。日本人集団で最も発現割合の高かった重度の有害事象（基本語）は慢性閉塞性肺疾患であり、その発現割合は治療群を通じて同程度であった（範囲：1.4～3.6%）。日本人集団における重度の有害事象の発現割合は全体集団と同様であった。日本人集団のいずれかの治療群で 2 例以上に認められたその他の重度の有害事象は、BGF MDI 群の 2 例に認められた肺炎のみであった。BGF MDI 群で認められた重度の肺炎 2 例のうち、判定委員会により判定された肺炎は 1 例であった（臨床的安全性 2.7.4.2.2.4.1 項参照）。

2.5.5.5.1.2 PT010007 試験

PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団の半数以上（82.7%）において 1 件以上の有害事象が認められた。ほとんどの被験者で認められた有害事象は軽度（46.4%）又は中等度（24.3%）であった。重度の有害事象は各群の 7.1～15.2%に認められ、GFF MDI 群で最も高かった。有害事象の大多数（82.0%）は治験責任医師等により治験薬と関連なしと判断された（治験薬と関連ありと判断された有害事象：18.0%）。重篤な有害事象は 18.3%に認められ、治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象の発現は少数（3.6%）であった。投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象は治療群間で同様であり、それらの発現割合はそれぞれ 7.7%（範囲：5.7～8.7%）及び 5.8%（範囲：4.3～8.7%）であった。治験薬投与期間中の総死亡例数は少なく（6 例 [1.4%]）、投与群間で概ね同様であった（範囲：0.7～2.2%）（臨床的安全性 2.7.4.2.2.1.2 項参照）。

有害事象の種類及び発現割合は、ICS の予測される有害事象である発声障害及び口腔カンジダ症が ICS 含む投与群で ICS 非投与群と比較して高かった点を除き、治療群間で概ね同程度であった。基本語では、上咽頭炎（32.3%）、気管支炎（9.9%）及び筋痙縮（7.5%）の報告が多かった。有害事象の発現割合は投与群間で概ね同様であり、有害事象発現率（1000 人・年あたり）も投与群間で同様であった。3 カ月ごと評価では、個々の有害事象の発現割合には投与群間及び経時的

な変動があるものの、個々の有害事象の種類や発現割合が投与時期や投与群で異なるというエビデンスは示されなかった（臨床的安全性 2.7.4.2.2.2.2 項参照）。

発現割合の高かった治験責任医師等により治験薬と関連ありと判断された有害事象は、発声障害（20 例、4.8%）であった。その他の治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現割合はいずれも 2.0%未満であった（臨床的安全性 2.7.4.2.2.3.2 項参照）。

重度の有害事象は 50 例（12.0%）から少なくとも 1 件認められた。基本語別でみると、最も高頻度に認められた重度の有害事象は慢性閉塞性肺疾患（範囲：2.9～8.0%）及び肺炎（範囲：0～3.6%）であった。他の重度の有害事象の発現割合及び種類は低く、治療群を通して同程度であった（臨床的安全性 2.7.4.2.2.4.2 項参照）。

2.5.5.5.2 死亡に至った有害事象の評価

2.5.5.5.2.1 PT010006 試験

PT010006 試験の日本人集団で死亡に至った有害事象が 2 例報告された（GFF MDI 群：心肺停止、BFF MDI 群：肺扁平上皮癌）。いずれも治験責任医師等により治験薬と関連なしと判断された。BGF MDI 群で死亡に至った有害事象は報告されなかった（臨床的安全性 2.7.4.2.2.5.1 項参照）。

2.5.5.5.2.2 PT010007 試験

PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団で認められた試験期間中に死亡に至った有害事象は全体でも少数であった。試験期間中に 6 例に 7 件の死亡に至った有害事象が報告され、その内訳は BGF MDI 群 3 例（2.2%）、GFF MDI 群 1 例（0.7%）、BFF MDI 群 1 例（1.4%）及び Symbicort TBH 群 1 例（1.4%）であった。死亡に至った有害事象は、いずれも治験薬投与中に報告され、いずれも治験薬との関連なしと判断された。

判定委員会に提出された死亡に至った有害事象について、治療群を通して、一定の傾向は認められなかった。判定委員会により 2 例（BGF MDI 群 [不整脈] 及び GFF MDI 群 [心肺停止] 各 1 例）は、心血管系の原因による死亡であることが確認された。呼吸器系の原因による死亡はなかった（臨床的安全性 2.7.4.2.2.5.2 項参照）。

2.5.5.5.3 重篤な有害事象の評価

2.5.5.5.3.1 PT010006 試験

PT010006 試験の日本人集団で発現割合の高かった重篤な有害事象は慢性閉塞性肺疾患（BGF MDI 群 4 例 [2.9%]、GFF MDI 群 5 例 [3.6%]、BFF MDI 群 2 例 [2.9%]、Symbicort TBH 群 1 例 [1.4%]）及び肺炎（BGF MDI 群 4 例 [2.9%]、その他の群 0 例）であった。その他の重篤な有害事象はすべて各治療群の 1 例又は 2 例にみとめられたのみであった。日本人集団における重篤な有害事象の発現割合及び種類は全体集団と概ね同様であった。

日本人集団で、治験責任医師等により治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象の発現割合は低かった（1.2%）。日本人集団では 5 例 4 件の重篤な有害事象が治験責任医師等により治験薬と関連ありと判断された（BGF MDI 群：細菌性肺炎 1 例、GFF MDI 群：慢性閉塞性肺疾患 2

例、不安定狭心症 1 例、冠動脈疾患 1 例）。日本人集団で 2 例以上にみられた治験薬と関連する重篤な有害事象は慢性閉塞性肺疾患のみであった（臨床的安全性 2.7.4.2.2.6.1 項参照）。

2.5.5.5.3.2 PT010007 試験

PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団において、全体で 76 例（18.3%）に重篤な有害事象が認められた。最も高頻度で認められた重篤な有害事象は、慢性閉塞性肺疾患（5.3%）、肺炎（3.4%）であり、その他の重篤な有害事象はいずれも、全体で 1%未満の発現であった。また、曝露期間で調整した重篤な有害事象の発現率は、重篤な有害事象の発現割合と同様の傾向が認められた（臨床的安全性 2.7.4.2.2.6.2 項参照）。

2.5.5.5.4 投与中止に至った有害事象の評価

2.5.5.5.4.1 PT010006 試験

PT010006 試験の日本人集団で投与中止に至った有害事象は 16 例（3.8%）に認められた。基本語別にみると、最も発現割合の高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は慢性閉塞性肺疾患であり（BGF MDI 群 2 例 [1.4%]、GFF MDI 群各 2 例 [1.4%]、その他の群 0 例）、日本人患者の 2 例以上でみられた治験薬の投与中止に至った有害事象は慢性閉塞性肺疾患のみであった。また、BGF MDI 群の日本人患者 1 例は、血中アルカリホスファターゼ増加により治験薬の投与中止に至った。当該事象は治験責任医師等により治験薬と関連ありと判断された。本症例は当該事象に加え、投与中止に至った有害事象として血中ビリルビン増加（非重篤、軽度、関連なし）も発現していたが、関連する既往歴はなかった。日本人集団における投与中止に至った有害事象の発現割合は全体集団と概ね同程度であった（臨床的安全性 2.7.4.2.2.7.1 項参照）。

2.5.5.5.4.2 PT010007 試験

PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団において、有害事象による治験薬の投与中止に至った有害事象は 32 例（7.7%）に認められた。比較的発現頻度が高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は、慢性閉塞性肺疾患（範囲：0～3.6%）及び肺炎（範囲：0～1.4%）であった。慢性閉塞性肺疾患及び肺炎以外に 2 例以上で報告された治験薬投与中止に至った有害事象はなかった（臨床的安全性 2.7.4.2.2.7.2 項参照）。

2.5.5.5.5 注目すべき有害事象の評価

2.5.5.5.5.1 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象は、ICS、LAMA 及び LABA の薬理学的に予測可能な作用に基づいて定義した（全一覧表については PT010006 試験の治験総括報告書 付録 12.1.9 及び PT010007 試験の治験総括報告書 付録 12.1.9 参照）。

PT010006 試験

PT010006 試験の日本人集団で発現割合の高かった注目すべき有害事象は、基本語別にみて、気管支炎（5.0%）、発声障害（5.0%）及び肺炎（1.9%）であった。日本人集団において口腔カンジダ症、食道カンジダ症及び白内障の発現割合は、治療群を通して概ね同様であった。発声障害

及び気管支炎は BFF MDI 群でそれぞれ 11.4%及び 10.0%であり、他の治療群と比較して高かった（発声障害：範囲 0.7～6.5%、気管支炎：4.3%）。日本人集団で認められた気管支炎及び発声障害はすべて非重篤であったが、肺炎の 4 例（いずれも BGF MDI 群）は重篤であった。日本人集団の BGF MDI 群において発声障害及び肺炎の発現割合が全体集団と比較してやや高かった（3.1% vs 6.5%及び 1.9% vs 4.3%）。その他の注目すべき有害事象において日本人集団と全体集団で大きな差は認められなかった。日本人集団において気管支痙攣は報告されなかった（臨床的安全性 2.7.4.2.2.8.1 項参照）。

PT010007 試験

PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団において、比較的発現頻度が高かった注目すべき有害事象は、気管支炎（41 例、9.9%）、肺炎（27 例、6.5%）及び発声障害（23 例、5.5%）であった。肺炎の発現割合の範囲は 3.6～10.1%で、BGF MDI 群で高かった。発声障害の発現割合の範囲は 0.7～12.9%で、BFF MDI 群で高かった。また、口腔カンジダ症は ICS を含む治療群（範囲：3.6～4.3%）で、ICS を含まない治療群（GFF MDI 群 0%）と比較して高かった（臨床的安全性 2.7.4.2.2.8.1 項参照）。

2.5.5.5.5.2 新生物

PT010006 試験

PT010006 試験の日本人集団において発現割合の高かった新生物は、基本語別にみて、結腸癌 2 例（BGF MDI 群 1 例 [0.7%]、GFF MDI 群 1 例 [0.7%]、その他の群 0 例）であった。いずれの治療群でも、結腸癌以外に 2 例以上報告された基本語はなかった。治療群を通して、新生物の種類及び発現割合に一定の傾向は認められなかった。全体として、曝露量で調整した新生物の発現率は低かった（60.3 件／1000 人・年）。新生物の発現割合に日本人集団と全体集団で特段の差は認められなかった（臨床的安全性 2.7.4.2.2.8.2 項参照）。

PT010007 試験

PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団において、最も高頻度に認められた新生物（基本語）は結腸癌（BGF MDI 群 1 例 [0.7%] 及び GFF MDI 群 1 例 [0.7%]）であった。いずれの治療群も 2 例以上報告された基本語はなかった。いずれの種類の新生物も発現割合は低く（3.4%）、投与群間で同程度（範囲：2.2～5.6%）であり、治療群を通して、新生物の種類や発現割合に特定の傾向は認められなかった。曝露量で調整した新生物の発現率も、低い傾向であった（41.5 件／1000 人・年）（臨床的安全性 2.7.4.2.2.8.2 項参照）。

2.5.5.5.5.3 MACE

COPD 患者にみられる心血管系疾患の有病率を考慮し、判定委員会の手順書で事前に定めた判定基準に従い MACE について評価した（PT010006 試験の治験総括報告書 5.5.2.1 項及び PT010007 試験の治験総括報告書 5.5.1.1 項参照）。判定委員会は重篤な CCV イベントを評価し、MACE に該当するか判断した。

PT010006 試験

PT010006 試験の日本人集団において、合計 5 例（1.2%）に認められた 5 件のイベントが判定委員会に提出され、このうち 3 例（0.7%）3 件が MACE と判定された。MACE と判定された事象は非致死的な心筋梗塞（Symbicort TBH 群 2 例 [2.9%]）、心血管死（GFF MDI 群 1 例 [0.7%]）であった。日本人集団の BGF MDI 群において MACE と判定された症例はなかった。

曝露量で調整した MACE の発現率は全体で低かった（16.4 件／1000 人・年）。日本人集団と全体集団で MACE の発現割合に特段の差は認められなかった（臨床的安全性 2.7.4.2.2.8.3 項参照）。

PT010007 試験

PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団の計 11 例（2.6%）において認められた 11 件の重篤な心血管・脳血管イベントが判定委員会に提出され、このうち 4 例（1.0%）において認められた 4 件が MACE と判定された。MACE と判定された事象は、非致死性心筋梗塞及び心血管死（各 2 例 [0.5%]）であった。MACE と判定された各事象の発現割合は低く、治療群間で同様であった（範囲：0～2.9%）であった（臨床的安全性 2.7.4.2.2.8.3 項参照）。

2.5.5.5.4 肺炎事象

医師が報告したすべての肺炎をさらに詳細に評価するため、肺炎に関連すると考えられるすべての有害事象及び重篤な有害事象（基本語）について判定を行った（詳細は PT010006 試験の治験総括報告書 5.5.2.1 項及び PT010007 試験の治験総括報告書の「注目すべき有害事象」の項参照）。

PT010006 試験

PT010006 試験の日本人集団において、11 例（2.6%）から報告された 11 件の事象が判定委員会に提出され、8 例（1.9%）が判定委員会により肺炎事象と判定された。このうち 7 例（5.0%）が BGF MDI 群で、その他の治療群で肺炎事象と判定された事象の発現割合は 0～0.7%であった。判定委員会により肺炎事象と判定された BGF MDI 群の 7 例のうち、治験責任医師等により治験薬と関連ありと判断されたのは 1 例のみであった。全体集団では肺炎事象と判定された事象の発現割合は低く、治療群を通して同様であった。曝露量で調整した BGF MDI 群の肺炎事象の発現率（判定委員会により判定された事象）は、全体集団では 43.3 件／1000 人・年に対し、日本人集団では 113.0 件／1000 人・年であった（臨床的安全性 2.7.4.2.2.8.4 項参照）。

PT010007 試験

PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団の計 34 例（8.2%）において認められた 35 件の肺炎に関連すると考えられる事象（基本語）が判定委員会に提出され、24 例（5.8%）が肺炎事象と判定された。肺炎事象と判定された患者の割合は、投与群を通じて 2.9～9.4%の範囲であり、BGF MDI 群で最も高かった。しかしながら、BGF MDI 群において肺炎事象と判定された被験者数は全期間で少数であり、最初の 24 週（7 例）と 24 週以降（6 例）における発現割合は同程度であった。BGF MDI 群において肺炎事象と判定された 13 件のうち、治験薬と関連ありと判断された事象は 2 件のみであった（臨床的安全性 2.7.4.2.2.8.4 項参照）。

2.5.5.5.6 長期投与時の安全性の評価

BGF MDI、GFF MDI 及び BFF MDI を中等症から最重症の日本人 COPD 患者に投与したときの安全性プロファイルは、PT010007 試験の 52 週間を通して、良好であった。

PT010006 試験及び PT010007 試験の日本人患者において、注目すべき事象の肺炎が BGF MDI 群で高い傾向が認められた。PT010007 試験の日本人安全性解析対象集団において、判定委員会により肺炎事象と判定された事象の発現は 2.9～9.4%の範囲で、BGF MDI 群で最も高かった。しかしながら、BGF MDI 群の 24 週までと 24 週以降で肺炎と判定された事象はそれぞれ、7 例及び 6 例と試験の前半と後半で同様であり、例数も少数であった。このことから、BGF MDI の長期投与により、肺炎の発現率は増大しないと考えられる。

また、PT010007 試験の 52 週間を通して、因果関係ありと判断された肺炎事象は BGF MDI 群 2 例、BFF MDI 群 1 例、GFF MDI 群 2 例、Symbicort TBH 群 1 例であり、治療群間に特段の差は認められなかった。

以上より、日本人の長期投与においても、新たな安全性シグナルや懸念は認められず、BGF MDI の安全性プロファイルは、個々の確立された成分と同様であった。

2.5.5.6 安全性の結論

中心的な臨床開発プログラム（すなわち PT010006 試験）の安全性に関する結果から、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 1 日 2 回投与は、中等症から最重症の COPD 患者に対して良好な忍容性を示すことが確認された。BGF MDI の安全性及び忍容性プロファイルは、GFF MDI 及び既に安全性プロファイルが確立されている Symbicort TBH のプロファイルと同様であった。

本試験における全般的な有害事象の発現頻度は治療群を通じて同様であり、個々の有害事象（基本語）の発現頻度は概ね低く、治療群を通じて同程度であった。全体で高頻度に報告された有害事象は上咽頭炎、上気道感染、慢性閉塞性肺疾患であった。本試験で報告された有害事象のほとんどは重症度が軽度から中等度であった。

PT010006 試験では 12 例の死亡に至った有害事象が報告された。BGF MDI 群では 6 例が死亡した（心血管系の原因 2 例、癌による死亡 2 例、それ以外の原因 2 例〔煙の吸引及び敗血症〕）。これら 6 例の有害事象はいずれも治験責任医師等により治験薬と関連なしと判断された。GFF MDI 群では 3 例が死亡した（呼吸器系の原因 2 例、心血管系の原因 1 例）。呼吸器系の原因と確定された 2 例の死亡は、治験責任医師等により治験薬と関連ありと判断され、心血管系の原因と確定された 1 例は治験責任医師等により治験薬と関連なしと判断された。BFF MDI 群では 2 例が死亡し、両例とも悪性腫瘍が原因と確定され、治験責任医師等により治験薬と関連なしと判断された。非盲検の Symbicort TBH 群では 1 例が死亡し、呼吸器系の原因と確定され、治験責任医師等により治験薬と関連なしと判断された。したがって、BGF MDI 群では死亡例が他の治療群に比較し数値的に多かったものの、同群で死亡に至った有害事象 6 件のうち 4 件は明らかに治験薬との関連はなく、偶発的な事象と考えられた。死亡の原因は対象患者の年齢や一般的な医学的状態から予測されないものはなかった（2.5.5.1.3.2項）。

重篤な有害事象の発現頻度及び種類は治療群を通じて類似していた。予想されたとおり、最も高頻度に報告された重篤な有害事象は慢性閉塞性肺疾患であった。さらに、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度及び種類も治療群を通じて類似していた。最も高頻度に認められた投与中止に至った有害事象は慢性閉塞性肺疾患、次いで呼吸困難、発声障害、肺炎、筋痙縮、敗血症、心房細動であった。これら以外の投与中止に至った有害事象はすべて、いずれの治療群も 2 例以下の報告であった。

注目すべき有害事象の発現頻度は全体で低く、治療群を通じて同程度であった。比較的高い頻度に認められた注目すべき有害事象（基本語）は気管支炎、発声障害、高血圧であった。そのうち気管支炎及び高血圧の発現頻度は治療群を通じて概ね同程度であったが、発声障害の発現頻度は Symbicort TBH 群及び GFF MDI 群と比較して BFF MDI 群及び BGF MDI 群で高かった。

本試験では肺炎事象について判定委員会による判定を行ったが、肺炎事象の発現頻度は低く、治療群を通じて同程度であった。重要な点として、COPD での ICS 使用に関係する可能性がある肺炎の発現頻度が BGF MDI 群と GFF MDI 群で同程度であったことが注目される。

BGF MDI 群の血液学的検査値、血液生化学検査値、腎機能検査値（eGFR）、尿検査値において臨床的に意味のある経時的変化はなかった。試験期間中に臨床検査値がグレード 3 又はグレード 4 に変化した患者はごくわずかであった。PCS に該当する臨床検査値（グルコース及びカリウムを含む）の発現頻度は概して低く、治療群を通じて同程度であった。バイタルサイン（心拍数、収縮期及び拡張期血圧）及び心電図パラメータ（QTcF、PR、QRS 間隔延長）に、BGF MDI に関連した明らかな影響は認められなかった。

一部の患者において HPA 系機能に対する影響をベースライン及び第 24 週に 24 時間血清コルチゾールを測定し評価した。いずれの治療群もベースラインから 24 週間の投与期間終了時点まで、血清コルチゾールの幾何平均値に数値的なわずかな低下が認められ、その程度は BGF MDI 群、GFF MDI 群及び非盲検の Symbicort TBH 群で同程度であった。また、ICS を含まない GFF MDI 群と BGF MDI 群の幾何平均の比は 0.90（90%信頼区間：0.80～1.02）であり、血清コルチゾール AUC に対する BGF MDI および GFF MDI の効果が同程度であることを示す結果であった。BFF MDI 群では低下の程度が比較的大きかった。その理由は、BFF MDI 群の患者が少数であったことで 0～24 時間平均血清コルチゾールのベースライン値に対する真の幾何平均比の推定精度が落ちたためと考えられた。ベースラインのコルチゾール値も BGF MDI 群、GFF MDI 群、非盲検の Symbicort TBH 群と比較して BFF MDI 群で高かった。

日本人集団における安全性

日本人集団において、いずれの治療群も良好な忍容性を示し、また他の治療群と比較して BGF MDI 群において新たな又は予期しない安全性所見は認められなかった。

日本人集団で発現頻度が高かった有害事象は上咽頭炎（19.7%）、気管支炎（5.3%）、発声障害（5.0%）、筋痙縮（5.0%）、上気道感染（3.4%）、上気道の炎症（3.1%）であった。重篤な有害事象は日本人集団の 9.1%に発現し、最も発現頻度の高かった重篤な有害事象は慢性閉塞性肺疾患であった（2.9%）。その他の重篤な有害事象はすべて治療群あたり 2 例以下であった。日本人集団における重篤な有害事象の発現頻度及び種類は全体集団と概ね同様であった。

日本人集団では、GFF MDI 群及び BFF MDI 群の各 1 例、計 2 例に治験薬投与中に死亡に至った有害事象が認められ（それぞれ心肺停止及び肺癌）、いずれも治験責任医師等により治験薬と関連なしと判断された。BGF MDI 群では死亡に至った有害事象が認められなかった。

日本人集団で投与中止に至った有害事象の発現頻度は低く（3.8%）、治療群を通じて同程度であった。最も発現頻度の高かった投与中止に至った有害事象は慢性閉塞性肺疾患であった（1.0%）。日本人集団で投与中止に至った有害事象の発現割合及び種類は、全体集団と概ね同様であった。

新生物及び判定委員会に MACE と判定された事象の発現割合は低く、日本人集団と全体集団で概ね同程度であった。日本人集団において、BGF MDI 群で 7 例（5.0%）の肺炎事象（判定委員会による判定）が認められ、そのうち治験責任医師等により治験薬と関連ありと判断されたのは 1 例のみであった。その他の治療群における肺炎事象の発現割合は 0～0.7%であった。これに対し全体集団では、判定委員会により肺炎事象と判定された事象の発現割合がいずれの治療群でも低く、全治療群で同程度であった（範囲：1.3～1.9%）。

長期投与時の安全性

日本人患者を対象とした PT010007 試験及び米国で実施された PT010008 試験において、中等症から最重症の日本人及び米国人 COPD 患者に対して BGF MDI を 52 週長期投与したときの安全性に関する新たな懸念は示されなかった。PT010006 試験を含めた第 III 相試験を通じて、3 剤配合剤である BGF MDI において確認された安全性に関するリスクは、2 剤配合剤である GFF MDI、

BFF MDI 及び安全性プロファイルが確立されている Symbicort TBH と同様であった。また、有害事象及び重篤な有害事象の 24 週前後での発現割合の比較から、BGF MDI 投与による有害な効果が経時的に累積する傾向は認められなかった。PT010008 試験の結果から、52 週間投与したときの BMD 及び LOCS III の評価において、BGF MDI は GFF MDI に対して非劣性であることが示された。

日本人患者を対象とした PT010007 試験の BGF MDI 群において肺炎事象として判定された 13 例 (9.4%) 中、24 週以降に発現した例数は 6 例 (4.3%) と、24 週以前に発現した例数 (7 例、5.0%) と同程度であり、投与期間が長くなるに従い肺炎リスクが上昇する傾向はみられなかった。また、肺炎事象として判定された 13 例のうち治験責任医師等により治験薬と関連ありと判断された例数は 2 例 (24 週以前と以降に各 1 例) であった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 COPD 治療における BGF MDI のベネフィット

PT010006 試験では、COPD 患者を対象に十分な症例数の頑健な肺機能データを集積し、3 剤配合剤である BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 1 日 2 回投与のベネフィットを 2 剤配合剤である GFF MDI 14.4/9.6 μg 1 日 2 回投与及び BFF MDI 320/9.6 μg 1 日 2 回投与との比較により評価した。

- BGF MDI 群は、GFF MDI 群と比較して、主要評価項目である第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの最小二乗 (LS) 平均変化量で統計学的に有意な改善を示し (20 mL、 $p=0.0424$)、本試験における BGF MDI 群の肺機能に対する効果にブデソニドが寄与していることが確認された。
- BGF MDI 群は、BFF MDI 群と比較して、第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV_1 のベースラインからの変化量、 $\text{FEV}_1 \text{ AUC}_{0-4}$ 及びピーク FEV_1 において統計学的に有意な改善を示し (それぞれ 77 mL [$p<0.0001$]、117 mL [$p<0.0001$]、120 mL [$p<0.0001$])、BGF MDI の肺機能に対する効果にグリコピロニウムが寄与していることが確認された。
- BGF MDI 群は GFF MDI 群と比較して中等度又は重度の COPD 増悪率が名目上有意に低く (増悪率比 : 0.48 [$p<0.0001$] 52%低下)、BGF MDI の COPD 増悪に対する効果にブデソニドが寄与していることが確認された。また、BGF MDI 群は BFF MDI 群及び Symbicort TBH 群と比較して中等度又は重度の COPD 増悪率が数値上低く (増悪率比 : それぞれ 0.82 [$p=0.2792$] 18%の低下及び 0.83 [$p=0.3120$] 17%の低下)、BGF MDI の COPD 増悪に対する効果にグリコピロニウムが寄与していることが確認された。
- すべての治療群において、症状に関する評価項目 (SGRQ 総スコア、TDI Focal スコア、レスキュー薬としての Ventolin HFA 使用回数、CID までの期間) に数値的な改善が認められ、その改善の程度は BFF MDI 群及び GFF MDI 群と比較して BGF MDI 群で大きく、BGF MDI 群が肺機能に関する評価項目で比較対照薬を上回る効果を示した点と一致している。
- BGF MDI 320/14.4/9.6 μg は COPD に対し有効性に関するベネフィットをもたらす一方で、2 剤配合剤の GFF MDI 14.4/9.6 μg 及び BFF MDI 320/9.6 μg 、Symbicort TBH、あるいはその単剤成分であるブデソニド、グリコピロニウム及びホルモテロールフマル酸塩のすでに知られている安全性プロファイルと比較して、BGF MDI 320/14.4/9.6 μg の投与により安全上の懸念が高まることはなかった。

- サブグループ解析の結果から、BGF MDI の使用に制限を設けるべき集団は特定されなかった。

52 週間の長期投与を行った PT010007 試験及び PT010008 試験において、BGF MDI の長期投与時の有効性を評価した。

- PT010007 試験において、BGF MDI 群、GFF MDI 群、BFF MDI 群及び Symbicort TBH 群のいずれにおいても 52 週間にわたる朝の投与前トラフ FEV₁ のベースラインからの調整済み平均変化量に改善が認められ、その改善は BGF MDI 群で最も大きく、この傾向は 52 週間の投与期間を通して維持された。
- PT010008 試験において、BGF MDI 群は中等度又は重度の COPD 増悪の初回発現までの期間について、BFF MDI 群と比較して 52 週間の大部分の投与期間で優れた効果を示し、また、GFF MDI 群と比較して 52 週間の全ての投与期間で優れた効果を示した（臨床的有效性 2.7.3.3.2.3.2 項参照）。

作用が相互補完的な 3 クラスの薬剤、すなわち ICS/LAMA/LABA による「3 剤療法」は、2 剤療法（ICS/LABA 又は LAMA/LABA 等）に比べ、さらなる効果をもたらすと考えられる（GOLD 2017）。例えば、ICS と LABA を併用すると、それぞれの単剤療法と比較して中等症から最重症の COPD 患者で肺機能及び健康状態がより改善し、増悪が減少する（GOLD 2017）。公表文献では、LABA と LAMA が作用機序を補完しあうことにより、単剤療法に比べ COPD 患者の気管支拡張状態が有意に改善されることが報告されている（van Noord 2005、van Noord 2006、Vogelmeier 2008）。

臨床開発プログラム全般から、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg は中等症から最重症の COPD 患者集団で COPD 管理のための維持治療薬として有効であるとの頑健なエビデンスが得られている。3 剤併用療法が GFF MDI 及び BFF MDI による 2 剤併用療法のいずれと比較しても、肺機能、症状及び増悪の改善という点でより有効であるとのエビデンスも得られている。BGF MDI が利用可能となることで、COPD 患者にとって治療の選択肢が広がり、大きな進歩がもたされる。

共懸濁技術を用いた配合剤である BGF MDI を医療従事者及び患者が慣れ親しんでいる吸入器である加圧式 MDI を使用して開発することにより、患者が用いる吸入薬（維持療法薬及びレスキュー薬）を同一タイプの吸入器に統一することが可能となる。これによって、患者への吸入指導が容易になり、それまで患者が受けていた治療とある程度の連続性を持たせることが可能となる。また、異なる吸入器を使用することによる間違いを減らし（Bosnic-Anticevich 2017、Dolovich 2005）、COPD 患者にとって重要な治療の選択肢を提供することが可能となる。加えて、現時点で COPD 患者の多くがブデソニド及びホルモテロールフマル酸塩を含有する ICS/LABA を投与されていることから、BGF MDI を利用できるようになれば、これらの患者が ICS 又は LABA あるいはその両者を変更することなく、BGF MDI に切り替えることが可能になる。

PT010006 試験では COPD 増悪歴を有することを被験者の組入れ基準としなかったため、多くの被験者（74.4%）に増悪歴がなく、大多数の被験者（87.8%）が GOLD 分類のカテゴリー B に相当した。GOLD 2017 治療ガイドラインの現在の規定では、3 剤療法は頻繁な又は重度の増悪の既往がある症候性の患者に対するステップアップ治療として推奨されている。しかし、PT010006 試験の結果から、増悪歴の有無にかかわらず増悪を抑制することに有効であることが明らかになった。肺機能で統計学的に有意な改善が認められたことと考えあわせると、PT010006 試験の結果から、COPD 増悪歴又は COPD 増悪の発現リスクがある患者も含め、幅広い重症度（中等症、重症、及び最重症）並びに GOLD 分類（カテゴリー B 及び D）の患者にわたり、3 剤配合剤が 2 種類の 2 剤配合剤のいずれと比較しても臨床的にベネフィットを有することが示された。

日本人集団における BGF MDI のベネフィット

日本人集団での評価においても、BGF MDI 群は GFF MDI 群及び BFF MDI 群と比較して、主要評価項目である第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV₁ のベースラインからの変化量に改善を示した（群間差 [95%信頼区間]：それぞれ 37 mL [3～72 mL] 及び 67 mL [25～109 mL]）。副次的評価項目である全 24 週の朝の投与前トラフ FEV₁ のベースラインからの変化量においても、BGF MDI 群は GFF MDI 群及び BFF MDI 群と比較して改善を示した（群間差 [95%信頼区間]：それぞれ 34 mL [2～66 mL] 及び 62 mL [23～101 mL]）。また、PT010007 試験の結果から、52 週間の長期にわたってその効果が維持されることが示された。

日本人集団における中等度又は重度の COPD 増悪率の結果は、全体集団での結果と一致し、BGF MDI 群での増悪率は GFF MDI 群と比較して名目上有意に低かった。

日本人集団における主要評価項目及び副次的評価項目の結果は、全体集団における結果と概ね一致しており、全体集団で認められた 2 剤配合剤と比較したときの BGF MDI のベネフィットは日本人集団においても同様に認められることが期待される。

2.5.6.2 COPD 治療における BGF MDI のリスク

第 III 相プログラムにおいて BGF MDI による 3 剤配合剤療法で特定されたリスクは、GFF MDI、BFF MDI 及び Symbicort TBH による 2 剤配合療法で認められているリスクと類似していた（2.5.5.6項）。

PT010006 試験における全般的な有害事象の発現頻度は治療群を通じて同様であり、個々の有害事象の発現頻度は概ね低く、治療群を通じて同程度であった。全体で高頻度に報告された有害事象は上咽頭炎、上気道感染、慢性閉塞性肺疾患であった。PT010006 試験の 12 例において報告された死亡に至った有害事象のうち、6 例は BGF MDI 群であったが、いずれも治験責任医師等により治験薬との関連性を否定された。重篤な有害事象の発現頻度及び種類は治療群を通じて類似していた。注目すべき有害事象の発現頻度は全体で低く、治療群を通じて同程度であった。比較的高い頻度に認められた注目すべき有害事象は気管支炎、発声障害、高血圧であった。本試験では肺炎事象について判定委員会による判定を行ったが、肺炎事象の発現頻度は低く、治療群を通じて同程度であった。

PT010007 試験及び PT010008 試験での 52 週間の長期投与において、PT010006 試験での 24 週間の結果と比較して、長期投与によるリスクの上昇及び安全性シグナルを示す結果は得られなかった。

BGF MDI の投与結果から、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 1 日 2 回のベネフィット・リスク・プロファイルに悪影響を及ぼす、又はリスク最小化計画の実施が必要になるような新たな安全性シグナル又は安全上の問題は特定されなかった（2.5.3.1.2.5項及び2.5.3.1.2.6項）。

日本人集団における BGF MDI のリスク

PT010006 試験の日本人の中等症から最重症の COPD 患者において、BGF MDI、GFF MDI 及び BFF MDI による治療は概して良好な忍容性を示した。予期しない新たな安全性に関する所見はみられなかった。また、PT010007 試験における 52 週間の長期投与の結果から、長期投与での良好な忍容性が確認された。なお、PT010006 試験を含む PT010007 試験の日本人集団において BGF MDI 群の 13 例（9.4%）に肺炎事象（判定委員会による判定）が認められたが、そのうち治験責任医師等により治験薬と関連ありと判断されたのは 2 例のみであった。また、BGF MDI 群にお

いて 24 週以前と比較して 24 週以降に発現割合が増加する傾向はみられなかった。その他の治療群における肺炎事象の発現割合は 2.9～5.7%であった。

2.5.6.3 ベネフィット・リスク評価

臨床開発プログラム全体から、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 1 日 2 回投与は中等症から最重症の COPD 患者の長期維持治療薬として有効であることが確認された。この治療の忍容性は良好で有害事象の発現頻度は低く、予期しない安全性所見もなかった。以上の結果は、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 1 日 2 回投与が COPD 患者の治療に良好なベネフィット・リスク プロファイルを有することを裏付けている。

日本人集団におけるベネフィット・リスク評価

日本人の中等症から最重症の COPD 患者においても、全体集団と同様に BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 1 日 2 回投与は肺機能及び症状を改善し、COPD 増悪を減少させ、QOL を向上することが示された。また、日本人の中等症から最重症の COPD 患者において BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 1 日 2 回投与は良好な忍容性を示した。日本人集団におけるこれらの有効性及び安全性の結果から、BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 1 日 2 回投与は、日本人の中等症から最重症の COPD 患者に対して良好なベネフィット・リスク プロファイルを有すると考えられる。

2.5.7 参考文献

American Lung Association 2017

American Lung Association. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) fact sheet; 2013. Available from: <http://www.lung.org/lung-disease/copd/resources/facts-figures/COPD-Fact-Sheet.html>.

Bosnic-Anticevich 2017

Bosnic-Anticevich, S, Chrystyn, H, Costello, RW, Dolovich MB, Fletcher MJ, Lavorini F, et al. The use of multiple respiratory inhalers requiring different inhalation techniques has an adverse effect on COPD outcomes. *Int J COPD*. 2017;12:59-71.

Celli 2004

Celli BR, MacNee W, Agusti A, Anzueto A, Berg B, Buist AS, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23(6):932-46.

Chen 2018

Chen N, Cui D, Wang Q, Wen Z, Finkelman RD, Welty D. In vitro drug-drug interactions of budesonide: inhibition and induction of transporters and cytochrome P450 enzymes. *Xenobiotica*. 2018 Jun;48(6):637-646.

Chrystyn 2014

Chrystyn H, Small M, Milligan G, Higgins V, Gil EG, Estruch J. Impact of patients' satisfaction with their inhalers on treatment compliance and health status in COPD. *Respir Med*. 2014;108(2):358-65.

Dolovich 2005

Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, Anderson P, Dhand R, Rau JL, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest*. 2005;127(1):335-71.

EMA 2012

EMA Committee for Medicinal Products for Human Use Guidance, Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

EMA/CHMP/483572/2012.

FDA 2007

FDA (Draft) Guidance for Industry: Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Developing drugs for treatment. November 2007.

Fält 2007

Fält A, Bengtsson T, Kennedy BM, Gyllenberg A, Lindberg B, Thorsson L, et al. Exposure of infants to budesonide through breast milk of asthmatic mothers. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(4):798-802.

Fukuchi 2004

Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, Adachi M, Nagai A, Kuriyama T, et al: COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology* 2004; 9: 458-65.

GOLD 2017

GOLD. (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. 2017. Available online at: <http://www.goldcopd.org>.

Halbert 2003

Halbert RJ, Isonaka S, George D, Iqbal A. Interpreting COPD prevalence estimates: what is the true burden of disease? *Chest*. 2003;123(5):1684-92.

Halbert 2006

Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2006;28(3):523-32.

Hochberg 1988

Hochberg Y. A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. *Biometrika*. 1988;75(4):800-2.

ICH E9 1998

ICH. ICH Topic E9: Statistical Principles for Clinical Trials. September 1998.

JRS 2013

COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン第4版. 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第4版作成委員会編集東京:メディカルレビュー社; 2013.

JRS 2018

COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン第5版. 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第5版作成委員会編集東京:メディカルレビュー社; 2018.

Kempsford 2014

Kempsford R, Allen A, Kelly K, Saggu P, Crim C. A repeat-dose thorough QT study of inhaled fluticasone furoate/vilanterol combination in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Mar;77(3):466-79.

Lipson 2018

Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-daily single inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018;378(18):1671-80

Molimard 2015

Molimard M, Colthorpe P. Inhaler devices for chronic obstructive pulmonary disease: insights from patients and healthcare practitioners. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2015;28(3):219-28.

Melani 2011

Melani, AS, Bonavia, M, Cilenti, V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med*. 2011;105(6):930-38.

Murray 1997

Murray CJ, Lopez, AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349(9064): 1498-504.

Myrdal 2014

Myrdal PB, Sheth P, Stein SW. Advances in metered dose inhaler technology: formulation development. *AAPS PharmSciTech*. 2014;15(2):434-55.

Papi 2018

Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018; 391(10125):1076-84.

Price 2011

Price D, Roche, N, Virchow, JC, Burden A, Ali M, Chisholm A, et al. Device type and real-world effectiveness of asthma combination therapy: an observational study. *Respir Med*. 2011;105(10):1457-66.

Sarkar 1997

Sarkar SK, Chang CK. The Simes method for multiple hypothesis testing with positively dependent test statistics. *J Am Statist Assoc*. 1997;92:1601-08.

Sarkar 2008

Sarkar SK. On the Simes inequality and its generalization. *Institute of Mathematical Statistics*. 2008; 231–42.

Singh 2016

Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10048):963-73.

Stein 2014

Stein SW, Sheth P, Hodson PD, Myrdal PB. Advances in metered dose inhaler technology: hardware development. *AAPS PharmSciTech*. 2014;15(2):326-38.

van Noord 2005

van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, Verhaert J, Disse B, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in subjects with COPD. *Eur Respir J*. 2005;26(2):214–22.

2.5 臨床に関する概括評価

一般名：ブデソニド／グリコピロニウム臭化物／ホルモテロールフマル酸塩水和物

van Noord 2006

van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Verhaert J, Smeets JJ, Mueller A, et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest*. 2006;129(3):509-17.

Vestbo 2017

Vestbo J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;13;389(10082):1919-29.

Vogelmeier 2008

Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, Gans SJ, Stenglein S, Thirlwell J. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: A 6-month study. *Respir Med*. 2008;102(11):1511-20.

WHO 2016

WHO. Chronic Obstructive pulmonary disease (COPD); 2016. Available from: <http://www.who.int/respiratory/copd/en/#content>.

平成 27 年（2015）人口動態統計（確定数）の概況

厚生労働省. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei15/>